Principi
(P. Viale, M. Gatti)
Antibioticoterapia delle infezioni sostenute da batteri multiresistenti
(M. Falcone, A. Vena, G. Tiseo, M. Bassetti)

3 Antibioticoterapia

Principi

P. Viale, M. Gatti

Gli antibiotici sono farmaci naturali generati da miceti, batteri o prodotti per via sintetica, capaci di inibire la crescita batterica oppure distruggere i batteri.

Fin dalla scoperta del primo antibiotico, la penicilina, è risultata evidente la grande capacità delle popolazioni batteriche di adattarsi all'azione degli antibiotici stessi mettendo in atto differenti meccanismi di resistenza, specie se sottoposte ad eccessiva pressione prescrittiva. Negli anni si è quindi assistito ad un progressivo incremento dei fenomeni di antibiotico-resistenza, dai quali nessun antibiotico è immune. Oggi il mondo sanitario si confronta con una condizione di reale allarme, in quanto la resistenza ha assunto dimensioni epidemiologiche e cliniche rilevanti, sia in ambito ospedaliero che comunitario, sia nei paesi ad alto reddito, sia nei paesi a basso reddito. Parallelamente la ricerca scientifica finalizzata alla scoperta, sviluppo clinico e commercializzazione di nuovi composti ha progressivamente rallentato la propria velocità, primariamente per la difficoltà ad individuare nuovi target biologici d'azione.

Le previsioni più pessimistiche ipotizzano nel prossimo futuro una era post antibiotica, suggerendo che nel 2050 le infezioni da patogeni multiresistenti rappresenteranno la prima causa di mortalità. In questo contesto ogni medico ha il dovere di conoscere ed usare queste preziose armi in modo razionale, senza eccedere in prescrizioni inutili, considerandone le caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica, e rispettando posologie e tempi di trattamento. In sintesi, appare imprescindibile che nel presente e nel prossimo futuro la classe medica accetti pienamente la responsabilità di un utilizzo corretto degli antibiotici, sia per il singolo paziente sia per l'ecosistema microbico, che non deve essere sottoposto ad eccesso di pressione selettiva. Tale principio è alla base del concetto di Antimicrobial Stewardship, ossia di una visione di sistema dell'utilizzo degli antibiotici, finalizzata a garantirne un utilizzo più coerente, che tenga conto non solo del singolo paziente ma dell'intera comunità.

Classificazione

Le principali famiglie di antibiotici sono rappresentate dalle betalattamine (suddivise in gruppi ed in generazioni), dagli aminoglicosidi, dalle tetracicline, dai macrolidi, dalle tetracicline, dai glicopeptidi, dai chinoloni dalle lincosamidi, dai polipetidi, dalle rifamicine, dai sulfamidici e dagli antitubercolari (**Tabella 3.1**).

Meccanismo d'azione, spettro antimicrobico e valutazione dell'attività antibatterica

Esistono diversi bersagli biologici sui quali gli antibiotici agiscono, quali la parete batterica, la membrana citoplasmatica, la sintesi proteica, la sintesi degli acidi nucleici.

Tabella 3.1 Classificazione dei principali antibiotici.

Betalattamici (BL)

Penicilline

Gruppo benzilpenicillina
Benzilpenicillina benza-tinica
Benzilpenicillina potas-sica

Penicilline antistafilococ-ciche
Oxacillina
Meticillina
Flucloxacillina

Aminopenicilline
Ampicillina
Amoxicillina
Bacampicillina

Carbossipenicilline
Carbenicillina

Ureidopenicilline
Piperacillina

Cefalosporine

I generazione
Cefalexina
Cefalotina
Cefatrizina
Cefazolina

II generazione
Cefaclor
Cefamandolo
Cefprozil
Cefuroxime
Cefuroxime axetil
Cefonicid
Cefmetazolo
Cefoxitina

III generazione
Cefixime
Cefpodoxime
Cefotaxime
Ceftazidime
Ceftibuten
Ceftizoxime
Ceftriaxone

IV generazione
Cefepime

V generazione
Ceftarolina
Ceftobiprolo

Siderofore
Cefiderocol

Carbapenemi
Ertapenem
Imipenem
Meropenem
Doripenem

Monobattami
Aztreonam

BL+Inibitori betalattamasi
Amoxicillina clavulanato
Ampicillina sulbactam
Ceftazidime-Avibactam
Ceftolozane-Tazobactam
Meropenem-Vaborbactam

Aminosidi
Amikacina
Gentamicina
Netilmicina
Tobramicina

Tetracicline
Doxiciclina
Metaciclina
Minociclina
Tetraciclina

Glicilcicline
Tigeciclina
Eravaciclina

Macrolidi
Azitromicina
Claritromicina
Eritromicina
Miocamicina
Spiramicina
Josamicina
Roxitromicina
Telitromicina

Glicopeptidi/Lipopeptidi
Vancomicina
Teicoplanina
Daptomicina
Telavancina
Oritavancina
Dalbavancina

Lincosamidi
Clindamicina
Lincomicina

Rifamicina
Rifabutina
Rifampicina
Rifaximina

Nitrofurani
Nitrofurantoina

Chinoloni
Acido nalidixico
Acido pipemidico

Fluorochinoloni
Ciprofloxacina
Levofloxacina
Moxifloxacina
Ofloxacina
Delafloxacina

Oxazolidinoni
Linezolid
Tedizolid

Polipeptidi
Colimicina

Sulfonamidi e trimetoprim
Sulfametossazolo e trimetoprim

Amfenicoli
Tiamfenicolo

Vari
Acido fusidico
Fosfomicina
Metronidazolo
Fidaxomicina
Mupirocina

Antitubercolari
PAS
Capreomicina
Cicloserina
Etambutolo
Etionamide
Isoniazide
Pirazinamide
Rifampicina
Bedaquilina

Tutti i membri della grande famiglia delle betalattamine agiscono sulla parete batterica, fissandosi a proteine enzimatiche di membrana (penicillin binding proteins o PBP). Sia pure con meccanismi diversi, agiscono sulla parete batterica i glicopeptidi e la fosfomicina.

Sulla parete citoplasmatica agiscono la daptomicina, capace di provocarne la depolarizzazione, con conseguente morte cellulare, e la colimicina che si fissa ai fosfolipidi di membrana, alterandone irreversibilmente la permeabilità.

Gli aminoglicosidi agiscono sulla sintesi proteica fissandosi alle sub unità 30 S dei ribosomi dando luogo alla produzione di proteine non funzionali.

Le tetracicline e le glicilcicline inibiscono il legame dell'aminoacil-t-RNA a livello dell'unità 30 S e così anche i macrolidi, i lincosamidi ed il linezolid.

I sulfamidici, il trimetoprim, i chinoloni, i fluorchinoloni, la rifampicina ed il metronidazolo agiscono sulla sintesi degli acidi nucleici. La rifampicina inibisce la sintesi dell'RNA, mentre i chinoloni inibiscono la sintesi del DNA batterico fissandosi all'enzima DNA girasi. I sulfamidici agiscono come antimetaboliti inibendo l'acido paraminobenzoico.

In base al meccanismo d'azione gli antibiotici vengono classicamente distinti in batteriostatici che determinano l'arresto della crescita dei batteri (macrolidi, lincosamidi, linezolid, tetracicline e glicilciclina, sulfamidici, trimetoprim) e battericidi che determinano rapida lisi e morte dei batteri (betalattamine, carbapenemi, aminosidi, daptomicina, fluorochinoloni, rifamicine, gliocopeptidi, colimicina, metronidazolo, cotrimoxazolo, fosfomicina).

L'attività antibatterica viene espressa in termini di **CMI** (Concentrazione Minima Inibente) o **CMB** (Concentrazione Minima Battericida).

La CMI espressa in mg/L è la concentrazione più bassa capace di impedire la crescita visibile dei batteri dopo 18 ore di incubazione, mentre la CMB è la concentrazione più bassa atta a determinare la lisi del 99,9% dei batteri.

La differenziazione in composti batteriostatici e battericidi in realtà non ha grande valore clinico. Il concetto che nelle infezioni gravi (endocarditi, sepsi, meningiti, polmoniti ospedaliere) e/o in quelle coinvolgenti pazienti immunodepressi fosse meglio utilizzare farmaci ad azione battericida, riservando i batteriostatici per condizioni cliniche meno complesse, è stato in gran parte superato dalle più recenti acquisizioni in ambito farmacodinamico. In realtà ciò che governa l'azione dei farmaci antibiotici è il raggiungimento di corrette concentrazioni plasmatiche e/o nel sito di infezione in rapporto al valore di CMI. In altri termini un farmaco capace di raggiungere in uno specifico sito di infezione concentrazioni largamente e persistentemente superiori al valore di CMI è in grado di curare l'infezione, indipendentemente dalla sua intrinseca attività battericida o batteriostatica. Anzi alcuni antibiotici considerati batteriostatici diventano battericidi se raggiungono elevate concentrazioni, mentre altri tendenzialmente battericidi possono divenire batteriostatici a fronte di elevato inoculo microbico, come nel caso dei glicopeptidi. La scelta dell'antibiotico deve quindi essere primariamente guidata dal suo comportamento farmacocinetico/dinamico nel sito di infezione: meglio un antibiotico batteriostatico capace di raggiungere in uno specifico sito di infezione concentrazioni 100 volte superiori alla CMI che un battericida che non raggiunga concentrazioni idonee.

In questo contesto, la penetrazione nel sito di infezione, le caratteristiche farmacocinetiche, e l'ottimizzazione posologica rappresentano le variabili fondamentali da considerare, portando al superamento della visione dicotomica inerente alla classificazione dei diversi antibiotici in battericidi e batteriostatici.

L'attività antibatterica viene comunemente valutata in vitro tramite l'antibiogramma, oggi eseguito prevalentemente con metodiche automatizzate, che prevede che il germe isolato in coltura sia testato rispetto a contrazioni decrescenti di diversi composti.

In base ai valori delle CMI ed ai dati di farmacocinetica dei singoli antibiotici si possono definire tre diversi comportamenti microbiologici:

Sensibilità: la CMI dell'antibiotico è inferiore alle concentrazioni del farmaco ottenibili nel plasma a posologie usuali e quindi le probabilità di successo sono buone.

Resistenza: la CMI dell'antibiotico è superiore alle concentrazioni ottenibili in vivo e quindi la probabilità di successo terapeutico è bassa o nulla.

Sensibilità intermedia: la CMI è superiore alle concentrazioni ottenibili a dosi standard ma inferiore alle concentrazioni raggiungibili con posologie più elevate o in siti ove l'antibiotico raggiunga grande concentrazioni in forma attiva. Le probabilità di successo dipendono dalle dosi e dalle concentrazioni del farmaco nel sito di infezione.

Da rilevare comunque che, in alcuni distretti (LCR, prostata, occhio, tessuto osseo ecc.) le concentrazioni di antibiotico sono normalmente molto più basse dei livelli riscontrabili nel sangue; quindi i risultati dell'antibiogramma devono necessariamente tener conto delle caratteristiche farmacocinetiche dell'antibiotico e dell'ecosistema in cui esso deve agire. Vale pertanto il concetto che non tutto ciò che è sensibile in vitro risulta tale in vivo, e viceversa, una resistenza in vitro può non realizzarsi in un fallimento clinico se nel sito di infezione l'antibiotico raggiunge concentrazioni elevate, terapeuticamente sufficienti.

L'antibiogramma descrive evidentemente le caratteristiche fenotipiche di uno specifico ceppo microbico, ma oggi si stanno progressivamente affermando metodiche genotipiche che sfruttano la tecnologia della biologia molecolare per identificare sull'isolato e/o direttamente sul campione i determinanti genetici di resistenza. Tali metodiche hanno il difetto di non dare al clinico informazioni circa il valore puntuale della CMI, ma presentano grandi vantaggi in termini di rapidità di risposta, accuratezza e sensibilità, per cui nel presente e nel futuro i due approcci, genotipico e fenotipico saranno utilizzati in modo coordinato e consensuale.

Utilizzando l'antibiogramma è pertanto possibile identificare il completo pattern di sensibilità di ogni specie isolata. Nella fase di sviluppo pre clinico, e successivamente anche durante quello clinico, ogni antibiotico viene testato verso molteplici specie e verso centinaia, migliaia di ceppi della medesima specie. Ciò consente di definire lo "spettro antibatterico", termine che esprime l'insieme delle specie batteriche sulle quali un antibiotico è abitualmente attivo (**Tabella 3.2**).

Lo spettro d'azione può riferirsi ad una specie o ad uno specifico ceppo all'interno della specie. Normalmente la resistenza intrinseca è un fenomeno di specie mentre la sensibilità è più spesso da relazionare ai singoli ceppi. Ad esempio Enterococcus spp è naturalmente resistente alle cefalosporine di terza generazione e sensibile alle penicilline; tuttavia non sono rari ceppi di Enterococcus spp resistenti alle penicilline.

Mentre la resistenza di specie è un fenomeno intrinseco geneticamente determinato, la resistenza di singoli ceppi può essere sia genetica sia acquisita.

Altri esempi di resistenza naturale (intrinseca) sono rappresentati dalla resistenza degli anaerobi agli aminoglicosidi, dei batteri Gram negativi a glicopeptidi, daptomicina e linezolid.

La resistenza può essere cromosomica ed in questo caso riguarda soprattutto alcuni antibiotici quali la rifampicina, ed i fluorchinoloni (la resistenza è specifica e riguarda una singola famiglia) o plasmidica. Quest'ultimo tipo di resistenza è trasmissibile tra ceppi della stessa specie ed anche tra specie differenti.

I meccanismi di resistenza sono molteplici: produzione di enzimi inattivanti, modificazioni del sito bersaglio, riduzione della permeabilità di membrana, aumento delle pompe di efflusso, acquisizione di una via metabolica alternativa.

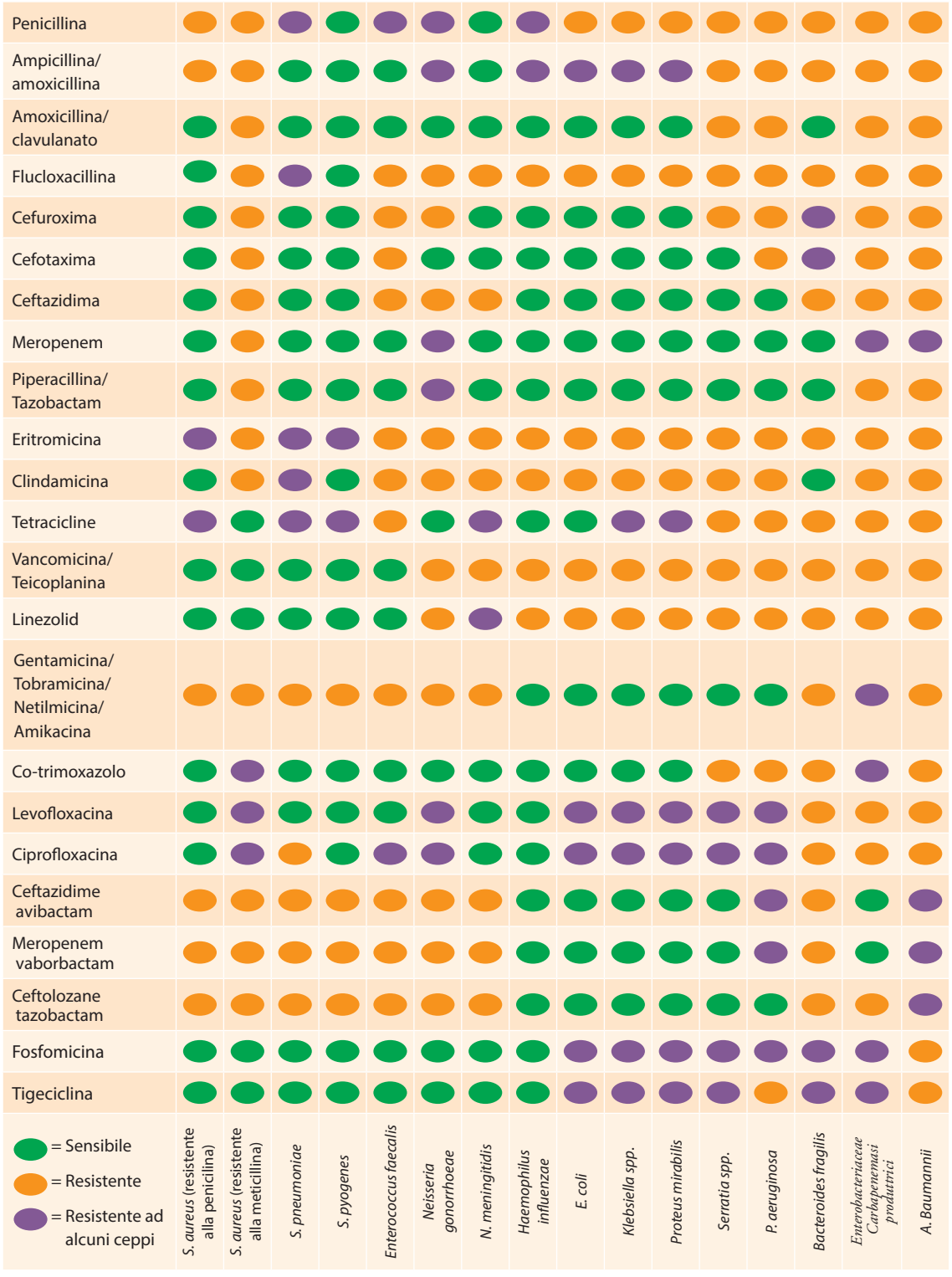
Con riferimento alle resistenze acquisite, esse interessano batteri abitualmente sensibili che, come esposto in sede introduttiva, divengono resistenti per diverse cause, sia in rapporto alla pressione selettiva correlata ad eccesso di utilizzo, sia per interscambio di resistenze da una specie ad un'altra, in condizioni di elevata carica microbica, promiscuità e imperfetto controllo delle norme igieniche, come purtroppo avviene in molti contesti assistenziali.

Fra i batteri Gram positivi il problema di resistenza più rilevante è rappresentato dagli stafilococchi meticillino resistenti, sia S. aureus (MRSA), sia Stafilococchi coagulasi negativi. La resistenza alle meticilline da parte della specie Staphylococcus spp, ha indotto un esteso utilizzo di glicopeptidi per oltre 30 anni e ciò ha sicuramente avuto un ruolo nella recente emergenza di ceppi a ridotta sensibilità o più raramente del tutto resistenti anche verso tale classe di composti.

Ancora, tra i batteri gram positivi destano preoccupazione la resistenza di Enterococcus faecium a vancomicina (VRE) così come la Resistenza di Streptococcus pneumoniae a penicilline, lincosamidi e macrolidi.

Attualmente le problematiche di maggiore impatto clinico ed epidemiologico coinvolgono i batteri gram negativi. La famiglia delle Enterobacteriales (Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiella pneumoniae ecc.) è da tempo coinvolta nella resistenza mediata dalla produzione di beta lattamasi a spettro esteso, in grado di "spiazzare" tutti i beta lattamici con l'eccezione del carbapenemi; da circa 10 anni essa è stata altresì capace di dotarsi di un ulteriore e più complesso profilo di resistenza, rappresentato dai ceppi produttori di carbapenemasi, capaci di eliminare anche i carbapenemi, classe molto preziosa, dal proprio spettro di sensibilità,

Tabella 3.2 Sensibilità di batteri patogeni selezionata ad alcuni agenti chimici.



I ceppi produttori di ESBL sono sensibili solo ai carbapenemi, tigeciclina, colimicina e fosfomicina.
I ceppi produttori di carbapenemasi sono sensibili a colimicina, tigeciclina, gentamicina e fosfomicina.

le cui dimensioni sono ridotte a pochi farmaci innovativi quali ceftazidime-avibactam e meropenem-vaborbactam, entrambi accomunati dalla associazione del beta lattamico ad uno specifico ed innovativo inibitore delle carbapenemsi.

Altrettanto significativi sono i problemi di farmacoresistenza tra i batteri gram negativi non fermentanti: Acinetobacter baumannii e Pseudomonas aeruginosa sono capaci di dotarsi di molteplici profili di resistenza mediati dalla produzione di enzimi quali le beta-lattamasi, le beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e le carbapenemasi (KPC e altre) ovvero dall'attivazione di pompe di efflusso in grado di eliminare attivamente gli antibiotici penetrati nel proprio citoplasma.

Caratteristiche farmacocinetiche

La **farmacocinetica** studia gli effetti dell'organismo sull'antibiotico.

Gli aspetti da valutare al riguardo sono l'assorbimento, la diffusione nell'organismo, la metabolizzazione e l'eliminazione.

L'**assorbimento** degli antibiotici, somministrati per via orale, varia in base al tipo di antibiotico, alla somministrazione con il cibo ed a, varia in base al tipo di antibiotico, alla somministrazione con il cibo ed alla presenza di patologie gastriche o addominali ed all'assunzione di antiacidi (**Tabella 3.3**, **Tabella 3.4** e **Tabella 3.5**).

Per quanto concerne la **metabolizzazione** alcuni antibiotici sono sottoposti a processi di metabolizzazione nel tubo digerente, nel rene e, soprattutto, nel fegato. I processi di metabolizzazione (coniugazione, acetilazione, glicuronazione) possono ridurre l'attività del farmaco o inattivarlo.

I principali meccanismi di metabolizzazione sono regolati dal citocromo P450 un sistema enzimatico che provvede all'inattivazione di moliti farmaci.

La **diffusione** nell'organismo si definisce in base al volume di distribuzione (VD calcolato in L/kg di peso corporeo).

Le caratteristiche farmacocinetiche più significative che incidono nella diffusione di un farmaco sono le dimensioni della molecola, le caratteristiche chimiche (acido, base), lo stato di ionizzazione, la liposolubilità ed il legame alle proteine plasmatiche.

Sulla base delle caratteristiche di **solubilità** è possibile classificare gli antibiotici in due distinte categorie: agenti **idrofilici** ed agenti **lipofilici**.

Tabella 3.3 Biodisponibilità.

Antibiotico	Assorbimento gastrointestinale
Ampicillina	40%
Amoxicillina	80-90%
Flucloxacillina	80-90%
Cefalexina	90%
Cefaclor	70%
Cefuroxime axetil	30-40%
Ceftibuten	95%
Cefixime	40-50%
Eritromicina	60-80%
Azitromicina	40-50%
Claritromicina	60-80%
Ciprofloxacina	60-80%
Levofloxacina	90%
Nitrofurantoina	90%
Clindamicina	80%
Metronidazolo	80-90%
Rifampicina	90-100%
Isoniazide	75-90%
Etambutolo	70-85%
Pirazinamide	95%
Tetracicline	75%
Cotrimoxazolo	70-90%

Gli agenti **idrofilici** (beta-lattamici, carbapenemi, aminoglicosidi, glicopeptidi, daptomicina) si caratterizzano per un volume di distribuzione generalmente limitato (simile al contenuto acquoso cellulare totale), un basso legame proteico (seppure con alcune eccezioni, quali teicoplanina, ertapenem, ceftriaxone e daptomicina che presentano un legame > 90% alle proteine plasmatiche), un'eliminazione prettamente renale e un basso potere di penetrazione intracellulare (per cui non sono attivi nei confronti dei patogeni intracellulari). È importante ricordare che le concentrazioni plasmatiche

Tabella 3.4 Interazione con gli alimenti.

Amoxicillina	Nessuna
Amoxiclavulanato	Nessuna
Ampicillina	Assunzione consigliata a stomaco vuoto (1 ora prima o 2 ore dopo i pasti)
Azitromicina	Nessuna
Cefalosporine orali	Nessuna
Ciprofloxacina	Evitare o ridurre l'uso di caffeina (caffè, cioccolato), evitare l'assunzione di antiacidi, non assumere con latte, yogurt, succo d'arancia
Claritromicina	Nessuna
Doxiciclina	Evitare l'assunzione di antiacidi
Eritromicina	Evitare l'assunzione di succo di pompelmo
Etambutolo	Nessuna
Isoniazide	Assumere a stomaco vuoto, evitare cibi che contengono tiramina (formaggi stagionati, carne essicata, cavoli, salsa di soia, vino rosso, birra alla spina)
Levofloxacina	Vedi ciprofloxacina
Linezolid	Evitare cibi che contengono tiramina (formaggi stagionati, carne essicata, cavoli, salsa di soia, vino rosso, birra alla spina)
Metronidazolo	Nessuna
Minociclina	Assumere a stomaco pieno evitando latte, yogurt o altri derivati del latte. Evitare gli antiacidi
Moxifloxacina	Assumere a stomaco pieno, evitare gli antiacidi
Nitrofurantoina	Nessuna
Pirazinamide	Nessuna
Rifabutina	Nessuna
Rifampicina	Assumere a stomaco vuoto (1 ora prima o 2 ore dopo i pasti)
Tetracicline	Assumere a stomaco vuoto (1 ora prima o 2 ore dopo i pasti), non assumere con latte yogurt o altri derivati del latte, evitare gli antiacidi
Trimetoprim sulfametossazolo	Nessuna

Tabella 3.5 Antibiotici ed alimenti.

Antibiotici che devono essere assunti con cibo	Antibiotici che devono essere assunti a stomaco vuoto
Acido nalidixico	Ampicillina
Amoxiclavulanato	Azitromicina
Cefuroxima axetil	Ciprofloxacina
Eritromicina	Isoniazide
Etambutolo	Norfloxacina
Etionamide	Rifampicina
Metronidazolo	Tetracicline
Nitrofurantoina	
Rifabutina	
Sulfamidici	

di antibiotici idrofilici possono risentire in maniera significativa delle alterazioni farmacocinetiche che si verificano in alcuni stati patologici caratterizzati da un aumento del volume acquoso extracellulare interstiziale (quali sepsi, cirrosi epatica, pancreatite acuta, ustione o politrauma severo), richiedendo di conseguenza un aggiustamento del dosaggio.

Gli agenti **lipofilici** (fluorochinoloni, macrolidi, tetracicline, tigeciclina, linezolid, clindamicina), al contrario, si caratterizzano per un elevato volume di distribuzione, un elevato legame alle proteine plasmatiche, un metabolismo prevalentemente epatico con l'eliminazione di metaboliti attivi od inattivi per via biliare o renale, e un potere di penetrazione elevato sia nei tessuti profondi che a livello intracellulare. Questi farmaci risentono

molto meno delle alterazioni fisiopatologiche comportanti un aumento del volume acquoso interstiziale extracellulare, ma aggiustamenti del dosaggio possono essere necessari in pazienti affetti da obesità, per la loro capacità di accumulo nel tessuto adiposo.

Le caratteristiche di solubilità incidono direttamente sulla penetrazione tissutale dei diversi antibiotici, di conseguenza La diffusione è modesta per alcune famiglie di antibiotici (betalattamine, aminosidi, glicopeptidi) buona per altre (tetracicline, fluorochinoloni, macrolidi, rifampicina) .

La diffusione di un antibiotico varia nei diversi distretti dell'organismo; esistono barriere quali la barriera emato-liquorale o la barriera emato-prostatica che limitano l'arrivo dei farmaci. I siti ove l'accesso è più limitato sono il liquido cefalo rachidiano, il cervello, la prostata, l'osso, l'occhio e le vegetazioni nell'endocardite infettiva.

La conoscenza dell'**emivita** è alla base della scelta dell'intervallo posologico.

L'emivita plasmatica (t ½) consiste nell'intervallo di tempo necessario perché la concentrazione massima di un farmaco nel sangue si riduca della metà.

Effetto postantibiotico: consiste nella persistenza dell'inibizione della crescita batterica allorquando l'antibiotico non è più presente. Gli aminoglicosidi ed i fluorchinoloni manifestano un effetto postantibiotico prolungato mentre è molto limitato per altri farmaci come le betalattamine.

Oltre alla classificazione in batterici/batteriostatici e idrofili/lipofili, la terza classificazione fondamentale da considerare per l'uso appropriato della terapia antibiotica è rappresentata dalla distinzione in agenti tempo-dipendenti e concentrazione-dipendenti.

Per gli antibiotici tempo-dipendenti privi di un effetto postantibiotico come ad esempio le betalattamine è fondamentale privilegiare le somministrazioni ripetute o le perfusioni prolungate o continue.

Al contrario gli antibiotici ad attività concentrazione dipendente, con effetto postantibiotico, come gli aminoglicosidi, devono essere somministrati in monosomministrazione.

Eliminazione: gli antibiotici sono eliminati per via urinaria o biliare, taluni metabolizzati altri in forma attiva e, in misura minore, nell'intestino, polmone e altri sistemi escretivi.

Ovviamente in presenza di insufficienza renale, valutata attraverso la clearance della creatinina, deve essere modificata la dose degli antibiotici ad eliminazione renale, riducendo la dose per gli antibiotici tempo dipendenti o allungando i tempi di somministrazione per i farmaci concentrazione dipendenti.

Sarebbe auspicabile, almeno per alcuni antibiotici, glicopeptidi, aminoglicosidi e altri, soprattutto in gravi infezioni sistemiche, effettuare un dosaggio dei livelli ematici (TDM) sia per valutare eventuali livelli tossici che le concentrazioni terapeuticamente attive.

Le variazioni posologiche in corso di insufficienza epatica sono molto meno standardizzate.

Caratteristiche farmacodinamiche

La **farmacodinamica** studia gli effetti dell'antibiotico sull'organismo.

I parametri farmacocinetici e farmacodinamici (PK/PD) consentono di definire le regole ottimali di utilizzazione degli antibiotici per un certo microrganismo, in un sito di infezione studiando l'efficacia in funzione del tempo.

È necessario integrare le caratteristiche microbiologiche, espresse in termini di CMI, con i dati di farmacocinetica (concentrazione dell'antibiotico in funzione del tempo) e con i dati di farmacodinamica (batteriocidia in funzione delle concentrazioni).

Gli antibiotici si dividono in farmaci ad attività tempo dipendente (beta-lattamici, carbapenemi, linezolid) in cui l'efficacia in vivo correla con il tempo durante il quale la concentrazione di antibiotico è superiore alla CMI (**Figura 3.1**). L'utilizzo di strategie di basate sul pluri-frazionamento della dose giornaliera ovvero su infusione prolungata o continua permette di ottimizzare la somministrazione degli antibiotici tempo-dipendenti, e dà maggiori garanzie rispetto al raggiungimento del corretto target farmacodinamico; esse infatti permettono di massimizzare il tempo in cui le concentrazioni plasmatiche di farmaco superano la CMI, garanzia di successo clinico e microbiologico. È importante sottolineare che prima di utilizzare un antibiotico tempo-dipendente in infusione prolungata o continua è necessario somministrare in ogni caso una **dose di carico** (*loading dose*), indispensabile al fine di ottenere rapidamente concentrazioni plasmatiche efficaci. La dose di carico è indipendente dalla funzione renale del soggetto, e dipende strettamente dal volume di distribuzione del farmaco (va prestato attenzione a quelle situazioni fisiopatologiche comportanti un possibile aumento del volume di distribuzione in relazione ad un

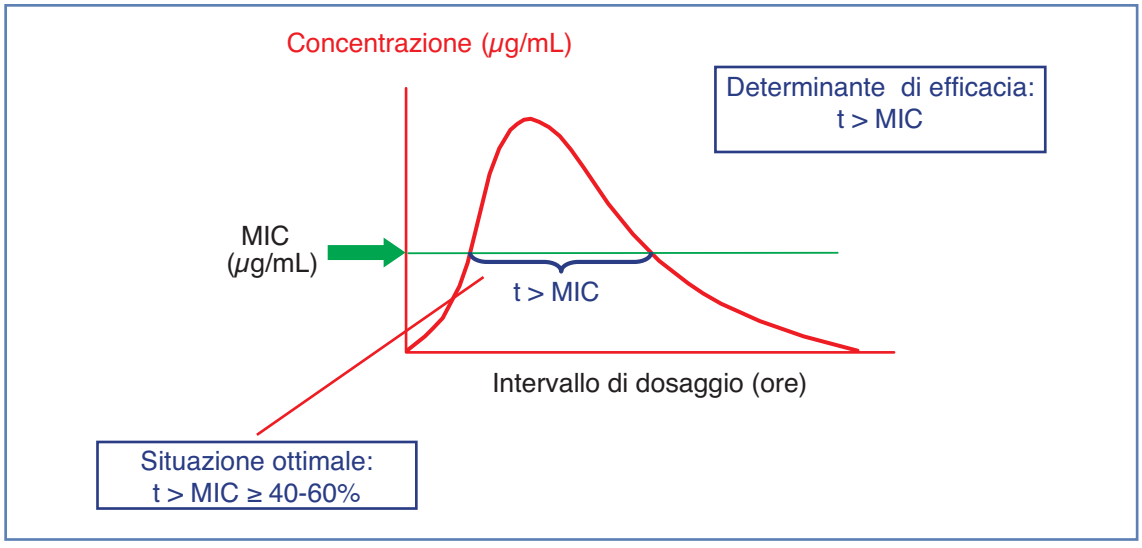


Figura 3.1 Antibiotici ad attività tempo-dipendente ed efficacia.

aumento del contenuto acquoso extracellulare interstiziale) e dalla concentrazione plasmatica di antibiotico che si desidera raggiungere (strettamente correlata alla CMI). Le successive dosi di mantenimento da somministrare in infusione prolungata o continua andranno adattate sulla base della funzione renale del soggetto. La dose da carico è altrettanto fondamentale ogni qual volta si utilizzi un antibiotico long acting (esempio teicoplanina , dalbavancina) in quanto consente di raggiungere più rapidamente lo steady state farmacodinamico, ossia una condizione di concentrazione plasmatica stabile ed idonea a garantire l'attività antimicrobica.

È importante sottolineare che negli ultimi anni si è assistito ad un cambio di paradigma in termini di target PK/PD ottimale con i farmaci tempo-dipendenti, in particolare con i beta-lattamici. Infatti, l'obiettivo terapeutico non diventa più solo quello di massimizzare l'outcome clinico, ma soprattutto di minimizzare il rischio di fallimento microbiologico e di prevenire l'insorgenza di resistenze. Per ottenere questo effetto, sono necessari target PK/PD più aggressivi, ovvero pari al 100% del tempo in cui le concentrazioni libere di beta-lattamico si mantengono al di sopra di 4-5 volte la CMI, rispetto a quelli solitamente adottati negli studi registrativi, pari al 40-70% del tempo in cui le concentrazioni di beta-lattamico si mantengono al di sopra della CMI.

Per gli antibiotici concentrazione dipendenti (aminoglicosidi, fluorochinoloni, daptomicina) l'attività in vivo correla con il rapporto Cmax/CMI o con il rapporto fra l'area sotto la curva e la CMI (AUC/CMI) (**Figura 3.2**). L'ottimizzazione PK/PD degli agenti concentrazione-dipendenti si realizza quindi secondo principi del tutto opposti rispetto ai farmaci tempo-dipendenti: la modalità gestionale ideale si dovrebbe basare sulla prescrizione di dosi elevate in un breve lasso di tempo (ad esempio 3-5 minuti per la daptomicina), prediligendo quando possibile la mono-somministrazione giornaliera, al fine di ottenere concentrazioni di picco (Cmax) elevate, massimizzando di conseguenza il rapporto Cmax/CMI. Esaustivo è l'esempio degli aminoglicosidi: somministrare l'intera dose giornaliera in un singolo momento (es. Gentamicina 240 mg monodose invece di 80 mg x 3/die), aumenta le potenzialità terapeutiche e diminuisce il rischio di tossicità.

La prescrizione degli antibiotici

La prescrizione di un antibiotico può essere effettuata a scopo terapeutico o profilattico. In essa inferiscono numerosi variabili quali la gravità del paziente, le sue caratteristiche fisio-patologiche, il contesto epidemiologico, la sede di infezione, le caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica dei singoli composti.

La terapia può essere mirata, ossia strutturata sulle caratteristiche di chemiosensibilità del mi-

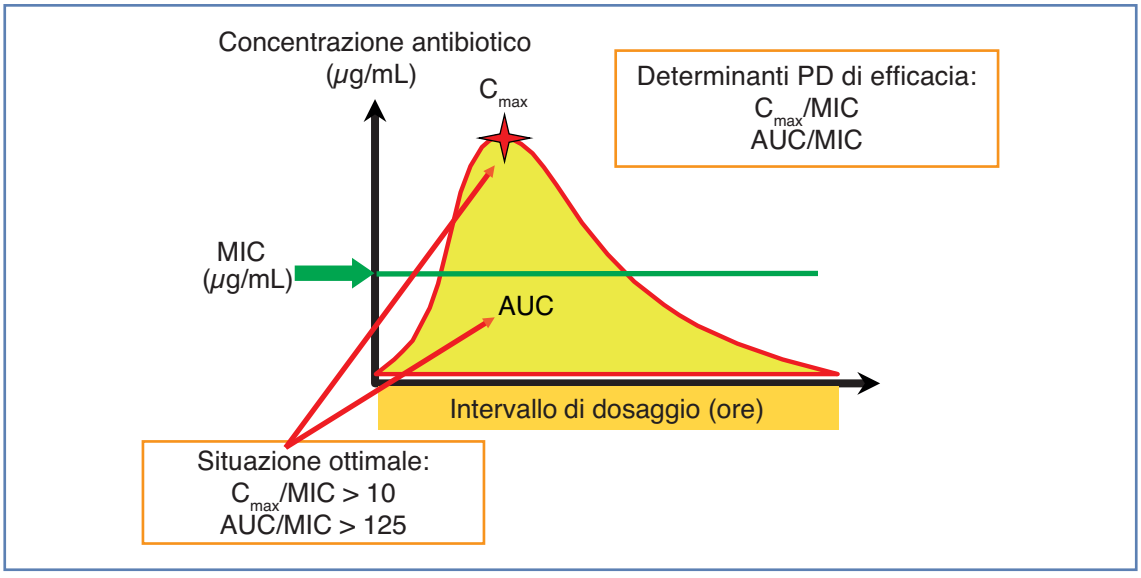


Figura 3.2 Antibiotici ad attività concentrazione-dipendente ed efficacia.

crorganismo isolato e testato mediante antibiogramma, scegliendo il composto più idoneo in base al suo comportamento cinetico dinamico nel sito di infezione, ovvero empirica. Quest'ultima si riferisce ad una prescrizione fatta in assenza di un dato microbiologico, che potrebbe essere non ottenibile, non ricercato attraverso una procedura di raccolta idonea di campioni biologici ovvero in condizioni di peculiare gravità clinica, in cui la terapia non sia differibile (**Tabella 3.6**). In tale caso la scelta dell'antibiotico è basata sulle conoscenze epidemiologiche che tengono conto dei patogeni e dei profili di sensibilità prevalenti in rapporto al sito di infezione, alla sede di acquisizione (in comunità o in ambito ospedaliero) e naturalmente dei dati di cinetica e dinamica dell'antibiotico e delle caratteristiche fisio-patologiche del paziente.

Nel contesto dei criteri di scelta la conoscenza dei fattori legati al paziente è di notevole importanza. Nel scegliere il farmaco, la sua dose giornaliera e le migliori modalità di somministrazione è necessario tener conto dell'età del paziente, del livello di competenza immunologica, di eventuali fenomeni allergici, delle comorbidità, in particolare patologie epatiche o renali, e di altre condizioni patologiche che possano interferire con il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci e con il loro volume di distribuzione. Tali variabili pos-

Tabella 3.6 Quesiti di base nell'impostazione di una terapia antibiotica.

La terapia antibiotica è indicata?
Sono disponibili campioni microbiologici adeguatamente raccolti?
Quali sono i patogeni potenzialmente coinvolti?
Quali sono le molecole antibiotiche più indicate in relazione alla sede dell'infezione ed al/ai patogeno/i potenzialmente coinvolti? (questo quesito prende in considerazione la farmacocinetica, tossicità, spettro d'azione, costo, meccanismo d'azione batteriostatico o battericida, delle molecole antibiotiche)
È indicato impostare una terapia antibiotica di associazione?
Vi sono fattori legati all'ospite da tenere in considerazione nell'impostazione della terapia antibiotica?
Qual è la migliore via di somministrazione?
Qual è la posologia adeguata?
È necessario modificare la terapia antibiotica empirica sulla scorta dei risultati colturali?
Qual è la durata del trattamento? Sussiste il rischio di selezionare germi resistenti in conseguenza di terapie protratte?

sono infatti provocare, a parità di dose somministrata, marcate variazioni dei livelli di esposizione, condizionando fallimento terapeutico in caso di sotto-esposizione ovvero fenomeni di tossicità in casi di significativa sovra-esposizione. È necessario considerare altresì le terapie concomitanti per verificare il rischio d'interazioni tra farmaci, anch'esse in grado di incidere sul comportamento farmacocinetico-dinamico di molte classi di antibiotici (**Tabella 3.7**).

Fra i criteri di scelta occorre considerare anche i costi ed il potenziale impatto ecologico della

Tabella 3.7 Antibiotici in gravidanza.

Antibiotici	Categoria	Antibiotici	Categoria	Antibiotici	Categoria
Acyclovir	C	Claritromicina	C	Nirtrofurantoina	B
Amikacina	D	Clavulanato	B	Norfloxacina	C
Amoxicillina	B	Clindamicina	B	Oxacillima	B
Amfotericina B	B	Clofazimina	C	Penicillima G	B
Ampicillina	B	Colistimetato	C	Piperacillina/tazobactam	B
Ampicillina/sulbactam	B	Daptomicina	B	Pirazinamide	C
Azitromicina	B	Dicloxacillina	B	Quinupristin/dalfopristin	B
Aztreonam	B	Doxiciclina	D	Rifabutina	B
Cefazolina	B	Eritromicina	B	Rifampicina	C
Cefixima	B	Etambutolo	B	Streptomicina	D
Cefpodoxime	B	Fluconazolo	C	Sulfadiazina	B
Cefprozil	B	Fosfomicina	B	Sulfisossazolo	C
Ceftazidima	B	Gentamicina	C	Tetraciclina	D
Ceftriaxone	B	Isoniazide	C	Tigeciclina	D
Cefuroxima	B	Levofloxacina	C	Tobramicina	D
Cefalexina	B	Linezolid	C	Trimethoprim	C
Cloramfenicolo	C	Meropenem	B	TMP/SMX	C
Ciprofloxacina	C	Metronidazolo	B	Vancomicina	C

Categorie di rischio in gravidanza (secondo la FDA)

Categoria A: studi controllati nell'uomo non hanno dimostrato rischi fetali.
Categoria B: nessun rischio fetale negli animali, ma mancanza di studi sulla donna incinta, oppure presenza di un certo grado di tossicità nell'animale non confermata nell'uomo.
Categoria C: rischio fetale nell'animale e mancanza di studi nella donna incinta, oppure studi non disponibili nell'uomo o nell'animale. I farmaci possono essere utilizzati solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.
Categoria D: prove certe di rischio nel feto umano, ma l'impiego nella donna incinta può essere accettabile in alcune situazioni di rischio vitale o assenza di alternative terapeutiche).
Categoria X: anomalie fetali dimostrate nell'animale o nell'uomo, rischi che superano di gran lunga i benefici atte.

terapia, privilegiando, specie nei pazienti meno gravi, i farmaci di minor costo e più contenuto impatto sull'ecosistema, in un'ottica non solo economica ma farmaco economica.

Come già accennato, il potenziale impatto ecologico è di particolare rilevanza: nell'intestino di ogni essere umano vivono miliardi di popolazioni microbiche per mmc di materiale fecale, che costituiscono un ecosistema tanto prezioso quanto fragile, il microbiota intestinale. Il mantenimento della necessaria biodiversità è fondamentale per la nostra sopravvivenza, perché un microbiota integro interviene a molteplici livelli, dalla digestione all'assorbimento dei cibi, dalla mediazione dei fenomeni allergici alla immuno-modulazione. Nulla è più dannoso per la biodiversità del microbiota intestinale che l'azione dell'antibiotico che può indurne una profonda e durevole alterazione, generando il fenomeno della disbiosi intestinale, che comporta un aumento della pressione selettiva verso ceppi patogeni e dotati di pattern di resistenza sempre più complessi. Per questo motivo ogni prescrizione di antibiotico deve sposare la logica del rapporto costo-beneficio, concetto che ha insiti in sé più principi prescrittivi fondamentali: evitare terapie inutili o ridondanti, dosare con attenzione l'uso di tali farmaci a scopo profilattico, somministrare la dose più efficace e ridurre i tempi di trattamento (**Tabelle 3.8**, **3.9**, **3.10**).

Le modalità di somministrazione sono correlate al tipo di antibiotico (antibiotico tempo o concentrazione dipendente) al suo coefficiente di biodisponibilità orale, alla gravità della malattia ed alla aderenza terapeutica del paziente.

In caso di infezioni gravi è sempre preferibile la somministrazione per via endovenosa, con possibilità di switch a terapia orale a condizione clinica stabilizzata. La somministrazione per via orale ab initio è da riservare ad infezioni meno gravi o come terapia sequenziale in situazioni cliniche ad evoluzione favorevoli, privilegiando giati i farmaci con elevata biodisponibilità (ad esempio linezolid, fluorochinoloni, tetracicline).

La via intramuscolare è di scarso interesse e dovrebbe essere utilizzata il meno possibile, in rapporto alla grande variaibilità di assorbimento inter-paziente. Per alcuni antibiotici (aminosidi, colimicina, vancomicina) può essere utilizzata la via inalatoria per aerosol o la via intrarachidea o intraventricolare.

Associazione di antibiotici: nonostante si ricorra spesso alla somministrazione contemporanea di due o più antibiotici, al fine di aumentarne lo spettro di azione e l'efficacia clinica, in realtà in molte situazioni cliniche non è necessario usare una pluriterapia. L'utilizzo della terapie di combinazione è razionale quando, nel contesto della terapia empirica di un paziente critico o nella gestione di una condizione clinica particolarmente complessa, si renda necessario impostare una terapia a spettro massimale, in attesa dei dati microbiologici, specie in un contesto epidemiologico caratterizzato da elevata incidenza di resistenze. Invece le associazioni indirizzate ad ottenere una sinergia (situazione in cui l'effetto battericida totale è maggiore della somma degli effetti delle singole molecole) ovvero finalizzate a ridurre la selezione di ceppi resistenti sono decisamente infrequenti. Le eccezioni più rilevanti sono la combinazione di tre-quatto farmaci antitubercolari per evitare la selezione di stipiti resistenti, la terapia di combinazione tra aminopenicilline ed aminoglicosidi ovvero cefalosporine per il trattamento di infezioni gravi da Enterococcus spp (esempio l'endocardite infettiva), la combinazione di daptomicina o glicopeptidi più rifampicina per il trattamento delle infezioni da Staphylococcus spp Meticillino – Resistente correlate a medical device, l'associazione tra rifampicina e fluorochinolonici anti gram positivi (es levofloxacina) nel trattamento delle osteomieliti, la combinazione tra daptomicina e beta-lattamci ovvero fosfomicina per il trattamento delle infezioni gravi da S. aureus meticillino-resistente, la polichemioterapia anti H. pilorii.

La durata della terapia antibiotica è difficilmente codificabile e varia in rapporto alla sede di infezione, alla possibilità o meno di realizzare un efficace controllo della sorgente primaria della stessa ed alla risposta clinico-microbiologica del paziente. È però certo che non esistano tempi predeterminati di terapia, ma che la stessa dovrà in futuro sempre più essere modulata in base a varibili cliniche, bioumorali e microbiologiche. Da sottolineare che la terapia antibiotica deve essere mantenuta a dosi efficaci per tutta la durata del trattamento.

Effetti collaterali

Gli antibiotici sono farmaci in generale ben tollerati con effetti collaterali non frequenti (**Tabella 3.11**).

I principali meccanismi all'origine degli effetti collaterali degli antibiotici sono rappresentati

Tabella 3.8 Posologia degli antibiotici (adulti di peso medio e con funzione renale conservata - bambini).

Antibiotico	Dose adulti	Dose pediatrica
Acido fusidico	500 mg ogni 8 ore	
Amikacina	1 g ogni 24 ore	15-20 mg/Kg/die ogni 24 ore
Amoxicillina	1 g ogni 8 ore	30-50 mg/Kg/die in 2-3 somministrazioni
Amoxiclavulanato os	1,5 g ogni 8 ore	25-50 mg/Kg/die in 3 somministrazioni
Amoxiclavulanato ev	1,2-2,2 g ogni 8 ore	50-100 mg/Kg/die in3 somministrazioni
Ampicillina ev	1-2 g ogni 4-6 ore	50-200 mg/Kg/die in 4 somministrazioni
Ampicillina sul-bactam	1,5-3 g ogni 6 ore	200 mg/Kg/die in 4 somminstrazioni
Azitromicina os ev	500 mg ogni 24 ore	10 mg/Kg/die ogni 24 ore
Aztreonam	1-2 g ogni 6-8 ore	90 -120 mg/Kg/die in 3-4 somministrazioni
Cefazolina	1-2 g ogni 4 ore	50-100 mg in 3-4 somministrazioni
Cefditoren	200-400 mg ogni 12 ore	200 mg ogni 12 ore dopo i 12 anni
Cefepime	1-2 g ogni 8 ore	100 mg/Kg/die in 3 somministrazioni
Cefixime	400 mg ogni 24 ore	8 mg/Kg/ die ogni 24 ore
Cefotaxime	2 g ogni 8 ore (12 g nelle meningiti)	50-180 mg/Kg/die in 3-4 somministrazioni
Ceftazidime	2 g ogni 8 ore 6 g /die in infusione continua	90-150 mg/Kg/die in 3 somministrazioni (200-300 mg nelle gravi infezioni da Pseudomonas
Ceftazidime-avi-bactam	1,5 g ogni 8 ore	
Ceftolozane-tazo-bactam	1,5-3 g ogni 8 ore	
Ceftibuten	400 mg/die ogni 24 ore	9 mg/Kg/die ogni 24 ore
Ceftriaxone	1-2 g/die (4g nelle meningiti ed endo-carditi)	50-75 mg/Kg/die in 1-2 somministrazioni /100 mg nelle meningiti)
Cefuroxime axetil os	250-500 mg ogni 12 ore	20-30 mg/Kg/die in 2 somministrazioni
Ciprofloxacina os	500-750 mg/Kg/die ogni 12 ore	
Ciprofloxacina ev	400 mg ogni 8-12 ore	
Claritromicina os/ ev	500 mg ogni 12 ore	15 mg/Kg/ die in 2 somministrazioni
Clindamicina os	300-450 mg ogni 6 ore	10-25 mg/Kg/die in 3 somministrazioni
Clindamicina ev	600-900 mg ogni 8 ore	20-40 mg/Kg/die in 3 somministrazioni
Colimicina	4,5 milioni ogni 12 ore	2,5-5 mg sino a 5-7 mg/Kg/die in 2-3 somministrazioni
Dalbavancina	1500 mg in unica dose	
Daptomicina	4-6 mg/Kg ogni 24 ore Nelle infezioni gravi 8-10 mg/kg ogni 24 ore	10 mg Kg/die ogni 24 ore fra 2-5 anni 7 mg Kg/die ogni 24 ore fra 6-11 anni 4-6 mg Kg/die oltre i 12 anni
Doxiciclina	100 mg ogni 12 ore	2-4 mg/Kg/die in 2 somminstrazioni oltre 8 anni

☞

***segue:* Tabella 3.8** Posologia degli antibiotici (adulti di peso medio e con funzione renale conservata - bambini).

Antibiotico	Dose adulti	Dose pediatrica
Ertapenem	1 g/die ogni 24 ore	30 mg/Kg/die in 1-2 somministrazioni
Eritromicina	500 mg ogni 6 ore	50 mgKg/die in 3-4 somministrazioni
Fosfomicina os	3 g/die	
Fosfomicina ev	4-6 g ogni 6 ore	
Gentamicina	240 mg ogni 24 ore	3-7,5 mg/Kg/die (7-10 mg nella fibrosi cistica) in 1-3 somministrazioni
Imipenem	500 mg-1 g ogni 6 ore,	60-100 mg/Kg/die in 4 somministrazioni
Isoniazide	300 mg/die	10-15 mg/Kg/die in 1-2 somministrazioni
Levofloxacina os	250 - 500 mg ogni 12-24 ore 750 mg ogni 24 ore	
Levofloxacina ev	500 mg ogni 12-24 ore	
Linezolid	600 mg ogni 12 ore	30 mg/Kg/die in 3 somministrazioni
Meropenem	1-2 g ogni 6-8 ore 4-8 g in infusione continua nelle infezioni gravi	60 mg/Kg/die in 3 somministrazioni (120 mg nelle meningiti)
Metronidazolo	500 mg ogni 6 ore	22,5-40 mg/Kg/die in 3 somministrazioni
Minociclina	200 mg/die	4 mg/Kg/die in 2 somministrazioni oltre 8 anni
Moxifloxacina	400 mg ogni 24 ore	
Nitrofurantoina	50-100 mg ogni 6 ore	5-7 mg/Kg/die in 4 somministrazioni
Oxacillina	2-4 g ogni 6 ore	100 mg/Kg/die in 4-6 somministrazioni
Penicillina procaina	600.000 UI, 1.200.000 U.I./die	50.000 UI/Kg/die
Piperacillina tazobactam	16/2 g in infusion continua	240-300 mg/Kg/die in 3 somministrazioni
Pirazinamide	25 mg/Kg/die	15-30 mg/Kg/die
Rifabutina	300 mg/die	10-20 mg/Kg/die
Rifampicina	600 ogni 12-24 ore	10-20 mgKg/die
Streptomicina	15 mg/kg/ die	20-30 mg/Kg/die in 2 somministrazioni
Teicoplanina	6-12 mg/Kg/die ogni 24 ore	10 mg/Kg/die ogni 24 ore
Tedizolid	200 mg ogni 24 ore	
Tigeciclina	100 mg prima dose poi 50 mg ogni 12 ore	
Tobramicina	3-5 mg/kg ogni 24 ore	3-7,5 mg/Kg/die (7-10 mg nelle fibrosi cistica) in 1-3 somministrazioni
Trimetoprim Sulfametossazolo os	160/800 mg ogni 12 ore	8-10 mg TMP/Kg/die in 2 somministrazioni
Trimetoprim Sulfametossazolo ev	160/800 mg ogni 8 ore	15-20 mg TMP/Kg/die in 3-4 somministrazioni
Vancomicina	1 g ogni 12 ore, 500 mg ogni 6 ore, 2 g in perfusione continua	40 mg/Kg/die in 4 somministrazioni

Tabella 3.9 Posologia degli antibiotici nell'insufficienza renale.

Antibiotico	Dose normale	Clearance Creatinina (CrCl) mL/min		
		> 50-90	10-50	< 10
Amikacina	15 mg/kg/die 7,5 mg ogni 12 h	Vedi tabella		
Amoxicillina os	500-1000 mg ogni 8 h	500-1000 mg ogni 8 h	500 mg ogni 8 h	500 mg ogni 12 h
Ampicillina	2 g ogni 6 h	2 g ogni 6 h	1-2 g ogni 6 h	1 g ogni 8 h
Ampicillina sulbactam	1,5-3 g ogni 6 h	1,5-3 g ogni 6 h	1,5-3 g ogni 8-12 h	1,5-3 g ogni 24 h
Azitromicina	500 mg/die	500 mg/die	500 mg/die	500 mg/die
Cefazolina	1 g ogni 8 h	1 g ogni 8 h	1 g ogni 12 h	1 g ogni 24-48 h
Cefepime	2 g ogni 8 h	2 g ogni 8 h	1 g ogni 8-12 h	0,5 g ogni 12 h
Cefotaxime	2 g ogni 8 h	2 g ogni 8-12 h	2 g ogni 8-12 h	1 g ogni 8 h
Ceftazidime	2 g ogni 8 h	2 g ogni 8-12 h	1 g ogni 8-12 h	0,5 g ogni 12 h
Ceftriaxone	2 g/die	2 g/die	2 g/die	2 g/die
Cefuroxime	1,5 g ogni 8 h	1,5 g ogni 8 h	1,5 g ogni 8-12 h	1,5 g ogni 24 h
Ciprofloxacina os	500-750 mg ogni 12 h	500-750 mg ogni 12 h	500 mg ogni 24 h	250-500 mg ogni 24 h
Ciprofloxacina ev	400 mg ogni 8-12 h	400 mg ogni 8-12 h	200-400 mg ogni 24 h	200-400 mg ogni 24 h
Claritromicina	500 mg ogni 12 h os	500 mg ogni 12 h	250-500 mg ogni 12 h	250-500 mg ogni 24 h
Claritromicina ev	500 mg ogni 12 h	500 mg ogni 12 h	500 mg ogni 12 h	500 mg ogni 24 h
Clindamicina ev	600-900 mg ogni 8 h	600-900 mg ogni 8 h	600-900 mg ogni 8 h	600-900 mg ogni 8 h
Colimicina	9 milioni dose carico 4,5 milioni × 2	Vedi tabella		
	Valori di CrCL (in ml/min/1.73 m^2)	Dose massima in mg di CBA	Dose massima in MU	Intervallo fra le dosi (h)
	20-50	262,5	8,75	12-8
	10-20	150	5	12-8
	< 10	112,5	3,75	12
Cotrimoxazolo	5 mg/kg ogni 6-8 h	5 mg/kg ogni 6-8 h	2,5-5 mg/kg ogni 12 h	5 mg/kg ogni 24 h
Doxiciclina	100 mg ogni 12 h	100 mg ogni 12 h	100 mg ogni 12 h	100 mg ogni 12 h
Daptomicina	4-6 mg/kg/die	4-6 mg/kg/die	4-6 mg/kg ogni 48 h	4-6 mg/kg ogni 48 h
Etambutolo	15-25 mg/kg/die	15-25 mg/kg/die	15-25 mg/kg ogni 24-36 h	15-25 mg/kg ogni 48 h
Ertapenem	1 g/die	1 g/die	0,5 g ogni 24 h	0,5 g ogni 24 h
Fluconazolo	200-400 mg/die	1 g/die	100-200 mg/die	
Gentamicina	1,7 mg/kg ogni 8 h 5 mg/kg/die	200-400 mg/die		100-200 mg/die

☞

***segue:* Tabella 3.9** Posologia degli antibiotici nell'insufficienza renale.

Antibiotico	Dose normale	Clearance Creatinina (CrCl) mL/min		
		> 50-90	10-50	< 10
Imipenem	500 mg ogni 6 h	Vedi tabella	250 mg ogni 12 h	125-250 mg ogni 12 h
Isoniazide	300 mg	250-500 mg ogni 6 h	300 mg	300 mg
Levofloxacina os	500 mg ogni 12-24 h	300 mg	500 mg ogni 48 h	500 mg ogni 48 h
Levofloxacina ev	500 mg ogni 12-24 h	500 mg ogni 24 h	500 mg ogni 48 h	500 mg ogni 48 h
Linezolid	600 mg ogni 12 h	500 mg ogni 24 h	600 mg ogni 12 h	600 mg ogni 12 h
Meropenem	1 g ogni 8 h	600 mg ogni 12 h	500 mg ogni 8 h	250 mg ogni 8 h
Metronidazolo	500 mg ogni 6 h	1 g ogni 8 h	500 mg ogni 6 h	250 mg ogni 6 h
Nitrofurintonina	50-100 mg	500 mg ogni 6 h	Evitare	Evitare
Pip/Tazobactam	4,5 g ogni 6-8 h	50-100 mg	4,5 g ogni 8 h	2,25 g ogni 6 h
Pirazinamide	25 mg/kg/die	4,5 g ogni 6-8 h	25 mg/kg/die	12-25 mg/kg/die
Rifampicina	600 mg/die	25 mg/kg/die	600 mg/die	300 mg/die
Streptomicina	Vedi tabella	600 mg/die		
Teicoplanina	6-12 mg/kg/die	6-12 mg/kg/die	6-12 mg/kg ogni 48 h	6-12 mg/kg ogni 72 h
Tetracicline	500 mg ogni 6 h	500 mg ogni 8-12 h	500 mg ogni 12-24 h	500 mg ogni 24 h
Tobramicina	1, 7 mg/kg ogni 8 h 5 mg/kg/die	Vedi tabella		
Vancomicina	30 mg/kg/die	15 mg ogni 12 h	15 mg ogni 24-96 h	15 mg ogni 4-7 giorni

Tabella 3.10 Antibiotici nell'insufficienza epatica.

Dose immodificata	Dose ridotta	Evitare
Aminoglicosidi	Cefalosporine*	Pirazinamide
Amfotericina B	Clindamicina	Sulfonamici
Cefalosporine	Clofazimina	Tetracicline
Cicloserina	Cloramfenicolo	
Colimicina	Eritromicina e altri macrolidi	
Doxiciclina	Isoniazide	
Etambutolo	Metronidazolo	
Nitrofurantoina	Nitrofurantoina	
Penicillina	Penicilline (antistafilococciche)	
Polimixina	Penicilline (antipseudomonas)	
Chinoloni	Rifampicina	
Spectinomicina		
Trimetoprim		
Vancomicina		

* Cefalotina, cefotaxime, ceftriaxone (soprattutto se coesiste una insufficienza renale).

Tabella 3.11 Effetti collaterali.

Antibiotici	Effetti collaterali frequenti	Effetti collaterali rari
Penicilline e Cefalosporine	Ipersensibilità, diarrea, rash, colite, febbre	Anemia emolitica, trombocitopenia, nefrotossicità, positività test di Coombs, nefrite, epatossicità con inibitori betalattamasi
Carbapenemi	Nausea, vomito, diarrea, flebiti	Coliti, depressione midollare, tossicità renale
	febbre, convulsioni con imipenem	
Fluorchinoloni	Intolleranza G.I., diarrea	Tendinopatia e rottura tendine
		di Achille, insonnia, irrequietezza, soppressione midollare, colite
Macrolidi	Intolleranza G.I., tromboflebite con claritromicina ev	Perdita udito reversibile, ipersensibilità, diarrea, aumento transaminasi
Teicoplanina	Rash	Trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia, intolleranza G.I., flebiti, aumento enzimi epatici
Vancomicina	Nefrotossicità	Red-man sindrome, ototossicità, depressione midollare, rash
Daptomicina		Aumento CPK, neuropatia, aumento transaminasi
Clindamicina	Diarrea	Ipersensibilità, intolleranza G.I., nausea, vomito
Tetracicline	Fototossicità, pigmentazione denti (bambini), vertigini (minociclina)	Intolleranza G.I., vaginiti, epatiti, anemia emolitica, disturbi visivi
Tigeciclina	Nausea, vomito	Colite, fotosensibilizzazione, epatite, pancreatiti, iperpigmentazione
Rifampicina	Colorazione rossa urine, lacrime, sudore	Ipersensibilità, ittero, epatiti, soppressione midollare, aumentato metabolismo epatico
Linezolid	Intolleranza G.I., cefalea	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, sindrome serotoninica, acidosi lattica, neuropatia periferica
Aminosidi	Nefrotossicità	Ototossicità, blocco neuromuscolare, rash
Colimicina	Nefrotossicità	
Cloramfenicolo/ Tiamfenicolo	Depressione midollare	Anemia aplastica, neurotossicità, ipersensibilità
Metronidazolo	Intolleranza G.I., sapore metallico, cefalea	Coliti, depressione, neuropatia periferica, stomatiti, leucopenia
Trimetoprim/ sulfametossazolo	Febbre, leucopenia, rash	Sindrome Stevens-Johnson, intolleranza G.I. epatite, anemia emolitica
Nitrofurantoina	Intolleranza G.I.	Ipersensibilità, neuropatia periferica, epatiti, pancreatiti, infiltrati polmonari, anemia emolitica
Isoniazide	Epatiti, aumento transaminasi	Rash, febbre, neuropatie periferiche, neuriti ottiche, discrasie ematiche, encefalopatia tossica
Etambutolo	Neuriti ottiche, Intolleranza G.I.	Reazioni allergiche, neuropatia periferica, necrolisi epidermica, attacco acuto gotta, trombocitopenia
Pirazinamide	Iperuricemia, epatite	Rash, artralgie, intolleranza G.I., febbre, fotosensibilità

dall'ipersensibilità, dalle modificazioni enzimatiche e dalla formazione di metaboliti tossici, da fenomeni di fotosensibilizzazione e dalla interferenza con processi metabolici.

Le manifestazioni cliniche e biologiche si possono riscontrare a livello cutaneo, del sistema nervoso centrale, renale, polmonare, ematologico, digestivo, epatico, cardiaco e sulla coagulazione.

Questionario di autovalutazione

1. In gravidanza si possono usare i seguenti antibiotici:
- a Macrolidi e aminosidi
- b Betalattamine e macrolidi
- c Betalattamine e fluorchinoloni

2. La terapia d'elezione delle infezioni da C. trachomatis è rappresentata da:
- a Betalattamine
- b Macrolidi
- c Aminosidi

3. La dose da carico è commisurata a:
- a Funzionalità renale
- b Target farmacodinamico
- c Volume di distribuzione del farmaco

4. I fluorchinoloni possono causare:
- a Nefrotossicità
- b Anemia aplasica
- c Tendinotapia

5. Le tetracicline sono farmaci:
- a Battericidi
- b Batteriostatici
- c L'attività è variabile in base al germe

6. La concentrazione minima inibente (MIC) esprime la:
- a Batteriocidia
- b Batteriostasi
- c La concentrazione massima inibente

7. La terapia delle infezioni da Enterococcus faecalis è basata sull'uso di:
- a Cefalosporine di 3ª generazione + gentamicina
- b Ampicillina + gentamicina
- c Carbapenemi + gentamicina

8. L'ampicillina, somministrata per via orale, presenta una biodisponibilità:
- a Buona
- b Mediocre
- c Eccellente

9. Nella prostata, la gran parte degli antibiotici diffondono:
- a Poco
- b Bene
- c Dipende dalla flogosi

10. Nell'insufficienza epatica la pirazinamide è da utilizzare:
- a A dosi ridotte
- b A dosi normali
- c Da evitare

Antibioticoterapia delle infezioni sostenute da batteri multiresistenti

M.Falcone, A. Vena, G. Tiseo, M. Bassetti

Introduzione

La resistenza antimicrobica rappresenta oggi una delle minacce più rilevanti per la pratica clinica e per la sostenibilità dei sistemi sanitari. Le infezioni sostenute da batteri multiresistenti (MDR) interessano sia l'ambito ospedaliero sia quello comunitario e coinvolgono bacilli Gram-negativi e batteri Gram-positivi capaci di eludere l'attività di molteplici classi antibiotiche. Tra i bacilli Gram-negativi, *Enterobacterales* (in particolare *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* costituiscono i principali responsabili di infezioni difficili da trattare. Tra i Gram-positivi, *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), Enterococcus faecium resistente alla vancomicina (VRE) e *Streptococcus pneumoniae* multiresistente mantengono un impatto clinico sostanziale.

Da un punto di vista epidemiologico, negli ultimi anni si è osservato uno shift dalle infezioni causate da batteri Gram positivi a quelle sostenute da bacilli Gram negativi, sia in ambito comunitario che ospedaliero. Questo fenomeno è documentato in diversi contesti clinici, tra cui la sepsi neonatale, le infezioni correlate a catetere e le infezioni polmonari, con un aumento della prevalenza di patogeni come *Escherichia coli, Klebsiella* spp.,