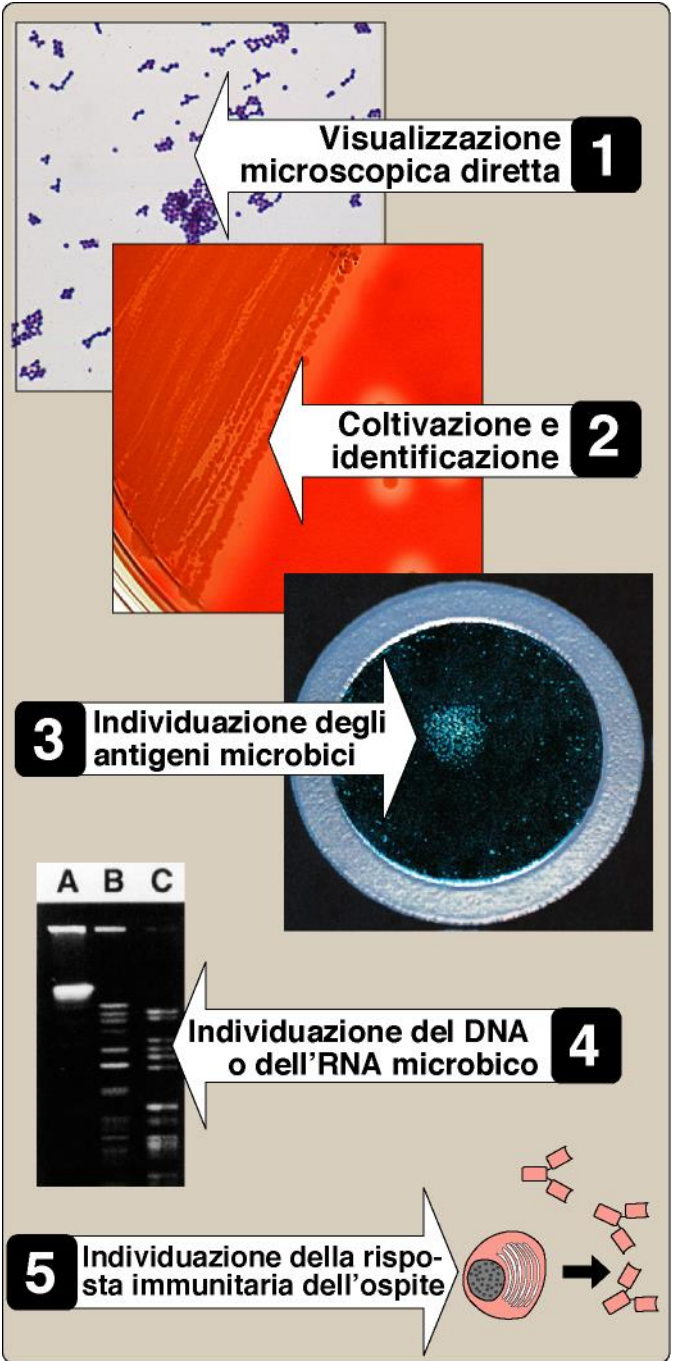


Corso di Medicina Interna II e Terapia Medica  
modulo di Farmacologia  
Prof. Girolamo Calò



# Common pathogens in CAP:

## Pneumonia treated on ambulatory basis

Streptococcus pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

Haemophilus Influenzae

Chlamydomphila pneumoniae

Respiratory viruses

Moraxelia catarrhalis

## Pneumonia requiring ICU admission

Streptococcus pneumoniae

Staphylococcus aureus

Lagionella supp.

G –ve. Bacilli

Haemphilus Influenzae

## Pneumonia requiring hospital admission

Streptococcus pneumoniae

Chlamydomphila pneumoniae

Haemphilus Influenzae

Lagionella supp.

Aspiration

G –ve. Bacilli

Mixed etiology

Respiratory viruses

Mycoplasma pneumoniae

## Bacterial Infections of the Skin

| Disease                                     | Pathogen  | Signs and Symptoms   | Transmission   | Antimicrobial Drugs  |
|---|---|--|--|--|
| Acne  | <i>Propionibacterium acnes</i>  | Comedones (white-heads, blackheads); papules, pustules, nodules, or pseudocysts            | Not transmissible; clogged pores become infected by normal skin microbiota ( <i>P. acnes</i> ) | Erythromycin, clindamycin  |
| Anthrax (cutaneous)                         | <i>Bacillus anthracis</i>   | Eschar at site of infection; may lead to septicemia and can be fatal                       | Entry of <i>B. anthracis</i> endospores through cut or abrasion                                | Penicillin, erythromycin, or tetracycline                              |
| Cellulitis                                  | <i>Streptococcus pyogenes</i>   | Localized inflammation of dermis and hypodermis; skin red, warm, and painful to the touch  | Entry of <i>S. pyogenes</i> through cut or abrasion  | Oral or intravenous antibiotics (e.g., penicillin)                     |
| Erysipelas                                  | <i>S. pyogenes</i>  | Inflamed, swollen patch of skin, often on face; may be suppurative                         | Entry of <i>S. pyogenes</i> through cut or abrasion  | Oral or intravenous antibiotics (e.g., penicillin)                     |
| Erythema nodosum                            | <i>S. pyogenes</i>  | Small red nodules, often on shins  | Associated with other streptococcal infection  | None or anti-inflammatory drugs for severe cases                       |
| Impetigo                                    | <i>Staphylococcus aureus</i> ,<br><i>S. pyogenes</i>                          | Vesicles, pustules, and sometimes bullae around nose and mouth                             | Highly contagious, especially via contact  | Topical or oral antibiotics  |
| Necrotizing fasciitis                       | <i>S. pyogenes</i> ,<br><i>Klebsiella</i> ,<br><i>Clostridium</i> ,<br>others | Infection of fascia and rapidly spreading tissue death; can lead to septic shock and death | Entry of bacteria through cut or abrasion  | Intravenous broad-spectrum antibiotics                                 |
| Otitis externa                              | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | Itching, redness, discomfort of ear canal, progressing to fever, pain, swelling            | <i>P. aeruginosa</i> enters ear canal via pool or other water                                  | Acidic ear drops with antibiotics, antifungals, steroids               |
| Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) | <i>S. aureus</i>  | Erythema and severe peeling of skin  | Infection of skin and mucous membranes, especially in children                                 | Intravenous antibiotics, fluid therapy                                 |
| Wound infections                            | <i>P. aeruginosa</i> ,<br>others  | Formation of biofilm in or on wound  | Exposure of wound to microbes in environment; poor wound hygiene                               | Polymyxin B, gentamicin, fluoroquinolones, topical anti-biofilm agents |

**Table 2. Common Pathogens Causing Acute Pharyngitis<sup>10,11</sup>**

| Pathogen   | Symptoms or Disease   |
|--|---|
| <b>Viruses</b>                                       |   |
| Adenovirus   | Upper respiratory symptoms, conjunctivitis  |
| Coronavirus  | Upper respiratory symptoms  |
| Rhinovirus   | Upper respiratory symptoms  |
| Enteroviruses (Coxsackie)                            | Gingivostomatitis, hand-foot-mouth disease  |
| Herpes virus   | Gingivostomatitis   |
| Influenza A or B virus                               | Influenza   |
| Parainfluenza virus                                  | Upper respiratory symptoms, hoarseness, stridor, croup                                    |
| Epstein-Barr virus                                   | Mononucleosis   |
| Cytomegalovirus                                      | Mononucleosis-like illness  |
| Human immunodeficiency virus (HIV)                   | Mononucleosis-like illness, adenopathy, weight loss                                       |
| <b>Bacteria</b>                                      |   |
| Group A streptococcus                                | Strep throat, scarlet fever   |
| Non-group A streptococcus (primarily groups C and G) | Pharyngitis   |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i>                     | Lemierre syndrome, septic thrombophlebitis of the internal jugular vein and septic emboli |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                         | Pharyngitis   |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>                          | Respiratory illness   |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                         | Respiratory illness, pharyngitis, headache  |
| <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>                  | Pharyngitis and scarlatiniform rash   |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>                   | Diphtheria, thick gray membranous exudates  |
| <i>Francisella tularensis</i>                        | Tularemia, ulcerative pharyngitis   |

## Causes of Otitis media:

1-*Streptococcus pneumoniae* (the most common cause).

2-Non-typeable *Haemophilus influenzae*.

(the second common cause).

-Both *Strep. pneumoniae* and *H. influenzae* causes **80%** of otitis media cases.

3-*Moraxella catarrhalis*.

-Gram's negative non-motile coccobacilli in pairs.

-Aerobic fastidious oxidase positive bacteria.

4-Other normal flora of upper respiratory tracts(rare).

# Causes of Osteomyelitis:

| Age group  | Most common organisms  |
|--|--|
| <b>Newborns; Infancy:</b><br>(younger than 4 months) | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacter</i> species, and group A and B <i>Streptococcus</i> species   |
| <b>Children</b> (aged 4 months to 4 years)           | <i>Staphylococcus aureus</i> , group A <i>Streptococcus</i> species, <i>Haemophilus influenzae</i> , and <i>Enterobacter</i> species                             |
| <b>Children, adolescents</b> (aged 4 y to puberty)   | <i>Staphylococcus aureus</i> (80%), group A <i>Streptococcus</i> species, <i>H. influenzae</i> , and <i>Enterobacter</i> species                                 |
| <b>Adult</b>   | <i>S. aureus</i> and occasionally <i>Enterobacter</i> or <i>Streptococcus</i> species  |
| <b>Sickle cell anemia patients</b>                   | <i>Salmonella</i> species are more common in patients with sickle cell disease than in normal patients. However, <i>S. aureus</i> is still most likely to occur. |
| <b>Vertebral osteomyelitis</b>                       | <i>Staphylococci</i> (50%), and <i>Tuberculosis</i> (50%).   |

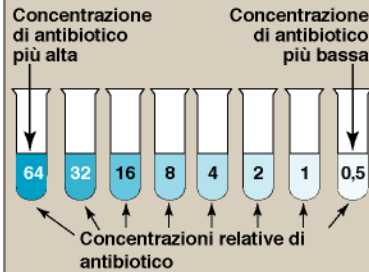
| Oral Infections  |  |   |   |   |   |
|--|--|---|---|---|---|
| Disease  | Pathogen   | Signs and Symptoms  | Transmission  | Diagnostic Tests  | Antimicrobial Drugs   |
| Dental caries  | <i>Streptococcus mutans</i>  | Discoloration, softening, cavities in teeth   | Non-transmissible; caused by bacteria of the normal oral microbiota   | Visual examinations, X-rays   | Oral antiseptics (e.g., Listerine)  |
| Gingivitis and periodontitis                           | <i>Porphyromonas</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Actinomyces</i>                                 | Inflammation and erosion of gums, bleeding, halitosis; erosion of cementum, leading to tooth loss in advanced infections  | Non-transmissible; caused by bacteria of the normal oral microbiota   | Visual examination, X-rays, measuring pockets in gums                       | Tetracycline, doxycycline, macrolides or beta-lactams. Mixture of antibiotics may be given. |
| Herpetic gingivostomatitis                             | Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)  | Lesions in mucous membranes of mouth  | Contact with saliva or lesions of an infected person  | Culture or biopsy   | Acyclovir, famcyclovir, valacyclovir  |
| Mumps  | Mumps virus (a paramyxovirus)  | Swelling of parotid glands, fever, headache, muscle pain, weakness, fatigue, loss of appetite, pain while chewing; in serious cases, encephalitis, meningitis, and inflammation of testes, ovaries, and breasts | Contact with saliva or respiratory droplets of an infected person   | Virus culture or serologic tests for antibodies, enzyme immunoassay, RT-PCR | None for treatment; MMR vaccine for prevention  |
| Oral thrush  | <i>Candida albicans</i> , other <i>Candida</i> spp.  | White patches and pseudomembranes in mouth, may cause bleeding  | Non-transmissible; caused by overgrowth of <i>Candida</i> spp. in the normal oral microbiota; primarily affects infants and the immunocompromised | Microscopic analysis of oral samples  | Clotrimazole, nystatin, fluconazole, or itraconazole; amphotericin B in severe cases        |
| Trench mouth (acute necrotizing ulcerative gingivitis) | <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Fusobacterium</i> species, <i>Treponema vincentii</i> , others | Erosion of gums, ulcers, substantial pain with chewing, halitosis   | Non-transmissible; caused by members of the normal oral microbiota  | Visual examinations, X-rays   | Amoxicillin, amoxicillin clavulanate, clindamycin, or doxycycline                           |



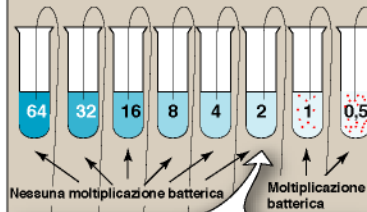
Tabella 71.2. Ceppi batterici di più frequente riscontro ed antibiotici di 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> scelta attivi su di essi.

|   | Gram-positivi  |   |
|---|--|---|
|   | 1 <sup>a</sup> scelta  | 2 <sup>a</sup> scelta   |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                               | Penicillina G o V  | Cefalosporine di 1 <sup>a</sup> generazione<br>Macrolidi  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                             | Cefalosporine 3 <sup>a</sup> generazione*, in associazione a vancomicina**       | Macrolidi, Chetolidi  |
| <i>Str. viridans</i>  | Penicillina G  | Cefalosporine 1 <sup>a</sup> generazione, Vancomicina   |
| <i>Stafilococco aureo</i><br>( $\beta$ -lattamasi negativo) | Penicillina G  | Cefalosporine 1 <sup>a</sup> generazione, Vancomicina   |
| <i>Stafilococco aureo</i><br>( $\beta$ -lattamasi positivo) | Isossazolilpenicilline   | Cefalosporine 1 <sup>a</sup> , Vancomicina  |
| <i>Stafilococco aureo</i><br>(Meticillino resistente)       | Vancomicina  | TMP-SMZ, Linezolid  |
| <i>Enterococco</i>  | Cloramfenicolo<br>Penicill. + Aminogl.   | Vancomicina, Aminoglicosidi<br>Quinupristin/dalfopristin  |
| <i>Clostridi</i>  | Penicillina G<br>Clindamicina  | Vancomicina, Carbapenemi<br>Cloramfenicolo  |
| <i>Clostridium difficile</i>                                | Metronidazolo  | Vancomicina   |
| <i>Bacteroides Fragilis</i>                                 | Clindamicina Metronidazolo   | Carbapenemi, Cloramfenicolo,<br>Penicillina+Sulbactam   |
| Gram-negativi   |  |   |
| <i>Escherichia coli</i>                                     | Cefalosporine 2 <sup>a</sup> generazione, TMP-SMZ***                             | Aminoglicosidi, Fluorochinoloni   |
| <i>Serratia</i>   | Fluorochinoloni, TMP-SMZ   | Carbapenemici-Ureidopenicilline<br>Gentamicina, Amikacina   |
| <i>Salmonella</i>   | Fluorochinoloni, Cefalosporine 3 <sup>a</sup> generazione                        | Ampicillina, Cloramfenicolo   |
| <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>                               | Carbenicillina o Piperacillina + Gentamicina                                     | Carbenicillina o Piperacillina + Fluorochinoloni<br>Cefalosporine 3 <sup>a</sup> generazione + Aminoglicosidi |
| <i>Helicobacter Pylori</i>                                  | Metronidazolo + Amoxicillina o Tetraciclina +<br>Inibitori della pompa protonica | Inibitori pompa + Amoxicillina + Claritromicina   |
| <i>Neisseria gonorrhoeae.</i>                               | Cefalosporine 3 <sup>a</sup> generazione<br>(cefixime, ceftriaxone)              | Spectinomicina, Cefoxitin, Fluorochinoloni  |
| <i>Neisseria Meningitidis</i>                               | Cefalosporine 3 <sup>a</sup> generazione   | Cefalosporine 3 <sup>a</sup> + aminoglicosidi,<br>Cloramfenicolo  |
| <i>Haemophilus (sinusiti otiti)</i>                         | Ampicillina/sulbactam<br>Amoxicillina/ac.clavulanico                             | Aztreonam, Fluorochinoloni<br>TMP-SMZ   |
| <i>(meningiti)</i>  | Cefalosporine 3 <sup>a</sup> generazione   | Carbapenemici Aminopenicilline,<br>Trimetoprim, Sulfametossazolo  |
| <i>(polmoniti)</i>  | Ceftriaxone o altra cefalosporina<br>di 3 <sup>a</sup> generazione + Macrolidi   | Ampicillina/sulbactam<br>Fluorochinoloni  |
| <i>Legionella</i>   | Azitromicina o Fluorochinoloni +<br>Rifampicina                                  | Tetracicline, altri macrolidi   |
| Altri microorganismi  |  |   |
| <i>Mycoplasma</i>   | Eritromicina, Tetracicline   | Fluorochinoloni, altri macrolidi, Chetolidi   |
| <i>Cblamydie</i>  | Macrolidi, Tetracicline  | Fluorochinoloni, Chetolidi  |

**1** Provette contenenti varie concentrazioni di antibiotico sono inoculate con il microrganismo di studio.

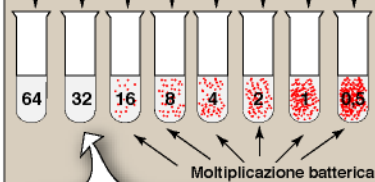


**2** Si misura la moltiplicazione dei microrganismi dopo 24 ore di incubazione.

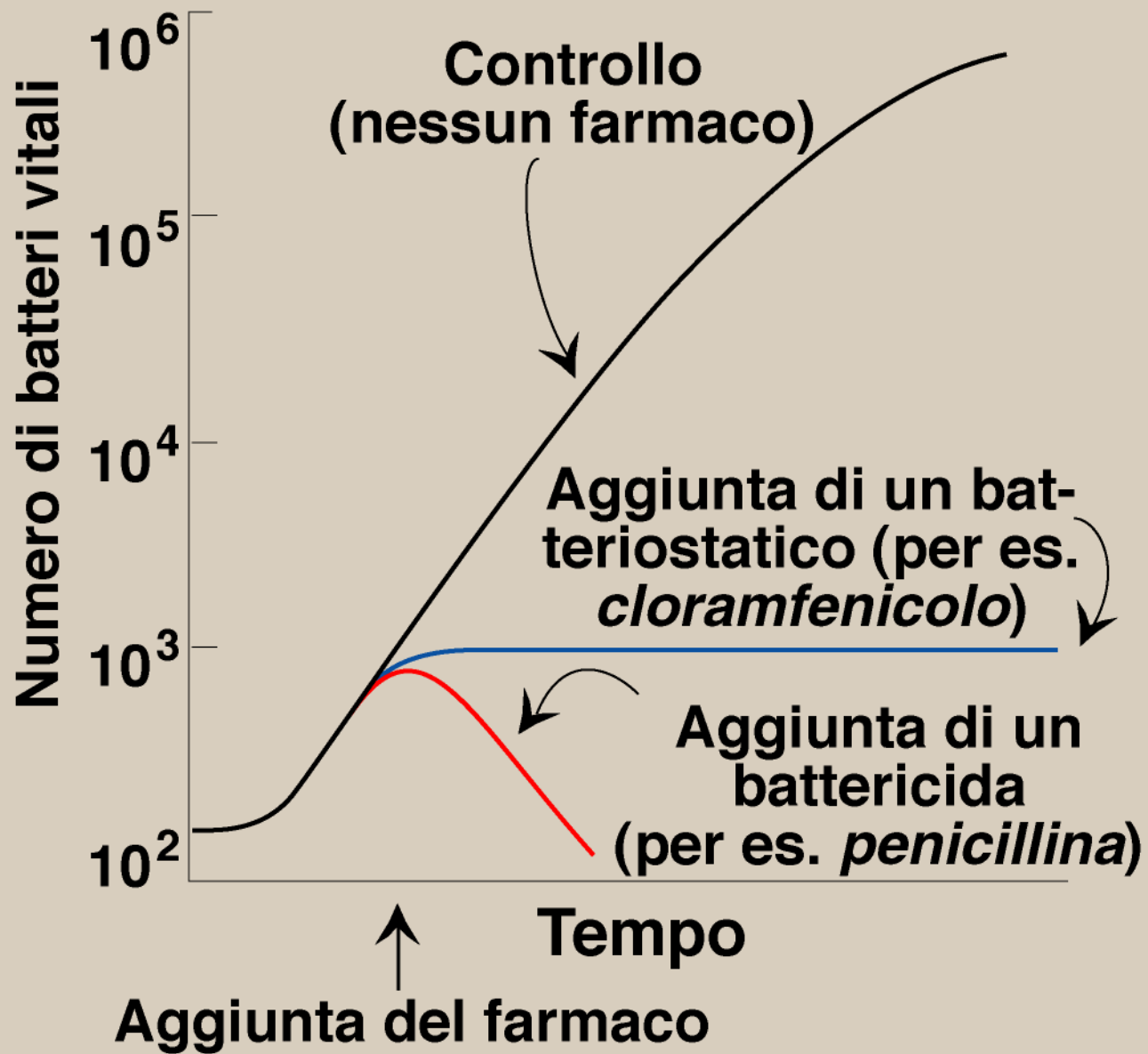


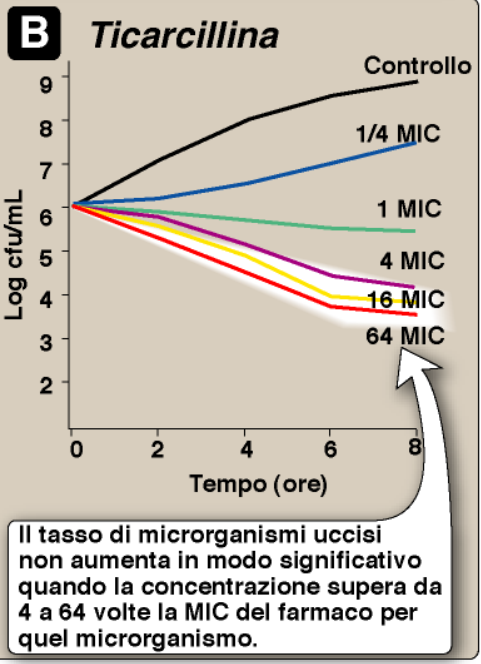
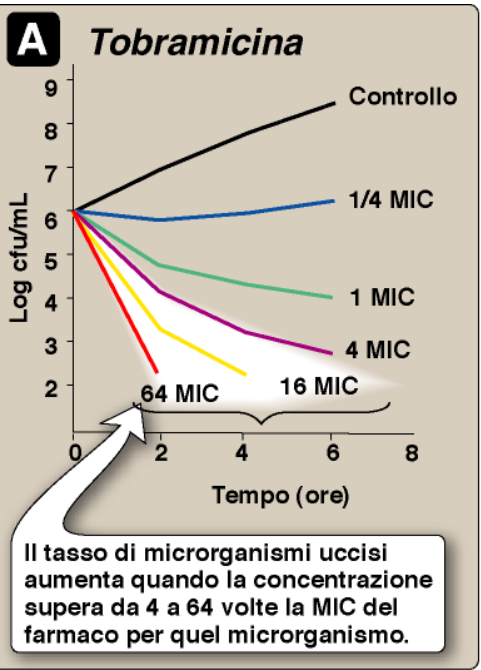
La concentrazione minima inibitoria (MIC) è la concentrazione più bassa di antibiotico che inibisce la moltiplicazione batterica (in questo esempio è uguale a 2).

**3** Subculture in mezzo privo di antibiotico e misurazione della moltiplicazione batterica dopo 24 ore di incubazione.



La concentrazione minima battericida (MBC) è la concentrazione più bassa di antibiotico che uccide il 99,9% dei batteri (in questo esempio è uguale a 32).





MEMBRANA CELLULARE

PARETE CELLULARE

DNA

THFA

PABA

Ribosomi

mRNA

**Inibitori della funzione della membrana cellulare (Capitoli 34, 35)**

*Isoniazide*  
*Amfotericina B*

**Inibitori della funzione o della sintesi degli acidi nucleici (Capitoli 33, 34)**

*Fluorochinoloni*  
*Rifampicina*

**Inibitori della sintesi proteica (Capitolo 32)**

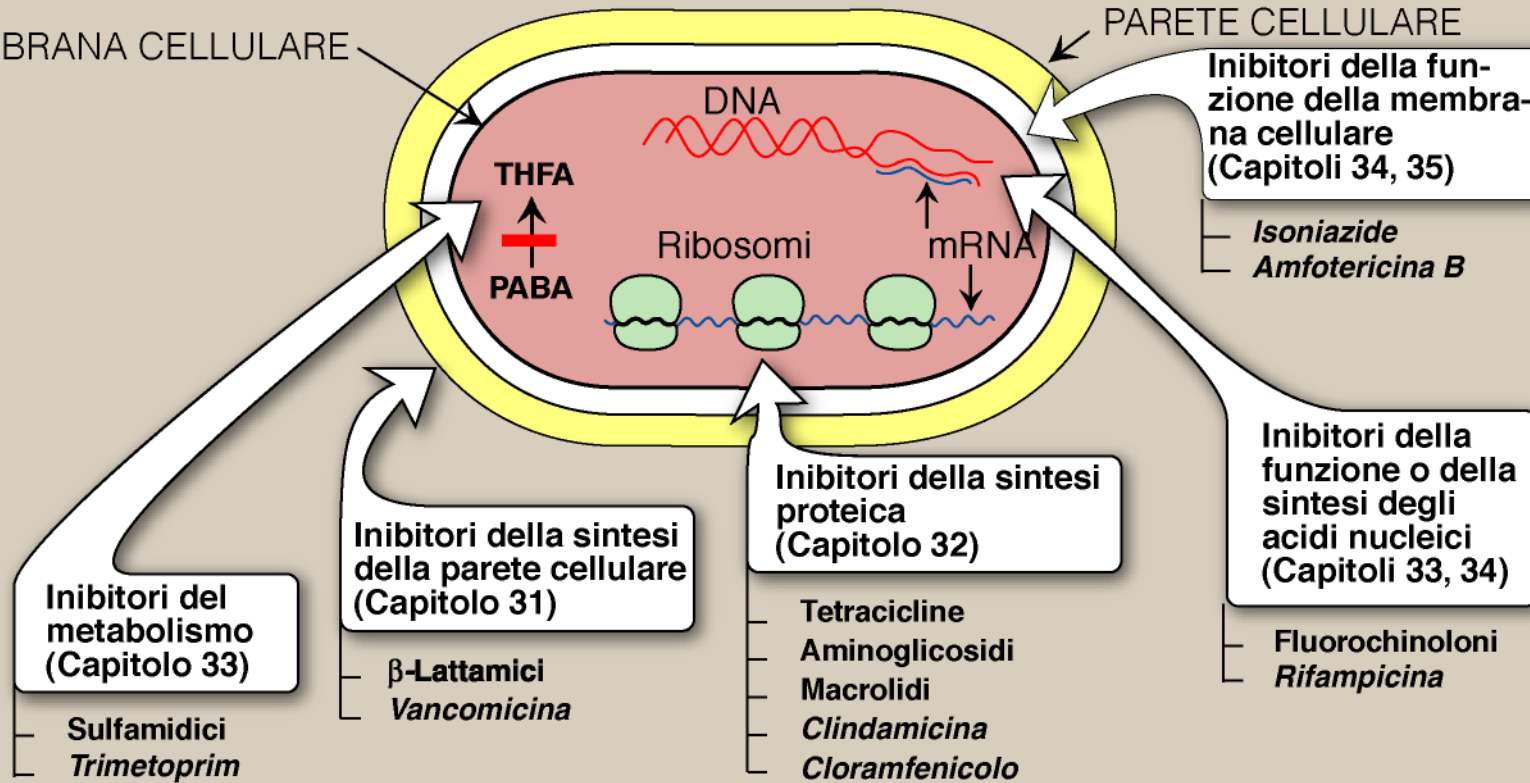
*Tetraciline*  
*Aminoglicosidi*  
*Macrolidi*  
*Clindamicina*  
*Cloramfenicolo*

**Inibitori della sintesi della parete cellulare (Capitolo 31)**

$\beta$ -Lattamici  
*Vancomicina*

**Inibitori del metabolismo (Capitolo 33)**

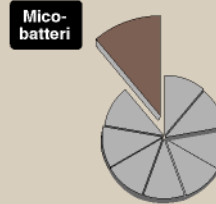
*Sulfamidici*  
*Trimetoprim*



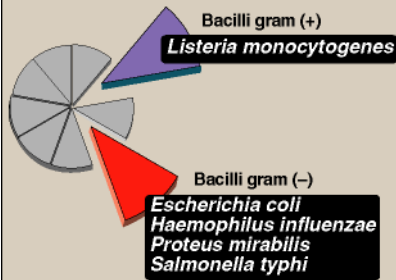
**A** Microorganismi importanti dal punto di vista medico



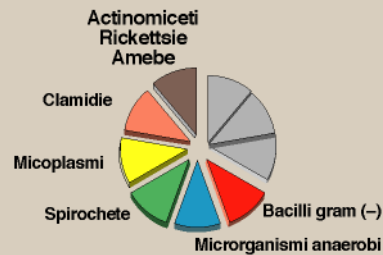
**B** Isoniazide: un antimicrobico a spettro ristretto



**C** Ampicillina: un antimicrobico a spettro esteso



**D** Tetraciclina: un antibiotico a largo spettro



**Farmaci che mostrano resistenza dovuta a bersagli alterati**

**Farmaci che mostrano resistenza dovuta a diminuzione dell'accumulo**

**Farmaci che mostrano resistenza dovuta a inattivazione enzimatica**

↓ Permeabilità

↑ Efflusso

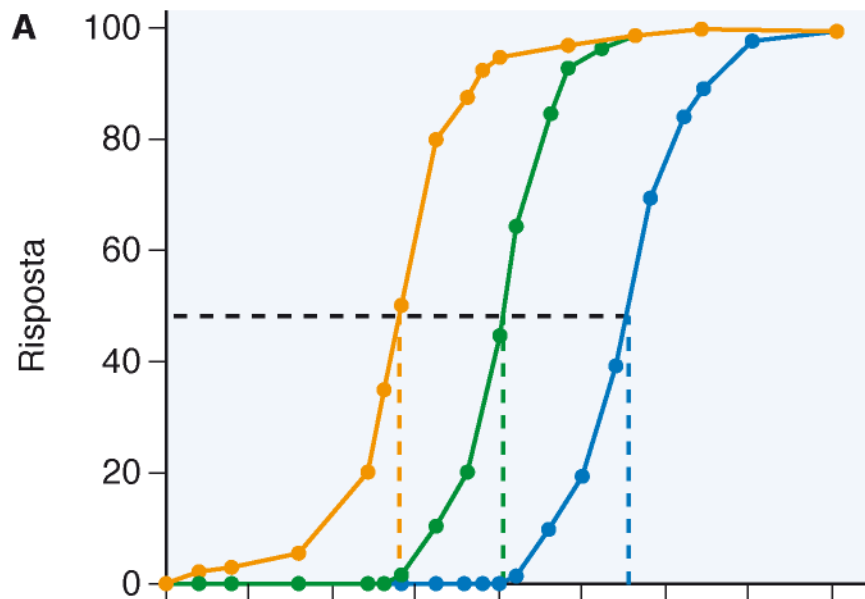
|                       |                     |                     |                       |
|-----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| Aminoglicosidi        |                     |                     | Aminoglicosidi        |
| <i>Cloramfenicolo</i> |                     |                     | <i>Cloramfenicolo</i> |
| <i>Clindamicina</i>   |                     |                     |                       |
| Fluorochinoloni       | Fluorochinoloni     | Fluorochinoloni     |                       |
| β-Lattamici           | β-Lattamici         |                     | β-Lattamici           |
| Macrolidi             |                     | Macrolidi           | Macrolidi             |
| <i>Rifampicina</i>    |                     |                     |                       |
| Sulfamidici           |                     |                     |                       |
| <i>Tetraciclina</i>   | <i>Tetraciclina</i> | <i>Tetraciclina</i> | <i>Tetraciclina</i>   |
| <i>Trimetoprim</i>    |                     |                     |                       |
| <i>Vancomicina</i>    |                     |                     |                       |

Un'alterazione dell'enzima bersaglio, la DNA girasi, ha dato luogo a resistenza ai fluorochinoloni.

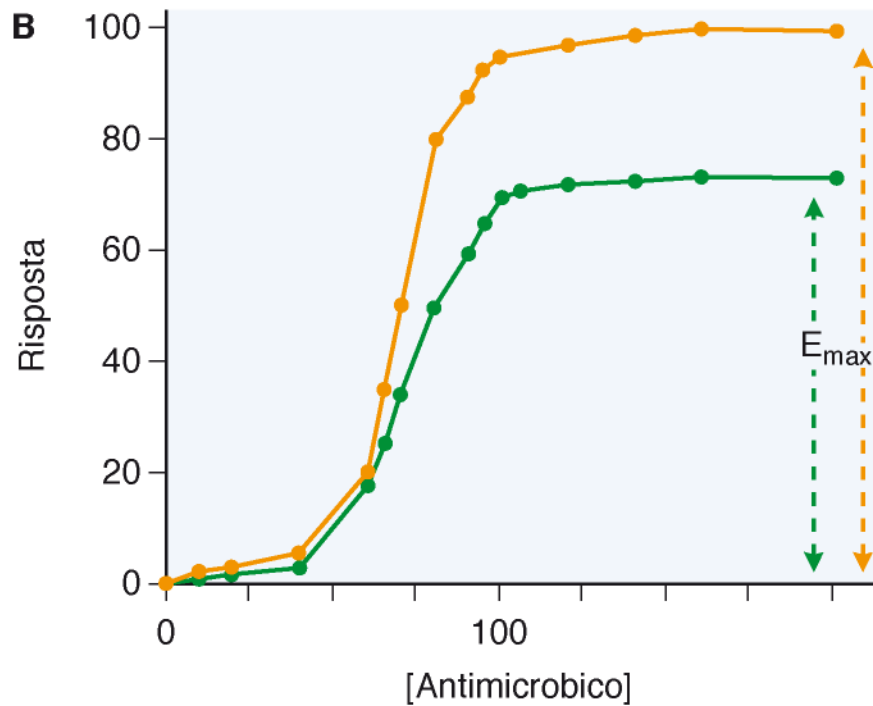
I β-lattamici penetrano nelle cellule gram-negative attraverso i canali costituiti dalle porine. *Enterobacter* è ampiamente resistente alle cefalosporine grazie alla produzione di β-lattamasi. Però, i microrganismi resistenti possono avere anche alterazioni delle porine attraverso le quali non passano le cefalosporine.

Le tetraciline erano efficaci nelle infezioni ginecologiche da *Bacteroides* spp, ma ora questi microrganismi sono resistenti per la presenza di una proteina mediata da un plasmide che stimola l'efflusso del farmaco.

Le β-lattamasi (penicillinasi) distruggono gli antibiotici con un nucleo β-lattamico. *Neisseria gonorrhoeae* è ora ampiamente resistente alla penicillina a causa dell'attività della penicillinasi.

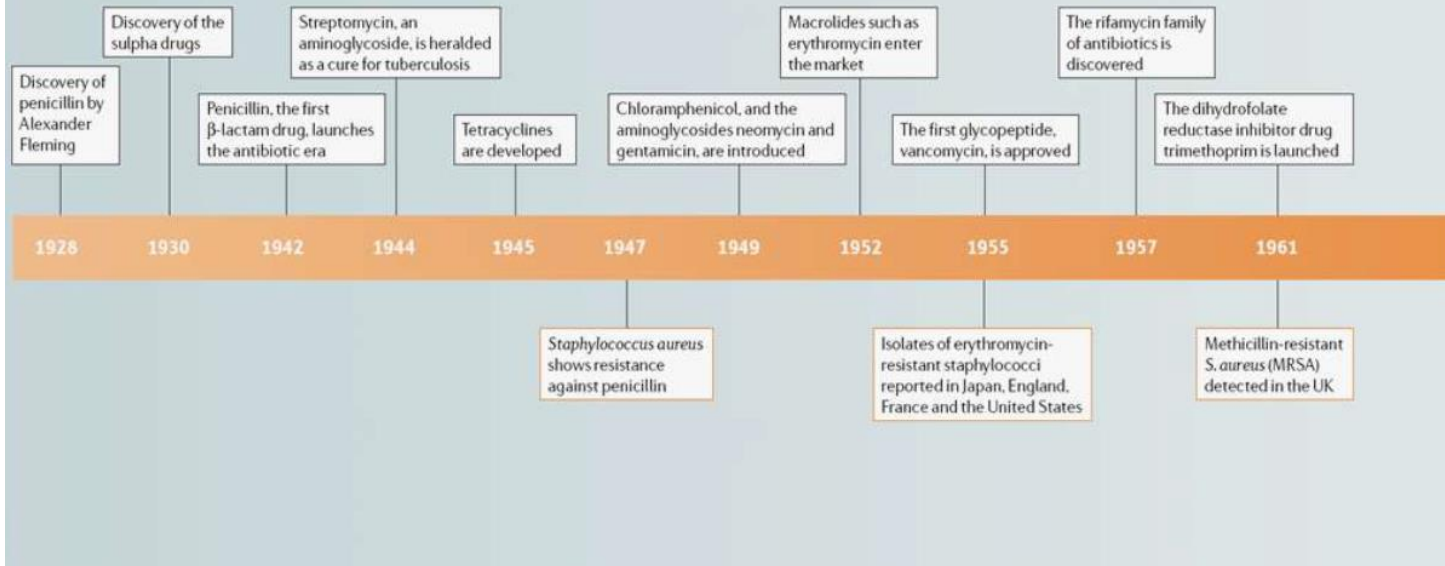


La dose ottimale di antibiotico e quella che permette di raggiungere IC80 – IC90 al sito della infezione

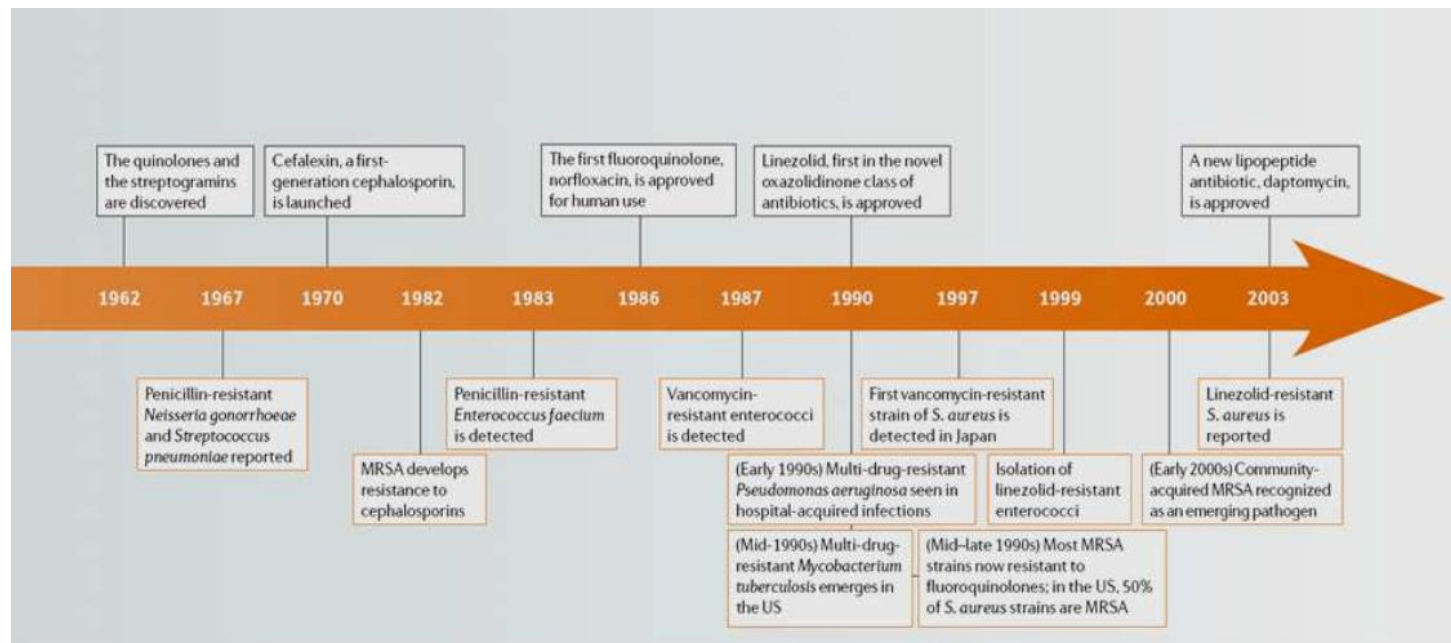


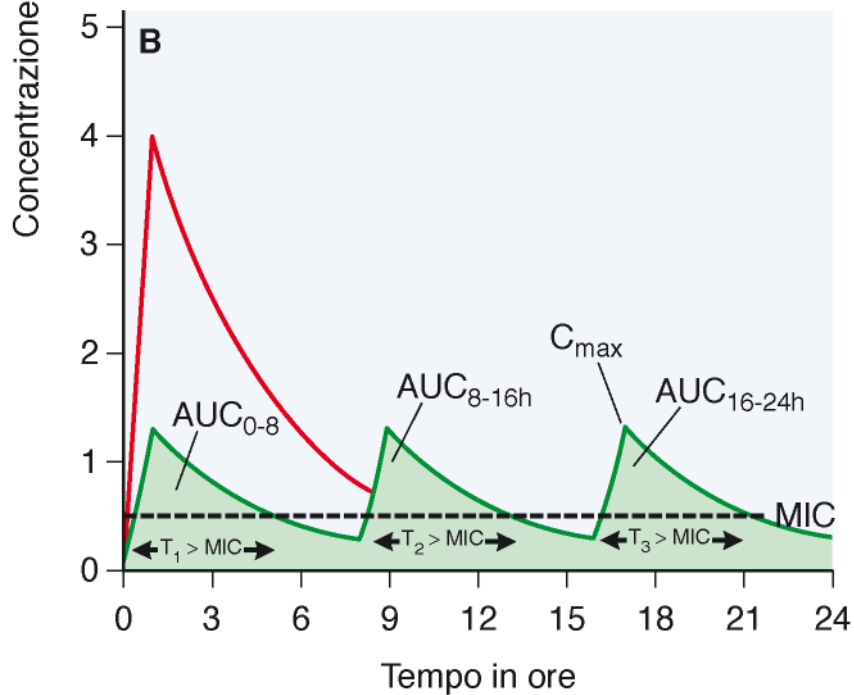
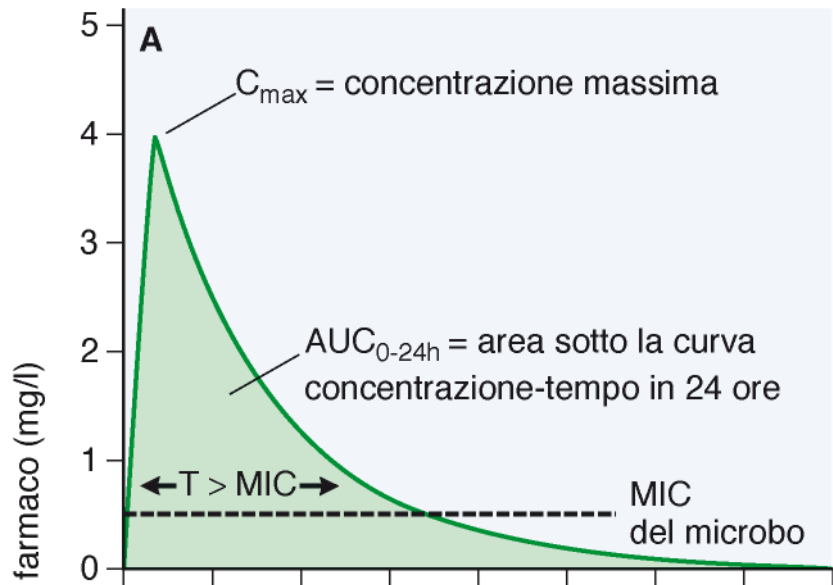


## Timeline | Race against time: the introduction of new antibiotic classes and the emergence of resistance



Black boxes (top) indicate milestones in antibiotic drug development and the orange boxes (bottom) indicate landmarks in the evolution of bacterial resistance.





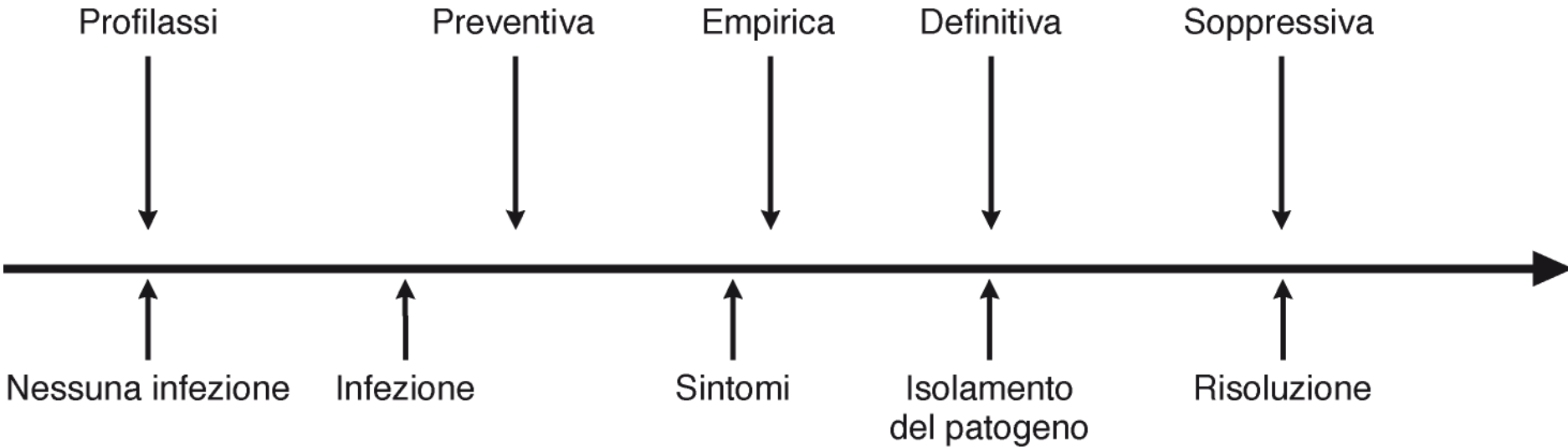
Posologie adeguate massimizzano l'effetto antimicrobico

$C_{max}$  vs AUC?

Dipende

Beta lattamici AUC

Aminoglicosidi  $C_{max}$   
[post antibiotic effect]



Terapia profilattica

Pz immunosoppressi (es AIDS, trapiantati)

AIDS si inizia con  $CD4 < 200/mm^3$

Prevenzione infezioni postchirurgiche

Procedure sporche (10%) o pulite (90%)

Sempre nei pz a rischio endocardite

Profilassi post esposizione

Meningite da meningococco

Gonorrea e sifilide

TBC

HIV

**1**

Prevenzione delle infezioni da streptococco nei pazienti con anamnesi di cardiopatia reumatica. I pazienti possono avere necessità di anni di trattamento.

**2**

Pretrattamento dei pazienti che devono subire una estrazione dentale e sono portatori di protesi, come le valvole cardiache artificiali, per prevenire l'infezione a livello della protesi.

**3**

Prevenzione della tubercolosi o della meningite negli individui a stretto contatto con pazienti infetti.

**4**

Trattamento prima di determinati interventi chirurgici (come interventi sull'intestino, sostituzione delle articolazioni e alcuni interventi ginecologici) per prevenire le infezioni.

**5**

Trattamento della madre con *zidovudina* per proteggere il feto nel caso di una donna gravida infetta da HIV.



## **Terapia empirica**

L'associazione automatica tra febbre e infezioni trattabili e la prescrizione di antibiotici senza ulteriori accertamenti e' irrazionale e potenzialmente pericolosa

## **Terapia definitiva**

Nella grandissima parte dei casi e' da preferirsi la monoterapia

Terapia combinata per

Prevenire resistenza (TBC, malaria, HIV o epatite C)

Potenziare efficacia (bactrim)

# Scoperta della Penicillina : cenni storici

- 1928 - Alexander Fleming

Nota che la muffa di pane (*Penicillium notatum*), che puo' crescere in piastre di Petri, inibisce la crescita di stafilococchi.

- 1939 - Florey, Chain e Collaboratori

Isolano, caratterizzano e sintetizzano e la Penicillina (G).

- 1940 –1945 Produzione industriale ed uso durante la II guerra mondiale

- 1945 – Dorothy Hodgkins

Risolve l'enigma della struttura della Penicillina G (Rx)

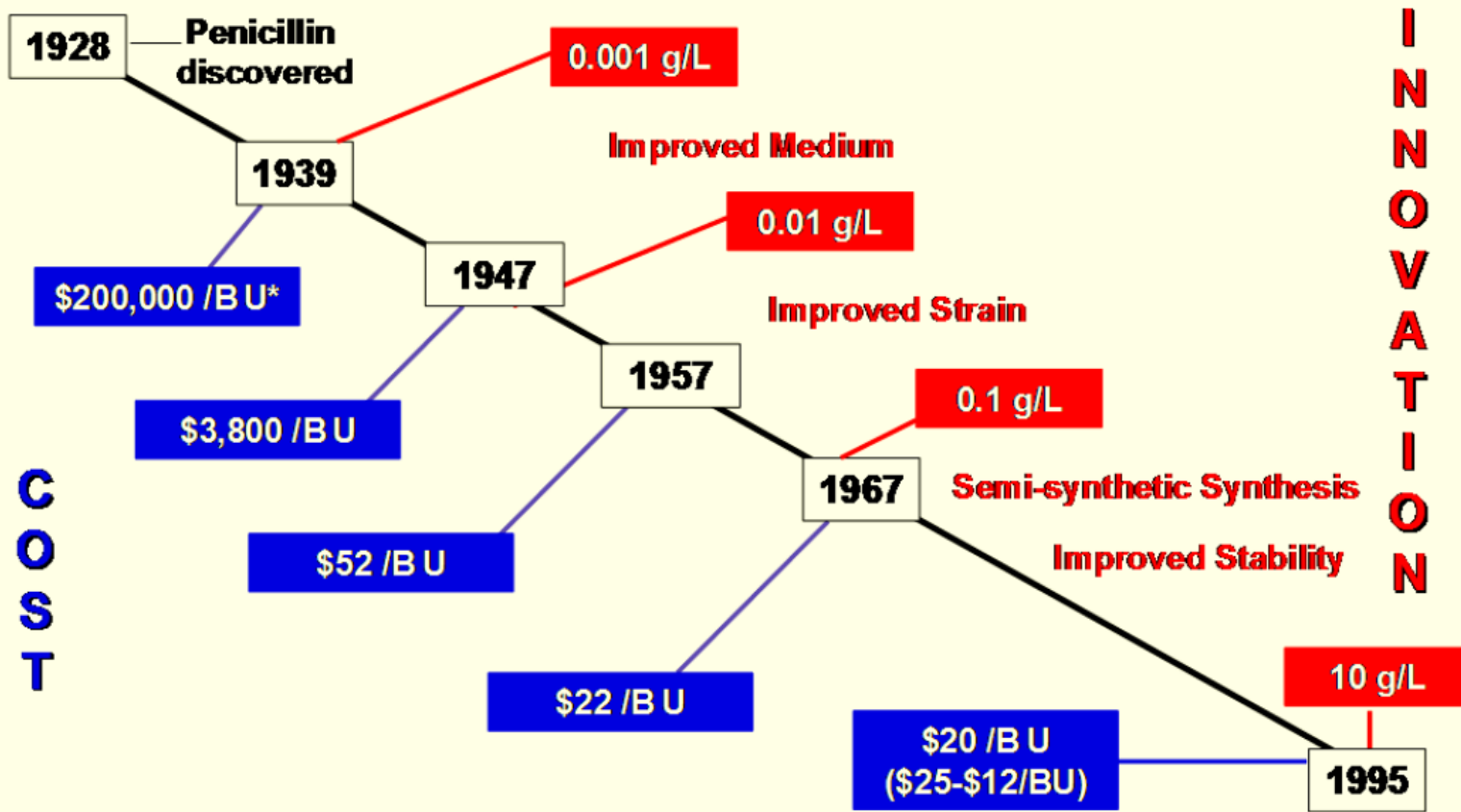
- 1958 – John C. Sheehan

Sintesi totale della Penicillina G

- La potenza (purezza) di una penicillina viene misurata in Unità Internazionali (UI). L' UI è la q. ( $\mu\text{g}$ ) di Penicillina che in condizioni sperimentali "standard" inibisce la crescita in vitro dello *Staph. Aureus*

1UI= 0.6  $\mu\text{g}$  di Pen. G sodica ; 600 mg di PenG sodica= 1.000.000 UI

# Innovation and Penicillin Production



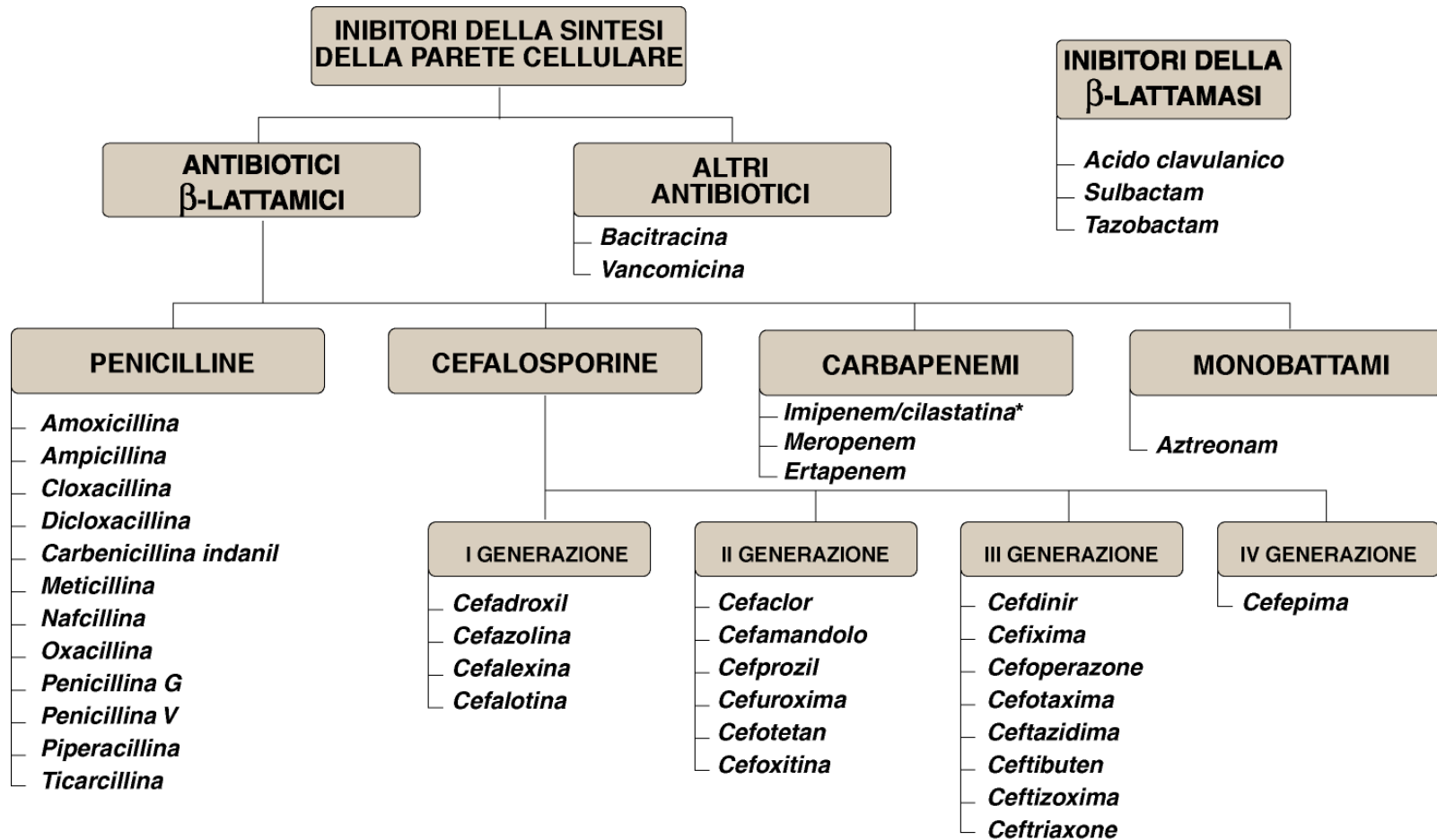
•Billion Units

From Penicillin: A Paradigm for Biotechnology Ed. R.I. Mateles, Candidia Corp., 1998

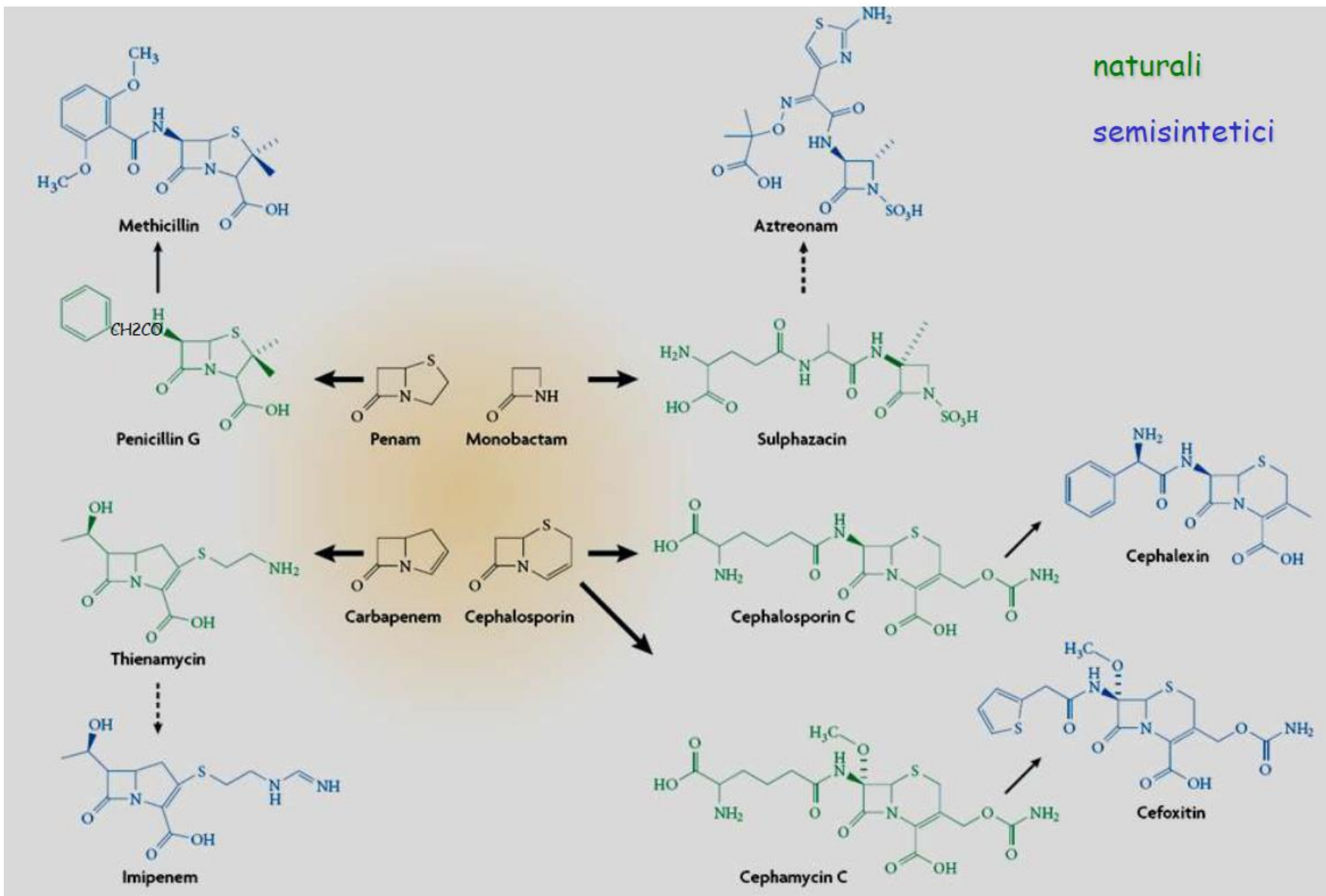
Wyeth  
BioPharma



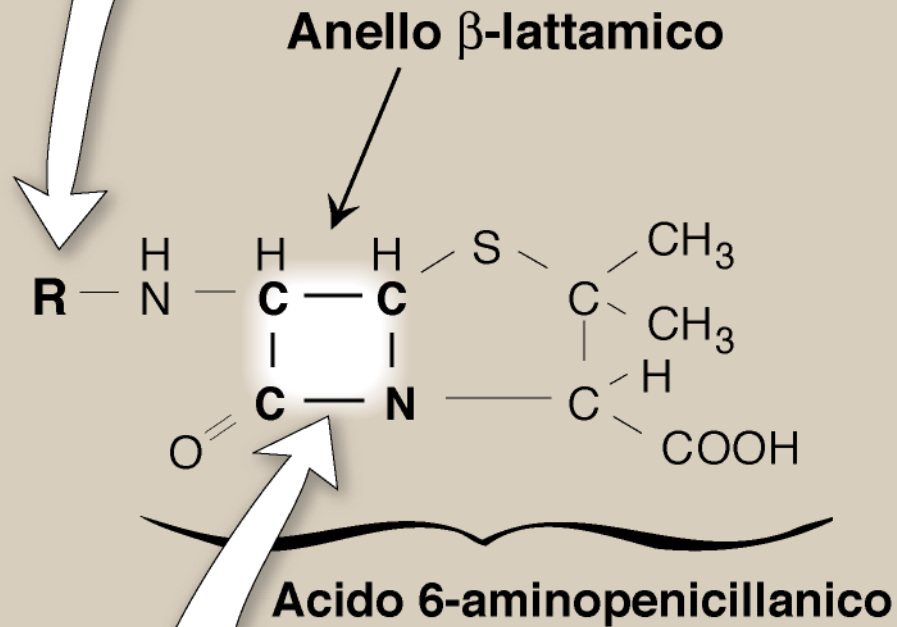
# Antibiotici beta lattamici



# Principali classi di AB betalattamici

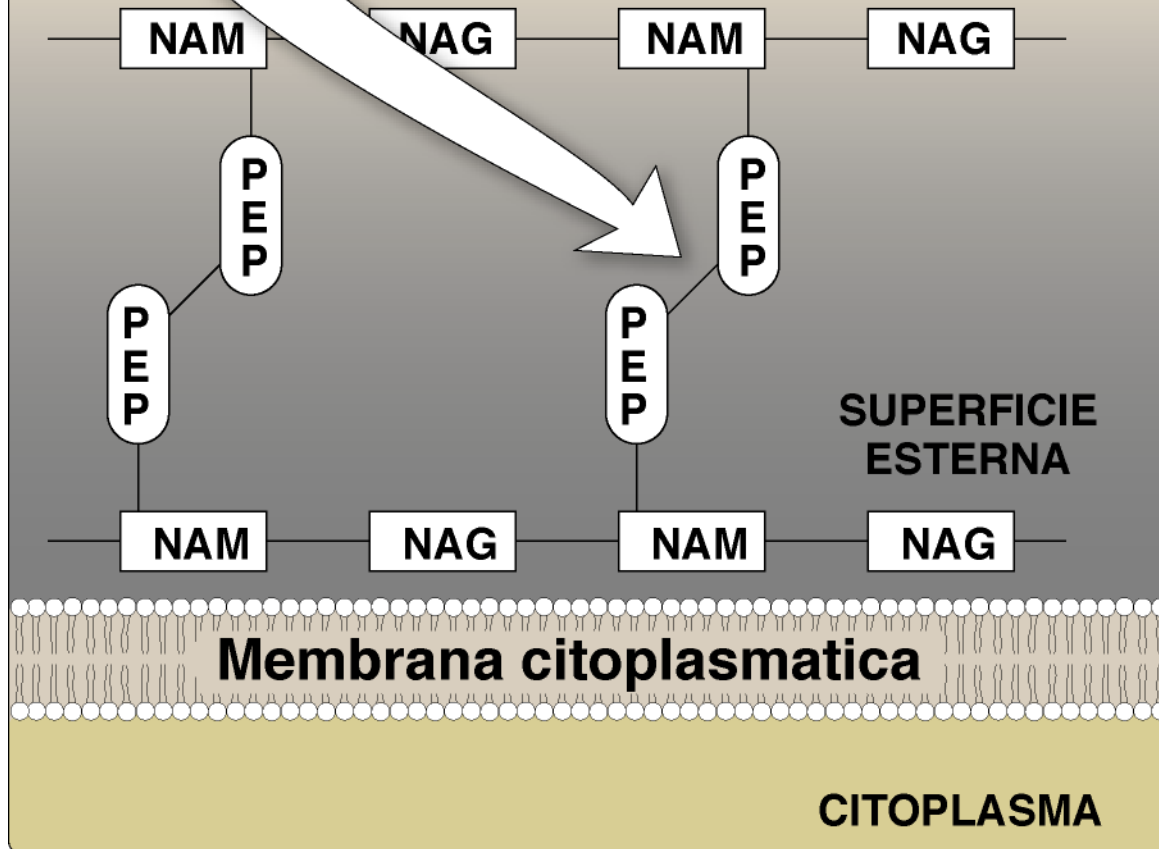


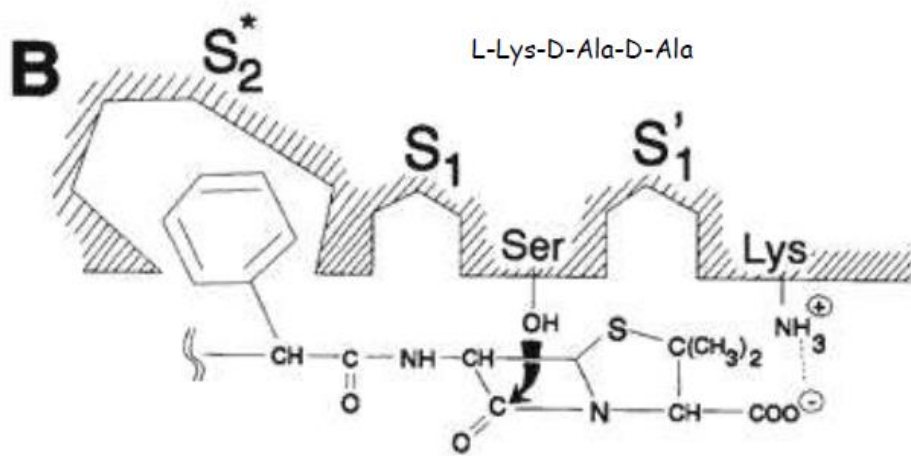
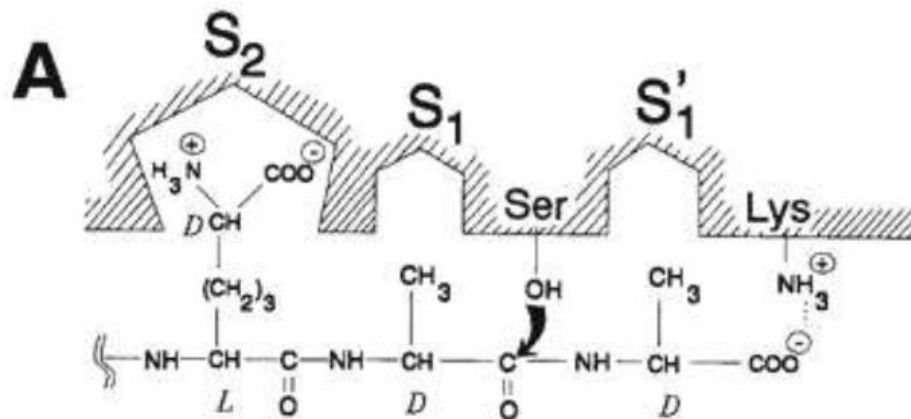
La natura del gruppo R determina la stabilità del farmaco all'idrolisi enzimatica o acida e influenza il suo spettro antibatterico.



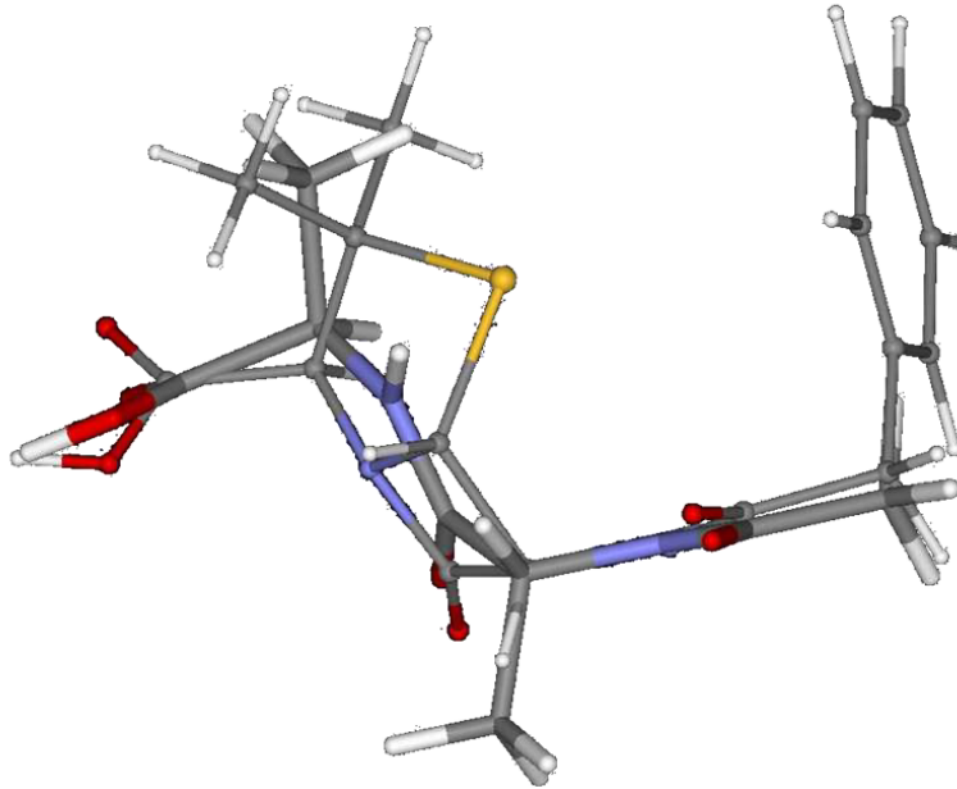
Sito di scissione da parte della penicillinasi batterica o dell'acido.

Come fase finale nella sintesi del peptidoglicano, la catena laterale PEP subisce dei legami crociati. Questo processo è bloccato dalla *penicillina*.

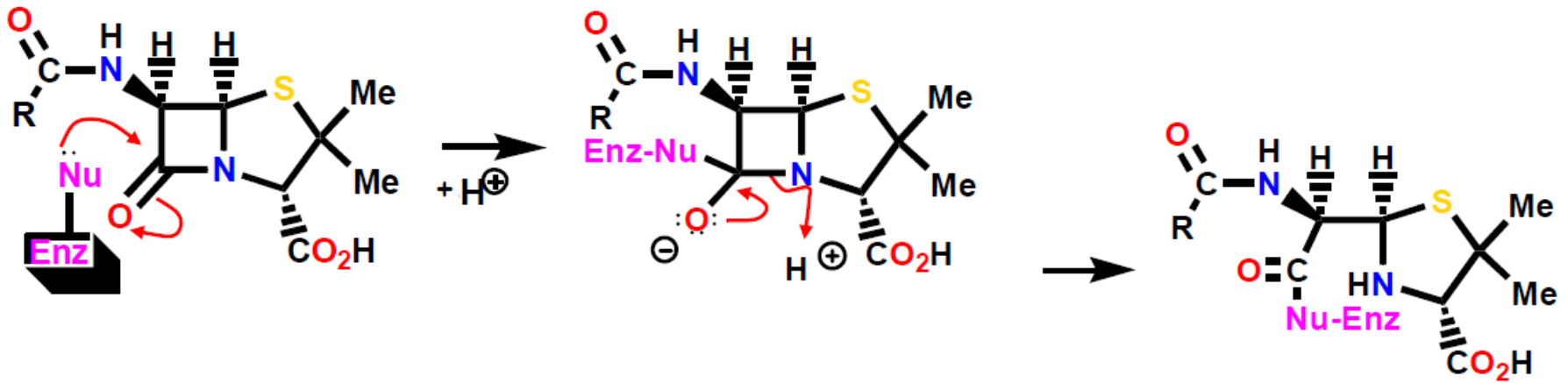




Analogia Strutturale della Penicillina G con la porzione D-Ala-D-Ala del Peptidoglicano: sovrapposizione molecolare

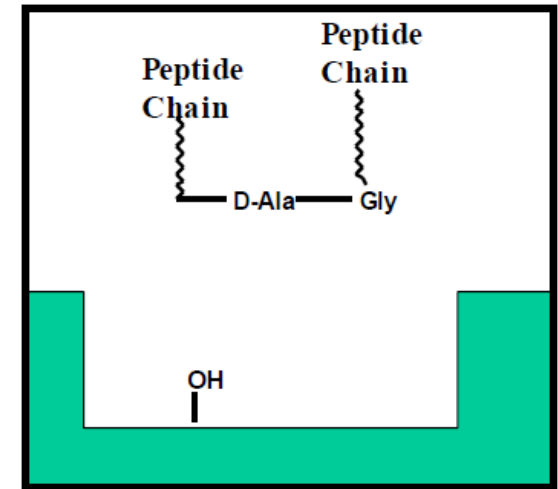
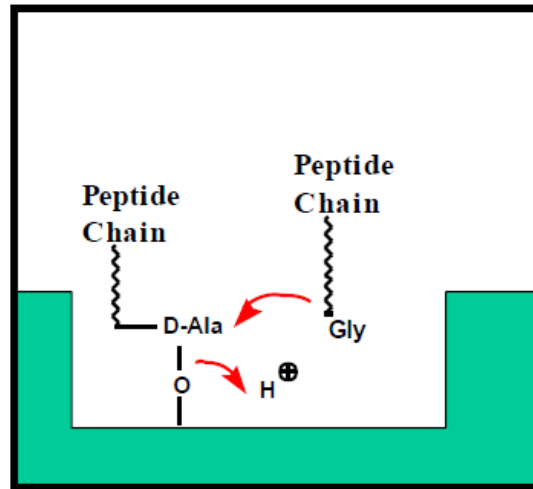
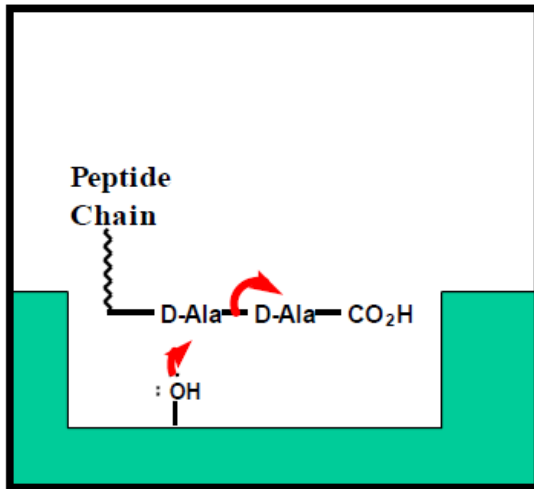


# Meccanismo d'azione

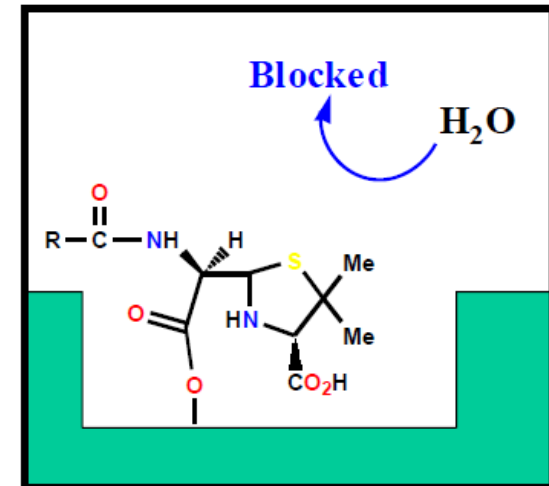
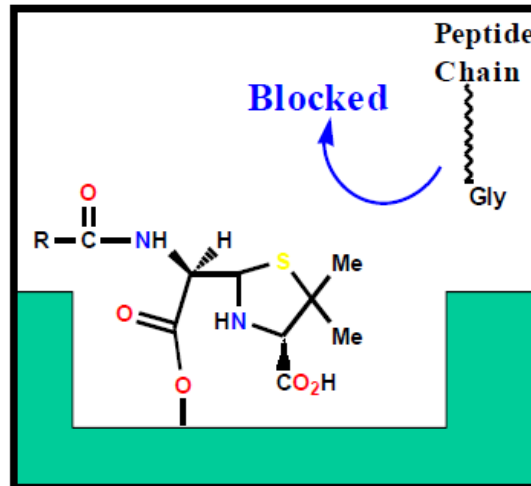
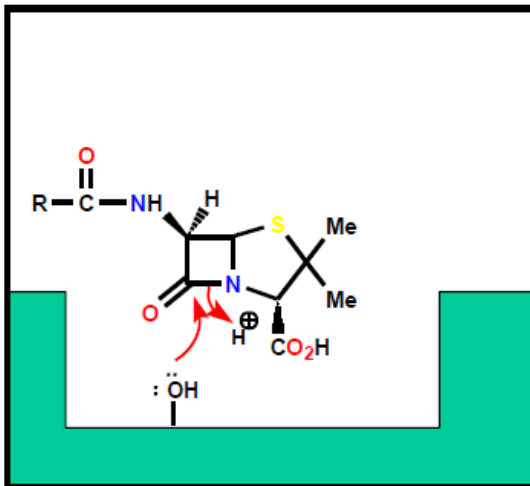


Legame covalente al sito catalitico dell'enzima;  
Inibizione (quasi) irreversibile  
(substrato suicida)

## Meccanismo Normale



## Meccanismo inibito da penicillina





## POLMONITE PNEUMOCOCCICA

- *Streptococcus pneumoniae* è la causa più importante di polmonite batterica in tutti i gruppi di età.
- L'infezione si presenta spesso in una struttura di ricovero in soggetti con malattie da altre cause.
- La resistenza alla *penicillina G* è fortemente aumentata nel mondo a causa di mutazioni in una o più proteine che legano la penicillina batterica.

Cocchi gram (+)

*Streptococcus pneumoniae*\*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus del gruppo Viridans*

\*sono osservati continuamente ceppi resistenti

Bacilli gram (+)

*Bacillus anthracis*  
*Corynebacterium diphtheriae*

Cocchi gram (-)

*Neisseria gonorrhoeae*  
*Neisseria meningitidis*

Spirochete

*Treponema pertenue* (Framboesia)  
*Treponema pallidum* (Sifilide)

Microrganismi anaerobi

*Clostridium perfringens*

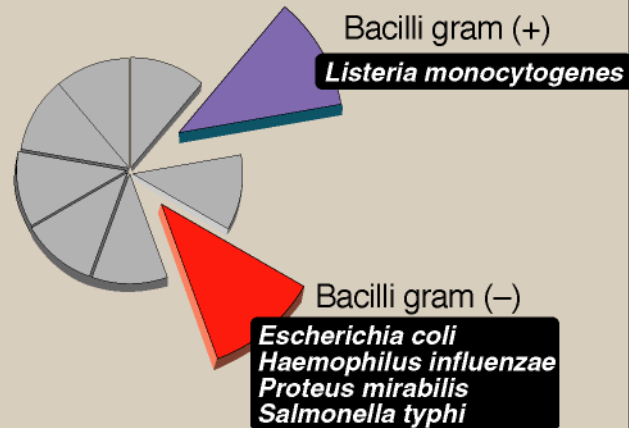
## SIFILIDE

- Una malattia venerea contagiosa che interessa progressivamente molti tessuti.
- Un trattamento singolo con *penicillina* risulta curativo per la sifilide primaria e secondaria. Non è stato segnalato nessun caso di resistenza all'antibiotico.

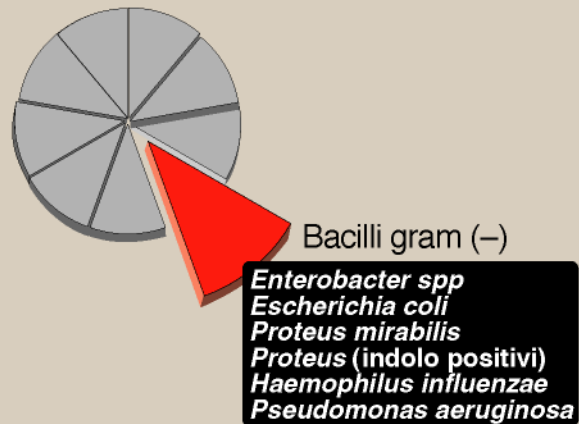
## GONORREA

- L'*argento nitrato* in collirio previene l'oftalmite gonococcica nei neonati.
- I ceppi produttori di penicillinasi sono trattati con *ceftriaxone* e *spectinomina* di supporto.

## A. Spettro antimicrobico dell'ampicillina



## B. Spettro antimicrobico di carbenicillina, ticarcillina e piperacillina



**Stabili all'acido, sommini-  
strabili per via orale**

Penicilline naturali

- *Penicillina G*
- *Penicillina V*

Antistafilococche

→ **Cloxacillina**

→ **Dicloxacillina**

**Meticillina**

→ **Nafcillina**

→ **Oxacillina**

A spettro esteso

→ **Ampicillina**

→ **Amoxicillina**

→ **Amoxicillina + acido clavulanico**

**Ampicillina + sulbactam\***

\*disponibile solo come formulazione parenterale

Antipseudomonas

→ **Carbenicillina indanil**

**Mezlocillina**

**Piperacillina**

**Ticarcillina**

**Ticarcillina + acido clavulanico**

**Piperacillina + tazobactam**

**Stabili alla penicillinasi**

Meccanismi di resistenza ai beta lattamici

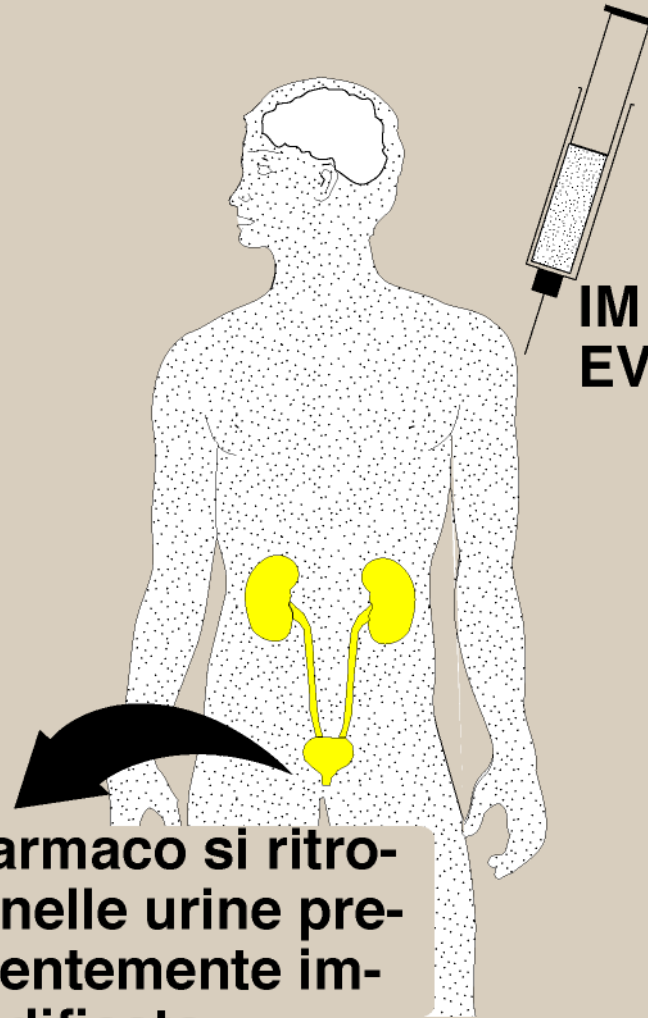
PBP a bassa affinita' per beta lattamici

Riduzione permeabilita'

Aumento efflusso mediato da pompe

Produzione beta lattamasi

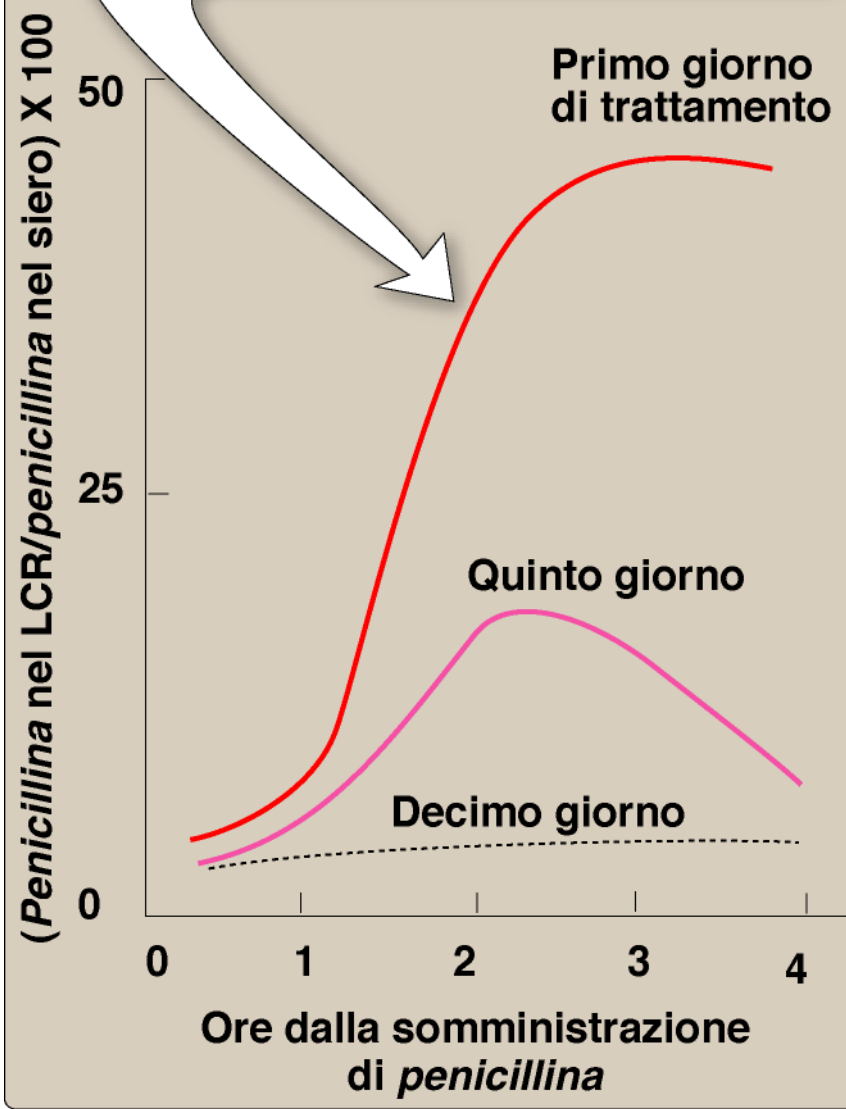
**Non penetra nel SNC se  
non a meningi infiammate**



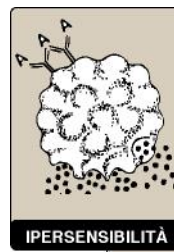
**Il farmaco si ritrova  
nelle urine pre-  
valentemente im-  
modificato**

***Penicillina G***

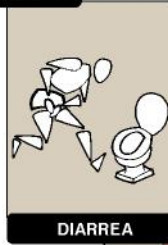
Le meningi infiammate sono più permeabili alla *penicillina* e permettono una rapida penetrazione del farmaco nel LCR.



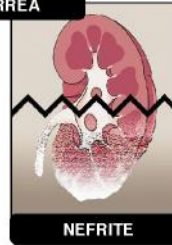
1-4% dei trattamenti  
Nei casi più gravi angioedema e shock  
anafilattico



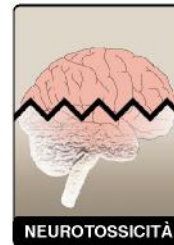
**IPERSENSIBILITÀ**



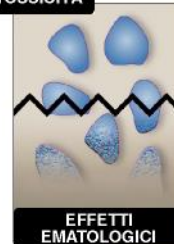
**DIARREA**



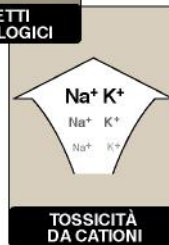
**NEFRITE**



**NEUROTOSSICITÀ**

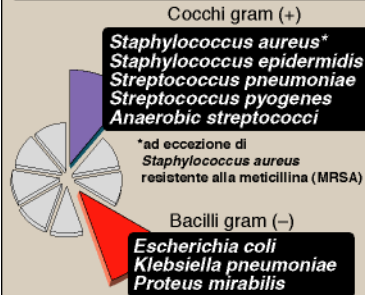


**EFFETTI  
EMATOLOGICI**

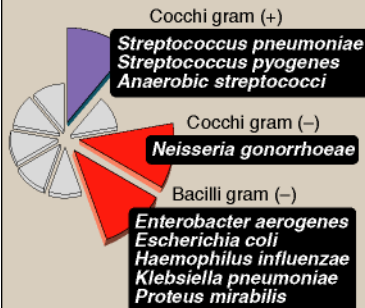


**TOSSICITÀ  
DA CATIONI**

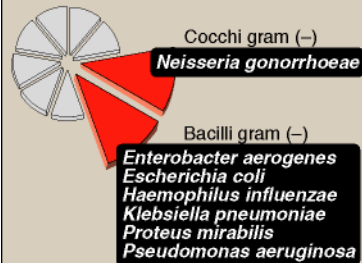
## Cefalosporine di prima generazione



## Cefalosporine di seconda generazione

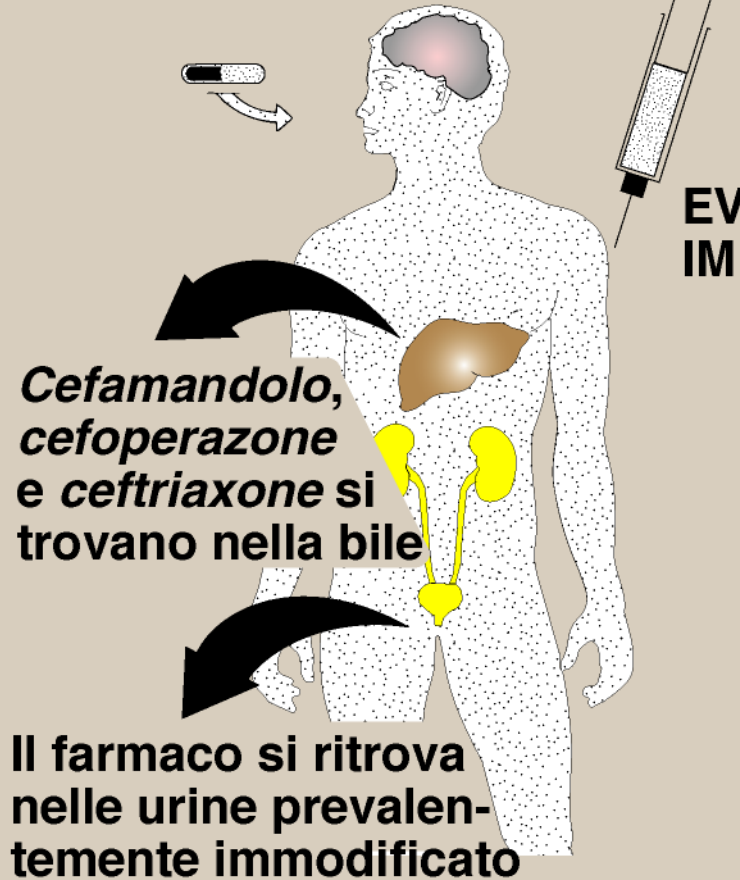


## Cefalosporine di terza generazione





La maggior parte delle cefalosporine non penetrano nel LCR; i farmaci di terza generazione raggiungono livelli terapeutici nel LCR



***Cefalosporine***

## Svantaggi terapeutici delle principali cefalosporine

## Vantaggi terapeutici delle principali cefalosporine

### Prima generazione

**Cefazolina**

**Cefadroxil**

**Cefalexina**

Cefalotina

Questa cefalosporina parenterale di prima generazione ha durata d'azione più lunga e spettro d'azione simile rispetto agli altri farmaci di prima generazione. Penetra bene nell'osso.

Capostipite delle cefalosporine orali di prima generazione. La somministrazione orale due volte al giorno è efficace contro la faringite.

### Seconda generazione

Questo farmaco può causare malattia da siero.

**Cefaclor**

Cefamandolo

Cefotetan

**Cefoxitina**

**Cefuroxima**

**Cefuroxima axetil**

Buona attività contro gli anaerobi, specialmente *Bacteroides fragilis*. Utile nei pazienti con sepsi intraddominale e contro la sepsi ginecologica, compresa la malattia infiammatoria pelvica.

Questa cefalosporina parenterale di seconda generazione ha tempo di dimezzamento più lungo degli altri farmaci simili. Attraversa la barriera ematoencefalica e può essere usata per la bronchite o la polmonite non nosocomiali negli anziani e nei pazienti immunodepressi.

Somministrazione orale due volte al giorno. Si assorbe bene ed è attiva contro i microrganismi produttori di  $\beta$ -lattamasi.

Queste cefalosporine contengono la catena laterale metiltetrazolica e possono causare ipoprotrubinemia e sanguinamenti, nonché un effetto disulfiram-simile, cioè un'intolleranza all'etanolo ingerito.

### Terza generazione

**Cefdinir**

**Cefixima**

Cefoperazone

**Cefotaxima**

**Ceftazidima**

**Ceftibuten**

Ceftizoxima

**Ceftriaxone**

Somministrazione orale una volta al giorno.

Buona penetrazione nel LCR.

Attiva contro *Pseudomonas aeruginosa*.

Questo farmaco ha il tempo di dimezzamento più lungo di tutte le cefalosporine (6-8 ore) e ciò consente la somministrazione una volta al giorno. Si possono ottenere livelli elevati del farmaco nel sangue e nel LCR. Efficace contro le infezioni genitali, anali e faringee causate da *Neisseria gonorrhoeae* penicillina-resistente. Il farmaco è escreto nella bile e può essere usato nei pazienti con insufficienza renale. Penetra bene nell'osso.

### Quarta generazione

Cefepima

Le cefalosporine sono stati antibiotici ampiamente utilizzati. Sfortunatamente molte specie batteriche ha sviluppato resistenza.

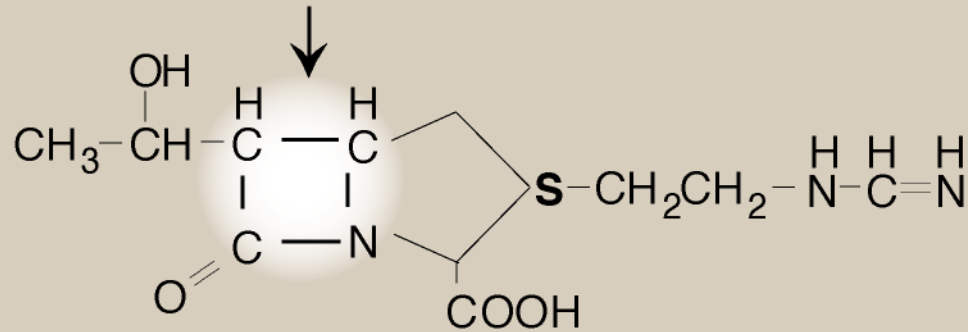
Le cefalosporine di quarta generazione sono molto utilizzate nelle infezioni ospedaliere

## ADVERSE EFFECTS

- Diarrhea,nausea,vomitting
- Pain and inflammation at injection site
- Pseudomembranous colitis
- Allergic reactions
- Disulfiram-like effect(cefamandole,cefoperazone)because these block oxidation of alcohol.
- Bleeding(cefamandole,cefoperazone,ceftriaxone)be cause these contain MTT side chain(anti vit-k effect)
- **Seroconversion of direct coombs test from negative to positive.**

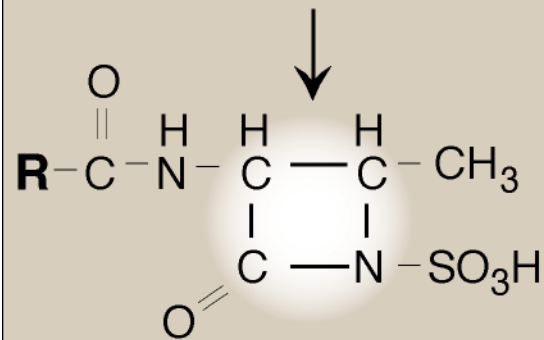


### Anello $\beta$ -lattamico



***Imipenem***  
**(un carbapenemico)**

### Anello $\beta$ -lattamico



***Aztreonam***  
**(un monobattamico)**

Cocchi gram (+)

***Staphylococcus aureus\****  
***Staphylococcus epidermidis***  
***Enterococcus faecalis***

\*tranne gli stafilococchi resistenti alla  
meticillina (MRSA)

***Streptococcus* Gruppi A, B, C**  
***Streptococcus pneumoniae***

Altri

***Actinomyces***  
***Nocardia species***

Bacilli gram (+)

***Listeria monocytogenes***

Cocchi gram (-)

***Neisseria gonorrhoeae\*\****  
***Neisseria meningitidis***

\*\*compresi i ceppi produttori di penicillinasi

Bacilli gram (-)

***Acinetobacter spp***  
***Citrobacter spp***  
***Enterobacter spp***  
***Escherichia coli***  
***Gardnerella vaginalis***  
***Haemophilus influenzae***  
***Klebsiella spp***  
***Proteus spp***  
***Providencia spp***  
***Pseudomonas aeruginosa***  
***Salmonella spp***  
***Serratia spp***

Microrganismi  
anaerobi

***Clostridium spp***  
***Peptococcus spp***  
***Peptostreptococcus spp***  
***Propionibacterium spp***  
***Bacteroides spp***  
***Fusobacterium spp***

## IMIPEM

Resistente alla maggior parte delle  
beta lattamasi.

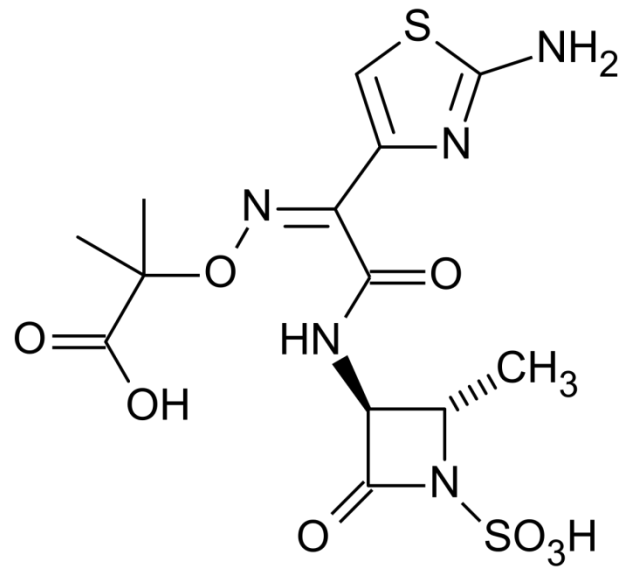
Non e' assorbito per os.  
E' metabolizzato da una dipeptidasi  
inibita da cilastatina per cui viene  
somministrata la associazione  
imipem/cilastatina.

500 mg x 2

Usi terapeutici: infezioni vie urinarie,  
tessuti molli, vie respiratorie,  
gastrointestinali e ginecologiche, ossa  
e articolazioni.

Trattamento empirico infezioni gravi  
in pz ospedalizzati

AE – nausea e vomito 5-20%. Crisi  
epilettiche 1% (pz con lesioni SNC o  
insuff renale).

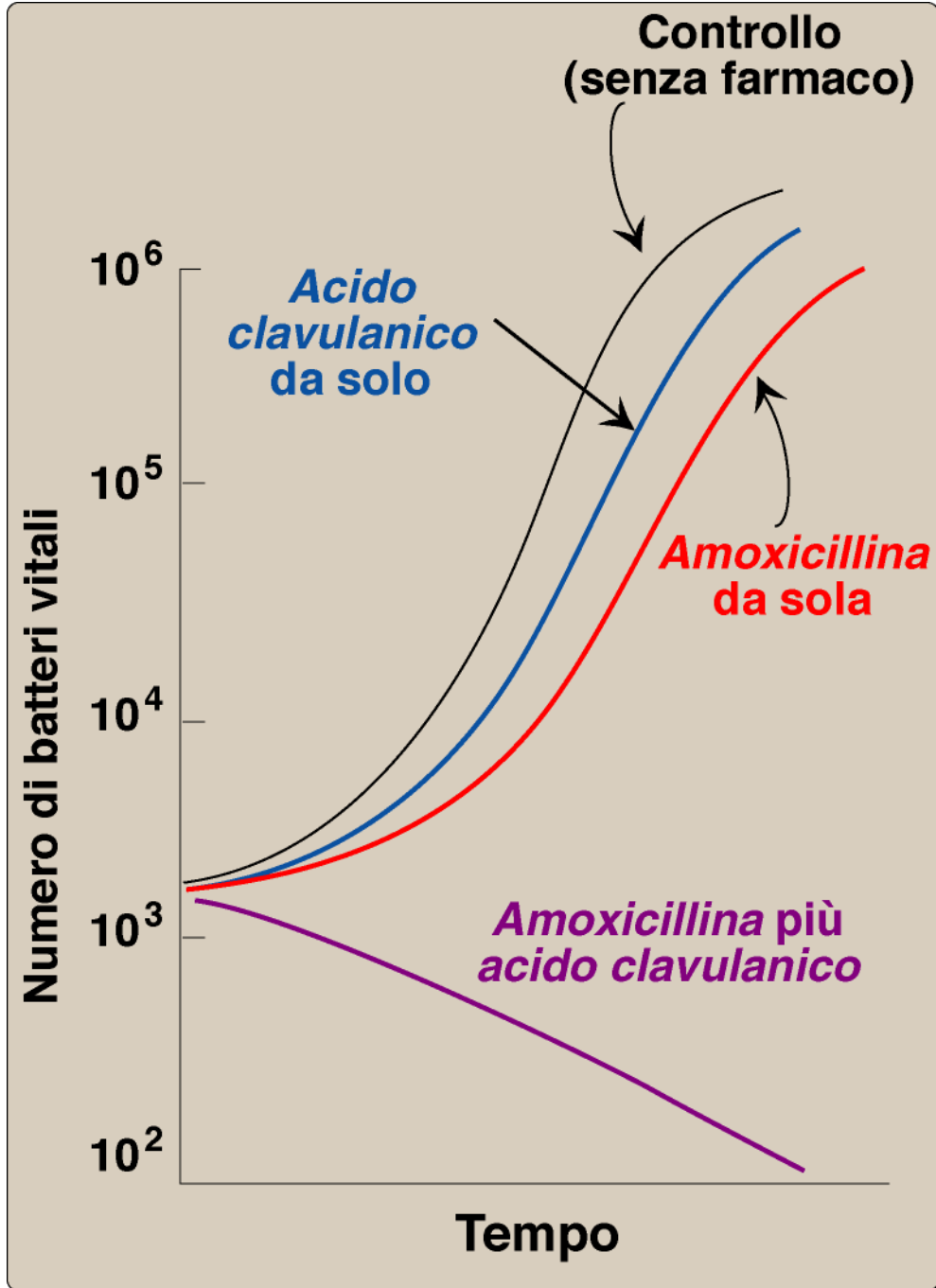


Aztreonam ha un profilo di attività più simile agli aminoglicosidici che non agli antibiotici betalattamici; è infatti molto attivo sui batteri G- mentre non è efficace sui G+ e sugli anaerobi. È molto attivo su *Pseudomonas aeruginosa*.

Generalmente ben tollerato

1 g x 3 fino a 2 g x 3 nelle infezioni gravi

Scarsa reattività crociata con i beta lattamici – può essere quindi somministrato in pz con anamnesi positiva per reazioni allergiche.

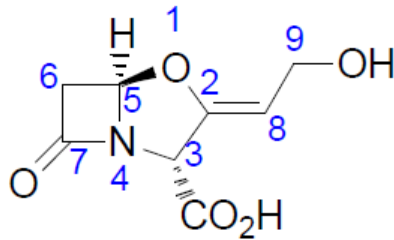


- Hanno una attività antibatterica trascurabile
- Dati in combinazione con antibiotici  $\beta$ -lattamici (un esempio di *sinergismo di farmaci*)

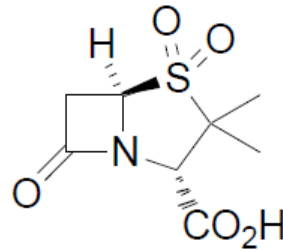
• *Augmentin*<sup>®</sup> = amoxicillina + ac. clavulanico

• *Unasyn*<sup>®</sup> = ampicillina + sulbactam

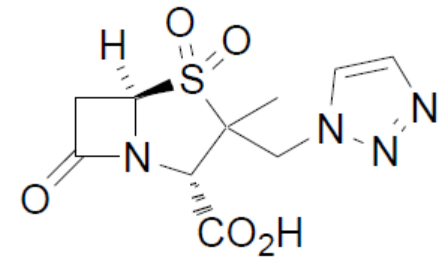
• *Zosyn*<sup>®</sup> = piperacillina + tazobactam



*clavulanic acid*



*sulbactam*



*Tazobactam*



## Inibizione $\beta$ -lattamasi ( $IC_{50}$ $\mu\text{g/mL}$ )

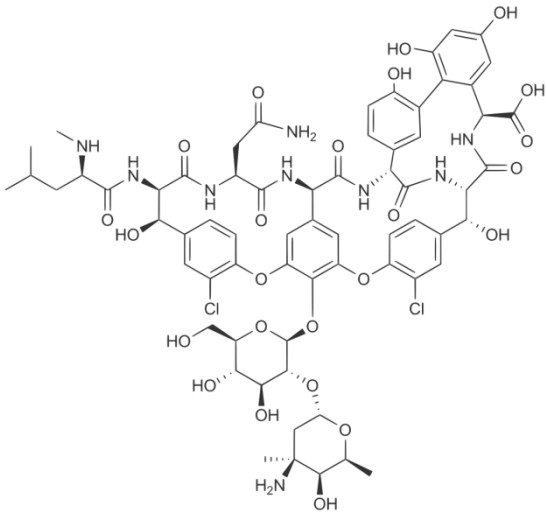
| Patogeno                    | Classe enzima | Acido clavulanico | Sulbactam | Tazobactam | BRL 2715 |
|-----------------------------|---------------|-------------------|-----------|------------|----------|
| <i>S. aureus</i>            | A             | 0.063             | 1.4       | 0.27       | 0.016    |
| <i>E. coli</i> (TEM1)       | A             | 0.055             | 1.7       | 0.028      | 0.002    |
| <i>E. coli</i> (SHV-1)      | A             | 0.035             | 13.0      | 0.14       | 0.001    |
| <i>Enter. cloacae</i> (P99) | C             | >50               | 5.0       | 0.93       | 0.002    |
| <i>E. coli</i> (OXA-1)      | D             | 0.71              | 2.2       | 1.1        | 0.001    |

## Amoxicillina + Inibitore ( $\mu\text{g/mL}$ )

| Patogeno                     | Classe enzima | Senza inibitore | Acido clavulanico | Sulbactam | Tazobactam | BRL 2715 |
|------------------------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------|------------|----------|
| <i>P. mirabilis</i>          | A             | >512            | 16                | 64        | 16         | 2        |
| <i>E. coli</i> (TEM1)        | A             | >512            | 8                 | 128       | 8          | 2        |
| <i>K. pneumoniae</i> (SHV-1) | A             | 256             | 4                 | 64        | 16         | 2        |
| <i>Enter. cloacae</i>        | C             | 512             | >510              | 256       | 256        | 2        |
| <i>E. coli</i> (OXA-1)       | D             | >512            | >512              | >512      | >512       | 2        |

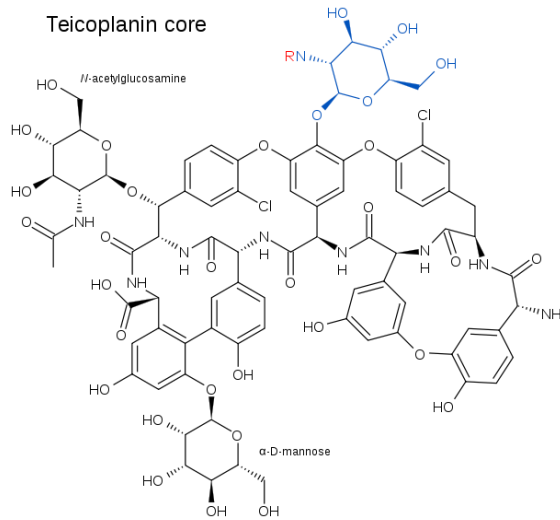
# Glicopeptidi

vancomina

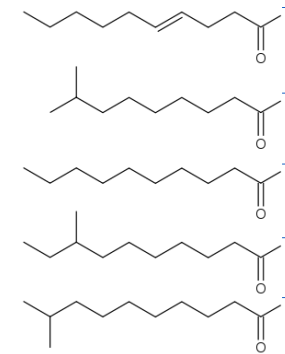


Teicoplanina (miscela di 6 composti)

Teicoplanin core



R side chain



Teicoplanin A<sub>2</sub>-1

Teicoplanin A<sub>2</sub>-2

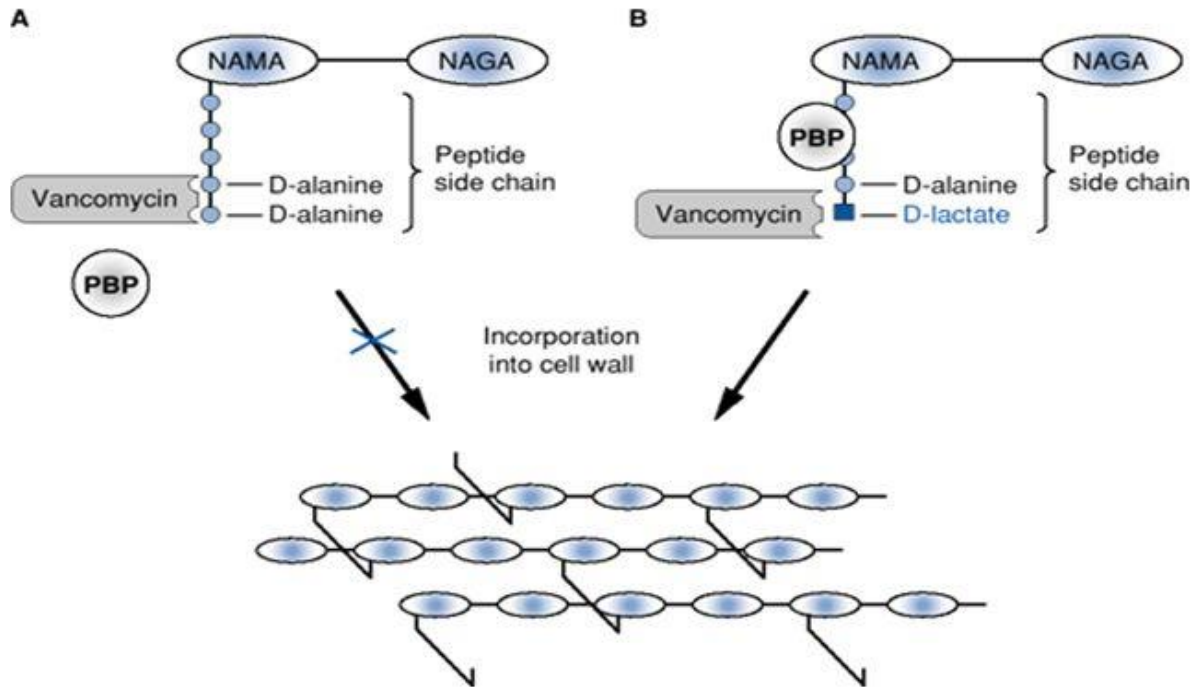
Teicoplanin A<sub>2</sub>-3

Teicoplanin A<sub>2</sub>-4

Teicoplanin A<sub>2</sub>-5

I glicopeptidi sono principalmente attivi contro batteri G+

# Mechanism of Action of Vancomycin



Vancomycin binds to the D-alanyl-D-alanine dipeptide on the peptide side chain of newly synthesized peptidoglycan subunits, preventing them from being incorporated into the cell wall by penicillin-binding proteins (PBPs). In many vancomycin-resistant strains of enterococci, the D-alanyl-D-alanine dipeptide is replaced with D-alanyl-D-lactate, which is not recognized by vancomycin. Thus, the peptidoglycan subunit is appropriately incorporated into the cell wall.

Non assorbita per via orale  
Infusione endovenosa in 1-2 ore  
1-2g ogni 12 h

Usi terapeutici

Infezioni della pelle e tessuti molli  
Infezioni tratto respiratorio  
Meningiti  
Endocarditi e infezioni vascolari da catetere (antibiotic lock) anche in associazione a aminoglicosidi in pz portatori di protesi valvolari

Per os nel trattamento della colite pseudomembranosa.

AE reazioni di ipersensibilità.  
Ototossicità a dosi elevate  
Rara nefrotossicità

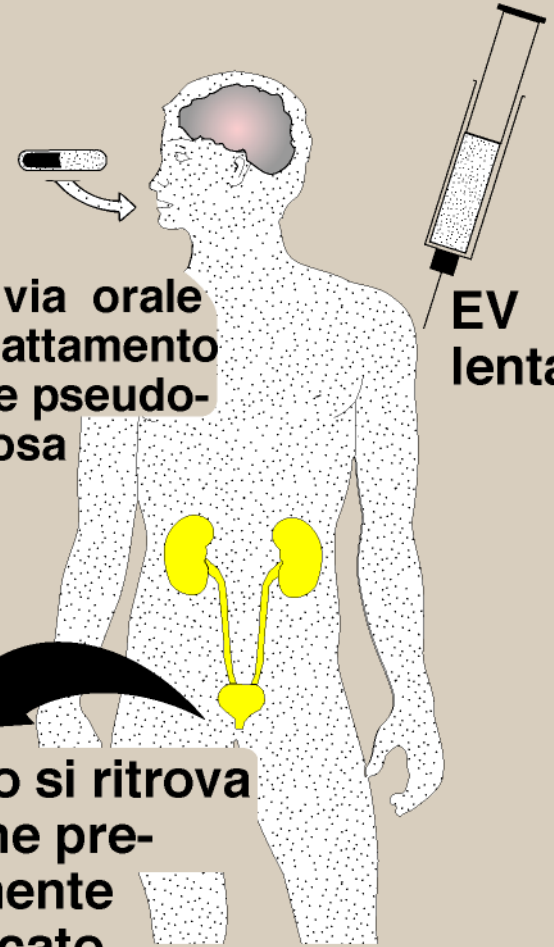
**Non penetra nelle meningi non infiammate, ma entra nel LCR se le meningi sono infiammate**

**Usata per via orale solo nel trattamento della colite pseudomembranosa**

**EV  
lenta**

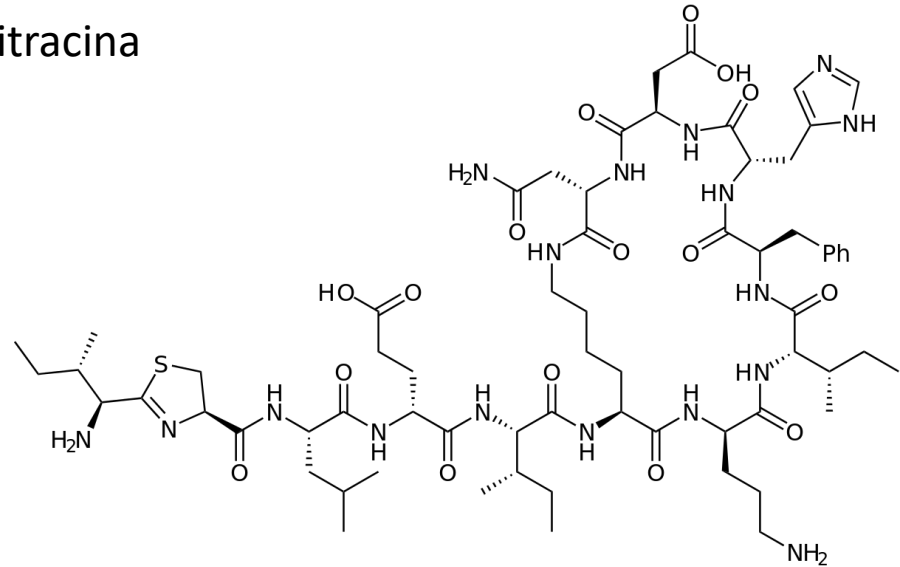
**Il farmaco si ritrova nelle urine prevalentemente immodificato**

**Vancomicina**



## bacitracina

Antibiotico peptidico  
Componenti multipli  
Il principale costituente e'  
La bacitracina A



Cocchi e bacilli G+

Non più utilizzata per via parenterale a causa della elevata nefrotossicità  
Viene utilizzata per uso topico in dermatologia e oftalmologia  
Può essere utilizzata per via orale per trattare colite pseudomembranosa

# Bacitracin: Mechanism of Action

- Thiazoline ring and peptide side chains
- **Forms a complex with C<sub>55</sub>-isoprenyl pyrophosphate (Bactoprenol)\***

\***Lipid carrier** involved in transfer of murein monomers (peptidoglycan precursors) to the growing cell wall

- **Interferes with the dephosphorylation and recycling of C<sub>55</sub>-PP**
- **Stunts formation of bacterial cell wall**

