

CHEMIOTERAPIA

- Antimicrobici
- ANTIBATTERICI o antibiotici (agiscono sui batteri)
 - ANTIFUNGINI o antimicotici (agiscono sui funghi)
 - ANTIVIRALI (agiscono sui virus)
 - ANTIPROTOZOARI (agiscono sui protozoi)
 - ANTIELMINTICI (agiscono sugli elminti)
- } Antiparassitari
- **ANTITUMORALI** (agiscono sulle cellule tumorali)

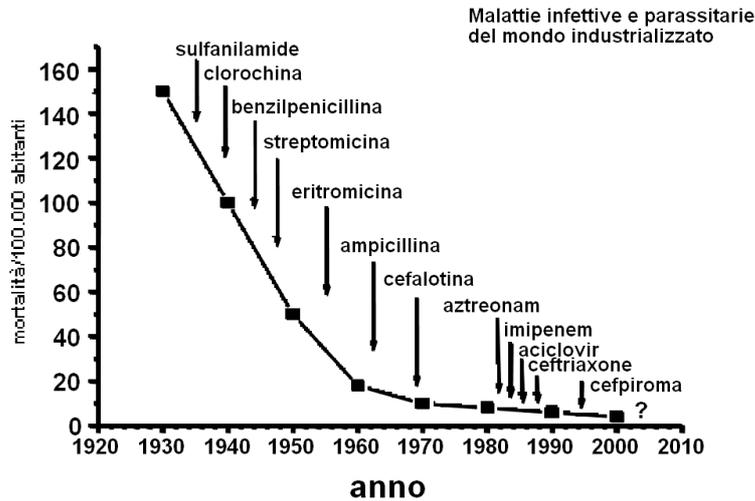
ANTIBIOTICO

**Sostanza prodotta da alcuni batteri e funghi che
inibisce lo sviluppo di altri microrganismi
(Gruppo di composti chimicamente eterogenei)**

CHEMIOTERAPICO

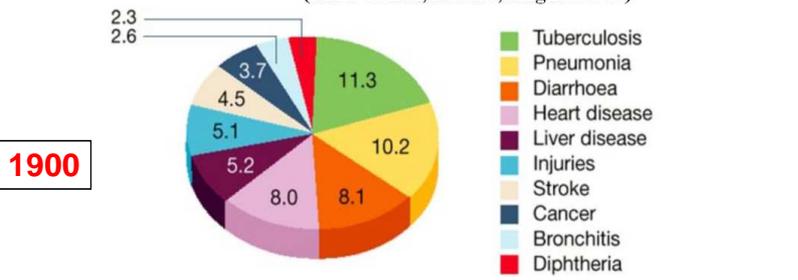
Sostanza prodotta per sintesi chimica

Mortalità per malattie infettive e parassitarie nel mondo industrializzato

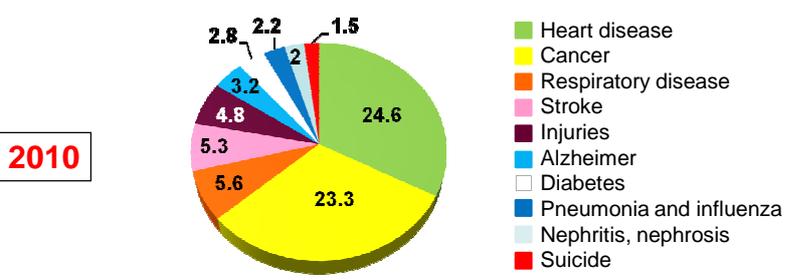


Prime dieci cause di morte negli USA

(M.L. Cohen, Nature, August 2000)



(Centers for Disease Control and Prevention, <http://www.cdc.gov>)



CHEMIOTERAPIA: DEFINIZIONI

Tossicità Selettiva

Proprietà del farmaco di agire selettivamente su strutture e funzioni tipiche della cellula batterica o tumorale

Spettro d'azione

Il complesso di specie batteriche contro le quali un antibatterico è attivo

CHEMIOTERAPIA: DEFINIZIONI

Battericidi

Antibatterici che determinano la morte dei batteri.
Esempi di farmaci battericidi: penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi

Batteriostatici

Antibatterici che determinano l'arresto della moltiplicazione cellulare. Esempi di farmaci batteriostatici: tetraciline, cloramfenicolo

CHEMIOTERAPIA: DEFINIZIONI

Concentrazione Minima Inibitoria (MIC)

La concentrazione (es. mcg/ml) di un antibatterico capace di inibire, in vitro, lo sviluppo batterico.

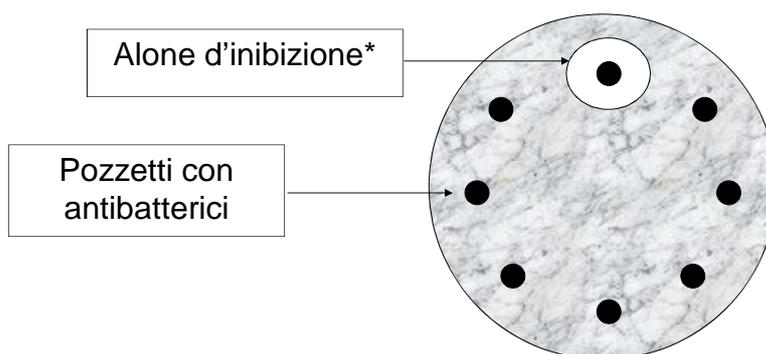
MIC₅₀ = inibire in coltura il 50% dei batteri;

MIC₉₀ = inibire in coltura il 90% dei batteri.

La MIC di un antibatterico serve per saggiare la sensibilità di un ceppo batterico a quel determinato antibatterico.

Antibiogramma

Metodica microbiologica per saggiare contemporaneamente la sensibilità di un ceppo batterico a più antibatterici



*L'alone d'inibizione della crescita dei batteri è un indice della sensibilità del ceppo batterico all'antibatterico. Tanto più grande è l'alone tanto più efficace è il farmaco.

RESISTENZA BATTERICA

Con il termine di resistenza batterica si indica l'insensibilità di un ceppo batterico ad un determinato antibiotico. La resistenza può essere:

Primaria

Quando una specie batterica è da sempre insensibile ad un determinato antibiotico, nel senso quindi che non rientra nello spettro d'azione di quel antibiotico. Ad esempio lo *Pseudomonas aeruginosa* è insensibile all'azione dell'ampicillina.

RESISTENZA BATTERICA

Acquisita

Quando compaiono ceppi batterici (a seguito di variazioni genetiche) che, pur appartenendo a specie sensibili, non vengono distrutti o bloccati dall'azione di un antibiotico. Ad esempio comparsa di ceppi batterici di *Neisseria gonorrhoeae* resistenti alla penicillina G in quanto producono degli enzimi (β -lattamasi) in grado di inattivare il farmaco

Gli antibatterici non sono causa di resistenza batterica ma hanno un ruolo come fattori di selezione, nel senso che favoriscono la diffusione dei batteri ad essi resistenti

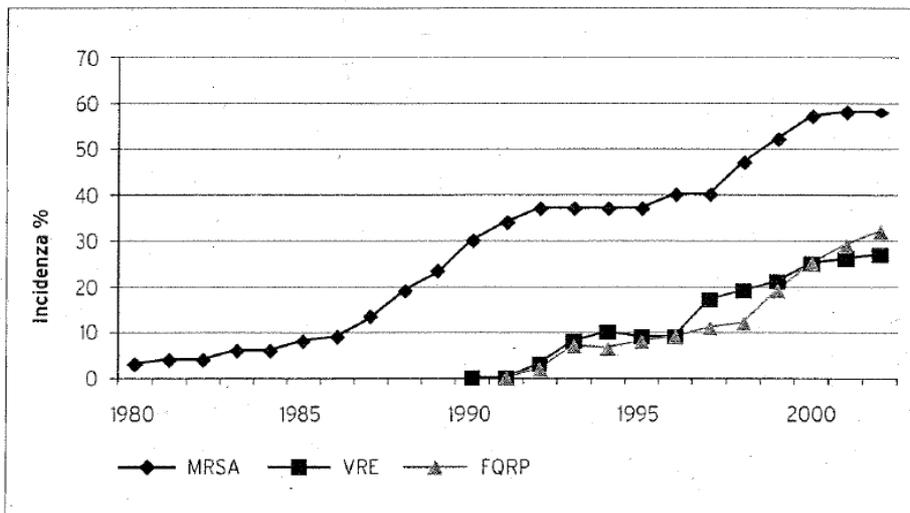
PRINCIPALI MECCANISMI DI RESISTENZA

- Produzione di enzimi che degradano il farmaco (es. β -lattamasi che degradano le penicilline)
- Alterato trasporto intracellulare (es. nei confronti di aminoglicosidi, tetracicline)
- Alterazione della struttura batterica (es. nei confronti di eritromicina, rifamicine)
- Bypass del blocco metabolico (es. nei confronti dei sulfamidici)

Primi ceppi resistenti per antibiotico⁴ (da Dialogo sui Farmaci 2010; 3: 100-6)

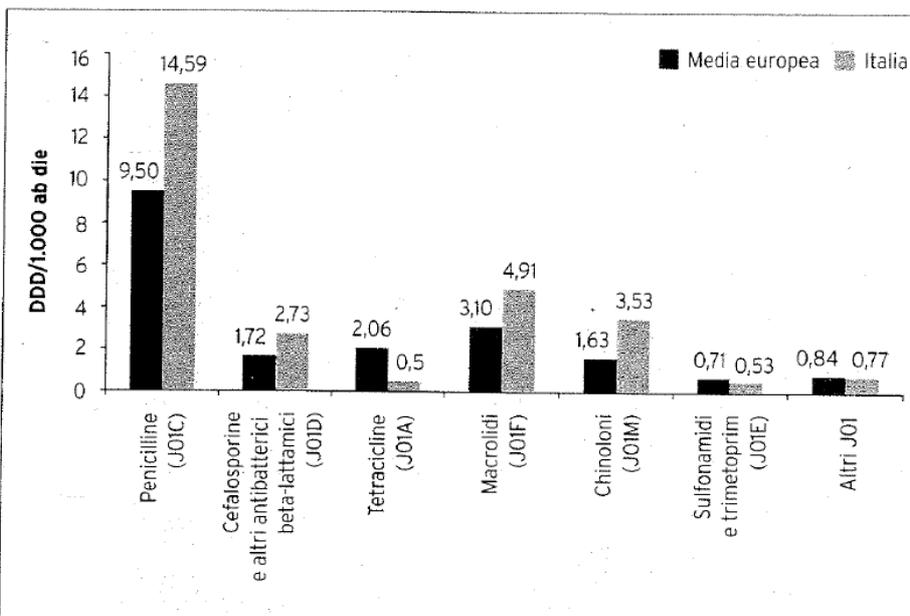
Antibiotico	Anno di approvazione	Identificazione di ceppi resistenti
Penicillina	1943	1940
Streptomicina	1947	1947
Tetraciclina	1952	1956
Vancomicina	1952	1987
Meticillina	1960	1961
Acido nalidissico	1964	1966
Gentamicina	1967	1969
Cefotaxima	1981	1981-1983
Ciprofloxacina	1988	1987
Linezolid	2000	1999
Daptomicina	2003	2004

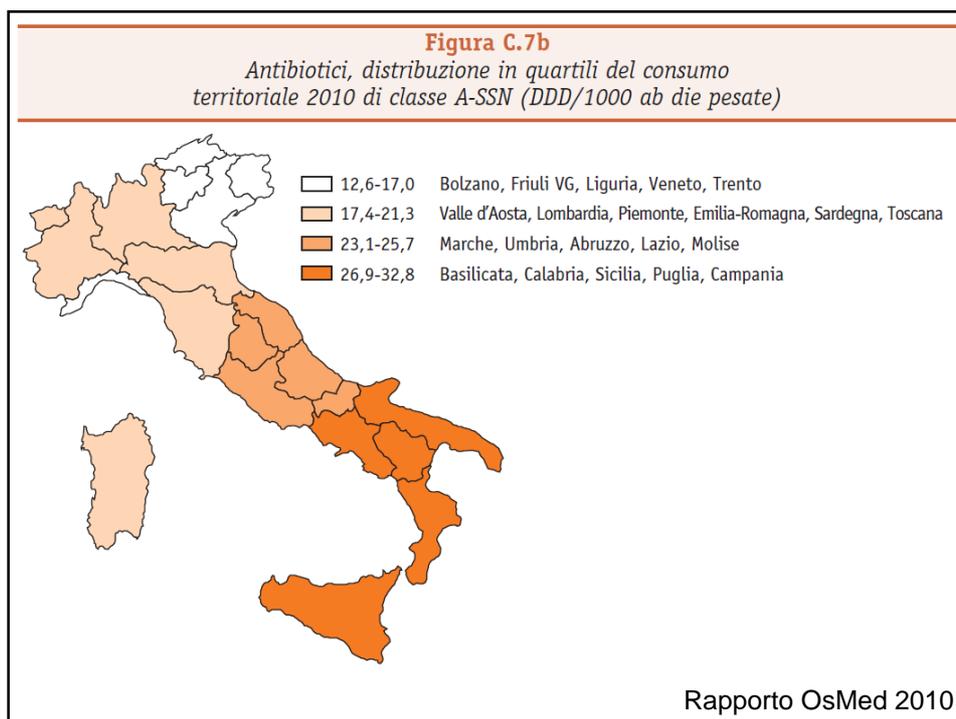
Incremento di resistenza degli antibiotici⁷ (da Dialogo sui Farmaci 2010; 3: 100-6)



MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; **VRE:** *Enterococco* vancomicina-resistente; **FQRP:** *Pseudomonas aeruginosa* fluorochinolone-resistente

Consumo di alcune classi di antibiotici in Italia rispetto alla media europea (anno 2007)² (da Dialogo sui Farmaci 2010; 3: 100-6)





(da Dialogo sui Farmaci 2010; 3: 100-6)

Tasso di resistenza dei principali ceppi batterici: confronto tra Italia, Francia, Germania, Regno Unito, Spagna, Svezia (2008)^B

Batterio	Antibiotico	% Resistenza					
		Italia	Francia	Germania	Regno Unito	Spagna	Svezia
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilline	10-25	25-50	5-10	1-5	10-25	1-5
	Eritromicina	25-50	25-50	5-10	5-10	10-25	5-10
	Eritromicina E Penicillina	5-10	25-50	1-5	1-5	10-25	<1
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacillina	25-50	10-25	10-25	25-50	25-50	<1
<i>Enterococcus faecalis</i>	Aminoglicosidi	25-50	10-25	25-50	25-50	25-50	10-25
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina	5-10	<1	5-10	25-50	1-5	1-5
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporine III Generazione	10-25	1-5	1-5	5-10	5-10	1-5
	Fluorochinoloni	25-50	10-25	10-25	10-25	25-50	10-25
	Aminoglicosidi	10-25	5-10	5-10	5-10	10-25	1-5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporine III Generazione	25-50	10-25	10-25	5-10	10-25	1-5
	Fluorochinoloni	25-50	10-25	10-25	5-10	10-25	5-10
	Aminoglicosidi	25-50	10-25	5-10	5-10	5-10	1-5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenemi	1-5	<1	<1	1-5	<1	<1
	Piperacilline	10-25	10-25	5-10	1-5	5-10	1-5
	Ceftazidima	10-25	5-10	5-10	1-5	10-25	5-10
	Fluorochinoloni	25-50	10-25	10-25	5-10	10-25	5-10
	Aminoglicosidi	25-50	10-25	5-10	1-5	10-25	<1
	Carbapenemi	25-50	10-25	10-25	5-10	10-25	1-5

FATTORI CONDIZIONANTI L'EFFICACIA DI UN ANTIBATTERICO

- Suscettibilità batterica (resistenza primaria)
- Resistenza batterica (resistenza acquisita)
- Meccanismo d'azione e cinetica del farmaco
- Caratteristiche dell'ospite (età, immunodepressione, altre patologie concomitanti, ecc.)
- Caratteristiche dell'infezione (sede, gravità, ecc.)
- Corretto impiego del farmaco (vedi diapo successiva)

POSSIBILI CAUSE DI FALLIMENTO DI UNA TERAPIA ANTIBATTERICA

- Diagnosi errata
 - Batterio resistente
 - Scelta erranea del farmaco (ad es. farmaco che non raggiunge la sede dell'infezione in concentrazioni adeguate)
 - Fattori inerenti il paziente (es. presenza di ascessi, corpo estraneo, immunodepressione, ostruzione)
 - Modalità d'impiego del farmaco errate (dosi, tempi, via di somministrazione, durata terapia)
 - Non compliance* da parte del paziente
 - Superinfezione
- Compliance* = adesione del paziente alla terapia

UNA TERAPIA ANTIBATTERICA VA INSTAURATA IN BASE A:

- Tipo di batteri responsabili dell'infezione (epidemiologia, test microbiologici)
- Sede dell'infezione
- Gravità dell'infezione

LA SCELTA DELL'ANTIBATTERICO SI BASA SU:

- Efficacia del farmaco (spettro d'azione) anche in relazione a possibile resistenza
- Caratteristiche farmacocinetiche
- Profilo tossicologico
- Caratteristiche del paziente
- Costo

Tabella 51-5. Farmaci antimicrobici per cui è richiesta la riduzione del dosaggio o che sono controindicati in pazienti con disfunzione renale o epatica

Farmaci per cui è necessario modificare il dosaggio in caso di insufficienza renale	Farmaci controindicati nell'insufficienza renale	Farmaci per cui è necessario modificare il dosaggio in caso di insufficienza epatica
Aciclovir, amantadina, amminoglicosidi, aztreonam, cefalosporine, ¹ chinoloni, cicloserina, claritromicina, daptomicina, didanosina, doripenem, emtricitabina, ertapenem, etambutolo, famciclovir, flucitosina, fluconazolo, foscarnet, ganciclovir, imipenem, lamivudina, meropenem, penicilline ³ , rimantadina, stavudina, telbivudina, telitromicina, tenofovir, terbinafina, trimetoprim-sulfametoxazolo, valaciclovir, vancomicina, zalcitabina, zidovudina	Acido nalidixico, cidofovir, metenamina, nitrofurantoina, sulfonamidi (a lunga durata d'azione), tetraciline ²	Amprenavir, atazanavir, clindamicina, cloramfenicolo, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, metronidazolo, rimantadina, tigeciclina

¹ Eccetto cefoperazone e ceftriaxone.
² Eccetto doxiciclina e possibilmente minociclina.
³ Eccetto le penicilline antistafilococciche (ad es. nafcillina e dicloxacillina).



Tabella 51-6. Passaggio di alcuni antimicrobici nel liquido cefalorachidiano (CSF, *cerebrospinal fluid*)

Farmaco antimicrobico	Concentrazioni nel CSF (meningi non infiammate) come percentuale delle concentrazioni sieriche	Concentrazioni nel CSF (meningi infiammate) come percentuale delle concentrazioni sieriche
Ampicillina	2-3	2-100
Aztreonam	2	5
Cefepima	0-2	4-12
Cefotaxima	22,5	27-36
Ceftazidima	0,7	20-40
Ceftriaxone	0,8-1,6	16
Cefuroxima	20	17-88
Ciprofloxacina	6-27	26-37
Imipenem	3,1	11-41
Meropenem	0-7	1-52
Nafcillina	2-15	5-27
Penicillina G	1-2	8-18
Sulfametoxazolo	40	12-47
Trimetoprim	<41	12-69
Vancomicina	0	1-53



PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIINFETTIVI

- **Inibizione della sintesi della parete batterica**
 - Antibiotici beta-lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobattami)
 - Vancomicina, teicoplanina, daptomicina
- **Alterazione della membrana cellulare**
 - Antifungini azolici (fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo)
 - Amfotericina B, flucitosina (antifungini)

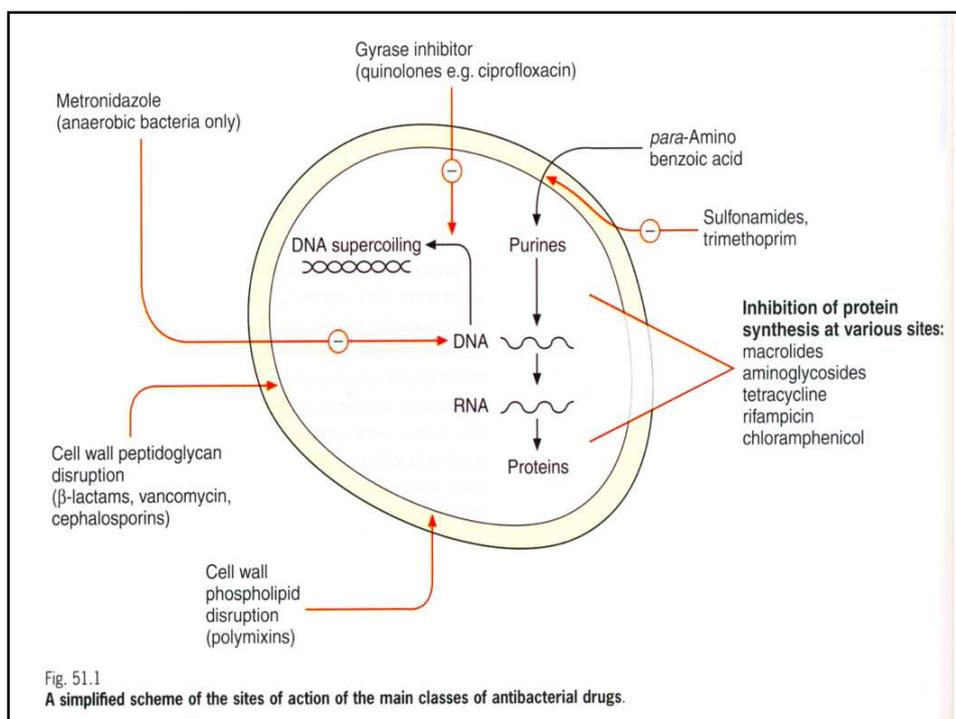
PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIINFETTIVI

- **Inibizione della sintesi proteica**
 - Macrolidi
 - Tetracicline
 - Cloramfenicolo
 - Clindamicina, lincomicina
 - Aminoglicosidi
- **Azione a livello del DNA**
 - Nitrofurantoina
 - Metronidazolo
 - Acyclovir, ganciclovir, foscarnet (antivirali)
 - Chinoloni

PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIINFETTIVI

➤ Blocco di tappe metaboliche essenziali per il batterio

- Sulfamidici
- Trimetoprim



Antibiotici, prescrizione per categoria terapeutica
e per sostanza nel 2010

Rapporto OsMed 2010

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 10-09	DDD/1000 ab die	Δ % 10-09	% spesa privata
Chinoloni	4,40	-1,7	3,3	-1,4	3,3
Associazioni di penicilline	3,03	-4,5	8,2	-2,6	15,0
Macrolidi e lincosamidi	2,39	-22,4	4,6	-6,4	9,8
Cefalosporine im/ev III-IV gen	2,05	-4,5	0,4	-2,9	2,2
Cefalosporine orali	2,02	-13,7	1,8	-10,6	6,6
Altri antibatterici	0,63	-28,2	0,3	-3,6	25,9
Penicilline ad ampio spettro e penicilline sensibili alle beta lattamasi	0,48	-15,6	3,1	-15,8	35,3
Glicopeptidi	0,17	-6,2	0,0	-6,2	2,3
Aminoglicosidi	0,12	-7,9	0,0	-7,1	14,0
Sulfonamidi e trimetoprim	0,06	-7,5	0,3	-7,2	29,7
Tetracicline	0,06	-1,6	0,3	0,4	40,1
Cefalosporine im/ev II gen	0,04	-17,5	0,0	-17,0	7,9
Cefalosporine im/ev I gen	0,01	-15,5	0,0	-20,4	45,7
Antibiotici	15,45	-10,0	22,5	-6,1	10,8
amoxicillina+acido clavulanico	2,84	-3,3	8,2	-2,5	15,5
levofloxacin	2,57	1,7	1,6	1,8	1,7
ceftriaxone	1,57	-1,9	0,4	-1,9	1,9
claritromicina	1,30	-10,5	3,0	-7,5	7,3
ciprofloxacina	1,05	-4,3	1,0	-0,3	5,7
cefixima	1,05	-11,1	1,0	-4,5	4,6
azitromicina	0,77	-36,9	1,3	0,9	10,7
fosfomicina	0,63	-28,2	0,3	-3,6	17,6
prulifloxacin	0,43	8,7	0,3	8,7	2,5
amoxicillina	0,39	-15,8	2,9	-15,9	36,4

ANTIBATTERICI β-LATTAMICI

Con questa denominazione si raggruppano le seguenti
classi di antibatterici:

- **Penicilline** (scoperta da Fleming nel 1928 e
sviluppata da Florey e Chan 10 anni dopo)
- **Cefalosporine**
- **Carbapenemi**
- **Monobattami**

Caratteristiche comuni dei beta-lattamici

- Struttura chimica con presenza anello beta-lattamico
- Meccanismo d'azione (inibizione sintesi parete cellulare)
- Attività battericida
- Allergia crociata

Meccanismi di resistenza ai beta-lattamici

- Produzione di enzimi (*beta-lattamasi*) che inattivano il farmaco
- Modificazioni delle proteine batteriche che legano il farmaco

SUDDIVISIONE, IN BASE ALLO SPETTRO D'AZIONE, DELLE PRINCIPALI PENICILLINE

Gruppo I: Penicillina G (spettro d'azione ristretto cocchi G+, via parenterale)

Benzilpenicillina potassica (generico)

Benzilpenicillina benzatinica (generico)

Inattivata dalle beta-lattamasi batteriche è ancora efficace per infezioni sostenute da streptococchi (inclusi pneumococchi), gonococchi e meningococchi, tuttavia emergono sempre di più ceppi resistenti. Da tempo non è più farmaco di scelta per la meningite pneumococcica. La penicillina ritardo (benzatinica) è una formulazione deposito a lento assorbimento particolarmente utile nella terapia della sifilide (*Treponema pallidum*), si utilizza anche per la profilassi della febbre reumatica; va somministrate esclusivamente per via i.m.

SUDDIVISIONE, IN BASE ALLO SPETTRO D'AZIONE, DELLE PRINCIPALI PENICILLINE

Gruppo II: Penicilline ad attività antistafilococcica (resistenti alle beta-lattamasi stafilococciche)

Oxacillina (Penstapho[®], im - ev)

Flucloxacillina (Flucef[®], Pantaflux[®], ecc., os - im - ev)

L'unica indicazione per il loro uso sono le infezioni causate da stafilococchi resistenti alla penicillina G. Problema rilevante è l'insorgenza in Ospedale di ceppi di *S. aureus* meticillino resistenti (MRSA) che rendono inefficace il loro uso

SUDDIVISIONE, IN BASE ALLO SPETTRO D'AZIONE, DELLE PRINCIPALI PENICILLINE

Gruppo III: Aminopenicilline (spettro d'azione ampio cocchi G+ e G-)

Ampicillina (generico, Amplital[®], os - im - ev)

Amoxicillina (generico, Velamox[®], Zimox[®], ecc., os - iniettabile)

Bacampicillina (generico, Bacasint[®], ecc., os)

Sono inattivate dalle beta-lattamasi. Molti stafilococchi, ceppi di *E. coli* e ceppi di *H. influenzae* sono pertanto resistenti. Non dovrebbero essere utilizzate nei pazienti ospedalizzati senza aver effettuato dei test di sensibilità.

Poiché sono sensibili alle β -lattamasi si trovano anche in associazione con gli **inibitori delle β -lattamasi**:

Ampicillina+**Sulbactam** (generico, Unasyn[®], Loricin[®], Bethacil[®])

Amoxicillina+**Ac. clavulanico** (generico, Augmentin[®], ecc.)

Table 1. Adjusted odds ratio for acute liver disorder and current use of antibiotic.

Antibiotics	Adjusted odds ratio (95% CI)
Amoxicillin/clavulanic acid	94.8 (27.8 – 323)
Flucloxacillin	15.3 (2.9 – 80.7)
Tetracyclines	6.2 (2.4 – 15.8)
Clarithromycin	6.1 (0.8 – 45.9)
Erythromycin	5.3 (1.4 – 45.9)
Trimethoprim	2.9 (0.6 – 14.1)
Amoxicillin	1.7 (0.6 – 4.8)

Adapted from De Abajo *et al.* [35].

Expert Opin. Drug Saf. (2009)

SUDDIVISIONE, IN BASE ALLO SPETTRO D'AZIONE, DELLE PRINCIPALI PENICILLINE

Gruppo IV: Ureidopenicilline (ampio spettro espanso verso *P. aeruginosa*, via parenterale)

Mezlocillina (Baypen®)

Piperacillina (generico, Farecillin®, ecc.)

In associazione con **inibitori beta-lattamasi**

Piperacillina + **tazobactam** (generico, Tazocin®, ecc., iniettabile)

La piperacillina è la più attiva verso lo *P. aeruginosa*, l'aggiunta del tazobactam la rende efficace anche verso i ceppi resistenti alle ureidopenicilline; il suo spettro d'attività è comparabile a quello dei carbapenemi. Si ricorda che nelle setticemie da *Pseudomonas* (in particolare se presente neutropenia o endocardite) queste penicilline dovrebbero essere somministrate in associazione con aminoglicosidi.

Tabella 43-1. Linee guida per il dosaggio delle penicilline più comunemente usate

Antibiotico (via di somministrazione)	Dosaggio nell'adulto	Dosaggio nel bambino ¹	Dosaggio nel neonato ²	Dosi aggiustate come percentuale della dose normale per l'insufficienza renale in base ai valori di <i>clearance</i> della creatinina (CL _{cr})	
				CL _{cr} approssimativa 50 mL/min	CL _{cr} approssimativa 10 mL/min
PENICILLINE					
Penicillina G (IV)	1-4 mU q4-6h	25.000-400.000 unità/kg/die in 4-6 dosi	75.000-150.000 unità in 2 o 3 dosi	50-75%	25%
Penicillina V (PO)	0,25-0,5 g qid	25-50 mg/kg/die in 4 dosi		Nessun aggiustamento	Nessun aggiustamento
PENICILLINE ANTISTAFILOCOCCICHE					
Cloxacillina, dicloxacillina (PO)	0,25-0,5 g qid	25-50 mg/kg/die in 4 dosi		100%	100%
Nafcillina (IV)	1-2 g q4-6h	50-100 mg/kg/die in 4-6 dosi	50-75 mg/kg/die in 2-3 dosi	100%	100%
Oxacillina (IV)	1-2 g q4-6h	50-100 mg/kg/die in 4-6 dosi	50-75 mg/kg/die in 2-3 dosi	100%	100%
PENICILLINE AD AMPIO SPETTRO					
Amoxicillina (PO)	0,25-0,5 g tid	20-40 mg/kg/die in 3 dosi		66%	33%
Amoxicillina/potassio clavulanato (PO)	500/125 tid 875/125 mg bid	20-40 mg/kg/die in 3 dosi		66%	33%
Piperacillina (IV)	3-4 g q4-6h	300 mg/kg/die in 4-6 dosi	150 mg/kg/die in 2 dosi	50-75%	25-33%
Ticarcillina (IV)	3 g q4-6h	200-300 mg/kg/die in 4-6 dosi	150-200 mg/kg/die in 2-3 dosi	50-75%	25-33%

¹La dose totale non dovrebbe eccedere la dose per l'adulto.
²La dose mostrata è quella indicata durante la prima settimana di vita. La dose giornaliera dovrebbe essere aumentata di circa il 33-50% dopo la prima settimana di vita. L'ambito di dosaggio più basso dovrebbe essere usato per neonati di peso inferiore ai 2 kg. Dopo il primo mese di vita, possono essere usati i dosaggi indicati per il bambino.

PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE ALLE PENICILLINE

Reazioni allergiche in ordine decrescente di frequenza
(incidenza complessiva tra 1 e 10%):

- Eruzioni maculopapulari
- Orticaria
- Febbre
- Broncospasmo
- Dermatiti
- Angioedema
- Vasculiti
- Sindrome di Lyell e Stevens-Johnson
- Shock anafilattico (circa 0,004-0,04%)

PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE ALLE PENICILLINE

Altre reazioni avverse

- Diarrea (2-5%)
- Disturbi elettrolitici
- Convulsioni (rara)
- Neutropenia (1-4%)
- Aumento enzimi epatici
- Insufficienza epatica acuta
- Nefriti interstiziali (1-2%) soprattutto con la meticillina che non viene più usata per questo

CLASSIFICAZIONE DELLE PRINCIPALI CEFALOSPORINE

Prima generazione

Attive contro molti cocchi gram-positivi (non enterococchi o *S. aureus* meticillino-resistente), *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*. Sono inattivate dalle beta-lattamasi. Sono state rimpiazzate dalle cefalosporine più recenti. La cefazolina è utile nella profilassi antibiotica pre-operatoria (chirurgia pulita o pulita-contaminata).

Principio attivo (in grassetto i più utilizzati)	Via somm.	Emivita (h)	Intervallo somm. (h)
Cefalotina (<i>generico</i>)	ev, im	0,6	4-6
Cefazolina (<i>generico, Cefamezin®</i> , ecc.)	ev, im	1,8	6-8
Cefatrizina (<i>Trizina®</i>)	os	1,5	6-8
Cefalexina (<i>Keforal®</i> , <i>Ceporex®</i>)	os	0,9	6

CLASSIFICAZIONE DELLE PRINCIPALI CEFALOSPORINE

Seconda generazione

Allargamento dello spettro ad alcuni batteri gram-negativi (es. *H. influenzae*, *Neisseria*, *Citrobacter diversus*) più attive verso enterobatteriacee. Maggiore resistenza alle beta-lattamasi. Cefuroxima utile nelle infezioni respiratorie (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*). Cefuroxima e cefamandolo utilizzate nella profilassi chirurgia ortopedica.

Principio attivo (in grassetto i più utilizzati)	Via somm.	Emivita (h)	Intervallo somm. (h)
Cefamandolo (generico, <i>Cefam</i> [®])	ev, im	0,8	4-6
Cefoxitina (<i>Mefoxin</i> [®] , ecc.)	ev, im	0,8	6
Cefmetazolo (<i>Metafar</i> [®])	im	1,5	6-8-12
Cefuroxima (generico, <i>Curoxim</i> [®] , <i>Oraxim</i> [®] , ecc.)	ev, im, os	1,3	8-12
Cefonicid (generico, <i>Cefodie</i> [®] , ecc.)	ev, im	4,4	24
Cefactor (generico, <i>Panacef</i> [®] , ecc.)	os	0,7	8
Cefprozil (<i>Cronocef</i> [®] , <i>Rozicef</i> [®])	os	1-2	12-24

CLASSIFICAZIONE DELLE PRINCIPALI CEFALOSPORINE

Terza generazione

Più attive delle cefalosporine di seconda contro gli enterobacilli gram negativi compresi quelli di origine nosocomiale. Possiedono anche una moderata attività contro gli anaerobi (a parte la ceftazidima). La ceftazidima ha scarsa attività contro i gram-positivi

Principio attivo (in grassetto i più utilizzati)	Via somm.	Emivita (h)	Intervallo somm. (h)
Cefotaxima (generico, <i>Zariviz</i> [®] , ecc.)	ev, im	1	6-12
Cefoperazone (<i>Dardum</i> [®])	im	2,1	12
Ceftizoxima (<i>Eposerin</i> [®])	ev, im	2	12
Ceftriaxone (generico, <i>Rocefin</i> [®] , ecc.)	ev, im	8	24
Ceftazidima (generico, <i>Glazidim</i> [®] , ecc.)	ev, im	1,8	8-12
Cefodizime (<i>Diezime</i> [®] , ecc.)	ev, im	2,5-4	12-24
Cefixima (generico, <i>Cefixoral</i> [®] , ecc.)	os	3-4	12
Cefpodoxima (<i>Cefodox</i> [®] , ecc.)	os		12
Cefditoren (<i>Glasion</i> [®] , <i>Redeguan</i> [®])	os		12
Ceftibuten (<i>Cedax</i> [®] , <i>Isocef</i> [®])	os	2,5	12-24

CLASSIFICAZIONE DELLE PRINCIPALI CEFALOSPORINE

Quarta generazione

Spettro simile a quello della terza con buona attività sullo *Pseudomonas*, enterobacteriacee, *S. aureus*, *S. Pneumoniae*.
Utilizzato nelle infezioni nosocomiali

Principio attivo (in grassetto i più utilizzati)	Via somm.	Emivita (h)	Intervallo somm. (h)
Cefepime (<i>Cepim</i> [®] , ecc.)	ev, im	2,4	12

Tabella 43-2. Linee guida per il dosaggio delle cefalosporine e di altri inibitori della parete cellulare più comunemente usati

Antibiotico (via di somministrazione)	Dosaggio nell'adulto	Dosaggio nel bambino ¹	Dosaggio nel neonato ²	Dosi aggiustate come percentuale della dose normale per l'insufficienza renale in base ai valori di <i>clearance</i> della creatinina (CL _{cr})	
				CL _{cr} approssimativa 50 mL/min	CL _{cr} approssimativa 10 mL/min
CEFALOSPORINE DI PRIMA GENERAZIONE					
Cefadroxil (PO)	0,5-1 g qd-bid	30 mg/kg/die in 2 dosi		50%	25%
Cefalexina, cefradina (PO)	0,25-0,5 g qid	25-50 mg/kg/die in 4 dosi		50%	25%
Cefazolina (IV)	0,5-2 g q8h	25-100 mg/kg/die in 3-4 dosi		50%	25%
CEFALOSPORINE DI SECONDA GENERAZIONE					
Cefoxitina (IV)	1-2 g q6-8h	75-150 mg/kg/die in 3-4 dosi		50-75%	25%
Cefotetan (IV)	1-2 g q12h			50%	25%
Cefuroxima (IV)	0,75-1,5 g q8h	50-100 mg/kg/die in 3-4 dosi		66%	25-33%
CEFALOSPORINE DI TERZA E QUARTA GENERAZIONE					
Cefotaxima (IV)	1-2 g q6-12h	50-200 mg/kg/die in 4-6 dosi	100 mg/kg/die in 2 dosi	50%	25%
Ceftazidima (IV)	1-2 g q8-12h	75-150 mg/kg/die in 3 dosi	100-150 mg/kg/die in 2-3 dosi	50%	25%
Ceftriaxone (IV)	1-4 g q24h	50-100 mg/kg/die in 1-2 dosi	50 mg/kg/die una volta al giorno	Nessun aggiustamento	Nessun aggiustamento
Cefepima (IV)	0,5-2 g q12h	75-120 mg/kg/die in 2 o 3 dosi divise		50%	25%



PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE ALLE CEFALOSPORINE

Reazioni allergiche

Stesso tipo di reazioni delle penicilline.

Non è raccomandabile somministrare una cefalosporina ad un paziente che ha avuto una grave reazione allergica da penicillina per il fenomeno dell'allergia crociata.

Gli studi immunologici dimostrano una frequenza di allergia crociata del 20%, gli studi clinici indicano invece una frequenza più bassa (circa 1%).

PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE ALLE CEFALOSPORINE

Altre reazioni avverse

- Diarrea
- Ipoprotrombinemia (con possibili emorragie)
- Trombocitosi (2-5%)
- Neutropenia (< 1%)
- Alterazioni test epatici (1-7%)
- Nefriti interstiziali (rara)
- Flebiti

ALCUNI INTERVENTI INFERMERISTICI IN CORSO DI TERAPIA CON PENICILLINE O CEFALOSPORINE

Diarrea: in genere non è così grave da interrompere la terapia. Monitorare il paziente per eventuali segni di disidratazione. Consigliare fermenti lattici o vitamine.

Superinfezioni: stomatiti orali, prurito anale e genitale, vaginiti e secrezione vaginale. Riferire tempestivamente se queste infezioni sono resistenti all'antibiotico. Educare il paziente riguardo una meticolosa igiene orale e perianale.

Alterazioni nei test di funzionalità renale o epatica: monitorare i dati di laboratorio e riferire al medico.

ALCUNI INTERVENTI INFERMERISTICI IN CORSO DI TERAPIA CON PENICILLINE O CEFALOSPORINE

Ipoprotrombinemia: esaminare il paziente per eventuali ecchimosi in seguito a traumi minori, sanguinamento prolungato dal sito dell'infusione o dalla ferita chirurgica, eventuali petecchie, sanguinamento gengivale o emottisi. Segnalare al medico qualunque segno di ipoprotrombinemia. La terapia consiste nella somministrazione di vitamina K.

Tromboflebiti: ispezionare la zona dell'endovena frequentemente, ogni volta che si cambia la medicazione e quando si cambia sito. Chiedere al paziente se prova dolore. Riferire arrossamenti, calore, dolenzia, o edema nel sito; se la tromboflebite si trova negli arti inferiori la flessione dorsale del piede può provocare dolore nella zona del polpaccio.

Squilibri elettrolitici: Se un paziente sviluppa iperpotassiemia o ipersodioemia analizzare il contenuto di elettroliti dell'antibiotico, la maggior parte delle cefalosporine hanno un elevato contenuto di elettroliti.

ALTRI ANTIBATTERICI BETA-LATTAMICI

CARBAPENEMI

Meropenem (generico, *Merrem*[®], parenterale); **Ertapenem** (*Invanz*[®])
Imipenem+cilastatina (generico, *Tenacid*[®], *Tienam*[®], parenterale)

Sono gli antibatterici con lo spettro d'azione più ampio disponibile che include G+ e G- aerobi ed anaerobi. La cilastatina è un inibitore delle deidropeptidasi, enzimi che a livello del rene inattivano l'imipenem provocando la produzione di metaboliti nefrotossici (questo non avviene con il meropenem). 50% dei pazienti allergici alle penicilline lo sono anche ai carbapenemi. Convulsioni, dose correlate o in pz con insufficienza renale o meningiti, sono più frequenti con l'imipenem che con il meropenem che può essere utilizzato nel trattamento delle meningiti batteriche. Altre ADR includono nausea, vomito, diarrea e anormale funzionalità epatica. Resistenza ai carbapenemici si è sviluppata in ceppi meticillino-resistenti di *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*.

I carbapenemi sono da utilizzare nelle infezioni nosocomiali gravi.

ALTRI ANTIBATTERICI BETA-LATTAMICI

MONOBATTAMI

Aztreonam (*Primbactan*[®], parenterale)

Attività esclusiva verso batteri G- incluso lo *Pseudomonas*.

Inefficace contro G+ e anaerobi. Non va utilizzato in terapia empirica. Può essere un'alternativa in pazienti allergici a penicilline e cefalosporine in quanto provoca raramente ipersensibilità anche crociata. Può dare occasionali disturbi epatici, altre reazioni avverse sono rare.

ALTRI ANTIBATTERICI CHE AGISCONO SULLA MEMBRANA CELLULARE

GLICOPEPTIDI

Vancomicina (generico, *Vancotex*[®], ecc., os e infusione ev)

Attività esclusiva verso batteri G+ in particolare stafilococchi. E' irritante per i tessuti e quindi provoca flebiti. Raramente ototossicità e nefrotossicità. Tra le reazioni più comuni c'è la sindrome dell'uomo rosso o del collo rosso, legata a rilascio di istamina (evitabile prolungando il tempo di infusione)

Teicoplanina (*Targosid*[®], parenterale)

Simile alla vancomicina, lunga emivita generalmente si somministra una volta al giorno

LIPOPEPTIDI

Daptomicina (*Cubicin*[®], infusione ev)

Spettro d'azione simile alla vancomicina, ma attiva anche su enterococchi e ceppi di *S. aureus* resistenti alla vancomicina.

Tabella 43-2. Linee guida per il dosaggio delle cefalosporine e di altri inibitori della parete cellulare più comunemente usati

Antibiotico (via di somministrazione)	Dosaggio nell'adulto	Dosaggio nel bambino ¹	Dosaggio nel neonato ²	Dosi aggiustate come percentuale della dose normale per l'insufficienza renale in base ai valori di <i>clearance</i> della creatinina (CL _{cr})	
				CL _{cr} approssimativa 50 mL/min	CL _{cr} approssimativa 10 mL/min
CARBAPENEMI					
Doripenem	500 mg q6-8h			75%	50%
Ertapenem (IV o IM)	1 g			100% ³	50%
Imipenem (IV)	0,25-0,5 g q6-8h			75%	50%
Meropenem (IV)	1 g q8h (2 g q8h per la meningite)	60-120 mg/kg/die in 3 dosi (massimo 2 g q8h)		66%	50%
GLICOPEPTIDI					
Vancomicina (IV)	30 mg/kg/die in 2-3 dosi	40 mg/kg/die in 3-4 dosi	15 mg/kg carico, successivamente 20 mg/kg/die in 2 dosi	40%	10%

¹La dose totale non dovrebbe eccedere la dose per l'adulto.

²La dose mostrata è quella indicata durante la prima settimana di vita. La dose giornaliera dovrebbe essere aumentata di circa il 33-50% dopo la prima settimana di vita. L'ambito di dosaggio più basso dovrebbe essere usato per neonati di peso inferiore ai 2 kg. Dopo il primo mese di vita, possono essere usati i dosaggi indicati per il bambino.

³50% della dose per CL_{cr} <30 mL/min.



MACROLIDI E KETOLIDI

- Antibatterici ad ampio spettro, attivi sia contro i batteri G-positivi che i G-negativi, con particolare attività nei confronti di micoplasmi e Legionella. Eritromicina con minore attività rispetto agli altri farmaci del gruppo
- Inibiscono la sintesi proteica. Generalmente somministrate per via orale anche se ci sono preparazioni parenterali.
- Sono di prima scelta nelle:
 - Polmoniti da micoplasma o Legionella;
 - Infezioni da clamidia
 - Difterite
 - Pertosse
- Sono di seconda scelta in molte infezioni dove le penicilline sono di prima scelta.

MACROLIDI

ERITROMICINA (generico, *Eritrocina*[®])

CLARITROMICINA (generico, *Klacid*[®], *Macladin*[®], ecc.)

AZITROMICINA (generico, *Azitrocin*[®], *Zitromax*[®], ecc.)

MIOCAMICINA (*Macroral*[®], *Miocamen*[®], *Miokacin*[®])

JOSAMICINA, SPIRAMICINA, ROXITROMICINA,
FLURITROMICINA

KETOLIDI

TELITROMICINA (*Ketek*[®], os) spettro d'azione simile ai macrolidi ma esteso a comprendere anche ceppi macrolidi-resistenti. Il profilo di tossicità è simile ai macrolidi con qualche problema emergente a livello visivo ed epatico.

MACROLIDI – REAZIONI AVVERSE

- I Macrolidi sono tra gli antibatterici più sicuri, il problema più frequente è rappresentato dalle reazioni gastrointestinali (più frequenti con l'eritromicina rispetto ad azitromicina e claritromicina).
- Reazioni gastrointestinali
 - Nausea
 - Vomito
 - Dolore addominale
 - Diarrea

MACROLIDI – REAZIONI AVVERSE

- Reazioni allergiche
 - Febbre
 - Eosinofilia
 - Eruzioni cutanee
- Altre Reazioni Rare
 - Reazioni epatiche
 - Aritmie (con uso e.v.)
 - Perdita transitoria dell'udito (con alte dosi)
 - Alterazioni del gusto e dell'olfatto (claritromicina)
- Per evitare tromboflebiti da eritromicina quando somministrata per e.v. è bene diluire la dose in almeno 250 ml ed evitare infusioni rapide (infondere in 45-60 minuti).

INTERAZIONI CON I MACROLIDI

- I macrolidi, essendo degli inibitori enzimatici, interferiscono con il metabolismo di con molti farmaci (sotto sono riportati alcuni esempi) con grave rischio di tossicità.
 - Verapamil
 - Warfarin
 - Terfenadina
 - Carbamazepina
 - Metilprednisolone
 - Ciclosporina
 - Simvastatina
 - Quetiapina
 - Fluconazolo
 - Taladafil
 - Cotrimoxazolo
 - Ecc. ecc.

ALCUNI INTERVENTI INFERMERISTICI IN CORSO DI TERAPIA CON MACROLIDI

- IRRITAZIONE GASTROINTESTINALE:
se questo effetto è leggero incoraggiare il paziente a proseguire la terapia, consigliare l'uso di fermenti lattici o vitamine.
- TROMBOFLEBITI:
ispezionare la zona dell'endovena frequentemente, ogni volta che si cambia la medicazione e quando si cambia sito. Chiedere al paziente se prova dolore. Riferire arrossamenti, calore, dolenzia, o edema nel sito; se la tromboflebite si trova negli arti inferiori la flessione dorsale del piede pu® provocare dolore nella zona del polpaccio.
- EPATITE COLOSTATICA:
Controllare il colore della pelle, nausea, vomito e parametri di funzionalità epatica (GOT, GPT).

AMINOGLICOSIDI

- Battericidi, inibitori della sintesi proteica.
- Sono più tossici di altre classi di antibatterici, tuttavia sono utili nel trattamento di infezioni causate da batteri aerobi gram negativi.
- Non sono assorbiti per via orale, pertanto si somministrano per via parenterale, tranne quando si tratta o previene un'infezione gastrointestinale (uso topico della via orale)

AMINOGLICOSIDI

- **STREPTOMICINA** (farmaco a denominazione generica)
Usi clinici: tubercolosi (farmaco di prima scelta)
- **GENTAMICINA** (generico, *Gentalyr*[®], *Gentomi*[®])
- **TOBRAMICINA** (generico, *Bramicil*[®], *Nebicina*[®], *Tob*[®])
- **NETILMICINA** (*Zetamicin*[®])
- **AMIKACINA** (generico, *Amikan*[®], ecc.)
Usi sistemici: gravi infezioni ospedaliere da gram negativi.
Esistono anche formulazioni per uso topico (colliri, ecc.)
- **NEOMICINA** (*Cicatrene*[®], ecc.), **PARAMOMICINA** (*Humatin*[®], *Kaman*[®])
Usi topici: per infezioni cutanee e mucose (neomicina) o come disinfettante intestinale (paramomicina). La neomicina è in commercio solo in associazione con corticosteroidi e/o altri antifettivi.

PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE DA AMINOGLICOSIDI

- OTOTOSSICITÀ (circa 25%)
Sia vestibolare (equilibrio) che cocleare (udito). Possono verificarsi anche danni irreversibili. I toni alti sono i primi a non essere distinti, è consigliabile effettuare esami audiometrici durante terapia con aminoglicosidi.
- NEFROTOSSICITÀ (8-26%); quasi sempre reversibile. La dose degli aminoglicosidi va ridotta in relazione alla clearance della creatinina
- BLOCCO NEUROMUSCOLARE
In particolare nei pazienti con myasthenia gravis.
- DISFUNZIONI NERVO OTTICO (rare)
- DERMATITE DA CONTATTO
Attenzione nel maneggiare gli aminoglicosidi, in particolare se si è soggetti allergici.
- CONTROINDICATE IN GRAVIDANZA

ALCUNI INTERVENTI INFERMERISTICI IN CORSO DI TERAPIA CON AMINOGLICOSIDI

- OTOTOSSICITÀ: questa reazione avversa si manifesta inizialmente con vertigini, tinnito e progressiva perdita dell'udito. Valutare le difficoltà del paziente a camminare senza sostegno e il livello dell'udito. Bisbigliare intenzionalmente al paziente; notare se egli percepisce che stai dicendo qualcosa. Notare se il paziente domanda spesso "che cosa avete detto?" o comincia a parlare più ad alta voce o aumenta progressivamente il volume di radio o TV.
- NEFROTOSSICITÀ: Monitorare le urine: azotemia, creatinina, cilindri, proteine, sangue.

ALCUNI INTERVENTI INFERMERISTICI IN CORSO DI TERAPIA CON AMINOGLICOSIDI

Attenzione alle interazioni degli aminoglicosidi con altri farmaci, ad esempio:

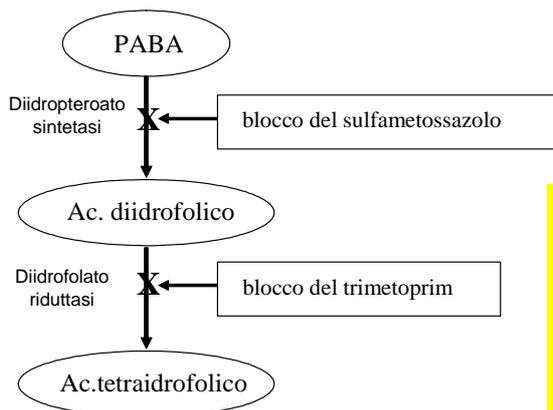
- DIURETICI, VANCOMICINA, CAPREOMICINA, CIDOFOVIR, CICLOSPORINA, TACROLIMUS, CARBOPLATINO: aumento nefrotossicità e/o ototossicità
- MIORILASSANTI: possibile blocco neuromuscolare. Verificare sulla cartella dell'anestesia se durante l'intervento fossero stati somministrati rilassanti la muscolatura scheletrica tipo succinilcolina o pancuronio. L'infermiere deve monitorare la frequenza respiratoria, la profondità delle respirazioni, il movimento toracico e riferire immediatamente una eventuale apnea. Se questi segni sono presenti per oltre 48 ore dopo la somministrazione di miorilassanti continuare il monitoraggio dei principali parametri vitali.

INCOMPATIBILITÀ DEGLI AMINOGLICOSIDI CON:

- EPARINA
Incompatibilità da un punto di vista fisico. Non mescolare insieme.
- AMFOTERICINA B, CARBENICILLINA, PIPERACILLINA, MEZLOCILLINA, AZLOCILLINA, DIVERSE CEFALOSPORINE, COTRIMOSSAZOLO, FENITOINA
Incompatibili. Alcuni di questi possono inattivare gli aminoglicosidi. Non somministrare insieme o nello stesso sito endovenoso.

COTRIMOSSAZOLO: trimetoprim + sulfametossazolo (Bactrim[®], os ev)

- Il meccanismo d'azione di questa associazione di antibatterici è rappresentato dal blocco sequenziale della sintesi batterica di acido folico indispensabile per la sintesi del DNA:



Usi terapeutici principali:
infezioni urinarie,
respiratorie, genitali,
gastrointestinali, biliari,
brucellosi, polmonite da
P. carinii

PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE DA COTRIMOSSAZOLO

- Reazioni più frequenti:
 - Reazioni dermatologiche
 - Nausea, vomito, diarrea
 - Glossiti e stomatiti
 - Cefalea, anoressia
- Reazioni rare:
 - Sindrome di Lyell e sindrome di Stevens-Johnson
 - Reazioni ematologiche (anemia emolitica)
 - Insufficienza renale (in preesistente patologia renale)
 - Colite pseudomembranosa
 - Depressioni. allucinazioni

INTERAZIONI CON IL COTRIMOSSAZOLO

- La concomitante somministrazione del cotrimossazolo con diversi farmaci può aumentare la loro tossicità. Ad esempio:
 - Fenitoina (aumento livelli ematici)
 - Warfarin (spiazzamento dal legame con le proteine)
 - Metotrexate (diminuita eliminazione renale)
 - Rifabutina (aumento livelli ematici)
 - Antidepressivi triciclici (tossicità cardiovascolare)
 - Macrolidi e Ketolidi (tossicità cardiovascolare)
 - Ecc. ecc.

- La somministrazione di acido folinico durante terapia con cotrimossazolo può prevenire gli effetti antifolato del farmaco.

Interventi dell'infermiere: monitoraggio della terapia con SULFAMIDICI

- NAUSEA, VOMITO, ANORESSIA, DIARREA. Effetti che tendono a risolversi.
- REAZIONI CUTANEE. Riferire attacchi di prurito ed interrompere fino all'approvazione del medico.
- FOTOSENSIBILITA'. Al paziente va raccomandato di non esporsi alla luce del sole ed ai raggi ultravioletti. Incoraggiarlo ad indossare indumenti a maniche lunghe, cappello e occhiali se ci si deve esporre alla luce del sole. Scoraggiare l'uso di lampade abbronzanti.
- REAZIONI EMATOLOGICHE. Sono necessari esami routinari del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, conta differenziale). Osservare se il paziente ha mal di gola, febbre, mal di testa, vertigini, depressione mentale, sonnolenza, confusione.

CHINOLONI (FLUOROCHINOLONI)

- Antibatterici ad ampio spettro, particolarmente attivi verso bacilli aerobi G- e cocchi G-. Rispetto ai chinoloni i fluorochinoloni sono anche attivi verso lo *Pseudomonas* e stafilococchi. Inibiscono la sintesi del DNA batterico. Uso generalmente per via orale ma esistono formulazioni per ev.
- ACIDO PIPEMIDICO (*Pipram*®, ecc.), CINOXACINA (*Cinobac*®)
- FLUOROCHINOLONI
 - Norfloxacin (generico, *Utinor*®, ecc.)
 - Ciprofloxacina (generico, *Ciproxin*®, ecc.)
 - Ofloxacina (*Oflocin*®)
 - Levofloxacina (*Levoxacin*®, *Prixar*®, *Tavanic*®)
 - Moxifloxacina (*Actira*®, *Avalox*®, *Octegra*®)
 - Lomefloxacina, Pefloxacina, Rufloxacina, Prulifloxacina

Tabella 46-2. Proprietà farmacocinetiche di fluorochinoloni

Farmaco	Emivita (h)	Biodisponibilità orale (%)	Concentrazioni sieriche massime (µg/mL)	Dose orale (mg)	Via di eliminazione principale
Ciprofloxacina	3-5	70	2,4	500	Renale
Gatifloxacina	8	98	3,4	400	Renale
Gemifloxacina	8	70	1,6	320	Renale e non renale
Levofloxacina	5-7	95	5,7	500	Renale
Lomefloxacina	8	95	2,8	400	Renale
Moxifloxacina	9-10	>85	3,1	400	Non renale
Norfloxacina	3,5-5	80	1,5	400	Renale
Ofloxacina	5-7	95	2,9	400	Renale



B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR
**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**

CHINOLONI - Principali usi clinici

- Infezioni urinarie
- Prostatiti
- Infezioni addominali e gastrointestinali
- Infezioni trasmesse sessualmente (tranne sifilide)
- Infezioni respiratorie
- Infezioni ossee, articolari e tessuti molli

CHINOLONI - Principali reazioni avverse

- Reazioni più frequenti:
 - Nausea, vomito
 - Dolori addominali, anoressia
 - Lieve cefalea
 - Vertigini
 - Insonnia
- Reazioni rare:
 - Allucinazioni, delirio, convulsioni
 - Reazioni allergiche
 - Fotosensibilità
 - Artropatie (motivo per il quale sono controindicati nei bambini ed in gravidanza o allattamento)
- Non somministrare per os insieme ad antiacidi o multivitaminici contenenti alluminio, magnesio, zinco. Non mescolare insieme a furoseme, insulina, eparina nelle somministrazioni e.v.
- La somministrazione contemporanea con FANS o teofillina non è raccomandata per possibili interazioni con rischio convulsioni

Safety Profile of the Fluoroquinolones

Focus on Levofloxacin

Hans H. Liu^{1,2}

- 1 Bryn Mawr Medical Specialists, Bryn Mawr, Pennsylvania, USA
2 Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Contents

Abstract	353
1. Levofloxacin: An Overview	354
2. Levofloxacin Tolerability in the Context of Other Fluoroquinolones	356
2.1 CNS Toxicity	356
2.2 Gastrointestinal Toxicity	357
2.3 Phototoxicity	357
2.4 Cardiovascular Toxicity	357
2.5 Dysglycaemia	360
2.6 Hypersensitivity and Skin Disorders	362
2.7 Hepatic Toxicity	363
2.8 Tendon and Joint Toxicities	363
3. Toxicity Issues in Specific Populations	363
3.1 Use in the Paediatric Population	363
3.2 Use in the Elderly Population	364
3.3 Use in Pregnant Women and Nursing Mothers	364
3.4 Patient Screening and Education	365
4. Conclusions	366

Drug Safety 2010

Table 1. Quinolone classification^[4]

Agent	Notable adverse drug reactions	Implications
First-generation		
Nalidixic acid	Nausea, dizziness	No longer in common use
Cinoxacin		
Second-generation		
Norfloxacin	Tendinitis and tendon rupture	Black-box warning July 2008
Lomefloxacin		
Enoxacin		
Ofloxacin	Tendinitis and tendon rupture	Black-box warning July 2008
Ciprofloxacin	Tendinitis and tendon rupture	Black-box warning July 2008
Third-generation		
Levofloxacin	Tendinitis and tendon rupture	Black-box warning July 2008
Sparfloxacin	Phototoxicity, QTc interval prolongation	Product package insert warnings added 1996
Gatifloxacin	Dysglycaemia	Withdrawn from the market in 2006
Moxifloxacin	QTc interval prolongation	Product package insert warnings added 1999
	Tendinitis and tendon rupture	Black-box warning July 2008
Fourth-generation		
Trovafloxacin	Serious hepatic events	Withdrawn or limited use 1999

Drug Safety 2010

Tendiniti da fluorochinoloni

Reazione	Levo flox.	Cipro flox.	Lome flox.	Moxi flox.	Nor flox.	Oflox.	Peflox.	Ruflox.
TENDINE ACHILLE: ROTTURA	24		1	1			1	
TENDINITE ACHILLEA	69	30	10	7	13	3	16	3

La tendinite da fluorochinoloni è un effetto di classe noto di cui molto si può trovare in letteratura (1-2). Questa reazione avversa è relativamente rara con un eccesso di rischio stimato in 3,2 casi per 1000 pazienti/anno (3). La tabella mostra peraltro come la più grave rottura del tendine sia molto più frequente per la levofloxacina rispetto agli altri fluorochinoloni. Questo segnale è stato già da noi commentato in passato (Bollettino Focus febbraio 2002) (1). Il Ministero della Salute ha mandato una Dear Doctor Letter al riguardo il 15 marzo 2002. Nella nota veniva indicato che le lesioni tendinee e le tendiniti sono eventi rari (1:1.000) e la rottura del tendine molto rara (1:10.000) e che i pazienti anziani e quelli che assumono contemporaneamente steroidi sono più a rischio. Questi effetti possono comparire entro 48 ore dall'inizio del trattamento.

Table III. Reporting rate of torsades de pointes induced by fluoroquinolones (2001 data)^[59,60] [reproduced from Van Bambeke and Tulkens,^[18] with permission from Adis, a Wolters Kluwer business (© Adis Data Information BV 2009). All rights reserved]

Drug	No. of US cases reported to the US FDA	No. of estimated total US prescriptions (millions)	No. of cases/10 million prescriptions (95% CI)
Moxifloxacin	0	1.4	0 (0, 26)
Ciprofloxacin	2	66	0.3 (0.0, 1.1)
Ofloxacina	2	9.5	2.1 (0.3, 7.6)
Levofloxacin	13	24	5.4 (2.9, 9.3) ^a
Gatifloxacin	8	3	27 (12, 53) ^{b,c}

a $p < 0.001$ for levofloxacin vs ciprofloxacin (Fisher's exact test).
b $p < 0.001$ for gatifloxacin vs ciprofloxacin (Fisher's exact test).
c $p = 0.001$ for gatifloxacin vs levofloxacin (Fisher's exact test).

Drug Safety 2010

TETRACICLINE

- Inibiscono la sintesi proteica dei batteri. Hanno uno spettro d'azione molto ampio che include aerobi ed anaerobi G- e G+ oltre a rickettsiae, micoplasmi e clamidie. Sono batteriostatici.
- La loro utilità clinica è molto diminuita negli ultimi decenni per la comparsa di numerosi ceppi resistenti, che si sono diffusi per l'ampio uso delle tetracicline in campo medico e alimentare. Rimangono di prima scelta nelle seguenti infezioni: Brucellosi, Psittacosi. Colera, infezioni da clamidia, da borrelia, da rickettsiae. Vengono anche utilizzate nell'acme grave, nella leptospirosi, e in altre infezioni da germi particolari. Si usano per os o topicamente.
- DOXICICLINA (*Bassado*[®], ecc., os) TIGECICLINA (*Tygaci*[®], parenterale) MINOCICLINA (*Minocin*[®], os) METACICLINA (*Rotilen*[®], os), LIMECICLINA (*Tetralysal*[®], os), TETRACICLINA (*Ambramicina*[®], os)

PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE DA TETRACICLINE

- Reazioni più frequenti:
 - Nausea, vomito
 - Dolori addominali
 - Diarrea
 - Ulcerazioni esofagee
- Reazioni meno frequenti:
 - Fotosensibilità
 - Anafilassi
 - Orticaria
 - Epatotossicità
 - Nefrotossicità
 - Colite pseudomembranosa
 - Vertigini (con la minociclina)
 - Effetto sulla dentizione e sullo sviluppo scheletrico

Per questi ultimi effetti le tetracicline **sono controindicate nei bambini sotto gli 8 anni ed in gravidanza**. infine le tetracicline non vanno somministrate con carbamazepina, antiacidi, bicarbonato di sodio, alcool, anticoagulanti orali, diuretici per la possibilità di interazioni.

ALTRI ANTIBATTERICI

- METRONIDAZOLO (generico, *Deflamor*[®], ev). Diverse preparazioni per uso topico (cute, vagina). Antibatterico ed antiparassitario ad ampio spettro d'azione. Gli usi clinici più frequenti sono: vaginiti da *Trichomonas*, amebiasi intestinali o epatiche, infezioni da anaerobi (in particolare a livello del SNC ed endocarditi).
- CLINDAMICINA (generico, *Dalacin*[®]). Antibatterico con attività verso i G-positivi e molti anaerobi, in particolare il *Bacteroides fragilis*. Le infezioni sostenute da questa specie batterica rappresentano il principale uso clinico della clindamicina, utile anche in altre gravi infezioni come alternativa ad altri antibatterici più sicuri. Il più frequente effetto avverso della clindamicina è rappresentato dalla diarrea (>20%), il più grave, che costituisce un freno al suo impiego, è la colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile* (superinfezione). In soluzione la clindamicina è incompatibile con ceftriaxone, fluconazolo, gentamicina, solfato di magnesio, gluconato di calcio.

ALTRI ANTIBATTERICI

- CLORAMFENICOLO (*Chemicetina*[®], topica, e numerose altre preparazioni oftalmiche ed otologiche, spesso in associazione con corticosteroidi). Antibatterico ad ampio spettro particolarmente tossico (soprattutto a livello ematologico), non più utilizzato come prima scelta in nessuna infezione.
- LINEZOLID (*Zyvox*[®], os e parenterale) Antibatterico oxazolidinico attivo contro G+, inclusi stafilococchi meticillino-resistenti (MSRA) e resistenti alla vancomicina). Non sufficientemente attivo nei confronti di G-. Possibili usi polmoniti ospedaliere, infezioni cute e tessuti molli da G+. Può provocare piastrinopenia generalmente reversibile
- NITROFURANTOINA (*Furedan*[®], *Macrofantin*[®], *Neofuradantin*[®], os) indicazioni terapeutiche: cistite, pielite, pielonefrite, infezioni post-operatorie del tratto genito-urinario, particolarmente dopo indagini strumentali e dopo prostatectomia.

TUBERCOLOSI

- Nota in Cina (3000 a.c.) Egitto (1000 a.c.) Grecia (Galeno e Ippocrate)
- 1882 scoperta di Kock
- 1927 Vaccino BCG
- 1944 Streptomicina
- 1965 Rifampicina
- Oggi: Europa e Nordamerica – massima diffusione nell'800, oggi un ritorno (HIV, farmaci)
- Oggi nel resto del mondo: 8-10 milioni di nuovi malati all'anno, con 3-4 milioni di morti

Fattori di rischio nello sviluppo della tubercolosi in soggetti infetti da *Mycobacterium*

Fattore di rischio	Incremento del rischio
AIDS	170
HIV positivo	113
Altre situazioni di immunodeficienza*	3,6-16
Età (≤ 5 anni; ≥ 60 anni)	2,2-5

*ad esempio: diabete tipo I, insufficienza renale, ecc.

TERAPIA ANTITUBERCOLARE

- La terapia antitubercolare è sempre una terapia di associazione per il problema della RESISTENZA BATTERICA

- MICROORGANISMI SENSIBILI

- Pazienti non HIV positivi
- Pazienti non trattati precedentemente con antitubercolari
- Pazienti non abitanti o provenienti da aree in cui la farmacoresistenza è diffusa

Schema consigliato: Isoniazide + Rifampicina + Pirazinamide per 2 mesi, successivamente per altri 4 mesi Isoniazide + Rifampicina

- MICROORGANISMI RESISTENTI

Schema consigliato: Isoniazide + Rifampicina + Pirazinamide + Etambutolo per 6 mesi; se si dimostra la sensibilità si sospende l'etambutolo e la pirazinamide si fa solo per 2 mesi

- Nei pazienti HIV positivi o con malattia disseminata o meningite la terapia si protrae ad almeno 9 mesi. Nel caso di resistenza multipla (MDR-TB), con resistenza in particolare all'isoniazide, può essere necessario effettuare trattamento di 18-24 mesi.

TUBERCOLOSI

- Farmaci di 1° scelta:
 - ISONIAZIDE (Nicozid®)
 - RIFAMPICINA (Rifadin®)
 - ETAMBUTOLO (Etapiam®, Miambutol®)
 - PIRAZINAMIDE (Piraldina®), STREPTOMICINA (generico)
- Associazioni preformate:
 - Rifinah 300® Rimactazid® (isoniazide+rifampicina)
 - Etanicozid B6®, (isoniazide+etambutolo+piridossina)
 - Rifater®, Rimcure® (isoniazide+pirazinamide+rifampicina)
 - Rimstar® (isoniazide+pirazinamide+rifampicina+etambutolo)
- Farmaci di 2° scelta (da utilizzare quando quelli di 1° scelta hanno fallito, o hanno provocato fenomeni tossici, e quando l'esame colturale ha dimostrato la loro efficacia): kanamicina, amikacina, fluoroquinoloni, etionamide, acido paraminosalicilico, cicloserina, capreomicina, dapsone

Tabella 47-1. Antibatterici utilizzati nella terapia della tubercolosi

Farmaco	Dose giornaliera abituale per adulti ¹
Farmaci di prima scelta (in ordine di preferenza approssimativo)	
Isoniazide	300 mg/die
Rifampicina	600 mg/die
Pirazinamide	25 mg/kg/die
Etambutolo	15-25 mg/kg/die
Streptomicina	15 mg/kg/die
Farmaci di seconda scelta	
Amikacina	15 mg/kg/die
Acido aminosalicilico	8-12 g/die
Capreomicina	15 mg/kg/die
Ciprofloxacina	1500 mg/die, frazionati
Clofazimina	200 mg/die
Cicloserina	500-1000 mg/die, frazionati
Etionamide	500-750 mg/die
Levofloxacina	500 mg/die
Rifabutina	300 mg/die ²
Rifapentina	600 mg una o due volte per settimana

¹In caso di funzionalità renale normale.

²150 mg/die se somministrati contemporaneamente con un inibitore di proteasi.



B.G. KATZUNG
S.B. MASTERS
A.J. TREVOR
**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**
PICCIN

ISONIAZIDE

- Battericida sia nei confronti dei microrganismi localizzati intra- che extracellularmente.
- Oltre che per la terapia della tubercolosi (in associazione con gli altri antitubercolari) viene utilizzato, come singolo agente, nella profilassi (durata profilassi 6-12 mesi).
- La dose usuale per gli adulti è di 300 mg/die, per i bambini 10 mg/Kg/die, in entrambi i casi come singola dose per via orale.
- Reazioni avverse: Epatotossicità (15-20% di pazienti presentano un innalzamento transitorio delle SGOT. L'incidenza di grave epatotossicità è correlata con l'età: da rara in pazienti di età < ai 20 anni a 2,3% in pazienti di età > 50 anni.) neuriti periferiche (2% con dosi normali; 10-20% con alte dosi) eruzioni cutanee (2%) Febbre (1,2%) Neuriti ottiche (in associazione con etambulo) Convulsioni vertigini, Atassia Sindrome di Stevens-Johnson (rara) Artriti
- E' raccomandabile associare all'isoniazide la vitamina B6 che riduce l'incidenza delle neuriti periferiche.

ISONIAZIDE

- Importanti interazioni:
 - Alcool (aumento rischio epatotossicità)
 - Carbamazepina (aumento livelli ematici)
 - Disulfiram (cambiamenti di umore e comportamento)
 - Fenitoina (aumento livelli ematici)
 - Levodopa (aggravamento morbo di Parkinson)

Interventi

- Monitorare la funzionalità epatica (se i risultati dei test di laboratorio sono 3-5 volte superiori alla norma la terapia con isoniazide andrebbe sospesa) ed i segni di tossicità epatica: debolezza, colorito giallastro, perdita di peso, nausea e vomito.
- Monitorare la funzionalità visiva
- Istruire il paziente sull'uso di bevande alcoliche

RIFAMPICINA

- La dose usuale negli adulti è di 600 mg/die, nei bambini di 10-20 mg/kg/die, per via orale.
- Somministrare a stomaco pieno (1 ora prima o due ore dopo il pasto) per ridurre fenomeni irritativi a livello gastrico
- Principali reazioni avverse:
 - Sindromi cutanee (flushing e prurito) (5%)
 - Reazioni ematologiche (trombocitopenia, anemia) (rare)
 - Nausea, vomito
 - Vertigini, cefalea
 - Coliti pseudomembranose
 - Insufficienza renale acuta (non frequente con probabile meccanismo di autoimmunità)
 - Epatotossicità (elevazione transitoria enzimi epatici nel 10-15% pazienti, meno del 1% può sviluppare una grave epatotossicità)

INTERAZIONI DELLA RIFAMPICINA

- La rifampicina è un induttore enzimatico, pertanto incrementa il metabolismo di molti farmaci somministrati contemporaneamente, di seguito vengono riportati alcuni esempi di maggiore rilevanza di tale fenomeno:
- Calcio-antagonisti (↓ effetto terapeutico)
- Warfarin (↓ effetto terapeutico)
- Corticosteroidi (↓ effetto terapeutico)
- Contraccettivi orali (↓ effetto terapeutico)
- Chinidina (↓ effetto terapeutico)
- Itraconazolo (↓ effetto terapeutico)
- Teofillina (↓ effetto terapeutico)
- Ciclosporina (↓ livelli ematici)

ALCUNI INTERVENTI INFERMIERISTICI DURANTE TERAPIA CON RIFAMPICINA

- Se somministrata per infusione la soluzione contenente rifampicina va preparata immediatamente prima dell'infusione e questa deve essere completata entro 4 ore. Ricordarsi che la concentrazione massima di rifampicina in destrosio al 5% è di 1 mg/ml. Proteggere la soluzione dalla luce
- Monitorare funzionalità epatica e renale
- Monitorare la crasi ematica
- Osservare segni di effetti gastrointestinali
- Avvertire il paziente che potrebbe osservare un cambiamento nel colorito delle urine (colore giallo-arancio) o nelle secrezioni (sudore, lacrime) di nessuna importanza clinica
- Istruire il paziente sulla necessità di non assumere alcool (vedi isoniazide)
- Avvisare il paziente di non assumere altri farmaci senza indicazione medica (problema delle interazioni)

ETAMBUTOLO

- La dose usuale è di 15 mg/kg/die come singola dose per via orale, in alternativa può essere somministrata tre volte alla settimana (25-30 mg/kg/dose) o due volte alla settimana (50 mg/kg/dose).
- Aggiustamenti del dosaggio e dell'intervallo di somministrazione sono necessari in pazienti con danno renale
- Non è consigliato l'uso nei bambini troppo piccoli per sottoporsi a test visivi
- Principali reazioni avverse:
 - Vertigini, cefalea, disorientamento
 - Nausea, vomito, dolori addominali
 - Reazioni cutanee (rare)
 - Neurite ottica (disturbi dalla visione): 1% con dosi di 15 mg/kg/die, l'incidenza aumenta notevolmente con dosaggi più elevati

PIRAZINAMIDE

- La dose consigliata è di 15-30 mg/kg/die fino ad un massimo di 2 g al giorno.
- La più importante reazione avversa da pirazinamide è l'epatotossicità, la cui incidenza aumenta con l'aumentare del dosaggio. Evitare l'uso di alcool.
- Altre reazioni frequenti sono la nausea, vomito, anoressia. Può inoltre provocare crisi di gotta.

PATOLOGIE e PAZIENTI PER CUI E' INDICATA UNA CHEMIOPROFILASSI

- Endocarditi batteriche
- Febbre reumatica
- Interventi chirurgici
- Malaria
- Meningite meningococcica
- Pielonefrite cronica
- Tubercolosi (soggetti esposti, immunodepressi, ecc.)
- Pazienti immunocompromessi
- Prevenzione superinfezioni in pazienti ad alto rischio

Tabella 51-8. Consigli per la profilassi antimicrobica non chirurgica

Infezione da prevenire	Indicazione(i)	Farmaco(i) di elezione	Efficacia
Antrace	Sospetta esposizione	Ciprofloxacina o doxiciclina	Possibile
Colera	Stretto contatto con casi accertati	Tetraciclina	Possibile
Difterite	Contatti non immunizzati	Penicillina oppure eritromicina	Possibile
Endocardite	Procedure dentali, orali o delle alte vie respiratorie ¹ in pazienti a rischio ²	Amoxicillina oppure clindamicina	Possibile
<i>Herpes simplex</i> genitale	Infezioni ricorrenti (≥ 4 episodi all'anno)	Aciclovir	Eccellente
<i>Herpes simplex</i> di tipo 2 perinatale	Madri affette da HSV primario o HSV genitale ricorrente e frequente	Aciclovir	Possibile
Infezione da streptococco di gruppo B (GBS)	Madri con colonizzazione cervicale o vaginale da GBS e loro neonati, con una o più delle seguenti caratteristiche: (a) inizio del parto o rottura delle membrane prima di 37 settimane, (b) prolungata rottura delle membrane (>12 ore), (c) febbre materna durante il parto, (d) storia di batteriuria da GBS durante la gravidanza, (e) madri che hanno dato alla luce bambini che hanno avuto precoce insorgenza di malattia da GBS o con storia di batteriuria streptococcica in gravidanza	Ampicillina oppure penicillina	Eccellente
<i>Haemophilus influenzae</i> di tipo B	Stretto contatto con casi accertati da parte di bambini non completamente immunizzati (< 48 mesi di età)	Rifampicina	Eccellente
HIV	Operatori sanitari esposti a puntura di siringa contaminata con sangue infetto	Tenofovir/emtricitabina ± lopinavir/ritonavir	Buona
	Donne gravide affette da HIV che sono a ≥ di 14 settimane di gestazione	HAART ³	Eccellente
	Neonati di donne infette da HIV per le prime 6 settimane di vita, incominciando 8-12 ore dopo la nascita	HAART ³	Eccellente

Tabella 51-8. Consigli per la profilassi antimicrobica non chirurgica

Infezione da prevenire	Indicazione(i)	Farmaco(i) di elezione	Efficacia
Influenza A e B (H1N1, N.d.T.)	Pazienti geriatrici non vaccinati, pazienti immunodepressi ed operatori sanitari durante epidemie	Oseltamivir	Buona
Malaria	Turisti in aree endemiche con malattia sensibile alla cloroquina	Cloroquina	Eccellente
	Turisti in aree endemiche con malattia resistente alla cloroquina	Meflochina, doxiciclina o atovaquone/proguanil	Eccellente
Meningococco	Stretto contatto con casi accertati	Rifampicina, ciprofloxacina o ceftriaxone	Eccellente
Complesso del <i>Mycobacterium avium</i>	Pazienti infetti da HIV con conta dei CD4 <75/ μ L	Azitromicina, claritromicina o rifabutina	Eccellente
Otite media	Infezione ricorrente	Amoxicillina	Buona
Pertosse	Stretto contatto con casi accertati	Eritromicina	Eccellente
Peste	Stretto contatto con casi accertati	Tetracicline	Possibile
Pneumococcemia	Bambini affetti da anemia falciforme o splenectomizzati	Penicillina	Eccellente
Polmonite da <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pazienti ad alto rischio (ad es. AIDS, leucemia, trapianti)	Trimetoprim-sulfametoxazolo, dapsone o atovaquone	Eccellente
Febbre reumatica	Storia clinica di febbre reumatica o patologie cardiache di tipo reumatico	Benzatina penicillina	Eccellente

Segue

Tabella 51-8. Consigli per la profilassi antimicrobica non chirurgica (continua)

Infezione da prevenire	Indicazione(i)	Farmaco(i) di elezione	Efficacia
Toxoplasmosi	Pazienti affetti da HIV con anticorpi tipo IgG per <i>Toxoplasma</i> e conta di CD4 <100/ μ L	Trimetoprim-sulfametoxazolo	Buona
Tubercolosi	Individui con test cutaneo alla tubercolina positivo e con almeno una delle seguenti caratteristiche: (a) infezione da HIV, (b) stretto contatto con casi diagnosticati di recente, (c) recente conversione dei test alla tubercolina, (d) condizioni mediche che aumentano il rischio di sviluppare tubercolosi, (e) età < 35 anni	Isoniazide, rifampicina o pirazinamide	Eccellente
Infezioni delle vie urinarie (UTI)	Infezioni ricorrenti	Trimetoprim-sulfametoxazolo	Eccellente

¹ Si consiglia la profilassi nei seguenti casi: procedure dentali che coinvolgono la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti o la perforazione della mucosa orale, procedure invasive delle vie respiratorie che comportano incisione o biopsia della mucosa respiratoria come tonsillectomia ed adenomectomia.

² La profilassi dovrebbe essere attuata in presenza dei seguenti fattori di rischio: protesi valvolari cardiache, pregresse endocarditi batteriche, malformazioni cardiache congenite, pazienti trapiantati che sviluppano valvulopatie cardiache.

³ Terapia antiretrovirale altamente attiva. Per linee guida aggiornate, si veda <http://www.hivatis.org/>



B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR

**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**

PICCIN

Profilassi chirurgica

Che cosa è: la somministrazione di un antibiotico prima dell'incisione chirurgica al fine di impedire che la contaminazione batterica, non evitabile, determini un'infezione postoperatoria del sito chirurgico (SSI) o aderisca al materiale protesico.

Che cosa non è: la somministrazione di un antibiotico nella chirurgia contaminata o sporca, oppure nel corso di interventi la cui classe è variata in seguito a sopravvenute difficoltà tecniche, eccessiva durata dell'intervento o altri imprevisti intraoperatori. In questi casi la somministrazione di antibiotici è da considerarsi terapeutica e non profilattica; segue pertanto modalità diverse.

Domande pratiche

1. Quali sono i fattori di rischio per le infezioni del sito chirurgico e come condizionano la scelta di adottare una profilassi antibiotica?
2. Quali sono i benefici e i rischi della profilassi antibiotica perioperatoria?
3. Per quali interventi esistono prove che la profilassi antibiotica riduce il rischio di infezione del sito chirurgico?
4. Quale tipo di antibiotico è raccomandabile per la profilassi perioperatoria e in particolare quali sono le modalità e i tempi della sua somministrazione?

Domanda 1

Quali sono i fattori di rischio per le infezioni del sito chirurgico e come condizionano la scelta di adottare una profilassi antibiotica?

Tabella 3. Fattori di rischio di SSI (infezione del sito chirurgico) 

<i>Generati</i>	<i>Correlati all'intervento</i>
Età (neonati e pz geriatrici)	Durata del lavaggio chirurgico
Stato nutrizionale (malnutrizione)	Antisepsi e preparazione cutanea
Malattie metaboliche (diabete mellito, obesità, insufficienza d'organo)	Ventilazione della sala operatoria e sterilizzazione dello strumentario
Disordini della coagulazione	Durata dell'intervento
Malattie neoplastiche gravi	Materiali estranei nel sito chirurgico
Stato di shock o gravi perdite di sangue	Drenaggi
Coesistenti infezioni in sedi distanti	Tecnica chirurgica
Durata degenza pre operatoria	Traumatismo tissutale
Terapia steroidea e/o immunosoppressori (Ciclosporina, Azatioprina) e citostatici	Raccolte e spazi morti non oblitterati
Pazienti immunocompromessi (pz con AIDS, sottoposti a trapianto o a splenectomia)	Apertura incontrollata delle mucose respiratorie/digestive
Concomitanti ustioni estese	Scarsa emostasi
Terapia radiante	
Tabagismo (per interventi sul polmone)	

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

Domanda 1

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

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

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

Domanda 1

Tabella 4. Classificazione dell'American Society of Anesthesiologists

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

INFECTION RISK INDEX (National Nosocomial Infection Surveillance)

Fattori considerati	Somma di:
Intervento contaminato o sporco	1 punto
Punteggio ASA superiore a 2	1 punto
Intervento con durata superiore al 75° percentile della distribuzione della durata di intervento in quella specifica categoria	1 punto

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

Domanda 1

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

Classe di intervento	Indice di rischio			
	0	1	2	3
pulito	1,0%	2,3%	5,4%	-
pulito-contaminato	2,1%	4,0%	9,5%	-
contaminato	-	3,4%	6,8%	13,2%
sporco	-	3,1%	8,1%	12,8%

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

Domanda 2

Quali sono i **benefici e i rischi** della profilassi antibiotica perioperatoria?

La decisione finale riguardante i benefici e i rischi della profilassi antibiotica per ogni singolo paziente dipenderà da:

- il suo rischio di infezione del sito chirurgico, che terrà conto dei rischi legati all'intervento e dei rischi legati al paziente;
- la potenziale gravità dell'eventuale infezione del sito chirurgico;
- l'efficacia della profilassi per quel determinato intervento;
- le conseguenze della profilassi per quel determinato paziente (per esempio un aumentato rischio di colite o diarrea associata a *Clostridium difficile*).

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

Domanda 4

Quale tipo di antibiotico è raccomandabile per la profilassi perioperatoria e in particolare quali sono le modalità e i tempi della sua somministrazione?

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

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

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.
Ministero Salute-ISS. SNLG 17(www.snlg-iss.it)

Tabella 51-7. Consigli per la profilassi antimicrobica chirurgica

Tipo di intervento chirurgico	Agenti patogeni comuni	Farmaco di elezione
Cardiaco (con sternotomia mediana)	Stafilococchi, enterobacilli gram-negativi	Cefazolina
Non cardiaco, toracico	Stafilococchi, streptococchi, enterobacilli gram-negativi	Cefazolina
Vascolare (addominale e arti inferiori)	Stafilococchi, enterobacilli gram-negativi	Cefazolina
Neurochirurgico (craniotomia)	Stafilococchi	Cefazolina
Ortopedico (con aggiunta di protesi)	Stafilococchi	Cefazolina
Testa e collo (con sbocco nell'orofaringe)	<i>S. aureus</i> , flora del cavo orale	Cefazolina
Gastroduodenale (pazienti ad alto rischio ¹)	<i>S. aureus</i> , flora del cavo orale, enterobacilli gram-negativi	Cefazolina
Tratto biliare (pazienti ad alto rischio ²)	<i>S. aureus</i> , enterococchi, enterobacilli gram-negativi	Cefazolina
Coloretale (chirurgia d'elezione)	Enterobacilli gram-negativi, anaerobi	Eritromicina <i>per os</i> più neomicina ³
Coloretale (chirurgia di emergenza o ostruzione)	Enterobacilli gram-negativi, anaerobi	Cefoxitina, cefotetan o cefazolina + metronidazolo
Appendicectomia	Enterobacilli gram-negativi, anaerobi	Cefoxitina, ceftizoxima o cefazolina + metronidazolo
Isterectomia	Enterobacilli gram-negativi, anaerobi, enterococchi, streptococchi di gruppo B	Cefazolina
Parto cesareo	Enterobacilli gram-negativi, anaerobi, enterococchi, streptococchi di gruppo B	Cefazolina ⁴

¹ Interventi di chirurgia gastrica per cancro, ulcera, sanguinamento, ostruzione; obesità patologica; soppressione della secrezione acida gastrica.
² Età > 60 anni, colecistite acuta, precedente chirurgia del tratto biliare, litiasi del dotto comune, ittero o diabete mellito.
³ Insieme alla preparazione meccanica dell'intestino.
⁴ Somministrata subito dopo la chiusura del cordone ombelicale.

Raccomadazioni

I/A

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

Non esistono prove a supporto di una maggiore efficacia della profilassi prolungata; nella maggioranza dei casi è sufficiente la somministrazione di un'unica dose di antibiotico (quella, appunto, somministrata entro 30-60 minuti dall'incisione della cute).

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

✓

L'estensione della profilassi alle prime 24 ore del postoperatorio può essere giustificata in situazioni cliniche definite quando l'indice di rischio di infezioni postoperatorie è alto.

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

Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.

Chemioprofilassi antimicrobica in chirurgia

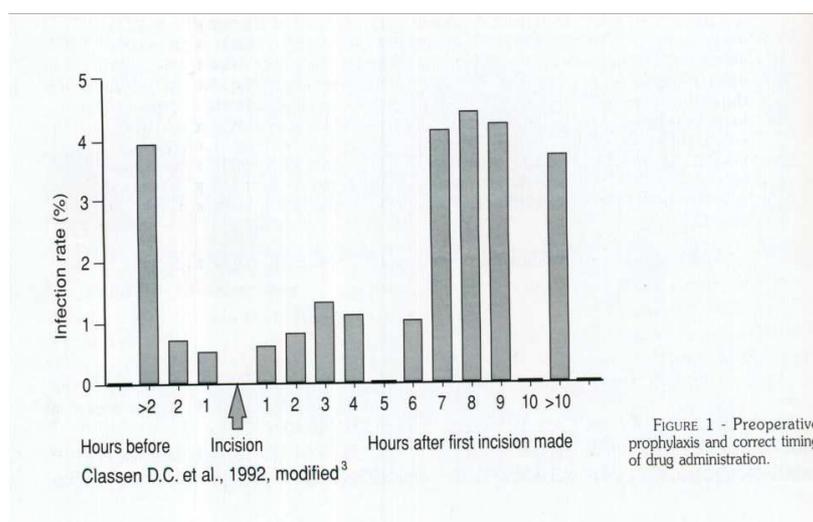


FIGURE 1 - Preoperative prophylaxis and correct timing of drug administration.

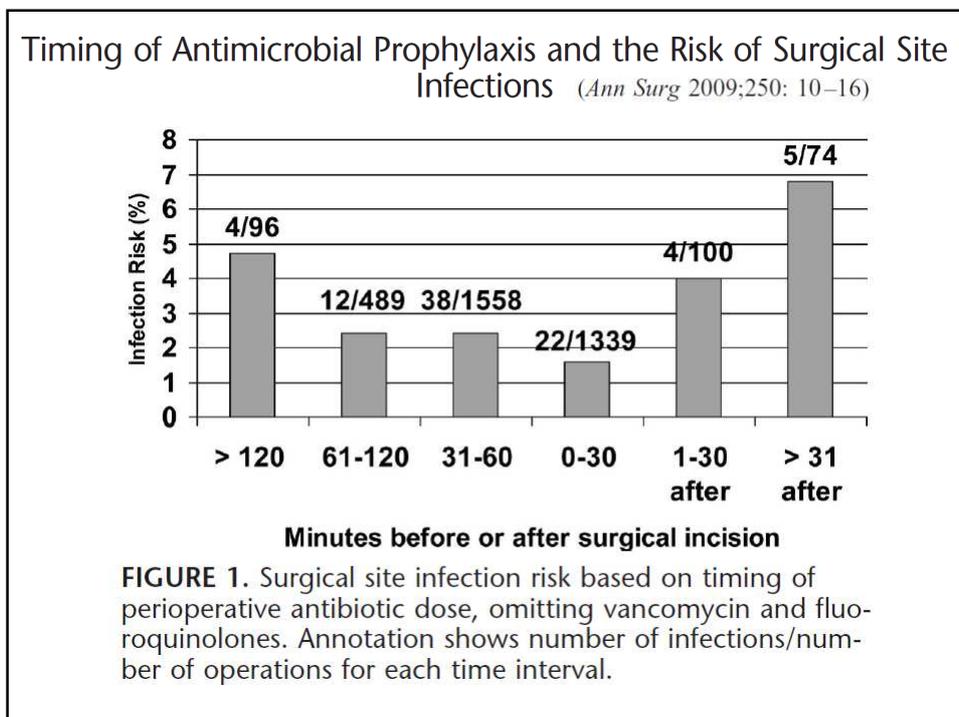
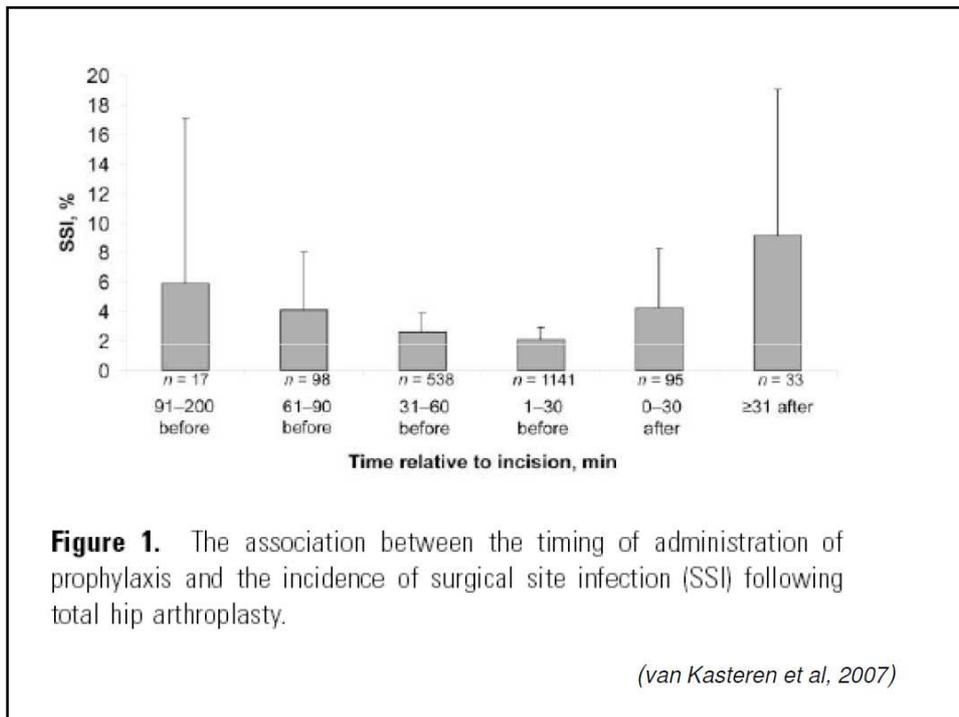


Tabella 48-2. Proprietà farmacologiche di quattro farmaci azolici sistemici

	Solubilità in acqua	Assorbimento	Rapporto tra concentrazioni LCR:Siero	t _{1/2} (ore)	Eliminazione	Preparazioni
Ketoconazolo	Bassa	Variabile	< 0,1	7-10	Epatica	Orale
Itraconazolo	Bassa	Variabile	< 0,01	24-42	Epatica	Orale, IV
Fluconazolo	Elevata	Elevato	> 0,7	22-31	Renale	Orale, IV
Voriconazolo	Elevata	Elevato	...	6	Epatica	Orale, IV
Posaconazolo	Bassa	Elevato	...	25	Epatica	Orale

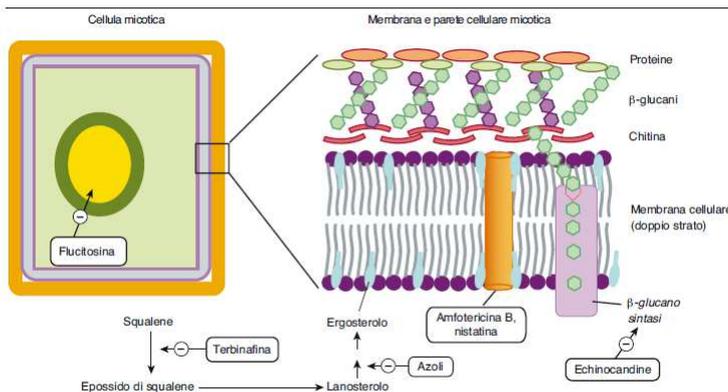


Figura 48-1. Principali bersagli dei farmaci antimicotici. Ad eccezione della flucitosina (e probabilmente della griseofulvina, non indicata), tutti gli antimicotici attualmente disponibili hanno come bersaglio la membrana o la parete cellulare micotica.

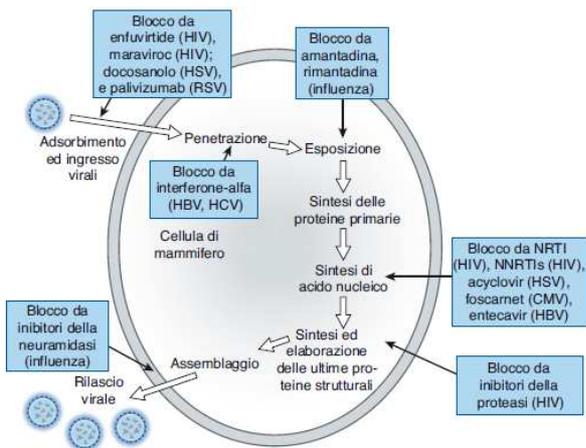


Figura 49-1. I principali siti d'azione dei farmaci antivirali. Nota: si ritiene che gli interferoni alfa abbiano siti d'azione multipli. (Modificata e riprodotta, previo consenso, da Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB: *Pharmacology: Examination & Board Review*, 6th ed. McGraw-Hill, 2002). (Non è riportato, ma è individuabile, il sito d'azione dei recentissimi inibitori dell'integrasi, enzima che integra il DNA dell'HIV nel genoma della cellula ospite – si veda il testo e fig. 49-4, N.d.T.).

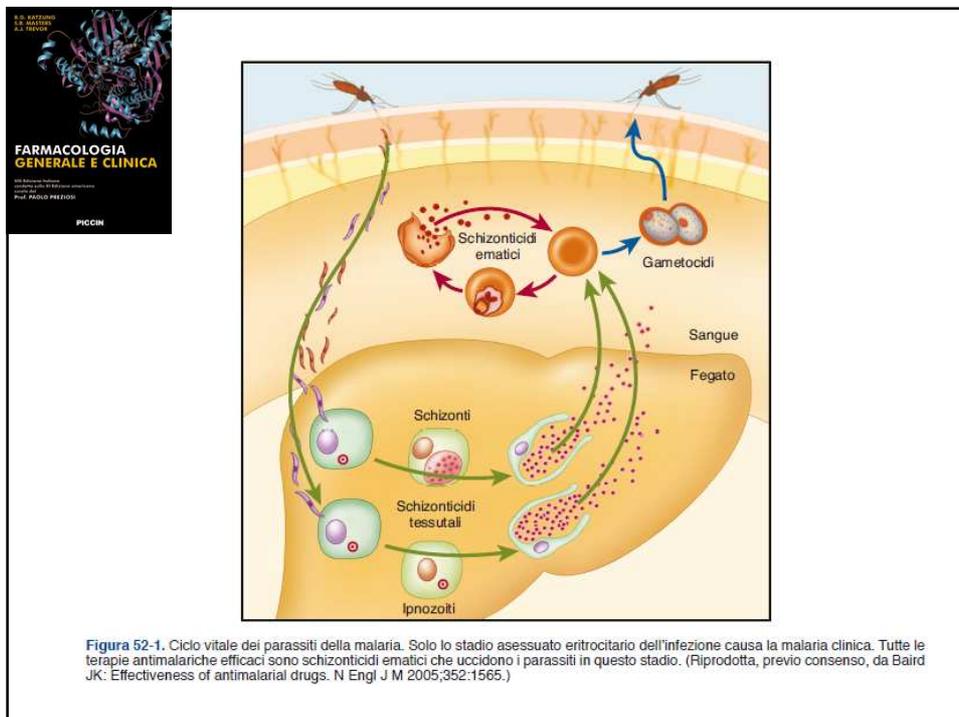
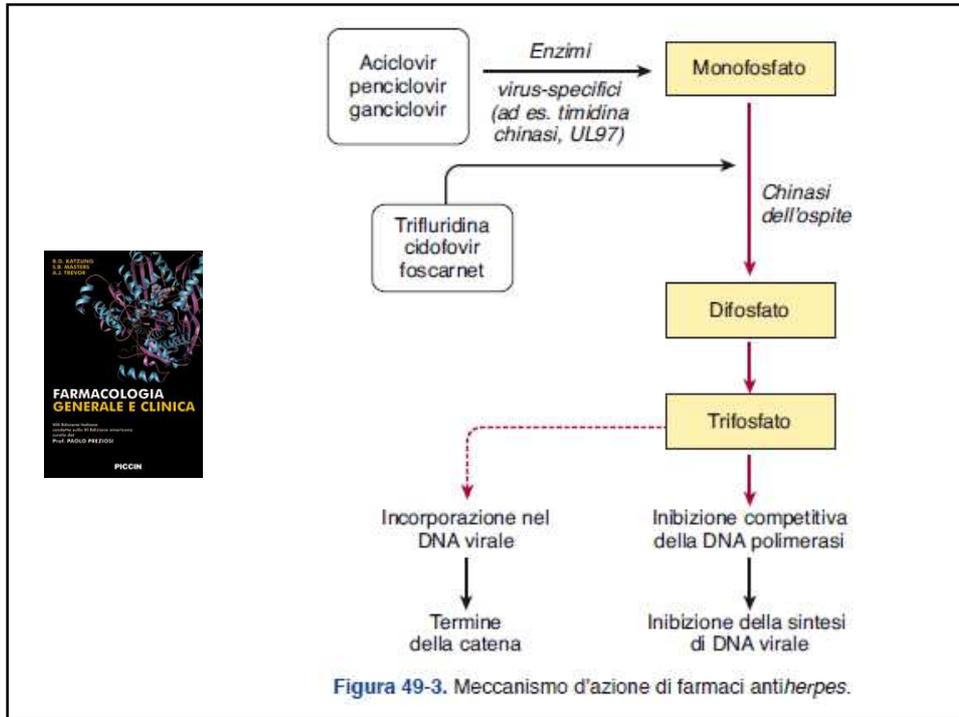


Tabella 52-1. Principali farmaci antimalarici		
Farmaco	Classe	Uso
Clorochina	4-Amminochinolina	Trattamento e chemioprolassi delle infezioni da parassiti sensibili
Amodiachina ¹	4-Amminochinolina	Trattamento delle infezioni da alcuni ceppi di <i>P. falciparum</i> cloroquina-resistenti e in associazione fissa con artesunato
Piperachina ¹	Bischinolina	Trattamento delle infezioni da <i>P. falciparum</i> in associazione fissa con diidroartemisinina
Chinina	Chinolin metanolo	Terapia orale ed endovenosa ¹ delle infezioni da <i>P. falciparum</i>
Chinidina ²	Chinolin metanolo	Terapia endovenosa delle infezioni gravi da <i>P. falciparum</i>
Meflochina	Chinolin metanolo	Chemioprolassi e trattamento delle infezioni da <i>P. falciparum</i>
Primachina	8-Amminochinolina	Cura radicale e profilassi terminale delle infezioni da <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> ; chemioprolassi alternativa per tutte le specie
Sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar) ³	Associazione di antagonisti dei folati	Trattamento delle infezioni da alcuni ceppi di <i>P. falciparum</i> cloroquina-resistenti, compresa l'associazione con artesunato; profilassi intermittente in aree endemiche
Doxiciclina	Tetraciclina	Trattamento (con chinina) delle infezioni da <i>P. falciparum</i> ; chemioprolassi
Alofantrina ¹	Fenantrene metanolo	Trattamento delle infezioni da <i>P. falciparum</i>
Lumefantrina ¹	Alcool amilico	Trattamento della malaria da <i>P. falciparum</i> in associazione fissa con artemetere (Coartem, USA)
Artemisinine (artesunato, artemetere ¹ , diidroartemisinina ¹)	Endoperossidi sesquiterpenici lattonici	Trattamento delle infezioni da <i>P. falciparum</i> ; trattamento orale di associazione nella malattia non complicata; artesunato per IV nella malattia grave
Atovaquone-proguanil (Malarone) ²	Associazione di chinone con antagonista dei folati	Trattamento e chemioprolassi delle infezioni da <i>P. falciparum</i>

¹ Non disponibile negli USA (ed in Italia, N.d.T.)
² Non disponibile in Italia per uso endovenoso.
³ In Italia sulfametoperazina + pirimetamina (Metakelfin).

Tabella 50-2. Termini comunemente impiegati ad indicare l'effetto letale per microrganismi di agenti chimici o fisici	
Antisepsi	Applicazione su un tessuto vivente di una sostanza con il proposito di prevenire infezioni
Decontaminazione	Distruzione o marcata riduzione in numero o attività di microrganismi
Disinfezione	Trattamento fisico o chimico che distrugge la maggior parte dei microbi allo stato vegetativo e virus, ma non spore, presenti in o su superfici inanimate
Sanitizzazione	Riduzione della carica microbica su superfici inanimate ad un livello considerato accettabile per la salute pubblica
Sterilizzazione	Procedimento inteso ad uccidere o rimuovere tutti i tipi di microrganismi, inclusi spore ed usualmente virus con accettabile bassa possibilità di sopravvivenza
Pastorizzazione	Procedimento che elimina microrganismi non sporigeni mediante acqua calda o vapore a 65-100°C

Tabella 50-1. Attività dei disinfettanti									
	Batteri				Virus		Altri		
	Gram-positivi	Gram-negativi	Acido-resistenti	Spore	Lipofili	Idrofili	Funghi	Cisti amebiche	Prioni
Alcoli (isopropanolo, etanolo)	AS	AS	S	R	S	V	-	-	R
Aldeidi (glutaraldeide, formaldeide)	AS	AS	MS	S(lento)	S	MS	S	-	R
Clorexidina gluconato	AS	MS	R	R	V	R	-	-	R
Ipcloclorito di sodio, biossido di cloro	AS	AS	MS	S (pH 7,6)	S	S (ad alta conc.)	MS	S	MS (ad alta conc.)
Esaclorofene	S (lento)	R	R	R	R	R	R	R	R
Povidone, iodio	AS	AS	S	S (ad alta conc.)	S	R	S	S	R
Fenoli, composti di ammonio quaternario	AS	AS	MS	R	S	R	-	-	R
Potenti ossidanti, cresoli	AS	MS a R	R	R	S	R	R	R	R

AS: altamente sensibile; S: sensibile; MS: moderatamente sensibile; R: resistente; V: variabile; -: non determinato