

Antonio Schiazzano  
medicina d'urgenza  
AORN Cardarelli



Antibiotico terapia nella  
sepsi

Napoli 19 nov 2016

# Terapia antibiotica



Quali ?



Come.....??

**Studi clinici evidenziano che un trattamento antibiotico empirico appropriato e tempestivo influenza l'outcome del paziente in termini di**

- Ridotta mortalità**
- Ridotta morbosità**
- Riduzione della durata del ricovero**



infezione

sepsi

Stato settico

Shock settico

# CLASSIFICAZIONE

- **1. Classificazione in FAMIGLIE**
- **2. Secondo l' ORIGINE**
- **3. Secondo lo SPETTRO D'AZIONE**
- **4. Secondo il TIPO D'AZIONE**
- **5. Classificazione secondo la CARICA ELETTRICA**
- **6. In base al MECCANISMO D'AZIONE**

# Classi di Antibiotici

- Betalattamici
- Aminoglicosidi
- Chinoloni
- Glicopeptidi
- Oxazolidinoni
- Macrolidi
- Ketolidi
- Lincosamidi
- Rifamicine
- Tetracicine
- Cloramfenicolo
- Polipeptidici
  - Polimixine
  - Streptogramine
  - Altri
- Vari
  - Fosfomicina
  - Acido fusidico
  - Spectinomicina
  - Novobiocina

# Classificazione degli ANTIBIOTICI

## Secondo il TIPO D'AZIONE

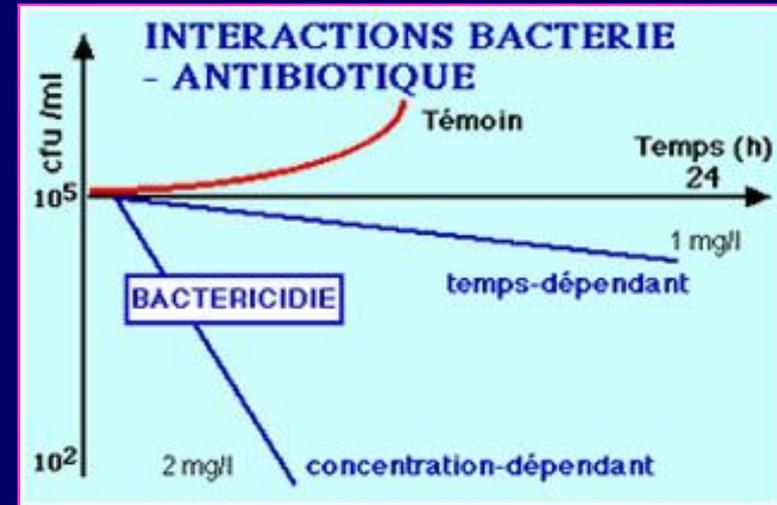
**Batteriostatica** : blocca la riproduzione dei batteri permettendo alle difese dell'ospite di reagire, ma non uccide i microrganismi (*Effetto terapeutico lento non usare nelle infezioni gravi*)

**Battericida** : (determina la morte dei batteri)

Si definisce battericida un antibiotico che dopo 24 h di contatto "in vitro" determina una sopravvivenza dei germi uguale o inferiore allo 0,01% . (*Preferibile sempre, obbligatorio nelle infezioni gravi*)

# Antibiotici battericidi

- Aminoglicosidi
- Chinoloni
- Glicopeptidi
- Rifamicine
- Fosfomicina
- Beta-lattamine
- Quinupristina/dalfopristina
- Polimixine
- Metronidazolo
- Colistina
- Cotrimossazolo



# Spettro d'azione degli antibiotici

## Spettro ampio

- Penicilline semisintetiche
- Cefalosporine
- Carbapenemici
- Aminoglicosidi
- Tetracicline
- Fluorochinoloni
- Cloranfenicolo
- Cotrimossazolo
- Rifampicina
- Fosfomicina

# Spettro mirato

- Azlocillina
- Spectinomomicina

## • Spettro selettivo

- Cefprozidime
- Monobattami
- Chinoloni I-II generazione

## Spettro ristretto

- Penicillina G
- Macrolidi
- Lincosamidi
- Glicopeptidi
- Colistina
- Metronidazolo



# Trattare una infezione grave significa considerare:

- sede
- fonte: comunitaria o ospedaliera?
- età e comorbidità
- disfunzioni d'organo
- **farmacocinetica e farmacodinamica degli antibiotici**
- allergia a famiglie di molecole (un pz. allergico ad 1 betalattamico deve essere considerato allergico all'intera categoria)

1.

## AGENTI PIÙ FREQUENTEMENTE IN CAUSA

- ✓ **Batteri Gram positivi 34%:** *Stafilococcus aureus*, *Stafilococco coagulasi-negativo*, *Enterococchi*, *Pneumococchi*
- ✓ **Batteri Gram negativi 42%:** *Enterobacteriacee* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ **Infezioni batteriche miste 14%**
- ✓ **Funghi 5%:** *Candida spp*
- ✓ **Anaerobi 2%**

## SITI PIÙ FREQUENTEMENTE IN CAUSA

- ✓ **Polmone 36%**
- ✓ **Cavità addominale 19%**
- ✓ **Tratto urinario 13%**
- ✓ **Cute e tessuti molli 7%**
- ✓ **Altri siti 5%**

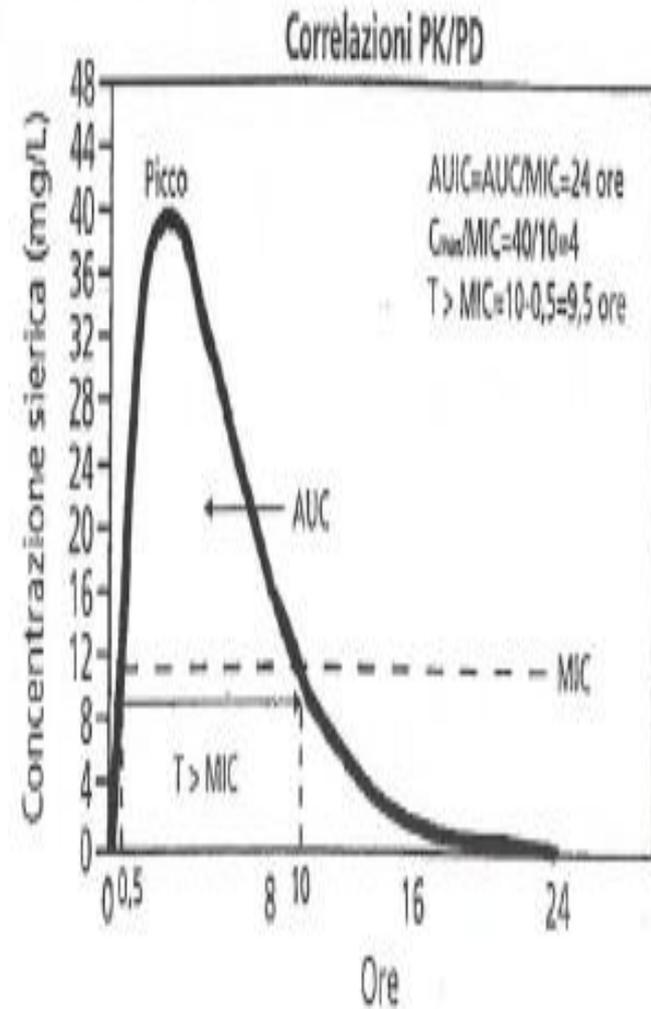
# Farmacodinamica DEGLI ANTIBIOTICI

- La farmacodinamica rappresenta il **legame** tra la farmacocinetica e il risultato clinico :
- rappresenta il rapporto tra **concentrazioni sieriche o tissutali** e l'effetto antimicrobico valutato quando le conc. sono alte (MIC e /o MBC)
- $$\frac{\text{conc. Sier. o Tess.}}{\text{Effetto antimicrobico}}$$

# Definizione di MIC e MBC

- □ **MIC (concentrazione minima inibente)**
- – Minima concentrazione d'antibiotico capace d'inibire il
- 50% (MIC50) od il 90% (MIC90) degli stipti batterici
- □ **MBC**
- – Minima concentrazione d'antibiotico capace di uccidere il 100% degli stipti batterici
- – Richiesta solo in particolari situazioni (endocardite)

- **T > MIC** = il tempo durante il quale l'antibiotico permane nel sangue a concentrazioni superiori alle **MIC**.
- **AUC** = (area sotto la curva) quantità totale del farmaco misurata nel siero durante un periodo di tempo definito (es.24h)
- **AUC / MIC** = quoziente tra la quantità totale di farmaco misurata nel siero e la MIC



# antibiotici concentrazione- dipendenti

**obiettivo**

Mantenere elevati livelli  
massimi

$C_{max}/MIC > 10$

→ mono-bisomministrazione

**perché**

Un minor frazionamento, a parità  
di dose, significa uguale AUC 24 h,  
ma  $> C_{max} > MIC$

# antibiotici tempo-dipendenti

**obiettivo**

Mantenere una  
concentrazione  $>MIC$

→ plurifrazionare la dose  
finanche all'infusione  
continua

**perché**

Un maggior frazionamento, a parità  
di dose, significa uguale AUC 24 h,  
ma  $>$ tempo oltre la MIC

<b>Tempo su MIC</b>	<b>AUC (picco) su MIC</b>
Penicilline	Aminoglicosidi
Cefalosporine	Fluorchinolonici
Macrolidi	Azytromicina
Carbapenemici	Tetraciclina
Clindamicina	Telitromicina

## Antibioticoterapia empirica: dosaggi iniziali e.v.

Piperacillina / tazobactam	4,5 gr / 6 h
Imipenem	1 gr / 8 h
Meropenem	1 gr / 8 h
Cefepime	1-2 gr / 8-12 h
Ceftazidime	2 gr / 8 h
Ciprofloxacina	400 mg / 8 h
Levofloxacina	750 mg / die
Amikacina	20 mg / Kg / die
Tobramicina	7 mg / Kg / die
Gentamicina	7 mg / Kg / die
Vancomicina	15 mg / Kg / 12 h
Linezolid	600 mg / 12 h

Vari studi hanno dimostrato la superiorità di un trattamento in infusione continua rispetto al trattamento intermittente abituale per penicilline, cefalosporine e carbapenemi in pazienti critici

(Chytra, Crit Care 2012; Dulhunty, Clin Infect Dis 2013; Lorente, Clin Ther 2007)

# Farmaci con cui è possibile eseguire infusione continua

- Ceftazidime
- Cefepime
- Piperacillina/tazobactam
- Meropenem
- Vancomicina

## 7 Terapia combinata

effetto sinergico: Questo fenomeno è stato dimostrato con i beta-lattamici e aminoglicosidi, i beta-lattamici e fluorochinolonici e, secondo alcuni dati, probabilmente anche con beta-lattamici e macrolidi in alcune circostanze (Furuya, J Infect Chemother 2006; Maioli, New Microbiol 2008).

Gli studi clinici dimostrano un reale beneficio per le terapia combinata rispetto alla monoterapia, ma solo nei pazienti in stato critico e shock settico (Kumar Crit Care Med 2010; Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; Diaz-Martin Crit Care 2012

# Monoterapia o terapia di associazione

Pro

Contro

- Ampliamento spettro
- Sinergismo
- Pz. a rischio elevato
- Frequente genesi polimicrobica
- Ridotta selezione ceppi multiresistenti

- Aumentato rischio di tossicità
- Aumentato rischio di colonizzazione da germi multiresistenti
- Possibile antagonismo
- Aumento dei costi

## 4 Assicurare massima Rapidità di Inizio

nello shock settico ogni ora di ritardo nella somministrazione di antibiotici comporta un aumento misurabile della mortalità (7,6%) (Kumar, Crit Care Med 2006).

Dobbiamo somministrare antibiotici efficaci endovena, dopo le emocolture, ***almeno entro la prima ora dal riconoscimento di uno shock settico*** (grado 1B) e ***di una sepsi severa*** (grado 1C), ***e comunque ... as early as possibile*** (Surviving Sepsis Campaign, Crit Care Med 2013)

# Condizioni fisiopatologiche particolari

- Aumento dei fluidi extracellulari
- (edemi, versamenti, ipoalbuminemia)
- Aumento del vol di distribuzione
- Necessario aumento dose antibio idrofili  
(b lattamine-aminoglicosidi-glicopeptidi)

# Condizioni fisiopatologiche particolari

- Diminuzione funzione renale
- dim clearance renale
- Diminuzione dose antib eliminati per via renale  
:Aminoglicosidi, penicilline, cefalosporine  
, Vancomicina

# Condizioni fisiopatologiche particolari

- Diminuzione funzione epatica
- Da evitare
- tetracicline
- pirazinamide
- sulfonamidi

## 8 Terapia supplementare: Source control

La Surviving Sepsis Campaign raccomanda la ricerca precoce di un'eventuale raccolta o focus infettivo da sottoporre a drenaggio chirurgico precocemente (entro 12 ore)

Unica limitazione la pancreatite necrotizzante.

Il cosiddetto "Source control" deve aver luogo entro 12 ore dalla diagnosi (grado 1C).

Nel caso di pancreatite necrotizzante infetta, l'intervento chirurgico dovrebbe essere dilazionato dopo una netta demarcazione dei tessuti necrotici (grado 2B) (SSC Crit care 2011)

## Source control (ricerca ed eliminazione del focolaio settico)

---

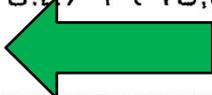
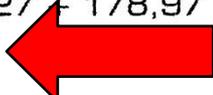
Tecnica di controllo del focolaio settico	Esempi
Drenaggio	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ascesso intra-addominale</li><li>• Empiema pleurico</li><li>• Artrite settica</li><li>• Pielonefrite, colangite</li></ul>
Asportazione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fascite necrotizzante</li><li>• Necrosi pancreatica infetta</li><li>• Infarto intestinale</li><li>• Mediastinite</li></ul>
Rimozione di presidi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Catetere vascolare infetto</li><li>• Catetere urinario</li><li>• Tubo endotracheale colonizzato</li><li>• Device intrauterino infetto</li></ul>
Controllo definitivo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Resezione del sigma per diverticolite</li><li>• Colectomia per colecistite gangrenosa</li><li>• Amputazione per mionecrosi da clostridio</li></ul>

---

## 9 La de-escalation therapy

una terapia combinata empirica nella sepsi severa non dovrebbe essere somministrata per più di 3-5 giorni e la de-escalation al singolo antibiotico più efficace sia fatta più presto possibile (grado 2B). Eccezioni includono l'eventuale monoterapia con aminoglicosidi che andrebbe evitata, e le endocarditi che richiedono prolungati regimi di terapia combinata (SSC, Crit Care 2013).

La De-escalation therapy riduce espressione di germi resistenti, riduce i costi ed alcuni dati sembrano associarla a migliori outcome clinici (Dellit, Clin Infect Dis 2007)

Piperacillina/tazobactam 4,5 fl (3 dosi/die) + Levofloxacinina 500 mg (1 dose/die) + Vancomicina 1 g (2 dosi/die)	$(13,82 \times 3) + 8,27 + (15,32 \times 2) = 80,37 \times 7 =$ <b>562,59 euro</b> 
Piperacillina/tazobactam 4,5 fl (3 dosi/die) + Levofloxacinina 500 mg (1 dose/die) + Teicoplanina 400 mg (1 dose/die)	$41,46 + 8,27 + 83,22 = 132,95 \times 7 =$ <b>930,65 euro</b>
Piperacillina/tazobactam 4,5 fl (3 dosi/die) + Levofloxacinina 500 mg (1 dose/die) + Linezolid 600 mg (2 dose/die)	$41,46 + 8,27 + 178,97 = 228,7 \times 7 =$ <b>1600 euro</b>
Meropenem 1 g (3 dosi/die) + Levofloxacinina 500 mg (1 dose/die) + Vancomicina 1 g (2 dosi/die)	$(132,84 \times 3) + 8,27 + 30,64 = 437,43 \times 7 =$ <b>3062 euro</b>
Meropenem 1 g (3 dosi/die) + Levofloxacinina 500 mg (1 dose/die) + Teicoplanina 400 mg (1 dose/die)	$398,52 + 8,27 + 83,22 = 490 \times 7 =$ <b>3430 euro</b>
Meropenem 1 g (3 dosi/die) + Levofloxacinina 500 mg (1 dose/die) + Linezolid 600 mg (2 dose/die)	$398,52 + 8,27 + 178,97 = 585,76 \times 7 =$ <b>4100 euro</b> 
Ceftazidime 2 g (3 dosi/die) + Levofloxacinina 500 mg (1 dose/die) + Vancomicina 1 g (2 dosi/die)	$59,76 + 8,27 + 30,64 = 98,67 \times 7 =$ <b>690,69 euro</b>
Ceftazidime 2 g (3 dosi/die) + Levofloxacinina 500 mg (1 dose/die) + Teicoplanina 400 mg (1 dose/die)	$59,76 + 8,27 + 83,22 = 151,25 \times 7 =$ <b>1050 euro</b>
Ceftazidime 2 g (3 dosi/die) + Levofloxacinina 500 mg (1 dose/die) + Linezolid 600 mg (2 dose/die)	$(19,92 \times 3) + 8,27 + 178,97 = 247 \times 7 =$ <b>1729 euro</b>

Nota: i costi sono calcolati come prezzo al commercio, in considerazione della differenza di prezzo ospedaliero tra le varie realtà).



A.O.R.N. ANTONIO CARDARELLI - NAPOLI

# SCHEMI DI ANTIBIOTICOTERAPIA EMPIRICA

COMITATO INFEZIONI OSPEDALIERE E GRUPPO INTERDISCIPLINARE

# SEPSI SEVERA

## SHOCK SETTICO DI ORIGINE IGNOTA

	PRIMA SCELTA
COMUNITARIA	Piperacillina/Tazobactam 4,5g/6h + Gentamicina 240 mg/24h
NOSOCOMIALE proveniente da altre strutture sanitarie	Vancomicina 1 g (prima dose) 500 mg/6h + Meropenem 1g/8h
IN PAZIENTE IMMUNOCOMPROMESSO	Vancomicina 1 g (prima dose) 500 mg/6h + Meropenem 1g/8h + Amikacina 1g/24h ± Caspofungina 70 mg dose di carico Successivamente 50 mg/die

## SHOCK SETTICO IN PAZIENTI SPECIALI

	PRIMA SCELTA	ALTERNATIVA e/o ALLERGIA o INTOLLERANZA
TOSSICODIPENDENTE	Vancomicina 1 g (prima dose) 500 mg/6h + Gentamicina 240 mg/24h	Daptomicina 750 mg/24h + Gentamicina 240 mg/24h
SPLENECTOMIZZATO	Vancomicina 1 g (prima dose) 500 mg/6h + Gentamicina 240 mg/24h	Levofloxacina 500 mg/24h + Gentamicina 240 mg/24h
USTIONATO	Vancomicina 1 g (prima dose) 500 mg/6h + Piperacillina/ Tazobactam 4,5 g/6h + Amikacina 1g/24h	Daptomicina 6-8 mg/kg/24h + Meropenem 1g/8h + Amikacina 1g/24h
CVC CORRELATA I° STEP: RIMUOVERE CATETERE	Piperacillina/ Tazobactam 4,5 g/6h + Vancomicina 1 g (prima dose) 500 mg/6h + Caspofungina 70 mg (prima dose) 50 mg/24h	Amfotericina 3 mg/kg/die + Meropenem 1g/8h + Daptomicina 6-8 mg/kg/24h

# POLMONITI

## POLMONITE COMUNITARIA (CAP)

Polmonite Comunitaria - CAP	PRIMA SCELTA	ALTERNATIVA e/o ALLERGIA o INTOLLERANZA
Gravità LIEVE-MODERATA (Ospedalizzata non UTI)	Ceftriaxone 2 g/24 h + Azitromicina 500 mg/24h	Clprofloxacina 500 mg/12h/OS (Levofloxacina 500 mg/24h/OS)
GRAVITÀ SEVERA (Ospedalizzata In UTI)	Ampicillina/Sulbactam 3g/8h + Azitromicina 500 mg/24h	Linezolid 600 mg/12h + Levofloxacina 500 mg/24h
Se fattori di rischio per <i>Stafilococco Aureo</i>	Sostituire Ceftriaxone con Linezolid 600 mg/12h o Vancomicina 1g (prima dose) 500 mg/6h	
Se fattori di rischio per <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	Sostituire Ceftriaxone con Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/6h o meropenem 1g/8h	

**POLMONITE OSPEDALIERA (HAP) –  
POLMONITE ASSOCIATA ALLE PRATICHE ASSISTENZIALI (HCAP)**

HAP/HCAP	PRIMA SCELTA	ALTERNATIVA e/o ALLERGIA o INTOLLERANZA
GRAVITÀ LIEVE-MODERATA	Ampicillina/Sulbactam 3g/8h + Levofloxacina 500 mg/24h	Meropenem 1g/8h + Azitromicina 500 mg/24h
GRAVITÀ SEVERA	Piperacillina/tazobactam 4,5 g/6h + Levofloxacina 500 mg/24h ± Linezolid 600 mg/12h (sospetta MRSA)	Meropenem 1g/8h + Levofloxacina 500 mg/24h ± Vancomicina 1g (prima dose) 500 mg/6h
GRAVITÀ SEVERA con sospetto di <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	Piperacillina/tazobactam 4,5 g/6h + Collmicina (carico 9 milioni) 6 milioni/24 h + Linezolid 600 mg/12h	Meropenem 1g/8h + Collmicina (carico 9 milioni) 6 milioni/24 h + Linezolid 600 mg/12h

## INFEZIONI URINARIE

VIE URINARIE	PRIMA SCELTA	ALTERNATIVA e/o ALLERGIA o INTOLLERANZA
PIELONEFRITE ACUTA NON COMPLICATA	Trimetoprim / Sulfametossazolo ev 800 mg/12 h	Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/8h
INFEZIONE VIE URINARIE COMPLICATA (Presenza di ostruzione, reflusso, catetere vescicale, iperazotemia, trapianto)	Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/8h	Meropenem 1g/8h
ASCESSO PERIRENALE SECONDARIO A PIELONEFRITE	Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/8h	Meropenem 1g/8h + Gentamicina 4 mg/Kg/24h
BATTERIURIA ASINTOMATICA	TRATTARE SOLO DONNE IN GRAVIDANZA o PAZIENTI CANDIDATI ad INTERVENTI sulle VIE URINARIE	

## INFEZIONI ADDOMINALI

### INFEZIONI ADDOMINALI EXTRABILIARI

ORIGINE COMUNITARIA	PRIMA SCELTA	ALTERNATIVA e/o ALLERGIA o INTOLLERANZA
GRAVITÀ LIEVE-MODERATA	Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/8h	Ciprofloxacina 500 mg/12h OS
GRAVITÀ SEVERA	Meropenem 1g/8h + Amikacina 1g/24h (Sostituisce Amikacina con Metronidazolo 500 mg/8h se sospetto di anaerobi)	Ciprofloxacina 400 mg/12h ev + Amikacina 1g/24h (Sostituisce Amikacina con Metronidazolo 500 mg/8h se sospetto di anaerobi)
COLECISTITE / COLANGITE ACUTA di ORIGINE COMUNITARIA		
GRAVITÀ LIEVE-MODERATA	Ceftriaxone 2 g/24h + Metronidazolo 500 mg/8h	Ciprofloxacina 500 mg/12h OS + Metronidazolo 500 mg/8h
GRAVITÀ SEVERA	Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/8h + Metronidazolo 500 mg/8h	Meropenem 1g/8h + Metronidazolo 500 mg/8h

### PANCREATITE ACUTA EDEMATOSA (Senza necrosi)

**NESSUNA TERAPIA**

### PANCREATITE ACUTA NECROTICO-EMORRAGICA

Meropenem 1 g ev ogni 8 ore

**solo in alternativa** associazione  
Ciprofloxacina 400 mg ogni 12 ore ev  
+  
Metronidazolo 500 mg ev ogni 8 ore

## INFEZIONI CUTE E TESSUTI MOLLI

	PRIMA SCELTA	ALTERNATIVA e/o ALLERGIA o INTOLLERANZA
GANGRENA DI FOURNIER	Vancomicina 1 g (prima dose) 500 mg/6h + Piperacillina / Tazobactam 4,5 g/6h	Daptomicina 4-6 mg/kg/24h o Linezolid 600 mg \12 h + Meropenem 1g/8h
GANGRENA GASSOSA	Ampicillina/Sulbactam 3g/6h + Clindamicina 600 mg/6h	Ceftriaxone 2g/12h + Clindamicina 600 mg/6h
DERMOIPODERMITI NON NECROTIZZANTI (erisipela – cellulite non necrotizzante)	Clindamicina 600 mg/6h + Ampicillina / Sulbactam 3g/8h	Ciprofloxacina 400 mg/12h + Clindamicina 600 mg/6h
ERISPELA DEL VOLTO	Vancomicina 1 g (prima dose) 500 mg/6h	Trimetoprim/Sulfametossazolo ev 800 mg/12 h
DERMOIPODERMITI SETTICHE di GRADO SEVERO In DIABETICI (Piede diabetico Infetto acuto)	Telcoplanina 12 mg/kg ogni 12 h (prime 3 dosi) poi 6 mg/kg ogni 24 h ev + Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/6h	Daptomicina 4-6 mg/kg/24h o Linezolid 600mg\12 h + Meropenem 1g/8h
FASCITE NECROTIZZANTE	Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/6h + Clindamicina 600 mg/6h	Daptomicina 4-6 mg/kg/24h o Linezolid 600 mg\12 h + Meropenem 1g/8h

# TERAPIA EMPIRICA RAGIONATA:PAZIENTE NEUTROPENICO

**Ceftazidime 2 g/8 H ev**

**O**

**Meropenem 2g ev(carico) poi 1g/6-8 H**

**+**

**Vancomicina 25-30 mg/kg(carico) ev, poi 30 mg/kg/2h  
(max 2g, in Infusione continua)**

**+**

**ANTIFUNGINO se  
neutropenia prolungata o  
febbre persistente**

# ANTIMICOTICI

Fluconazolo

800 mg (prima dose) poi 400 mg ogni 24 h ev

Caspofungina

70 mg (prima dose) poi 50 mg ogni 24 h ev

Anidulafungina

200 mg (prima dose) poi 100 mg ogni 24 h ev

Micafungin

(indicato in profilassi) 1 mg/kg ev al dì

(dose massima 50 mg)

Dosi consigliate dei principali antibiotici e antimicotici per il trattamento iniziale per via ev delle infezioni dell'adulto con funzione renale nella norma. Tali dosaggi sono esemplificativi. La scelta dell'antibiotico è sempre correlata alla condizione clinica del paziente, alla diffusibilità del farmaco nei tessuti, della relativa idrofilia e lipofilia.

## ANTIBIOTICI

FARMACO	DOSE MEDIA	DOSE MASSIMA
Amfotericina B lipos.	3 mg/Kg	5 mg/Kg
Amikacina	15 - 20 mg/kg ogni 24 ore ev	-
Ampicillina	2 g ogni 8 h ev	2 g ogni 4 h ev
Ampicillina/sulbactam	3 g ogni 8 h ev	3 g ogni 6 h ev
Cefepime	2 g ogni 12 h ev	2 g ogni 8 h ev
Ceftriaxone	2 g ogni 24 h ev	2 g ogni 12 h ev
Ceftazidime	2 g ogni 12 h ev	2 g ogni 8 h ev
Ciprofloxacina	400 mg ogni 12 h ev / 500 mg ogni 12 h OS	400 mg ogni 8 h ev
Clindamicina	600 mg ogni 8 h ev	600 mg ogni 6 h ev
Colimicina	9 MUI (dose carico), poi 6 MUI h24	Valutare Clearance creatinina
Daptomicina	4 mg/kg ogni 24 h ev	8 mg/kg (off label) ogni 24 h ev
Gentamicina	3 mg/kg ogni 24 h ev	5 mg/kg ogni 24 h ev
Levofloxacina	750 mg ogni 24 h ev	500 mg ogni 12 h ev
Linezolid	600 mg ogni 12 h ev	-
Meropenem	1 g ogni 8 h ev	2 g ogni 8 h ev
Metronidazolo	500 mg ogni 8 h ev	500 mg ogni 6 h ev
Piperacillina/tazobactam	4,5 g ogni 8 h ev	4,5 g ogni 6 h ev
Teicoplanina	12 mg/kg ogni 12 h (prime 3 dosi) poi 6 mg/kg ogni 24 h ev	-
Tigeciclina	100 mg (prima dose) poi 50 mg ogni 12 h ev	-
Trimetoprim / Sulfametossazolo	800 mg/12 h ev	-
Vancomicina	1 g (prima dose) poi 500 mg ogni 6 h ev	-

maladies, this principle can be carried through in a clear and pure manner. Here, therefore, the old therapeutic motto is applicable: *Frapper fort et frapper vite*. It is a matter of course that the necessary dose must be greater in proportion to the severity of the disease, for it is absolutely clear that if a definite number of parasites is destroyed by a certain definite dose of the remedy, the quantity must be multiplied if the number of parasites—as happens during the course of the infection—has likewise multiplied. Apart from this, by a rapid destruction of the parasites endotoxins are set at liberty which, with increasing numbers of parasites, reach the circulation of the blood in ever-increasing concentration. And then, frequently at the height of the disease, serious or irreparable pathological disturbances occur, such as suppuration or necrosis, and these, of course, continue even when the pathogenic cause has been destroyed, and may lead to unpleasant complications. I refer here to the typhoid ulcers and to the abscesses and necroses in the case of horse sickness.

Therefore, it is in my opinion necessary to *allow the therapeutic treatment to come into action as early as possible*, as under these circumstances the full success

# PICCHIA PRESTO E PICCHIA DURO

16, 1913. INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS

Address in Pathology,  
ON  
CHEMIO THERAPY.  
DELIVERED BEFORE THE SEVENTEENTH INTERNATIONAL  
CONGRESS OF MEDICINE.  
BY  
HIS EXCELLENCY WIRKLICHER GEHEIMER RAT  
PROFESSOR DR. PAUL EHRLICH,  
DIRECTOR OF THE ROYAL INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL THERAPY,  
FRANKFORT-ON-MAIN.

It must be a great pleasure and a special honour for all of us to meet here in person on British soil for a scientific purpose, in order to take part in the great work which will be of benefit to the whole world. Are we not here in a country that has produced two men who must be considered among the greatest men of all times. Jenner and

Ma non sparate sul relatore...  
Vi ringrazio per l'attenzione

# TERAPIA EMPIRICA RAGIONATA:PAZIENTE NON NEUTROPENICO

## ORIGINE INDETERMINATA:

**Piperacillina/tazobactam 9 g(carico) poi 4.5g/6-8 H ev**



**Vancomicina 25-30 mg/kg(carico), poi 30 mg/kg/2h  
(max 2g, in Infusione continua)**

**...se sospetto *Staphilococcus aureus* Meticillino-resistente (MRSA):**

**Meropenem 2g(carico) poi 1g/6-8 H ev**



**Vancomicina 25-30 mg/kg(carico) e , poi 30 mg/kg/2h  
(max 2g, in Infusione continua)**

**O Daptomicina 6-8 mg/kg/die ev**

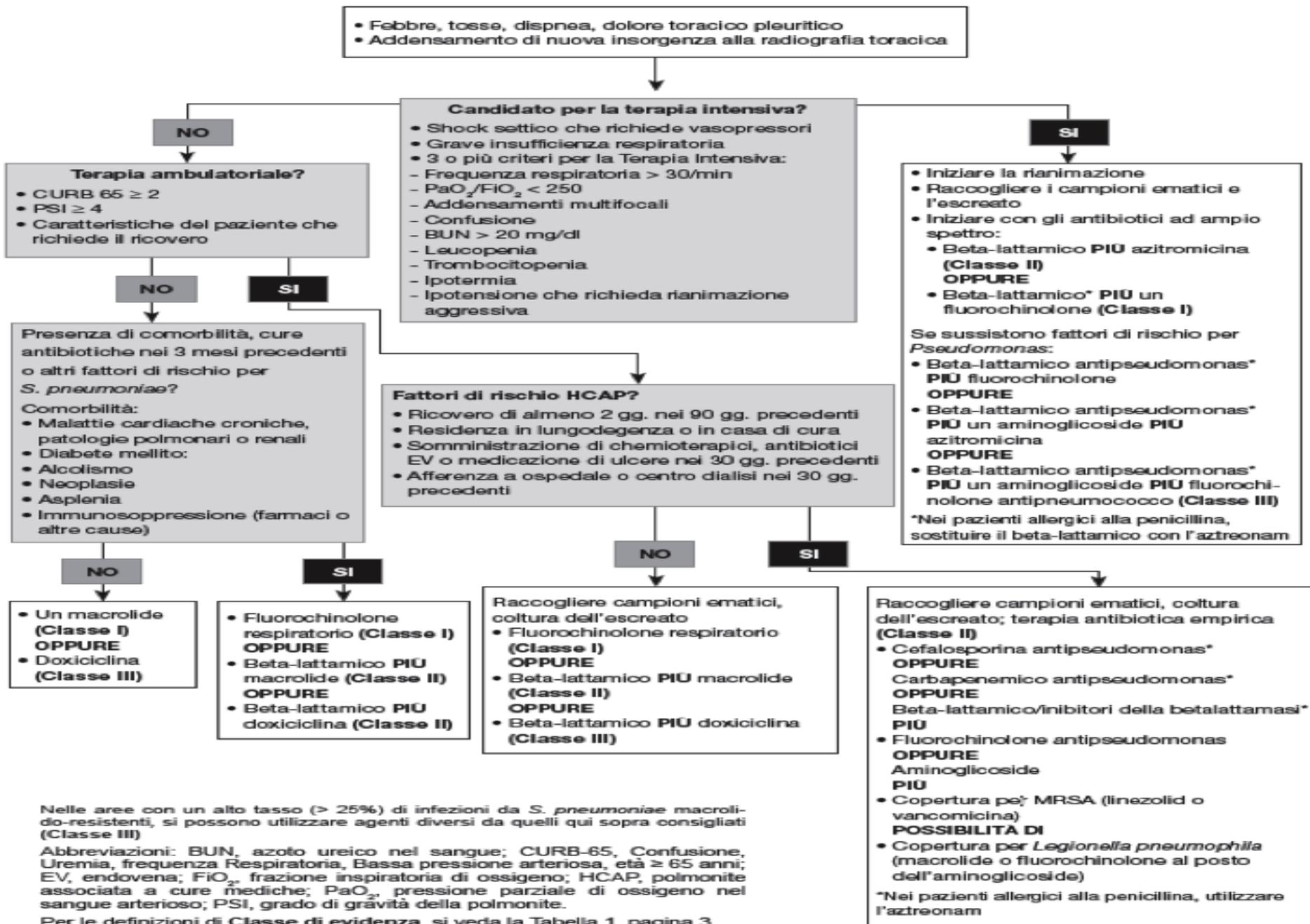


**EMPIRICA**

**RAGIONATA**



# Iter clinico per il trattamento della polmonite



## LINEE GUIDA DELLA CAMPAGNA “SURVIVING SEPSIS” PER IL TRATTAMENTO DELLA SEPSI GRAVE E DELLO SHOCK SETTICO

R.Phillip Dellinger, MD; Jean M. Carlet, MD; Henry Masur, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Thierry Calandra, MD; Jonathan Cohen MD; Juan Gea-Banacloche, MD, PhD; Didier Keh, MD; John C. Marshall, MD; Margaret M. Parker, MD; Graham Ramsay, MD; Janice L. Zimmerman MD; Jean Louis Vincent, MD, PhD; Mitchell M. Levy MD;

# LA TERAPIA ANTIBIOTICA

- 1. La terapia antibiotica endovenosa dovrebbe essere iniziata entro la prima ora dal riconoscimento della sepsi grave dopo il prelievo delle appropriate colture.**

Grado E

## LINEE GUIDA DELLA CAMPAGNA “SURVIVING SEPSIS” PER IL TRATTAMENTO DELLA SEPSI GRAVE E DELLO SHOCK SETTICO

R.Phillip Dellinger, MD; Jean M. Carlet, MD; Henry Masur, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Thierry Calandra, MD; Jonathan Cohen MD; Juan Gea-Banacloche, MD, PhD; Didier Keh, MD; John C. Marshall, MD; Margaret M. Parker, MD; Graham Ramsay, MD; Janice L. Zimmerman MD; Jean Louis Vincent, MD, PhD; Mitchell M. Levy MD;

3. Il regime antimicrobico iniziale dovrebbe sempre essere rivalutato dopo 48-72 ore sulla base dei dati microbiologici e clinici, con lo scopo di impiegare antibiotici a spettro più stretto per limitare lo sviluppo di resistenze, ridurre la tossicità, ridurre i costi.

Grado E

## LINEE GUIDA DELLA CAMPAGNA “SURVIVING SEPSIS” PER IL TRATTAMENTO DELLA SEPSI GRAVE E DELLO SHOCK SETTICO

R.Phillip Dellinger, MD; Jean M. Carlet, MD; Henry Masur, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Thierry Calandra, MD; Jonathan Cohen MD; Juan Gea-Banacloche, MD, PhD; Didier Keh, MD; John C. Marshall, MD; Margaret M. Parker, MD; Graham Ramsay, MD; Janice L. Zimmerman MD; Jean Louis Vincent, MD, PhD; Mitchell M. Levy MD;

### D. IL CONTROLLO DEL FOCUS INFETTIVO ("SOURCE CONTROL")

3. In ogni paziente con sepsi grave si deve valutare se è presente un focus infettivo suscettibile alle misure di controllo, specificatamente

- ◆ il drenaggio di un ascesso o di un focus locale di infezione
- ◆ asportazione di tessuto necrotico infetto
- ◆ la rimozione di un presidio potenzialmente infetto
- ◆ del controllo definitivo di un focus che si sta infettando per contaminazione microbica .

Grado E

*“Use the best first”*

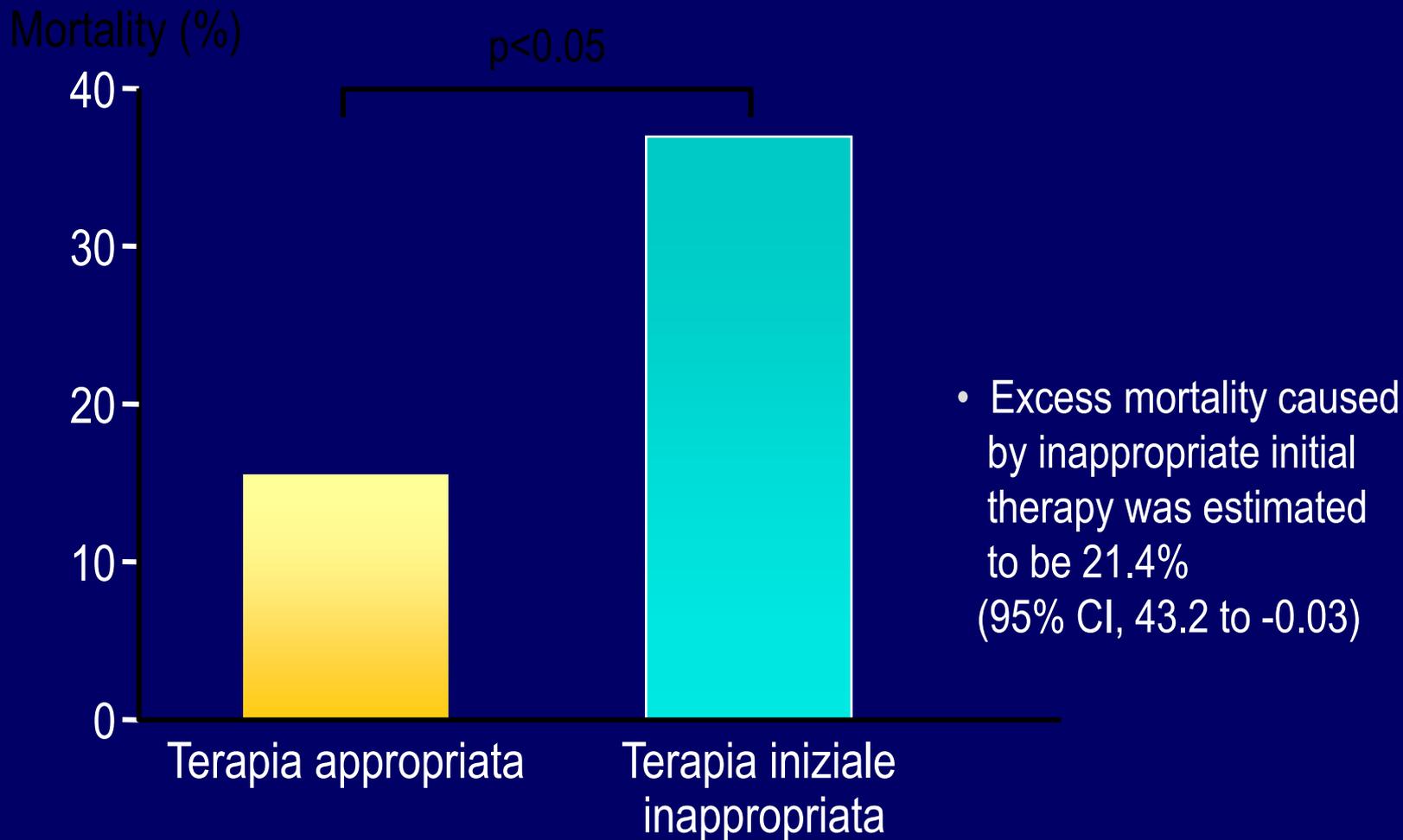
*Paul Eirlich*

- Non vuol dire usare il più nuovo e il più potente
- Non sempre infatti ultimo = più potente
- Use the best first = usare al meglio possibile l'antibiotico utilizzato per dosaggio e durata

# Spettro antibatterico

- Come atteso molte molecole non inibiscono gli *S.pneumoniae* resistenti alla penicillina e gli Stafilococchi resistenti alla meticillina (nessun B-lattamico), Enterococchi, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Corynebacterium jejuni* e i patogeni intracellulari detti privilegiati (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*)
- Ø cocchi Gram+ (attività variabile su stafilococchi, streptococchi e pneumococchi)
- Ø cocchi Gram- (Neisserie)
- Ø bacilli Gram- (*Haemophilus*, *Moraxella* ed Enterobatteri)
- Ø *Pseudomonas aeruginosa*, le molecole più attive sono: ceftazidime, cefsulodin, cefpirome.

# Terapia antibiotica appropriata e tempestiva riduce il rischio di mortalità nei pazienti con sospetta VAP



# LIPOFILI

Macrolidi

Fluorchinoloni

Tetraciclone

CAF

Rifampicina

Linezolid

- Capacità di diffusione attraverso membrane
- Attivi verso intracellulari
- Metabolismo epatico

# IDROFILI

Betalattamici

Glicopeptidi

Aminoglicosidi

- Incapacità di diffusione attraverso membrane
- Inattivi verso intracellulari
- Eliminati attraverso il rene

# ANTIBIOTICO

CONCENTRAZIONE NELLA SEDE DI  
INFEZIONE

$> \text{MIC}$



ERADICAZIONE

$= \text{MIC}$



RISULTATO  
INCERTO

$< \text{MIC}$



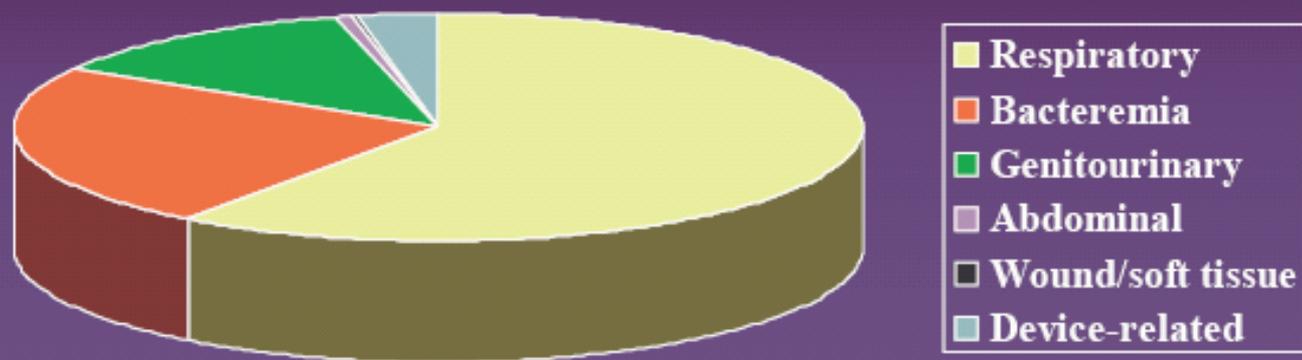
INSUCCESSO  
CLINICO

## FORMULA CHEMIOTERAPICA

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



## Site of infection among 192,980 patients with severe sepsis



Angus et al. Crit Care Med 2001; 29: 1303-10

# Polmonite acquisita in comunità (CAP): definizione

Segni e sintomi di una infezione acuta  
delle basse vie respiratorie

+

Evidenza radiologica di un nuovo infiltrato  
non attribuibile ad altra patologia

# Polmonite acquisita in comunità (CAP):diagnosi

Se si sospetta una CAPD eseguiamo:

EMOCOLTURE +

PRELIEVO DI MATERIALE  
RESPIRATORIO (escreato o aspirato  
endotracheale)

In contesti selezionati: Ag  
urinario Legionella e sierologie per polmonite.

# Polmonite acquisita in comunità (CAP):diagnosi

Solo in caso di mancata risposta al trattamento indicati: TC e Broncoscopia

Se presente un versamento pleurico: prelievo dello stesso con colorazione Gram e colturale

# Polmonite nosocomiale



# Polmonite associata a ventilazione (VAP)

Quando sospettare una VAP?

Comparsa di un nuovo o progressivo infiltrato radiologico non altrimenti spiegato + 2 dei seguenti reperti:

- febbre  $>38^{\circ}\text{C}$
- leucocitosi neutrofila  $>10.000/\text{mm}^3$  o leucopenia
- secrezioni tracheali purulente

# Polmonite associata a ventilazione (VAP)

Quando sospettare una VAP?

Nel caso in cui il paziente in VM presenti un peggioramento degli scambi respiratori inspiegato e/o una instabilità emodinamica improvvisa

# Polmonite associata a ventilazione (VAP)

Se si sospetta una VAP, è indicato eseguire:

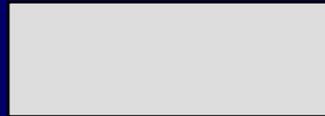
prelievi di materiale respiratorio mediante BAL, miniBAL etc. per indagini colturali quantitative e semiquantitative

I campionamenti devono essere eseguiti prima dell'avvio della terapia antibiotica o della modifica della stessa

# HAP-VAP-HCAP suggerimenti per terapia empirica adeguata



# Terapia empirica esordio precoce no MDR



## Terapia empirica

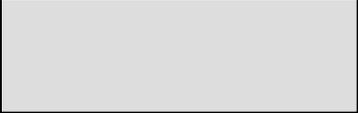
### Esordio tardivo > 5gg e/o rischio MDR

- Cefepime, Ceftazidime o
  - Meropenem, Imipenem o
  - Piperacillina – tazobactam
- + Ciprofloxacina, Levofloxacina o
- Amikacina, Gentamicina, Tobramicina
- + Vancomicina, Linezolid

Am J Resp Crit Care Med, 2005

# CAP in UTI





# Sepsi addominali

## Agenti etiologici

**di comunità**

**Enterobacteriaceae**

**Anaerobi**

***Candida spp.***

***Enterococcus spp***

**ospedaliera**

**Enterobacteriaceae**

**Anaerobi**

***Candida spp***

***Enterococcus spp***

***P.aeruginosa***

***S.aureus***

# Sepsi addominali

Includono infezioni della:

- Colecisti
- Dotti biliari
- Fegato
- Milza
- Pancreas
- Peritoneo
- Spazio subfrenico o sottodiaframmatico

## Sepsi addominali: quando e quali colture?

Si raccomanda l'esecuzione di un solo prelievo in quantità sufficiente da inviare in microbiologia per la ricerca degli anaerobi ed aerobi in apposito terreno di trasporto

Il tampone non costituisce un idoneo campione per la ricerca degli anaerobi

## Sepsi addominali: quando e quali colture?

I prelievi dai drenaggi addominali possono condurre a risultati errati per la contaminazione della porzione distale del drenaggio, con conseguente copertura antibiotica non necessaria

Sodomkin JS, et al. Clin Infect Dis. 2003;  
37: 997-1005

## Sepsi addominali:diagnostica strumentale

Diretta addome: è raramente diagnostica; nella maggior parte dei casi è necessario eseguire

**ETG ADDOME, TC o RMN**

per localizzare la fonte dell'infezione addominale

# Fluorochinoloni

- Associazione di betalattamico + fluorochinolone:
  - Diminuisce nefrotossicità (rispetto ad aminoglicosidi)
  - Maggiore attività su *P.aeruginosa*
  - Maggiore penetrazione nel sito di infezione (ELF)

# Pazienti con batteriemie da *S. aureus*

- Terapia antibiotica adeguata precoce:
  - **MORTALITA' 44,7%**
- Terapia antibiotica adeguata in ritardo:
  - **MORTALITA' 86,7%**

# Attività degli antibiotici

Tempo dipendenti

Beta-lattamici  
Glicopeptidi  
Monobattamici  
Oxazolidinoni  
Macrolidi

$T > MIC$

Concentrazione-dipendenti

Aminoglicosidi  
Fluorochinoloni  
Azitromicina

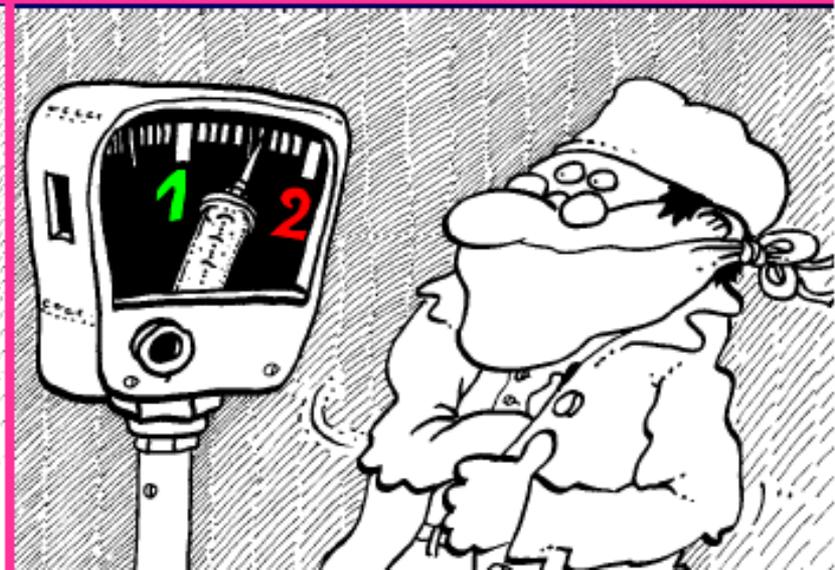
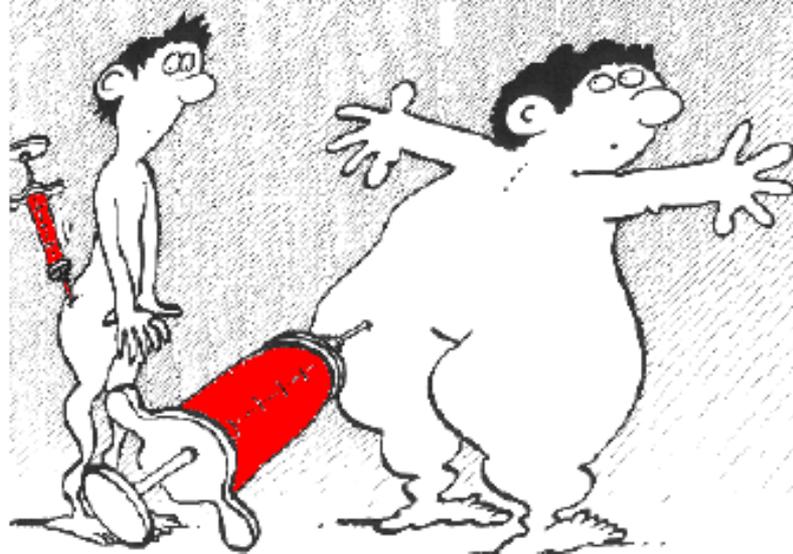
$AUC / MIC$   
 $C_{max} / MIC$

Correlazione PK/PD

## **Appropriati prelievi per esami microbiologici per:**

- guidare la terapia antibiotica mirata
- rilevare dati sulla epidemiologia locale
- ridurre l'uso non necessario di antibiotici

**IL MANCANTO ADEGUAMENTO  
POSOLOGICO E LA MANCATA  
CONSIDERAZIONE DELLA CINETICA  
DELL'ANTIBIOTICO UTILIZZATO  
SONO ALLA BASE  
DELL' INSUCCESSO TERAPEUTICO  
E  
DELLA SELEZIONE DI RESISTENZA**



# THERAPY OF SEVERE INFECTIONS

- Broad spectrum
- In combination
- Rapidly bactericidal
- PK/PD
- High dosage
- IV
- Continuous-infusion
- Prolonged

# Terapia di combinazione

Si o No?

# Descalation therapy

**Approccio iniziale basato su un antibiotico ad ampio spettro attivo su Ps. Aeruginosa + aminoglicoside +/- glicopeptide +/- anianaerobi**

**In assenza di documentazione microbiologica pianificare la rimozione progressiva degli antibiotici associati se il quadro clinico lo consente**

**Documentazione microbiologica: terapia mirata**

## TERAPIA ANTIBIOTICA del PAZIENTE FEBBRILE OSPEDALIZZATO

Livello di criticità per infezione	elevato
Segni d'organo	nessuno
Età	36
Comorbosità prioritaria	<b>Appendicite gangrenosa</b>
FR specifici per sito di infezione	Peritonite -> int.chirurgico addominale
FR specifici per microrganismo	Enterobacteriaceae - Anaerobi
FR specifici per profilo di R	nessuno

**AMOXI-CLAV**

**CIPRO + METRONIDAZOLO**

# TERAPIA ANTIBIOTICA del PAZIENTE FEBBRILE OSPEDALIZZATO

Livello di criticità per infezione elevato

Età 70

Comorbosità prioritaria **Neoplasia intestinale con perforazione**

FR specifici per sito di infezione Peritonite - Emi-colectomia six

FR specifici per microrganismo Enterobacteriaceae - *Candida spp.* - Anaerobi

FR specifici per profilo di R ESBL ? NO

AMOXI-CLAV

PIP/TAZB

CIPRO + METRONIDAZOLO

+ FLUCONAZOLO

## TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

Livello di criticità per infezione	elevato
Età	70
Comorbidità prioritaria	Neoplasia intestinale con perforazione Emi-colectomia six
FR specifici per sito di infezione	Peritonite Prolungata ospedalizzazione - pregressa ATB Re-intervento
FR specifici per microrganismo	Enterobacteriaceae - <i>Candida spp.</i> - Anaerobi <i>Enterococcus spp.</i> - Gram neg NF ESBL - Gram Neg NF MDR
FR specifici per profilo di R	<i>Enterococcus spp</i> AMPI-R

**IMIPENEM + TEICOPLANINA + FLUCONAZOLO**

*“Use the best first”*

*Paul Eirlich*

- Non vuol dire usare il più nuovo e il più potente
- Non sempre infatti ultimo = più potente
- Use the best first = usare al meglio possibile l'antibiotico utilizzato per dosaggio e durata

nella scelta della copertura antibiotica iniziale, dobbiamo cercare di sbagliare più sul lato dell'eccesso piuttosto che del difetto

La scelta richiede la conoscenza di

- sito anatomico di infezione (fonte),
- lo stato immunologico del paziente
- fattori di rischio per infezioni multiresistenti (ospedalizzazione prolungata, recente uso di antimicrobici, precedente infezione o colonizzazione con germi multiresistenti)

I pazienti con sepsi severa e shock settico hanno bisogno di terapia antibiotica ad ampio spettro fino ad isolamento del germe e identificazione delle relative suscettibilità (SSC Crit Care Med 2013)

## “Postantibiotic effect”

capacità di inibizione del microorganismo persistente per un determinato tempo (proporzionale al picco di concentrazione raggiunto) anche dopo che la concentrazione del farmaco è scesa sotto la MIC del dato germe. Questi farmaci non hanno un tetto terapeutico (più ne diamo più uccidono i germi), semmai hanno un tetto tossico.

ad esempio, usare la levofloxacina a dosaggi decisamente alti (mono somministrazioni da 750 mg)

Alcuni studi dimostrano la maggiore efficacia della ciprofloxacina a dosaggi di 600 mg x 2 in pazienti critici.

## 7 Ottimizzare gli indici di Farmacocinetica: Farmaco Tempo Dipendenti

Alcuni farmaci hanno un Killing (ovvero un tasso di clearance microbica) che dipende direttamente dal tempo durante il quale la concentrazione ematica rimane superiore alla MIC del microrganismo.

E non aumentano l'efficacia oltre una certa concentrazione (4 volte sup alla MIC)

- Nella VAP un errore iniziale, o un
- ritardo terapeutico non è mai recuperabile.
- Sbagliare terapia empirica aumenta sempre la mortalità

**Porzecanski, Chest.2006, Aug.**

**Fagon, Rello, Clinic.**

**Microbiol. Inf., 2006, Dec.**

**Toxeira et**

**al., J.Hosp.Inf., 2007, Apr.**



# Antibioticoterapia “empirica”: come ragionare?

1. Quale copertura? Gram – o Gram +?

2. Copertura dei funghi?

3. Monoterapia o Terapia di  
Combinazione?

# Terapia antibiotica nella sepsi e shock settico: principi generali

- Terapia ragionata sulla base della sospetta fonte
- Scelta di farmaci con ottimale penetrazione nel sito di infezione accertata o sospetta
- Composizione della flora patogena della propria ICU
- Condizioni cliniche del paziente
- Terapia razionale quanto ad indicazioni, posologia e spettro d'azione

Per i farmaci con una farmacocinetica tempo-dipendente non ha senso raggiungere picchi di concentrazione elevatissimi (queste molecole hanno un **tetto terapeutico**), ma soprattutto non funzionano se non vengono dati frequentemente nell'arco delle 24 ore. Dovremmo somministrarli ripetutamente e a intervalli di tempo brevi, altrimenti osserveremmo una riduzione della capacità di clearance microbica

***In pratica : in pazienti critici non ha senso dare una ampicillina/sulbactam 3 gr x 2 o una Piperacillina/Tazobctam 4,5 gr x 2 o un Cefotaxime 2 gr al giorno***

### 3 APPROPRIATEZZA

Nello shock settico gli studi mostrano un significativo aumento nella mortalità in caso di inizio di una terapia antibiotica empirica non idonea, ovvero non appropriata allo spettro di sensibilità del germe coinvolto (Kumar, Chest 2009; Kollef , Clin Infect Dis 2008; Paul, Antimicrob Agents Chemother 2010).

## 6 Assicurare Farmaci Battericidi

Ai pazienti in shock settico dobbiamo assicurare una terapia con molecole battericide.

Le Molecole battericide hanno una intrinseca capacità di killing nei confronti del microorganismo, mentre quelle batteriostatiche ne impediscono la replicazione (lasciando il killing ad un secondo momento ad opera anche del sistema immunitario

## 5 Ottimizzare la Farmacocinetica: Dose di Carico

La clearance microbica non inizia fin quando la concentrazione ematica dell'antibiotico (efficace) non raggiunge i livelli terapeutici.

Nel paziente critico recentemente, è stato possibile dimostrare un'alterazione significativa della farmacocinetica (dovuta principalmente ad un aumento del volume di distribuzione) per molti farmaci

(Ulldemolins, Curr Pharm Biotechnol 2011; Varghese, Crit Care Clin 2011).

# Le Resistenze

La riduzione dello spettro di copertura antibiotica per ridurre lo sviluppo di resistenze non è un problema che ci possiamo porre nella scelta di terapia empirica dello shock settico

# concentrazione dipendente

non conta il tempo di esposizione ma i rapporti tra parametri di concentrazione e MIC. Ad esempio per gli aminoglicosidi bisogna ottenere un rapporto PICCO/MIC di 8-10 ogni 24 ore, per la ciprofloxacina un rapporto AUC/MIC di 125, etc.

# tempo dipendente

bisogna prolungare al massimo il tempo di esposizione, si è visto che nella maggioranza dei casi è sufficiente ottenere una copertura antibatterica per il 50-60% dell'intervallo terapeutico per ottenere il massimo effetto terapeutico.

Calcolare il tempo in cui la concentrazione di antibiotico è al di sopra della mic

nella scelta della copertura antibiotica iniziale,  
dobbiamo cercare di sbagliare più sul lato dell'eccesso  
piuttosto che del difetto

I pazienti con sepsi severa e shock settico hanno  
bisogno di terapia antibiotica ad ampio spettro fino ad  
isolamento del germe e identificazione delle relative  
suscettibilità (SSC Crit Care Med 2013)

## SOSPETTO DI INFEZIONE DA MRSA:

- ✓ Ricovero >5 gg nei 3 mesi precedenti;
- ✓ Antibiotici > 5gg nei 2 mesi precedenti;
- ✓ Residenza in RSA
- ✓ Dialisi
- ✓ Assistenza domiciliare oncologica
- ✓ Medicazione di ferite a domicilio

# TERAPIA EMPIRICA RAGIONATA:PAZIENTE NON NEUTROPENICO

## □ POSSIBILE ORIGINE POLMONARE:

**Piperacillina/tazobactam 9 g(carico) poi 4.5g/6-8 H ev**  
**+**  
**Azitromicina 500 mg/24h ev**

**...se sospetto *Staphilococcus aureus* Meticillino-resistente (MRSA):**

**Meropenem 2g(carico) poi 1g/6-8 H ev**

**+**

**Levofloxacin 750 mg/24 H ev**

**±**

**Vancomicina o Linezolid 600mg/12h ev(se polmonite a  
focolai multipli o insuff. respiratoria)**

# TERAPIA EMPIRICA RAGIONATA:PAZIENTE NON NEUTROPENICO

## □ POSSIBILE ORIGINE BILIARE:

Piperacillina/tazobactam 9 g ev(carico) poi 4.5g/6-8 H ev



Ampicillina/sulbactam 3 gr /6 H ev

## □ POSSIBILE ORIGINE ADDOMINALE:

Meropenem 2g ev(carico) poi 1g/6-8 H ev



Piperacillina/tazobactam 9 g ev(carico) poi 4.5g/68H ev



Ampicillina/sulbactam 3 gr /6 H ev

# TERAPIA EMPIRICA RAGIONATA:PAZIENTE NON NEUTROPENICO

## □ POSSIBILE ORIGINE DAL TRATTO URINARIO:

**Piperacillina/tazobactam 9g ev(carico)poi 4.5g/6-8H ev**

**O**

**Levofloxacina 750 mg/24 H ev**

**+**

**Gentamicina 1-1,5 mg/kg/8H ev**

## □ POSSIBILE ORIGINE DA CUTE E TESSUTI MOLLI:

**Meropenem 2g ev(carico) poi 1g/6-8 H ev**

**+**

**Daptomicina O Linezolid O Vancomicina ev**

Sebbene una restrizione nell'uso degli antibiotici sia un'efficace strategia per la riduzione del fenomeno delle resistenze e ridurre i costi, questa strategia non è applicabile a questa popolazione di pazienti (SSC Crit Care 2013).

Il regime antibiotico andrebbe rivisto giornalmente per un'eventuale riduzione dello spettro di attività al fine di contenere lo sviluppo di resistenza, ridurre la tossicità e i costi (SSC Crit Care 2013)

## Condizioni fisiopatologiche del paziente critico che possono condizionare la farmacocinetica degli antibiotici (1)

(Pea F., Clin Pharmac. 2005)

### ■ Aumento dei fluidi extracellulari

- Edema
- Versamenti nelle cavità sierose
- Carico di fluidi
- Nutrizione parenterale
- Ipoalbuminemia
- Sepsi iperdinamica



### ■ **↑ volume di distribuzione e diluizione dell'antibiotico**



- ### ■ **Necessario un aumento della dose di antibiotici idrofili** (beta-lattamine, aminoglicosidi, glicopeptidi)

## Condizioni fisiopatologiche del paziente critico che possono condizionare la farmacocinetica degli antibiotici (3)

(Pea F., Clin Pharmac. 2005)

- **Riduzione della funzione renale**

- Insufficienza renale
- Dialisi



- **↓ della clearance renale dell'antibiotico**



- **Necessaria una riduzione della dose di antibiotici eliminati per via renale**