

III Corso avanzato di aggiornamento
"La riparazione tessutale delle lesioni croniche cutanee"
Campolongo Hospital - Eboli, 28-30 ottobre 2004
Direttore Scientifico: F. Petrella
Coordinatore Didattico: G. Nebbioso

Giancarlo Traisci
Direttore di Medicina Interna
P.O. "Spirito Santo" di Pescara

Il piede nel diabetico

**L'ULCERA ISCHEMICA INFETTA:
ANTIBIOTICOTERAPIA PARENTERALE**

L'antefatto

Diabete mellito di durata superiore ai 10 anni, in controllo glico-metabolico insoddisfacente, complicato da neuropatia periferica ed associato a plurimi fattori di rischio vascolare



insufficienza arteriosa periferica cronica

di grado lieve-moderato con IPR alla caviglia 0.5-0.9

di grado grave con IPR alla caviglia < 0.5

Paradigma clinico

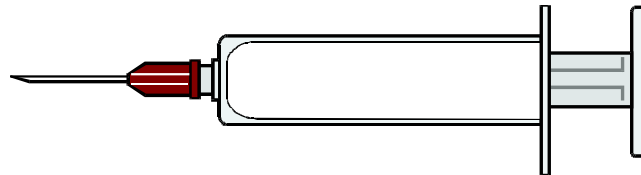
Paziente diabetico con insufficienza arteriosa
periferica cronica



**Invasione e moltiplicazione batterica nei
tessuti profondi**

- *Ulcerazione estesa al sottocute e che può coinvolgere muscoli, tendini, ossa e articolazioni*
- *Presenza di essudazione purulenta e cellulite*
- *Possibili manifestazioni generali fino alla sindrome settica*

ANTIBIOTICOTERAPIA PARENTERALE



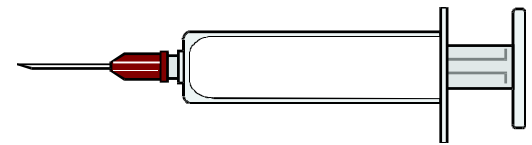
Lavery LA et al, J Foot Ankle Surg 1996, 35: 528-31

Armstrong DG et al, Diabetes Care 1998, 21: 855-9

Texas wound classification system

Stadio	Grado			
	0	I	II	III
A	Lesione pre- o post-ulcerativa completamente epitelizzata	Ulcera superficiale che non coinvolge tendini, capsula articolare, ossa	Ulcera profonda che interessa i tendini o la capsula articolare	Ulcera profonda che interessa l'osso o l'articolazione
B	con infezione	con infezione	con infezione	con infezione
C	con ischemia	con ischemia	con ischemia	con ischemia
D	con infezione ed ischemia	con infezione ed ischemia	con infezione ed ischemia	con infezione ed ischemia

ANTIBIOTICOTERAPIA PARENTERALE



Lesione del piede di tipo II-III D

sec. Texas wound classification system

- più comune indicazione al ricovero ospedaliero appropriato del paziente diabetico
- trattamento che richiede il più prolungato periodo di ospedalizzazione rispetto a quello per qualsiasi altra complicanza del diabete mellito

Paziente diabetico con lesione del piede di tipo II-III D

*Interventi terapeutici di
carattere generale*



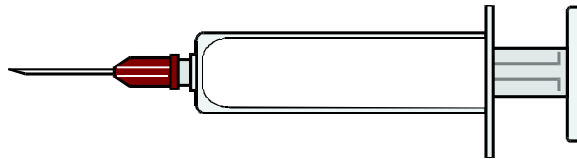
Riposo assoluto

Trattamento insulinico ottimizzato

Adeguata idratazione

Trattamento antitrombotico e vasoattivo

Antibioticoterapia parenterale



Indicazione generale all'antibioticoterapia parenterale

Lesione del piede di tipo II-III D
sec. Texas wound classification system



RISCHI

Rapida estensione con tendenza alla gangrena
(amputazione in oltre il 50% dei casi)

Vita del paziente
(complicanze settiche)

**Antibioticoterapia parenterale
tempestiva ed aggressiva
su base empirico-ragionata**

OBIETTIVI

**Salvataggio dell'arto
Prevenzione/terapia della sindrome settica**

Microbiologia delle lesioni del piede di tipo II-III D

Agenti
aerobi

Agenti
anaerobi

isolati nel 40-80% dei casi

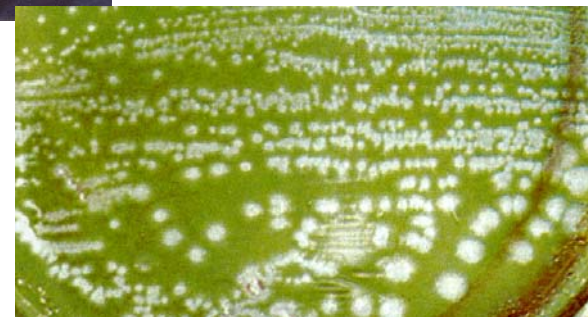
**Etiologia più comune
POLIMICROBICA**

Colture da aspirato o da biopsia dei tessuti profondi

(sensibilità 95%, specificità 99%)

Emocolture

(positive nel 10-15% dei casi)



Microbiologia delle lesioni del piede di tipo II-III D

- Agenti aerobi:

Stafilococchi;

Streptococchi;

Enterococchi;

Enterobatteri

(Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Escherichia coli,
Pseudomonas, Acinetobacter);

Corinebatteri

- Agenti anaerobi:

Streptococchi anaerobi;

Bacteroides;

Clostridi

Antibioticoterapia parenterale su base empirico-ragionata

Esigenze
di spettro antibatterico

Esigenze
farmacocinetiche
(diffusibilità)

Scelta
dell'antibiotico

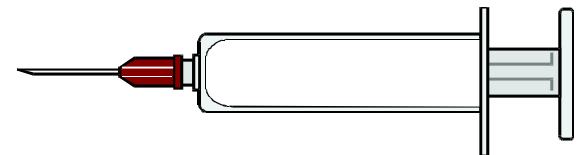
```
graph LR; A[Esigenze di spettro antibatterico] --- B[Scelta dell'antibiotico]; C[Esigenze farmacocinetiche (diffusibilità)] --- B;
```

Successo dell'antibioticoterapia parenterale

1. Scelta del farmaco più adeguato.
2. Appropriata modalità di somministrazione del farmaco prescelto (dosaggio, intervallo fra le somministrazioni, durata del trattamento)
dipendente da:
 - *caratteristiche del farmaco;*
 - *caratteristiche dell'infezione*
(aspetti locali e generali);
 - *caratteristiche individuali del paziente.*

Antibiotici per la scelta empirico-ragionata

1. Alcune beta-lattamine
 - Piperacillina (acilureidopenicillina) + tazobactam
 - Ceftazidime (cefalosporina di III generazione)
 - Cefepime (cefalosporina di IV generazione)
 - Meropenem (carbapenemico)
2. Teicoplanina (glicopeptide)
3. Ciprofloxacina (fluorochinolone di III generazione)
4. Clindamicina (lincosamide)
5. Metronidazolo (nitroimidazolico)



Antibiotici per la scelta empirico-ragionata

meccanismi dell'attività antibatterica

Beta-lattamine e Teicoplanina

inibiscono la sintesi del peptoglicano della parete cellulare

Ciprofloxacina

inibisce la replicazione del DNA interferendo con la DNA-girasi

Clindamicina

blocca la biosintesi proteica

Metronidazolo

interferisce con la sintesi del DNA e sulla struttura del DNA preesistente

Antibiotici per la scelta empirico-ragionata

1. Ad ampio spettro antibatterico

- Piperacillina (acilureidopenicillina)/Tazobactam
- Ceftazidime (cefalosporina di III generazione)
- Cefepime (cefalosporina di IV generazione)
- Meropenem (carbapenemico)
- Ciprofloxacina (fluorochinolone di III generazione)

2. A spettro antibatterico medio (prev. su Gram+ e anaerobi)

- Clindamicina (lincosamide)



3. A spettro antibatterico ristretto ai Gram+

- Teicoplanina (glicopeptide)

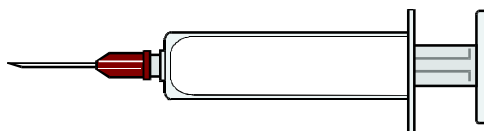
4. A spettro antibatterico ristretto agli anaerobi

- Metronidazolo (nitroimidazolico)

Antibatterici utilizzabili nella terapia dell'ulcera ischemica infetta del piede nel diabetico

Batteriostatici	Battericidi	
	<i>attivi solo sui batteri in fase di moltiplicazione</i>	<i>attivi anche sui batteri quiescenti con metabolismo rallentato</i>
Clindamicina	Beta-lattamine	Metronidazolo
	Teicoplanina	Ciprofloxacina
	 <u>TEMPO-DIPENDENTI</u> <i>la terapia deve tendere a massimizzare il tempo di esposizione e il tempo di permanenza al di sopra della MIC</i>	 <u>CONCENTRAZIONE-DIPENDENTI</u> <i>la terapia deve tendere a raggiungere e mantenere elevato il picco plasmatico piuttosto che la durata delle concentrazioni</i>

Antibioticoterapia parenterale su base empirico-ragionata



Antibiotici	Attività	Conseguenze in terapia
Battericidi	<i>Rapida lisi e morte dei microrganismi patogeni</i>	<i>Effetto terapeutico rapido; preferibili in tutti i casi; obbligatori in quelli più gravi</i>
Batteriostatici	<i>Arresto della moltiplicazione dei microrganismi patogeni</i>	<i>Effetto terapeutico lento; da non usare nei casi più gravi; negli altri considerare questa caratteristica</i>

Interazioni antibatteriche di utilità clinica

03++e25 0--e2 0+2e32932--A

20-9323--5 e30-NA

eN3e+s-5e3 e--e2 e30-N-5-3H

Piperacillina/Tazobactam
 Ceftazidime; Cefepime
 Meropenem

Ciprofloxacin

Teicoplanin

Ciprofloxacin
 Teicoplanin
 Metronidazole

Betalactam
 Teicoplanin
 Metronidazole
 Clindamicin

Betalactam
 Ciprofloxacin
 Clindamicin

Schemi di antibiotico-terapia parenterale su base empirico-ragionata

- nelle lesioni di II grado/stadio D
- nelle lesioni di III grado/stadio D
- nelle lesioni di stadio D con sindrome settica

Schemi di antibiotico-terapia nelle lesioni di II grado/stadio D

1. Piperacillina/Tazobactam
2. Cefepime + Metronidazolo
3. Ciprofloxacina + Clindamicina

Schemi di antibiotico-terapia nelle lesioni di II grado/stadio D - basati su beta-lattamine -

1. Piperacillina/Tazobactam 4.5 g e.v. ogni 6-8 h
2. Cefepime 2 g e.v. ogni 12 h
+
Metronidazolo 1 g e.v. per carico, quindi 0.5 g ogni 6-8 h

Durata del trattamento: almeno 3 settimane

**Schemi di antibiotico-terapia nelle lesioni di
II grado/stadio D
- non basati su beta-lattamine -**

Ciprofloxacina 400 mg e.v. ogni 12 h

+

Clindamicina 450-900 mg e.v. ogni 6-8 h

Durata del trattamento: almeno 3 settimane

Antibioticoterapia nelle lesioni di II grado/stadio D

preparazioni farmaceutiche del commercio

1. Piperacillina/Tazobactam

Tazocin fl 4.5 g

2. Cefepime

Maxipime fl 1 g

3. Metronidazolo

Deflamon fl 500 mg

4. Ciprofloxacina

Ciproxin fl 200 mg

5. Clindamicina

Dalacin-C fl 600 mg

Schemi di antibioticoterapia nelle lesioni di III grado/stadio D

1. Meropenem
+
Ciprofloxacina

2. Meropenem
+
Teicoplanina

3. Ceftazidime
+
Teicoplanina
+
Metronidazolo

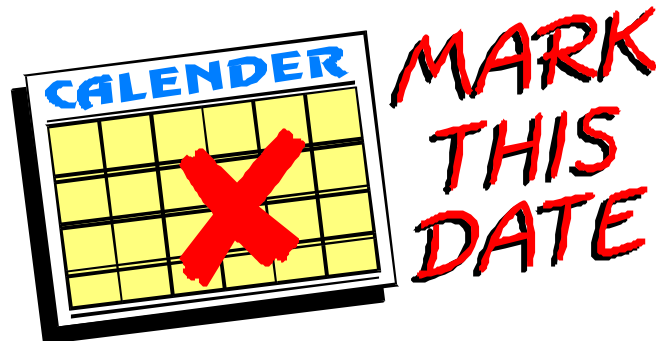


Schemi di antibiotico-terapia nelle lesioni di III grado/stadio D

1. Meropenem 1 g e.v. ogni 8 h
+
Ciprofloxacina 400 mg e.v. ogni 12 h
2. Meropenem 1 g e.v. ogni 8 h
+
Teicoplanina 6 mg/Kg e.v. ogni 12 h per 3 volte, poi ogni 24 h
3. Ceftazidime 2 g e.v. ogni 8 h
+
Teicoplanina 6 mg/Kg e.v. ogni 12 h per 3 volte, poi ogni 24 h
+
Metronidazolo 1 g e.v. per carico, quindi 0.5 g ogni 6-8 h

Antibioticoterapia parenterale nelle lesioni di III grado/stadio D

Durata del trattamento:
almeno 8 settimane;
fino a regressione dei segni radiologici di
localizzazione infettiva e riscontro di
almeno 2 esami colturali successivi negativi



Antibioticoterapia nelle lesioni di III grado/stadio D

preparazioni farmaceutiche del commercio

1. Meropenem

Merrem fl 1 g

2. Ciprofloxacina

Ciproxin fl 200 mg

3. Teicoplanina

Targosid fl 200 mg

4. Ceftazidime

Glazidim fl 2 g

5. Metronidazolo

Deflamon fl 500 mg

Paziente con lesione in stadio D e sindrome settica



Antibioticoterapia parenterale su base empirico-ragionata

Meropenem
+
Teicoplanina
+
Ciprofloxacina

R_x

Antibioticoterapia nel paziente con
lesione in stadio D e sindrome settica

Meropenem 1 g e.v. ogni 8 h

+

Teicoplanina 6 mg/Kg e.v. ogni 12 h per 3 volte, poi ogni 24 h

+

Ciprofloxacina 400 mg e.v. ogni 12 h

Antibioticoterapia parenterale su base empirico-ragionata



adeguamento in base al risultato degli esami colturali eseguiti sul materiale prelevato dalla lesione al momento della diagnosi

Antibioticoterapia mirata

Attuale possibilità di scelta di un nuovo antibatterico
(oxazolidinone)

LINEZOLID

bloccante della biosintesi proteica

LINEZOLID

600 mg e.v. ogni 12 h (infusione di 30-120')

Monitoraggio dell'esame emocromocitometrico:
vigilanza per piastrinopenia (2.4% dei casi)

Effetti collaterali più comuni: nausea, vomito e diarrea

Possibili crisi ipertensive assumendo cibi ricchi di tiramina (formaggi stagionati, estratti di lievito, bevande alcoliche non distillate, soia fermentata) e dopo somministrazione di decongestionanti nasali contenenti pseudoefedrina o fenilpropamina

Evitare l'associazione con antidepressivi SSRI

Non è richiesta alcuna modifica della dose nell'insufficienza renale e nell'insufficienza epatica

LINEZOLID

- *Zyvoxid fl 600 mg* -

Attivo su una ampia varietà di batteri Gram+ (anche multiresistenti).

Mostra attività batteriostatica nei confronti di enterococchi e stafilococchi, mentre risulta battericida verso la maggioranza dei ceppi di streptococchi.

Nello spettro antibatterico sono compresi Gram+ anaerobi (*Clostridium* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Prevotella*).

LINEZOLID

uso selettivo per prevenire le resistenze

Riservare alla terapia di gravi infezioni da Gram+ multiresistenti, dopo la loro identificazione.

Non impiegare empiricamente.