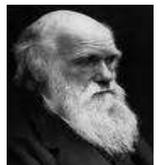


# PREMESSA



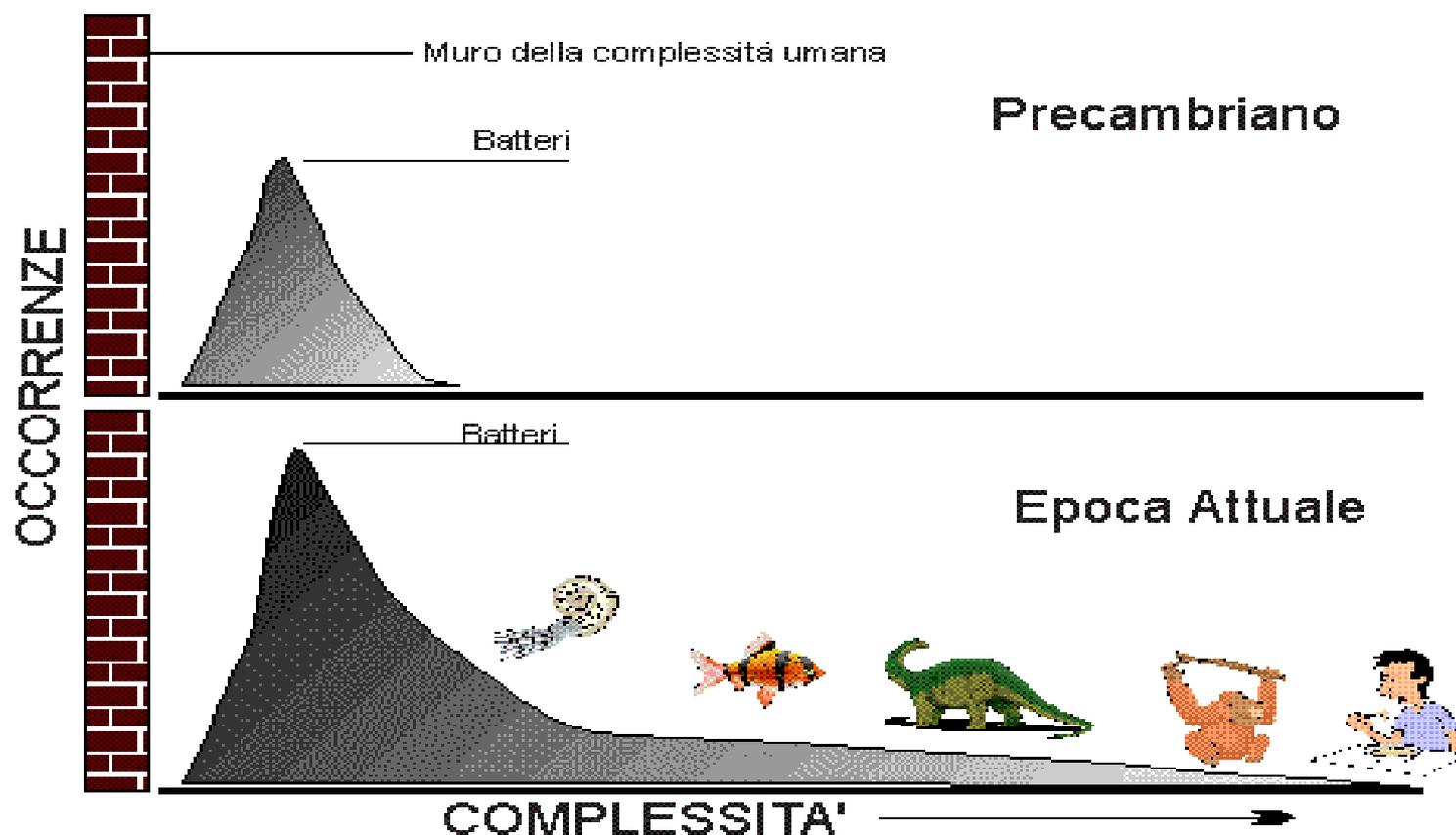
.....viviamo in un sistema chiuso,  
dipendenti gli uni dagli altri e dipendenti  
tutti dalla terra stessa. Tutto ciò che ci  
divide è infinitamente meno importante  
del pericolo che ci unisce.

Charles Darwin





L'aspetto più saliente della storia biologica è la stabilità del modo di vita batterico, dalle prime testimonianze fossili fino a oggi e, quasi certamente, anche per tutto il futuro della Terra. La nostra è in realtà l'«età dei batteri», come era all'inizio e come sarà sempre.



# Fondamentale nella descrizione della selezione è il concetto di FITNESS



Possiamo considerare la fitness come il prodotto di due componenti, la vitalità e la fertilità:  $fitness = vitalità \times fertilità$ ;  
fenotipi che aumentano la capacità di sopravvivenza di un individuo, ma lo rendono sterile hanno fitness nulla.

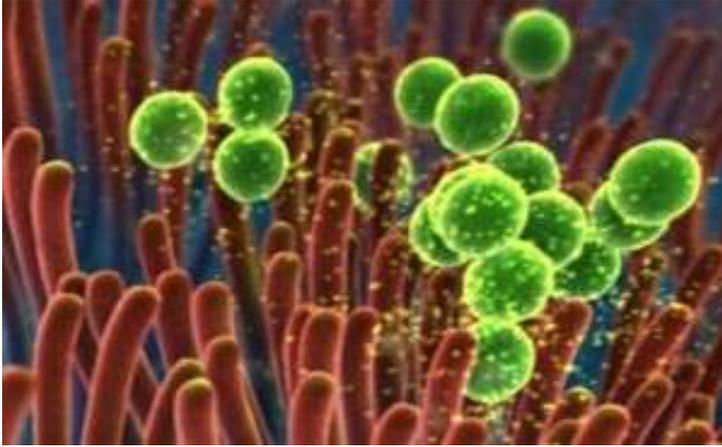
La fitness è influenzata dall'ambiente in cui l'organismo vive, infatti, lo stesso fenotipo può avere fitness diverse in ambienti diversi.

Essa definisce la capacità di un genotipo di riprodursi e di trasmettersi alla generazione successiva, conferendo se superiore a quella media un vantaggio riproduttivo all'individuo che lo possiede.





## *I batteri “non parlano” ma comunicano attraverso “messaggi odorosi”*



Questi segnali chimici ( simili ad anticorpi) si chiamano **autoinduttori** e per essere captati occorre che i batteri siano in un certo numero minimo (quorum).

**I batteri fanno il censimento della popolazione e tastano il terreno per la ricerca di habitat favorevoli**

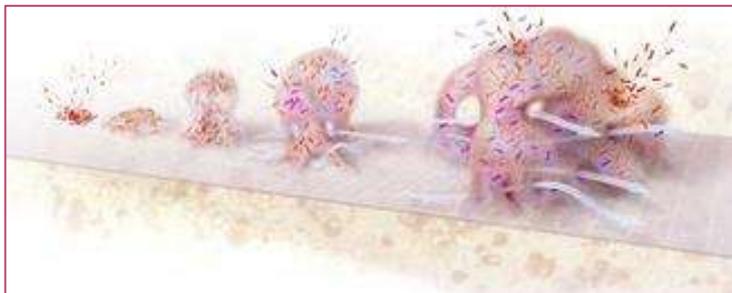
# Sociomicrobiology

## The evolution of quorum sensing in bacterial biofilms

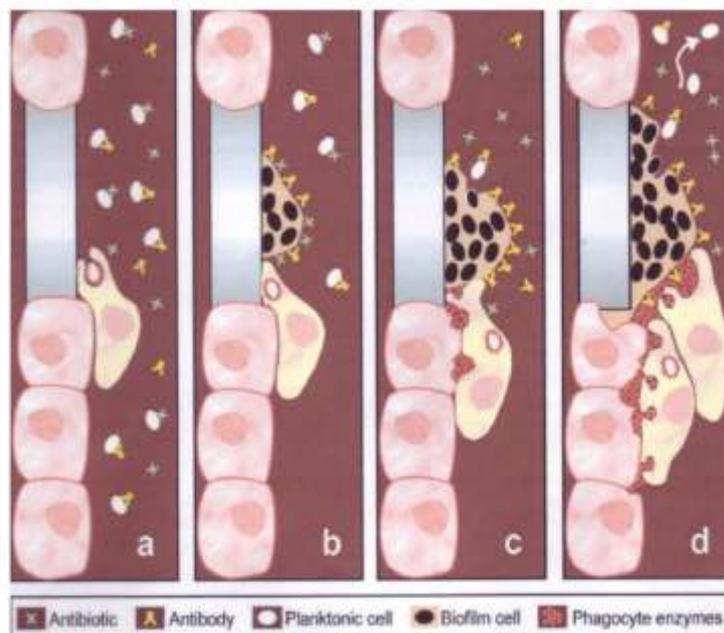
*Nature Reviews Microbiology* 6, 257 (2008)

Perché i batteri producono quelle sostanze che noi chiamiamo ANTIBIOTICI? A cosa servono ai batteri queste sostanze?

1. *Emissione di bioluminescenza e sintesi di pigmenti?*
2. *Formazione di biofilm?*
3. *Crescita competitiva tra differenti popolazioni e sporulazione?*
4. *Sintesi di antibiotici e di batteriocine?*
5. *Induzione di fattori di virulenza in piante, animali o esseri umani?*
6. *Regolare i processi infettivi negli organismi superiori?*



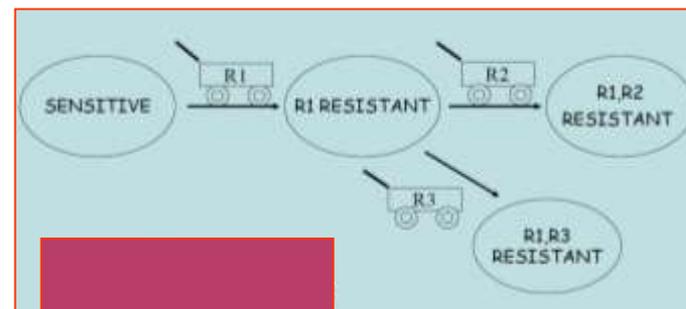
- (A) Le cellule planctoniche sono suscettibili all'azione di antibiotici, anticorpi e fagociti.
- (B) I batteri formano biofilm preferenzialmente su una superficie inerte, la comunità sessile diventa resistente agli antibiotici e all'azione di anticorpi e fagociti.
- (C) I fagociti sono attratti dal biofilm. La fagocitosi è impedita, ma sono rilasciati enzimi proteolitici.
- (D) Gli enzimi proteolitici danneggiano il tessuto che circonda il biofilm. Batteri in forma planctonica lasciano il biofilm e possono causare infezioni acute nei tessuti circostanti .





- ❖ Molecole per l'eliminazione dei competitori?
- ❖ Meccanismi di regolazione del proprio metabolismo?
- ❖ Enzimi biodegradativi? (ATB come nutrienti)
- ❖ Molecole di segnale intracellulare o extracellulare? (signal trafficking)
- ❖ Effetto collaterale di molecole con altra funzione?

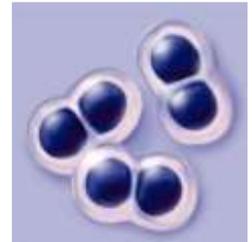
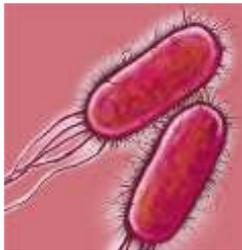
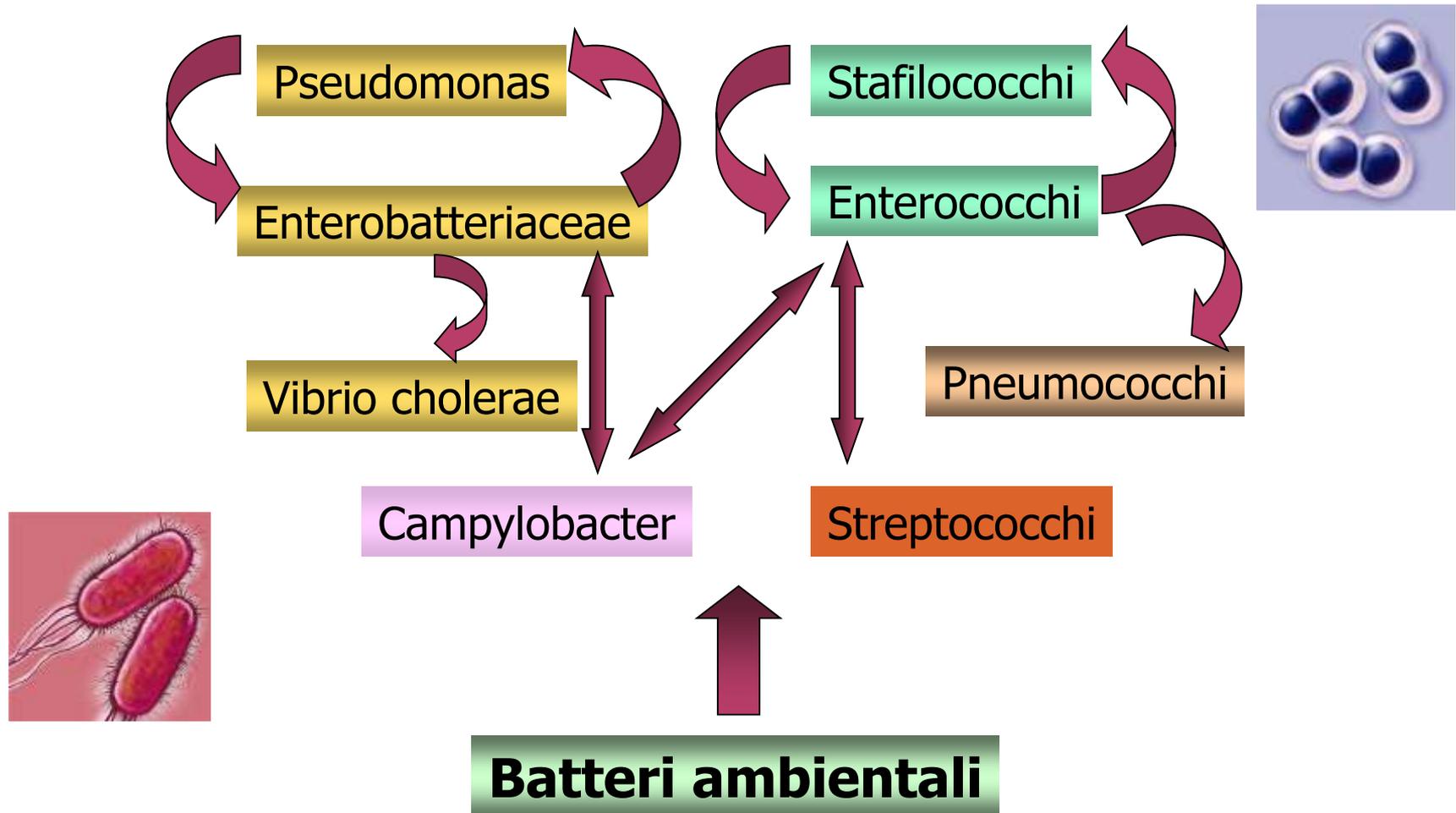
**I progenitori della maggior parte dei geni di antibiotico-resistenza derivano da microrganismi che naturalmente sintetizzavano antibiotici.**



### Diffusione dei geni di resistenza

- Compatibilità con il genoma dei patogeni umani
- Reclutamento negli elementi mobili HGT
- Fitness positivo

# SCAMBIO GENETICO IN NATURA





## *La competenza*

la **competenza** è la capacità di un microrganismo di acquisire DNA estraneo dall'ambiente in un processo chiamato trasformazione.

Si tratta di un fenomeno parassessuale tramite il quale i batteri possono scambiarsi materiale genetico.

Il DNA proveniente da cellule lisate entra attraverso la parete modificata del battere competente in forma di singola elica che viene incorporata nel genoma batterico





Trasferimento di materiale genetico e di geni di resistenza

Batteri ambientali  
Xantomonas, Shewanella,  
Acinetobacter, Kluyvera, ecc

Batteri clinicamente importanti  
E. coli, A. baumannii,  
P. aeruginosa, ecc.

Fattori ignoti facilitanti?

Aumento della popolazione resistente per utilizzo di antibiotici

Uso improprio di ATB:

- Non necessario
- Errata diagnosi
- Errata prescrizione
- Uso in veterinaria

Aumento del pool dei geni di resistenza per attività umane/veterinarie

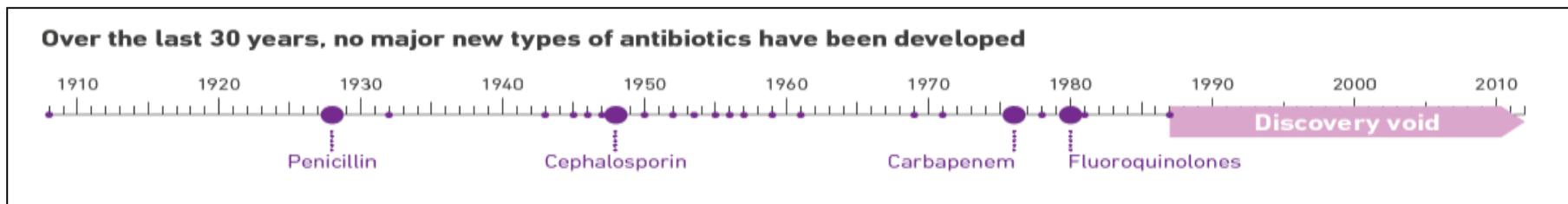
# Resistenza antibiotica

- ✓ Selezione dei ceppi con fattori di R
- ✓ Favoriti i meccanismi di scambio
- ✓ Fitness: Ceppi altamente adattabili diffondono meglio

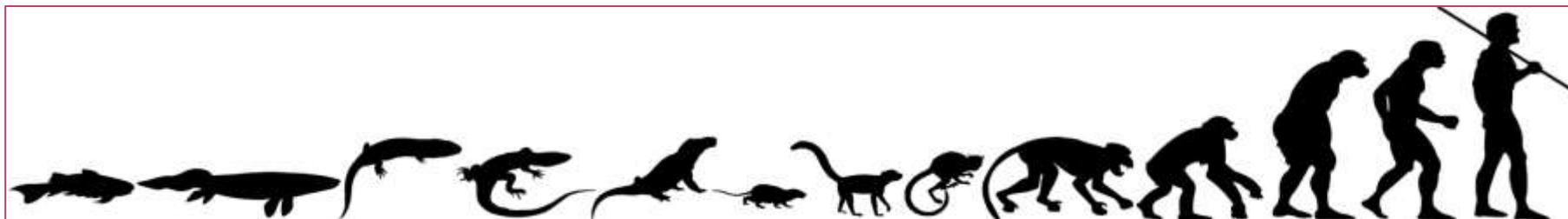
T. Walsh, Curr. Op. infec. Dis. 2008 21 : 367-371



## Evoluzione della resistenza agli antibiotici

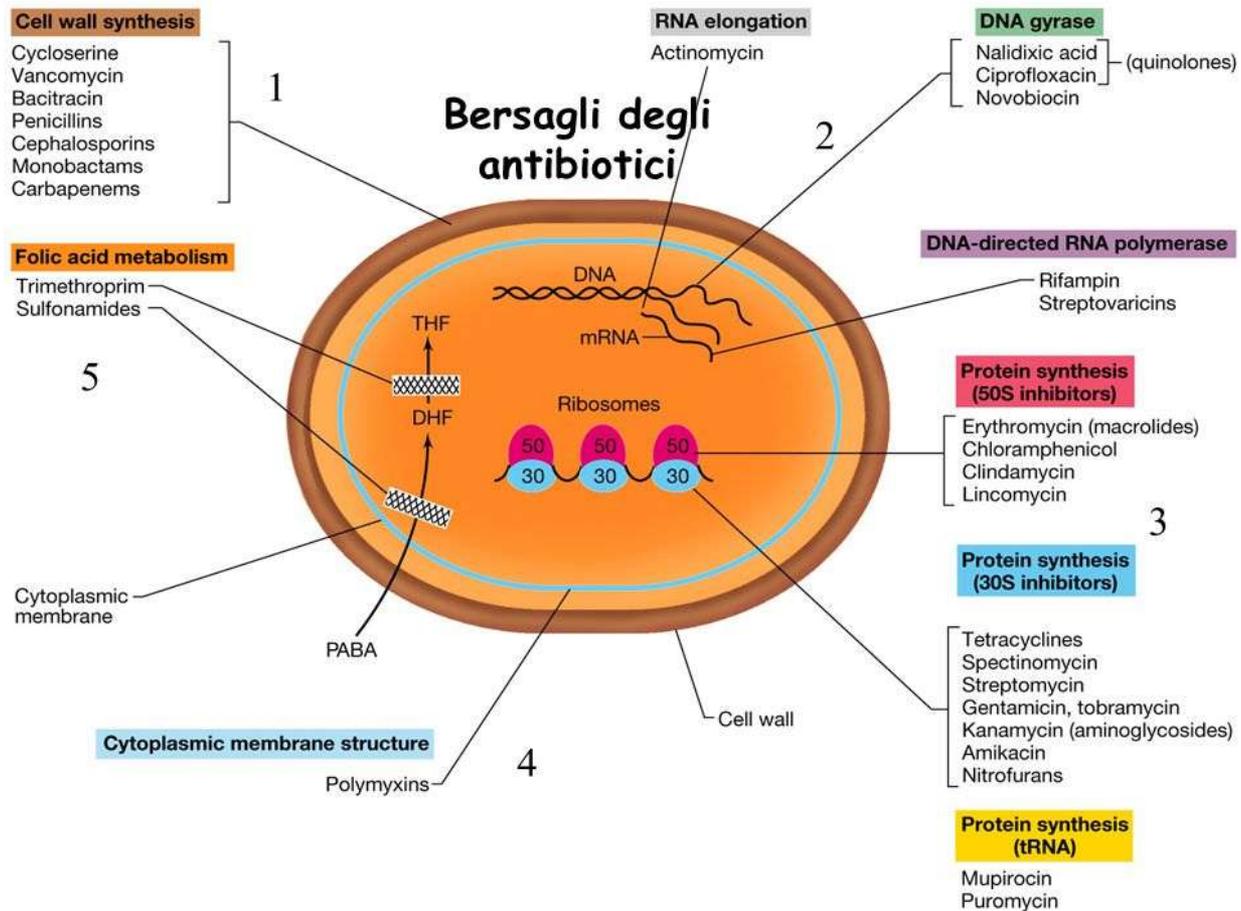


## Evoluzione del genere umano



## Escherichia coli





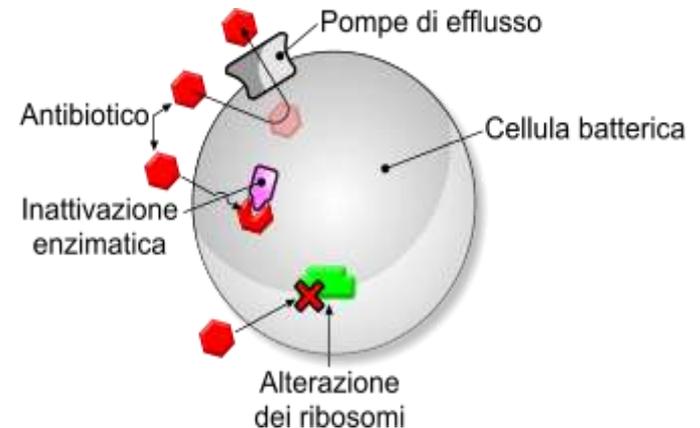
# Antibioticoresistenza



Il ceppo batterico è in grado di moltiplicarsi in presenza di concentrazioni di farmaco che sono inibitorie per la maggior parte degli stipti della stessa specie, oppure, è in grado di moltiplicarsi in presenza di concentrazioni del farmaco pari a quelle massime raggiungibili nel corso dell'impiego terapeutico.

Diversi meccanismi di resistenza coinvolti

- l'impermeabilità di membrana
- l'up regolazione dei sistemi di efflusso,
- la produzione di enzimi inattivanti
- la modificazione del target
- aumentato numero di mutazioni



L'antibiotico resistenza è una proprietà geneticamente trasmissibile del microrganismo. Essa può essere ***naturale oppure acquisita***



## ***Resistenza naturale o intrinseca***

E' una condizione di generale insensibilità ad un farmaco che si estende a tutti gli stipiti di una data specie

- Al microorganismo può mancare la struttura su cui agisce l'antibiotico, come avviene con i micoplasmi che sono privi della parete cellulare e quindi insensibili alla penicillina
- La struttura della parete cellulare o la membrana citoplasmatica di un microorganismo possono essere impermeabili a un antibiotico

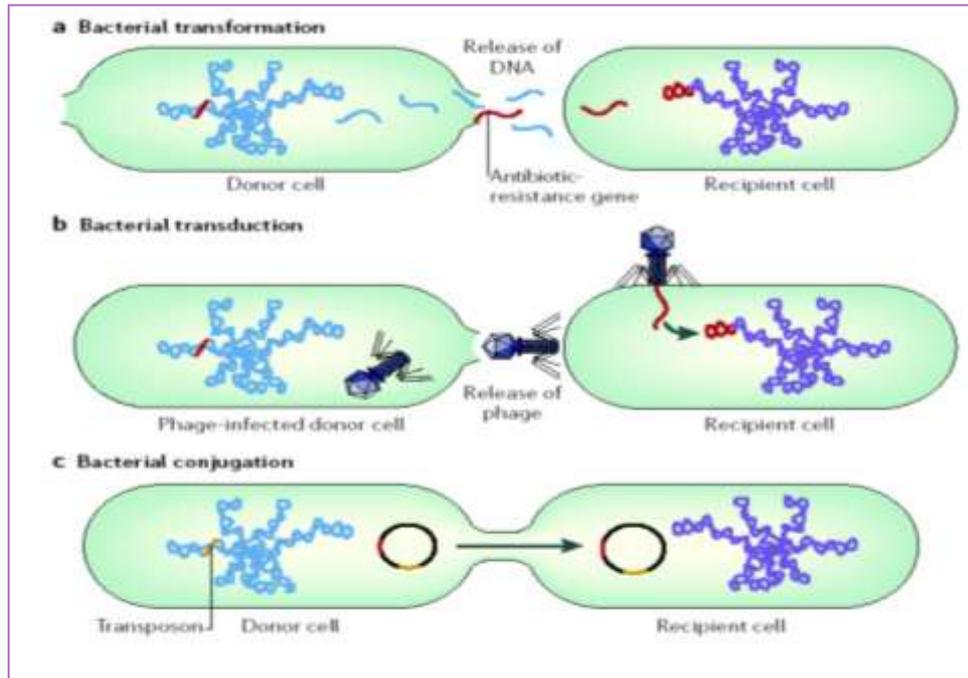
**COSTITUISCONO UN AIUTO PER L'IDENTIFICAZIONE!!**



# ***RESISTENZA EXTRACROMOSOMICA***

1. Costituisce il 90% di tutte le resistenze (alta frequenza di insorgenza)
2. Si origina per acquisizione di nuova informazione genetica che deriva da altri microrganismi e che penetra nella cellula mediante i meccanismi di coniugazione, trasformazione e trasduzione
3. Riguarda più antibiotici contemporaneamente (resistenza multipla)
4. E' a trasmissione orizzontale (tramite lo scambio genetico)
5. Può essere trasferita anche a microrganismi appartenenti a specie differenti (resistenza contagiosa)
6. E' dovuta a geni presenti su plasmidi o trasposoni (elementi genici mobili)

# Meccanismi di Trasferimento Genico Orizzontale (HGT)



Plasmidi

Transposoni

Integrone



Cassette geniche mobili

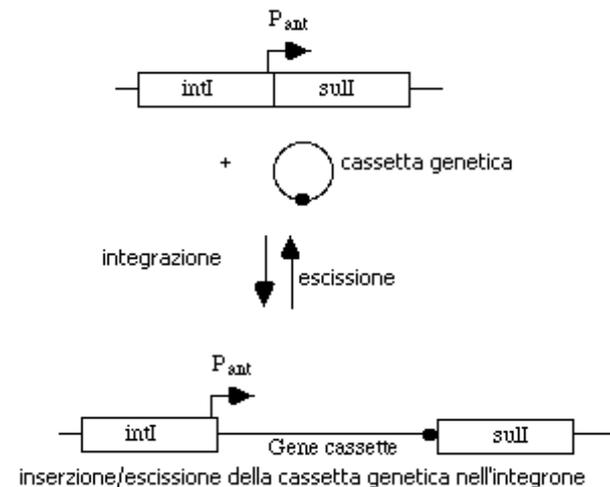
Le conseguenze:

- Determinano MDR, > patogenicità,
- Migliori risposte adattative
- Cooperazione tra specie batteriche: sopravvivenza delle specie più “comunicative”

La cassetta degli attrezzi è un accessorio non indispensabile per il principiante ma indispensabile per il professionista.

I batteri hanno la loro cassetta degli attrezzi per smontare i nostri antibiotici

Le cassette geniche sono elementi costituiti da un singolo gene ed uno specifico sito di ricombinazione, *attC*, noto anche come “elemento di 59 basi”. La maggior parte delle cassette geniche, che nella forma **non integrata sono circolari**, presenta determinanti per l'antibiotico-resistenza (ad esempio, codificano per enzimi che inattivano aminoglicosidi e -lattamici) e non sembrano esistere limitazioni di specie alla loro diffusione



# RESISTENZA CROMOSOMICA



1. Costituisce solo il 10-15% di tutte le resistenze acquisite (bassa frequenza di insorgenza)
2. Si realizza tramite un'alterazione mutazionale spontanea dell'informazione genetica cromosomica
3. L'antibiotico esercita un'azione selettiva (seleziona i mutanti resistenti, inibendo le cellule sensibili)
4. Gli stessi mutanti possono essere resistenti anche ad altri antibiotici con caratteristiche simili (resistenza crociata o cross-resistenza)
5. Si trasmette verticalmente tramite la discendenza (da cellula madre a cellula figlia) e può essere **one-step** quando è sufficiente una sola mutazione per conferire un elevato grado di resistenza (*es. rifamicine, chinoloni*) o **multi-step** quando sono necessarie più mutazioni perché possa instaurarsi (*es.  $\beta$ -lattamine, macrolidi, cloramfenicolo*)



## ***Siamo di fronte a problemi che al momento non trovano risposta***

I numerosi studi di genomica al momento non hanno consentito di individuare nuovi bersagli e non sono stati trovati gli strumenti giusti per inattivarli

### ***Aspettiamo un nuovo antibiotico che sia anche in grado di:***

- Penetrare nella cellula batterica
- Non essere degradato al suo interno
- Si leghi al sito bersaglio
- Non sia tossico per l'ospite
  
- Abbia una farmacocinetica tale da poter raggiungere in dosi adeguate il sito dell'infezione



# Abbiamo ancora molto da capire



## Large and in charge

**Giant viruses** are so huge they can even have their own parasites - the biggest are almost the same size as some bacteria

### Human immunodeficiency virus (HIV)



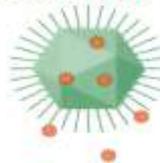
~100nm  
Genes: 9  
Discovered: Human blood

### Mimivirus



~400nm  
Genes: 1018  
Discovered: Water tower, Bradford, UK

### Mamavirus



~400nm  
Genes: 1023  
Discovered: Water tower, Paris, France  
Can be infected by *Sputnik virophage*

● **SPUTNIK VIROPHAGE**  
~50nm Genes: 21

### Megavirus



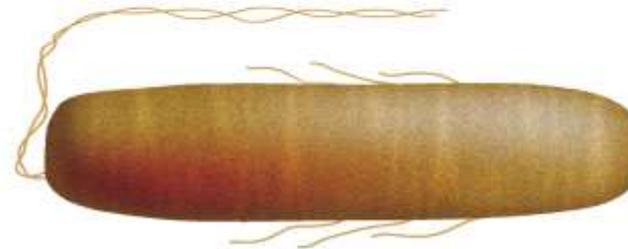
440nm  
Genes: 1120  
Discovered: Ocean off Chile

### Pithovirus



1500nm  
Genes: 467  
Discovered: 30,000-year-old  
Siberian ice core

### *E. coli* bacterium



~2000nm  
Genes: 4288  
Discovered: Human colon

500nm



# PRINCIPI DI FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA DEGLI ANTIBIOTICI



# FARMACOCINETICA

## MODULO 1

# Farmacocinetica



- Farmacocinetica (PK): scienza che studia la velocità con la quale decorrono nel tempo i processi che determinano la concentrazione plasmatica di un farmaco (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione)

## COSA L'ORGANISMO FA AL FARMACO

# Fattori che determinano l'efficacia degli antibiotici



## ➤ FARMACOCINETICA

Assorbimento  
Distribuzione  
Legame proteico  
Diffusione  
Metabolismo - escrezione



Efficacia  
clinica

## ➤ FARMACODINAMICA

Attività batterica intrinseca  
Spettro di attività (MIC)



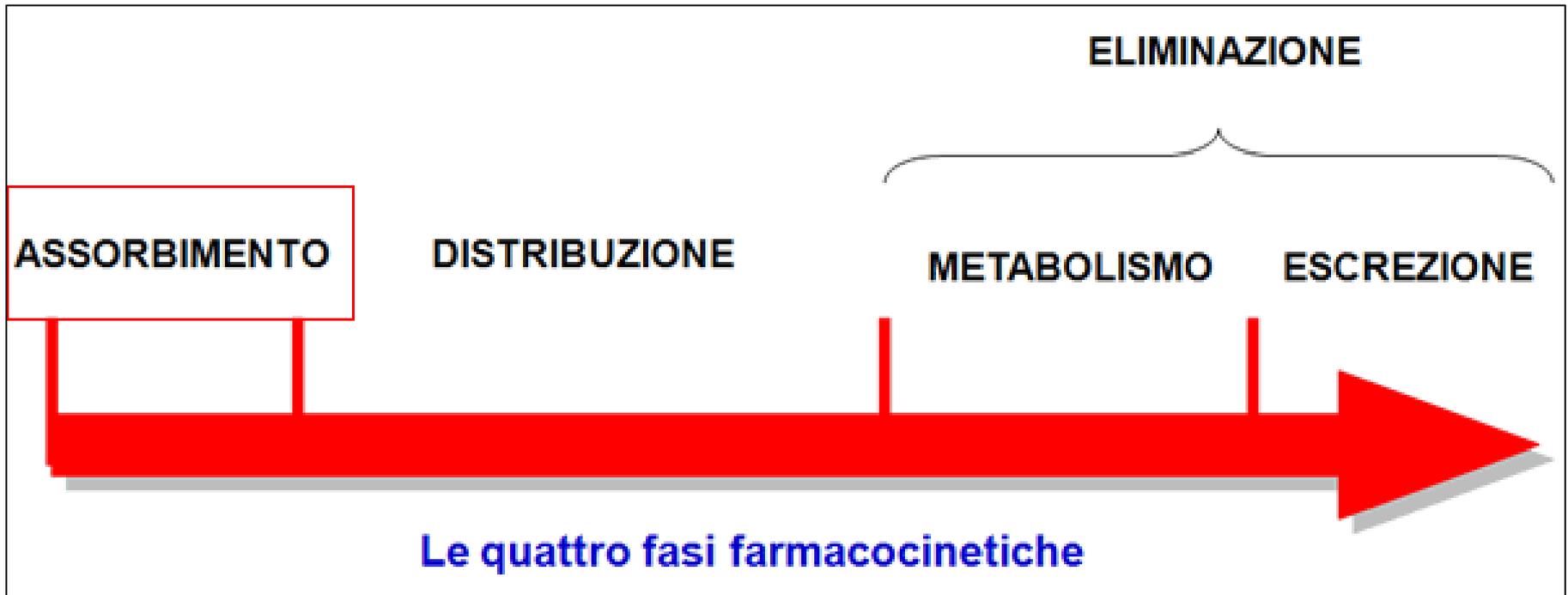
*Farmacodinamica è condizionata dalla cinetica*

# FARMACOCINETICA - 1



- Nell'apparato gastro-enterico il farmaco viene assorbito ed entra nel torrente circolatorio.
- Legame con le proteine (albumina). Solo la componente libera è biologicamente attiva
- Distribuzione ai tessuti ed organi
- Metabolismo (epatico/renale)

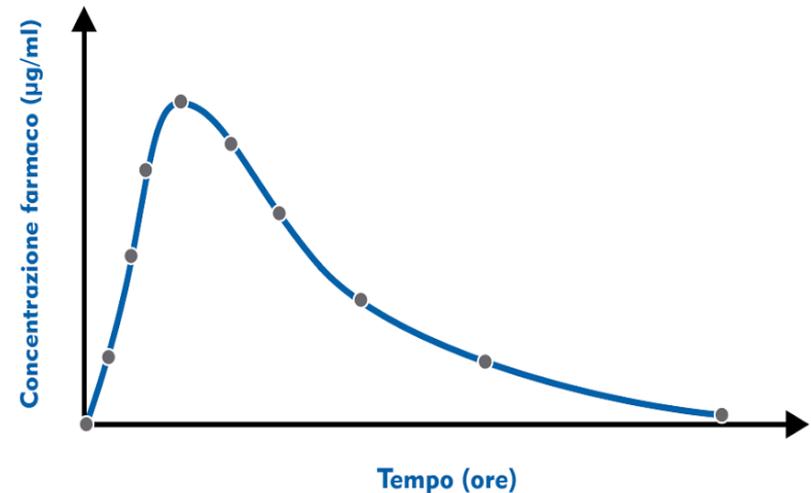
# FARMACOCINETICA - 2



# FARMACOCINETICA - 3



- Il plasma rappresenta il mezzo tramite il quale un farmaco viene veicolato nei vari distretti dell'organismo
- Conoscere le concentrazioni plasmatiche in funzione del tempo rappresenta un valido surrogato per conoscere il comportamento farmacocinetico di un farmaco





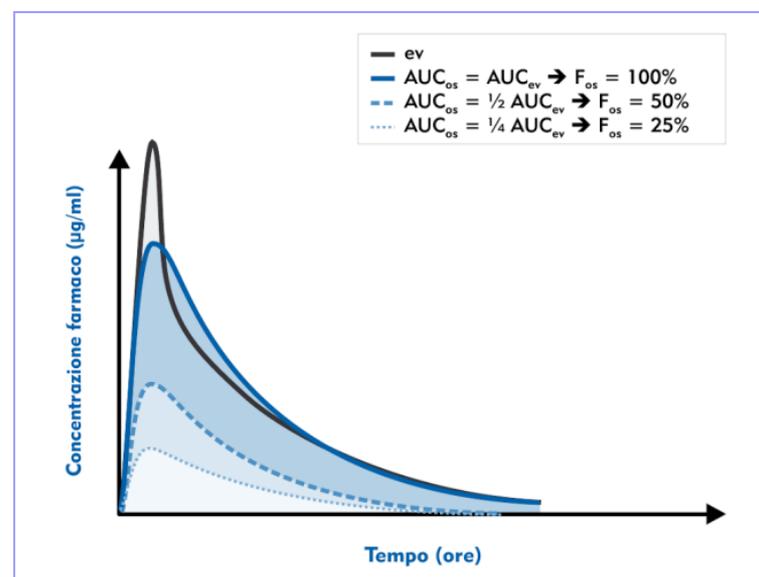
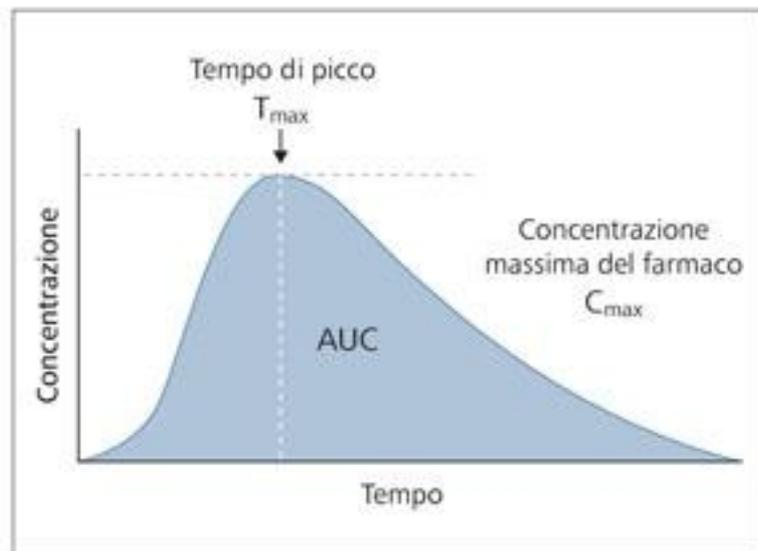
# Parametri farmacocinetici

- Biodisponibilità
- Volume apparente di distribuzione ( $V_d$ )
- Clearance plasmatica ( $CL_p$ )
- Emivita plasmatica di eliminazione ( $T_{1/2}$ )
- Legame farmaco-proteico
- Dose di carico e di mantenimento

Pharmacokinetics in every day clinical practice – Federico Pea. SEEd 2012



- Biodisponibilità: frazione di farmaco che, dopo la somministrazione, raggiunge in forma immodificata il circolo sistemico e la rapidità con cui lo raggiunge (area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo)



# Biodisponibilità degli antibiotici



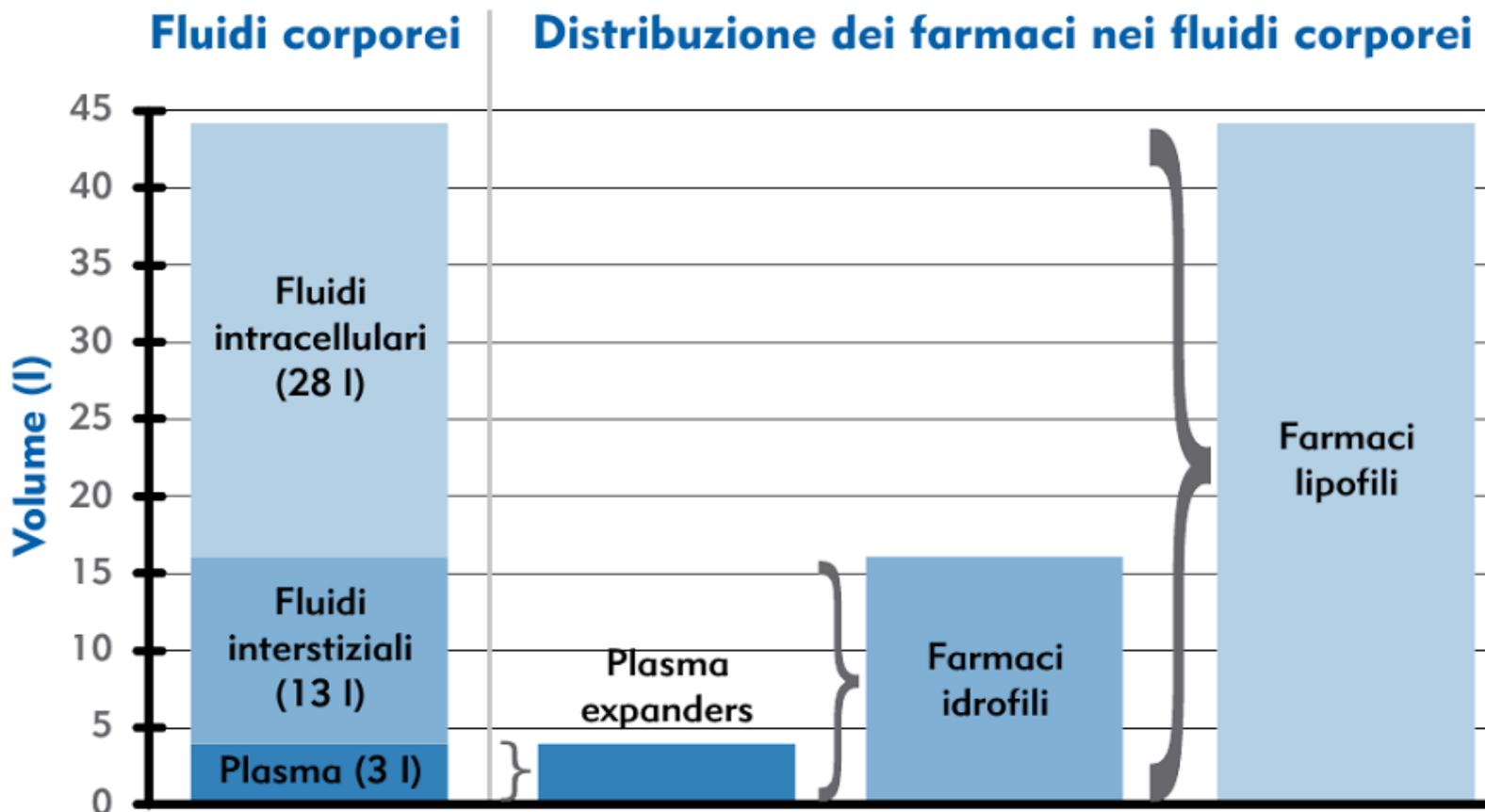
La quantità di farmaco assorbito dipende dalle caratteristiche del farmaco e da quelle dell'organo/tessuto/apparato attraverso il quale viene assorbito il farmaco.

- La levofloxacinina per esempio è quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale (per cui la somministrazione per os ed ev all'incirca equivalgono per raggiungere l'effetto terapeutico); l'amoxicillina invece viene assorbita per il 70-90% dopo somministrazione orale; infine la biodisponibilità orale di cefixima varia tra il 20 ed il 50%

- Lo shock, per esempio, riduce il flusso regionale a livello gastrico e la sua motilità determinando uno svuotamento gastrico ritardato e un ridotto assorbimento. La somministrazione di antibiotici per via orale è pertanto sconsigliata in caso di shock.



- Volume apparente di distribuzione (Vd):  
volume che il farmaco occuperebbe nell'organismo se avesse in tutti i distretti corporei la stessa concentrazione che ha nel plasma al tempo zero dopo bolo endovenoso.
  - $Vd = D \text{ (dose)} / C_p \text{ (concentrazione plasmatica)}$
  - L'utilità è quella di comprendere dove è compartimentalizzato un farmaco e in quale entità si accumula nei tessuti



# Volume di distribuzione degli antibiotici



- Gli antibiotici idrofili hanno basso  $V_d$  →

Molto efficaci nelle infezioni del torrente circolatorio (amoxicillina, cefalosporine, carbapenemici, aminoglicosidi per esempio)

- Gli antibiotici lipofili hanno elevato  $V_d$  →

Molto efficaci nelle infezioni localizzate (fluorochinoloni, tetracicline per esempio)

Alcune condizioni come le ustioni, la pancreatite, la cirrosi, la sepsi aumentano il  $V_d$ . Pertanto gli antibiotici idrofili possono necessitare di aggiustamenti posologici.

F.Pea,P.Viale «*The Antimicrobial Therapy Puzzle: Could Pharmacokinetic Pharmacodynamic Relationships Be Helpful in Addressing the Issue of Appropriate Pneumonia Treatment in Critically Ill Patients?*» Clinical Infectious Diseases 2006;42:1764–1771

## Hydrophilic antibiotics

- Beta-lactams
  - Penicillins
  - Cephalosporins
  - Carbapenems
  - Monobactams
- Glycopeptides
- Aminoglycosides

- Limited volume of distribution
- Inability of passively diffusing through plasmatic membrane of eukaryotic cells
- Inactivity against intracellular pathogens
- Renal elimination as unchanged drug

## Lipophilic antibiotics

- Macrolides
- Fluoroquinolones
- Tetracyclines
- Chloramphenicol
- Rifampin
- Linezolid

- Large volume of distribution
- Freely diffuse through plasmatic membrane of eukaryotic cells
- Active against intracellular pathogens
- Eliminated often by hepatic metabolism



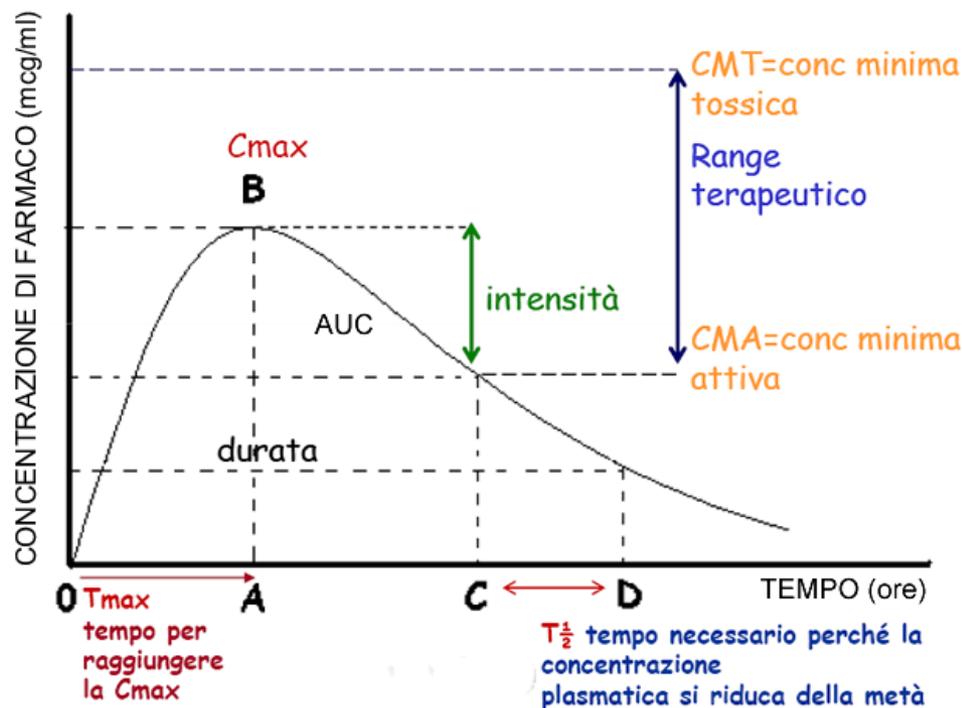
F.Pea,P.Viale «*The Antimicrobial Therapy Puzzle: Could Pharmacokinetic Pharmacodynamic Relationships Be Helpful in Addressing the Issue of Appropriate Pneumonia Treatment in Critically Ill Patients?*» *Clinical Infectious Diseases* 2006;42:1764–1771



- Clearance plasmatica (CLp): volume di plasma che viene depurato dal farmaco nell'unità di tempo.
- CL renale: la maggior parte degli antibiotici idrofili
- CL epatica: la maggior parte degli antibiotici lipofili, che necessitano di uno o più processi di metabolizzazione



- Emivita plasmatica di eliminazione: Tempo necessario perché la concentrazione plasmatica si riduca della metà.





- Dose di carico e di mantenimento: se deve essere raggiunta rapidamente la concentrazione terapeutica di un farmaco, con ampio  $V_d$ , può essere necessaria ampia dose di carico.
- La dose di mantenimento deve garantire l'efficacia terapeutica (concetto di MIC)



- Legame farmaco-proteico: solo la componente di farmaco non legata alle proteine è farmacodinamicamente attiva e può raggiungere l'efficacia terapeutica o la tossicità
  - Il legame proteico è clinicamente rilevante per antibiotici idrofili con alto legame proteico (>85-90%) e/o eliminati principalmente con la filtrazione glomerulare (per es. ertapenem, daptomicina, ceftriaxone, teicoplanina)
  - In situazioni di ipoalbuminemia (sepsi, cirrosi, etc) maggiori posologie di antibiotico possono essere necessarie



# FARMACODINAMICA

## MODULO 2

# Farmacodinamica



- Farmacodinamica (PD): scienza che studia gli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo, ed il loro meccanismo d'azione

## COSA IL FARMACO FA ALL'ORGANISMO

# Fattori che determinano l'efficacia degli antibiotici



## ➤ FARMACOCINETICA

Assorbimento  
Distribuzione  
Legame proteico  
Diffusione  
Metabolismo - escrezione



Efficacia  
clinica

## ➤ FARMACODINAMICA

Attività batterica intrinseca  
Spettro di attività (MIC)



*Farmacodinamica è condizionata dalla cinetica*

# FARMACODINAMICA - 1



- Relazione tra esposizione farmacologica ed effetto terapeutico e/o tossico del farmaco
- Fattore determinante l'attività di un farmaco è il legame col recettore cellulare
- Il farmaco è un modulatore recettoriale che può aumentare, diminuire, bloccare la generazione o la trasmissione del segnale che parte dal recettore: up-regulation o down-regulation

# Farmacodinamica degli antimicrobici



I determinanti dell'attività antimicrobica nel tempo sono:

1. Attività battericida e batteriostatica
2. Capacità di killing correlata alla concentrazione o al tempo di esposizione
3. Inibizione della crescita batterica, che perdura dopo l'esposizione al farmaco

«Fundamentals of antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics» Vinks A. et al. 2014

# 1. ANTIBIOTICI BATTERIOSTATICI E BATTERICIDI



- **BATTERIOSTATICI**

(inibiscono crescita batterica)

- Glicocicline (tetracicline)
- Macrolidi (claritromicina, azitromicina)
- Oxazolidinoni (Linezolid)
- Teicoplanina
- Sulfonamidi

- **BATTERICIDI**

(uccidono i batteri)

- Aminoglicosidi (gentamicina e amikacina)
- $\beta$ lattamici
- Fluoroquinolonici
- Vancomicina
- Daptomicina

# BATTERIOSTATICI vs BATTERICIDI



Nelle infezioni addominali, polmonari e dei tessuti molli:

- Non differenze nella mortalità
- Non differenze nel livello di cura
- Non differenze nel tasso di recidiva dell'infezione
- Attenzione nei pazienti immunodepressi gravi (per esempio neutropenici) all'uso degli antibiotici batteriostatici

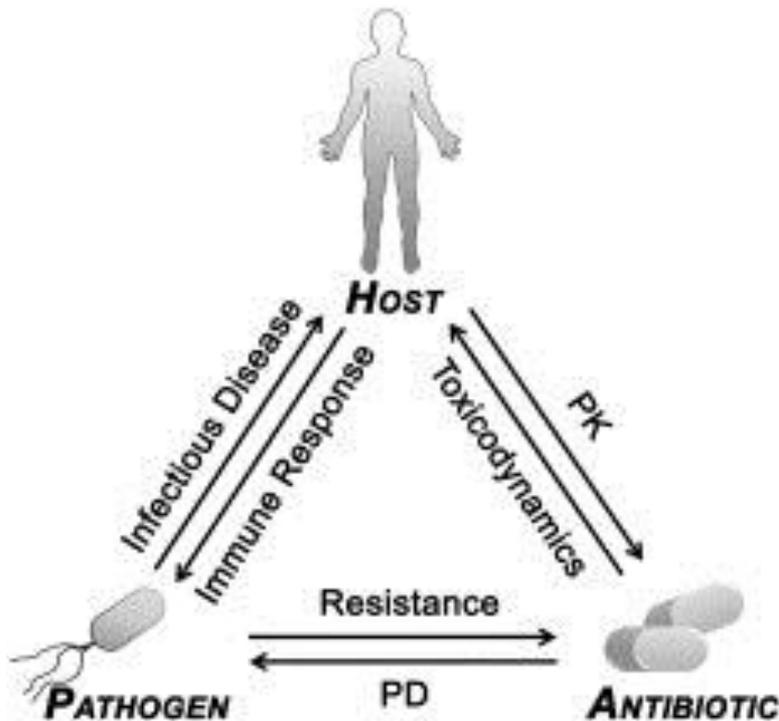
“Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis” Johannes Nemeth et al. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 382–395

## 2. MIC



- Principale indicatore dell'effetto degli antibiotici è la concentrazione minima inibente (MIC)
- Da informazioni sulla suscettibilità di un patogeno ad un antibiotico
- Definita come la concentrazione minima di antibiotico capace di inibire la crescita batterica
- E' solo un indicatore dell'efficacia di un antibiotico. L'outcome clinico è condizionato dall'interazione dei tre attori della terapia antibiotica.

# Triangolo delle interazioni



1. The bacteria provoke the infection in the host.
2. The host activates immune response.
3. The antibiotic plays bacteriostatic or bactericidal effect.
4. The pathogen reacts to the antibiotic by developing resistance mechanisms.
5. The antibiotic can alter the normal physiology of the patients as a result of toxicity or secondary effects.
6. The host interacts with the antibiotic, thereby determining the associated pharmacokinetics.

Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents  
J Infect Chemoter 21(2015)319-329

# ANALISI PK/PD

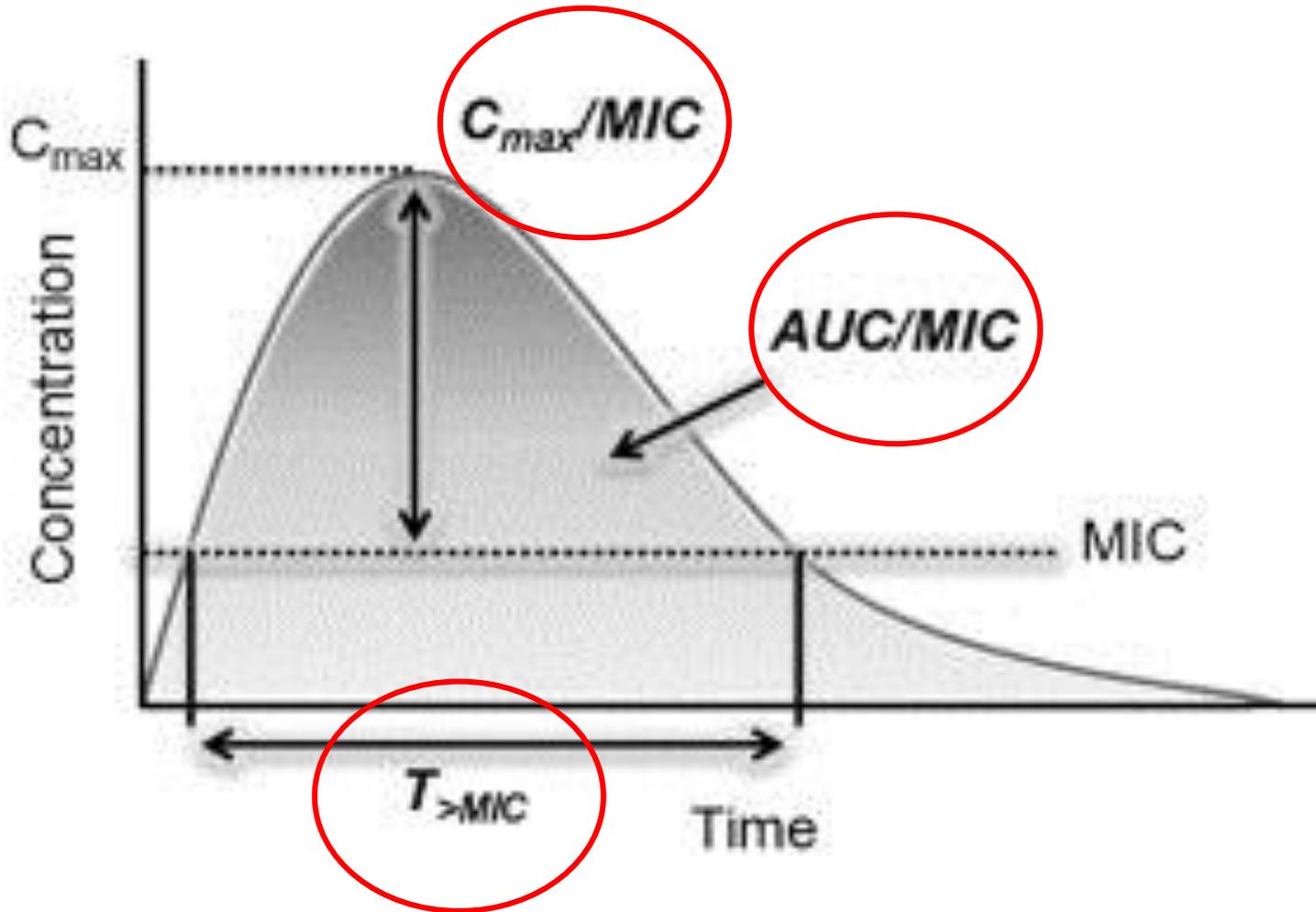


- Integra tutte le informazioni relative all'ospite, al patogeno e all'antibiotico
- Permette di scegliere l'antibiotico migliore, con la giusta posologia per ciascuna infezione a seconda delle condizioni del paziente, al fine di ottimizzare l'effetto e ridurre gli effetti collaterali e l'insorgenza di resistenze
- La relazione tra parametro farmacocinetico e parametro microbiologico è definito indice PK/PD

«Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents» J Infect Chemother 21(2015):319-329



# Indici PK/PD

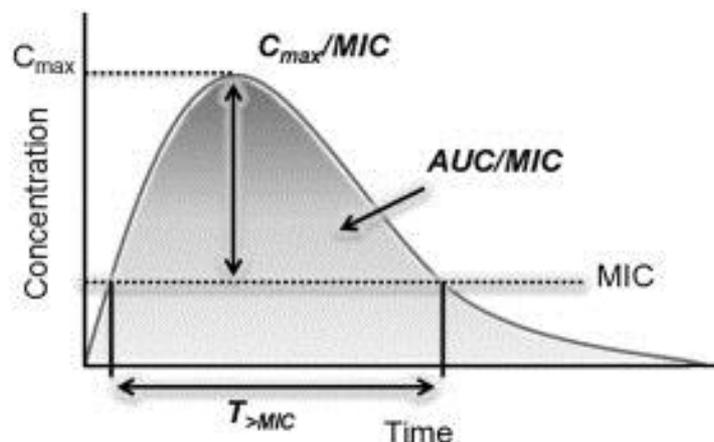


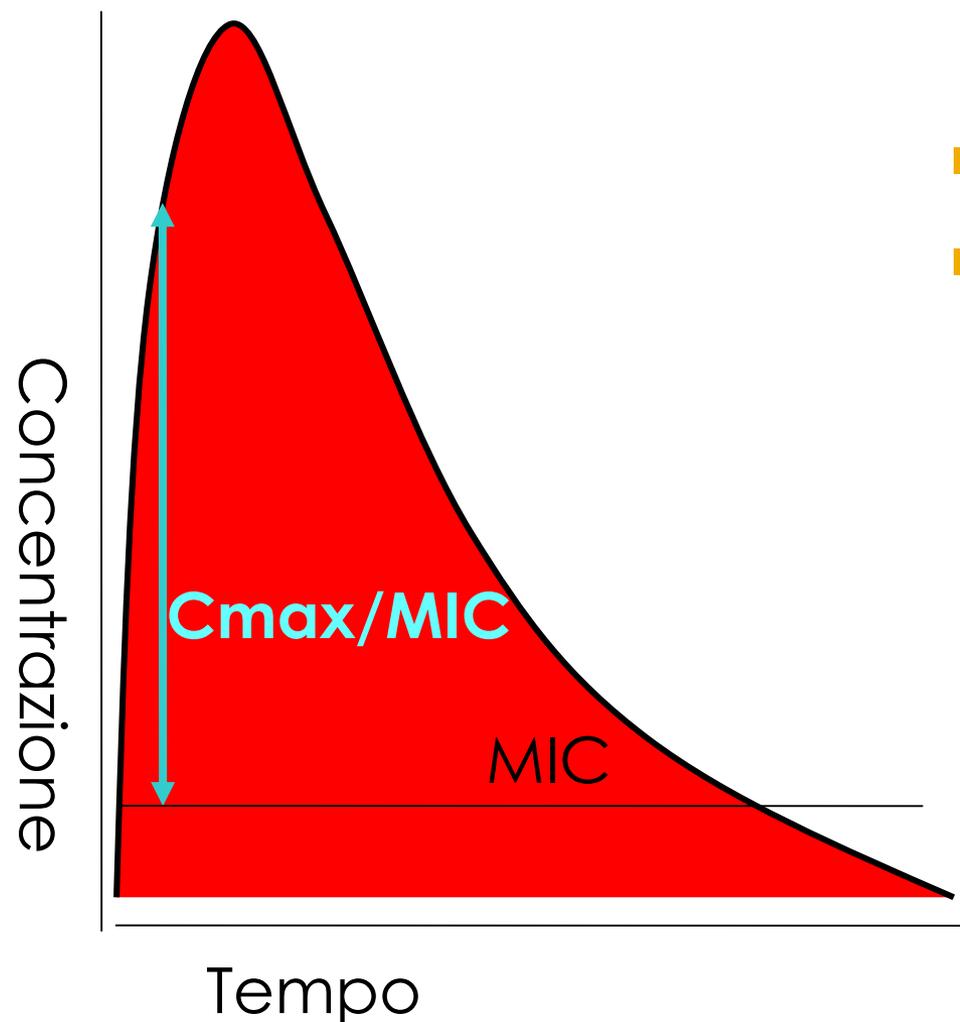


# Antibiotici concentrazione dipendenti (con effetto persistente prolungato)

- $C_{max}$  (picco di concentrazione)/MIC o
  - AUC (area sotto la curva)/MIC (concentrazione minima inibente)
- L'effetto persistente prolungato protegge contro la ri-crescita dei ceppi batterici quando la concentrazione di farmaco attivo scende al disotto della MIC.

Esempi sono: amiglicosidi, fluorochinolonici, e daptomicina



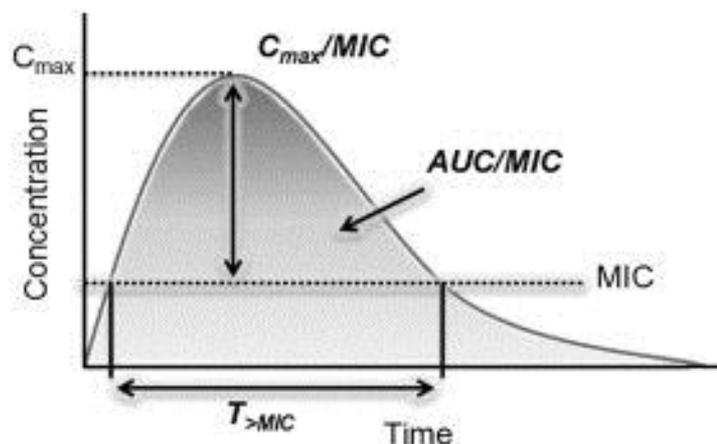


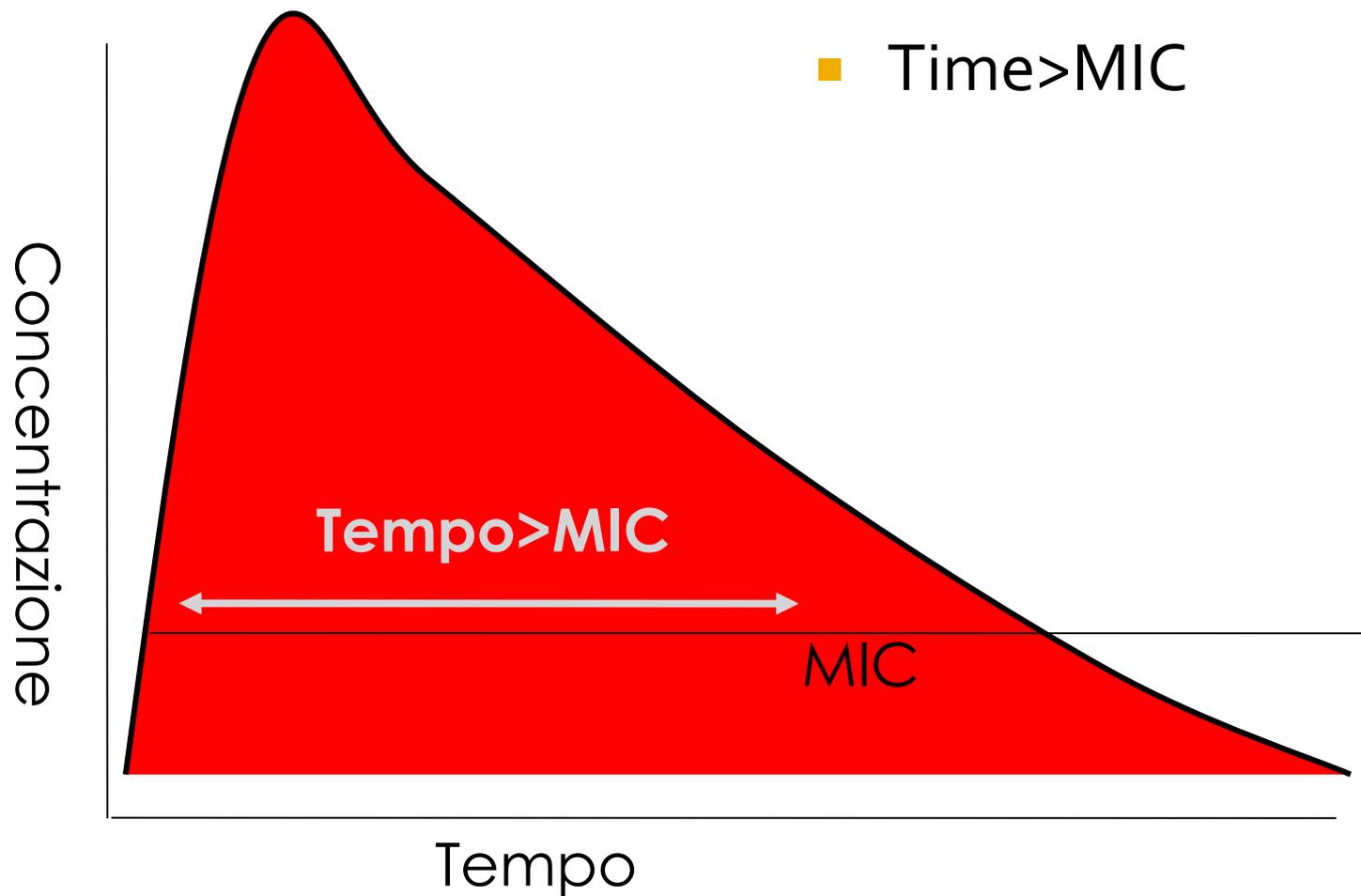
- $C_{max}:MIC$  ratio
- $C_{max}:MIC$  ratio  $>8-12$  è associato con il maggior successo terapeutico



# Antibiotici tempo dipendenti (con effetto persistente assente o breve)

- $T > MIC$  : tempo nel quale l'antibiotico attivo resta a concentrazioni maggiori della MIC
- Molti antibiotici appartenenti a questo gruppo richiedono somministrazioni refratte nella giornata e infusione lenta.
- Esempi:  $\beta$ lattamici, compresse cefalosporine e carbapenemici

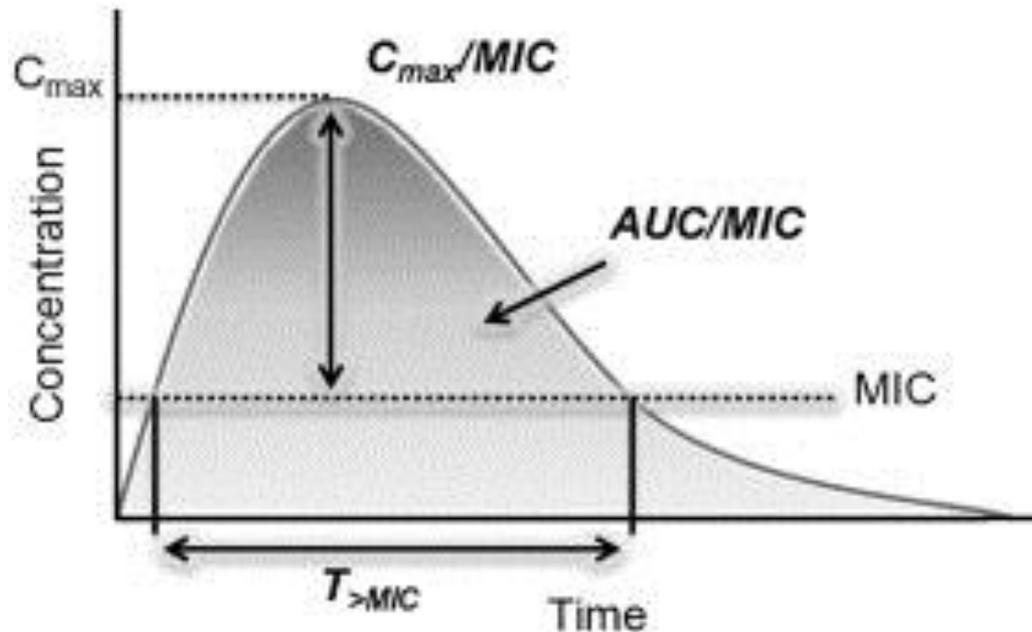




# Antibiotici concentrazione indipendenti (con effetto persistente prolungato)



- $C_{max}/MIC$  o  $AUC/MIC$
- Esempi: macrolidi, tetracicline, linezolid, trimethoprim



# Principali fattori di diffusione tissutale degli antibiotici



- Legame farmacoproteico
- Liposolubilità / idrosolubilità
- Grado di ionizzazione
- Vascolarizzazione dei tessuti

# Diffusione tissutale



## Legame farmacoproteico

Basso: Aminoglicosidi, Amoxicillina, Carbapenemi, Chinoloni I/II

Medio: Chinoloni III gen, Ureidopenicilline, Cefuroxime

Alto: Aztreonam, Tetracicline, Vancomicina, Cefoxitina, Cefamandolo

Altissimo: Ceftriaxone, Cefotetan, Teicoplanina, Eritromicina, RMP

## Liposolubilità vs. Idrosolubilità

Liposolubili: macrolidi, lincosamidi, CAF, RMP, tetracicline, chinoloni

Idrosolubili: penicilline, cefalosporine, aminoglicosidi

## Ionizzazione

Ambiente acido vs. basico (es. pus e inattivazione degli aminoglicosidi)

## Vascularizzazione

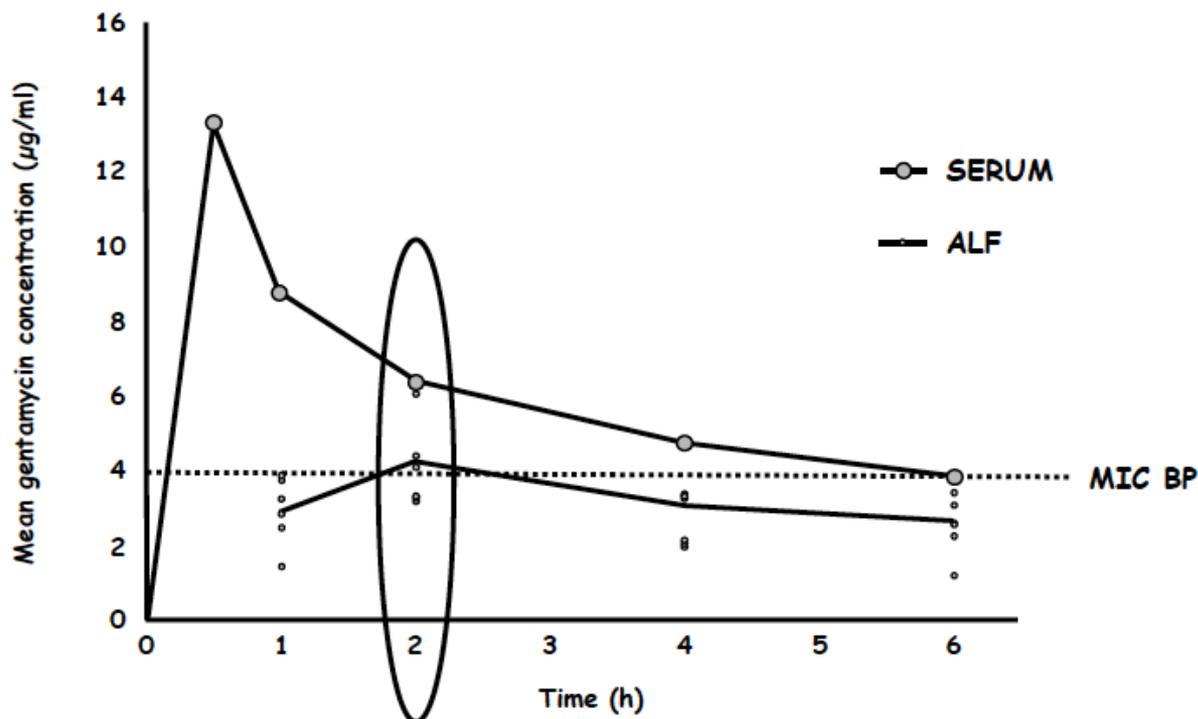
Es. parenchimi vs. strutture osteoarticolari

# PROBLEMI DI DIFFUSIONE



## PENETRATION OF GENTAMICIN INTO THE ALF \* OF CRITICALLY ILL PATIENTS WITH VAP

Panidis D et al. *Chest* 2005; 128: 545-552



\*Alveolar Lining Fluid

# Vascularizzazione dei tessuti



## ELEVATA:

Miocardio, encefalo, polmoni, fegato, reni, milza

## MEDIA:

Cute, sottocutaneo, muscoli scheletrici

## BASSA:

Osso, tendini, cartilagini, tessuto adiposo



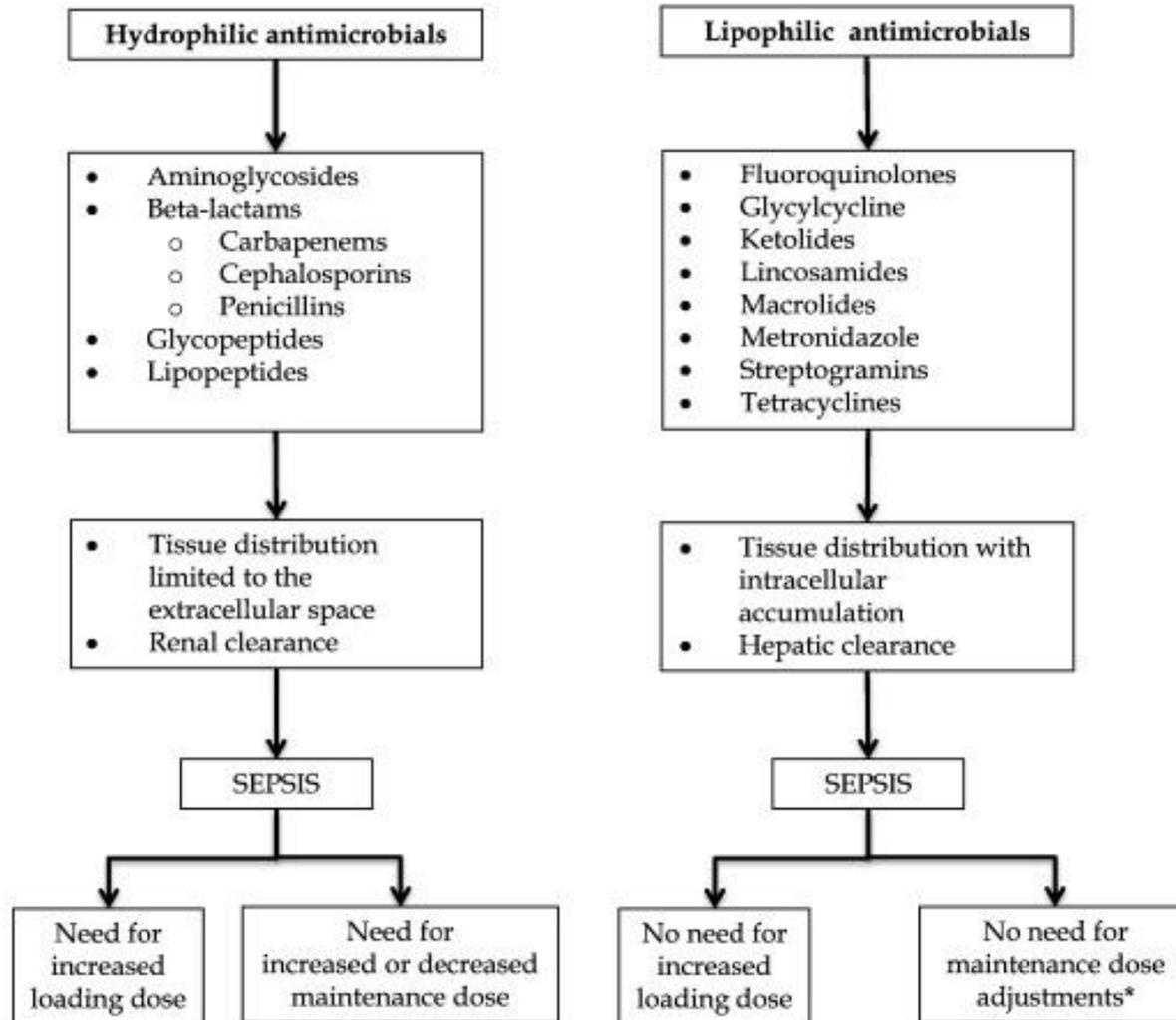
# I siti “difficili”

- Sistema nervoso centrale
- Tessuto osseo
- Tessuto prostatico
- Interstizio renale
- Seni paranasali, orecchio medio e strutture annesse



# SITUAZIONI SPECIALI

# PAZIENTE CRITICO



«The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient – Concepts appraised by the example of antimicrobial agents» Stijn I. Blot et al. Advanced Drug Delivery Reviews 77(2014) 3-11



## PAZIENTI OBESI

- Obesità è correlata ad aumento del Volume di distribuzione e Clearance renale di molti antibiotici
- Non chiaro consenso su necessità di adeguare la posologia degli antibiotici
- Per esempio:
  - aciclovir: usare peso ideale
  - Aminoglicosidi: usare peso con fattore di correzione
  - Levofloxacinina: non necessari aggiustamenti

*Sandford guide to antimicrobial therapy 2017*



# PAZIENTI ANZIANI E BAMBINI

- ANZIANO: riduzione della clearance renale ed epatica ed aumento del Vd dei farmaci liposolubili con aumento dell'emivita plasmatica

→ considerare aggiustamenti posologici, soprattutto nella sepsi

- BAMBINO: non può essere considerato un «piccolo adulto».

→ considerare aggiustamenti posologici rispetto all'adulto

«Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents»  
Asin-Prieto E. et al. J of Infect Chemother 21(2015)319-329



# ANTIBIOTICO-RESISTENZA

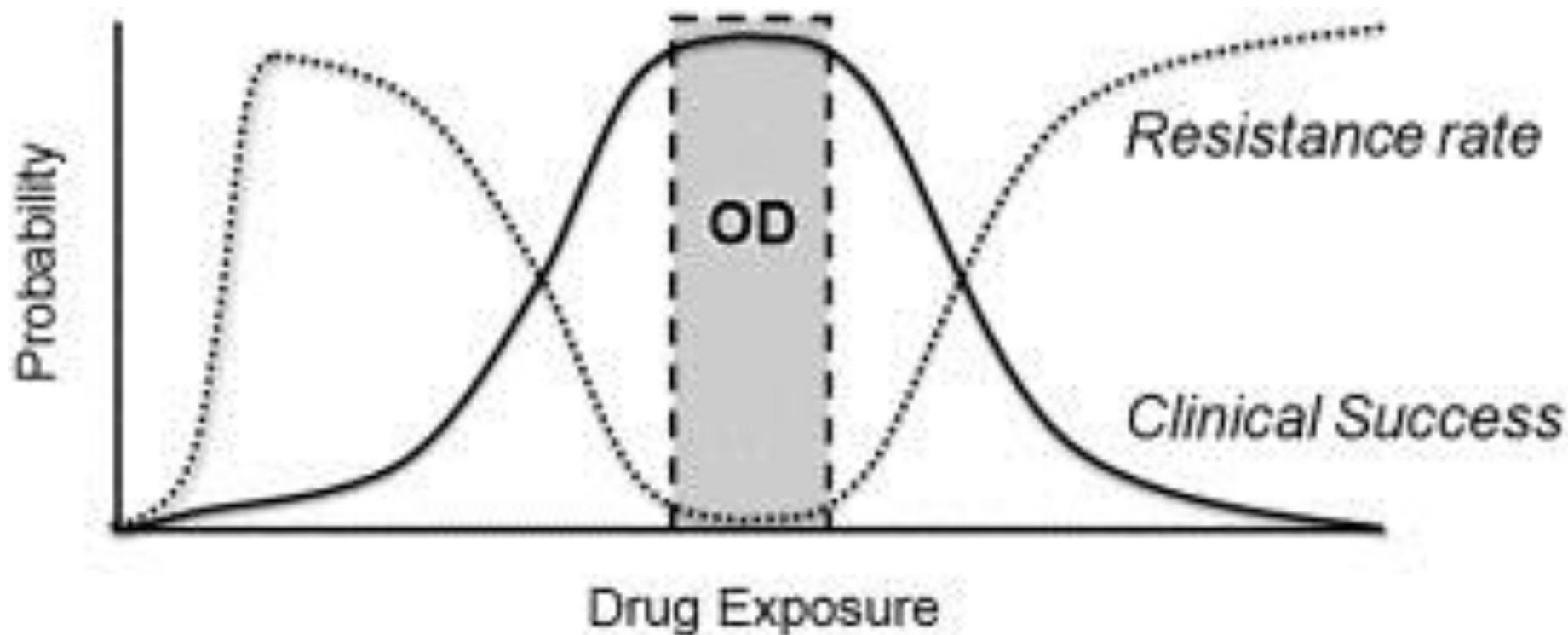
## MODULO 3

# Antibiotico-resistenza correlata al cattivo uso degli antibiotici



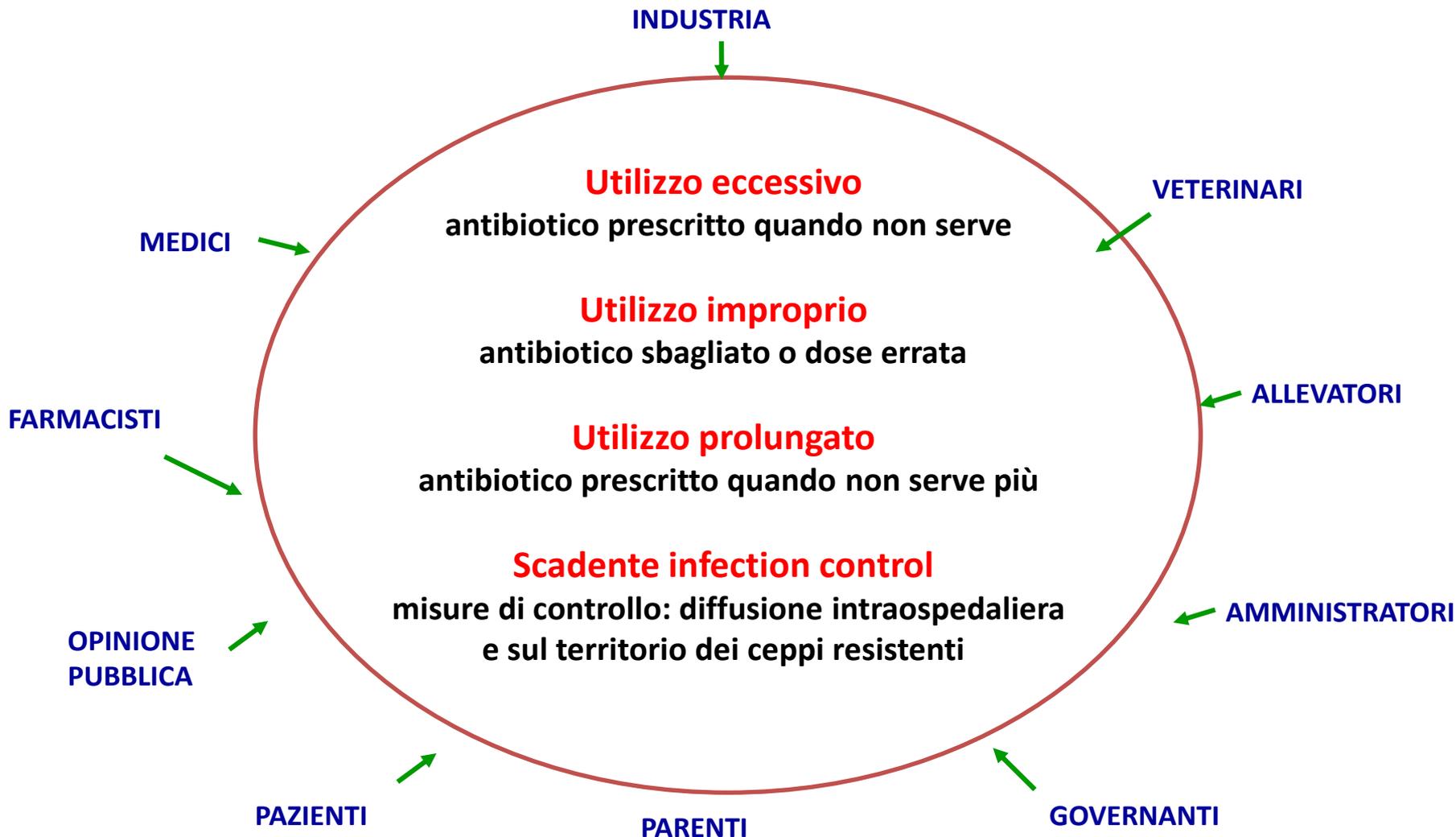
- Scelta antibiotica inappropriata
- Dose subottimale
- Durata incongrua

Tali errori influenzano anche gli effetti collaterali ed il fallimento terapeutico.

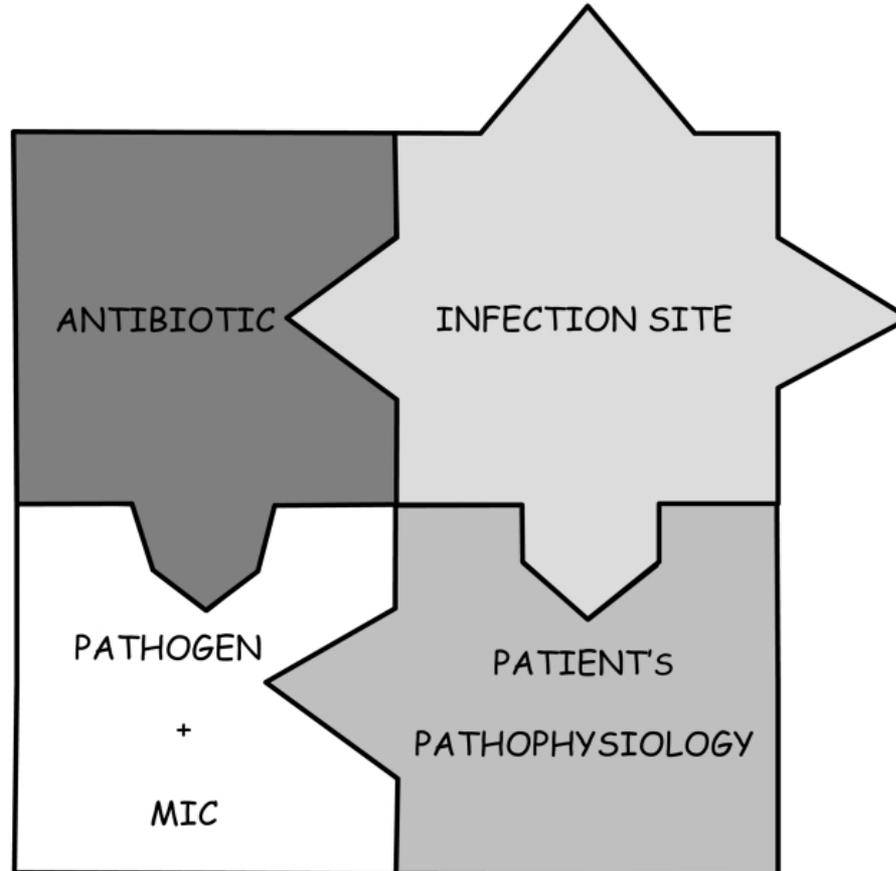


«Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents» Asin-Prieto E. et al. J Infect Chemother 21(2015):319-329

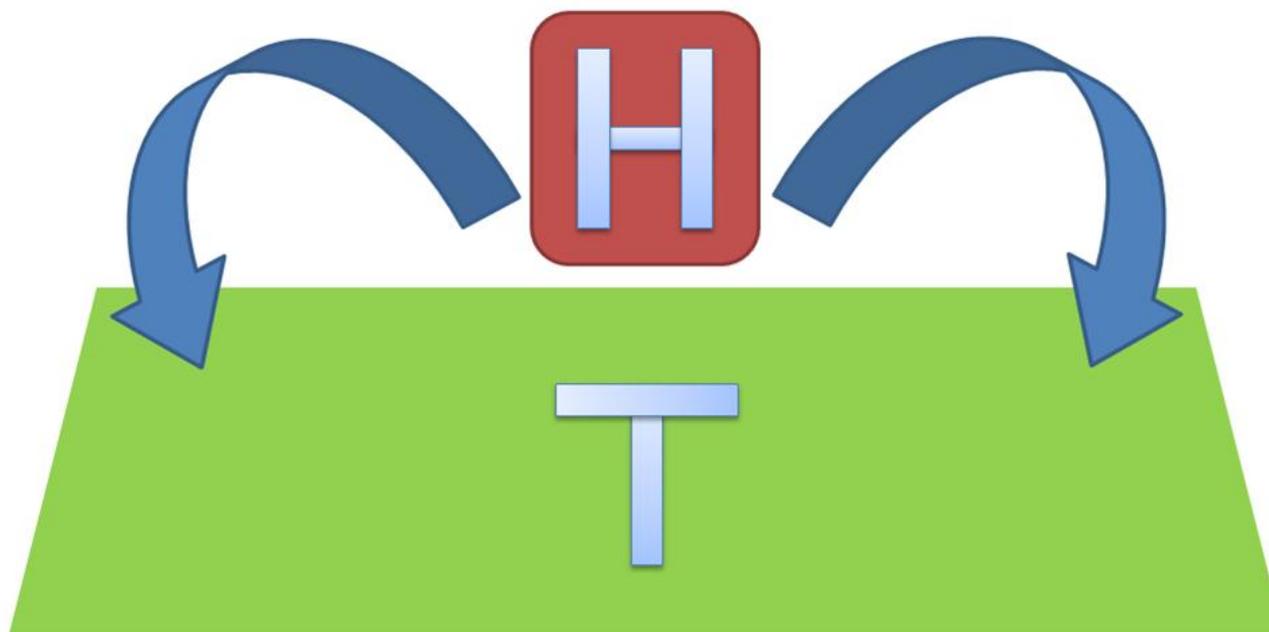
# La resistenza agli antibiotici: una “pandemia in parte evitabile”



# Il puzzle della terapia antibiotica



F.Pea,P.Viale «The Antimicrobial Therapy Puzzle: Could Pharmacokinetic Pharmacodynamic Relationships Be Helpful in Addressing the Issue of Appropriate Pneumonia Treatment in Critically Ill Patients?» Clinical Infectious Diseases 2006;42:1764–1771



# Colonizzazione



- Presenza di microrganismi in un ospite con crescita e moltiplicazione ma senza invasione dei tessuti e danno
- Non si verifica interazione tra microrganismo e ospite. Non c'è risposta immunitaria né manifestazione clinica
- **CONTAMINAZIONE:** presenza di un microrganismo su una superficie corporea o un oggetto inanimato

# Flora nei siti di colonizzazione



## OROFARINGE

***Streptococcus viridans group***

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus pneumoniae*

Staphylococci

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria spp*

*Corynebacterium spp*

*Haemophilus spp*

Anaerobes: *Bacteroides*

*Candida albicans*

## NASOFARINGE

Streptococci

*Moraxella catarrhalis*

***Neisseria spp***

*Haemophilus spp*

## CONGIUNTIVA

Staphylococci

*Corynebacteria*

*Haemophilus*

## CUTE

**Staphylococci**

*Corynebacteria*

*Propionibacteria*

*Candida*

*Malassezia furfur*

## TRATTO GENITO-URINARIO

Staphylococci, Streptococci

*Enterococci*

*Lactobacillus spp*, *Corynebacterium*

*Neisseria spp*, Anaerobes

***Candida albicans***

## INTESTINO ALTO

Streptococci

*Lactobacillus spp*

***Candida spp***

## INTESTINO BASSO

Aerobic G- bacilli: *E.coli*, Klebs

*Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*

*Providencia*, *Bacteroides*, Anaerobic

*Enterococci*, *Streptococci*, *Candida*

# CARRIER



- Il carrier è un individuo che alberga il microrganismo in assenza di evidente infezione attiva ma che serve come potenziale sorgente di infezione. Il carrier può essere un individuo che è colonizzato, che ha infezione asintomatica, che è nel periodo di incubazione o di convalescenza.
- Lo stato di carrier può essere breve o durare a lungo

# FLORA BATTERICA DELLE MANI



## FLORA RESIDENTE

- Sopravvive più di 24 ore
- Non viene facilmente rimossa
- La sterilizzazione completa è impossibile
- Bassa virulenza
- Soprattutto gram+



*Perchè bisogna lavarsi le mani spesso?*

## FLORA TRANSITORIA

- Sopravvive meno di 24 ore
- Facilmente rimossa con acqua e sapone
- Acquisita con contatto con aree contaminate
- Possibile alta virulenza
- Molti gram – (enterobatteri, pseudomonas..)

# VERA INFEZIONE – NO COLONIZZAZIONE



- L'infezione è accompagnata da segni e sintomi sistemici e/o locali (per es. febbre, brividi, tumor, dolor, rubor, calor)
- I pazienti immunodepressi possono non presentare segni e sintomi caratteristici o non presentarli affatto
- In un'epoca di elevatissima antibiotico-resistenza, è fondamentale trattare **ESCLUSIVAMENTE** le vere infezioni e non le colonizzazioni.



# MDR

Baker TM et al *Leukemia & Lymphoma* 2016;57:2245-58

- Multi-drug Resistant
  - ESKAPE
  - Gram-positivi
    - MRSA, VRE, C. difficile
  - Gram-negativi
    - Beta-lattamasi: **ESBL**, AmpC
    - Carbapenemasi: **KPC**, VIM, NDM, OXA-48
  - Nosocomiali & Comunitari
- Enterococcus faecium,*  
*Staphylococcus aureus,*  
*Klebsiella pneumoniae,*  
*Acinetobacter baumannii,*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Enterobacter spp.*

# Staphilococcus meticillino-resistente (MRSA)



## • Infezione

- Si verifica quando un ceppo batterico raggiunge una crescita incontrollata
- Può essere localizzata (per es. ulcera infetta) o diffondere in circolo (batteriemia)

## • Colonizzazione

- Circa il 30% della popolazione è colonizzata (soprattutto MSSA, <2% MRSA)
- Colonizzazione maggiore con MRSA tra gli operatori sanitari (5-50%), dializzati, diabetici, tossicodipendenti
- Vive su cute e mucose per lunghi periodi, soprattutto in aree umide e calde, come naso, gola, ascelle e ferite
- La trasmissione avviene attraverso il contatto con mani, oggetti o superfici.

Albrich, LID 2008

# Staphilococcus meticillino-resistente acquisito in comunità (CA-MRSA)



| Tipo di MRSA                        | Tipo SCC (dimensioni)    | Infezioni  | Ospite predisposto                   |
|-------------------------------------|--------------------------|--|--------------------------------------|
| <b>HA-MRSA</b><br>(MDR)             | I, II, III<br>(34-67 kb) | Infezione ferita chirurgica<br>e/o<br>presenza di corpo estraneo,<br>endocarditi | Soggetti ad<br>alto rischio*         |
| <b>CA-MRSA</b><br>(No MDR,<br>PVL+) | IV, V<br>(21-28 kb)      | cute e tessuti molli,<br>polmonite necrotizzante,<br>fascite necrotizante        | Carcerati,<br>atleti,<br>omosessuali |

\*fattori di rischio: età avanzata, ospedalizzazione, cvc, terapia steroidea, precedente terapia antibiotica, insufficienza renale o emodialisi, recente intervento chirurgico

Kluytmans-VandenBergerh et al. *Clin Microbiol Infect*, 2006



# Gram negativi MDR

- Glucosio-fermentanti (Enterobacteriaceae)
  - Trasmessi con alimenti (Salmonella, Shigella)
  - Associati alle cure sanitarie → Enterobacter spp, es. E. cloacae
  - Comunitari e associati alle cure sanitarie
    - **Klebsiella spp** (K. pneumoniae)
    - **Escherichia coli**
- Glucosio non fermentanti
  - **Acinetobacter baumannii**
  - **Pseudomonas aeruginosa**

# Gram negativi MDR – colonizzazione e infezione



- **Colonizzazione**

- I microrganismi possono essere trovati all'interno del corpo umano senza causare sintomi o malattia conclamata (vie respiratorie per es.)
- Germi che generalmente colonizzano il tratto GI

- **Infezione**

- Causano infezione spesso tramite dispositivi medici come CVC, CV o ulcere.
- I trattamenti sono complessi e richiedono spesso una terapia antibiotica combinata.

# CONCLUSIONI



- Gli antibiotici DEVONO essere usati SOLO quando necessari
- La scelta della molecola, della posologia, della via di somministrazione e la durata della terapia devono basarsi sui concetti di PK e PD, sulle caratteristiche del paziente, della patologia che si vuole trattare e del germe potenzialmente in causa
- La colonizzazione necessita esclusivamente di un attento monitoraggio