

POSITION PAPER SIMIT: LA  
TERAPIA ANTIMICROBICA  
PARENTERALE DOMICILIARE  
(OPAT)

## INDICE

1. [Introduzione](#)
2. [Modelli organizzativi](#)
  - 2.1 [OPAT team e struttura dei servizi a supporto](#)
  - 2.2 [Assistenza infermieristica domiciliare](#)
  - 2.3 [Assistenza infermieristica in regime ambulatoriale territoriale](#)
  - 2.4 [Assistenza infermieristica in regime ambulatoriale ospedaliero](#)
  - 2.5 [Situazione di riferimento in Italia \(Survey modelli organizzativi OPAT\)](#)
3. [Razionale a supporto dell'infusione parenterale sul territorio](#)
  - 3.1 [Trattamento infezioni complicate](#)
  - 3.2 [Rispetto parametri pK/pD](#)
  - 3.3 [Riduzione delle infezioni correlate all'assistenza](#)
  - 3.4 [Altri benefici del trattamento di OPAT, preferenze dei pazienti e umanizzazione delle cure](#)
  - 3.5 [Rapporto costo/efficacia](#)
4. [Buone pratiche e raccomandazioni generali di selezione dei pazienti candidabili all'OPAT](#)
  - 4.1 [Condizioni di aumentato rischio di complicanze](#)
  - 4.2 [Popolazione pediatrica \(pOPAT\)](#)
  - 4.3 [Popolazione anziana](#)
  - 4.4 [L'OPAT e le cure palliative](#)
  - 4.5 [Persone che usano sostanze per via iniettiva](#)
5. [Scelta dell'agente antimicrobico nei programmi OPAT: principi guida e modalità di somministrazione](#)
  - 5.1 [Criteri clinici](#)
  - 5.2 [Criteri farmacologici](#)
  - 5.3 [Criteri di sicurezza](#)
  - 5.4 [Criteri logistici e organizzativi](#)
  - 5.5 [Utilizzo off label dei farmaci](#)
  - 5.6 [Tabelle relative ai farmaci in OPAT](#)
6. [La scelta e la gestione dell'accesso venoso](#)
  - 6.1 [Caratteristiche dell'antibiotico](#)
  - 6.2 [Caratteristiche dell'accesso venoso](#)
  - 6.3 [Complicanze dell'utilizzo di PICC e Midline per l'infusione di antibiotici a domicilio](#)
  - 6.4 [Complicanze infettive](#)
  - 6.5 [Raccomandazioni specifiche: gestione della medicazione.](#)
7. [Monitoraggio del paziente in corso di OPAT](#)
  - 7.1 [Razionale](#)
  - 7.2 [Self netting: l'educazione paziente e care giver](#)
  - 7.3 [Follow-up laboratoristico](#)
  - 7.4 [Follow-up clinico](#)
  - 7.5 [Eventi avversi \(nefrotossicità, cute, febbre da farmaci\)](#)
8. [Valutazione Outcomes e governo clinico OPAT](#)
  - 8.1 [Indicatori di esito in un programma OPAT](#)
  - 8.2 [Registro locale e nazionale](#)

## Allegati

- 1- [NORMATIVA DI INDIRIZZO REGIONALI PER L'IMPIEGO DEI MEDICINALI NELLA CONTINUITÀ OSPEDALE TERRITORIO E SOMMINISTRAZIONE FARMACI H-OSP IN ASSISTENZA RESIDENZIALE E DOMICILIARE](#)
- 2- [MODELLO ISTRUZIONE OPERATIVA](#)
- 3- [MODELLO PIANO TERAPEUTICO](#)
- 4- [TABELLA STABILITA' FARMACI IN OPAT](#)
- 5- [MODELLO OPUSCOLO INFORMATIVO PER IL PAZIENTE ED I CARE GIVER](#)
- 6- [MODELLO COMUNICAZIONE MAP/PLS](#)
- 7- [MODELLO CONSENSO INFORMATO](#)

**Autori:**

- Biagetti Carlo – Rimini
- Bologna Sara – Parma
- Bonvicini Federico – Reggio Emilia
- Cali' Claudia – Catania
- Cancelli Francesca – Roma
- Cicalini Stefania – Roma
- Ciusa Giacomo – Palermo
- Cirillo Paolo – Roma
- Coniglione Giulia – Messina
- Contadini Ilaria - Rimini
- Crapis Massimo – Ferrara
- Fantoni Massimo – Roma (Coord. SIMIT)
- Gatti Milo – Bologna
- Gilio Michele – Potenza
- Imburgia Claudia – Palermo
- Iaria Chiara – Palermo
- Manghi Lucrezia – Reggio Emilia
- Martignago Luca – Mestre
- Menozzi Valentina – Reggio Emilia
- Mezzadri Sergio – Reggio Emilia (Coordinatore)
- Morsellino Maria – Trapani
- Pallotto Carlo – Perugia
- Parisini Andrea – Galliera Genova
- Piccica Matteo – Firenze
- Piconi Stefania – Lecco
- Pontali Emanuele – Genova
- Ripa Marco – Milano
- Rotondo Giuseppe – Agrigento
- Rubino Raffaella – Palermo
- Sacchelli Luca – Parma
- Salerno Nicola – Mantova
- Salsi Eleonora – Reggio Emilia
- Salvador Alessia – Mestre
- Soave Francesca – Parma
- Tieghi Tiziana – Latina
- Uccella Ilaria – Frosinone
- Valcavi Annamaria – Reggio Emilia
- Vincenzi Marcello – Mantova
- Zoncada Alessia – Cremona

**Revisori:**

Di Gennaro Francesco – Bari

Maraolo Alberto Enrico – Napoli

Moreal Chiara – Udine

Pittiruti Mauro - Roma

Scoppettuolo Giancarlo - Roma

Vecchiet Jacopo – Chieti

**Hanno collaborato:**

- Brugnaro Pierluigi – Venezia
- Cacciatore Pierluigi - Pescara
- Gamboni Giulia – Perugia
- Giuri Luca Pasquale – Parma
- Lamura Lydia – Ancona
- Pogliaghi Manuela – Pisa

## Acronimi e abbreviazioni

ADI	Assistenza Domiciliare Integrata
AMR	Anti-Microbial Resistance
AMS	Anti-Microbial Stewardship
CDAD	Clostridioides difficile-associated diarrhoea
CdC	Case della Comunità
CoPAT	Complex Patient Antimicrobial Therapy
COT	Centrali Operative Territoriali
ICA	Infezioni Correlate all'Assistenza
IFeC	Infermiere di Famiglia e di Comunità
H-OSP	Farmaci ad uso ospedaliero
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IVOST	IV to Oral Antibiotic Switch Therapy
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
MAC	Macroattività Ambulatoriali Complesse
PAC	Pacchetti Ambulatoriali Complessi
OPAT	Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy
PAI	Progetti di Assistenza Individuale integrato
PICC	Peripherally Inserted Central Catheter
PNCAR	Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza
pOPAT	Paediatric Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy
PREMs	Patient Reported Experience Measures
PWIDs	People Who Inject Drugs
S-OPAT	Self-Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy
TAID	Terapia Antibiotica Iniettiva Domiciliare
TDM	Therapeutic Drug Monitoring

## PUNTI CHIAVE

La OPAT (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy) è sempre più diffusa a livello globale ed è supportata da evidenze e linee guida

L'obiettivo del presente documento è promuovere lo sviluppo e la armonizzazione dei servizi OPAT destinati alla popolazione adulta in Italia. Nel documento è illustrato lo stato dell'arte dei programmi OPAT in Italia (Pg 21)

I team OPAT sono multidisciplinari, richiedono un coordinamento specialistico infettivologico e sono disciplinati da Istruzioni Operative approvate dalle Direzioni

La stewardship antimicrobica è integrata nella struttura e nella governance del servizio OPAT, con l'obiettivo di promuovere l'uso appropriato di antibiotici e di ridurre la diffusione dell'antimicrobico-resistenza

L'OPAT rappresenta un'opportunità di trattamento con pari efficacia e miglior rapporto costo/opportunità in grado di ridurre i costi del 50-70%

La somministrazione in infusione continua degli antimicrobici tempo-dipendenti è off-label in Italia, risponde tuttavia a criteri di sicurezza (tabella di stabilità allegata) e miglior efficacia.

[Elenco molecole in OPAT in continuo aggiornamento \(Pg 63\)](#)

La misurazione degli indicatori di esito (outcome) di un programma OPAT rappresenta uno strumento fondamentale di monitoraggio e miglioramento della qualità assistenziale

## 1. Introduzione

La terapia antimicrobica parenterale extraospedaliera (*Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy*, OPAT) rappresenta un modello assistenziale che consente la somministrazione per almeno 2 dosi in giorni diversi di antimicrobici per via parenterale al di fuori del contesto ospedaliero, permettendo ai pazienti di ricevere cure efficaci e sicure sul territorio in regime ambulatoriale o direttamente al proprio domicilio.

Introdotta oltre 40 anni fa negli Stati Uniti, questo modello ha conosciuto una crescente diffusione e accettazione a livello internazionale, trovando applicazione in diversi sistemi sanitari.

L'OPAT è oggi riconosciuta come una strategia clinica sostenibile, in linea con i principi della Medicina Basata sul Valore<sup>1</sup>, orientata ad un uso efficiente delle risorse, al miglioramento della qualità dell'assistenza e all'ottimizzazione degli esiti clinici per la popolazione, dal 1998 è supportata da diverse linee Guida Internazionali<sup>2-7</sup>.

Numerose evidenze scientifiche confermano l'efficacia e la sicurezza dell'OPAT in diversi contesti clinici<sup>5</sup>.

In molti paesi, è ormai considerata uno standard di cura per il trattamento di numerose infezioni, offrendo vantaggi significativi in termini di: riduzione dei tempi e dei costi della degenza ospedaliera<sup>7-13</sup>; prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza<sup>14-16</sup>; miglioramento della qualità della vita dei pazienti<sup>14-17</sup>; sviluppo di antibiotici a somministrazione unica giornaliera<sup>18-19</sup>; innovazioni tecnologiche nel campo degli accessi vascolari, delle pompe di infusione<sup>20-22</sup> e dell'utilizzo della telemedicina<sup>23</sup>.

Il costante incremento della resistenza agli antibiotici registrato negli ultimi anni ha reso necessaria, nella pratica clinica, l'adozione di strategie mirate a ottimizzare le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche degli antimicrobici, al fine di preservarne l'efficacia clinica e limitare l'insorgenza di nuove resistenze. Gli avanzamenti nell'ambito della farmacologia clinica hanno permesso di ottimizzare l'utilizzo di antibiotici di varie classi, in primis i beta-lattamici, in modo tale da favorire un loro efficace utilizzo anche in ambito OPAT. Gli antibiotici  $\beta$ -lattamici rappresentano la classe di maggior utilizzo a livello dei programmi OPAT internazionali e quando somministrati per via endovenosa in infusioni prolungate (continue o estese) massimizzano le loro caratteristiche farmacologiche tempo-dipendenti.<sup>24</sup>

Dalla letteratura scientifica internazionale si rileva che i programmi OPAT vengono realizzati principalmente secondo tre diversi modelli: assistenza infermieristica domiciliare, ambulatori specializzati per la terapia infusione e l'auto-somministrazione a domicilio<sup>25</sup>.

In Italia, allo stato attuale, esistono diversi modelli di assistenza integrata ospedale-territorio, che prevedono prestazioni mediche, infermieristiche, riabilitative e assistenziali, integrate con servizi socio-assistenziali in un panorama variabile anche a seconda del contesto regionale: l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) per patologie croniche e disabilità; la Terapia Antibiotica Iniezione Domiciliare (TAID); i PAC (Pacchetti Ambulatoriali Complessi); i Progetti di Assistenza Individuale integrato (PAI). In tutti questi modelli organizzativi è prevista la somministrazione di terapia antimicrobica, ma in assenza di programmi strutturati di antimicrobial stewardship e di formazione del personale sanitario<sup>26</sup>. In passato alcuni Centri Italiani hanno fatto parte del Registro Internazionale OPAT, istituito dalla Infectious Diseases Society of America (IDSA), dimostrando con le loro pubblicazioni un miglioramento della appropriatezza prescrittiva antibiotica<sup>27</sup>.

Il modello OPAT si inserisce pienamente tra le azioni raccomandate dal Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2022–2025<sup>28</sup>, che sottolinea la necessità di promuovere la continuità assistenziale e la razionalizzazione dell'uso degli antimicrobici, anche al di fuori dell'ambito ospedaliero. L'OPAT consente infatti di proseguire trattamenti antibiotici parenterali in sicurezza nel setting extraospedaliero, contribuendo alla riduzione della pressione selettiva in ambiente nosocomiale e alla prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza (ICA).

In un Decreto Ministeriale<sup>28</sup> del 2022 la casa viene considerata come il primo luogo di cura e viene individuata all'interno della programmazione sanitaria nazionale quale setting privilegiato dell'assistenza territoriale. L'assistenza domiciliare rappresenta un servizio a valenza distrettuale finalizzato all'erogazione di interventi caratterizzati da un livello di intensità e complessità variabili nell'ambito di percorsi personalizzati di cura.

Su tali preupposti alcune regioni italiane hanno approvato, tramite determine dirigenziali o delibere di giunta, dei documenti finalizzati a disciplinare la continuità terapeutica con farmaci ad uso ospedaliero a domicilio.

La regione Veneto prevede, in caso di pazienti non deambulanti, che i farmaci classificati come "H-OSP" possano essere erogati e somministrati al domicilio del paziente, su indicazione del medico prescrittore e previa acquisizione del consenso informato in seguito all'attivazione di percorsi di Assistenza Domiciliare Integrata<sup>30</sup>.

La Regione Emilia-Romagna<sup>31</sup> indica la "possibile necessità di praticare fuori dal contesto ospedaliero trattamenti ivi impostati o iniziati, nel rispetto dei vincoli posti dall'autorizzazione all'immissione in commercio del singolo farmaco". Viene anche precisato: "oltre che per le terapie già avviate in ospedale, potrebbe valutarsi la possibilità di un uso di farmaci OSP con inizio del trattamento in ambito non ospedaliero, ferma restando l'esigenza di garantire le seguenti condizioni: valutazione attenta da parte del prescrittore della possibilità di somministrazione in ambiente non ospedaliero, con riferimento alle misure di sicurezza che potrebbero rendere tale ambito assimilabile a quello ospedaliero; stretto raccordo tra i professionisti sanitari che, con diverso titolo, sono coinvolti nel percorso di cura; disponibilità di attrezzature, farmaci e dispositivi medici per la gestione di possibili reazioni avverse gravi; documentazione e tracciabilità delle attività; monitoraggio degli interventi e degli effetti". Viene auspicato, infine, che "ogni Azienda sanitaria preveda un percorso di cura che definisca chiaramente luoghi, tempi e modi del trattamento specifico".

Il Friuli Venezia Giulia ha emanato un documento<sup>32</sup>, rispetto alla prescrizione, erogazione e somministrazione di farmaci ad esclusivo uso ospedaliero (H-OSP) a domicilio o in strutture residenziali extra-ospedaliere, in cui afferma che "il trattamento domiciliare o in strutture residenziali extraospedaliere diventa uno strumento efficace nel percorso di dimissione protetta volto ad implementare il domicilio come setting privilegiato di cura, consentendo la somministrazione di farmaci classificati H-OSP, previa adozione di idonei percorsi...".

Questo Position Paper intende fornire una panoramica aggiornata delle migliori pratiche assistenziali per la gestione dell'OPAT, integrando evidenze scientifiche e consenso di esperti. L'obiettivo è promuovere lo sviluppo e la armonizzazione dei servizi OPAT in Italia, a sostegno di una maggiore qualità dell'assistenza e di migliori esiti clinici per i pazienti.

Il presente documento affronterà nel dettaglio le seguenti aree tematiche:	
1.	Struttura del team OPAT e dei servizi
2.	Selezione dei pazienti
3.	Gestione antimicrobica e somministrazione dei farmaci
4.	Monitoraggio dei pazienti durante l'OPAT
5.	Monitoraggio degli esiti e <i>governance</i> clinica

#### Bibliografia parziale

1. Gray M. Value based healthcare. BMJ. 2017 Jan 27;356:j437. doi: 10.1136/bmj.j437 . PMID: 28130219
2. Alan D. Tice et al. Practice Guidelines for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy, Clinical Infectious Diseases, Volume 38, Issue 12, 15 June 2004, Pages 1651–1671, <https://doi.org/10.1086/420939>
3. Norris AH, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. Clin Infect Dis. 2019.
4. Luis Eduardo López Cortés et al. Executive summary of outpatient parenteral antimicrobial therapy: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the Spanish Domiciliary Hospitalisation

- Society, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 37, Issue 6, 2019, Pages 405-409, ISSN 0213-005X, <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.03.012>
5. Chapman ALN, et al. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2019.
  6. Tometten, L., Trost, U., Jürgens, L. et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany. *Infection* 2025 22 Aug. <https://doi.org/10.1007/s15010-025-02619-4>
  7. Rentala M, Andrews S, Tiberio A, et al. Intravenous home infusion therapy instituted from a 24-hour clinical decision unit for patients with cellulitis. *Am J Emerg Med* 2016; 34:1273–5.
  8. Kayley J, Berendt AR, Snelling MJ, et al. Safe intravenous antibiotic therapy at home: experience of a UK based programme. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:1023–9.
  9. Kwok CS, Whittaker JJ, Malbon C et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) service is associated with inpatient-bed cost savings. *Br J Cardiol* 2021; 28: 38. 10.5837/bjc.2021.038
  10. Dalovisio JR, Juneau J, Baumgarten K, Kateiva J. Financial impact of a home intravenous antibiotic program on a Medicare managed care program. *Clin Infect Dis* 2000; 30:639–42.
  11. Board N, Brennan N, Caplan GA. A randomised controlled trial of the costs of hospital as compared with hospital in the home for acute medical patients. *Aust N Z J Public Health* 2000; 24:305–11.
  12. Bernard L, El-Hajj, Pron B et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: evaluation of efficacy, tolerance and cost. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 445–51. 10.1046/j.1365-2710.2001.00380.x
  13. Yadav K, Kumar S, Chhabra S et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) and inpatient treatment strategies for emergency department patients with cellulitis: a cost analysis. *CJEM* 2022; 24: 520–8. 10.1007/s43678-022-00320-1
  14. Hobbs JG, Ryan MK, Ritchie B et al. Protocol for a randomised crossover trial to evaluate patient and nurse satisfaction with electronic and elastomeric portable infusion pumps for the continuous administration of antibiotic therapy in the home: the Comparing Home Infusion Devices (CHID) study. *BMJ Open* 2017; 7: e016763.
  15. Akar A, Singh N, Hyun DY. Appropriateness and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy in children: opportunities for pediatric antimicrobial stewardship. *Clin Pediatr* 2014; 53:1000–3.
  16. Berrevoets MAH, Oerlemans AJM, Tromp M et al. Quality of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) care from the patient's perspective: a qualitative study. *BMJ Open* 2018; 8: e024564. 10.1136/bmjopen-2018-024564]
  17. Wee LE, Sundarajoo M, Quah WF et al. Health-related quality of life and its association with outcomes of outpatient parenteral antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 765–72. 10.1007/s10096-019-03787-
  18. Deck DH, Jordan JM, et al. Single-dose oritavancin treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: SOLO trial efficacy by ERON severity and management setting. *Infect Dis Ther* 2016; doi:10.1007/s40121-016-0119-9: 353-61.
  19. Licitra CM, CrespoA, LicitraDet al. Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and prosthetic joint infection: retrospective analysis of efficacy and safety in an outpatient infusion center. *Internet J Infect Dis* 2011; 9: 1156
  20. Voumard R, Gardiol C, Andre P et al. Efficacy and safety of continuous infusions with elastomeric pumps for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): an observational study. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2540–5.
  21. Van Abel AL, Childs-Kean LM, Jensen KL, Mynatt RP, Ryan KL, Rivera CG. A review of evidence, antimicrobial stability, and feasibility considerations for OPAT continuous infusion. *Ther Adv Infect Dis*. 2023 Aug 23;10:20499361231191877. doi: 10.1177/20499361231191877. eCollection 2023 Jan-Dec. PMID: 37636216
  22. Williams D.N., Baker C.A., Kind A.C., Sannes M.R. The History and Evolution of Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT) *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2015;46:307–312. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.001.
  23. Eron L. Telemedicine: the future of outpatient therapy? *Clin Infect Dis* 2010; 51 Suppl 2: S224–30
  24. Hong LT, Downes KJ, FakhriRavari A, et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2023;43(8):740-777. doi:10.1002/phar.2842
  25. Tice A. *Handbook of Outpatient Parenteral Therapy for infectious diseases*. Scientific American Inc. 1997.
  26. Cicchetti A, Gasbarrini A. The healthcare service in Italy: regional variability. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(Suppl 1): 1–3. <https://www.europeanreview.org/article/11987>
  27. Esposito S, Ianniello F, Noviello S et al. [Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT): the Italian registry]. *Infez Med* 2002; 10: 169–75

#### Riferimenti Normativi

28. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2022–2025. Roma: Ministero della Salute; 2022.
29. DM n.77 del 23 maggio 2022 “Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale” pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 144 del 22-06-2022, Allegato 1

30. Regione Veneto Decreto del Direttore Generale dell'area sanità e sociale n. 17 del 27 febbraio 2023 ha aggiornato il documento "Linee di indirizzo regionale. La continuità terapeutica ospedale – territorio"
31. Delibera di Giunta Regionale Emilia Romagna n. 1472 del 08/07/2024 "Gestione dei farmaci in assistenza domiciliare in attuazione del DM 77/2022 e da parte dei cittadini o loro caregiver". Nella sezione dedicata ai farmaci "OSP" del documento "Gestione dei farmaci al domicilio", allegato della Delibera
32. Delibera di Giunta Regionale del Friuli Venezia Giulia n° 2051 del 30 dicembre 2024, "Linee di indirizzo regionali per l'impiego dei medicinali nella continuità ospedale territorio e somministrazione farmaci H-OSP in assistenza residenziale e domiciliare".

## 2. Modelli organizzativi

Buone pratiche assistenziali:

- *Un programma OPAT richiede un riconoscimento formale approvato dalla Direzione Generale e Sanitaria*
- *Il team OPAT è multidisciplinare e integrato con una leadership infettivologica*
- *Il piano terapeutico deve prevedere una presa in carico specialistica dalla diagnosi alla scelta della terapia secondo criteri di antimicrobial stewardship, attraverso un piano di monitoraggio individualizzato del paziente*
- *Il consenso informato del paziente, la condivisione con le cure primarie e con tutte le figure di riferimento per la salute del paziente sono prerequisiti del programma OPAT*
- *Un programma OPAT supporta l'integrazione con la telemedicina, l'utilizzo di farmaci a lunga emivita e di sistemi innovativi per l'infusione endovenosa*

### 2.1 OPAT team e struttura dei servizi a supporto

L'OPAT deve essere garantita attraverso un servizio strutturato, supportato da processi formali quali protocolli, procedure e/o istruzioni operative condivise con la direzione ospedaliera, che definisca percorsi in grado di garantire la sicurezza del paziente (vedi allegato 2) e la continuità delle cure.

Il team OPAT deve disporre di una chiara definizione delle responsabilità, sia sotto il profilo gestionale che clinico, i cui requisiti minimi dovrebbero comprendere:

- un medico specialista in malattie infettive o pediatra con formazione specifica per la pOPAT (paediatric Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy);
- un farmacista con esperienza in terapie antimicrobiche in grado di: rivalutare le interazioni farmacologiche, la dose, l'aderenza terapeutica, i potenziali eventi avversi, le necessità di monitoraggio dei livelli plasmatici e sulla loro corretta gestione extra-ospedaliera<sup>1</sup>;
- un team infermieristico esperto nella valutazione di idoneità del paziente, nel fornire educazione sanitaria, nella gestione degli accessi venosi, nella preparazione e somministrazione della terapia antibiotica al domicilio<sup>2</sup>.

Tutti i componenti del team OPAT dovrebbero disporre di un'adeguata allocazione di tempo dedicata specificamente all'attività OPAT all'interno dei rispettivi incarichi professionali.

La leadership di uno specialista in malattie infettive ha dimostrato una riduzione delle prescrizioni inappropriate di antimicrobici; una miglior appropriatezza della scelta, della via di somministrazione, del dosaggio e della durata del trattamento. Contribuisce inoltre a favorire il passaggio precoce dalla terapia endovenosa a quella orale; ridurre i ricoveri ospedalieri, gli accessi al pronto soccorso e i costi complessivi (Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, 2023). La responsabilità clinica per i pazienti in trattamento OPAT è definita fra l'equipe clinica inviante e il medico infettivologo referente OPAT.

Ad oggi, la definizione dei criteri di eleggibilità ad un programma OPAT non è universalmente condivisa dalla letteratura, e dipende molto dal contesto in cui OPAT è proposto. Tra le principali considerazioni, è essenziale che il paziente presenti una diagnosi clinica documentata che richieda un trattamento antibiotico per via endovenosa della durata minima di cinque giorni, per assicurare la completezza e la continuità della terapia (Schmidt-Hellerau et al., 2024; Scholten et al., 2022). Il paziente deve essere valutato come clinicamente stabile, senza segni di compromissione sistemica o risposte infiammatorie acute, e non deve presentare condizioni che richiederebbero, nel breve termine, ulteriori prestazioni ospedaliere oltre alla somministrazione dell'antibiotico (Seaton & Barr, 2013; Smismans et al., 2018). Ulteriore elemento fondamentale riguarda la capacità del paziente di aderire al percorso terapeutico, che implica la possibilità

di fornire un consenso informato e di comprendere adeguatamente le implicazioni, i rischi e i benefici associati all'OPAT (Schmidt-Heller et al., 2024; Tometten et al., 2025). In particolare, il paziente deve essere in grado di seguire le istruzioni relative al regime terapeutico e di partecipare attivamente ai controlli di follow-up, elementi che richiedono una adeguata funzionalità cognitiva e un ambiente domiciliare adeguato (Gilchrist, 2024). Generalmente l'OPAT si considera inappropriata se l'aspettativa di vita è brevissima (<72 ore), tranne nei casi in cui il beneficio clinico atteso è strettamente correlabile al controllo di sintomi, ad esempio il dolore o la dispnea nella polmonite o il dolore ed il malessere nelle infezioni delle vie urinarie (Vaughan et al., 2019).

Per ogni paziente dovrebbe essere predisposto e documentato un piano terapeutico personalizzato (vedi allegato 3), condiviso tra il team OPAT e l'équipe clinica inviante, con il possibile utilizzo di protocolli terapeutici standardizzati e indicazioni specifiche per categorie di pazienti. Tale piano, che può prevedere l'integrazione con altri specialisti, deve definire gli obiettivi terapeutici di cura della patologia infettiva, di stabilizzazione di un'infezione cronica oppure a scopo palliativo.

Nei team OPAT è auspicabile la revisione multidisciplinare settimanale dei piani terapeutici riguardo a variazioni del quadro clinico, che potrebbero comportare variazioni del piano assistenziale o di monitoraggio (Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, 2023).

La documentazione clinica deve essere chiara, multidisciplinare quando prevista (es. percorso assistenziale integrato), prontamente disponibile e accessibile a tutti i membri del team clinico, disponibile su cartella clinica o supporti informatizzati consultabili in qualsiasi momento dalle strutture di continuità assistenziale, pronto soccorso e medicina territoriale.

I team OPAT hanno il compito di sviluppare algoritmi locali per l'adozione di strategie terapeutiche innovative, come la telemedicina, l'utilizzo di antibiotici a lunga emivita o di dispositivi di infusione avanzati.

La telemedicina può supportare la gestione domiciliare dei pazienti opportunamente selezionati attribuendo agli stessi o ai loro care giver un ruolo attivo, con dati raccolti in tempo reale permettendo il risparmio di tempo e risorse. La finalità della telemedicina è quella di migliorare il profilo di sicurezza del programma di terapia domiciliare attraverso interventi appropriati di escalation dell'assistenza e strategie di safety-netting. Inoltre i PREMs (Patient Reported Experience Measures) sono strumenti validati in telemedicina per oggettivare un gradimento del programma. Una revisione sistematica condotta da Durojaiye et al. (Durojaiye et al., 2024) ha dimostrato che l'OPAT supportata dalla telemedicina è associata ad un'elevata soddisfazione dei pazienti, a tassi di complicanze comparabili a quelli dell'OPAT convenzionale con un rischio ridotto di riospedalizzazione.

Le linee guida della Infectious Diseases Society of America (IDSA) riconoscono il potenziale della telemedicina nell'ambito dell'OPAT, supportati da una leadership infettivologica e da personale infermieristico dedicato, per garantire la qualità del percorso OPAT, in particolare nei casi di automedicazione domiciliare o in pazienti residenti in aree remote (Norris et al., 2019). Uno studio retrospettivo ha osservato come l'OPAT supportata dalla telemedicina abbia ottenuto alti tassi di esiti clinici favorevoli (87%) e bassi tassi di riospedalizzazione non programmata (8%) (Tan et al., 2017)

Attualmente, i modelli di assistenza sul territorio italiano per l'attuazione di OPAT possono essere prevalentemente distinti in: assistenza infermieristica domiciliare (gestione a domicilio con presenza infermieristica diretta ed eventuale teleassistenza), assistenza infermieristica in regime ambulatoriale territoriale (somministrazione e monitoraggio in strutture territoriali decentrate) e assistenza infermieristica in regime ambulatoriale ospedaliero (gestione OPAT in day hospital, reparti ambulatoriali o ambulatori infettivologici).

## Bibliografia di paragrafo

- 1 Docherty T, Schneider JJ, Cooper J. Clinicand Hospital-Based Home Care, Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) and the Evolving Clinical Responsibilities of the Pharmacist. *Pharmacy (Basel)*. 2020 Dec 7;8(4)
- 2 Sweeney E, Curtin N, DeBarra E, al. e. Irish national guidelines on the provision of outpatient parenteral antimicrobial therapy. Ireland 2019.
- 3 Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care. Sydney: ACSQHC; 2023
- 4 Durojaiye, O. C., Cole, J., & Kritsotakis, E. I. (2024). Effectiveness and safety of a disposable elastomeric continuous infusion pump for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a UK setting. *Journal of Chemotherapy*, 36(2), 119–126. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2023.2277507>
- 5 Gilchrist, M. (2024, June). Drug stability & OPAT: Where are we at & what is next? BSAC OPAT Initiative Workshop Series 2024 [Presentation Slides Online]. OPAT Conference. <https://opat-conference.com/wp-content/uploads/2024/06/Mark-Gilchrist.pdf>
- 6 Norris, A. H., Shrestha, N. K., Allison, G. M., Keller, S. C., Bhavan, K. P., Zurlo, J. J., Hersh, A. L., Gorski, L. A., Bosso, J. A., Rathore, M. H., Arrieta, A., Petrak, R. M., Shah, A., Brown, R. B., Knight, S. L., & Umscheid, C. A. (2019). 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(1), e1–e35. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy745>
- 7 Schmidt-Hellerau, K., Baade, N., Günther, M., Scholten, N., Lindemann, C. H., Leisse, C., Oberröhrmann, C., Peter, S., Jung, N., Suarez, I., Horn, C., Ihle, P., Küpper-Nybelen, J., Hagemeyer, A., Hellmich, M., & Lehmann, C. (2024). Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany: Insights and clinical outcomes from the K-APAT cohort study. *Infection*, 52(4), 1407–1414. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02199-9>
- 8 Scholten, N., Leisse, C., Brandes, V., Oberröhrmann, C., Ihle, P., Peter, S., Hagemeyer, A., Hellmich, M., Lindemann, C. H., Samel, C., Pfaff, H., & Lehmann, C. (2022). Outpatient parenteral antimicrobial therapy in Germany: A prospective cohort study protocol. *BMJ Open*, 12(11), e061417. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061417>
- 9 Seaton, R. A., & Barr, D. A. (2013). Outpatient parenteral antibiotic therapy: Principles and practice. *European Journal of Internal Medicine*, 24(7), 617–623. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.03.014>
- 10 Smismans, A., Vantrappen, A., Verbiest, F., Indevuyt, C., Van Den Poel, B., Von Winckelmann, S., Peeters, A., Ombelet, S., Lybeert, P., Heremans, A., Frans, E., Ho, E., & Frans, J. (2018). OPAT: Proof of concept in a peripheral Belgian hospital after review of the literature. *Acta Clinica Belgica*, 73(4), 257–267. <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1424503>
- 11 Tan, S. J., Ingram, P. R., Rothnie, A. J., Whitmore, T. J., Robinson, J. O., Hatch, J. B., Italiano, C. M., & Heath, C. H. (2017). Successful outpatient parenteral antibiotic therapy delivery via telemedicine. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 72(10), 2898–2901. <https://doi.org/croaviano.idm.oclc.org/10.1093/jac/dkx203>
- 12 Tometten, L., Trost, U., Jürgens, L., Achterberg, S., Arenz, L., Audebert, F., Bickel, M., Dolff, S., Draenert, R., Ewering, S., Fischer, J., Friedrichs, A., Hagel, S., Hennigs, A., Horn, D., Isner, C., Khatamzas, E., Lanckohr, C., Lang, H., ... Stegemann, M. (2025). Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany. *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-025-02619-4>
- 13 Vaughan, L., Duckett, A. A., Adler, M., & Cain, J. (2019). Ethical and Clinical Considerations in Treating Infections at the End of Life. *Journal of hospice and palliative nursing : JHPN : the official journal of the Hospice and Palliative Nurses Association*, 21(2), 110–115. <https://doi-org.croaviano.idm.oclc.org/10.1097/NJH.0000000000000541>

## 2.2 Assistenza domiciliare

La letteratura internazionale offre un'ampia gamma di modelli per fornire l'OPAT in ambiente domiciliare, coerentemente alle esigenze dei pazienti e le capacità del sistema sanitario. Il modello tradizionale di assistenza domiciliare prevede che infermieri qualificati visitino le residenze dei pazienti quotidianamente o secondo necessità per somministrare farmaci per via endovenosa, eseguire valutazioni cliniche, gestire i dispositivi di accesso endovenoso e monitorare potenziali complicanze (Docherty et al., 2020). Questo modello garantisce un intervento in tempo reale e un supporto continuo, fondamentali per i pazienti con profili medici complessi o con un supporto limitato da parte dei caregiver (Docherty et al., 2020; Smismans et al., 2018). Un approccio alternativo è il modello Self-OPAT, in cui i pazienti o i loro caregiver ricevono una formazione strutturata per somministrarsi autonomamente gli antibiotici utilizzando protocolli consolidati; questo modello è progettato per ridurre la frequenza delle visite infermieristiche, pur includendo valutazioni settimanali regolari da parte di un professionista sanitario per garantire l'aderenza al trattamento e affrontare eventuali problemi che potrebbero sorgere (Maaskant et al., 2025). Negli Stati Uniti, l'istituzione di un programma OPAT domiciliare, gestito da infermieri specializzati nelle infusioni, ha permesso il monitoraggio attivo degli effetti collaterali e gestione delle complicanze, con una conseguente riduzione significativa dei costi e delle riammissioni in ospedale (Mansour et al., 2018). Uno studio canadese ha promosso un programma OPAT domiciliare guidato da infermieri con formazione specifica, ponendo una forte attenzione alla formazione del paziente, e confermando una riduzione dei costi sanitari e buoni risultati clinici (Venter & Aldiabat, 2025). Diversamente, il modello francese si costituisce di oltre 300 strutture *Hospitalisation à Domicile* (HAD), inizialmente introdotte dal 1957 in ambito pediatrico per il trattamento della fibrosi cistica; dal 1991 il modello HAD è stato ufficialmente riconosciuto dal Ministero della Salute francese come alternativa al ricovero ospedaliero, che nel 2017 ha consentito un risparmio stimato di

300.000 giorni di ospedalizzazione (*Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation*, 2018). Questi diversi modelli illustrano una gamma di cure che possono essere personalizzate in base allo stato clinico del paziente, alle risorse disponibili e alle preferenze personali, evidenziando la flessibilità e l'innovazione insite nei moderni programmi OPAT (Farmer & Seaton, 2021; Smismans et al., 2018).

In Italia, l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) rappresenta un elemento fondamentale del sistema sanitario territoriale e si configura come l'insieme delle prestazioni sanitarie con l'obiettivo di garantire continuità assistenziale, favorire la permanenza della persona al proprio domicilio e migliorarne la qualità di vita per rispondere a bisogni sanitari complessi o a condizioni di non autosufficienza. Il Decreto Legislativo del 30 dicembre 1992 n.502 (Repubblica Italiana, 1992) ha dato impulso all'organizzazione delle cure domiciliari, prevedendo che le Regioni potessero definire modelli di assistenza a livello delle Aziende Sanitarie Locali. Il successivo Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 14 febbraio 2001 (Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2001) ha incluso l'ADI tra le prestazioni garantite a livello nazionale, definito dai Livelli Essenziali di Assistenza, con l'obiettivo di garantire la continuità assistenziale, l'integrazione ospedale-territorio e la centralità del domicilio come luogo di cura. Il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) ha rappresentato un'ulteriore e decisiva accelerazione nella riforma dell'assistenza domiciliare in Italia. In particolare, attraverso la Missione 6 – Salute, il PNRR ha promosso un modello di sanità di prossimità, con l'obiettivo di potenziare l'erogazione dei servizi sul territorio e ridurre le disuguaglianze di accesso alle cure. In tale contesto, il Decreto Ministeriale 23 maggio 2022, n. 77 (Ministero della Salute, 2022), ha confermato l'ADI come Livello Essenziale di Assistenza, da garantire in modo uniforme su tutto il territorio nazionale, prevedendone: il rafforzamento, con l'obiettivo di raggiungere almeno il 10% della popolazione over 65 anni entro il 2026; l'introduzione della figura dell'Infermiere di Famiglia e di Comunità (IFeC), con un ruolo chiave nella presa in carico dei pazienti fragili e nella gestione integrata dell'assistenza domiciliare; l'istituzione delle Centrali Operative Territoriali (COT), per coordinare i servizi domiciliari, gestire la continuità delle cure ed attivare la telemedicina; e l'implementazione della cartella clinica elettronica domiciliare interoperabile, con sistemi di monitoraggio a distanza e strumenti di valutazione multidimensionale. Questo nuovo assetto normativo e organizzativo mira a garantire una presa in carico globale e personalizzata, a ridurre le ospedalizzazioni evitabili e a promuovere la centralità del domicilio come luogo di cura, soprattutto per le persone con cronicità, disabilità o non autosufficienza.

Il programma OPAT nel territorio italiano si costituisce come promettente opportunità, inserita nel piano normativo, attuabile per le persone per le quali gli spostamenti verso strutture ambulatoriali territoriali o ospedaliere siano controindati o impossibili, ad esempio per condizioni di fragilità quali l'incapacità deambulatoria, la sintomatologia dolorosa non controllata o il labile compenso emodinamico, ed includendo il contesto delle cure palliative. Il passaggio dall'ospedale al proprio domicilio richiede non solo competenza clinica, ma anche una comprensione dei fattori sociali, logistici e ambientali specifici, rendendo così indispensabile un'assistenza personalizzata per il successo dell'OPAT.

Un efficace programma domiciliare OPAT dovrebbe prevedere un team multidisciplinare integrato alla rete dei servizi domiciliari, una selezione appropriata dei pazienti, ed il coinvolgimento completo dei caregiver.

Deve essere garantita una comunicazione efficace tra il team clinico inviante, il team OPAT, il medico di assistenza primaria e gli eventuali servizi territoriali coinvolti. Come requisiti, questa comunicazione deve includere: notifica dell'inserimento nel programma OPAT, piano terapeutico e indicazioni per la gestione post-terapia.

I pazienti eleggibili per l'OPAT domiciliare dovrebbero essere in condizioni cliniche stabili, in possesso di adeguate capacità cognitive e funzionali e con un ambiente domestico favorevole alla somministrazione sicura di antimicrobici (Smismans et al., 2018). Il coinvolgimento dei caregiver emerge come aspetto importante nell'OPAT domiciliare, poichè dovrebbero essere istruiti sulle tecniche corrette per l'eventuale autosomministrazione, la cura dei dispositivi venosi, il monitoraggio dei sintomi e la gestione delle potenziali

reazioni avverse ai farmaci (Farmer & Seaton, 2021). Gli IFeC rivestono un ruolo chiave nell'OPAT domiciliare, integrandosi ai team OPAT multidisciplinari, consentendone un'efficace fattibilità, attraverso la somministrazione della terapia endovenosa, la valutazione e gestione dell'accesso endovenoso, il monitoraggio dei segni di infezione, la valutazione, la segnalazione e gestione di eventuali complicanze ed eventi avversi (Docherty et al., 2020; Farmer & Seaton, 2021). Infine, visite di follow-up regolari e un intervento educativo continuo costituiscono componenti fondamentali che aiutano a mantenere l'aderenza al trattamento e a prevenire complicazioni associate, favorendo outcome migliori (Norris et al., 2019).

Nonostante i numerosi vantaggi associati all'assistenza domiciliare per l'OPAT, permangono diverse sfide che potrebbero ostacolare la diffusione capillare di questi programmi. Una sfida significativa è rappresentata dall'onere intrinseco che grava sui pazienti e sulle loro famiglie, in particolare con modelli come Self-OPAT, in cui i pazienti devono assumere un ruolo attivo nella somministrazione dei farmaci, recarsi alle visite ospedaliere programmate per il rifornimento delle scorte o gestire autonomamente complicanze impreviste (Montalto & Ko, 2022). La variabilità degli ambienti domestici, dalle differenze negli standard igienici alla disponibilità di caregiver di supporto, può rappresentare un ostacolo significativo nel garantire che i trattamenti siano somministrati in modo sicuro ed efficace, aumentando così il rischio di fallimenti terapeutici o complicanze (Keller et al., 2019). La gestione delle reazioni avverse, quali la trombosi, la flebite o le infezioni correlate al catetere venoso, richiede un intervento clinico rapido che potrebbe non essere sostenibile in un contesto domiciliare, sottolineando la necessità di pratiche di monitoraggio vigili (Docherty et al., 2020). Infine, i vincoli finanziari e la variabilità delle politiche di rimborso complicano ulteriormente la sostenibilità operativa dei servizi OPAT domiciliari, poiché i fornitori possono trovarsi in difficoltà nel garantire finanziamenti adeguati per la formazione, il personale e il supporto logistico (Chung et al., 2016; Smismans et al., 2018).

#### Riferimenti normativi

1. Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 – Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 305 del 30 dicembre 1992, Suppl. Ord. n. 137.
2. Decreto Ministeriale 23 maggio 2022, n. 77 – Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 144 del 22 giugno 2022.
3. Presidenza del Consiglio dei Ministri. (2001). Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 14 febbraio 2001 – Definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 57 del 9 marzo 2001, Suppl. Ordinario n. 41.

#### Bibliografia

1. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. (2018). Analyse de l'activité d'hospitalisation à domicile – Année 2017 (Rapport annuel). Lyon, France. [https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3478/synthese\\_aah\\_2017.pdf](https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3478/synthese_aah_2017.pdf)
2. Chung, E. K., Beeler, C. B., Muloma, E. W., Osterholzer, D., Damer, K. M., & Erdman, S. M. (2016). Development and implementation of a pharmacist-managed outpatient parenteral antimicrobial therapy program. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 73(1), e24–e33. <https://doi.org/10.2146/ajhp150201>
3. Docherty, T., Schneider, J. J., & Cooper, J. (2020). Clinic- and Hospital-Based Home Care, Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) and the Evolving Clinical Responsibilities of the Pharmacist. *Pharmacy*, 8(4), 233. <https://doi.org/10.3390/pharmacy8040233>
4. Farmer, E. C. W., & Seaton, R. A. (2021). Recent innovations and new applications of outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(1), 55–64. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1810566>
5. Keller, S. C., Cosgrove, S. E., Kohut, M., Krosche, A., Chang, H.-E., Williams, D., & Gurses, A. P. (2019). Hazards from physical attributes of the home environment among patients on outpatient parenteral antimicrobial therapy. *American Journal of Infection Control*, 47(4), 425–430. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.09.020>
6. Maaskant, J. M., De Vries, T., et al (2025). Clinical and patient-reported outcomes of self-administered outpatient parenteral antimicrobial treatment (S-OPAT): A scoping review. *Infection*, 53(5), 2083–2102. <https://doi.org/10.1007/s15010-025-02549-1>
7. Mansour, O., Heslin, J., & Townsend, J. L. (2018). Impact of the implementation of a nurse-managed outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) system in Baltimore: A case study demonstrating cost savings and reduction in re-admission rates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(11), 3181–3188. <https://doi.org/10.1093/jac/dky294>
8. Montalto, M., & Ko, S. Q. (2022). Telling the difference and the telling differences between hospital in the home and outpatient parenteral antibiotic therapy. *Internal Medicine Journal*, 52(5), 880–884. <https://doi.org/10.1111/imj.15780>
9. Norris, A. H., Shrestha, N. K., Allison, et al (2019). 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(1), e1–e35. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy745>
10. Smismans, A., Vantrappen, A, et al (2018). OPAT: Proof of concept in a peripheral Belgian hospital after review of the literature. *Acta Clinica Belgica*, 73(4), 257–267. <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1424503>
11. Venter, S., & Aldiabat, K. M. (2025). An evaluation of patient outcomes and cost-benefits associated with a home intravenous therapy program in Canada. *Journal of Holistic Nursing Science*, 12(1), 27–39. <https://doi.org/10.31603/nursing.v12i1.12499>

### 2.3 Assistenza in regime ambulatoriale territoriale

L'OPAT in regime ambulatoriale territoriale si sta affermando a livello internazionale come modalità efficace, sicura e sostenibile per garantire la continuità terapeutica fuori dall'ospedale, in contesti non domiciliari. Questi modelli prevedono la somministrazione e il monitoraggio delle terapie parenterali in strutture sanitarie territoriali accessibili, come ambulatori pubblici, cliniche infermieristiche, centri di salute comunitari o centri infuzionistici decentrati.

Nel regno Unito l'OPAT in regime ambulatoriale viene erogata all'interno delle cliniche territoriali del Servizio Sanitario Nazionale, in cui infermieri specializzati somministrano la terapia antimicrobica endovenosa in collaborazione con un medico infettivologo; questo modello, basato su team multidisciplinari e standard condivisi, è pienamente integrato nei percorsi assistenziali territoriali e rappresenta uno standard nazionale di buona pratica, raccomandato dalla British Society for Antimicrobial Chemotherapy (Chapman et al., 2019). In Australia, il modello ambulatoriale si basa su community health centers, strutture territoriali pubbliche che permettono l'accesso quotidiano dei pazienti, gestite da team multiprofessionali con coordinamento infermieristico e consulenza infettivologico a distanza o in presenza (Lai et al., 2023). In Francia, sono presenti strutture ambulatoriali territoriali (es. centri per pazienti cronici come quelli con fibrosi cistica) in cui l'OPAT viene somministrata da personale infermieristico specializzato, mentre il monitoraggio è garantito dal medico infettivologo territoriale (Raux et al., 2025).

In Italia, il Decreto Ministeriale n.77/2022 (Ministero della Salute, 2022) disciplina l'assistenza territoriale, definendone i modelli e gli standard per l'erogazione delle cure in contesti prossimi alle comunità, al fine di garantire un servizio efficiente, uniformemente distribuito sul territorio e maggiormente accessibile alla popolazione. L'assistenza in regime ambulatoriale territoriale si concretizza attraverso: l'Infermiere di Famiglia e di Comunità (IFeC), figura chiave per l'assistenza infermieristica di prossimità, che opera sia presso le Case della Comunità (CdC) che negli ambulatori decentrati, supportando la gestione integrata del paziente cronico, fragile o con bisogni complessi; le CdC, nodo centrale dell'assistenza territoriale, in cui l'infermiere svolge attività cliniche (es. somministrazione terapie, wound care, follow-up), educative e di presa in carico, in collaborazione con il medico di medicina generale, gli assistenti sociali ed altri professionisti sanitari; le Centrali Operative Territoriali (COT), che pur non erogando assistenza diretta, coordinano e monitorano i servizi domiciliari e ambulatoriali, assicurando l'integrazione tra ospedale e territorio e facilitando l'attivazione tempestiva di servizi infermieristici nei casi appropriati. Le CdC erogano assistenza sanitaria in modalità integrata, multidimensionale e multidisciplinare, contribuendo ad implementare i servizi di cui la comunità ha bisogno, con il fine ultimo di migliorare la qualità della vita della popolazione. Il DM 77/2022 (Ministero della Salute, 2022) prevede che le CdC debbano garantire: presenza medica h24, 7 giorni su 7, anche attraverso l'integrazione della continuità assistenziale; presenza infermieristica h12, 7 giorni su 7; presenza di un punto prelievi; e attivazione di percorsi di cura multidisciplinari, che prevedono l'integrazione tra servizi sanitari ospedalieri e territoriali. La COT si costituisce come strumento di raccordo tra i diversi servizi e professionisti coinvolti (territoriali, ospedalieri e domiciliari), operando come vettore di coordinamento tra i nodi delle reti con attività garantita 7 giorni su 7.

Un team multidisciplinare OPAT, integrato alle CdC e COT, con una leadership infettivologica consentirebbe un controllo più rigoroso sulla scelta dell'antibiotico, sulla via di somministrazione, sulla durata della terapia e sulla possibilità di de-escalation precoce, che costituiscono elementi centrali nella prevenzione dell'antibiotico-resistenza (Hatcher et al., 2019; Norris et al., 2019). Lo specialista infettivologo dovrebbe garantire una reperibilità OPAT h24, 7 giorni su 7, per garantire una risposta congrua alla continuità assistenziale. Al fine di garantire la valida e sicura prosecuzione del programma OPAT sul territorio è fondamentale l'elaborazione di percorsi formali chiari e condivisi tra le strutture ospedaliere, gli specialisti di malattie infettive, la medicina territoriale, la Farmacia Ospedaliera e la COT.

Anche le strutture residenziali e semiresidenziali (ad esempio RSA, comunità alloggio e centri diurni per disabili o anziani fragili) rappresentano un contesto strategico per l'attuazione di programmi OPAT in ambito

territoriale, in quanto ospitano una popolazione con elevata complessità clinico-assistenziale che spesso non può beneficiare di un'assistenza domiciliare autonoma o di frequenti accessi ambulatoriali ospedalieri. L'integrazione di questi setting assistenziali nel modello OPAT può contribuire a ridurre i ricoveri ospedalieri e garantire la continuità terapeutica in ambienti protetti, con il supporto del personale infermieristico già presente sul posto, opportunamente formato, e con la supervisione infettivologica a distanza o in presenza. Il Decreto Ministeriale n.77/2022 (Ministero della Salute, 2022) già citato precedentemente, promuove un'integrazione capillare tra i servizi ospedalieri e quelli territoriali, inclusi i presidi residenziali e semiresidenziali, favorendo la creazione di reti assistenziali coordinate dalla COT. Inoltre, la Circolare del Ministero della Salute n. 0017131 del 2021 ha sottolineato la necessità di rafforzare le competenze cliniche nelle RSA, prevedendo la presenza di un coordinamento sanitario e infermieristico stabile, elementi indispensabili anche per la gestione delle terapie parenterale complesse.

Al fine di erogare l'OPAT secondo standard di alta qualità, nel contesto dell'assistenza territoriale, sono raccomandati:

- protocolli e percorsi clinici standardizzati e condivisi tra reparti ospedalieri, la medicina di comunità, la farmacia ospedaliera/distrettuale ed gli IFeC; il ruolo della farmacia riveste un ruolo cruciale nella dispensazione, e conservazione di farmaci in fascia H nel contesto extra-ospedaliero, aggiornandone caratteristiche farmacocinetiche, modalità di ricostituzione e modalità di somministrazione, e supportando la tracciabilità e la segnalazione di eventuali eventi avversi;
- la formazione e l'aggiornamento continuo del personale medico ed infermieristico territoriale per la gestione degli accessi venosi a breve, medio e lungo termine e dei dispositivi medici utilizzati per le somministrazioni di farmaci in infusione intermittente o continua (ad es. pompe elastomeriche);
- consensi informati per la prosecuzione delle cure e la somministrazione di farmaci in regime extraospedaliero e off-label.

I criteri di eleggibilità all'OPAT in regime di assistenza ambulatoriale territoriale prevedono pazienti:

- clinicamente stazionari, con patologia infettiva in corso in buona evoluzione o stabilità clinica e laboratoristica;
- che abbiano intrapreso la terapia antimicrobica da 48-72 ore in assenza di reazioni avverse, in particolare reazioni allergiche;
- che abbiano un accesso venoso idoneo alla somministrazione del farmaco prescritto;
- in grado di spostarsi dal proprio domicilio;
- che siano adeguatamente informati e consapevoli dei rischi/benefici del percorso proposto, in grado di rilasciare un consenso informato.

#### RIFERIMENTI NORMATIVI

1. Decreto Ministeriale 23 maggio 2022, n. 77 – Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 144 del 22 giugno 2022.

#### BIBLIOGRAFIA DI PARAGRAFO

2. Chapman, A. L. N., Patel, S., Horner, C., Green, H., Guleri, A., Hedderwick, S., Snape, S., Statham, J., Wilson, E., Gilchrist, M., & Seaton, R. A. (2019). Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 1(2), dlz026. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlz026>
3. Hatcher, J., Costelloe, C., Cele, R., Viljanen, A., Samarasinghe, D., Satta, G., Brannigan, E., De Barra, E., Sanderson, F., & Gilchrist, M. (2019). Factors associated with successful completion of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): A 10-year review from a large West London service. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 54(2), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.04.008>
4. Lai, T., Thiele, H., Rogers, B. A., Hillock, N., Adhikari, S., McNamara, A., & Rawlins, M. (2023). Exploring the advancements of Australian OPAT. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 10, 20499361231199582. <https://doi.org/10.1177/20499361231199582>
5. Norris, A. H., Shrestha, N. K., Allison, G. M., Keller, S. C., Bhavan, K. P., Zurlo, J. J., Hersh, A. L., Gorski, L. A., Bosso, J. A., Rathore, M. H., Arrieta, A., Petrak, R. M., Shah, A., Brown, R. B., Knight, S. L., & Umscheid, C. A. (2019). 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(1), e1–e35. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy745>
6. Raux, S., Communiaux, A., Talarmin, J. P., & Khatchatourian, L. (2025). Optimizing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT): A survey of community nurses' practices in France. *Infectious Diseases Now*, 55(6), 105088. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2025.105088>

## 2.4 Assistenza in regime ambulatoriale ospedaliero

L'OPAT in setting ambulatoriale ospedaliero rappresenta una modalità consolidata ed efficace per garantire la continuità delle cure antibiotiche per via endovenosa, riducendo la necessità di ricovero prolungato. Questo modello prevede che i pazienti si rechino in ambulatori specialistici ospedalieri per la somministrazione programmata della terapia.

Nel Regno Unito, il British Society for Antimicrobial Chemotherapy ha formalmente riconosciuto l'ambulatorio ospedaliero come uno dei setting privilegiati per l'erogazione dell'OPAT, soprattutto nei casi in cui l'assistenza domiciliare non sia praticabile o appropriata (Chapman et al., 2019). Gli OPAT units ospedalieri britannici operano con orari estesi, spesso sette giorni su sette, e includono la valutazione medica periodica, la gestione degli accessi venosi e il monitoraggio degli effetti collaterali. In Australia, il modello ospedaliero ambulatoriale è largamente adottato, soprattutto nei centri urbani. Strutture come i community-based hospital clinics offrono l'accesso quotidiano alla terapia antimicrobica, con coordinamento infermieristico e supervisione infettivologica, anche in modalità ibrida (Wolie et al., 2025). Negli Stati Uniti, gli ambulatori ospedalieri dedicati all'OPAT sono spesso integrati nei centri di malattie infettive, con valutazioni periodiche, controllo degli accessi venosi e supporto farmacologico. Questo modello è considerato particolarmente sicuro per pazienti con infezioni gravi o sostenute da microrganismi multi-resistenti (Keller et al., 2019). A livello internazionale, il setting ospedaliero ambulatoriale per OPAT è valorizzato per l'elevato livello di controllo clinico, la rapidità di accesso a consulenze specialistiche e la possibilità di attuare protocolli standardizzati con maggiore aderenza terapeutica (Durojaiye et al., 2024).

In Italia, le procedure di autorizzazione e accreditamento delle strutture sanitarie derivano dal Decreto legislativo 502/1992 (Repubblica Italiana, 1992) e successive modifiche del D.Lgs. 229/1999 (Repubblica Italiana, 1999) e dalla Legge Costituzionale 3/2001 (Repubblica Italiana, 2001), che attribuisce alle Regioni autonomia decisionale in merito. Il processo di autorizzazione prevede la verifica del possesso di requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi, mentre l'accreditamento è finalizzato a garantire qualità e sicurezza, con controlli periodici sui percorsi assistenziali. Le normative regionali, pur basandosi sui principi nazionali, mostrano differenze significative nella definizione dei requisiti per le strutture complesse di malattie infettive. Nelle regioni che hanno declinato requisiti specifici, come l'Emilia-Romagna con la DGR n. 327/2004 (Regione Emilia-Romagna, 2004) viene richiesta unicamente la presenza di personale formato alla somministrazione e gestione delle terapie infusive e all'applicazione delle norme di isolamento. Per garantire l'erogazione della OPAT in regime ambulatoriale ospedaliero è auspicabile il coordinamento di una struttura di malattie infettive, dotate di ambulatori ospedalieri complessi operativi 7 giorni su 7, con personale medico e infermieristico dedicato, in grado di garantire continuità terapeutica anche nei giorni festivi. A livello operativo, alcuni modelli regionali già in uso si basano su strumenti organizzativi come le Macroattività Ambulatoriali Complesse (MAC) in Lombardia (Regione Lombardia, 2007) e i Pacchetti Ambulatoriali Complessi (PAC) nel Lazio (Regione Lazio, 2018), concepiti per l'erogazione coordinata di prestazioni complesse in regime ambulatoriale, sia in setting ospedalieri che territoriali, soprattutto per pazienti con cronicità o in terapia parenterale.

Il team OPAT riveste un ruolo cruciale nella valutazione e nell'individuazione del setting assistenziale più adeguato per ciascun paziente. L'accesso agli ambulatori ospedalieri è riservato a pazienti che abbiano espresso un consenso informato, siano clinicamente stabili e non necessitino di monitoraggio continuo, siano autonomi nella deambulazione e in grado di raggiungere la struttura ambulatoriale secondo un calendario prestabilito.

Possono rientrare in questa modalità due principali categorie:

- Pazienti dimessi da un ricovero ospedaliero, già avviati a un trattamento antimicrobico parenterale, che hanno mostrato una risposta clinica e laboratoristica favorevole. È necessario che dispongano di un accesso venoso stabile e che siano in grado di recarsi in ambulatorio con frequenza quotidiana o programmata;

- Pazienti inviati dal medico di medicina generale, dal Pronto Soccorso o da ambulatori specialistici, affetti da infezioni complicate o sostenute da microrganismi multi-resistenti (MDR), per i quali non sono disponibili valide alternative orali, ma che non necessitano di ricovero ospedaliero.

Il percorso clinico-assistenziale OPAT in regime ambulatoriale ospedaliero prevede:

1. Valutazione infettivologica iniziale con definizione del piano terapeutico e di monitoraggio.
2. Scelta dell'accesso venoso, posizionamento e gestione delle eventuali complicanze.
3. Preparazione e somministrazione della terapia:
  - Gli antibiotici per infusione continua possono essere allestiti ambulatorialmente o in modalità centralizzata da farmacisti in base a dati di stabilità e farmacocinetica.
  - La somministrazione è a carico del personale infermieristico del Day Hospital/Day Service della UOC di Malattie Infettive secondo protocolli condivisi e standardizzati.
4. Monitoraggio clinico e laboratoristico: valutazione dei parametri vitali e degli esami laboratoristici e strumentali/radiologici per monitorare il trattamento.
5. Lo specialista in malattie infettive valuta il termine del programma OPAT e definisce eventuali controlli.

Per la governance di un percorso OPAT di questa tipologia è essenziale un modello organizzativo concordato con la Direzione Medica Ospedaliera, con allocazione delle risorse e definizione dei ruoli assistenziali che includano:

- presenza di personale medico e infermieristico dedicato con assistenza articolata sui 7 giorni;
- documentazione clinica strutturata accessibile ai servizi territoriali;
- rendicontazione delle attività ambulatoriali secondo le regole amministrative regionali.

Le Direzioni Mediche, in collaborazione con i Direttori delle strutture di malattie infettive, hanno il compito di organizzare i percorsi, facilitarne l'accesso, garantire il collegamento ospedale-territorio e sostenere il reclutamento del personale necessario. In conclusione, l'implementazione di un programma OPAT richiede un'integrazione tra normativa nazionale, specificità regionali e *best practice* clinico-organizzative locali. Gli ambulatori complessi dedicati, operativi 7 giorni su 7, rappresentano una risposta efficace per ottimizzare l'uso delle risorse ospedaliere, garantendo continuità terapeutica e sicurezza clinica. La collaborazione multidisciplinare tra infettivologi, farmacisti, infermieri e direzioni mediche è il cardine per il consolidamento di questo modello di cura.

#### Riferimenti normativi

1. Regione Emilia-Romagna – Giunta Regionale. (2004). Deliberazione n. 327 del 23 febbraio 2004 – Approvazione del documento “Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) – Linee guida per l'organizzazione a livello distrettuale”. Bollettino Ufficiale della Regione Emilia-Romagna, n. 43 del 17 marzo 2004.
2. Regione Lazio. (2018). Determinazione Dirigenziale G07747 del 13 giugno 2018 – Adozione dei Pacchetti Ambulatoriali Complessi (PAC) nella rete regionale della cronicità. Bollettino Ufficiale della Regione Lazio, n. 50 del 21 giugno 2018.
3. Regione Lombardia. (2007). Deliberazione della Giunta Regionale 31 ottobre 2007, n. VIII/5749 – Istituzione delle Macroattività Ambulatoriali Complesse (MAC). Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia, Serie Ordinaria, n. 45 del 6 novembre 2007.
4. Repubblica Italiana. (1992). Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 – Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 305 del 30 dicembre 1992, Suppl. Ord. n. 137.
5. Repubblica Italiana. (1999). Decreto Legislativo 19 giugno 1999, n. 229 – Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 165 del 16 luglio 1999, Suppl. Ord. n. 132.
6. Repubblica Italiana. (2001). Legge Costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3 – Modifiche al Titolo V della parte seconda della Costituzione. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 248 del 24 ottobre 2001.

#### BIBLIOGRAFIA DI PARAGRAFO:

1. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. (2018). *Analyse de l'activité d'hospitalisation à domicile – Année 2017 (Rapport annuel)*. Lyon, France. [https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3478/synthese\\_aah\\_2017.pdf](https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3478/synthese_aah_2017.pdf)
2. Chapman, A. L. N., Patel, S., Horner, C., Green, H., Guleri, A., Hedderwick, S., Snape, S., Statham, J., Wilson, E., Gilchrist, M., & Seaton, R. A. (2019). Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 1(2), dlz026. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlz026>
3. Chung, E. K., Beeler, C. B., Muloma, E. W., Osterholzer, D., Damer, K. M., & Erdman, S. M. (2016). Development and implementation of a pharmacist-managed outpatient parenteral antimicrobial therapy program. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 73(1), e24–e33. <https://doi.org/10.2146/ajhp150201>
4. Docherty, T., Schneider, J. J., & Cooper, J. (2020). Clinic- and Hospital-Based Home Care, Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) and the Evolving Clinical Responsibilities of the Pharmacist. *Pharmacy*, 8(4), 233. <https://doi.org/10.3390/pharmacy8040233>
5. Durojaiye, O. C., Cole, J., & Kritsotakis, E. I. (2024). Effectiveness and safety of a disposable elastomeric continuous infusion pump for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a UK setting. *Journal of Chemotherapy*, 36(2), 119–126. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2023.2277507>

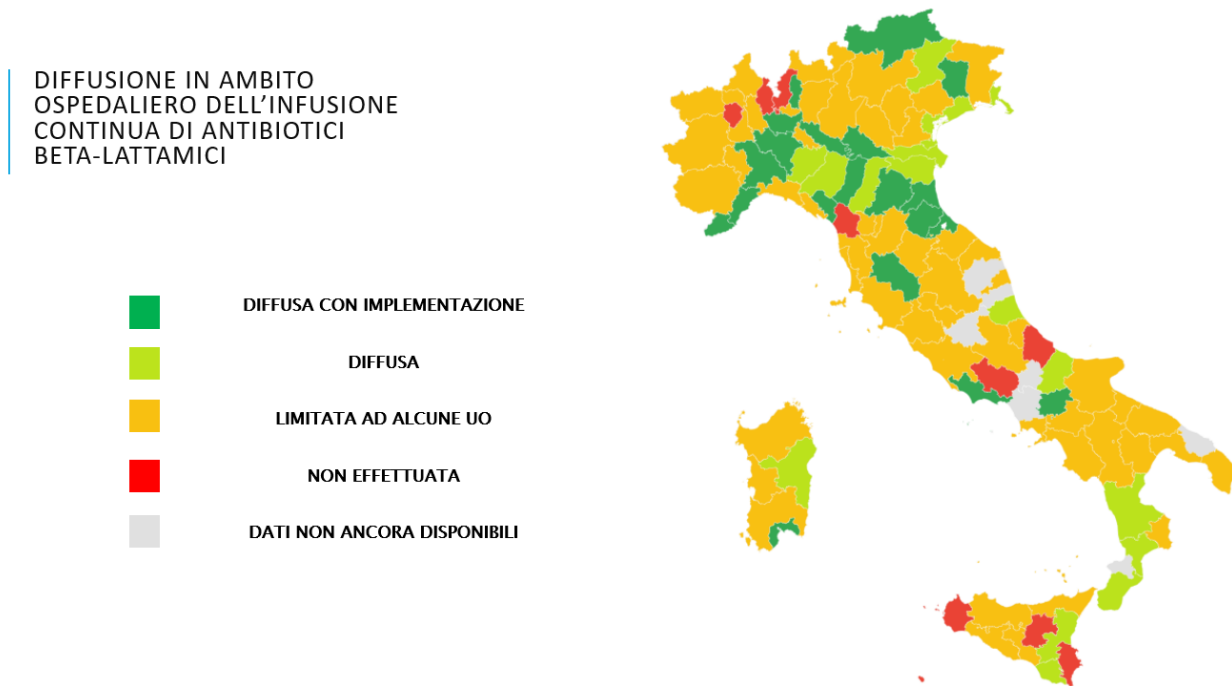
6. Farmer, E. C. W., & Seaton, R. A. (2021). Recent innovations and new applications of outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(1), 55–64. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1810566>
7. Gilchrist, M. (2024, June). Drug stability & OPAT: Where are we at & what is next? *BSAC OPAT Initiative Workshop Series 2024 [Presentation Slides Online]*. OPAT Conference. <https://opat-conference.com/wp-content/uploads/2024/06/Mark-Gilchrist.pdf>
8. Hatcher, J., Costelloe, C., Cele, R., Viljanen, A., Samarasinghe, D., Satta, G., Brannigan, E., De Barra, E., Sanderson, F., & Gilchrist, M. (2019). Factors associated with successful completion of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): A 10-year review from a large West London service. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 54(2), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.04.008>
9. Keller, S. C., Cosgrove, S. E., Kohut, M., Krosche, A., Chang, H.-E., Williams, D., & Gurses, A. P. (2019). Hazards from physical attributes of the home environment among patients on outpatient parenteral antimicrobial therapy. *American Journal of Infection Control*, 47(4), 425–430. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.09.020>
10. Lai, T., Thiele, H., Rogers, B. A., Hillock, N., Adhikari, S., McNamara, A., & Rawlins, M. (2023). Exploring the advancements of Australian OPAT. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 10, 20499361231199582. <https://doi.org/10.1177/20499361231199582>
11. Maaskant, J. M., De Vries, T., Volle, L., Jamaludin, F. S., Geerlings, S. E., & Sigaloff, K. C. E. (2025). Clinical and patient-reported outcomes of self-administered outpatient parenteral antimicrobial treatment (S-OPAT): A scoping review. *Infection*, 53(5), 2083–2102. <https://doi.org/10.1007/s15010-025-02549-1>
12. Mansour, O., Heslin, J., & Townsend, J. L. (2018). Impact of the implementation of a nurse-managed outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) system in Baltimore: A case study demonstrating cost savings and reduction in re-admission rates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(11), 3181–3188. <https://doi.org/10.1093/jac/dky294>
13. Montalto, M., & Ko, S. Q. (2022). Telling the difference and the telling differences between hospital in the home and outpatient parenteral antibiotic therapy. *Internal Medicine Journal*, 52(5), 880–884. <https://doi.org/10.1111/imj.15780>
14. Norris, A. H., Shrestha, N. K., Allison, G. M., Keller, S. C., Bhavan, K. P., Zurlo, J. J., Hersh, A. L., Gorski, L. A., Bosso, J. A., Rathore, M. H., Arrieta, A., Petrak, R. M., Shah, A., Brown, R. B., Knight, S. L., & Umscheid, C. A. (2019). 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(1), e1–e35. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy745>
15. Raux, S., Communaux, A., Talarmin, J. P., & Khatchatourian, L. (2025). Optimizing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT): A survey of community nurses' practices in France. *Infectious Diseases Now*, 55(6), 105088. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2025.105088>
16. Schmidt-Hellerau, K., Baade, N., Günther, M., Scholten, N., Lindemann, C. H., Lisse, C., Oberröhrmann, C., Peter, S., Jung, N., Suarez, I., Horn, C., Ihle, P., Küpper-Nybelen, J., Hagemeyer, A., Hellmich, M., & Lehmann, C. (2024). Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany: Insights and clinical outcomes from the K-APAT cohort study. *Infection*, 52(4), 1407–1414. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02199-9>
17. Scholten, N., Lisse, C., Brandes, V., Oberröhrmann, C., Ihle, P., Peter, S., Hagemeyer, A., Hellmich, M., Lindemann, C. H., Samel, C., Pfaff, H., & Lehmann, C. (2022). Outpatient parenteral antimicrobial therapy in Germany: A prospective cohort study protocol. *BMJ Open*, 12(11), e061417. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061417>
18. Seaton, R. A., & Barr, D. A. (2013). Outpatient parenteral antibiotic therapy: Principles and practice. *European Journal of Internal Medicine*, 24(7), 617–623. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.03.014>
19. Smismans, A., Vantrappen, A., Verbiest, F., Indevuyt, C., Van Den Poel, B., Von Winkelmann, S., Peeters, A., Ombelet, S., Lybeert, P., Heremans, A., Frans, E., Ho, E., & Frans, J. (2018). OPAT: Proof of concept in a peripheral Belgian hospital after review of the literature. *Acta Clinica Belgica*, 73(4), 257–267. <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1424503>
20. Tan, J. S., Wishnow, R. M., Talan, D. A., Duncanson, F. P., & Norden, C. W. (1993). Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: Double-blind, randomized, multicenter study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin-clavulanate. The Piperacillin/Tazobactam Skin and Skin Structure Study Group. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37(8), 1580–1586. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.8.1580>
21. Tometten, L., Trost, U., Jürgens, L., Achterberg, S., Arenz, L., Audebert, F., Bickel, M., Dolff, S., Draenert, R., Ewering, S., Fischer, J., Friedrichs, A., Hagel, S., Hennigs, A., Horn, D., Isner, C., Khatamzas, E., Lanckohr, C., Lang, H., ... Stegemann, M. (2025). Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany. *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-025-02619-4>
22. Venter, S., & Aldiabat, K. M. (2025). An evaluation of patient outcomes and cost-benefits associated with a home intravenous therapy program in Canada. *Journal of Holistic Nursing Science*, 12(1), 27–39. <https://doi.org/10.31603/nursing.v12i1.12499>

**Tab 1. Diffusione in ambito ospedaliero dell'infusione continua di antibiotici beta-lattamici**

	Totale	Diffusa con implementazione <sup>a</sup>	Diffusa	Limitata ad alcune unità operative	Non effettuata	Dati non disponibili
Infusione continua di antibiotici beta-lattamici	154 (100,0%)	15 (9,7%)	65 (42,2%)	26 (16,9%)	24 (15,6%)	24 (15,6%)

<sup>a</sup> = per implementazione si intende la presenza di istruzione operativa e/o di prescrizione informatizzata

**Fig 1. Confronto regionale della diffusione in ambito ospedaliero dell'infusione continua di antibiotici beta-lattamici**



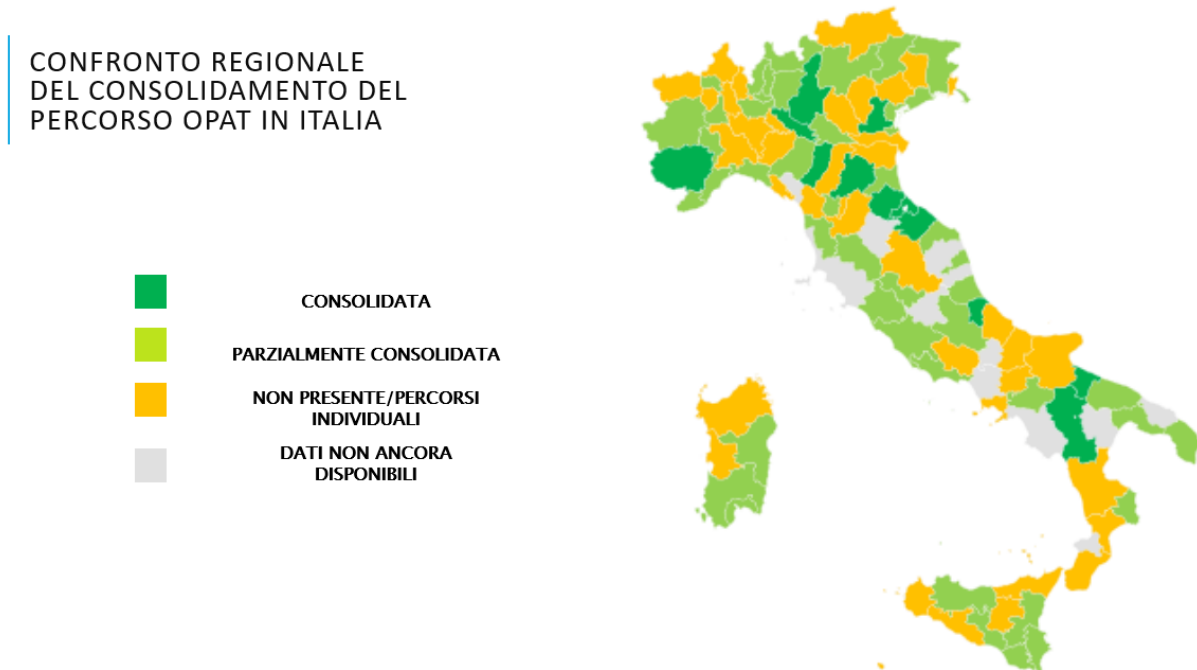
Tab 2. Consolidamento del percorso OPAT in Italia

	Totale	Consolidata <sup>a</sup>	Parzialmente consolidata <sup>b</sup>	Possibili percorsi individuali/Non presente	Dati non disponibili
Consolidamento del percorso OPAT in Italia	154 (100,0%)	15 (9,7%)	57 (37,0%)	58 (37,7%)	24 (15,6%)

<sup>a</sup> = OPAT praticata con istruzione operativa aziendale e almeno un modello di integrazione con altri servizi

<sup>b</sup> = OPAT praticata ma con almeno una caratteristica tra: necessità di prescrizione off-label; disponibilità 5 giorni su 7 o 6 giorni su 7

Fig 2. Confronto regionale del consolidamento del percorso OPAT in Italia



### 3. Razionale a supporto dell'infusione parenterale sul territorio

Buone pratiche assistenziali:

- *Le infezioni complicate, come quelle sostenute da microrganismi multi-resistenti (MDROs) o che interessano sedi corporee profonde o materiali protesici, richiedono approcci terapeutici mirati e strutturati. Spesso è necessario ricorrere a terapie endovenose complesse e al coinvolgimento interdisciplinare (chirurgo, radiologo interventista) per il controllo del focus infettivo.*
- *L'OPAT rappresenta una valida alternativa al ricovero per la gestione di tali infezioni, consentendo una riduzione dei tempi di degenza e degli oneri ad essa correlati.*
- *L'OPAT riduce il rischio di infezioni correlate all'assistenza legato all'ospedalizzazione, tra queste la prevalenza di colite da *Clostridioides difficile**
- *Sono riportati miglioramenti significativi nella Qualità della Vita correlata alla Salute in corso di OPAT*

#### 3.1 Trattamento infezioni complicate

Le infezioni possono definirsi "complicate" per diverse ragioni:

1. A causa del tipo di microorganismi coinvolti, in particolare se esso presenta un fenotipo di ridotta suscettibilità o di resistenza alle principali classi di antibiotici di prima linea (MDROs), tali batteri spesso necessitano di opzioni terapeutiche più efficaci che richiedono la somministrazione endovenosa;
2. A causa della localizzazione dell'infezione, ovvero ove si riscontrino limitazioni della distribuzione antibiotica tissutale per caratteristiche intrinseche anatomiche di scarsa perfusione ematica o per la presenza di materiale protesico e, quindi, di biofilm. Tra i più comuni esempi troviamo le infezioni osteoarticolari, cardiovascolari, del sistema nervoso centrale, quelle che coinvolgono protesi articolari e/o endovascolari o gli ascessi profondi.
3. A causa delle caratteristiche intrinseche del paziente coinvolto: età, comorbidità, funzionalità renale alterata, polifarmacoterapia, impossibilità di adeguato *source control*.

L'ampia diffusione di MDROs nella realtà italiana e mondiale costituisce un problema emergente. Tra i bacilli Gram-negativi, particolare rilievo assumono quelli produttori di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL), con iperespressione di AmpC e/o resistenza ai carbapenemi, nonché *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii*. Tra i Gram-positivi, le principali criticità sono rappresentate da ceppi resistenti ai glicopeptidi e ai lipo-glicopeptidi, oltre allo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA). Questi microrganismi hanno limitate opzioni terapeutiche per via orale e ciò costituisce uno dei principali ostacoli alla dimissione precoce del paziente. In questi casi l'OPAT si presenta come una risorsa efficace nel trattamento extra-ospedaliero.

Le conoscenze acquisite in termini di farmacocinetica e farmacodinamica e l'utilizzo di strumenti come la TDM, applicati all'OPAT, consentono di somministrare adeguate concentrazioni di antibiotico anche a domicilio, garantendo il raggiungimento di concentrazioni target in regimi extraospedalieri e, quindi, un'efficacia terapeutica paragonabile a quella ospedaliera con un ridotto rischio di selezione di resistenze e di tossicità. La strategia OPAT permette di massimizzare l'efficacia del trattamento contro agenti patogeni MDROs o in infezioni complesse in un ambiente a rischio ridotto di infezioni correlate all'assistenza.

Esistono esperienze cliniche di OPAT con farmaci di recente introduzione nel trattamento di batteri Gram-negativi MDROs. I dati disponibili derivano principalmente da case report, case

series, analisi retrospettive e riguardano prevalentemente i nuovi beta lattamici (ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam), fosfomicina, cefiderocol. (6-12)

#### Bibliografia parziale

1. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, et al. 2018 IDSA Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis*. 2019;68(1):e1-e35.
2. Wolie ZT, Roberts JA, Gilchrist M, et al. Current practices and challenges of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a narrative review. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(9):2083-2102.
3. Durojaiye, O.C.; Cole, J.; Kritsotakis, E.I. Effectiveness and Safety of a Disposable Elastomeric Continuous Infusion Pump for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) in a UK Setting. *J. Chemother*. 2024, 36, 119–126. [CrossRef]
4. Moreal C, Martini L, Prataviera F, Tascini C, Giuliano S. Antibiotic Stability and Feasibility in Elastomeric Infusion Devices for OPAT: A Review of Current Evidence. *J Clin Med*. 2025 Apr 15;14(8):2722. doi: 10.3390/jcm14082722. PMID: 40283549; PMCID: PMC12028078.
5. Diamantis S., Dawudi Y., Cassard B., Longuet P., Lesprit P., Gauzit R. Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps; systematic review of the literature and proposals for improved use. *Infectious Diseases Now*. Volume 1, Issue 1, February 2021, Pages 39-49
6. Fernández-Rubio B, Herrera-Hidalgo L, de Alarcón A, et al. Stability Studies of Antipseudomonal Beta Lactam Agents for Outpatient Therapy. *Pharmaceutics*. 2023;15(12):2705.
7. Giuliano G, Tarantino D, Tamburrini E, et al. Effectiveness and safety of Ceftolozane/Tazobactam administered in continuous infusion through elastomeric pumps in OPAT regimen: a case series. *Infect Dis (Lond)*. 2024;56(10):887-893.
8. Van Anglen LJ, Schroeder CP, Couch KA. A Real-world Multicenter Outpatient Experience of Ceftolozane/Tazobactam. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(5):ofad173.
9. Goncette V, Layios N, Descy J, et al. Continuous infusion, therapeutic drug monitoring and outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftazidime/avibactam: a retrospective cohort study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;26:15-19
10. Manca A, Palermi A, Mula J, Cusato J, Maiese D, Simiele M, De Nicolò A, D'Avolio A. Stability Study of Fosfomicin in Elastomeric Pumps at 4 °C and 34 °C: Technical Bases for a Continuous Infusion Use for Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy. *Pharmaceutics*. 2023 Sep 19;15(9):2347. doi: 10.3390/pharmaceutics15092347. PMID: 37765315; PMCID: PMC10537177.
11. Rinaldi M, Cojutti PG, Zamparini E, Tedeschi S, Rossi N, Conti M, Giannella M, Pea F, Viale P. Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulation for dosage optimization of fosfomicin in the treatment of osteoarticular infections in patients without renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 May 1;65(5):e02038-20. doi: 10.1128/AAC.02038-20. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33619055; PMCID: PMC8092888.
12. Schellong P, Wennek-Klose J, Spiegel C et al. Successful outpatient parenteral antibiotic therapy with cefiderocol for osteomyelitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a case report. *JAC Antimicrob Resist* 2024;
- 13 Chapman L.N.A., Patel S., Horner C., Green H., Guleri A., Hedderwick S., Snape S., Statham J., Wilson E., Gilchrist M., Seaton A.R. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrobial Resistance*. 2019; doi:10.1093

### 3.2 Rispetto parametri pK/pD

La somministrazione di dosi adeguate di antibiotici deve basarsi sulle caratteristiche farmacocinetiche (PK) e farmacodinamiche (PD) intrinseche di ciascun antibiotico unitamente alle caratteristiche intrinseche del germe e del suo profilo di resistenza, del singolo paziente (peso, funzionalità renale, epatica, albuminemia) e del sito di infezione.

La PK/PD degli antibiotici si riferisce alla relazione esistente tra l'esposizione al farmaco e la sua capacità di inibire la crescita batterica. La concentrazione minima inibente (MIC) è il parametro principale utilizzato in vitro per valutare l'efficacia di un antibiotico contro il batterio bersaglio.

Per ottenere un effetto terapeutico, nel caso di antibiotici tempo-dipendenti, ad esempio i beta-lattamici, la concentrazione nel sito di infezione dovrebbe superare la MIC contro il batterio bersaglio per almeno il 40% dell'intervallo di dosaggio, e idealmente per un tempo più lungo fino al 400% (es.  $100\% \text{ fT} > 4 \times \text{MIC}$ ); nel caso di antibiotici concentrazione-dipendenti, come ad esempio per gli aminoglicosidi, la concentrazione massima dovrebbe essere da 8 a 10 volte superiore alla MIC (rapporto  $C_{\text{max}}/\text{MIC} > 8-10$ ).

La PK degli antibiotici descrive come essi vengano assorbiti, distribuiti, metabolizzati ed eliminati dall'organismo, determinando l'andamento temporale e le concentrazioni degli antibiotici nel siero, nei tessuti e nel sito di infezione.

La somministrazione per via endovenosa in regime OPAT, introducendo il farmaco direttamente nel circolo sistemico, elimina il problema dell'assorbimento. In questo modo, la biodisponibilità, pari al 100%, è massima, non essendo influenzata dai processi di assorbimento intestinale o al metabolismo di primo passaggio epatico.

La distribuzione tissutale è una caratteristica importante poiché elevate concentrazioni nel sito di infezione possono prevenire lo sviluppo di resistenze. In generale, la distribuzione tissutale è maggiore per gli agenti lipofili rispetto a quelli idrofili, ma fattori correlati alla malattia possono contribuire a una distribuzione tissutale differenziale (2-3). Ad esempio, l'ipoalbuminemia può influenzare significativamente la farmacocinetica di antibiotici ad alto legame proteico come l'ertapenem, aumentando la frazione libera attiva. Allo stesso modo, il peso molecolare dell'antibiotico somministrato può impattare in maniera significativa sulla penetrazione a livello di siti profondi. Infatti, anche farmaci lipofili aventi elevato peso molecolare e/o elevato legame proteico saranno caratterizzati da limitata distribuzione tissutale. Al contrario, molecole piccole e con scarso legame proteico seppure con caratteristiche idrofile (ad es. fosfomicina) saranno caratterizzate da buona diffusione a livello di tessuti profondi (4).

La considerazione della via metabolica degli antibiotici è fondamentale anche per prevenire interazioni farmacologiche tra farmaci, che possono alterare la concentrazione plasmatica e quindi l'efficacia o la tossicità del trattamento. Ad esempio, antibiotici metabolizzati da enzimi epatici come il citocromo P450 possono essere influenzati da altri farmaci inibitori o induttori di questi enzimi.

L'eliminazione degli antibiotici può avvenire principalmente per via renale o biliare. Quest'ultima via è particolarmente rilevante per alcuni antibiotici, la cui eliminazione biliare può influenzare il microbiota intestinale e favorire la proliferazione di patogeni come *Clostridioides difficile*, responsabile di infezioni intestinali associate ad antibiotici.

Concentrazioni subottimali nel sito bersaglio possono avere importanti conseguenze cliniche, come il fallimento terapeutico e la promozione dello sviluppo di resistenze antimicrobiche (AMR), specialmente quando gli isolati clinici hanno una suscettibilità borderline in vitro, in caso di resistenza cromosomica intrinseca inducibile sotto pressione antibiotica, come ad esempio nel

caso dei germi portatori dell'enzima AMPc cromosomico (*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*) (5) e nelle infezioni ad elevato effetto inoculo. (6)

Gli antibiotici beta-lattamici esplicano la loro attività in modo tempo-dipendente, risultando più efficaci quando le concentrazioni di valle ( $C_{min}$ ) si mantengono stabilmente al di sopra della MIC del patogeno, ovvero  $C_{min} > MIC$ . (7) A parità di dose giornaliera infatti le infusioni prolungate o continue possono massimizzare il mantenimento di  $C_{min} > MIC$ . L'infusione continua, migliorando il rapporto PK/PD, riduce il rischio di fallimento, in particolare in situazioni sfavorevoli per gli antibiotici tempo-dipendenti: MIC batteriche elevate, volumi di distribuzione aumentati, scarsa penetrazione dell'antibiotico nel sito di infezione. L'ottimizzazione del rapporto PK/PD, assicurando il raggiungimento della concentrazione target dell'antibiotico, riduce il rischio di comparsa di resistenze in corso di trattamento oltre che garantire una maggior probabilità di successo terapeutico. (8)

1. Müller M, Dela Peña A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: distribution in tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1441–53.
2. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1009–34
3. Sartelli, M., Tascini, C., Coccolini, F. et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the Italian council for the optimization of antimicrobial use. *World J Emerg Surg* 19, 23 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13017-024-00551-w>
4. Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, Roberts JA, Cotta MO. Antibiotic exposure at the site of infection: principles and assessment of tissue penetration. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019 Jul;12(7):623-634. doi: 10.1080/17512433.2019.1621161. Epub 2019 May 28. PMID: 31136211.
5. Meini S, Tascini C, Cei M, Sozio E, Rossolini GM. AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. *Infection.* 2019 Jun;47(3):363-375. doi: 10.1007/s15010-019-01291-9. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30840201.
6. Giannella M, Bartoletti M, Gatti M, Viale P. Advances in the therapy of bacterial bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Feb;26(2):158-167. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.001. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31733377.
7. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter? *Crit Care.* 2009;13(3):214
8. Vardakas, K.Z.; Voulgaris, G.L.; Maliaros, A.; Samonis, G.; Falagas, M.E. Prolonged versus Short-Term Intravenous Infusion of Antipseudomonal  $\beta$ -Lactams for Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. *Lancet Infect. Dis.* 2018, 18, 108–120.

### 3.3 Riduzione delle infezioni correlate all'assistenza

Le strutture sanitarie, per le loro caratteristiche ecologiche e per la estensiva presenza di pazienti sottoposti a terapie antibiotiche, ospitano un microbiota peculiare, spesso dominato da batteri MDRO<sup>2</sup> ad elevata patogenicità. Queste condizioni fanno sì che il ricovero ospedaliero rappresenti un rilevante fattore di rischio per l'acquisizione di colonizzazioni e infezioni sostenute da tali microrganismi<sup>3</sup>. La loro diffusione, motivo di crescente preoccupazione a livello globale<sup>4</sup> e in costante aumento anche nel nostro Paese<sup>5</sup>, determina un significativo incremento della mortalità, della morbilità, della durata della degenza e dei costi assistenziali<sup>6</sup>.

Alla luce di queste evidenze, la possibilità di garantire una terapia efficace al di fuori dell'ambiente ospedaliero si traduce nella capacità di proteggere i pazienti dal rischio di acquisire una colonizzazione da MDROs e conseguentemente di sviluppare un'infezione.

Inoltre, la somministrazione della terapia antibiotica ottimizzando il rapporto pK/pD consente il mantenimento di concentrazioni adeguate in grado di migliorare non solo l'outcome clinico, ma anche di sopprimere l'emergenza di resistenze in corso di terapia<sup>7</sup>, pertanto la gestione extra-ospedaliera di terapie antibiotiche mirate e con posologia ottimale si pone come un concreto

intervento di stewardship anti-microbica abbattendo i rischi infettivi correlati all'assistenza ospedaliera.

Studi recenti riportano riduzioni delle ICA tra il 20 e il 70% nei pazienti gestiti in OPAT rispetto ai pazienti degenti in strutture ospedaliere, legate ad una minore esposizione a patogeni nosocomiali, all'utilizzo ridotto uso di dispositivi invasivi permanenti ( es. catetere vescicale) e minore rischio di infezioni CVC correlate.

Le infezioni correlate all'assistenza che risultano maggiormente ridotte grazie all'uso di OPAT includono: le CAUTI, le CRBSI e le infezioni da *Clostridioides difficile*.

Secondo uno studio di coorte osservazionale retrospettivo condotto su dati di popolazione in Canada i pazienti seguiti in OPAT presentavano una minore prevalenza di diarrea da *Clostridioides difficile* (1.2 vs 3.1%) rispetto ai pazienti ricoverati<sup>8</sup>.

In uno dei centri OPAT di riferimento nel Regno Unito, è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo del corso di 10 anni che ha dimostrato come l'incidenza di di ICA è risultata estremamente bassa, con un rischio cumulativo di infezioni correlate alla linea infusiva pari a 0.4 per 1000 giorni OPAT paziente e di diarrea da *Clostridioides difficile* pari a 0.05 per 1000 giorni OPAT<sup>9</sup>.

Le linee guida IDSA del 2018 affermano che in corso di OPAT il rischio di complicanze infettive correlate agli accessi vascolari non differisce rispetto alla terapia condotta in ospedale. I dati del registro 2015-2019 del Regno Unito confermano che le infezioni correlate ai dispositivi vascolari nell'OPAT sono rare, con una mediana di 0,3 infezioni del dispositivo per 1000 giornate di OPAT, e nel complesso le complicanze correlate ai dispositivi sono poco frequenti<sup>10</sup>.

#### Bibliografia parziale:

(1)WHO. Report on the burden of endemic health-care-associated infection worldwide. World Health Organization, Geneva, 2011. <https://www.who.int/publications/i/item/report-on-the-burden-of-endemic-health-care-associated-infection-worldwide> (accessed Apr 24th, 2025).

(2)Cruz-López F, Martínez-Meléndez A, Garza-González E. How Does Hospital Microbiota Contribute to Healthcare-Associated Infections? *Microorganisms*. 2023 Jan 12;11(1):192. doi: 10.3390/microorganisms11010192. PMID: 36677484; PMCID: PMC9867428.

(3)Chen Q, Li D, Beiersmann C, Neuhann F, Moazen B, Lu G, Müller O. Risk factors for antibiotic resistance development in healthcare settings in China: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2021 Jun 3;149:e141. doi: 10.1017/S0950268821001254. PMID: 34078502; PMCID: PMC8220497.

(4) Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*; 399(10325): P629-655. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

(5) ECDC. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2023.

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2023> (accessed Apr 24th, 2025)

(6) Barrasa-Villar JI, Aibar-Remón C, Prieto-Andrés P, Mareca-Doñate R, Moliner-Lahoz J. Impact on Morbidity, Mortality, and Length of Stay of Hospital-Acquired Infections by Resistant Microorganisms. *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 15;65(4):644-652. doi: 10.1093/cid/cix411. PMID: 28472416.

(7) Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Nov;7(11):589-96. doi: 10.1046/j.1198-743x.2001.00295.x. PMID: 11737083.

(8) Staples JA, Ho M, Ferris D, Hayek J, Liu G, Tran KC, Sutherland JM. Outpatient Versus Inpatient Intravenous Antimicrobial Therapy: A Population-Based Observational Cohort Study of Adverse Events and Costs. *Clin Infect Dis*. 2022 Nov 30;75(11):1921-1929. doi: 10.1093/cid/ciac298. PMID: 35439822.

(9) D.A. Barr, L. Semple, R.A. Seaton, Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a teaching hospital-based practice: a retrospective cohort study describing experience and evolution over 10 years. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 39, Issue 5, 2012, Pages 407-413, ISSN 0924-8579, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.01.016>.

(10) Gilchrist M, Barr D, Drummond F, et al. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) in the UK: Findings From the BSAC National Outcomes Registry (2015-19). *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;77(5):1481-1490. doi:10.1093/jac/dkac047

### 3.4 Altri benefici del trattamento di OPAT, preferenze dei pazienti e umanizzazione delle cure

I pazienti hanno riportato miglioramenti significativi nella Qualità della Vita correlata alla Salute (HRQoL) durante la partecipazione all'OPAT, determinando un'elevata soddisfazione dei pazienti<sup>1</sup>. Fra i domini considerati dallo studio di coorte prospettico viene riportato un miglioramento percepito sia per la componente fisica che mentale, con il 97% dei pazienti intervistati che consiglierebbe il programma ad altri.

L'accettazione di programmi domiciliari è associata ad un maggior grado di soddisfazione dei pazienti e dei caregivers rispetto al ricovero ospedaliero: l'OPAT è stata percepita come più confortevole, concedendo maggiore libertà e felicità, minor distacco dagli affetti e dagli impegni familiari, permettendo inoltre una guarigione più rapida<sup>2,5</sup>.

Il mantenimento di uno stato funzionale efficiente è cruciale per conservare un buono stato di salute; viceversa l'insorgenza di fragilità e disabilità si correla con un aumento della mortalità, specialmente in età geriatrica<sup>3</sup>. Permettere ai pazienti di soggiornare nell'ambiente familiare, riducendo o evitando l'ospedalizzazione, contribuisce in modo determinante a prevenire l'insorgenza del delirium e a gestirlo in modo non farmacologico. Nonostante i progressi nella comprensione fisiopatologica di questo fenomeno, tale condizione continua a determinare un aumento significativo di mortalità e re-ammissione precoce in ospedale, rappresentando inoltre una situazione di difficile gestione nel corso della degenza<sup>4</sup>.

Alla luce di quanto espresso, si può facilmente evincere come la terapia antimicrobica infusiva domiciliare sia in grado non solo di soddisfare le esigenze dei pazienti ma anche di migliorare la gestione delle complicanze non infettive strettamente correlate alla degenza ospedaliera.

#### Bibliografia parziale:

- (1) Burch AR, Ledergerber B, Ringer M, Zinkernagel AS, Eberhard N, Kaelin MB, Hasse B. Patient-reported outcome measures in an outpatient parenteral antimicrobial therapy program: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2024 Dec 3;14(12):e084727. doi: 10.1136/bmjopen-2024-084727. PMID: 39627145; PMCID: PMC11624759.
- (2) Twiddy M, Czoski Murray CJ, Mason SJ, et al. A qualitative study of patients' feedback about Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) services in Northern England: implications for service improvement. *BMJ Open* 2018;8:e019099. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019099
- (3) Rockwood K, Blodgett JM, Theou O, Sun MH, Feridooni HA, Mitnitski A, Rose RA, Godin J, Gregson E, Howlett SE. A Frailty Index Based On Deficit Accumulation Quantifies Mortality Risk in Humans and in Mice. *Sci Rep*. 2017 Feb 21;7:43068. doi: 10.1038/srep43068. PMID: 28220898; PMCID: PMC5318852.
- (4) Aung Thein MZ, Pereira JV, Nitchingham A, Caplan GA. A call to action for delirium research: Meta-analysis and regression of delirium associated mortality. *BMC Geriatr*. 2020 Sep 7;20(1):325. doi: 10.1186/s12877-020-01723-4. PMID: 32894065; PMCID: PMC7487610.
- (5) S.A. Mohammed, M.O. Cotta, G.M. Assefa, D. Erku, F. Sime, Barriers and facilitators for the implementation and expansion of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a systematic review, *Journal of Hospital Infection*, Volume 147, 2024, Pages 1-16, ISSN 0195-6701, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.02.006>.

### 3.5 Rapporto costo/efficacia

La selezione dei pazienti ad opera dello specialista infettivologo deve rispettare principi di AMS per i quali lo specialista valuterà la necessità di prosecuzione della terapia antibiotica o, in alternativa, la fattibilità delle terapie orali complesse (COpAT). In fase di dimissione l'ultimo aspetto della valutazione infettivologica, ove non possibili le soluzioni precedenti, sarà la prosecuzione della terapia in OPAT impostando relativo iter clinico.

Numerose evidenze suggeriscono che i programmi di OPAT siano altrettanto efficaci dal punto di vista clinico rispetto le terapie condotte in regime di ricovero offrendo un maggior contenimento dei costi sino al 75% per le terapie complesse orali utilizzate come switch da somministrazioni parenterali <sup>1</sup>.

Studi osservazionali e modelli economici stimano risparmi compresi tra il 47% e il 75% rispetto ai costi ospedalieri tradizionali, dove i modelli basati su auto-somministrazione o su infermieri specializzati risultano i più cost-effective. <sup>2</sup>

In uno studio canadese viene riportato un risparmio medio di 17.579 dollari per episodio rispetto al costo diretto di ricovero ( $p < 0.001$ ) (Outpatient Versus Inpatient Intravenous Antimicrobial Therapy: A Population-Based Observational Cohort Study of Adverse Events and Costs. Staples JA, Ho M, Ferris D, et al. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;75(11):1921-1929. doi:10.1093/cid/ciac298).

Analogamente, una revisione sistematica di Psaltikidis et al. su 35 studi ha confermato un risparmio medio del 57% rispetto alla terapia ospedaliera. Tuttavia, quando si considerano solo studi di alta qualità, il risparmio si attesta al 16%, e l'OPAT può risultare più costosa in alcuni scenari. Anche in questo caso, la rilevante eterogeneità nei metodi e nei contesti analizzati limita la generalizzabilità dei risultati. <sup>3</sup>

Una meta-analisi più recente di Mohammed et al., che ha valutato 6 studi e ha aggiornato i costi al 2023, ha rilevato un risparmio medio di circa 5.400 dollari per episodio, pari al 36%, attribuito prevalentemente alla riduzione dei giorni di degenza. Anche in questo caso, tuttavia, le valutazioni sono state influenzate da limiti metodologici e da una visione spesso ristretta ai soli costi ospedalieri. <sup>4</sup>

Un ulteriore contributo, con implicazioni particolarmente rilevanti per i sistemi sanitari pubblici, è offerto dallo studio di Yamshchikov et al., che ha analizzato il carico di lavoro non remunerato del personale coinvolto nei programmi OPAT negli Stati Uniti. Lo studio ha mostrato che l'87% delle attività cliniche (triage, gestione risultati, monitoraggi, contatti con il paziente) non è risultato fatturabile. In un sistema come quello statunitense basato sul pagamento a prestazione, ciò implica una sottovalutazione sistematica del lavoro svolto. Gli autori propongono quindi nuovi modelli predittivi per dimensionare il personale e suggeriscono che l'OPAT vada valutato anche in termini di valore generato (ad esempio, nella liberazione di posti letto) e non solo di risparmio in termini di costi diretti. <sup>5</sup> In Italia, dove il sistema tariffario del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) non riconosce formalmente il lavoro multidisciplinare e il coordinamento di una gestione clinica complessa, queste evidenze sono particolarmente rilevanti. L'esperienza descritta evidenzia criticità condivise con il contesto nazionale italiano: l'assenza di un riconoscimento strutturale per l'OPAT, la difficoltà di remunerare il lavoro non direttamente correlato a prestazioni "quantificabili", e la mancanza di modelli organizzativi codificati. Alla luce di ciò, emerge la necessità di sviluppare modelli multidisciplinari sostenibili (ad esempio team infermieristici o con farmacista clinico), di adottare strumenti per misurare il carico di lavoro e programmare la necessità di risorse, di introdurre modelli di finanziamento alternativi (ad esempio legati a PDTA specifici), e a considerare l'OPAT come componente strategica per migliorare l'efficienza e garantire la continuità assistenziale nel contesto del SSN. In molte infezioni complesse, la terapia orale ha dimostrato efficacia almeno equivalente, <sup>6-9</sup>

suggerendo che anche la valutazione di costo-efficacia debba includere opzioni non parenterali. In questo contesto, altre soluzioni come l'uso di antibiotici long-acting, che richiedono una ridotta frequenza di accessi e una ridotta necessità di assistenza domiciliare, possono offrire ulteriori potenzialità in termini di sostenibilità economica permettendo una maggior aderenza.<sup>10</sup>

Bibliografia parziale:

1. Dimitrova M, Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) versus inpatient care in the UK: a health economic assessment for six key diagnoses. *BMJ Open*. 2021 Sep 28;11(9):e049733. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049733. PMID: 34588251; PMCID: PMC8479950
2. Cost-Effectiveness of Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy: A Simulation Modelling Approach. Vargas-Palacios A, Meads DM, Twiddy M, et al. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(8):2392-2400. doi:10.1093/jac/dkx123 .
3. Psaltikidis EM, Silva EN da, Bustorff-Silva JM, Moretti ML, Resende MR. Economic evaluation of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017;17:355–75.
4. Mohammed SA, Roberts JA, Mirón-Rubio M, López Cortés LE, Assefa GM, Pollard J, et al. Quantifying cost savings from outpatient parenteral antimicrobial therapy programme: a systematic review and meta-analysis. *JAC Antimicrob Resist* 2025;7:dla049.
5. Yamshchikov AV, Burgoyne C, Calisir N, Goins P, Heffer T, Munsiff SS. Quantifying and financing the non-billable workload of outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT) - a model for assessing and supporting staffing needs for OPAT programs. *Clin Infect Dis* 2025. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf146>.
5. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the management of outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2019;68:e1–35.
6. Wald-Dickler N, Holtom PD, Phillips MC, Centor RM, Lee RA, Baden R, et al. Oral is the new IV. Challenging decades of blood and bone infection dogma: A systematic review. *Am J Med* 2022;135:369-379.e1.
7. Mourad A, Nwafo N, Skalla L, Holland TL, Jenkins TC. Oral versus intravenous antibiotic therapy for *Staphylococcus aureus* bacteremia or endocarditis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2025;80:29–36.
8. Lima JPC, Chagas KA, Oliveira LBP, Filho BSB, Vital FMR. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infections: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2025;196:117494.
9. Al-Hasan MN, Rac H. Transition from intravenous to oral antimicrobial therapy in patients with uncomplicated and complicated bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:299–306.
10. Krsak M, Morrisette T, Miller M, Molina K, Huang M, Damioli L, et al. Advantages of outpatient treatment with long-acting lipoglycopeptides for serious gram-positive infections: A review. *Pharmacotherapy* 2020;40:469–78.

#### 4. Buone pratiche e raccomandazioni generali di selezione dei pazienti candidabili all'OPAT

<b>Criteri di Inclusione</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Stabilità clinica dopo valutazione infettivologica</li><li>• Necessità documentata di terapia EV senza alternativa orale valida</li><li>• Presenza di un accesso venoso adeguato e gestibile a domicilio</li><li>• Capacità del paziente/caregiver di collaborare (o presenza di assistenza infermieristica organizzata)</li><li>• Adeguate condizioni abitative e possibilità di raggiungere i punti di monitoraggio</li><li>• Disponibilità ai controlli clinici e laboratoristici programmati</li></ul>
<b>Criteri di Esclusione</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Instabilità clinica o necessità di monitoraggio intensivo</li><li>• Rischio elevato di complicanze infettive o trombotiche dell'accesso venoso non gestibili extraospedale</li><li>• Assenza di supporto familiare o sociale in pazienti non autosufficienti</li><li>• Scarsa aderenza documentata o impossibilità di garantire controlli regolari</li><li>• Condizioni psichiatriche o cognitive che impediscono la gestione sicura del trattamento</li><li>• Uso attivo di sostanze per via iniettiva</li></ul>

L'OPAT dovrebbe essere integrato in un servizio completo di antimicrobial stewardship. Questo servizio ospedaliero, idealmente strutturato come team multidisciplinare oppure inserito nell'ambito delle attività di consulenza delle Unità Operative di Malattie Infettive, ha il compito di:

massimizzare le opportunità di utilizzo dell'OPAT, identificare e selezionare i pazienti idonei al programma, ottimizzare la gestione terapeutica, ad esempio semplificando i regimi con farmaci somministrabili per via orale quando appropriato, e, infine, valutare criticamente la reale necessità di una terapia antibiotica, al fine di ridurre al minimo le conseguenze indesiderate.

Lo specialista in malattie infettive pone l'indicazione per l'OPAT o indica criteri clinici specifici di esclusione legati all'infezione relativi alla gravità dell'infezione oppure al mancato conseguimento di una stabilità clinica. Fra i criteri di idoneità del paziente all'OPAT dovranno essere inclusi aspetti fisici, sociali e logistici che consentano l'accesso in sicurezza degli operatori sanitari al domicilio. Questi criteri dovrebbero tenere conto anche di fattori di rischio aggiuntivi per il fallimento del trattamento, ad esempio comorbidità, abitudini di vita, presenza di una adeguata struttura di care-giver. Tali criteri devono essere documentati per ogni paziente.

La valutazione iniziale per dare avvio ad un programma di OPAT dovrebbe essere effettuata da un membro competente del team o da una valutazione collegiale medico-infermieristica.

L'identificazione dei pazienti candidabili ad un programma di terapia antimicrobica parenterale andrebbero identificati con approcci proattivi ad esempio partecipando a gruppi multidisciplinari (Percorsi Diagnostici e terapeutici Assistenziali) sulla gestione delle infezioni osteo-articolari, delle endocarditi, del piede diabetico. I pazienti e i caregiver devono essere pienamente informati sulla natura dell'OPAT e devono avere la possibilità di accettare o rifiutare questa modalità di terapia.

Tutti i pazienti valutati come a rischio di trombosi venosa durante il ricovero ospedaliero dovrebbero essere considerati per un'ulteriore profilassi durante il trattamento OPAT, se viene riscontrato un rischio persistente (SchmidtM, Horvath-Puho E, Thomsen RW et al. Acute infections and venous thromboembolism. J InternMed 2012; 271: 608–18).

#### 4.1 Condizioni di aumentato rischio di complicanze

Vi sono evidenze crescenti che indicano come la selezione dei pazienti per l'OPAT non debba basarsi esclusivamente su criteri rigidi, ma dovrebbe includere anche ulteriori fattori in grado di influenzare il rischio di fallimento del trattamento o di complicanze. Schmidt et al. hanno rilevato che il rischio di ospedalizzazione non programmata nei pazienti in OPAT aumentava nei soggetti più anziani e con un maggior numero di comorbidità: per ogni punto aggiuntivo nel Charlson Comorbidity Index, il rischio di riospedalizzazione non programmata aumentava del 5%<sup>1</sup>.

Nel trattamento parenterale domiciliare dell'endocardite, un'analisi multivariata ha evidenziato un'associazione indipendente tra i fallimenti al trattamento e la presenza di insufficienza cardiaca o renale<sup>2</sup>. Nell'indicazione per il trattamento di infezioni di cute e tessuti molli la presenza di diabete o insufficienza vascolare era un fattore predittivo di scarso outcome in un'analisi condotta su 963 pazienti<sup>3</sup>.

La riammissione entro 30 giorni dall'inizio di un programma OPAT è stata associata a età più avanzate, pregresse ospedalizzazioni nei 12 mesi precedenti, infezioni da MDR, uso di aminoglicosidi<sup>4</sup>.

Bibliografia di paragrafo:

1. Schmidt M, Hearn B, Gabriel M et al. Predictors of unplanned hospitalization in patients receiving outpatient parenteral antimicrobial therapy across a large integrated healthcare network. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx086
2. Duncan CJ, Barr DA, Seaton RA. OPAT outcomes in endocarditis. *BMJ* 2013; 346: f2484.
3. Seaton RA, et al. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38:243–8
4. Allison GM, Muldoon EG, Kent DM et al. Prediction model for 30-day hospital readmissions among patients discharged receiving outpatient parenteral antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 812–9

## 4.2 Terapia antibiotica parenterale ambulatoriale in età pediatrica (pOPAT)

### Buone pratiche assistenziali:

- La Pediatric Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (pOPAT) è una modalità sicura ed efficace per la somministrazione di antibiotici EV nei bambini clinicamente stabili.
- Riduce la durata della degenza ospedaliera e migliora la qualità di vita dei bambini e delle loro famiglie.
- Richiede criteri rigorosi di selezione del paziente e una rete assistenziale organizzata e coordinata.
- La scelta dell'antibiotico e del dispositivo venoso è centrale per la riuscita della terapia.
- Il monitoraggio clinico e laboratoristico regolare è essenziale per garantire efficacia e sicurezza.

### Criteri

<b>Inclusione</b>	Stabilità clinica Diagnosi microbiologicamente o clinicamente definite Accesso venoso affidabile Famiglia collaborativa e istruita al riconoscimento dei segnali di peggioramento
<b>Esclusione / Controindicazioni</b>	Instabilità clinica Scarsa aderenza familiare o mancanza di consenso Difficoltà logistiche (spazi inadeguati, distanza significativa da strutture sanitarie)

### Introduzione

La terapia antimicrobica parenterale ambulatoriale in età pediatrica (pOPAT) consiste nella somministrazione endovenosa di antibiotici per almeno due giorni consecutivi al di fuori dell'ambiente ospedaliero. Sebbene questa pratica venga impiegata in età evolutiva sin dalla metà degli anni '70, solo recentemente si è riconosciuto che tali servizi richiedono strutture formali di *governance* clinica per garantire una gestione sicura ed efficace dei bambini trattati [1-3]. La terapia antimicrobica orale dovrebbe sempre essere preferita alla terapia endovenosa, qualora abbiano efficacia equivalente, a meno che non sussistano altri fattori rilevanti, quali tossicità, impossibilità di somministrazione per via orale, allergie o interazioni farmacologiche o tra farmaco e paziente ostative. Ciò premesso la pOPAT risponde all'esigenza di coniugare l'efficacia terapeutica con il contenimento dei costi mantenendo inalterata la sicurezza del paziente. La pediatria presenta specificità che rendono l'OPAT particolarmente sfidante: variabilità farmacocinetica, necessità di adeguata istruzione ai *caregiver* e gestione degli accessi venosi in bambini piccoli. Le esperienze internazionali e italiane (benchè limitate nell'età pediatrica) suggeriscono che, in pazienti selezionati, la pOPAT è sicura ed efficace, con tassi di successo terapeutico sovrapponibili alla terapia ospedaliera [4;5-9].

## Obiettivi dell'OPAT

- Somministrazione sicura ed efficace di terapia antibiotica endovena fuori dall'ospedale.
- Evitare o ridurre l'ospedalizzazione nei bambini clinicamente stabili.
- Prevenire complicanze da ospedalizzazione (es. Infezioni nosocomiali).
- Perseguire i principi della *steward* antimicrobica e prevenire il consumo di antibiotici
- Favorire il benessere familiare, specialmente nei casi che richiedono trattamenti di lunga durata

## Criteri di eleggibilità

Un'accurata selezione del paziente è essenziale per il successo della pOPAT.

I principali criteri di inclusione comprendono:

- Stabilità clinica
- Diagnosi microbiologicamente o clinicamente definite
- Accesso venoso affidabile
- Famiglia collaborativa e debitamente istruita all'assistenza del bambino
- Team multidisciplinare dedicato

Controindicazioni relative o assolute includono:

- Instabilità clinica
- Scarsa *compliance* familiare
- Difficoltà logistiche (spazi domiciliari non adeguati, lontananza significativa da strutture sanitarie)
- Farmaci non gestibili nel *setting* domiciliare

## Patologie candidabili al trattamento OPAT

I servizi di pOPAT possono gestire principalmente due categorie di pazienti: bambini con infezioni e comorbilità complesse che richiedono cicli prolungati di antimicrobici parenterali, spesso tramite una linea centrale (pazienti POPAT terziari) e bambini con infezioni comuni che richiedono cicli brevi di antimicrobici parenterali. I bambini sono più comunemente indirizzati alla pOPAT dopo un periodo di ospedalizzazione, ma in alcune esperienze direttamente dal PS pediatrico [10;11].

Le condizioni patologiche candidabili alla pOPAT sono principalmente [12-16]:

- Osteomielite acuta o subacuta
- Artrite settica
- Celluliti e ascessi profondi
- Infezioni urinarie complicate
- Profilassi prolungata post-operatoria
- Endocarditi in fase subacuta
- Infezioni da germi multiresistenti in pazienti stabili
  
- Infezioni presunte in pazienti con neutropenia febbrile indotta da chemioterapia a basso rischio
  
- Infezioni respiratorie in pazienti con fibrosi cistica.

Questo approccio offre diversi benefici, tra cui:

- Riduzione dei ricoveri: permette ai bambini di tornare a casa e alla loro routine, riducendo l'impatto del ricovero sulla loro vita e su quella della famiglia.
- Minore esposizione a infezioni ospedaliere: evita il rischio di contrarre infezioni nosocomiali (acquisite in ospedale), che possono essere particolarmente pericolose per i bambini, specie se portatori di accessi centrali o con comorbidità.
- Migliore qualità della vita: consente ai bambini di continuare a frequentare la scuola e di mantenere una vita sociale regolare.
- Riduzione dei costi: diminuisce i costi sanitari legati ai ricoveri prolungati.

#### Modalità di somministrazione

La scelta dell'antibiotico in OPAT si basa sui principi della *stewardship antimicrobial* ovvero scegliere il farmaco, il dosaggio e la durata della terapia ottimali per trattare le infezioni, minimizzando la tossicità e l'impatto sulle resistenze [17]. Inoltre risulta essenziale assicurare la stabilità del farmaco selezionato per l'intera durata prevista del trattamento, preferendo molecole con lunga emivita e basso rischio di effetti avversi. Alcuni antibiotici, come ceftriaxone, amikacina o teicoplanina, si prestano particolarmente bene all'uso domiciliare grazie alla monosomministrazione giornaliera. In particolare, nel *setting* pediatrico, sono descritte in letteratura maggiori esperienze con l'uso di ceftriaxone domiciliare [18;19;20] o con l'oxacillina [34]. La durata della terapia endovena deve essere la minima necessaria con switch alla terapia orale non appena consentito dalle condizioni clinico-laboratoristiche secondo EBM [13;14].

La pOPAT può essere somministrata utilizzando diversi modelli [1;21]:

- Somministrazione a domicilio da parte di un infermiere pediatrico (ospedaliero o di comunità)
- Accesso a centro infusionale o di assistenza ambulatoriale (in una struttura sanitaria , es. casa della salute)
- Somministrazione a domicilio da parte di genitori o *caregivers* debitamente formati

La possibilità di somministrazione via elastomero o pompa infusionale facilita la gestione a domicilio. Per quanto riguarda le tipologie di accesso venose utilizzate sono descritte in letterature esperienze positive sia con cateteri venosi periferici (cicli brevi) che con accessi avanzati/centrali (da prediligere per terapie oltre le 3-4 settimane) in presenza di un team di cura dedicato a valutazioni cliniche regolari [22;23]. Il nucleo familiare deve essere debitamente addestrato già prima della dimissione ospedaliera riguardo il riconoscimento di eventi avversi al farmaco e alla gestione dell'accesso vascolare (per quanto di competenza). La prima somministrazione del farmaco deve sempre essere eseguita in ambiente monitorato alla presenza del personale sanitario formato a gestire eventuali complicanze (es. anafilassi). Le complicanze legate agli accessi vascolari o reazioni avverse a farmaci non sono risultate superiori a quelle registrate in ambiente ospedaliero [24].

#### Monitoraggio clinico-laboratoristico

Il monitoraggio della pOPAT include:

- Revisione regolare dello stato clinico generale e dell'accesso venoso
- Esami ematochimici e markers infiammatori (almeno settimanalmente)
- Ripetizione della colture microbiologiche in caso di fallimento ed eventuale rapida secondaria ospedalizzazione

Tale monitoraggio richiede la collaborazione del nucleo familiare e dei *caregivers* sanitari coinvolti ed è necessario, non solo a prevenire eventi avversi, ma anche a rilevare precocemente segnali di fallimento terapeutico. L'aderenza dei familiari alle istruzioni impartite dai sanitari è determinante per l'esito positivo del trattamento, così come l'istituzione di una linea diretta di comunicazione tra il team pOPAT, l'ospedale e la famiglia. I bambini affetti da infezioni a carico di cute e tessuti molli andrebbero rivalutati quotidianamente per favorire un precoce passaggio alla terapia orale, nelle altre situazioni la rivalutazione deve essere almeno settimanale. La visita domiciliare in presenza può essere integrata da valutazioni in telemedicina coinvolgendo il team di cura multidisciplinare, il pediatra di famiglia e i *caregivers*. Infine deve essere formalizzata una modalità di riammissione rapida (entro 24 ore) del bambino all'ospedale di riferimento in caso di fallimento terapeutico o complicanze legate alla terapia o ai presidi utilizzati.

## Outcome e complicanze

La pOPAT è generalmente sicura ed efficace laddove venga strutturata una rete territoriale multidisciplinare dedicata ed operata un'accurata selezione dei casi clinici eleggibili; risulta essere di centrale importanza la formazione offerta alle famiglie, già in pre dimissione. I vantaggi dell'assistenza domiciliare constano di una maggiore soddisfazione delle famiglie in termini di qualità di vita rispetto ai trattamenti erogati in regime di ricovero per un più precoce ritorno a casa e per la seguente gestione delle terapie in un *setting* familiare [24;30-31]. Per concludere i costi associati alla pOPAT risultano inferiori rispetto a quelli di una degenza ospedaliera, sebbene ancora superiori alla terapia orale [1;3; 25]

Le complicanze principali includono:

- Fallimento terapeutico
- Infezioni del catetere
- Reazioni avverse ai farmaci
- Errori nella somministrazione

Tali situazioni sono in buona parte prevenibili o gestibili senza esiti in presenza di un team pOPAT strutturato e di una famiglia aderente al progetto terapeutico formulato [1; 2; 24].

## Considerazioni organizzative

L'implementazione dell'OPAT pediatrico richiede un modello organizzativo comprensivo di:

- Team clinico specializzato
- Protocolli condivisi ospedale/territorio
- Rete di supporto domiciliare
- Formazione dei caregiver familiari

Le evidenze in letteratura suggeriscono di definire chiaramente i ruoli e le responsabilità (chi fa cosa) dei diversi attori coinvolti: pediatra ospedaliero, pediatra di libera scelta, ADI, microbiologo, farmacista territorial, servizi infermieristici e familiari [1].

Il team della pOPAT dovrebbe includere diverse competenze ovvero sia un pediatra con interesse in infettivologia o un consulente specialista in malattie infettive, il pediatra di famiglia, un medico specialista in microbiologia, un infermiere con esperienza nella somministrazione di farmaci parenterali e nella selezione e posizionamento di dispositivi di accesso endovenoso ed infine un farmacista clinico. La creazione di una solida alleanza terapeutica attraverso una comunicazione disponibile e diretta con i genitori è fondamentale per ridurre eventuali preoccupazioni associate alla pOPAT, in particolare la consapevolezza del continuo

contributo dell'équipe OPAT alla gestione del loro bambino, può prevenire l'insorgenza un senso di responsabilità eccessivo nei famigliari. Tutti i casi trattati dovrebbero essere supervisionati tramite una riunione multidisciplinare settimanale e sottoposti a controlli ematochimici e valutazioni cliniche almeno settimanalmente a seconda delle specificità del caso.

## Conclusioni

La terapia antibiotica parenterale ambulatoriale in ambito pediatrico rappresenta una risorsa nella gestione delle infezioni con necessità di terapia endovenosa. Nell'era delle antibiotico resistenze e delle *short therapies* rimane mandatorio privilegiare, quando possibile, la terapia orale, secondo i principi EBM della *antimicrobial stewardship* [26-29]. Laddove ciò non sia possibile, attraverso un'attenta selezione dei pazienti eleggibili e la costituzione di una solida rete di cura ospedale-territorio, la pOPAT può rappresentare una strategia efficace e sostenibile anche in ambito pediatrico. In conclusione, sarebbe auspicabile la redazione di ulteriori studi, rivolti all'età pediatrica, per affinare gli strumenti della pOPAT nei nostri contesti clinico-territoriali [32;33].

## Bibliografia

1. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S, Snape S, Statham J, Wilson E, Gilchrist M, Seaton RA. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist.* 2019 Aug 26;1(2):dlz026. doi: 10.1093/jacamr/dlz026. PMID: 34222901; PMCID: PMC8209972.
2. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the management of outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 1–4.
3. Vaz LE, Felder KK, Newland JG, Hersh AL, Rajapakse NS, Willis ZI, Banerjee R, Gerber JS, Schwenk HT, Wang ME. A National Survey of Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy Practices. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022 Mar 24;11(3):115-118. doi: 10.1093/jpids/piab127. PMID: 34939654.
4. Bryant PA, Katz NT. Inpatient versus outpatient parenteral antibiotic therapy at home for acute infections in children: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018 Feb;18(2):e45-e54. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30345-6. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28822781.
5. Esposito S, Leone S, Noviello S, Ianniello F, Fiore M, Russo M, Foti G, Carpentieri MS, Cellesi C, Zanelli G, Cellini A, Girmenia C, De Lalla F, Maiello A, Maio P, Marranconi F, Sabbatani S, Pantaleoni M, Ghinelli F, Soranzo ML, Viganò P, Re T, Viale P, Scudeller L, Scaglione F, Vullo V. Outpatient parenteral antibiotic therapy for bone and joint infections: an Italian multicenter study. *J Chemother.* 2007 Aug;19(4):417-22. doi: 10.1179/joc.2007.19.4.417. PMID: 17855186.
6. Esposito S, Ianniello F, Noviello S, Leone S, Ascione T, Tice A, Maiello A, de Lalla F, Girmenia C, Marranconi F, Serrentino G, Iaccarino A, Di Cianni E. Terapia Antibiotica Iniezione Domiciliare (TAID): il registro Italiano [Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT): the Italian registry]. *Infez Med.* 2002 Sep;10(3):169-75. Italian. PMID: 12704268.
7. Esposito S, Noviello S, Ianniello F, D'Errico G. Ceftazidime for outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) of chronic suppurative otitis media due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother.* 2000 Feb;12(1):88-93. doi: 10.1179/joc.2000.12.1.88. PMID: 10768520.
8. Quintens C, Steffens E, Jacobs K, Schuermans A, Van Eldere J, Lagrou K, De Munter P, Derdelinckx I, Peetermans WE, Spriet I. Efficacy and safety of a Belgian tertiary care outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) program. *Infection.* 2020 Jun;48(3):357-366. doi: 10.1007/s15010-020-01398-4. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060859.
9. Dick S, MacRae C, Colacino L, Wilson P, Turner SW. Systematic review of interventions to reduce hospital and emergency department stay in paediatric populations. *Arch Dis Child.* 2025 Jan 24;110(2):120-126. doi: 10.1136/archdischild-2024-327155. PMID: 39448257.
10. Patel S, Green H. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy in Children. *Curr Infect Dis Rep.* 2019 Apr 16;21(5):17. doi: 10.1007/s11908-019-0669-6. PMID: 30993447.

11. Ahmad SA. Reply: Short-term outpatient parenteral antimicrobial therapy administration in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2025 Mar 24. doi: 10.1097/PEC.0000000000003374. Epub ahead of print. PMID: 40123309.
12. Scanlan BT, Ibrahim LF, Hopper SM, Babl FE, Davidson A, Bryant PA. Selected Children With Complicated Acute Urinary Tract Infection May Be Treated With Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy at Home Directly From the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Feb;38(2):e20-e25. doi: 10.1097/INF.0000000000002070. PMID: 29634622.
13. Manji A, Beyene J, Dupuis LL, Phillips R, Lehrnbecher T, Sung L. Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children—a systematic review of prospective trials. *Support Care Cancer*. 2012 Jun;20(6):1135-45. doi: 10.1007/s00520-012-1425-8. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22402749.
14. Akar A, Singh N, Hyun DY. Appropriateness and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy in children: opportunities for pediatric antimicrobial stewardship. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014 Sep;53(10):1000-3. doi: 10.1177/0009922813507999. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24198317.
15. Hensey CC, Sett A, Connell TG, Bryant PA. A Comparison of Hospital Versus Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy at Home for Pyelonephritis and Meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Sep;36(9):827-832. doi: 10.1097/INF.0000000000001605. PMID: 28399052.
16. Pedersen MG, Jensen-Fangel S, Olesen HV, Tambe SD, Petersen E. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in patients with cystic fibrosis. *BMC Infect Dis*. 2015 Jul 27;15:290. doi: 10.1186/s12879-015-1019-4. PMID: 26212271; PMCID: PMC4515313
17. Hersh AL, Olson J, Stockmann C, Thorell EA, Knackstedt ED, Esquibel L, Sanderson S, Pavia AT. Impact of Antimicrobial Stewardship for Pediatric Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 May 15;7(2):e34-e36. doi: 10.1093/jpids/pix038. PMID: 28549165.
18. Ibrahim LF, Huang L, Hopper SM, Dalziel K, Babl FE, Bryant PA. Intravenous ceftriaxone at home versus intravenous flucloxacillin in hospital for children with cellulitis: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Oct;19(10):1101-1108. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30288-9. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31420292.
19. Ibrahim LF, Hopper SM, Orsini F, Daley AJ, Babl FE, Bryant PA. Efficacy and safety of intravenous ceftriaxone at home versus intravenous flucloxacillin in hospital for children with cellulitis (CHOICE): a single-centre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 May;19(5):477-486. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30729-1. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30853250.
20. Scally BJ, Buxton G, Smith JK. Five years of outpatient parenteral antibiotic therapy with ceftriaxone in the paediatric emergency department: what clinical features are associated with need for admission? *Emerg Med J*. 2022 Jul 25:emermed-2021-211928. doi: 10.1136/emermed-2021-211928. Epub ahead of print. PMID: 35879045.
21. Sriskandarajah S, Ritchie B, Sluggett JK, Reynolds JGHAKJ. Safety of Nurse- and Self-Administered Paediatric Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Oct 30;9(11):761. doi: 10.3390/antibiotics9110761. PMID: 33143280; PMCID: PMC7694010.
22. Fläring U, Lundevall H, Norberg Å, Andersson A. The success rate and complications of midline catheters in pediatric outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT). *Eur J Pediatr*. 2024 Apr;183(4):1703-1709. doi: 10.1007/s00431-024-05432-7. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38227054; PMCID: PMC11001649.
23. Kovachich A, Tamma PD, Advani S, Popoola VO, Colantuoni E, Gosey L, Milstone AM. Peripherally Inserted Central Venous Catheter Complications in Children Receiving Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Apr;37(4):420-4. doi: 10.1017/ice.2015.317. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26961677.
24. Townsley E, Gillon J, Jimenez-Truque N, Katz S, Garguilo K, Banerjee R. Risk Factors for Adverse Events in Children Receiving Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy. *Hosp Pediatr*. 2021 Feb;11(2):153-159. doi: 10.1542/hpeds.2020-001388. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33446490.
25. Krah NM, Bardsley T, Nelson R, Esquibel L, Crosby M, Byington CL, Pavia AT, Hersh AL. Economic Burden of Home Antimicrobial Therapy: OPAT Versus Oral Therapy. *Hosp Pediatr*. 2019 Apr;9(4):234-240. doi: 10.1542/hpeds.2018-0193. PMID: 30885919; PMCID: PMC6434972.
26. Trisno DJ, Puckett L, Jensen A, Schwenk HT. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in pediatrics: the role of antimicrobial stewardship. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2024 Nov 13;4(1):e203. doi: 10.1017/ash.2024.405. PMID: 39563926; PMCID: PMC11574587.
27. Williams DJ, Creech CB, Walter EB, Martin JM, Gerber JS, Newland JG, Howard L, Hofto ME, Staat MA, Oler RE, Tuyishimire B, Conrad TM, Lee MS, Ghazaryan V, Pettigrew MM, Fowler VG Jr, Chambers HF, Zaoutis TE, Evans S, Huskins WC; The DMID 14-0079 Study Team. Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children: The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2022 Mar 1;176(3):253-261. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.5547. PMID: 35040920; PMCID: PMC8767493.

28. Zaoutis T, Shaikh N, Fisher BT, Coffin SE, Bhatnagar S, Downes KJ, Gerber JS, Shope TR, Martin JM, Muniz GB, Green M, Nagg JP, Myers SR, Mistry RD, O'Connor S, Faig W, Black S, Rowley E, Liston K, Hoberman A. Short-Course Therapy for Urinary Tract Infections in Children: The SCOUT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2023 Aug 1;177(8):782-789. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.1979. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2024 Jun 1;178(6):630. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.0973. PMID: 37358858; PMCID: PMC10294016.
29. Montini G, Tessitore A, Console K, Ronfani L, Barbi E, Pennesi M; STOP Trial Group. Short Oral Antibiotic Therapy for Pediatric Febrile Urinary Tract Infections: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2024 Jan 1;153(1):e2023062598. doi: 10.1542/peds.2023-062598. PMID: 38146260.
30. Carter B, Fisher-Smith D, Porter D, Lane S, Peak M, Taylor-Robinson D, Bracken L, Carrol E. Being 'at-home' on outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): a qualitative study of parents' experiences of paediatric OPAT. *Arch Dis Child.* 2020 Mar;105(3):276-281. doi: 10.1136/archdischild-2019-317629. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558443; PMCID: PMC7041500.
31. Carter B, Fisher-Smith D, Porter D, Lane S, Peak M, Taylor-Robinson D, Bracken L, Carrol ED. Paediatric Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT): An e-survey of the experiences of parents and clinicians. *PLoS One.* 2021 Apr 2;16(4):e0249514. doi: 10.1371/journal.pone.0249514. PMID: 33798226; PMCID: PMC8018658.
32. Carter B, Carrol ED, Porter D, Peak M, Taylor-Robinson D, Fisher-Smith D, Blake L. Delivery, setting and outcomes of paediatric Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT): a scoping review. *BMJ Open.* 2018 Nov 15;8(11):e021603. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021603. PMID: 30446572; PMCID: PMC6252693.
33. Rathore MH. The unique issues of outpatient parenteral antimicrobial therapy in children and adolescents. *Clin Infect Dis.* 2010 Sep 15;51 Suppl 2:S209-15. doi: 10.1086/653521. PMID: 20731578.
34. Fernandes P, Milliren C, Mahoney-West HM, Schwartz L, Lachenauer CS, Nakamura MM. Safety of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Feb;37(2):157-163. doi: 10.1097/INF.0000000000001716. PMID: 28763427.

### 4.3 Popolazione anziana

Buone pratiche assistenziali nella selezione del paziente anziano

<b>Criteri di inclusione</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Stabilità clinica dopo valutazione infettivologica.</li><li>• Valutazione geriatrica multidimensionale favorevole (cognitivo, funzionalità, nutrizione, fragilità).</li><li>• Ambiente domestico sicuro, igienico e adeguato alla gestione dell'accesso venoso.</li><li>• Rete di supporto caregiver e assistenza infermieristica domiciliare strutturata.</li><li>• Adeguata capacità del paziente e caregiver di seguire il piano terapeutico e riconoscere segni di allarme.</li><li>• Comorbidità controllate e politerapia senza interazioni maggiori e gestibile con monitoraggio.</li><li>• Disponibilità a follow-up clinico e laboratoristico regolare, soprattutto nelle prime 2 settimane.</li><li>• Assenza di alternative orali efficaci e necessità clinica di terapia EV.</li></ul>
<b>Criteri di esclusione</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fragilità severa non compatibile con gestione domiciliare (CFS elevata).</li><li>• Compromissione cognitiva grave (es. MMSE, MoCA) senza caregiver adeguato.</li><li>• Condizioni abitative insicure o mancata igiene ambientale.</li><li>• Rischio elevato di complicanze dell'accesso venoso non gestibili sul territorio.</li><li>• Polifarmacoterapia con interazioni farmacologiche ad alto rischio non mitigabili.</li><li>• Instabilità clinica o necessità di monitoraggio intensivo.</li><li>• Mancata aderenza, isolamento sociale, o impossibilità a garantire controlli programmati.</li></ul>

L'OPAT per gli anziani è un programma assistenziale che coinvolge molteplici attori e richiede un coordinamento strutturato. Nonostante la sua complessità, è ritenuto uno strumento utile e adattabile al paziente fragile, in quanto consente il trattamento di infezioni complicate ed è associato a una maggiore soddisfazione del paziente, oltre che a una riduzione dei costi sanitari.

Con il crescente numero di casi di utilizzo di OPAT negli anziani, vi sono questioni e sfide chiave che questa popolazione deve affrontare per quanto riguarda la partecipazione e il completamento dell'OPAT. Questi includono fattori correlati all'ospite, decisioni terapeutiche correlate all'infezione e fattori ambientali e psicosociali.

I fattori specifici dell'ospite possono includere capacità cognitive, destrezza, mobilità e comfort personale o disponibilità a somministrare antibiotici parenterali.

Altri fattori individuali, come le comorbidità, la politerapia e la necessità di cure complesse (ad esempio la gestione delle lesioni cutanee o la fisioterapia), possono influenzare le decisioni relative alla selezione degli antibiotici e alle modalità e al luogo di somministrazione dell'OPAT. Le decisioni sulla durata della terapia, la co-somministrazione o la sostituzione con antibiotici orali giocano un ruolo nella selezione dei pazienti.

Infine, le barriere ambientali e psicosociali domestiche influenzano la selezione degli antibiotici e la candidatura all'OPAT perché la somministrazione di antibiotici parenterali e il mantenimento dell'accesso venoso richiedono un contesto abitativo sicuro e igienicamente adeguato.

#### 4.3.1 Modello organizzativo geriatrico

Il modello OPAT da prediligere per i pazienti anziani dovrebbe essere selezionato tenendo conto di diversi fattori come la fragilità, le comorbidità, il supporto familiare e la capacità di gestione domiciliare.

Nei pazienti anziani, in generale, il modello OPAT di assistenza infermieristica domiciliare, supervisionata da un Team multidisciplinare con supporto domiciliare è da preferire.

In casi selezionati di pazienti anziani autonomi e ben supportati, il modello OPAT da prediligere è quello a domicilio anche in auto-somministrazione (sOPAT-IDSa 2018) mediante pompe elastomeriche portatili, monouso, per infusione continua, selezionate in base alle caratteristiche fisico-chimiche degli antibiotici da

infondere, tale approccio è risultato efficace e sicuro (Abel M. et al 2016); in alternativa il paziente anziano, può beneficiare di ambulatori ospedalieri dedicati o strutture territoriali.

#### 4.3.2 Sicurezza, efficacia e gestione della polifarmacoterapia

Le evidenze disponibili indicano che l'OPAT è altrettanto efficace negli anziani rispetto ai pazienti più giovani, con tassi di successo terapeutico >90% in diverse coorti (Perez López et al., 2008; Mujal et al., 2016; Van Anglen, 2017). La maggiore vulnerabilità degli anziani è legata non all'età in sé, ma alla presenza di comorbidità, politerapia, infezioni più complesse e necessità di trattamenti antimicrobici prolungati. Le riammissioni ospedaliere sono più frequenti nei soggetti con carico di malattia elevato e trattamenti intensivi, mentre un follow-up precoce riduce significativamente il rischio di rientro entro 30 giorni.

Le complicanze correlate al catetere non risultano più frequenti negli anziani rispetto ai più giovani, ma in tale popolazione sono più comuni gli eventi minori, come la dislocazione accidentale nei pazienti con deterioramento cognitivo. Infezioni, occlusioni e trombosi presentano un'incidenza sovrapponibile a quella osservata in OPAT nei pazienti adulti, con un buon profilo di sicurezza anche per i cateteri Midline, che in alcune meta-analisi hanno mostrato un rischio inferiore di occlusione e CR-BSI rispetto ai PICC.

Maggiore attenzione va riservata agli eventi avversi da farmaci (ADR), più frequenti nella popolazione geriatrica soprattutto nelle prime due settimane di terapia (Budnitz et al., JAMA 2021). Le ADR più rilevanti includono:

- ipersensibilità cutanee,
- citopenie,
- neurotossicità (carbapenemi, cefepime, aciclovir),
- disturbi gastrointestinali e infezione da *Clostridioides difficile*,
- nefrotossicità (vancomicina, piperacillina-tazobactam),
- interazioni farmacologiche rilevanti.

La polifarmacoterapia rappresenta un ulteriore elemento critico. Le interazioni più significative riguardano antibiotici in associazione a:

- anticoagulanti (warfarin, DOAC),
- statine (in particolare con daptomicina),
- farmaci cardiovascolari (ACE-inibitori, sartani),
- psicofarmaci (SSRI).

Il ruolo del farmacista del team OPAT e il monitoraggio terapeutico (TDM) sono centrali nella prevenzione delle interazioni. Strumenti come i Beers Criteria (AGS) possono supportare l'identificazione di farmaci potenzialmente inappropriati. Una revisione regolare della terapia, associata a un monitoraggio clinico e laboratoristico strutturato, è essenziale per minimizzare il rischio di eventi avversi.

#### Bibliografia parziale

- 1) Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. Clin Infect Dis 2019;68(1):e1–35
- 2) Coll PP, Lindsay A, Meng J, et al. The Prevention of Infections in Older Adult: Oral Health. J AM Geriatr Soc 2020;68(2):411-6
- 3) Ann LN Chapman, Sanjay Patel, Carolyne Horner, Helen Green, Achyut Guelri, Sara Hedderwick, Susan Snape, Julie Statham, Elizabeth Wilson, Mark Gilchrist, R Andrew Seaton . Update good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy in adults and children in the UK JAC Antimicrob Resist 26 agosto 2019; 1(2): dlz026
- 4) Nora T.Oliver , Marion J. Skalweit. Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy in Older Adults Infect Dis Clin N Am 37 (2023) 123–137
- 5) Abel Mujal, Giovanna Sola, manuel Hernandez; Maria Antonia Villarino, Mireia Baylina, Juan Tajan, Joaquim Oristrell Safety and effectiveness of outpatient parenteral antimicrobial therapy in older people J Antimicrob Chemother 2016; 71:1402-1407
- 6) Nadim G., El Chaktoura , robert A., Bonomo, robin L.P., Jump . Influence of Aging and Environment on Presentation of Infection in Older Adults . Infect Dis Clin N Am 31 ( 2017) 593-608
- 7) John M. Benson Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Older Adults Infectious Disease Clinics Vol 31-n° 4: 609-617
- 8) Rajeshwari Nair, Marin L. Schweizer, Namrata Singh Infectious Disease Clinics Vol 31-n° 4: 715-729
- 9) Nabin K Shrestha , Caitlin Blaskewicz, steven M Gordon, Angela Everett, Susan J Rehm Safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy in nonagenarians Infetta Dis 2020 ott 3; 7(10)
- 10) Zenaw T Wolie, Jason A Roberts, Mark Gilchrist , Kate McCarthy, Fekade B Sime . Current practices and challenges of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a narrative review J Antimicrob Chemother 2024 6 giugno; 79 (9): 2083-2102

- 11) David Paje, Emily Walzl, Megan Heath, Elizabeth Mclaughlin, Jennifer K Horowitz, Caitlin Tatarcuk, Lakshmi Swaminathan, Scott Kaatz, Anurag N Malani, Valerie M Vaughn, Steven J Bernstein, Scott A Flanders, Vineet Chopra . Midline vs Peripherally Inserted Central Catheter for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Jama Intern Med* 2025
- 12) Sara Ortonobes, Abel Mujal Martinez, Maria de Castro Julve, Alba Gonzalez-Sanchez, Rafael Jimenez-Perez, Manuel Hernandez-Avila, Natalia De Alfonso, Ingrid Maye-perez, Teresa Valle-Delmas, Alba Rodriguez-Sanchez, Jessica Pino-Garcia, Monica Gomez-Valent. *Antibiotics*.2022 Aug 19;11(8):1124
- 13) Zhu Zhu, Patricia W Slattum, Alice Ke, Lei Zhang. *J Clin Pharmacol* 26 Lug 2023; 63(10):1083-1090

#### 4.4 OPAT e Cure palliative

##### Buone pratiche assistenziali:

- La terapia antimicrobica parenterale domiciliare nei pazienti in fase avanzata o terminale di malattia, con infezioni sintomatiche e bisogni palliativi, ha una finalità di sollievo e non di guarigione.
- In pazienti adeguatamente selezionati, l'OPAT può favorire il controllo sintomatologico e migliorare la percezione di qualità di vita e l'autonomia nella gestione del tempo restante massimizzando il confort e il benessere
- Prevede un approccio centrato sul paziente con una attenta valutazione del rapporto fra beneficio clinico atteso e carico di trattamento
- Deve rispettare i principi di proporzionalità e appropriatezza, evitando procedure invasive o prolungate o atti di futilità medica
- Deve essere pianificata attentamente e in modo pragmatico con familiari o caregiver e fra specialisti del Team

La terapia antimicrobica parenterale domiciliare (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy, OPAT) si è affermata come strategia sicura ed efficace per il trattamento di infezioni che richiedono somministrazione endovenosa prolungata in setting selezionati di pazienti che non necessitano di ospedalizzazione continua. Tale modello, ampiamente validato in ambito infettivologico, sta trovando applicazione anche in ambiti clinici complessi come le cure palliative in cui si intrecciano elementi di appropriatezza prescrittiva, etica assistenziale (cura vs. comfort) e sostenibilità del sistema sanitario. Tuttavia, il trasferimento di questo modello nel contesto palliativo richiede una riflessione più articolata. In questo ambito, l'impiego di OPAT è orientato primariamente non alla guarigione dell'infezione ma al controllo sintomatologico, al mantenimento della qualità di vita, alla riduzione dei tassi di ospedalizzazione, preservando la dimensione domiciliare delle cure quando ciò risponde alle preferenze del paziente e ai suoi bisogni clinici e relazionali, in parallelo alla presa in carico palliativa e non come opzione "ultima" (Cox et al., 2022). Il suo valore nelle cure palliative non può essere misurato solo in termini clinici ma richiede indicatori più raffinati: riduzione del distress, miglioramento della qualità di vita percepita, autonomia nella gestione del tempo restante e rispetto delle preferenze del paziente. Sullivan et al (2018) hanno dimostrato che il 65% dei pazienti in cure palliative sottoposti a OPAT hanno riportato miglioramento sintomatico e alta soddisfazione, con un tasso di complicanze infusionali inferiori al 10%; lo stesso si evidenzia nello studio retrospettivo di Hart et al. (2020), pubblicato su *JAC-Antimicrobial Resistance* che ha analizzato 5 anni di dati su pazienti in cure palliative trattati in OPAT (miglioramento sintomatologico nel 72% dei pazienti palliativi) e l'8.6% dei bed-days risparmiati. Nonostante l'intuizione clinica favorevole e alcune esperienze documentate, l'impiego sistematico di OPAT in cure palliative rimane scarsamente normato, con un numero limitato di studi prospettici e privo di linee guida dedicate.

Le principali criticità riguardano:

- La selezione dei candidati
- L'incertezza del beneficio clinico in pazienti con aspettativa di vita limitata

- La possibilità di trattamenti sproporzionati rispetto agli obiettivi palliativi
- L'assenza di protocolli condivisi
- La necessità di un coordinamento efficiente tra infettivologi, palliativisti e territorio
- La carenza di supporto infermieristico domiciliare

#### Appropriatezza clinica ed eleggibilità

Nel contesto delle cure palliative, la decisione di avviare un percorso OPAT deve basarsi su una valutazione multidimensionale che consideri non solo lo status infettivo ma anche quello funzionale, l'aspettativa di vita, gli obiettivi dichiarati di cura e le preferenze espresse dal paziente. Fondamentale risulta anche l'integrazione di un programma di Antimicrobial Stewardship per la valutazione preventiva del rischio-beneficio della terapia, la delimitazione temporale della durata del trattamento, l'interruzione della terapia in caso di inefficacia o peggioramento clinico (BMC Palliative Care, 2024).

L'appropriatezza di OPAT in questa popolazione non può quindi essere valutata con i criteri standard noti, ma richiede un'analisi più complessa, incentrata su tre ambiti fondamentali:

- 1) Beneficio clinico atteso: il trattamento deve essere in grado di ridurre in modo prevedibile i sintomi infettivi (es. febbre) anche in assenza di eradicazione completa dell'infezione
- 2) Assenza di proporzionalità negativa: il carico terapeutico (accesso venoso, monitoraggio, eventi avversi) non deve compromettere il comfort globale del paziente o essere percepito come invasivo
- 3) Coerenza con gli obiettivi di cura: il trattamento deve essere allineato con una visione palliativista evitando derive accanite.

In letteratura sono proposti criteri pratici per l'eleggibilità, adattati da Cox et al. (2022), da Hart et al. (2020) e da NHS England (2025):

- Presenza di infezione sintomatica, recidivante o con impatto sulla qualità di vita
- Performance status: Karnofsky > 40 o ECOG < 3
- Stato clinico stabile con aspettativa di vita > 2 settimane
- Consapevolezza del paziente e del caregiver rispetto a finalità non curative
- Supporto domiciliare adeguato
- Capacità del Team di gestire eventuali complicanze a domicilio
- Espresa preferenza da parte del paziente

Controindicazione assoluta all'attivazione di un percorso OPAT è una aspettativa di vita brevissima (< a 72 ore).

Fondamentale risulta inoltre, prima dell'avvio di OPAT ma anche durante e dopo, l'utilizzo di strumenti usati per misurare la HRQoL (Health-Related Quality of Life) così da valutare se il beneficio percepito giustifica lo sforzo terapeutico.

Valuta 4 grandi dimensioni:

- 1) Fisica: capacità di muoversi, sintomatologia dolorosa

- 2) Psicologica: ansia, depressione, benessere emotivo
- 3) Sociale: relazioni, ruolo nella famiglia e nella comunità, capacità di lavorare
- 4) Percezione soggettiva di salute: come il paziente valuta complessivamente il proprio stato di salute

#### Modello OPAT-palliativo

La gestione di OPAT nel contesto palliativo richiede una struttura organizzativa diversa da quella utilizzata nei pazienti con finalità curativa e prevede il coinvolgimento integrato di figure specialistiche quali: il medico palliativista, l'infettivologo, l'infermiere domiciliare, il farmacista clinico e il coordinatore territoriale. L'attivazione di OPAT non deve essere urgente ma ben pianificata entro 24-72 ore nei casi stabilizzati; nei pazienti con storia di infezioni ricorrenti o presenza di device (cateteri, drenaggi, PEG) può essere predisposto un modello anticipato di attivazione "pre-OPAT", incluso nel piano di cure palliative avanzate (ancora in fase sperimentale).

Il modello OPAT-palliativo deve essere integrato ai servizi di assistenza domiciliare già attivi (Assistenza Domiciliare di Cure Palliative o Assistenza Domiciliare in senso lato) al fine di una sostenibilità logistica.

La terapia antibiotica, in corso di cure palliative, non ha come obiettivo l'eradicazione microbiologica per cui è necessario individuare antibiotici in mono-somministrazione o con farmaci a lunga emivita o in infusione continua in elastomero la cui stabilità fisico-chimica a 24 ore e a temperatura ambiente sia accertata, con il più alto profilo di sicurezza (nefro/neurotossicità bassa), che richiedano un monitoraggio minimo e che non interferiscano con altri farmaci palliativi (oppioidi, sedativi, corticosteroidi).

La durata del trattamento deve essere breve (3-7 giorni) nell'ottica di migliorare la sintomatologia in assenza di obiettivo eradicante.

Durojaiye et al. (2022) raccomandano nei pazienti con prognosi breve e obiettivi sintomatici il posizionamento di Midline e PVC per comfort e semplicità rispetto a PICC in quanto gravati da minime complicanze infettive, meccaniche e trombotiche (comprese fra 0 e 2.46% per 1000 giorni di catetere.)

#### Eventi avversi a farmaci

##### 1) Alterazioni farmacologiche e farmacodinamiche

I pazienti in fase avanzata o terminale di malattia presentano frequentemente alterazioni farmacocinetiche dovute a:

- Ipoalbuminemia per malnutrizione con conseguente aumento della frazione libera di farmaci legati alle proteine plasmatiche e maggiore rischio di tossicità
- Alterazione della clearance renale ed epatica che incrementa il rischio di nefrotossicità
- Riduzione della perfusione tissutale e alterazione del volume di distribuzione

##### 2) Interazioni farmacologiche

Alcuni antibiotici inibiscono o inducono enzimi epatici (soprattutto CYP3A4 e CYP2D6) che metabolizzano oppioidi come ossicodone, fentanil e metadone; altri possono alterare l'espressione della P-gp, modificando la distribuzione cerebrale di oppioidi lipofili (fentanil e metadone). Le DDI più comuni sono:

- Linezolid e tramadolo: aumentato rischio di sindrome serotoninergica
- Fluorochinoloni e morfina: elevato rischio di neurotossicità (delirio, mioclono)

- Rifampicina e ossicodone o tramadolo: riduzione dell'efficacia analgesica

#### Infezioni correlati a catetere

Nei pazienti in cure palliative si riscontra un rischio aumentato di infezioni del catetere in particolare:

- Se il paziente è sottoposto a nutrizione parenterale domiciliare (Schedin A et al. 2020)
- Se effettua terapia con immunosoppressori (Andrea H. et al. 2025)
- Se fa uso regolare di oppioidi (Paris H. et al. 2025)
- Se affetto da patologia onco-ematologica o neutropenico o trapiantato rispetto ad avere una diagnosi di neoplasia solida (Ramia Z et al. 2017)

#### Monitoraggio

Il monitoraggio clinico del paziente palliativo in OPAT deve essere mirato alla valutazione dei benefici soggettivi piuttosto che su parametri laboratoristici o strumentali; deve essere pratico, ridotto e sicuro. Non deve richiedere prelievi routinari se la prognosi è breve e niente TDM se il farmaco utilizzato ha una finestra terapeutica ampia e i benefici sintomatici prevalgono sui rischi.

La sospensione del trattamento deve essere considerata in presenza di:

- assenza di beneficio clinico evidente 72-96 ore
- comparsa di eventi avversi sistemici o locali
- evoluzione della malattia sottostante tale da ridurre ulteriormente l'aspettativa di vita o rendere sproporzionato il trattamento

E' fondamentale che il diritto del paziente a interrompere la terapia sia rispettato e che ogni decisione venga documentata nell'ambito di una pianificazione anticipata delle cure

#### Bibliografia di paragrafo

- 1) Durojaiye OC, Oyewole BO, Garajraj R, Majewska J, Majewski P. Palliative outpatient parenteral antimicrobial therapy: a single centre experience and systematic scoping review. *Clin Infect Pract.* 2022; 14:100170
- 2) Karlin D, Pharm C, Furukawa D, Jani P, King C, Adalja AA, et al. Use of antimicrobials at the end of life : State of the Art Review. *Clin Infect Dis.* 2024;78(4):e53-e63
- 3) Mounting A, Lazarevic V, Voumard R, Bouchaud O, Hugli O, Garzoni C, et al. Prolonged outpatient parenteral antimicrobial therapy: frequency and evolution over a six year period and changes in patient characteristics and indications. *BMC Infect Dis,* 2024; 24:174
- 4) Durojaiye OC, Majeed A, Majewska J, Janjua H, Jamal F, Afzal M et al. Evaluation of health-related quality of life in patients receiving outpatient parenteral antimicrobial therapy in a UK setting. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024; 22(5):555-563
- 5) Wojkowska-Mach J, Gryglewska B, Czekaj J, Romaninszyn D, Adamski P, Heczko PB. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in palliative care: review of 5 years experience. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(9):2723-2729
- 6) Paris Hoey et al. A retrospective examination of risk factors for central line-associated bloodstream infections in home parenteral nutrition patients from a Queensland tertiary hospital. *Internal medicine Journal* /volume 55, n° 11 7 nov 2024
- 7) Andrea Haddad, Rita WD, Anne-Marie Chaftari, Ying Jiang, Mohammed Moussa, Hiba Dagher, Ann Philip, Ray Hachem, Issam Raad. Risk factors for catheter-related bloodstream infections in a high-risk cancer patient population. *Infect Control Hosp Epidemiol.* May 2025
- 8) Schedin A, Goodrose-Flores C, Bonn S, Bjorkhem-Bergman L, Catheter-related bloodstream infections in palliative care patients receiving parenteral nutrition by medical home care. *BMJ Support Palliat Care.* 2020 Sep 17
- 9) Cox CE, Haines K, Casarett D, Olsen MK, Riley IL, Otis-Green S et al. Assessment of Clinical Palliative Care Trigger Status vs Actual Needs Among Critically Ill Patients and Their Family Members. *JAMA Netw Open* 2022 Jan 20;5(1)
- 10) Hart E, Snape S, Thomson R. Palliative outpatient parenteral antibiotic therapy : a review of 5 years of patient data. *JAC Antimicrob Resist.* 2020;2(3)

#### 4.5 Persone che usano sostanze per via iniettiva

##### Buone pratiche assistenziali

- *OPAT per i pazienti che fanno uso di sostanze per via iniettiva appare complessa e presenta importanti criticità con tassi di fallimento terapeutico elevati (riportati sino al 60%).*
- *Un piano di dimissione dovrebbe prevedere, oltre alla disposizione di antibioticoterapia per via parenterale, l'avvio del trattamento per lo specifico disturbo d'abuso, associato a efficace counseling e che coinvolga, qualora fosse possibile, strutture territoriali, familiari/caregiver del paziente e altre figure specialistiche*
- *L'uso di antibiotici long-acting potrebbe avere un corretto place in therapy in questa popolazione di pazienti, permettendo la dimissione senza posizionamento di accessi vascolari*

La dimissione in regime OPAT per i pazienti che fanno uso di sostanze per via iniettiva appare controversa e complessa nella realizzazione poiché presenta importanti criticità. Il problema principale che si pone il clinico dinnanzi a questi pazienti è la sicurezza legata al mantenimento di un catetere venoso a dimora e all'utilizzo dello stesso da parte del paziente per iniezione di sostanze d'abuso, con possibili conseguenze negative quali overdose, trombosi della linea, infezioni locali o del torrente circolatorio a seguito della manipolazione impropria del device. Non è da trascurare, inoltre, il rischio di poca aderenza alla terapia che, in tale popolazione, potrebbe essere correlata sia a fattori psicofisici che sociali. Entrambe le problematiche si traducono nel rischio di insuccesso terapeutico, di complicanze cliniche e di impiego subottimale delle risorse. Le linee guida IDSA sulla gestione delle OPAT non esprimono in merito una controindicazione assoluta: le evidenze attualmente disponibili non sono sufficienti per esprimere un giudizio definitivo sull'appropriatezza di questa strategia in tale popolazione. Le linee guida sostengono sia necessaria un'accurata e attenta selezione del paziente, che tenga conto delle co-morbidity, delle problematiche sociali e del background familiare, ritenendo da preferire l'utilizzo di OPAT in strutture semi-residenziali, ove disponibili, piuttosto che al domicilio.<sup>1</sup> Tra le evidenze a favore dell'utilizzo di OPAT domiciliare, vi è uno studio retrospettivo monocentrico condotto da D'Couto e colleghi su 52 pazienti facenti uso di sostanze per via iniettiva con necessità di proseguire la terapia antibiotica endovenosa dopo il ricovero. I pazienti inclusi erano stati dimessi al proprio domicilio (n=21) o presso strutture riabilitative (n=31), proseguendo la terapia antibiotica in regime OPAT. Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi in termini di complicanze (espresse come infezione dell'accesso vascolare, ricaduta nel disturbo d'abuso, perdita al follow up, re-ospedalizzazione e mortalità). Gli autori però sottolineano la necessità di un'accurata selezione dei pazienti, fattori cruciali sono rappresentati da: garanzia di poter effettuare una sorveglianza clinica nel corso della terapia; consapevolezza e aderenza del paziente al programma di terapia domiciliare; un ambiente domestico sicuro che includa la presenza di eventuale caregiver.<sup>2</sup> Anche Dobson e colleghi esprimono un parere favorevole sull'utilizzo dell'OPAT in pazienti con storia di uso di sostanze per via iniettiva, purché accuratamente selezionati. Nel loro studio, 159 pazienti con disturbo da uso di sostanze che avevano dimostrato una buona aderenza alle cure durante il ricovero ospedaliero sono stati dimessi al domicilio in OPAT. Il confronto con pazienti senza storia di disturbi da uso di sostanze, anch'essi dimessi in OPAT, ha evidenziato esiti sovrapponibili in termini sia di efficacia del trattamento sia di incidenza di complicanze durante la terapia. Gli outcomes analizzati includevano: il tasso di completamento del trattamento; l'efficacia clinica (valutata come risoluzione o miglioramento dell'infezione); la comparsa di complicanze legate al catetere venoso; la riospedalizzazione e la perdita al follow-up.<sup>3</sup> Evidenze in senso contrario sono riportate dal gruppo di Buehrle et al., che ha confrontato l'efficacia dell'OPAT in pazienti con uso di sostanze per via iniettiva rispetto a pazienti senza storia di disturbi da uso di sostanze. In questo studio, il tasso di fallimento terapeutico nei pazienti con uso di sostanze è risultato elevato, raggiungendo il 61%. Le cause principali del fallimento includevano: riospedalizzazione entro 30 giorni (41%), progressione dell'infezione (24%), perdita al follow-up (17%), scarsa aderenza alla terapia (10%) e manipolazione impropria del catetere venoso (2%).<sup>4</sup> Tra i fattori prognostici per fallimento dei programmi OPAT in questa popolazione il più importante è risultato

essere un breve lasso di tempo trascorso dall'ultima iniezione di sostanze d'abuso.<sup>2,4</sup> Alcuni studi descrivono esperienze positive nell'adozione di misure di sorveglianza in pazienti con storia di uso di sostanze per via iniettiva, come l'impiego di sigilli di protezione sul catetere vascolare<sup>5</sup> o l'implementazione di un sistema di sorveglianza attiva: sia sanitaria, prevedendo visite ambulatoriali giornaliere programmate, sia residenziale, con supervisori all'interno delle strutture di riabilitazione/assistenza ove i pazienti risiedono nel periodo post-dimissione.<sup>6,7</sup> Sarebbe raccomandabile studiare un piano di dimissione che preveda, oltre che la disposizione di antibioticoterapia per via parenterale, l'avvio del trattamento per lo specifico disturbo d'abuso, associato a efficace counseling e che coinvolga, qualora fosse possibile, anche i familiari/caregiver del paziente e altre figure specialistiche. Queste strategie potrebbero limitare il rischio di insuccessi, ma per dimostrarlo sono necessari ulteriori studi.<sup>8</sup> Nella fase di selezione del paziente, non potendo considerare sicuro e appropriato l'inizio di un programma OPAT, l'alternativa è rappresentata dalla prosecuzione della terapia parenterale in regime di ricovero o, qualora sia possibile, dallo switch alla terapia orale, nonostante i noti rischi correlati alle prolungate ospedalizzazioni e alla possibile minor efficacia del trattamento, senza tralasciare gli aspetti legati all'insoddisfazione del paziente e quelli più strettamente economici. L'uso di antibiotici long-acting potrebbe essere cruciale in questa popolazione di pazienti, permettendo la dimissione del paziente senza necessità di posizionamento di accesso vascolare e favorendo comunque una efficace strategia di terapia out-patient.<sup>1,9</sup> I lipoglicopeptidi a lunga emivita attualmente disponibili, oritavancina e dalbavancina, sono approvati per il trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti sottocutanei (ABSSSI), e la loro efficacia in questo contesto è ormai ampiamente documentata in letteratura.<sup>10,11</sup> È sempre più frequente l'utilizzo off-label di questi farmaci per il trattamento di infezioni complesse e difficili da gestire, come osteomieliti ed endocarditi, che rappresentano cause frequenti di ospedalizzazione nei pazienti con uso di sostanze per via iniettiva, e un numero crescente di studi ne supporta sicurezza ed efficacia.<sup>12,13,14</sup>

In conclusione, alcune strategie potrebbero risultare concretamente attuabili per favorire una dimissione precoce e una prosecuzione della terapia in regime domiciliare, garantendo al contempo un adeguato livello di sicurezza anche nei pazienti con storia di uso di sostanze. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi, idealmente multicentrici, per meglio definire l'efficacia dell'OPAT in questa specifica popolazione e, soprattutto, per individuare le modalità di gestione più sicure, sostenibili ed efficaci. Nonostante esperienze positive, l'utilizzo dell'OPAT nei pazienti con storia di uso di sostanze per via iniettiva dovrebbe essere considerato con estrema cautela, poiché le evidenze attualmente disponibili sono ancora limitate e il rapporto rischio-beneficio non appare, ad oggi, chiaramente favorevole.

#### Bibliografia di paragrafo

1. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, Hersh AL, Gorski LA, Bosso JA, Rathore MH, Arrieta A, Petrak RM, Shah A, Brown RB, Knight SL, Umscheid CA. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 1;68(1):e1-e35. doi: 10.1093/cid/ciy745. PMID: 30423035
2. D' Couto HT, Robbins GK, Ard KL et al. Outcomes according to discharge location for persons who inject drugs receiving outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy056.
3. Dobson PM, Loewenthal MR, Schneider K et al. Comparing injecting drug users with others receiving outpatient parenteral antibiotic therapy. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx183
4. Buehrle DJ, Shields RK, Shah N et al. Risk factors associated with outpatient parenteral antibiotic therapy program failure among intravenous drug users. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx102
5. Ho J, Archuleta S, Sulaiman Z, et al. Safe and successful treatment of intravenous drug users with a peripherally inserted central catheter in an outpatient parenteral antibiotic treatment service. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:26414
6. O'Toole TP, Conde-Martel A, Young JH, Price J, Bigelow G, Ford DE. Managing acutely ill substance-abusing patients in an integrated day hospital outpatient program: medical therapies, complications, and overall treatment outcomes. *J Gen Intern Med* 2006; 21:570-6
7. Beielier AM, Dellit TH, Chan JD, et al. Successful implementation of outpatient parenteral antimicrobial therapy at a medical respite facility for homeless patients. *J Hosp Med* 2016; 11:531-5
8. Suzuki J, Johnson J, Montgomery M, Hayden M, Price C. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Among People Who Inject Drugs: A Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Aug 7;5(9):ofy194. doi: 10.1093/ofid/ofy194. PMID: 30211247; PMCID: PMC6127783.
9. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S, Snape S, Statham J, Wilson E, Gilchrist M, Seaton RA. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist*. 2019 Aug 26;1(2):dlz026. doi: 10.1093/jacamr/dlz026. PMID: 34222901; PMCID: PMC8209972

10. Anastasio PJ, Wolthoff P, Galli A, Fan W. Single-Dose Oritavancin Compared to Standard of Care IV Antibiotics for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection in the Outpatient Setting: A Retrospective Real-World Study. *Infect Dis Ther*. 2017 Mar;6(1):115-128. doi: 10.1007/s40121-016-0145-7. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28078655; PMCID: PMC5336420
11. Soriano A, Rossolini GM, Pea F. The role of dalbavancin in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs). *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 May;18(5):415-422. doi: 10.1080/14787210.2020.1746643. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32223465
12. Almgour TA, Alhifany AA. Dalbavancin for the management of osteomyelitis: a major step forward? *J Antimicrob Chemother*. 2020 Oct 1;75(10):2717-2722. doi: 10.1093/jac/dkaa188. PMID: 32457989
13. Lupia T, De Benedetto I, Bosio R, Shbaklo N, De Rosa FG, Corcione S. Role of Oritavancin in the Treatment of Infective Endocarditis, Catheter- or Device-Related Infections, Bloodstream Infections, and Bone and Prosthetic Joint Infections in Humans: Narrative Review and Possible Developments. *Life (Basel)*. 2023 Apr 6;13(4):959. doi: 10.3390/life13040959. PMID: 37109488; PMCID: PMC10143027
14. Beraud G, Le Moing V, Alric L, et al. Dalbavancin for treatment of infective endocarditis and/or bloodstream infection: A retrospective multicenter study. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Mar;53(3):327–332. [PMID: 30576983](#)

## 5. Scelta dell'agente antimicrobico nei programmi OPAT: principi guida e modalità di somministrazione

### *Buone pratiche assistenziali*

- *Valutazione Infettivologica secondo criteri di stewardship con definizione della necessità di prosecuzione, alternative orali, attivazione del team multidisciplinare*
- *Scelta della terapia antiinfettiva a spettro mirato e con minor impatto sul microbiota intestinale*
- *Scelta modalità di somministrazione e dell'accesso venoso secondo criteri clinici e di sicurezza*
- *Valutazione delle eventuali interazioni farmacologiche*
- *Monitoraggio clinico e degli eventi avversi (segnalazioni AIFA)*

La selezione dell'agente antimicrobico in un programma di OPAT è una decisione che condiziona la sicurezza, l'efficacia clinica e la fattibilità organizzativa del trattamento nei diversi modelli. Tale scelta deve essere il risultato di una valutazione multidisciplinare che integri aspetti clinici, farmacologici, di sicurezza logistici e organizzativi.

L'integrazione tra specialista infettivologo, infermiere e farmacista rappresenta la chiave per l'implementazione di un modello multidisciplinare di cura, che garantisca appropriatezza, sicurezza ed efficienza del trattamento, anche in contesti con risorse limitate. (Norris 2019; Chapman 2019; NHS Scotland 2021; Tometten 2025). Nell'attivazione del percorso OPAT è fondamentale il momento in cui il team coinvolge il paziente e il caregiver informandoli sui vantaggi e i limiti della somministrazione a domicilio, si condividono le modalità di attivazione del team in caso di comparsa di eventi avversi o modificazioni del quadro clinico e avviene la firma del consenso informato.

### 5.1 Criteri clinici

La scelta dell'antimicrobico nel contesto dell'OPAT si basa su criteri clinici che mirano a garantire l'efficacia terapeutica e l'appropriatezza prescrittiva, in coerenza con i principi di Antimicrobial Stewardship (AMS). (Patel 2015, Chapman 2019, Steffens 2019, SHTG 2021, Tometten 2025, Reidy 2024, Durojaiye 2025).

La valutazione infettivologica prima dell'inizio dell'OPAT, raccomandata dalle linee guida delle principali società scientifiche, è fondamentale per definire la traiettoria terapeutica intesa come necessità della prosecuzione della terapia endovenosa e l'assenza di alternative per via orale, scelta della molecola più mirata e la durata del trattamento, organizzazione del monitoraggio clinico-laboratoristico per documentarne l'efficacia. (Norris 2019, Chapman 2019, SHTG 2021, Sweeney 2020, Tometten 2025, Cortés 2019, Steffens 2019, Reidy 2024, Rae 2019).

Lo specialista infettivologo valuta l'appropriatezza della candidatura ed attiva il percorso OPAT definendo la necessità della prosecuzione della terapia iniettiva e l'assenza di alternative per via orale. Infatti, seppur l'OPAT sia indicata nei quadri infettivi che necessitano di terapia antimicrobica prolungata endovenosa e che non necessitano del regime ospedaliero (come per esempio endocarditi, osteo-spondilodisciti, infezioni protesiche e dei devices), diversi trial hanno dimostrato la non inferiorità della terapia orale vs quella endovenosa. Un elemento essenziale di appropriatezza clinica è la valutazione della possibilità di switch precoce alla via orale. Non appena sia disponibile un'alternativa orale efficace e ben tollerata, la terapia parenterale dovrebbe essere sostituita da un regime orale per completare il trattamento (Norris 2019; Chapman 2019, SHTG 2021, Sweeney 2020, López-Cortés 2019, Tommetten 2025, Steffens 2019, Reidy 2024, Patel 2015, Rae 2019).

La valutazione specialistica definisce il completamento del percorso diagnostico e delle indicazioni al controllo della fonte: l'impiego dell'antimicrobico endovenoso deve essere giustificato da un'infezione

definita dal punto di vista clinico e microbiologico (quando fattibile), evitando terapie empiriche prolungate o non mirate. La selezione dell'agente antimicrobico deve essere finalizzata ad impostare una terapia mirata, privilegiando il farmaco a spettro più ristretto compatibile con il quadro infettivo, limitando l'impiego di molecole ad ampio spettro, con impatto sulla flora anaerobica intestinale, riservando gli agenti "Watch" o "Reserve" a casi con resistenze documentate o in assenza di alternative. (Norris 2019, Chapman 2019, SHTG 2021, Cortés 2019, Tometten 2025, Sweeney 2020, Reidy 2024, Steffens 2019, Rae 2019). (vedi capitolo 3)

#### Bibliografia di paragrafo

1. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy: updated recommendations from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Nov 1;74(11):3125-3127.
2. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S, Snape S, Statham J, Wilson E, Gilchrist M, Seaton RA. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist.* 2019 Aug 26;1(2):dlz026.
3. Durojaiye OC, Fiori C, Cartwright K. Delivery of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) in an Ever-Changing National Health Service (UK): Benefits, Barriers, and Opportunities. *Antibiotics (Basel).* 2025 Apr 29;14(5):451.
4. López-Cortés LE, Mujal Martínez A, Fernández Martínez de Mandojana M, Martín N, Gil Bermejo M, Solà Aznar J, et al.; Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), the Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD) Group. Executive summary of outpatient parenteral antimicrobial therapy: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the Spanish Domiciliary Hospitalisation Society. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019 Jun-Jul;37(6):405-409. English, Spanish.
5. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, Hersh AL, Gorski LA, Bosso JA, Rathore MH, Arrieta A, Petrak RM, Shah A, Brown RB, Knight SL, Umscheid CA. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis.* 2019 Jan 1;68(1):e1-e35.
6. Patel S, Abrahamson E, Goldring S, Green H, Wickens H, Laundry M. Good practice recommendations for paediatric outpatient parenteral antibiotic therapy (p-OPAT) in the UK: a consensus statement. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Feb;70(2):360-73.
7. Rae N, Kenny C, Muldoon EG. Can intravenous antifungal therapy be safely used in the outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) setting? *Mycoses.* 2019 Mar;62(3):196-203.
8. Reidy P, Breslin T, Muldoon E. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) across the world: a comparative analysis-what lessons can we learn? *JAC Antimicrob Resist.* 2024 Jul 19;6(4):dlae111.
9. Scottish Health Technologies Group (SHTG). Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): SHTG Recommendations 01-21. Healthcare Improvement Scotland; 2021.
10. Steffens E, Quintens C, Derdelinckx I, Peetermans WE, Van Eldere J, Spriet I, Schuermans A. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antibiotic stewardship: opponents or teammates? *Infection.* 2019 Apr;47(2):169-181.
11. Sweeney E, Curtin N, de Barra E, Burns K, O'Neill E, Feeney E, Jackson A, Gavin P, Clarke S, O'Connell S, Muldoon E. National Guidelines on the Provision of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT). *Ir Med J.* 2020 Jul 30;113(7):123.
12. Tometten L, Trost U, Jürgens L, Achterberg S, Arenz L, Audebert F, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany. *Infection.* 2025 Aug 22.
13. Wolie ZT, Roberts JA, Gilchrist M, McCarthy K, Sime FB. Current practices and challenges of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a narrative review. *J Antimicrob Chemother.* 2024 Sep 3;79(9):2083-2102.

## 5.1 Criteri farmacologici

La selezione dell'agente antimicrobico nell'OPAT non può limitarsi alla sola indicazione clinica: richiede un'attenta valutazione farmacologica che integri farmacocinetica/farmacodinamica, modalità e frequenza di somministrazione, stabilità chimico-fisica-microbiologica tali da assicurare un'esposizione ottimale e una frequenza di somministrazione sostenibile al di fuori dell'ambiente ospedaliero, considerando sia le caratteristiche del farmaco sia quelle del paziente. (Norris 2019; Chapman 2019, Cortés 2019; Sweeney 2020; SHTG 2021, Hong 2023, Tometten 2025).

Un'adeguata esposizione antimicrobica rappresenta un fattore determinante per esiti clinici favorevoli, tra cui la cura clinica e microbiologica oltre che la riduzione delle recidive da parte di ceppi resistenti. (Norris 2019; Chapman 2019, Cortés 2019; Sweeney 2020; SHTG 2021, Hong 2023, Tometten 2025).

### 5.2.1 Farmacocinetica e farmacodinamica

Sono preferibili molecole con emivita prolungata o che consentano la somministrazione in singola dose giornaliera o tramite infusione continua o prolungata, garantendo concentrazioni plasmatiche costanti e riducendo la frequenza di preparazione e manipolazione del farmaco. Queste caratteristiche facilitano la gestione territoriale, riducono il carico assistenziale e migliorano l'aderenza terapeutica. La selezione dell'antimicrobico deve basarsi sui principali parametri farmacodinamici che correlano con l'efficacia microbiologica e clinica. Nel contesto dell'OPAT, tali considerazioni assumono particolare rilievo: la possibilità di modulare tempi e modalità di infusione (prolungata o continua) consente infatti di ottimizzare l'esposizione e massimizzare la probabilità di successo terapeutico, in particolare per i  $\beta$ -lattamici tempo-dipendenti. Le raccomandazioni internazionali convergono nel suggerire schemi di infusione continua per questi farmaci, poiché associati a una più elevata probabilità di raggiungere i target farmacocinetico-farmacodinamici, a migliori esiti clinici e a un minor rischio di selezione di resistenze (Norris 2019; Chapman 2019, Cortés 2019; Sweeney 2020; Hong 2023, Tometten 2025, Reidy, 2024; Durojaiye, 2025, Rae 2019). (vedi capitolo 3)

### 5.2.1 Stabilità chimica e fisica

La stabilità chimica è la capacità del medicinale o della preparazione di mantenere, per tutto il periodo di conservazione e utilizzo previsto, il contenuto di principio attivo e i livelli di prodotti di degradazione entro limiti di specifica, conservando al contempo i parametri critici che influenzano la degradazione (come pH e osmolalrità) e l'assenza di interazioni chimiche rilevanti con il contenitore. Quella fisica invece si riferisce alla capacità di mantenere inalterate le proprie caratteristiche fisiche (aspetto, limpidezza, colore, assenza di precipitazione o particelle). Il pH, l'osmolarità e il contenitore possono influire anche sulla stabilità fisica: i primi due dovrebbero rimanere entro intervalli che preservino la solubilità e l'omogeneità della soluzione, e che il contenitore non dovrebbe determinare alterazioni fisiche (solubilità, omogeneità, opacizzazione, fenomeni di adsorbimento). (ICH Q1A(2))

La stabilità chimica degli antimicrobici rappresenta un rischio primario nei regimi di somministrazione parenterale prolungata o domiciliare, in quanto può determinare una riduzione progressiva della concentrazione del principio attivo e quindi la perdita di efficacia terapeutica, nonché il rischio di sviluppo di resistenze. Inoltre, alcuni studi e linee guida segnalano anche altre alterazioni relative alla stabilità chimica (prodotti di degradazione secondari o alterazioni di pH) o fisica (formazione di particolato visibile) con potenziale tossicità o irritazione locale (es. ampicillina, flucloxacillina, meropenem e ceftazidima) (Steffens, 2019; Tometten, 2025; Durojaiye, 2025; Hong 2023,). Per esempio, la degradazione della ceftazidima in soluzione acquosa determina la formazione di un prodotto piridinico che potrebbe causare a concentrazioni superiori a 1,1 mg/ml effetti neurologici o addominali (Diamantis 2021).

La stabilità chimica di una preparazione di un farmaco viene chiaramente definita dalla Farmacopea Ufficiale Italiana: il titolo del principio attivo non deve essere inferiore al 90% di quello di partenza per tutta la validità della preparazione. Altre Farmacopee, come quella inglese o americana, hanno dei limiti più stringenti permettendo una perdita di principio attivo al massimo del 5%.

I dati di stabilità delle soluzioni diluite degli antibiotici riportati nelle schede tecniche sono spesso insufficienti per supportare la loro somministrazione in infusione prolungata o continua in quanto da RCP nella maggior parte dei casi l'infusione rapida o di al massimo 2-3 ore. È necessario quindi valutare l'esistenza di studi di stabilità in letteratura (o forniti dai produttori dei dispositivi medici) per valutare se possibile estendere la validità di una preparazione di antibiotico rispetto a quanto riportato in scheda tecnica. Tale valutazione deve essere sempre condotta nel rispetto delle indicazioni e dei limiti di impiego riportati nell'RCP e qualora l'utilizzo si discosti dai limiti previsti, esso rientra nell'ambito dell'impiego off label.

Molti studi si basano sulla stabilità chimica (ma senza una analisi sui prodotti di degradazione e della loro eventuale tossicità), oppure senza tenere conto anche della stabilità fisica. La mancanza di armonizzazione tra linee guida internazionali sui test di stabilità necessari e specifici in un contesto di “outpatient therapy” causa variabilità nella valutazione e nella affidabilità dei dati. (Naiker 2024) Solo il sistema sanitario inglese ha avviato un programma e indicazioni specifiche relative ad OPAT (SPS 2018, NHS 2019).

Pertanto, la disponibilità di dati di stabilità chimico-fisica rappresenta uno dei principali limiti alla piena implementazione dei programmi di OPAT. Per questo motivo, numerose linee guida raccomandano che i farmaci utilizzati in OPAT siano scelti sulla base di dati di stabilità robusti e specifici per la concentrazione, il diluente, il contenitore, condizioni termiche di impiego e siano stabili per l'intera durata di conservazione e infusione nelle condizioni reali di utilizzo. (Chapman 2019, Norris 2019, López-Cortés 2019, SPS 2018, Tometten 2025, Hong 2023).

A livello internazionale si riconosce la necessità di ulteriori studi per validare la stabilità chimica e fisica degli antibiotici comunemente impiegati in condizioni rappresentative della pratica clinica. (Chapman 2019, SHTG, 2021, Hong 2023).

Per colmare i gap conoscitivi occorre pertanto tenere in considerazione i seguenti aspetti nella scelta della molecola:

- **Concentrazione:** studi su alcuni antibiotici dimostrano che a concentrazioni più elevate, la shelf-life si riduce drasticamente (Ourghanlian 2025), con una degradazione accelerata rispetto a concentrazioni più basse, in particolare a temperature superiori a quelle di refrigerazione. Da notare inoltre nelle pompe elastomeriche per l'infusione continua nelle 24 ore impiegate nell' OPAT, la concentrazione risulta superiore a quella raggiunta quando l'antibiotico viene infuso in dosi frazionate e questo potrebbe compromettere anche la stabilità fisica. (Naicker 2024, Diamantis 2021; Docherty 2017, Van der Merwe 2024, Moreal 2025). L'eterogeneità dei quadri normativi a livello internazionale, si traduce anche in un diverso standard rispetto alla concentrazione attesa al termine dell'infusione. La Farmacopea degli Stati Uniti (USP) e la Farmacopea britannica (BP), definiscono un intervallo di stabilità pari al 95-105% della concentrazione iniziale del farmaco, mentre la Farmacopea Europea e Italiana, considerando la stabilità come la ritenzione di almeno il 90% della concentrazione iniziale.
- **Diluente (pH e Soluzioni tampone):** La velocità di degradazione degli antibiotici in soluzione dipende fortemente dal pH e dalla composizione ionica del diluente e l'aumento della temperatura (oltre 25 °C) ne amplifica l'effetto. Il pH del diluente condiziona inoltre anche la stabilità fisica (formazione di particolato, opalescenza, torbidità). (Naicker 2024, Diamantis 2021, Moreal 2025; Van der Merwe 2024; Docherty 2017) Per garantire una stabilità sufficiente dei prodotti destinati a infusioni continue, alcuni farmaci vengono stabilizzati mediante aggiunta di un tampone durante gli studi di stabilità (Chapman 2019, Hong 2023; Wolie 2024; Durojaiye 2025, Tometten 2025). Per tale motivo il diluente scelto dovrebbe essere quello che garantisce maggiore stabilità nel tempo.

L'estrapolazione dei dati di stabilità non dovrebbe essere effettuata tra solventi differenti, poiché il tipo di diluente può influenzare in modo significativo la stabilità chimica e fisica dell'antibiotico. In assenza di dati, non è raccomandato trasferire risultati ottenuti con un solvente a un altro. (Ourghanlian 2025)

L'aggiunta della corretta quantità di tampone (buffer) è considerato una misura tecnica per migliorare la stabilità del pH ed evitare degradazione chimica (Hong 2023, Naiker, 2024, Tometten 2025): ciò comporta inevitabilmente un aumento della complessità nella fase di preparazione per cui è richiesto un allestimento centralizzato o la disponibilità di diluenti con soluzioni tampone già pronte all'uso. Occorre inoltre considerare l'eventuale impatto clinico del sistema tampone utilizzato. Ad

esempio, il citrato, se non metabolizzato adeguatamente dal fegato, può legarsi al calcio causando ipocalcemia; tuttavia, alle concentrazioni impiegate nei prodotti per infusione, non ci si aspetta che tale effetto abbia rilevanza clinica nella maggior parte dei pazienti. (SPS 2018)

- **Contenitore:** il tipo di contenitore o dispositivo di infusione è un determinante critico della stabilità degli antibiotici. I materiali plastici, rispetto al vetro, presentano una maggiore permeabilità all'ossigeno, all'umidità e alla luce, fattori che possono sulla stabilità chimica ma anche adsorbirsi alle pareti (stabilità fisica). I dispositivi elastomerici prodotti da diversi fabbricanti presentano differenze nella composizione dei materiali; (Diamantis 2021, Van der Merwe 2024; Docherty 2017; Moreal 2025) Pertanto stabilità del farmaco non può essere considerata equivalente tra materiali differenti.

Per questo motivo, Il produttore del dispositivo deve fornire i dati di stabilità specifici del farmaco nel dispositivo da lui fabbricato, specificando le condizioni di conservazione, temperatura e durata dell'infusione- (Circolare Ministeriale 28 gennaio 2015). Qualora tali informazioni vengano derivate o adattate da altre fonti, è necessario fornire una giustificazione esplicita circa la compatibilità e la comparabilità dei materiali contenitore (es. vetro, polipropilene, polietilene, polivinilcloruro, elastomero, ecc.) a contatto con la soluzione del farmaco. L'estrapolazione dei dati di stabilità richiede un adeguato livello di competenza tecnico-scientifica e una conoscenza approfondita sia delle proprietà del principio attivo, sia delle caratteristiche del contenitore. (SPS 2018, Steffens 2019, Chapman 2019, Durojaiye 2025, Tometten 2025).

- **Temperatura ed esposizione alla luce:** La temperatura rappresenta uno dei principali determinanti della stabilità chimico-fisica delle soluzioni antibiotiche. L'aumento della temperatura accelera le reazioni di degradazione del principio attivo, la modifica del pH e può favorire la formazione di prodotti di degradazione o la formazione di precipitati. (Hong 2023, Van der Merwe 2024, Docherty 2017, Diamantis 2021, Naicker 2024, SPS 2018, Moreal 2025). La temperatura di riferimento nei test di laboratorio è generalmente la cosiddetta temperatura ambiente (20–25°C). Studi condotti in ambiente simulato hanno documentato che, durante l'impiego domiciliare, i dispositivi elastomerici possono raggiungere 30–37 °C, soprattutto nei mesi estivi o quando indossati a contatto con il corpo (Naicker 2024, Voumard 2018; Docherty 2017; Van Abel 2023; Van der Merwe 2025).

Per tale motivo, quando il contenitore per infusione non è portato a contatto con il paziente, può essere considerata accettabile una temperatura ambiente di 25 °C per la durata d'uso, se le condizioni in cui verrà somministrato lo consentono. Al contrario, per i dispositivi indossabili (es. pompe elastomeriche) la stabilità "in-use" dovrebbe essere valutata a temperature di almeno 32°C per l'intera durata prevista dell'infusione (SPS 2018; Naicker 2024). L'attenzione alla temperatura deve estendersi non solo alla fase di infusione, ma anche a quelle di trasporto e conservazione: le soluzioni dovrebbero essere mantenute a 2–8 °C e protette dalla luce fino al momento della somministrazione, salvo indicazioni differenti del produttore, e il rispetto della catena del freddo (compreso il trasporto del prodotto allestito) dovrebbe essere monitorato. Se si verificano deviazioni, devono essere previste procedure di gestione delle non conformità (SPS 2018, Chapman 2019, Naicker 2024). L'inclusione delle condizioni termiche reali di utilizzo nei protocolli di stabilità rappresenta oggi un criterio imprescindibile per la selezione delle molecole e dei dispositivi più idonei.

Per tutte queste complessità si raccomanda di preferire molecole utilizzo consolidato nel contesto OPAT, per le quali esistano dati di stabilità documentate in condizioni reali, l'adozione di protocolli condivisi dal team OPAT e predefiniti per la selezione di molecole, la modalità di preparazione, la conservazione e la somministrazione, limitando la durata di infusione o il tempo di conservazione. L'uso di protocolli consente di ridurre la variabilità e di garantire uniformità di comportamento clinico e farmacologico. (SPS, 2018; Chapman, 2019; Naicker 2024; Steffens 2019).

In assenza di dati affidabili sulla stabilità o in presenza di dati contrastanti, è raccomandato attivare una valutazione di rischio condivisa dal team OPAT (Chapman 2019, SPS 2018, Ourghanlian 2025) privilegiando gli studi con maggiore solidità metodologica, adottando strategie di mitigazione del rischio che includano l'utilizzo di pouch o contenitori termici isolanti (se forniti e validati dal produttore) (Van der Merwe 2025, Ourghanlian 2025) e/o l'attivazione del monitoraggio terapeutico (TDM) nei casi in cui si sospetti una variabilità dell'esposizione legata a instabilità della soluzione (Hong 2023; Van Abel 2023; Tometten 2025). Per i  $\beta$ -lattamici, quando non sono disponibili dati di stabilità sulle 24 ore, le infusioni estese (3–6 ore) ripetute rappresentano l'alternativa raccomandata all'infusione continua, consentendo di ottimizzare l'esposizione farmacodinamica rispettando i limiti di stabilità del preparato. In particolare. La TDM in questo caso è raccomandata anche quando si utilizzano strategie non standard (es. infusione estesa anziché continua). (Hong 2023)

### 5.3.1 Stabilità microbiologica

La stabilità microbiologica rappresenta un requisito fondamentale per la sicurezza delle preparazioni parenterali ed è indipendente dalla stabilità chimico-fisica. Definisce l'intervallo entro il quale una soluzione può essere utilizzata senza rischi di contaminazione microbica o proliferazione di microrganismi. Anche gli antibiotici utilizzati in OPAT possono essere contaminati durante le fasi di ricostituzione, manipolazione o conservazione, e sono descritti casi di contaminazione da batteri ambientali opportunisti, prevalentemente Gram-positivi (stafilococchi coagulasi-negativi), ma anche altri microrganismi possono essere coinvolti (Larmené-Beld 2019; Tyski 2025; Austin 2015).

Secondo le indicazioni riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto, la sterilità del medicinale è garantita solo fino all'apertura del contenitore primario. Una volta ricostituita o diluita, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente; se non impiegata subito, il tempo massimo di conservazione è generalmente limitato a 24 ore a 2–8°C, salvo preparazioni effettuate in condizioni controllate e validate di asepsi, come previste dalle norme di buona preparazione (EMA 1996; López-Cortés 2019; SPS 2018). L'allestimento centralizzato in farmacia, secondo le Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Ufficiale (FU 2008), rappresenta lo standard che garantisce il massimo controllo microbiologico, grazie ad ambienti dedicati, attrezzature certificate, tecniche asettiche validate e monitoraggi microbiologici periodici.

Una risoluzione EMA del 2016 (Resolution CM/Res(2016)2) estende tali principi anche ai contesti territoriali e raccomanda che la scelta del luogo di ricostituzione (farmacia, reparto, ambulatorio, assistenza domiciliare) sia basata su una preventiva valutazione del rischio microbiologico. Qualora la preparazione non avvenga in farmacia, devono essere comunque garantite condizioni equivalenti in termini di asepsi, procedure scritte e validate, materiali sterili, personale formato e tracciabilità completa del processo.

I sistemi elastomerici presentano criticità peculiari: una volta indossati rimangono a temperatura corporea, condizione che può accelerare sia la degradazione chimica sia la proliferazione microbica in caso di preparazione non perfettamente sterile. La Circolare Ministeriale del 26 gennaio 2015 ("Raccomandazioni per la gestione dei sistemi elastomerici d'infusione") sottolinea la necessità di allestire tali dispositivi in ambienti controllati, mediante tecniche asettiche, cappe a flusso laminare e filtri sterili, raccomandando inoltre l'allestimento immediatamente prima della somministrazione e scoraggiando la conservazione o il riutilizzo.

In considerazione della variabilità organizzativa nazionale e dell'assenza di indicazioni specifiche per la gestione domiciliare nella Circolare, alcune regioni (Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia) hanno elaborato raccomandazioni operative locali. Tali documenti prevedono che, qualora l'allestimento centralizzato non sia possibile, la preparazione degli elastomeri avvenga poco prima della somministrazione e secondo procedure condivise con la farmacia ospedaliera, con utilizzo di tecniche asettiche, eventuale impiego di filtri da 0,2  $\mu$ m

per il controllo della contaminazione microbica, e adeguata formazione del paziente e del caregiver sulle misure igieniche e sulle modalità di gestione del dispositivo. La durata di validità del preparato deve essere definita in base ai dati disponibili di stabilità microbiologica e chimico-fisica specifici per il farmaco e il dispositivo utilizzato (FVG 2018; RER 2016).

#### Bibliografia di paragrafo

1. Austin PD, Hand KS, Elia M. Systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of parenteral doses prepared under aseptic techniques in clinical and pharmaceutical environments: an update. *J Hosp Infect.* 2015 Dec;91(4):306-18.
2. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy: updated recommendations from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Nov 1;74(11):3125-3127.
3. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S, Snape S, Statham J, Wilson E, Gilchrist M, Seaton RA. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist.* 2019 Aug 26;1(2):dlz026.
4. Diamantis S, Dawudi Y, Cassard B, Longuet P, Lesprit P, Gauzit R. Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps: Systematic review of the literature and proposals for improved use. *Infect Dis Now.* 2021 Feb;51(1):39-49.
5. Docherty T, Montalto M, Leslie J, King K, Niblett S, Garrett T. Temperature profiles of antibiotic-containing elastomeric infusion devices used by ambulatory care patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2017 Jul 1;74(13):992-1001
6. Durojaiye OC, Fiori C, Cartwright K. Delivery of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) in an Ever-Changing National Health Service (UK): Benefits, Barriers, and Opportunities. *Antibiotics (Basel).* 2025 Apr 29;14(5):451.
7. European Medicines Agency. Note for Guidance on Maximum Shelf-Life for Sterile Products for Human Use After First Opening or Following Reconstitution (CPMP/QWP/159/96 corr). London: EMA; 1996.
8. Gruppo Regionale sul Rischio Clinico da Farmaci. Documento tecnico regionale per la sicurezza nella terapia farmacologica n°5. Corretta gestione dei sistemi elastomerici. Recepimento nella Regione Emilia-Romagna della Circolare Ministeriale 28 gennaio 2015 “Raccomandazioni per la gestione dei sistemi elastomerici di infusione”. Regione Emilia-Romagna; ottobre 2016.
9. Hong LT, Downes KJ, FakhriRavari A, Abdul-Mutakabbir JC, Kuti JL, Jorgensen S, et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics. *Pharmacotherapy.* 2023;43(8):740-777.
10. Larmené-Beld, K.H.M.; Frijlink, H.W.; Taxis, K. A systematic review and meta-analysis of microbial contamination of parenteral medication prepared in a clinical versus pharmacy environment. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2019, 75, 609–617.
11. López-Cortés LE, Mujal Martínez A, Fernández Martínez de Mandojana M, Martín N, Gil Bermejo M, Solà Aznar J, et al.; Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), the Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD) Group. Executive summary of outpatient parenteral antimicrobial therapy: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the Spanish Domiciliary Hospitalisation Society. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019 Jun-Jul;37(6):405-409. English, Spanish.
12. Ministero della Salute. Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. XII ed. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2008.
13. Ministero della Salute. Raccomandazioni per la gestione dei sistemi elastomerici di infusione. Circolare Ministeriale 26 gennaio 2015. Roma: Ministero della Salute; 2015.
14. Moreal C, Martini L, Prataviera F, Tascini C, Giuliano S. Antibiotic Stability and Feasibility in Elastomeric Infusion Devices for OPAT: A Review of Current Evidence. *J Clin Med.* 2025 Apr 15;14(8):2722.
15. Naicker S, Roberts JA, Cheng V, Parker SL, Seaton RA, Gilchrist M, Sime FB. A review of antimicrobial stability testing guidance for outpatient parenteral antimicrobial therapy programmes: is it time for global harmonization of testing frameworks? *JAC Antimicrob Resist.* 2024 Nov 28;6(6):dlae186.
16. NHS Pharmaceutical Research and Development Working Group . A Standard Protocol for Deriving and Assessment of Stability. Part 1—Aseptic Preparations (Small Molecules). NHS Pharmaceutical Assurance Committee, 2019.
17. NHS Specialist Pharmacy Service (SPS). Guidance on the Pharmaceutical Issues Concerning Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT) Services and Other Outpatient Intravenous Therapies. NHS Specialist Pharmacy Service; 2018. p. 1–10.
18. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, Hersh AL, Gorski LA, Bosso JA, Rathore MH, Arrieta A, Petrak RM, Shah A, Brown RB, Knight SL, Umscheid CA. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis.* 2019 Jan 1;68(1):e1-e35.
19. Rae N, Kenny C, Muldoon EG. Can intravenous antifungal therapy be safely used in the outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) setting? *Mycoses.* 2019 Mar;62(3):196-203.
20. Reidy P, Breslin T, Muldoon E. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) across the world: a comparative analysis-what lessons can we learn? *JAC Antimicrob Resist.* 2024 Jul 19;6(4):dlae111.
21. Rete Cure Sicure FVG, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Raccomandazioni per la gestione dei sistemi elastomerici di infusione. Trieste: Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità; 7 dicembre 2018.
22. Sengupta P, Chatterjee B, Tekade RK. Current Regulatory Requirements and Practical Approaches for Stability Analysis of Pharmaceutical Products: A Comprehensive Review. *International Journal of Pharmaceutics.* 2018;543(1-2):328-344.

23. Skogen V, Hellenen R, Jacobsen MG, Opsal A, Gallefoss F. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) using a continuous ambulatory delivery device (CADD) allowing treatment with multiple daily doses: a brief report of a Norwegian experience. *JAC Antimicrob Resist.* 2024 Oct 14;6(5):dlae155.
24. Steffens E, Quintens C, Derdelinckx I, Peetermans WE, Van Eldere J, Spriet I, Schuermans A. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antibiotic stewardship: opponents or teammates? *Infection.* 2019 Apr;47(2):169-181.
25. Sweeney E, Curtin N, de Barra E, Burns K, O'Neill E, Feeney E, Jackson A, Gavin P, Clarke S, O'Connell S, Muldoon E. National Guidelines on the Provision of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT). *Ir Med J.* 2020 Jul 30;113(7):123.
26. Tometten L, Trost U, Jürgens L, Achterberg S, Arenz L, Audebert F, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany. *Infection.* 2025 Aug 22.
27. Tyski S, Burza M, Laudy AE. Microbiological Contamination of Medicinal Products -Is It a Significant Problem? *Pharmaceuticals (Basel).* 2025 Jun 23;18(7):946.
28. Van Abel AL, Childs-Kean LM, Jensen KL, Mynatt RP, Ryan KL, Rivera CG. A review of evidence, antimicrobial stability, and feasibility considerations for OPAT continuous infusion. *Ther Adv Infect Dis.* 2023 Aug 23;10:20499361231191877.
29. van der Merwe SM, Boyd N, Mavhunga S. Stability of intravenous medicines – evidence of maximum temperature reached in both summer and winter within soft shell elastomeric pumps. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2025;32:550-556.
30. Voumard R, Gardiol C, André P, Arensdorff L, Cochet C, Boillat-Blanco N, Decosterd L, Buclin T, de Vallière S. Efficacy and safety of continuous infusions with elastomeric pumps for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): an observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Sep 1;73(9):2540-2545
31. Wolie ZT, Roberts JA, Gilchrist M, McCarthy K, Sime FB. Current practices and challenges of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a narrative review. *J Antimicrob Chemother.* 2024 Sep 3;79(9):2083-2102.

### 5.3 Criteri di sicurezza

La sicurezza della somministrazione è un altro aspetto imprescindibile, soprattutto nei pazienti anziani o con comorbidità.

#### 5.3.1 Profilo di sicurezza del farmaco

La valutazione del profilo di sicurezza rappresenta un elemento essenziale nella selezione dell'antimicrobico per OPAT, poiché il trattamento viene condotto in un contesto domiciliare o ambulatoriale, con possibilità limitate di monitoraggio diretto. La scelta della molecola deve quindi basarsi su dati consolidati di tollerabilità, prevedibilità degli effetti avversi e possibilità di sorveglianza clinica e laboratoristica a distanza. (Norris 2019, Chapman 2019, Tometten 2025, López-Cortés 2019, Sweeney 2020, Durojaiye 2025, Patel 2015, Wolie 2024, Rae 2019, Chew 2022)

Molecole con margine terapeutico ampio e basso rischio di eventi avversi gravi sono preferibili per la somministrazione in regime ambulatoriale. In pazienti fragili o con comorbidità multiple, è raccomandato preferire antimicrobici con un profilo di sicurezza consolidato e una lunga esperienza in OPAT. In questa popolazione, sono più frequenti alterazioni della funzione renale ed epatica, che richiedono aggiustamenti posologici e monitoraggi ravvicinati per prevenire tossicità (Norris 2019, Chapman 2019, Tometten 2025, López-Cortés 2019, Durojaiye 2025, Rae 2019, Chew 2022).

Un ulteriore aspetto di sicurezza riguarda il rischio di infezione da *Clostridioides difficile*, che deve essere minimizzato privilegiando molecole a spettro ristretto con ridotta pressione selettiva sul microbiota intestinale (Patel 2015; Norris 2019, Chapman 2019, Tometten 2025, López-Cortés 2019, Durojaiye 2025).

Le prime dosi di un antimicrobico in regime OPAT devono essere somministrate in ambiente controllato, per garantire la sicurezza del paziente e possono essere somministrata al domicilio solo nei pazienti senza precedenti allergici e a condizione che sia presente personale sanitario qualificato, in grado di intervenire in caso di reazioni avverse o anafilassi. In assenza di queste garanzie, la somministrazione iniziale deve avvenire in ospedale o in un centro ambulatoriale attrezzato. (Norris 2019, Tommetten 2025, López-Cortés 2019, Rae 2018, SHTG 2021, Patel 2015, Chapman 2019).

La gestione della sicurezza in OPAT deve comprendere un sistema strutturato di farmacovigilanza attiva che coinvolga il team OPAT e il paziente/caregiver, che consenta la raccolta sistematica degli eventi avversi e la notifica delle sospette reazioni avverse da farmaco secondo le procedure nazionali. In Italia, la notifica degli eventi avversi ai farmaci deve avvenire tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza coordinata da AIFA,

secondo quanto previsto dal Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 e dalla Direttiva europea 2010/84/UE. Tale approccio è coerente con le raccomandazioni internazionali, che prevedono l'integrazione della farmacovigilanza nei programmi OPAT e la comunicazione sistematica degli eventi seri alle autorità regolatorie competenti, conformemente ai requisiti previsti a livello locale e nazionale. (Chapman 2019, SHTG 2021, Tometten 2025, Norris 2019)

### 5.3.2 Interazioni farmacologiche

Le interazioni tra antimicrobici e farmaci concomitanti costituiscono una delle principali fonti di rischio nei pazienti trattati in OPAT, che spesso assumono terapie croniche cardiovascolari, neurologiche o immunosoppressive. Antimicrobici come voriconazolo, rifampicina, linezolid o cefepime presentano un elevato potenziale di interazione con anticoagulanti, antiepilettici, immunosoppressori e antiaritmici. Queste interazioni possono modificare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci o aumentarne la tossicità. È pertanto raccomandata una riconciliazione farmacologica accurata prima dell'inizio dell'OPAT, con revisione di tutte le terapie domiciliari e rivalutazione periodica del profilo di rischio. (Chapman 2019, Tometten 2025, Cortés 2019, Patel 2015, Wolie 2024, Sweeney 2020, Rae 2018)

In presenza di regimi complessi, è fortemente indicato il coinvolgimento del farmacista, che supporta l'infettivologo nella valutazione di compatibilità e interazioni, garantendo la sicurezza della combinazione terapeutica. (Chapman 2019, Tometten 2025, Cortés 2019, Patel 2015, Sweeney 2020)

### 5.3.3 Venolesività del farmaco

Il profilo vescicante o flebitogeno dell'antimicrobico deve essere attentamente considerato nella scelta del farmaco e del dispositivo di accesso venoso, in relazione anche alla durata del trattamento. (Norris 2019, SHTG 2021, Cortés 2019, Tometten 2025, Sweeney 2020, Patel 2015, Chapman 2019, Rae 2018) Antibiotici come vancomicina o ganciclovir sono associati a rischio elevato di flebite o danno endoteliale, e richiedono pertanto la somministrazione tramite catetere venoso centrale o PICC. Al contrario, farmaci ben tollerati localmente, ad esempio penicillina, possono essere somministrati in sicurezza attraverso accesso venoso periferico, con monitoraggio regolare dell'integrità della linea e del sito di inserzione.

L'infermiere, parte integrante del team OPAT, ha un ruolo chiave nella valutazione quotidiana del punto di accesso e nella rilevazione precoce di segni di irritazione o infiammazione, riducendo il rischio di interruzioni o complicanze (Cortés 2019; Norris 2019, Rae 2018).

### 5.3.4 Modalità di somministrazione

Anche la valutazione in termini di sicurezza della modalità di somministrazione è un ulteriore requisito essenziale nella scelta della molecola.

La modalità di somministrazione deve essere scelta valutando sicurezza e accuratezza del dosaggio, preferendo le pompe elettroniche o elastomeriche per le infusioni continue. (Van Abel 2023, Diamantis 2021). La somministrazione in bolo (IV push) non è praticabile per tutti i farmaci anche per il rischio del presentarsi di effetti collaterali (es. cefepime) o non è raccomandata nel caso dei b-lattamici in relazione alla farmacodinamica, mentre la somministrazione per gravità (infusione mediante regolatore di flusso) potrebbe non garantire un controllo accurato della velocità di infusione e dovrebbe essere evitata per i farmaci che richiedono una velocità costante di infusione ma è utile nelle terapie S-OPAT che richiedono dosi multiple, purché la stabilità del farmaco diluito lo permetta (Van Abel 2023, López-Cortés 2019).

I dispositivi elastomerici mantengono un'efficacia paragonabile al trattamento antibiotico ospedaliero, ma sono caratterizzati da variazioni della velocità di flusso, influenzata dalla viscosità della soluzione, dalla temperatura, dal volume di riempimento della pompa, dalle condizioni di conservazione e dall'altezza relativa tra la pompa e il regolatore di flusso. L'infusione incompleta, in cui il dispositivo non riesce a erogare l'intera dose di farmaco antimicrobico entro il tempo prescritto, è una complicanza comune con un margine di errore più alto rispetto alle pompe per infusione elettroniche ambulatoriali. (Steffens 2019, Van Abel 2023).

Per tale motivo, si sottolinea l'importanza di monitorare il funzionamento del dispositivo scelto per la somministrazione, educare il paziente e il caregiver in tal senso e definire procedure chiare per la gestione delle problematiche connesse e l'eventuale escalation clinica o organizzativa. (Chapman 2019, Norris 2019, Durojaiye 2025)

#### Bibliografia di paragrafo

1. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy: updated recommendations from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Nov 1;74(11):3125-3127.
2. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S, Snape S, Statham J, Wilson E, Gilchrist M, Seaton RA. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist.* 2019 Aug 26;1(2):dlz026.
3. Decreto ministeriale del 30 aprile 2015. Criteri per la composizione, le funzioni e il funzionamento dei Comitati etici territoriali e delle modalità di iscrizione nell'elenco nazionale dei comitati etici. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.* 2015; n.143 del 23 giugno.
4. Diamantis S, Dawudi Y, Cassard B, Longuet P, Lesprit P, Gauzit R. Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps: Systematic review of the literature and proposals for improved use. *Infect Dis Now.* 2021 Feb;51(1):39-49.
5. Direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea.* 2010; L348:74-99.
6. Durojaiye OC, Fiori C, Cartwright K. Delivery of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) in an Ever-Changing National Health Service (UK): Benefits, Barriers, and Opportunities. *Antibiotics (Basel).* 2025 Apr 29;14(5):451.
7. López-Cortés LE, Mujal Martínez A, Fernández Martínez de Mandojana M, Martín N, Gil Bermejo M, Solà Aznar J, et al.; Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), the Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD) Group. Executive summary of outpatient parenteral antimicrobial therapy: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the Spanish Domiciliary Hospitalisation Society. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019 Jun-Jul;37(6):405-409. English, Spanish.
8. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, Hersh AL, Gorski LA, Bosso JA, Rathore MH, Arrieta A, Petrak RM, Shah A, Brown RB, Knight SL, Umscheid CA. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis.* 2019 Jan 1;68(1):e1-e35.
9. Rae N, Kenny C, Muldoon EG. Can intravenous antifungal therapy be safely used in the outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) setting? *Mycoses.* 2019 Mar;62(3):196-203.
10. Scottish Health Technologies Group (SHTG). Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): SHTG Recommendations 01-21. *Healthcare Improvement Scotland;* 2021.
11. Steffens E, Quintens C, Derdelinckx I, Peetermans WE, Van Eldere J, Spriet I, Schuermans A. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antibiotic stewardship: opponents or teammates? *Infection.* 2019 Apr;47(2):169-181.
12. Sweeney E, Curtin N, de Barra E, Burns K, O'Neill E, Feeney E, Jackson A, Gavin P, Clarke S, O'Connell S, Muldoon E. National Guidelines on the Provision of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT). *Ir Med J.* 2020 Jul 30;113(7):123.
13. Tometten L, Trost U, Jürgens L, Achterberg S, Arenz L, Audebert F, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany. *Infection.* 2025 Aug 22.
14. Van Abel AL, Childs-Kean LM, Jensen KL, Mynatt RP, Ryan KL, Rivera CG. A review of evidence, antimicrobial stability, and feasibility considerations for OPAT continuous infusion. *Ther Adv Infect Dis.* 2023 Aug 23;10:20499361231191877.
15. Wolie ZT, Roberts JA, Gilchrist M, McCarthy K, Sime FB. Current practices and challenges of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a narrative review. *J Antimicrob Chemother.* 2024 Sep 3;79(9):2083-2102.

## 5.4 Criteri logistici e organizzativi

La selezione dell'antimicrobico deve inoltre tener conto della disponibilità delle risorse disponibili in termini di molecole, materiali e organizzative, per consentire la fattibilità pratica del trattamento nel contesto assistenziali individuato a livello locale.

Gli schemi posologici devono essere compatibili con la frequenza degli accessi. (Norris 2019; Chapman Tommetten 2015, SHTG 2021, López-Cortés 2019, Steffens 2019, Durojaiye 2025, Reidy 2024; Wolie 2024; Hong 2023) o gestibili nel contesto domiciliare dal paziente / caregiver per autosomministrazione (S-OPAT, Self-administered Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy"). Il modello S-OPAT consente una maggiore flessibilità organizzativa e riduzione dei costi, ma richiede l'impiego di farmaci stabili, facili da preparare e da somministrare, con un buon profilo di tollerabilità locale e senza necessità di monitoraggio stretto. (Tommetten 2025, Wolie 2024, Maaskant 2025, Norris 2019)

È necessario un coordinamento tra ospedale e cure domiciliari, in collaborazione con il farmacista, per assicurare la disponibilità e la corretta fornitura degli antimicrobici e dei materiali necessari per la gestione in OPAT, assicurandosi che i prodotti siano adeguati all'uso previsto in OPAT. La possibilità di utilizzare "OPAT kits" contenenti farmaco, diluente e materiale per l'infusione, personalizzati per ciascun paziente e per il tipo di accesso venoso, consente di assicurare la standardizzazione delle procedure. (Chapman 2019, SPS 2018)

Le caratteristiche della molecola, la stabilità della preparazione, la durata dell'infusione e le modalità di conservazione condizionano direttamente il coinvolgimento della farmacia nell'allestimento. La responsabilità del processo (preparazione, conservazione, trasporto) è multiprofessionale, ma deve avvenire in modo controllato e tracciabile sotto supervisione della farmacia. È essenziale che chiunque sia deputato all'allestimento dell'antimicrobico riceva una formazione riguardo la preparazione dei farmaci, sui dispositivi utilizzabili, con specifico riguardo delle tecniche asettiche di allestimento e eventuali problematiche. In modo particolare l'allestimento di dispositivi elastomerici richiede la garanzia di un'adeguata miscelazione del farmaco con il diluente, che dipende dalle caratteristiche del dispositivo e le cui modalità sono fornite dal produttore. Una scarsa miscelazione tra medicinale e diluente può determinare un dosaggio non uniforme durante il periodo di infusione, influenzare la stabilità chimica, fisica e microbiologica del farmaco e causare irritazione locale nel sito di somministrazione. (Tommetten 2025, López-Cortés 2019, SPS 2018, RER 2016, FVG 2018, Durojaiye 2025)

La modalità di somministrazione dipenderà dalle caratteristiche del farmaco da infondere (stabilità dopo la diluizione, profilo di sicurezza, volume minimo di diluizione e numero di dosi), dalle caratteristiche del paziente o del caregiver e dalle risorse di materiali e organizzative disponibili in ciascun centro. (Chapman 2019, Norris 2019, López-Cortés 2019). I farmaci che richiedono infusioni brevi o in bolo lento (IV push) possono essere più adatti in contesti a bassa intensità assistenziale, mentre quelli che richiedono infusioni estese o continue riducono il numero di accessi ma necessitano di dispositivi specifici (dispositivi elastomerici, pompe per infusione elettroniche ambulatoriali, regolatori di flusso), le cui politiche di acquisizione sono definite a livello locale. (SHTG 2021; Norris 2019, López-Cortés 2019, SPS 2018, Chapman 2019). I dispositivi elastomerici hanno un peso ridotto, sono silenziosi, privi di componenti elettroniche e non necessitano di alimentazione elettrica o batterie, favorendo così l'autonomia del paziente soprattutto nel contesto domiciliare. (Chapman 2019, Steffens 2019, Durojaiye 2025, Diamantis 2021). Le pompe elettroniche ambulatoriali sono generalmente sufficientemente piccole da poter essere trasportate, consentendo al paziente di muoversi liberamente. Tuttavia, risultano più difficili da utilizzare rispetto ai dispositivi elastomerici e possono richiedere assistenza in caso di allarmi o malfunzionamenti. Queste pompe offrono una maggiore flessibilità nella programmazione dei regimi di infusione, ma la loro gestione può essere più complessa per il paziente e il caregiver. (Norris 2019, Van Abel 2023). L'impiego di dispositivi di somministrazione (pompe elettroniche o dispositivi elastomerici) dovrebbe basarsi oltre che sui dati di

stabilità robusti, anche su una valutazione del beneficio clinico e organizzativo rispetto alle opzioni più economiche e semplici di somministrazione, come la via orale, l'infusione per gravità o la somministrazione in IV push (Chapman 2019; SHTG 2021, Diamantis, 2021).

Chi è coinvolto nella somministrazione, compreso il paziente o il caregiver, deve essere adeguatamente formato alla gestione del dispositivo e alle procedure di somministrazione in sicurezza, al riconoscimento di eventi avversi e dei malfunzionamenti del dispositivo e delle problematiche relative all'accesso venoso. (Norris 2019; Chapman 2019, Wolie 2024, RER 2016, FVG 2018)

#### Bibliografia di paragrafo

1. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy: updated recommendations from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Nov 1;74(11):3125-3127.
2. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S, Snape S, Statham J, Wilson E, Gilchrist M, Seaton RA. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist.* 2019 Aug 26;1(2):dlz026.
3. Diamantis S, Dawudi Y, Cassard B, Longuet P, Lesprit P, Gauzit R. Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps: Systematic review of the literature and proposals for improved use. *Infect Dis Now.* 2021 Feb;51(1):39-49.
4. Durojaiye OC, Fiori C, Cartwright K. Delivery of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) in an Ever-Changing National Health Service (UK): Benefits, Barriers, and Opportunities. *Antibiotics (Basel).* 2025 Apr 29;14(5):451.
5. Gruppo Regionale sul Rischio Clinico da Farmaci. Documento tecnico regionale per la sicurezza nella terapia farmacologica n°5. Corretta gestione dei sistemi elastomerici. Recepimento nella Regione Emilia-Romagna della Circolare Ministeriale 28 gennaio 2015 "Raccomandazioni per la gestione dei sistemi elastomerici di infusione". Regione Emilia-Romagna; ottobre 2016.
6. Hong LT, Downes KJ, Fakhri Ravari A, Abdul-Mutakabbir JC, Kuti JL, Jorgensen S, et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics. *Pharmacotherapy.* 2023;43(8):740-777.
7. López-Cortés LE, Mujal Martínez A, Fernández Martínez de Mandojana M, Martín N, Gil Bermejo M, Solà Aznar J, et al.; Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), the Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD) Group. Executive summary of outpatient parenteral antimicrobial therapy: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the Spanish Domiciliary Hospitalisation Society. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019 Jun-Jul;37(6):405-409. English, Spanish.
8. Maaskant JM, de Vries T, Volle L, Jamaludin FS, Geerlings SE, Sigaloff KCE. Clinical and patient-reported outcomes of self-administered outpatient parenteral antimicrobial treatment (S-OPAT): a scoping review. *Infection.* 2025 Oct;53(5):2083-2102.
9. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, Hersh AL, Gorski LA, Bosso JA, Rathore MH, Arrieta A, Petrak RM, Shah A, Brown RB, Knight SL, Umscheid CA. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis.* 2019 Jan 1;68(1):e1-e35.
10. Ourghanlian C, d'Huart E, Longuet P, Boisson M, Bruneel F, Cabelguenne D, Charmillon A, Dupuis A, Fillatre P, Foroni L, Germon L, Goutelle S, Lecapitaine AL, Magnan C, Roger C, Vigneron J, Wolff M, Gauzit R, Diamantis S; le groupe de lecture. Intravenous administration of antibiotics by prolonged and continuous infusion. *Infect Dis Now.* 2025 Feb;55(1):105018.
11. Reidy P, Breslin T, Muldoon E. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) across the world: a comparative analysis-what lessons can we learn? *JAC Antimicrob Resist.* 2024 Jul 19;6(4):dlae111.
12. Rete Cure Sicure FVG, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Raccomandazioni per la gestione dei sistemi elastomerici di infusione. Trieste: Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità; 7 dicembre 2018.
13. Scottish Health Technologies Group (SHTG). Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): SHTG Recommendations 01-21. Healthcare Improvement Scotland; 2021.
14. Specialist Pharmacy Service (SPS). Guidance on the Pharmaceutical Issues Concerning Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT) Services and Other Outpatient Intravenous Therapies. NHS Specialist Pharmacy Service; 2018. p. 1–10.
15. Steffens E, Quintens C, Derdelinckx I, Peetermans WE, Van Eldere J, Spriet I, Schuermans A. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antibiotic stewardship: opponents or teammates? *Infection.* 2019 Apr;47(2):169-181.
16. Tometten L, Trost U, Jürgens L, Achterberg S, Arenz L, Audebert F, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany. *Infection.* 2025 Aug 22.
17. Van Abel AL, Childs-Kean LM, Jensen KL, Mynatt RP, Ryan KL, Rivera CG. A review of evidence, antimicrobial stability, and feasibility considerations for OPAT continuous infusion. *Ther Adv Infect Dis.* 2023 Aug 23;10:20499361231191877.
18. Wolie ZT, Roberts JA, Gilchrist M, McCarthy K, Sime FB. Current practices and challenges of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a narrative review. *J Antimicrob Chemother.* 2024 Sep 3;79(9):2083-2102.

## 5.5 Utilizzo off label dei farmaci

La prescrizione off-label è definita come l'uso di un farmaco regolarmente registrato, ma in modo non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica approvata (in termini di indicazioni terapeutiche, dosi o modalità di somministrazione). La normativa italiana (Legge 94/98, Legge 649/96, Legge 189/2012), stabilisce che il medico deve attenersi alle indicazioni autorizzate, ma ammette alcune deroghe:

- per singoli casi;
- in assenza di valide alternative terapeutiche;
- sotto diretta responsabilità del medico;
- previo consenso informato del paziente;
- purché supportato da evidenze scientifiche documentate (almeno studi di fase II);
- e non a carico del SSN;

salvo eccezioni specifiche definite dalla legge 648/96. Nel contesto OPAT, l'uso off-label deriva spesso da:

- necessità di ottimizzare la farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) per massimizzare l'efficacia battericida e di schemi compatibili con i percorsi territoriali (es. infusione continua/estesa, boli, frequenze ridotte) dalla mancanza di formulazioni o dati per specifiche modalità (es. stabilità, dispositivi);
- aumento delle resistenze che impone adattamenti posologici (es. dosaggi sovramassimali, posologie TDM-driven) o combinazioni;
- mancanza di indicazioni pediatriche per molti antibiotici.

L'uso off-label/unlicensed degli antibiotici è frequente a livello ospedaliero a livello internazionale e a livello nazionale è una pratica consolidata nel 69 % degli ospedali italiani (vd Survey capitolo 2). Nel contesto di farmacovigilanza generale, la European Medicines Agency (EMA) e l'AIFA prevedono che le notifiche di sospette reazioni avverse includano anche quelle che si verificano in contesti di uso non approvato o off-label (Direttiva 2010/84/UE, Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015). La normativa attuale consente la prescrizione off-label solo nei singoli casi, concepita per situazioni individuali, non per applicazioni diffuse o standardizzate. La norma tutela il medico, ma non legittima l'uso off-label come pratica routinaria o organizzata dal SSN, compresi i costi da essi derivanti. Nella pratica infettivologica e, in particolare, nei programmi OPAT, l'impiego off-label di antibiotici rappresenta invece una necessità frequente e strutturale. L'uso off-label comporta pertanto implicazioni sanitarie, legali ed economiche.

Per questi motivi, sia a livello nazionale che internazionale si propone di passare da un uso "occasionale" a un uso "sistematico ma governato", attraverso procedure aziendali formalizzate, che disciplinino in modo trasparente e condiviso le situazioni ricorrenti di prescrizione off-label. Questo approccio consente di garantire che l'uso off-label avvenga entro un quadro di sicurezza, appropriatezza e responsabilità condivisa, trasformandolo da eccezione individuale a pratica regolata e sostenibile nell'ambito della stewardship antimicrobica. Si raccomanda pertanto (SIFO 2017, SHTG 2021):

- definizione di procedure aziendali formalizzate con indicazioni degli usi off-label (indicazioni, dosaggi, via, modalità, combinazioni), con ruolo attivo del farmacista, del team OPAT e del gruppo di AMS (ove presente);
- approvazione secondo i percorsi di governance locali (es. Commissione Terapeutica Regionale, Direzione Sanitaria);
- informazione/consenso del paziente;
- monitoraggio clinico e laboratoristico strutturato;
- raccolta dati strutturata degli esiti;

- raccolta dati strutturata degli eventi avversi o incidenti da dispositivo medico e notifica attraverso le modalità definite a livello nazionale (farmacovigilanza o dispositivo vigilanza).

L'off-label antibiotico può essere necessario per assicurare cura appropriata fuori dall'ospedale, ma va praticato solo entro un framework di governance autorizzativi, con protocolli condivisi e sorveglianza attiva, per minimizzare rischi e massimizzare la qualità e la sicurezza del trattamento.

#### Bibliografia di paragrafo

1. SIFO – Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie. Antimicrobial Stewardship in medicina. Roma: SIFO; 2017.
2. Scottish Health Technologies Group (SHTG). Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): SHTG Recommendations 01-21. Healthcare Improvement Scotland; 2021.
3. European Medicines Agency (EMA). Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. EMEA/126327/2004. London: EMA; 2004.
4. Direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. 2010; L348:74-99.
5. Legge 23 dicembre 1996, n. 648. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la negoziazione del prezzo dei farmaci. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 300, 23 dicembre 1996.
6. Legge 8 aprile 1998, n. 94. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 86, 14 aprile 1998.
7. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 – Attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive modifiche) recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, nonché della Direttiva 2003/94/CE. Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006 – Suppl. Ord. n. 153
8. Legge 8 novembre 2012, n. 189 – Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. Gazzetta Ufficiale n. 263 del 10 novembre 2012 – Suppl. Ord. n. 201.
9. Decreto ministeriale del 30 aprile 2015. Criteri per la composizione, le funzioni e il funzionamento dei Comitati etici territoriali e delle modalità di iscrizione nell'elenco nazionale dei comitati etici. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. 2015; n.143 del 23 giugno.

## 5.6 Tabelle relative ai farmaci in OPAT

Nella tabella sono riportati gli antimicrobici più comunemente utilizzati nella terapia antibiotica domiciliare endovenosa, insieme alle caratteristiche più rilevanti del farmaco, quali la posologia in un paziente adulto con funzionalità renale normale; la modalità di infusione (bolo diretto, infusione intermittente o infusione continua); il tempo di infusione; il tipo di diluente compatibile; il rischio di flebite; monitoraggi raccomandati.

La selezione delle molecole è stata effettuata considerando i programmi di OPAT attivi a livello italiano o internazionale (Irlanda, Regno Unito, Australia, Spagna), caratterizzati da sistemi di raccolta dati nazionali con evidenze pubblicate sull'utilizzo complessivo delle molecole. È stata inoltre inclusa la survey ESGAP-BSAC del 2022 che riportava in modo esplicito gli antibiotici utilizzati in modo predominante nei rispettivi contesti nazionali.

FARMACO	POSOLOGIA STANDARD adulto	INFUSIONE			TEMPO INFUSIONE (minuti)	DILUENTE	RISCHIO FLEBITE	MONITORAGGI
		bolo	intermittente	continua				
<b>ANTIBIOTICI</b>								
<b>Beta Lattamici</b>								
Ampicillina <sup>4,5</sup>	2 g ogni 4 h <sup>a</sup>	Nr	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180	NS	medio	Standard + monitoraggio clinico neurologico
Aztreonam <sup>1,4,5</sup>	2 g ogni 6–8 h	Nr	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180	NS, D5W	basso	Standard
Cefazolina <sup>2,3,4,5</sup>	2 g ogni 8 h	Nr	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180	NS, D5W, RL	medio	Standard
Cefepime <sup>1,4,5</sup>	2 g ogni 8 h	Nr	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180	NS, D5W, RL	medio	Standard + monitoraggio clinico neurologico
Cefiderocol	2 g ogni 8 h	No	Estesa <sup>b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	180	NS, D5W	medio	Standard + elettroliti
Ceftazidime <sup>1,3,4,5</sup>	2 g ogni 8 h	Nr	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a</sup>	> 180	NS, D5W	basso	Standard
Ceftazidime avibactam <sup>3,5</sup>	2,5 g ogni 8 h	No	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180 <sup>a</sup>	NS, D5W, RL	basso	Standard
Ceftolozano tazobactam <sup>1,5</sup>	1,5–3 g ogni 8 h	No	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180	NS, D5W	basso	Standard
Ceftriaxone <sup>1,2,3,4,5</sup>	4 g ogni 24 h <sup>a</sup>	Si	Si	Sj <sup>a,b</sup>	30-60	NS, D5W	basso	Standard
Ertapenem <sup>1,2,3,4,5</sup>	1 g ogni 24 h	Sj <sup>a</sup>	Si	No	30-60	NS	medio	Standard
Flucloxacillina <sup>1,2,5</sup>	2 g ogni 6 h	Nr	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180	NS, D5W	medio	Standard
Meropenem <sup>1,2,3,4,5</sup>	1–2 g ogni 8 h	Nr	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180	NS, D5W	medio	Standard + monitoraggio clinico neurologico
Oxacillina	2 g ogni 4 h	Nr	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180	NS, D5W	medio	Standard
Penicillina G <sup>1,4,5</sup>	24 MUI ogni 24h	Nr	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180	NS	basso	Standard + monitoraggio clinico neurologico

Piperacillina	4 g ogni 6 h	Nr	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180	NS, D5W, RL	medio	Standard
Piperacillina tazobactam <sup>1,2,3,4,5</sup>	4,5 g ogni 6–8 h	No	Estesa <sup>a,b</sup>	Sj <sup>a,b</sup>	> 180	NS, D5W	medio	Standard
Temocillina <sup>1,3</sup>	2 g ogni 8–12 h	Nr	Estesa <sup>a,b</sup>	Si <sup>b</sup>	> 180 <sup>a</sup>	NS, D5W	medio	Standard
<b>Aminoglicosidi</b>								
Amikacina <sup>1,3,4,5</sup>	15–20 mg/kg/die <sup>a</sup> 25 mg/kg/3v settimana <sup>a</sup>	No	Si	No	60	NS, D5W	medio	standard con solo funzione renale bisettimanale + Se sintomi o fattori di rischio: prove vestibolari e audiometriche
Gentamicina <sup>1,4,5</sup>	5 mg/kg/die	No	Si	No	30-120	NS, D5W	medio	standard con solo funzione renale bisettimanale + Se sintomi o fattori di rischio: prove vestibolari e audiometriche
<b>Glicopeptidi</b>								
Daptomicina <sup>1,2,3,4,5</sup>	6–10mg/kg/die	Si	Si	No	30-60	NS	medio	Standard + Enzimi muscolari + Monitoraggio clinico respiratorio e muscolare
Teicoplanina <sup>1,3,4,5</sup>	6–12 mg/kg/die	Si	Si	No	30	NS, D5W, RL	basso	Standard
Vancomicina <sup>1,2,3,4,5</sup>	15–30 mg/kg/die	No	Si	Si	60	NS, D5W, RL	Alto	Standard
<b>Altri antibiotici</b>								
Dalbavancina <sup>1,5</sup>	1,5 g dose singola	No	Si	No	30	D5W	basso	Standard
Fosfomicina <sup>1</sup>	6 g ogni 8–12 h	No	Si	No	60	D5W	medio	Standard + elettroliti
<b>ANTIFUNGINI</b>								
Caspofungin <sup>1,4</sup>	50 mg ogni 24 h	No	Si	No	60	NS, RL	basso	Standard
Rezafungina	200 mg dose singola	No	Si	No	60-180	NS, D5W	ND (medio)	Standard
<b>ANTIVIRALI</b>								
Ganciclovir <sup>1,4, c</sup>	5 mg/kg/die	No	Si	No	60	NS, D5W, RL	Alto	Standard bisettimanale

Nr: non raccomandato; Estesa: durata ≥3–4 ore; Continua: somministrazione ininterrotta della dose totale giornaliera nelle 24 ore. NS: sodio cloruro 0,9%; D5W: glucosio 5%; RL: ringer lattato;

<sup>a</sup>: Non prevista da scheda tecnica del prodotto. Si configura pertanto come utilizzo off label.

<sup>b</sup>: Infusione estesa o continua: consultare i dati di stabilità specifici per ciascun farmaco, concentrazione, diluente, contenitore, temperatura. L'infusione estesa può essere adottata, come seconda scelta, in caso di dati di stabilità non favorevoli per infusione continua e supportata da TDM.

<sup>c</sup>: Il ganciclovir è un medicinale che appartiene alla tabella I NIOSH (rischio cancerogeno) che deve essere sempre preparato in cabina di sicurezza biologica di classe IIb presso Farmacia.

## Tabella Farmaci antimicrobici in OPAT e insufficienza renale

FARMACO	ANTIBIOTICI e relativi dosaggi aggiustati per filtrato renale (clearance della creatinina – GFR ml/min)
<b>ANTIBIOTICI</b>	
<b>Beta Lattamici</b>	
Ampicillina <sup>4,5</sup>	10-50: 2g ogni 8h <10 1-2g ogni 12h Dialisi: 1-2g ogni 12h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta)
Aztreonam <sup>1,4,5</sup>	<30: 1g ogni 8h <10: 250mg ogni 8h Dialisi: dose di carico 1g, seguito da 250mg ogni 8h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta)
Cefazolina <sup>2,3,4,5</sup>	10-30: 2g ogni 12h <10: 1g ogni 24h Dialisi: 1g ogni 24h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta)
Cefepime <sup>1,4,5</sup>	Attenzione: segnalazioni di neurotossicità grave (encefalopatia, convulsioni) quando non è stato fatto l'adattamento nei pazienti con insufficienza renale. 30-60: 2g ogni 12h 10-30: 1g ogni 12h <10: non disponibili dati sull'infusione continua Dialisi: 1 g di carico, poi 0,5-1 g ogni 24 h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta)
Cefiderocol	30-60: 1.5 g ogni 8h 15-30: 1 g ogni 8h < 15: 0.75 g ogni 12h Dialisi: 0.75 g ogni 12h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta)
Ceftazidime <sup>1,3,4,5</sup>	30-50: 2g dose di carico, a seguire 2-3g ogni 24h 15-30: 2g dose di carico, a seguire 1g ogni 24h <15: non disponibili dati sull'infusione continua Dialisi: 1 g di carico, poi 1 g ogni 24 h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta)
Ceftazidime/ avibactam <sup>3,5</sup>	30-50: 1/0,25g ogni 8h 15-30: 0,75/0,1875g ogni 12h <15: 0,75/0,1875g ogni 24h Dialisi: 0,75/0,1875g ogni 48h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta)
Ceftolozano/ tazobactam <sup>1,5</sup>	30-50: 500/250mg ogni 8h 15-30: 250/125mg ogni 8h Dialisi: 500/250mg di carico, a seguire 100/50mg ogni 8h
Ceftriaxone <sup>1,2,3,4,5</sup>	Non necessario aggiustamento posologico, da scheda FDA: non superare le dosi di 2g al giorno in pazienti con insufficienza renale severa
Ertapenem <sup>1,2,3,4,5</sup>	<30: 500mg ogni 24h Dialisi: 500mg ogni 24h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta)
Flucloxacillina <sup>1,2,5</sup>	<10: 2g ogni 24h

FARMACO	ANTIBIOTICI e relativi dosaggi aggiustati per filtrato renale (clearance della creatinina – GFR ml/min)
Meropenem <sup>1,2,3,4,5</sup>	30-50: 500mg-1g ogni 8h 10-30: 500mg-1g ogni 12h <10: 500mg-1g ogni 24h Dialisi: 500mg-1g ogni 24h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta)
Oxacillina	Non necessario aggiustamento posologico
Penicillina G <sup>1,4,5</sup>	10-50: 3MUI ogni 4h <10: 2 MUI ogni 4-6h Dialisi: 2 MUI ogni 4-6h con dose aggiuntiva di 500.000 UI post-seduta
Piperacillina	20-40: 4g ogni 6h <20: 4g ogni 12h Dialisi: 3g ogni 8h con dose aggiuntiva di 1g post-dialisi
Piperacillina tazobactam <sup>1,2,3,4,5</sup>	20-40: 4,5g ogni 8-12h <20: 2,25g ogni 6-8h Dialisi: 2,25g ogni 8-12h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta; in alternativa, dose aggiuntiva di 0,75g post-seduta)
Temocillina <sup>1,3</sup>	40-60: 2g ogni 12h 20-40: 2g dose di carico, 1g ogni 12h <20: 2g dose di carico, 1g ogni 24h
<b>Aminoglicosidi</b>	
Amikacina <sup>1,3,4,5</sup>	Attenzione: nota nefrotossicità. Utilizzare solo se è possibile effettuare TDM e monitoraggio della funzionalità renale. 40-60: 15-20mg/kg ogni 36h 20-40: 15-20mg/kg ogni 48h <20: utilizzato alla dose standard solo se infezioni gravi (es. sepsi), altrimenti 15-20mg/kg ogni 72h Dialisi: 15-20mg/kg ogni 72h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta)
Gentamicina <sup>1,4,5</sup>	Attenzione: nota nefrotossicità. Utilizzare solo se è possibile effettuare TDM e monitoraggio della funzionalità renale. 40-60: 5 mg/kg ogni 36 h 20-40: 5 mg/kg ogni 48 h < 20: utilizzato alla dose standard solo se infezioni gravi (es. sepsi), altrimenti 2-3mg/kg di carico, a seguire 1-2mg/kg ogni 48-72h Dialisi: 2-3mg/kg di carico, a seguire 1-2mg/kg ogni 48-72h
<b>Glicopeptidi</b>	
Daptomicina <sup>1,2,3,4,5</sup>	<30: 6–10 mg/kg ogni 48h Dialisi: 6–10 mg/kg ogni 48h (nei giorni di dialisi, somministrare post-seduta. Se trisettimanale, nella seduta che precede il periodo>48h, somministrare una dose pari al 150% della dose abituale)
Teicoplanina <sup>1,3,4,5</sup>	Attenzione: nota nefrotossicità. Utilizzare solo se è possibile effettuare TDM e monitoraggio della funzionalità renale. 10-40: 6–12 mg/kg ogni 48h <10: 6–12 mg/kg ogni 72h Dialisi: 6–12 mg/kg ogni 72h, (nei giorni di dialisi, somministrare pre o post-seduta)

FARMACO	ANTIBIOTICI e relativi dosaggi aggiustati per filtrato renale (clearance della creatinina – GFR ml/min)
Vancomicina <sup>1,2,3,4,5</sup>	Attenzione: nota nefrotossicità. Utilizzare solo se è possibile effettuare TDM e monitoraggio della funzionalità renale. 50–59: 1,25 g ogni 24 h 40–49: 1 g ogni 24 h 30–39: 750 mg ogni 24 h < 30: 500 mg ogni 24 h Dialisi: 15mg/kg post-seduta dialitica
<b>Altri antibiotici</b>	
Dalbavancina <sup>1,5</sup>	<30: 1,125mg dose singola Dialisi: dose standard
Fosfomicina <sup>1</sup>	20-40 4g ogni 8-12h 10-20: 4g ogni 24h <10: 4g ogni 48h Dialisi: 2-4g ogni 48h post-seduta dialitica
<b>ANTIFUNGINI</b>	
Caspofungin <sup>1,4</sup>	Non necessario aggiustamento posologico
Rezafungina	Non presenti dati, probabilmente non necessario aggiustamento posologico.
<b>ANTIVIRALI</b>	
Ganciclovir <sup>1,4</sup>	Attenzione: nota nefrotossicità. Utilizzare solo se è possibile effettuare monitoraggio della funzionalità renale. > 70: 5,0 mg/kg/giorno 50–69: 2,5 mg/kg/giorno 25–49: 1,25 mg/kg/giorno 10–24: 0,625 mg/kg/giorno < 10; 0,625 mg/kg 3 volte/settimana Dialisi: 0,625 mg/kg 3 volte/settimana dopo emodialisi

1. Gilchrist M, Barr D, Drummond F, Muir A, Williams J, Scriven J, Snape S, Hemsley C, Durojaiye CO, Patel S, Andrew Seaton R. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in the UK: findings from the BSAC National Outcomes Registry (2015-19). *J Antimicrob Chemother.* 2022 Apr 27;77(5):1481-1490.
2. Reidy P, Sweeney E, O'Connor F, Muldoon EG. The Irish national OPAT programme: A decade of data and insights. *J Infect Chemother.* 2025 Aug;31(8):102758.
3. Emilie C, de Nocker P, Saïdani N, Gilchrist M, Seaton RA, Patel S, Beraud G, Kofteridis D, Schouten J, Thilly N, Berrevoets M, Hulscher M, Buyle F, Pulcini C; ESGAP-BSAC OPAT Survey Working Group. Survey of delivery of parenteral antimicrobials in non-inpatient settings across Europe. *Int J Antimicrob Agents.* 2022 Apr;59(4):106559.
4. Mirón-Rubio M, González-Ramallo V, Estrada-Cuxart O, Sanroma-Mendizábal P, Segado-Soriano A, Mujal-Martínez A, Del Río-Vizoso M, García-Lezcano M, Martín-Blanco N, Florit-Serra L, Gil-Bermejo M. Intravenous antimicrobial therapy in the hospital-at-home setting: data from the Spanish Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Registry. *Future Microbiol.* 2016;11(3):375-90.
5. Lai T, Thiele H, Rogers BA, Hillock N, Adhikari S, McNamara A, Rawlins M. Exploring the advancements of Australian OPAT. *Ther Adv Infect Dis.* 2023 Sep 21;10:20499361231199582.

Nell'allegato 4 sono riportate le evidenze disponibili rispetto ai dati di stabilità chimico-fisica quali:

- Il materiale del contenitore o dispositivo di infusione;
- Il tipo di diluente compatibile;
- La concentrazione finale;
- La temperatura: temperatura ambiente (20-25°C) e temperature superiori a 30°C;
- L'esposizione alla luce;
- I livelli di evidenza A, B o C, secondo la scala di affidabilità utilizzata dal database internazionale STABILIS, espressi con codice colore;
- I riferimenti bibliografici a supporto.

La revisione delle evidenze disponibili è stata condotta attraverso la consultazione del database internazionale STABILIS ([www.stabilis.com](http://www.stabilis.com)), promosso dal gruppo francese INFOTAB, dedicato alla stabilità e compatibilità dei farmaci iniettabili. Sono stati presi in considerazione gli studi classificati con livello di evidenza A, B o C, secondo la scala di affidabilità utilizzata dal database stesso e che rappresentano gli studi con maggiore solidità metodologica. Sono stati invece esclusi gli studi con evidenza D (consultabili nel database stesso) o che non hanno studiato il comportamento del farmaco per almeno 24 ore. La ricerca è stata successivamente integrata con una ricognizione bibliografica su PubMed (fino a settembre 2025) utilizzando le seguenti parole chiave e operatori booleani: stability AND (antibiotic) AND (elastomeric OR infusion pump OR infusion AND syringe OR infusion bags). Sono stati considerati eleggibili: studi originali, revisioni sistematiche e metanalisi, revisioni narrative, purché riconducibili a un livello di evidenza A, B o C secondo la classificazione STABILIS. Le bibliografie degli articoli inclusi sono state analizzate per identificare ulteriori fonti pertinenti ("snowballing"). Sono stati esclusi articoli di opinione, documenti di esperti non accompagnati da dati sperimentali e, salvo diversa valutazione, abstract congressuali privi di testo completo.

Per quanto riguarda i materiali dei contenitori, sono stati considerati quelli utilizzati in ambito domiciliare (con esclusione del vetro) sia attraverso dispositivi elastomerici. Poiché i diversi modelli di elastomeri disponibili mostrano variabilità significativa di volume e materiali costruttivi, sono stati considerati tutti quelli oggetto di studio ai fini della valutazione della stabilità chimico-fisica alla data di redazione del documento. I diluenti presi in esame corrispondono a quelli oggetto di valutazione di stabilità in letteratura (es. Sodio Cloruro 0,9%, glucosio 5%, soluzioni tampone ove indicate). Le condizioni di temperatura valutate comprendono: temperatura ambiente (20–25 °C) e temperature elevate ( $\geq 30$  °C), in accordo con i range sperimentali presenti in letteratura. Gli studi condotti a temperature inferiori a 20 °C o comprese tra 4 e 8 °C riguardano le modalità di conservazione o refrigerazione e non rientrano pertanto nell'ambito di questa analisi per cui si può fare riferimento al Manuale SIFO "Allestimento E Gestione Di Pompe Elastomeriche Per Terapia Antinfettiva" (2025). Le condizioni di esposizione alla luce si riferiscono anch'esse a quelle adottate negli studi analizzati ai fini della valutazione della stabilità chimico-fisica al momento della stesura del documento.

Specifiche informazioni in tabella potrebbero essere mancanti qualora non fossero disponibili dati di stabilità secondo classificazione STABILIS (A, B, C) al momento della stesura del presente documento.

## 6. La scelta e la gestione dell'accesso venoso

L'applicazione corretta dello schema O.P.A.T è imprescindibile da un'adeguata scelta e gestione dell'accesso venoso utilizzato che prende in considerazione la tipologia dell'antibiotico, la durata della terapia e la tipologia di somministrazione (continua o monosomministrazione giornaliera). Una scelta poco ponderata ed approfondita espone a complicanze cliniche ed a difficoltà di gestione evitabili.

### 6.1 Caratteristiche dell'antibiotico:

Ogni antibiotico presenta una caratteristica intrinseca di flebolesività alla quale si aggiunge il valore del pH e l'osmolarità parzialmente dipendenti dalla diluizione in atto. Nella fattispecie vengono considerati importanti flebolesivi gli antibiotici che presentano un pH <5 o >9 ed una osmolarità > 600mOsm/l.

La flebolesività di un farmaco può essere ridotta diluendo il farmaco in volumi di diluente maggiore (100ml > 250ml > 500ml); tuttavia, questo fattore impatta significativamente il valore dell'osmolarità, ma molto meno quello pH.

### Lista degli antimicrobici suddivisi al relativo accesso venoso proposto in base alla flebolesività:

- Gruppo 1. Sicuro l'utilizzo dell'accesso venoso periferico: azitromicina, aztreonam, caspofungina, ceftazidime, ceftazidime/avibactam, ceftozolano/tazobactam, ceftriaxone, piperacillina/tazobactam, claritromicina, clindamicina, fluconazolo, levofloxacina, metronidazolo, penicillina, teicoplanina, tigeciclina e voriconazolo;
- Gruppo 2. Preferibile l'accesso venoso centrale: amoxicillina/clavulanato, amikacina, ampicillina, anidulafungina, cefazolina, cefepime, ciprofloxacina, daptomicina, ertapenem, fosfomicina, gentamicina, oxacillina,;
- Gruppo 3. Necessario l'accesso venoso centrale: acyclovir, ganciclovir, vancomicina e amfotericina B.

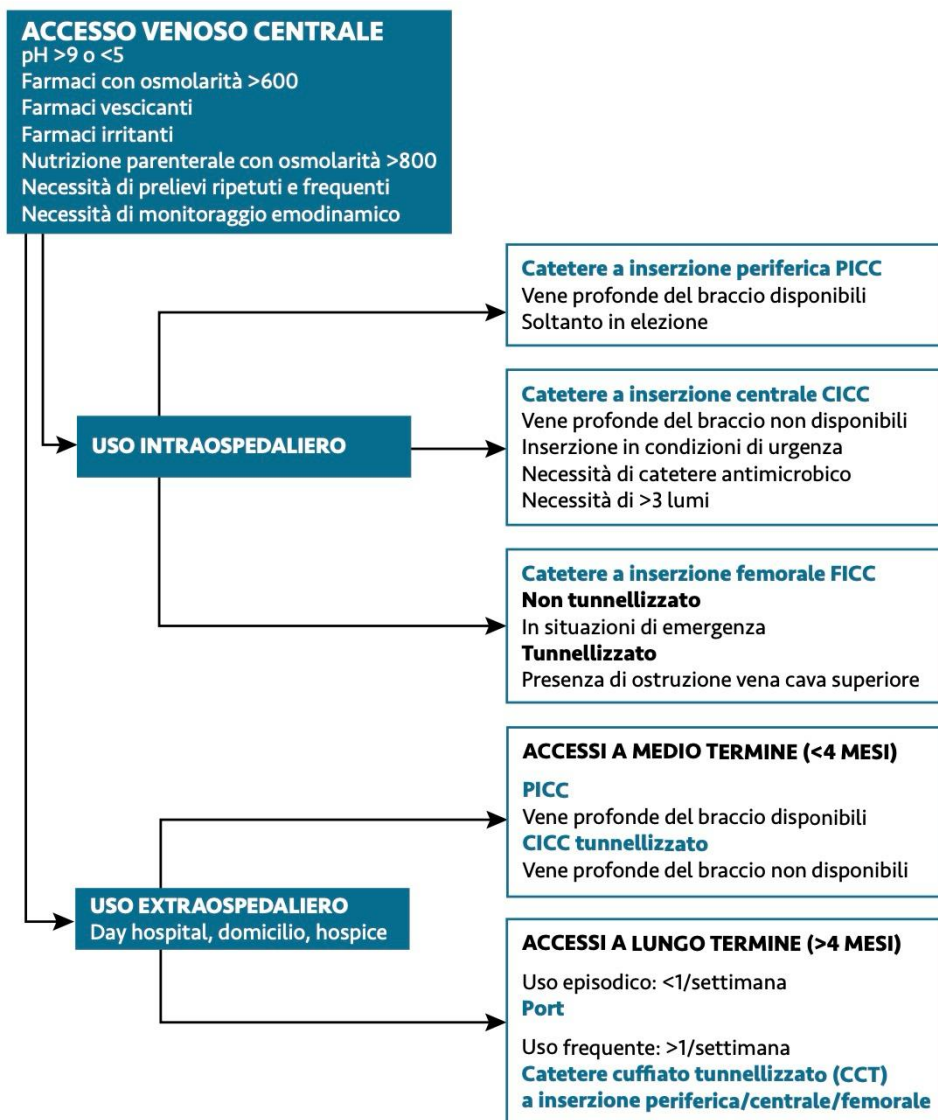
### 6.2 Caratteristiche dell'accesso venoso:

Gli accessi venosi sono tutti i dispositivi intravascolari che permettono di veicolare il farmaco da un contenitore esterno all'interno del lume vascolare, dividendosi in accessi venosi centrali e periferici. Gli accessi venosi centrali sono tutti i dispositivi la cui punta raggiunge la vena cava inferiore, la vena cava superiore o l'atrio destro come: il PICC, il CICC, il PICC-Port, il CICC-Port, il FICC ed il CTT ecc. Gli accessi venosi periferici, invece, sono tutti i dispositivi che non raggiungono le vene cave: agocannula (corto), Minimidline (medio) e Midline (lungo) i più comuni. Attraverso gli accessi venosi periferici non si dovrebbero infondere farmaci o soluzioni con pH <5 o >9, farmaci flebolesivi e soluzioni con osmolarità > 750-850 mOsm/litro. Nel setting extraospedaliero tutte le linee guida non consigliano l'uso degli accessi periferici tipo agocannula, Minimidline e gli accessi venosi centrali tipo FICC o CICC non tunnelizzato a breve durata per l'elevato rischio di complicanze e per la difficile gestione. Tuttavia, è possibile prendere in considerazione l'utilizzo di agocannula e Minimidline in via eccezionale, e per un tempo ristretto in merito alla terapia in monosomministrazione giornaliera o come accesso venoso "ponte" in pompa elastomerica in attesa del posizionamento dell'accesso venoso definitivo. Nella scelta dell'accesso venoso è necessario considerare anche il rischio infettivo relativo alla lunghezza e alla durata del dispositivo ed ogni scelta fuori indicazione deve essere attentamente vagliata e condivisa con il servizio degli accessi venosi della propria azienda.

### Indicazioni sulla scelta dell'accesso venoso:

- Agocannula - catetere venoso periferico corto a durata ridotta: non indicato nel contesto OPAT, ma utilizzabile esclusivamente nel trattamento con antibiotici del Gruppo 1 - 2 nella terapia giornaliera in monosomministrazione come daptomicina, teicoplanina, ceftriaxone e fluconazolo (con diluizione idonea) per una durata < 72h o come accesso venoso "ponte" nell'infusione continua tramite elastomero.

- **Minimidine** - catetere venoso periferico intermedio a durata breve: indicato nel trattamento con antibiotici del Gruppo 1 per una durata < 14 giorni in infusione continua, nel trattamento con antibiotici in monosomministrazione giornaliera del Gruppo 1 e 2 come daptomicina, teicoplanina, ceftriaxone e fluconazolo e come accesso venoso “ponte” nell’infusione continua tramite elastomero.
- **Midline** - catetere venoso periferico lungo a medio termine: indicato nel trattamento con antibiotici del Gruppo 1 in infusione continua utilizzabile fino a complicità o fine uso. È possibile prendere in considerazione la terapia con gli antibiotici del Gruppo 2 in caso di terapia frazionata in monosomministrazione utilizzando diluizioni elevate (daptomicina, ertapenem, gentamicina ed amikacina). L’utilizzo di farmaci del Gruppo 2 in infusione continua aumenta il rischio di complicanze.
- **PICC** - catetere venoso centrale a medio termine: indicato nel trattamento di tutte le tipologie di antibiotico (Gruppo 1, 2 e 3) per una durata > 14 giorni per una qualunque durata sino a 4- 6 mesi.
- **CCT** – catetere venoso centrale tunnellizzato cuffiato o non cuffiato a lungo termine: indicato nel trattamento di tutte le tipologie di antibiotico (Gruppo 1, 2 e 3) per una durata 4-6 mesi.



### 6.3 complicanze dell'utilizzo di PICC e Midline per l'infusione di antibiotici a domicilio

L'infusione domiciliare di antibiotici tramite dispositivi venosi come **PICC** e **midline** rappresenta una soluzione sempre più utilizzata nella gestione di pazienti con infezioni complesse, croniche o prolungate. Tuttavia, questi dispositivi possono presentare una serie di **complicanze** che necessariamente devono essere riconosciute e classificate in base alla loro **urgenza** e **tipologia**, per attuare un adeguato intervento.

Gli eventi avversi possono essere correlati all'infusione del farmaco, quindi alla terapia antibiotica, motivo per cui un trattamento in OPAT deve essere inizialmente supervisionato da personale sanitario durante le prime infusioni, o possono riguardare il catetere venoso scelto per il trattamento stesso.

Le complicanze urgenti saranno da valutare e gestire in ambiente ospedaliero specializzato (Pronto Soccorso), mentre per tutte le altre criticità, a carattere non urgente, ogni centro di riferimento della terapia OPAT dovrà definire un percorso di contatto/accesso alle varie strutture adeguate alla gestione e risoluzione del problema.

Le complicanze da catetere possono essere suddivise in:

1. **Meccaniche**
2. **Trombotiche**
3. **Emorragiche**
4. **Infettive**

Ciascuna può manifestarsi con diversi gradi di severità, richiedendo un intervento **urgente** o **non urgente** e per ognuna di esse può essere attuata una adeguata prevenzione.

#### 6.4.1. Complicanze Meccaniche

Le complicanze meccaniche degli accessi venosi costituiscono un gruppo assai eterogeneo che però riconosce il principale momento di prevenzione all'atto dell'impianto stesso.

Si distinguono in:

##### **Urgenti**

- dislocazione del catetere nel suo tratto extra-vascolare: ciò avviene, nella maggior parte dei casi, per inappropriato fissaggio del catetere. La dislocazione di un catetere periferico spesso comporta la perdita dell'accesso venoso. La dislocazione di un catetere centrale invece può essere parziale o completa; se un catetere tipo PICC o CICC posizionato in un paziente adulto è fuoriuscito di più di 4 cm, la punta non può più essere considerata 'centrale' ed il sistema va sostituito. Anche i CCT possono dislocarsi quando la cuffia viene estromessa dal tramite della tunnellizzazione (tipicamente, perché inizialmente posizionata troppo in superficie); l'ancoraggio sottocutaneo è attualmente il sistema che riduce in maniera più efficace il rischio di dislocazione.
- migrazione intravascolare della punta (*tip migration*), senza dislocazione del tratto extra-vascolare; la punta di un catetere venoso centrale originariamente ben posizionata può ritrovarsi inaspettatamente in altra sede (spesso: in vena giugulare omolaterale), ove il rischio di trombosi venosa è significativamente aumentato; la migrazione della punta è particolarmente frequente nei cateteri posizionati in sede troppo alta all'interno della cava superiore, e/o troppo sottili, e/o in silicone, e/o dopo crisi di tosse, vomito, pianto (e altre condizioni associate ad aumento della pressione intratoracica);
- rotture del tratto extra-vascolare o intravascolare: possono essere dovute a manovre inappropriate di lavaggio del catetere con alte pressioni, o all'utilizzo inappropriato di un catetere non *power injectable* per la infusione di mezzo di contrasto ad alta pressione, o a manovre inappropriate di rimozione della medicazione usando taglienti. La rottura di un accesso venoso centrale comporta sempre o la rimozione completa o la sostituzione su guida del catetere.

## Non urgenti

**Occlusione parziale del lume:** riduzione del flusso infusivo, può essere gestita con tecniche di lavaggio (flush) e verifica del posizionamento.

**Malposizionamento asintomatico (diagnosticato radiologicamente):** richiede monitoraggio e potenziale riposizionamento, ma non urgente in assenza di sintomi.

Per tutti i cateteri, sia centrali che periferici, vale poi il principio che la dislocazione può essere evitata mediante una accurata stabilizzazione del sistema (posizione adeguata del sito di emergenza + fissaggio *sutureless* + membrana adesiva trasparente semipermeabile + utilizzo di colla in cianoacrilato). Il sistema che garantisce la migliore stabilizzazione è comunque l'ancoraggio sottocutaneo.

### Raccomandazioni GAVeCeLT per la prevenzione delle complicanze meccaniche

1. Utilizzare esclusivamente cateteri in poliuretano *power-injectable*.
2. Non usare mai cateteri in silicone.
3. Non utilizzare taglienti di alcun tipo (forbici, etc.) durante il cambio della medicazione.
4. Stabilizzare in modo adeguato il catetere mediante una strategia multimodale (sito di emergenza appropriato + colla in cianoacrilato + *sutureless device* + medicazione trasparente semipermeabile)
5. Utilizzare sistemi di ancoraggio sottocutaneo nei cateteri esterni ad alto rischio di dislocazione.

#### 6.4.2. Complicanze Trombotiche

Anche in questo caso il momento dell'impianto riveste un ruolo fondamentale nella prevenzione delle complicanze trombotiche; nella tabella 2 sono riassunte le principali indicazioni.

#### Definizione della trombosi venosa da catetere

Si intende per trombosi venosa da catetere la presenza, nel tratto di vena percorso da catetere, di una trombosi venosa a partire da una lesione endoteliale causata o dalla penetrazione del catetere nella vena o dal trauma meccanico e/o chimico provocato dalla punta del catetere sull'endotelio venoso. La trombosi venosa va distinta dalla occlusione del lume causata da coaguli (che rientra nelle complicanze meccaniche) e dalla cosiddetta 'guaina di fibrina' (*fibrin sleeve*), che in realtà è una guaina fibroblastica che tende progressivamente a rivestire il catetere nel suo tratto intravascolare, e che va interpretata come una reazione da corpo estraneo da parte del tessuto ematico. Con queste premesse, una possibile classificazione degli eventi spesso raggruppati sotto il termine 'trombosi da catetere' è la seguente:

- **guaina fibroblastica (*fibrin sleeve*):** si presenta ecograficamente come un manicotto posizionato intorno alle pareti esterne del catetere, in qualsiasi punto del suo decorso; tipicamente, non è aderente alle pareti dell'endotelio ma può rivestire il catetere per tutta la sua lunghezza, interferendone con il funzionamento (ciò avveniva particolarmente con i cateteri valvolati a punta chiusa, oramai in disuso); alla rimozione del catetere, spesso può essere ancora apprezzata ecograficamente mentre fluttua dentro al lume della vena. Non comporta rischi di embolia polmonare. Trattandosi di un tessuto connettivale, non è sensibile ai trombolitici.

- **trombosi venosa 'periferica' o meglio 'prossimale',** cioè in prossimità dell'ingresso del catetere nella vena: ovvero, nel tratto basilico-brachiale-ascellare nel caso dei PICC oppure in prossimità del *carrefour* giugulare-succlavia-anonima nel caso dei cateteri inseriti nelle vene della regione sotto/sopraclaveare (CICC) oppure nel tratto femorale-iliaco nel caso dei FICC. Questo tipo di trombosi può essere occludente o non occludente il vaso, e riconosce la sua eziopatogenesi nel trauma endoteliale nel punto di incannulazione venosa o in una sperequazione tra diametro della vena incannulata e diametro del catetere (se il catetere infatti occupa più di un terzo del diametro della vena, il flusso ematico si riduce e il rischio di trombosi aumenta). La presenza di una trombosi di questo tipo normalmente non interferisce con l'utilizzo del catetere, che può essere

lasciato in sede iniziando ovviamente un appropriato trattamento anticoagulante, ad esempio con eparina bpm a dosaggio terapeutico.

- **trombosi venosa 'centrale' o meglio 'distale'** (ovvero in prossimità della punta del catetere); questo tipo di trombosi – nel caso dei CICC e dei PICC – coinvolge tipicamente la vena cava superiore e/o le vene anonime; la eziopatogenesi risiede spesso in una posizione centrale non ideale (ad esempio, quando la punta è troppo lontana dalla giunzione cavo-atriale e/o si trova in diretto contatto con la parete venosa, provocando un danno meccanico e/o chimico). Quando è occlusiva, può provocare una sindrome della cava superiore. La trombosi venosa in prossimità della punta del catetere spesso si associa a malfunzionamento; è bene però non rimuovere immediatamente il dispositivo, ma solo dopo un adeguato periodo di trattamento anticoagulante a dosaggio terapeutico.

Alla luce di queste premesse, definiamo i seguenti livelli di urgenza:

#### **Complicanze urgenti:**

- **Trombosi venosa profonda (TVP) del braccio:** comparsa di edema, dolore, arrossamento, necessario l'avvio urgente di terapia anticoagulante e timing adeguato della rimozione del dispositivo.
- **Embolia:** evenienza rara ma potenzialmente letale (es. embolia settica o da materiale trombotico). Richiede ricovero urgente e gestione ospedaliera

#### **Complicanze non urgenti:**

- **Trombosi venosa parziale o asintomatica:** può essere identificata incidentalmente; la gestione può essere conservativa con monitoraggio o terapia anticoagulante a basso dosaggio

#### **Raccomandazioni per la prevenzione delle trombosi venose catetere-correlate**

1. Scegliere per la venipuntura una vena il cui diametro interno sia almeno il triplo del diametro esterno del catetere (diametro della vena in mm = pari o superiore al diametro del catetere in Fr)
2. Utilizzare sempre la venipuntura ecoguidata e preferire i kit da microintroduzione
3. Utilizzare metodi intra-procedurali di *tip location* (preferire, ovunque sia applicabile, il metodo dell'ECG intracavitario o la ecocardiografia con *bubble test*), posizionando la punta del catetere in prossimità della giunzione cavo-atriale
4. Stabilizzare in modo adeguato il catetere mediante una strategia multimodale (sito di emergenza appropriato + colla in cianoacrilato + *sutureless device* + medicazione trasparente semipermeabile)

N.B. Regola del 33%: il diametro esterno del catetere non dovrebbe superare un terzo del diametro interno della vena. Regola facile da ricordare e da insegnare; ad esempio, per una vena di 3mm si dovrebbe scegliere un catetere di 3Fr, per una vena di 4mm 4Fr, 5mm con catetere di 5Fr ecc. La somministrazione di profilassi con eparina a basso peso molecolare, per la prevenzione delle complicanze trombotiche, non ha ancora trovato un adeguato supporto scientifico. Tuttavia, può essere considerata nelle popolazioni ad alto rischio (es. nei pazienti oncologici o in chi ha familiarità per TVP o ha avuto precedenti eventi trombotici profondi)

#### **Trattamento del catetere in caso di trombosi:**

- 1- Trombosi venosa e catetere funzionante: il catetere può essere lasciato in sede, se necessario per il paziente, che dovrà essere sottoposto a trattamento anticoagulante
- 2- Trombosi venosa e catetere non funzionante: rimuovere il catetere dopo 3-5 gg di terapia anticoagulante
- 3- Trombosi settica: il catetere deve essere rimosso immediatamente dopo l'inizio di eparina

**Posologia e durata del trattamento anticoagulante:** eparina a basso peso molecolare per almeno 3 mesi dall'evento trombotico. L'eparina a basso peso molecolare è generalmente preferita per il miglior profilo di sicurezza, soprattutto nei pazienti oncologici, rispetto agli anticoagulanti orali che possono essere introdotti in un secondo momento.

#### **6.4.3. Complicanze emorragiche**

Le complicanze emorragiche degli accessi venosi sono strettamente legate alla manovra di impianto, ma possono essere favorite dalla presenza di disturbi di coagulazione secondari a patologia o a trattamento farmacologico: solitamente si verificano immediatamente durante l'impianto o nelle prime 48 ore.

##### **Non urgenti:**

- ecchimosi sottocutanee
- sanguinamento persistente dal sito di emergenza, o dal sito di venipuntura
- ematomi (in sede sottocutanea, lungo il tunnel, a livello intramuscolare o comunque nei tessuti molli, all'interno della tasca del port, etc.)

##### **Urgenti:**

- emotorace, emo-mediastino, e altre complicanze emorragiche maggiori (dovute a puntura/lesione accidentale di una arteria)

#### **Raccomandazioni per la prevenzione delle complicanze emorragiche**

- affidamento della procedura a personale medico-infermieristico specificamente e appropriatamente addestrato;
- adozione sistematica di *bundle* di inserzione appropriati;
- uso tassativo della venipuntura ecoguidata per tutti gli accessi venosi centrali e per gli accessi periferici di lunga durata;
- utilizzo di kit di micro-puntura e di microintroduzione (aghi 21G, micro-guide in nitinol da 0.018", etc.), ogni qualvolta sia possibile;
- utilizzo della colla in cianoacrilato per sigillare il sito di emergenza e per chiudere altre eventuali incisioni cutanee (ad esempio per chiudere la tasca del port o le incisioni necessarie per la tunnellizzazione);
- abbandono, sempre e comunque, dell'utilizzo di punti di sutura cutanei.

Un aspetto importante nella prevenzione delle complicanze emorragiche è inoltre costituito da una attenta valutazione preoperatoria dello stato coagulativo del paziente, in termini di alterazioni sia patologiche (piastrinopenia, elevazione del rapporto PT/INR) che farmacologiche (trattamento in corso con anticoagulanti, antiaggreganti, etc.).

Gestione dei pazienti con disturbi della coagulazione o in trattamento antitrombotico candidati alla inserzione/rimozione di dispositivi per accesso venoso (DAV). (Consensus GAVeCeLT 2022)

	DAV MINIMAMENTE INVASIVI (tutti i DAV per accesso periferici, PICC non tunnellizzati, FICC non tunnellizzati a metà coscia)	DAV MODERATAMENTE INVASIVI (PICC tunnellizzati, FICC inguinali non tunnellizzati, CICC non tunnellizzati, CVC per dialisi non tunnellizzati)	DAV ALTAMENTE INVASIVI (CICC tunnellizzati, FICC tunnellizzati, CVC per dialisi cuffiati-tunnellizzati, tutti i sistemi totalmente impiantabili)
<b>Disturbo della coagulazione</b>			
PT/INR >1.5 e/o aPTT ratio >1.3	Nessuna controindicazione	Controindicazione relativa	Controindicazione assoluta. Normalizzare il PT/INR <1.5
Conta piastrinica <50×10 <sup>9</sup> /L	Nessuna controindicazione	Controindicazione relativa	Controindicazione assoluta. Trasfusione di piastrine se la procedura non può essere rinviata. Oppure: optare per una procedura meno invasiva.
<b>Terapia antitrombotica</b>			
Antagonisti della vitamina K	Non sospendere	obiettivo PT/INR<3 (il <i>bridging</i> con LMWH non è raccomandato). Per le procedure di emergenza, in caso di PT/INR>4, considerare l'uso di fattori protrombinici, plasma fresco congelato o vitamina K	Se il <i>range</i> terapeutico predefinito è di PT/INR 2-3, eseguire la procedura quando il valore è compreso tra 2 e 2.5. Se il <i>range</i> terapeutico predefinito è di PT/INR 2.5-3.5 (ad es. in alcuni pazienti con valvola protesica meccanica), eseguire la procedura quando il valore è compreso tra 2.5 e 3. Il <i>bridging</i> con LMWH/UFH non è raccomandato.
Anticoagulanti orali diretti (DOAC)	Non sospendere	eseguire la procedura 12h dopo l'ultima dose di DOAC. Riprendere non meno di 6h dopo la procedura.	<b>DABIGATRAN:</b> sospendere 24-36 h (se CrCl>50mL/min) o 48h (se CrCl<50mL/min). Riprendere dopo 24 ore. <b>APIXABAN, EDOXABAN, RIVAROXABAN:</b> sospendere 24 h (se CrCl>30mL/min) o 48 h (se CrCl<30mL/min). Riprendere dopo 24 h.
Eparina non frazionata (UFH)	Non sospendere	Sospendere 4h prima della procedura. Riprendere 6h dopo la procedura.	Sospendere 4-6h prima della procedura. Ricominciare 6-8h dopo
Eparina a basso peso molecolare (LMWH)	Non sospendere	Sospendere la dose prima della procedura. Ricominciare dopo 12h dopo la procedura.	Eseguire la procedura 8-12h dopo una dose profilattica o 24h dopo una dose terapeutica. Riprendere non meno di 12h dopo la procedura.
Fondaparinux	Non sospendere	Sospendere la dose prima della procedura. Ricominciare 12 ore dopo la procedura.	In caso di dose terapeutica 5-7.5-10mg: sospendere 36h (se CrCl>50ml/min). Riprendere 12 h dopo la procedura.
Mono-terapia antiaggregante (SAPT)	Non sospendere	Non sospendere	Non sospendere
Duplici terapia antiaggregante (DAPT)	Non sospendere	In caso di emergenza, non sospendere. Per procedure elettive, sospendere uno dei due farmaci (come per le manovre altamente invasive)	in pazienti a basso/intermedio rischio trombotico, continuare l'acido acetilsalicilico ma sospendere l'altro farmaco (TICAGRELOR: sospendere 3 giorni, CLOPIDROGREL, DIPIRIDAMOLO: sospendere 5 giorni, PRASUGREL: sospendere 7 giorni). Riprendere il giorno dopo la procedura. In pazienti ad alto rischio trombotico, considerare il rinvio procedura fino a quando il rischio è basso/intermedio (1 mese o più) ed optare per una procedura meno invasiva.

## 6.4. Complicanze infettive

### Urgenti:

- **Sepsi da catetere (Catheter-related bloodstream infection - CRBSI):**
  - Febbre, brividi, ipotensione, leucocitosi.
  - Richiede **rimozione urgente del catetere**, emocolture, antibiotici endovena e potenziale ospedalizzazione.
- **Infezione locale con diffusione sistemica:**
  - Eritema, dolore e calore al sito di inserzione con segni sistemici.
  - Richiede intervento rapido, possibile rimozione del catetere e trattamento antibiotico mirato.

### Non urgenti

- **Infezione locale non complicata:**
  - Arrossamento o secrezione senza segni sistemici.
  - Può essere gestita con igiene locale, antibiotico sistemico e monitoraggio (solo nel caso del catetere tunnellizzato).
- **Colonizzazione batterica (diagnosi microbiologica su tampone cutaneo o emocolture):**
  - La rimozione va sempre considerata se la colonizzazione è da *S. aureus*, *Candida*, *Pseudomonas*, *Enterobacteriales* resistenti ai carbapenemi. Caso per caso con altri microrganismi.

### Raccomandazioni

1. **Formazione del personale sanitario e dei caregiver** sul riconoscimento precoce delle complicanze.
2. **Sorveglianza regolare del sito di inserzione** e delle condizioni generali del paziente.
3. **Procedure di gestione standardizzate** in caso di complicanze urgenti e non urgenti.
4. **Protocollo di accesso rapido ai servizi sanitari** in caso di necessità (es. pronto soccorso, ambulatorio infermieristico).
5. **Revisione periodica dell'indicazione** alla prosecuzione della terapia domiciliare.

### Bundle GAVeCeLT per la prevenzione delle infezioni da CVC

#### Al momento dell'impianto:

1. Igiene delle mani, antispesi cutanea con clorexidina 2% in alcool isopropilico 70% e massime precauzioni di barriera
2. Scelta razionale del sito di emergenza (preferire metà braccio per i PICC)
3. Venipuntura ecoguidata
4. Stabilizzazione del catetere con colla in cianoacrilato, sutureless device e membrana trasparente semipermeabile

#### Durante la gestione:

1. Igiene delle mani
2. Antisepsi cutanea con clorexidina 2% oin alcool
3. Utilizzo di feltrini a rilascio di clorexidina per i cvc non tunnellizzati
4. Utilizzo di suturless device per la stabilizzazione del catetere e membrane trasparenti semipermeabili
5. Disinfezione passiva dei *needle free connectors* mediante cappucci disinfettanti
6. Rimozione immediata del catetere non più necessario

## 6.5 Raccomandazioni specifiche: gestione della medicazione

### Monitoraggio del sito di emergenza del catetere

Il sito di emergenza di un catetere venoso centrale a breve-medio termine (PICC, CICC, FICC) o di un Midline deve essere ispezionato o palpato quotidianamente per:

- verificare lo stato della medicazione;
- rilevare precocemente sintomi o segni di infezione (eritema, essudato, sangue, dolore, etc.).

La presenza di segni di infezione del sito di emergenza di un CVC non tunnellizzato (PICC, CICC, FICC) è indicazione alla rimozione, considerando il rischio assai elevato che tale infezione locale possa indurre una CRBSI.

La medicazione semipermeabile trasparente deve essere sostituita ogni sette giorni o ogni qualvolta sia staccata oppure se è presente umidità al di sotto di essa.

In caso di provata intolleranza alle medicazioni semipermeabili trasparenti, il sito di emergenza può essere coperto con medicazioni con garza, che però vanno sostituite ogni 48 ore (e ogni qualvolta siano sporche, staccate o bagnate). Una possibile ulteriore indicazione alla medicazione con garza è la presenza di sanguinamento o gemizio di siero dal sito di emergenza (evitabile però mediante l'applicazione locale di colla in cianoacrilato).

### Descrizione della tecnica corretta di medicazione

- Igiene delle mani (utilizzando preferibilmente gel idroalcolico)
- Indossare guanti puliti non sterili
- Rimuovere la membrana trasparente semipermeabile con tecnica appropriata (ovvero senza mobilizzare il catetere)
- Rimuovere il feltrino a rilascio di clorexidina (se presente)
- Rimuovere il *sutureless device* con tecnica appropriata (a meno che il catetere non sia fissato mediante ancoraggio sottocutaneo)
- Rimuovere i guanti puliti
- Nuova igiene delle mani
- Indossare guanti sterili
- Antisepsi cutanea intorno al sito di emergenza con clorexidina gluconato al 2% in alcool isopropilico al 70% erogata attraverso applicatori monodose e monouso sterili
- Applicazione del nuovo *sutureless device* (a meno che il catetere non sia fissato mediante ancoraggio sottocutaneo)
- Applicazione di feltrino alla clorexidina (se il catetere non è tunnellizzato)
- Applicazione della nuova medicazione semipermeabile trasparente
- Annotazione della data sulla medicazione
- Registrazione dell'avvenuta medicazione in cartella infermieristica, con compilazione della relativa checklist.

È da raccomandare, laddove possibile, l'adozione di *pack* di medicazione per semplificare la intera manovra su descritta, in particolare per la gestione del sito di emergenza dei Midline e dei cateteri venosi centrali esterni (CICC, PICC, FICC). L'uso di tali *pack* si associa ad un risparmio di tempo e costi, oltre che ad una ottimizzazione dell'utilizzo dei materiali.

## **Bibliografia cap 6**

- RACCOMANDAZIONI GAVeCeLT 2024 PER LA INDICAZIONE, L'IMPIANTO E LA GESTIONE DEI DISPOSITIVI PER ACCESSO VENOSO a cura di Mauro Pittiruti e Giancarlo Scoppettuolo
- Reconsidering the GAVeCeLT Consensus on catheter-related thrombosis, 13 years later *The Journal of Vascular Access* Volume 22, Issue 4, July 2021, Pages 501-508 <https://doi.org/10.1177/112972982094759> Fulvio Pinelli1 , Paolo Balsorano1 , Benedetta Mura2 and Mauro Pittiruti
- Ultrasound guided vascular access, by Matthew D. Ostroff and Mark W. Connolly, Springer 2023.
- Annetta MG, Bertoglio S, Biffi R, et al. Management of antithrombotic treatment and bleeding disorders in patients requiring venous access devices: a systematic review and a GAVeCeLT consensus statement. *J Vasc Access*. 2022;23(4):660-671.
- Buetti N, Marschall J, Drees M, et al. Strategies to prevent central line-associated blood-stream infections in acute care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(5):553-569.
- Nifong TP, McDevitt TJ. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central venous catheters. *Chest* 2011; 140(1): 48–53. [Crossref](#). [PubMed](#). [Web of Science](#).
- Zuha R, Price T, Powles R, et al. Paradoxical emboli after central venous catheter removal. *Ann Oncol* 2000; 11(7): 885–886. [Crossref](#). [PubMed](#).
- Sivaram CA, Craven P, Chandrasekaran K. Transesophageal echocardiography during removal of central venous catheter associated with thrombus in superior vena cava. *Am J Card Imaging* 1996; 10(4): 266–269. [PubMed](#).
- Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, et al. Central venous access in oncology: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5): v152–v168. [Crossref](#). [PubMed](#).
- Pittiruti M, Scoppettuolo G. *Manuale GAVeCeLT dei PICC e dei Midline. Indicazioni, impianto, gestione*. [The GAVeCeLT manual of PICC and midline. indications, insertion, management]. Edra, Milan, Italy, 2017.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2): e419S–e496S. [Crossref](#). [PubMed](#). [Web of Science](#).
- Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1): 71–80. [Crossref](#). [PubMed](#). [Web of Science](#).

## 7. Monitoraggio del paziente in corso di OPAT

### *Buone pratiche assistenziali.*

- *Un piano di monitoraggio deve essere riportato nel piano terapeutico, in corso di OPAT garantisce una continua rivalutazione della durata e delle possibilità di switch a terapia orale secondo criteri di antimicrobial stewardship.*
- *La gestione appropriata degli eventi avversi correlati a terapie antibiotiche prolungate fa parte delle good practice dell'antimicrobial stewardship. In corso di OPAT vanno riconosciuti eventi avversi dose correlati e la potenziale tossicità dei metaboliti non attivi*
- *Il paziente ed i caregivers devono essere educati a sollecitare una rivalutazione medica o infermieristica in presenza di precisi segnali di allarme. Il programma di cura deve essere esplicitato attraverso specifiche modalità di comunicazione (counselling, brochure per comunicazione assistita, teach back)*
- *Il Therapeutic Drug Monitoring (TDM) può integrare un programma di OPAT e migliorare i profili di sicurezza ed efficacia*

### 7.1 Razionale

I pazienti in OPAT sono esposti agli stessi rischi di coloro che effettuano terapia antibiotica endovenosa in regime di ricovero, ma con un controllo clinico meno ravvicinato un piano di monitoraggio, perciò, ha lo scopo di:

- valutare gli outcomes clinici in corso di terapia e garantire una continua rivalutazione della durata e delle possibilità di switch a terapia orale secondo i criteri di antimicrobial stewardship;
- identificare tempestivamente eventuali reazioni avverse e/o effetti collaterali a breve e lungo termine;
- garantire adeguate concentrazioni plasmatiche del farmaco ed evitarne la tossicità mediante il monitoraggio della funzionalità renale (GFR) e la misurazione dei livelli plasmatici (TDM), ove possibile;
- gestire correttamente l'accesso vascolare (medicazione, ispezione e valutazione di eventuali complicanze quali la trombosi venosa profonda o infezione del sito di ingresso);
- Rafforzare l'aderenza;
- Individuare la comparsa di effetti dovuti a interazioni farmacologiche con terapie concomitanti.

Le modalità con cui il monitoraggio viene eseguito dipendono dal setting in cui viene utilizzata l'OPAT, tenendo conto che si tratta di un compito che coinvolge in modo attivo l'intero gruppo multidisciplinare (medici, farmacisti<sup>1</sup>, infermieri<sup>2</sup>). Risulta inoltre fondamentale organizzare una consolidata strategia comunicativa con il paziente stesso e i caregivers per poterli educare al riconoscimento di situazioni che necessitano valutazione specialistica medico-infermieristica rendendoli parte attiva del monitoraggio.<sup>3,4</sup>

Durante il monitoraggio, possono verificarsi eventi avversi o reazioni indesiderate che possono richiedere una valutazione specialistica urgente o il ricovero in ospedale. In alcuni casi, ciò può comportare la sospensione dell'OPAT. I fattori associati a una maggiore frequenza di riammissione in ospedale sono risultati essere: l'età avanzata, la presenza di comorbidità, l'uso di aminoglicosidi, l'uso di più di un agente per via endovenosa, le infezioni causate da germi MDR, l'infezione del catetere vascolare e le frequenti ospedalizzazioni prima dell'inizio dell'OPAT.<sup>5</sup> Un esempio è rappresentato dall'endocardite infettiva, per cui una recente revisione sistematica e metanalisi ha rilevato un tasso di riospedalizzazione del 16% durante il trattamento in OPAT e del 19% nel follow-up.<sup>6</sup> Un programma OPAT prevede che gli eventi avversi in grado di modificare o interrompere il periodo di trattamento e le riammissioni ospedaliere rientrino all'interno di un processo di continuo miglioramento mediante audit clinici (vedi [capitolo 8](#)).

Un piano di monitoraggio durante l'OPAT dovrebbe essere concordato con il paziente e con i suoi caregivers e stilato prima della dimissione, per poi essere riportato nel piano terapeutico dell'OPAT. (vedi [allegato 3](#))

## 7.2 Safety netting: educazione del paziente

Il *safety netting* è una strategia clinica che mira a gestire l'incertezza diagnostica e terapeutica, fornendo al paziente (o al caregiver) indicazioni precise su come monitorare sintomi o condizioni, su quali segnali di allarme ("red-flags") prestare attenzione, su quando e come contattare il personale sanitario, nonché stabilire modalità di follow-up e controllo affinché eventuali peggioramenti o complicanze vengano identificati e trattati tempestivamente.

I pazienti e i caregiver, pertanto, devono ricevere un'adeguata formazione riguardo alla gestione dei sintomi, alla cura del catetere, agli effetti collaterali potenziali delle terapie antimicrobiche, nonché alle prime azioni da intraprendere in caso di insorgenza di tali effetti e alle modalità di contatto dei referenti sanitari in situazioni di necessità. Tali informazioni possono essere esplicate con tecniche di formazione sanitaria. Fra queste, ad esempio, la tecnica del *teach-back* consiste nel chiedere a un paziente di ripetere con parole proprie le istruzioni ricevute da un professionista sanitario, per verificare e correggere eventuali incomprensioni. L'esperto deve usare un linguaggio semplice ed evitare termini medici complessi. Le informazioni devono essere fornite in un contesto culturalmente sicuro, garantendo l'impiego di interpreti qualora l'inglese non costituisca la lingua madre del paziente. Un'educazione efficace del paziente può beneficiare di strumenti per la comunicazione assistita mediante opuscoli informativi.<sup>11-13</sup>

## 7.3 Follow-up laboratoristico

### 7.3.1 Esami bioumorali generali

Un monitoraggio accurato degli esami di laboratorio durante l'OPAT si è rivelato essere associato a una riduzione del rischio di riospedalizzazione, in particolare quando i risultati sono tempestivamente accessibili al team OPAT e integrati in un modello di assistenza multidisciplinare.<sup>4</sup>

I dati disponibili in letteratura non permettono di formulare raccomandazioni univoche circa la tempistica del monitoraggio di laboratorio durante l'OPAT. La frequenza e il tipo di esami bioumorali dovrebbero essere personalizzati in base alle caratteristiche cliniche del paziente (comorbidità, polifarmacoterapia, gravità e acuzie dell'infezione), al tipo di infezione, all'antibiotico utilizzato, alla risposta clinica, agli effetti collaterali e ai fattori logistico-sociali. Le linee guida britanniche e statunitensi<sup>3-4</sup> raccomandano un monitoraggio laboratoristico almeno settimanale, indipendentemente dalla durata della terapia.

Considerando che alcune complicanze (es. leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia) aumentano con la durata del trattamento, una riduzione della frequenza del monitoraggio nei pazienti stabili sottoposti a terapie prolungate potrebbe non essere appropriata.<sup>3</sup> Per quanto riguarda gli esami di laboratorio da monitorare, è consigliato eseguire almeno emocromo con formula, creatininemia e filtrato glomerulare stimato, transaminasi (AST/GOT e ALT/GPT), bilirubinemia totale e frazionata, fosfatasi alcalina.<sup>4</sup>

È fondamentale che il team OPAT sia formato per riconoscere precocemente le reazioni avverse legate a una terapia antibiotica prolungata o a un'elevata dose totale cumulativa di farmaco. È inoltre consigliabile educare il paziente e i suoi caregiver a riconoscere i segni e i sintomi di tali reazioni, specifiche di alcune molecole (vedi **tabella 3**).

La tempestiva ricezione dei risultati degli esami bioumorali da parte del team OPAT è un fattore determinante per gli esiti clinici: uno studio retrospettivo<sup>7</sup> ha mostrato che l'indisponibilità dei risultati è associata a un maggior rischio di riospedalizzazione. È quindi necessario adottare sistemi rapidi per la ricezione, il tracciamento e la comunicazione degli esiti degli esami di follow-up. A tal fine, l'utilizzo di una cartella clinica elettronica sarebbe auspicabile per una gestione in tempo reale delle attività e dei dati del paziente. L'organizzazione dei prelievi di controllo all'inizio della settimana facilita la gestione di eventuali alterazioni e rende più semplice la gestione clinica. Nonostante l'elevata eterogeneità nella pratica clinica, la letteratura individua la corretta gestione degli esami di laboratorio come un indicatore chiave di qualità e un obiettivo prioritario per il miglioramento dei processi assistenziali: in una revisione sistematica, la trasmissione dei risultati di laboratorio al team OPAT entro 24 ore è uno dei 33 indicatori di qualità selezionati.<sup>11</sup>

### 7.3.2 Esami specifici

Oltre al monitoraggio ematologico e biochimico di routine, per alcune molecole possono rendersi necessari altri esami specifici<sup>9</sup> come, ad esempio, il TDM, il monitoraggio laboratoristico, clinico e strumentale di particolari profili di tossicità.

#### 7.3.2.1 Concentrazione plasmatica di vancomicina

In accordo con le linee guida IDSA 2018, il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche (TDM) di valle di vancomicina è fortemente raccomandato per tutta la durata della terapia. Nei pazienti con funzione renale stabile, tale dosaggio andrebbe eseguito una volta a settimana e ad ogni modifica posologica. Un monitoraggio più frequente può essere indicato nei pazienti con funzione renale instabile o con rischio maggiore di tossicità es. concomitanti farmaci nefrotossici.<sup>4</sup>

Il TDM è necessario per garantire sia l'efficacia (una concentrazione subottimale di vancomicina potrebbe favorire l'insorgenza di resistenze) che la sicurezza, poiché la nefrotossicità è spesso correlata a concentrazioni plasmatiche elevate (soprattutto se superiori a 28-30 mg/L) e al prolungarsi della terapia oltre le due settimane.<sup>10</sup>

Il target dei livelli di valle è generalmente compreso tra i 15 e i 20 mg/L per infezioni gravi (come quelle sostenute da *S. aureus* meticillino-resistente), in sedi profonde e/o con elevato inoculo (es. endocarditi, batteriemie, osteomieliti, meningiti). Un target più basso, tra 10 e 15 mg/L, si è dimostrato essere efficace per il trattamento di infezioni meno severe, come quelle di cute e tessuti molli non complicate.

Pur essendo la C<sub>min</sub> lo standard di riferimento, vi è inoltre un consenso emergente (IDSA, American Society of Health-system pharmacists) secondo cui il monitoraggio dell'area sotto la curva (AUC)/MIC risulti superiore rispetto a quello basato solo su valori puntuali.<sup>14</sup> In dettaglio, per infezioni da MRSA con MIC alla vancomicina non superiore a 1 mg/L, si raccomanda di puntare a un valore di AUC compreso tra 400 e 600; due metodi sono proposti per calcolare l'AUC della vancomicina: l'impiego di un'equazione secondo farmacocinetica di primo ordine o l'utilizzo di programmi software bayesiani, in generale con almeno due valori plasmatici post-infusione.<sup>14</sup> L'applicazione di queste nuove raccomandazioni è tuttavia ancora limitata negli stessi Stati Uniti dove tale consensus si è originata e la vancomicina è il riferimento assoluto per le infezioni invasive da MRSA<sup>15</sup>. Inoltre, non è stabilita una maggiore sicurezza di un approccio TDM *AUC-based* rispetto a quello *through-based*, pertanto, specialmente in un setting come quello OPAT dove anche il monitoraggio deve essere informato da criteri di semplificazione, la valutazione della C<sub>min</sub> rimane per vancomicina un utile strumento<sup>16</sup>. Bisogna inoltre ricordare che la valutazione dell'AUC si applica specificamente a MRSA, e non ad altri scenari come infezioni enterococciche.

Diversi studi di coorte e retrospettivi indicano che l'infusione continua di vancomicina in regime OPAT raggiunge un'efficacia paragonabile a quella intermittente, con target terapeutico di concentrazione sierica allo steady state tra i 20 e i 25 mg/L.<sup>17</sup> Inoltre un ampio studio retrospettivo non ha riscontrando differenze significative in termini di nefrotossicità o eventi avversi tra le due modalità, individuando nell'AUC della vancomicina alla dimissione il principale fattore di sicurezza modificabile.<sup>18</sup>

#### Concentrazione plasmatica di teicoplanina

La teicoplanina è un glicopeptide frequentemente usato in OPAT consente somministrazioni quotidiane o periodiche (es tri-settimanale).

Studi di farmacocinetica di popolazione e simulazioni suggeriscono l'adozione di regimi di carico e mantenimento adattati a funzione renale, peso e albumina.

La strategia di personalizzazione dei dosaggi di teicoplanina si deve avvalere della determinazione della TDM di valle in base ai sopramenzionati parametri farmacocinetici con l'obiettivo di raggiungere concentrazioni minime target di 10-15 mg/L per infezioni lievi e 15-30 mg/L per infezioni severe e/o localizzate in sedi profonde. Il TDM è per tali motivi considerato essenziale quando si utilizza la teicoplanina con somministrazioni periodiche al fine di ottimizzare l'efficacia e ridurre la tossicità.<sup>19-21</sup>

### Concentrazione plasmatica degli aminoglicosidi

Revisioni sistematiche e studi prospettici recenti hanno dimostrato come la monosomministrazione giornaliera della durata di 30-60 minuti di aminoglicosidi in OPAT, soprattutto per le infezioni delle vie urinarie, è associata ad un minor rischio di tossicità renale e risulta logisticamente più vantaggiosa.<sup>21</sup>

Le terapie prolungate con aminoglicosidi (es. trattamenti parenterali per micobatteriosi non tubercolari) richiedono, per il ridotto intervallo terapeutico della classe, un monitoraggio attento delle concentrazioni plasmatiche a causa della loro nota ototossicità e nefrotossicità. I livelli sierici del farmaco e della creatinina sierica devono essere utilizzati per adeguare il dosaggio degli aminoglicosidi, sebbene le concentrazioni degli aminoglicosidi non siano sempre correlate alla tossicità renale o vestibolare.<sup>22</sup>

Il monitoraggio ottimale dell'amikacina e della gentamicina richiede la determinazione sia dei livelli di picco, la concentrazione massima, che di valle a livello plasmatico, con l'obiettivo di massimizzare l'efficacia e ridurre il rischio di tossicità.

Le linee guida KDIGO raccomandano che il Cmax sia almeno 8-10 volte superiore alla MIC del patogeno e che il Cmin resti al di sotto di una certa soglia (<5 mg/L per amikacina; <1mg/L per gentamicina), preferibilmente non rilevabile a 18-24 ore dalla somministrazione, per minimizzare la nefrotossicità<sup>24</sup>.

Negli adulti con funzione renale normale, la dose standard è di 15 mg/kg/die (dose massima giornaliera 700mg) per amikacina e 5-7 mg/kg/die (dose massima giornaliera 3g) per gentamicina in monosomministrazione, da adattare in base alla clearance renale e al quadro clinico.

Nei pazienti con compromissione renale stabile è necessario un monitoraggio più ravvicinato, poiché la gestione in regime OPAT può risultare complessa per la necessità di frequenti aggiustamenti posologici.<sup>25,26</sup>

Il prelievo per valutare la dose di picco va effettuato 30-60 minuti dopo la fine dell'infusione, mentre il livello di valle si rileva immediatamente prima della dose successiva. I target comunemente accettati sono Cmax 30-40 mg/L e Cmin <5 mg/L per amikacina e Cmax 20-30 mg/L e Cmin <1 mg/L per gentamicina, con possibili variazioni in base al sito e alla gravità dell'infezione e alla sensibilità del patogeno.<sup>24,27</sup>

### 7.4 Follow-up clinico e transizione alla terapia orale (IVOST)

Le principali linee guida affermano che non sia possibile effettuare delle raccomandazioni circa la frequenza delle visite di follow-up, ma che è consigliato un approccio individualizzato effettuando una valutazione delle caratteristiche del paziente, dell'infezione e della terapia effettuata, nonché sulle possibilità logistiche.<sup>4</sup>

Dati presentati da studi osservazionali<sup>30,31</sup> mostrano come l'aver eseguito almeno una visita medica in presenza entro le prime due settimane dall'inizio dell'OPAT porta ad un significativo calo del rischio di riospedalizzazione a 30 giorni rispetto a chi non veniva sottoposto a valutazione.

Tan et al. hanno esaminato l'uso di visite di telemedicina per fornire assistenza in aree geografiche dell'Australia con limitato accesso a visite specialistiche infettivologiche. Gli autori hanno riportato "esiti terapeutici favorevoli" in 77 (87%) pazienti, senza differenze negli esiti rispetto allo standard (visita in presenza), sia all'interno della propria clinica che nella letteratura precedentemente pubblicata. I pazienti dello studio sono stati sottoposti a prelievi settimanali da parte di infermieri domiciliari, hanno ricevuto antimicrobici una volta al giorno o in somministrazione intramuscolare e hanno effettuato visite di telemedicina settimanali.<sup>32</sup>

La valutazione clinica deve essere condotta da diversi componenti dell'OPAT team. Lo specialista infettivologo svolge una supervisione costante con un approccio basato sui principi dell'antimicrobial stewardship, il personale infermieristico effettua una valutazione quotidiana dei parametri vitali mediante l'utilizzo di score compositi validati (NEWS-2, vedi **figura 1**) e dell'accesso vascolare. Tutti i componenti dell'OPAT team hanno il compito di rinforzare l'aderenza e l'educazione del paziente e dei caregivers alla segnalazione di variazioni cliniche rilevanti.

In accordo con le ultime raccomandazioni britanniche<sup>3</sup> i pazienti con infezione di cute e tessuti molli, ad esempio, andrebbero rivalutati quotidianamente nella fase iniziale di trattamento ai fini di garantire un tempestivo switch a terapia orale non appena clinicamente possibile e sicuro.

Il monitoraggio clinico dell'OPAT proprio perché svolto seguendo i principi della AMS, comprende anche la transizione alla terapia antimicrobica orale non appena possibile. Le infezioni per le quali la transizione alla terapia orale è stata maggiormente descritta includono infezioni della cute e dei tessuti molli, infezioni ossee e articolari, infezioni del tratto urinario e le infezioni intra-addominali. A volte difficoltà logistiche, effetti avversi dei farmaci o complicanze dell'accesso vascolare possono anche portare a una transizione precoce alla terapia orale. Le linee guida NHS Scozzesi definiscono le indicazioni della transizione da terapia parenterale a terapia orale (IV to Oral Antibiotic Switch Therapy IVOST) nei soggetti adulti. Tali linee guida, in presenza di un miglioramento clinico dei segni di infezione, non pongono restrizioni nelle indicazioni cliniche al passaggio alla terapia orale qualora questa rientri nei criteri di elezione e non ci siano limitazioni dell'assorbimento gastro-intestinale.

Il concetto di COPAT (Complex Outpatient Antimicrobial Therapy) si riferisce alla gestione ambulatoriale di infezioni che possono necessitare sia di terapia endovenosa o di terapia orale complessa, spesso con durata prolungata e in pazienti con comorbidità o difficoltà socioassistenziali.<sup>33</sup>

Si tratta di un'evoluzione del concetto tradizionale di OPAT, soprattutto a seguito dei risultati del trial OVIVA<sup>34</sup> che dimostrano la non inferiorità dello switch orale precoce rispetto al proseguo della terapia endovenosa nelle infezioni osteo-articolari. Analogamente nell'ambito delle endocarditi e delle infezioni del torrente ematico non complicate da *Stafilococcus aureus* sono stati pubblicati RCT che definiscono le indicazioni alla IVOST.<sup>35,36</sup> Lo shift da OPAT a COPAT permette di ridurre le complicanze legate all'accesso vascolare, ridurre i costi e aumentare la qualità di vita del paziente.<sup>37</sup>

## 7.5 Complicanze e loro percorso di gestione integrata

In corso di OPAT, all'aumentare della durata e la quantità di antibiotico somministrato, possono divenire più rilevanti le reazioni avverse dose-dipendenti.<sup>4</sup> Con l'incremento cumulativo del dosaggio, ad esempio, aumenteranno reazioni di tipo gastrointestinale (nausea, vomito e diarrea), nefrotossicità, epatotossicità (in particolare danno colestatico), reazioni cutanee e alterazioni ematologiche. In altri casi alcune reazioni avverse possono complicare un percorso OPAT già dai primi giorni di terapia come, ad esempio, la tossicità vestibolare da aminoglicosidi o gli episodi di CDI.

### 7.5 Eventi avversi

#### 7.5.1 Epidemiologia

I tassi di incidenza degli eventi avversi in OPAT variano ampiamente in base alla definizione di evento avverso, alla durata della terapia, al tipo di antimicrobico utilizzato e al dispositivo di accesso venoso impiegato. Studi di coorte prospettici e registri nazionali hanno evidenziato che si tratta principalmente di eventi avversi minori e correlati all'accesso vascolare, mentre gli eventi avversi maggiori (come insufficienza renale acuta, citopenie severe, infezioni del catetere e trombosi venosa profonda) sono rari.<sup>38</sup>

In uno studio osservazionale prospettico recente, il programma OPAT di un ospedale belga si è dimostrato sicuro in termini di eventi avversi, con eventi gestibili e un basso impatto su riammissioni e complicanze gravi. Su 152 episodi, il tasso di eventi avversi totali è stato del 14,5%, suddiviso in complicanze correlate al catetere (7,9%) e reazioni avverse ai farmaci (6,6%). Le complicanze più frequenti sono state infezioni/dislocazioni del catetere e reazioni avverse agli antibiotici, senza che si siano verificati eventi fatali. Il tasso di riammissione correlato all'OPAT è stato del 9,2%, principalmente dovuto a complicanze del catetere; la maggior parte degli eventi avversi è stata gestita in regime ambulatoriale senza conseguenze a lungo termine.<sup>39</sup>

**7.5.2 Principali eventi avversi in corso di OPAT** ogni capitolo conclude con fattori di rischio, approcci farmacologici consolidati o consigliati se presenti, sospensione e monitoraggio, possibilità di rechallenge

#### Febbre da farmaci

Gli antimicrobici rappresentano circa un terzo dei casi di febbre da farmaci, ma la mancanza di criteri diagnostici comporta che sia un'entità frequentemente sottodiagnosticata. La febbre da farmaci può manifestarsi in qualsiasi momento dopo l'inizio del trattamento, più spesso dopo 1–2 settimane. Tra gli antibiotici, beta-lattamici e trimetoprim/sulfametossazolo sono maggiormente implicati, con un andamento clinico tipico caratterizzato da febbre inizialmente lieve seguita da febbre elevata e remittente, che regredisce rapidamente (72–96 ore) dopo sospensione del farmaco.<sup>40</sup>

**Fattori di rischio:** storia di reazioni di ipersensibilità a farmaci, terapie antibiotiche prolungate o multiple

**Gestione farmacologica e clinica:** il trattamento prevede la sospensione dell'agente causale

**Rechallenge:** solo se strettamente necessario, in ambiente ospedaliero e con monitoraggio biochimico e clinico<sup>40-41</sup>

### Reazioni cutanee

Le reazioni cutanee avverse agli antibiotici possono essere classificate in diverse categorie, ma la forma più frequente è l'eruzione maculo-papulare, mediata da una risposta immunitaria di tipo IV a carico dei linfociti T, ovvero di ipersensibilità ritardata. Questa condizione si manifesta nel 1–5% dei casi e può insorgere tra 4 e 21 giorni dall'inizio della terapia, più comunemente dopo circa due settimane. Tra gli antibiotici maggiormente implicati figurano penicilline, trimetoprim/sulfametossazolo e vancomicina. Nei pazienti già sensibilizzati al farmaco, la reazione allergica può manifestarsi eccezionalmente entro un giorno. In questi casi può risultare difficile distinguere tra esantema maculo-papulare e reazione da infusione durante trattamento con vancomicina. Quest'ultima, precedentemente definita "sindrome dell'uomo rosso" (*red man syndrome*), è mediata dal rilascio di istamina durante un'infusione troppo veloce ed è caratterizzata da arrossamento del volto, collo, tronco superiore.<sup>42-44</sup>

In rari casi, le reazioni cutanee possono evolvere in sindromi gravi come sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), la necrolisi epidermica tossica (NET), DRESS<sup>44</sup> (quest'ultima con rash pruriginoso più frequente rispetto le precedenti), motivo per cui è importante il monitoraggio e l'educazione del paziente alla segnalazione di sintomi sistemici caratteristici come febbre, comparsa di vescicole o bolle, desquamazione o mucosite.

**Fattori di rischio:** storia di reazioni di ipersensibilità a farmaci, sesso femminile, età avanzata, comorbidità terapie antibiotiche multiple

**Gestione farmacologica e clinica:** il trattamento prevede la sospensione dell'agente causale, in caso di esantema lievi è indicato l'utilizzo di antistaminici e monitoraggio clinico. Nei casi più gravi (SSJ, NET, DRESS) è necessario il ricovero ospedaliero, il supporto delle funzioni vitali e, in situazioni selezionate, l'impiego di corticosteroidi sistemici e/o immunoglobuline.

**Rechallenge:** controindicato nelle reazioni gravi, possibile in quelle lievi solo dopo valutazione allergologica specialistica<sup>45</sup>

### Nefrotossicità

Gli antibiotici possono causare danno renale acuto mediante tre meccanismi principali, come mostrato in **tabella 1**<sup>46</sup> Il danno renale indotto da antibiotici può essere valutato nella pratica clinica quotidiana tramite la misurazione della creatinina sierica. Tuttavia, il tasso di filtrazione glomerulare stimato sulla base della creatinina (eGFR) può non riflettere accuratamente l'entità del danno renale, in particolare nei pazienti anziani o con ridotta massa muscolare, in cui i livelli di creatinina possono risultare falsamente bassi. Inoltre, l'analisi delle urine e la microscopia del sedimento urinario possono fornire informazioni utili per identificare il meccanismo specifico della nefrotossicità (ad esempio, cilindri granulari nella necrosi tubulare acuta, cilindri leucocitari nella nefrite interstiziale o cristalli del farmaco nella nefropatia da cristalli). La decisione di ridurre o sospendere l'antibiotico responsabile deve basarsi sulla gravità del danno renale.<sup>47</sup>

**Tabella 1. Meccanismi di danno renale acuto causato da antibiotici, adattato da Urakami et al.**

Meccanismo	Fisiopatologia	Esempi tipici	Tipo di danno	Frequenza
<b>Nefrotossine</b>	Danno tubulare	Vancomicina, aminoglicosidi	Il rischio aumenta con terapie di lunga durata	Comune
	Danno a livello tubulare prossimale	Aminoglicosidi		
	Danno a livello tubulare distale	Trimetoprim/sulfametossazolo		
<b>Allergia</b>	Nefrite interstiziale	Qualsiasi antibiotico	Indipendente da durata	Poco comune
<b>Ostruzione</b>	Cristalluria	Trimetoprim/sulfametossazolo	Il rischio aumenta con dosi elevate e con terapie di lunga durata	Poco comune

**Fattori di rischio:** preesistente malattia renale cronica, età avanzata, sesso femminile, storia di reazioni avverse a farmaci, uso concomitante di altri farmaci nefrotossici (anche mezzo di contrasto)

**Gestione farmacologica e clinica:** sospensione del farmaco, utilizzo di TDM, idratazione per os e/o per via endovenosa, dialisi nei casi gravi, monitoraggio elettroliti, diuresi e funzionalità renale

**Rechallenge:** sconsigliato se dovuto a fenomeni immuno-allergici (nefrite interstiziale acuta), possibile negli altri casi ma solo sotto stretto monitoraggio chimico e bioumorale.<sup>48</sup>

### Ototossicità

La tossicità oto-vestibolare è un possibile effetto collaterale del trattamento con aminoglicosidi. Più raramente, può essere anche legata a terapia con glicopeptidi. Può insorgere anche in assenza di concomitante nefrotossicità, in tempi ritardati (anche diversi mesi dopo la fine della terapia) e può non associarsi a elevati livelli plasmatici del farmaco. Per questo motivo risulta fondamentale la valutazione clinica del paziente, interrogandolo sulla comparsa di sintomi peculiari. Tra i sintomi tipici di tossicità cocleare troviamo: perdita dell'udito, tinnito o senso di pressione (unilaterale o bilaterale) mentre tra quelli suggestivi di tossicità vestibolare vi è: instabilità posturale e della marcia, oscillopsia.<sup>26</sup>

Nei pazienti sintomatici o con elevato rischio, definito come età avanzata, concomitante uso di agenti ototossici, presenza di una compromissione già al basale, è consigliabile effettuare una audiometria e una valutazione vestibolare approfondita prima dell'inizio della terapia e a cadenza settimanale per i trattamenti lunghi.<sup>3,4</sup>

**Fattori di rischio:** età avanzata, concomitanti farmaci oto-vestibolotossici; pregresse comorbidità vestibolo-cocleari

**Gestione farmacologica EBM e clinica:** sospensione del farmaco, valutazione clinica e specialistica (test audiometrici e cocleari)

**Rechallenge:** sconsigliato.<sup>26</sup>

### Epatotossicità

La maggior parte dei casi di danno epatico indotto da antibiotici è di tipo idiosincratice e imprevedibile, ma alcuni antibiotici, come amoxicillina/clavulanato, oxacillina, ceftriaxone e cotrimossazolo, sono associati a un

maggiore rischio di epatotossicità, soprattutto in presenza di fattori di rischio (lunga durata di terapia, sesso maschile, transaminasi elevate al basale). Il rischio di danno epatico risulta massimo durante le prime 1–2 settimane di trattamento e generalmente aumenta con la durata complessiva della terapia. Il danno epatico da farmaci è generalmente di tipo colestatico, clinicamente si può manifestare con nausea, febbre mentre agli esami ematochimici si può assistere ad un incremento di ALT, AST, fosfatasi alcalina e gamma-gt. Nei casi di colestasi, l'ittero può durare a lungo (settimane o mesi). Se si osservano valori di bilirubina elevati (maggiori di due volte il limite superiore di norma) associati a valori di ALT superiori a tre volte il limite superiore di norma, è indicato un attento monitoraggio o sospensione. L'impiego di acido ursodesossicolico (UDCA) e di glucocorticoidi non ha dimostrato beneficio certo e universalmente riconosciuto nella lesione epatica indotta da farmaci (DILI) causata da antibiotici. L'approccio di prima linea nella DILI, inclusa quella da antibiotici, rimane la sospensione immediata del farmaco responsabile e il monitoraggio clinico e laboratoristico.<sup>49,50</sup>

Oxacillina si associa ad un danno di tipo epatico mentre ceftriaxone si associa a pseudoliti a causa della sua tendenza a precipitare sotto forma di sali di calcio a livello delle vie biliari.<sup>51</sup>

**Fattori di rischio:** preesistente malattia epatica cronica, età avanzata, sesso maschile, terapie prolungate

**Gestione farmacologica e gestione clinica:** sospensione del farmaco, in casi gravi di insufficienza epatica acuta può essere necessario supporto intensivo e/o trapianto

**Rechallenge:** sconsigliato.<sup>49</sup>

### Polmonite interstiziale

La forma di danno polmonare più comune in corso di terapia con antibiotici è la polmonite interstiziale. Alcuni antibiotici sono noti per essere associati a polmonite eosinofila, caratterizzata da infiltrati polmonari associati a eosinofilia. Radiologicamente si possono riscontrare consolidamenti bilaterali, opacità a vetro smerigliato/reticolari e versamento pleurico lieve. Può essere classificata in acuta (entro 1 anno) e cronica (oltre 1 anno). Nella prima è più frequente l'ipossiemia grave mentre nella seconda è più comune l'eosinofilia plasmatica. Tra gli antibiotici, la daptomicina è la causa più frequentemente riportata e può provocare quadri clinici potenzialmente letali. Secondo la FDA, la diagnosi si basa sui seguenti criteri: esposizione a daptomicina, febbre, dispnea con aumentato fabbisogno di ossigeno o necessità di ventilazione meccanica, nuovi infiltrati radiologici, lavaggio broncoalveolare con >25% di eosinofili e miglioramento clinico dopo sospensione del farmaco. L'incidenza varia tra il 4,8% e il 15%, con un tempo mediano di insorgenza di 19 giorni.<sup>50</sup> Uno studio caso-controllo di una coorte di pazienti trattati con daptomicina ad alte dosi AUC nelle 24h >939 mg/h/L era associata con un aumentato rischio di polmonite eosinofila oltre che di miotossicità.<sup>51</sup>

**Fattori di rischio:** età maggiore di 70 anni, sesso maschile, dosi elevate, emodialisi.

**Gestione farmacologica e clinica:** il trattamento prevede la sospensione dell'agente causale e l'uso di corticosteroidi.

**Rechallenge:** il farmaco responsabile non dovrebbe essere reintrodotta.<sup>53</sup>

### Miopatia e raddomiolisi

Il razionale del tenere monitorati i livelli plasmatici di creatinfosfochinasi (CPK) durante la OPAT con daptomicina è quello di rilevare precoci segni di tossicità muscolo-scheletrica (miopatia e/o raddomiolisi), noti eventi avversi di questo agente. Da studi effettuati su terapie non in regime di OPAT, si evince che il danno muscolare indotto da daptomicina è dose-dipendente con un rischio maggiore ad elevate concentrazioni plasmatiche, se terapie prolungate e concomitante uso di agenti miotossici es. inibitori di HMG-CoA reductasi come le statine, fibrati.<sup>28</sup>

La raddomiolisi causa necrosi di cellule muscolari scheletriche e conseguente mialgie, debolezza muscolare, mioglobinuria, alterazioni elettrolitiche, mialgie e urine scure. Nei casi lievi si osserva un aumento

asintomatico dei livelli di creatin chinasi (CK); un valore pari ad almeno >5 volte il limite massimo di norma o >1000 U/L è diagnostico e una conseguenza può essere l'insufficienza renale acuta. Gli antibiotici con rischio più elevato includono: daptomicina, trimetoprim/sulfametossazolo, macrolidi e chinolonici. Tra gli antibiotici, la daptomicina è quella maggiormente implicata, con un aumento dei livelli di CK descritto in circa il 5% dei pazienti, solitamente entro 7–10 giorni dall'inizio del trattamento. Il rischio è maggiore in caso di uso concomitante di statine, in particolare quelle idrofobiche (atorvastatina, pitavastatina, simvastatina, fluvastatina), livelli basali elevati di CK, uso di antistaminici, alti livelli di plasmatici. Uno studio giapponese ha mostrato che dosi standard di daptomicina (4–6 mg/kg) sono associate a un rischio inferiore di CK elevata rispetto a dosi elevate (>6 mg/kg), anche se l'incidenza di rabdomiolisi vera non cambia. Tuttavia, poiché la daptomicina agisce in modo concentrazione-dipendente, dosaggi alti sono spesso raccomandati per infezioni gravi come quelle da MRSA. In questi casi, è essenziale un monitoraggio attento per rabdomiolisi. Una concentrazione plasmatica  $\geq 24,3 \mu\text{g/mL}$  è stato identificato come fattore di rischio. Per una diagnosi precoce, si raccomanda il monitoraggio regolare e l'educazione del paziente alla segnalazione di mialgie, debolezza muscolare, urine scure e dosaggio della CK almeno una volta a settimana. Il trattamento consiste nella sospensione dell'agente responsabile e nella somministrazione di soluzione salina isotonica, fino a riduzione della CK sotto 5000 U/L, per prevenire danno renale.<sup>55-57</sup>

**Fattori di rischio:** preesistente malattia renale/epatica cronica, età avanzata, uso concomitante di altri farmaci miotossici (come statine idrofobiche)

**Gestione farmacologica e clinica:** sospensione del farmaco, idratazione endovenosa per prevenire l'insufficienza renale acuta, il monitoraggio degli elettroliti e della funzione renale, e il trattamento delle complicanze (es. iperkaliemia, acidosi, sindrome compartimentale)

**Rechallenge:** solo in casi non gravi e con monitoraggio attivo.<sup>54</sup>

## Encefalopatia

Vi sono tre meccanismi con cui gli antimicrobici possono provocare danno encefalico, riassunti nella **tabella 2**.<sup>46</sup>

**Tabella 2, adattata da Urakami et al**

Tipo	Manifestazioni	Esempi	EEG	RMN	Insorgenza	Risoluzione
Tipo I	Mioclono, crisi epilettiche	$\beta$ -lattamici	Alterato		Entro pochi giorni dall'inizio	Entro pochi giorni dalla sospensione
Tipo II	Psicosi	Chinoloni, macrolidi, trimetoprim/sulfametossazolo	Poco alterato	RMN normale	Entro pochi giorni dall'inizio	Entro pochi giorni dalla sospensione
Tipo III	Segni cerebellari	Metronidazolo	Alterazioni aspecifiche	Iperintensità in T2 dei nuclei dentati cerebellari	Settimane dopo l'inizio	Entro 2 settimane dalla sospensione

Cefepime è l'antibiotico beta-lattamico con la più alta incidenza di encefalopatia di tipo I, soprattutto in presenza di insufficienza renale, specialmente quando il farmaco non è nefrodosato. Tra i carbapenemi, imipenem/cilastatina è quello con il rischio più elevato e anche alte dosi di penicillina G (> 20 milioni di unità/die), presentano un potenziale neurotossico. Fattori di rischio per l'encefalopatia da metronidazolo includono funzione renale ridotta, uso prolungato (mediana 28 giorni) e dosaggi cumulativi elevati.<sup>58</sup>

**Fattori di rischio:** preesistente malattia cerebrale, età avanzata, insufficienza renale, dosaggio cumulativo eccessivo

**Gestione farmacologica e clinica:** sospensione del farmaco, in casi gravi può essere necessaria emodialisi, esecuzione di EEG e uso di anticonvulsivanti

**Rechallenge:** sconsigliata<sup>59-60</sup>

## Allungamento QT

Un prolungamento dell'intervallo QT può causare aritmie come torsione di punta e fibrillazione ventricolare. Gli antibiotici a maggior rischio di prolungamento del QT sono i macrolidi e i chinoloni. Tutti i macrolidi sono associati a questo rischio. Tra i chinoloni, la frequenza è bassa (circa 4,7 casi ogni 10.000 persone all'anno), ma la moxifloxacina è quella con il rischio maggiore. Tra i fattori di rischio troviamo: età avanzata, sesso femminile, uso concomitante di altri farmaci che allungano il QT, disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, ipomagnesiemia), malattie renali o epatiche, scompenso cardiaco acuto. Un QTc  $\geq$  500 msec o un aumento di  $\geq$  60 msec rispetto al valore basale sono considerati ad alto rischio di torsione di punta e richiedono l'interruzione del farmaco sospetto.<sup>61-62</sup>

**Fattori di rischio:** sesso femminile, età avanzata, disturbi elettrolitici (ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia), cardiopatie, insufficienza renale o epatica, altri farmaci che prolungano il QT

**Gestione farmacologica EBM e clinica:** sospensione del farmaco, correzione di disordini elettrolitici, monitoraggio ECG

**Rechallenge:** sconsigliato.<sup>63</sup>

## Leucopiastrinopenia

La trombocitopenia indotta da antibiotici si manifesta con conte generalmente al di sotto di  $20 \times 10^9/\mu\text{L}$ . Vi possono essere due meccanismi patogenetici: una distruzione periferica immuno-mediata oppure una soppressione della produzione piastrinica a livello midollare. Solitamente compare entro due settimane dall'inizio della terapia, ma in alcuni casi può insorgere anche dopo pochi giorni, soprattutto se il paziente ha già assunto in passato lo stesso farmaco. Tra gli antibiotici più frequentemente coinvolti vi sono il trimetoprim/sulfametossazolo, i glicopeptidi, le penicilline e la rifampicina. Un'attenzione particolare va riservata alla classe degli oxazolidinoni, in particolare al linezolid, noto per avere un rischio elevato di causare trombocitopenia con entrambi i meccanismi con un rischio dose (oltre 2 settimane) e concentrazione dipendente. Studi riportano un'incidenza del 2,4% nei pazienti occidentali, ma significativamente più alta (fino al 60,5%) nei pazienti asiatici. Poiché non esistono test diagnostici definitivi per distinguere la forma immunomediata, la diagnosi è essenzialmente clinica e si basa sull'andamento del quadro ematologico in relazione alla terapia. In presenza di sospetta trombocitopenia da antibiotici, è fondamentale sospendere o sostituire il farmaco. Se si tratta di una forma immunomediata, la semplice trasfusione piastrinica spesso è inefficace finché il farmaco responsabile resta in circolo. In caso di peggioramento clinico, è importante escludere altre possibili cause come la sepsi o la coagulazione intravascolare disseminata (CID).<sup>64</sup>

Anche la neutropenia può essere indotta da antibiotici e si definisce come una riduzione della conta assoluta dei neutrofili al di sotto di 1500 cellule/ $\mu\text{L}$ , definendo la neutropenia grave al di sotto di 500 cellule/ $\mu\text{L}$ .<sup>65</sup> Anche in questo caso, i meccanismi patogenetici possono essere immunomediati o legati a soppressione midollare. Generalmente si sviluppa dopo 2–3 settimane dall'inizio del trattamento, ma può manifestarsi anche più precocemente se il paziente ha già ricevuto in precedenza lo stesso farmaco. Tra gli antibiotici più frequentemente associati a neutropenia ci sono il trimetoprim/sulfametossazolo, la rifampicina, i glicopeptidi, le penicilline, i macrolidi e le cefalosporine. Il trimetoprim/sulfametossazolo, in particolare, è noto per essere tra i farmaci con maggior rischio anche di agranulocitosi, ovvero meno di 200/ $\mu\text{L}$  con assenza di precursori dei neutrofili nel midollo osseo. Come per la trombocitopenia, non sono disponibili test diagnostici specifici per confermare una neutropenia immunomediata: la diagnosi si basa sul decorso clinico e sulla risposta alla sospensione del farmaco.<sup>66</sup>

**Fattori di rischio:** età avanzata, insufficienza renale o epatica, terapie prolungate

**Gestione farmacologica e clinica:** sospensione del farmaco, monitoraggio emocromo, eventuale supporto con trasfusioni o fattori di crescita granulocitari

**Rechallenge:** sconsigliato.<sup>67</sup>

### **Infezione da *Clostridioides difficile***

I pazienti sottoposti a OPAT sono a maggior rischio di sviluppare infezione da *Clostridioides difficile* (CDI), in quanto l'esposizione prolungata ad antibiotici, spesso ad ampio spettro, rappresenta il principale fattore di rischio per questa infezione. È necessario un attento monitoraggio di tale complicanza, con un'attenzione particolare se presenti ulteriori fattori di rischio quali età avanzata, terapia concomitante con inibitori di pompa protonica (IPP), precedenti episodi di CDI, patologie croniche (insufficienza renale, malattie infiammatorie intestinali o neoplasie), immunosoppressione, interventi chirurgici addominali e nutrizione enterale.

In caso di comparsa di sintomi compatibili, quali diarrea (emissione di almeno 3 scariche di feci non formate nell'arco delle 24 ore), dolore addominale e/o febbre si raccomanda la raccolta di un campione di feci per indagini microbiologiche. Sarà inoltre necessario che il paziente, il caregiver o il personale infermieristico contatti il centro OPAT di riferimento, che valuterà la necessità di una visita ambulatoriale urgente oppure se il caso possa essere gestito a domicilio. È importante, inoltre, una attenta valutazione dei parametri vitali e dello stato di idratazione con l'ausilio di score pratici (vedi NIRUDAK score, **figura 2**) e l'eventuale programmazione di prelievo ematico con emocromo, funzionalità renale e PCR, utili per l'inquadramento clinico e per la definizione di colite severa.<sup>68</sup>

La necessità di eventuale trattamento deve essere valutata dallo specialista infettivologo, così come la scelta relativa alla sospensione della OPAT o switch ad altra molecola. Se il trattamento è necessario, deve essere effettuato in accordo con i protocolli di terapia interni al centro di riferimento. È fondamentale implementare strategie di stewardship antibiotica e monitorare attentamente i pazienti per segni di peggioramento clinico o recidiva. L'esecuzione di un qualsiasi test diagnostico per CDI non è raccomandata in assenza di segni e sintomi di CDI, essendo possibile lo stato di portatore asintomatico (in particolare nel paziente ospedalizzato o ospite di strutture/lungodegenze). Per lo stesso motivo non è raccomandato ripetere il test in pazienti recentemente trattati con lo scopo di verificare l'avvenuta guarigione.<sup>69-70</sup>

#### **7.5.3 Necessità di valutazione urgente e riospedalizzazione**

I pazienti devono poter accedere rapidamente alla valutazione da parte di uno specialista per problemi clinici urgenti e i programmi di OPAT devono prevedere dei percorsi ben definiti in modo che i caregivers o i pazienti stessi sappiano quando e come contattare un medico in caso di bisogno. Le linee guida USA sottolineano inoltre la necessità di valutazione urgente in presenza dei seguenti sintomi: ricomparsa della febbre, nuovi deficit neurologici, aritmie cardiache, scompenso cardiaco o qualsiasi segno di embolia sistemica, in particolare nelle infezioni ad alto rischio come l'endocardite. Tra gli indicatori di qualità individuati da un gruppo di esperti<sup>8</sup> troviamo anche un meccanismo per la discussione e la revisione urgente dei problemi clinici emergenti e un sistema di comunicazione rapida che garantisca l'operatività e l'accessibilità dei percorsi di valutazione urgente a tutti i pazienti OPAT.

## 7.6 Checklist infermieristica

Elemento da valutare	Frequenza	Dettaglio
<b>Parametri vitali (NEWS-2)</b>	Ogni somministrazione o almeno settimanale	TC, SpO <sub>2</sub> , FR, FC, PA, stato di coscienza ( <i>vedi NEWS-2</i> ),
<b>Valutazione entry-site</b>	Ad ogni accesso al catetere	Arrossamento, edema o turgore dell'arto, dolore, secrezioni
<b>Corretto deflusso del farmaco</b>	Ogni somministrazione	Malfunzionamento, occlusione
<b>Eventi avversi</b>	Continua	<i>Vedi paragrafi precedenti</i>
<b>Condizioni generali</b>	Ogni somministrazione o almeno settimanale	Stato generale del paziente, idratazione di cute e mucose ( <i>vedi NIRUDAK score</i> ), compliance all'OPAT, aspetti psicologici

Fig. 1 – NEWS-2 score <sup>70</sup>

parametri vitali	punteggio 3	punteggio 2	punteggio 1	punteggio 0	punteggio 1	punteggio 2	punteggio 3
<b>1</b> Frequenza respiratoria (per minuto)	≤ 8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥ 25
<b>2</b> Frequenza cardiaca (battiti per minuto)	≤ 40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥ 131
<b>3</b> Temperatura corporea (°C)	≤ 35		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥ 39.1	
<b>4</b> Pressione sistolica (mmHg)	≤ 90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥ 220
<b>5</b> Stato di coscienza				Cosciente			CVPU*
<b>6a</b> Saturazione di ossigeno (%)	≤ 91	92 - 93	94 - 95	≥ 96			
<b>6b</b> Saturazione di ossigeno (%) [se BPCO]	≤ 83	84 - 85	86 - 87	88 - 92 ≥ 93 in AA	93 - 94 in O <sub>2</sub>	95 - 96 in O <sub>2</sub>	≥ 97 in O <sub>2</sub>
In aria, ambiente o ossigeno-terapia?		O <sub>2</sub> **		AA			

(\*) Attribuire un punteggio pari a 3 a “Nuova comparsa di confusione/disorientamento/agitazione (C)” o a “Qualsiasi alterazione della coscienza (VPU)”.

C: Confusione, disorientamento e/o agitazione **di nuova insorgenza**, laddove in precedenza vi era uno stato mentale normale. Il paziente può rispondere alle domande in modo coerente, ma presenta confusione, disorientamento e/o agitazione. Quando non è chiaro se lo stato mentale alterato di un paziente sia “nuovo” o rappresenti il suo stato abituale, deve essere classificato come nuovo fino a quando non venga confermato il contrario.

VPU: tutte le condizioni che **non sono classificate come A** nel sistema AVPU (A-alert=cosciente; V-verbal=risponde a chiamata; P-pain=risponde al dolore; U-unresponsive=non risponde).

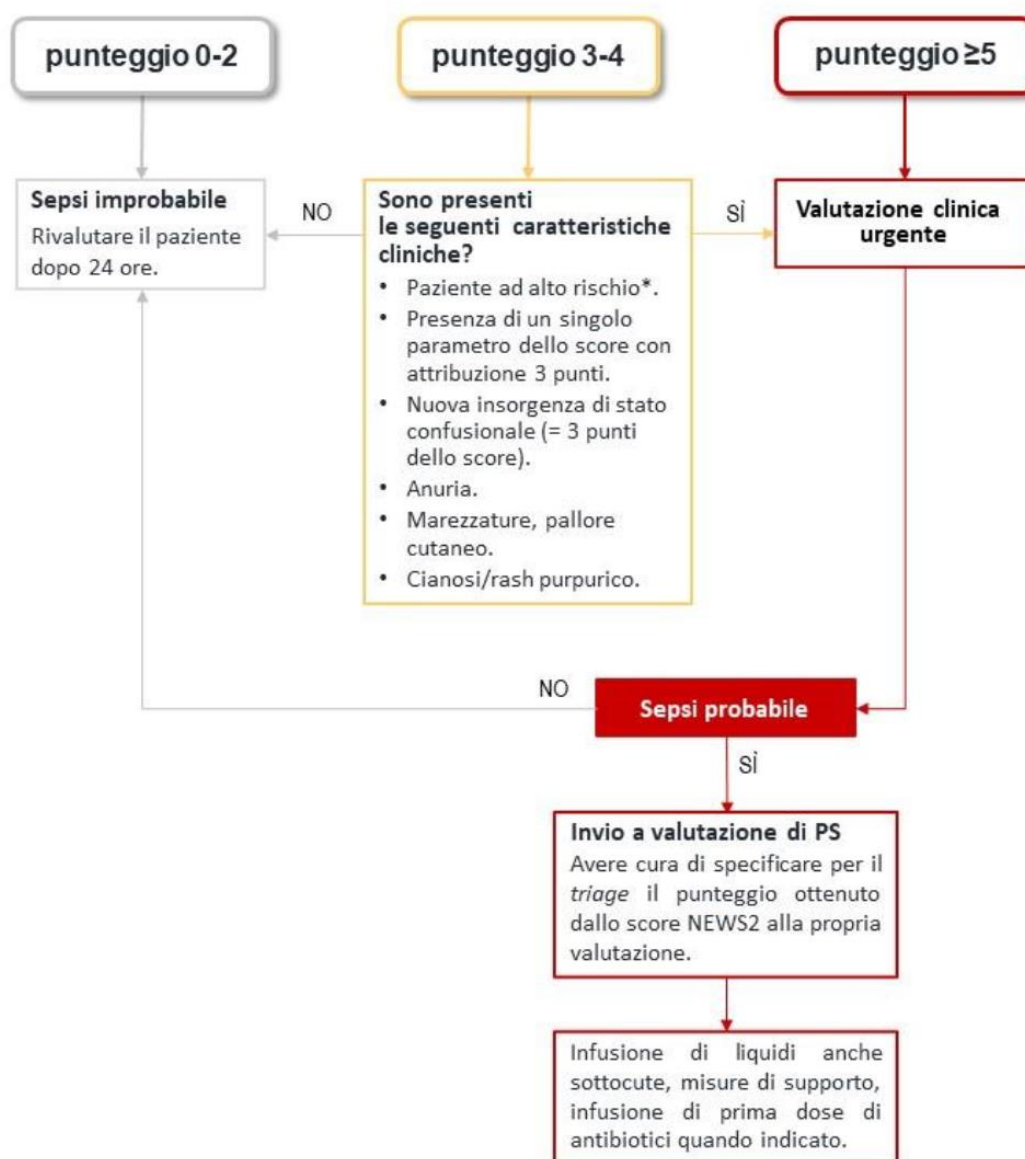
(\*\*) Attribuire un punteggio pari a 2 in caso di supplementazione di ossigeno fornito attraverso maschera o cannula nasale.

#### LEGENDA

AA: aria ambiente

O<sub>2</sub>: ossigeno-terapia

## Score NEWS2



### Red flags

- NEWS-2 maggiore o uguale a 5
- Febbre (TC >38°C) persistente
- Comparsa di rash, orticaria o segni di reazione allergica
- Nuovi sintomi neurologici (confusione mentale, deficit focali, clonie, ipovisus) o otovestibolari
- Segni di scompenso cardiaco (edemi declivi, dispnea, aritmie)
- Presenza di secrezioni purulente dal CV
- Anuria o altri segni di disidratazione grave (*vedi NIRUDAK score*)

## Altri score

Lo score di NIRUDAK, validato negli adulti con diarrea acuta, può essere uno strumento pratico e semplice per la valutazione dello stato di disidratazione del paziente anche in assenza di strumenti di monitoraggio avanzati. <sup>64-65</sup>

Fig. 2 - NIRUDAK score

<b>Plicatura cutanea</b>	Ritorno rapido = 0	Ritorno lento = 2	Ritorno molto lento = 4
<b>Aspetto degli occhi</b>	Normali = 0	Infossati = 2	–
<b>Profondità del respiro</b>	Normale = 0	Profondo = 2	–
<b>Escrezione di urina</b>	Normale = 0	Ridotta/scura = 1	Minima/assente = 2
<b>Polso radiale</b>	Forte = 0	Indebolito = 1	Assente = 4

Punteggio totale	Interpretazione
< 4	Nessuna disidratazione
4 - 6	Disidratazione moderata
> 6	Disidratazione grave

Tabella 3.

Classe di farmaci	Effetti collaterali clinico-laboratoristici dose-correlati	Esami bioumorali/indagini specifiche	Target PkPD		Tossicità da infusati e metaboliti
			C min (valle)	C max (picco)	
<b><u>Aminoglicosidi</u></b>					
<b>Amikacina</b>	Otovestibolotossicità Nefrotossicità	<ul style="list-style-type: none"> <li>Funzione renale bisettimanale;</li> <li>Se sintomi o fattori di rischio: prove vestibolari e audiometriche</li> </ul>	<3-5 mg/L <sup>1</sup> Idealmente non rilevabile	≥ 8-10 x MIC 30–40 mg/L <sup>1</sup>	Nessuna
<b>Gentamicina</b>			<0.5-1 mg/L <sup>1</sup>	≥ 8-10 x MIC 6-10 µg/mL <sup>1</sup>	
<b><u>Penicilline</u></b>					
<b>Penicillina G potassica, Ampicillina, oxacillina, piperacillina, piperacillina-tazobactam</b>	Leucotrombocitopenia (comune)  Nefrotossicità (oxacillina)	Emocromo con formula settimanale	100%T <sub>&gt;4xMIC</sub>		Nessuna
<b><u>Cefalosporine</u></b>					
<b>Cefazolina, ceftriaxone, Ceftolozano/tazobactam Ceftazidime avibactam</b>	Leucotrombocitopenia (comune)	Emocromo con formula settimanale	100%T <sub>&gt;4xMIC</sub>		

	Eosinofilia, pseudolitiassi biliare (ceftriaxone)	Monitoraggio clinico neurologico		
<b>ceftazidime</b>	Neurotossicità e addominalgia		100%T <sub>&gt;4xMIC</sub>	Pyridine
<b>cefepime</b>	Neurotossicità		100%T <sub>&gt;4xMIC</sub>	N-methyl Pyrrolidine
<b><u>Monobattami</u></b>				
<b>Aztreonam</b>	Epatotossicità	Emocromo con formula settimanale Monitoraggio clinico neurologico GOT/GPT, gamma-gt	100%T <sub>&gt;4xMIC</sub>	
<b><u>Carbapenemi</u></b>				
<b>Ertapenem</b>	Leucotrombocitopenia (comune) Neurotossicità	Emocromo con formula settimanale Monitoraggio clinico neurologico	100%T <sub>&gt;4xMIC</sub>	NA
<b><u>Altri</u></b>				
<b>Glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina) e glicopeptidi modificati (dalbavancina, oritavancina)</b>	<i>Red man syndrome</i> se infusione veloce Nefrotossicità		Vancomicina: C <sub>ss</sub> 20-25 mg/L (quando somministrata mediante infusione continua) Teicoplanina: C <sub>min</sub> 20-30 mg/L (infezioni non severe o in siti non profondi) C <sub>min</sub> 30-35 mg/L (infezioni profonde ad es. osteoarticolari) Dalbavancina: C <sub>min</sub> > 8.04 mg/L (infezioni stafilococciche)	NA
<b>Daptomicina</b>	Tossicità muscolo-scheletrica Polmonite eosinofila	CPK Monitoraggio clinico respiratorio e muscolare	C <sub>min</sub> < 24.3 mg/L C <sub>max</sub> 60-70 mg/L	NA
<b>Fosfomicina</b>	Leucopenia Alterazioni elettrolitiche	Emocromo con formula Na, K	AUC/MIC > 66.6 (infezioni stafilococciche) AUC/MIC > 83.3 (infezioni da Gram-negativi)	NA

## **Bibliografia cap. 7**

1. Docherty T, Schneider JJ, Cooper J. Clinic and Hospital-Based Home Care, Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) and the Evolving Clinical Responsibilities of the Pharmacist. *Pharmacy (Basel)*. 2020 Dec 7;8(4)
2. Sweeney E, Curtin N, deBarra E, et al. Irish national guidelines on the provision of outpatient parenteral antimicrobial therapy. Ireland 2019
3. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S, Snape S, Statham J, Wilson E, Gilchrist M, Seaton RA. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist*. 2019 Aug 26;1(2):dlz026. doi: 10.1093/jacamr/dlz026. PMID: 34222901; PMCID: PMC8209972.
4. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, Hersh AL, Gorski LA, Bosso JA, Rathore MH, Arrieta A, Petrak RM, Shah A, Brown RB, Knight SL, Umscheid CA. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 1;68(1):e1-e35. doi: 10.1093/cid/ciy745. PMID: 30423035.
5. Means L, Bleasdale S, Sikka M, Gross AE. Predictors of Hospital Readmission in Patients Receiving Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Pharmacotherapy*. 2016 Aug;36(8):934-9. doi: 10.1002/phar.1799. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27393717.
6. Ashraf H, Nadeem ZA, Rehman KA, Akhtar S, Ashfaq H, Khan MS, Butt M, Nagmeldin I, Fatima E, Waqas M, Saleh A, Jain H, Ahmed R. Safety and Efficacy of Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT) in Patients With Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cardiol*. 2025 May;48(5):e70147. doi: 10.1002/clc.70147. PMID: 40365768; PMCID: PMC12076119.
7. Huck D, Ginsberg JP, Gordon SM, Nowacki AS, Rehm SJ, Shrestha NK. Association of laboratory test result availability and rehospitalizations in an outpatient parenteral antimicrobial therapy programme. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jan;69(1):228-33. doi: 10.1093/jac/dkt303. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23887864.
8. Berrevoets MAH, Ten Oever J, Oerlemans AJM, Kullberg BJ, Hulscher ME, Schouten JA. Quality Indicators for Appropriate Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy in Adults: A Systematic Review and RAND-modified Delphi Procedure. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 3;70(6):1075-1082. doi: 10.1093/cid/ciz362. PMID: 31056690; PMCID: PMC7052541.
9. Douiyeb S, de la Court JR, Tuinte B, et al. Risk factors for readmission among patients receiving outpatient parenteral antimicrobial therapy: a retrospective cohort study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2022;44(2):557-563. doi:10.1007/s11096-022-01379-7. In questa coorte di 247 pazienti OPAT, la prescrizione di aminoglicosidi o vancomicina è risultata un fattore indipendente associato alla riospedalizzazione (aOR 2,05; IC 95% 1,30–3,25), insieme all'infezione di materiale protesico (aOR 2,92; IC 95% 1,11–7,65)
10. Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016 Jun;7(3):136-47. doi: 10.1177/2042018816638223. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27293542; PMCID: PMC4892398.
11. Le Maréchal M, Tebano G, Monnier AA, Adriaenssens N, Gyssens IC, Huttner B, et al. Quality indicators assessing antibiotic use in the outpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jun 1;73(suppl\_6):vi40-vi49.
12. Jones D, Dunn L, Watt I, Macleod U. *Safety netting for primary care: Evidence from a literature review*. *Br J Gen Pract*. 2019;69(678):e70-79. DOI:10.3399/bjgp18X700193
13. Keller, S. C., Cosgrove, S. E., Arbaje, A. I., Chang, R. H., Krosche, A., Williams, D., & Gurses, A. P. (2020). It's Complicated: Patient and Informal Caregiver Performance of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy-Related Tasks. *American Journal of Medical Quality*, 35(2), 133-146. <https://doi.org/10.1177/1062860619853345>
14. Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of

- Infectious Diseases Pharmacists. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. American Journal of Health-System Pharmacy : AJHP : Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2020;77(11):835-864. doi:10.1093/ajhp/zxaa036.
15. Bradley N, Lee Y, Sadeia M. Assessment of the Implementation of AUC Dosing and Monitoring Practices With Vancomycin at Hospitals Across the United States. *Journal of Pharmacy Practice*. 2021;35(6):864-869. doi:[10.1177/08971900211012395](https://doi.org/10.1177/08971900211012395)
  16. Should Therapeutic Monitoring of Vancomycin Based on Area under the Curve Become Standard Practice for Patients with Confirmed or Suspected Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection? *Can J Hosp Pharm*. 2020 May-Jun;73(3):232-237. Epub 2020 Jun 1. Erratum in: *Can J Hosp Pharm*. 2020 Fall;73(4):298. PMID: 32616951; PMCID: PMC7308155.
  17. Benefield RJ, McDonald J, Newman M, Tritle B, Certain LK. Patient safety outcomes for continuous infusion vancomycin as outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Pharmacotherapy*. 2023 Sep;43(9):894-903. doi: 10.1002/phar.2833. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37248438.
  18. Derijks-Engwegen JYMN, Jager NGL. Dosing and Exposure of Vancomycin With Continuous Infusion: A Retrospective Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2024 Sep;116(3):665-669. doi: 10.1002/cpt.3221. Epub 2024 Feb 26. PMID: 38409960.
  19. Teicoplanin and Therapeutic Drug Monitoring: An Update for Optimal Use in Different Patient Populations. Pea F. *Journal of Infection and Chemotherapy : Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2020;26(9):900-907. doi:10.1016/j.jiac.2020.06.006.
  20. Optimization of Teicoplanin Dosing Regimen in Adult Patients Using an Externally Evaluated Population Pharmacokinetic Model. Li X, Sun Q, Wang G, et al. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2025;:00007691-990000000-00359. doi:10.1097/FTD.0000000000001349.
  21. Evaluating the Optimal Dose of Teicoplanin With Therapeutic Drug Monitoring: Not Too High for Adverse Event, Not Too Low for Treatment Efficacy. Kim SH, Kang CI, Huh K, et al. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2019;38(11):2113-2120. doi:10.1007/s10096-019-03652-6.
  22. Karimzadeh I, Abdollahpour-Alitappeh M, Ghaffari S, Mahi-Birjand M, Barkhordari A, Alemzadeh E. Aminoglycosides: Single- or Multiple-daily Dosing? An Updated Qualitative Systematic Review of Randomized Trials on Toxicity and Efficacy. *Curr Mol Med*. 2024;24(11):1358-1373. doi: 10.2174/1566524023666230801160452. PMID: 37533241.
  23. Le TA, Hiba T, Chaudhari D, Preston AN, Palowsky ZR, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, Cornett EM, Kaye AD. Aminoglycoside-Related Nephrotoxicity and Ototoxicity in Clinical Practice: A Review of Pathophysiological Mechanism and Treatment Options. *Adv Ther*. 2023 Apr;40(4):1357-1365. doi: 10.1007/s12325-023-02436-x. Epub 2023 Feb 4. PMID: 36738370.
  24. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22890468.
  25. Bhavnani, S. M., Hammel, J. P., Onufrak, N. J., Pogue, J. M., Jones, R. N., Sader, H. S., Drusano, G. L., Bradley, J. S., Andes, D. R., Craig, W. A., & Ambrose, P. G. (2025). Evaluation of Aminoglycoside Dosing Regimens Adjusted for Renal Function and In Vitro Susceptibility Test Interpretive Criteria for Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open forum infectious diseases*, 12(12), ofaf426. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf426>
  26. <http://www.health.qld.gov.au/clinical-practice/guidelines-procedures/medicines/safety>
  27. Jenkins A, Thomson AH, Brown NM, Semple Y, Sluman C, MacGowan A, Lovering AM, Wiffen PJ; (BSAC Working Party on Therapeutic Drug Monitoring). Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct;71(10):2754-9. doi: 10.1093/jac/dkw250. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27494904.
  28. Dare RK, Tewell C, Harris B, Wright PW, Van Driest SL, Farber-Eger E, Nelson GE, Talbot TR. Effect of Statin Coadministration on the Risk of Daptomycin-Associated Myopathy. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 15;67(9):1356-1363. doi: 10.1093/cid/ciy287. PMID: 29668884; PMCID: PMC6186852.
  29. Stella Papadopoulos, Amanda M. Ball, Susanne E. Liewer, Craig A. Martin, P. Shane Winstead, Brian S. Murphy, Rhabdomyolysis during Therapy with Daptomycin, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 42, Issue 12, 15 June 2006, Pages e108–e110, <https://doi.org/10.1086/504379>
  30. Palms DL, Jacob JT. Close Patient Follow-up Among Patients Receiving Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 1;70(1):67-74. doi: 10.1093/cid/ciz150. PMID: 30810165.

31. Saini E, Ali M, Du P, Crook T, Zurlo J. Early Infectious Disease Outpatient Follow-up of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Patients Reduces 30-Day Readmission. *Clin Infect Dis*. 2019 Aug 16;69(5):865-868. doi: 10.1093/cid/ciz073. PMID: 30721936.
32. Tan SJ, Ingram PR, Rothnie AJ, Whitmore TJ, Robinson JO, Hatch JB, Italiano CM, Heath CH. Successful outpatient parenteral antibiotic therapy delivery via telemedicine. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Oct 1;72(10):2898-2901. doi: 10.1093/jac/dkx203. PMID: 29091189.
33. Seaton RA, Ritchie ND, Robb F, Stewart L, White B, Vallance C. From 'OPAT' to 'COpAT': implications of the OVIVA study for ambulatory management of bone and joint infection. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Aug 1;74(8):2119-2121. doi: 10.1093/jac/dkz122. PMID: 30989175.
34. Scarborough M, Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally M, Atkins B, Kümin M, Lipsky BA, Hughes H, Bose D, Warren S, Mack D, Folb J, Moore E, Jenkins N, Hopkins S, Seaton RA, Hemsley C, Sandoe J, Aggarwal I, Ellis S, Sutherland R, Geue C, McMeekin N, Scarborough C, Paul J, Cooke G, Bostock J, Khatamzas E, Wong N, Brent A, Lomas J, Matthews P, Wangrangsimakul T, Gundle R, Rogers M, Taylor A, Thwaites GE, Bejon P. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infections: the OVIVA non-inferiority RCT. *Health Technol Assess*. 2019 Aug;23(38):1-92. doi: 10.3310/hta23380. PMID: 31373271; PMCID: PMC6689819.
35. López-Cortés, L. E., Delgado-Valverde, M., Moreno-Mellado, E., Goikoetxea Aguirre, J., Guio Carrión, L., Blanco Vidal, M. J., López Soria, L. M., Pérez-Rodríguez, M. T., Martínez Lamas, L., Arnaiz de Las Revillas, F., Armiñanzas, C., Ruiz de Alegría-Puig, C., Jiménez Aguilar, P., Del Carmen Martínez-Rubio, M., Sáez-Bejar, C., de Las Cuevas, C., Martín-Aspas, A., Galán, F., Yuste, J. R., Leiva-León, J., ... SIMPLIFY study group (2024). Efficacy and safety of a structured de-escalation from antipseudomonal  $\beta$ -lactams in bloodstream infections due to Enterobacterales (SIMPLIFY): an open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 24(4), 375–385. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00686-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00686-2)
36. Iversen, K., Ihlemann, N., Gill, S. U., Madsen, T., Elming, H., Jensen, K. T., Bruun, N. E., Høfsten, D. E., Fursted, K., Christensen, J. J., Schultz, M., Klein, C. F., Fosbøll, E. L., Rosenvinge, F., Schønheyder, H. C., Køber, L., Torp-Pedersen, C., Helweg-Larsen, J., Tønder, N., Moser, C., ... Bundgaard, H. (2019). Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *The New England journal of medicine*, 380(5), 415–424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808312>
37. <https://www.rightdecisions.scot.nhs.uk/nhs-dumfries-galloway-antimicrobial-handbook/hospital-adults/iv-to-oral-antibiotic-switch-therapy-ivost-guideline-adults/>
38. Gilchrist M, Barr D, Drummond F, Muir A, Williams J, Scriven J, Snape S, Hemsley C, Durojaiye CO, Patel S, Andrew Seaton R. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in the UK: findings from the BSAC National Outcomes Registry (2015-19). *J Antimicrob Chemother*. 2022 Apr 27;77(5):1481-1490. doi: 10.1093/jac/dkac047. PMID: 35187565.
39. Quintens C, Steffens E, Jacobs K, Schuermans A, Van Eldere J, Lagrou K, De Munter P, Derdelinckx I, Peetermans WE, Spriet I. Efficacy and safety of a Belgian tertiary care outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) program. *Infection*. 2020 Jun;48(3):357-366. doi: 10.1007/s15010-020-01398-4. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060859).
40. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy*. 2010 Jan;30(1):57-69. doi: 10.1592/phco.30.1.57. PMID: 20030474.
41. Vodovar D, LeBeller C, Mégarbane B, Lillo-Le-Louet A, Hanslik T. Drug Fever: a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database. *Drug Saf*. 2012 Sep 1;35(9):759-67. doi: 10.2165/11630640-000000000-00000. PMID: 22830618.
42. Zhu LJ, Liu AY, Wong PH, Arroyo AC. Road Less Traveled: Drug Hypersensitivity to Fluoroquinolones, Vancomycin, Tetracyclines, and Macrolides. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Jun;62(3):505-518. doi: 10.1007/s12016-021-08919-5. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35092578; PMCID: PMC9167562.
43. Del Pozzo-Magaña BR, Liy-Wong C. Drugs and the skin: A concise review of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Aug;90(8):1838-1855. doi: 10.1111/bcp.15490. Epub 2022 Aug 29. PMID: 35974692.
44. Kroshinsky D, Cardones ARG, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *N Engl J Med*. 2024 Dec 12;391(23):2242-2254. doi: 10.1056/NEJMra2204547. PMID: 39665653.
45. Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe Drug Hypersensitivity Reactions: Clinical Pattern, Diagnosis, Etiology and Therapeutic Options. *Curr Pharm Des*. 2016;22(45):6852-6861. doi: 10.2174/1381612822666160928125152. PMID: 27779083.
46. Urakami T, Matono T. Management of antibiotic adverse events. *J Infect Chemother*. 2025 Jul;31(7):102735. doi: 10.1016/j.jiac.2025.102735. Epub 2025 May 19. PMID: 40398619
47. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Jan;27(1):31-37. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.001. PMID: 32146999.

48. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Jan;27(1):31-37. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.001. PMID: 32146999.
49. UDCA for Drug-Induced Liver Disease: Clinical and Pathophysiological Basis. Bessone F, Hillotte GL, Ahumada N, et al. *Seminars in Liver Disease.* 2024;44(1):1-22. doi:10.1055/s-0044-1779520.
50. Role of Ursodeoxycholic Acid in Treating and Preventing Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. Robles-Díaz M, Nezić L, Vujic-Aleksic V, Björnsson ES. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12:744488. doi:10.3389/fphar.2021.744488.].
51. Garreau, R., Pham, T. T., Bourguignon, L., Millet, A., Parant, F., Bussy, D., Desevre, M., Franchi, V., Ferry, T., & Goutelle, S. (2023). Daptomycin Exposure as a Risk Factor for Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia and Muscular Toxicity. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 77(10), 1372–1380. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad386>
52. Fernandes P, Milliren C, Mahoney-West HM, Schwartz L, Lachenauer CS, Nakamura MM. Safety of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Feb;37(2):157-163. doi: 10.1097/INF.0000000000001716. PMID: 28763427.
53. Maher TM. Interstitial Lung Disease: A Review. *JAMA.* 2024 May 21;331(19):1655-1665. doi: 10.1001/jama.2024.3669. PMID: 38648021.
54. Gidari A, Pallotto C, Francisci D. Daptomycin eosinophilic pneumonia, a systematic review of the literature and case series. *Infection.* 2024 Dec;52(6):2145-2168. doi: 10.1007/s15010-024-02349-z. Epub 2024 Jul 19. PMID: 39028390; PMCID: PMC11621199.
55. Teng C, Baus C, Wilson JP, Frei CR. Rhabdomyolysis Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Int J Med Sci.* 2019 Oct 15;16(11):1504-1509. doi: 10.7150/ijms.38605. PMID: 31673242; PMCID: PMC6818202.
56. Dare RK, Tewell C, Harris B, Wright PW, Van Driest SL, Farber-Eger E, Nelson GE, Talbot TR. Effect of Statin Coadministration on the Risk of Daptomycin-Associated Myopathy. *Clin Infect Dis.* 2018 Oct 15;67(9):1356-1363. doi: 10.1093/cid/ciy287. PMID: 29668884; PMCID: PMC6186852.
57. Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE, Martin CA, Winstead PS, Murphy BS. Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Clin Infect Dis.* 2006 Jun 15;42(12):e108-10. doi: 10.1086/504379. Epub 2006 May 10. PMID: 16705566.
58. Maan G, Keitoku K, Kimura N, Sawada H, Pham A, Yeo J, Hagiya H, Nishimura Y. Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Oct 28;77(11):2908-2921. doi: 10.1093/jac/dkac271. PMID: 35971666.
59. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, Gonzalez Castro LN, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology.* 2016 Mar 8;86(10):963-71. doi: 10.1212/WNL.0000000000002455. Epub 2016 Feb 17. Erratum in: *Neurology.* 2016 May 31;86(22):2116. doi: 10.1212/WNL.0000000000002754. PMID: 26888997.
60. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Sep;72(3):381-93. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x. PMID: 21501212; PMCID: PMC3175508.
61. Owens RC Jr, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis.* 2006 Dec 15;43(12):1603-11. doi: 10.1086/508873. Epub 2006 Nov 8. PMID: 17109296.
62. Teng C, Walter EA, Gaspar DKS, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* 2019 Jun 10;16(7):1018-1022. doi: 10.7150/ijms.34141. PMID: 31341415; PMCID: PMC6643131.
63. Iannini PB. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opin Drug Saf.* 2002 Jul;1(2):121-8. doi: 10.1517/14740338.1.2.121. PMID: 12904146.
64. Loo AS, Gerzenshtein L, Ison MG. Antimicrobial drug-induced thrombocytopenia: a review of the literature. *Semin Thromb Hemost.* 2012 Nov;38(8):818-29. doi: 10.1055/s-0032-1328882. Epub 2012 Oct 18. PMID: 23081819.
65. Rout, P., Reynolds, S. B., & Zito, P. M. (2024, June 7). Neutropenia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507702/>
66. Holz JM, Chevtchenko AV, Aitullina A. Acute antibiotically induced neutropenia: A systematic review of case reports. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 May;88(5):1978-1984. doi: 10.1111/bcp.15170. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34897762.
67. Lam PW, Leis JA, Daneman N. Antibiotic-Induced Neutropenia in Patients Receiving Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy: a Retrospective Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023 Mar 16;67(3):e0159622. doi: 10.1128/aac.01596-22. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36853004; PMCID: PMC10019188.

68. LG IDSA/SHEA 2021; Bishop EJ, Tiruvoipati R. Management of *Clostridioides difficile* infection in adults and challenges in clinical practice: review and comparison of current IDSA/SHEA, ESCMID and ASID guidelines. *J Antimicrob Chemother.* 2023; 78: 21-30)
69. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR et al. ACG clinical Guidelines: prevention, diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116(6): 1124-47;
70. Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FM, et al. Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *PLoS One.* 2015; 10: e0117195; Croback MJT, Vernon JJ, Loo VG et al. Understanding *Clostridium difficile* colonization. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 18: e00021-17
71. Riccalton V, Threlfall L, Ananthakrishnan A, Cong C, Milne-Ives M, Le Roux P, Plummer C, Meinert E. Modifications to the National Early Warning Score 2: a Scoping Review. *BMC Med.* 2025 Mar 11;23(1):154. doi: 10.1186/s12916-025-03943-0. PMID: 40069742; PMCID: PMC11899892.
72. Barry MA, Qu K, Gainey M, Schmid CH, Garbern SC, Nasrin S, Alam NH, Lee JA, Nelson EJ, Rosen R, Levine AC. Derivation and Internal Validation of a Score to Predict Dehydration Severity in Patients over 5 Years with Acute Diarrhea. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Aug 16;105(5):1368-1375. doi: 10.4269/ajtmh.21-0143. PMID: 34398821; PMCID: PMC8592223.
73. Levine AC, Gainey M, Qu K, Nasrin S, Sharif MB, Noor SS, Barry MA, Garbern SC, Schmid CH, Rosen RK, Nelson EJ, Alam NH. A comparison of the NIRUDAK models and WHO algorithm for dehydration assessment in older children and adults with acute diarrhoea: a prospective, observational study. *Lancet Glob Health.* 2023 Nov;11(11):e1725-e1733. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00403-5. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37776870; PMCID: PMC10593153.

## 8. Valutazione Outcomes e governo clinico OPAT

*Buone pratiche assistenziali.*

- *Un programma OPAT prevede il monitoraggio degli outcomes relativi al piano terapeutico (indicatori di processo) e al paziente (outcomes clinici)*
- *I programmi OPAT raccolgono i dati relativi a ciascun episodio a supporto del miglioramento del servizio e della rendicontazione a livello aziendale oltre che, in forma aggregata, a livello nazionale per una valutazione della sicurezza e dell'efficacia clinica*

### 8.1 Indicatori di esito in un programma OPAT

Parte integrante del programma OPAT prevede anche la raccolta sistematica dei dati relativi agli esiti (outcomes) attraverso registri dedicati. Risulta infatti fondamentale misurarne l'efficacia clinica e microbiologica, nonché la sicurezza e il valore aggiunto in termini di vantaggi economici. Altri aspetti importanti da considerare includono il miglioramento della qualità della vita del paziente, il suo grado di soddisfazione e la riduzione dei rischi associati all'ospedalizzazione.

La misurazione di tali outcomes consente un monitoraggio costante delle prestazioni del programma e rappresenta uno strumento fondamentale per il continuo aggiornamento e miglioramento del servizio, garantendo una maggiore efficacia, sicurezza e appropriatezza dell'intervento nel tempo.

È importante che ciascun centro in cui viene erogata OPAT si occupi di raccogliere in maniera sistematica i dati relativi a ciascun episodio, comprendendo sia le caratteristiche cliniche, sia informazioni aggiuntive a supporto dello sviluppo e del monitoraggio del servizio a livello locale.

Nelle linee guida IDSA del 2018<sup>1</sup> gli outcomes utilizzati per valutare l'OPAT includevano principalmente i tassi di riospedalizzazione e di accesso in pronto soccorso durante il trattamento, gli eventi avversi da farmaci e le complicanze correlate ai dispositivi vascolari.

Le linee guida britanniche (UK/BSAC)<sup>2</sup> hanno rielaborato questi indicatori con un approccio differente. Un elemento distintivo del modello inglese è la necessità di definire preliminarmente l'obiettivo del trattamento, stabilito sul paziente, prima di procedere alla valutazione degli esiti. Gli obiettivi descritti in tabella 1 vengono suddivisi in tre categorie: **guarigione**, intesa come completamento della terapia antimicrobica senza necessità di ulteriori trattamenti a lungo termine; **miglioramento**, che corrisponde al completamento della terapia come parte di un percorso integrato, eventualmente comprendente interventi chirurgici o di radiologia interventistica per il controllo della fonte, trattamenti soppressivi prolungati o la presenza di materiale protesico infetto non bonificabile; e infine **palliazione**, finalizzata al miglioramento della qualità della vita in pazienti con comorbidità severe e ridotta aspettativa di vita. Solo successivamente, una volta definito l'obiettivo del percorso terapeutico, vengono valutati gli outcomes della terapia, che sono relativi all'intento iniziale e non assoluti (Vd Tabella 2).

Su queste basi, nel Regno Unito è stato istituito dalla British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) il National Outcomes Registry System (NORS), un registro nazionale che raccoglie in maniera sistematica i dati relativi agli episodi di OPAT. Il NORS documenta per ciascun trattamento la diagnosi, la molecola antimicrobica utilizzata, la durata della terapia, le complicanze correlate ai dispositivi vascolari, gli eventi avversi farmacologici, gli esiti clinici e le ragioni di eventuali fallimenti o interruzioni della terapia. Questo sistema consente di standardizzare la raccolta dei dati, facilitare il benchmarking a livello nazionale e individuare aree di miglioramento per la qualità e la sicurezza del servizio.

I dati provenienti da questo registro, pubblicati nel 2022 e relativi al periodo 2015-2019, per un totale di 27.841 episodi di OPAT in 57 centri, mostrano come la percentuale di successo complessivo o parziale (intesto

come raggiungimento dell'obiettivo prefissato, con e senza complicanze) della terapia OPAT ha raggiunto il 90,7%.<sup>3</sup>

In accordo con le raccomandazioni britanniche e sulla base dei dati raccolti dai centri OPAT nel Regno Unito, si propone di adottare la medesima classificazione. È auspicabile che ciascun centro OPAT, prima dell'avvio della terapia e in occasione di eventuali modifiche del percorso, definisca in maniera esplicita l'obiettivo del trattamento. Al termine del ciclo programmato, in sede di valutazione conclusiva, l'episodio terapeutico dovrà quindi essere ricondotto a una delle cinque categorie di outcome previste.<sup>2-3,6</sup>

Tabella 1. Obiettivo dell'OPAT, adattato da Chapman et al<sup>2</sup>

Intento terapeutico	Descrizione
<b>Guarigione</b>	Completare un ciclo concordato di OPAT con terapia endovenosa e/o orale complessa (cOPAT), senza necessità di terapia antimicrobica a lungo termine.
<b>Miglioramento</b>	Completare un ciclo concordato di OPAT con terapia endovenosa e/o orale complessa: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Come parte di un percorso che comprende anche chirurgia, con già programmato l'intervento chirurgico;</li> <li>- con necessità di terapia antimicrobica orale a lungo termine o soppressiva;</li> <li>- in presenza di materiale protesico potenzialmente infetto.</li> </ul>
<b>Palliazione</b>	Intraprendere un ciclo di OPAT con terapia endovenosa e/o orale complessa, laddove siano concordati limiti terapeutici per comorbidità e il decesso sia l'esito probabile.

Tabella 2. Esito finale del ciclo di terapia OPAT, adattato da Chapman et al<sup>2</sup>

Outcome OPAT	Descrizione
<b>Obiettivo raggiunto senza complicazioni</b>	Completamento della terapia OPAT come da obiettivo in assenza di: cambio non pianificato della molecola antibiotica; eventi avversi; riospedalizzazione pianificata o non pianificata correlata all'episodio OPAT; riospedalizzazione maggiore di 24h per eventi non correlati all'episodio OPAT.
<b>Obiettivo raggiunto con complicazioni</b>	Completamento della terapia OPAT come da obiettivo, ma con: cambi non pianificati dell'antimicrobico; qualsiasi evento avverso, incluse riospedalizzazioni inferiori alle 24h correlate all'OPAT.
<b>Obiettivo non raggiunto</b>	Mancato completamento della terapia OPAT programmata per: peggioramento dell'infezione con necessità di riospedalizzazione; riospedalizzazione ≥24h per eventi correlati all'OPAT (inclusi eventi avversi); interruzione per cause diverse da riospedalizzazione non correlata.
<b>Esito indeterminato</b>	riospedalizzazione maggiore di 24h per eventi non correlati all'episodio OPAT.
<b>Decesso</b>	Morte per qualsiasi causa.

## 8.2 Registro locale e nazionale

Il team OPAT effettua revisioni multidisciplinari frequenti dei pazienti in OPAT e una revisione più dettagliata per ogni paziente che presenti un esito negativo del percorso OPAT. È opportuno segnalare eventuali infezioni correlate all'assistenza insorte durante l'OPAT secondo le procedure di governance locale. A livello locale, il team OPAT deve predisporre, sulla propria casistica, un dataset mirato che consenta, dal punto di vista assistenziale, l'avvio di un ciclo di audit per migliorare l'erogazione clinica e la qualità delle cure; dal punto di vista del governo clinico, la rendicontazione organizzativa e gestionale del servizio; e, a livello nazionale, l'istituzione di un registro degli esiti da confrontare con quelli di altri servizi OPAT locali, favorendo così l'apprendimento reciproco tra pari. Il registro nazionale deve essere conforme al GDPR (Reg. UE 2016/679) e alla relativa normativa italiana, in particolare per quanto riguarda la minimizzazione dei dati raccolti e la loro anonimizzazione. La piattaforma software Research Electronic Data Capture (REDCap) è uno strumento web-based flessibile e sicuro per la raccolta e la gestione dei dati in ambito clinico-scientifico, conforme alle normative sulla protezione dei dati e ampiamente utilizzato a livello internazionale.

Ai fini di un ciclo continuo di audit clinico, la raccolta dei dati a livello locale dovrebbe comprendere:

- caratteristiche demografiche dei pazienti (sesso ed età);
- antimicrobico prescritto (principio attivo utilizzato);
- tipologia e localizzazione dell'infezione (es. sistema nervoso centrale, apparato respiratorio, vie urinarie, addome, cute e tessuti molli);
- durata complessiva della terapia e numero di giornate in OPAT;
- modalità di somministrazione (endovenosa intermittente o continua);
- tipologia di accesso venoso e dispositivo infusoriale impiegato;
- esiti clinici, secondo la classificazione riportata nella Tabella 8.1.

### **Bibliografia cap. 8**

1. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, Hersh AL, Gorski LA, Bosso JA, Rathore MH, Arrieta A, Petrak RM, Shah A, Brown RB, Knight SL, Umscheid CA. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 1;68(1):e1-e35. doi: 10.1093/cid/ciy745. PMID: 30423035.
2. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S, Snape S, Statham J, Wilson E, Gilchrist M, Seaton RA. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist*. 2019 Aug 26;1(2):dlz026. doi: 10.1093/jacamr/dlz026. PMID: 34222901; PMCID: PMC8209972.
3. Gilchrist M, Barr D, Drummond F, Muir A, Williams J, Scriven J, Snape S, Hemsley C, Durojaiye CO, Patel S, Andrew Seaton R. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in the UK: findings from the BSAC National Outcomes Registry (2015-19). *J Antimicrob Chemother*. 2022 Apr 27;77(5):1481-1490. doi: 10.1093/jac/dkac047. PMID: 35187565.
4. Berrevoets MAH, Ten Oever J, Oerlemans AJM, Kullberg BJ, Hulscher ME, Schouten JA. Quality Indicators for Appropriate Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy in Adults: A Systematic Review and RAND-modified Delphi Procedure. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 3;70(6):1075-1082. doi: 10.1093/cid/ciz362. PMID: 31056690; PMCID: PMC7052541.
5. Wolie ZT, Roberts JA, Gilchrist M, McCarthy K, Sime FB. Current practices and challenges of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a narrative review. *J Antimicrob Chemother*. 2024 Sep 3;79(9):2083-2102. doi: 10.1093/jac/dkae177. PMID: 38842523; PMCID: PMC11368434.
6. Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship: challenges and checklists. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Apr;70(4):965-70. doi: 10.1093/jac/dku517. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25538169.

## ALLEGATI

- 1- NORMATIVA DI INDIRIZZO REGIONALI PER L'IMPIEGO DEI MEDICINALI NELLA CONTINUITÀ OSPEDALE TERRITORIO E SOMMINISTRAZIONE FARMACI H-OSP IN ASSISTENZA RESIDENZIALE E DOMICILIARE
- 2- MODELLO ISTRUZIONE OPERATIVA
- 3- MODELLO PIANO TERAPEUTICO
- 4- TABELLA STABILITA' FARMACI IN OPAT
- 5- MODELLO OPUSCOLO INFORMATIVO PER IL PAZIENTE ED I CARE GIVER
- 6- MODELLO COMUNICAZIONE MMG/PLS
- 7- MODELLO CONSENSO INFORMATO

## ALLEGATO 1 NORMATIVA DI INDIRIZZO REGIONALI PER L'IMPIEGO DEI MEDICINALI NELLA CONTINUITÀ OSPEDALE TERRITORIO E SOMMINISTRAZIONE FARMACI H-OSP IN ASSISTENZA RESIDENZIALE E DOMICILIARE”

La somministrazione dei farmaci classificati come H-OSP (Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile) è regolata da un complesso di norme che si sviluppano su diversi livelli, dalla normativa europea al dettaglio delle delibere regionali, per garantire la sicurezza, l'appropriatezza terapeutica e la continuità assistenziale tra ospedale e territorio.

Di seguito si presenta un riepilogo normativo gerarchico, con particolare evidenza per l'utilizzo degli antibiotici in questo contesto.

### 1. Livello Europeo

La normativa europea stabilisce il quadro generale per l'autorizzazione e la classificazione dei medicinali.

- Direttiva 2001/83/CE: Istituisce il codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. Definisce cosa si intende per medicinale e stabilisce l'obbligo di ottenere un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) per poter commercializzare un farmaco in uno Stato Membro.
- Regolamento (CE) N. 1394/2007: Si occupa dei medicinali per terapie avanzate, modificando la precedente Direttiva 2001/83/CE.

### 2. Livello Nazionale

La normativa italiana recepisce le direttive europee e stabilisce le classi di rimborsabilità e i regimi di fornitura, introducendo la classificazione specifica H-OSP.

- D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219 (Attuazione della Direttiva 2001/83/CE): Costituisce il Testo Unico in materia di medicinali per uso umano.

La Classificazione H e H-OSP:

o La classificazione dei farmaci in Fascia A (rimborsabili), C (a totale carico del cittadino) e H (ospedalieri) è stata introdotta da normative precedenti (D.L. n° 539/1992 e L. n° 537/1993).

o L'Art. 92 del D.Lgs. n. 219/2006 stabilisce che i medicinali utilizzabili esclusivamente in ambito ospedaliero (H-OSP) sono quelli che, per caratteristiche farmacologiche, innovatività, modalità di somministrazione o motivi di tutela della salute pubblica, possono essere utilizzati in condizioni di sufficiente sicurezza solo nelle strutture ospedaliere o ad esse assimilabili.

o I farmaci di classe H, compresi gli H-OSP, sono a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) solo se dispensati direttamente dalle farmacie ospedaliere o distrettuali delle ASL.

La Continuità Ospedale-Territorio (Home Care):

o Il DPCM 12 gennaio 2017 (Definizione e aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza - LEA) e la Legge n. 537/1993 stabiliscono l'obbligo per le Regioni di assicurare l'erogazione diretta, da parte delle Aziende Sanitarie, dei medicinali necessari al trattamento dei pazienti in assistenza domiciliare (ADI), residenziale e semiresidenziale.

o Questa previsione normativa consente la somministrazione dei farmaci H-OSP al di fuori dell'ospedale (a domicilio, in RSA, o in Hospice), a condizione che avvenga nel quadro di un Piano di Cura

(PdC/PAI) elaborato dal medico specialista di riferimento, garantendo la necessaria sicurezza e monitoraggio.

### 3. Delibere Regionali

Le Regioni, nell'ambito della loro autonomia e in attuazione dei LEA e delle previsioni nazionali (come il DM 77/2022 sull'assistenza territoriale), definiscono le modalità operative, la modulistica e le procedure per la somministrazione dei farmaci H-OSP a livello territoriale.

- Veneto - DGR n. 2051 del 30 dicembre 2024: Approvazione delle "Linee di indirizzo regionali per l'impiego dei medicinali nella continuità ospedale territorio e somministrazione farmaci H-OSP in assistenza residenziale e domiciliare". Prevede l'utilizzo di una specifica "SCHEDA PER LA PRESCRIZIONE A DOMICILIO DI FARMACI AD USO ESCLUSIVO OSPEDALIERO (H-OSP)" e definisce il ruolo del medico prescrittore (specialista) e della Farmacia Ospedaliera per l'erogazione extra-ospedaliera.
- Provincia Autonoma di Trento (Esempio): Un atto del 2013 ha semplificato la prescrizione di farmaci H-OSP per i pazienti in assistenza domiciliare integrata (ADI) o in RSA, definendo i casi urgenti in cui le RSA possono utilizzare tali farmaci senza la prescrizione delle Unità operative (purché il farmaco sia H-OSP solo per quella via di somministrazione e non richieda particolari precauzioni).
- Altri Esempi Regionali (Contesto Cure Domiciliari): Anche se non esplicitamente focalizzati solo sugli H-OSP, le delibere in materia di Cure Domiciliari e assistenza territoriale, come la DGR Piemonte n. 12-7386/2023, la DGR Lombardia n. XII/4891/2025, la DGR FVG n. 664/2025 e la DGR Emilia-Romagna n. 1561/2018, forniscono il quadro organizzativo e tariffario per l'erogazione dell'assistenza che include la somministrazione di farmaci complessi in setting extra-ospedalieri.

### 4. Aspetti Normativi Inerenti l'Utilizzo di Antibiotici (H-OSP)

L'utilizzo degli antibiotici classificati come H-OSP è un aspetto critico, regolamentato con procedure specifiche per contrastare l'antibiotico-resistenza e garantire la sicurezza della somministrazione in contesti esterni all'ospedale.

- AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco): Esistono provvedimenti specifici che modificano il regime di fornitura di alcuni medicinali contenenti antibiotici o antimicotici, classificandoli come H-OSP per un uso più controllato e appropriato.
- Normativa Regionale Specifica (Esempio Veneto): Il Decreto n. 175 del 20 dicembre 2022 della Regione Veneto ha approvato una "Procedura per l'impiego di farmaci antibiotici classificati H-OSP" presso i Centri di Servizio. Questa procedura è particolarmente rilevante e stabilisce:
  - o La necessità di una consulenza infettivologica per una richiesta motivata per singolo paziente.
  - o L'obbligo per il medico ospedaliero specialista (infettivologo o altro specialista con consulenza) di somministrare le prime dosi del farmaco H-OSP in ambiente ospedaliero, con l'obiettivo cruciale di escludere il rischio di reazioni di ipersensibilità.
  - o La prescrizione extra-ospedaliera deve avvenire tramite un modulo specifico, la "Scheda per la prescrizione di farmaci antibiotici ad uso ospedaliero (H) da somministrare presso i Centri di Servizio".

Queste misure regionali specifiche per gli antibiotici H-OSP riflettono la necessità di un rigoroso controllo clinico e infettivologico per la gestione di terapie ad alto rischio e per la tutela della salute pubblica, in linea con le strategie di antimicrobial stewardship.

**Tabella 1 Riferimenti normativi regionali**

<b>Regione</b>	<b>Delibera</b>	<b>Data e numero introduzione</b>
Abruzzo	Preso d'atto ed approvazione delle linee di indirizzo delle cure domiciliari della regione Abruzzo con contestuale integrazione del manuale di accreditamento ex d.g.r.	Deliberazione di Giunta Regionale 30.12.2024, n. 953
Basilicata	Linee di indirizzo regionali per la continuità terapeutica Ospedale-Territorio.	Deliberazione di Giunta Regionale 28.11.2024, n. 704
Calabria	Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)-Missione6 Componente 1 - Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale - Investimento 1.2 Casa come primo luogo di cura e telemedicina - Sub-Investimento 1.2.1 Casa come primo luogo di cura (ADI) "Approvazione del Piano Operativo Regionale - PNRR.	Decreto del Commissario ad Acta 31.05.2023, n. 140
Campania	Procedura per il rafforzamento del sistema di erogazione delle "Cure domiciliari" in applicazione alle attività previste dal Piano nazionale di ripresa e resilienza recepite dal d.m.77/2022. Approvazione indicazioni fase contrattuale erogatori e tariffe	Deliberazione di Giunta Regionale 13.03.2025, n. 99
Emilia Romagna	Sistema tariffario per le cure domiciliari in Emilia-Romagna.	Deliberazione di Giunta Regionale 24.09.2018, n. 1561
Friuli Venezia Giulia	Dm 77/2022. Linee di indirizzo regionali per l'attivazione e il funzionamento delle case della comunità e delle centrali operative territoriali (COT). Approvazione.	Deliberazione di Giunta Regionale 23.05.2025, n. 664
Lazio	Approvazione dello schema di Accordo/Contratto Quadro ex art. 8-quinquies D. Lgs. n. 502/1992 e s.m.i. per le prestazioni di Assistenza Domiciliare Integrata (ADI)	Deliberazione di Giunta Regionale 14.03.2024, n. 155
Liguria	Definizione delle tariffe per le attività di Cure Domiciliari	Deliberazione della Giunta regionale 17.03.2020, n. 227
Lombardia	Determinazioni in merito alla continuità degli interventi previsti dalla dgr 717/2023 "determinazioni in ordine alla regolamentazione delle azioni definite a livello regionale per il concorso all'attuazione dell'obiettivo di investimento previsto dal PNRR alla missione 6 componente 1 - sub-investimento m6c1 1.2.1: "casa come primo luogo di cura (adi)" Attraverso l'erogazione diretta di cure domiciliari nell'ambito delle cdc delle ASST e attraverso il progetto di sorveglianza domiciliare attivato nell'ambito del modello organizzativo individuato in allineamento al dm 77 e fondato sul raccordo tra cdc, attraverso ifec e uca e gli ambulatori dei mmg operanti, anche attraverso il proprio personale di studio"	Deliberazione di Giunta Regionale 01.08.2025, n. XII/4891
Marche	Linee di indirizzo regionali per la continuità terapeutica ospedale-territorio nella Regione Marche. Modello operativo per la prescrizione, erogazione, somministrazione di farmaci a domicilio e in strutture residenziali extraospedaliere.  Tariffe relative alle cure domiciliari per la Regione Marche. Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) e Cure Domiciliari prestazionali.	Deliberazione di Giunta Regionale 30.09.2023, n. 1402  Deliberazione di Giunta Regionale 30.09.2024, n. 1448
Molise	PROGETTO SPERIMENTAZIONE CASE DI COMUNITÀ NEL TERRITORIO DELLA REGIONE MOLISE AI SENSI DEL DM 77/2022 E DEL PNRR – MISSIONE 6 SALUTE. PROVVEDIMENTI.	Decreto del Commissario ad Acta 30.04.2025, n. 86

Piemonte	Cure domiciliari erogate dalle strutture pubbliche e private accreditate: revoca parziale dei provvedimenti regionali in materia; definizione delle prestazioni, dei livelli di intensità assistenziale e delle relative tariffe.	Deliberazione di Giunta Regionale 03.08.2023, n. 12-7386
Puglia	Misure per il contenimento della spesa per l'assistenza farmaceutica convenzionata in attuazione delle disposizioni di cui alla D.G.R. n. 412/2023 alla D.G.R.511/2023. Distribuzione diretta ADI/RSA/RSSA e Primo Ciclo Terapeutico.	Deliberazione di Giunta Regionale 31.07.2023, n. 1109
Sicilia	PNRR - Approvazione Piano Operativo Regionale "Missione 6 Salute Componente 1 Investimento 1.2: Casa come primo luogo di cura e telemedicina Sub-investimento 1.2.1 – Assistenza Domiciliare"	Decreto Assessorile 15.05.2023
Toscana	PNRR Missione 6 C1 Investimento 1.2 – Casa come primo luogo di cura e telemedicina – Subinvestimento 1.2.1 Assistenza domiciliare: assegnazione e ripartizione alle Aziende USL dell'erisorse finalizzate all'attuazione dell'intervento	Deliberazione della Giunta regionale 22.04.2024, n. 493
Toscana	PNRR Missione 6 C1 Investimento 1.2 – Casa come primo luogo di cura e telemedicina – Subinvestimento 1.2.1 Assistenza domiciliare: assegnazione e ripartizione alle Aziende USL dell'erisorse finalizzate all'attuazione dell'intervento	Deliberazione della Giunta regionale 22.04.2024, n. 493
Veneto	Approvazione del documento "Procedure operative e indicatori per la valutazione dei percorsi di Cure Domiciliari: Assistenza Domiciliare Integrata e Cure Palliative domiciliari in età adulta e pediatrica" nell'ambito delle linee di indirizzo definite dalla DGR n.277 del 21 marzo 2024.	Decreto Dirigenziale 31.03.2025, n. 50

## ALLEGATO 2 MODELLO ISTRUZIONE OPERATIVA

Questa istruzione operativa deve essere adattata alle specificità locali e aggiornata secondo le normative regionali e le evidenze scientifiche più recenti.

### 1. Scopo

Per l'attivazione di un programma OPAT, ogni Azienda Socio-Sanitaria è tenuta a redigere un Istruzione Operativa interna che disciplini l'organizzazione e la gestione del programma. Tale documento dovrà definire in modo chiaro ed uniforme le modalità organizzative, cliniche e gestionali per l'attivazione, l'erogazione e il monitoraggio della Terapia Antimicrobica Parenterale Domiciliare (OPAT), al fine di garantire un trattamento sicuro, efficace e appropriato con antimicrobici per via endovenosa al di fuori del contesto ospedaliero, mantenendo la qualità nell'erogazione del servizio. Di seguito, a titolo esemplificativo, vengono elencate le tematiche da includere, declinare e definire nelle singole Istruzioni Operative delle diverse realtà ospedaliere che intendono attivare un programma di terapia OPAT

L'obiettivo è:

- assicurare la continuità terapeutica ospedale-territorio per pazienti che necessitano di proseguire una terapia antimicrobica parenterale in condizioni cliniche stabili;
- promuovere un modello assistenziale centrato sul paziente, che favorisca la deospedalizzazione, migliori la qualità di vita e riduca il rischio di infezioni correlate all'assistenza;
- integrare i principi di *Antimicrobial Stewardship* nella pratica territoriale, contribuendo alla razionalizzazione dell'uso degli antibiotici e al contenimento dell'antimicrobico-resistenza (AMR);
- definire i criteri di eleggibilità clinica, ambientale e organizzativa per l'inclusione nel programma OPAT;
- delineare le responsabilità del team multidisciplinare OPAT, i flussi informativi e i protocolli di monitoraggio clinico e laboratoristico;
- favorire l'adozione di tecnologie innovative (es. telemedicina, pompe elastomeriche, antibiotici a lunga emivita) per ottimizzare la gestione domiciliare della terapia.

---

### 2. Composizione del Team OPAT

Il programma OPAT si fonda su un approccio multidisciplinare, che coinvolge figure professionali con competenze specifiche e complementari, al fine di garantire un'assistenza sicura, efficace e personalizzata nel contesto extraospedaliero. Nell'istruzione operativa, si dovranno definire i componenti del team OPAT che dovranno includere le seguenti figure professionali e i rispettivi ruoli nel programma

- **Medico infettivologo:** è il responsabile clinico del programma OPAT. Coordina il percorso terapeutico, dalla valutazione iniziale alla definizione del piano di trattamento, assicurando che la scelta dell'antibiotico, la modalità di somministrazione e il monitoraggio siano in linea con i principi di *Antimicrobial Stewardship*. In ambito pediatrico, tale ruolo può essere ricoperto da un pediatra con formazione specifica in gestione della terapia antibiotica.
- **Farmacista clinico:** collabora attivamente nella gestione farmacologica del paziente riguardo modalità di somministrazione della terapia antibiotica, il monitoraggio degli eventuali eventi avversi, la stabilità farmacologica dell'antibiotico quando somministrato in infusione continua e l'aderenza terapeutica nel setting domiciliare.
- **Infermiere specializzato:** ha competenze avanzate nella gestione degli accessi venosi (come PICC e Midline), nella preparazione e somministrazione della terapia antimicrobica, e nell'educazione del

paziente e dei caregiver. È una figura chiave per il monitoraggio clinico e per la rilevazione precoce di eventuali complicanze.

- **Medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta (PLS):** collaborano con il team OPAT per garantire la continuità assistenziale sul territorio. Sono coinvolti nella condivisione del piano terapeutico, nel monitoraggio clinico e nella gestione post-terapia, contribuendo a mantenere un dialogo costante tra ospedale e territorio.
- **Servizi territoriali:** come l'assistenza domiciliare integrata (ADI), i servizi infermieristici territoriali e le strutture residenziali, rappresentano un supporto operativo essenziale per l'attuazione del programma OPAT, soprattutto nei casi in cui il paziente non sia in grado di recarsi presso ambulatori o strutture ospedaliere.

---

### 3. Attivazione del Programma

L'attivazione di un percorso di Terapia Antimicrobica Parenterale Domiciliare (OPAT) prevede una serie di passaggi strutturati e condivisi, finalizzati a garantire la sicurezza clinica, l'appropriatezza terapeutica e la sostenibilità assistenziale nel contesto extraospedaliero.

- **Valutazione infettivologica:** il primo step consiste nella presa in carico da parte di uno specialista infettivologo, che valuta il quadro clinico del paziente e stabilisce l'indicazione alla terapia OPAT. Tale valutazione tiene conto della diagnosi, della risposta alla terapia antimicrobica già avviata, della stabilità clinica e dell'assenza di controindicazioni alla somministrazione domiciliare.
- **Selezione del paziente:** viene effettuata sulla base di criteri clinici (stabilità emodinamica, assenza di reazioni avverse al farmaco), sociali (supporto familiare o caregiver disponibile, capacità di collaborazione) e logistici (idoneità dell'ambiente abitativo, accessibilità ai servizi territoriali). Questa fase è cruciale per garantire che il paziente sia in grado di ricevere la terapia in sicurezza al di fuori dell'ospedale.
- **Consenso informato:** una volta confermata l'idoneità, il paziente (e, se necessario, i familiari o caregiver) viene informato in modo chiaro e completo sul programma OPAT, sui benefici attesi, sui possibili rischi e sulle modalità di gestione. Il consenso informato viene raccolto formalmente, rappresentando un prerequisito etico e legale per l'avvio della terapia.
- **Piano terapeutico individualizzato:** viene redatto dal team OPAT in collaborazione con l'équipe clinica inviante. Il piano include la scelta dell'antibiotico, la modalità di somministrazione, la durata del trattamento, il tipo di accesso venoso, il monitoraggio clinico e laboratoristico previsto, e le modalità di comunicazione tra i professionisti coinvolti. Questo documento viene condiviso con il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta, nonché con i servizi territoriali eventualmente coinvolti.

---

### 4. Gestione della Terapia

La gestione della terapia antimicrobica parenterale domiciliare richiede un approccio rigoroso e coordinato, che tenga conto di aspetti clinici, farmacologici, tecnici e educativi, al fine di garantire la sicurezza del paziente e l'efficacia del trattamento.

- **Scelta dell'antimicrobico:** la selezione del farmaco viene effettuata secondo i principi di *Antimicrobial Stewardship*, privilegiando molecole che presentano una buona stabilità in condizioni ambientali domiciliari e che consentano una somministrazione semplice e sicura, preferibilmente in mono-dose giornaliera o mediante infusione continua. La scelta deve tenere conto anche della farmacocinetica e farmacodinamica del principio attivo, della sensibilità del patogeno e delle condizioni cliniche del paziente.

- **Preparazione e somministrazione:** la terapia deve essere preparata e somministrata seguendo scrupolosamente le tabelle di stabilità e diluizione specifiche per ciascun antimicrobico. Queste indicazioni garantiscono che il farmaco mantenga la sua efficacia durante tutto il periodo di infusione e che venga somministrato in modo sicuro, evitando incompatibilità o degradazioni. La preparazione può avvenire in ambiente ospedaliero, in farmacia o direttamente al domicilio, a seconda del modello organizzativo adottato.
  - **Gestione dell'accesso venoso:** l'infusione del farmaco può avvenire tramite diversi tipi di accesso venoso, come PICC, Midline o accessi periferici, scelti in base alla durata della terapia, al tipo di antimicrobico e alle condizioni cliniche del paziente. È fondamentale seguire le procedure per la gestione, la medicazione e il monitoraggio dell'accesso venoso, al fine di prevenire complicanze infettive o meccaniche.
  - **Educazione del paziente e del caregiver:** un elemento chiave del programma OPAT è l'educazione sanitaria rivolta al paziente e ai suoi caregiver. Devono essere informati e formati sulla gestione quotidiana della terapia, sul funzionamento del dispositivo di infusione, sulla cura dell'accesso venoso e sui segnali di allarme che richiedono un intervento sanitario; ciò contribuisce a migliorare l'aderenza al trattamento e a ridurre il rischio di eventi avversi.
- 

## 5. Monitoraggio

Una componente essenziale del programma OPAT è il monitoraggio continuo e personalizzato del paziente, finalizzato a garantire la sicurezza del trattamento, l'efficacia terapeutica e la tempestiva gestione di eventuali complicanze.

- **Follow-up clinico e laboratoristico:** ogni paziente inserito nel programma OPAT deve essere sottoposto a un monitoraggio regolare, almeno su base settimanale, che includa valutazioni cliniche e controlli laboratoristici mirati. Questo follow-up consente di verificare l'andamento della terapia, l'evoluzione del quadro infettivo e l'eventuale comparsa di effetti collaterali o tossicità. Il piano di monitoraggio viene personalizzato in base alla patologia trattata, al tipo di antimicrobico utilizzato e alle condizioni generali del paziente.
  - **Sorveglianza degli eventi avversi e delle complicanze:** particolare attenzione deve essere riservata alla sorveglianza delle reazioni avverse al farmaco e delle complicanze correlate agli accessi venosi, come infezioni, trombosi o malfunzionamenti del dispositivo. Il personale infermieristico, in collaborazione con il team clinico, ha il compito di rilevare precocemente segni e sintomi sospetti, attivando le procedure di gestione previste.
  - **Comunicazione rapida per urgenze:** il programma OPAT deve prevedere canali di comunicazione diretti e tempestivi tra il paziente, i caregiver e il team sanitario, al fine di segnalare rapidamente qualsiasi problematica o urgenza. Questi canali possono includere numeri dedicati, piattaforme digitali o sistemi di telemonitoraggio, e devono essere attivi e accessibili durante tutto il periodo di trattamento. Una risposta tempestiva è fondamentale per evitare l'aggravarsi di situazioni cliniche e garantire la continuità assistenziale.
- 

## 6. Documentazione e comunicazione nel programma OPAT

Una corretta gestione documentale è essenziale per garantire la continuità assistenziale, la sicurezza del paziente e il coordinamento tra tutti i professionisti coinvolti nel programma OPAT.

- **Registrazione su cartella clinica elettronica:** tutte le informazioni relative al percorso terapeutico del paziente — dalla valutazione iniziale alla somministrazione della terapia, fino al follow-up — devono

essere registrate in una cartella clinica elettronica. Questa deve essere facilmente accessibile a tutti i membri del team OPAT e alle figure sanitarie coinvolte, inclusi i servizi territoriali e il pronto soccorso, per consentire una consultazione rapida e condivisa.

- **Tracciabilità delle attività e degli esiti clinici:** ogni intervento effettuato, ogni variazione del piano terapeutico e ogni evento clinico rilevante devono essere documentati in modo puntuale e sistematico. La tracciabilità consente di monitorare l'andamento del trattamento, valutare gli esiti clinici e garantire la qualità del servizio, anche attraverso strumenti di audit e indicatori di performance.
- **Comunicazione strutturata tra i professionisti:** è fondamentale che il flusso informativo tra il team OPAT, il medico di medicina generale (MMG), il pediatra di libera scelta (PLS) e i servizi territoriali sia chiaro, tempestivo e strutturato. Devono essere condivisi il piano terapeutico, le modalità di somministrazione, le indicazioni per il monitoraggio e le eventuali segnalazioni di criticità, attraverso canali dedicati e documentazione standardizzata.

---

## 7. Audit e Valutazione Outcomes

La misurazione degli esiti clinici e la revisione periodica delle attività rappresentano elementi fondamentali per garantire la qualità, la sicurezza e la sostenibilità del programma OPAT. Queste attività permettono di monitorare l'efficacia del trattamento, individuare aree di miglioramento e promuovere una cultura di responsabilità clinica condivisa.

- **Raccolta sistematica dei dati:** per ogni paziente trattato in regime OPAT, vengono raccolti in modo strutturato i dati relativi agli esiti clinici, alle eventuali complicanze (in particolare quelle legate agli accessi venosi), ai tassi di riammissione ospedaliera e alla soddisfazione del paziente. Queste informazioni sono fondamentali per valutare l'impatto del programma sulla salute individuale e sull'efficienza del sistema sanitario.
- **Audit periodici e revisione multidisciplinare:** il team OPAT effettua regolarmente audit clinici, analizzando i casi trattati e confrontando i risultati con gli standard di riferimento. Le revisioni multidisciplinari permettono di discutere in modo collegiale le criticità emerse, le decisioni terapeutiche adottate e le eventuali modifiche da apportare ai protocolli assistenziali. Questo processo favorisce l'apprendimento continuo e il miglioramento della pratica clinica.
- **Rendicontazione e registri OPAT:** i risultati degli audit e delle valutazioni vengono comunicati alle Direzioni Sanitarie, contribuendo alla governance clinica del servizio. Inoltre, i dati raccolti vengono inseriti nei registri locali e, ove previsto, nel registro nazionale OPAT, con l'obiettivo di contribuire alla costruzione di una rete di conoscenze condivise e alla definizione di benchmark assistenziali su scala più ampia.

## 8. Normativa di Riferimento

1. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2022–2025. Roma: Ministero della Salute; 2022.
2. DM n.77 del 23 maggio 2022 "Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale" pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 144 del 22-06-2022, Allegato 1
3. Regione Veneto Decreto del Direttore Generale dell'area sanità e sociale n. 17 del 27 febbraio 2023 ha aggiornato il documento "Linee di indirizzo regionale. La continuità terapeutica ospedale – territorio"
4. Delibera di Giunta Regionale Emilia Romagna n. 1472 del 08/07/2024 "Gestione dei farmaci in assistenza domiciliare in attuazione del DM 77/2022 e da parte dei cittadini o loro caregiver". Nella sezione dedicata ai farmaci "OSP" del documento "Gestione dei farmaci al domicilio", allegato della Delibera
5. Delibera di Giunta Regionale del Friuli Venezia Giulia n° 2051 del 30 dicembre 2024, "Linee di indirizzo regionali per l'impiego dei medicinali nella continuità ospedale territorio e somministrazione farmaci H-OSP in assistenza residenziale e domiciliare".

## ALLEGATO 3 MODELLO PIANO TERAPEUTICO

### PIANO OPAT (DIAGNOSI / FOLLOW UP): a cura del Medico Infettivologo

#### A INFORMAZIONI PAZIENTE

Unità operativa \_\_\_\_\_

Cognome/Nome del paziente \_\_\_\_\_

C.F. \_\_\_\_\_

Luogo di nascita \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_

Residenza\* \_\_\_\_\_ Telefono \_\_\_\_\_

MMG \_\_\_\_\_ USL di residenza \_\_\_\_\_

\*Domicilio se diverso da residenza \_\_\_\_\_

#### B INFORMAZIONI MEDICO REFERENTE DEL PAZIENTE

Medico Reparto \_\_\_\_\_ Telefono \_\_\_\_\_

#### C INFORMAZIONI CLINICHE

DIAGNOSI \_\_\_\_\_

Microrganismo isolato \_\_\_\_\_

##### Outcome atteso

- Guarigione clinico-microbiologico
- Miglioramento clinico
- Palliazione

#### D INFORMAZIONI PER IL FOLLOW UP

##### Monitoraggi richiesti

##### Frequenza

Visita Infettivologica \_\_\_\_\_

Esame ematochimico completo (tutte le seguenti) \_\_\_\_\_

PCR \_\_\_\_\_

Profilo Renale (Na e K ematici, creatinina) \_\_\_\_\_

Profilo Epatico (bilirubina totale e diretta, ALT, AST, gamma GT) \_\_\_\_\_

PT e INR \_\_\_\_\_

Livelli plasmatici antibiotico (TDM) \_\_\_\_\_

Altro \_\_\_\_\_

Data .....

Timbro e Firma del Medico Infettivologo

## SCHEDA PIANO TERAPEUTICO: A cura del Medico Infettivologo e Farmacista

Cognome/Nome del paziente \_\_\_\_\_

C.F. \_\_\_\_\_

Luogo di nascita \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_

### **E** PIANO TERAPEUTICO

*\*Nota per il Medico Prescrittore: saranno dispensati esclusivamente i farmaci del Prontuario Terapeutico Ospedaliero.*

*\* Il medico dichiara di utilizzare i farmaci di fascia H, la cui somministrazione è consentita esclusivamente in ambiente ospedaliero, sotto la propria diretta responsabilità e di aver ottenuto il consenso del paziente trattato o nel caso di minori, dei genitori o di chi esercita la patria potestà.*

Prima Prescrizione

Prosecuzione trattamento

Data di inizio

Data di fine / rivalutazione

Farmaco	Dose	Frequenza	Diluizione	Dispositivo	Velocità

*Indicare l'elenco completo dei Farmaci / Materiali necessari per la gestione della OPAT al domicilio.*

Farmaci / Materiali	Quantità	Codice prodotto (a cura della farmacia)

Data .....

Timbro e Firma del Medico Infettivologo

#### **INFORMAZIONE PER GLI UTENTI**

**Il seguente modulo debitamente firmato dal Medico Responsabile Terapeutico serve per l'acquisizione gratuita di farmaci compresi nel Prontuario Ospedaliero .**

*Tali prodotti vanno ritirati c/o l'Unità Farmaceutica della USL di residenza del paziente.*

*Per ulteriori informazioni rivolgersi all'Unità Farmaceutica di riferimento.*

## SCHEDA OPAT (DOMICILIO): A cura dell'infermiere territoriale

Cognome/Nome del paziente \_\_\_\_\_

C.F. \_\_\_\_\_

Luogo di nascita \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_

### **F** INFORMAZIONI FAMILIARI / ASSISTENZIALI / LOGISTICHE

Caregiver di riferimento \_\_\_\_\_ Telefono \_\_\_\_\_

Checklist del paziente	Si	No
Ha un accesso al telefono a casa (in caso di emergenza)		
È in grado di recarsi in ospedale per le visite di follow up		
Ha un accesso venoso adeguato con cannula periferica (trattamento ≤ 2 settimane)		
Ha un accesso venoso adeguato con Midline / PICC (trattamento > 2 settimane)		
È stato formato alla gestione dell'accesso venoso?		
Ci sono altri problemi conosciuti in ambito domiciliare?		

NOTE: .....

**Le condizioni familiari / assistenziali e logistiche sono adeguate per l'attivazione dell'OPAT?**

SI       NO

Data .....

Timbro e Firma

## **SCHEMA OPAT (REPARTO): A cura del Medico Referente di Reparto**

Cognome/Nome del paziente \_\_\_\_\_

C.F. \_\_\_\_\_

Luogo di nascita \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_

### **G VALUTAZIONE FINALE**

<b>Checklist del paziente</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
È stato ottenuto il consenso informato alla OPAT		
È stata fornita la brochure informativa e i relativi contatti		

**Il paziente è eleggibile ad un percorso TAID?**

**SI**       **NO**

Data .....

**Timbro e Firma del Medico Referente**

ALLEGATO 4 TABELLA STABILITA' FARMACI ANTIMICROBICI IN OPAT

Molecola	Contenitore	Diluente	Concentrazione (mg/mL)	Stabilità				
				Temperatura 25°C	Temperatura > 30°C		Protezione luce	RIF N
Ampicillina	PVC	NS	21,17	24 ore	—	—	No	46
Ampicillina	EVA	NS	10	24 ore (23°C)	—	—	Si	45
Ampicillina	Elastomero PI	NS	15	24 ore	—	—	—	47
Ampicillina	Elastomero PI	NS	15	—	8 ore	32°C	—	47
Ampicillina	Elastomero PI	NS	50	Instabile	Instabile	32°C	—	47
Ampicillina	Elastomero S	NS	30	3 giorni	—	—	—	48
Ampicillina	Elastomero S	Acqua PPI	30	2 giorni	—	—	—	48
Aztreonam	PVC	NS	10 e 20	48 ore	—	—	—	1
Aztreonam	PVC	D5W	10 e 20	48 ore	—	—	—	1
Aztreonam	PVC	Acqua PPI	60	—	24 ore	37°C	—	2
Aztreonam	PP	NS	12	72 ore	72 ore	32 - 37°C	Si	3
Aztreonam	PP	NS	20	48 ore	—	—	No	4
Aztreonam	PP	NS	125	48 ore	—	—	No	5
Aztreonam	PP	D5W	125	48 ore	—	—	No	5
Aztreonam	Elastomero PI	NS	12	72 ore	72 ore	32 - 37°C	Si	3
Aztreonam	Elastomero PI	NS	50	—	48 ore	37°C	Si	5
Aztreonam	Elastomero PI	D5W	50	—	48 ore	37°C	Si	5
Cefazolina	EVA	NS	10	5 giorni (23°C)	—	—	Si	25
Cefazolina	PP	NS	50	7 giorni	—	—	—	38
Cefazolina	PP	NS	125	24 ore	—	—	No	5
Cefazolina	PP	D5W	125	24 ore	—	—	No	5
Cefazolina	Elastomero S	NS	5 e 40	7 giorni (23°C)	—	—	No	23
Cefazolina	Elastomero S	D5W	5 e 40	7 giorni (23°C)	—	—	No	23
Cefepime	PVC	NS	2,5	6 giorni (22 - 24°C)	—	—	No	39
Cefepime	PVC	D5W	2,5	4 giorni (22 - 24°C)	—	—	No	39
Cefepime	PVC	NS	5	3 giorni (22 - 24°C)	—	—	No	39

Molecola	Contenitore	Diluyente	Concentrazione (mg/mL)	Stabilità				
				Temperatura 25°C	Temperatura > 30°C		Protezione luce	RIF N
Cefepime	PVC	D5W	5	1 giorni (22 - 24°C)	—	—	No	39
Cefepime	PVC	D5W	10	2 giorni (22 - 24°C)	—	—	No	39
Cefepime	PVC	NS	20	3 giorni (22 - 24°C)	—	—	No	39
Cefepime	PVC	D5W	20	3 giorni (22 - 24°C)	—	—	No	39
Cefepime	EVA	D5W	2,9	24 ore	—	—	Si	40
Cefepime	EVA	NS	10	2 giorni (23°C)	—	—	Si	41
Cefepime	EVA	NS	40	1 giorni (23°C)	—	—	Si	41
Cefepime	PE	NS	8	48 ore (24°C)	—	—	No	42
Cefepime	PE	D5W	8	48 ore (24°C)	—	—	No	42
Cefepime	PP	NS	12	48 ore	48 ore	32°C	Si	3
Cefepime	PP	NS	12	48 ore	24 ore	37°C	Si	3
Cefepime	PP	NS	20	2 giorni	—	—	—	43
Cefepime	PP	NS	100	2 giorni (22 - 24°C)	—	—	—	44
Cefepime	PP	D5W	100	1 giorni (22 - 24°C)	—	—	—	44
Cefepime	PP	Acqua PPI	100 e 200	2 giorni (22 - 24°C)	—	—	—	44
Cefepime	PP	NS	125	24 ore	—	—	No	5
Cefepime	PP	D5W	125	24 ore	—	—	No	5
Cefepime	PP	NS	200	2 giorni (22 - 24°C)	—	—	—	44
Cefepime	PP	D5W	200	2 giorni (22 - 24°C)	—	—	—	44
Cefepime	Elastomero PI	NS	12	48 ore	48 ore	32°C	Si	3
Cefepime	Elastomero PI	NS	12	48 ore	24 ore	37°C	Si	3
Cefepime	Elastomero S	NS	12,5	—	12 ore	32°C	Si	26
Cefepime	Elastomero S	D5W	12,5	—	12 ore	32°C	Si	26
Cefiderocol	PP	NS	12	72 ore	24 ore	32 - 37°C	Si	3
Cefiderocol	PP	NS	62,5	24 ore	—	—	No	5
Cefiderocol	PP	D5W	62,5	24 ore	—	—	No	5
Cefiderocol	Elastomero PI	NS	12	72 ore	24 ore	32 - 37°C	Si	3
Cefiderocol	Elastomero PI	NS	25	—	6 ore	37°C	Si	5

Molecola	Contenitore	Diluyente	Concentrazione (mg/mL)	Stabilità				
				Temperatura 25°C	Temperatura > 30°C	Protezione luce	RIF N	
Cefiderocol	Elastomero S	NS	12,5	—	24 ore	32°C	Si	26
Cefiderocol	Elastomero S	D5W	12,5 e 25	—	12 ore	32°C	Si	26
Cefiderocol	Elastomero S	NS	25	—	12 ore	32°C	Si	26
Ceftazidima	PVC	NS	4	24 ore	—	—	No	27
Ceftazidima	PVC	D5W	4	24 ore	—	—	No	27
Ceftazidima	PE	NS	10	24 ore (22°C)	—	—	Si	28
Ceftazidima	PE	D5W	10	24 ore (22°C)	—	—	Si	28
Ceftazidima	PP	NS	12	48 ore	30 ore	32°C	Si	3
Ceftazidima	PP	NS	12	48 ore	12 ore	37°C	Si	3
Ceftazidima	PP	NS	125	24 ore	—	—	No	5
Ceftazidima	PP	D5W	125	8 ore	—	—	No	5
Ceftazidima	EVA	NS	20	24 ore (23°C)	—	—	Si	25
Ceftazidima	Elastomero PI	NS	12	48 ore	30 ore	32°C	Si	3
Ceftazidima	Elastomero PI	NS	12	48 ore	12 ore	37°C	Si	3
Ceftazidima	Elastomero PI	NS	25	—	8 ore	37°C	Si	5
Ceftazidima	Elastomero PI	D5W	25	—	8 ore	37°C	Si	5
Ceftazidima	Elastomero PI	NS	29	—	8 ore	33°C	—	29
Ceftazidima	Elastomero S	NS	12,5	—	12 ore	32°C	Si	26
Ceftazidima	Elastomero S	D5W	12,5	—	12 ore	32°C	Si	26
Ceftazidima	Elastomero S	NS	25	—	12 ore	32°C	Si	26
Ceftazidima Avibactam	PP	NS	12 + 3	48 ore	30 ore	32°C	Si	3
Ceftazidima Avibactam	PP	NS	12 + 3	48 ore	12 ore	37°C	Si	3
Ceftazidima Avibactam	PP	NS	125 + 31,25	24 ore	—	—	No	5
Ceftazidima Avibactam	PP	D5W	125 + 31,25	24 ore	—	—	No	5
Ceftazidima Avibactam	Elastomero PI	NS	12 + 3	48 ore	30 ore	32°C	Si	3
Ceftazidima Avibactam	Elastomero PI	NS	12 + 3	48 ore	12 ore	37°C	Si	3
Ceftazidima Avibactam	Elastomero PI	NS	25 + 6,25	—	12 ore	37°C	Si	5
Ceftazidima Avibactam	Elastomero PI	NS	6,25 + 1,56	—	12 ore	32°C	Si	30

Molecola	Contenitore	Diluente	Concentrazione (mg/mL)	Temperatura 25°C	Temperatura > 30°C		Protezione luce	RIF N
Ceftazidima Avibactam	Elastomero PI	NS	25 + 6,25	—	12 ore	32°C	Si	30
Ceftazidima Avibactam	Elastomero S	NS	6,25 + 1,56	—	12 ore	32°C	Si	30
Ceftazidima Avibactam	Elastomero S	NS	12,5 + 3	—	12 ore	32°C	Si	30
Ceftazidima Avibactam	Elastomero S	NS	25 + 6,25	—	12 ore	32°C	Si	30
Ceftolozano Tazobactam	PP	NS	12 + 6	72 ore	72 ore	32°C	Si	3
Ceftolozano Tazobactam	PP	NS	12 + 6	72 ore	48 ore	37°C	Si	3
Ceftolozano Tazobactam	PP	NS	62,5 + 31,25	48 ore	—	—	No	5
Ceftolozano Tazobactam	PP	D5W	62,5 + 31,25	48 ore	—	—	No	5
Ceftolozano Tazobactam	Elastomero PI	NS	3,33 + 1,66	—	18 ore	32°C	Si	11
Ceftolozano Tazobactam	Elastomero PI	NS	12 + 6	72 ore	72 ore	32°C	Si	3
Ceftolozano Tazobactam	Elastomero PI	NS	12 + 6	72 ore	48 ore	37°C	Si	3
Ceftolozano Tazobactam	Elastomero PI	NS	12,5 + 6,25	24 ore	—	—	—	12
Ceftolozano Tazobactam	Elastomero PI	NS	13,33 + 6,66	—	18 ore	32°C	Si	11
Ceftolozano Tazobactam	Elastomero PI	NS	25 + 12,5	—	12 ore	37°C	Si	5
Ceftolozano Tazobactam	Elastomero PI	D5W	25 + 12,5	—	8 ore	37°C	Si	5
Ceftolozano Tazobactam	Elastomero PI	NS	25 + 12,5	—	24 ore	37°C	Si	12
Ceftolozano Tazobactam	Elastomero S	NS	3,33 + 1,66	—	18 ore	32°C	Si	11
Ceftolozano Tazobactam	Elastomero S	NS	13,33 + 6,66	—	18 ore	32°C	Si	11
Ceftriaxone	PVC	NS	40	3 giorni (23°C)	—	—	—	24
Ceftriaxone	PVC	D5W	40	1 giorni (23°C)	—	—	—	24
Ceftriaxone	EVA	NS	10 e 20	3 giorni (23°C)	—	—	Si	25
Ceftriaxone	Elastomero S	NS	5	7 giorni (23°C)	—	—	No	23
Ceftriaxone	Elastomero S	D5W	5	4 giorni (23°C)	—	—	No	23
Ceftriaxone	Elastomero S	NS	40	7 giorni (23°C)	—	—	No	23
Ceftriaxone	Elastomero S	D5W	40	7 giorni (23°C)	—	—	No	23
Flucloxacillina	PVC	NS buffer citrato 0,3%	5 e 60	—	24 ore	37°C	Si	50
Flucloxacillina	PP	NS	10	4 giorni	—	—	Si	34
Flucloxacillina	Elastomero PI	NS buffer citrato 0,3%	5 e 60	—	24 ore	37°C	Si	50

Molecola	Contenitore	Diluyente	Concentrazione (mg/mL)	Stabilità				
				Temperatura 25°C	Temperatura > 30°C	Protezione luce	RIF N	
Flucloxacillina	Elastomero PI	NS	50	—	24 ore	33°C	—	52
Flucloxacillina	Elastomero S	NS buffer citrato 0,3%	10 e 50	—	24 ore	32°C	—	51
Fosfomicina	Elastomero PI	D5W	64	—	5 giorni	34°C	Si	37
Fosfomicina	Elastomero PI	D5W	96	—	5 giorni	34°C	Si	37
Meropenem	PVC	NS	1	22 ore (23°C)	—	—	Si	53
Meropenem	PVC	D5W	1	4 ore (23°C)	—	—	Si	53
Meropenem	PVC	NS	14,2	7 ore (22°C)	5 ore	33°C	—	54
Meropenem	PVC	NS	22	17 ore (23°C)	—	—	Si	53
Meropenem	PVC	D5W	22	8 ore (23°C)	—	—	Si	53
Meropenem	PO	NS	4 e 10	4 ore (22 - 28°C)	—	—	Con e senza luce	55
Meropenem	PP	NS	12	30 ore	12 ore	32°C	Si	3
Meropenem	PP	NS	41,7	8 ore	—	—	No	5
Meropenem	PP	D5W	41,7	4 ore	—	—	No	5
Meropenem	Elastomero PI	NS	5	24 ore (24°C)	—	—	Si	56
Meropenem	Elastomero PI	NS	10	6 ore (24°C)	—	—	Si	56
Meropenem	Elastomero PI	NS	12	30 ore	12 ore	32°C	Si	3
Meropenem	Elastomero PI	NS	6 e 12 e 20 e 25	24 ore (22.5°C)	—	—	—	57
Meropenem	Elastomero S	NS	2	24 ore	8 ore	32°C	—	58
Meropenem	Elastomero S	NS	25	8 ore	8 ore	32°C	—	58
Oxacillina	PVC	Acqua PPI	120	3 giorni	—	—	—	31
Oxacillina	EVA	NS	10	7 giorni (23°C)	—	—	Si	45
Oxacillina	Elastomero S	NS	25	—	12 ore	32°C	Si	26
Oxacillina	Elastomero S	D5W	25	—	8 ore	32°C	Si	26
Oxacillina	Elastomero S	NS	50	—	12 ore	32°C	Si	26
Oxacillina	Elastomero S	D5W	50	—	Instabile	32°C	Si	26
Penicillina G Potassica	PVC	Acqua PPI	0,1 e 0,2 MUI/ml	3 giorni	—	—	—	31
Penicillina G Potassica	Elastomero PI	Ringer Acetato	100.000 UI/ml	24 ore	24 ore	31.1°C	Si	32

Molecola	Contenitore	Diluyente	Concentrazione (mg/mL)	Stabilità				
				Temperatura 25°C	Temperatura > 30°C		Protezione luce	RIF N
Piperacillina	PVC	D5W	10	120 ore	—	—	—	33
Piperacillina	PP	NS	20	7 giorni	—	—	Si	34
Piperacillina	PP	NS	40	5 giorni	—	—	—	35
Piperacillina	PP	NS	125	24 ore	—	—	No	5
Piperacillina	PP	D5W	125	48 ore	—	—	No	5
Piperacillina	EVA	NS	30 e 40	5 giorni (23°C)	—	—	Si	36
Piperacillina	Elastomero PI	NS	66,7	—	Instabile	37°C	Si	5
Piperacillina	Elastomero PI	D5W	66,7	—	Instabile	37°C	Si	5
Piperacillina	Elastomero S	NS	50 e 133	—	24 ore	32°C	Si	26
Piperacillina	Elastomero S	D5W	50 e 133	—	24 ore	32°C	Si	26
Piperacillina tazobactam	PVC	NS	40 + 5	4 giorni	—	—	No	6
Piperacillina tazobactam	PO	NS	32 + 4	72 ore	72 ore	32 - 37°C	Si	3
Piperacillina tazobactam	PO	NS	40 + 5	3 giorni	—	—	No	6
Piperacillina tazobactam	PO	NS	50,6 + 6,3	3 ore	—	—	—	7
Piperacillina tazobactam	PO	D5W	50,6 + 6,3	3 ore	—	—	—	7
Piperacillina tazobactam	PO	NS	125 + 15,6	48 ore	—	—	No	5
Piperacillina tazobactam	PO	D5W	125 + 15,6	48 ore	—	—	No	5
Piperacillina tazobactam	Elastomero PI	NS	9 + 1,1	—	24 ore	35°C	Si	8
Piperacillina tazobactam	Elastomero PI	NS buffer citrato 0,3%	22 + 3	—	24 ore	32°C	—	9
Piperacillina tazobactam	Elastomero PI	NS	32 + 4	72 ore	72 ore	32 - 37°C	Si	3
Piperacillina tazobactam	Elastomero PI	NS	49,5 + 6,2	—	24 ore	35°C	Si	8
Piperacillina tazobactam	Elastomero PI	NS	50 + 6,25	—	24 ore	32°C	Si	10
Piperacillina tazobactam	Elastomero PI	NS	66,7 + 8,3	—	8 ore	37°C	Si	5
Piperacillina tazobactam	Elastomero PI	D5W	66,7 + 8,3	—	24 ore	37°C	Si	5
Piperacillina tazobactam	Elastomero PI	NS buffer citrato 0,3%	80 + 10	—	24 ore	32°C	—	9
Piperacillina tazobactam	Elastomero S	NS buffer citrato 0,3%	22 + 3	—	24 ore	32°C	—	9

Molecola	Contenitore	Diluyente	Concentrazione (mg/mL)	Stabilità				
				Temperatura 25°C	Temperatura > 30°C	Protezione luce	RIF N	
Piperacillina tazobactam	Elastomero S	NS buffer citrato 0,3%	80 + 10	—	24 ore	32°C	—	9
Temocillina	PP	NS	12	72 ore	72 ore	32°C	Si	3
Temocillina	Elastomero PI	NS	12	72 ore	72 ore	32°C	Si	3
Temocillina	Elastomero PI	NS	12	72 ore	24 ore	37°C	Si	3
Temocillina	Elastomero PI	NS	25	—	24 ore	37°C	Si	5
Temocillina	Elastomero PI	NS buffer citrato 0,3%	2,17 e 16,6 e 25	—	24 ore	32°C	Si	49
Temocillina	Elastomero S	NS buffer citrato 0,3%	2,17 e 16,6 e 25	—	24 ore	32°C	Si	49
Vancomicina	PVC	NS	4 e 5	24 giorni (23°C)	—	—	—	13
Vancomicina	PVC	D5W	4 e 5	17 giorni (23°C)	—	—	—	13
Vancomicina	PVC	NS	5	48 ore (22°C)	—	—	No	14
Vancomicina	PVC	D5W	5	48 ore (22°C)	—	—	No	14
Vancomicina	PVC	NS	5	17 giorni (24°C)	—	—	—	15
Vancomicina	PVC	D5W	5	17 giorni (24°C)	—	—	—	15
Vancomicina	PVC	D5W	20 e 40	96 ore	—	—	—	16
Vancomicina	EVA	NS	10	7 giorni (23°C)	—	—	Si	17
Vancomicina	PE	NS	10	33 giorni	—	—	Si	18
Vancomicina	PE	D5W	10	33 giorni	—	—	Si	18
Vancomicina	PE	Acqua PPI	10	29 giorni	—	—	Si	18
Vancomicina	PP	NS	5	48 ore	—	—	—	19
Vancomicina	PP	D5W	5	48 ore	—	—	—	19
Vancomicina	PP	NS	10	62 giorni	—	—	Si	18
Vancomicina	PP	D5W	10	55 giorni	—	—	Si	18
Vancomicina	PP	Acqua PPI	10	47 giorni	—	—	Si	18
Vancomicina	PP	NS	25 e 40	24 ore (23 - 27°C)	—	—	No	20
Vancomicina	PP	NS	41,67	48 ore	—	—	No	21
Vancomicina	PP	D5W	41,67	48 ore	—	—	No	21

Molecola	Contenitore	Diluyente	Concentrazione (mg/mL)	Stabilita				
				Temperatura 25°C	Temperatura > 30°C	Protezione luce	RIF N	
Vancomicina	PP	NS	62,5	48 ore	—	—	No	22
Vancomicina	PP	D5W	62,5 e 83,3	48 ore	—	—	No	22
Vancomicina	PP	NS	62,5 e 83,3	48 ore	—	—	No	5
Vancomicina	PP	D5W	62,5 e 83,3	48 ore	—	—	No	5
Vancomicina	Elastomero PI	NS	37,5	—	48 ore	37°C	Si	5
Vancomicina	Elastomero PI	D5W	37,5	—	48 ore	37°C	Si	5
Vancomicina	Elastomero S	NS	1 e 5	7 giorni (23°C)	—	—	No	23
Vancomicina	Elastomero S	D5W	1 e 5	7 giorni (23°C)	—	—	No	23

PVC = Polivinile Cloruro; PO = poliolefine (PE = polietilene; PP = polipropilene); EVA = Etil Vinil Acetato; PI = Polisoprene; S = Silicone; NS: sodio cloruro 0,9%; D5W: glucosio 5%; RL: ringer lattato; Acqua PPI: acqua per preparazioni iniettabili;

- Studio classificato con livello di evidenza A secondo la scala di affidabilità utilizzata dal database internazionale STABILIS;
- Studio classificato con livello di evidenza B secondo la scala di affidabilità utilizzata dal database internazionale STABILIS;
- Studio classificato con livello di evidenza C secondo la scala di affidabilità utilizzata dal database internazionale STABILIS;

## Bibliografia Tabella

- 1 James MJ, Riley CM. Stability of intravenous admixtures of aztreonam and ampicillin. Am J Hosp Pharm. 1985 May;42(5):1095-100.
- 2 Vinks AA, Touw DJ, van Rossen RC, Heijerman HG, Bakker W. Stability of aztreonam in a portable pump reservoir used for home intravenous antibiotic treatment (HIVAT). Pharm World Sci. 1996 Apr;18(2):74-7.
- 3 Fernández-Rubio B, Herrera-Hidalgo L, de Alarcón A, Luque-Márquez R, López-Cortés LE, Luque S, Gutiérrez-Urbón JM, Fernández-Polo A, Gutiérrez-Valencia A, Gil-Navarro MV. Stability Studies of Antipseudomonal Beta Lactam Agents for Outpatient Therapy. Pharmaceutics. 2023 Nov 30;15(12):2705.
- 4 Marble DA, Bosso JA, Townsend RJ. Compatibility of clindamycin phosphate with aztreonam in polypropylene syringes and with cefoperazone sodium, cefonicid sodium, and cefuroxime sodium in partial-fill glass bottles. Drug Intell Clin Pharm. 1988 Jan;22(1):54-7.
- 5 Loeuille G, D'Huart E, Vigneron J, Nisse YE, Beiler B, Polo C, Ayari G, Sacrez M, Demoré B, Charmillon A. Stability Studies of 16 Antibiotics for Continuous Infusion in Intensive Care Units and for Performing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. Antibiotics (Basel). 2022 Mar 29;11(4):458.
- 6 Rigge DC, Jones MF. Shelf lives of aseptically prepared medicines--stability of piperacillin/tazobactam in PVC and non-PVC bags. J Pharm Biomed Anal. 2005 Sep 1;39(1-2):339-43
- 7 Simms D, Roberts J, Rigge D. Stability Study for Piperacillin/Tazobactam 56.9 mg/mL in Sodium Chloride 0.9% w/v in 50mL Infusion Bags. Quality Control North West, Stockport NHS Foundati 2021 Simms D, Roberts J, Rigge D. Stability Study for Piperacillin/Tazobactam 56.9 mg/mL in Glucose 5.0% w/v in 50mL Infusion Bags.

- 8 Arlicot N, Rochefort GY, Schlecht D, Lamoureux F, Marchand S, Antier D. Stability of antibiotics in portable pumps used for bronchial superinfection: guidelines for prescribers. *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):1255-9. doi: 10.1542/peds.2007-0630. PMID: 18055674.
- 9 Jamieson C, Ozolina L, Seaton RA, Gilchrist M, Hills T, Drummond F, Wilkinson AS. Assessment of the stability of citrate- buffered piperacillin/tazobactam for continuous infusion when stored in two commercially available elastomeric devices for outpatient parenteral antimicrobial chemotherapy: a study compliant with the NHS Yellow Cover Document requirements *EJHP* 2020 2020;0:1-5
- 10 Négrier L, Mena AM, Dupont C, Gamache P, Zimbril J-O, Abdoune Y, Karrout Y, Odou P, Genay S, Décaudin B. The Infusion of Piperacillin/Tazobactam with an Elastomeric Device: A Combined 24-H Stability Study and Drug Solution Flow Rate Analysis. *Pharmaceuticals*. 2024; 17(8):1085
- 11 Jamieson C, Drummond F, Hill T, Ozolina L, Gilchrist M, Seaton R.A, Santillo M, Wilkinson A-S, Allwood M.C. Assessment of ceftolozane/tazobactam stability in elastomeric devices and suitability for continuous infusion via outpatient parenteral antimicrobial therapy.
- 12 Raby E, Naicker S, Sime FB, Manning L, Wallis SC, Pandey S, Roberts JA. Ceftolozane-tazobactam in an elastomeric infusion device for ambulatory care: an in vitro stability study. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Mar;27(e1):e84-e86. doi: 10.1136/ejhpharm-2019-002093. Epub 2019 Dec 16. PMID: 32296512; PMCID: PMC7147556.
- 13 Walker SE, Birkhans B. Stability of intravenous vancomycin. *Can J Hosp Pharm* ; 41: 233-238, 242. 1988
- 14 Khalfi F, Dine T, Gressier B, Luyckx M, Brunet C, Ballester L, Goudaliez F, Cazin M, Cazin JC. Compatibility and stability of vancomycin hydrochloride with PVC infusion material in various conditions using stability-indicating high-performance liquid chromatographic
- 15 Das Gupta V, Stewart KR, Nohria S. Stability of vancomycin hydrochloride in 5% dextrose and 0.9% sodium chloride injections. *Am J Hosp Pharm* ; 43: 1729-1731. 1986
- 16 Allen LV Jr. Stability of Vancomycin Hydrochloride in MEDICATION CASSETTE. *Int J Pharm Compd*. 1997 Mar-Apr;1(2):123-4. PMID: 23995970.
- 17 Trissel LA, Xu QA, Zhang Y, Saenz CA, Ingram DS. Stability of ciprofloxacin and vancomycin hydrochloride in autodose infusion system bags. *Hosp Pharm* ; 36: 1170-1173. 2001
- 18 Wood MJ, Lund R, Beavan M. Stability of vancomycin in plastic syringes measured by high-performance liquid chromatography. *J Clin Pharm Ther*. 1995 Dec;20(6):319-25. doi: 10.1111/j.1365-2710.1995.tb00705.x. PMID: 8847370.
- 19 Grioffiths W, Favet J, Ing H, Sadeghipour F, Bonnabry P. Chemical stability and microbiological potency of intravenous vancomycin hydrochloride syringes for use in the neonatal intensive care. *EJHP Science* ; 12, 6: 135-139. 2006
- 20 Masse M, Genay S, Martin Mena A, Carta N, Lannoy D, Barthélémy C, Décaudin B, Odou P. Evaluation of the stability of vancomycin solutions at concentrations used in clinical services. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Mar;27(e1):e87-e92. doi: 10.1136/ejhpharm-2019-002076. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32296513; PMCID: PMC7147549.
- 21 Godet M, Simar J, Closset M, Hecq J.D, Braibant M, Soumoy L, Gillet P, Jamart J, Bihin B, Galanti L. Stability of Concentrated Solution of Vancomycin Hydrochloride in Syringes for Intensive Care Units. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy* ;3,1:23-30 2018
- 22 d'Huart É, Vigneron J, Charmillon A, Clarot I, Demoré B. Physicochemical Stability of Vancomycin at High Concentrations in Polypropylene Syringes. *Can J Hosp Pharm*. 2019 Sep-Oct;72(5):360-368. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31692543; PMCID: PMC6799966.
- 23 Walker SE, Iazzetta J, Law S, Biniécki K. Stability of commonly used antibiotic solutions in an elastomeric infusion device. *Can J Hosp Pharm*. 2010 May;63(3):212-24. doi: 10.4212/cjhp.v63i3.917. PMID: 22478981; PMCID: PMC2901781.
- 24 Walker SE, Dranitsaris G. Stability of reconstituted ceftriaxone in dextrose and saline solutions. *Can J Hosp Pharm* ; 40: 161-166. 1987
- 25 Xu QA, Trissel LA, Saenz CA, Ingram DS, Williams KY. Stability of three cephalosporin antibiotics in AutoDose Infusion System bags. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002 May-Jun;42(3):428-31. doi: 10.1331/108658002763316851. PMID: 12030629.
- 26 d'Huart E, Boutouha I, Berardi C, Vigneron J, Demore B, Charmillon A, Stability of nine time-dependent antibiotics for outpatient parental antimicrobial therapy (OPAT) use, *Antibiotics* 2025, 14(5), 466

- 27 Faouzi A, Dine T, Luyckx M, Gressier B, Brunet C, Goudaliez F, Mallevais ML, Cazin M, Cazin JC. Stability and compatibility studies of cefaloridine, cefuroxime and ceftazidime with PVC infusion bags. *Pharmazie* ; 49: 425-427. 1994
- 28 Zeidler C, Dettmering D, Schrammel W, Spieteller M. Compatibility of various drugs used in intensive care medicine in polyethylene, PVC and glass infusion containers. *Eur J Hosp Pharmacy* ; 5: 106-110. 1999
- 29 Nguyen T, Menten L, Spriet I, Quintens C, Van Schepdael A, Adams E. Liquid chromatographic method to follow-up ceftazidime and pyridine in portable elastomeric infusion pumps over 24 h. *Electrophoresis*. 2022
- 30 Naicker S, Roberts J.A, Won H, Wallis S.C, Unwin S, Jamieson C, Hills T, Gilchrist M, Santillo M, Seaton R.A, Drummond F, Sime, Evaluation of the stability of ceftazidime/avibactam in elastomeric infusion devices used for outpatient parenteral antimicrobial therapy utilizing a national stability protocol framework. *JAC Antimicrob Resist* 2024 Volume 6, Issue 2, April 2024, dlae056
- 31 Stiles ML, Allen LV. Stability of nafcillin sodium, oxacillin sodium, penicillin G potassium, penicillin G sodium and tobramycin sulfate in polyvinyl chloride drug reservoirs. *Am J Health-Syst Pharm* ; 54: 1068-1070. 1997
- 32 Nakamura T, Enoki Y, Uno S, Uwamino Y, Iketani O, Hasegawa N, Matsumoto K, Stability of benzylpenicillin potassium and ampicillin in an elastomeric infusion pump, *J Infect Chemother*; 24: 856-859. 2018
- 33 Das Gupta V, Davis DD, Stewart KR., Stability of piperacillin sodium in dextrose 5% and sodium chloride 0.9% injections. *Am J IV Ther Clin Nut* ; 11: 14-15, 18-19. 1984
- 34 Müller HJ, Haker I. The stability of amoxicillin, ampicillin, benzylpenicillin, flucloxacillin, mezlocillin and piperacillin in isotonic saline solutions when stored in an innovative infusion container (Freeflex container). *EJHP* ; 6: 106-111. 2003
- 35 Das Gupta V, Ling J. Stability of piperacillin sodium after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes for pediatric use. *Int J Pharm Compound* ; 5: 230-231. 200
- 36 Zhang Y, Trissel LA. Stability of piperacillin and ticarcillin in autodose infusion system bags. *Ann Pharmacotherapy* ; 35: 1360-1363. 2001
- 37 Manca A, Palermi A, Mula J, Cusato J, Maiese D, Simiele M, De Nicolò A, D'Avolio A. Stability Study of Fosfomycin in Elastomeric Pumps at 4 °C and 34 °C: Technical Bases for a Continuous Infusion Use for Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy. *Pharmaceutics*. 2023 Sep 19;15(9):2347. doi: 10.3390/pharmaceutics15092347. PMID: 37765315; PMCID: PMC10537177.
- 38 Gupta VD. Chemical stability of cefazolin sodium after reconstituting in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes for pediatric use. *Int J Pharm Compd*. 2003 Mar-Apr;7(2):152-4. PMID: 23979546.
- 39 Stewart JT, Maddox FC, Warren FW. Stability of cefepime hydrochloride injection and metronidazole in polyvinyl chloride bags at 4°C and 22-24°C. *Hosp Pharm* ; 35: 1057-1064. 2000
- 40 Sprauten PF, Beringer PM, Louie SG, Synold TW, Gill MA. Stability and antibacterial activity of cefepime during continuous infusion. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jun;47(6):1991-4. doi: 10.1128/AAC.47.6.1991-1994.2003. PMID: 12760882; PMCID: PMC155835.
- 41 Trissel LA, Xu QA. Stability of cefepime hydrochloride in AutoDose Infusion System bags. *Ann Pharmacother*. 2003 Jun;37(6):804-7. doi: 10.1345/aph.1C313. PMID: 12773065.
- 42 Rabouan-Guyon M, Guet AF, Courtois PY, Barthes DMC. Stability study of cefepime in different infusion solutions. *Int J Pharm* ; 154: 185-190. 1997
- 43 Ling J, Das Gupta V. Stability of cefepime hydrochloride after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes for pediatric use. *Int J Pharm Compound* ; 5: 151-152. 2001
- 44 Stewart JT, Maddox FC, Warren FW. Stability of cefepime hydrochloride in polypropylene syringes. *Am J Health Syst Pharm*. 1999 Jun 1;56(11):1134. doi: 10.1093/ajhp/56.11.1134. PMID: 10385463.

- 45 Zhang Y, Trissel LA. Stability of Ampicillin Sodium, Nafcillin Sodium, And Oxacillin Sodium in AutoDose Infusion System Bags. *Int J Pharm Compd.* 2002 May-Jun;6(3):226-9. PMID: 23979189.
- 46 Huskey M, Lewis P, Brown SD. Stability of Ampicillin in Normal Saline Following Refrigerated Storage and 24-Hour Pump Recirculation. *Hosp Pharm.* 2021 Oct;56(5):507-512. doi: 10.1177/0018578720925389. Epub 2020 May 31. PMID: 34720153; PMCID: PMC8554611.
- 47 Rodríguez-Martínez L, Castro-Balado A, Hermelo-Vidal G, Bandín-Vilar E, Varela-Rey I, Toja-Camba FJ, Rodríguez-Jato T, Novo-Veleiro I, Varela-García PM, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Mondelo-García C, Mateos J, Fernández-Ferreiro A. Ampicillin Stability in a Portable Elastomeric Infusion Pump: A Step Forward in Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Pharmaceutics.* 2023 Aug 8;15(8):2099. doi: 10.3390/pharmaceutics15082099. PMID: 37631313; PMCID: PMC10458095.
- 48 Min-A. Kang, Ju-Seop Kang. Stability Test of Ampicillin Sodium Solutions in the Accufuser® Elastomeric Infusion Device Using HPLC-UV Method. *Pharmacology & Pharmacy, 2012, 3, 462-467*
- 49 Sime FB, Wallis S, Jamieson C, Hills T, Gilchrist M, Santillo M, Seaton RA, Drummond F, Roberts J; BSAC Drug Stability Testing Programme. Evaluation of the stability of temocillin in elastomeric infusion devices used for outpatient parenteral antimicrobial therapy in accordance with the requirements of the UK NHS Yellow Cover Document. *Eur J Hosp Pharm.* 2023 Mar;30(e1):e76-e81. doi: 10.1136/ejhpharm-2022-003286. Epub 2022 May 24. PMID: 35609967; PMCID: PMC10086727.
- 50 Smith E.K, McWhinney MPhil B.C. Stability of buffered benzylpenicillin and flucloxacillin for a paediatric outpatient parenteral antibiotic therapy service. *J Pediatr Pharmacol Ther ; 51: 231-237.* 2021
- 51 Allwood MC, Stonkute D, Wallace A, Wilkinson AS, Hills T, Jamieson C; BSAC Drug Stability Working Party. Assessment of the stability of citrate-buffered flucloxacillin for injection when stored in two commercially available ambulatory elastomeric devices: INFusor LV (Baxter) and Accufuser (Woo Young Medical): a study compliant with the NHS Yellow Cover Document (YCD) requirements. *Eur J Hosp Pharm.* 2020 Mar;27(2):90-94. doi: 10.1136/ejhpharm-2018-001515. Epub 2018 Sep 18. PMID: 32153771; PMCID: PMC7044701.
- 52 Nguyen T, Spriet I, Quintens C, Vander Elst L, Ha PTT, Van Schepdael A, Adams E. An Analytical View on the Use of Flucloxacillin for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Microorganisms.* 2024 Oct 9;12(10):2039. doi: 10.3390/microorganisms12102039. PMID: 39458348; PMCID: PMC11509857.
- 53 Walker SE, Varrin S, Yannicelli D, Law S. Stability of meropenem in saline and dextrose solutions and compatibility with potassium chloride. *Can J Hosp Pharm ; 51: 156-168.* 1998
- 54 Fawaz S, Barton S, Whitney L, Swinden J, Nabhani-Gebara S. Stability of Meropenem After Reconstitution for Administration by Prolonged Infusion. *Hosp Pharm.* 2019 Jun;54(3):190-196. doi: 10.1177/0018578718779009. Epub 2018 May 30. PMID: 31205331; PMCID: PMC6535930.
- 55 Tomasello C, Leggieri A, Cavalli R, Di Perri G, D'Avolio A. In Vitro Stabiliflighty Evaluation of Different Pharmaceutical Products Containing Meropenem. *Hosp Pharm.* 2015 Apr;50(4):296-303. doi: 10.1310/hpj5004-296. Epub 2015 Apr 8. PMID: 26448659; PMCID: PMC4589882.
- 56 Krämer I. Stability of meropenem in elastomeric portable infusion devices. *Eur Hosp Pharm ; 3: 168-171.* 1997
- 57 Foy F, Luna G, Martinez J, Nizich Z, Seet J, Lie K, Sunderland B, Czarniak P. An investigation of the stability of meropenem in elastomeric infusion devices. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Aug 1;13:2655-2665. doi: 10.2147/DDDT.S212052. PMID: 31447546; PMCID:
- 58 Esteban-Cartelle B, Serrano DR, Pérez Menéndez-Conde C, Vicente-Oliveros N, Álvarez-Díaz A, Fortún Abete J, Martín-Dávila P. Stability of meropenem in portable elastomeric infusion devices: which protocol should be implemented in clinical practice? *Microbiol Spectr.* 2024 Jan 11;12(1):e0206423. doi: 10.1128/spectrum.02064-23. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38088799; PMCID: PMC10782984.

### CONSENSO ALLA TERAPIA

Solo dopo il consenso del paziente e/o dei caregiver verrà pianificata la prosecuzione della terapia sul territorio.

### CHI POSSO CONTATTARE IN CASO DI PROBLEMI?

Al domicilio verrà proseguita la stessa terapia già in corso durante il ricovero per essere sicuri di non sviluppare gravi effetti collaterali.  
In caso compaiano sintomi quali febbre, arrossamento cutaneo diffuso o diarrea, il paziente deve segnalarli al personale infermieristico che contatterà il medico infettivologo di riferimento.

In questi casi contatti lo:  
dal lunedì al venerdì ore 10.00 - 18.00  
il sabato ore 8.00 - 11.00.

In caso compaiano problemi clinici non necessariamente legati alla somministrazione della terapia antibiotica ma alla condizione di base del paziente sarà necessario contattare il proprio medico curante o, in caso di emergenza, il 118.

### PROGETTO E MATERIALE INFORMATIVO A CURA DI

Uo Di Malattie Infettive

Farmacia Ospedaliera

Direzione Infermieristica e Tecnica

Dipartimento di Cure Primarie e Medicina di Comunità

Servizio Infermieristico Domiciliare

LOGO AZIENDA

# OPAT

Somministrazione della terapia antibiotica infusiva sul territorio

## COS'È L'OPAT?

La sigla OPAT (outpatient parenteral antimicrobial therapy - terapia antimicrobica parenterale ambulatoriale) definisce la pratica di iniettare la terapia antibiotica endovenosa al proprio domicilio o in ambulatorio.

Questa pratica è utilizzata per pazienti con infezioni gravi e profonde.



## CHI PRESCRIVE L'OPAT?

Viene prescritta e ne viene stabilita la durata da:

- Medico infettivologo,
- Medico di reparto,
- Infermiere di riferimento (Case Manager).

## DOVE VIENE SOMMINISTRATA LA TERAPIA?

In base alle caratteristiche del paziente e al tipo di infezione, la terapia potrà essere somministrata:

- in ambulatorio
- a casa

## COME VIENE SOMMINISTRATA LA TERAPIA?

La terapia può essere somministrata o tutti i giorni o solo in alcuni giorni della settimana.

La somministrazione dell'antibiotico per via endovenosa avviene con fuso di un catetere venoso.

Due i modi:

- Fleboclisi,
- Pompa elastomerica



## CHI SOMMINISTRA LA TERAPIA?

La terapia verrà somministrata dal personale infermieristico che valuterà anche le condizioni del catetere venoso utilizzato per la somministrazione della terapia.

## COS'È UN ELASTOMERO?

La pompa elastomerica è un dispositivo medico che consente la somministrazione della terapia in modo continuativo nelle 24 ore. L'elastomero verrà posizionato e collegato all'accesso venoso dagli infermieri che provvederanno anche a ricaricarlo ogni 24 ore.

N.B.: Il dispositivo va tenuto lontano dalle fonti di calore. Se c'è una perdita di liquido, non si svuota il serbatoio, si rompe il contenitore e pensi che non stia funzionando, segnalalo al personale infermieristico.

**SCHEDA PER LA TERAPIA ANTIBIOTICA DOMICILIARE (MMG)**  
**PROSECUZIONE TERAPIA ANTIBIOTICA A DOMICILIO PER FARMACI CLASSIFICATI H**

**SCHEDA DA COMPILARE A CURA DEL MEDICO DI ASSISTENZA PRIMARIA**

Il/la sottoscritto/a Dr./Dr.ssa

\_\_\_\_\_

in relazione alla somministrazione di antibiotici a domicilio, al/alla Sig./Sig.ra

\_\_\_\_\_

nato/a il \_\_\_\_\_

Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Residente a \_\_\_\_\_

Inserito/a in ADI (facoltativo)

dichiara:

di essere stato informato dal collega ospedaliero Dr./Dr.ssa \_\_\_\_\_

della necessità di proseguire domicilio la somministrazione del farmaco:

\_\_\_\_\_

di avere preso atto che è stato ottenuto il consenso informato del paziente;

di aver preso atto che la terapia è gestibile dall'infermiere e dal caregiver, anche in assenza del medico;

di aver preso atto che il farmaco è classificato in fascia H;

di essere consapevole che il farmaco, eventualmente utilizzato off-label, ha ottenuto il parere positivo della Direzione Sanitaria (NOP/gruppo esperti);

di essere disponibile a monitorare il percorso terapeutico in collaborazione con il medico infettivologo che, in caso di necessità, è disponibile presso i seguenti recapiti telefonici:

\_\_\_\_\_

Data

Timbro e Firma del MMG

	<b>INFORMAZIONE E CONSENSO TERAPIA ANTIBIOTICA A DOMICILIO PER FARMACI IN FASCIA H</b>	<b>PROSECUZIONE TERAPIA ANTIBIOTICA A DOMICILIO PER FARMACI CLASSIFICATI H</b>
--	--	--

COGNOME \_\_\_\_\_ NOME \_\_\_\_\_ LUOGO E DATA DI NASCITA \_\_\_\_\_

DIAGNOSI \_\_\_\_\_

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PROPOSTO

---

**INFORMAZIONI FORNITE DURANTE IL COLLOQUIO** avvenuto con:  
(è possibile barrare più voci)

- il paziente
- il caregiver (cognome e nome): \_\_\_\_\_

In riferimento al trattamento proposto e già intrapreso in ambiente ospedaliero, sono state fornite **informazioni relative a:**

- farmaco proposto \_\_\_\_\_
- uso "off-label" del farmaco: SI  NO
- in caso di uso "off-label", sono state precisate le motivazioni della prosecuzione del trattamento "off-label" anche a domicilio e le modalità di impiego del farmaco che differiscono rispetto a quelle indicate nell'autorizzazione all'immissione in commercio
- vantaggi e limiti prevedibili del farmaco utilizzato e della somministrazione a domicilio;
- eventuali rischi e/o complicanze prevedibili correlati al farmaco utilizzato ed alla somministrazione a domicilio;
- attività che prevedano la collaborazione del paziente e del caregiver, già informati ed addestrati nel corso del ricovero,
- rispetto alla somministrazione a domicilio;
- conseguenze prevedibili della mancata esecuzione del trattamento;
- accertamenti, visite e terapie necessari durante il trattamento e/o successivi allo stesso;
- eventuali possibili alternative al trattamento proposto;
- altro (specificare): \_\_\_\_\_

a supporto delle suddette informazioni è stato illustrato e consegnato **materiale informativo** specifico  
E' stato fornito il seguente **recapito telefonico** da poter contattare per eventuali necessità: \_\_\_\_\_

Il colloquio informativo si è svolto in **data:** \_\_\_\_\_

<b>FIRMA</b>	<b>FIRMA E TIMBRO DEL MEDICO</b>
<input type="checkbox"/> il paziente _____ <input type="checkbox"/> il caregiver _____	
Il colloquio informativo si è svolto in presenza dei seguenti <b>ulteriori soggetti:</b>	

	<b>INFORMAZIONE E CONSENSO          TERAPIA ANTIBIOTICA          A DOMICILIO          PER FARMACI H</b>	<b>PROSECUZIONE TERAPIA          ANTIBIOTICA          A DOMICILIO PER FARMACI          CLASSIFICATI H</b>
--	---	---

**ESPRESSIONE DEL CONSENSO/DISSENSO**

Avendo ben compreso le informazioni ricevute, dando atto di aver potuto richiedere ogni spiegazione al riguardo,

**ACCONSENTO** all'effettuazione del trattamento sanitario proposto.

<b>FIRMA</b>	<b>Data</b>
Il paziente _____	<b>FIRMA E TIMBRO DEL MEDICO</b>

Pur avendo ben compreso le informazioni ricevute e dando atto di aver potuto richiedere ogni spiegazione a riguardo, consapevole delle possibili conseguenze negative correlate alla mancata esecuzione del trattamento o al rinvio dello stesso

**NON ACCONSENTO** all'effettuazione del trattamento sanitario proposto.

<b>FIRMA</b>	<b>Data</b>
Il paziente _____	<b>FIRMA E TIMBRO DEL MEDICO</b>

**REVOCA DEL CONSENSO**

Pur avendo ben compreso le informazioni ricevute e dando atto di aver potuto richiedere ogni spiegazione a riguardo, consapevole delle possibili conseguenze negative correlate alla mancata esecuzione del trattamento o al rinvio dello stesso

dichiaro di voler **REVOCARE** il consenso in precedenza prestato all'effettuazione del trattamento sanitario proposto.

<b>FIRMA</b>	<b>Data</b>
Il paziente _____	<b>FIRMA E TIMBRO DEL MEDICO</b>