

# TERAPIA ANTIBIOTICA

- Eradicazione dell'infezione primitiva
- profilassi chemio-antibiotica delle contaminazioni batteriche delle patologie infettive di diversa etiologia
- terapia delle eventuali infezioni batteriche associate

# Approccio terapeutico

- Conoscere la prevalenza dei microrganismi isolati da prelievi oculari distinti secondo la sede di isolamento
- Conoscere i reparti di provenienza dei campioni biologici: Terapia intensiva, Rianimazione, Malattie infettive, Lungodegenze, ecc.
- Determinare l'antibiogramma di ciascun isolato consentendo di saggiare antibiotici differenti da quelli più comunemente analizzati

# Proprietà farmacologiche

- Sito d'infezione: concentrazione nei tessuti
- tempo di assorbimento tissutale
- buona idrosolubilità
- tossicità
- via di eliminazione
- farmacocinetica
- azione farmacologica

# Antibiotici e chemioterapici

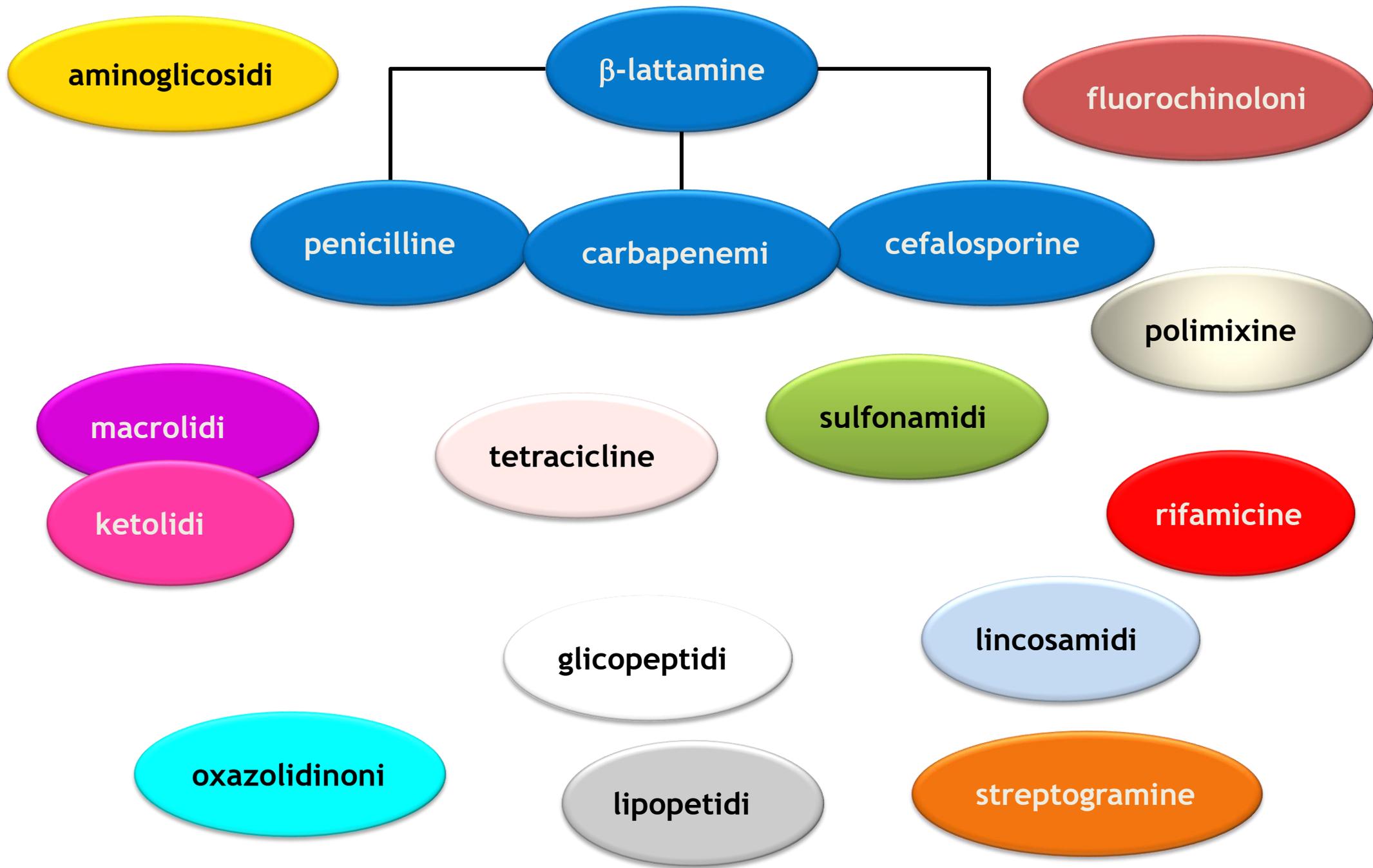
- **Gli antibiotici (*sensu stricto*)** sono sostanze biologiche naturali, dotate di attività antibiotica
- **I chemioterapici** sono sostanze artificiali (di sintesi), dotate di attività terapeutiche
- La distinzione è confusa dal fatto che molti agenti antimicrobici sono il risultato di manipolazioni chimiche di sostanze naturali, o di sintesi artificiali di sostanze naturali.

# Selettività

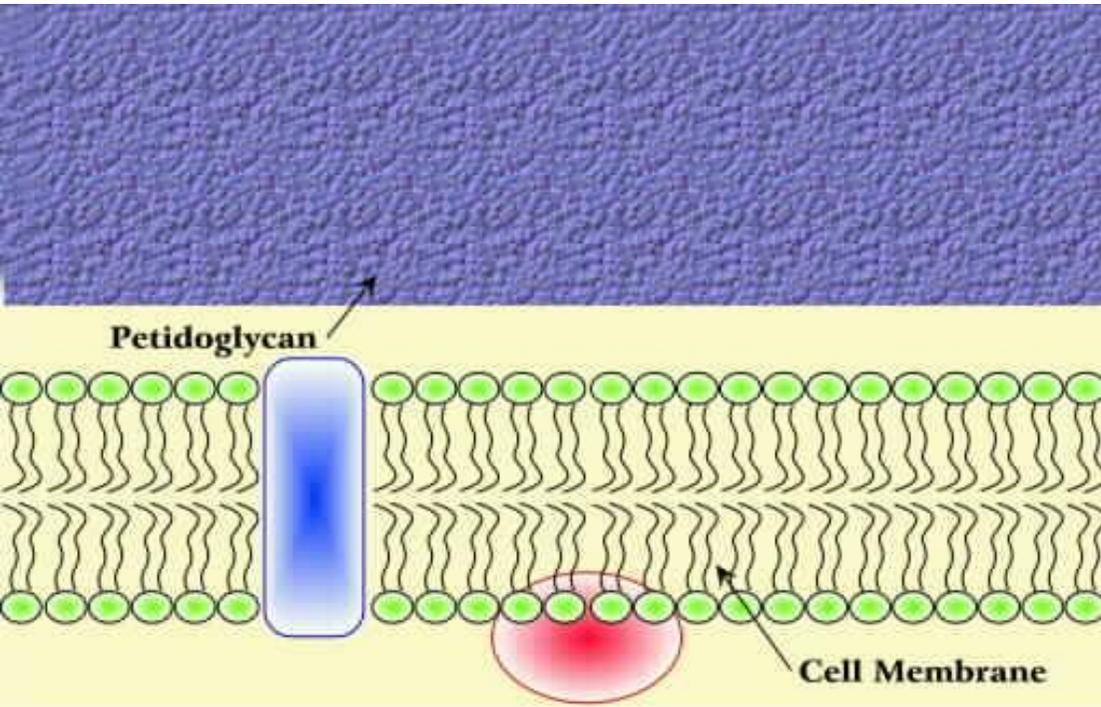
- Per selettività si intende la capacità dell'antibiotico di agire prevalentemente sull'agente infettante rispetto all'ospite.
- La base della selettività è diversa nei vari antibiotici: in linea di massima, dipende dai bersagli, che devono essere diversi nell'agente e nell'ospite
- Antimicrobici molto selettivi non sono tossici per l'ospite ma possono sempre produrre effetti indesiderati

# Proprietà farmacologiche

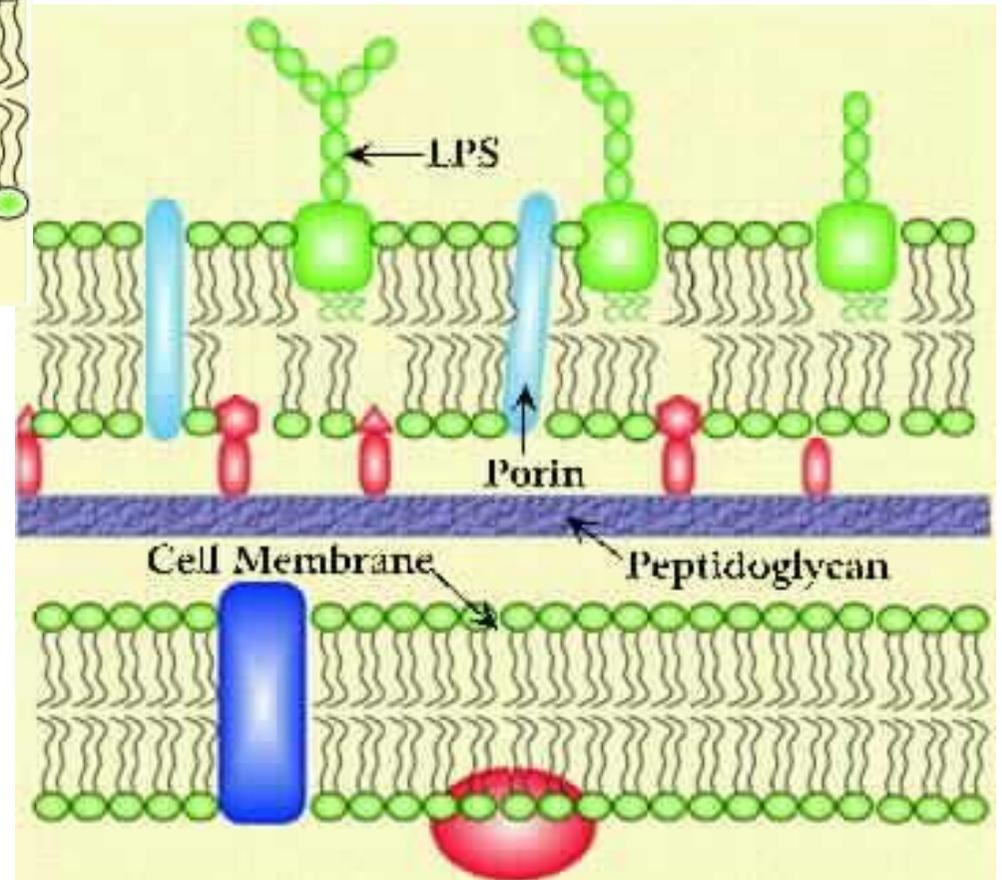
- **Indice terapeutico**: rapporto fra dose terapeuticamente efficace e dose tossica: più è alto, migliore è l'antibiotico o il chemioterapico
- Classificazione molecolare
- Spettro d'azione
- Azione: battericida - batteriostatico
- Bersaglio
- Meccanismo d'azione
- Farmacocinetica
- Tossicità
- Effetti collaterali



**Gram positivi**



**Gram  
negativi**



# CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI IN BASE AL MECCANISMO D'AZIONE

## 1. Inibizione della biosintesi della parete cellulare

- ◆ Beta-lattamine
  - ◆ penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobactami
- ◆ Glicopeptidi

## 2. Inibizione di reazioni metaboliche

- **biosintesi degli acidi nucleici**  
Fluorochinoloni, rifamicine
- **biosintesi della proteina**  
Aminoglicosidi, lincosamidi, macrolidi e ketolidi, tetracicline, oxazolidinoni, streptogramine, CAF
- **biosintesi di acido folico e folinico**  
Sulfamidici, trimetoprim

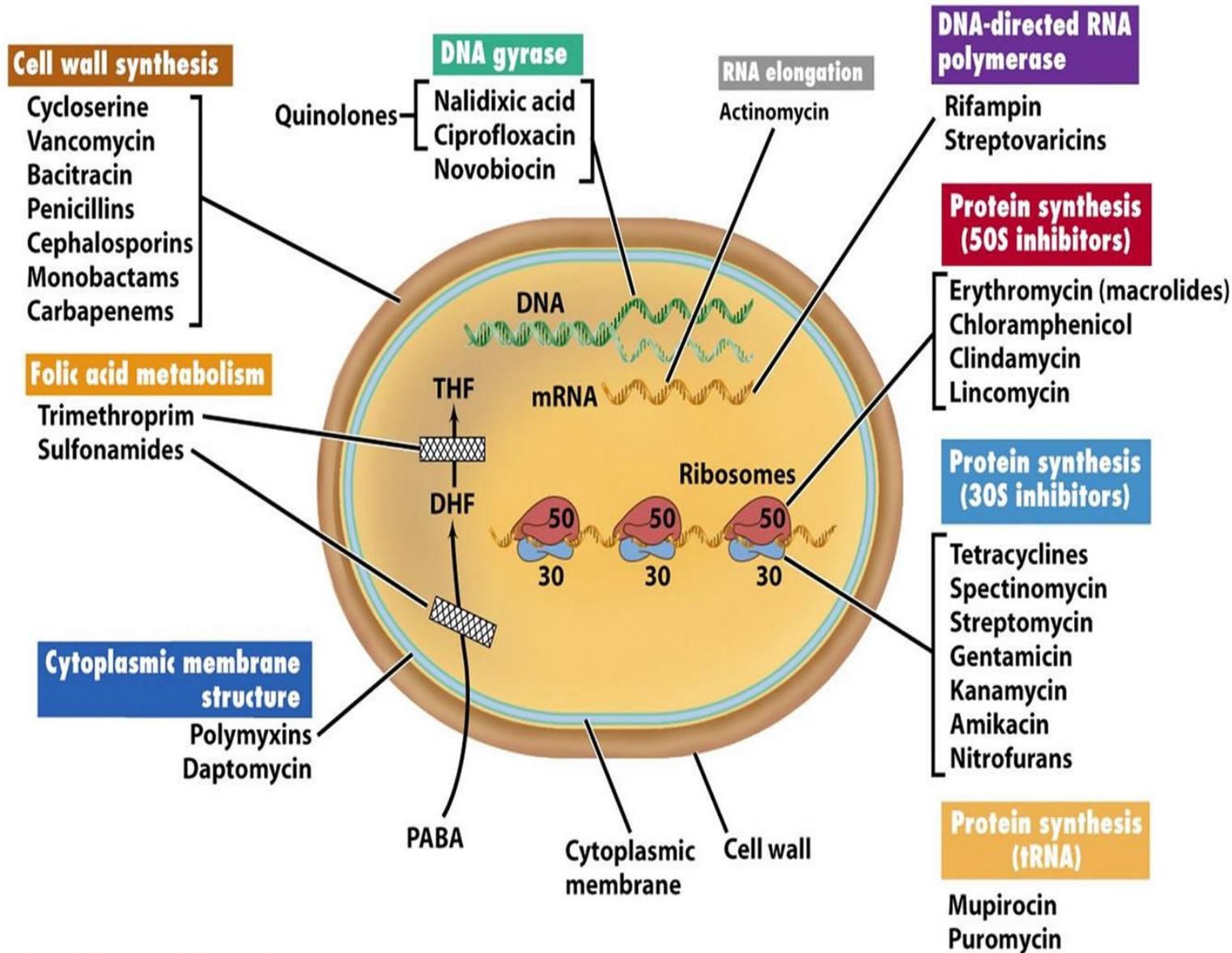


Figure 20-14 Brock Biology of Microorganisms 11/e  
 © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

# CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI IN BASE AL TIPO DI AZIONE

**BATTERICIDA** ⇒ capace di sopprimere “*in vitro*” i germi preferibili in generale, specialmente nelle infezioni in siti difficilmente aggredibili (endocarditi, meningiti)

**BATTERIOSTATICO** ⇒ arresta o rallenta il metabolismo batterico  
→ il fenomeno moltiplicativo



La guarigione richiede l'intervento dei fattori di difesa immunitaria dell'ospite

Le infezioni gravi in soggetti immunodepressi e le infezioni croniche richiedono sempre un antibiotico battericida.

# Classificazione degli antibatterici su basi farmacodinamiche

Azione tempo dipendente

penicilline

cefalosporine

glicopeptidi

macrolidi



Concentrazioni stabilmente  $>$  a MIC  
(attività tempo-dipendente)

Azione concentrazione dipendente \*

aminoglicosidi

fluorochinoloni



Picco (o AUC)/ MIC  
(attività conc. - dipendente)

\* PAE = effetto postantibiotico

# CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI IN BASE ALLE CARATTERISTICHE CHIMICO-FISICHE

## ANTIBIOTICI IDROFILI

- ✓ Beta-lattamine
  - ✓ Penicilline
  - ✓ Cefalosporine
  - ✓ Carbapenemi
  - ✓ Monobactami
- ✓ Glicopeptidi
- ✓ Aminoglicosidi

- ✓ Basso volume di distribuzione
- ✓ Incapacità ad attraversare m. plasmatica
- ✓ Inattivi su patogeni intracellulari
- ✓ Eliminazione prevalentemente renale

## ANTIBIOTICI LIPOFILI

- ✓ Macrolidi
- ✓ Fluorochinoloni
- ✓ Tetracicline
- ✓ Cloramfenicolo
- ✓ Rifampicina

- ✓ Alto volume di distribuzione
- ✓ Attraversamento m. plasmatica
- ✓ Attivi su patogeni intracellulari
- ✓ Eliminazione dopo metabolismo epatico

# FATTORI RESPONSABILI DELL'INSUCCESSO DI UNA TERAPIA ANTIBIOTICA

- **Antibiotico non attivo vs organismo infettante *in vitro***
- **Inadeguate difese dell'ospite**
- **Durata terapia insufficiente**
- **Sviluppo resistenza**
- **Superinfezione**
- **Mancata compliance**
- **Impossibilità a raggiungere sito infezione in quantità adeguata**
  - ◆ **Scarsa diffusibilità**
  - ◆ **Inadeguato schema posologico**
  - ◆ **Insufficiente esposizione**
  - ◆ **Anomalie cinetiche**

# Pressione selettiva

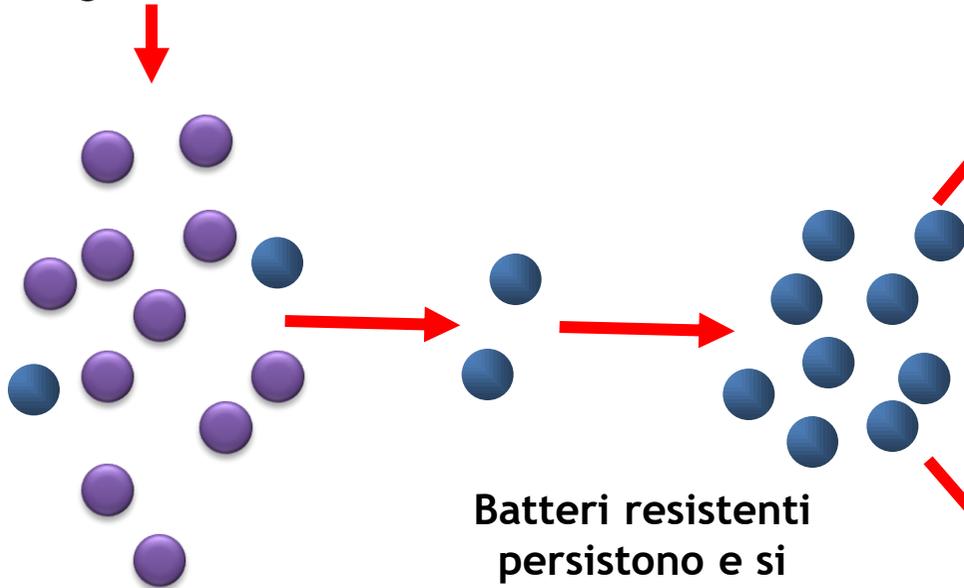
Influenza di un antibiotico sulla selezione naturale nel promuovere la crescita di un determinato microrganismo.

Gli antibiotici uccidono i microrganismi sensibili e permettono a quelli resistenti di continuare a moltiplicarsi.

# CONSEGUENZE DI UN'INADEGUATA TERAPIA ANTIBIOTICA

Terapia antibiotica

inadeguata



Batteri resistenti  
persistono e si  
moltiplicano

- RISCHIO DI FALLIMENTO TERAPEUTICO
- RITARDO NELLA RISPOSTA CLINICA
- AUMENTATO RISCHIO DI COMPLICANZE

- ESPANSIONE DI BATTERI RESISTENTI

 Batteri sensibili

 Batteri resistenti

# **Resistenza ai chemioterapici**

Inattivazione enzimatica

Diminuita penetrazione per alterazione dei sistemi di trasporto o di composizione della membrana o parete cellulare

Modifica strutture bersaglio (penicillin binding protein)

Aumento di enzimi bersaglio dell'antibiotico

Vie metaboliche alternative

# RESISTENZA BATTERICA

## TIPO DI RESISTENZA

CROMOSOMICA

EXTRACROMOSOMICA

plasmidica

fagica

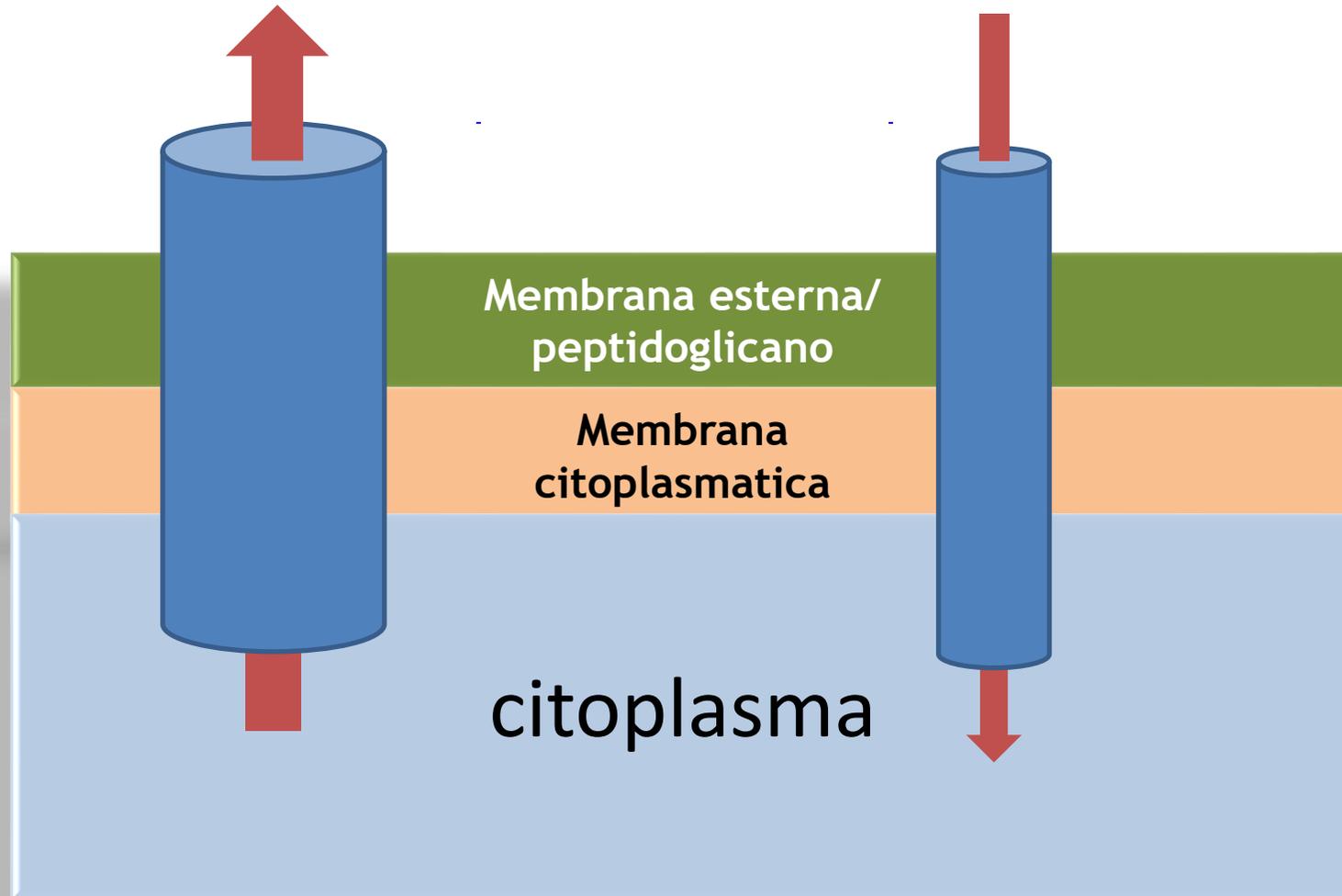
## MODALITÀ DI TRASMISSIONE

Ereditaria

Coniugazione

Transduzione

# RESISTENZA BATTERICA: POMPE DI EFFLUSSO



Gli antibiotici vengono pompati fuori dalla cellula da specifiche proteine di membrana in quantità e velocità maggiore di quelli in entrata: le concentrazioni intracitoplasmatiche risultano così inferiori a quelle necessarie per una adeguata azione antimicrobica (sintesi proteica).

# MECCANISMI DI RESISTENZA BATTERICA

- **Alterata permeabilità involucri batterici**  
( $\beta$ -lattamine, aminoglicosidi, glicopeptidi)
- **↑ estrusione antibiotico**  
(tetracicline)
- **Inattivazione enzimatica**  
( $\beta$ -lattamine, CAF, aminoglicosidi)
- **Alterazione del sito di legame sui ribosomi**  
(macrolidi, tetracicline, aminoglicosidi)
- **↑ antimetabolita**  
(sulfamidici)

# Saggi quantitativi di sensibilità degli antibiotici

❑ **Concentrazione Minima Inibente (MIC: minimum inhibitory concentration):**

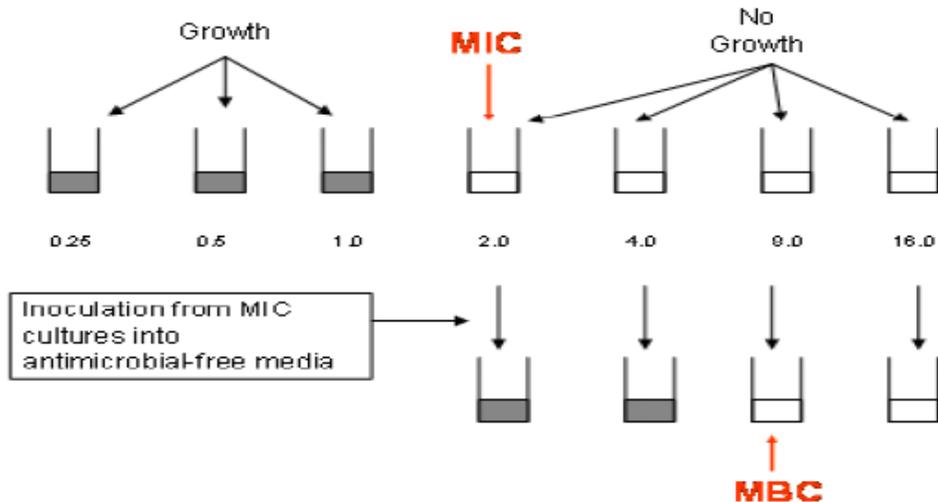
la più bassa concentrazione che inibisce lo sviluppo visibile del ceppo (colonie o torbidità), in condizioni standard

❑ **Concentrazione Minima Battericida (MBC: minimum bactericidal concentration):**

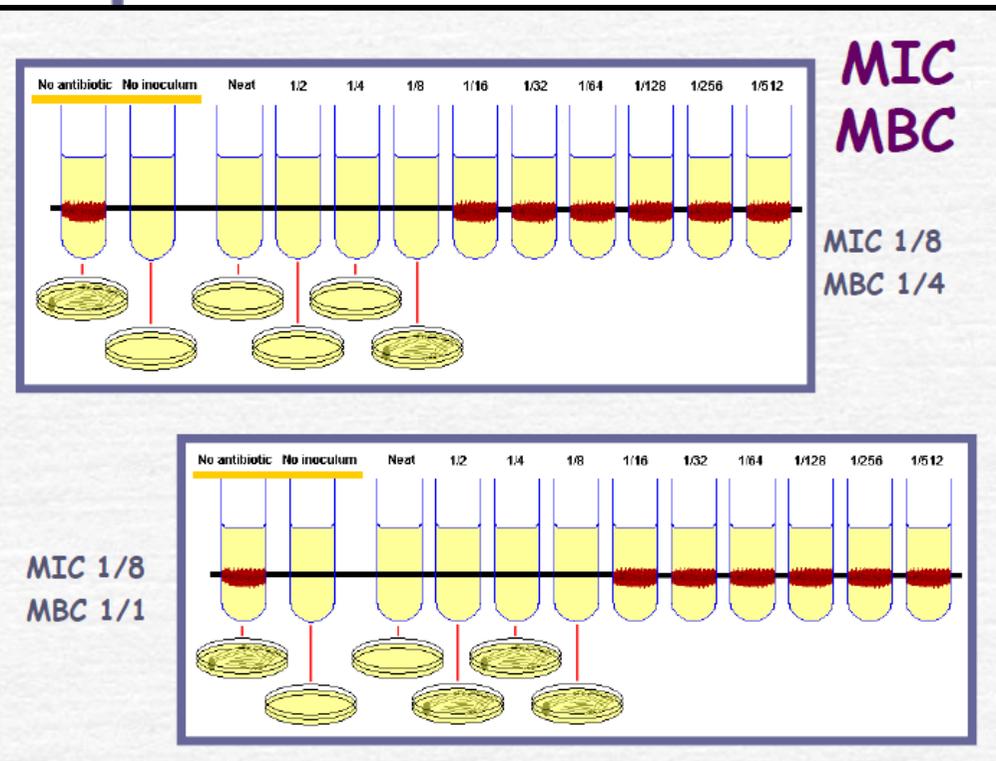
la più bassa concentrazione con capacità battericida pari al 99,9% dell'inoculo in un tempo dato e in condizioni standard

# Saggi quantitativi di sensibilità degli antibiotici

## Serial Dilution Susceptibility Testing



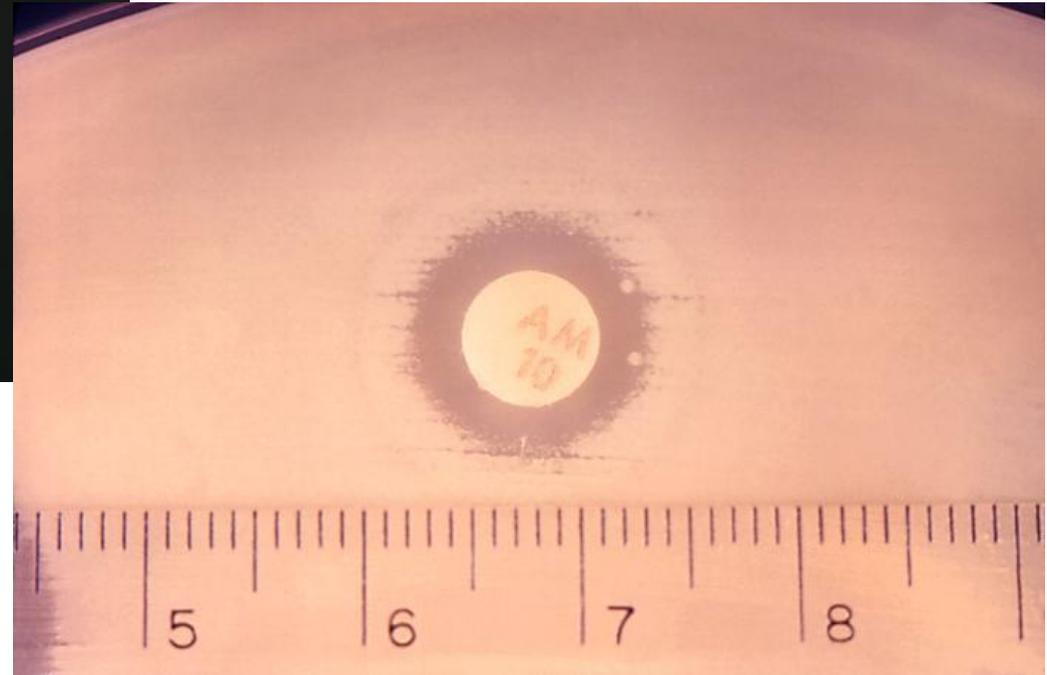
## Metodo delle diluizioni progressive



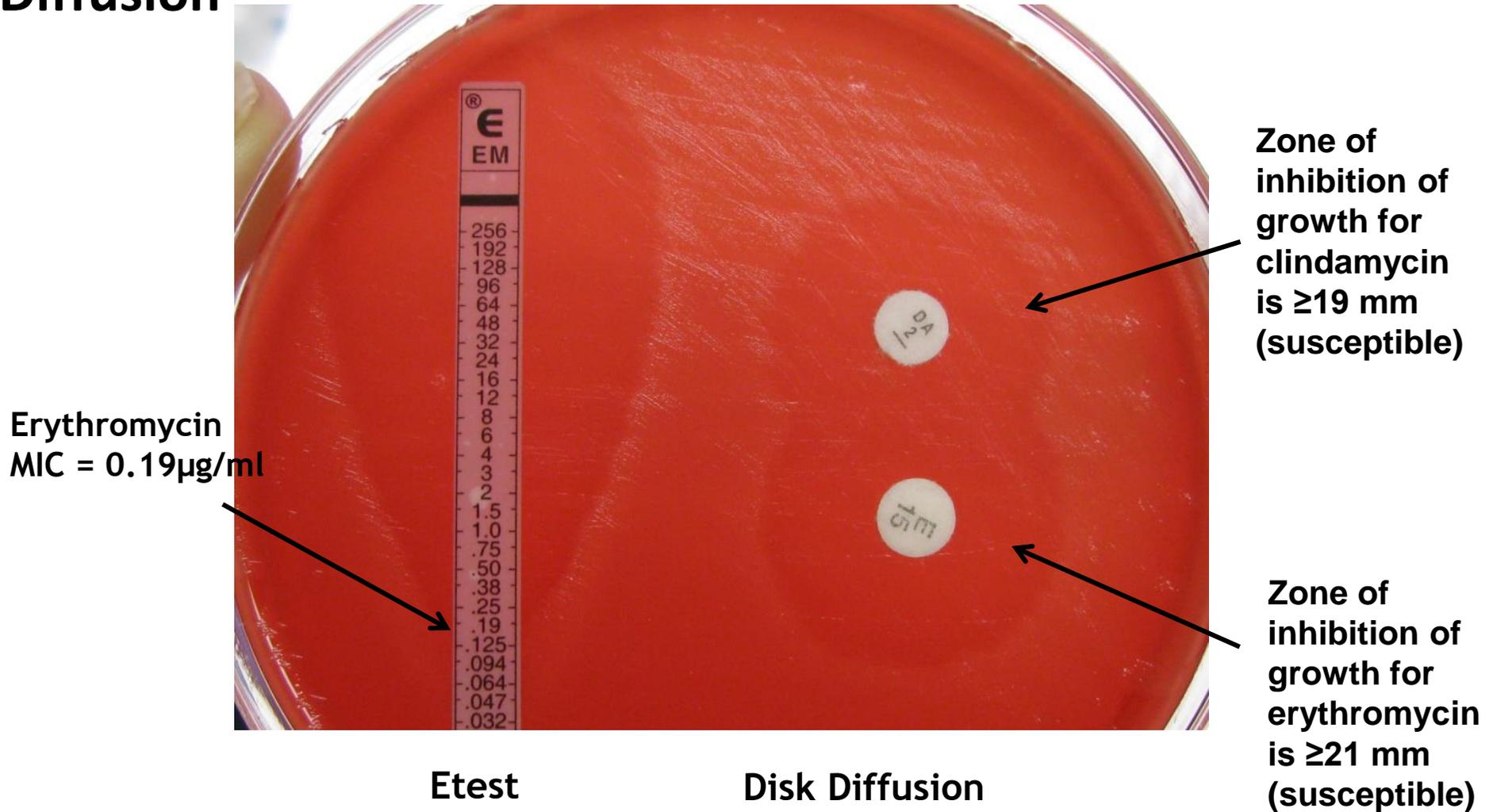
# Saggi quantitativi di sensibilità degli antibiotici



**Metodo della  
diffusione in agar**



# Antimicrobial Susceptibility: Etest & Disk Diffusion

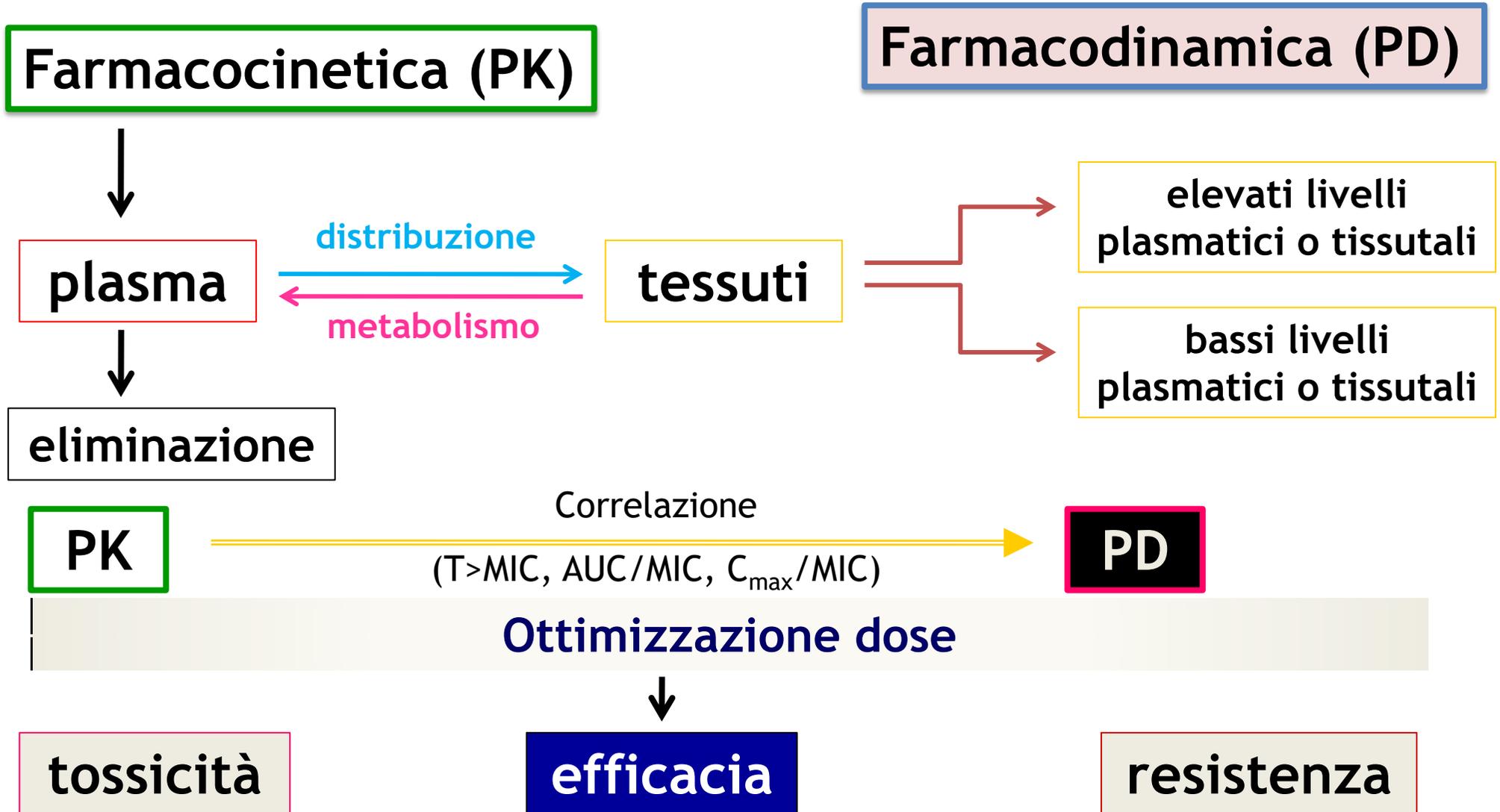


# D-zone Test Result for GBS

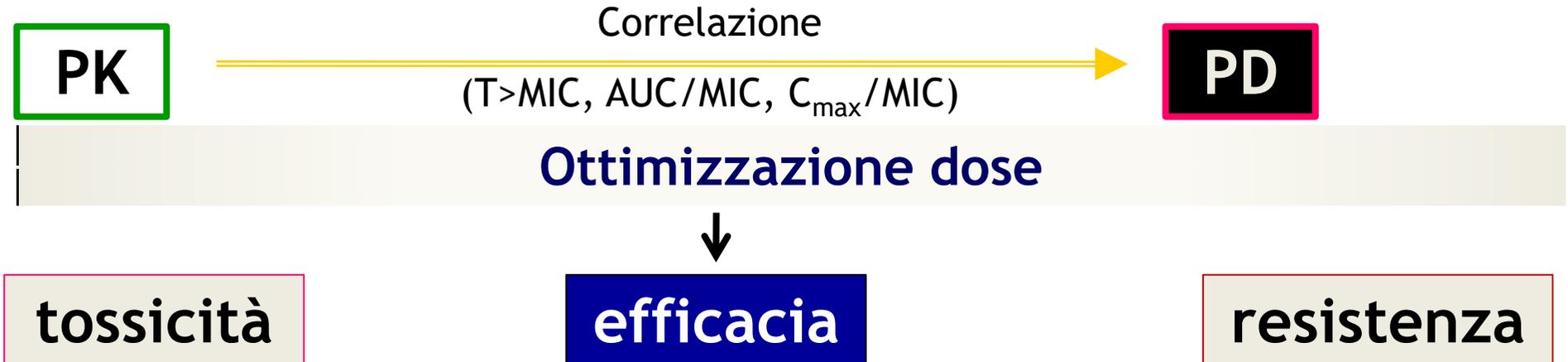
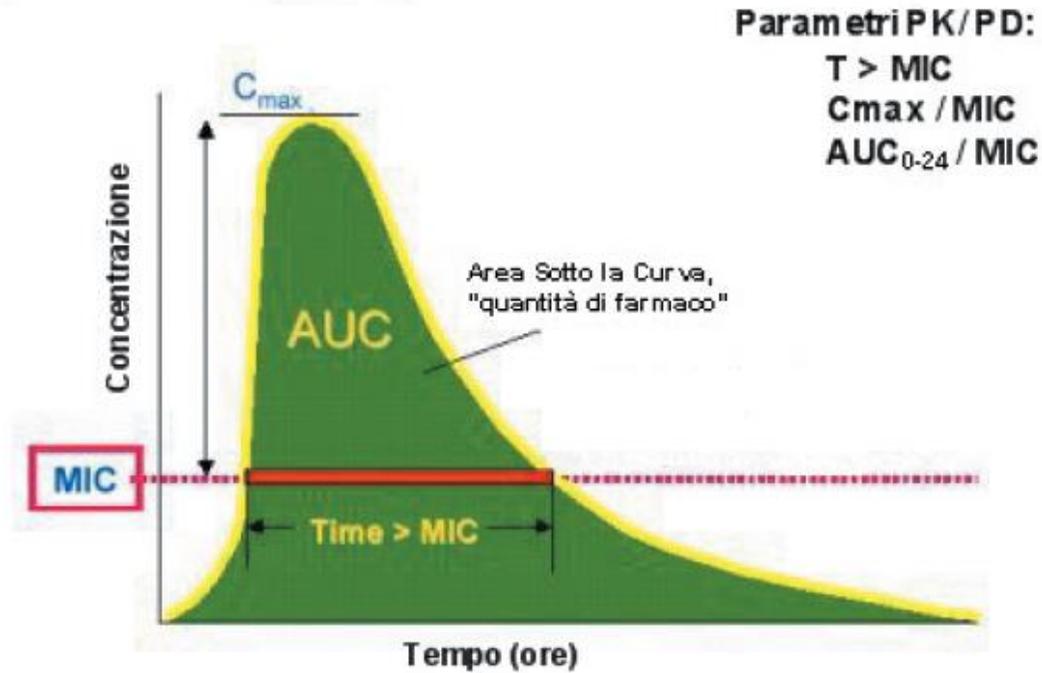


Blunting of the inhibition zone indicating inducible clindamycin resistance

# Proprietà farmacologiche



# FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA PER PREDIRE L'EFFICACIA DELLA TERAPIA



# Associazione di chemioterapici

L'attività di un'associazione non dipende solo dalle caratteristiche dei farmaci impiegati ma anche dal microrganismo nei confronti del quale si vuole impiegare l'associazione stessa (sinergismo in un caso – antagonismo in un altro)

# Associazione di chemioterapici

## QUANDO?

Contrastare la resistenza batterica manifesta su base enzimatica

Integrazione della farmacocinetica

Ridurre la dose di un antibiotico e conseguentemente eliminare le reazioni iatrogene

Allargare lo spettro d'azione (infezioni polimicrobiche, infezioni gravi [sepsi, meningiti], infezioni in pazienti immunodepressi)

Impedire o ritardare l'insorgenza di resistenze microbiche

Sfruttare le proprietà di sinergismo e/o potenziamento

**BATTERICIDI + BATTERICIDI ⇒ SINERGISMO**

**(talora potenziamento)**

**BATTERIOSTATICI + BATTERIOSTATICI ⇒ SINERGISMO**

**con somma**

**BATTERIOSTATICI + BATTERICIDI ⇒ ANTAGONISMO**

**UTILI:**

- **β-lattamici + aminoglicosidi o fluorochinoloni**
- **β-lattamici + ac. clavulanico**
- **Sulfamidici + trimetoprim o daraprim**
- **Glicopeptidi + rifampicina**

# Associazione di chemioterapici

Concentrazione inibitoria frazionata (FIC): indica l'attività microbiologica determinato da un'associazione di antibiotici

$$\text{FIC index} = \frac{\text{MIC atb X in associaz.}}{\text{MIC atb X}} + \frac{\text{MIC atb Y in associaz.}}{\text{MIC atb Y}}$$

AZIONE	FIC
SINERGISMO: POTENZIAMENTO	< 0,5
SINERGISMO: EFFETTO ADDITIVO	0,5 - 2
INDIFFERENZA	2 - 3
ANTAGONISMO	>3

# Sinergismo

## SINERGISMO DI SOMMAZIONE

effetto farmaco A = 1+

effetto farmaco B = 1

---

effetto finale = 2

I due farmaci possono agire con un meccanismo diverso (es. streptomicina-penicillina) oppure con lo stesso meccanismo d'azione (sulfametossazolo/sulfadimetossina)

# Sinergismo

## SINERGISMO DI POTENZIAMENTO

effetto farmaco A = 1+

effetto farmaco B = 1

---

effetto finale = 3

La risposta che si ottiene è superiore rispetto alla somma delle azioni dei due farmaci (es. trimetoprim/sulfametossazolo; warfarin/sulfamidico)

# Sinergismo

## SINERGISMO DI ANTAGONISMO

effetto farmaco A = 1+

effetto farmaco B = 1

---

effetto finale = 0,5

# Interazioni

- ❖ **Interazioni farmacodinamiche**: sono interazioni tra farmaci che hanno effetti farmacologici o effetti collaterali simili o in antagonismo. Di solito sono prevedibili se si conosce la farmacologia dei principi attivi coinvolti nell'interazione; in generale, è probabile che quelle apparse con un farmaco si verifichino con farmaci correlati. Si verificano in misura maggiore o minore nella maggior parte dei pazienti trattati.
- ❖ **Interazioni farmacocinetiche**: si verificano quando un farmaco altera l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo, o l'escrezione di un altro, facendo così aumentare o ridurre la quantità del farmaco disponibile per produrre i suoi effetti. Non sono facilmente prevedibili e molte di loro interessano solo una ridotta percentuale di pazienti che assumono la combinazione di farmaci.

# Interazioni

## INTERAZIONI

### FARMACODINAMICHE:

- SINERGISMO
- ANTAGONISMO

## INTERAZIONI

### CHIMICO-FISICHE:

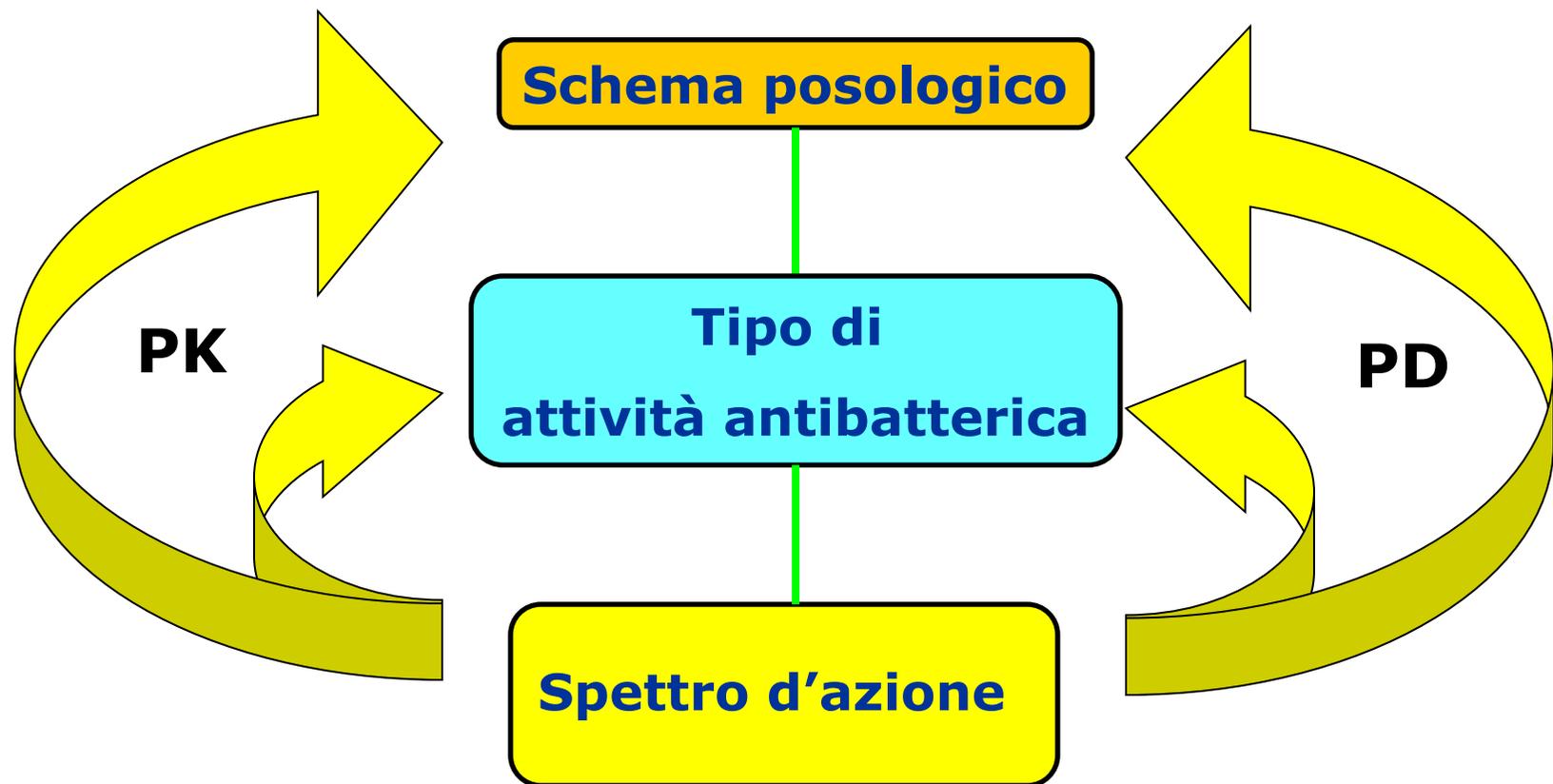
- ANTIDOTISMO

## INTERAZIONI

### FARMACOCINETICHE

- ASSORBIMENTO
- LEGAME FARMACO-PROTEICO
- BIOTRASFORMAZIONE
- ESCREZIONE
- SINERGISMO

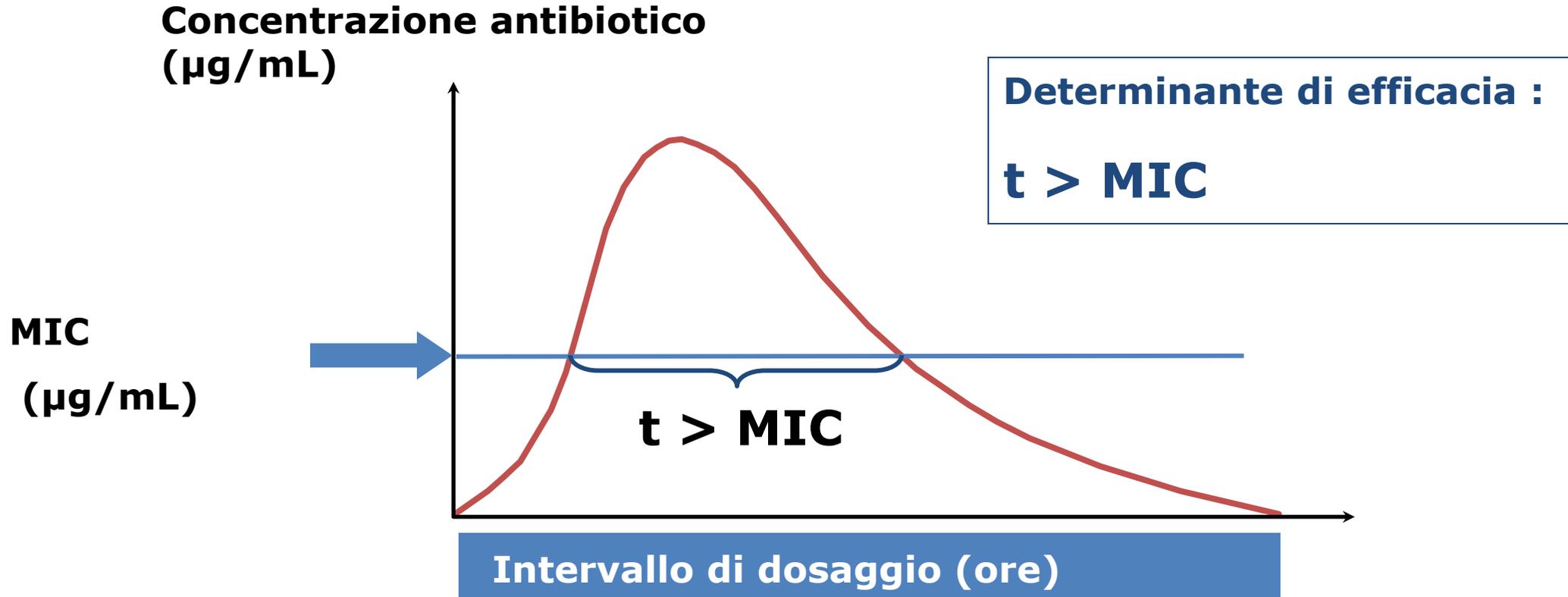
# EFFICACIA TERAPIA ANTIBIOTICA



# ASPETTI FARMACODINAMICI CONDIZIONANTI LA SCELTA DEL REGIME POSOLOGICO

- **Grado di attività battericida**
  - Concentrazione-dipendente (fluorochinoloni, aminoglicosidi)
  - Tempo-dipendente ( $\beta$ -lattamine, glicopeptidi, macrolidi)
- **Post antibiotic effect** = persistente soppressione della crescita batterica dopo esposizione intermittente dei batteri all'antibiotico
  - $\beta$ -lattamine solo sui Gram-positivi (eccetto carbapenemi)
  - Macrolidi: prolungato su cocci Gram-positivi e *H. Influenzae*
  - Aminoglicosidi e fluorochinoloni: prolungato

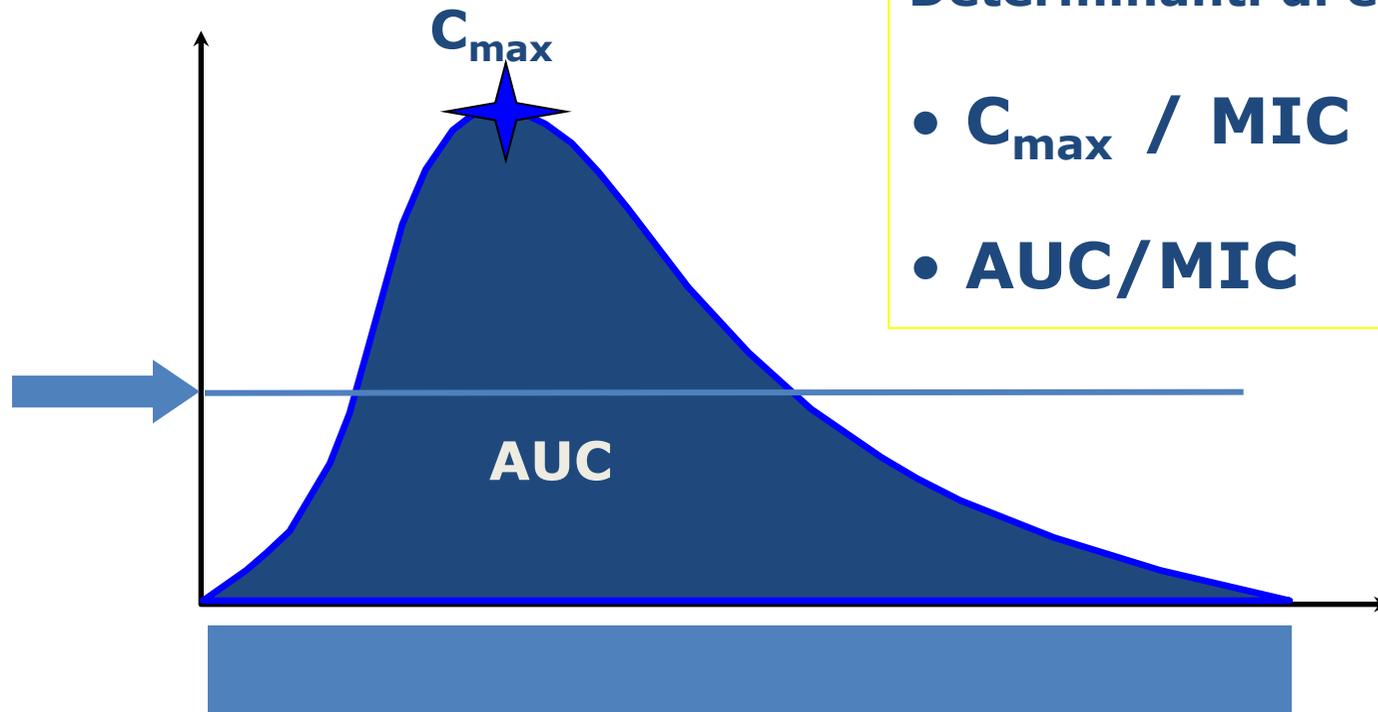
# ATTIVITÀ TEMPO-DIPENDENTE ED EFFICACIA



# ATTIVITÀ CONCENTRAZIONE-DIPENDENTE ED EFFICACIA

Concentrazione antibiotico  
( $\mu\text{g/mL}$ )

MIC  
( $\mu\text{g/mL}$ )



Determinanti di efficacia :

- $C_{\text{max}} / \text{MIC}$
- $\text{AUC}/\text{MIC}$

# **NORME GENERALI RIGUARDANTI L'USO DEGLI ANTIBIOTICI**

- **Più efficaci nelle infezioni acute**
- **Tempestività nell'utilizzo**
- **Dosaggi pieni**
- **Dopo guarigione clinica  $\Rightarrow$  continuare per alcuni giorni (eradicazione)**
- **Funzionalità renale ed epatica**

# CRITERI DI SCELTA DEI FARMACI ANTIBATTERICI IN FUNZIONE DELLA SENSIBILITA' DELL'AGENTE PATOGENO

## A. TERAPIA RAGIONATA o PROBABILISTICA

- 1) La gravità o le caratteristiche della malattia sono tali da **non consentire il ritardo** dell'inizio della terapia imposto dai tempi tecnici dei test di sensibilità (es.: meningite, sepsi da gram-negativi, endocardite, tubercolosi).
- 2) L'agente patogeno non può essere identificato **dalla sola diagnosi clinica** perché gli agenti causali possono essere molteplici ed eventualmente associati (es.: polmoniti, UTI, infezioni ospedaliere, infezioni da mezzi invasivi o da strumenti protesici).
- 3) Il **paziente è immuno-compromesso** e quindi esposto all'aggressione anche da parte di microrganismi "opportunisti".

# CRITERI DI SCELTA DEI FARMACI ANTIBATTERICI IN FUNZIONE DELLA SENSIBILITA' DELL'AGENTE PATOGENO

## IN TUTTI QUESTI CASI:

- 1) Ove possibile, PRIMA dell'inizio della terapia prelevare il maggior numero possibile di campioni appropriati di materiali biologici (sangue, pus, urine, escreato, liquor) per i test di sensibilità.
- 2) Scegliere il farmaco tenendo conto dei dati epidemiologici, delle proprietà farmacocinetiche in relazione al sito dell'infezione

# CRITERI DI SCELTA DEI FARMACI ANTIBATTERICI IN FUNZIONE DELLA SENSIBILITA' DELL'AGENTE PATOGENO

## B. TERAPIA MIRATA (modello ottimale)

- 1) Prima di iniziare la terapia è stato possibile identificare l'agente patogeno e determinare la sensibilità ai singoli farmaci (ANTIBIOGRAMMA).
- 2) La scelta è suggerita dalla diagnosi in quanto l'agente causale è sempre lo stesso ed è virtualmente sempre sensibile allo stesso farmaco (es.: infezioni da streptococchi emolitici = scarlattina; febbre reumatica; erisipela; tifo; gonorrea; lue; ecc.)

# **PRINCIPALI ELEMENTI UTILI PER LA VALUTAZIONE DEGLI ELEMENTI DIAGNOSTICI DI LABORATORIO**

- 1) Microrganismi isolati da materiale normalmente sterile (sangue, liquor, versamenti) se il prelievo è stato fatto correttamente sono praticamente dimostrativi della presenza dell'infezione corrispondente.**
- 2) Microrganismi patogeni "obbligatori" (salmonelle, shigelle, micobatteri, ecc.) hanno valore diagnostico anche se presenti in piccolo numero.**
- 3) Microrganismi isolati da materiale normalmente non sterile (urine, escreato, succo duodenale, feci, ecc.) possono assumere valore diagnostico solo in base all'entità della carica batterica e alla corrispondenza con il quadro clinico.**

# INDICAZIONI RAZIONALI DI ASSOCIAZIONI ANTIBIOTICHE

- 1) INFEZIONI POLIMICROBICHE, poiché un solo antibiotico difficilmente possiede uno spettro d'azione sufficientemente ampio (es.: ascesso polmonare, peritonite);
- 2) INFEZIONI NEL PAZIENTE NEUTROPENICO e febbrile nel quale si deve iniziare, al primo sintomo o segno di infezione, una terapia a largo spettro prima ancora di poter conoscere l'esito dell'antibiogramma;
- 3) GRAVI INFEZIONI OSPEDALIERE DA GRAM-NEGATIVI, quando si sospetti la presenza di ceppi multiresistenti.

# REGOLE PER UNA CORRETTA ASSOCIAZIONE

- **EVITARE associazioni precostituite**
- **EVITARE batteriostatici + battericidi precostituite**
- **EVITARE associazioni tra farmaci con resistenza crociata**

Sangue vena perif.

Esame colturale aerobio :

Positivo

Ceppo 1 *Achromobacter xylosoxidans xylosoxi*

Antibiogramma

<i>ANTIBIOTICI</i>	MIC	ceppo 1				
Amikacina	$\geq 64$	R				
Amoxicillina/A.CLAV.	8	I				
Cefepime	16	R				
Cefotaxime	$\geq 64$	R				
Ceftazidime	4	S				
Ciprofloxacina	2	R				
Ertapenem	$\leq 0,5$	S				
Gentamicina	$\geq 16$	R				
Imipenem	2	S				
Meropenem	0,5	S				
Piperacillina/tazobactam	$\leq 4$	S				
Tigecyclina	2	R				

Sangue vena perif.  
Esame colturale aerobio :

Positivo

Ceppo 1 *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiogramma

ANTIBIOTICI	MIC	ceppo 1				
Amikacina	$\leq 2$	S				
Amoxicillina/A.CLAV.	$\geq 32$	R				
Cefepime	2	S				
Cefotaxime		R				
Ceftazidime	4	S				
Ciprofloxacina	$\leq 0,25$	S				
Colistina	$\leq 0,5$	S				
Ertapenem	$\geq 8$	R				
Gentamicina	$\leq 1$	S				
Imipenem	2	S				
Meropenem	1	S				
Piperacillina/tazobactam	$\leq 4$	S				
Trimetoprim/Sulfam.	80	R				

URINOCOLTURA

mitto intermedio

Positiva

mitto intermedio

10 000 000

UFC/ml

P.A.R. TEST:

mitto intermedio

Negativo

**Mitto Intermedio**

-

Ceppo produttore di carbapenemasi; la monoterapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace. In questi casi è indicata una terapia antibiotica combinata; si raccomanda preventiva consulenza con un esperto di terapia antibiotica.

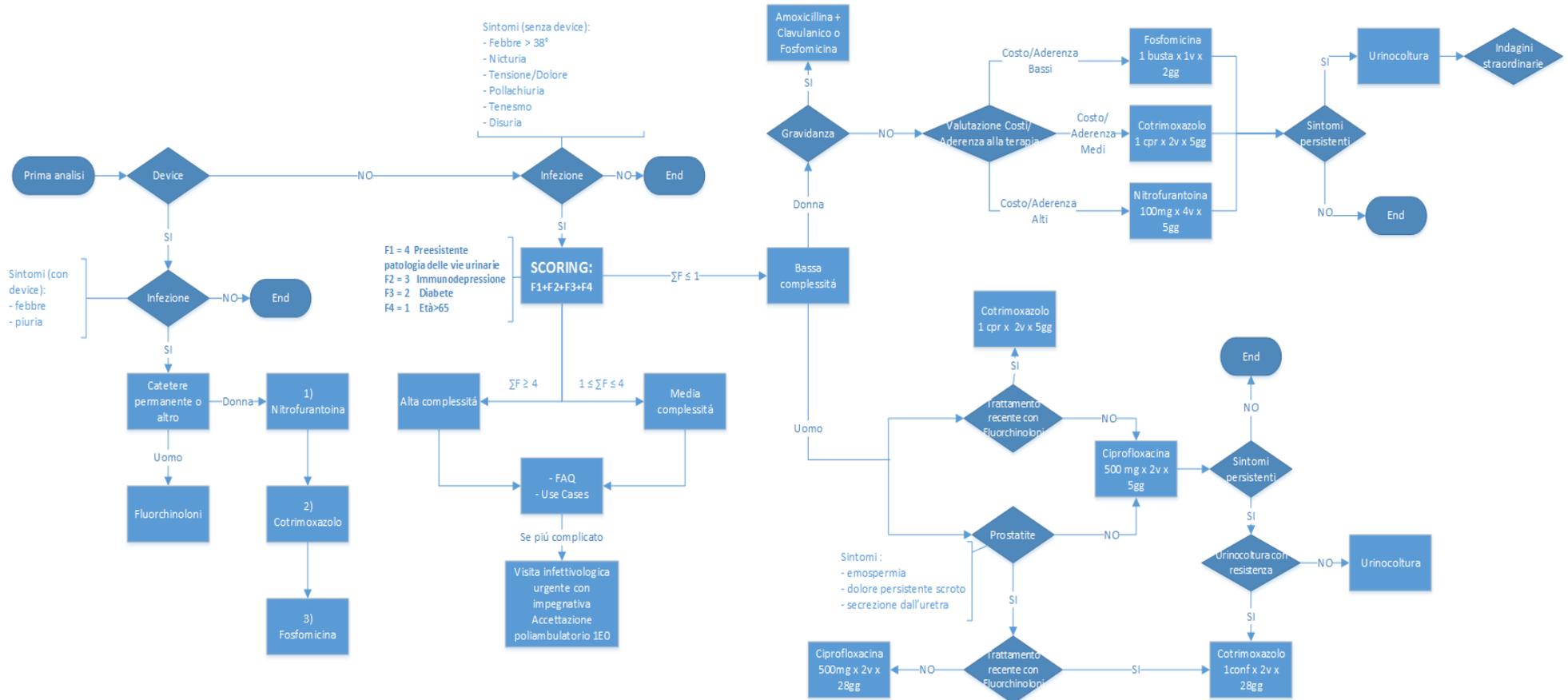
E-test colistina: MIC=24; E-test Meropenem MIC>32

**Ceppo 1***Klebsiella pneumoniae*

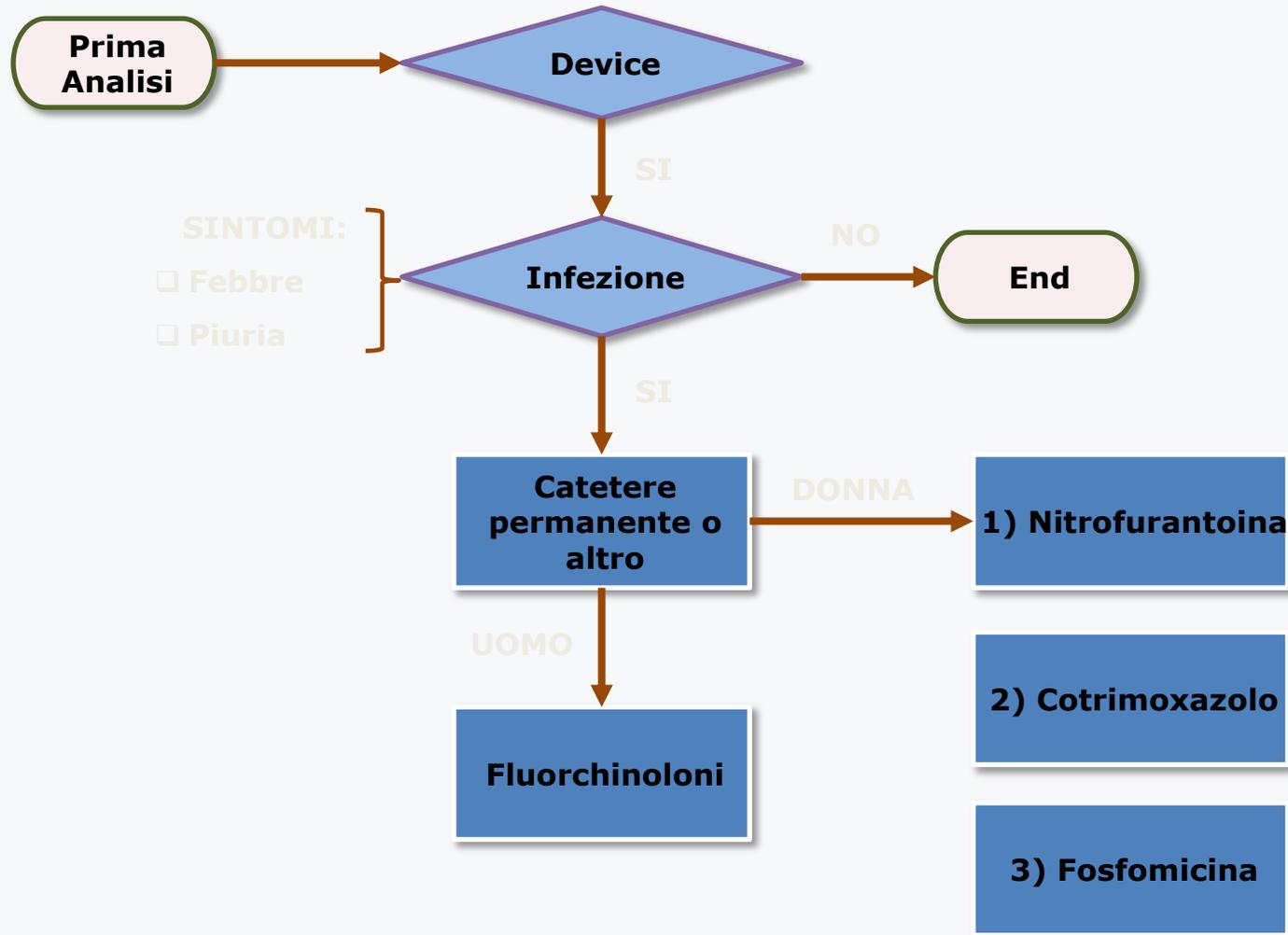
## Antibiogramma

ANTIBIOTICI	MIC	ceppo 1				
Amikacina	≥64	R				
Amoxicillina/A.CLAV.	≥32	R				
Cefepime	≥64	R				
Cefotaxime	≥64	R				
Ceftazidime	≥64	R				
Ciprofloxacina	≥4	R				
Colistina	≥16	R				
Ertapenem	≥8	R				
ESBL	Neg	-				
Fosfomicina	≥256	R				
Gentamicina	8	R				
Imipenem	≥16	R				
Meropenem	≥16	R				
Piperacillina/tazobactam	≥128	R				

# L' Infezioni delle Vie Urinarie - L'Algoritmo



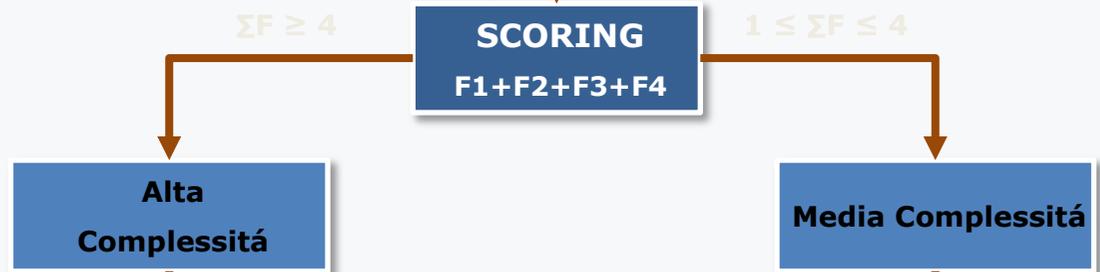
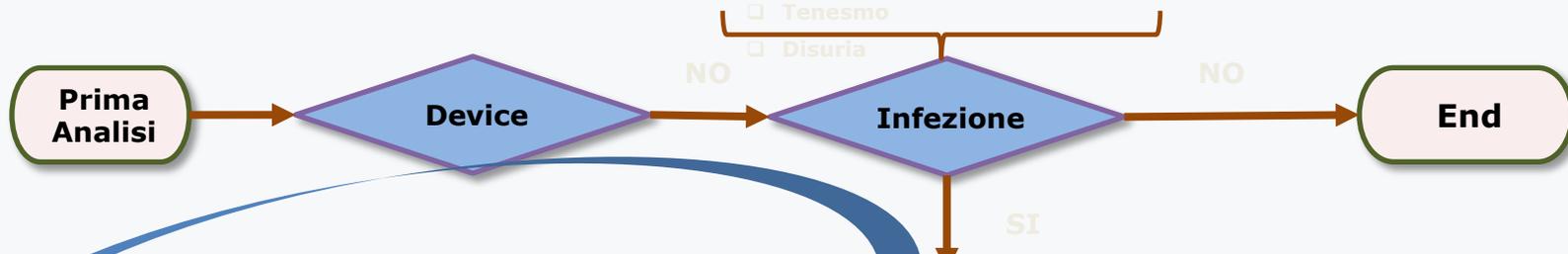
# Focus: Diagnosi IVU – Presenza Device



# Focus: Diagnosi IVU – Assenza Device e Alta/Media Complessità

Infezione in presenza di 2 o più dei seguenti sintomi

- Tensione/Dolore
- Pollachiuria
- Tenesmo
- Disuria

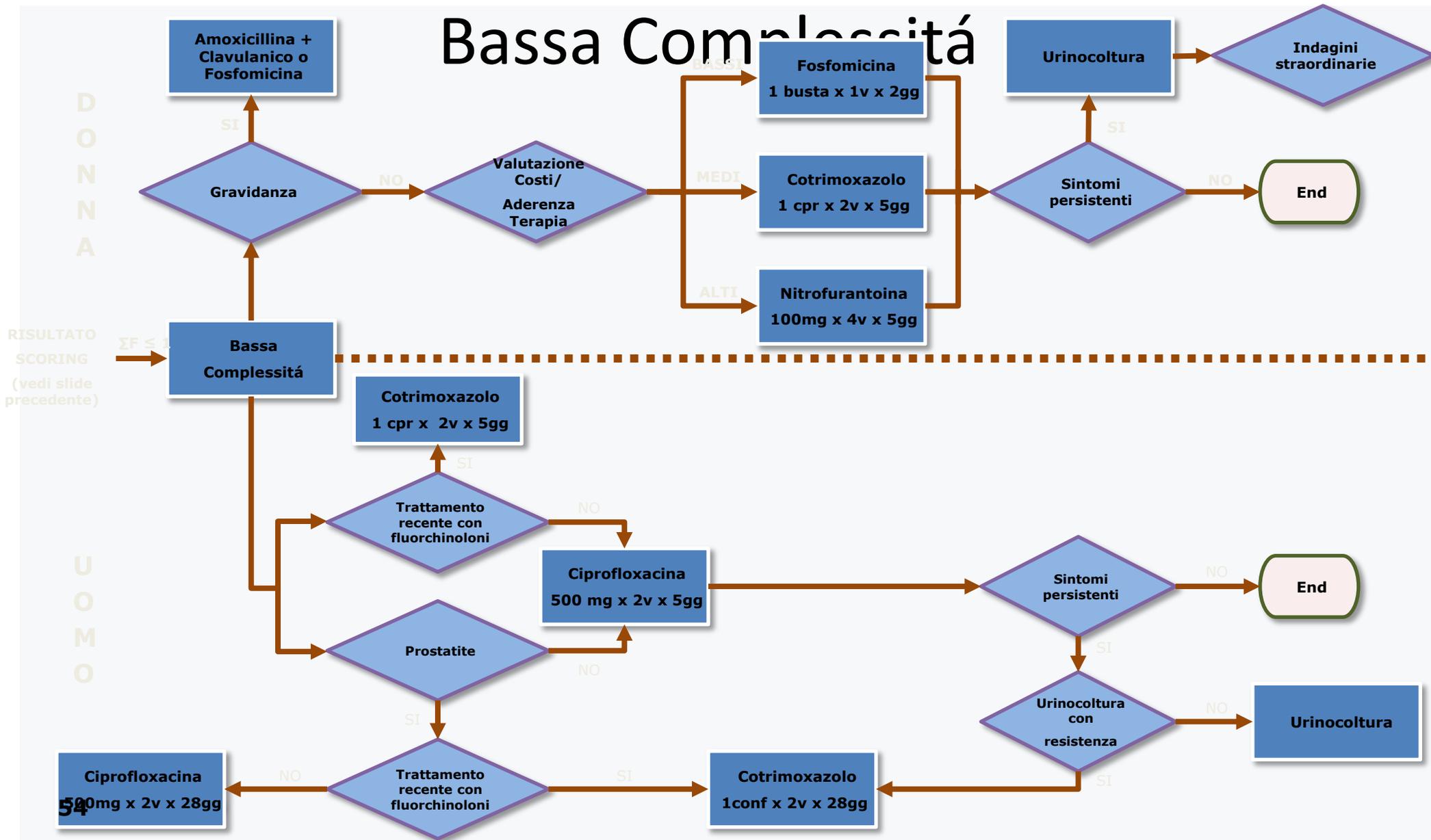


Parametro	Descrizione	Punti assegnati
F1	Preesistente patologia delle vie urinarie	4
F2	Immunodepressione	3
F3	Diabete	2
F4	Etá > 65 anni	1



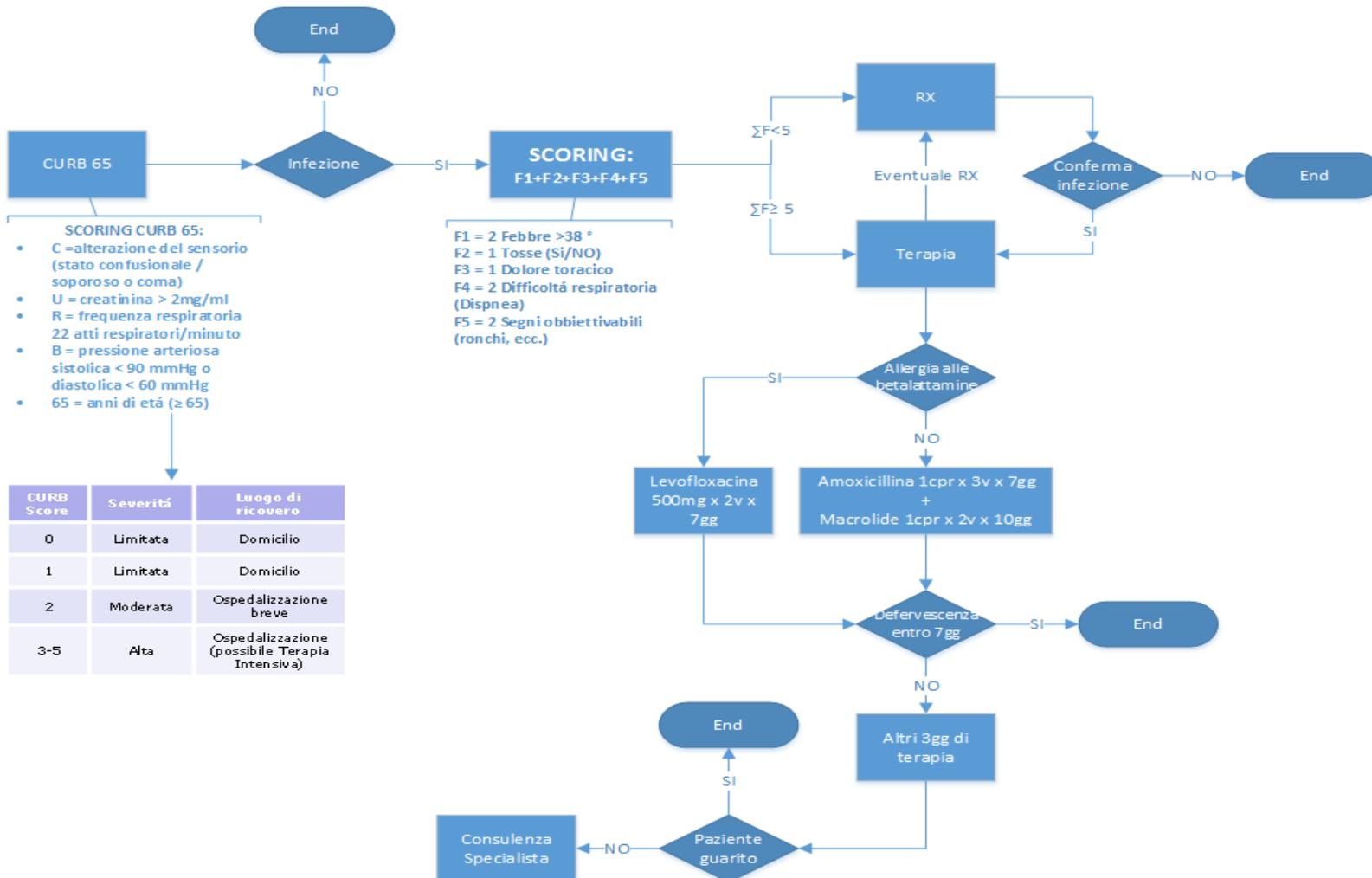
# Focus: Diagnosi IVU – Assenza Device e

## Bassa Complessità

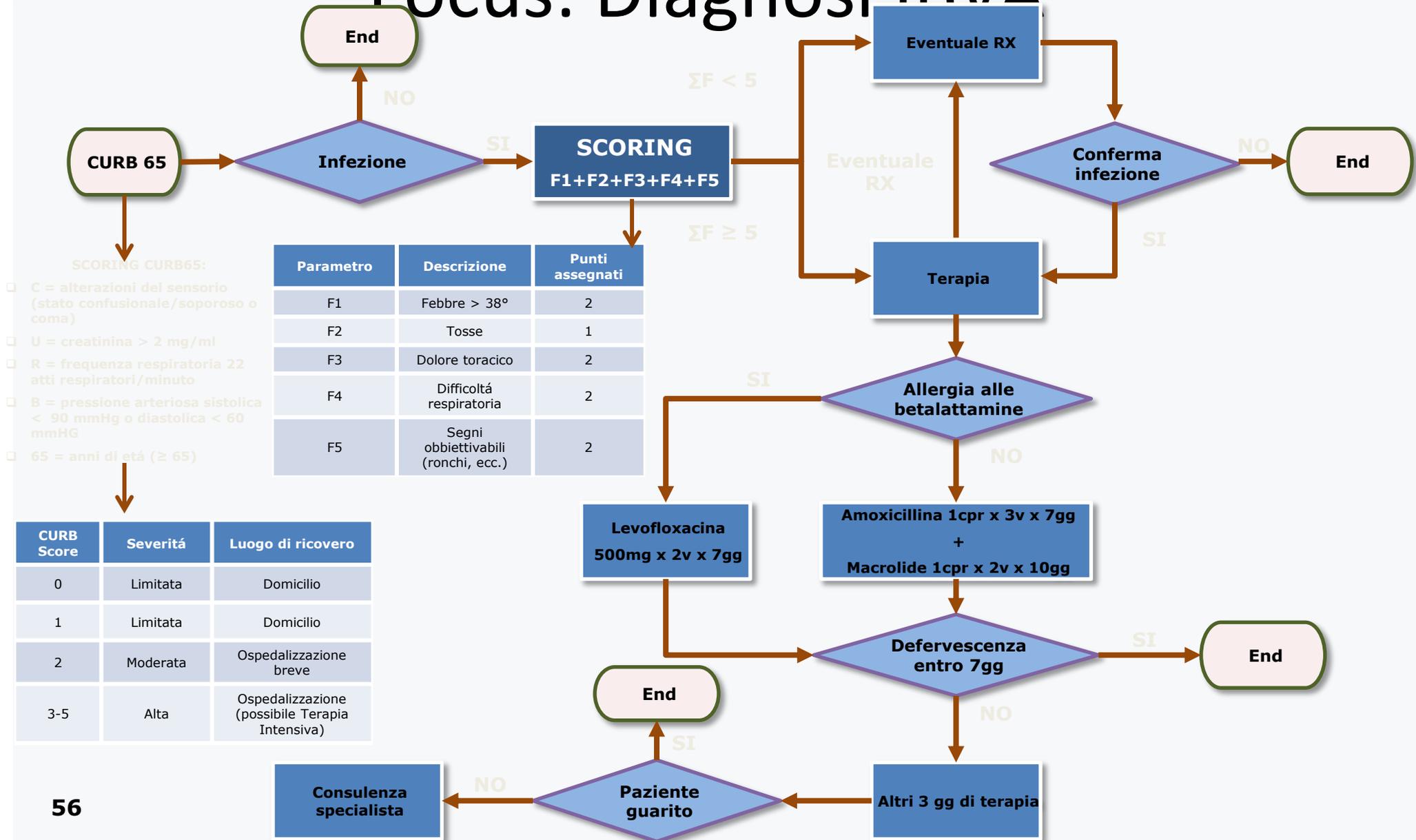


# Infezioni delle Basse Vie Aeree – L'Algoritmo

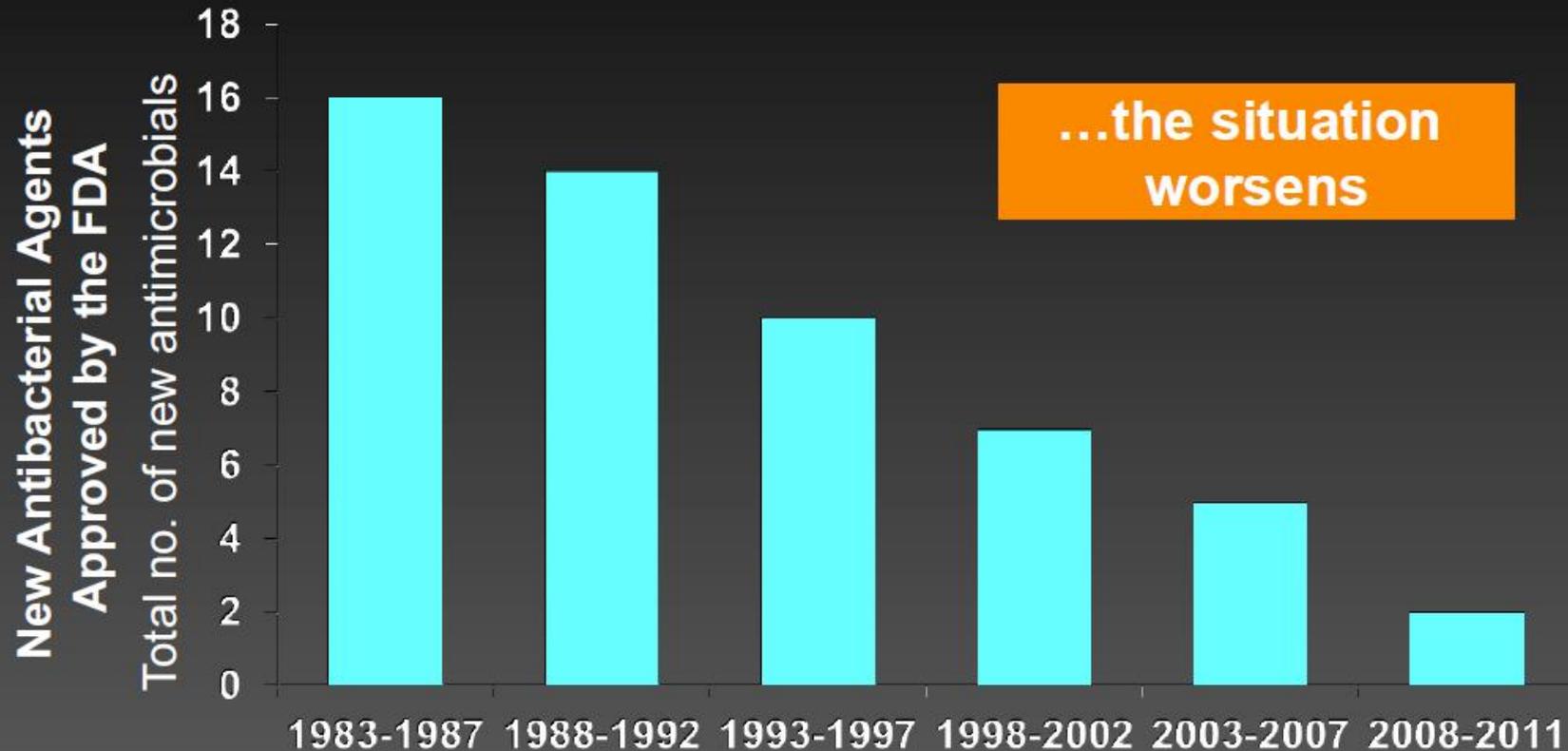
## Diagnosi e Terapia Infezioni Basse Vie Aeree



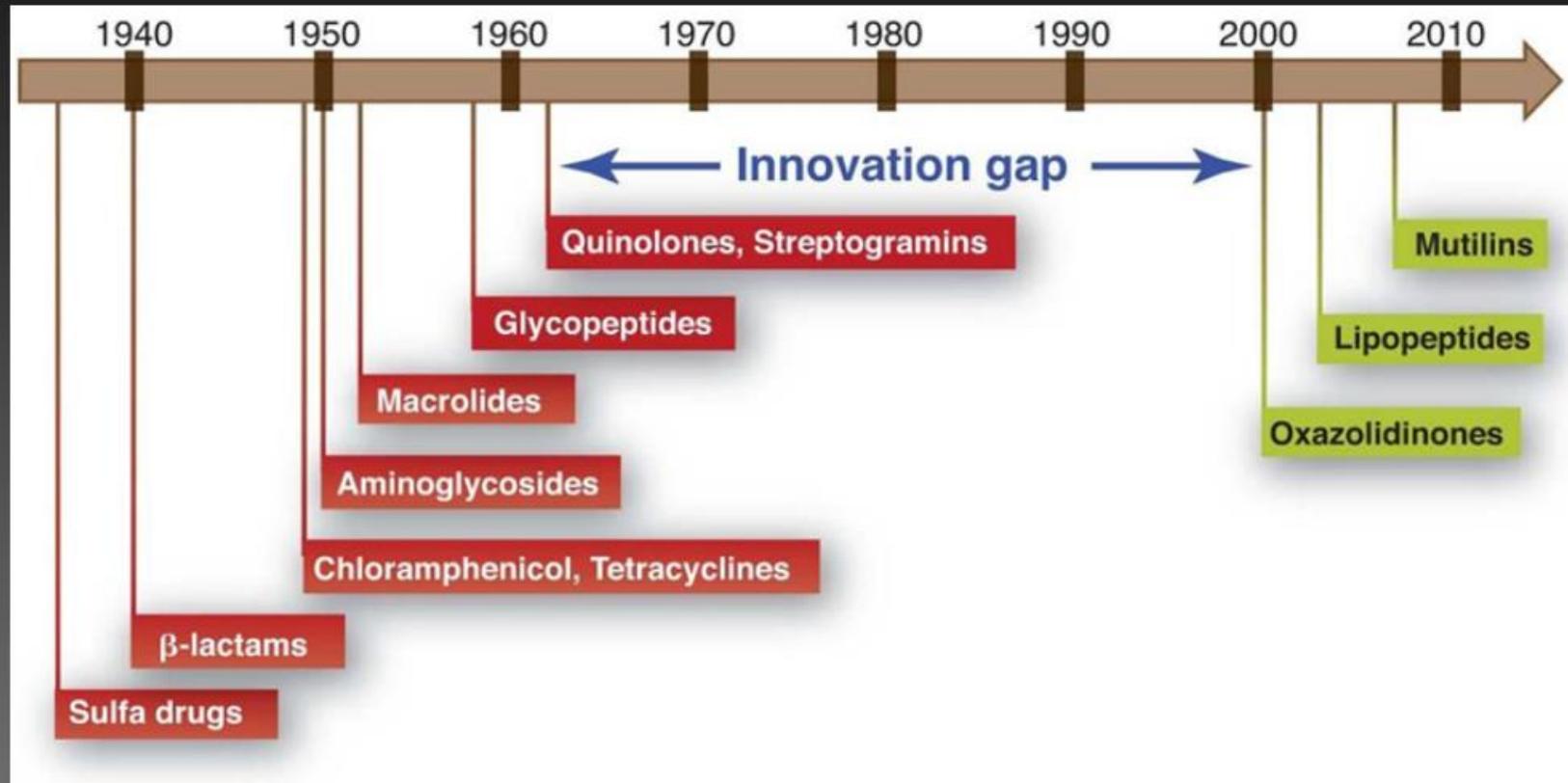
# Focus: Diagnosi IRVA



# As Antibiotic Options Decline...



# Between 1962 and 2000, no major classes of antibiotics were introduced





**1** 2000: In un ospedale del Nord Carolina viene scoperto un ceppo di *Klebsiella pneumoniae* dotato del gene *KPC*, che conferisce resistenza ai carbapenemi.

**2** 2003: I batteri *KPC*-resistenti si diffondono rapidamente. Nel 2007, negli ospedali di New York, il 21% dei ceppi di *Klebsiella* è dotato del gene che conferisce resistenza.

**3** 2005: I batteri *KPC*-resistenti si spostano da New York a molti altri paesi, inclusa Israele. Da Israele, il batterio raggiunge Italia, Colombia, Regno Unito e Svezia.

**4** 2008: In Svezia viene identificato un nuovo gene che conferisce resistenza ai carbapenemi, *NDM*.

Nature, 2013

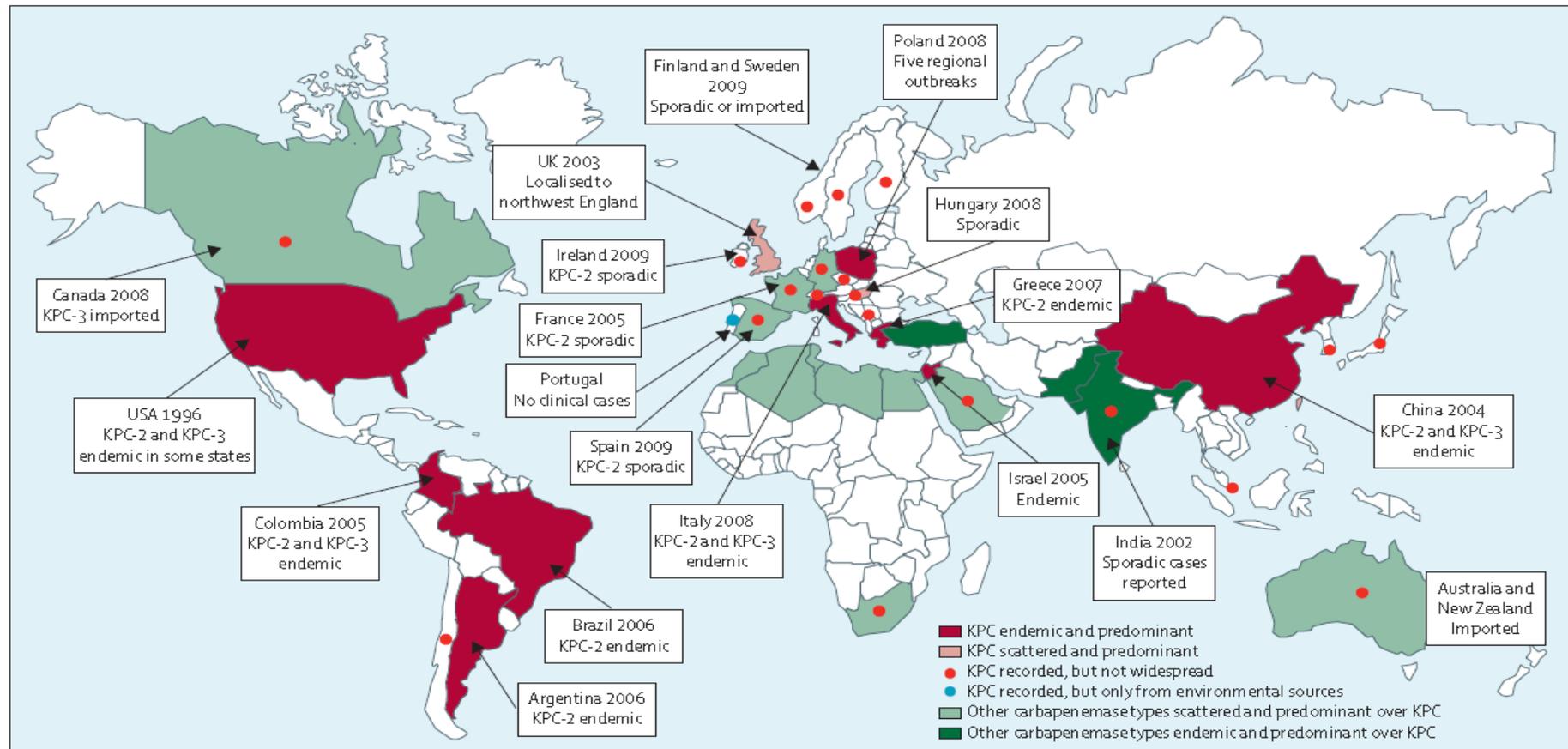
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA

- EX LABORE FRUCTUS -

# Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases

Lancet Infect Dis 2013;  
13: 785-96

L Silvia Munoz-Price, Laurent Poirel, Robert A Bonomo, Mitchell J Schwaber, George L Daikos, Martin Cormican, Giuseppe Cornaglia, Javier Garau, Marek Gniadkowski, Mary K Hayden, Karthikeyan Kumarasamy, David M Livermore, Juan J Maya, Patrice Nordmann, Jean B Patel, David L Paterson, Johann Pitout, Maria Virginia Villegas, Hui Wang, Neil Woodford, John P Quinn



**CRE: *Enterobacteriaceae* resistenti ai carbapenemi**

**CPE: *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi**

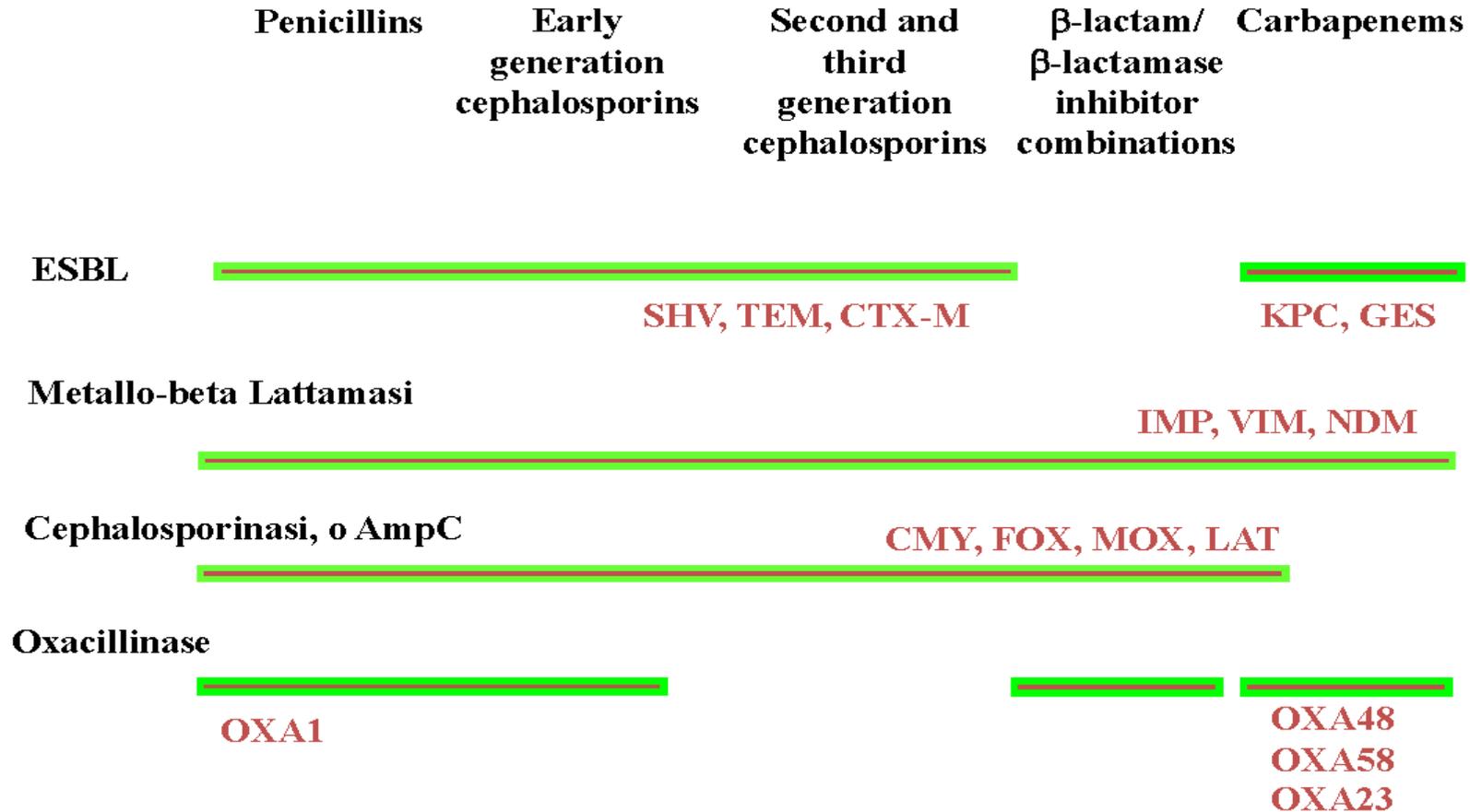
## MECCANISMI DI RESISTENZA

1. Produzione di  $\beta$ -lattamasi e ridotta permeabilità al farmaco
2. Produzione di carbapenemasi:  $\beta$ -lattamasi che idrolizzano i carbapenemi

**Table 1** Examples of the most frequently encountered carbapenemases [67]

Acronym	Name or type	First isolated
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	1996
VIM	Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase	1997
OXA-48	OXA-type carbapenemase	2001
NDM	New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase	2008

# $\beta$ -lactamasi



Da A. Carattoli, ISS

## MINIREVIEW

### Updated Functional Classification of $\beta$ -Lactamases<sup>▽</sup>

Karen Bush<sup>1\*</sup> and George A. Jacoby<sup>2</sup>

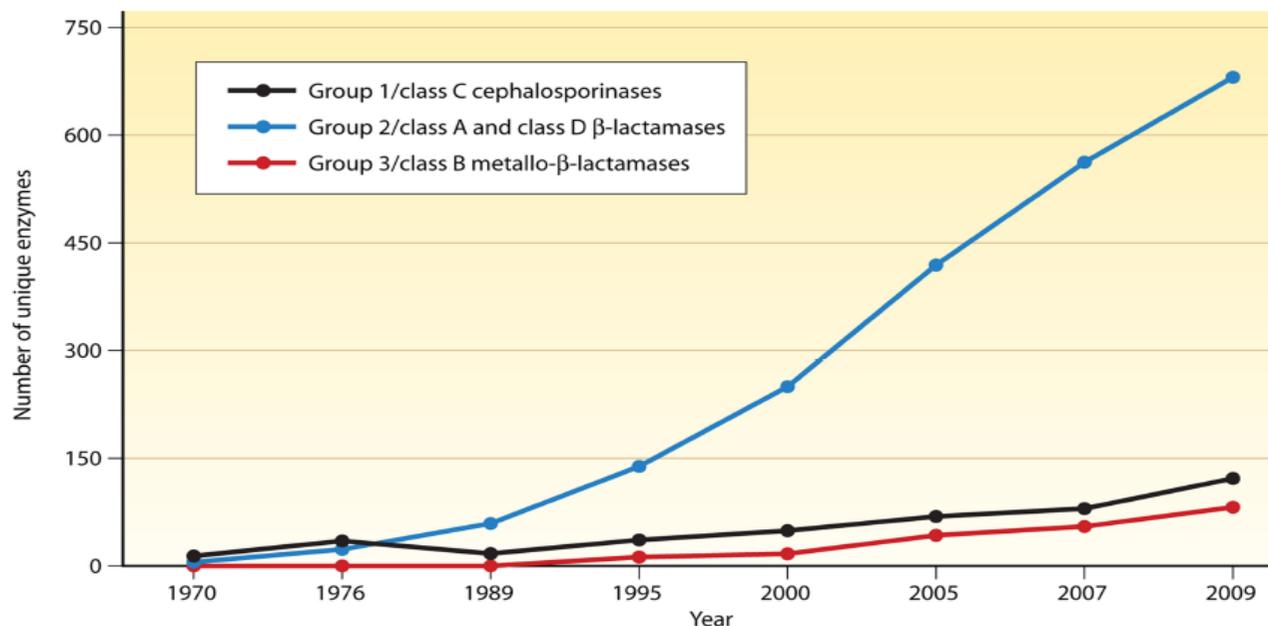
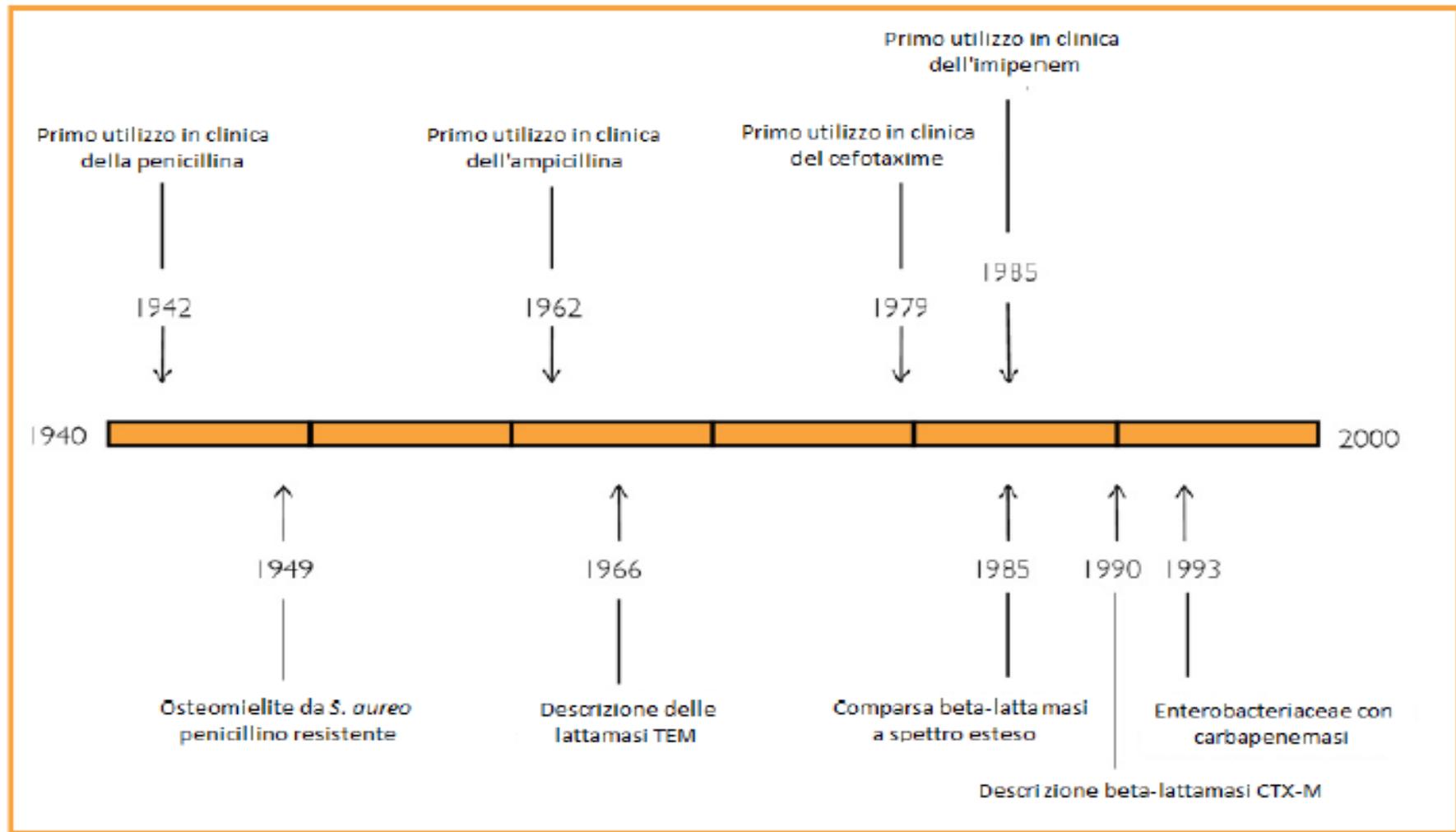


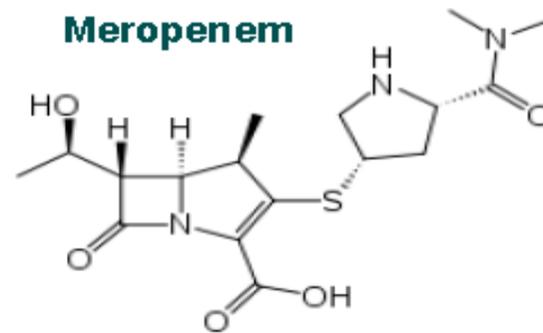
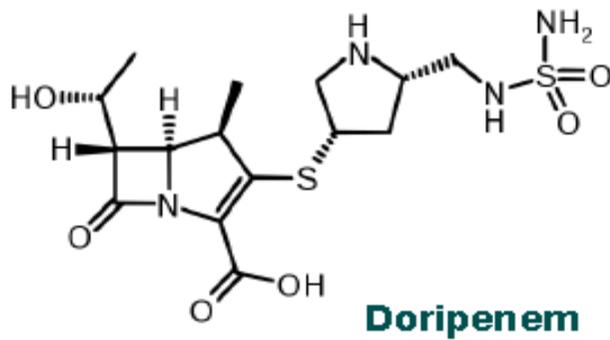
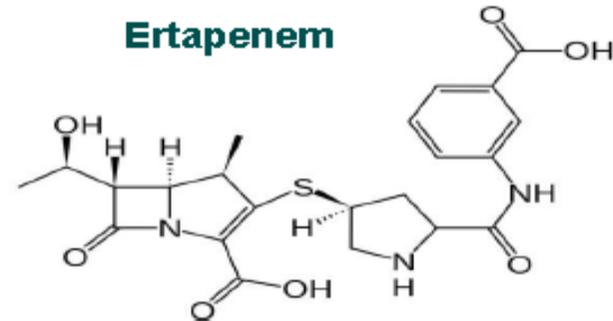
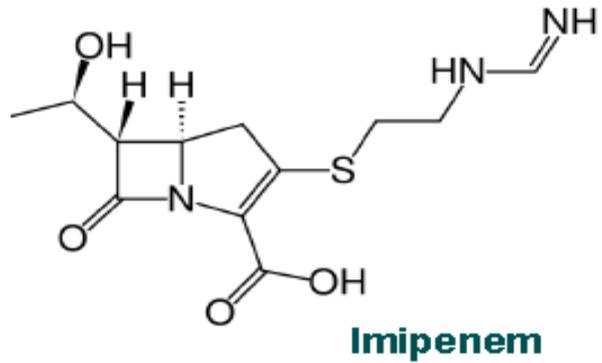
FIG. 1. Increase in numbers of group 1, 2, and 3  $\beta$ -lactamases from 1970 to 2009. Shown are group 1/class C cephalosporinases (black), group 2/class A and class D  $\beta$ -lactamases (blue), and group 3/class B metallo- $\beta$ -lactamases (red).



Modificata da Rice, Mayo Clin Proc, 2012

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA

- EX LABORE FRUCTUS -





# Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases

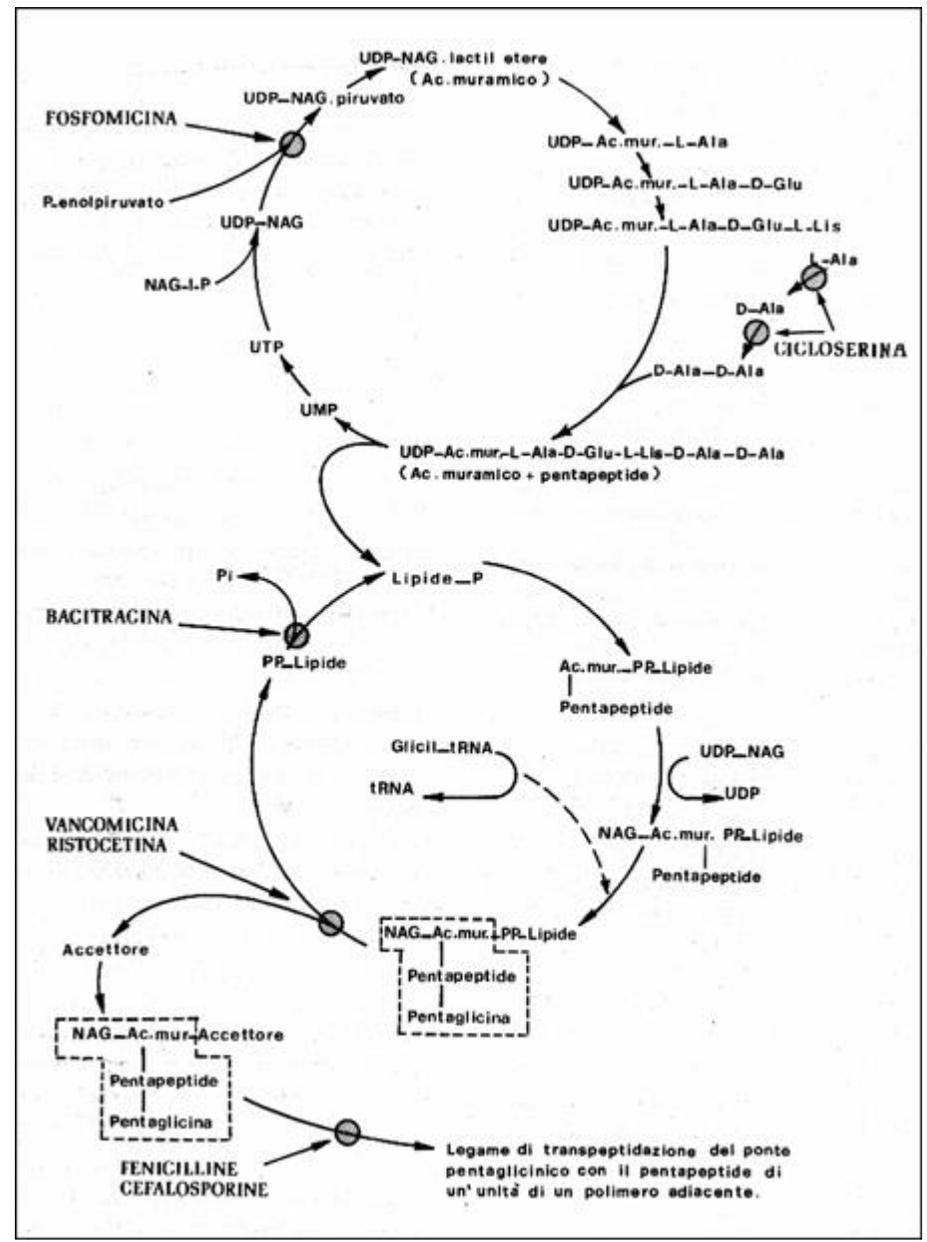
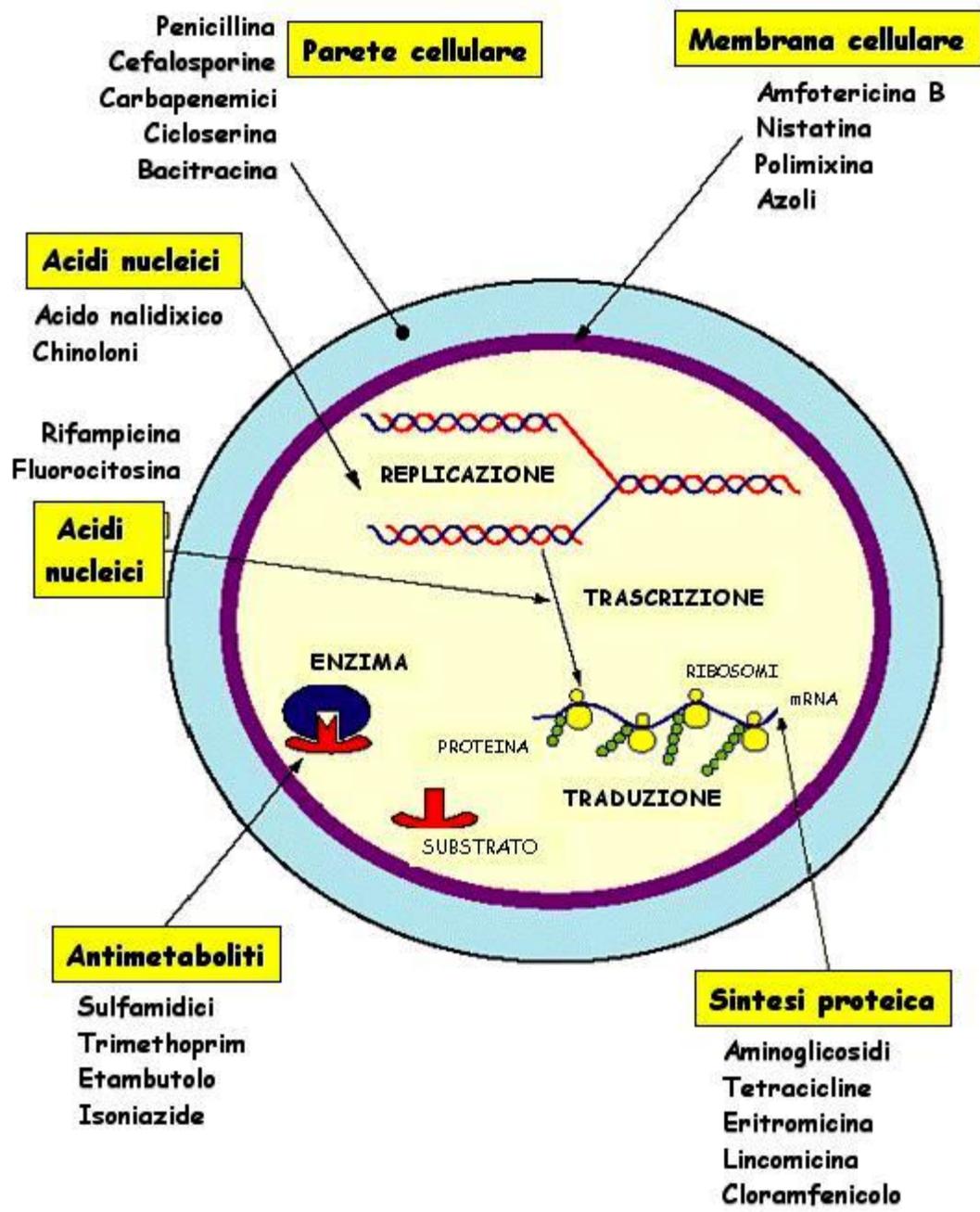
Lancet Infect Dis 2013;  
13: 785-96

L Silvia Munoz-Price, Laurent Poirel, Robert A Bonomo, Mitchell J Schwaber, George L Daikos, Martin Cormican, Giuseppe Cornaglia, Javier Garau, Marek Gniadkowski, Mary K Hayden, Karthikeyan Kumarasamy, David M Livermore, Juan J Maya, Patrice Nordmann, Jean B Patel, David L Paterson, Johann Pitout, Maria Virginia Villegas, Hui Wang, Neil Woodford, John P Quinn

	Years of collection and origin	Number of cases	Source of infection	Overall mortality	Mortality			Mortality with most frequent combinations	Mortality with most frequent monotherapy	Risk factors associated with mortality in multivariable analysis
					Combination treatment	Monotherapy	p value			
Tumbarello et al (2012) <sup>23</sup>	2010-2011, Italy	125	Unknown (75; 60%), lower respiratory tract (28; 22%), urinary tract (17; 14%), line related (13; 10%), and other (5; 4%)	Crude 30 day mortality: 52 (42%)	27/79 (34%)	25/46 (54%)	0.002	Colistin with tigecycline (7/23; 30%), tigecycline with gentamicin (6/12; 50%), and tigecycline with colistin and meropenem (2/16; 13%)	Colistin (11/22; 50%), tigecycline (10/19; 53%), and gentamicin (4/5; 80%)	Septic shock at presentation, inadequate empirical therapy, APACHE score, and triple combination therapy
Zarkotou et al (2011) <sup>20</sup>	2008-2010, Piraeus, Greece	53	Primary bacteraemia (23; 43%), line related (12; 23%), respiratory tract (7; 13%), urinary tract (6; 11%), soft tissues (4; 8%), and CNS (1; 2%)	30 day attributable mortality: 18/53 (34%)* and crude mortality: 28/53 (53%)*	0/20 (0%)†	7/15 (47%)†	0.001	Colistin with tigecycline (0/9; 0%) and tigecycline with gentamicin (0/2; 0%)	Colistin (4/7; 57%), tigecycline (2/5; 40%), gentamicin (0/2; 0%), and carbapenem (1/1; 100%)	Absence of appropriate antimicrobial treatment combination, APACHE score, and age
Qureshi et al (2012) <sup>24</sup>	2005-2009, New York City and Pittsburgh, USA	41	Line related (13; 32%), pneumonia (10; 24%), urinary tract (7; 17%), and primary bacteraemia (6; 15%)	Crude 28 day mortality: 16 (39%)‡	2/15 (13%)‡	11/19 (58%)‡	0.01	Carbapenem with colistin (1/5; 20%) and carbapenem with tigecycline (0/3; 0%)	Colistin (4/7; 57%), tigecycline (4/5; 80%) and carbapenem (2/4; 50%)	Absence of appropriate combination as definitive therapy

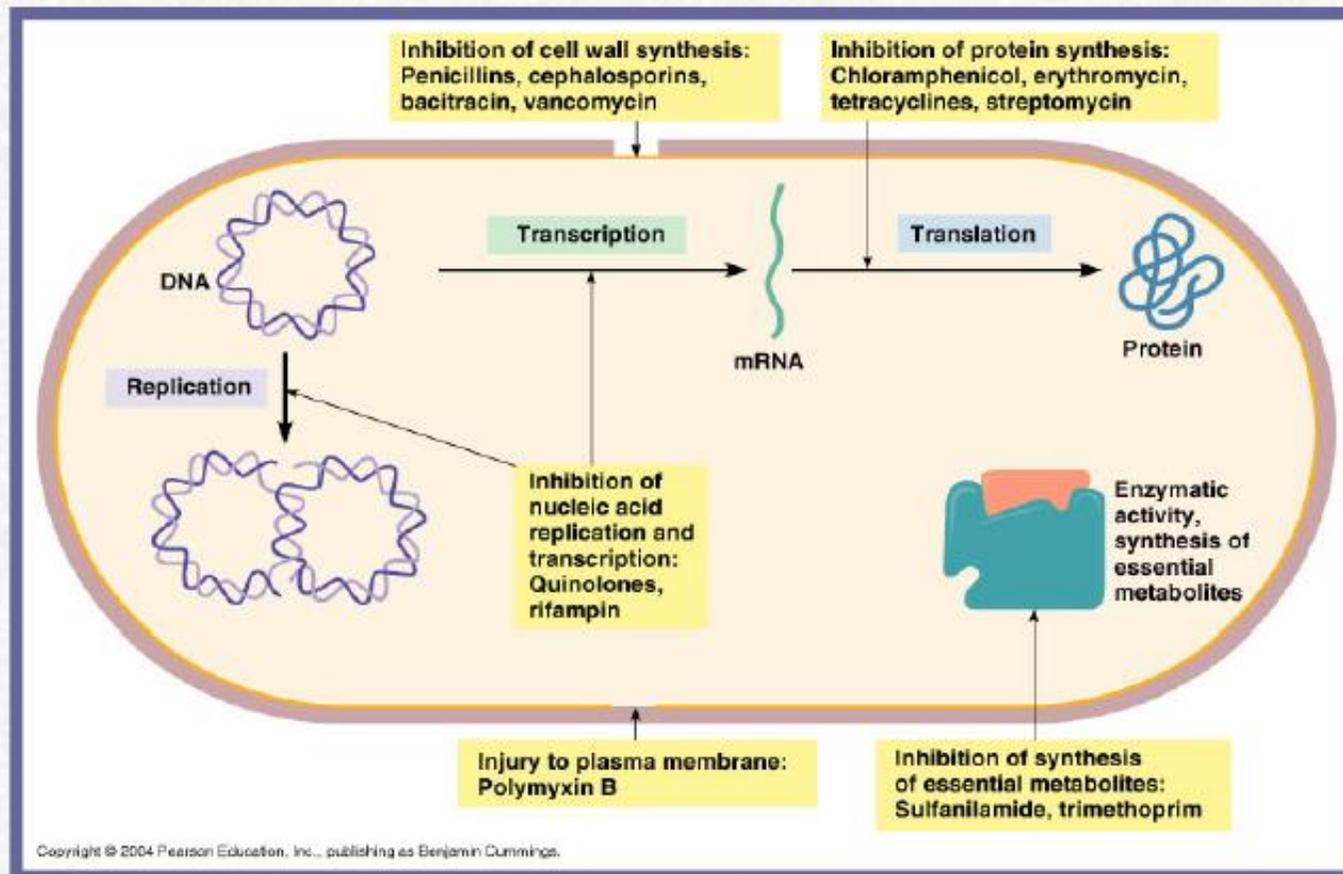
APACHE=acute physiology and chronic health evaluation. \*Only included 35 patients who completed at least 48 h of appropriate antibiotic treatment. †Attributable mortality was assessed during the index hospitalisation. ‡28 day mortality among 34 patients who received definitive therapy.

Table 1: Treatment combinations and mortality among patients with bloodstream infections caused by Enterobacteriaceae producing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases

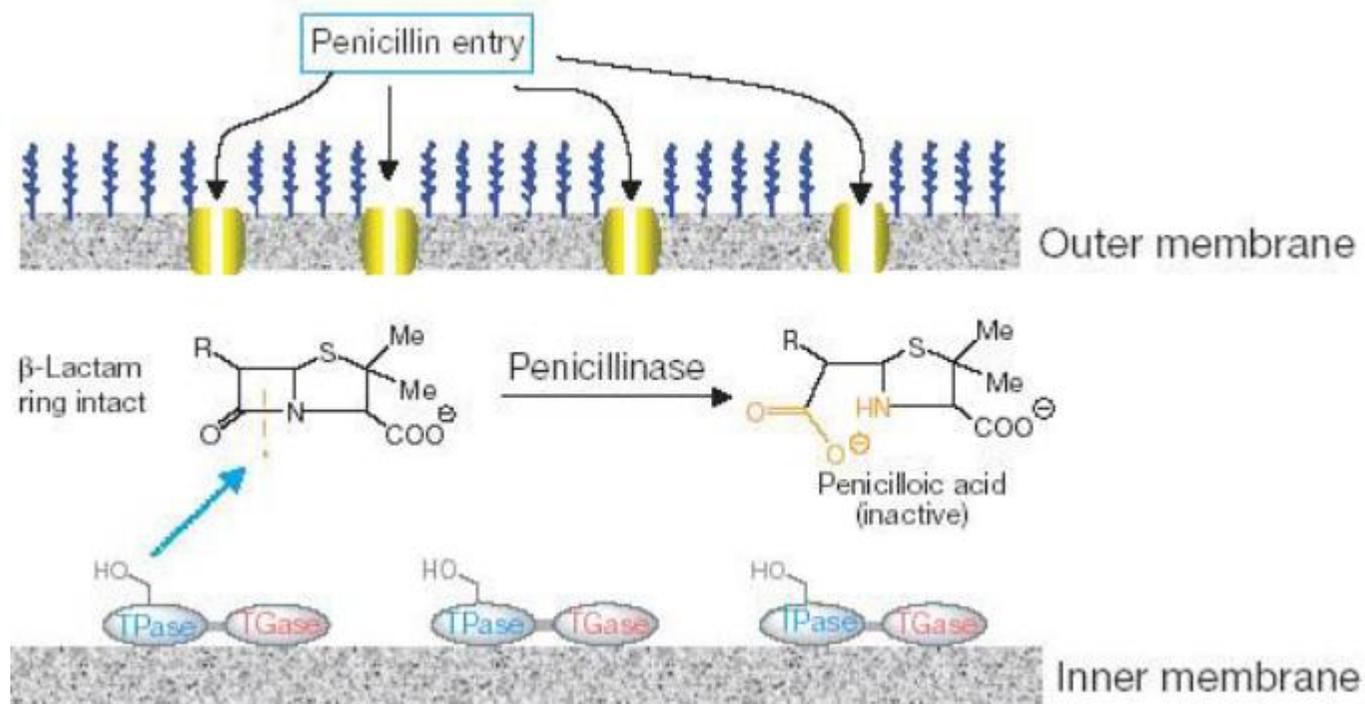


# Siti d'azione degli antibiotici

## I farmaci antibatterici bersagli



# Meccanismi di resistenza agli antibiotici



# Classificazione degli antibatterici in base allo spettro d'azione

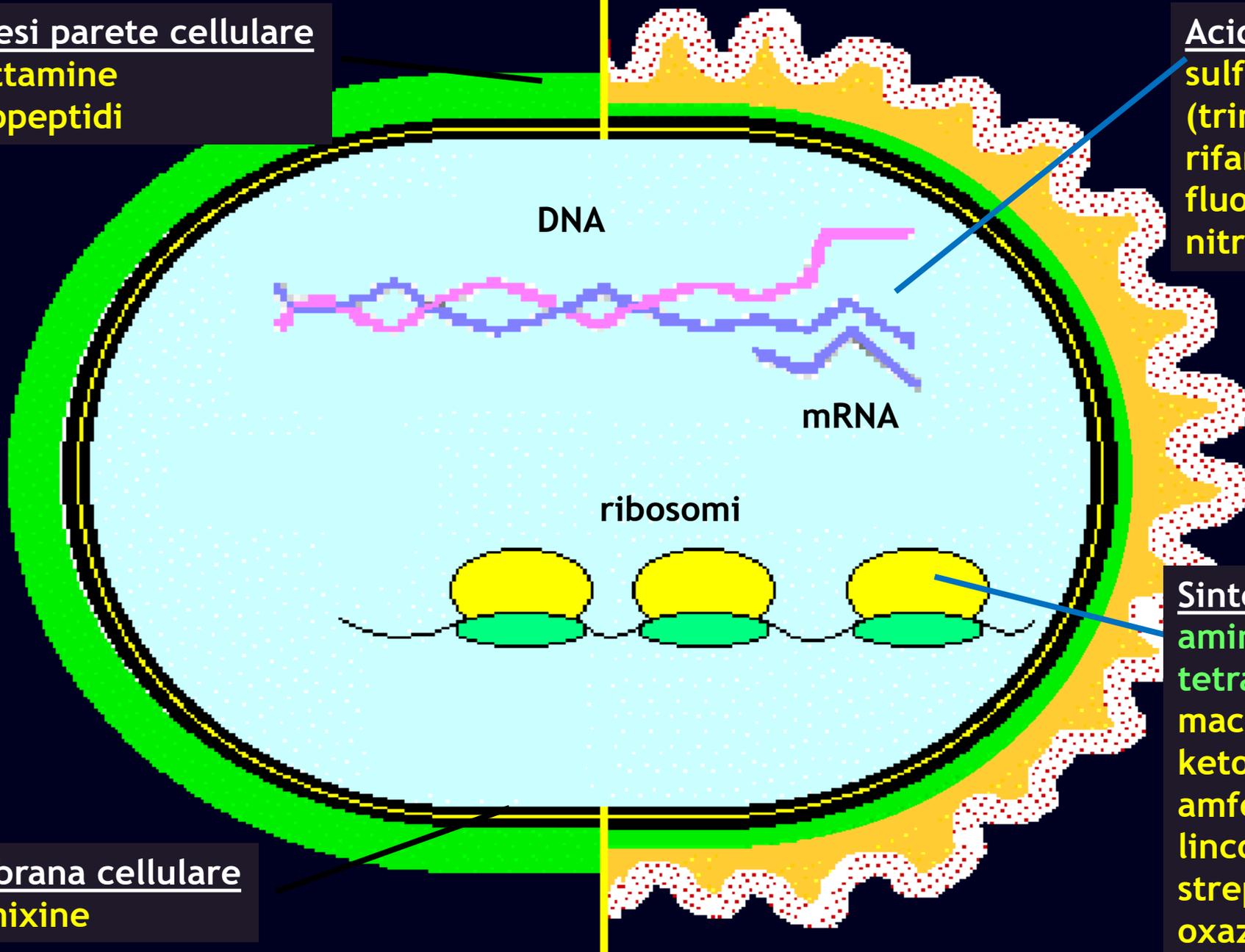
	ristretto	medio	ampio	molto ampio
<i>Gram positivi</i>	pen.isoxazoliche glicopeptidi cefalosp. I gen. lincosamidi tetracicline streptogramine oxazolidinoni			
<i>G positivi/ Gram negativi</i>	penicillina G monobattami aminoglicosidi chinoloni	aminopenicilline cefalosp. II gen. cloramfenicolo macrolidi ketolidi cotrimossazolo	ureido pen. cefalosp. III gen. cefalosp. IV gen.	carbapenemi pen. protette fluorochinoloni

**GRAM +**

**GRAM -**

Sintesi parete cellulare  
 **$\beta$  lattamine**  
**glicopeptidi**

Acidi nucleici  
**sulfamidici**  
**(trimetoprim)**  
**rifamicine**  
**fluorochinoloni**  
**nitroimidazoli**



DNA

mRNA

ribosomi

Sintesi proteica  
**aminoglicosidi**  
**tetraciclina**  
**macrolidi**  
**ketolidi**  
**amfenicoli**  
**lincosamidi**  
**streptogramine**  
**oxazolidinoni**

Membrana cellulare  
**polimixine**

**Antibiotici che inibiscono la sintesi dei mucopeptidi della parete batterica.** La parete batterica deve la sua rigidità a dei polimeri (mucopeptidi ed acidi teicoici); l'alterazione della parete rende i batteri osmo-sensibili e lisabili in ambiente ipotonico. Il livello di inibizione della sintesi della parete batterica si esercita:

- sulla transpeptidasi bloccando la formazione dei ponti poliglicinici del mucopeptide parietale (penicilline, cefalosporine, novobiocina)
- sul trasferimento e sulla polimerizzazione del mucopeptide parietale (vancomicina, bacitracina)
- inibendo la prima fase a livello della parete, ossia l'utilizzo dell'alanina (cicloserina, alafosfina) o la sintesi dell'acido muramico (fosfomicina, fosmidomicina)
- inibendo la fosfoenolpiruvato trasferasi, ossia ad uno stadio ancora più precoce (daptomicina).

Gli antibiotici che agiscono sulla parete batterica possiedono alcune caratteristiche principali:

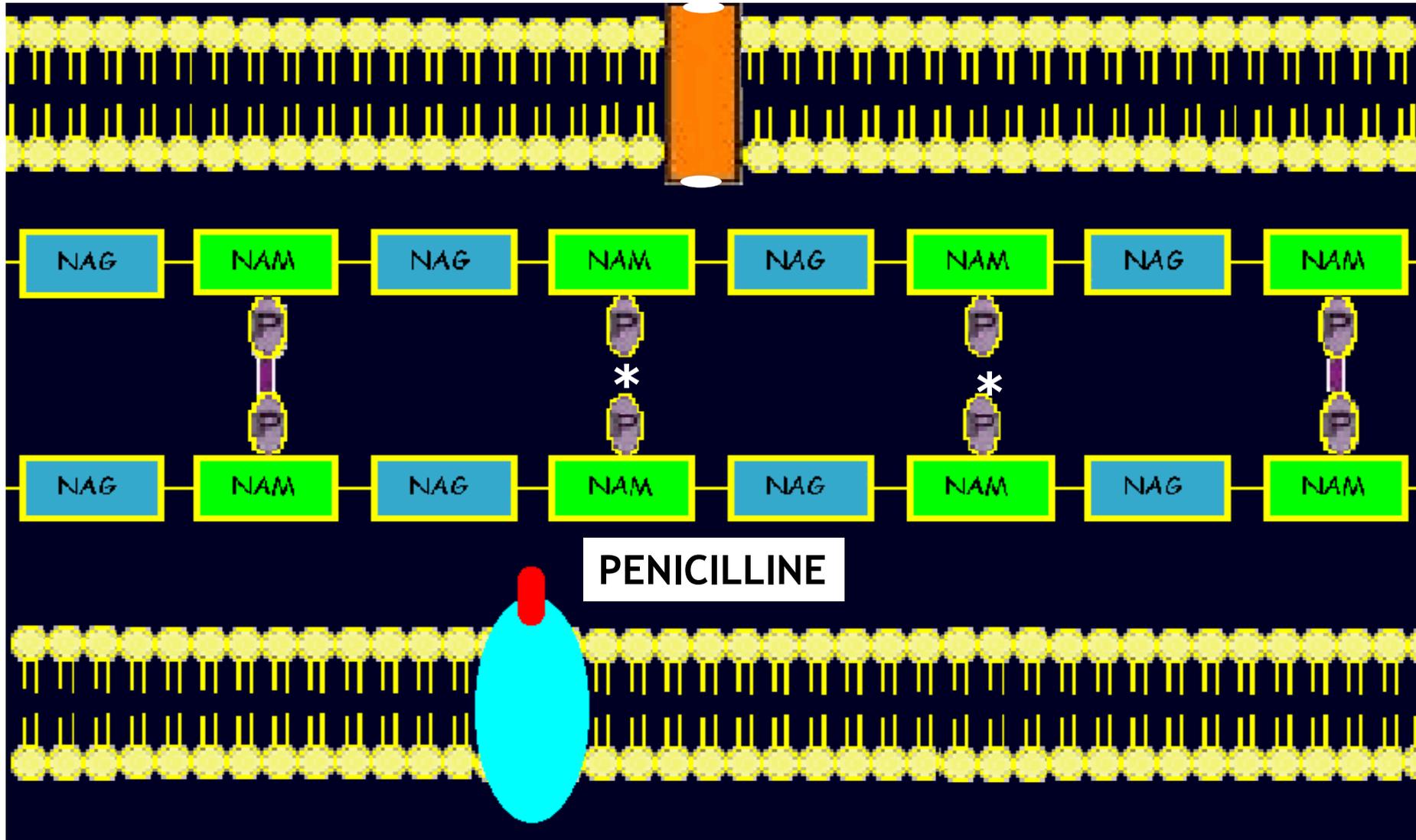
- sono battericidi;
- agiscono solamente sui germi in fase attiva di moltiplicazione, quando la parete batterica è intatta (essi sono inattivi sui batteri senza parete: micoplasmi, etc.) ;
- sono implicati nel meccanismo della tolleranza batterica per i bacilli Gram - (tolleranza crociata per tutti gli antibiotici interferenti con la biosintesi della parete).

# Inibizione sintesi parete cellula batterica

Membrana esterna

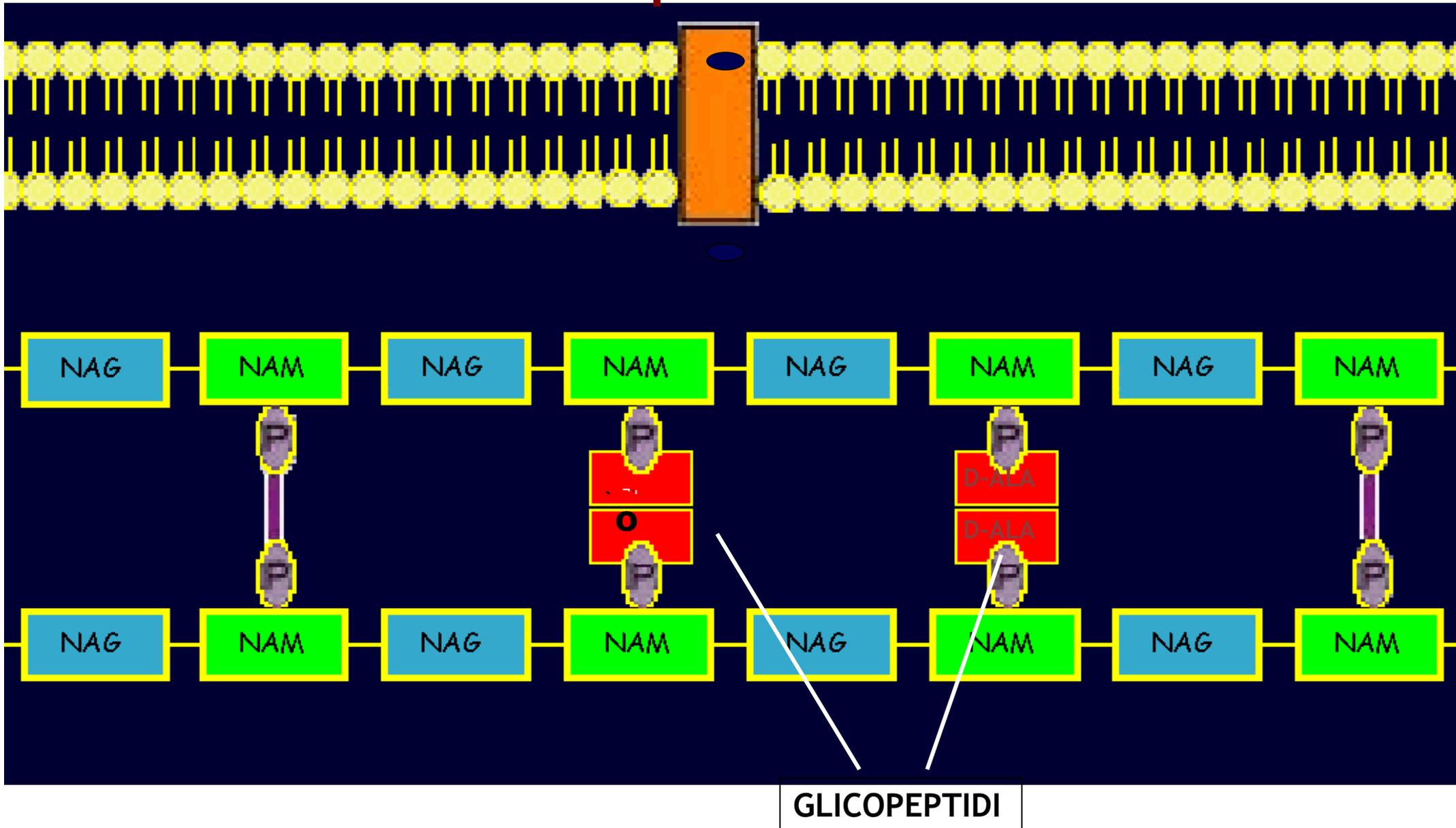
Peptido glicano

Membrana citoplasm.



\*sito su cui si esplica l'azione delle transpeptidasi. Il legame della betalattamina è di tipo irreversibile (covalente)

# Inibizione sintesi parete cellula batterica

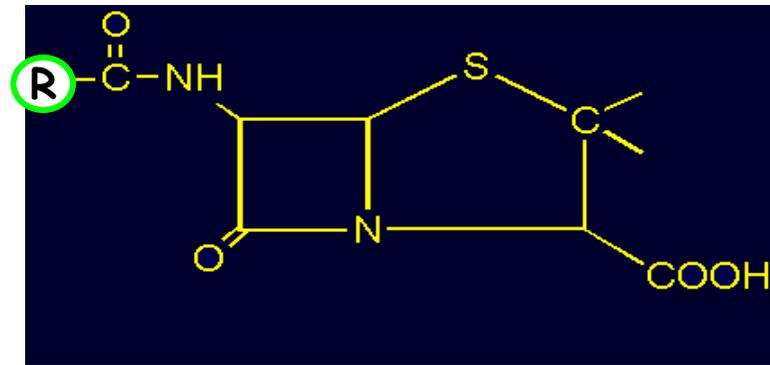


° sito a livello del quale avviene il mancato allungamento della catena di peptidoglicano per ostacolo ai processi di transglicosilazione

**Antibiotici che alterano la membrana cellulare  
citoplasmatica della cellula batterica o fungina.**

Questi antibiotici agiscono anche sui batteri in fase di quiescenza. Le polimixine si legano ai fosfolipidi dei bacilli Gram negativi. I polieni si legano agli steroli della membrana dei microrganismi fungini. La membrana limitante citoplasmatica dei batteri rappresenta una barriera osmotica semi-permeabile. Questi antibiotici esercitano un'azione diretta ed immediata sulla membrana citoplasmatica, comparabile a quella degli antisettici surfattivi.

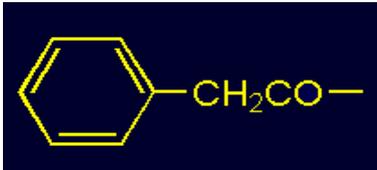
# PENICILLINE



## Spettro

## Resistenze

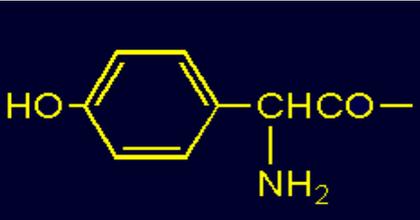
penicillina G



*G*<sup>+</sup> (Streptococcus ); *G*<sup>-</sup>  
(N. meningitidis);  
spirochete; alcuni anaerobi

Stafilococcus  
Streptococcus

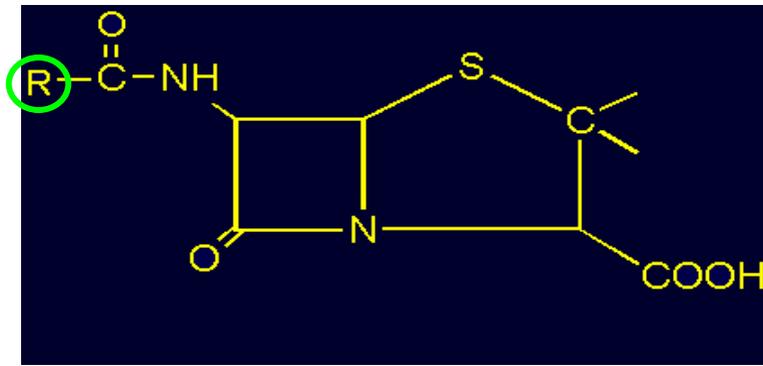
amoxicillina



*G*<sup>+</sup> ; *G*<sup>-</sup> (E. coli; P. mirabilis;  
H. influenzae; H. pylori)

H. influenzae  
e altri *G*<sup>-</sup>

# PENICILLINE



## Spettro

## Resistenze

amoxicillina

+ acido clavulanico

Gram+, Gram-( beta lattam. produttori, anaerobi)

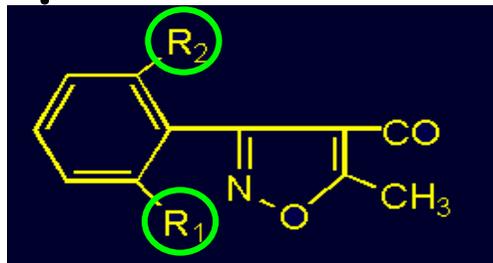
*Stafilococcus,*  
*Str. pneumoniae,*  
*Pseudomonas*

isoxazolil

penicilline

Gram+ (Stafilococchi  $\beta$ -lattamasi produttori)

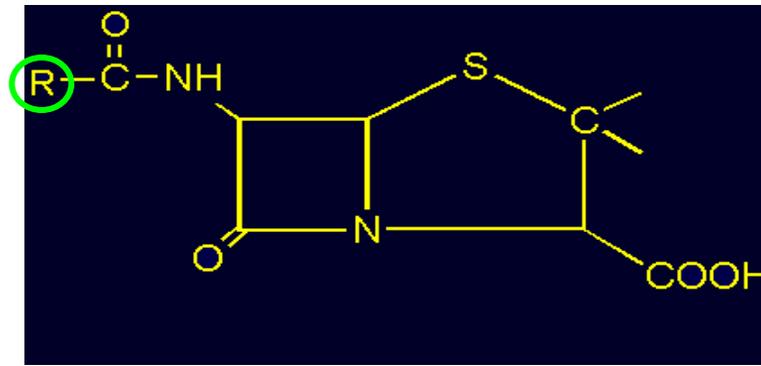
*Staf. meticillino*  
*resistente; Gram-*



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
H	H	oxacillina
H	Cl	cloxacillina
Cl	Cl	dicloxacillina
F	Cl	flucloxacillina

# PENICILLINE

ureido  
penicilline



Spettro

Resistenze

piperacillina

Gram- (*Pseudomonas* spp) *Enterococcus faecium*

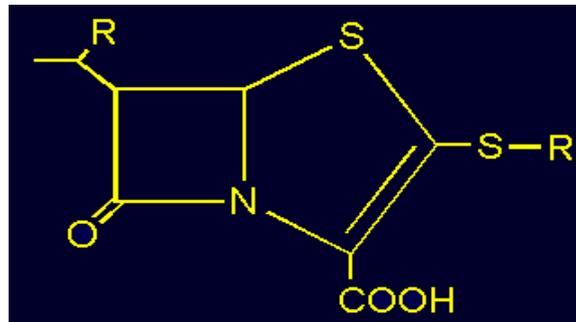


piperacillina +  
tazobactam

Gram+; Gram-;  
anaerobi

*Enterococcus faecium*

# CARBAPENEMICI



## Spettro

Imipenem;  
(cilastatina);  
meropenem

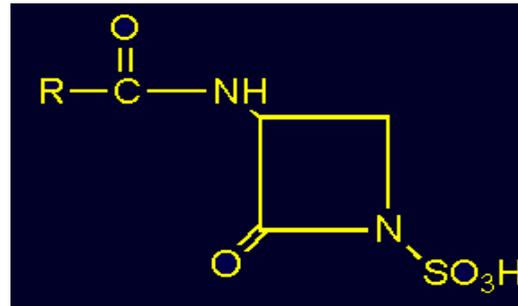
Gram+; Gram- (*P. aeruginosa*);  
Anaerobi.

## Resistenze

Stafilococchi  
meticillino  
resistenti

*E. faecium*;  
*Pseudomonas spp.*

# MONOBATTAMICI



## Spettro

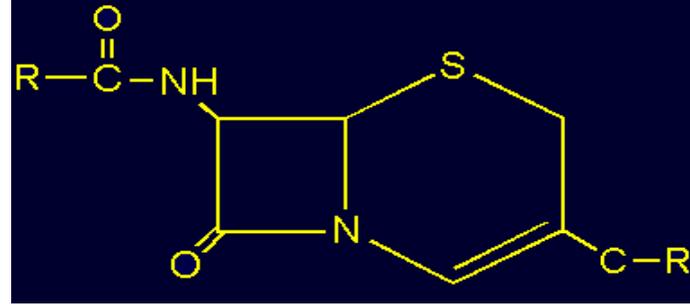
aztreonam

Gram- (*P. aeruginosa*)

## Resistenze

Gram+ e anaerobi

# CEFALOSPORINE



## Generazione

### Spettro

### Resistenze

**Prima** cefazolina

*Streptococcus;*  
*S. aureus; E. coli;*  
*P. mirabilis;*  
*K. Pneumoniae*

*Stafilococcus;*  
*Enterococcus;*  
*Pseudomonas;*  
*M. catarrhalis*

**Seconda** cefaclor  
cefamandolo

*E. coli; K. pneumoniae; P.*  
*mirabilis; H. influenzae;*  
*Moraxella catarrhalis*

Vedi sopra

cefoxitina  
cefotetan

*Come sopra più anaerobi*  
*(B. fragilis)*

*Sfilococcus;*  
*Enterococcus*

\* lunga durata d'azione

*Bacteroides fragilis.*

# CEFALOSPORINE



Spettro

Resistenze

## Generazione

### Terza

cefotaxime

ceftriaxone \*

ceftazidime

*Enterobacteriacee; P. aeruginosa; H. influenzae; Serratia; Neisseria gonorrhoeae.*

*Stafilococcus; Enterococcus; Pseudomonas; anaerobi*

### Quarta

cefepime

Comparabile alla terza generazione, ma più resistenti ad alcune  $\beta$ -lattamasi.

*Stafilococcus; Enterococcus; anaerobi.*

\* lunga durata d'azione

## LIPOPEPTIDI

**Spettro**

**Resistenze**

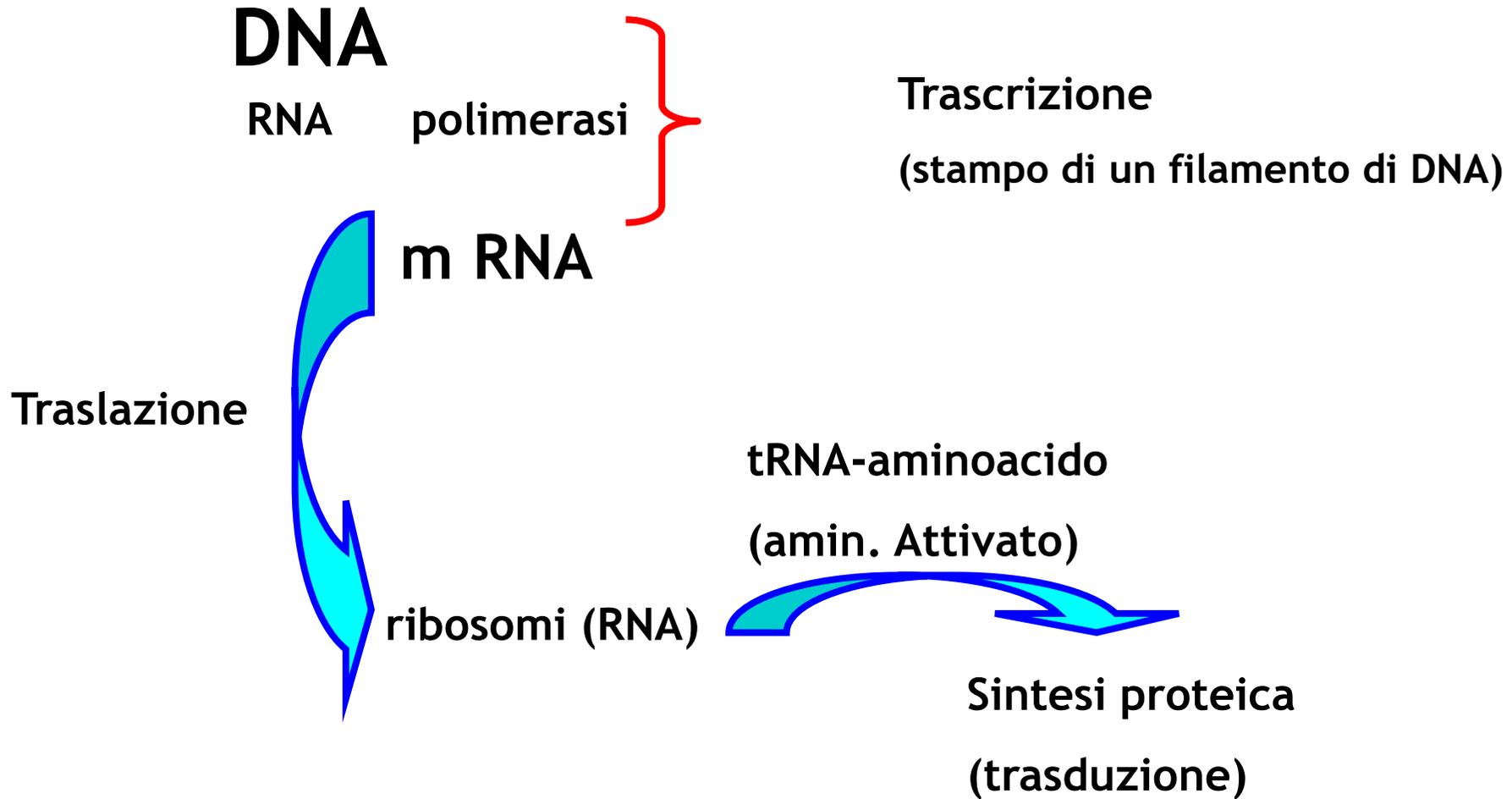
**Dptomicina\***

Gram+ (MRS;  
enterococchi)

*Non note*

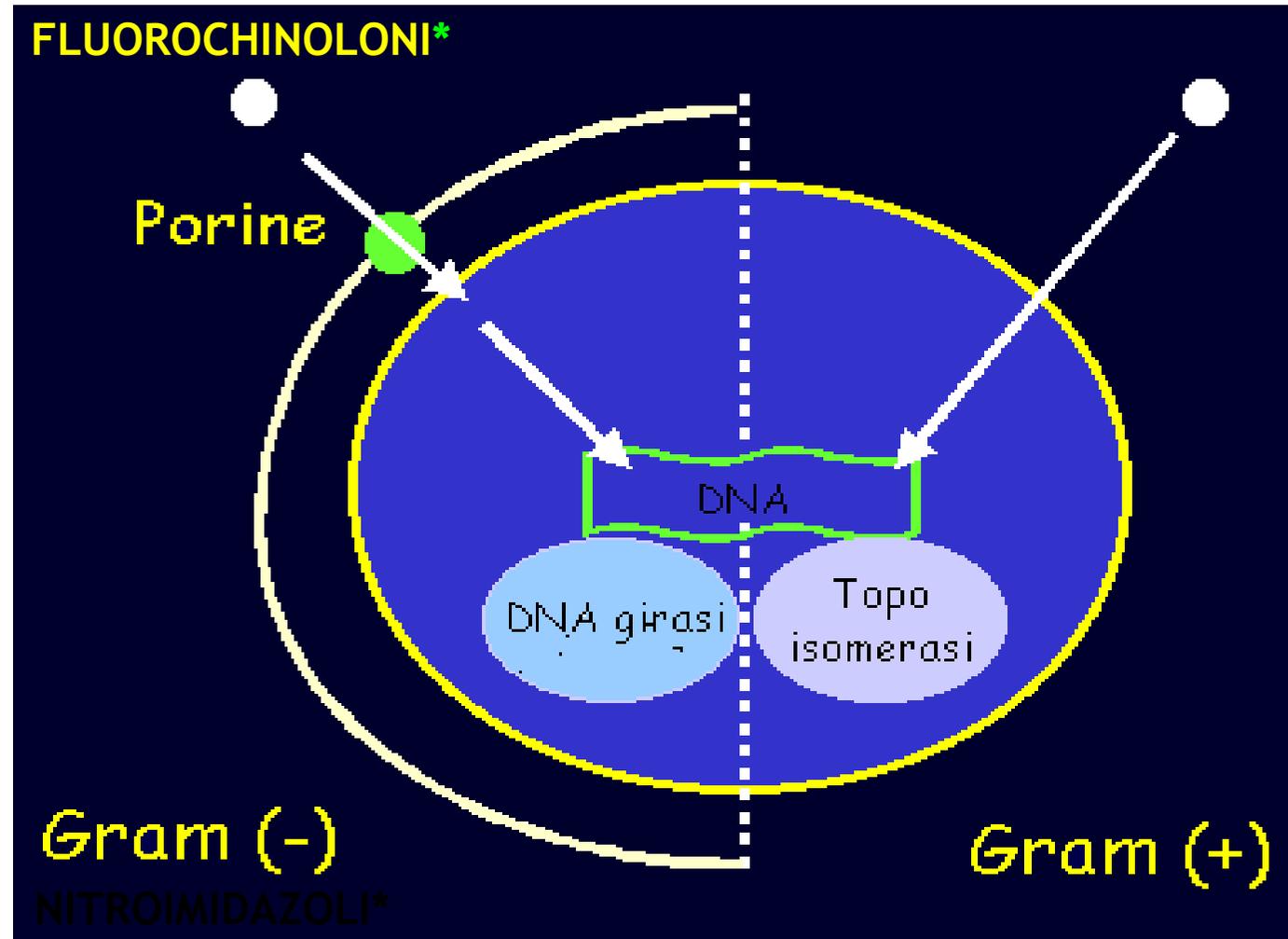
\*Agisce depolarizzando la membrana cellulare batterica. Ciò comporta interruzione della sintesi di proteine, DNA e RNA

# Sintesi proteiche



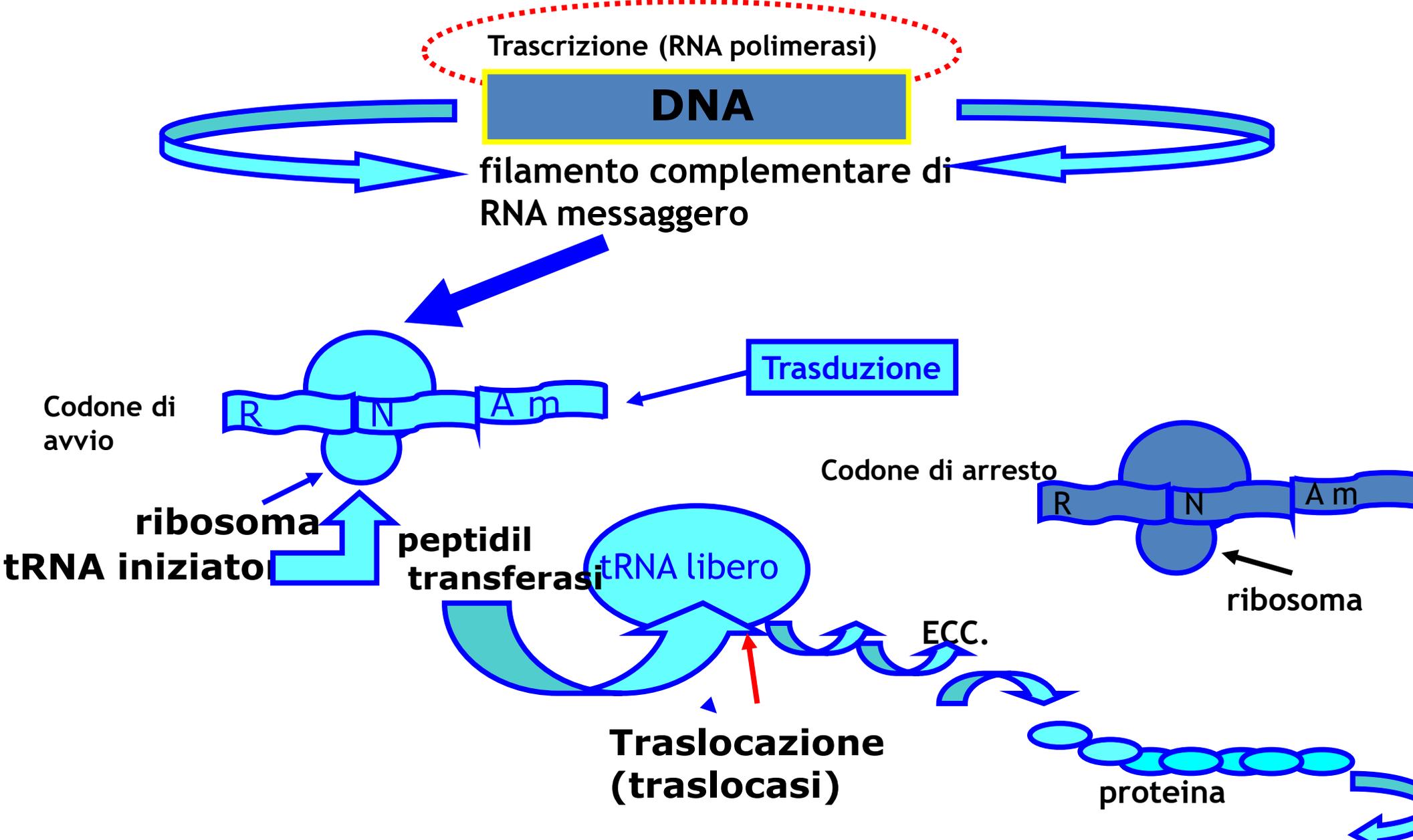
# Inibizione replicazione DNA

\*interferenza con  
DNA girasi  
(topoisomerasi)  
indispensabile per  
superspiralazione,  
trascrizione e  
replicazione



\* Il metronidazolo entra nel microorganismo e subisce un processo di riduzione proprio degli anaerobi, dando luogo a un composto capace di provocare rottura del DNA batterico

# Inibizione delle sintesi proteiche degli antibatterici



## ***Antibiotici che inibiscono i meccanismi di replicazione e di trascrizione del DNA e dell'RNA:***

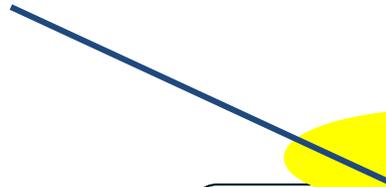
- inibitori dell' RNA: rifampicina, etambutolo
- inibizione della DNA girasi: chinoloni, novobiocina, cumermicina
- inibizione della sintesi degli acidi nucleici: nitrofuranici, nitroimidazoli, pentamidina, sulfamidici
- inibizione della isoleucil-RNA transferasi: mupirocina

## ***Antibiotici che inibiscono la sintesi delle proteine batteriche per azione sui ribosomi batterici:***

- inibizione a livello della subunità 30S dei ribosomi: oligosaccaridi, tetracicline
- inibizione a livello della subunità 50S dei ribosomi: cloramfenicolo, macrolidi, lincomicina-clindamicina, streptogramine, fusidine.

# Inibizione RNA polimerasi DNA-dipendente (blocco della sintesi dell'RNA)

RIFAMICINE



RNA-polimerasi  
(DNA-dipendente)

Filamento di RNA

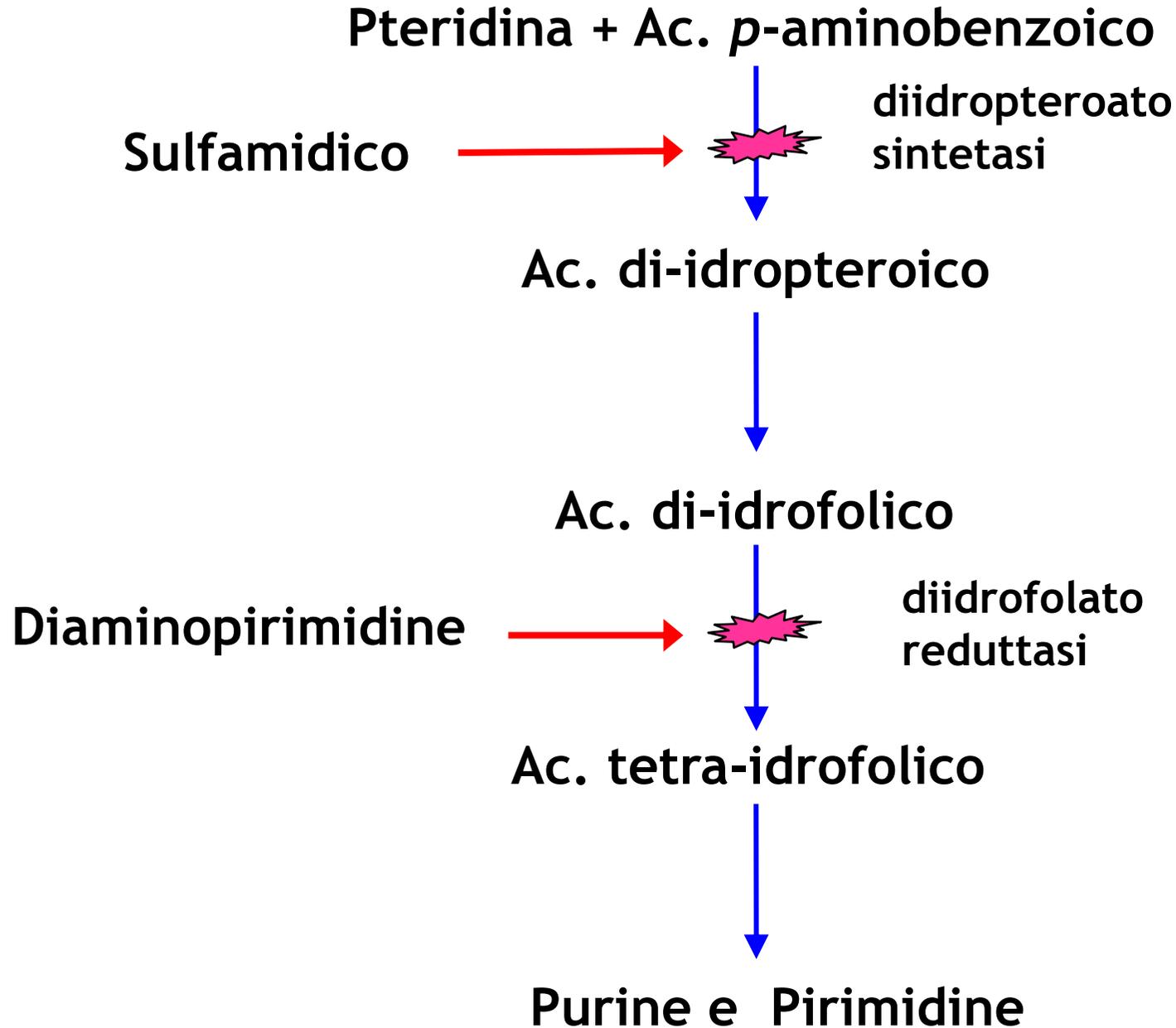
**Antibiotici agenti come antimetaboliti batterici:**

sulfamidici, trimetoprim (antifolici), pirimetamina (antifolinico), cicloserina (antialanina)

**Antibiotici agenti con più meccanismi concomitanti:**

oligosaccaridi, novobiocina, sinergistina. In generale, gli antibiotici che agiscono sulla parete batterica o sulla membrana citoplasmatica sono battericidi, quelli che agiscono per inibizione della sintesi proteica e/o degli acidi nucleici sono batteriostatici. Gli antibiotici che agiscono per inibizione della sintesi delle proteine batteriche o degli acidi nucleici presentano un effetto postantibiotico sui bacilli Gram negativi.

# Meccanismo d'azione dei sulfamidici e del cotrimossazolo



## GLICOPEPTIDI

### Spettro

### Resistenze

vancomicina  
teicoplanina

*Gram+ (MRS; Clostridium  
difficile)*

*Stafilococcus;  
Enterococcus*

- Inibizione della sintesi del peptidoglicano
- Inibizione della sintesi di DNA e RNA

# Principali classi di antibatterici

## Battericidi

$\beta$ -lattamine

Penicilline

Cefalosporine

Carbapenemi

Monobattami

Aminoglicosidi

Chinoloni

Rifamicine

Metronidazolo

Polimixine

## Batteriostatici

Lincosamidi

Macrolidi \*

Ketolidi\*

Tetracicline

Cloramfenicolo

Sulfamidici

Nitrofurantoina

Oxazolidinoni\*

Streptogramine \*\*

\* Battericidi a dosi elevate e su alcuni batteri molto sensibili;

\*\* battericidi nei confronti di *S. aureus*