

Scelte e modalità prescrittive della terapia antibiotica

PierLuigi Viale, Eleonora Zamparini

Clinica di Malattie Infettive
Università di Udine

La sfida che le infezioni dell'osso pongono all'infettivologo, in particolare quelle protesiche, intese nella loro accezione più ampia di infezioni correlate ad un qualunque *device* osseo, è quella del biofilm. Questo "rifugio segreto" non costituisce infatti solo il luogo nel quale i microrganismi possono indovarsi, sottraendosi al contatto con l'antibiotico, ma è anche l'ambiente ideale nel quale concentrazioni minimali e quindi sub-inibitorie di antibiotico facilitano il viraggio verso fenotipi resistenti. Una delle ragioni per le quali nelle infezioni protesiche è necessario il lavoro di equipe, risiede proprio nella necessità di superare l'ostacolo costituito dal biofilm, e ciò può essere fatto solo attraverso il supporto chirurgico. A questo concetto di base conseguono due diversi atteggiamenti terapeutici: 1) se l'infezione è precoce (<4 settimane) il biofilm non è ancora ben strutturato per cui si può tentare un approccio conservativo senza rimozione del dispositivo, con debridement chirurgico seguito da terapia antibiotica soppressiva long term: i risultati sono varia-

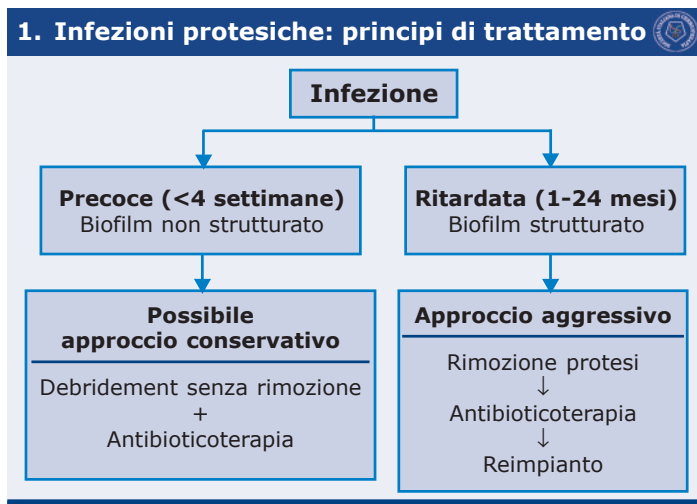
bili per cui la revisione conservativa andrebbe riservata a categorie di pazienti accuratamente selezionate. 2) Se l'infezione è ritardata (>1 fino a 24 mesi), vi è stato tempo sufficiente perché si sia costituito un biofilm ben strutturato, è necessario un approccio aggressivo, con rimozione della protesi, posizionamento di spaziatore, terapia antibiotica mirata e ripotesizzazione in tempo successivo; tale procedura non ha tempi determinabili a priori ma deve partire dal presupposto che il riposizionamento della protesi è fattibile solo a fronte di una ragionevole certezza di eradicazione dell'infezione (figura 1).

Caratteristiche e classificazione delle infezioni protesiche

La classificazione più aggiornata suddivide le infezioni protesiche in tre gruppi: 1) infezioni precoci, comparse entro le prime 4 settimane dall'impianto; 2) infezioni ritardate (*delayed*), comparse entro 1-24 mesi; 3) infezioni tardi-

ve sopraggiunte dopo 2 anni¹. I patogeni coinvolti e la presentazione clinica delle infezioni di protesi articolare variano sensibilmente in relazione al timing di occorrenza in rapporto al momento chirurgico (figura 2).

Le infezioni *late* definite dalla classificazione più recente costituiscono infatti un capitolo a parte in quanto riconoscono una diversa patogenesi: non più lo shedding microbico in sala operatoria ma una localizzazione su base ematogena. Esse sono in aumento, essendosi ridotta l'età



2. Classificazione delle infezioni protesiche¹



Definizione	Precoce (Early)	Ritardata (Delayed)	Tardiva (Late)
Insorgenza	0-4 settimane	1-24 mesi	>2 anni
Patogenesi	Intraoperatoria <i>Ematogena</i>	Intraoperatoria	Ematogena
Patogeni	Elevata virulenza Elevata carica microbica <i>S. aureus</i>	Bassa virulenza Carica microbica minima <i>CoNS, Anaerobi</i>	Virulenza variabile Elevata carica microbica Gram ⁺ /Gram ⁻
Presentazione	Segni locali Sepsi	Malfunzionamento	Segni locali Precedenti infezioni ematogene

dei portatori di protesi ed essendo aumentata di molti anni la permanenza *in situ* delle stesse, in rapporto all'evoluzione tecnologica dei materiali. Sono altresì, tra le infezioni protesiche, quelle che hanno algoritmi gestionali meno definiti e condivisi. E' interessante sottolineare che ai fini del trattamento i pazienti con infezioni tardive (>2 anni), *ma diagnosticate precocemente rispetto all'esordio della sintomatologia*, possono essere gestiti con misure conservative analoghe (revisione in tempo unico) a quelle sopra descritte per i soggetti con infezione *early*.

La terapia antibiotica: quando e come

Se il paziente presenta solo segni di criticità locale, come avviene nella maggior parte dei casi, e vi è la possibilità di un debridement chirurgico che garantisca in tempi rapidi la rimozione dei tessuti infetti e delle aree di necrosi, *non vi è razionale ad iniziare alcuna terapia antibiotica empirica*: una terapia somministrata in queste condizioni non avrebbe alcun impatto clinico sull'infezione e comprometterebbe la sensibilità dell'indagine microbiologica. E' quindi preferibile che l'ortopedico sia consapevole di avere in carico un paziente con *infezione in atto*, sul quale è necessario intervenire in condizioni di urgenza e che qualunque terapia somministrata con protesi *in situ* non precedentemente "pulita" è da considerarsi destinata al fallimento a causa del biofilm.

La pulizia chirurgica deve quindi sempre precedere la terapia medica; fanno eccezione i casi non operabili (pazienti molto anziani, ad elevato rischio chirurgico, etc). In questi pazienti una terapia soppressiva *long-term* costituisce una modalità non idonea ad eradicare l'infezione ma solo in grado di tenere la stessa sotto controllo, per cui è assolutamente necessario che il paziente e la sua fami-

glia siano ben informati del ruolo limitato del solo approccio medico.

Quando l'infezione può essere considerata risolta?

Nei pazienti sottoposti a debridement chirurgico senza rimozione di protesi, il tempo libero da sintomi dopo la sospensione del trattamento rappresenta l'unico marker di risoluzione. In tali soggetti la terapia post-debridement viene proseguita per un tempo medio di 6 mesi, dopodiché inizia il follow-up post terapia. Solo se trascorso un anno di osservazione il paziente è asintomatico e con indici di flogosi in range viene posta la prima proposizione di guarigione.

Nel soggetto sottoposto a rimozione di protesi ed a successiva terapia antibiotica eradicante, il problema clinico maggiore è decidere quando sia da considerarsi effettivamente libero da infezione e pronto per essere riprotesizzato. La normalizzazione stabile dei soli marker di flogosi si è dimostrata talvolta fallimentare ed è prudente associare altri due parametri, da valutare in modo seriato: 1) negatività della scintigrafia con leuciti marcati; 2) negatività dell'esame istologico (**figura 3**).

Pertanto il paziente viene portato al secondo momento chirurgico sulla base dei dati biomorali e di imaging, ma deve essere informato che la decisione definitiva circa la riprotesizzazione sarà presa in base al dato istologico estemporaneo.

3. Infezione protesica: quando è risolta?



- ✓ Marker di flogosi nella norma per periodi prolungati
- ✓ Negatività della scintigrafia con leucociti marcati
- ✓ Negatività dell'esame istologico

Quale antibiotico?

Le caratteristiche dell'antibiotico ideale non sono facilmente riscontrabili contemporaneamente in un'unica molecola. Si consideri, per esempio, che oltre a penetrare bene nell'osso e ad essere attiva contro i patogeni più frequentemente isolati, la molecola ideale dovrebbe avere attività di *killing* intracellulare (molti microrganismi isolati sulle protesi sono in grado di sopravvivere all'interno dei macrofagi), dovrebbe essere attiva nei confronti dei microrganismi sessili annidati nel biofilm e metabolicamente poco attivi, dovrebbe essere idonea per compliance e tossicità a trattamenti di lunga durata (figura 4).

Purtroppo allo stato attuale non esiste un antibiotico che integri tutte queste caratteristiche e la letteratura non aiuta il clinico in tal senso, essendo tuttora carente di studi controllati ovvero casistiche di grandi dimensioni. E' significativo che una dei lavori di riferimento rimanga tuttora quello di Zimmerli e collaboratori pubblicato su JAMA ormai quindici anni orsono².

La condotta terapeutica più appropriata sulla base dei dati clinici disponibili, dei modelli spe-

rimentali e dell'esperienza da noi maturata in questi anni, prevede l'uso della rifampicina come *backbone* della terapia, in associazione alla levofloxacina o alla teicoplanina in relazione al dato microbiologico ottenuto o presunto (figura 5). Questa combinazione ha fornito risultati molto confortanti in uno studio non controllato su pazienti con spondilodiscite non tubercolare: abbiamo infatti registrato successi pari al 77% a fine terapia, con valori prossimi al 90% se si escludono le terapie empiriche e con mantenimento della risposta a 9 mesi pari al 100%³. Esaminiamo brevemente il razionale di tale combinazione.

Rifampicina

Rifampicina (600-900 mg qd) è il cardine del trattamento sia perchè penetra bene nell'osso sia perchè la stragrande maggioranza delle infezioni è sostenuta da stafilococchi. La molecola esercita inoltre attività battericida anche sui germi a metabolismo rallentato a localizzazione intracellulare, un aspetto molto rilevante in questo contesto.

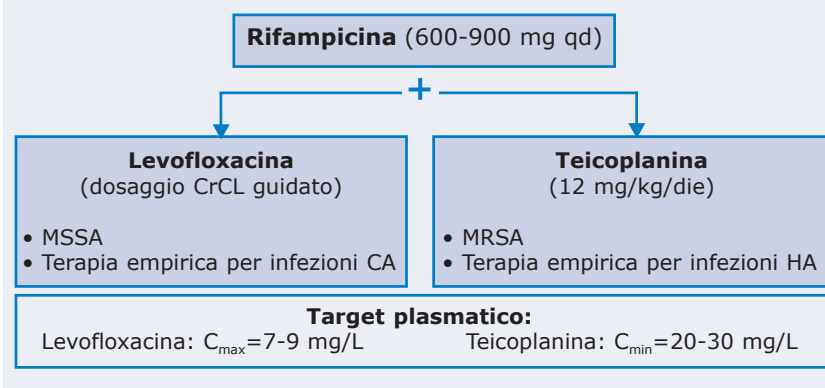
Levofloxacina

La scelta di questa molecola risulta particolarmente vantaggiosa in associazione a rifampicina perchè: 1) penetra molto bene nell'osso e nei macrofagi; 2) possiede un eccellente spettro antimicrobico e mantiene tuttora un'eccellente performance sui Gram-positivi; 3) tutti gli stafilococchi che non sono meticillino-resistenti presentano ancora elevata sensibilità alla levofloxacina; 4) presenta una notevole biodisponibilità per via orale e possiede una eliminazione renale di tipo pressoché lineare che ne agevola il dosaggio anche nei pazienti nefrocompromessi. In contesti nei quali la meticillino-resistenza non sia ancora troppo elevata, la scelta della levofloxacina appare dunque particolarmente appropriata. Per quanto riguarda la sicurezza d'uso nel trattamento long term, il rischio di eventi avversi (artralgie, tendinopatia) è accettabile se il paziente è ben monitorato.

4. Quale antibiotico: criteri di scelta

- ✓ Attività antimicrobica
- ✓ Attività anti-MRSA con MIC elevate per glicopeptidi
- ✓ Killing intracellulare
- ✓ Attività contro batteri sessili (biofilm)
- ✓ Penetrazione nell'osso
- ✓ Biodisponibilità della via orale
- ✓ Sicurezza *long term* con pochi effetti avversi

5. Terapia di I linea nelle infezioni osteoarticolari



Teicoplanina

Teicoplanina ha una penetrazione ossea accettabile, soprattutto nell'osso midollare, leggermente migliore di vancomicina, ma soprattutto è assai più maneggevole, consente la monosomministrazione giornaliera o addirittura a giorni alterni, può essere data ad alte dosi e presenta un'eccellente tollerabilità nelle terapie a lungo termine. Partendo da dosi di 12 mg/kg/die si raggiungono facilmente le concentrazioni target, se si ha l'avvertenza di ricordare la necessità di opportune dosi da carico⁴.

Quale dosaggio?

Il dosaggio dei due antibiotici va personalizzato sulla base delle caratteristiche fisiopatologiche del paziente (emuntorio renale, peso, etc) con l'obiettivo di raggiungere un preciso target farmacodinamico, rappresentato per teicoplanina, antibiotico ad attività tempo-dipendente, da una concentrazione minima compresa tra 20 e 30 mg/L e per levofloxacina, antibiotico ad attività concentrazione-dipendente, da una concentrazione di picco pari 7-9 mg/L.

Levofloxacina

Per quanto riguarda levofloxacina, la posologia di partenza può essere definita sulla base della clearance della creatinina calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, partendo da 500 mg/12 ore nei soggetti con funzionalità renale ottimale ed a scalare con la progressiva riduzione della ClCr, con l'obiettivo comunque di mantenere nel plasma una C_{min} di 1-3 mg/L ed una C_{max} di 7-9 mg/L. Ne consegue che, stabilito in modo presuntivo il dosaggio iniziale, il paziente dovrà essere sottoposto a Therapeutic Drug Monitoring (TDM) per valutare l'andamento delle concentrazioni plasmatiche, sulla base delle quali aggiustare eventualmente la dose.

Teicoplanina

Il problema del TDM si pone anche per teicoplanina, soprattutto quando si voglia sfruttare la sua lunga emivita. E' noto infatti che l'emivita della molecola consente di mantenere concentrazioni efficaci di 20-30 mg/L con tre sole somministrazioni settimanali, ma ciò può essere fatto solo correggendo la posologia dopo dosaggio delle concentrazioni plasmatiche che va effettuato settimanalmente, circa due giorni dopo l'ultima dose: sulla base del risultato si fisseranno le successive dosi. Si tratta di una procedura che è mediamente ben accolta dal paziente.

Prospettive future

Quando non è possibile utilizzare la combinazione dei farmaci summenzionati, o quando essa dovesse fallire, si pensi ai casi di infezioni da MRSA nei quali la teicoplanina comincia a presentare qualche defianza o a pazienti non eleggibili a trattamento con levofloxacina, ci si trova in seria difficoltà. Che cosa c'è in alternativa e nel prossimo futuro? Minociclina, acido fusidico e cotrimossazolo, hanno buona attività antistafilococcica e possono essere somministrati per bocca; per quanto riguarda minociclina essa è spesso utilizzata nella nostra esperienza come seconda linea terapeutica. Un discorso a parte meritano daptomicina e linezolid, che hanno grandi potenzialità di utilizzo in tale contesto, ma ancora una carenza di evidenze cliniche.

In conclusione possiamo dire che, allo stato delle conoscenze, le combinazioni summenzionate sono quelle che garantiscono i migliori risultati, con buona compliance e poche "sorprese", mettendo il clinico in condizione di operare con un notevole margine di sicurezza e predittività della risposta.

Bibliografia

1. **Widmer AF.** New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. Clin Infect Dis 2001; 33 (suppl):94-106.
2. **Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al.** Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 1998; 279:1537-1541.
3. **Viale P, Furlanut M, Scudeller L, et al.** Treatment of pyogenic (non-tuberculous) spondylodiscitis with tailored high-dose levofloxacin plus rifampicin. Int J Antimicrob Agents 2009; 33:379-382.
4. **Pea F, Brolo L, Viale P, et al.** Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. J Antimicrob Chemother 2003; 51:971-975.