

Metronidazole in the prevention and treatment of anaerobic sepsis

A.T. WILLIS

Public Health Laboratory, Luton and Dunstable Hospital, Luton, England

INTRODUCTION

Metronidazole ('Flagyl') has been used for 2 decades to treat trichomoniasis. Following the observation by Shinn [1] that the drug was also highly effective in the treatment of Vincent's stomatitis, metronidazole is now generally accepted as the drug of choice in fusospirochaetal infections.

Subsequent studies have shown that metronidazole has a universally bactericidal effect on anaerobic organisms, and that facultatively anaerobic bacteria are universally resistant to it [2-8]. Extensive experience in patients treated with metronidazole for trichomonal infection has shown that the drug is virtually non-toxic and that blood serum levels, adequate for the treatment of anaerobic infections, are readily obtained [9-11].

In common with the experience of others, that at the Luton and Dunstable Hospital leaves no room for doubt that most infections that develop after gastrointestinal surgery (especially of the large bowel) and major female genital tract surgery (especially hysterectomy and caesarean section) are caused by non-sporing anaerobes. These organisms, notably the *Bacteroides*, are normal inhabitants of the vagina and the gastrointestinal tract, from whence they invade traumatized tissues, thus causing endogenous infections.

The present report reviews experience with metronidazole at the Luton and Dunstable Hospital, where the drug has been extensively used in the prevention and treatment of *Bacteroides* infections in surgical patients.

Four different categories of surgical patients were studied in controlled trials; these were patients having elective hysterectomy, those having elective colonic surgery, those having emergency appendicectomy and ma-

ternity patients having delivery by caesarean section. In each surgical category one group of patients was given prophylactic metronidazole, aimed at reducing the incidence of postoperative anaerobic infections; a second control group in each category received only placebo. This prophylactic approach was adopted because metronidazole's total inactivity against aerobes and facultative anaerobes implies that its clinical use can have no directly adverse effect on normal populations of these organisms in the body. Moreover any reduction of the postoperative infection rate in patients receiving metronidazole could be confidently attributed to a specific reduction in infection by anaerobes.

GYNAECOLOGICAL SURGERY

The development of pelvic cellulitis or pelvic abscess following hysterectomy is a not uncommon experience, and previous studies have shown that the incidence of this sepsis may be significantly reduced by the prophylactic use of chloramphenicol [12], of cephaloridine [13] and of penicillin and streptomycin [14].

Method of study

All patients admitted to the gynaecological ward for elective hysterectomy were admitted to the study, provided that there was no recent history of antibiotic or metronidazole therapy and no evidence of existing infection. Alternate patients were given prophylactic metronidazole orally, commencing preoperatively and continuing to the 7th postoperative day (the drug course was interrupted during the period of preoperative starvation). Full details of the methods employed were published by the Study Group [15, 16].

Frequency of postoperative pelvic infection caused by anaerobes

During their stay in hospital and subsequently in a convalescent home (average 14 days) anaerobic infection did not develop in any of 74 patients who received prophylactic metronidazole. In contrast, bacteriologically confirmed clinical infections due to obligate anaerobes developed in 18 (23 %) of 78 control patients (Table 1). Among the 74 metronidazole patients one developed anaerobic pelvic sepsis 28 days postoperatively.

Nine patients with pelvic infections caused by non-clostridial anaerobes who required antimicrobial therapy were successfully treated with oral metronidazole.

TABLE 1

Postoperative anaerobic infections among 152 hysterectomy patients

G R O U P	No. of patients postoperatively	
	Not Infected	Infected
Metronidazole	73	1 (late)
Controls	60	18

$\chi^2 = 14.7$; $P < 0.0005$.

Rectal administration of metronidazole

During the course of the gynaecological study a number of patients were seen who required urgent gynaecological surgery, and in whom it was considered that preoperative prophylactic or therapeutic metronidazole would have been of value. Administration of metronidazole by the oral route was clearly inappropriate for acute surgical patients. Although it is entirely feasible to administer the drug intravenously, it was regarded as undesirable to use this route in such a study. The alternative was to give the drug rectally, provided acceptable serum levels could be achieved.

In a small pilot study among healthy male volunteers metronidazole was administered by suppository. One hour after administration of 1 g of the drug the mean serum level was 2.3 $\mu\text{g/ml}$ (range 1.0 to 4.8 $\mu\text{g/ml}$). Peak values were generally reached at about the 4th hour, when the mean serum level was 10.5 $\mu\text{g/ml}$ (range 7.6 to 15.6 $\mu\text{g/ml}$).

APPENDICECTOMY

Acute appendicitis is a common condition that usually requires emergency surgery. The commonest complication of appendicectomy is undoubtedly surgical sepsis, the incidence of which may vary from 4 % for normal appendices to 77 % for gangrenous or perforated appendices. In an effort to reduce this incidence of sepsis surgeons have used various topical and systemic prophylactic antibacterial agents. Topical prophylactic agents have included ampicillin, polybactrin and tetracycline, while ampicillin, tetracycline, penicillin, lincomycin, clindamycin, gentamicin and tobramycin have all been used systemically [17-23].

Although none of the prophylactic procedures reported is consistently effective, appropriate systemic antibiotics generally reduce the incidence of intra-abdominal sepsis, while appropriate local treatment reduces the incidence of wound infection.

Method of study

All patients entering the hospital for emergency appendicectomy were admitted to the trial provided that there was no recent history of antibiotic or metronidazole treatment. The study was conducted as a double-blind trial in which metronidazole was compared with a placebo. Patients were randomly allocated to the two groups.

With the preoperative medication 1 g of metronidazole or placebo was given rectally in a 4-g Witepsol suppository. After surgery each patient received metronidazole or placebo by suppository or orally to the end of the seventh day. Full details of methods employed were published by the Study Group [24].

Frequency of post-appendicectomy infection caused by anaerobes

Anaerobic infection did not develop in any of 49 patients who received prophylactic metronidazole, but bacteriologically confirmed clinical anaerobic infection developed in nine (19 %) of 46 control patients (Table 2). Clinically all of the infected patients were feverish and ill, and there were copious foul-smelling discharges from their wounds. All of these infections were judged to be deep-seated and to be due to non-sporing anaerobes. In five of these patients the infection was severe enough to warrant antibacterial treatment. Reference to the double-blind trial code showed that none of them was receiving prophylactic metronidazole, and the drug was then given therapeutically. In all cases the temperature settled within 24 hours, with subsequent cessation of discharge and uneventful recovery.

TABLE 2

Postoperative anaerobic infections among 95 appendicectomy patients

GROUP	No. of patient postoperatively	
	Not Infected	Infected
Metronidazole	49	0
Controls	37	9

$\chi^2 = 8.4$; $P < 0.005$.

COLONIC SURGERY

Gastrointestinal surgery is associated with a high incidence of post-operative sepsis due to contamination to the field of operation by organisms derived from the intestine. An incidence of serious sepsis in excess of 50 % is common following colonic surgery [25-28].

Although the value of preoperative mechanical emptying of the bowel is not disputed, the use of prophylactic antibiotics in the preparation of patients for elective bowel surgery has remained controversial [23, 29-33].

Method of study

All patients admitted to the Luton and Dunstable Hospital for elective colonic surgery during a 9-month period were admitted to the trial, provided that there was no recent history of antibiotic or metronidazole therapy. The study was a double-blind trial using active and placebo suppositories and tablets. Patients were randomly allocated to the metronidazole and placebo groups.

There were 46 patients studied — 27 of whom received metronidazole and 19 were controls. Most operations were for malignant disease (21 metronidazole patients; 15 controls). The remaining 10 patients suffered from diverticular disease (two in each group), Crohn's disease (one in each group), ulcerative colitis (one in each group), and perforation of large bowel (two in the metronidazole group). Patients in the two groups were moderately well-matched for age, sex, pathology, operative procedure, and state of the bowel at operation.

Before operation all patients were prepared with mechanical evacuation of the bowel. Twentyfour hours preoperatively oral metronidazole or placebo was commenced. As part of the preoperative medication each patient was given a single intramuscular injection of 80 mg gentamicin, and a suppository rectally that contained either 1 g of metronidazole or placebo.

After operation patients continued to receive metronidazole or placebo prophylaxis until the end of the seventh postoperative day. If suppositories could not be administered rectally, they were administered per colostomy. Two patients with ileostomy who tended to reject suppositories were successfully given metronidazole or placebo via a nasogastric tube as a suspension of the powder. No other antimicrobial agents were used. Full details of the methods employed were published by the Study Group [34].

Frequency of post-operative infection caused by anaerobes

Anaerobic infections did not develop in any of 27 patients who received prophylactic metronidazole, but bacteriologically confirmed clinical

anaerobic infections developed in 11 (58 %) of 19 control patients (Table 3). This striking difference in the anaerobic sepsis rate between the two groups of patients is similar to that reported by Goldring and Coll. [29], who used kanamycin and metronidazole for the preoperative «sterilization» of the gut. All 11 infected patients in the present study were feverish and ill, and there were foul-smelling discharges from their wounds, usually copious and without evidence of superficial inflammation. In one patient there was breakdown of the perineal wound, in another abdominal wound dehiscence, and a third developed severe *Bacteroides fragilis* bacteraemia. Among the 11 patients who developed postoperative anaerobic infections reference to the double-blind trial code showed that none of them was receiving prophylactic metronidazole, and the drug was then given therapeutically; gentamicin was sometimes also given. In all cases the temperature settled within 12-24 hours, with subsequent cessation of discharge and uneventful recovery from the infection.

TABLE 3

Postoperative anaerobic infections among 46 colonic surgery patients

G R O U P	No. of patients postoperatively	
	Not Infected	Infected
Metronidazole	27	0
Controls	8	11

$\chi^2 = 17.8$; $P < 0.0005$.

OBSTETRICAL PATIENTS

Modern techniques of accouchment ensure that significant *post partum* infections of the genital tract are relatively infrequent. However, in view of the common presence of non-clostridial anaerobes in the vagina and introitus, it is not surprising that these organisms are frequently involved in puerperal infections. From many of these multiple bacterial species, both anaerobic and aerobic, may be isolated. Modern experience suggests, however, that obligate anaerobes are the predominant pathogens in most serious, and in many of the more trifling *post partum* infections.

Method of study

All obstetrical patients entering the Luton and Dunstable Hospital for induction of labour during a 5½-month period were admitted to the

trial, provided that there was no recent history of antibiotic or metronidazole therapy. The study was a randomized double-blind trial using active and placebo suppositories and oral tablets; details of the methods employed were published by the Study Group [35].

Frequency of infection by anaerobes

The frequency of non-clostridial anaerobic infection and vaginal carriage rates of non-clostridial anaerobes were studied in 149 obstetrical patients; 79 of these received prophylactic metronidazole and the vaginal carriage rate was reduced from 25 to 11 % during the puerperium. In contrast, the vaginal carriage rate in 70 control patients rose from 24 to 90 % over the same period. Anaerobic infections developed in 2 of 70 control patients (both caesarean section deliveries), but none developed in metronidazole-treated patients.

The part of this study concerned with vaginal delivery was terminated since the findings showed that these patients were not especially susceptible to anaerobic infections, and that routine metronidazole prophylaxis is, therefore, not indicated. The risk of anaerobic infections developing in patients delivered by caesarean section is greater, and the studies with this category of patient are continuing.

The findings to date with a larger group of caesarean section patients point to an anaerobic sepsis rate of around 20 % in those not receiving metronidazole prophylaxis.

METRONIDAZOLE THERAPY

The results of the various trials with metronidazole prophylaxis indicated that the drug may be useful in those patients with non-clostridial anaerobic infections and in whom antimicrobial therapy is indicated.

In each of these trials metronidazole was used successfully on a « cross-over » basis for the treatment of all of those control patients who developed anaerobic sepsis and who required systemic therapy. In addition to treatment of these patients, metronidazole therapy (oral, intravenous, rectal) has been used widely and successfully in a variety of gynaecological, puerperal and postsurgical anaerobic infections including gastrointestinal surgery and lower limb amputation. Other anaerobic infections that we have treated successfully with metronidazole include bacteraemia, chronic otitis media, meningitis, brain abscess, maxillary sinusitis, mastoiditis, periodontal abscess, pneumonia with pyopneumothorax, infected pressure sores, infected diabetic ulcers of the feet, and anaerobic necrotizing fasciitis. The general indication for metronidazole therapy has been anaerobic infection

in a patient for which surgical treatment (e.g. drainage of pus) was either inappropriate, as in bacteraemia, cellulitis and meningitis, or was regarded as requiring systemic antibacterial therapy additionally.

In all of the infected patients we have treated with metronidazole the clinical and microbiological response has been dramatic. Within 12-24 hours the temperature and pulse rate have usually returned to normal, the patient has felt and looked better, and there has been clear evidence of resolution of any cellulitis. There was a strikingly rapid disappearance of anaerobic bacteria from pathological discharges, which ceased to be purulent and offensive, and quickly subsided. Similar findings have been reported by other workers [36-41]. The topical use of metronidazole lotion on anaerobically infected pressure sores, diabetic ulcers of the feet and varicose ulcers has also been conspicuously successful [19].

DISCUSSION

The studies reviewed above have shown that a bactericidal concentration of metronidazole in the blood sustained during and after operation greatly reduces the frequency of postoperative infection.

Although the potential of metronidazole in the treatment of anaerobic infections has been recognized for some time [6], its assessment was delayed by the fact that only an oral preparation was available. For patients who can take food by mouth oral metronidazole is highly effective in both the prophylaxis and treatment of anaerobic infections [14-16, 24, 34-36, 39, 41]. Independent studies at Newcastle and Luton have shown that the drug may be administered effectively and safely by the intravenous, and rectal and colostomy routes [16, 42].

The absolute inactivity of metronidazole against aerobes, and its remarkable efficacy in reducing the incidence of postsurgical sepsis clearly implies that most of the infections that complicate appendicectomy, and female genital tract and colonic surgery have an anaerobic bacterial aetiology. Confirmation of this was provided by the bacteriological findings among those control patients who developed clinical postoperative infections. Conclusions of this sort cannot be drawn from similar prophylactic studies in which a single broad-spectrum drug such as chloramphenicol or a cephalosporin, or mixtures of drugs such as clindamycin and gentamicin have been used. Nor can they be inferred from studies of chemical antiseptics such as povidoneiodine, which are usually unselective, « total » bactericidal agents whose antibacterial activity in any event is largely restricted to its point of application.

The earlier studies reviewed here of metronidazole treatment used the prophylactic approach in order to determine the possible therapeutic value

of the drug. It soon became clear that metronidazole prevented the development of most severe post-operative sepsis. This finding has been substantiated by subsequent experience at the Luton and Dunstable Hospital, where metronidazole prophylaxis is now used routinely in all patients having hysterectomy, appendicectomy and colonic surgery; anaerobic sepsis is almost never encountered (Table 4). It is perhaps significant that burst abdomen has not been seen in patients receiving metronidazole prophylaxis, although wound dehiscence was not a rare complication of abdominal surgery prior to introduction of the drug. In each of the surgical categories of patient studied at Luton there was a low incidence of wound sepsis (5-15 %) due exclusively to facultative anaerobes; this sepsis was almost always localized, superficial and mild, without accompanying systemic symptoms, and rarely requiring antimicrobial therapy.

TABLE 4

**" Post-trial " incidence of anaerobic sepsis in patients
receiving metronidazole prophylaxis**

SURGICAL GROUP	Anaerobic Sepsis	
	Theoretical (Without Prophylaxis)	Actual
Appendix (1098)	274 (25 %)	2
Colonic (126)	63 (50 %)	0
Hysterectomy (618)	123 (20 %)	0

In all the patients with anaerobic infections whom we have treated with metronidazole the clinical response was dramatic. Within 24 hours the temperature and pulse rate had usually returned to normal, the patient felt and looked better and any cellulitis was resolving. There was rapid disappearance of anaerobic bacteria from pathological discharges, which ceased to be purulent and quickly subsided.

In view of the remarkable systemic activity of metronidazole it is not surprising that the drug is also an effective topical agent [43]. It has been used successfully as a sterile 1 % aqueous solution for the irrigation of infected soft tissue sinuses and abscess cavities, and as a dressing lotion for infected pressure sores, and varicose and diabetic ulcers. In these clinical settings topical metronidazole not only combats anaerobic infection but it has the additional social advantage of abolishing any offensive odour.

Whatever views may be held about the prophylactic as opposed to the therapeutic use of metronidazole, the experience reviewed here adds considerable weight to the proposal that metronidazole should now be regarded as the drug of choice for the prevention of these infections and for the treatment of those non-clostridial anaerobic infections that require antimicrobial therapy.

Summary. — Clinical trials were carried out in order to determine the value of metronidazole in preventing the development of anaerobic infections after surgery. Following a successful controlled trial of hysterectomy patients, among whom the prophylactic use of oral metronidazole resulted in a reduction of the anaerobic sepsis rate from 25 % to nil, further trials were carried out with patients having urgent appendicectomy, those having elective colonic surgery and pregnant women having delivery by the vaginal and caesarean routes. These studies were conducted as double-blind trials in which metronidazole was compared with a placebo; patients were randomly allocated to the two « drug » groups.

Since completion of the hysterectomy trial over 618 hysterectomies have been performed under metronidazole cover, none of which were complicated by anaerobic sepsis.

Among appendicectomy patients, anaerobic infection did not develop in any of the 49 patients who received prophylactic metronidazole, but bacteriologically confirmed clinical anaerobic infections developed in 9 (19 %) of 46 control patients. Since completion of the trial over 1098 appendicectomies have been performed under metronidazole cover, only two of which developed an anaerobic infection.

Among colonic surgery patients, anaerobic infections did not develop in any of 27 patients who received prophylactic metronidazole, but bacteriologically confirmed clinical anaerobic infections developed in 11 (58 %) of 19 control patients. Since completion of the trial over 126 colonic operations have been performed under metronidazole cover, none of which were complicated by anaerobic sepsis.

Pregnant women having vaginal delivery were not especially prone to anaerobic infections so that metronidazole prophylaxis is not indicated in these patients. Delivery by caesarean section appears to carry a risk of post surgical anaerobic sepsis in about 20 % of patients not protected with metronidazole prophylaxis.

Metronidazole is regarded as the drug of choice for the treatment of those non-clostridial anaerobic infections that require antimicrobial therapy. It may be given orally, rectally, intravenously and topically, has virtually no side effects and its use is characterized by a strikingly rapid and sustained clinical and microbiological response.

Riassunto (*Il metronidazolo nella prevenzione e trattamento delle infezioni da anaerobi*). — In seguito al successo ottenuto con l'uso per via orale del metronidazolo nella profilassi di pazienti isterectomizzati, ulteriori sperimentazioni sono state condotte su pazienti sottoposti ad appendicectomie, a chirurgia del colon e su partorienti.

Tra i pazienti con appendicectomie, infezioni anaerobie non si sono sviluppate nei 49 che avevano ricevuto come profilassi il metronidazolo, mentre infezioni anaerobie si sono sviluppate in 9 (19 %) dei 46 pazienti non trattati.

Tra i pazienti sottoposti ad operazioni chirurgiche sul colon, infezioni anaerobie non si sono sviluppate in nessuno dei 27 pazienti trattati nella profilassi con metronidazolo, mentre si sono sviluppate in 11 (58 %) dei 19 pazienti non trattati.

Mentre nelle donne con parto vaginale non vi sono rischi di infezioni anaerobie, in quelle sottoposte a parti cesarei, il rischio di sepsi post-chirurgiche da anaerobi è di circa il 20 % nelle pazienti non trattate nella profilassi con metronidazolo.

Il metronidazolo è dunque il farmaco di scelta nel trattamento di infezioni da anaerobi non sporigeni, e può essere somministrato per via orale, rettale, ematica non producendo effetti secondari.

This paper reviews studies carried out over a 4-year period by a Study Group at the Luton and Dunstable Hospital. Reports by the Study Group were first published in the *Lancet*, the *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* and the *British Medical Journal* whose Editors I thank for their permission to use that material in this review.

REFERENCES

1. SHINN, D.S. 1962. Metronidazole in acute ulcerative gingivitis. *Lancet* i: 1191.
2. FREEMAN, W.A., McFADZEAN, J.A. & WHELAN, J.P.F. 1968. Activity of metronidazole against experimental tetanus and gas gangrene. *J. Appl. Bacteriol.* 31: 443-450.
3. INCHAM, H.R., SELKON, J.B. & HALE, J.H. 1975. The antibacterial activity of metronidazole. *J. Antimicrob. Chemother.* 1: 355-361.
4. NASTRO, L.J. & FINEGOLD, S.M. 1972. Bactericidal activity of five antimicrobial agents against *Bacteroides fragilis*. *J. Infect. Dis.* 126: 104-107.
5. PRINCE, H.N., GRUMBERG, E., TITSWORTH, E. & DE LORENZO, W.F. 1979. Effects of 1-(2-nitro-1-imidazolyl)-3-methoxy-2-propanol and 2-methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol against anaerobic and aerobic bacteria and protozoa. *Appl. Microbiol.* 18: 728-730.
6. TALLY, F.P., SUTTER, V.L. & FINEGOLD, S.M. 1972. Metronidazole versus anaerobes. In vitro data and initial clinical observations. *California Med.* 117: 22.

7. UENO, K., NINOMIYA, K. & SUZUKI, S. 1971. Antibacterial activity of metronidazole against anaerobic bacteria. *Chemother. Japan*. 19: 111.
8. WHELAN, J.P.F. & HALE, J.H. 1973. Bactericidal activity of metronidazole against *Bacteroides fragilis*. *J. Clin. Pathol.* 26: 393-395.
9. GRAY, M.S., KANE, P.O. & SQUIRES, S. 1961. Further observations on metronidazole (Flagyl). *Brit. J. Vener. Dis.* 37: 278-279.
10. KANE, P.O., MCFADZEAN, J.A. & SQUIRES, S. 1961. Absorption and excretion of metronidazole. II. Studies on primary failures. *Brit. J. Vener. Dis.* 37: 276-277.
11. MCFADZEAN, J.A. 1969. The absorption distribution and metabolism of metronidazole. *Medicine Today* 3: 10.
12. GOOSENBERG, J., EMICH, J.P. & SCHWARTZ, R.H., 1969. Prophylactic antibiotics in vaginal hysterectomy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 105: 503-506.
13. LEDGER, W.J., SWEET, R.L. & HEADINGTON, J.T. 1973. Prophylactic cephaloridine in the prevention of postoperative pelvic infections in premenopausal women undergoing vaginal hysterectomy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 115: 766-774.
14. HARRALSON, J.D., NAGELL, J.R. VAN RODDICK, J.W. & SPRAGUE, A.D. 1974: The effect of prophylactic antibiotics on pelvic infection following vaginal hysterectomy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 120: 1046-1049.
15. STUDY GROUP. 1974. Metronidazole in the prevention and treatment of *Bacteroides* infections in gynaecological patients. *Lancet*. ii: 1540-1542.
16. STUDY GROUP. 1975. An evaluation of metronidazole in the prophylaxis and treatment of anaerobic infections in surgical patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 1: 393-401.
17. BATES, T., DOWN, R.H.L., HOUGHTON, M.C.V. & LLOYD, G.J. 1974. Topical ampicillin in the prevention of wound infection after appendicectomy. *Brit. J. Surg.* 61: 489-492.
18. BENSON, E.A., BROWN, G.J.A. & WHITTAKER, M. 1973. Prevention of wound infection in acute appendicitis. *Lancet*. ii: 322.
19. LEIGH, D.A., SIMMONS, K. & NORMAN, E. 1974. Bacterial flora of the appendix fossa in appendicitis and postoperative wound infection. *J. Clin. Pathol.* 27: 997-1000.
20. LONGLAND, C.J., GRAY, J.G., LEES, W. & GARRET, J.A.M. 1971. The prevention of infection in appendicectomy wounds. *Brit. J. Surg.* 58: 117-120.
21. MAGAREY, C.J., CHANT, A.D.B., RICKFORD, C.R.K. & MAGAREY, J.R. 1971. Peritoneal drainage and systemic antibiotics after appendicectomy. *Lancet*. ii: 179-182.
22. RICKETT, J.W.S. JACKSON, B.T. 1969: Topical ampicillin in the appendicectomy wound: Report of double-blind trial. *Brit. Med. J.* 4: 206-297.
23. STOKES, E.J., WATERWORTH, P.M., FRANKS, V., WATSON, B. & CLARK, C.C. 1974 Short term routine antibiotic prophylaxis in surgery. *Brit. J. Surg.* 61: 739-742.
24. STUDY GROUP 1976: Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides infections after appendicectomy. *Brit. Med. J.* 1: 318-321.
25. BURTON, R.C. 1973: Postoperative wound infection in colonic and rectal surgery. *Brit. J. Surg.* 60: 363-365.
26. DAVIDSON, A.I.G., SMITH, G. & SMYLLIE, H.G. 1971. A bacteriological study of the immediate environment of a surgical wound. *Brit. J. Surg.* 58: 326-333.

27. EVERETT, M.T., BROGAN, T.D. & NETTLETON, J. 1969. The place of antibiotics in colonic surgery: A clinical study. *Brit. J. Surg.* 56: 679-684.
28. JACKSON, D.W., POLLOCK, A.V., & TINDAL, D.S. 1971: The value of a plastic adhesive drape in the prevention of wound infection. *Brit. J. Surg.* 58: 340-342.
29. GOLDRING, J., SCOTT, A., McNAUGHT, W. & GILLESPIE, G. 1975. Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery. *Lancet*, ii: 997-999.
30. GRIFFITHS, D.A., SHOREY, B.A., SIMPSON, R.A., SPELLER, D.C.E. & WILLIAMS, N.B. 1976. Single-dose preoperative antibiotic prophylaxis in gastrointestinal surgery. *Lancet*, ii: 325-328.
31. KEIGHLEY, M.R.B., CRAPP, A.R., BURDON, D.W., COOKE, W.T. & ALEXANDER-WILLIAMS, J. 1976. Prophylaxis against anaerobic sepsis in bowel surgery. *Brit. J. Surg.* 63: 538-541.
32. NICHOLS, R.L., BROIDO, P., CONDON, R.E., CORBACH, S.L. & NYHUS, L.M. 1973. Effect of preoperative neomycin-erythromycin intestinal preparation on the incidence of infectious complications following colon surgery. *Ann. Surg.* 178: 453-454.
33. ROY, A.D. 1976. The prophylactic use of antimicrobial agents in the surgery of the intestine. *J. Antimicrob. Chemother.* 2: 233-238.
34. STUDY GROUP 1977. Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides infections in elective colonic surgery. *Brit. Med. J.* 1: 607-610.
35. STUDY GROUP 1978. An evaluation of metronidazole in the prophylaxis of anaerobic infections in obstetrical patients. *J. Antimicrob. Chemother.* (in press).
36. EYKYN, S.J. & PHILLIPS, I. 1976. Metronidazole and anaerobic sepsis. *Canad. Med. J.* 4: 1418.
37. EYKYN, S.J. & PHILLIPS, I. 1978. Metronidazole in surgical infections. *J. Antimicrob. Chemother.* (in press).
38. HOOD, F.J.C. 1978. The place of metronidazole in the treatment of acute oro-facial infection. *J. Antimicrob. Chemother* (in press).
39. INGHAM, H.R., RICH, G.E., SELKON, J.B., HALE, J.H., ROXBY, C.M., BETTY, M.J., JOHNSON, R.W. & ULDALL, P.R. 1975. Treatment with metronidazole of three patients with serious infections due to *Bacteroides fragilis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1: 235-242.
40. LEDGER, W.J., LEWIS, W., GOLDE, S. & GEE, C. 1977. The use of metronidazole in obstetric and gynecologic infections. In: *Metronidazole*, p. 353, S.M. Finegold, J.A. McFadzean & F.J.C. Roe (Eds.) Excerpta Medica, Amsterdam.
41. SHINN, D.S. 1977. Vincent's disease and its treatment. In: *Metronidazole*, p. 334, S.M. Finegold, J.A. McFadzean & F.J.C. Roe (Eds.) Excerpta Medica, Amsterdam.
42. INGHAM, H.R., SELKON, J.B. So, S.C. & WEISEN, R. 1975. Brain abscess. *Brit. Med. J.* 4: 39-40.
43. JONES, P.H., WILLIS, A.T. & FERGUSON, I.R. 1978. Treatment of anaerobically infected pressure sores with topical metronidazole. *Lancet*, i: 214.

Indirizzi di antibioticoterapia nelle infezioni anaerobie

G. GIUNCHI

Clinica Medica Generale e Terapia Medica III, Università di Roma

Non è facile per un clinico italiano parlare di indirizzi di antibiotico-terapia nelle infezioni anaerobie, perché la nostra esperienza clinica ha ancora un supporto molto limitato di indagini microbiologiche, per cui molti dei casi che noi abbiamo trattato non hanno una convincente evidenza eziologica, che consenta di classificarli con sicurezza come casi di infezione di anaerobi. L'esperienza di noi clinici anziani in Italia riguarda ben altre infezioni da anaerobi. Pochi anni fa, ebbi la possibilità di raccogliere la casistica della Clinica delle Malattie Infettive di Roma relativa al tetano, con oltre 1.000 casi di tetano trattati, e dovetti concludere che ancora oggi la terapia di questa malattia, che è pure una infezione da anaerobi, è del tutto insoddisfacente. Mi chiedo se più soddisfacente possa essere la terapia antibiotica delle infezioni da anaerobi non sporigeni. Sembrerebbe, anche dalla relazione del Prof. Willis, che vi sia da sperare qualche cosa di meglio soprattutto per l'avvento del metronidazolo. In realtà il metronidazolo non è un farmaco di recente scoperta, ma può accadere ai farmaci (come agli uomini) che alcuni si affermino rapidamente con grande successo, altri invece si aprano faticosamente la strada. A quest'ultima categoria appartiene il metronidazolo, proposto per il trattamento delle infezioni da anaerobi fin dal principio degli anni 60. Due tabelle riprese dagli atti del Simposio sulla terapia delle infezioni da anaerobi [1], dimostrano quale era appena 3 anni fa la valutazione del metronidazolo.

La Tab. 1 mostra infatti la sensibilità antibiotica degli anaerobi, e riassume sostanzialmente ciò che con maggiore dovizia di dati e maggiore competenza ha esposto in questo convegno il Prof. Phillips. I principali antibiotici utilizzabili nella pratica sono: penicillina G, lincomicina, clindamicina, metronidazolo, cloramfenicolo, tetraciclina, eritromicina, vancomicina; mancano le cefalosporine, e in particolare la più recente delle cefalosporine, il cefoxitin, che si è dimostrato attivo in modo particolare sugli anaerobi. Nella tabella è indicata la gamma degli antibiotici che più comunemente il medico pratico ha a sua disposizione per combattere le infezioni da anaerobi.

TABELLA I

Sensibilità antibiotica degli anaerobi (*)

MICROORGANISMO	Penicillina G	Lincomicina	Clindamicina	Metronidazolo
Cocchi microaerofili e anaerobi	+++	+++	++	++
<i>Bacteroides fragilis</i>	+	da + a ++	++ (b)	++
<i>B. melaninogenicus</i>	+++ (a)	+++	++	++
<i>Fusobacterium varium</i>	+++ (a)	++	++	++
Altre specie di <i>Fusobacterium</i>	++++	+++	++	++
<i>Eubacterium</i> e <i>Actinomyces</i>	++++	da + a +++	da + a +++ (b)	da + a ++
<i>Clostridium perfringens</i>	++++ (a)	da + a ++	+++ (b)	+++
Altri clostridi	da ++ a +++	+	++	(?) +++

MICROORGANISMO	Cloramfenicolo	Tetraciclina	Eritromicina	Vancomicina
Cocchi microaerofili e anaerobi	++	++	da ++ a +++	da ++ a +++
<i>Bacteroides fragilis</i>	+++	da + a ++	+	+
<i>B. melaninogenicus</i>	+++	+++	++	+
<i>Fusobacterium varium</i>	+++	++	++	+
Altre specie di <i>Fusobacterium</i>	+++	da + a +++	+	+
<i>Eubacterium</i> e <i>Actinomyces</i>	+++	++	da ++ a +++	(?) ++
<i>Clostridium perfringens</i>	+++ (a)	+++	+	+++
Altri clostridi	+++ (b)	+++	da ++ a +++	(?) +++ (a)

(*) Simboli: ++++ = farmaco di elezione, +++ = buona attività, ++ = attività moderata, + = attività scarsa e nulla.
 (a) pochi ceppi sono resistenti; (b) rari ceppi resistenti; (?) risultati basati su vecchi studi (può essersi successivamente sviluppata una resistenza).

Nella Tab. 2, a testimoniare la difficile avanzata del metronidazolo, si può osservare che la « Food and Drug Administration », nel 1975 (non sono ancora trascorsi tre anni) dichiarava il metronidazolo non approvato per il trattamento delle infezioni anaerobiche. Quindi il metronidazolo ha avuto una vita piuttosto difficile; non solo, ma tre anni fa si affermava anche che non era disponibile in forma parenterale, dato questo non più vero, perché oggi il metronidazolo può essere usato anche in forma parenterale. Desidero non soltanto sottolineare questa crescita difficile del metronidazolo, ma anche ricordare che accanto alla M.I.C. (concentrazione minima inibente) per la utilizzazione terapeutica di un farmaco hanno notevole importanza i dati della farmacocinetica e della farmacodinamica; assorbimento, eliminazione, ripartizione nei vari distretti, legame alle proteine e così via. La sintesi di tutti questi dati porta poi alla valutazione complessiva della attività terapeutica dell'antibiotico. Nella Tab. 2 sono riportati alcuni di questi dati: vi sono, per esempio, quelli relativi alla tossicità che in linea di massima è eguale per quasi tutti i preparati, eccetto il cloramfenicolo, che viene considerato provvisto di elevata tossicità. Questo è un punto in cui noi latin dissentiamo dai colleghi anglosassoni, perché, probabilmente per motivi d'ordine anche razziale, il cloramfenicolo non ha fatto nei Paesi latini quei danni per i quali è tanto temuto nei Paesi anglosassoni. È una differente esperienza e per questo motivo in Italia e in genere nei Paesi del Bacino del Mediterraneo il cloramfenicolo continua ad avere una buona accoglienza, che ovviamente e giustamente non ha nei Paesi anglosassoni e nel Nord America. In genere la tossicità di tutti questi preparati indicati nella tabella è moderata o scarsa o addirittura bassissima. La penetrazione nel liquido cefalorachidiano è scarsa o buona. Mi sono soffermato sul cloramfenicolo, perché non possiamo scartarlo a priori classificandolo come molto tossico, dal momento che è l'antibiotico che ha la maggiore penetrazione della barriera ematoliquorale. Per questa proprietà ha una specifica indicazione per il trattamento di una particolare localizzazione delle infezioni da anaerobi. L'effetto sulla flora normale è variabile. La disponibilità per via orale vi è per tutti gli antibiotici elencati, salvo che per la vancomicina, che d'altra parte ha un impiego molto limitato. La forma parenterale ormai è disponibile per tutti, anche per la clindamicina ed il metronidazolo. La attività battericida è eccellente per alcuni, soprattutto per il metronidazolo, assente per altri.

Fatta questa breve e incompleta premessa vorrei passare in rapida rassegna le principali localizzazioni infettive da anaerobi, per vedere come il clinico debba comportarsi sul piano terapeutico. Comincerò dalle localizzazioni che al medico pratico non specialista più comunemente occorrono, cioè le infezioni polmonari (Tab. 3). Nelle infezioni polmonari le forme cliniche principali sono: la polmonite *ab ingestis* così frequente in soggetti

TABELLA 2

Confronto tra i farmaci antibiotici attivi contro i batteri anaerobi

F A R M A C O	U.S.A. FDA Approva- zione per le infezioni anaerobiche	Tossicità	Penetrazione nel liquido cefalorachidiano	Effetto sulla flora normale	Disponibile in forma orale	Disponibile in forma parenterale	Attività battericida
Penicillina	Si	Bassa	Buona	Minimo	Si	Si	Molto buona
Lincomicina	No	Moderata	Scarsa	Importante	Si	Si	Scarsa
Clindamicina	Si	Moderata	Scarsa	Da moderato a importante	Si	Si	Moderata
Metronidazolo	No	Bassa	? Buona	? Da minimo a moderato	Si	No	Eccellente
Cloramfenicolo	Si	Elevata	Eccellente	Minimo	Si	Si	Assente
Tetraciclina	Si	Bassa	Buona	Minimo	Si	Si	Assente
Eritromicina	No	Bassa	Da moderata a buona	Da minimo a moderato	Si	Si	Assente
Vancomicina	No	Elevata	Scarsa	? Minimo	No	Si	Molto buona

TABELLA 3

Infezioni anaerobiche polmonari

- | |
|------------------------------------|
| A) Forme cliniche |
| Polmonite <i>ab ingestis</i> |
| Ascesso polmonare |
| Polmonite necrotizzante |
| B) Agenti patogeni più frequenti |
| Peptostreptococcus |
| Fusobacterium |
| <i>Bacteroides melaninogenicus</i> |
| C) Trattamento terapeutico |
| Penicillina G |
| Clindamicina |
| Cefalosporine |
| Associazione di due o più farmaci |
| Drenaggio degli empiemi |

defedati, in anziani, in neuropatici, in soggetti che abbiano difetti della deglutizione; l'ascesso polmonare putrido e la polmonite necrotizzante. Non è riportata nella tabella una complicazione non rara di tutte queste forme e cioè l'empiema putrido, che consegue la diffusione alla pleura della infezione anaerobia. Da sottolineare sul piano eziopatogenetico che, se è vero che gli agenti patogeni più frequentemente isolati sono quelli qui elencati, Pepto, Peptostreptococco, Fusobacterium, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, è anche vero che in oltre la metà dei casi — forse nei 3/4 dei casi — si tratta di infezioni associate; cioè accanto a questi anaerobi, noi isoliamo, costantemente quasi, degli aerobi con possibile significato patogeno. Dallo Stafilococco aureo più frequente nel decennio 60-70, agli Streptococchi piogeni, allo Pneumococco che ha avuto un certo ritorno di presenza in questi ultimi anni. È importante sottolineare questo per giustificare il trattamento terapeutico con penicillina G che in queste infezioni polmonari, somministrata ad alte dosi, ha ancora una sua funzione e un suo significato accanto alla clindamicina, alle cefalosporine, alla associazione di due o più farmaci, al drenaggio degli empiemi.

Non ho esperienza personale, e anche in letteratura non ho trovato esperienze molto significative, circa l'impiego del metronidazolo in queste forme. Verosimilmente è un impiego che dovrà essere sperimentato e che, con ogni probabilità, darà ottimi risultati; perché il metronidazolo si con-

centra nel pus in quantità notevole, tanto da realizzare nei pus da ascessi cerebrali, concentrazioni addirittura superiori alla concentrazione media ematica [2-3]. Questa di solito si aggira, per dosi medie, sui 25-27 $\mu\text{g/ml}$, mentre, in pus di ascessi cerebrali, alcuni autori hanno trovato concentrazioni da 35 a 45 $\mu\text{g/ml}$. Sarebbe interessante ricercare nel pus degli ascessi polmonari, quali concentrazioni il metronidazolo può raggiungere. In tema di ascessi cerebrali, vorrei sottolineare la pratica importanza delle infezioni da anaerobi proprio per questi ascessi [4-6], i quali talvolta compaiono anche in concomitanza con infezioni polmonari. Una delle caratteristiche cliniche delle infezioni da anaerobi è proprio quella di tendere a metastatizzare, a trasferirsi altrove, spesso con meccanismi embolici settici. Ed è vecchia nozione, nota già ai clinici fin dall'800, che questi empiemi e queste polmoniti putride, come allora si chiamavano, certamente dovute ad anaerobi, talvolta si associano con l'ascesso cerebrale metastatico (Tab. 4).

TABELLA 4

Ascesso cerebrale

A) Forme cliniche	
	Forme otogene
	Forme metastatiche
	Forme setticemiche
B) Agenti patogeni più frequenti	
	<i>Bacteroides</i>
	<i>Fusobacterium</i>
	Cocchi anaerobi
	Cocchi e streptococchi microaerofili
	Altri Gram-positivi non sporigeni
	Clostridi
	<i>Actinomyces israelii</i>
	Aerobi associati
C) Trattamento terapeutico	
	Cloramfenicolo
	Metronidazolo
	Drenaggio chirurgico

Oltre che per forme metastatiche l'ascesso cerebrale si produce per diffusione al cervello di infezioni degli organi vicini e quindi dalle otiti, dalle sinusiti ecc. Qualche autore fa addirittura una distinzione di sede tra gli ascessi cerebrali a localizzazione nei lobi frontali, che hanno di solito

una provenienza da sinusiti frontali o etmoidali, rispetto agli ascessi cerebrali a sede più posteriore che sono otogeni, perché i primi avrebbero più spesso una eziologia da piogeni, da aerobi, mentre i secondi avrebbero più spesso una eziologia da flora mista con partecipazione degli anaerobi. Ne verrebbe la conseguenza che negli ascessi dei lobi frontali, non dovrebbe mai essere omessa la penicillina ad alte dosi, mentre negli ascessi otogeni o negli ascessi metastatici in corso di pneumopatie putride o in corso di forme setticemiche con isolamento di anaerobi, il trattamento terapeutico dovrebbe essere rivolto contro uno o più delle lunga serie di anaerobi che sono stati isolati da questi pus. È da notare che prima dell'impiego di queste nuove tecniche per la coltura degli anaerobi i 2/3 di pus da ascesso cerebrale erano costantemente sterili.

Io stesso, più volte in passato ho coltivato pus da ascessi cerebrali e con mia meraviglia non sono riuscito a coltivare nulla; in realtà ciò dipendeva dal fatto che coltivavo soltanto gli aerobi. Oggi questo problema è in larga misura risolto, perché l'elenco dei possibili agenti eziologici sta ad indicare quali microrganismi possiamo isolare in quel pus.

A questo punto viene il discorso del cloramfenicolo, che appare in prima linea proprio per la sua diffusibilità oltre la barriera ematoliquorale [2, 3]. Di qui la possibilità di agire con esso nell'ambito degli ascessi cerebrali in associazione col metronidazolo e col drenaggio chirurgico.

Naturalmente queste sono indicazioni di massima, che ho desunto in parte dalla letteratura e in parte da parziali ed intuitive esperienze derivanti da casi che ho classificato, talvolta forse arbitrariamente, come da anaerobi: per esempio i casi di ascessi cerebrali a pus sterile. Queste illazioni difettano ovviamente del rigore di un procedimento scientifico, costituiscono tuttavia una base e un presupposto per un'esperienza più matura, che dovrà essere fatta in un prossimo futuro.

Ma compito di questo Convegno è anche quello di spingerci, di stimolarci, di incoraggiarci a fare qualche cosa di più in questo settore.

Ora accanto agli ascessi cerebrali, dobbiamo prendere in considerazione altre sedi pure molto comuni (Tab. 5). Una delle sedi più importanti è quella dell'apparato genitale femminile, e in questo settore, naturalmente, sono soprattutto gli specialisti ginecologi e gli ostetrici che dovrebbero avere la parola. Purtroppo non sono qui presenti, e questo fa pensare che non siano molto interessati al problema o fa temere che addirittura da parte di qualcuno si ignori l'importanza di questo problema, che invece è di grande attualità, data la notevole frequenza di infezioni dell'apparato genitale femminile [7] e data la tendenza sempre più diffusa all'aborto, legale e illegale, sterile e settico (8). Gli aborti settici sono ancora molti e ne vediamo le conseguenze sotto forma di sepsi gravi che vengono trasferite nei reparti di medicina. Per tutte queste forme io credo che effettivamente il metro-

TABELLA 5

Infezioni anaerobiche dell'apparato genitale femminile

- | |
|---|
| A) Forme cliniche |
| Endo-, mio-, parametriti |
| Cellulite pelvica |
| Pelviperitonite |
| Sepsi |
| Salpingiti |
| Ascessi ovarici |
| Forme minori (bartolinite, vaginite ecc.) |
| Aborto settico |
| B) Agenti patogeni più frequenti |
| Peptostreptococcus |
| Peptococcus |
| Bacteroides |
| Fusobacterium |
| Clostridium |
| <i>Actinomyces israelii</i> |
| Altri organismi aerobi |
| C) Trattamento terapeutico |
| Metronidazolo |
| Clindamicina |
| Ampicillina e penicillina G |
| Tetraciclina |
| Intervento chirurgico |

nidazolo sia il trattamento di prima scelta, accanto alla clindamicina. Un posto deve essere riservato alle ampicilline e alle varie penicilline, (nella tabella è citata la penicillina G ma forse non è la più indicata) e direi anche alle tetracicline, perché molto spesso queste infezioni sono infezioni miste con flore diverse, alcune delle quali sensibili alle tetracicline. Ovviamente l'intervento chirurgico in molti casi deve essere abbinato al trattamento terapeutico medico.

Altre forme importanti sono le infezioni anaerobiche setticemiche [1, 9], delle quali ho solo l'esperienza della letteratura, perché nella nostra Clinica ancora non abbiamo avuto isolamenti dal sangue di anaerobi in casi clinicamente classificabili come «setticemie» (Tab. 6).

Dalla letteratura ho desunto che queste forme setticemiche con vario tipo di decorso, spesso con tromboflebiti ed embolie, spesso con localizzazioni polmonari e addominali, raramente con endocarditi, possano avere

TABELLA 6

Infezioni anaerobiche setticemiche**A) Forme cliniche**

Stato settico grave con batteriemia

Forme con tromboflebite ed embolie

Forme con localizzazioni polmonari o addominali

Endocarditi

B) Agenti patogeni più frequenti*Bacteroides (B. fragilis)**Fusobacterium***C) Trattamento terapeutico**

Metronidazolo

Clindamicina

Penicillina

Carbenicillina

un trattamento terapeutico con metronidazolo, clindamicina, penicillina ad alte dosi. Ancora la penicillina è il farmaco di elezione per le endocarditi, dati gli altissimi dosaggi che facilmente con essa si possono realizzare. Aggiungerei anche la carbenicillina, qualora queste sepsi siano dovute non soltanto agli anaerobi, ma, ad associazioni, dato che dalle emocolture si isolano più frequentemente germi associati che non germi singoli. L'esperienza dei colleghi inglesi conferma questo dato (Tab. 7). Altre sedi sono quelle dei tessuti molli (Tab. 7). Il Prof. Willis ci ha mostrato varie localizzazioni dei tessuti molli. Debbo dire che, nel nostro Paese, vediamo raramente oggi queste manifestazioni. Ne abbiamo viste qualche volta in seguito a traumi, ma in seguito a chirurgia, sia appendicolare che addominale, debbono ritenersi rare.

È possibile che vi siano diverse situazioni in rapporto a diverse sedi, a diversi Paesi e a diverse tecniche chirurgiche. Comunque per le infezioni delle parti molli, certamente l'incisione chirurgica estesa ed il drenaggio oppure l'escissione del tessuto nelle forme cliniche necrotizzanti, è il rimedio d'elezione. Ho un'esperienza personale di queste forme, ma è un'esperienza antica, un'esperienza di guerra. Resta però il fatto che una più attenta osservazione potrà forse evidenziare anche oggi, in tempo di pace, una certa incidenza di queste infezioni e potrebbe addirittura accadere che alcune infezioni delle ferite operatorie, che consideriamo di scarsa importanza, siano in realtà sostenute dagli anaerobi.

TABELLA 7

Infezioni anaerobiche dei tessuti molli

- | |
|--|
| <p>A) Forme cliniche</p> <ul style="list-style-type: none">1) Fascite necrotizzante<ul style="list-style-type: none">Miosite anaerobicaCellulite crepitante2) Gangrena progressiva<ul style="list-style-type: none">Ulcera cronica infiltrativaMionecrosiCellulite necrotizzante <p>B) Agenti patogeni più frequenti</p> <ul style="list-style-type: none">PeptostreptococcusBacteroidesFusobacteriumClostridium <p>C) Trattamento terapeutico</p> <ul style="list-style-type: none">Incisione chirurgica estesa e drenaggio per le forme cliniche (1)Escissione del tessuto per le forme cliniche (2)PenicillinaMetronidazoloClindamicinaCloramfenicoloAssociazioni varie, guidate dalla ricerca microbiologicaOssigenoterapia iperbarica |
|--|

Ad ogni modo, accanto alla terapia chirurgica che è fondamentale per queste forme, ritornano quegli antibiotici, penicillina, metronidazolo, clindamicina, che abbiamo più volte citato, ritorna per noi anche il cloramfenicolo e associazioni varie guidate dalla ricerca microbiologica; ed inoltre l'ossigenoterapia iperbarica, che alcuni autori hanno preconizzato e attuato con successo.

Accanto alle infezioni delle parti molli, più rare, vi sono infezioni delle ossa, a tipo di osteomielite [10] e delle articolazioni, a tipo di artrite e di piartri (Tab. 8). Dal pus di queste lesioni si isolano vari agenti patogeni, di cui il più frequente è il *Bacteroides*. Di questi casi vi sono rapporti dello scorso anno, in cui si preconizza l'impiego principalmente del metronidazolo. È da sottolineare però che in queste forme, data la particolare localizzazione, l'impiego di questo farmaco deve essere protratto per almeno quattro settimane.

TABELLA 8

Infezioni ossee e articolari**A) Forme cliniche**

Diverse localizzazioni di osteomielite e di artrite.

B) Agenti patogeni più frequenti**Bacteroides****C) Trattamento terapeutico**

Metronidazolo

Clindamicina

Cloramfenicolo

Penicillina G - Oxacillina

Trattamento chirurgico e drenaggio

Le dosi per tutti gli antibiotici sono quelle consuete. Per il metronidazolo sono variabili; se viene dato *per os* ogni 6 ore, si può somministrare fino a 600 mg e se il trattamento è prolungato per 4 settimane il dosaggio massimo non dovrebbe superare i 20 g circa. In conclusione la posologia del metronidazolo per il trattamento delle varie forme di infezione da anaerobi desumibile dalle esperienze di diversi autori e con applicazioni nelle diverse localizzazioni è la seguente: da 4-5 g di posologia totale ad un massimo di 18-20 g.

Naturalmente l'impiego del metronidazolo per via parenterale (endovena o anche intramuscolo) ha facilitato l'impiego del farmaco soprattutto in quei casi in cui la gravità delle condizioni del soggetto e la comparsa di uno stato di shock rendano impossibile l'impiego per via orale e un pochino aleatorio anche quell'impiego per supposta, di cui ci ha preconizzato l'uso il Prof. Willis, che certamente in via profilattica soddisfa pienamente, ma nella terapia di forme gravi, in cui è necessario raggiungere livelli ematici piuttosto elevati e costanti, ha tutte le incertezze della via rettale di somministrazione dei farmaci. La penicillina G, l'oxacillina, il trattamento chirurgico con drenaggio completano il trattamento delle infezioni ossee e articolari.

Infine dobbiamo considerare le sepsi andoaddominali (Tab. 9). A mio avviso, la frequenza con la quale nel nostro Paese si manifestano le infezioni da anaerobi è particolarmente elevata nel settore delle sepsi endoaddominali. La mia impressione è che questo sia il distretto più frequentemente colpito.

Sepsi endoaddominale**A) Forme cliniche**

Fome settiche con peritonite acuta
Perforazioni intestinali
Ascessi peritoneali

B) Agenti patogeni più frequenti

Bacteroides
Clostridium
Fusabacterium
Peptostreptococcus
Peptococcus
Eubacterium

C) Trattamento terapeutico - Associazione di due o più farmaci

Clindamicina
Gentamicina
Tobramicina
Carbenicillina
Drenaggio chirurgico

La incidenza ben nota e da più parti confermata di una flora microbica endointestinale costituita quasi totalmente da anaerobi, la elevata frequenza della patologia del colon, sia sotto forma di patologia neoplastica che infiammatoria (diverticoliti, stenosi) ed anche sotto forma di terapia chirurgica con interventi di colectomia in un sol tempo, i quali espongono a facili discese dei monconi con filtrazione del contenuto intestinale e con infezione del cavo peritoneale, potrebbero giustificare questa mia impressione. Io sono rimasto fortemente colpito dalla frequenza con la quale, in questi ultimi cinque anni, ho avuto in cura questi casi. Casi gravi, deludenti, in cui attraverso la formazione di molteplici ascessi, alcuni reperibili e drenabili, altri no, il decorso si potrae per due o tre mesi spesso terminando con l'esito infausto. Questa è una realtà odierna di cui dobbiamo tener conto e certamente in base ai dati che il Prof. Willis ci ha mostrato, applicabili a questo tipo di pazienti, potremmo ridurre in maniera sensibile queste complicanze infettive. Se ciò si realizzerà, sarà un progresso di grande importanza, perché riguarda non soltanto la situazione di oggi, ma soprattutto quella di domani, dato che questa patologia è in continuo aumento.

Orbene, in queste sepsi endoaddominali noi troviamo forme settiche con peritonite acuta, di cui ha parlato in questo convegno il Prof. Speranza, e perforazioni intestinali (e per perforazioni intestinali dobbiamo intendere anche le perforazioni post-operatorie o le deiscenze, ed i conseguenti ascessi peritoneali). Gli agenti patogeni più frequenti sono quelli già elencati e il trattamento terapeutico di queste forme non è facile a delinearsi.

Io ho elencato i farmaci che in questi casi ho adoperato fino ad oggi e si può notare che tra essi non c'è il metronidazolo, di cui non ho esperienza, ma che mi riprometto di sperimentare immediatamente. Molti dati convergenti indicano che il metronidazolo debba essere incluso, forse al primo posto, nelle serie di farmaci qui elencati accanto alla clindamicina, alla gentamicina, alla tobramicina e alla carbenicillina. Perché consiglio gli aminoglicosidici e la carbenicillina? Perché queste forme non sono mai pure, sono sempre forme associate e l'associazione è abitualmente costituita dai Gram negativi. Anzi, a questo proposito, io credo che nel nostro Paese si debba fare opera di diffusione di una nozione elementare: il pus maleodorante di cui è ben noto, se trovato nel cavo pleurico, che si tratta di un pus da anaerobi, se trovato in cavo peritoneale ha lo stesso significato. È invece nozione erronea diffusa in molti ambienti chirurgici che il pus endoaddominale maleodorante sia provocato solo dall'*Escherichia coli*. Io non so quale sia l'origine remota di questa convinzione, ma oggi possiamo affermare che i pus maleodoranti sono spesso pus da associazioni di anaerobi, anche con l'*Escherichia coli*, o con il *Proteus* o con la *Pseudomonas aeruginosa* o con altri anaerobi. Per combattere queste diverse specie di germi l'associazione di farmaci indicati in tabella è consigliabile.

Infine, sempre in rapporto alla patologia addominale, vorrei ricordare una sindrome, di cui ho esaminato proprio recentemente un caso molto grave, la colite pseudomembranosa (Tab. 10). Ritengo che sia un evento non raro, ancora in gran parte sconosciuto ai clinici nostrani; si manifesta dopo trattamenti antibiotici, dopo chirurgia addominale, spesso associata anche con malattie maligne. Il caso di cui io ho fatto esperienza recente, riguardava un uomo giovane, ben portante, che era stato sottoposto ad una colecistectomia e aveva ricevuto il consueto trattamento antibiotico con cefalosporine, ma più a scopo profilattico che non di vera e propria terapia. Aveva avuto poche linee di febbre dopo la colecistectomia, ma in quinta giornata dallo intervento, cominciò a presentare una sindrome diarroica spaventosa che nel giro di 48 ore lo portò sull'orlo dello shock. Il paziente stette in condizioni gravi per almeno due giorni, poi migliorò, ebbe ancora una ricaduta e alla fine con cure di supporto, e con terapie antibatteriche è guarito. La diagnosi di colite pseudomembranosa viene basata su tre dati: 1) la presenza di un quadro clinico-istologico; il quadro clinico è quello di una diarrea grave, spesso con stato di shock, e di un reperto macroscopico al retto o

Colite pseudomembranosa**A) Forme cliniche**

Forme associate con trattamenti antibiotici

Forme postoperatorie

Forme associate con malattie maligne

B) Agenti patogeni più frequenti*Clostridium difficile*

Altri clostridi

C) Trattamento terapeutico

Metronidazolo

Vancomicina

alla coloscopia di placche sulla mucosa costituita da infiltrati infiammatori che arrivano fino a infiltrare la limitante basale, donde la denominazione di pseudomembranosa; 2) l'aspetto batteriologico che si sta definendo in questi mesi. Sembrerebbe che da tutti i casi venga isolato il *Clostridium sordelii* per cui al momento questo è il candidato principale alla paternità di questa sindrome [11]; 3) dalle feci si isola una tossina dimostrabile non con sieri specifici per la tossina del *Clostridium sordelii* ma per altri clostridi e questa prova assume un carattere di notevole importanza, tanto da sembrare abbastanza specifica per porre la diagnosi.

Io credo che il trattamento terapeutico sia essenzialmente quello con metronidazolo. La vancomicina è stata proposta probabilmente prima ancora che il metronidazolo potesse essere usato per via parenterale, in quanto la gravità della sindrome può portare all'impossibilità della somministrazione per via orale, tanto più che spesso questi malati hanno vomito incoercibile, come nel caso che io ho osservato. La vancomicina è un antibiotico temibilissimo per la sua oto-tossicità e quindi è da usare sempre con grande precauzione. Oggi che il metronidazolo è utilizzabile per via parenterale direi che questa indicazione della vancomicina non debba più sussistere.

Ho fatto una rapida rassegna di alcune delle localizzazioni e di alcune delle applicazioni terapeutiche nelle infezioni da anaerobi e chiedo scusa se ho dato prova di una grande presunzione perché la mia esperienza terapeutica è ancora limitata. Soltanto recentemente, grazie alla collaborazione dei miei allievi Panichi, Ercolani e di altri collaboratori cominciamo a poter definire l'eziologia dei nostri casi in maniera tecnicamente corretta.

Questa mia rassegna è la dimostrazione del fatto che siamo giunti in ritardo allo studio delle infezioni da anaerobi non sporigeni; è anche una testimonianza della volontà, che ci anima, di fare qualche passo avanti, guidati dai colleghi inglesi, che hanno presentato in questo Convegno i frutti della loro più matura esperienza, per arrivare ad una definizione più chiara e più precisa della frequenza e della importanza di queste infezioni.

Riassunto. — L'A. dopo una breve introduzione in cui sottolinea le difficoltà che di norma un clinico italiano incontra nel praticare una corretta terapia eziologica delle infezioni da anaerobi asporigeni, dovute soprattutto alla mancanza di un valido supporto microbiologico, passa in rassegna le principali forme d'infezioni sostenute da questi batteri, indicando per ognuna il trattamento secondo i dettami della letteratura più recente e di proprie esperienze personali.

Summary (*Approaches to antibiotic therapy in anaerobic infections*). — After a short introduction pointing out the difficulties faced by an Italian clinician when he has to apply a correct aetiological therapy to the non-sporing anaerobe infections, difficulties which are especially due to the lack of an efficient microbiologic support, the A. examines the main infections caused by these bacteria and shows the treatment for each case according to the more recent literature and to his own experience.

BIBLIOGRAFIA

1. FINEGOLD, S.M., BARTLETT, J.G., CHOW, A.W., FLORA, D.J., GORBACH, S.L., HARDER, E.J. & TALLY, F.P. 1975. Management of anaerobic infections. *Am. Int. Med.* 83: 375-389.
2. INGHAM, M.R., SELKON, J.B. & KOXBY, C.M. 1977. Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. *Brit. Med. J.* 2: 991-993.
3. BARLING, R.W.A. & SELKON, J.B. 1978. The penetration of antibiotics into cerebrospinal fluid and brain tissue. *J. Antimicrobiol. Chemother.* 4: 203-227.
4. DE LOUVOIS, J. 1978. The bacteriology and chemotherapy of brain abscesses. *J. Antimicrobiol. Chemother.* 4: 395-413.
5. DE LOUVOIS, J., GORTVAL, P. & HURLEY, R. 1977. Bacteriology of abscesses of the central nervous system: a multicentre prospective study. *Brit. Med. J.* 2: 981-984.
6. DE LOUVOIS, J., GORTVAL, P. & HURLEY, R. 1977. Antibiotic treatment of abscesses of the central nervous system. *Brit. Med. J.* 2: 985-987.

7. SWENSON, R.M. 1974. Anaerobic bacteria in infections of the female genital tract. In: *Anaerobic Bacteria: Role in Disease*. BALOWS, A., DE MAAN, R.M., DOWELL, V.R. & GUZE, L.B. (Eds.). C.C. Thomas pub. pp. 379-386.
8. ROTHERAM, E.B. 1974. Septic abortion and related infections of the female genital tract. In: *Anaerobic Bacteria: Role in Disease*. BALOWS, A., DE MAAN, R.M., DOWELL, V.R. & GUZE, L.B. (Eds.). C.C. Thomas pub. pp. 369-378.
9. EYKYN, S.J. & PHILLIPS, I. 1976. Metronidazole and anaerobic sepsis. *Brit. Med. J.* 2: 1418-1421.
10. RAFF, M.J. & MELO, J.C. 1978. Anaerobic osteomyelitis. *Medicine*, 57: 83-103.
11. RIFKIN, S.D., KEKETY, F.R. & SILVA, J. 1977. Antibiotic-induced colitis implication of a toxin neutralized by *Clostridium sordelii* antitoxin. *Lancet*, ii: 1103-1106.