

Criteria di scelta per l'uso degli antibiotici.

È un discorso molto complesso. Si usano antibiotici quando c'è infezione. L'infezione, sapete che ha un suo meccanismo di innesco, c'è la contaminazione, la colonizzazione, la moltiplicazione del germe o invasione e persistenza del germe in un determinato organismo. L'infezione però non è dovuta solo a batteri ma a parassiti, virus, miceti, quindi per poter instaurare una terapia antibiotica dobbiamo essere certi che l'infezione sia batterica.

Quindi la diagnosi è molto importante.

Quindi dobbiamo essere certi che il microrganismo che è causa di contaminazione sia un batterio per cui ci deve essere una diagnosi certa che si basa prima su una diagnosi generale, per esempio: vedo un paziente, faccio l'anamnesi, in base all'epidemiologia, clinica e in base all'esame di laboratorio per esempio l'emocromo che mette in evidenza un aumento del numero dei neutrofili, faccio diagnosi presuntiva di infezione batterica. La diagnosi presuntiva però non mi serve, perché ho bisogno di fare terapia, quindi ho bisogno di sapere che genere e dove l'infezione è localizzata.

Ho bisogno di una diagnosi clinica per instaurare una terapia antibiotica mirata e razionale. Sia che riesco ad isolare l'agente patogeno sia che non riesco ad isolarlo, ho bisogno di notizie per instaurare l'antibiotico terapia razionale. Questa può essere mirata o ragionata. Le terapie antibiotiche non sono quelle di altri farmaci (diabete, mal di testa), sono più complesse e richiedono ragionamento. Questo deve esserci sia quando le facciamo mirate, cioè quando conosciamo il sito d'infezione, l'agente patogeno, la sensibilità ai vari antibiotici, sia quando non riusciamo a trovare l'agente patogeno e la dobbiamo fare ragionata.

Comunque ci dobbiamo fermare un attimo e vedere quale antibiotico usare.

La terapia mirata è il gold standard. Noi tutti ci auspichiamo di poter applicare la terapia antibiotica mirata. Perché? Perché in questo modo abbiamo isolato l'agente patogeno, abbiamo valutato la sensibilità in vitro, conosciamo le condizioni dell'ospite, del paziente, quindi vediamo l'età, le patologie associate, la carica d'infezione, quali sono i fattori di rischio, quale è lo stato del sistema immunitario, il distretto dove è avvenuta l'infezione.

Poi dobbiamo conoscere benissimo gli antibiotici, la farmacocinetica, il meccanismo d'azione, lo spettro, la farmacodinamica.

Tutto questo ci aiuta a fare una terapia antibiotica mirata. Ora per fare questo ci sono dei prerequisiti: il prelievo del campione che dev'essere raccolto sterilmente, evitando ogni contaminazione esogena ed endogena; voi sapete che tutte le superfici sono colonizzate da batteri, le prime mucose, etc; quindi il prelievo deve essere il più sterile possibile, deve essere fatto prima della terapia antibiotica, deve essere indicativo dal punto di vista microbiologico, dobbiamo prendere la quantità giusta e poi trasferirlo in terreno di trasporto ottimale ed inviarlo in laboratorio.

Tenete presente che i batteri si moltiplicano per cui dobbiamo inviarlo subito in laboratorio.

Dobbiamo tenere presente che alcuni distretti sono sterili: il sangue, il liquor e il liquido pleurico, il liquido auricolare, il materiale dei linfonodi; se il prelievo è fatto in maniera ottimale.

Quindi ho bisogno della carica batterica, questi batteri vengono messi in terreni di arricchimento proprio perché quello ritrovato è sicuramente l'agente patogeno. Dobbiamo differenziare sedi sterili e sedi non sterili, quindi tutti i buchi (gli orifizi): gli occhi, il naso, la bocca, l'ano, l'uretra, tutte le mucose di contatto con l'esterno sono colonizzate. Quindi in questo caso è importante la conta batterica, riuscire a discernere l'agente patogeno dai contaminanti.

Quindi noi medici dobbiamo sapere quali sono i normali microrganismi che colonizzano queste sedi e discernarli.

Per esempio: se facciamo un tampone nasofaringeo ad un paziente e la risposta è: streptococco viridante. Questo è un normale colonizzatore delle vie aeree; se esce stafilococco epidermidis dal tampone nasale è quasi sempre una contaminazione. Dobbiamo discernere un contaminante, anzi quando a volte nel tampone non esce streptococco viridante mi devo preoccupare perché significa che il paziente ha già fatto terapia antibiotica, è anche una domanda che mi devo porre.

Quindi dobbiamo trovare l'agente eziologico dalla coltura ed indentificarlo perché devo sapere se l'antibiogramma è stato fatto correttamente anche dal punto di vista epidemiologico.

Oggi l'epidemiologia è diventata importante, perché esiste il problema delle resistenze ai vari antibiotici, per cui noi dobbiamo conoscere lo spettro di ogni germe e l'epidemiologia. Per esempio: nel 1° policlinico quali sono i germi che vengono isolati più frequentemente? Inoltre una volta isolato il microrganismo, dobbiamo fare l'antibiogramma. Cos'è l'antibiogramma? Voi l'avete fatto al secondo anno, è un metodo di valutazione in vitro dell'interazione fra microrganismo e antibiotico.

Riuscire ad interpretare un antibiogramma è importante, perché io appena lo vedo devo capire con che metodo è stato fatto. In ogni caso vediamo se un microrganismo è sensibile o resistente. **SENSIBILE:** Sono quei microrganismi il cui sviluppo è inibito da concentrazioni di sistemi raggiungibili in vitro. **INTERMEDIO:** C'è una certa sensibilità però molto spesso se aumentiamo la dose in vivo la sensibilità è più accentuata. **RESISTENTE:** è quando assolutamente l'antibiotico non deve essere usato, perché inattivo.

Abbiamo vari metodi. Questo è il metodo della diluizione, in cui si vede che faccio delle diluizioni scalari dell'antibiotico 16-8-4-2, sono $\mu\text{g/ml}$, poi metto la stessa concentrazione del germe. Quale sarà la MIC? Quella in cui il giorno dopo vado a vedere che non c'è crescita. Questa sarà la mia MIC, concentrazione inibente. In questo caso, 1 $\mu\text{g/ml}$.

Oltre alla MIC, abbiamo MCB (minima concentrazione battericida), mentre la MIC si ha quando c'è blocco della crescita, cioè batteriostatico, la MCB uccide i germi e noi come la possiamo vedere?

Prendiamo queste provette dove vediamo la trasparenza, poi lo seminiamo in piastra, andiamo a vedere il giorno dopo dove non è cresciuta in piastra, questa è la minima concentrazione battericida (MCB) (???)

Un altro metodo è ... [test dove si utilizza una cartuccia lunga dove c'è diluizione scalare dell'antibiotico e dove finisce l'alone è la MIC. In questo caso è 0,4+ $\mu\text{g/ml}$].

Il metodo è molto più veloce della diluizione; inoltre ho la possibilità di vedere se la coltura è pura e molto omogenea.

La MIC che significato ha?

Ci sono dei valori stabiliti da un consenso di persone, sono stati fatti dei lavori scientifici, si è stabilito che a quella determinata MIC c'è guarigione. Ci sono dei range, e questi range si chiamano "break point". Se il break point è 1 forse la concentrazione (C) al di sotto di 1 significa che il batterio è sensibile, tutte le C al di sopra di 1 non sensibile, o intermedio o resistente.

Il break point non viene dato alla leggera. Prima di tutto è sempre in evoluzione, è fatto in base alla microbiologia del germe, in base alla correlazione MIC e guarigione, e in base alla farmacocinetica.

E il breakpoint su che cosa si basa? Sulla concentrazione dell'antibiotico che raggiunge la sede, sull'emivita, sull'AVC, sulla biodisponibilità, e il legame con le proteine.

Non è immutabile il break point, perché siccome l'epidemiologia cambia, cambia anche il break point. Oggi c'è il problema della resistenza agli antibiotici. Solo la farmacocinetica rimane sempre la stessa.

Infatti questa è una tavola a cui ci riferiamo dove si vede se il germe è sensibile o resistente, cosa vediamo?

Vediamo che qui ci sono i beta lattamici, l'ampicillina verso le enterobatteriacee è sensibile quando la MIC è $< 8 \mu\text{g/ml}$, ha una sensibilità intermedia quando è 16, invece è resistente quando > 32 .

Così, vediamo la sensibilità della Maraxella rispetto all'ampicillina. Ha MIC completamente diversa, 0,25, molto più bassa. La Listeria monocitogenes è 2, verso gli enterococchi è 8. lo stesso antibiotico verso germi diversi varia la sua MIC.

Un'altra diapositiva che vi voglio far vedere è questa del 1995; poi alcuni breakpoint per alcuni antibiotici sono cambiati, ogni 4-5 anni si aggiornano.

Allora come facciamo a sapere qual è la MIC giusta e a dare una terapia?

Quando la concentrazione massima arriva a 10 volte la MCC che ci dà il laboratorio, la guarigione è sicura.

Per esempio: il laboratorio ci dà 1, sapendo che il sito dove sta l'infezione, sapendo la farmacocinetica e la farmacodinamica dell'antibiotico, ce ne daremo 10 alla dose prestabilita. Se per esempio diamo Ciproxin faccio 750 mg per due complesse e provo che la MIC è 10 sono sicura che ci sarà guarigione.

Non sempre la MIC più bassa significa migliore farmaco, infatti l'antibiotico A ha MIC 0,5, la dose 200mg al giorno la concentrazione arriva a 2, però è letale al rene e all'orecchio.

Mentre l'antibiotico B ha MIC di 4 viene dato a 1 grammo al giorno, la concentrazione ematica è 16 e quindi io non devo scegliere in base solo alla MIC ma alla farmacocinetica e alla tossicità del farmaco. Quindi devo pormi delle domande quando guardo l'antibiogramma.

Un altro metodo è Kirby-Bauer. Cosa vediamo? Gli aloni di diluizione. Quindi una quantità fissa di germi e ci mettiamo i dischetti. Il giorno dopo andiamo a vedere e dove c'è crescita andiamo a misurare l'alone di diluizione, se rientra nel range stabilito allora è sensibile, oppure intermedio o resistente.

Se misuriamo con un regolo e si confrontano con le tavole che abbiamo a disposizione. Per esempio: Gram- nei confronti dell'ampicillina, resistenza a $< 13 \text{ mm}$, intermedio se 14-16, sensibile $> 17 \text{ mm}$. La differenza qual è?

Con il Kirby Bauer vediamo solo se è sensibile, resistente o intermedio, non la MIC, non sappiamo la dose dell'antibiotico.

Questo metodo è solo qualitativo, l'altro è quantitativo.

Quando leggiamo l'antibiogramma, il microbiologo elenca i farmaci che si potrebbero impiegare, la decisione spetta al medico.

Quindi bisogna passare la notizia dal vitro al vivo. Quali sono i fattori legati alla terapia antibiotica?

Sono fattori legati al microrganismo, all'ospite, legati al farmaco. Non sempre l'antibiotico sensibile in vitro è sensibile in vivo perché dobbiamo tenere presente tante cose.

FATTORI LEGATI ALL'OSPITE.

- Malattia di base. Esempio: il paziente con ulcera cutanea ed insufficienza venosa. L'antibiotico deve essere contro Pseudomonas ma deve essere costituito da molecola piccola, in grado di passare la barriera lipidica ed arrivare all'ulcera.
- Stato immunitario. Se il paziente è defedato non bisogna aspettare l'antibiogramma, bisogna basarsi sull'epidemiologia. (La durata di un antibiogramma è 48-72 h).
- Sede e natura dell'infezione. Ascesso, corpo estraneo, etc.

FATTORI LEGATI AL GERME.

- Specie
- Virulenza
- Carica batterica
- Superinfezione
- Infezione polimicrobica
- Sviluppo di resistenza durante la terapia: durante la terapia dopo 2-3 gg di febbramento mi ricompare la febbre, questo significa che o sono morti i sensibili e i germi resistenti si moltiplicano oppure ci sono stati passaggi di strasposoni che hanno stabilito la resistenza.

Del farmaco dobbiamo considerare la farmacocinetica, il legame con le proteine, lo spettro di azione e il tipo di attività, come arriva nella sede d'infezione, il meccanismo di resistenza, i costi.

Gli antibiotici si dividono in batteriostatici e battericidi. Nella sepsi vengono usati i battericidi.

Considerando i vari fattori, cosa ne ricaviamo?

Che in caso di resistenza in vitro, sarà resistente in vivo. In caso di sensibilità in vitro, in vivo avremo il 75-80% di possibilità di sensibilità.

Non dobbiamo guardare solo all'antibiogramma se il germe è sensibile, intermedio, resistente, ma anche ai marcatori predittivi di attività. Questi sono:

- la presenza di beta-lattamasi.
- Oxacillino resistenza.
- La presenza di beta-lattamasi a spettro allargato.

Per esempio, vediamo uno stafilococco beta lattamasi positivo, oppure oxacillino resistente, o oxacillino sensibile o beta lattamasi negativo, che significa?

Se è betalattamasi positivo è resistente a tutte le penicilline, per cui noi se anche in vitro vediamo la sensibilità, non dobbiamo usarle.

Quindi in vivo uno stafilococco beta lattamasi positivo, è resistente alla penicillina. Se esce oxacillino resistente, il germe è resistente a tutti gli antibiotici beta lattamici, quindi anche se vediamo la sensibilità per le cefalosporine non dobbiamo usarle.

Anche le penicilline associate ad acido clavulanico, inibitore suicida delle beta lattamasi nel caso di oxacillino resistenza non devono essere usate. Questo perché non c'entrano le beta lattamasi, è la proteina PBP2 che diventa PBP2A a livello della membrana che chiude la permeabilità della membrana. Nel caso degli enterobatteri, possiamo avere beta lattamasi a spettro allargato, questo che significa? Significa che vi è la produzione di enzimi che generano resistenza in vivo a tutte le cefalosporine di terza generazione, compreso l'aztreonam. Anche se in vitro sono sensibili non vanno utilizzati.

Iniziamo la lettura degli antibiogrammi.

Allora vediamo dei ragionamenti che si devono fare per una terapia ragionata.

Quando abbiamo funzione epatica e renale normale e dobbiamo usare l'antibiotico dobbiamo porci la seguente domanda: si concentra a livello renale ed epatico ed è tossico?

Se vogliamo curare un'infezione delle vie urinarie usiamo l'antibiotico che si concentra lì, i chinolonici si concentrano in forma attiva. L'amoxicillina per esempio nelle vie biliari come il cefaprazone.

Se voglio curare un'infezione del SNC devo sapere che il farmaco può passare la barriera ematoencefalica, in questo caso non gli devo dare l'aminoglicoside ma un chinolonico.

Se ho un'insufficienza renale mi chiedo: l'antibiotico è nefrotossico? Se sì, chiedo la clearance del paziente e lo uso per breve tempo.

Se il paziente ha insufficienza epatica mi chiedo se è epatotossico.

Ecco gli antibiogrammi:

Emocoltura: terapia intensiva.

Il germe uscito è l'Acinetobacter Baumannii. Esso è resistente a tutti gli antibiotici. L'unico sensibile è la gentamicina. La gentamicina è un buon farmaco battericida, ma non supera la barriera ematoliquorale. Questi batteri sono dei killer e vengono denominati "alert organism": microrganismi sentinella che ci dicono che sono infezioni nosocomiali, sono germi che stazionano nei vari ospedali e possono anche uccidere i pazienti.

Urinocoltura.

La carica batterica è 400.000 ufc/ml (unità formanti colonie).

Un'urinocoltura è positiva quando supera i 100.000 ufc/ml. Abbiamo una sede di antibiotico che possiamo utilizzare. Uno di questi è il Ciproxin.

Questo è un tampone congiuntivale da Stafilococco epidermidis. Questo è oxacillino resistente, quindi non B-lattamici. Questo è un Enterococco faecalis, è vancomicina resistente, è un glicopeptide. Ultimamente sono stati selezionati dei ceppi che sono vancomicina e teicoplanina resistenti. Alcuni sono VAN-A, ovvero vancomicina e teicoplanina resistenti, altri VAN-B, solo vancomicina.

Abbiamo Enterococco faecium, più resistenza del faecalis, però è vancomicina sensibile, gentamicina resistente, però mentre il faecalis è ***** e ***** , il faecium è sensibile.

Quinopristum e dalfopristum sono due degli ultimi antibiotici immessi sul mercato.

Poi abbiamo ulcera cutanea. Il germe responsabile è Stafilococco aureo beta lattamasi positivo e oxacillino resistente. Non dobbiamo usare né penicillina né cefalosporine.

Quindi i markers li dobbiamo andare a guardare. Questo è un tampone che ha 2 germi. Pseudomonas aeruginosa, Stafilococco Aureo. Lo stafilococco dà meno problemi dello pseudomonas, che è più resistente.

Qui abbiamo un'emocoltura in cui abbiamo trovato sia la Klebsiella pneumoniae sia Enterobacter jejuni. La Klebsiella è beta lattamasi positiva anche se in vitro sono sensibili alle cefalosporine. Vediamo sempre con E. coli, questo è un ceppo beta lattamasi positivo, quindi è resistente alle cefalosporine e alle penicilline.

Questo è quanto riguarda la terapia mirata.

Si prende il campione, si isola, e si fa l'antibiogramma e poi consideriamo la MIC, la sensibilità, i markers.

Però la terapia mirata non può essere inefficace? Quando lo è?

Quando l'antibiotico non arriva, quando per esempio il processo infettivo si complica (es, meningite), oppure la presenza di focolai sfavorevoli, per esempio anaerobiosi, sacche chiuse, l'impiego di un farmaco batteriostatico al posto di un battericida, la presenza di ceppi batterici resistenti, soprattutto quelli oxacillina resistenti.

In caso di inefficacia della terapia mirata, si può iniettare localmente il farmaco, per esempio l'ulcera meglio esternamente che internamente, drenaggio di ascessi o associazioni**** di terapia.

La mirata comunque è il gold standard della terapia antibiotica. La terapia ragionata si usa sia per l'infezione comunitaria sia per quelle ospedaliere. È inutile che vado a isolare lo

streptococco per la scarlattina, non vado ad isolare la brucella per la brucellosi oppure quando si somministra antibiotico ad ampio spettro oppure c'è difficoltà di prelievo nei bambini. Quindi per una corretta terapia ragionata devo considerare le difese dell'ospite, l'agente patogeno, possibilmente in base all'etimologia del microrganismo e lo spettro degli antibiotici.

Il medico deve pensare agli agenti patogeni più probabili. Infezione alla gola: penso allo streptococco beta emolitico ma non solo, anche al virus di Epstein Barr. Qui la clinica ci aiuta perché nella mononucleosi sulle placche c'è del pus.

Il microrganismo può essere normale per una persona, virulento per un'altra. Nel primo caso l'ospite è immunocompetente. La terapia ragionata si basa su un ragionamento, in base al quale scelto l'antibiotico e la terapia deve essere a spettro ristretto. Perché?

Perché con antibiotici ad ampio spettro danneggiamo la flora batterica indigena. Ecco perché dopo una terapia antibiotica si somministrano fermenti (yovis, enterogermina).

Nelle infezioni acquisite in comunità le informazioni epidemiologiche sono l'età, il sesso, le condizioni fisiche, le condizioni di vita, contatti personali, contatti sessuali, abitudini alimentari. Bisogna chiedere tutte queste cose.

L'anamnesi è molto importante perché il malato che vi dice qual è la sua malattia, vi dice i suoi contatti, ciò che ha fatto, se è andato in un ristorante, se ha mangiato qualcosa in particolare. Le infezioni acquisite in ospedale sono più complesse, bisogna considerare quali malattie hanno i pazienti, i precedenti trattamenti antibiotici, i concomitanti trattamenti che possono interferire con i vari tipi di antibiotico, con il sistema immunitario, le infezioni che sono presenti in ospedale.

I malati infatti si possono trasferire infezioni fra di loro, addirittura il personale può trasferire un germe da un paziente all'altro, la flora batterica tipica del reparto e del paziente. Il personale infatti è sottoposto periodicamente a delle visite in cui si effettuano tamponi faringei, rettali per identificare la flora batterica di cui sono portatori. Mi è capitata una volta che un chirurgo che aveva alla gola Klebsiella Pneumoniae ed E. Coli, come poteva operare questo chirurgo? Non poteva operare perché sebbene indossasse mascherina poteva infettare i pazienti. Proprio per questo è stato isolato per tre mesi finché la terapia non ha eradicato i germi.

Per cui è importante conoscere tutti questi parametri per una terapia ragionata. Un concetto importante è quello dello spettro antibiotico teorico e reale. Un determinato antibiotico in vitro uccide determinati batteri ma in realtà è molto spesso non è così perché vi è il problema della resistenza.

Per esempio molte zone della Francia e della Spagna ci sono streptococchi resistenti alle penicilline, in Giappone è stato isolato lo stafilococco aureo resistente alla vancomicina che è l'unico antibiotico che abbiamo per lo stafilococco meticillino resistente.

Noi stiamo facendo uno studio cercando di vedere se anche dalle nostre parti ci sono stafilococchi aurei vancomicina resistente ed abbiamo scoperto che alcuni sono vancomicina intermedi con MIC alla vancomicina più alta del normale.

Alla fine per una terapia antibiotica empirica e ragionata il medico deve costruire un pattern con i vari processi del momento clinico e terapeutico. Deve considerare il farmaco, la biodisponibilità, la resistenza del farmaco, l'epidemiologia, la MBC, la MIC, il piccolo, l'emivita, lo spettro, la tolleranza, lo stato immunitario e la compliance del paziente nei confronti della terapia.

Fino agli anni 90 abbiamo sintetizzato antibiotici che hanno coperto le nostre infezioni, negli ultimi 2 anni la situazione è cambiata tantissimo, ci sono tanti germi resistenti e gli antibiotici a disposizione sono pochi e gli ultimi sintetizzati sono batteriostatici.

Voi che siete i medici del futuro dovete sapere che è importante fare la terapia mirata con antibiotici a spettro limitato. È un problema del futuro perché ci saranno antibiotici ancora più resistenti. Si invita quindi i medici a ragionare e a non basarsi solo sull'antibiogramma.