

AZIENDA SANITARIA BT

PRESIDIO OSPEDALIERO BISCEGLIE-TRANI

UNITA' OPERATIVA DI MALATTIE INFETTIVE

## **INDICAZIONI AL BUON USO DEGLI ANTIBIOTICI**

Tommaso Fontana , Ruggero Losappio, Giuseppe Vitrani, Michele Mazzola.

# LINEE GUIDA PER L'IMPIEGO DEGLI ANTIBIOTICI

## SOMMARIO DEGLI ARGOMENTI TRATTATI

### **CARATTERISTICHE FONDAMENTALI DEGLI ANTIBIOTICI**

Meccanismo d'azione battericida e batteriostatico degli antibiotici  
Principali antibiotici battericidi e batteriostatici  
Selettività del meccanismo d'azione degli antibiotici  
Meccanismo d'azione subcellulare degli antibiotici  
Legame degli antibiotici con le proteine plasmatiche  
Emivita degli antibiotici  
Vie di somministrazione degli antibiotici  
Vie d'eliminazione degli antibiotici  
Spettro antibatterico degli antibiotici  
Concentrazione minima inibente degli antibiotici (MIC)  
Picco ematico dell'antibiotico (Cmax)  
Area sotto la curva (AUC)  
Farmacodinamica degli antibiotici

### **PRINCIPALI CLASSI DI ANTIBIOTICI**

Penicilline  
Cefalosporine  
Monobattamici  
Carbapenemici  
Inibitori delle beta-lattamasi  
Aminoglicosidi  
Chinoloni  
Macrolidi  
Glicopeptidi  
Tetracicline  
Sulfamidici  
Lincosamidi  
Metronidazolo  
Quinupristin/Dalfopristin  
Oxazolidoni  
Daptomicina  
Tigeciclina

## **NOTE DI ANTIBIOTICOTERAPIA**

Terapia mirata  
Terapia empirica  
Antibiotici in pazienti con insufficienza renale  
Antibiotici in pazienti con insufficienza epatica  
Antibiotici in pazienti in età neonatale  
Antibiotici nel paziente anziano  
Antibiotici e contraccezione  
Antibiotici in gravidanza  
Antibiotici ed effetti collaterali  
Antibioticoresistenza

## **INFEZIONI AD EZIOLOGIA SPECIFICA**

Tifo  
Sterilizzazione dei portatori di Salmonella typhi  
Brucellosi  
Copertura antibiotica in corso di mononucleosi infettiva  
Pertosse  
Sifilide  
Meningite batterica  
Endocarditi  
Artriti settiche e osteomieliti

## **INFEZIONI DELL'APPARATO RESPIRATORIO**

Faringo-tonsillite streptococcica  
Otite esterna  
Otite media e mastoidite  
Sinusiti  
Laringiti, tracheiti e bronchiti acute  
Bronchite cronica riacutizzata  
Broncopolmoniti e polmoniti  
Tubercolosi

## **INFEZIONI DEL TRATTO GASTROENTERICO**

Enterocolite e diarrea del viaggiatore  
Colecistiti e colangiti

## **INFEZIONI DEL TRATTO GENITO-URINARIO**

Cistiti e cistopieliti  
Pielonefriti acute  
Prostatiti acute e croniche  
Malattia infiammatoria pelvica  
Gonorrea  
Uretriti non gonococciche

## **INFEZIONI CUTANEE**

Foruncolo, ascesso, idrosadenite, impetigine, erisipela, fascite necrotizzante, morsi di animali  
Piede diabetico

## **PROFILASSI ANTIBIOTICA IN CHIRURGIA**

Classificazione degli interventi chirurgici  
Prevenzione delle principali sepsi postoperatorie  
Profilassi preoperatoria dell'endocardite batterica  
Procedure dentarie e sulle alte vie respiratorie  
Procedure gastrointestinali e genitourinarie  
Ritmo di somministrazione intraoperatoria di alcuni antibiotici a scopo di profilassi  
Terapia delle infezioni in chirurgia generale addominale ed ostetrico-ginecologica

## **NEUTROPENIA FEBBRILE E RISCHIO D'INFEZIONE**

## **TASSONOMIA DEI BATTERI PATOGENI**

## **BIBLIOGRAFIA**

## CARATTERISTICHE FONDAMENTALI DEGLI ANTIBIOTICI

### Meccanismo d'azione battericida e batteriostatico degli antibiotici

<b>Antibiotici</b>	<b>Attività</b>	<b>Note</b>
<i>Battericidi</i>	Determinano rapida lisi e morte dei microrganismi patogeni	Effetto terapeutico rapido Preferibili in tutte le infezioni Obbligatori in quelle gravi
<i>Batteriostatici</i>	Determinano l'arresto della moltiplicazione dei microrganismi patogeni	Effetto terapeutico lento Da non usare nelle infezioni gravi, in particolare nell'endocardite batterica e nelle meningiti

### Principali antibiotici battericidi e batteriostatici

#### **Antibiotici Battericidi**

Penicilline, Cefalosporine, Monobattami, Carbapenemi, Aminoglicosidi, Rifamicine, Fosfomicina, Cotrimossazolo, Teicoplanina, Vancomicina, Metronidazolo, Chinoloni, Quinupristin/Dalfopristin, Ketolidi

#### **Antibiotici Batteriostatici**

Tetracicline, Cloramfenicolo, Macrolidi, Lincosamidi, Acido Fusidico, Sulfamidici, Trimetoprim, Linezolid

#### **Note**

Alcuni antibiotici batteriostatici (Eritromicina, Acido Fusidico) possono essere battericidi in vitro ad elevate concentrazioni, peraltro difficili da raggiungere nella pratica clinica. L'associazione Cotrimossazolo possiede azione battericida, sebbene i due componenti (Trimetoprim e Sulfametossazolo) impiegati separatamente possiedano azione batteriostatica, così come si comporta l'associazione Quinupristin/Dalfopristin.

### Selettività del meccanismo d'azione degli antibiotici

**Antibiotici a meccanismo d'azione selettivo:**

*Betalattamine, Fosfomicina, Vancomicina, Teicoplanina*

Agiscono coinvolgendo strutture peculiari delle sole cellule procarioti (parete cellulare, DNA-girasi, ecc.). Pertanto, non ledono in nessun modo strutture o vie metaboliche proprie delle cellule eucarioti.

**Antibiotici a meccanismo d'azione non selettivo:**

*Aminoglicosidi, Macrolidi, Lincosamidi, Tetracicline, Cloramfenicolo, Metronidazolo, Rifamicine, Sulfamidici, Cotrimossazolo, Acido Fusidico, Chinoloni*

Agiscono con meccanismi d'azione che possono coinvolgere strutture o vie metaboliche delle cellule eucarioti.

Pertanto, esiste la possibilità di effetti dannosi a livello di strutture proprie della cellula dell'organismo umano, particolarmente nell'embriogenesi.

Da non usare in gravidanza.

**Meccanismo d'azione subcellulare degli antibiotici**

**Antibiotici                      Meccanismo d'azione**

Penicilline	Inibiscono la formazione della parete batterica
Cefalosporine	
Monobattami	
Carbapenemi	
Bacitracina	
Fosfomicina	
Cicloserina	
Vancomicina	
Teicoplanina	
Aminoglicosidi	Inibiscono la sintesi delle proteine batteriche, agendo a livello delle subunità ribosomiali 30S
Tetracicline	
Spectinomomicina	
Cloramfenicolo	Inibiscono la sintesi delle proteine batteriche, agendo a livello delle subunità ribosomiali 50S
Lincomicina	
Clindamicina	
Linezolid	
Mupirocina	
Macrolidi	
Quinupristin/Dalfopristin	
Rifamicine	Inibiscono la sintesi di RNA batterico
Sulfamidici	Inibiscono la sintesi dei folati (agiscono come antimetaboliti)
Trimetoprim	
Pirimetamina	
Chinoloni	Inibiscono l'enzima DNA-girasi, implicato nella sintesi di DNA batterico
Metronidazolo	Meccanismo d'azione non sicuramente individuato
Nitrofurantoina	
Xibornolo	

**Legame degli antibiotici con le proteine plasmatiche**

**Tipo di legame      Quota di farmaco attiva      Eliminazione**

Basso	Elevata	Rapida (alcune Penicilline e Cefalosporine) Lenta (Aminoglicosidi)
Elevato	Modesta	Lenta (generalmente)

### **Emivita degli antibiotici**

E' il tempo massimo per ridurre la concentrazione del picco ematico di un antibiotico del 50 %.

#### **Tipo e caratteristiche**

##### *Emivita breve*

Scarsa permanenza in circolo. Necessità di somministrazioni ravvicinate. Maneggevolezza nell'insufficienza renale. Legame sieroproteico variabile.

##### *Emivita lunga*

Lunga permanenza in circolo. Somministrazioni distanziate. Poca maneggevolezza nell'insufficienza renale. Persistenza nel tempo di eventuali effetti collaterali. Legame sieroproteico spesso elevato.

### **Vie di somministrazione degli antibiotici**

#### **Via di somministrazione e caratteristiche**

##### *Orale*

Assorbimento buono per alcuni farmaci; mediocre ed incostante per altri ; nullo per altri ancora. Livelli sierici variabili in proporzione all'assorbimento; solitamente inferiori a quelli ottenibili per via parenterale. Via di somministrazione adatta solo per infezioni non gravi e per alcuni antibiotici ben assorbibili (il Cloramfenicolo si assorbe meglio per via orale che per via e.v. o i.m.).

##### *Parenterale*

Assorbimento sempre eccellente per via e.v.; assorbimento buono per via i.m.  
Livelli sierici elevatissimi per via e.v.; elevati per via i.m.  
Via di somministrazione da preferire per un'azione rapida, come nelle infezioni gravi.

### **Vie d'eliminazione degli antibiotici**

I chemioterapici possono essere eliminati dall'organismo sia immodificati, sia sotto forma di metaboliti, attraverso l'emuntorio renale, il fegato, l'intestino, i polmoni, alcune ghiandole (sudoripare, salivari, mammarie, lacrimali), ecc.

I reni e le vie biliari assolvono in maniera preponderante al ruolo d'eliminazione degli antibiotici.

#### **Reni**

Aminoglicosidi, Vancomicina, Teicoplanina, alcune Cefalosporine (Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefepime), Polimixine, Sulfamidici, Trimetoprim,

Metronidazolo, Quinupristin/Dalfopristin,  
Fluorochinoloni

**Vie biliari**

Clindamicina, Macrolidi, Lincomicina, Minociclina,  
Rifampicina,

**Spettro antibatterico degli antibiotici**

*Ampio*

Penicilline semisintetiche a largo spettro, Cefalosporine di I, II e III generaz., Carbapenemi, Aminoglicosidi, Tetracicline, Cloramfenicolo, Rifampicina, Fosfomicina, Fluorochinoloni

*Selettivo*

Aztreonam, Chinoloni (acido nalidixico), Vancomicina, Teicoplanina, Linezolid, Quinupristin/Dalfopristin

*Ristretto*

Penicillina G, Penicillina semisintetiche antistafilococciche (Oxacillina), Macrolidi, Lincosamidi, Metronidazolo, Ketolidi

*Mirato*

Spectinomomicina, Azlocillina

**Concentrazione minima inibente degli antibiotici (MIC)**

E' la concentrazione minima, espressa in microgrammi / ml, di un antibiotico in grado di inibire la moltiplicazione batterica se aggiunto ad una coltura.

**Picco ematico dell'antibiotico (Cmax)**

E' la concentrazione ematica massima raggiunta dall'antibiotico dopo una somministrazione singola o dopo dosi ripetute.

Il tempo che intercorre tra la somministrazione dell'antibiotico e la realizzazione del **picco ematico** si indica graficamente col simbolo **Tmax**.

**Area sotto la curva (AUC – area under concentration curve)**

Identifica le concentrazioni di un antibiotico nell'organismo (sangue e tessuti) in rapporto al tempo di utilizzo.

**Farmacodinamica degli antibiotici**

Gli antibiotici battericidi sono distinti in base alla loro rapidità d'azione in:

- *antibiotici concentrazione-dipendenti (aminoglicosidi, fluoroquinoloni, ecc.)*  
parametri farmacodinamici predittivi d'efficacia terapeutica sono:

- 1) rapporto tra picco ematico dell'antibiotico e MIC (Cmax/MIC)
- 2) rapporto tra area sotto la curva e MIC (AUC/MIC)

- *antibiotici tempo-dipendenti (betalattamici)*  
parametro farmacodinamico predittivo d'efficacia terapeutica è la durata di tempo nel corso della quale le concentrazioni ematiche dell'antibiotico sono superiori alla MIC, tra una dose e l'altra.

## **PRINCIPALI CLASSI DI ANTIBIOTICI**

### **PENICILLINE**

La Penicillina, isolata da Fleming nel 1929, è la prima sostanza ad attività antibatterica. L'anello beta-lattamico della Penicillina ha rappresentato, fino a poco più di un decennio fa, la base per la sintesi di numerosi altri derivati con rinnovate e migliorate peculiarità microbiologiche e farmacologiche. Attualmente non sembra siano in corso di studio molecole a struttura simile alla Penicillina in grado di apportare reali novità in campo terapeutico.

A parte i problemi di resistenza batterica, osservati nel corso degli anni di utilizzo della Penicillina G, i primi limiti che tale sostanza poneva erano la possibilità di somministrazione solo per via parenterale e lo spettro di attività limitato ai cocci gram positivi e gram negativi, ad alcuni bacilli gram positivi, a spirochete e actinomices.

Detti condizionamenti terapeutici furono superati con la sintesi di molecole acido resistenti prima e di Penicilline semisintetiche poi. In particolare, le Penicilline semisintetiche consentirono: somministrabilità per via orale e/o parenterale, elevata biodisponibilità, resistenza alle penicillinasi, ampliamento dello spettro d'azione a gran parte dei bacilli gram negativi, fino alla attività antibatterica rivolta al genere *Pseudomonas* che negli anni '60 rappresentava il germe opportunisto di più difficile eradicazione.

Le Penicilline orali hanno un assorbimento gastrico buono (anche se abbastanza variabile nell'ambito delle diverse molecole), ma sensibilmente ridotto dalla presenza di cibo.

Le Penicilline somministrate per via parenterale hanno un assorbimento molto rapido, raggiungendo in pochi minuti la massima concentrazione ematica; diffondono rapidamente in tutti i tessuti, ad esclusione del SNC (a meno che le meningi non siano infiammate), e la concentrazione tissutale è inversamente proporzionale al legame proteico delle singole molecole.

L'eliminazione delle Penicilline avviene quasi esclusivamente per via renale (90%) ad eccezione della Nafcillina, che ha una eliminazione urinaria del 10% e biliare del 90% e delle ureidopenicilline eliminate prevalentemente per via biliare.

### ***Precauzioni d'uso***

Oltre all'eventualità di una ridotta filtrazione glomerulare, per la quale sono i valori di clearance della creatinina a dettare gli aggiustamenti posologici, è opportuno considerare potenziali effetti tossici metabolici e neurologici.

La Penicillina sodica e tutte le Penicilline iniettabili contengono elevate quantità di sodio. La somministrazione di tali farmaci, abitualmente utilizzati a dosaggi di molti grammi/die, specie in occasione di patologie infettive rilevanti, può determinare aumento del volume intravascolare e, dunque, favorire l'insorgenza di edema polmonare o di aritmia cardiaca in concomitanza di terapia digitalica per l'instaurarsi di un'alcalosi ipokaliemica.

Le reazioni neurologiche, solitamente appannaggio dei soggetti anziani con ridotta filtrazione renale in trattamento con alte dosi di Penicillina G o ureido- e carbossi- penicilline, sono rappresentate da ipereccitabilità neuromuscolare, mioclonie, persino coma.

La Carbenicillina può aumentare l'attività della antitrombina III plasmatica, interferire con l'aggregazione delle piastrine ed ancora nella conversione del fibrinogeno in fibrina. Anche la Ticarcillina può inibire la funzione piastrinica. Dette alterazioni emocoagulative prodotte dalle Penicilline implementano il rischio emorragico nei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, soprattutto se è preesistente insufficienza renale e/o se è in corso terapia con anticoagulanti (warfarina) o antiaggreganti piastrinici (aspirina).

Infine, è da ricordare che la somministrazione di Penicilline, specie per via orale, può alterare la flora batterica intestinale, inficiare la sintesi di vitamina K ed essere causa di gravi forme di colite pseudomembranosa.

### **Sviluppo delle Penicilline**

Penicilline acido resistenti : Penicillina V, Feneticillina, Propicillina

Penicilline penicillinasi resistenti : Meticillina, Nafcillina, Isoxazoil-penicillina

Penicilline ad ampio spettro (+ Pseudomonas) : Carbenicillina, Ticarcillina, Azlocillina, Mezlocillina, Piperacillina

### **Biodisponibilità delle Penicilline orali**

Nafcillina	20-25%
Oxacillina	30%
Ampicillina	35%
Cloxacillina	50%
Penicillina V	50%
Diclozacillina	50%
Flucozacillina	60-70%
Pivampicillina	90%
Amoxicillina	90%

### **Legame farmaco proteico delle Penicilline**

Ampicillina	10-15%
Amoxicillina	15-20%
Amoxicillina	15-20%
Mezlocillina	30%
Azlocillina	30%
Piperacillina	30%
Meticillina	40%
Penicillina	50-60%
Ticarcillina	65%
Isoxazoil-penicillina	>90%

### **Dosaggio delle principali Penicilline iniettabili nei soggetti con insufficienza renale**

Clearance della creatinina (ml/min)	Frazione della dose normale			
	AMP	CB	TIC	AZL

25-50	0.75	0.50-0.75	0.35-0.65	0.50-0.75
10-25	0.50	0.25-0.50	0.25-0.35	0.30
<10	0.25	0.15	0.25	0.25

AMP = ampicillina    CB = carbenicillina    TIC = ticarcillina    AZL = azlocillina

### **Dosaggio di Penicillina G nei soggetti con insufficienza renale**

<u>Clearance della creatinina (ml/min)</u>	<u>Dose</u>
60	2.0 MU ogni 4 ore
40	1.5 MU ogni 4 ore
20	1.0 MU ogni 4 ore
10	1.0 MU ogni 6 ore

### **Contenuto in sodio di alcune Penicilline**

Penicillina G sodica	2.0	mEq/MU
Ampicillina	3.0	mEq/g
Azlocillina	2.1	"
Meticillina	3.0	"
Cloxacillina	2.1	"
Piperacillina	2.0	"
Mezlocillina	1.7	"
Ticarcillina	4.7	"
Carbecillina	5.0	"

## **CEFALOSPORINE**

Le prime Cefalosporine furono ottenute nel 1945. Tuttavia, solo nel 1962, con l'isolamento dell'acido 7-aminocefalosporanico, inizia una vera e propria era con un grande sviluppo di questa classe di antibiotici. Infatti, grazie a modificazioni dell'acido 7-aminocefalosporanico, è stato possibile, nel corso di questi ultimi decenni, sintetizzare un enorme numero di molecole caratterizzate da una estrema variabilità di profili farmacocinetici e di spettri di attività. La classificazione di uso più comune è quella che le suddivide, in base alla cronologia di sintesi, in quattro distinte generazioni, sebbene nell'ambito di ciascuna di queste non esista omogeneità di caratteristiche.

Le peculiarità fondamentali che distinguono tra loro le singole Cefalosporine e, solo in parte, le singole generazioni sono :

- la via di somministrazione;
- lo spettro di attività;
- la resistenza alle beta lattamasi;
- l'emivita.

Le Cefalosporine di I generazione, sia somministrabili per via orale che parenterale, hanno caratteristiche microbiologiche, sia di attività intrinseca che di spettro, pressoché sovrapponibili. Il loro spettro include i cocci gram positivi (ad esclusione di Enterococchi e Stafilococchi aurei meticillino-resistenti -MRSA-), le Neisserie e gli Emofili.

Le Cefalosporine di II generazione presentano un ampliamento dello spettro di attività che, grazie alla parziale resistenza alle cefalosporinasi, si estende agli Enterobatteri pur conservando buona attività nei

confronti dei cocci gram positivi. La Cefoxitina è un rappresentante piuttosto anomalo perché particolarmente attivo nei confronti degli anaerobi, incluso *Bacteroides*.

Le Cefalosporine orali di II generazione mostrano caratteristiche microbiologiche assimilabili a quelle parenterali cui si è fatto appena cenno. Ciò spiega la ragione per la quale vengono raggruppate in tale classe pur essendo state sintetizzate e rese disponibili in epoche successive rispetto a quelle parenterali, ovvero alla fine degli anni '80 e nei primi anni '90. Le Cefalosporine orali si rendono direttamente disponibili dopo somministrazione orale (Ceftibuten e Cefixime) oppure il loro assorbimento intestinale è conseguente a processi di esterificazione della molecola che viene appunto somministrata quale profarmaco (Cefuroxime axetil, Cefetamet-pivoxil, Cefpodoxime proxetil).

Le Cefalosporine di III generazione raggruppano molecole con caratteristiche alquanto eterogenee. Se infatti è caratteristica comune l'ampio spettro di attività rivolto soprattutto ai batteri gram negativi ed una attività intrinseca maggiore di quelle di II generazione, solo alcune molecole svolgono una attività nei confronti di *Pseudomonas* (Ceftazidime), solo alcune sono dotate di lunga emivita (Ceftriaxone), solo alcune sono caratterizzate da elevata escrezione biliare (Cefoperazone). Il Cefotaxime, capostipite di questa generazione, possiede tra tutte lo spettro più bilanciato con elevata attività antibatterica rivolta anche ai gram positivi. Il Cefodizime ha una emivita di 4-5 ore che ne consente la somministrazione una o due sole volte al dì. Numerosi studi in vitro ed in vivo hanno, inoltre, evidenziato proprietà immunostimolanti che potrebbero indirizzare il suo impiego anche nel trattamento delle infezioni nei soggetti con immunodepressione primitiva o secondaria.

Il Cefepime e il Cefpirome sono Cefalosporine di IV generazione caratterizzate da uno spettro d'azione simile a quelle di III, ma con una maggiore attività intrinseca dovuta alla rapidità di penetrazione delle molecole attraverso la membrana esterna dei batteri gram negativi.

Le Cefalosporine orali di prima generazione vengono assorbite a livello gastrico ed è probabile che l'acloridria gastrica possa, così come avviene per Penicilline orali, aumentarne la biodisponibilità. Parimenti i profarmaci di II generazione potrebbero andare incontro ad un aumento dell'assorbimento intestinale in presenza di ridotta motilità intestinale. Tutte le Cefalosporine, di I, II e III generazione, somministrabili sia per via orale che parenterale, vengono eliminate principalmente attraverso la via renale.

Fanno eccezione il Ceftriaxone e il Cefoperazone che vengono eliminati rispettivamente per il 30% e 50% attraverso le vie biliari, risultando pertanto utili per il trattamento delle infezioni dell'albero biliare.

Tutte le Cefalosporine sono comunque scarsamente tossiche ed il danno renale da tali molecole è davvero raro. Tuttavia, nei soggetti con insufficienza renale sono pur sempre consigliabili aggiustamenti di dose o di intervallo tra le dosi.

## **Precauzioni d'uso**

Le Cefalosporine, grazie alla scarsa tossicità intrinseca ed alla loro maneggevolezza, oltre che ovviamente alle loro caratteristiche microbiologiche e farmacologiche, sono divenute i farmaci più ampiamente utilizzati per la terapia e la profilassi delle infezioni in chirurgia. Ma, al pari di quanto sottolineato per le Penicilline, le Cefalosporine nelle loro formulazioni iniettabili contengono quantità varie, ma comunque elevate, di sodio.

## **Classificazione delle Cefalosporine parenterali di largo impiego terapeutico**

<b>I generazione</b>	<b>II generazione</b>	<b>III generazione</b>	<b>IV generazione</b>
Cefalotina	Cefamandolo	Cefotaxime	Cefepime
Ceftizoxime	Cefpirome	Cefacetrile	Cefoxitina
Cefazolina	Cefonicid	Moxalactam	Cefaloridina
	Cefmetazolo	Ceftazidime	Cefodizime
	Cefotiam	Ceftriaxone	
		Cefmenoxime	
		Cefoperazone	

**Classificazione delle Cefalosporine orali**

<u>I generazione</u>	<u>II generazione</u>
Cefalexina	Cefuroxime axetil
Cefradina	Cefetamet pivoxil
Cefaclor	Cefpodoxime proxetil
Cefadroxil	Cefixitime
Cefatrizina	Ceftibuten

**Biodisponibilità delle Cefalosporine orali**

<u>I generazione</u>		<u>II generazione</u>	
Cefalexina	90%	Cetixime	50%
Cefaloglicina	25%	Ceftibuten	90%
Cefatrizina	35%	Cefetamet pivoxil	50%
Cefaclor	50%	Cefpodoxime proxetil	50%

**Eliminazione renale delle Cefalosporine orali**

<u>I generazione</u>		<u>II generazione</u>	
Cefalexina	95%	Cefixime	80%
Cefaclor	65%	Ceftibuten	70%
Cefadroxil	90%	Cefuroxime axetil	30-50%

**Eliminazione renale delle Cefalosporine parenterali**

<u>I generazione</u>	<u>II generazione</u>	<u>III generazione</u>
Cefalotina 65%	Cefamandolo 80%	Cefotaxime 50-60%
Cefaloridina 90%	Cefuroxime 100%	Ceftizoxime 90-95%
Cefazolina 85%	Cefoxitina 90%	Ceftriaxone 50%
	Cefotaten 80%	Cefoperazone 30%
		Ceftazidime 90%
		Cefodizime 70-90%

**Adeguamento dello schema posologico di alcune Cefalosporine in corso di insufficienza renale**

<u>Antibiotico</u>	<u>Clearance creatinina (ml/min)</u>	<u>Dose</u>
Cefazolina	25-50	500 mg ogni 6 ore
	15-25	250 mg ogni 6 ore
	5-15	250 mg ogni 12
	5	250 mg ogni 24 ore

Ceftazidime	30-50	0.50 della dose normale ogni 12 ore
	1030	0,50 della dose normale ogni 24 ore
	1031	ore
	<10	0.50 della dose normale ogni 48 ore
Cefotaxime	<5	0.50 della dose normale ogni 12 ore
Ceftizoxime	<60	Prima dose 1 g o 500 mg ; ulteriori somministrazioni in base a: monitoraggio terapeutico, gravità infezione e sensibilità microrganismo
Ceftriaxone	<10	0.50 della dose normale ogni 24 ore

### **Contenuto in sodio di alcune Cefalosporine iniettabili (mEq/g)**

Cefazolina	2.0
Cefoxitina	2.3
Cefoperazone	1.5
Cefotaxime	2.1
Ceftazidime	2.3

### **MONOBATTAMICI**

A partire dagli ultimi anni '70 la ricerca ha indirizzato i suoi sforzi alla sintesi di una molecola a struttura monociclica beta-lattamica, realizzando una molecola con caratteristiche microbiologiche e farmacocinetiche particolarmente valide : l'Aztreonam. Tale classe di farmaci non ha subito ulteriori evoluzioni, cosicché l'Aztreonam ne costituisce l'unico rappresentante. Lo spettro di attività è rivolto esclusivamente ai batteri gram negativi e in particolare agli Enterobatteri, Pseudomonas aeruginosa, H. influenzae e Neisserie. L'attività antibatterica si esplica con CMI particolarmente basse, il che dimostra una elevata attività intrinseca della molecola.

Altra peculiarità microbiologica è la elevata stabilità che esso mostra nei confronti delle beta-lattamasi prodotte dai batteri gram negativi. E' somministrabile per via intramuscolare o endovenosa e viene eliminato totalmente per via renale senza subire pressoché alcuna trasformazione metabolica.

### **Precauzioni d'uso**

La totale eliminazione renale rende necessaria una riduzione della dose in corso di insufficienza renale.

L'Aztreonam presenta una ridotta incidenza di reazioni allergiche rispetto alle betalattamine e risulta essere indicato nella terapia e profilassi delle infezioni urinarie e respiratorie post-chirurgiche, sostenute soprattutto dagli Enterobatteri.

### **Posologia dell'Aztreonam nell'insufficienza renale**

Clearance della creatinina	% della dose normale
< 30	50
< 10	25

## **CARBAPENEMICI**

L'Imipenem è uno dei rappresentanti di questa classe di betalattamici, i carbapenemici, ottenuti per sostituzione dell'atomo di zolfo presente in posizione 7 dell'anello tiazolidinico con un atomo di carbonio.

L'Imipenem è somministrabile per via endovenosa o intramuscolare. Se somministrato da solo, viene rapidamente idrolizzato a livello renale dalla diidropeptidasi; non a caso, infatti, viene associato alla Cilastatina, un inibitore competitivo reversibile dell'enzima diidropeptidasi.

L'Imipenem è l'antibiotico a più ampio spettro di attività conosciuto finora. Esso infatti è attivo nei confronti di tutti i batteri gram positivi, compresi *Streptococcus faecalis* e *Listeria*, e di tutti i bacilli gram negativi aerobi, compreso *Pseudomonas*. All'ampio spettro di azione rivolto verso gli aerobi, si aggiunge una considerevole attività verso gran parte degli anaerobi, incluso *Bacteroides fragilis*, con MIC decisamente inferiori a quelle degli antibiotici più propriamente antianaerobi (*Clindamicina*, *Metronidazolo*).

L'Imipenem e la Cilastatina hanno entrambi una breve emivita (60 min) ed uno scarso legame con le proteine plasmatiche. L'eliminazione renale è di circa il 70%.

Il Meropenem possiede caratteristiche microbiologiche e farmacocinetiche simili all'Imipenem, ma non viene idrolizzato dalla diidropeptidasi; non necessita, dunque, di essere associato a inibitori dell'enzima.

L'Ertapnem è altro appartenente alla famiglia ed è appropriato per il trattamento di infezioni polimicrobiche di entità moderata-severa che originano nella comunità e che non richiedono una copertura anti-*Pseudomonas*.

Il Doripenem è l'ultimo sintetizzato del gruppo ed ha attività più ampia verso lo *Pseudomonas aeruginosa*.

I Carbapenemici si prestano all'impiego in numerose patologie infettive, quali quelle intraddominali, respiratorie, ginecologiche, urinarie ecc.

Hanno una indicazione terapeutica nelle infezioni polimicrobiche, anche laddove l'eziologia sia rappresentata da una componente aerobia ed anaerobia, evento frequente in numerose infezioni post-chirurgiche.

Le dosi comunemente utilizzate sono di 500-1000 mg ogni 6-8 ore per via e.v. nelle infezioni severe; di 500 mg ogni 8-12 ore per via i.m. nelle infezioni più lievi o moderate.

## ***Precauzioni d'uso***

La prevalente eliminazione renale impone una valutazione della funzionalità renale ed in caso di insufficienza severa (clearance della creatinina <20 ml/min) il dosaggio va ridotto a 250-500 mg ogni 12 ore (dosaggio massimo). Sono ben tollerati. I principali effetti collaterali possono essere nausea, vomito, diarrea.

## **INIBITORI DELLE BETA-LATTAMASI**

La produzione di beta-lattamasi rappresenta una delle maggiori cause della resistenza batterica alle Penicilline ed alle Cefalosporine.

Le beta-lattamasi, infatti, sono enzimi prodotti dalla cellula batterica in grado di idrolizzare e, quindi, inattivare le molecole contenenti un anello beta-lattamico.

Tale meccanismo rappresenta una difesa da parte della cellula batterica verso gli antibiotici beta-lattamici: l'uso via via progressivo di betalattamine si correla ad un sempre più frequente isolamento di batteri produttori di beta-lattamasi.

Si è, dunque, rivolta, sempre maggiore attenzione, nel corso degli anni '80, allo studio ed alla sintesi di molecole, da associare all'antibiotico, capaci di inattivare l'enzima, con un meccanismo di tipo competitivo e irreversibile.

Sono state così messe a punto tre molecole inibenti le beta-lattamasi, con una potenza lievemente diversa l'una dall'altra, ma con uno spettro pressoché identico e, dunque, con caratteristiche microbiologiche, farmacologiche e di tollerabilità che li rende impiegabili utilmente, in associazione con antibiotici beta-lattamici, nella pratica clinica: il Sulbactam, l'Acido clavulanico e il Tazobactam.

Gli inibitori delle beta-lattamasi sono disponibili per la terapia antibatterica nelle seguenti associazioni: Amoxicillina - Acido Clavulanico, Ticarcillina - Acido Clavulanico, Ampicillina - Sulbactam, Piperacillina - Tazobactam.

Gli inibitori delle beta-lattamasi non sono dotati di alcuna attività antibatterica (ad esclusione del Sulbactam che possiede una lieve attività nei confronti del genere *Neisseria*), ma proteggono i rispettivi farmaci cui sono associati dalla inattivazione da parte delle beta-lattamasi. Lo spettro d'azione è quindi quello proprio degli antibiotici beta-lattamici suddetti, allargato però a tutti quei batteri produttori di beta-lattamasi che rientrano nelle classi precedentemente esposte.

Le associazioni beta-lattamico+inibitore di beta-lattamasi sono somministrabili per via orale o parenterale.

### **Precauzioni d'uso**

Gli inibitori di beta-lattamasi sono particolarmente ben tollerati e, quindi, per quanto riguarda le precauzioni d'uso bisogna rifarsi al farmaco microbiologicamente attivo dell'associazione.

Gli unici effetti collaterali di rilievo che possono intervenire con una frequenza significativa (circa 10%) dopo somministrazione orale di sulbactam o acido clavulanico sono a carico dell'apparato gastroenterico: gastralgia, nausea, diarrea.

### **Vie di somministrazione dell'associazione beta-lattamico/inibitore di beta-lattamasi**

<b>Associazione</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Ticarcillina/Acido clavulanico	i.m. - e.v.
Ampicillina/Sulbactam	i.m.- e.v. - p.o.
Amoxicillina/Acido clavulanico	p.o.
Piperacillina/Tazobactam	i.m. - e.v.

### **AMINOGLICOSIDI**

La Streptomina rappresenta il capostipite della classe degli aminoglicosidi. Isolata nel 1944, per le sue caratteristiche di attività antibatterica è stata ampiamente utilizzata per la terapia delle infezioni da bacilli gram negativi e da *Mycobacterium tuberculosis*.

Seguì la sintesi di molecole con caratteristiche molto simili alla Streptomina stessa (Kanamicina), di altre caratterizzate dalla non assorbibilità gastrointestinale dopo somministrazione orale (Neomicina, Paramomicina) e di altre ancora, che rappresentano il "nucleo" fondamentale della classe, caratterizzate da una spiccata attività sui batteri gram negativi e su *Pseudomonas* (Gentamicina, Tobramicina, Sisomicina, Amikacina, Netilmicina).

Gli Aminoglicosidi sono via via divenuti farmaci di largo impiego, mantenendo negli anni un plateau di consumo, pur a dispetto della loro tossicità, grazie alla efficacia terapeutica, alla scarsa resistenza batterica e all'effetto sinergico che esplicano in associazione con altri farmaci (ad es., betalattamine).

In base alle caratteristiche principali, si distinguono in tre gruppi.

I massimi sforzi della ricerca sono stati rivolti al tentativo di sintetizzare molecole con ridotta tossicità. In effetti, l'ultima produzione in ordine temporale (Amikacina, Netilmicina) mostrano una oto- e nefrotossicità ridotta rispetto ai loro predecessori, senza però che tale inconveniente sia stato totalmente annullato.

La classe degli aminoglicosidi si trova da molti anni in una fase di stazionarietà sia di sviluppo sia di utilizzo a differenza di altre classi che mostrano, a seconda dei casi, trends positivi o negativi.

## ***Precauzioni d'uso***

Gli Aminoglicosidi si concentrano principalmente nella perilinfa dell'orecchio medio e la loro persistenza a tale livello può essere causa, in corso di ridotta funzionalità renale, di un danno dei recettori dell'organo del Corti.

La tossicità renale varia a seconda della molecola ed è correlata ad un accumulo di farmaco nella corteccia renale. Il più alto rischio di nefrotossicità, tra gli Aminoglicosidi, è dato dalla Gentamicina. La nefrotossicità di tutti gli Aminoglicosidi è, infine, potenziata dalla contemporanea somministrazione di Cisplatinum, Cefalotina, Amfotericina B e Vancomicina, la cui associazione terapeutica va perciò sempre accuratamente evitata.

## **Sviluppo degli aminoglicosidi**

Anni '40	Streptomina > attività su antimicobatteri Neomicina > somministrazione orale
Anni '50	Kanamicina > simile a Streptomina Paramomicina > simile a Neomicina
Anni '60	Gentamicina e Tobramicina > attività verso bacilli gram- negativi, Pseudomonas e Stafilococchi
Anni '70	Sisomicina, Amikacina e Netilmicina: ridotta oto- e nefrotossicità

## **Principali caratteristiche degli aminoglicosidi**

Streptomina e Kanamicina :

- ◆ somministrazione parenterale
- ◆ attività verso alcuni gram negativi (Brucella, Pasteurella, Emofilo)
- ◆ attività verso Stafilococco
- ◆ attività verso Mycobacterium Tuberculosis

Neomicina e Paramomicina :

- ◆ ampio spettro d'azione
- ◆ escrezione totale con le feci dopo somministrazione orale

Gentamicina, Tobramicina, Sisomicina, Amikacina e Netilmicina :

- ◆ somministrazione parenterale
- ◆ attività verso Enterobatteri
- ◆ attività verso Stafilococco
- ◆ attività verso Pseudomonas

## **Tossicità dei principali aminoglicosidi**

	Ototossicità cocleare	Ototossicità vestibolare	Nefrotossicità
Gentamicina	++	+++	+++
Tobramicina	+	++	+
Amikacina	++++	+	++
Netilmicina	+	+	+

## **Dosaggio della Gentamicina in corso di insufficienza renale**

<b>Clearance della creatinina</b>	<b>Intervallo tra le dosi</b>		
	8 ore	12 ore	24 ore
60 ml/min	70%	85%	-
30 ml/min	45%	65%	85%
20 ml/min	35%	50%	75%
10 ml/min	25%	35%	50%

## **CHINOLONI**

I Chinoloni sono antibiotici largamente utilizzati nella pratica terapeutica (particolarmente nel trattamento delle infezioni delle vie urinarie) fin dal 1963, quando divenne disponibile per l'uso clinico l'Acido Nalidixico, precursore di tale classe di antibiotici. Variazioni effettuate a carico della struttura molecolare originale hanno condotto ad un miglioramento delle caratteristiche microbiologiche e farmacologiche. Così, ad esempio, l'Acido Piromidico e l'Acido Ossolinico hanno esteso il proprio spettro di attività anche a batteri resistenti all'Acido Nalidixico, migliorando altresì il grado di assorbimento orale.

Ulteriori modificazioni biochimiche operate sulla molecola (fluorurazione) hanno avuto come effetto la sintesi di nuovi Chinoloni, quali Enoxacina, Pefloxacina, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina e diversi altri.

Tutti i Chinoloni inibiscono l'enzima DNA-girasi, implicato nella replicazione del DNA batterico.

Sono suddivisi in tre distinte generazioni, a seconda della cronologia di sintesi e delle caratteristiche.

I Chinoloni di I generazione sono caratterizzati da un'elevata eliminazione urinaria, con una scarsissima diffusibilità tessutale; grazie alla loro attività antibatterica rivolta ai bacilli gram negativi responsabili della maggior parte delle IVU, sono stati impiegati esclusivamente quali antisettici delle vie urinarie.

I Chinoloni di II generazione hanno un più ampio spettro e migliori proprietà farmacologiche, che comunque non ne consentono un impiego diverso da quello delle molecole di I generazione.

Alla III generazione dei Chinoloni, ottenuta con l'apposizione di un atomo di fluoro in posizione 9, appartengono farmaci con spettro di attività, caratteristiche farmacocinetiche e potenza (100 volte maggiore rispetto agli altri Chinoloni) tali da renderli di uso comune per la gran parte delle infezioni batteriche localizzate nei vari distretti dell'organismo. In virtù dell'elevata biodisponibilità, i Fluorochinoloni somministrabili per via orale raggiungono concentrazioni ematiche ragguardevoli, tanto da consentire questa via di somministrazione anche per il trattamento delle infezioni severe.

### ***Precauzioni d'uso***

Uno dei principali effetti tossici comune a tutti i Fluorochinoloni è a carico del SNC. Più esposti sono i soggetti anziani, nei quali esiste già una involuzione cerebrale fisiologica o una insufficienza renale legata all'età, per cui si può avere un eccessivo aumento delle concentrazioni ematiche e tessutali del principio attivo. Maggiormente coinvolta appare la Pefloxacina che, pur essendo eliminata solo parzialmente per via renale, dimostra una spiccata capacità di superare la barriera ematoencefalica.

Nei pazienti con ridotta clearance della creatinina sono opportuni aggiustamenti posologici.

### ***Sviluppo dei Chinoloni***

I generazione      II generazione      III generazione

Acido Nalidixico	Acido Pipemidico	Norfloxacin
Acido Oxolinico	Cinoxacin	Enoxacin
Acido Piromidico		Ciprofloxacina
		Ofloxacina
		Pefloxacina
		Lomefloxacina
		Levofloxacina

### **Spettro di attività dei Chinoloni**

SPETTRO LIMITATO	<i>Enterobacteriaceae</i> : Acido Nalidixico, Acido Oxolinico, Acido Piromidico, Acido Pipemidico, Cinoxacin
SPETTRO ESTESO	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Emofilo</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria spp.</i> , <i>Stafilococchi coagulasi negativi</i> , <i>Clamidia</i> , <i>Micoplasma</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Vibrione colerico</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> : Norfloxacin, Enoxacin, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Pefloxacina, Lomefloxacina
SPETTRO AMPIO	SPETTRO ESTESO + <i>Streptococco spp.</i> Levofloxacina

### **Adeguamenti posologici dei Fluorochinoloni nei pazienti con insufficienza renale**

#### **Clearance della creatinina (ml/min) % dose normale Intervallo tra le dosi**

> 30	100	12 ore
30-10	50	24 ore
< 10	25	24 ore

### **Chinoloni di IV generazione**

Spettro esteso ad *Enterobacteriaceae*, emofili, cocchi gram+, atipici, micobatteri. Ottima penetrazione tissutale, Emivita generalmente prolungata (monodose). Buona tollerabilità generale. Terapia delle infezioni respiratorie ed urinarie

Moxifloxacina indicazioni terapeutiche:

- Polmonite acquisita in comunità:	1 cpr per	10 giorni
- Riacutizzazione di bronchite cronica:	1 cpr per	5-10 giorni
- Sinusite acuta:	1 cpr per	7-14 giorni

Per le peculiari caratteristiche microbiologiche, farmacocinetiche, farmacodinamiche, cliniche e farmacoeconomiche che la caratterizzano Moxifloxacina (8-metossifluorochinolone) risulta essere il più potente chinolone antipneumococcico disponibile (da 4 a 8 volte più potente della levofloxacina e in misura anche maggiore verso altri antibatterici), come evidenziato dalla letteratura internazionale, con specifica ed ampia azione su Gram +, Gram -, su atipici intracellulari e su anaerobi, con azione battericida che si esplica

attraverso l'inibizione della DNA-girasi e della Topoisomerasi-IV. La moxifloxacin non è attiva contro *Pseudomonas aeruginosa* o contro *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina.

## **MACROLIDI**

L'Eritromicina, scoperta nel 1952, rappresenta il capostipite della classe, che ha subito negli ultimi anni una notevole evoluzione con la sintesi di numerose altre molecole, con caratteristiche di attività microbiologica molto simili, ma con proprietà farmacologiche progressivamente migliorate.

Le modificazioni della struttura chimica fondamentale, l'anello lattonico, hanno consentito di ottenere farmaci caratterizzati da emivita sempre più lunga, tale da consentire un impiego clinico addirittura in monosomministrazione quotidiana.

La suddivisione dei Macrolidi in generazioni è anche in questo caso un riferimento di tipo temporale.

Oltre allo spettro di attività antibatterica simile, tutti i Macrolidi presentano una serie di caratteristiche comuni:

- attività antibatterica esplicata attraverso l'inibizione della sintesi proteica sulla frazione 50S dei ribosomi batterici;
- liposolubilità che garantisce una elevata diffusione tissutale;
- eliminazione soprattutto per via biliare e fecale con eliminazione renale estremamente ridotta.

In definitiva, i Macrolidi sono antibiotici ampiamente utilizzati grazie alla loro elevata tollerabilità, specie nelle infezioni delle vie respiratorie.

Un ulteriore interesse terapeutico è stato rivolto ai Macrolidi da quando, a partire dalla fine degli anni '70, due batteri emergenti, la Legionella ed il Micoplasma, sono stati indentificati qual agenti eziologici responsabili di numerosi casi singoli o epidemici di polmonite.

## **Precauzioni d'uso**

I Macrolidi sono metabolizzati per la maggior parte nel fegato ed escreti attraverso la bile. Pertanto non sono richieste eventuali modificazioni del dosaggio terapeutico in caso di insufficienza renale.

L'incidenza di effetti collaterali è piuttosto bassa, limitandosi per lo più all'apparato gastrointestinale con dolore epigastrico, nausea, vomito, diarrea.

## **Spettro di attività antibatterica dei Macrolidi**

### AEROBI

Cocchi gram positivi: Stafilococco aureo, Streptococco piogene, Pnemococco

Cocchi gram negativi: Neisseria spp.

Bacilli gram positivi: Listeria, Gardnerella, Bacillus anthracis

Bacilli gram negativi: Emofilo, Legionella, Brucella, Bordetella

### ANAEROBI

Peptococchi, Peptostreptococchi, Clostridi, Campylobacter

### ALTRI

Micoplasma, Clamidia, Rickettsia

## **Sviluppo dei Macrolidi**

<b><u>I generazione</u></b>	<b><u>II generazione</u></b>	<b><u>III generazione</u></b>
Entromicina	Roxitromicina	Azitromicina
Spiramicina	Claritromicina	Fluritromicina
Oleandomicina		Diritromicina
Josamicina		
Miocamicina		
Midecamicina		

## **Emivita plasmatica dei macrolidi**

<b><u>Antibiotico</u></b>	<b><u>Emivita (ore)</u></b>
Eritromicina	2
Spiramicina	7
Josamicina	2
Miocamicina	4-7
Roxitromicina	10
Claritromicina	24
Azitromicina	15
Fluritromicina	7-9
Diritromicina	20

## **GLICOPEPTIDI**

I Glicopeptidi sono una classe di antibiotici con due soli rappresentanti: la Vancomicina e la Teicoplanina, entrambi caratterizzati da una elevata ma esclusiva attività nei confronti dei batteri gram positivi aerobi (cocchi e bacilli) ed anaerobi (come quelli del genere Clostridium).

La Vancomicina venne introdotta nella pratica terapeutica nel 1956, ma, per il suo spettro limitato, fu ben presto sostituita nell'uso da altre classi di antibiotici (beta-lattamici).

Il diffondersi della resistenza nell'ambito di talune specie batteriche gram positive (stafilococchi ed enterococchi in particolare) ha in qualche modo suscitato un rinnovato interesse per la Vancomicina e successivamente per la Teicoplanina, disponibile da alcuni anni.

Sono battericide ed agiscono attraverso un meccanismo di inibizione della sintesi della parete batterica.

Vengono somministrate soltanto per via parenterale, non subiscono metabolizzazione a livello epatico e sono eliminate pressoché totalmente attraverso il rene.

Le principali differenze tra le due molecole risiedono nella farmacocinetica e nella tollerabilità. Vancomicina, per la sua emivita pari a 6 ore, va infatti somministrata 2-4 volte al giorno per via endovenosa, tra l'altro in infusione lenta di almeno 1 ora. La Teicoplanina, invece, grazie alla lunga emivita, consente la monosomministrazione giornaliera, per via i.m. o e.v., anche in bolo. Inoltre, rispetto a Vancomicina, che presenta effetti collaterali non trascurabili, come "red man syndrome", flebiti e nefrotossicità, Teicoplanina si dimostra in genere ben tollerata e maneggevole.

Le principali indicazioni terapeutiche sono rappresentate da tutte quelle infezioni in ambito ospedaliero (respiratorie, post-chirurgiche, osteoarticolari) per le quali sia accertata o presunta una eziologia batterica da cocchi gram positivi resistenti ad altre classi di farmaci (beta-lattamici), come ad esempio gli stafilo-cocchi meticillino- e cefalosporino-resistenti o nei casi di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici.

Per l'elevata attività antibatterica nei confronti del Clostridium difficile, somministrati per os, rappresentano un utile presidio terapeutico nella terapia della colite pseudomembranosa, complicanza frequente in ambiente chirurgico.

## **TETRACICLINE**

Le tetracicline sono una classe di antibiotici con un numero di rappresentanti piuttosto ristretto. Il loro impiego clinico si è andato riducendo nel tempo, in parte per l'emergenza di resistenze e in parte per la disponibilità di nuove molecole con pari o più ampio spettro, ma certamente dotate di minore tossicità. Lo sviluppo delle tetracicline, infatti, si esaurisce nel 1972 con la sintesi della Minociclina. L'intera classe viene oggi relegata ad un uso estremamente limitato, anche se abbastanza efficace nei confronti di Brucella e Clamidia.

Tutte le tetracicline, ad esclusione della Rolitetraciclina somministrabile per via parenterale, si assumono per via orale. Svolgono attività batteriostatica; inibiscono la sintesi proteica, legandosi alla subunità 30S del ribosoma batterico.

### **Precauzioni d'uso**

Tutte le Tetracicline vengono assorbite abbastanza bene nel tratto gastrointestinale, ma certamente per Doxiciclina e Minociclina l'assorbimento è ottimale (90%).

L'assorbimento può essere ridotto se somministrate con il latte e suoi derivati oppure con l'idrossido di alluminio, bicarbonato di sodio o sali di calcio e magnesio, poiché le tetracicline vengono chelate da questi ioni metallici. L'acloridria non sembra, invece, alterare l'assorbimento.

L'escrezione biliare è la via principale di eliminazione delle tetracicline, che, però, vengono in parte riassorbite e successivamente eliminate per via renale.

La ridotta clearance renale può determinare allungamento dell'emivita e aumento delle concentrazioni. E' conveniente, dunque, che tutte le tetracicline vengano somministrate nei soggetti con insufficienza renale a dosaggio inferiore a quello dell'adulto, ad esclusione della Doxiciclina che viene totalmente eliminata per via fecale. La diarrea rappresenta l'effetto indesiderato più frequente, unitamente a vertigini, nausea e vomito. Tali effetti collaterali sono dose dipendenti e sono attribuiti ad una alterata funzione vestibolare; scompaiono con la sospensione del trattamento.

### **Sviluppo delle tetracicline**

<u>Tetracicline classiche</u>		<u>Tetracicline moderne</u>	
1948	Clortetraciclina	1966	Doxiciclina
1950	Ossitetraciclina	1972	Minociclina
1953	Tetraciclina		

### **Spettro antibatterico delle Tetracicline**

AEROBI	Cocchi gram positivi:	Stafilococco spp., Streptococco spp.
	Cocchi gram negativi:	Neisseria spp.
	Bacilli gram positivi:	Bacillus anthracis
	Bacilli gram negativi:	Salmonella spp., Shigella spp., Emofilo, Brucella
ANAEROBI	Cocchi gram positivi:	Peptococco spp., Peptostreptococco

Bacilli gram positivi: spp.  
Clostridium perfringens

ALTRI Clamidia, Micoplasma, Rickettsia

## **SULFAMIDICI**

I sulfamidici, scoperti nel 1935, sono i primi farmaci ad azione antibatterica impiegati a scopo terapeutico ancor prima della Penicillina.

Grazie alla loro attività batteriostatica che si esplica a mezzo dell'inibizione della catena metabolica che porta alla sintesi delle purine o pirimidine, ed allo spettro di attività piuttosto ampio rivolto sia a gram positivi che gram negativi aerobi, nonché ad alcuni bacilli gram positivi anaerobi (Clostridi), sono stati largamente adoperati in era preantibiotica.

Il numero di sulfamidici si è andato via via moltiplicando nel corso degli anni con la realizzazione di molecole che, pur conservando uno spettro di attività simile, si distinguono per le caratteristiche farmacocinetiche, in particolare per la diversa emivita.

Con l'avvento dei nuovi antibiotici, i sulfamidici sono lentamente caduti in disuso sia per l'emergenza sempre maggiore di resistenza batterica, sia per gli assai frequenti effetti collaterali.

L'unico sulfamidico che resta di utile impiego clinico per il trattamento delle infezioni batteriche è il Sulfametossazolo (SXT) che, grazie all'associazione con il Trimetoprim (TMP) (una diaminopirimidina) in un rapporto di 5:1, realizza un sinergismo antibatterico, che supera parzialmente sia il problema della rapida insorgenza di resistenze ai sulfamidici impiegati da soli, sia allontana, in virtù del minore dosaggio, l'eventualità di incorrere in effetti collaterali.

Sia il Trimetoprim che il Sulfametossazolo (acetilato nel fegato) sono assorbiti bene e rapidamente dopo somministrazione orale e vengono eliminati attraverso la via renale. L'associazione è anche somministrabile per via e.v., anche se è praticata molto raramente per la terapia antibatterica.

Grazie al suo spettro antibatterico e alle sue caratteristiche farmacocinetiche il Trimetoprim-Sulfametossazolo viene impiegato principalmente per il trattamento delle infezioni urinarie, della prostata e del tratto gastroenterico.

### ***Precauzioni d'uso***

L'azione antibatterica del Trimetoprim-Sulfametossazolo si esplica attraverso la inibizione della sintesi dell'acido folico batterico. Nei soggetti con malnutrizione o malassorbimento, pertanto, a motivo della loro ridotta riserva di folati e della loro predisposizione a sviluppare discrasie ematiche, è d'uopo somministrare acido folinico.

La depressione del midollo osseo con conseguente granulocito-trombocitopenia è in genere reversibile. Sono stati, tuttavia, descritti rari casi di agranulocitosi totale.

Il Trimetoprim-Sulfametossazolo può determinare vari effetti collaterali a carico del rene: dall'aumento della creatinemia alla necrosi tubulare acuta.

Nei pazienti anziani deve essere valutata sempre la funzionalità renale attraverso la clearance della creatinina per apportare eventuali correzioni posologiche.

Il TMP-SXT può produrre, altresì, trombocitopenia con porpora allorquando vi sia concomitanza di terapia con diuretici, in particolare i tiazidici.

### **Classificazione dei Sulfamidici**

Ad azione lenta > Sulfourea

Ad azione intermedia > Sulfodiazina, Sulfametossazolo

Ad azione prolungata > Sulfadoxina, Sulfametoxidiazina

Ad azione molto prolungata > Sulfalene

## **Dosaggio di TMP-SXT in corso di insufficienza renale**

### **Clearance della creatinina    % della dose normale**

> 50	100
30	0.65
10	0.50

## **LINCOSAMIDI**

Sono una classe di antibiotici che comprende due soli rappresentanti: la Lincomicina e la Clindamicina. La loro peculiarità microbiologica è quella di uno spettro antibatterico particolarmente valido nei confronti dei batteri gram positivi aerobi e degli anaerobi sia gram positivi che gram negativi. Tale caratteristica ne consente un impiego piuttosto esteso nella terapia e profilassi delle infezioni chirurgiche laddove l'eziologia polimicrobica è più frequentemente sospettabile (chirurgia addominale, ostetrico-ginecologica).

Tra le due molecole, la Clindamicina è quella più impiegata per una maggiore attività intrinseca, a parità di spettro d'azione. Frequente il suo uso anche in associazione con altri farmaci (fluorochinoloni, beta-lattamici). L'emivita di 2-4 ore ne consente una somministrazione ogni 8-12 ore.

La Clindamicina, forse perché tra i primi antibiotici sospettati come responsabili di colite pseudomembranosa, gode di una immeritata cattiva reputazione nel nostro Paese.

Infatti, l'incidenza di colite da *Clostridium difficile* associata alla clindamicina non è mai stata determinata con certezza e il farmaco viene estesamente impiegato soprattutto negli USA.

## **METRONIDAZOLO**

E' l'unico derivato nitroimidazolico che, oltre ad una spiccata attività antiprotozoaria (*Giardia*, *Trichomonas*, *Entamoeba*), è dotato di elevata attività antibatterica nei confronti dei batteri anaerobi sia gram positivi che negativi. Il Metronidazolo è somministrabile sia per via orale che per via endovenosa. La prima via è però utilizzata nell'ambito delle infezioni batteriche solo per la terapia della colite da *Clostridium difficile*, mentre la via e.v. è frequentemente utilizzata per la terapia e la profilassi delle infezioni polimicrobiche al dosaggio medio di 500 mg ogni 8 ore.

## **QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN (Q/D)**

E' la prima Streptogramina iniettabile per il trattamento delle infezioni gravi da batteri gram-positivi multiresistenti o che non rispondono clinicamente a nessun altro antibiotico disponibile.

Lo spettro d'azione di questo farmaco è prevalentemente orientato nei confronti dei gram-positivi aerobi (stafilococchi, streptococchi, pneumococchi, enterococchi – ma solo *E. faecium* -, anche resistenti a tutti gli altri antibatterici) ed anaerobi (peptococchi, peptostreptococchi, clostridi).

Quinupristin-dalfopristin è attivo anche su alcuni batteri gram-negativi aerobi (gonococchi, *Legionella*, *Moraxella*). Il farmaco è, inoltre, attivo sui micoplasmi.

Appare molto interessante soprattutto la sua attività nei confronti di enterococchi (*E. faecium*) vancomicina-resistenti, pneumococchi penicillino-resistenti e stafilococchi meticillino-resistenti, tutti patogeni che ormai sono diffusi specialmente in ambito ospedaliero.

In particolare le principali indicazioni terapeutiche sono:

- Polmonite nosocomiale
- Infezioni della cute e tessuti molli
- Infezioni clinicamente significative sostenute da E. Faecium resistente alla Vancomicina

Si usa alla dose di 22,5 mg/kg/die in 3 somministrazioni giornaliere. La posologia non va modificata nell'insufficienza renale, nella insufficienza epatica e nel dializzato.

### **Precauzioni d'uso**

Se ne consiglia la somministrazione tramite catetere venoso centrale per il rischio di tromboflebiti.

## **OXAZOLIDONI**

Sono una nuova famiglia di antibiotici batteriostatici che inibiscono la sintesi delle proteine batteriche, bloccando la formazione della subunità ribosomiale 50S.

Il capostipite di questa famiglia di antibatterici è Linezolid, il cui spettro di azione è orientato selettivamente verso i germi gram-positivi aerobi ed anaerobi.

Particolarmente importante risulta l'attività nei confronti di: *Stafilococco aureus*, *Stafilococco epidermidis*, *Stafilococco haemolyticus*, anche meticillino- e vancomicina-resistenti; *Streptococco pneumoniae* (anche nei confronti dei ceppi penicillino-resistenti); *Enterococco faecalis*, *Enterococco faecium*, anche vancomicina-resistenti; *Bacillus spp.*; *Corynebacterium spp.*; *Listeria monocytogenes*; *Rhodococcus equi*; *Erysipelotrix rhusiopathiae*; *Clostridio difficile*; *Clostridio perfringens*; *Peptococco spp.*; *Bacteroides fragilis*; *Fusobacterium nucleatum*.

Linezolid è, inoltre, molto attivo su *M. tuberculosis* (anche sui ceppi multiresistenti) e su alcuni Micobatteri atipici, quali MAC, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. goodii*, *M. kansasii*.

Linezolid presenta un basso legame proteico, ma buona distribuzione tissutale, soprattutto ossea, polmonare e meningea.

### **Precauzioni d'uso**

Linezolid è un inibitore reversibile non selettivo della monoaminoossidasi. E' raccomandabile, dunque, che i pazienti che assumono il farmaco evitino cibi ricchi di Tirocina (formaggi e carni)

Pur essendo eliminato per via renale, Linezolid non richiede alcun aggiustamento posologico in caso di insufficienza renale anche grave.

Linezolid può essere utilizzato con cautela in gravidanza.

## **DAPTOMICINA**

La Daptomicina è il capostipite di una nuova classe di antibiotici, i lipopeptidi ciclici, con un meccanismo d'azione battericida innovativo, consistente nella depolarizzazione della membrana cellulare.

E' stata approvata per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli da gram-positivi.

Non è efficace nel trattamento della polmonite.

Daptomicina in vitro è attiva contro:

- Stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA) e Stafilococco epidermidis meticillino-resistente (MRSE)
- Stafilococco aureo glicopeptide-intermedio (GISA) e Stafilococco epidermidis glicopeptide-intermedio (GISE)
- Stafilococco aureo vancomicino-resistente (VRSA) ed Enterococchi vancomicino-resistenti (VRE)
- Stafilococchi ed Enterococchi resistenti a Linezolid o Quinupristin-Dalfopristin

L'attività battericida è rapida e concentrazione-dipendente, con un effetto post-antibiotico (PAE) prolungato, più duraturo rispetto a quello della Vancomicina contro *S. aureus* e *Enterococcus faecalis*.

La Daptomicina ha una ridotta capacità di selezionare mutanti batterici resistenti in vitro. Si somministra alla posologia di 4 mg/kg die per infusione endovenosa in dose singola per 7-14 giorni o fino a risoluzione dell'infezione.

La Daptomicina si distribuisce di preferenza nei tessuti altamente vascolarizzati e penetra facilmente nel liquido infiammatorio vescicolare.

Viene eliminata prevalentemente attraverso i reni, specie mediante filtrazione glomerulare.

Ha un basso potenziale di interazione farmacologia poiché non inibisce né induce gli enzimi del citocromo P450.

La maggior parte degli eventi avversi osservati è stato di intensità lieve-moderata.

Le reazioni avverse più frequenti sono state: cefalea, nausea, vomito, diarrea, dolore muscolare, infezioni fungine, rash, reazione nel sito di infusione, innalzamento della creatina fosfochinasi (CPK), aumento degli enzimi epatici, eosinofilia, ipersensibilità, anafilassi, rhabdomiolisi.

### **Precauzioni d'uso**

Atteso il rischio di miopatia e rhabdomiolisi, occorre monitorare la CPK plasmatica almeno una volta alla settimana in costanza di terapia.

### **TIGECICLINA**

È il capostipite di una nuova classe di antibiotici, le Glicilciline, indicato nel trattamento delle infezioni gravi della cute e tessuti molli e delle infezioni intraddominali, acquisite sia in ospedale che in comunità. La Tigeciclina ha un ampio spettro di azione, essendo attiva contro Gram positivi, Gram negativi (ad eccezione di *Pseudomonas aeruginosa*), aerobi ed anaerobi (incluso *Bacteroides* spp. e *Clostridium* spp.), patogeni intracellulari (*Legionella* spp., *Chlamidia* spp., *Mycoplasma* spp.).

Possiede una elevata attività anche nei confronti di germi "difficili", sia Gram positivi, come Stafilococchi aurei meticillino-resistenti (MRSA), con sensibilità intermedia (VISA) o resistenza (VRSA) alla vancomicina ed Enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE), sia Gram negativi, quali taluni ceppi multiresistenti di Enterobatteri, come *Acinetobacter* spp. e *Stenotrophomonas* spp.

In ragione dell'ampio spettro d'azione e dell'elevata diffusibilità tissutale, la Tigeciclina può essere utilizzata in monoterapia empirica nel trattamento delle infezioni dei tessuti molli o intraddominali, attesa, altresì, la frequente eziologia polimicrobica e farmacoresistente di tali patologie.

La Tigeciclina è somministrabile esclusivamente per infusione endovenosa, della durata di 30-60 minuti, con una posologia iniziale di 100 mg e quindi di 50 mg ogni 12 ore, per un periodo variabile dai 5 ai 14 giorni, a seconda della gravità e del decorso clinico della malattia.

### **Precauzioni d'uso**

I principali effetti indesiderati sono la nausea e il vomito.

Solo nel 5% dei casi si è verificata l'insorgenza di eventi avversi seri, responsabili della sospensione del trattamento.

## NOTE DI ANTIBIOTICOTERAPIA

Gli antibiotici costituiscono la classe di farmaci più utilizzata in ospedale. Si stima, infatti, che il 20-40% dei pazientiricoverati in ospedale riceva un antibiotico.

Il loro impiego, tuttavia, è spesso inappropriato.

### **Principi generali della terapia antibiotica :**

- porre un'accurata diagnosi clinica ;
- eseguire, quando è possibile, un'antibiogramma ;
- se non è stato eseguito un'antibiogramma, usare l'antibiotico che teoricamente è più efficace in quel tipo di infezioni ;
- usare l'antibiotico a dosaggio pieno per lo meno per cinque giorni prima di considerarlo inefficace ;
- regolare la somministrazione in maniera da mantenere tassi ematici terapeutici costanti ;
- accertarsi di eventuali precedenti episodi allergici ;
- ricorrere alla somministrazione solo quando c'è una specifica indicazione ;
- prolungare la terapia oltre la scomparsa delle manifestazioni cliniche ;
- non associare mai un antibiotico batteriostatico ed uno battericida, poiché il primo potrebbe impedire l'azione del secondo ;
- l'associazione dei vitaminici è indicata negli anziani, nei bambini e nei pazienti in cui vi sia concomitanza di uno stato di malnutrizione.

**Associazioni antibiotiche.** L'uso di due o talora più antibiotici in associazione consente in linea di massima :

- Ampliamento dello spettro antibatterico : antibiotico A + antibiotico B = spettro antibatterico maggiore di A e B usati singolarmente. Esempi : Cefalosporine + Aminoglicosidi ; Betalattamine + Macrolidi ;
- Sinergismo di potenziamento : antibiotico A + antibiotico B = attività antibatterica maggiore di A e B impiegati singolarmente. Esempi : 1/6 Trimetoprim + 5/6 Sulfametossazolo = Cotrimossazolo ; Betalattamine + Aminoglicosidi ; Tetraciclina + Streptomicina ;
- Limitazione del rischio di insorgenza di ceppi batterici resistenti : la selezione di mutanti batterici resistenti è un evento estremamente frequente per alcuni antibiotici. La Rifampicina, ad esempio, non deve mai essere impiegata da sola perché si avrebbe la rapidissima emergenza di stipiti ad essa resistenti sia che si tratti di Stafilococco, che di altri patogeni come Legionella. Lo stesso dicasi per la terapia antitubercolare che costituisce un esempio paradigmatico di necessità di una terapia multipla di associazione fra tre o più antimicobatterici.

## TERAPIA MIRATA

L'isolamento del germe responsabile dell'infezione e l'esecuzione dell'antibiogramma rappresentano evidentemente le condizioni ideali per l'impostazione di una terapia antibiotica mirata.

Tuttavia, i risultati batteriologici e i dati relativi all'antibiogramma non vanno applicati acriticamente, ma valutati con attenzione alla luce di alcuni semplici parametri, non ultime le caratteristiche farmacocinetiche dell'antibiotico.

- a) Sensibilità in vitro non significa automaticamente sensibilità in vivo. Un antibiotico che risulti attivo all'antibiogramma può non raggiungere concentrazioni sufficienti a livello del focolaio d'infezione con conseguente fallimento della terapia. Occorre, quindi, sapere se l'antibiotico possieda la qualità di concentrarsi nella sede dell'infezione, altrimenti esso va sostituito con altro farmaco, sebbene risulti meno attivo sulla base dei dati di laboratorio.
- b) Insensibilità o scarsa sensibilità in vitro non significano sempre insensibilità o scarsa sensibilità in vivo. Ad esempio, il germe responsabile di un'infezione urinaria può risultare insensibile a un antibiotico col metodo di Kirby-Bauer (dischi impregnati in genere con 10-30 microgrammi del farmaco da saggiare). Se, tuttavia il medesimo antibiotico viene eliminato in grande quantità con l'urina, può raggiungere in essa concentrazioni di 1.000-2.000 microgrammi e rivelarsi attivo nella pratica. Le stesse considerazioni valgono per le infezioni delle vie biliari. E' inutile impiegare un farmaco che risulti più attivo di altri all'antibiogramma se, poi, non si concentra adeguatamente nella bile.
- c) Il germe risulta sensibile in vitro a un determinato antibiotico, ma le concentrazioni ematiche sono insufficienti per quantità e/o durata nel tempo. Pertanto, un antibiotico adattissimo per la terapia di un'infezione urinaria, essendo eliminato elettivamente con le urine, può dimostrarsi inefficace in una patologia infettiva respiratoria per l'emivita breve e, dunque, la scarsa penetrazione del farmaco nel tessuto polmonare.

## **TERAPIA EMPIRICA**

L'isolamento del germe e l'esecuzione di un antibiogramma possono essere impediti per difficoltà operative di vario genere, come accade frequentemente, ad esempio, nelle infezioni respiratorie, biliari, ecc., quando non si riesce a ottenere un campione attendibile da esaminare per il laboratorio.

Nella fattispecie la terapia sarà empirica, perché fondata sulla conoscenza di dati epidemiologici.

Un esempio emblematico è costituito dalla terapia della tonsillite, che, come è noto, riconosce quale eziologia nel 60% dei casi un virus e nel restante 40% lo Streptococco beta-emolitico di gruppo A, sensibilissimo alla Penicillina e, in grado minore, ai Macrolidi.

Pertanto, se si decide di curare la tonsillite, non vi è di norma necessità di indagini batteriologiche e di antibiogramma, poiché il dato epidemiologico impone una terapia penicillinica o con un Macrolide.

L'epidemiologia è di aiuto anche per le infezioni di altri distretti, sebbene in misura meno precisa. Per esempio, le infezioni delle basse vie aeree sono assai spesso sostenute dallo Streptococco pneumoniae; nei soggetti anziani, però, sono in causa più frequentemente germi gram negativi. Mentre, per quanto attiene, le alte vie aeree (otiti, sinusiti), oltre a batteri gram positivi (Pneumococco), possono intervenire microrganismi gram negativi (Emofilo), nonché anaerobi.

In tutte queste situazioni, è ragionevole l'uso di un antibiotico ad ampio spettro, che copra il maggior numero di possibilità eziologiche.

La scelta dell'antibiotico ovviamente, oltre che da nozioni di epidemiologia, può essere dettata da tanti fattori: età del paziente, caratteristiche farmacocinetiche e tossicità della molecola, insufficienza renale, insufficienza epatica, ipersensibilità individuale, gravidanza, allattamento, costo complessivo della terapia.

## **Terapia antibiotica in corso di infezioni virali**

Quando la varicella colpisce soggetti immunodepressi (HIV, soggetti in trattamento steroideo) oppure con neoplasie ematologiche (leucemia) specie dopo trapianto di midollo osseo si possono avere forme gravi e complicate con interessamento del polmone (polmonite varicellosa) o del sistema nervoso

(meningoencefalite, mieloradicoliti). Infine, non va dimenticato il rischio che le lesioni cutanee si sovrinfettino (stafilococchi, streptococchi). La medesima situazione può verificarsi per le lesioni cutanee in corso di Herpes Zoster pertanto appare opportuna in questi casi una copertura antibiotica con un macrolide o una cefalosporina.

Il citomegalovirus (CMV) appartiene alla famiglia dei virus erpetici e come tale può rimanere latente nei soggetti infettati per tutta la vita. Nei soggetti immunocompetenti l'infezione acuta è di solito asintomatica, ma può manifestarsi con una sindrome mononucleosica, una epatite acuta o, più raramente, con interessamento anche grave di altri organi. Nei soggetti immunocompetenti non occorre in genere una terapia specifica, eccetto nei rari casi più gravi con coinvolgimento d'organo (miocardite, polmonite, encefalite, gastroenterite) quando è opportuno associare una terapia antibiotica che può prevedere l'uso di cefalosporine di III generazione o dei chinolonici.

### **Antibiotici in pazienti con insufficienza renale**

Usare molta cautela.

Preferire molecole ad eliminazione biliare.

Aumentare l'intervallo tra le dosi e/o ridurre i dosaggi.

Da non usare :

Tetracicline, Aminoglicosidi, Cefalotina, Vancomicina, Nitrofurantoina, Cotrimossazolo.

Le Penicilline sono sicure fino a una clearance della creatinina > 10.

Impiegabili sempre senza modifiche del dosaggio : Macrolidi, Rifampicina, Doxiciclina, Cefoperazone, Ceftriaxone, Clindamicina, Cloramfenicolo, Metronidazolo, Pefloxacina.

### **Antibiotici in pazienti con insufficienza epatica**

Sono potenzialmente epatolesivi o colestatici : Tetracicline, Cotrimossazolo, Nitrofurantoina, Macrolidi, Rifamicine, Isoniazide, Cloramfenicolo, Chinoloni, Ceftriaxone, Cefoperazone, Cefotaxime.

Sono sicuri : Penicilline, Aminoglicosidi, Vancomicina, Fosfomicina, Ofloxacina.

### **Antibiotici in pazienti epilettici**

Riducono l'effetto anticonvulsivante di FENOBARBITALE, FENTOINA, CARBAMAZEPINA :

Tetracicline, Cloramfenicolo, Metronidazolo, Rifampicine, Cotrimossazolo, Eritromicina, Claritromicina.

Sono potenzialmente convulsivanti i Fluorochinoloni.

Sono sicuri : Penicilline e Cefalosporine.

### **Antibiotici in età neonatale**

Si riportano i **dosaggi giornalieri per kg** di peso relativi a molecole somministrabili per via parenterale (i.m. o e.v.)

<b>FARMACO</b>	<b>&lt; 7 GIORNI DI ETA'</b>	<b>7-28 GIORNI DI ETA'</b>
Amikacina	15-20 mg in 2 dosi	22,5-30 mg in 3 dosi
Gentamicina	5-6 mg in 2 dosi	7,5 mg in 3 dosi
Streptomina	10-40 mg in 2 dosi (solo i.m.)	10-40mg in 2 dosi(solo i.m.)
Netilmicina	3-4 mg in 2 dosi	2,5- 3 mg in 3 dosi

Cefazolina	40 mg in 2 dosi	40 mg in 2 dosi
Cefotaxime	100 mg in 2 dosi	150 mg in 3 dosi
Ceftazidima	60 mg in 2 dosi	90 mg in 3 dosi
Penicillina G	50.000- 100.000 U.I. in 2 dosi	100.000-200.000 in 3 dosi
Ampicillina	100 mg in 2 dosi	150-200 mg in 3 dosi
Piperacillina	60-80 mg in 3 dosi	100-200 mg in 3 dosi
Cloramfenicolo	25 mg in 2 dosi (solo e.v.)	25 mg in 2 dosi (solo e.v.)
Eritromicina	25 mg in 2 dosi	25-30 mg in 2 dosi
Clindamicina	10-15 mg in 2-3 dosi	15-20 mg in 3-4 dosi
Vancomicina	30 mg in 2 dosi (solo e.v.)	45 mg in 3 dosi (solo e.v.)
Teicoplanina	1°giorno 16 mg in unica dose e dal 2°giorno 8 mg in unica dose per ambedue i gruppi di età	

Agenti infettivi più comuni di setticemie neonatali ad insorgenza precoce : Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Streptococchi gruppo B, Enterococchi, Listeria monocytogenes.

Agenti infettivi più comuni di setticemie neonatali ad insorgenza tardiva : come sopra + Stafilococco aureo, Stafilococco epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Citrobacter, Enterobacter, Serratia.

### **Antibiotici nel paziente anziano**

Sono da evitare : Cloramfenicolo, Lincosamidi, Tetracicline, Cotrimossazolo, Nitrofurantoina, Cefalosporine di I generazione.

Sono da ridurre i dosaggi degli Aminoglicosidi.

Sono sicuri : Penicilline.

### **Antibiotici e contraccezione**

Anche se raramente, possono causare insuccesso dei contraccettivi orali : Rifampicina (soprattutto), Penicilline, Tetracicline, Cotrimossazolo.

### **Antibiotici in gravidanza**

PROBABILMENTE SICURI\* :

Penicilline, Cefalosporine, Eritromicina, Etambutolo, Isoniazide, Miconazolo, Clindamicina

RISCHIOSI°:

Cloramfenicolo, Cotrimossazolo, Metronidazolo, Streptomina, Sulfamidici, Vancomicina

CONTROINDICATI :

Aminoglicosidi, Chinoloni, Claritromicina, Tetracicline, Rifampicina,

- \* Probabilmente sicuri perché in realtà nessun farmaco può definirsi sicuro al 100% in gravidanza
- ° Da usare solo in caso di indicazione clinica assoluta in assenza di alternative disponibili.

### **Antibiotici ed effetti collaterali**

#### **EFFETTI COLLATERALI**

Febbre  
Lupus eritematoso  
Malattia da siero  
Anafilassi

Alterazioni dei test di  
funzionalità tiroidea  
Ginecomastia

#### **ANTIBIOTICO PIU' SPESSO IN CAUSA**

Cefalosporine, Penicillina, Sulfamidici  
Isoniazide  
Streptomina, Penicillina, Sulfamidici  
Cefalosporine, Streptomina,  
Penicillina

Sulfamidici  
Isoniazide

#### **EFFETTI COLLATERALI**

Ipersodiemia  
Iperpotassiemia  
Ipopotassiemia  
Porfiria  
Dermatite esfoliativa  
Necrosi epidermica  
Eritema multiforme  
Eritema nodoso  
Eruzioni  
Fotodermatiti

Orticaria  
Rash  
Acne  
Pancitopenia  
Agranulocitosi

Alterazioni dell'aggregazione  
piastrinica  
Anemia megaloblastica  
Anemia emolitica

Anemia emolitica (in deficit G6PD)

Eosinofilia

Cardiomiopatie  
Depressione respiratoria  
Ostruzione delle vie aeree

Infiltrati polmonari

#### **ANTIBIOTICO PIU' SPESSO IN CAUSA**

Penicillina sodica  
Penicillina potassica  
Gentamicina, Tetraciline  
Rifampicina, Sulfamidici  
Penicillina, Sulfamidici  
Acido Nalidixico, Penicillina, Sulfamidici  
Penicillina, Sulfamidici, Tetraciline  
Penicillina, Sulfamidici  
Sulfamidici  
Acido Nalidixico, Sulfamidici,  
Tetraciline, Chinoloni

Penicillina, Sulfamidici  
Ampicillina  
Isoniazide  
Cloramfenicolo  
Cotrimossazolo, Cloramfenicolo,  
Sulfamidici

Cotrimossazolo  
Cotrimossazolo (Trimetoprim)  
Isoniazide, Penicilline, Rifampicina,  
Sulfamidici,

Acido Nalidixico, Cloramfenicolo,  
Nitrofurantoina, Sulfamidici

Eritromicina, Nitrofurantoina,  
Sulfamidici

Sulfamidici

Aminoglicosidi

Cefalosporine, Penicillina,  
Streptomina

Nitrofurantoina, Sulfamidici

Decolorazioni dentali	Tetracicline (in bambini di età < a 8 aa o nati da madre trattate negli ultimi 3 mesi di gravidanza)
Alterazioni del gusto	Metronidazolo, Rifampicina

## EFFETTI COLLATERALI

Nausea e vomito  
Diarrea o colite

Malassorbimento

Pancreatite  
Danno epatico  
Rifamicine,

Colestasi  
Necrosi tubulare  
Nefrite interstiziale  
Acidosi tubulare renale  
Neuropatia periferica

Aggravamento della miastenia  
Convulsivanti  
Ipertensione intracranica  
Neurite ottica

Alterazione della visione dei colori  
Disordini vestibolari  
Sordità  
Delirio o stati confusionali

## ANTIBIOTICO PIU' SPESSO IN CAUSA

Tetracicline  
Clindamicina, Penicilline,  
Cefalosporine, Fluoroquinoloni  
Clindamicina, Penicilline,  
Cefalosporine, Fluoroquinoloni

Sulfamidici  
Tetracicline, Cotrimossazolo, Nitrofurantoina, Macrolidi,  
Isoniazide, Cloramfenicolo, Chinoloni  
(esclusa Ofloxacin), Ceftriaxone, Cefoperazone, Cefotaxime  
Rifampicina  
Aminoglicosidi, Sulfamidici, Tetracicline  
Penicilline, Sulfamidici  
Tetracicline  
Acido Nalidixico, Cloramfenicolo,  
Streptomycin, Etambutolo, Isoniazide,  
Nitrofurantoina,  
Aminoglicosidi  
Fluoroquinoloni, Isoniazide  
Tetracicline  
Cloramfenicolo, Streptomycin,  
Etambutolo, Isoniazide  
Streptomycin, Sulfamidici  
Aminoglicosidi  
Aminoglicosidi  
Isoniazide, Penicilline

## L'antibioticoresistenza

La resistenza agli antibiotici, o antibiotico-resistenza è un fenomeno per cui un batterio risulta resistente all'attività di un farmaco antimicrobico. Tale resistenza può essere naturale o acquisita.

Negli anni, l'antibiotico-resistenza è diventata sempre più importante, soprattutto per quanto riguarda ceppi batterici la cui sensibilità a certi farmaci sembrava indiscussa (ad esempio Salmonella e cloramfenicolo). Le farmaco-resistenze che si instaurano in seguito a modificazioni genetiche possono essere distinte in cromosomiche dette anche endogene (dovute a mutazioni spontanee, cioè provocate da meccanismi biochimici che operano normalmente nella cellula e che hanno un'intrinseca capacità di errore, per il locus cromosomico che controlla la sensibilità al farmaco e caratterizzate da una frequenza estremamente bassa) ed extracromosomiche, definite anche esogene (controllate da plasmidi o da trasposoni, cioè frammenti di DNA privi di meccanismi di replicazione autonoma e che "saltano" da un cromosoma ad un altro cromosoma o ad un plasmide] trasmissibili da un microrganismo ad un altro e caratterizzate da una frequenza più elevata).

Dal 2000 ad oggi la percentuale di antibiotico resistenza in Europa è aumentata in maniera significativa per molti batteri e verso molti antibiotici. L'Italia è uno dei Paesi che contribuisce maggiormente a questo trend di resistenze in Europa.

Per l'Italia sono questi i batteri maggiormente resistenti:

Stafilococco aureo (resistente alla penicillina)

Streptococchi resistenti alle eritromicine

Batteri gram negativi resistenti ai fluorochinolonici e alle penicilline e cefalosporine

Pneumococco resistente alle penicilline

Per quanto riguarda lo stafilococco aureo, che causa setticemie, polmoniti ed altre infezioni diffuse, la percentuale di resistenza in vari Paesi Europei, inclusa Italia, Inghilterra, Francia, Spagna e Grecia, le resistenze superano ormai il 50%

Nel caso dei ceppi di Escherichia Coli resistenti ai fluorochinolonici l'Italia aveva una percentuale di resistenza poco sopra il 10% nel 2002 e nel 2007 ha raggiunto una percentuale vicina al 50%

La resistenza all'eritromicina dello streptococco pneumoniae, diffuso agente di polmoniti e meningite nella comunità, ha raggiunto anch'esso la percentuale di resistenze che vanno oltre il 30%

Una larga parte di questi batteri resistenti agli antibiotici e fino a poco tempo fa diffusi solo in ambiente ospedaliero tendono ormai a diffondersi con grande frequenza anche in comunità.

Come nel caso dello stafilococco produttore di una speciale tossina e dei batteri gramnegativi fluorochinolono resistenti.

La percezione che molti Italiani hanno del farmaco antibiotico è vicina a quella di un medicinale da banco, quasi come fosse un'aspirina. L'errore più frequente è quello di pensare che curi tutte le infezioni e questo avviene indipendentemente dal grado di istruzione delle persone. Anche a fronte di un'informazione corretta (per esempio da parte del medico) segue spesso un comportamento sbagliato. Si tende all'autoprescrizione e si interrompe la cura al primo segnale di miglioramento o di mancato miglioramento. L'errore più grave è che molti italiani pensano di poter curare raffreddore e influenza con gli antibiotici.

Questi comportamenti determinano un sempre maggior rischio di antibioticoresistenza nel nostro Paese. Un comportamento consapevole nell'uso dei farmaci antibiotici ha uno straordinario valore individuale e sociale. Assumere in modo errato un antibiotico non è come assumere in modo errato un farmaco antinfiammatorio poiché le conseguenze cadono sull'intera collettività. E'per questo che le azioni devono mirare a modificare i comportamenti poiché si tratta di un importante problema di sanità pubblica. Se questi comportamenti continuano in un futuro non troppo lontano potremmo non essere più in grado di guarire da molte infezioni batteriche.

## INFEZIONI AD EZIOLOGIA SPECIFICA

### **Tifo**

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSI</u>
--------------------	-------------

Ciprofloxacina oppure	500 mg ogni 12 ore per os
Cloramfenicolo	<b>A</b> 500 mg ogni 6 ore per os <b>B</b> 50 mg/Kg/die in 4 somministrazioni per os
oppure	

Cotrimossazolo                    **A** 960 mg ogni 12 ore per os  
   **B** (< 8 aa.) 30 mg/Kg ogni 12 ore per os

**OSSERVAZIONI**

Ciprofloxacina :            da non usare in età infantile.

Cloramfenicolo :            se si deve usare la via parenterale, va somministrato per via endovenosa e non per via intramuscolare; per le prime 24-36 ore, somministrare metà dose di CAF per evitare reazioni tipo Herxheimer (eruzione cutanea) ; sorvegliare la crasi ematica.

Cotrimossazolo :            di scelta in età infantile, nei pazienti epatopatici gravi, nei casi di Salmonella cloramfenicolo-resistente ; è da preferire se è in causa Salmonella paratyphi.

Durata della terapia : 5-7 gg. per Ciprofloxacina ; 20-25 gg. per Cloramfenicolo e Cotrimossazolo.

Come la scelta possono essere impiegati Ampicillina, Cefotaxime o Ceftriaxone.

**Sterilizzazione dei portatori di Salmonella typhi**

**ANTIBIOTICO                    DOSI**

Ciprofloxacina                    **A** 200 mg ogni 12 ore e.v.  
Oppure  
Pefloxacina                         **A** 400 mg ogni 12 ore e.v.

**OSSERVAZIONI**

Durata del trattamento: 7 gg. La condizione di portatore di Salmonella typhi è molto rara nell'infanzia, nel corso della quale non possono essere, comunque, impiegati i Fluorochinoloni, che dovranno essere sostituiti dal Cotrimossazolo o dall'Amoxicillina per via e.v.

***Brucellosi***

**ANTIBIOTICO                    DOSI**

Minociclina                         **A** all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore per os per 6 settimane (solo adulti e bambini di età > a 8 aa.)  
  
+  
Streptomicina                         **A** 1 g i.m. die per 2 settimane  
  
oppure  
Minociclina                         **A** all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore per os per 6 settimane  
  
+  
Rifampicina                         **A** 600 mg per os per 2 settimane

oppure Cotrimossazolo	<b>A</b> 960 mg ogni 12 ore per os per 6 settimane <b>B</b> (< a 8 aa.) 30 mg/Kg ogni 12 ore per os per 6 settimane
+	
Streptomicina o Gentamicina	<b>A</b> 1 g i.m. die per 2 settimane <b>A</b> 80 mg ogni 8 ore i.m. o e.v. per 2 settimane <b>B</b> (< a 8 aa.) 2 mg/Kg ogni 8 ore i.m. o e.v. per 2 settimane

#### OSSERVAZIONI

Minociclina + Streptomicina = terapia di I scelta, specie in caso di spondilite o di altre complicazioni ; percentuale di recidiva 6%.

Minociclina + Rifampicina = percentuale di recidiva 14%.

Streptomicina è sostituibile con Gentamicina 80 mg x 3 i.m. o e.v.

La terapia è generalmente raccomandata per 6 settimane.

#### **Copertura antibiotica in corso di mononucleosi infettiva**

La Mononucleosi infettiva è una malattia ad eziologia virale per la quale una terapia antibiotica è priva di senso.

Alla faringite mononucleosica, tuttavia, può sovrapporsi talora una flora batterica (Streptococco beta-emolitico di gruppo A).

In tali casi, la terapia preferenziale è costituita da un Macrolide.

Non devono mai essere impiegati l'Ampicillina e i suoi derivati o l'Amoxicillina, perché responsabili con elevata frequenza di esantemi generalizzati morbilliformi o roseoliformi, la cui durata può raggiungere le due settimane.

#### **Pertosse**

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSE</u>
Eritromicina (o altri Macrolidi)	40-50 mg/Kg/die in 4 dosi per os per 14 gg.
oppure (II scelta)	
Cotrimossazolo	30 mg/Kg ogni 12 ore per os per 14 gg.

#### **Sifilide**

**Sifilide recente (primaria, secondaria o latente nel primo anno dal contagio)**

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSI</u>
Penicillina G Benzatina	<b>A</b> 2,4 milioni i.m. da ripetere dopo 7 giorni
oppure	
Ceftriaxone	<b>A</b> 250 mg ogni 24 ore i.m. per 10 giorni

oppure

Minociclina                      **A** all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore  
per os per 15 giorni

oppure  
Eritromicina                      **A** 500 mg ogni 6 ore per os per 15 giorni

**Sifilide tardiva (da più di un anno o con interessamento cardiaco)**

**ANTIBIOTICO                      DOSI**

Penicillina G Benzatina        **A** 2,4 milioni i.m. ogni 7 gg per 3 settimane.

oppure  
Minociclina                      **A** all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore  
per os per 30 giorni

**Neurosifilide**

**ANTIBIOTICO                      DOSI**

Penicillina G Benzatina        **A** 2,4 milioni i.m. ogni 7 giorni per 3 settimane

oppure  
Ceftriaxone                      **A** 2 g ogni 24 ore e.v. per 15 giorni

oppure  
Cloramfenicolo                      **A** 1 g ogni 12 ore i.m. o e.v. per 30 giorni

oppure  
Minociclina                      **A** all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore  
per os per 30 giorni

**Sifilide congenita con liquor normale**

**ANTIBIOTICO                      DOSI**

Penicillina G Benzatina        50.000 U/Kg i.m. una tantum

oppure  
Eritromicina                      7,5-12,5 mg/Kg ogni 6 ore x os x 2 settimane

**Sifilide congenita con liquor alterato**

**ANTIBIOTICO                      DOSI**

Penicillina G Benzatina        50.000 U/Kg ogni 12 ore i.m. per 10 giorni

oppure  
Eritromicina                      7,5-12,5 mg/Kg ogni 6 ore x os per 2 settimane

**MENINGITI BATTERICHE**

*Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* sono i microrganismi più frequentemente responsabili delle meningiti batteriche.

La meningite da Emofilo tipo B nei bambini è notevolmente diminuita grazie all'immunizzazione.

Gli Enterobacilli gram-negativi causano meningite specialmente nei neonati, nei pazienti di età superiore a 60 anni e nei soggetti che sono stati sottoposti a interventi neurochirurgici o che sono immunodepressi.

Nei neonati la meningite è più spesso causata dallo *Streptococco* di gruppo B o da altri *Streptococchi*.

Anche la *Listeria monocitogenes* può essere causa di meningite nei neonati, negli anziani e negli immunodepressi.

Per il trattamento della meningite negli adulti e nei bambini di età superiore a 2 mesi, in attesa degli esiti degli esami colturali, sono generalmente consigliati Cefotaxima (A 3-4 g ogni 8 ore e.v. ; B 50 mg/Kg ogni 8 ore e.v.) oppure Ceftriaxone (A-B 50 mg/Kg ogni 12 ore e.v.) ; si aggiunge Vancomicina (A 1 g ogni 12 ore e.v. ; B 20 mg/Kg ogni 12 ore e.v.), con o senza Rifampicina (A-B 5-10 mg/Kg ogni 12 ore e.v.), per coprire gli *Pneumococchi* resistenti.

Vancomicina può non raggiungere livelli efficaci nel liquor.

Sia Vancomicina che Rifampicina dovrebbero essere sospese se l'agente eziologico si dimostra sensibile alle Cefalosporine.

Linezolid (600 mg ogni 12 ore) è utile nelle infezioni da aerobi gram-positivi, *Stafilococco aureus* e *Pneumococco* meticillino resistenti.

Per il trattamento della meningite da *Pseudomonas* è consigliato l'impiego contemporaneo di Ceftazidima (A 2 g ogni 8 ore e.v. ; B 10-30 mg/Kg ogni 8 ore e.v.) e Gentamicina (A 1-1,7 mg/Kg ogni 8 ore e.v. ; B 2-2,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.).

La meningite da *Listeria monocitogenes* va trattata con Ampicillina (A 3 g ogni 6 ore e.v. ; B 50-60 mg/Kg ogni 6 ore e.v.), con o senza Gentamicina (A 1-1,7 mg/Kg ogni 8 ore e.v. ; B 2-2,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.) ; in pazienti allergici alla Penicillina può essere usato Cotrimossazolo (A-B 30 mg/Kg ogni 6 ore e.v.).

Cefotaxima o Ceftriaxone vengono talvolta utilizzati nel trattamento della meningite in pazienti allergici alla Penicillina, sebbene sia possibile comparsa di reazioni allergiche anche nei confronti delle Cefalosporine.

Per gli Enterobacilli gram-negativi potrebbe essere utilizzato Aztreonam (A 2 g ogni 8 ore e.v. ; B 30-40 mg/Kg ogni 8 ore e.v.).

Per le meningiti nei primi 2 mesi di vita, in attesa degli esiti degli esami colturali e dell'antibiogramma, si utilizzano Ampicillina (50-60 mg/Kg ogni 6 ore e.v.) più Cefotaxima (50 mg/Kg ogni 8 ore e.v.), con o senza Gentamicina (2-2,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.).

## **TERAPIA DI SUPPORTO DELLE MENINGITI E NOTE DI TERAPIA DELLE ENCEFALITI VIRALI**

Riposo assoluto in ambiente tranquillo.

Terapia antiedemigena da protrarre fino a scomparsa dei segni di ipertensione endocranica e di interessamento meningeo (cefalea, rigidità nucale, vomito, sonnolenza, stato confusionale, perdita di coscienza):

- Desametasone 4-8 mg ogni 12 ore e.v.
- Mannitolo 100 cc ogni 6-8 ore e.v.

Terapia anticonvulsivante da effettuarsi per alcuni giorni nei casi in cui si siano manifestate crisi epilettiche:

- Diazepam 10 mg 1 fiala ogni 8-12 ore e.v. o i.m.
- Fenobarbital 100 mg 1 fiala ogni 12-24 ore e.v. o i.m.

Terapia da praticare nel sospetto di una eziologia virale del processo meningoencefalitico:

- Aciclovir 250 mg 3 fiale ogni 8 ore e.v.

In presenza di turbe respiratorie e di ipossiemia è necessaria una assistenza di tipo intensivo.

La terapia antibiotica di supporto fa riferimento al protocollo già indicato per le meningiti, privilegiando le cefalosporine o, in alternativa, il cloramfenicolo.

## **ENDOCARDITI**

### ***Incidenza dei microrganismi responsabili di endocarditi***

GERME	VALVOLA NATIVA	PROTESI < 2 MESI	PROTESI > 2 MESI
Streptococco viridans o altri	60	10	30
Stafilococco aureo	25	20	15
Enterococco	10	5	10
Stafilococco coagulasi negativo	< 1	30	20
Gram-negativi	5	15	10
Candida	< 1	10	5
Altri	< 1	10	10

<b>ENDOCARDITE</b>	<b>GERME</b>	<b>TRATTAMENTO</b>
Acuta in valvola nativa	Entero-, Stafilo- e Streptococco	Glicopeptide + Aminoglicoside
Subacuta in valvola nativa	Entero- e Streptococco	Ampicillina + Aminoglicoside
Valvola protesica	Enterobacteriaceae e Stafilococco	Glicopeptide + Aminoglicoside + Cefalosporina di 3 <sup>a</sup> generazione
Tossicomani	Enterobacteriaceae e Stafilococco	Aminoglicoside + Cefalosporina di 3 <sup>a</sup> gener.

### **ANTIBIOTICI**

**Teicoplanina :** **A** 6 mg/Kg (generalmente 400 mg) ogni 12 ore e.v. per un totale di tre dosi ; in seguito 6 mg/Kg die in somministrazione unica e.v.  
**B** 10 mg/Kg ogni 12 ore e.v. per un totale di 3 dosi ; in seguito 6-10 mg/Kg ogni 24 ore e.v.

**Vancomicina :** **A** 1 g ogni 12 ore e.v. ;  
**B** 20 mg/Kg ogni 12 ore e.v.

**Gentamicina :** **A** 1-1,7 mg/Kg ogni 8 ore e.v. ;  
**B** 2-2,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.

**Netilmicina :** **A** 2-6 mg/Kg die in 1-2 somministrazioni i.m. o e.v.  
**B** 6-9 mg/Kg die in 1-2 somministrazioni i.m. o e.v.

**Ampicillina :** **A** 3 g ogni 6 ore e.v. ;  
**B** 50-60 mg/Kg ogni 6 ore e.v.

**Cefotaxima :** **A** 3-4 g ogni 8 ore e.v. ;  
**B** 50 mg/Kg ogni 8 ore e.v.

**Ceftazidima :** **A** 2 g ogni 8 ore e.v. ;

**Ceftriaxone :** B 10-30 mg/Kg ogni 8 ore e.v.  
A-B 50 mg/Kg ogni 12 ore e.v.  
**Q/D :** A 7,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.

#### OSSERVAZIONI

Oltre al trattamento antibiotico, è utile una **terapia antiflogistica** con salicilati.

Lisina acetilsalicilato 1 g ogni 12 ore e.v. /die. Almeno 30 gg.

In seguito terapia per os con analogo farmaco per mesi 3.

Terapia corticosteroidica con predispone 1 g/Kg/die per os in caso di ipotensione, tossiemia, iniziale stato di shock.

**In caso di scompenso :** dieta iposodica, digitale, diuretici, vasodilatatori.

#### Indicazioni chirurgiche assolute :

- ◆ scompenso cardiaco moderato o severo dovuto a disfunzione valvolare
- ◆ distacco protesico
- ◆ batteriemia persistente
- ◆ terapia antibiotica inefficace
- ◆ endocardite da funghi
- ◆ recidiva dopo terapia adeguata (protesi valvolari)

#### Indicazioni chirurgiche relative

- ◆ estensione perivalvolare dell'infezione
- ◆ endocardite da *Stafilococco aureo* (aortica, mitralica, protesica)
- ◆ recidiva dopo terapia adeguata (valvolare nativa)
- ◆ endocardite con colture negative con febbre persistente inspiegabile
- ◆ vegetazioni > 10 mm

## ARTRITI SETTICHE E OSTEOMIELITI

#### Eziologia :

in età neonatale - infantile > *Stafilococco aureo*, *Emofilo*, *Streptococco*

nell'adulto > *Stafilococco aureo*, *Neisseria gonorrhoeae*

nosocomiale o postchirurgica > *Stafilococco aureo*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*

#### Terapia :

Glicopeptide + Aminoglicoside + Metronidazolo o Clindamicina

Glicopeptide + Piperacillina o Ceftazidima

Ciprofloxacina o Levofloxacina +/- Rifampicina

#### Antibiotici :

Teicoplanina : A 6 mg/Kg (generalmente 400 mg) ogni 12 ore

e.v. per un totale di tre dosi ; in seguito  
6 mg/Kg die in somministrazione unica e.v.  
B 10 mg/Kg ogni 12 ore e.v. per un totale di 3  
dosi; in seguito 6-10 mg/Kg ogni 24 ore e.v.

Vancomicina :	A 1g ogni 12 ore e.v. ; B 20 mg/Kg ogni 12 ore e.v.
Gentamicina :	A 1-1,7 mg/Kg ogni 8 ore e.v. ; B 2-2,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.
Netilmicina :	A 2-6 mg/Kg die in 1-2 somministrazioni i.m. o e.v. B 6-9 mg/Kg die in 1-2 somministrazioni i.m. o e.v.
Metronidazolo :	A 500 mg ogni 8-6 ore per os o e.v.
Clindamicina :	A 600 mg ogni 8-6 ore e.v.
Piperacillina :	A-B 50-100 mg/Kg ogni 8 ore e.v.
Ceftazidima :	A 2 g ogni 8 ore e.v. ; B 10-30 mg/Kg ogni 8 ore e.v.
Ciprofloxacina :	A 500-750 mg ogni 12 ore per os ; 200-400 mg ogni 12 ore e.v.
Levofloxacina :	A 500 mg ogni 24 ore per os o e.v.
Rifampicina :	A-B 5-10 mg/Kg ogni 12 ore e.v.
Q/D :	A 7,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.

**Durata terapia :**

artriti settiche > 1-3 settimane  
osteomieliti > almeno 4-6 settimane ;  
in caso di interessamento vertebrale 6 mesi

## INFEZIONI DELL'APPARATO RESPIRATORIO

### ***Faringo-tonsillite streptococcica***

<b>ANTIBIOTICO</b>	<b>DOSI</b>
Amoxicillina - Acido Clavulanico	<b>A</b> 1 g ogni 12-8 ore per os <b>B</b> 25 mg/Kg ogni 12 ore per os
oppure	
Cefixima	<b>A</b> 400 mg die in unica somministrazione per os <b>B</b> 8 mg/Kg die in unica somministrazione per os
oppure in caso di allergia alle Betalattamine	



## OSSERVAZIONI

Eziologia : Streptococcus pneumoniae 30-35%, Emofilo 20-25%, Moraxella catarrhalis 10-15% ; in percentuali nettamente inferiori Stafilococco e Streptococco di gruppo A ; esistono in misura variabile forme sostenute anche da virus.

\*Impiegabili altri Macrolidi (Eritromicina, Azitromicina)

### **Sinusiti**

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSE</u>
Amoxicillina - Acido Clavulanico	<b>A</b> 1g ogni 12-8 ore per os <b>B</b> 25 mg/Kg ogni 12-8 ore per os
oppure	
Levofloxacina	<b>A</b> 500 mg die in unica dose per os
oppure	
Clindamicina	<b>A</b> 600-1.200 mg die in 3-4 somministrazioni per os ; 600-1.200 mg die in 2-3 somministrazioni i.m. o e.v. <b>B</b> 8-20 mg/Kg die in 3-4 Somministraioni per os;
oppure nelle forme più gravi	15-40 mg/Kg die in 2-3 somministrazioni i.m. o e.v.
Cefotaxima	<b>A</b> 1 g ogni 12 ore i.m. <b>B</b> 25 mg/Kg ogni 12 ore i.m

## OSSERVAZIONI

Eziologia forme acute : Streptococco, Emofilo ; in misura minore Stafilococco, Branhamella.

Eziologia forme croniche : Anaerobi nel 90% dei casi.

La terapia va protratta per 4-6 settimane.

### **Laringiti, Tracheiti e bronchiti acute**

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSE</u>
Amoxicillina - Acido Clavulanico	<b>A</b> 1 g ogni 12-8 ore per os <b>B</b> 25 mg/Kg ogni 12-8 ore per os
oppure	
Cefixima	<b>A</b> 400 mg die in unica somministrazione per os <b>B</b> 8 mg/Kg die in unica somministrazione per os

oppure

Ciprofloxacina°	<b>A</b> 500-750 mg ogni 12 ore per os
oppure Claritromicina*	<b>A</b> 250-500 mg ogni 12 ore per os
	<b>B</b> 7,5 mg/Kg ogni 12 ore per os
oppure nelle forme più gravi	
Cefotaxima	<b>A</b> 1 g ogni 12 ore i.m. o e.v.
	<b>B</b> 25 mg/Kg ogni 12 ore i.m. o e.v.

#### OSSERVAZIONI

Eziologia : virale nel 90% dei casi ; una modesta percentuale di casi è sostenuta da Micoplasmi, Bordetelle e Clamidio ; nei bambini al di sotto dei 2 anni può essere implicato l'Emofilo ; nei soggetti anziani (> 65 aa.), nei diabetici, nei pazienti dimessi da poco dagli ospedali o provenienti da soggiorni in piccole comunità chiuse e negli immunodepressi è assai probabile quella batterica.

¶ Molto efficace anche la Levofloxacina.

\*Impiegabili anche altri Macrolidi.

#### ***Bronchite cronica riacutizzata***

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSE</u>
Levofloxacina	<b>A</b> 500 mg die in unica dose per os o e.v.
oppure Amoxicillina - Acido Clavulanico	<b>A</b> 1 g ogni 12-8 ore per os
	<b>B</b> 25 mg/Kg ogni 12-8 ore per os

#### OSSERVAZIONI

Eziologia : Emofilo, Branhamella, Klebsiella ; più raramente Pneumococco, Stafilococco

#### ***Broncopolmoniti e polmoniti***

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSE</u>
Levofloxacina*	<b>A</b> 500 mg die in unica dose per os o e.v. (no al di sotto dei 18 anni)
oppure Cefodizime°	<b>A</b> 1-2 g die in 1-2 somministrazioni i.m. o e.v.
	<b>B</b> 50-100 mg/Kg die in 1-2 somministrazioni i.m. o e.v.
oppure Amoxicillina - Acido Clavulanico°	<b>A</b> 1 g ogni 6 ore per os o e.v.
	<b>B</b> 55 mg/Kg ogni 6 ore e.v.
oppure	

Claritromicina<sup>^</sup>

- A** 500 mg ogni 12 ore per os o e.v.  
**B** 7,5 mg/Kg ogni 12 ore per os

	<b>FORME PARENCHIMALI</b>	<b>FORME INTERSTIZIALI</b>
<b>ESORDIO</b>	improvviso	graduale
<b>MUCOSITI</b>	assenti	presenti
<b>CEFALEA</b>	assente	presente
<b>MIALGIE</b>	assenti	presenti
<b>FEBBRE</b>	elevata/brividi	moderata
<b>TOSSE</b>	produttiva	secca e stizzosa
<b>ESPETTORATO</b>	abbondante/purulento	scarso/mucoso
<b>DOLORE RETROSTERNALE</b>	assente	talora presente
<b>HERPES LABIALE</b>	presente	assente
<b>DOLORE PLEURICO</b>	elevato	moderato
<b>OBBIETTIVITA'</b>	presente	assente
<b>DISPNEA</b>	presente	presente
<b>LEUCOCITI</b>	> 15.000 con neutrofilia	< 15.000 con Linfocitosi.

#### OSSERVAZIONI

- \* Lo spettro d'azione comprende praticamente tutti i patogeni dell'apparato respiratorio.
- ° Lo spettro d'azione non comprende Legionella, Micoplasma e Clamidia.
- ^ Impiegabili altri Macrolidi.

Le polmoniti interstiziali sono causate da virus, Micoplasmi, Clamidio, Legionelle, Rickettsie. La monoterapia con Betalattamine espone al rischio di fallimento se sono in causa germi intracellulari (Micoplasma, Clamidia e Legionella). D'altra parte, anche la monoterapia con Macrolidi può non essere coronata da successo, specie in pazienti di età superiore a 50-60 anni, per il possibile intervento di microrganismi resistenti a questa classe di farmaci.

Alla luce di quanto appena detto e considerata, poi, l'impossibilità di arrivare nella stragrande maggioranza dei casi ad una diagnosi eziologica, risulta preferibile una terapia di associazione con Betalattamina + Macrolide oppure attuare una monoterapia con Fluorochinoloni.

Nel caso di isolamento di stafilococchi meticillino-resistenti o nei pazienti ad alto rischio di polmonite da gram positivi meticillino-resistenti (in base alla presenza di fattori di rischio specifici) è indicata la terapia con Teicoplanina o Vancomicina.

### **Tubercolosi**

<b>ANTIBIOTICO</b>	<b>DOSE</b>
--------------------	-------------

#### Nei casi di primo accertamento

Isoniazide (INH)*	<b>A</b> 300 mg die in unica dose per os <b>B</b> 5 mg/Kg die in unica dose per os (PER SEI MESI)
+ Rifampicina (RMP)	<b>A</b> 600 mg die in unica dose per os o e.v. <b>B</b> 10 mg/Kg die in unica dose per os o e.v. (PER SEI MESI)
+ 	

Pirazinamide (PZN) <sup>°</sup>	<b>A</b> < 50 Kg 500 mg ogni 8 ore per os >50 Kg 500 mg ogni 6 ore per os
	<b>B</b> 15-30 mg/Kg die in 3-4 somministrazioni per os (PER DUE MESI)

Nella meningite tubercolare o nella tubercolosi disseminata la terapia con INH e RMP durerà 8 mesi, anziché 6 mesi.

### Nei casi di recidiva e fallimento di terapia

Rifampicina (RMP)	<b>A</b> 600 mg die in unica dose per os o e.v. <b>B</b> 10 mg/Kg die in unica dose per os o e.v. (PER OTTO MESI)
+ Isoniazide (INH)*	<b>A</b> 300 mg die in unica dose per os <b>B</b> 5 mg/Kg die in unica dose per os (PER OTTO MESI)
+ Pirazinamide (PZN) <sup>°</sup>	<b>A</b> < 50 Kg 500 mg ogni 8 ore per os >50 Kg 500 mg ogni 6 ore per os <b>B</b> 15-30 mg/Kg die in 3-4 somministrazioni per os (PER TRE MESI)
+ Etambutolo (EMB)	<b>A-B</b> 25 mg/Kg die in 1-2 dose per os o e.v. (PER OTTO MESI)
+ Streptomicina (SM)	<b>A-B</b> 15 mg/Kg die (max 1 g) in unica somministrazione i.m. (PER DUE MESI)

### OSSERVAZIONI

\* Associare Piridossina 300 mg/die per prevenzione disturbi del SNC e SNP.

° Associare Allopurinolo 300 mg/die per prevenzione iperuricemia.

Ulteriori opzioni terapeutiche, utili nei casi di resistenza o di intervento di Micobatteri non tubercolari, sono rappresentate da : Ciprofloxacina, Amikacina, Rifabutina, Claritromicina, ecc.

## INFEZIONI DEL TRATTO GASTROENTERICO

### *Enterocolite e diarrea dei viaggiatori*

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSI</u>
Ciprofloxacina oppure Cotrimossazolo	<b>A</b> 500 mg ogni 12 ore per os <b>A</b> 960 mg ogni 12 ore per os

**B** 30 mg/Kg ogni 12 ore per os

#### OSSERVAZIONI

Eziologia : Escherichia coli, Shigelle, Salmonelle, Campilobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, ecc.  
La profilassi può essere attuata con Ciprofloxacina (500 mg in unica dose per os) o Cotrimossazolo (**A** 960 mg die in unica somministrazione per os ; **B** 30 mg/Kg die in unica somministrazione per os).

#### **Terapia della diarrea**

Dieta idrica con thè, limonate, acqua oligominerale (50-100 ml/kg).

Se la diarrea è profusa, dopo ogni scarica somministrare per os Loperamide cloridrato al dosaggio di 2-4 mg (1 o 2 compresse).

Se concomita il vomito con segni di disidratazione vanno infuse endovena soluzioni polisalinee o Ringer lattato (10 ml/kg fino ad un massimo di 6 litri die).

Se il vomito è incoercibile si somministra endovena 1 fiala di Metoclopramide cloridrato ogni 8 ore.

#### **Colecistiti e colangiti**

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSI</u>
Piperacillina - Tazobactam* oppure	<b>A</b> 4,5 g ogni 8 ore e.v.
Levofloxacina oppure	<b>A</b> 500 mg die in unica dose per os
Cefoperazone° oppure	<b>A</b> 2-3 g ogni 6 ore e.v. <b>B</b> 50 mg/Kg ogni 6 ore e.v.
Cefotaxima°	<b>A</b> 2 g ogni 12 ore e.v. <b>B</b> 50 mg/Kg ogni 12 ore e.v.

#### OSSERVAZIONI

Eziologia : Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Morganella, Pseudomonas aeruginosa, ecc.

\* Farmaco attivo verso Enterococco e i più comuni anaerobi.

° Farmaco non attivo verso Enterococco. Aggiungere, altresì, Metronidazolo

(500 mg ogni 8 ore per os o e.v.) per coprire i microrganismi anaerobi.

Possono anche essere impiegati i Carbapenemi (Imipenem e Meropenem) e l'Ampicillina in associazione a Gentamicina ; quest'ultima efficace verso Enterococco.

Durata della terapia : 7-14 giorni.

## INFEZIONI DEL TRATTO GENITO-URINARIO

#### **Cistiti e cistopieliti**

<b>ANTIBIOTICO</b>	<b>DOSI</b>
Levofloxacin	<b>A</b> 250 mg ogni 24 ore per os
oppure	
Amoxicillina - Acido Clavulanico	<b>A</b> 1 g ogni 8 ore per os <b>B</b> 25 mg/Kg ogni 12 ore per os
oppure	
Netilmicina	<b>A</b> 2-6 mg/Kg die in 1-2 dosi i.m. o e.v. <b>B</b> 6-9 mg/Kg die in 1-2 dosi i.m. o e.v.
oppure nelle forme gravi	
Cefotaxima	<b>A</b> 1 g ogni 12-8 ore i.m. o e.v. <b>B</b> 25 mg/Kg ogni 12 ore i.m. o e.v.
oppure	
Piperacillina - Tazobactam	<b>A</b> 4,5 g ogni 12-8 ore i.m. o e.v.
oppure	
Cotrimossazolo	<b>A</b> 960 mg ogni 12 ore per os <b>B</b> 30 mg/Kg ogni 12 ore per os

#### OSSERVAZIONI

Eziologia : Escherichia coli, Proteus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Citrobacter, Serratia, ecc.

Amoxicillina - Acido Clavulanico = adatto in gravidanza e in caso di eziologia enterococcica.

Cefotaxima = spettro amplissimo ; beta-lattamasi resistente ; adatto in gravidanza.

Piperacillina - Tazobactam = spettro amplissimo ; beta-lattamasi resistente ; adatto in gravidanza e in caso di eziologia enterococcica.

Cotrimossazolo = attivo su numerosi ceppi resistenti gram-negativi ; adatto in caso di eziologia enterococcica.

#### ***Pielonefriti acute***

<b>ANTIBIOTICO</b>	<b>DOSI</b>
Cefotaxima	<b>A</b> 1 g ogni 8 ore i.m. o e.v. <b>B</b> 25g/Kg ogni 8 ore i.m. o e.v.
oppure	
Piperacillina - Tazobactam	<b>A</b> 4,5 g ogni 12-8 ore i.m. o e.v.
oppure	
Ciprofloxacina	<b>A</b> 500 mg ogni 12 ore per os oppure 200 mg ogni 12 ore e.v.
Oppure	
Levofloxacin	<b>A</b> 500 mg ogni 24 ore per os o e.v.
oppure	
Aztreonam	<b>A</b> 1-2 g ogni 8-6 ore i.m. o e.v.

	<b>B</b>	30 mg/Kg ogni 6 ore i.m. o e.v.
oppure		
Netilmicina	<b>A</b>	2-6 mg/Kg die in 1-2 dosi i.m. o e.v.
	<b>B</b>	6-9 mg/Kg die in 1-2 dosi i.m. o e.v.
oppure		
Cefodizime	<b>A</b>	1-2 g die in 1-2 somministrazioni i.m. o e.v.
	<b>B</b>	50-100 mg/Kg die 1-2 somministrazioni i.m. o e.v.

#### OSSERVAZIONI

Vanno impiegati antibiotici che raggiungano elevate concentrazioni ematiche tissutali ed urinarie.  
Cefotaxima = spettro amplissimo ; adatto in gravidanza ; beta-lattamasi resistente ; non attivo su Enterococco.

Piperacillina - Tazobactam = di scelta se è in causa Enterococco.

Aztreonam = solo in caso di eziologia da gram-negativi

#### ***Prostatite acuta e cronica***

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSI</u>
Ciprofloxacina	<b>A</b> 500 mg ogni 12 ore per os o 200 mg ogni 12 ore e.v.
oppure	
Levofloxacina	<b>A</b> 500 mg ogni 24 ore per os o e.v.
oppure	
Aztreonam	<b>A</b> 1-2 g ogni 8-6 ore i.m. o e.v.
oppure	
Minociclina	<b>A</b> all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore per os
oppure	
Cotrimossazolo	<b>A</b> 960 mg ogni 12 ore per os
oppure	
Claritromicina	<b>A</b> 500 mg ogni 12 ore per os o e.v.

#### OSSERVAZIONI

##### **Prostatite acuta.**

Eziologia : Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Stafilococco aureus, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Micoplasma, ecc.

Durata terapia : 4-6 settimane

**Prostatite cronica.**

Eziologia : Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Enterococchi, ecc.

Durata terapia : 1-3 mesi

Ciprofloxacina = possibilità di terapia sequenziale.

Levofloxacina = possibilità di terapia sequenziale.

Minociclina = di scelta se è in causa Chlamydia trachomatis.

Claritromicina = di scelta se è in causa Micoplasma.

**Malattia infiammatoria pelvica**

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSI</u>
Levofloxacina	<b>A</b> 500 mg ogni 24 ore per os o e.v.
+	
Metronidazolo	<b>A</b> 500 mg ogni 8-6 ore per os o e.v.
o Clindamicina	<b>A</b> 600 mg ogni 8-6 ore e.v.
oppure	
Ceftriaxone	<b>A</b> 1 g die in unica somministrazione i.m. o e.v.
+	
Minociclina	<b>A</b> all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore per os

**OSSERVAZIONI**

Eziologia : Neisseria gonorrhoeae, Streptococchi, Bacteroides fragilis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis.

Durata terapia : 2 settimane.

**Gonorrea**

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSI</u>
Cefotaxima	1 g una tantum i.m.

**Uretriti non gonococciche**

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSI</u>
Claritromicina	<b>A</b> 250-500 mg ogni 12 ore per os
oppure	
Minociclina	<b>A</b> all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore per os

**OSSERVAZIONI**

Eziologia : Circa il 50% delle uretriti riconosce un'eziologia non gonococcica, essendo in causa Chlamydia trachomatis o, in percentuale nettamente inferiore, Ureaplasma urealyticum.

Durata terapia : 1-2 settimane

## **INFEZIONI CUTANEE**

***Foruncolo, ascesso, idrosadenite, impetigine, erisipela, fascite necrotizzante, morsi di animali***

<b><u>ANTIBIOTICO</u></b>	<b><u>DOSI</u></b>
Amoxicillina - Acido clavulanico	<b>A</b> 1 g ogni 8 ore per os <b>B</b> 25 mg/Kg ogni 8 ore per os
oppure Ciprofloxacina	<b>A</b> 500 mg ogni 12 ore per os
oppure Levofloxacina	<b>A</b> 500 mg ogni 24 ore per os
oppure Daptomicina	<b>A</b> 4 mg/Kg ogni 24 ore e.v.

### **OSSERVAZIONI**

Eziologia : nella foruncolosi e nell'idrosadenite è in causa lo Stafilococco aureo ; nell'impetigine, nell'erisipela e nella fascite necrotizzante è in causa lo Streptococco piogene di gruppo A ; le ferite da morsi di animali sono sempre contaminate da una grande varietà di microrganismi aerobi ed anaerobi, gram-positivi e gram-negativi, potenzialmente responsabili di infezioni molto gravi, evitabili con una adeguata profilassi antibiotica per 3-7 giorni.

### ***Piede diabetico***

Le infezioni del piede rappresentano una delle più frequenti complicazioni del diabete mellito.

L'infezione può essere localizzata ai soli tessuti molli oppure interessare, in percentuali che variano da un terzo a due terzi dei casi, a seconda delle diverse statistiche, anche le strutture ossee.

Si tratta quasi sempre di infezioni polimicrobiche che vedono in causa lo Stafilococco aureo o epidermidis come agente eziologico più comune, seguito da Pseudomonas aeruginosa e da Enterobacteriaceae diverse.

Il ruolo dei microrganismi anaerobi è abbastanza discusso nella osteomielite diabetica, ma è certo e fondamentale nell'infezione delle parti molli nel piede diabetico.

La diagnostica microbiologica è impedita dalla difficoltà di ottenere un campione attendibile, considerando che i prelievi superficiali dalle lesioni non rivestono alcun valore e che la biopsia dei tessuti profondi non sempre permette di identificare i microrganismi anaerobi eventualmente responsabili.

L'evenienza di un'infezione polimicrobica e le difficoltà diagnostiche comportano la necessità di una terapia empirica che comprenda il maggior numero di patogeni possibile.

Gli antibiotici più adatti sono i Carbapenemici (Imipenem e Meropenem), eventualmente associati a Metronidazolo o Clindamicina o, in alternativa, Piperacillina-Tazobactam, i Fluorochinoloni, i Glicopeptidi (Teicoplanina).

E' oltremodo importante, poi, una periodica e accurata toelette non solo chirurgica, ma anche con soluzioni a base di amuchina o clorossidante elettrolitico al 5-10% dell'area interessata.

## **PROFILASSI ANTIBIOTICA IN CHIRURGIA**

Evidenze scientifiche emerse negli ultimi decenni dimostrano in maniera inequivocabile che, per gli interventi in elezione e in assenza di particolari fattori di rischio, la profilassi antibiotica è in grado di ridurre significativamente il numero delle infezioni postoperatorie.

Detta profilassi va attuata secondo regole e presupposti oramai consolidati dalla pratica clinica:

- garantire l'efficacia
- ridurre al massimo gli eventi avversi dose-dipendenti
- cautelarsi dallo sviluppo di resistenza
- contenere i costi.

I principi fondamentali della profilassi antibiotica in chirurgia sono:

- ◆ la profilassi va attuata solo negli interventi per cui ne è stata dimostrata l'effettiva utilità (chirurgia pulito-contaminata e contaminata) ed in quelli per cui un'eventuale infezione postoperatoria è, per definizione, particolarmente impegnativa (chirurgia pulita con impianto di protesi e materiale estraneo)
- ◆ la somministrazione dell'antibiotico nella chirurgia sporca, costituisce un intervento *terapeutico* e non *profilattico*
- ◆ il *metronidazolo* si distribuisce ottimamente in tutti i tessuti ed è il farmaco di scelta nella maggior parte delle infezioni sostenute da microrganismi anaerobi e nelle infezioni miste
- ◆ occorre impiegare antibiotici attivi nei confronti dei principali patogeni causa di infezione postoperatoria in quel particolare intervento, di minore tossicità possibile e, a parità di efficacia, di costo inferiore
- ◆ l'antibiotico va somministrato per via endovenosa 1 ora prima dell'inizio dell'intervento
- ◆ occorre assicurare un'adeguata biodisponibilità dell'antibiotico scelto per tutta la durata dell'intervento
- ◆ nei casi in cui l'intervento duri a lungo è opportuno infondere una dose intraoperatoria ogni due emivite dell'antibiotico usato
- ◆ in genere la profilassi antibiotica in chirurgia non prevede somministrazioni dopo l'intervento

### **Classificazione degli interventi chirurgici in rapporto al rischio crescente di contaminazione batterica e di infezione**

**CLASSE I - INTERVENTI CHIRURGICI PULITI** (mastectomia, ernie, interventi cardiovascolari)

- non conseguenti a trauma
- in assenza di processi infiammatori in atto

- chiusi in prima istanza (senza drenaggi)
- senza difetti di tecnica chirurgica
- non interessanti l'apparato respiratorio, gastroenterico e genitourinario  
*Incidenza di infezioni : senza chemiopprofilassi 2 - 4,2 %; con chemiopprofilassi 1,5 – 2,3 %*

**CLASSE II - INTERVENTI CHIRURGICI PULITO-CONTAMINATI** (colecistectomia, appendicectomia, interventi sullo stomaco o sul colon senza spandimento del contenuto intestinale, taglio cesareo, isterectomia)

- interessanti l'apparato respiratorio, gastroenterico e genitourinario, ma senza significativa contaminazione
- appendicectomia
- con accesso alle vie biliari ma in assenza di infezione biliare
- con difetto lieve di tecnica chirurgica
- con drenaggi meccanici  
*Incidenza di infezioni : senza chemiopprofilassi 10 %; con chemiopprofilassi 3 – 4 %*

**CLASSE III - INTERVENTI CHIRURGICI CONTAMINATI** (mastectomia, taglio cesareo, isterectomia, ernie, interventi cardiovascolari, colecistectomia, appendicectomia, interventi sullo stomaco o sul colon con spandimento del contenuto intestinale o in concomitanza di infezione in atto)

- secondari a ferite traumatiche recenti
- interessanti il tratto gastrointestinale in presenza di importante spandimento del suo contenuto
- interessanti il tratto biliare o genitourinario in presenza di bile o urina infetta
- con difetto grave di tecnica chirurgica
- con incisione chirurgica in regione sede di flogosi acuta non purulenta  
*Incidenza di infezioni : senza chemiopprofilassi 15 – 18 %; con chemiopprofilassi 9 %*

**CLASSE IV - INTERVENTI CHIRURGICI SPORCHI (INFETTI)**

- secondari a ferite traumatiche in presenza di tessuto necrotico, corpi estranei, contaminazione fecale
- secondari a ferite sporche o di vecchia data
- secondari a traumi con perforazione di viscere
- con incisione chirurgica in regione sede di flogosi acuta purulenta  
*Incidenza di infezioni : senza chemiopprofilassi 40 %; con chemiopprofilassi 9 %*

### **Classificazione delle infezioni chirurgiche (CDC 1992)**

#### **> INFEZIONE LOCO-REGIONALE**

**a) Superficiale:** comparsa entro 30 giorni dall'intervento di interessamento cutaneo e/o sottocutaneo; deve sussistere almeno una delle seguenti condizioni :

- essudato purulento
- isolamento colturale da essudato o da tessuto
- dolor e/o tumor e/o rubor e/o calor
- diagnosi posta dal medico

**b) Profonda :** comparsa entro 30 giorni dall'intervento (entro un anno se si tratta di impianto di materiale estraneo) di un interessamento di tessuti molli profondi; deve sussistere

almeno una delle seguenti condizioni :

- drenaggio di pus
- deiezione spontanea con febbre > 38°C e dolore
- ascesso
- diagnosi posta dal medico

#### **> INFEZIONE DI CAVITA' O DI ORGANO**

Comparsa entro 30 giorni dall'intervento (entro un anno se si tratta di impianto di materiale estraneo) di interessamento di cavità o organi non coinvolti durante l'intervento; deve sussistere almeno una delle seguenti condizioni :

- drenaggio di materiale purulento
- isolamento colturale
- presenza di ascesso
- diagnosi posta dal medico

#### **Prevenzione delle principali sepsi postoperatorie**

##### **CHIRURGIA PULITA (PROTESICA E NON)**

Stafilococco aureo, Stafilococchi coagulasi negativi, Enterobacteriaceae (impianto di pacemaker, bypass aorto-coronarico, chirurgia vascolare protesica con interessamento della regione inguinale e degli arti inferiori)

**Prevenzione : Teicoplanina (400 mg e.v.) o Vancomicina (1 g e.v.)**

##### **CHIRURGIA DELLA TESTA E DEL COLLO**

Anaerobi del cavo orale, Gram-negativi aerobi (Enterobacteriaceae ed altri)

**Prevenzione : Clindamicina (600-900 mg e.v.) + Gentamicina (1,5 mg/Kg e.v.)**

##### **CHIRURGIA ESOFAGEA E GASTRODUODENALE**

Enterobacteriaceae. Bacteroides spp. (escluso Bacteroides fragilis)

**Prevenzione solo se esiste alto rischio: Amoxicillina/acido clavulanico (1,2 g e.v.) oppure Ampicillina/sulbactam (1,5 - 3 g e.v.)**

##### **CHIRURGIA COLORETTALE, APPENDICECTOMIA**

Enterobacteriaceae, anaerobi (Bacteroides fragilis), Enterococchi

**Prevenzione : Gentamicina (1,5 mg/Kg e.v.) + Metronidazolo (500 mg e.v.) oppure Amoxicillina/acido clavulanico (1,2 g e.v.) oppure Ampicillina/sulbactam (1,5 g e.v.) oppure Piperacillina (2 g e.v.)**

##### **CHIRURGIA SETTICA (rottura di viscere)**

Enterobacteriaceae, anaerobi, Enterococchi

**Terapia : Clindamicina (600 mg ogni 6 ore e.v.) + Gentamicina (1,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.)**

##### **CHIRURGIA BILIARE**

Enterobacteriaceae, Enterococcus spp

**Prevenzione solo se esiste alto rischio : Piperacillina (2 g e.v.)**

### **CHIRURGIA UROLOGICA**

Enterobacteriaceae, Enterococchi

**Prevenzione solo se esiste alto rischio : Ciprofloxacina (500 mg per os oppure 400 mg e.v.)  
oppure Levofloxacina (500 mg per os o e.v.)**

### **CHIRURGIA OSTETRICO-GINECOLOGICA**

Enterobacteriaceae, anaerobi (Bacteroides spp compreso Bacteroides fragilis), Streptococchi di gruppo B, Enterococchi

**Prevenzione : Ceftizoxime (2 g e.v.) oppure Ampicillina/sulbactam (1,5 – 3 g e.v.)**

### **TAGLIO CESAREO**

Enterobacteriaceae, anaerobi, enterococchi

**Prevenzione solo se esiste alto rischio : Amoxicillina/acido clavulanico (1,2 g e.v. dopo clampaggio del cordone ombelicale) oppure Ampicillina/sulbactam (1,5 – 3 g e.v. dopo clampaggio del cordone ombelicale)**

### **ABORTO**

Enterobacteriaceae, anaerobi, enterococchi

**Prevenzione : Penicillina G (2 milioni e.v.) nel 1° trimestre (possibile alto rischio per pregressa malattia infiammatoria pelvica, pregressa gonorrea o partner sessuali multipli) ; Ceftizoxime (2 g e.v.) nel 2° trimestre**

### **CHIRURGIA OFTALMICA**

Stafilococco epidermidis, Stafilococco aureo, Streptococchi, Enterobacteriaceae, Pseudomonas

**Prevenzione : Gentamicina e Tobramicina (gocce multiple uso topico) + Ciprofloxacina (500 mg per os oppure 200 mg e.v.) oppure Levofloxacina (500 mg per os)**

### **FERITA TRAUMATICA**

Stafilococco aureo, Streptococchi di gruppo A, Clostridi

**Prevenzione : Ampicillina/sulbactam (1,5 – 3 g e.v.)**

### **POSIZIONAMENTO CVC**

Stafilococco epidermidis, Stafilococco aureo

**Prevenzione : Vancomicina (500 mg e.v.)**

### **Profilassi preoperatoria dell'endocardite batterica**



in caso di allergia alla Penicillina :

Vancomicina                    **A** 1 g e.v. in infusione lenta nell'arco di 1 ora iniziando 1 ora prima della procedura  
    **B** 20 mg/Kg in infusione lenta nell'arco di 1 ora

oppure

Teicoplanina                    **A** 400 mg 30 minuti prima della procedura in somministrazione unica e.v.  
    **B** 10 mg/Kg 30 minuti prima della procedura in somministrazione unica e.v. iniziando 1 ora prima della procedura

in alternativa

Gentamicina                    **A** 1,5 mg/Kg (120 mg max) i.m. o e.v. 30 minuti prima della procedura  
    **B** 2 mg/Kg i.m. o e.v. 30 minuti prima della procedura

### **Ritmo di somministrazione intraoperatoria di alcuni antibiotici a scopo di profilassi**

In corso di interventi di lunga durata si sommineranno (per via e.v.) come profilassi dosi intraoperatorie di antibiotico secondo lo schema sotto riportato:

<b>Piperacillina</b>	ogni 2,5 ore
<b>Ampicillina-sulbactam</b>	ogni 2,5 ore
<b>Gentamicina</b>	ogni 3,5 ore
<b>Clindamicina</b>	ogni 8 ore
<b>Vancomicina</b>	ogni 12 ore (va somministrata lentamente –in un'ora-, al fine di evitare effetti collaterali anche importanti da liberazione di istamina)
<b>Teicoplanina</b>	in ragione della lunga emivita non sono necessarie dosi intraoperatorie

### **Terapia delle infezioni in chirurgia generale addominale ed ostetrico-ginecologica**

#### **ANTIBIOTICO                    DOSI**

Piperacillina - Tazobactam   **A** 4,5 g ogni 8 ore e.v.

oppure

Cefotaxima                    **A** 2 g ogni 12 ore e.v.  
    **B** 50 mg/Kg ogni 12 ore e.v.

oppure

Ceftriaxone                    **A** 1 g ogni 12 ore e.v.  
    **B** 40 mg/Kg ogni 12 ore e.v.

oppure

Cefodizime                    **A** 2 g ogni 12 ore e.v.  
    **B** 50 mg/Kg ogni 12 ore e.v.

oppure

Ciprofloxacina                **A** 400 mg ogni 12 ore e.v.

oppure

Levofloxacin A 500 mg ogni 12 /24 ore e.v.

**tutti in associazione con :**

Metronidazolo A 500 mg ogni 6 ore e.v.

B 7,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.

oppure

Clindamicina A 600 mg ogni 8 ore e.v.

B 4-10 mg/Kg ogni 6 ore e.v.

## **NEUTROPENIA FEBBRILE E RISCHIO D'INFEZIONE**

La carenza di granulociti neutrofili si accompagna spesso alla comparsa di infezioni, la cui incidenza e gravità sono inversamente correlate al numero assoluto di neutrofili circolanti.

Il rischio d'infezione comincia ad aumentare quando la conta dei granulociti neutrofili scende sotto il valore di 1.000 / mmc.

### **Neutropenia**

LIEVE	neutrofili	1.000 - 2.000 / mmc
MODERATA	neutrofili	500 - 1.000 / mmc
GRAVE	neutrofili	<500 / mmc

### **Terapia empirica della febbre nel paziente neutropenico**

#### **MONOTERAPIA**

Ceftazidime

Oppure

Piperacillina-tazobactam

Oppure

Imipenem o Meropenem

#### **ASSOCIAZIONE DI DUE FARMACI**

Ceftazidime

Oppure

Piperacillina-tazobactam

Oppure

Ceftriaxone  
+ Amikacina

## **ASSOCIAZIONE DI TRE FARMACI**

Ceftazidime

Oppure

Piperacillina-tazobactam

+ Amikacina

+ Teicoplanina o Vancomicina

## **OSSERVAZIONI**

E' opportuno usare con parsimonia i Glicopeptidi.

L'impiego empirico di essi andrebbe sospeso, dopo 48 ore dall'inizio della terapia, se le colture sono negative per germi Gram+.

Non è necessario, in generale, includere nello schema iniziale di terapia empirica il Glicopeptide, che trova invece giustificazione in caso di :

- colture positive per un germe Gram+ (in attesa di identificazione e sensibilità) ;
- ipotensione grave ;
- mucosite severa ;
- profilassi con fluorochinoloni ;
- colonizzazione con S. aureus.

In caso di insufficienza renale è opportuno evitare gli Aminoglicosidi e la Vancomicina.

Se anamnesticamente risulta storia di scompenso cardiaco è meglio evitare farmaci ad alto tenore di Na.

## **TASSONOMIA DEI BATTERI PATOGENI**

### **COCCHI GRAM-POSITIVI AEROBI**

Stafilococco, Streptococco, Enterococco

### **COCCHI GRAM-POSITIVI ANAEROBI**

Peptococco, Peptostreptococco

### **COCCHI GRAM-NEGATIVI AEROBI**

Branhamella (Moraxella), Neisseria

### **BACILLI GRAM-POSITIVI SPORIGENI AEROBI**

Bacilli

### **BACILLI GRAM-POSITIVI ANAEROBI :**

Clostridi

### **BACILLI GRAM-POSITIVI ASPORIGENI AEROBI :**

Micobatteri, Listeria, Corinebatteri, Lactobacilli, Actinomiceti

**BACILLI GRAM-POSITIVI ASPORIGENI ANAEROBI**

Propionibatteri, Bifidobatteri

**BACILLI GRAM-NEGATIVI AEROBI**

Enterobacteriaceae (*Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Yersinia*, *Citrobacter*, *Providentia*, *Morganella*), Emofilo, Pasteurella, Vibrioni, Gardnerella, Pseudomonas, Brucella, Legionella, Moraxella, Bordetella, Helicobacter

**BACILLI GRAM- NEGATIVI ANAEROBI**

Bacteroides, Fusobatteri, Leptotrichia, Campylobacter

**SPIROCHETE**

Borrelia, Treponema, Leptospira

**MICOPLASMI**

Mycoplasma, Ureaplasma

**RICKETTSIE**

**CLAMIDIE**

## BIBLIOGRAFIA

- ❖ Bassetti D. *Chemioterapici antifettivi e loro impiego razionale*. Ottava edizione, 2006
- ❖ Gilbert D. N., Moellering R. C., Eliopoulos G. M., Sande M. A. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Trentacinquesima edizione, 2005
- ❖ Paradisi F. *Terapia delle infezioni*. Quarta edizione, 2002
- ❖ Brunton L., Lazo J., Parker K. *Goodman and Gillman: The pharmacological basis of therapeutics*. Undicesima edizione, 2005
- ❖ Moroni M., Esposito R., De Lalla F. *Malattie Infettive*. Quarta edizione, 2002
- ❖ Zanussi C. *Diagnosi e terapia medica pratica*. Settima edizione, 1999
- ❖ Sorice F., Ortona L. *Malattie Infettive*. 2000
- ❖ De Lalla F. *Chemioantibiotico profilassi in chirurgia*. Terza edizione, 1999
- ❖ Esposito S. *Le infezioni in chirurgia*. 1996
- ❖ O'Grady F., Lambert H. P., Finch R. G., Greenwood D. *Antibiotic and chemotherapy*. Settima edizione, 1997
- ❖ Neuman M. *Vademecum degli antibiotici*. 1994
- ❖ Murray P. R., Baron E. J., Jorgensen J. H., Tenover F. C., Tenover F. C., Tenover F. C. *Manual of Clinical Microbiology*. Ottava edizione, 2003
- ❖ Mandell G. L., Bennett J.E., Dolin R. *Principles and practice of infectious disease*. Sesta edizione, 2004
- ❖ Kucers A., Crowe S., Grayson M. L., Hoy J. *The use of antibiotics*. Quinta edizione, 1997
- ❖ Cohen J., Powderly G. *Infectious disease*. Seconda edizione, 2004
- ❖ Gentilini P., Teodori U. *Trattato di Medicina Interna*. 2001
- ❖ Bassetti D., Bassetti M. *Antibiotici dalla A alla Z*. Sesta edizione, 2004
- ❖ Bartlett J. G. *The John Hopkins Hospital 2004-2005. Guide to Medical Care of Patients with HIV infection*. Dodicesima edizione, 2004
- ❖ Bartlett J. G. *Pocket Book of Infectious Disease Therapy*. 2004
- ❖ D'Alessandro G. *Patologia Infettiva e Gravidanza*. 2002
- ❖ Margariti P. A. *Le infezioni in ginecologia e le malattie sessualmente trasmissibili*. 1996