

Associazione di penicilline e inibitori delle beta-lattamasi

Indicazioni e dosaggi registrati (riportati testualmente)			
Principi attivi	Ampicillina/sulbactam		Amoxicillina/acido clavulanico
Vie di somministrazione disponibili	im	ev	ev
Trattamento delle infezioni batteriche sostenute da germi sensibili quali comunemente si riscontrano nelle: <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni delle basse vie respiratorie • Infezioni delle vie urogenitali • Infezioni di pelle e tessuti molli • Infezioni ossee ed articolari • Infezioni gastrointestinali • Settlicemie • Peritoniti • Endocarditi • Sepsi postoperatoria 			√ 600 mg-1,2 g per infusione ev lenta ogni 8 ore (infezioni gravi) 2,2 g per infusione ev di 30 min. ogni 8 ore (ogni 6 ore nei casi più gravi)
Profilassi in chirurgia			√
Trattamento: <ul style="list-style-type: none"> • delle infezioni da germi divenuti ampicillino-resistenti attraverso la produzione di beta-lattamasi; • delle infezioni gravi in cui si sospetti che il germe responsabile possa essere divenuto ampicillino-resistente attraverso la produzione di beta-lattamasi 	√ Trattamento ambulatoriale: 1,5 g im ogni 12 ore	√ (Infezioni lievi-moderate) da 3 a 6g /die in dosi refratte ogni 12, 8 o 6 ore in bolo (3 min) o infusione in 15-30 min. (infezioni gravi) fino a 12g /die in dosi refratte ogni 12, 8 o 6 ore in bolo (3 min) o infusione in 15-30 min (non superare 4g/die di sulbactam)	
Farmaco studiato in specifici sottogruppi di pazienti	<p>Pazienti con IR grave: In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.), le cinetiche di eliminazione di sulbactam e ampicillina appaiono essere similmente influenzate, per cui il rapporto delle concentrazioni plasmatiche dei due antibiotici rimane costante. Il dosaggio di sulbactam/ampicillina in questi pazienti dovrebbe essere monitorato con somministrazioni meno frequenti, in accordo con ciò che usualmente si fa con l'ampicillina. Il farmaco va somministrato dopo la seduta dialitica</p> <p>Bambini: la terapia non deve protrarsi oltre 14 giorni. La sicurezza e l'efficacia della somministrazione IM non è stata stabilita. La dose EV è di 150 mg/kg/die, somministrati ogni 6-8 ore. Nei neonati, questa quantità dovrebbe essere somministrata refratta in due dosi uguali, una dose ogni 12 ore, in accordo con la pratica seguita usualmente per l'ampicillina. Per bambini di peso ≥ 40 kg il dosaggio è lo stesso degli adulti (non superare 4g/die di sulbactam).</p> <p>NB quando non diversamente specificato, i dosaggi si riferiscono all'associazione</p>		<p>Pazienti con IR grave: per clearance della creatinina fra 10 e 30 ml/min: 1,2 g come dose iniziale e 600 mg (30mg/kg nei bambini) ogni 12 ore come mantenimento; per clearance della creatinina < 10 ml/min: 1,2 g come dose iniziale e 600 mg (30mg/kg nei bambini) ogni 24 ore. Per i pazienti in emodialisi la dose dose iniziale è 1,2 g (30 mg/kg nei bambini), con una dose supplementare di 600 mg (15 mg/kg nei bambini) alla fine della dialisi per continuare con 600 mg (30 mg/kg nei bambini) ogni 24 ore.</p> <p>Bambini prematuri: fino ad un massimo di 55 mg/kg ev in 30 min. ogni 12 ore.</p> <p>Bambini fino a 3 mesi: fino ad un massimo di 55 mg/kg ev in 30 min. ogni 8 ore.</p> <p>Bambini da 3 mesi a 12 anni: fino a 27,5 mg/kg in ev lenta o infusione in 30 min. ogni 6 ore. In caso di infezioni gravi il dosaggio raddoppia e la somm. è solo in infusione in 30 minuti.</p> <p>Infezioni gravi: fino a un massimo di 55 mg/kg in infusione in 30 min. ogni 6 ore.</p> <p>Pazienti con insufficienza epatica: non vi sono dati sufficienti per suggerire indicazioni posologiche adeguate.</p>
<p>Commenti generali alle indicazioni sopra riportate. Le indicazioni da scheda tecnica per i due antibiotici si possono sintetizzare in: "trattamento delle infezioni sostenute da germi divenuti resistenti ad ampicillina e amoxicillina attraverso la produzione di beta-lattamasi". Solo per l'amoxicillina + ac. clavulanico è autorizzato l'impiego in profilassi chirurgica.</p>			

Equivalenze microbiologiche Saggi proposti come equivalenti dal NCCLS (USA) ^a e dal CASFM (Francia) ^b	
Singolo/Classe di batteri	Saggio Proposto
<i>Enterobacteriaceae</i>	NCCLS e CASFM: Ampicillina/sulbactam o Amoxicillina/acido clavulanico
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Altri Gram negativi non fermentanti (<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)	n.p.
<i>Staphylococcus spp</i>	n.p.
<i>Enterococcus spp</i>	n.p.
<i>Haemophilus spp</i>	NCCLS: Ampicillina/sulbactam e Amoxicillina/acido clavulanico saggio supplementare (C) CASFM: Amoxicillina/acido clavulanico
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	n.p.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NCCLS: Amoxicillina o Amoxicillina/acido clavulanico saggio supplementare, senza obbligo di referto (C) CASFM: Ampicillina o Amoxicillina (non considerati gli inibitori delle beta lattamasi)
<i>Streptococcus spp</i> (tranne pneumococco)	n.p.
Anaerobi (<i>Bacterioides fragilis</i> "gruppo" e altri batteri Gram-negativi beta-lattamasi produttori)	NCCLS: ampicillina/sulbactam o amoxicillina/acido clavulanico CASFM: amoxicillina/acido clavulanico
Considerazioni conclusive: Nei saggi di sensibilità in vitro è consigliato solitamente il saggio o di ampicillina/sulbactam o di amoxicillina/acido clavulanico in quanto si ritengono sovrapponibili come spettro.	

a) NCCLS MIC testing Supplemental Tables M100-S13 (M7) January 2003

b) Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Report 2003

n.p. = SAGGIO NON PREVISTO

Sintesi delle indicazioni registrate e/o studiate			
Principi attivi	Ampicillina/sulbactam		Amoxicillina/acido clavulanico
Vie di somministrazione	im	ev	ev
Forme farmaceutiche disponibili	im: Flac. 1,5g + fl solv. 3,2ml	ev adulti: Flac. 1,5g (1 g di ampicillina, + 500 mg di sulbactam) Flac. 3 g (2 g di ampicillina, + 1 g di sulbactam)	Flac. 1.200 mg polv (1 g di amoxicillina + 200 mg di ac.clav.) + fl solv 20 ml per sol. ev Flac. 2.200 mg polv (2 g di amoxicillina + 200 mg di ac.clav.)
	im – ev bambini: Flac. 750 mg (500 mg di ampicillina + 250 mg di sulbactam)		
Indicazioni registrate e/o clinicamente studiate:			
Profilassi antibiotica nella chirurgia colon-rettale		3 g all'induzione (14)	2,2 g all'induzione (5) (13)
Profilassi antibiotica nella chirurgia addominale		1,5 g prima dell'incisione (11)	2,2 g 30 minuti prima dell'intervento (gastrectomia percutanea endoscopica) (6) 1,2 g all'induzione chirurgica (colecistectomia e chir. biliare) (7)
Profilassi antibiotica in neurochirurgia		3 g all'induzione (10)	2,2 g 30 minuti prima dell'intervento (2)
Profilassi antibiotica nel parto cesareo		1,5 g al cesareo (1) e (9)	
Profilassi antibiotica in chirurgia ginecologica laparotomica			
Profilassi antibiotica nella resezione polmonare		1,5 g in dose singola all'induzione (4)	
Profilassi antibiotica nella chirurgia di testa-collo		(12)	(8)
Trattamento delle infezioni di pelle e tessuti molli		3g ogni 6 ore (15)	
Trattamento delle endometriti postpartum		3 g ogni 6 ore (16)	
Trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie		3 g ogni 6 ore (17)	1,2 g ogni 8 ore (18) 2,2 g ogni 8 ore (19) (20)
<p>Commenti generali alle indicazioni sopra riportate. I due farmaci presentano studi clinici attestanti la loro efficacia nella profilassi antibiotica perioperatoria, anche se solo amoxicillina/acido clavulanico è registrato con questa indicazione, che è però generica e non si riferisce in modo specifico alla tipologia di interventi per i quali esistono studi clinici. Le dosi più frequentemente impiegate negli studi disponibili sono: ampicillina sulbactam 1,5 g o 3 g (pari rispettivamente a 1 e 2 g di ampicillina) e amoxicillina acido clavulanico 1,2 e 2,2 g ev (pari a 1 e 2 g di amoxicillina) entrambe in dose unica immediatamente prima dell'intervento. Sulla base degli studi clinici esaminati il gruppo di lavoro ha ritenuto i due antibiotici equivalenti nel trattamento di infezioni che richiedono un ricovero in ospedale e un trattamento parenterale. In assenza di studi comparativi diretti, l'individuazione delle dosi equivalenti è stata effettuata esaminando quelli esistenti che confrontano il farmaco in esame con altri farmaci di riferimento nelle tipologie di infezioni che richiedono un ricovero in ospedale.</p> <p>I dosaggi maggiormente utilizzati negli studi selezionati e ritenuti equivalenti sono: ampicillina/sulbactam 3 g ogni 6 ore (corrispondenti a 8 g/die di ampicillina) e amoxicillina/acido clavulanico 2,2 g ogni 8 ore (corrispondenti a 6 g/die di amoxicillina)</p>			

VALUTAZIONE COMPARATA della SICUREZZA, CINETICA e MODALITÀ di CONSERVAZIONE			
Principi attivi	Ampicillina/sulbactam		Amoxicillina/acido clavulanico
Vie di somministrazione	im	ev	ev
Sicurezza/effetti indesiderati gravi - rari	<p>Le reazioni avverse riportate si riferiscono ad entrambi i farmaci e riguardano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reazioni di ipersensibilità (rash, prurito, eritema maculopapuloso, dermatite esfoliativa, eosinofilia..) • reazioni gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, rari casi di colite pseudomembranosa..) • effetti sulla funzionalità epatica (epatite, ittero colestatico, aumento transitorio di SGOT e SGPT) • effetti sull'apparato emolinfopoietico (anemia emolitica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi reversibile..) • reazioni locali (dolore in sede di inoculo per via im, raramente tromboflebite) <p>Il profilo di tollerabilità dei due principi attivi è da considerare sovrapponibile</p>		
Effetti indesiderati frequenti			
Interazioni	<p>Se si utilizzano per la ricostituzione solventi contenenti destrosio o altri carboidrati, anziché fisiologica, sodio lattato e Ringer lattato, la soluzione risulta meno stabile. La soluzione contenente l'antibiotico non dovrebbe essere mescolata con emoderivati e idrolisati proteici.</p>		<p>Non deve essere ricostituito o miscelato con soluzione di glucosio, destrosio, soluzione di bicarbonato sodico per iniezione, idrolisati di proteine o altri liquidi proteici, sangue, plasma, lipidi endovenosi o aminoglicosidi.</p> <p>+ Allopurinolo: rash cutanei più frequenti + Contraccettivi orali: riduzione della loro efficacia come per altri antibiotici a largo spettro + ASA/FANS ad alte dosi: aumentano i livelli plasmatici e l'emivita di amoxicillina</p>
Cinetica (numero di somministrazioni, tempo di comparsa dell'effetto ecc.)	<p>Emivita di circa 1 ora. Legame con le proteine plasmatiche: 28% per ampicillina e 38% per sulbactam. Il 75% del farmaco viene escreto immodificato nelle urine</p>		<p>Emivita di circa 1 ora. Legame con le proteine plasmatiche: 25% per amoxicillina e 18% per acido clavulanico. Viene eliminato prevalentemente per via renale, in buona parte immodificato.</p>
Modalità di somministrazione	<p>im: Iniezione profonda a livello di masse muscolari voluminose. La fiala va diluita con 3,2 ml di solvente (lidocaina cloridr. allo 0,5%) o anche con acqua sterile. Somministrare entro 1 ora dalla ricostituzione.</p>	<p>ev Bolo ev, in 3 min del farmaco diluito in 3,2 ml di solvente. Infusione ev in 15-30 minuti diluendo il farmaco in una maggiore quantità di solvente (sol. Fisiologica, Ringer, lattato di sodio). Il farmaco ricostituito risulta stabile anche per parecchie ore (da 3 a 72), in base al solvente utilizzato, alla concentrazione e alla Temperatura di conservazione (Drug Facts and Comparisons)</p>	<p>ev Per le confezioni da 1200 mg è possibile la somministrazione ev lenta o l'infusione ev della durata di 30 minuti.</p> <p>Le confezioni da 2,2 g devono essere infuse ev in 30 minuti. Il flacone da 2,2 g deve essere diluito in almeno 100 ml di soluzione fisiologica o Ringer. Una volta ricostituito va somministrato al paziente entro 60 minuti (secondo le indicazioni della scheda tecnica). Dosi elevate richiedono un adeguato apporto idrico.</p>
<p>Decisione finale: I due antibiotici sono stati valutati come equivalenti sia per quanto riguarda lo spettro di azione, sia per quanto riguarda gli studi disponibili sia per quanto riguarda la sicurezza. La disponibilità della somministrazione intramuscolare non è stata considerata necessaria nella gestione del paziente ospedalizzato. Si propone pertanto la formulazione di un lotto di gara che confronti i due principi attivi in oggetto nel seguente rapporto: 3 fiale di amoxicillina/acido clavulanico da 2,2 g verso 4 fiale di ampicillina/sulbactam da 3 g 3 fiale di amoxicillina/acido clavulanico da 1,2 g verso 4 fiale di ampicillina/sulbactam da 1,5 g</p>			

Bibliografia

- 1) Bracero LA. Ampicillin/sulbactam vs cefotetan for the prevention of infection following cesarean delivery in high-risk patients: a randomized double-blind trial. *Gynecol Obstet Invest* 1997;44:21-5.
- 2) Cormio G et al. Antimicrobial prophylaxis in laparotomic gynecologic surgery: a prospective randomized study comparing amoxicillin-clavulanic acid with cefazolin. *J Chemother* 2002; 14:618-22.
- 3) Mosimann F et al. Amoxicillin/clavulanic acid prophylaxis in elective colorectal surgery: a prospective randomized trial. *J Hosp Infect* 1997;37:55-64.
- 4) Boldt J. Preoperative microbiologic screening and antibiotic prophylaxis in pulmonary resection operations. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 208-11.
- 5) Arnaud JP. Single dose amoxicillin-clavulanic acid vs cefotetan for prophylaxis in elective colorectal surgery: a multicentre, prospective, randomized study. *J Hospital Infect* 1992; 22 (suppl):23-32.
- 6) Prelik G. Prospective, randomized, double blind trial of prophylaxis with single dose of co-amoxiclav before percutaneous endoscopic gastrostomy. *BMJ* 1999;319:881-4.
- 7) Orozco H et al. Comparison of ceftibuten vs. amoxicillin/clavulanic acid as antibiotic prophylaxis in cholecystectomy and/or biliary tract surgery. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:606-10.
- 8) Rodrigo JP. Comparison of three prophylactic antibiotic regimens in clear and contaminated head and neck surgery. *Head Neck* 1997;19:188-93.
- 9) Noyes N. Incidence of postpartum endomyometritis following single dose of antibiotic prophylaxis with either ampicillin/sulbactam, cefazolin, or cefotetan in high-risk caesarean section patients. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6:2202-3.
- 10) Zhu XL. A randomized , double-blind comparison of ampicillin/sulbactam and ceftriaxone in the prevention of surgical-site infections after neurosurgery. *Clin Ther* 2001; 23:1281-91.
- 11) Yerdel MA. Effect of single dose prophylactic ampicillin/sulbactam in wound infection after tension-free inguinal hernia repair with a polypropylene mesh: the randomized, double-blind, prospective trial. *Ann Surg* 2001; 233:26-33.
- 12) Johnson JT. Comparison of ampicillin/sulbactam vs clindamycin in the prevention of infection in patients undergoing head and neck surgery. *Head Neck* 1997;19:367-71.
- 13) Tonelli F. Amoxicillin/clavulanic acid vs cefotaxime for antimicrobial prophylaxis in abdominal surgery: a randomized trial. *J Chemoth* 2002;14:366-72.
- 14) Martin C. Comparison of concentrations of sulbactam-ampicillin administered by bolus injections or bolus plus continuous infusion in tissues of patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemoth* 1998; 42:1093-7.
- 15) Talan DA. Ampicillin /sulbactam and cefoxitin in the treatment of cutaneous and other soft-tissue abscesses in patients with or without histories of injection drug abuse. *Clin Infect Dis* 2000; 31:464-71.
- 16) Gall S. Ampicillin/sulbactam vs clindamycin/gentamicin in the treatment of postpartum endometritis. *J Repr Med* 1996;41:575-80.
- 17) Jauregui L. A comparison of Ampicillin/sulbactam vs cefotaxime in the therapy of lower respiratory tract infections in hospitalized patients. *J Chemoth* 1995; 7:153-6.
- 18) Finch R. Randomized controlled trial of sequential intravenous and oral moxifloxacin compared with sequential iv and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemoth* 2002; 46:1746-54.
- 19) Roson B. Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant Streptococcus. *Micr Drug Resist* 2001; 7:85-96.
- 20) Klerk GJ e al. A randomized, multicentre study of ceftriaxone vs standard therapy in the treatment of lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12:121-7.

* Gruppo di lavoro Antibiotici

Presidenti/Referenti delle Commissioni Terapeutiche Locali: Prof. Italo Portioli (CTP di RE), Dr. Giovanni Bologna (CTL di PC); Direzione Sanitaria: Dr.ssa Alessandra Morselli (Az. Osp. di MO), Dr.ssa Enrica Politi (Dir. San. Az. USL di PC); CeVEAS: Dr.ssa AnnaMaria Marata, Dr.ssa Nilla Viani, Dr.ssa Annalisa Campomori; Direzione Sanitaria: Farmacia: Dr.ssa C. Malvi - Az. Osp. Parma, Dr. Fabio Caliumi - Farmacia Az. Osp di PR; Dr. Mauro Miselli (SIDS-FCR di RE); Clinici: Dr. Francesco Alberici (Infettivologo - Az. USL di PC), Dr. Giacomo Magnani (Infettivologo - Az. Osp. di RE), Prof. Roberto Esposito (Infettivologo - Az. Osp. di MO), Dr. Carlo Calzetti (Infettivologo - Az. Osp. di PR), Dr. Piergiorgio Ferretti (Geriatra - Az. USL di RE), Dr. Giuseppe Civardi (Internista - Az. USL di PC), Giuseppe Longo (Ematologo - Az. Osp. di MO), Dr. Carlo Carapezzi (Internista - Az. USL di MO), Prof.ssa Maria G. Menozzi (Microbiologo - Az. Osp. di PR), Dr. Giovanni Pedretti (Internista - Az. USL di PR), Dr. Mario Sarti (Microbiologo Az. USL di MO).