

"Advances in Cardiac Arrhythmias and Great Innovations in Cardiology"

La gestione della terapia antibiotica: il
consiglio dell'esperto

Sabrina Audagnotto

Clinica Malattie Infettive

Ospedale Amedeo di Savoia



Antimicrobial stewardship has been defined as “the optimal selection, dosage, and duration of antimicrobial treatment that results in the best clinical outcome for the treatment or prevention of infection, with minimal toxicity to the patient and minimal impact on subsequent resistance...”

«La Febbre settica all'inizio è difficile da riconoscere ma facile da trattare. Se non trattata, diventa facile da riconoscere, ma difficile da trattare.»

«Il *Principe*» libro III 1498 N. Macchiavelli

Prima domanda ...
è sempre necessaria la
terapia antibiotica?

Quali sono i segni di infezione
batterica o fungina?

Quali fattori dobbiamo considerare
quando iniziamo una terapia antibiotica?



La terapia antibiotica è sempre necessaria?

Quali strumenti abbiamo per capire se la febbre è segno di infezione?

Emocromo

PCR
(VES)

Procalcitonina

Septifast o altri test rapidi biologia molecolare.

Emocolture ed altri esami colturali

Beta D glucano e Galattomannano

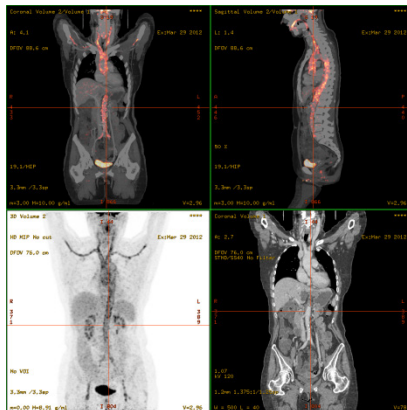
Esami di laboratorio, quali e come interpretarli?

Esame obiettivo



Esami strumentali

- Radiografia
- Ecografia
- TC/RMN
- Ecocardio TT e TE
- PET



In caso di infezione c'è sempre la febbre?



Anziano, immunodepressione, antipiretici, steroidi,...



TERAPIA ANTIBIOTICA DELLE INFEZIONI



EMPIRICA



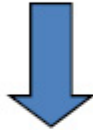
MIRATA



RAGIONATA



Studi epidemiologici

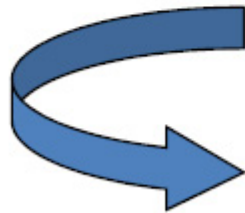


Probabile attuale eziologia.
Prevalenza locale della antibiotico
resistenza

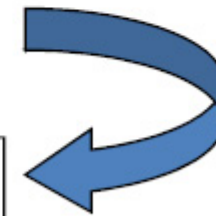


Considerazioni cliniche
(condizioni generali, patologie
associate, gravità dell'infezione,
età, fattori di rischio, ...)

Caratteristiche
farmacologiche



TERAPIA EMPIRICA



TERAPIA RAGIONATA

Anche nella terapia antibiotica è utile mantenere la logica dei “farmaci essenziali”: ciascun medico si seleziona nel tempo un proprio prontuario di una decina di molecole, di cui conosce “tutto”, e continua ad usarle fino a quando non trova altre molecole che abbiano dimostrato, in studi controllati, di essere più efficaci, meno tossiche e con un miglior rapporto costo-beneficio.

Termine preferito perché in attesa di un isolamento e in genere...di un antibiogramma, migliora la qualità della scelta e quindi della cura

Paziente

Caratteristiche



Co-morbidità



Fattori di rischio

Provenienza geografica



Epidemiologia
locale

allergie



costi

Sito di infezione e
sospetto diagnostico

Interazioni
farmacologiche

Fattori da considerare per la terapia antibiotica

- **Selezione dei pazienti**
- **Luogo di cura**
- **Timing (tempestività)**
- **Via di somministrazione**
- **Scelta dell'antibiotico**
- **Monoterapia o terapia d'associazione**
- **Presenza di malattie concomitanti**
- **Terapie concomitanti**
- **Dosaggio**
- **Numero di somministrazioni**
- **Durata**
- **Costo**

Infezione comunitaria o nosocomiale?

Per definizione parliamo di infezione nosocomiale quando insorge almeno dopo 48 ore dall'ingresso in Ospedale del paziente

Cosa cambia nella pratica?

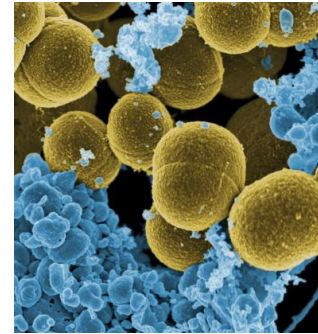
Scelta degli antibiotici (sulla base dei microorganismi responsabili) e durata della terapia.

Da considerare nella scelta della terapia antibiotica

Pregressa infezione da MRSA o
soggetto colonizzato
Recente trattamento antibiotico
Recente ricovero
Recente soggiorno in lungo
degenza



MRSA



Stafilococchi con
sensibilità
intermedia alla
vancomicina



**Pseudomonas
aeruginosa**



Molto frequente (fino al 20%) in Paesi
a clima caldo, esposizione ad acqua o
ambiente umido,); raro in altri setting.
A volte difficile capire se sia la causa e
se quindi debba essere trattato anche
quando si isola!!!

**Bacilli gram- resistenti
(ESBL)**

Strategie di trattamento antibiotico nelle infezioni nosocomiali

- **Escalation Therapy:** copertura iniziale a spettro ristretto; aggiunta di altri atb in caso di mancato miglioramento delle condizioni del pz.
 - **De-escalation Therapy:** copertura iniziale ad ampio spettro per passare ad una terapia mirata al ricevimento dei risultati colturali (se disponibili)
-



RUOLO DEL MICROBIOLOGO

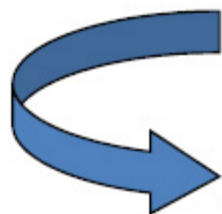
**CONFERMA DIAGNOSI
CLINICA**

**ORIENTAMENTO
TERAPEUTICO**

ISOLAMENTO PATOGENI



ANTIBIOGRAMMA



TERAPIA MIRATA



TERAPIA MIRATA

SEDE DELL'INFEZIONE



PRELIEVO DEL MATERIALE PATOLOGICO



INVIO AL LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA



**ISOLAMENTO, IDENTIFICAZIONE E DETERMINAZIONE
DELLA SENSIBILITA' "IN VITRO"**



SCELTA DELL'ANTIBIOTICO DA SOMMINISTRARE

Antibiogramma

La valutazione della sensibilità in vitro che ha un antibiotico nei confronti di un germe patogeno.

Nella pratica clinica questo tipo di test, essenziale per una corretta terapia, permette di vedere quali siano i farmaci più efficaci nei confronti di un certo microrganismo patogeno e fornisce, inoltre, una stima della dose terapeutica più opportuna per la cura della malattia infettiva.

ANTIBIOTICO

CONCENTRAZIONE NELLA SEDE DI
INFEZIONE

$> \text{MIC}$

$= \text{MIC}$

$< \text{MIC}$

ERADICAZIONE

RISULTATO
INCERTO

INSUCCESSO
CLINICO

FORMULA CHEMIOTERAPICA

criterio di previsione dell'efficacia clinica di un antibiotico in base al rapporto tra concentrazioni nel sito di infezione e MIC

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

I valori standard di sensibilità variano per ciascun microrganismo e sono basati sulla concentrazione plasmatica di farmaco che può essere raggiunta senza la comparsa di effetti tossici. Questi consentono di classificare il microrganismo in:

- **"sensibile"**, quando l'antibiotico risulta efficace ai dosaggi comunemente raccomandati,
- **"intermedio"**, quando la crescita batterica è inibita solo al dosaggio massimo raccomandato,
- **"resistente"**, quando l'antibiotico dovrebbe essere utilizzato a dosaggi che risulterebbero tossici nell'organismo.

Terapia mirata è la soluzione ai problemi dell'infettivologo/internista?

Perché abbiamo bisogno dei tasselli?

Antibiogramma

Sito di infezione

Quadro clinico e laboratoristico del paziente

.....

http://srvgalileoprod:9080/webmed/tmp/tmp_-412100992827397632.pdf - Windows Internet Explorer

http://srvgalileoprod:9080/webmed/tmp/tmp_-412100992827397632.pdf

Modifica Vai a Preferiti ?

Preferiti oculista web adriana bonora Home Page del Centro di Me... U-GOV UpToDate INPS - INVALIDITA'

http://srvgalileoprod:9080/... http://srvgalileoprod:9080/...

Ceppo 1 Klebsiella pneumoniae

Ceppo produttore di carbapenemasi; la terapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace.

Ceppo Klebsiella pneumoniae

MIC Breakpoint
EUCAST

Antibiotici	MIC	S/I/R	S<=	R>	Note
Amikacina	≥64	R	8	16	
Amoxicillina/A.CLAV.	≥32	R	8	8	
Cefepime	8	R	1	4	
Cefotaxime	8	R	1	2	
Ceftazidime	≥64	R	1	4	
Ciprofloxacina	≥4	R	0.5	1	
Colistina	≤0,5	S	2	2	
Fosfomicina	≤16	S	32	32	
Gentamicina	4	I	2	4	
Imipenem	≥16	R	2	8	
Meropenem	≥16	R	2	8	<i>Ceppo produttore di carbapenemasi di tipo KPC</i>
Piperacillina/tazobact	≥128	R	8	16	
Tigeciclina	≥8	R	1	2	
Trimetoprim/Sulfam.	≥320	R			
ESBL	Neg	-			

Sistema Interpretativo EUCAST
 IC In Corso S Ceppo Sensibile R Ceppo Resistente I Ceppo Intermedio
 S*/R* Categoria interpretativa presuntiva non supportata da Evidenze Cliniche
 SYN-R = Non è possibile sinergia con antibiotici Beta Lattamici SYN-S = E' possibile sinergia con antibiotici Beta Lattamici
 MIC = Minima Concentrazione Inibente in mcg/ml ESBL = Ceppo produttore di Beta-Lattamasi a Spettro Allargato

Fatto Area sconosciuta

Tratteremmo sempre questo isolato?



Da dove proviene???

**Urocoltura, catetere urinario?
Tamponne ferita chirurgica
Espettorato/BAL
Materiale drenato
Emocoltura
Infezione CVC**



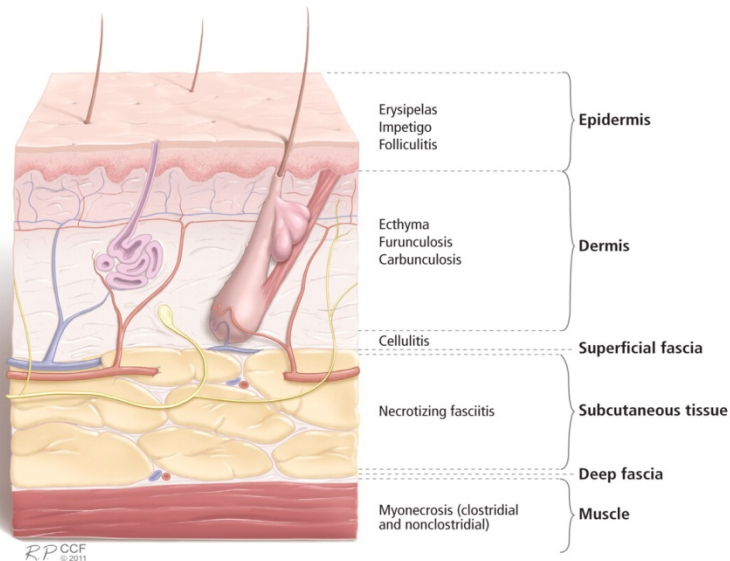
**IMPORTANZA DELLA MODALITA' DI
RACCOLTA (SOPRATTUTTO X
EMOCOLTURE) E INTERPRETAZIONE**





FASCITI NECROTIZZANTI

Infezioni profonde a rapida progressione, che interessano primariamente muscoli e fasce, con coinvolgimento cutaneo variabile, ma normalmente di entità inferiore rispetto a quello dei piani profondi



SONO TUTTI UGUALI GLI ANTIBIOTICI...?

Classificazione

Batteriostatici

- Cloramfenicolo
- Eritromicina e macrolidi
- Clindamicina
- Sulfonamidi
- Trimethoprim
- Tetracicline

Battericidi

- Aminoglicosidi
- Beta-lattamine
- Vancomicina
- Chinoloni
- Rifampicina
- Metronidazolo

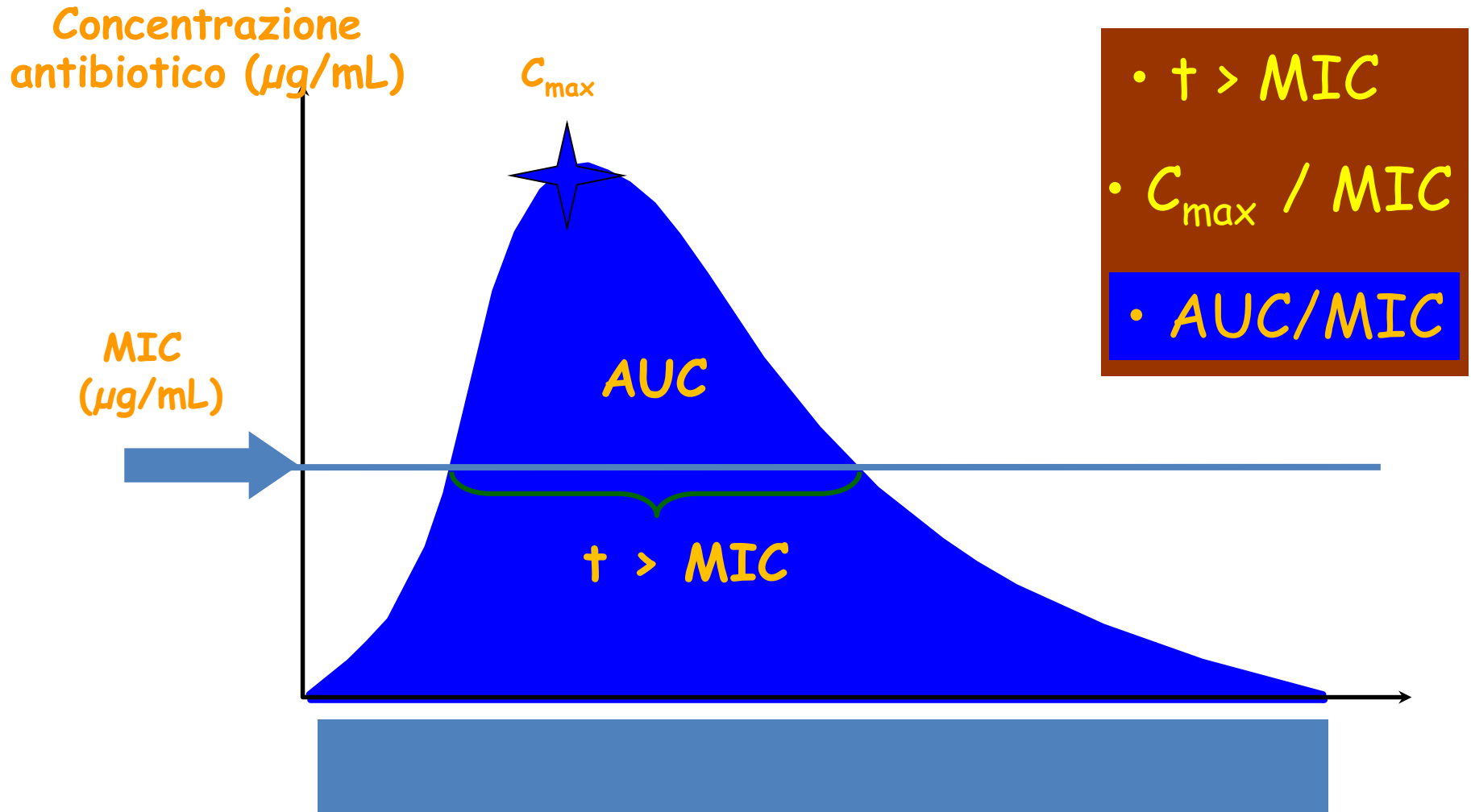
Tabella 1.3 Classificazione degli antimicrobici in base al loro spettro d'azione

A. Antibiotici antibatterici	Spettro molto ampio (Gram positivi e Gram negativi)	<p>mipenem meropenem</p> <p>tetraciline (?)</p> <p>cloramfenicolo - tiamfenicolo</p> <p>aminopenicilline + inibitore delle beta-lattamasi</p> <p>carbossipenicilline</p> <p>ureidopenicilline</p> <p>sulfossipenicilline</p> <p>cefalosporine di terza e quarta generazione</p> <p>fluorochinoloni</p>
	Spettro ampio	<p>aminoglicosidi</p> <p>ampicillina</p> <p>fosfomicina</p> <p>aminopenicilline</p> <p>cefalosporine di prima e seconda generazione</p> <p>sulfamidi + trimetoprim (cotrimossazolo)</p>
	Spettro medio (con predominanza sui Gram positivi)	<p>penicilline G e V</p> <p>macrolidi</p> <p>lincosamidi</p> <p>sinergistine</p> <p>novobiocina</p>

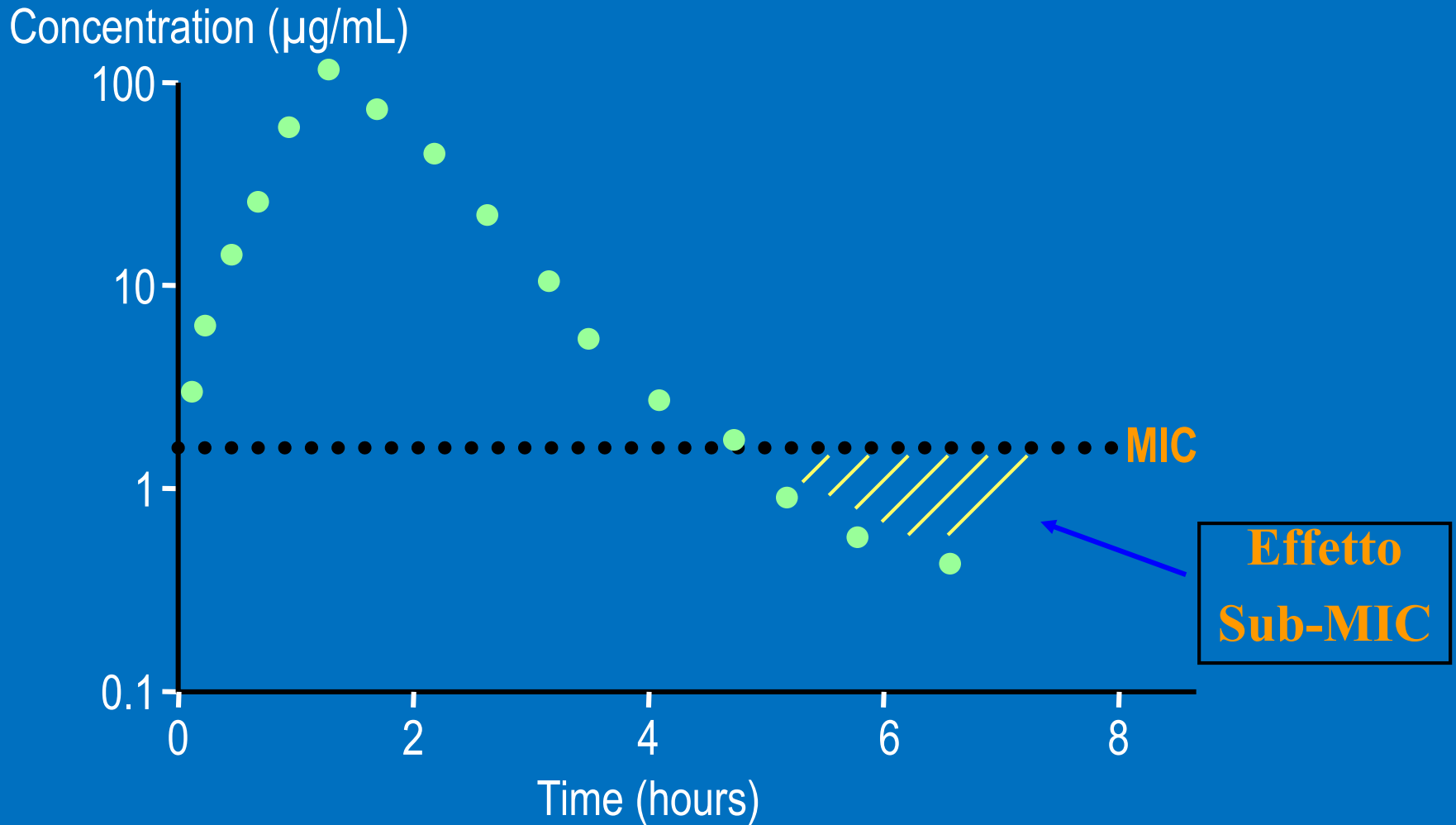
3 (continuazione)

Spettro ristretto	polimixina-colistina
Bacilli Gram negativi	<p>chinoloni di prima generazione</p> <p>mecillinam</p> <p>temocillina</p> <p>cefsulodina (<i>Pseudomonas</i>)</p>
Cocchi Gram positivi	<p>aztreonam</p> <p>penicilline antistafilococciche</p> <p>vancomicina - teicoplanina</p> <p>daptomicina</p>
Anaerobi, protozoi B. di Koch	<p>acido fusidico</p> <p>5-nitroimidazoli (metronidazolo e derivati)</p> <p>soniazide</p> <p>etionamide</p> <p>pirazinamide</p> <p>etambutolo</p> <p>viomicina</p> <p>claritromicina, azitromicina</p>

Efficacia Degli Antibiotici *in vivo*

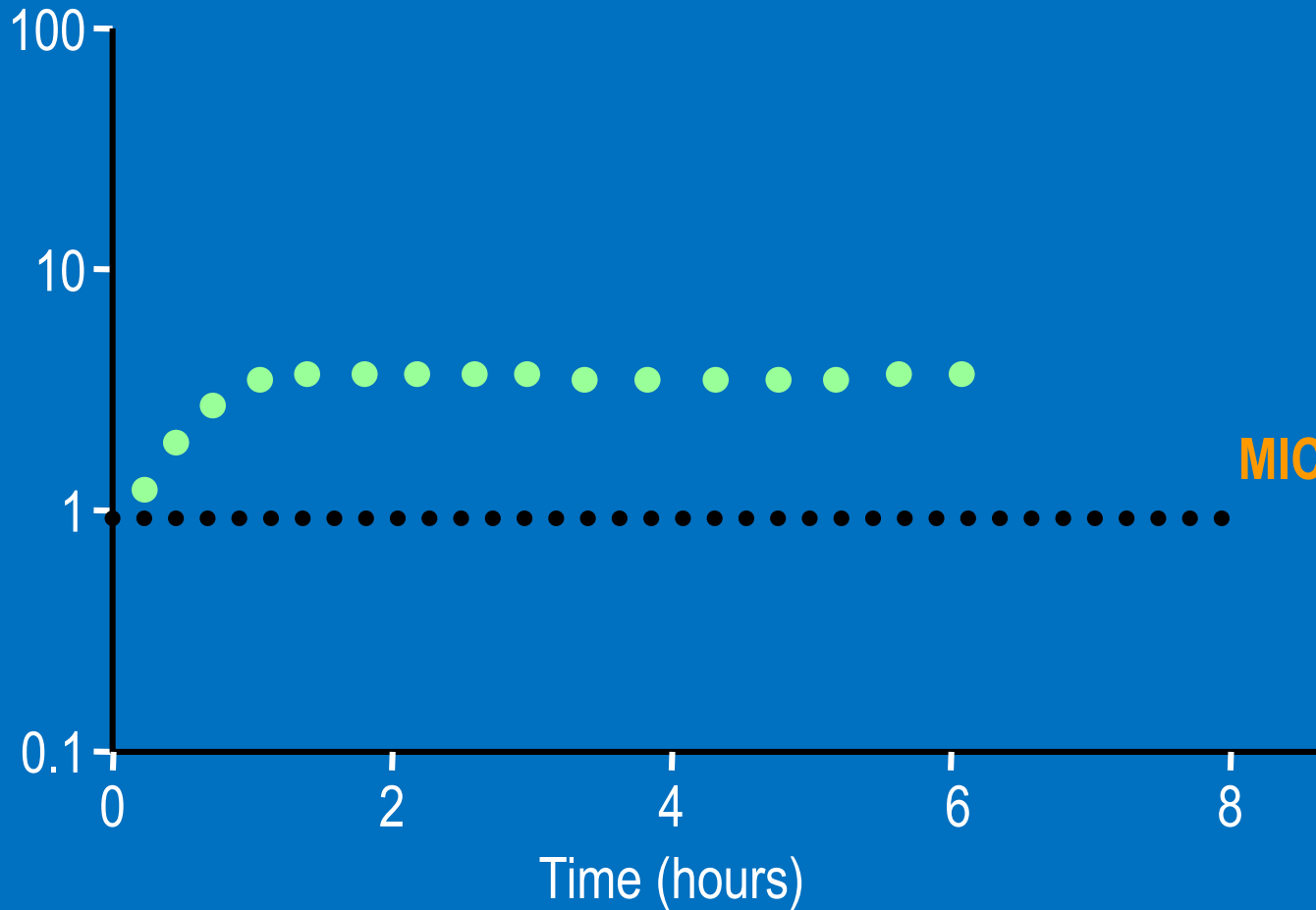


Concentration-dependent



Time-dependent

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)



MIC

Tabella 1.5 Classificazione degli antibiotici a seconda dell'attività battericida*

Antibiotici tempo-dipendenti

Beta-lattamici ad eccezione dell'**imipenem**

Glicopeptidi

Rifampicine

Streptogramine

Fluorochinoloni (stafilococchi)

L'inibizione della ricrescita secondaria tardiva è tuttavia:

dose dipendente per gli antibiotici tempodipendenti

Antibiotici concentrazione-dipendenti

Aminoglicosidi

Fluorochinoloni (baccili Gram negativi)

Imipenem

Metronidazolo

tempo dipendente (in funzione della durata di esposizione per gli antibiotici concentrazione-dipendenti)

Conseguenze pratiche

Antibiotici tempo-dipendenti

L'azione battericida è in funzione della emivita e dell'AUC dell'antibiotico.

Antibiotici attivi solamente sui batteri in fase di replicazione attiva.

Azione battericida più lenta.

Antibiotici concentrazione-dipendenti

L'azione battericida è in funzione del quoziente inibitorio dell'antibiotico.

Mantengono la loro attività battericida anche sui batteri quiescenti (endocarditi, osteomieliti).

Azione battericida rapida.

Posologia giornaliera elevata (se possibile) anche se la loro attività antibatterica intrinseca è molto alta.

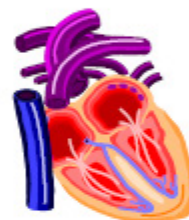
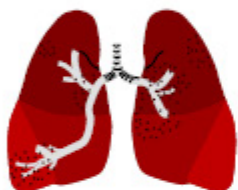
Per gli aminosidi, somministrazione di una sola volta al dì, al fine di assicurare un picco ematico elevato.

L'aumento della posologia, se possibile, aumenta l'attività battericida.

L'aumento della posologia può avere a volte un effetto paradossale (effetto Eagle): diminuzione dell'effetto

Principi Generali di Terapia Antimicrobica (3)

- In considerazione dell' eventuale compartimentalizzazione del processo infettivo, qual è la penetrazione dei farmaci in opzione nella sede/ i dell' infezione ?



- Una volta selezionato il trattamento, qual è il dosaggio, quale l' intervallo di dosaggio e quale la via di somministrazione ?

gr, mg, μ g, \times Kg peso corporeo,
o in un adulto, o in caso di
insufficienza renale....



Perché se ho fatto tutto bene terapia può fallire?

Dosaggio

Interazioni

Modalità di somministrazione

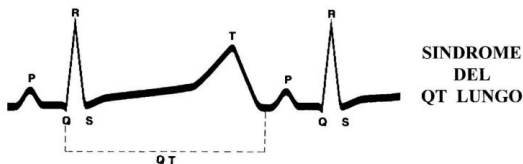
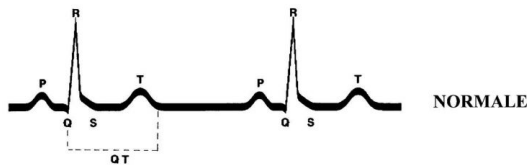
Effetti collaterali

- Chiedere sempre anamnesi allergica!!! Attenzione alle allergie crociate!
- Monitoraggio paziente: EO, ematochimici (quali e quando farli...),
- Monitoraggio dose: sempre per vancomicina, teicoplanina, voriconazolo, ma importante anche per gli altri, tra cui daptomicina
- Farmacogenomica



Emocromo per neutropenia, eosinofilia; CK; creatinina, transaminasi, lattati,...

Anche PCR può essere aumentata in caso di allergia a farmaci.



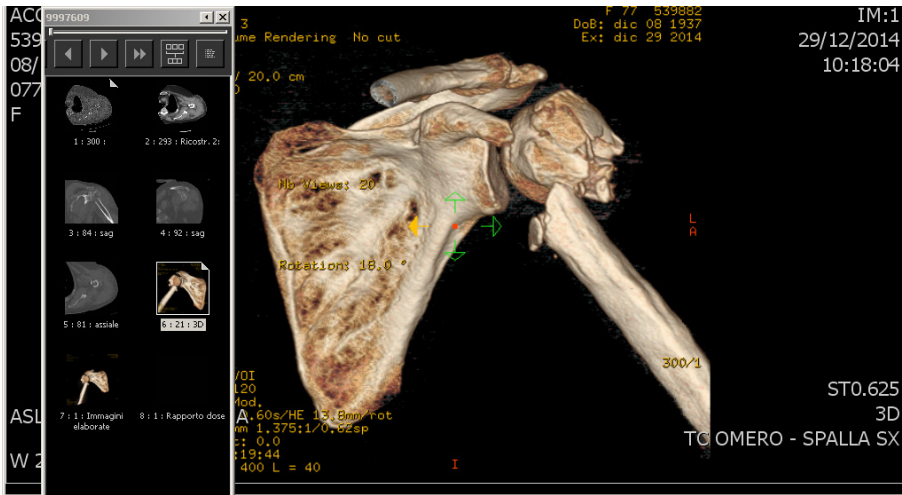
Come si somministrano i farmaci



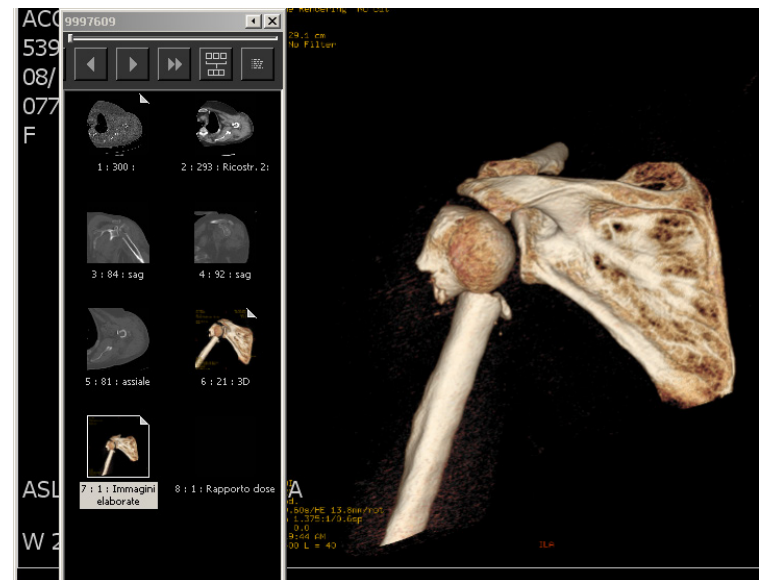
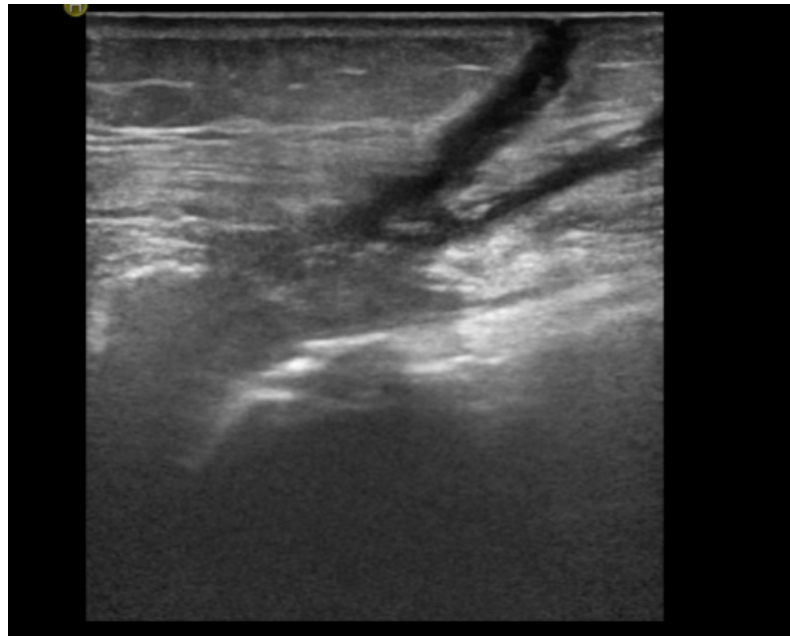
- DM di tipo II in terapia orale.
- Miocardiopatia ischemico-ipertensiva (2013 ECOstress negativo)
- Ernia iatale e MRGE
- Protesi ginocchio dx.
- Sindrome ansioso-depressivo.
- 31/12 frattura pluriframmentaria scapola omero sx trattata con fili di Kirschner e fissatore esterno.
- Successivo trasferimento c/o Struttura per riabilitazione. Comparsa di tracheobronchite con segni di broncostenosi.
- Contestuale riscontro di instabilità dei mezzi di sintesi, per cui rivista dagli ortopedici. **Non indicazioni chirurgiche...**
- Inviata al domicilio...



- Accesso in DEA il 6/4 per febbre con brivido.
- Riscontro di sepsi grave, possibile flemmone in sede di pregressa frattura (omero sinistro). Essudato locale ed emocolture positive per MRSA.
- Su consulenza infettivologica iniziata terapia con vancomicina (MIC:1).
- **Consulenza ortopedica: non indicazioni urgenti....**
- La paziente veniva trasferita c/o il nostro reparto per gli accertamenti e le cure del caso.



Condivisibile la scelta della vancomicina?
Quali altri anti MRSA?



Anche per incremento creatinina si sostituisce vancomicina con teicoplanina

In corso di terapia lombalgia, scarsa risposta e tolleranza agli antidolorifici



Dopo potenziamento terapia antibiotica e posizionamento busto, miglioramento.

But ...

Comparsa di febbre, ipotensione, tachicardia, rallentamento ideomotorio

Esame colturale in anaerobiosi I° set **Positivo**

Materiale: Sangue da p. venoso periferico

EMOCOLTURA I° set

Esame batterioscopico (GRAM) I° set **Positivo**
Bacilli Gram negativi

Esame colturale in aerobiosi I° set **Positivo**

Ceppo 1 Klebsiella pneumoniae

Ceppo produttore di carbapenemasi; la terapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace.

Ceppo Klebsiella pneumoniae

Antibiotici	MIC Breakpoint				Note
	MIC	S/I/R	S<=	R>	
Amikacina	>=64	R	8	16	
Amoxicillina/A.CLAV.	>=32	R	8	8	
Cefepime	>=64	R	1	4	
Cefotaxime	>=64	R	1	2	
Ceftazidime	>=64	R	1	4	
Ciprofloxacina	>=4	R	0.5	1	
Colistina	<=0.5	S	2	2	
Fosfomicina	>=256	R	32	32	
Gentamicina	4	I	2	4	
Imipenem	>=16	R	2	8	
Meropenem	>=16	R	2	8	
Piperacillina/tazobact	>=128	R	8	16	
Tigeciclina	2	I	1	2	
Trimetoprim/Sulfam.	>=320	R			
ESBL	Neg	-			

Sistema Interpretativo EUCAST

IC In Corso S Ceppo Sensibile R Ceppo Resistente I Ceppo Intermedio

S^o/R^o Categoria interpretativa presuntiva non supportata da Evidenze Cliniche

SYN-R = Non è possibile sinergia con antibiotici Beta Lattamici SYN-S = E' possibile sinergia con antibiotici Beta Lattamici

MIC = Minima Concentrazione Inibente in mcg/ml ESBL = Ceppo produttore di Beta-Lattamasi a Spettro Allargato

Esame colturale in anaerobiosi I° set **Positivo**

EMOCOLTURA II° Set

Esame batterioscopico (GRAM) II° set **Positivo**
Bacilli Gram negativi

Esame colturale in aerobiosi II° Set **Positivo**

Ceppo 1 Klebsiella pneumoniae

Esame colturale in anaerobiosi II° Set **Positivo**

Materiale: Cultura

Test molecolare per resistenza a carbapenemi

KPC **Positivo**
OXA-48 **Negativo**
VIM **Negativo**
IMP-1 **Negativo**
NDM **Negativo**

Real time PCR
Real time PCR
Real time PCR
Real time PCR
Real time PCR

Materiale: Sangue da CVC

EMOCOLTURA I° set

Esame batterioscopico (GRAM) I° set

Positivo

Bacilli Gram negativi

Esame colturale in aerobiosi I° set

Negativo

Esame colturale in anaerobiosi I° set

Positivo

Ceppo 1

Klebsiella pneumoniae

Microrganismo "alert": applicare misure di isolamento per germi multiresistenti (MDRO)

Ceppo

Klebsiella pneumoniae

MIC Breakpoint

EUCAST

<i>Antibiotici</i>	<i>MIC</i>	<i>S/I/R</i>	<i>S<=</i>	<i>R></i>	<i>Note</i>
Amikacina	>=64	R	8	16	
Amoxicillina/A.CLAV.	>=32	R	8	8	
Cefepime	>=64	R	1	4	
Cefotaxime	>=64	R	1	2	
Ceftazidime	>=64	R	1	4	
Ciprofloxacina	>=4	R	0.5	1	
Colistina	<=0,5	S	2	2	
Fosfomicina	>=256	R	32	32	
Gentamicina	4	I	2	4	
Imipenem	>=16	R	2	8	
Meropenem	>=16	R	2	8	
Piperacillina/tazobact	>=128	R	8	16	
Tigeciclina	2	I	1	2	
Trimetoprim/Sulfam.	>=320	R			
ESBL	Neg	-			

Rimosso CVC

Terapia anti KPC...(con qualche
limitazione per età e IRC

Dopo miglioramento, febbre!!! E diarrea...

Richiesta: 00562107 del 22/04/2015 Ore: 20:00

<i>Esame</i>	<i>Esito</i>	<i>U.M.</i>	<i>Val. Riferimento</i>	<i>Metodo</i>
<i>Materiale: Feci</i>				
Ricerca ceppi tossinogenici di <i>C. difficile</i> :				
C. difficile GDH Antigene comune	Positivo			ICT
Ricerca tossine A e B <i>C.difficile</i>	Positivo			ICT

...nuovo episodio febbrile...

<i>Esame</i>	<i>Esito</i>	<i>U.M.</i>	<i>Val. Riferimento</i>	<i>Metodo</i>
Sistema Interpretativo EUCAST				
IC In Corso	S Ceppo Sensibile	R Ceppo Resistente	I Ceppo Intermedio	
S*/R* Categoria interpretativa presuntiva non supportata da Evidenze Cliniche				
SYN-R = Non è possibile sinergia con antibiotici Beta Lattamici SYN-S = E' possibile sinergia con antibiotici Beta Lattamici				
MIC = Minima Concentrazione Inibente in mcg/ml ESBL = Ceppo produttore di Beta-Lattamasi a Spettro Allargato				
<i>Materiale: Sangue da p.venoso periferico</i>				
EMOCOLTURA I° set				
Esame colturale in aerobiosi I° set	Negativo			
Esame colturale in anaerobiosi I° set	Negativo			

<i>Esame</i>	<i>Esito</i>	<i>U.M.</i>	<i>Val. Riferimento</i>	<i>Metodo</i>
<i>Materiale: Sangue da CVC</i>				
EMOCOLTURA I° set				
Esame colturale in aerobiosi I° set	Negativo			
Esame colturale in anaerobiosi I° set	Negativo			
<i>Materiale: Sangue da p.venoso periferico</i>				
EMOCOLTURA I° set				
Esame colturale in aerobiosi I° set	Negativo			
Esame colturale in anaerobiosi I° set	Negativo			
EMOCOLTURA II° Set				
Esame colturale in aerobiosi II° Set	Negativo			
Esame colturale in anaerobiosi II° Set	Negativo			

COSA FACCIAMO?

Ematochimici:

- Modesto incremento PCR
- Procalcitonina negativa
- Emocromo: incremento eosinofili...

ALLERGIA A TEICOPLANINA!!!

Modificata terapia, scomparsa della febbre

Grazie...

