

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

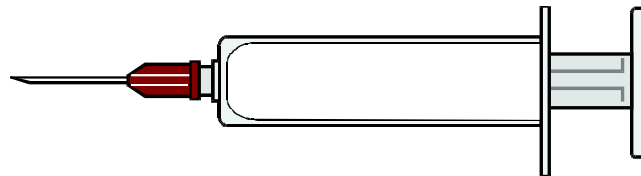
Paziente diabetico con insufficienza arteriosa  
periferica cronica



**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**



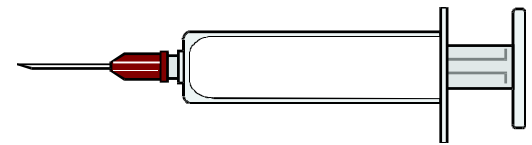
*Lavery LA et al, J Foot Ankle Surg 1996, 35: 528-31*

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

## *Texas wound classification system*

Stadio	Grado			
	0	I	II	III
<b>A</b>	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>B</b>	con infezione	con infezione	con infezione	con infezione
<b>C</b>	con ischemia	con ischemia	con ischemia	con ischemia
<b>D</b>	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*



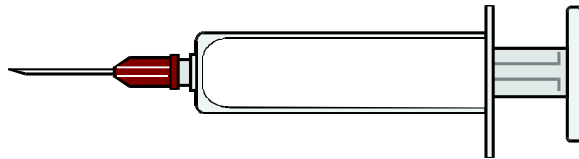
**Riposo assoluto**

**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*

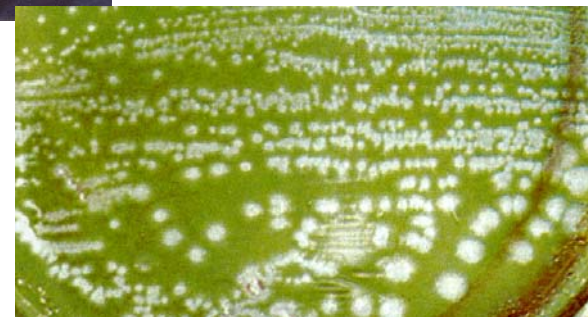
Etiologia più comune  
**POLIMICROBICA**

# 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

Scelta  
dell'antibiotico

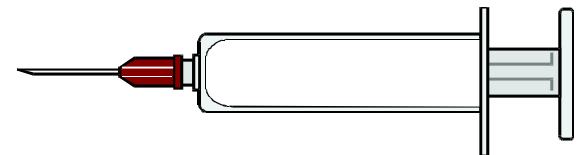
Esigenze  
farmacocinetiche  
(diffusibilità)

# 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

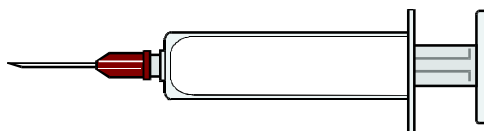
- Metronidazolo (nitroimidazolico)



# 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
	 <b><u>TEMPO-DIPENDENTI</u></b> <i>la terapia deve tendere a massimizzare il tempo di esposizione e il tempo di permanenza al di sopra della MIC</i>	 <b><u>CONCENTRAZIONE-DIPENDENTI</u></b> <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



<b>Antibiotici</b>	<b>Attività</b>	<b>Conseguenze in terapia</b>
<b>Battericidi</b>	<i>Rapida lisi e morte dei microrganismi patogeni</i>	<i>Effetto terapeutico rapido; preferibili in tutti i casi; obbligatori in quelli più gravi</i>
<b>Batteriostatici</b>	<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+5-5e3 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 antibioticoterapia 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

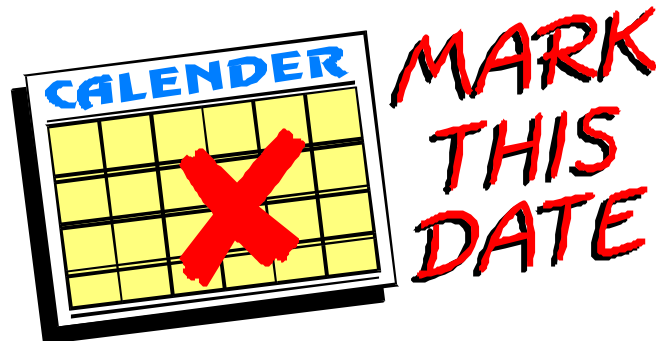


## Schemi di antibioticoterapia nelle lesioni di III grado/stadio D

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<sub>x</sub>

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.