

Corso di Aggiornamento
ANTIBIOTICI NEWS

Sala Conferenze Ordine Medici ed Odontoiatri - Via Lamarmora n. 167 (Palazzo il Diamante) - Brescia

10 maggio 2017 - ore 19.00

LA FARMACOLOGIA:

Antibiotici tempo dipendenti

Antibiotici concentrazione dipendenti

Modalità, tempo di somministrazione e durata

Sandra Sigala



Farmacologia

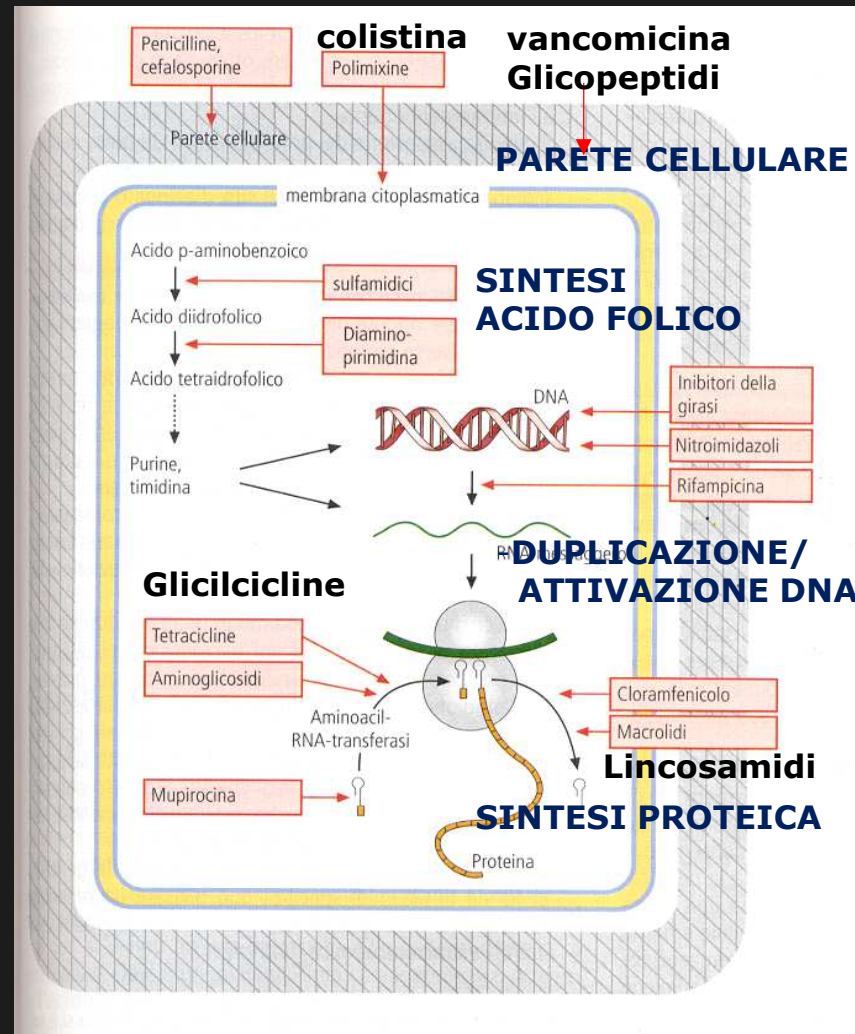
Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale

Università degli Studi di Brescia



Centro DIFF di Documentazione Informazione e Formazione sul Farmaco

Università degli Studi di Brescia



ALCUNE DEFINIZIONI

- ✓ Farmaci batteriostatici:

MACROLIDI CLINDAMICINA SULFAMIDICI (COTRIMOXAZOLO però è battericida) TETRACICLINE CLORAMFENICOLO

Gli antibiotici batteriostatici richiedono l'attivazione di una valida risposta immunitaria dell'ospite. In caso di risposta inadeguata per patologie sistemiche o perché tali difese sono scarse a livello del sito di infezione (es. meningiti), i batteri riprendono la crescita una volta sospesa la somministrazione dell'antibiotico

- ✓ Farmaci rapidamente battericidi (o concentrazione dipendenti):

FLUROCHINOLONI AMINOGLICOSIDI

- ✓ Farmaci battericidi lenti (o tempo-dipendenti):

BETALATTAMINE VANCOMICINA MACROLIDI



RICORDIAMO POI....

- ✓ La Minima Concentrazione Inibente (MIC) e la Minima Concentrazione Battericida (MBC), che sono determinate *in vitro* dopo l'esposizione dei batteri ad una concentrazione fissa di antibiotici per almeno 12 ore, non forniscono informazioni sulla curva-tempi dell'effetto antimicrobico del farmaco sottoposto alle normali fluttuazioni farmacocinetiche che si osservano nel paziente trattato.
- ✓ Inoltre, la MIC e la MBC sono calcolate su una dose standard di inoculo nella piastra, circa 10^5 CFU/ml, che non sempre corrisponde alla densità batterica nel sito d'infezione (anche 10^{8-10} CFU nei tessuti o negli ascessi).
- ✓ Infine, la crescita in piastra è esponenziale, mentre la maggior parte dei batteri in una infezione conclamata non è in attiva fase di crescita.

Effetto persistente: proprietà dell'antibiotico di inibire la proliferazione batterica dopo che la sua concentrazione plasmatica è scesa sotto la MIC per quel particolare patogeno.

Questo effetto è tipico degli antibiotici che agiscono inibendo la replicazione del DNA o la sintesi proteica

🚩 **Gli antibiotici battericidi concentrazione-dipendenti hanno un moderato/elevato effetto persistente**

🚩 **Gli antibiotici battericidi tempo-dipendenti possono essere anche distinti in:**

✓ **Antibiotici con nullo/scarso effetto persistente:
BETALATTAMINE**

✓ **Antibiotici con moderato/prolungato effetto persistente:
MACROLIDI**



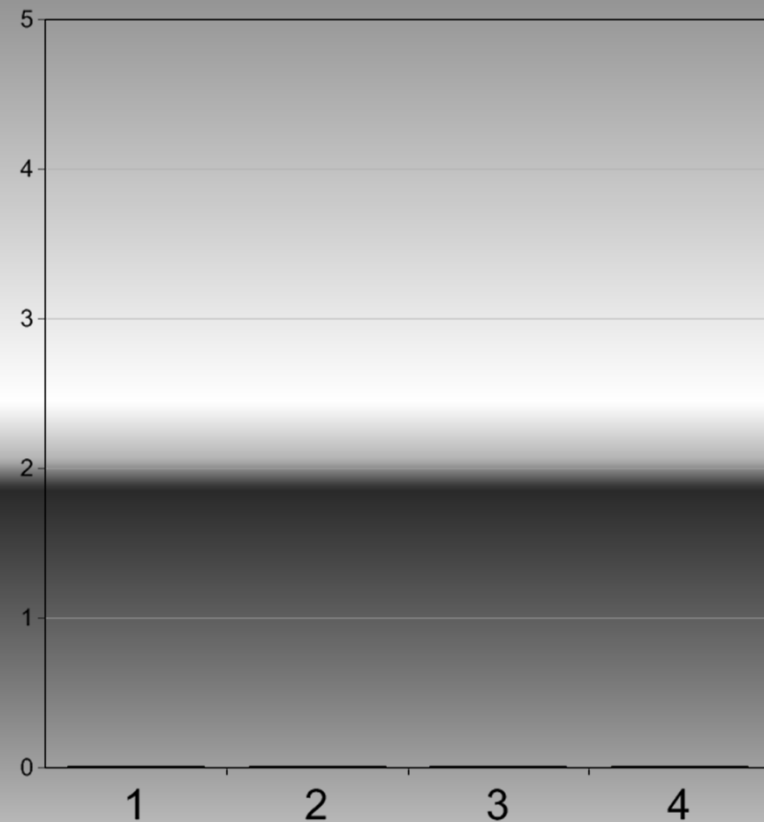
ANCORA...

- ❖ La distinzione tra battericidi e batteriostatici non è molto rigorosa:
 - ✓ un antibiotico battericida, se usato al disotto di certe concentrazioni (o tempi), può avere azione batteriostatica o mostrare effetto battericida ritardato.
 - ✓ un antibiotico batteriostatico può causare una parziale inibizione della proliferazione batterica

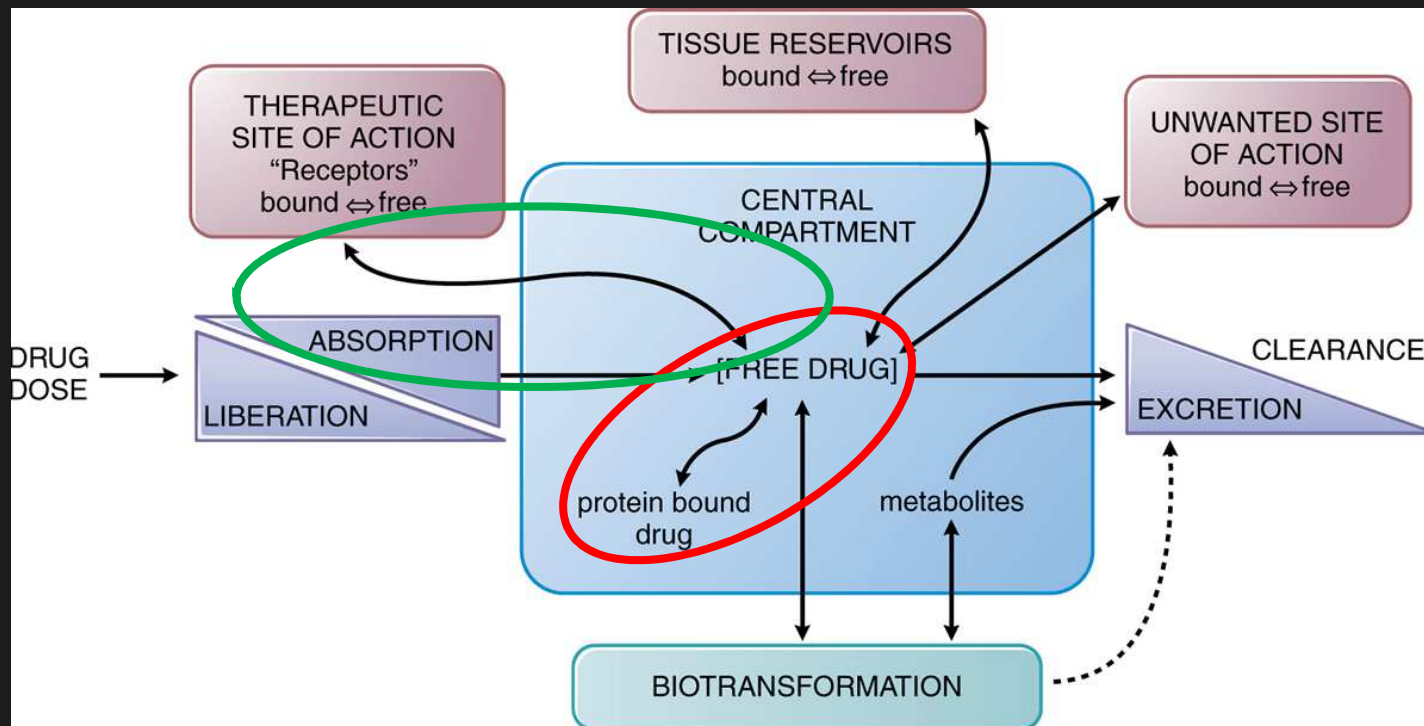
- ❖ Ogni definizione non è generalizzabile, ma è strettamente legata
 - ✓ al tipo di batterio che ha provocato l'infezione
 - ✓ alla localizzazione dell'infezione stessa
 - ✓ alla concentrazione di antibiotico che è in grado di raggiungere il sito dell'infezione, cioè dai parametri farmacocinetici dell'antibiotico stesso.

Quale criterio principale vi guida nel decidere di prescrivere un antibiotico iniettivo al posto di uno orale?

1. Il paziente lo preferisce e si sente "più curato"
2. Garanzia di una maggiore aderenza terapeutica
3. Criteri di farmacodinamica
4. La gravità dell'infezione



ASSORBIMENTO
DISTRIBUZIONE
METABOLISMO
ELIMINAZIONE



Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, XII ed

- ✓ Variazioni significative della frazione libera del farmaco sono importanti solo per farmaci con un legame alle proteine plasmatiche >95%
- ✓ In questo caso, piccole variazioni del legame alle proteine plasmatiche risultano in una grande variazione della concentrazione di farmaco libero. Questo comporta variazioni nel Vd e nella clearance

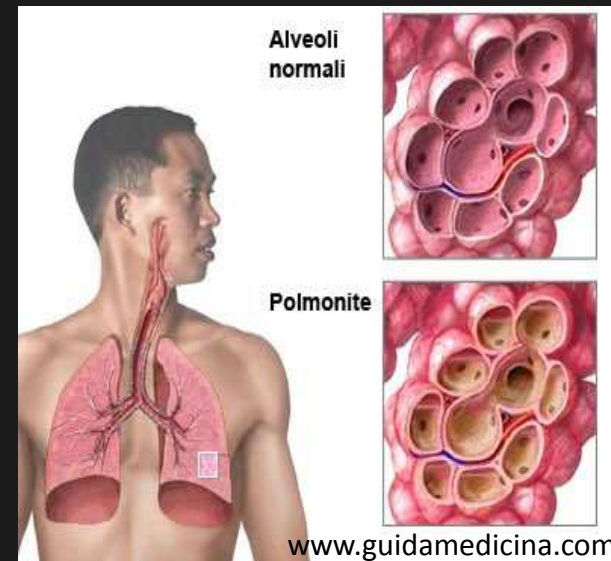
La maggior parte degli antibiotici ha un legame alle proteine plasmatiche < 90% AD ECCEZIONE DI Ceftriaxone (>95% legato all'albumina), ertapenem, teicoplanina, aztreonam, daptomicina

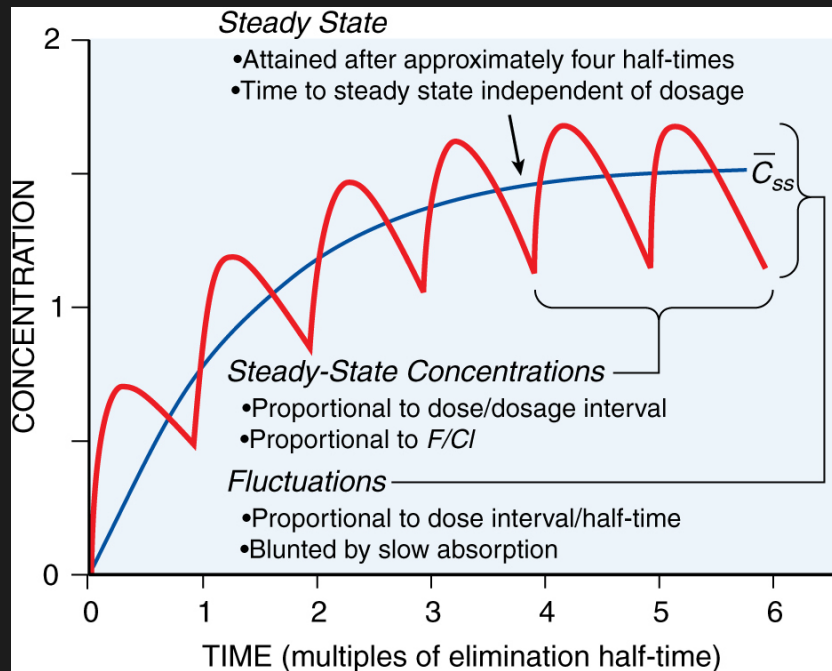
La maggior parte dei siti di infezione sono extravascolari e il trattamento delle infezioni in questi siti dipende dalla concentrazione di farmaco che è in grado di uscire dal torrente circolatorio e di accumularsi nel liquido interstiziale e/o intracellulare (della cellula batterica).

Questo dipende da

- ❖ Fattori correlati al tessuto:
 - ✓ Perfusione
 - ✓ Giunzioni intracellulari o pori capillari

- ❖ Fattori correlati al farmaco:
 - ✓ Grado di lipofilia
 - ✓ Dimensioni
 - ✓ pKa
 - ✓ Legame alle proteine plasmatiche





Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, XII ed

Utilizzare la concentrazione plasmatica per determinare parametri farmacodinamici (azione sul patogeno) può tuttavia non essere sempre appropriato

ESEMPIO:

Nel trattamento di una polmonite batterica, la concentrazione di antibiotica a livello del liquido di rivestimento alveolare è il principale indice dell'efficacia di antibiotici quali la vancomicina.

Inoltre, la concentrazione plasmatica è poco determinante per i farmaci ad azione intracellulare:

I beta-lattamici, la vancomicina e gli aminoglicosidi sono tendenzialmente idrofili, quindi penetrano poco, mentre l'azitromicina ed i macrolidi in generale possono raggiungere concentrazioni intracellulari che sono molto più alte rispetto alla concentrazione plasmatica.

Hydrophilic or Lipophilic and Why do I Care?

Hydrophilic Antibiotics:

- Beta Lactams
- Aminoglycosides
- Vancomycin
- Linezolid
- Colistin

Low Vd

Predominantly renal clearance

Low intracellular penetration

Lipophilic Antibiotics:

- Fluoroquinolones
- Macrolides
- Clindamycin
- Tigecycline

High Vd

Predominantly hepatic clearance

Good intracellular penetration

Per antibiotici tempo-dipendenti con nullo/scarso effetto persistente, la misura più precisa per determinarne l'efficacia è $T > MIC$.

Per esempio:

Per macrolidi dovrebbe essere $T > MIC$ per 40% del tempo, per beta-lattamine $T > MIC$ per 50-70%

Questi target terapeutici possono essere raggiunti con:

- infusioni prolungate (H)
- somministrazioni frequenti
- formulazioni a lento rilascio

Per antibiotici concentrazione-dipendenti, l'effetto post-antibiotico è determinato da C_{max}/MIC o AUC/MIC .

Per esempio, per gli aminoglicosidi C_{max}/MIC è 10-12, per i fluorochinolonici, è preferito AUC/MIC 25-35

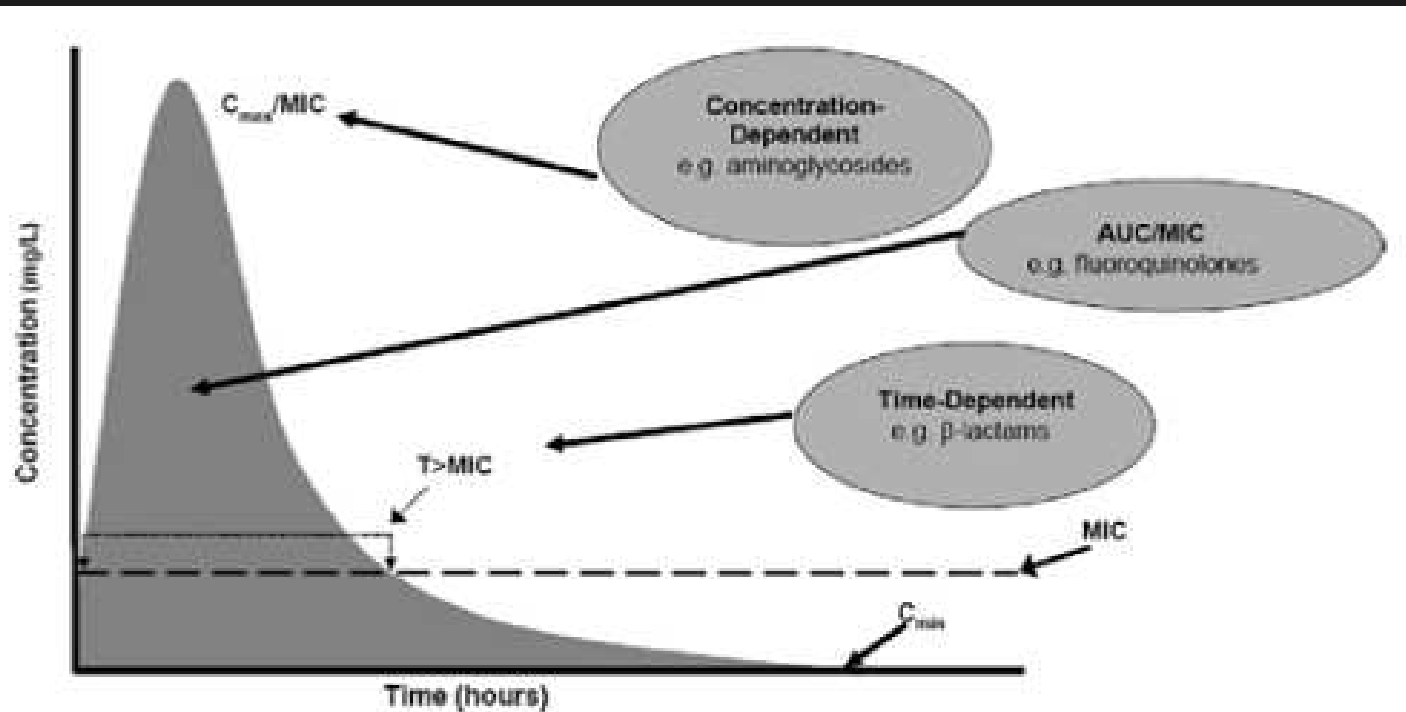


Figure 1. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antibiotics on a concentration vs. time curve. Key: $T > MIC$ —The time for which a drug's plasma concentration remains above the minimum inhibitory concentration (MIC) for a dosing period; C_{max}/MIC , the ratio of the maximum plasma antibiotic concentration (C_{max}) to MIC; AUC/MIC , the ratio of the area under the concentration time curve during a 24-hour time period (AUC_{0-24}) to MIC.

Table 1: Pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of selected antibiotics that correlate with efficacy.

| | Pharmacodynamic kill characteristics | | |
|--|--|--|---|
| | Time dependent | Concentration dependent | Concentration dependent with time dependence |
| Antibiotic | Penicillins Cephalosporins Carbapenems Linezolid Clarithromycin Clindamycin | Aminoglycosides Metronidazole Daptomycin Fluoroquinolones | Fluoroquinolones Azithromycin Glycopeptides Tetracyclines Tigecycline Linezolid Aminoglycosides |
| Optimal PK/PD index (and target examples for selected drugs) | $T_{>MIC}$ e.g. 40–100% $T_{>MIC}$ for β -lactams | $C_{max}:MIC$ e.g. $C_{max}:MIC$ 8–10 for aminoglycosides | $AUC_{0-24}:MIC$ e.g. $AUC_{0-24}:MIC \geq 400$ for vancomycin |
| Objective | Maximise duration of exposure | Maximise concentration | Maximise amount of drug exposure |
| Measures | Frequent administration or prolonged infusion dosing | Infrequent (once daily) administration of high doses | Administration of a high total daily dose |

MIC = minimal inhibitory concentration; PK/PD = pharmacokinetics/pharmacodynamics; $AUC_{0-24}:MIC$ = the ratio of the area under the concentration time curve during a 24-hour period to MIC; $C_{max}:MIC$ = the ratio of the maximum plasma concentration to MIC; $T_{>MIC}$ = time that the drug concentration is above the MIC;

Note: For some antibiotics therapeutic efficacy may be correlated with more than one pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter (e.g. aminoglycosides or fluoroquinolones).

ESEMPIO...

Per betalattamine:

Sono tempo-dipendente

- ✓ Raggiungono il loro picco di efficacia quando $C_{max}/MIC : 4/1$
- ✓ Concentrazioni più elevate non aumentano l'efficacia battericida
- ✓ $T > MIC > 50\%$ può essere raggiunta con la maggior parte di beta-lattamine

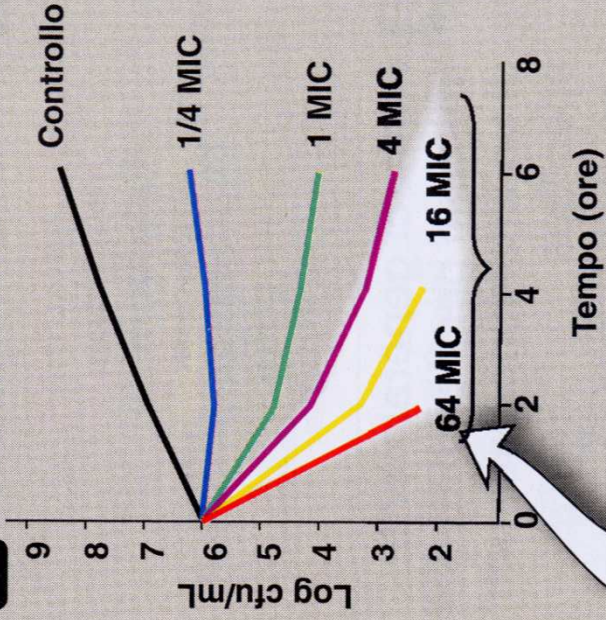
Dosi moderatamente elevate ed intervalli ridotti o formulazioni a lento rilascio permettono di mantenere questo parametro

Per fluorochinolonici:

Sono concentrazione-dipendente con effetto persistente

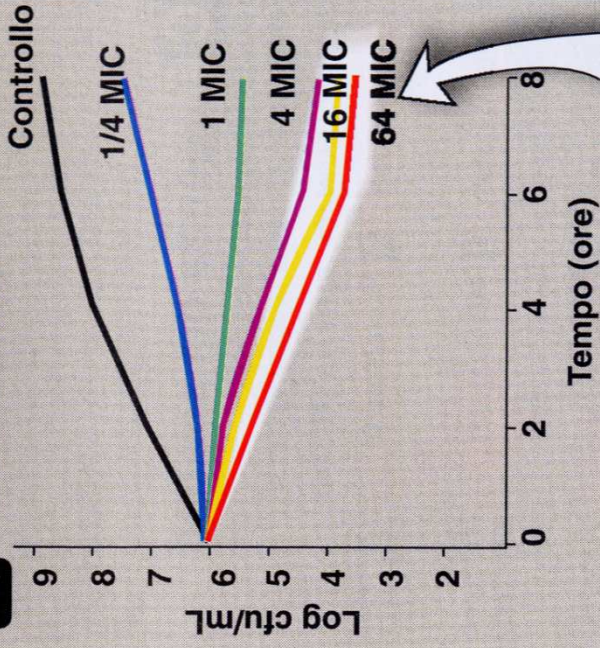
Alti dosaggi con una/due somministrazioni giornaliere permettono di raggiungere valori di $fAUC (free\ drug)/MIC > 10$

A Tobramicina

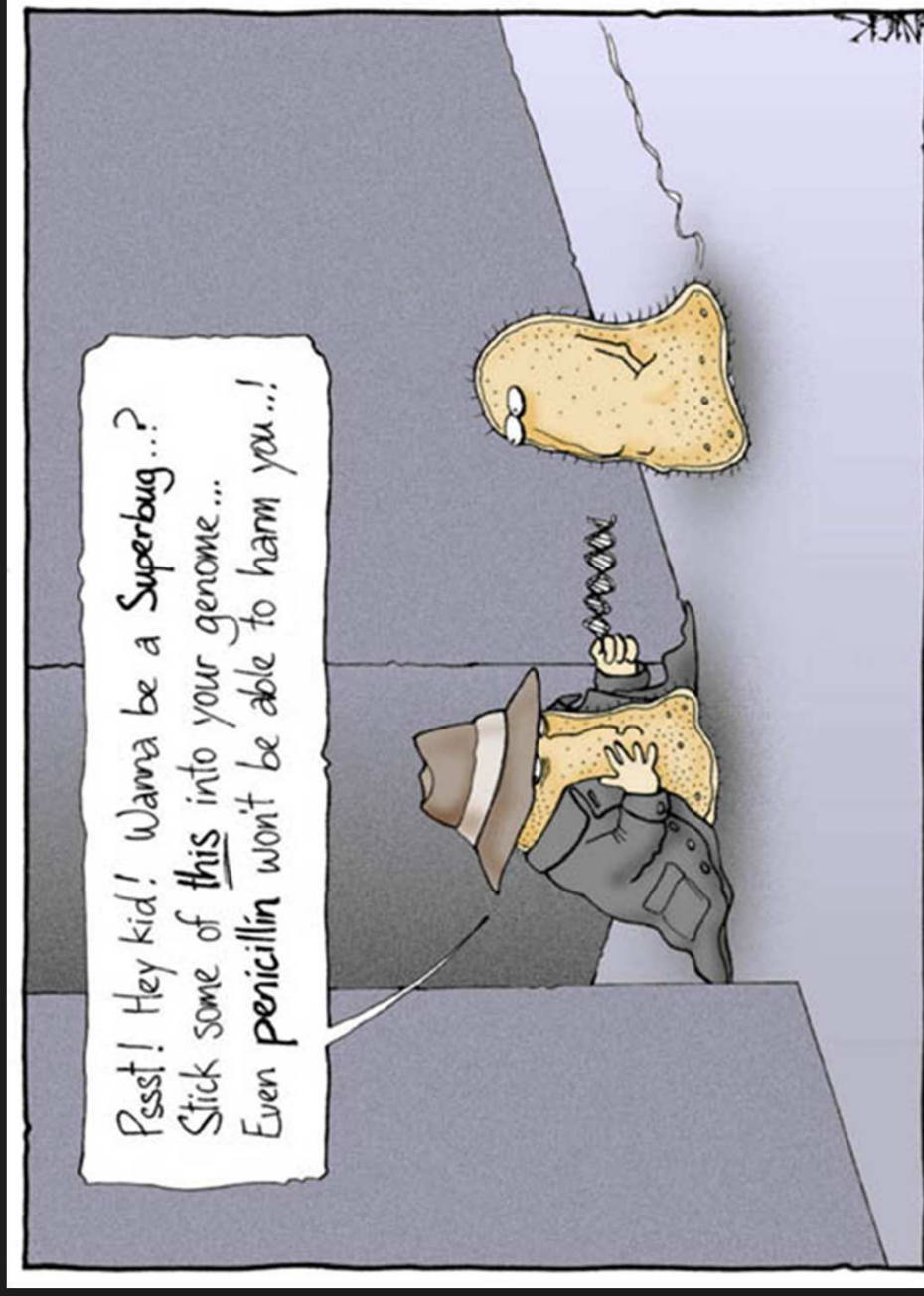


Il tasso di microrganismi uccisi aumenta quando la concentrazione supera da 4 a 64 volte la MIC del farmaco per quel microrganismo.

B Ticarcillina



Il tasso di microrganismi uccisi non aumenta in modo significativo quando la concentrazione supera da 4 a 64 volte la MIC del farmaco per quel microrganismo.



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

www.pallimed.org