



LA FARMACOLOGIA DEGLI ANTIBIOTICI

Antibiotici tempo dipendenti

Antibiotici concentrazione dipendenti

Modalità, tempo di somministrazione e durata

Sandra Sigala



Farmacologia

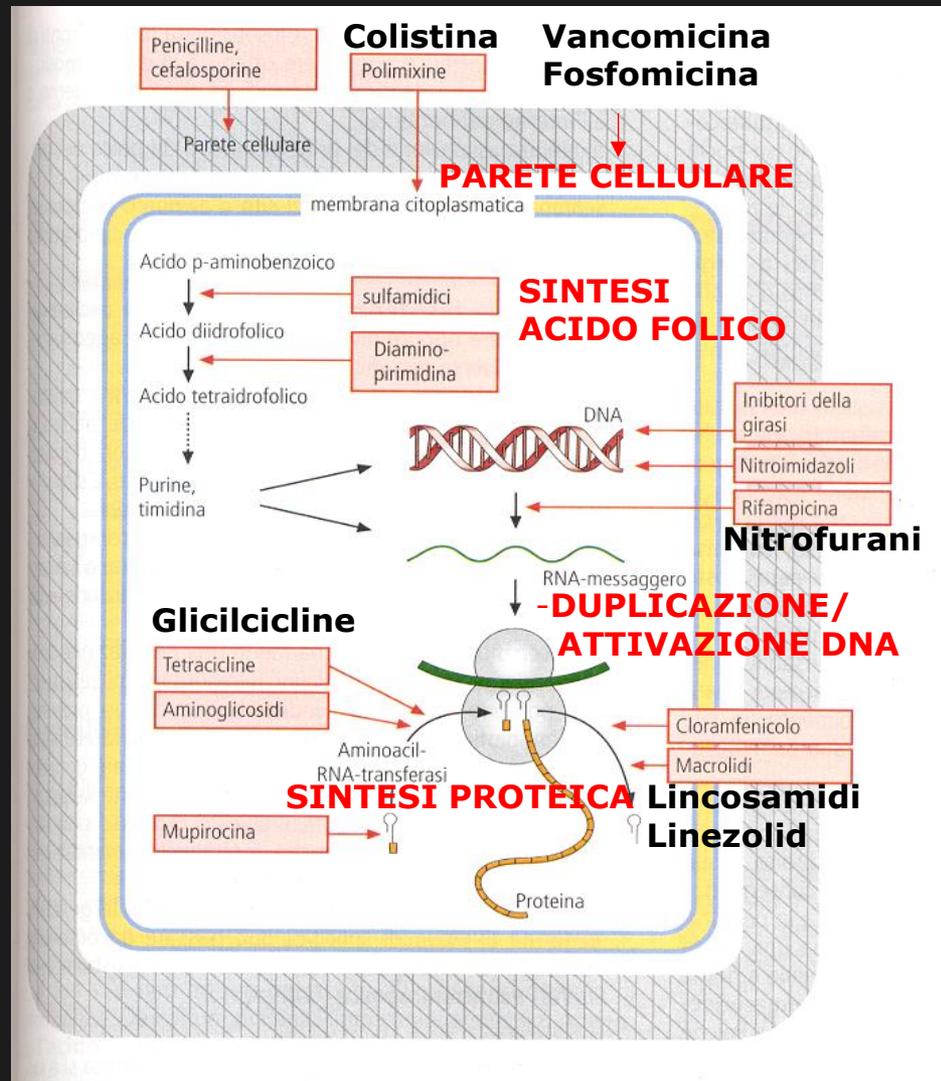
Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale

Università degli Studi di Brescia



Centro DIFF di Documentazione Informazione e Formazione sul Farmaco
Università degli Studi di Brescia

CLASSIFICAZIONE IN BASE AL MECCANISMO D'AZIONE



CLASSIFICAZIONE IN BASE ALL'AZIONE

✓ 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):

FLUOROCHINOLONI AMINOGLICOSIDI

✓ Farmaci battericidi lenti (o tempo-dipendenti):

BETALATTAMINE VANCOMICINA MACROLIDI



❖ 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 un' inibizione della proliferazione batterica, dipende dalla sua concentrazione

❖ 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.



RICORDIAMO ALCUNE DEFINIZIONI....

- ✓ 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 (24) 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.

Infect Dis Clin North Am. 2009 December ; 23(4): 791

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

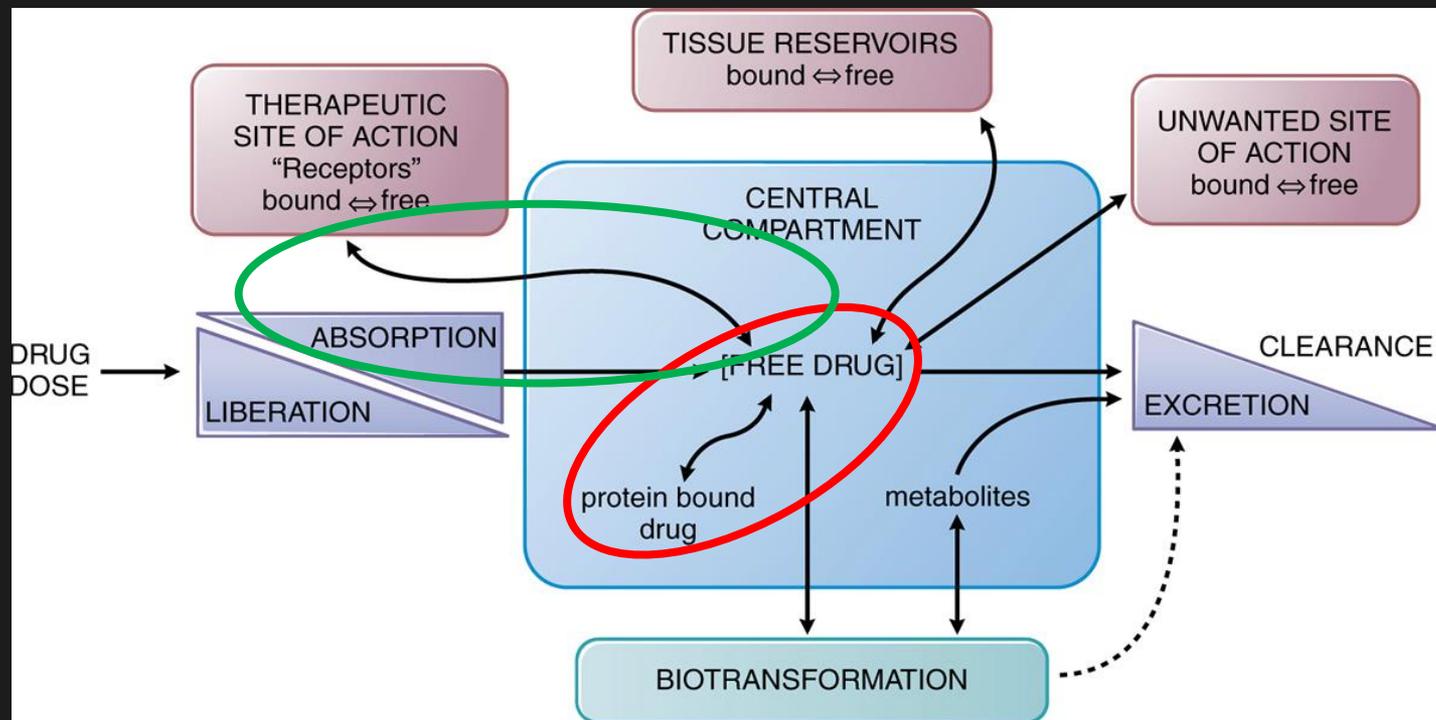
🚩 Gli antibiotici battericidi concentrazione-dipendenti (es: fluorochinoloni, aminoglicosidi) hanno un moderato/elevato effetto persistente

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

✓ Antibiotici con nullo/scarso effetto persistente:
BETALATTAMINE

✓ Antibiotici con moderato/prolungato effetto persistente:
MACROLIDI

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

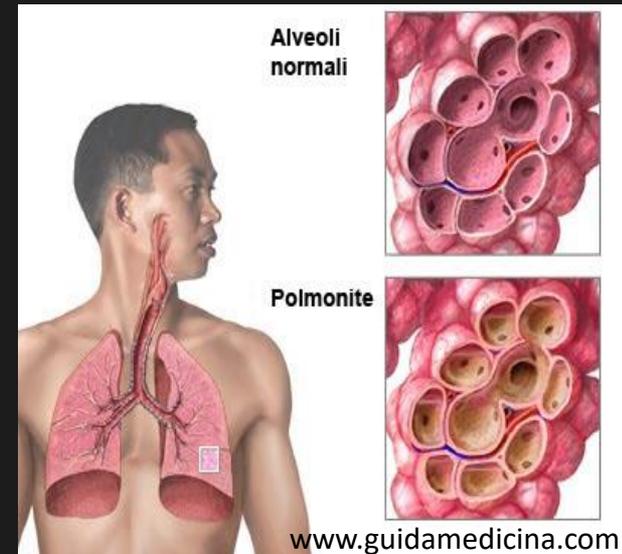
La maggior parte degli antibiotici ha un legame alle proteine plasmatiche < 90% AD ECCEZIONE DI Ceftriaxone (>95% legato all'albumina), ertapenem, teicoplanina, aztreonam, daptomicina

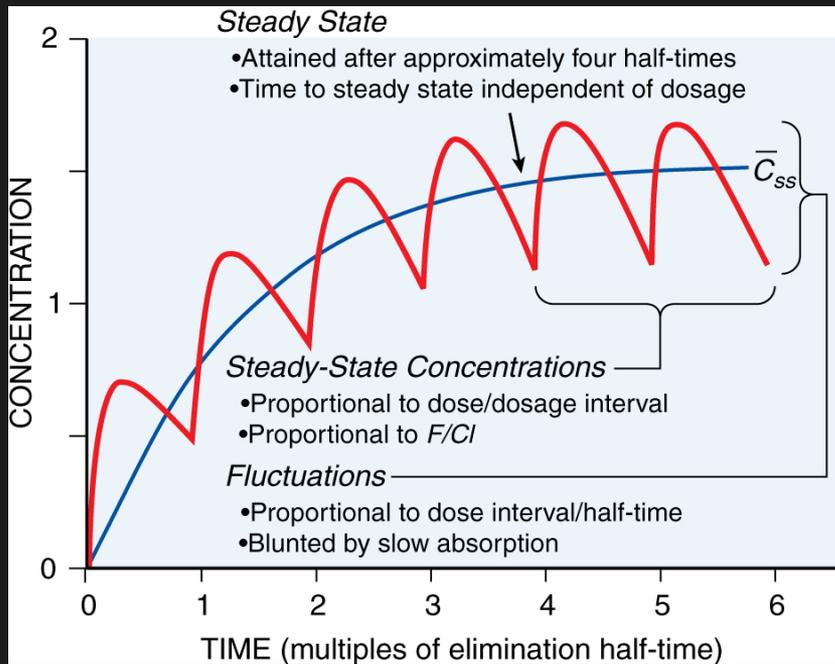
La maggior parte dei siti di infezione sono extravascolari e il trattamento delle infezioni in questi siti dipende dalla concentrazione di farmaco che è in grado di uscire dal torrente circolatorio e di accumularsi nel liquido interstiziale e/o intracellulare (della cellula batterica).

Questo dipende da

- ❖ Fattori correlati al tessuto:
 - ✓ Perfusione
 - ✓ Giunzioni intercellulari 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

Crit Care Med. 2009 Mar;37(3):840-51

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

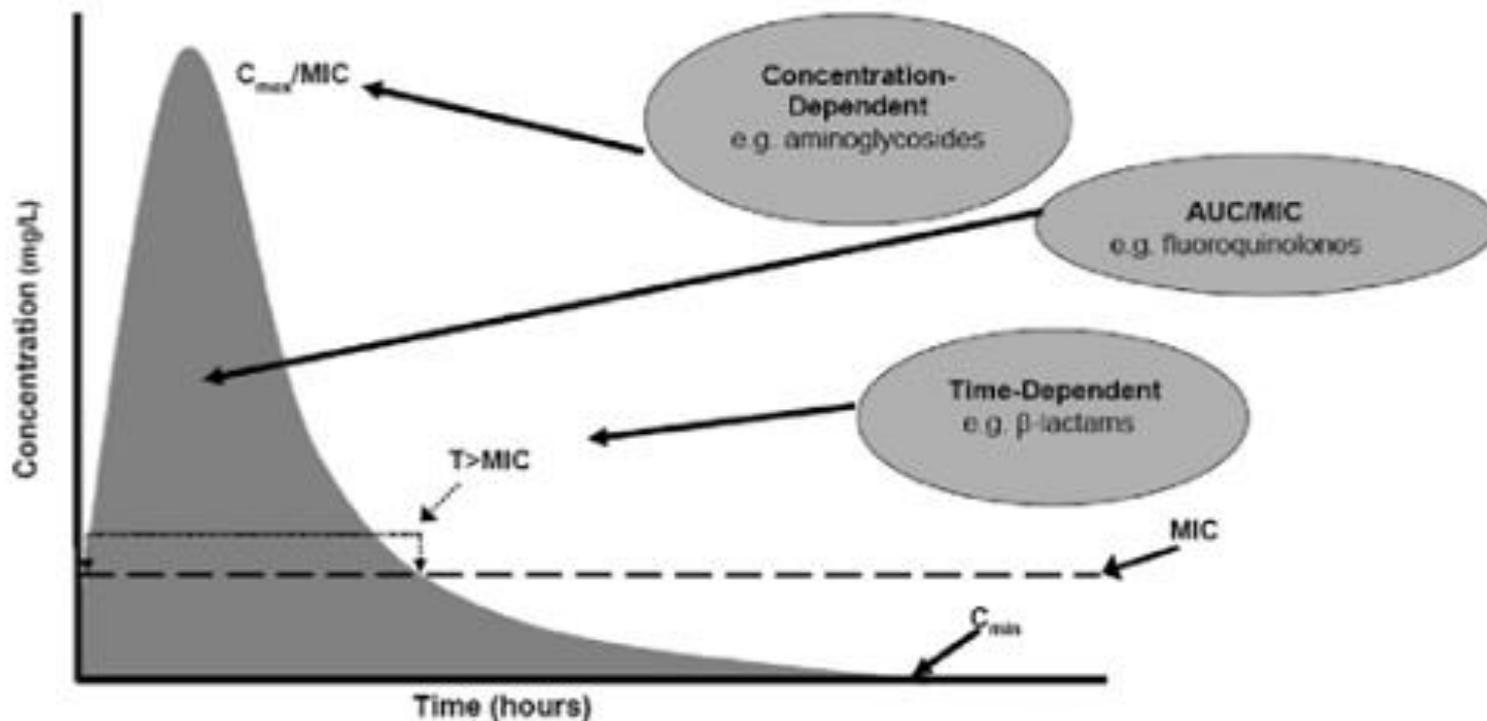


Figure 1. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antibiotics on a concentration vs. time curve. Key: $T > MIC$ —The time for which a drug's plasma concentration remains above the minimum inhibitory concentration (MIC) for a dosing period; C_{max}/MIC , the ratio of the maximum plasma antibiotic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

Swiss Med Wkly. 2016;146:w14368

ESEMPIO...

Per **beta**lattamine:

Sono tempo-dipendente

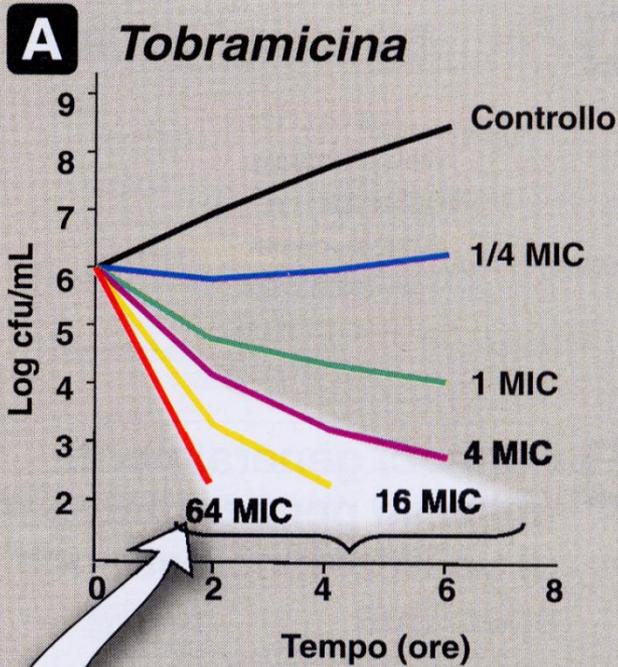
- ✓ Raggiungono il loro picco di efficacia quando C_{max}/MIC : 4/1
- ✓ Concentrazioni più elevate non aumentato l'efficacia battericida
- ✓ $T > MIC > 50\%$ può essere raggiunta con la maggior parte di beta-lattamine

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

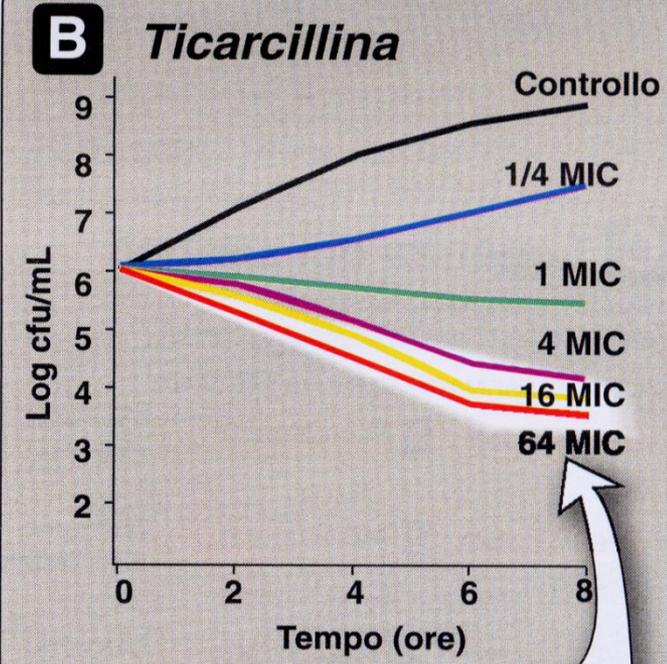
Per **fluorochinolonici**:

Sono concentrazione-dipendente con effetto persistente

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



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



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.