



5. Farmaci antibatterici: classificazione, meccanismo di azione e di resistenza

Giovanni Di Bonaventura, PhD

CI «Microbiologia e Microbiologia Clinica»

CdS Infermieristica/Assistenza Sanitaria

AA 2017-2018

Farmaco antibatterico

Tipologia

Agente antibatterico:

Composto in grado di interferire con la crescita e la moltiplicazione batterica.

Esistono 2 tipologie:

- **Antibiotico:** sostanza a basso peso molecolare prodotta dal metabolismo di microrganismi quali Actinomiceti (*Streptomyces*) e Miceti (*Penicillium*, *Cephalosporium*):
 - **naturali:** prodotti in risposta alla presenza di altre specie microbiche o di aumentata densità cellulare, al fine di competere per lo spazio ed i nutrienti
 - **semi-sintetici:** ottenuti a seguito della modificazione strutturale degli antibiotici naturali per migliorarne le caratteristiche antibatteriche e/o farmacologiche
- **Chemioterapico:** prodotto di sintesi (analogo strutturale di un antibiotico).

Farmaci antibatterici

Caratteristiche «ideali» per un antimicrobico

Adeguate attività antimicrobica :

- dotato di **tossicità selettiva** (attivo prevalentemente vs batteri e non vs cellule dell'ospite)
- causa l'arresto della crescita batterica (**batteriostatico**) o l'uccisione della cellula batterica (**battericida**)
- lo **spettro di azione** può essere ampio (efficace vs numerose specie) oppure ristretto (efficace vs una o poche specie)
- **attivo a basse concentrazioni**, per prevenire l'insorgenza di varianti «resistenti»

Adeguate proprietà farmacologiche:

- lunga emivita plasmatica
- raggiunge adeguate concentrazioni al sito di infezione
- basso legame con proteine plasmatiche
- possibilità di essere somministrato facilmente e attraverso varie modalità (es. orale e parenterale)
- nessuna interazione con altri farmaci

Farmaci antibatterici

Effetti «collaterali»

Effetto vs flora «commensale» autoctona:

- gli antibiotici sono **efficaci anche verso i microrganismi «utili»** causando «dismicrobismo» ossia alterati rapporti quali- e quantitativi della comunità microbica
- limitazione/riduzione di alcune funzioni necessarie quali la produzione/assorbimento di vitamine K e B12 (*E. coli*) e la protezione da infezioni
- **sovrainfezioni** fungine (*Candida albicans*) perché il fungo si trova in un ambiente diventato, all'improvviso, più favorevole per mancanza o riduzione della componente batterica
- riduzione della **tollerabilità gastrointestinale** (disturbi della digestione, diarrea), in quanto gli antibiotici possono colpire anche i batteri della flora intestinale

L'antibiotico può riconoscere anche bersagli dell'ospite, per similitudine strutturale con quelli microbici:

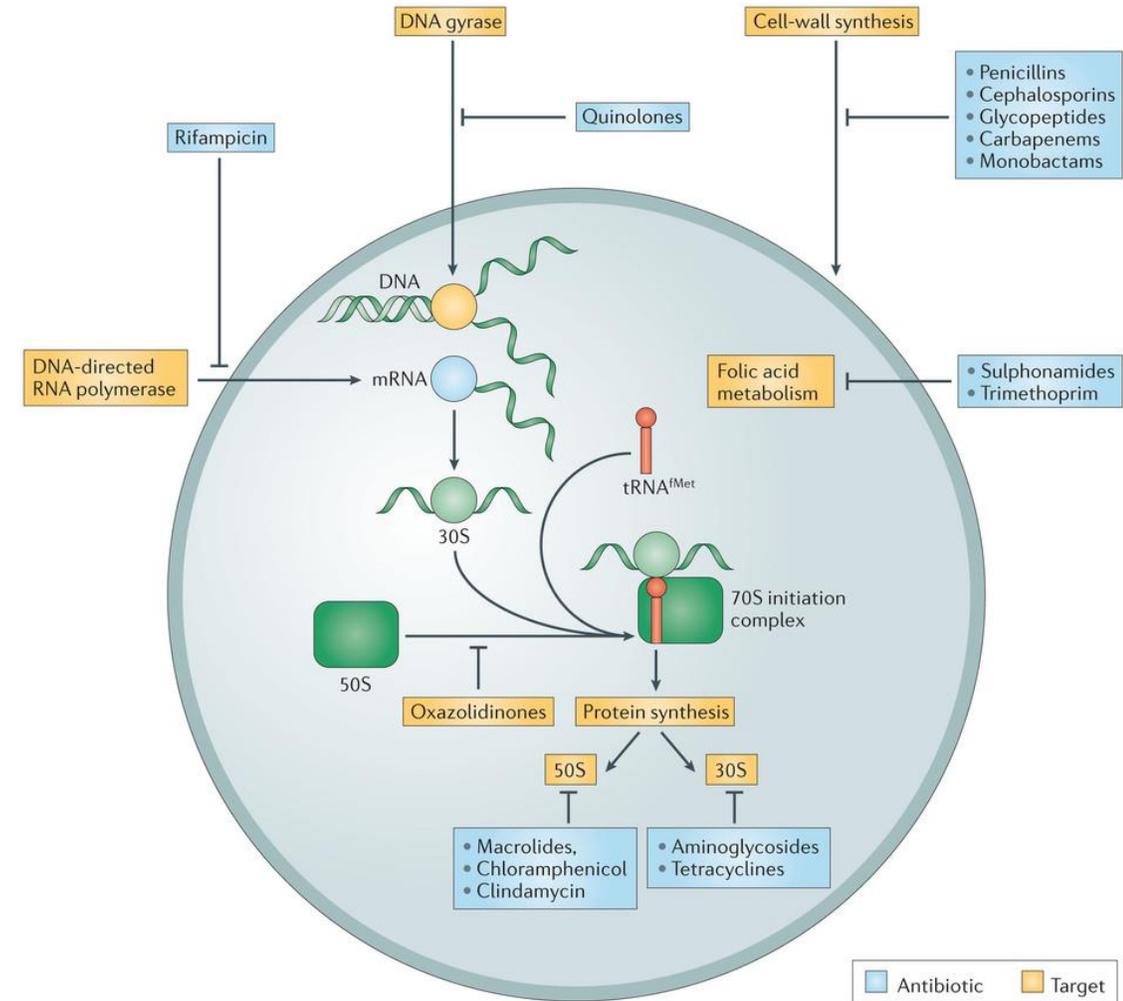
- comparsa di **effetti tossici** (ototossicità, nefrotossicità, cardiotossicità) e **reazioni allergiche**

Farmaci antibatterici

Classificazione

Meccanismo di azione:

- inibitori della sintesi di parete cellulare (**β -lattamici**)
- inibitori della sintesi di acidi nucleici (**fluorochinoloni**)
- inibitori della sintesi proteica (30S, 50S, tRNA) (**aminoglicosidi, tetracicline, cloramfenicolo, macrolidi**)
- inibitori della funzionalità di membrana cellulare
- inibitori di enzimi metabolici



Inibitori di parete cellulare β -lattamici

La classe di antibiotici più numerosa e di uso più comune, formata da diverse molecole battericide dotate di un anello β -lattamico:

▪ PENICILLINE

Naturali (prodotte da *Penicillium chrysogenum*): spettro ristretto vs cocci (Gram+ e Gram-)

Semi-sintetiche: spettro di azione esteso anche ai Gram-

▪ CEFALOSPORINE

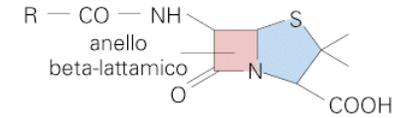
Naturali (prodotte da *Cephalosporium achremonium* e *Streptomyces spp.*): ad ampio spettro

Semi-sintetiche: ad ampio spettro

▪ ALTRI BETA-LATTAMICI

Carbapenemici: spettro di azione più ampio; si utilizzano soltanto in ambito ospedaliero perchè farmaci di «ultima spiaggia»

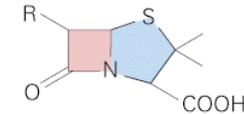
I beta-lattamici sono utilizzati per il trattamento di polmoniti, faringiti, meningiti, endocarditi, batteriemie; infezioni cutanee, addominali, gastroenteriche, ossee



la famiglia dei beta-lattamici

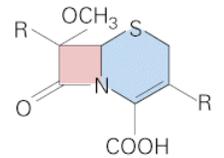
penicilline

ad. es. benzilpenicillina, cloxacillina, flucloxacillina, ampicillina, amoxicillina, carbenicillina, ticarcillina, azlocillina, mezlocillina, piperacillina



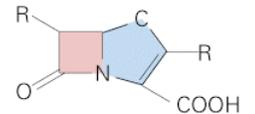
cefamicine

ad. es. cefoxitin



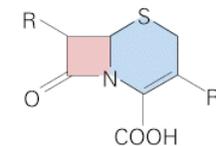
carbapenemici

ad. es. imipenem



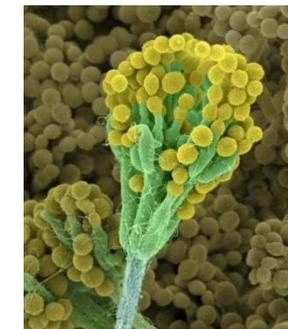
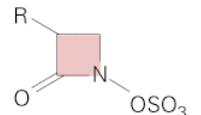
cefalosporine

ad. es. cefalexina, cefaclor, cefadroxil, cefuroxime, cefamendolo, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, ceftioame.

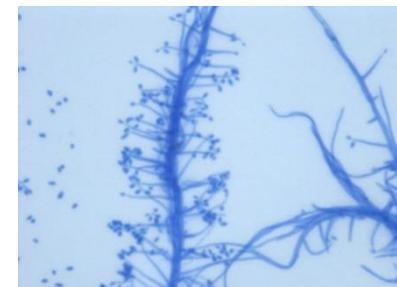


monobattamici

ad. es. aztreonam



Penicillium



Cephalosporium

Inibitori di parete cellulare

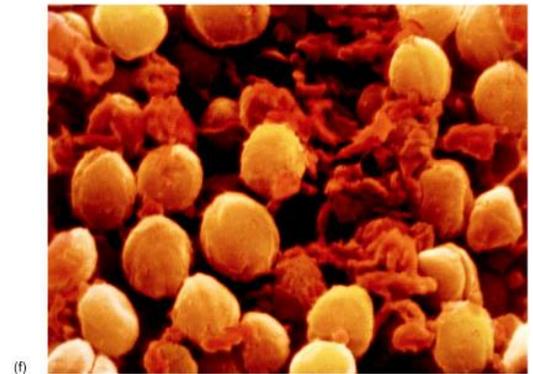
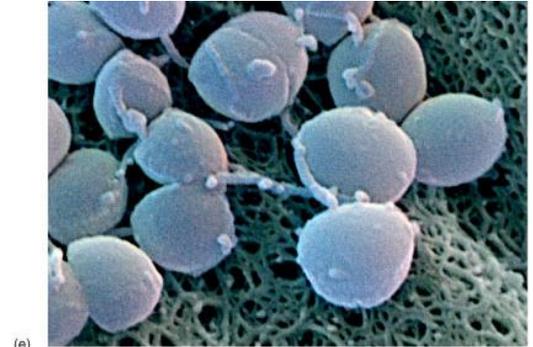
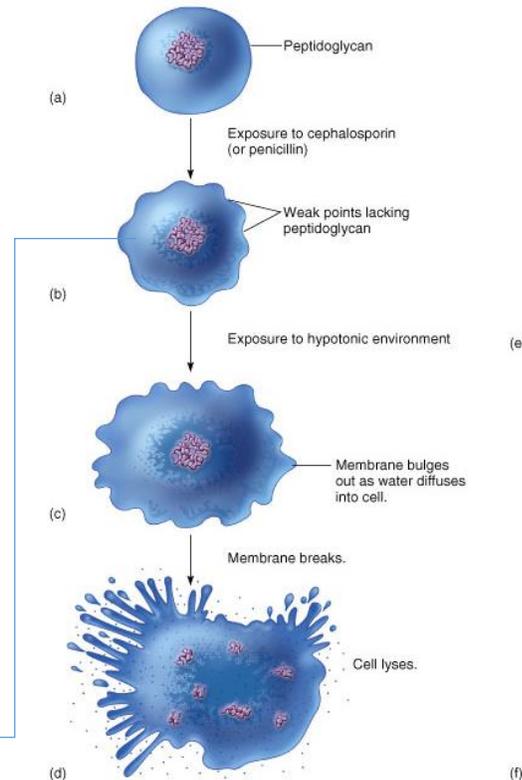
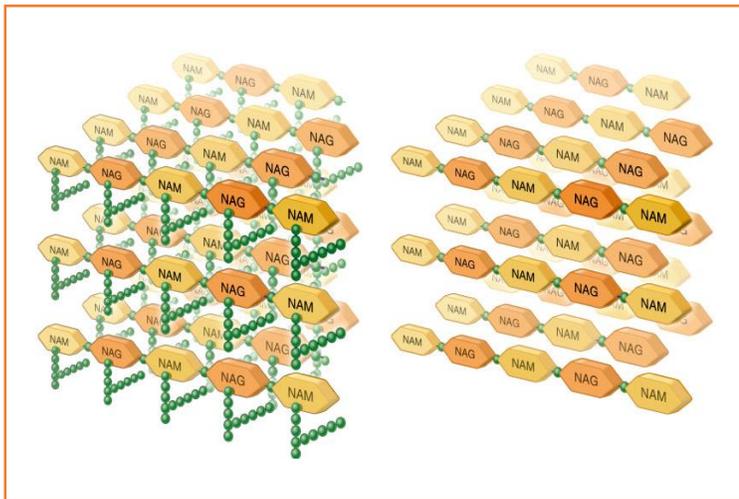
β -lattamici – meccanismo di azione

Azione BATTERICIDA

Il bersaglio principale è la parete cellulare batterica

Inibiscono la sintesi del peptidoglicano, legandosi "selettivamente" agli enzimi coinvolti

Meccanismo di azione battericida: si forma una parete cellulare meno rigida che, successivamente, causa lisi cellulare



Inibitori della sintesi di DNA

Fluorochinoloni

Agenti antibatterici di origine sintetica (**chemioterapici**)

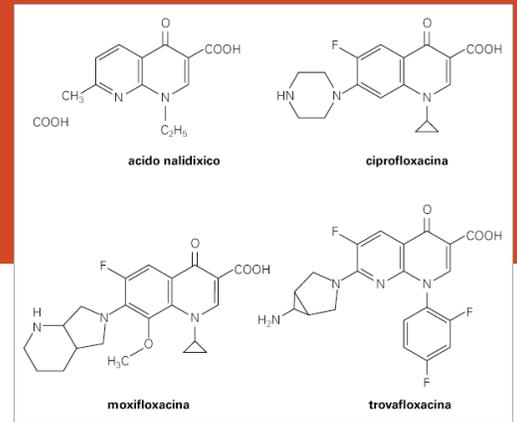
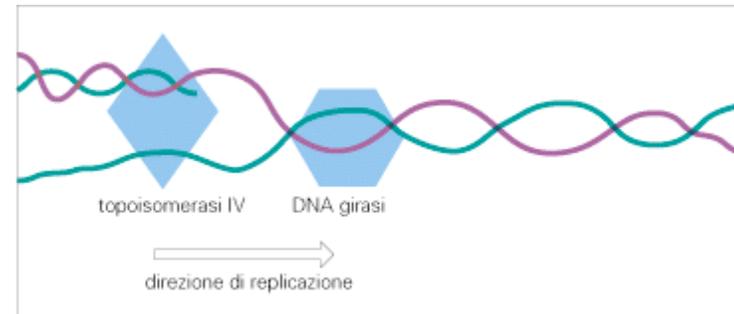
- es. acido nalidixico, ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina

Meccanismo di azione battericida

- legano gli enzimi coinvolti nella despiralizzazione del DNA (DNA-girasi e la topoisomerasi IV), in tal modo bloccandone la replicazione.

Ampio spettro di azione

- suddivisi in «generazioni» sulla base dello spettro di azione
- enterobatteri
- cocchi Gram+ e Gram-



| CARATTERISTICHE DEI CHINOLONI PIÙ RAPPRESENTATIVI | | |
|--|----------------------|---|
| famaco | categoria* | spettro di attività generale |
| acido nalidixico | prima generazione | batteri Gram-negativi (escluso <i>Pseudomonas</i>) |
| ciprofloxacina enoxacina lomefloxacina norfloxacina ofloxacina | seconda generazione | stessa copertura della prima generazione con incluso <i>Pseudomonas</i> spp. , e alcuni Gram-positivi (<i>Staphylococcus aureus</i> ma non <i>Streptococcus pneumoniae</i>) |
| levofloxacina gatifloxacina moxifloxacina sparfloxacina | terza generazione | stessa copertura della seconda generazione, ma con una aumentata attività nei confronti dei Gram-positivi (<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicillino-sensibile e -resistente) inoltre alcuni sono attivi contro gli anaerobi |
| trovafloxacina | quarta generazione** | stessa copertura della terza generazione, ma con attività anche nei confronti degli anaerobi |

*tutti tranne i composti di prima generazione sono fluorochinoloni
**associati con casi di grave compromissione epatica; l'uso è riservato a situazioni cliniche terminali

Inibitori della sintesi di RNA

Rifamicine

Antibiotici (*Nocardia mediterranea*)

- rifamicina (maggiormente utilizzata in clinica), rifabutina, rifapentina

Meccanismo di azione battericida:

- si legano alla RNA-polimerasi bloccando la fase iniziale della trascrizione dell'RNA

Spettro di azione:

- micobatteri tubercolari e atipici
- cocchi Gram+ (endocarditi protesiche causate da streptococchi, *S. aureus*)
- *N. meningitidis* (profilassi della meningite) e *H. influenzae*

Inibitori della sintesi proteica

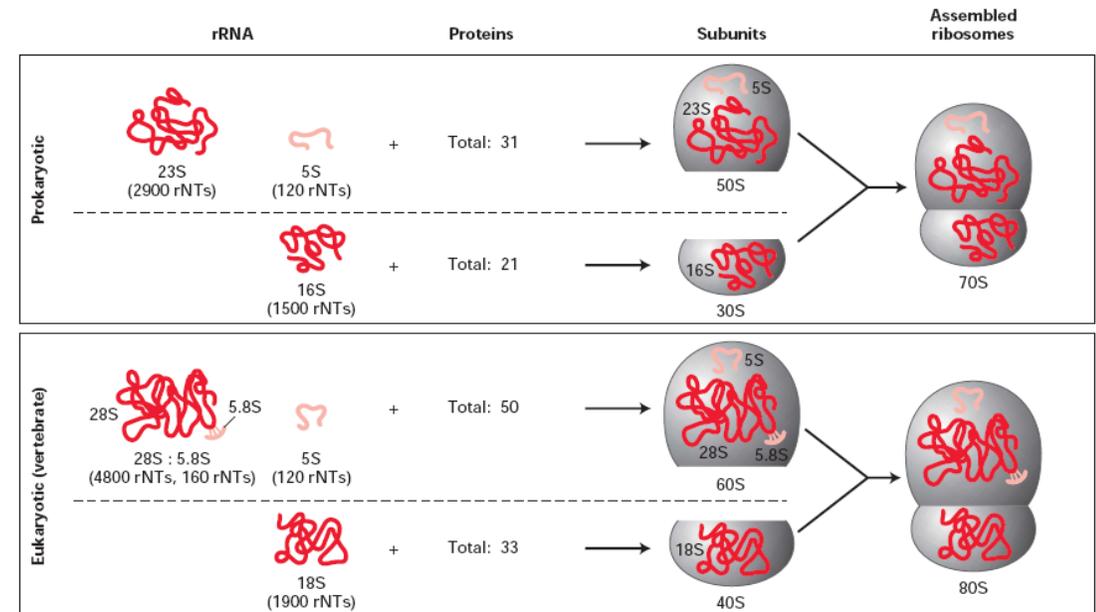
Tipologie: Aminoglicosidi, Tetracicline, Macrolidi, Cloramfenicolo

Meccanismo di azione battericida: agiscono inibendo la sintesi delle proteine e, di conseguenza, causano la morte del batterio.

Sebbene la sintesi proteica avvenga sia nei procarioti che negli eucarioti secondo modalità simili, la tossicità selettiva di questi farmaci si basa sulla esistenza di alcune **sostanziali differenze strutturali esistenti tra i ribosomi procariotici ed eucariotici.**

Il ribosoma eucariotico ha una organizzazione **60S + 40S**

Il ribosoma batterico ha organizzazione **50S + 30S**



Inibitori della sintesi proteica (subunità 30S)

Aminoglicosidi e Tetracicline



Streptomyces



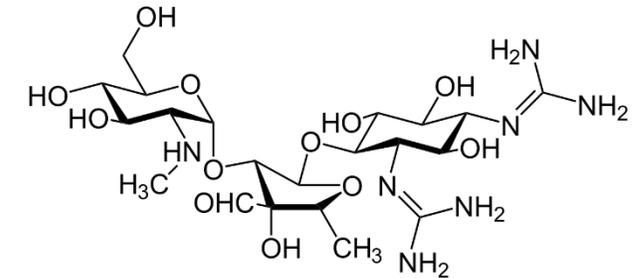
Micromonospora

▪ AMINOGLICOSIDI

Naturali (*Streptomyces*, *Micromonospora*): streptomina, gentamicina, tobramicina

Semi-sintetici: amikacina, netilmicina

Ampio spettro di azione: Gram- (infezioni gravi, sepsi, polmoniti) e Gram+, micobatteri; di frequente utilizzati per la profilassi chirurgica

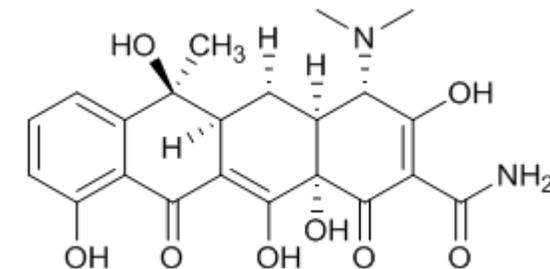


▪ TETRACICLINE

Naturali (*Streptomyces*): tetraciclina

Semi-sintetici: doxiciclina, clortetraciclina

Ampio spettro di azione: Gram- e Gram+, spirochete, alcuni protozoi



Inibitori della sintesi proteica (subunità 50S)

Macrolidi e Cloramfenicolo

▪ MACROLIDI

Naturali (*Streptomyces spp.*): eritromicina

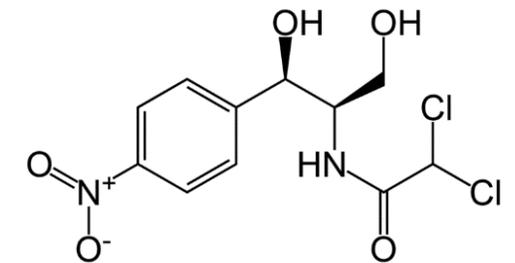
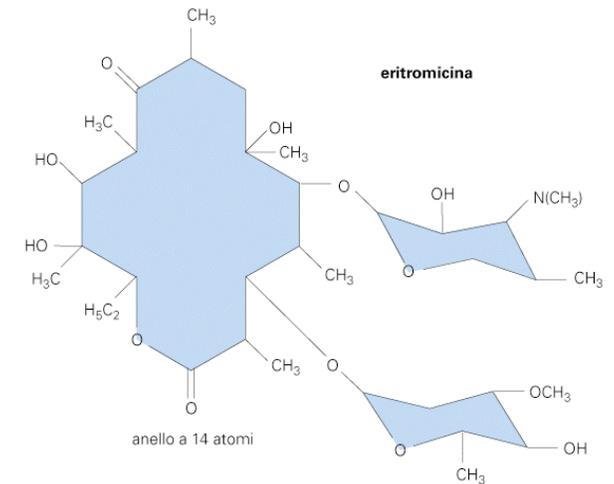
Semi-sintetici: roxitromicina, azitromicina, claritromicina

Ampio spettro di azione: Gram- e Gram+, patogeni intracellulari (micoplasmi, clamidie)

▪ CLORAMFENICOLO

Naturale (*Streptomyces venezuelae*), sebbene attualmente ottenuto per sintesi da altri derivati.

Ampio spettro di azione: Gram+ e Gram-, anaerobi, patogeni intracellulari.



Cloramfenicolo

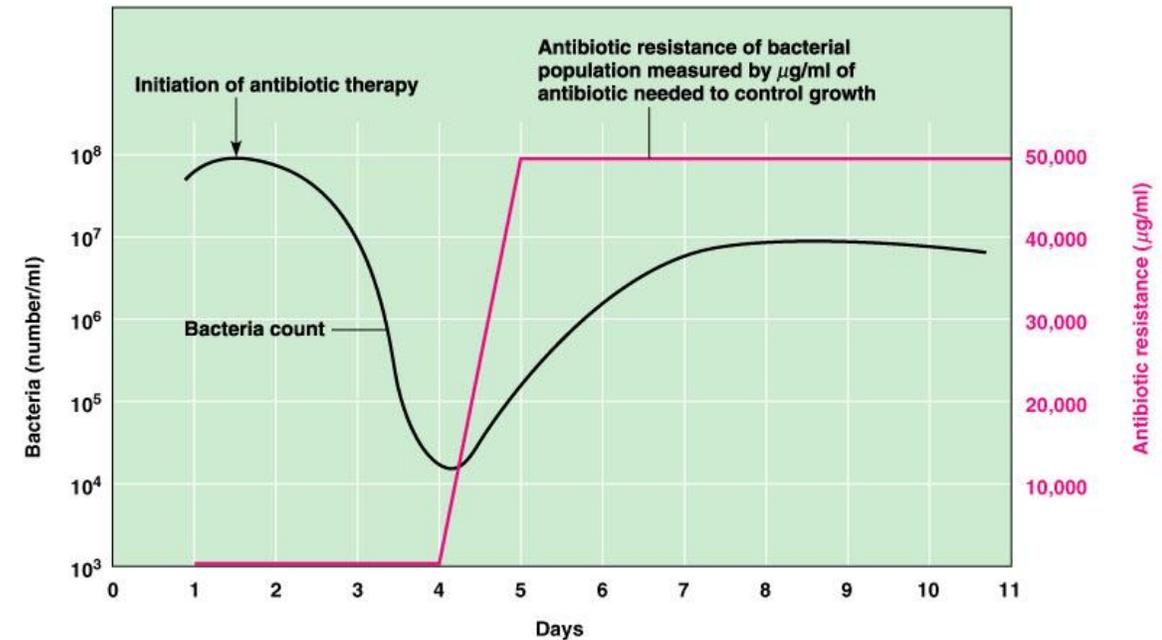
Resistenza ai farmaci antimicrobici

Definizione

Microrganismo antibiotico-resistente: microrganismo che non può essere inibito nella crescita od ucciso alle concentrazioni farmacologiche della molecola raggiungibili al sito di infezione a seguito di somministrazione di una dose terapeutica «abituale».

La antibiotico-resistenza indica una parziale o totale perdita di attività da parte di un antibiotico vs microrganismo precedentemente sensibile.

Predice il possibile fallimento della terapia antibiotica.



Resistenza ai farmaci antimicrobici

Tipologie

- **NATURALE**: resistenza **intrinseca**, dipendente dalla mancanza del bersaglio biologico o dalla presenza di peculiari strutture cellulari che interferiscono con il meccanismo di azione della molecola:
 - Gram- (*E. coli*) vs penicilline (perché non in grado di attraversare la membrana esterna cellulare)
 - Clamidio e Micoplasmi vs β -lattamici (per assenza di parete cellulare)

La **resistenza NATURALE**, essendo un carattere prevedibile in quanto noto, non **pone particolari problemi** al Clinico nella scelta della terapia antibiotica

- **ACQUISITA**: **comparsa** di ceppi resistenti in una specie naturalmente sensibile ad un dato farmaco antibatterico:
 - cromosomica: mutazione spontanea del DNA
 - extra-cromosomica: acquisizione della cellula batterica di geni R a localizzazione plasmidica

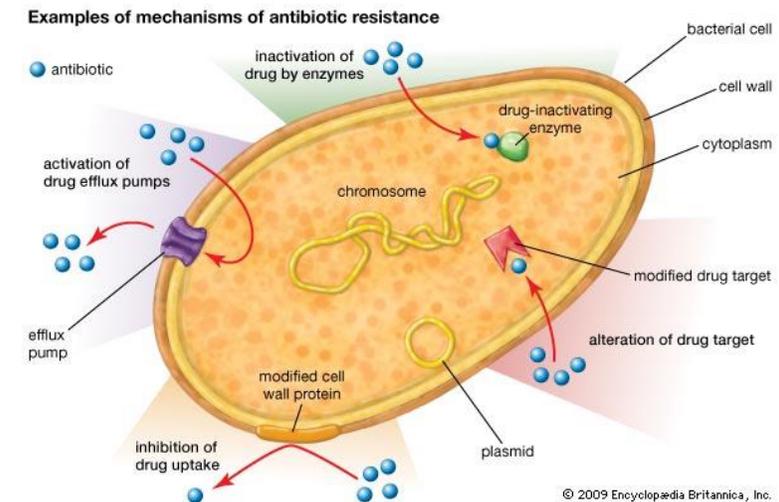
La **resistenza ACQUISITA** può essere la **causa di insuccessi terapeutici** qualora venga instaurata una terapia antibiotica senza aver preventivamente saggiato la sensibilità *in vitro* del patogeno ai farmaci (**antibiogramma**)

Resistenza ai farmaci antimicrobici

Meccanismi di resistenza «acquisita»

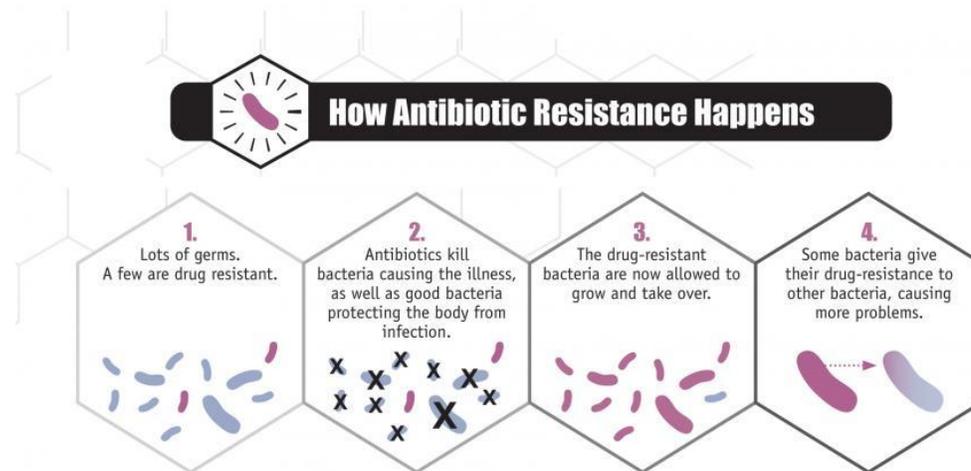
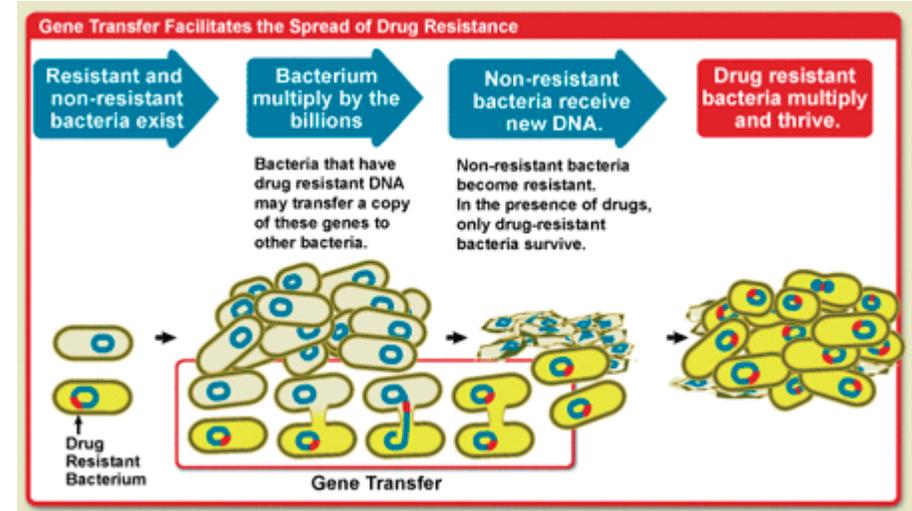
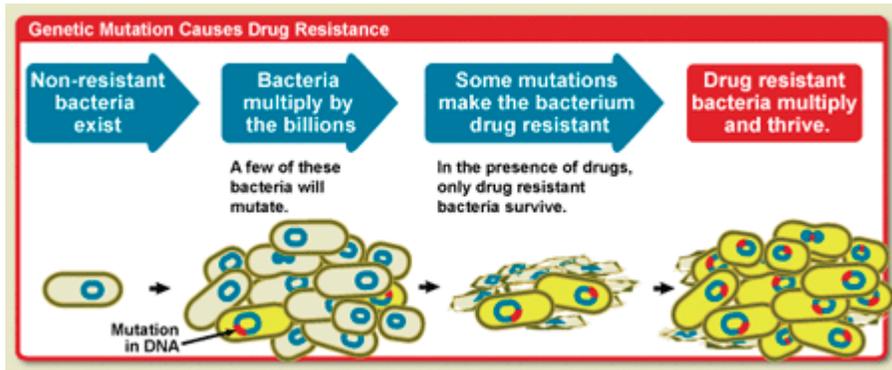
I principali meccanismi responsabili di antibiotico-resistenza possono essere riconducibili alle seguenti tipologie:

- **produzione di enzimi inattivanti il farmaco**, i cui metaboliti sono biologicamente inattivi:
 - β -lattamasi (β -lattamici)
 - trasferasi (aminoglicosidi, cloramfenicolo)
- **modificazione del bersaglio cellulare**, e conseguente mancato riconoscimento da parte del farmaco:
 - penicillin-binding proteins (penicilline, cefalosporine)
 - subunità DNA-girasi (fluorochinoloni)
- **alterata permeabilità cellulare al farmaco**, atta a ridurre la sua [intracellulare]:
 - ridotta permeabilità cellulare al farmaco (*Pseudomonas* vs aminoglicosidi)
 - aumentato efflusso del farmaco (tetracicline)



Resistenza ai farmaci antimicrobici

Le cause «naturali»



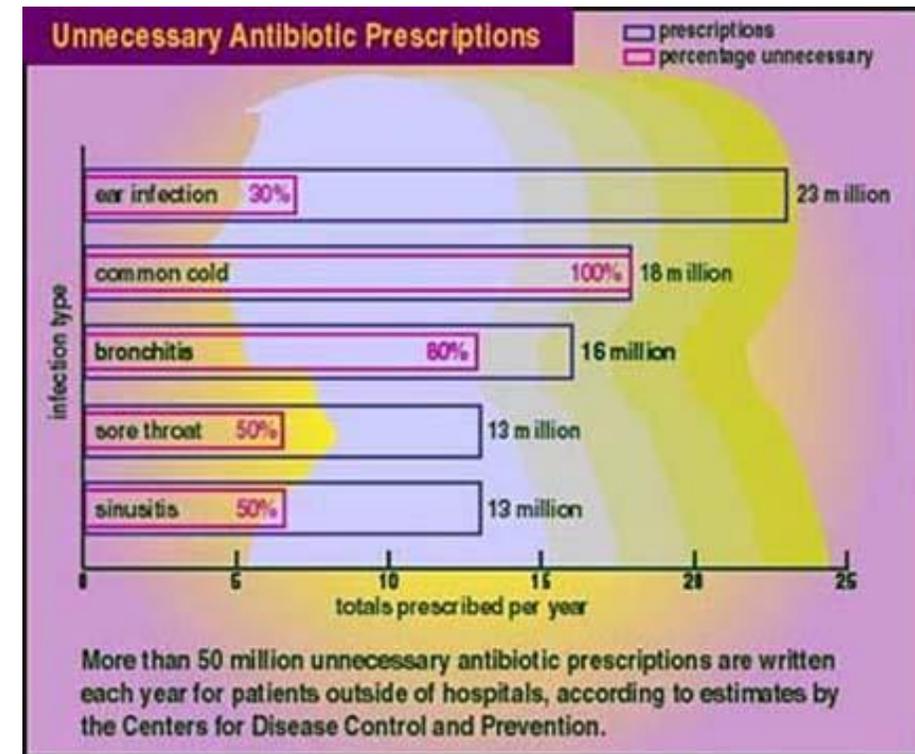
Resistenza ai farmaci antimicrobici

Le cause «artificiali»

Lo sviluppo della antibiotico-resistenza è correlato al livello di impiego degli antibiotici.

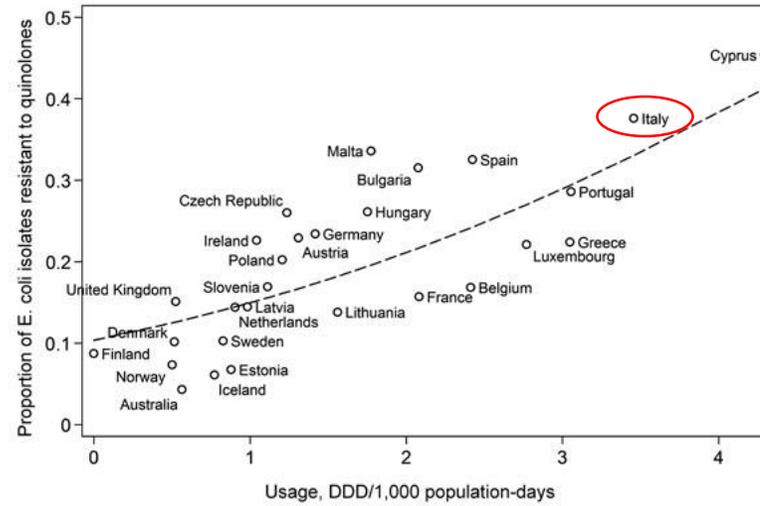
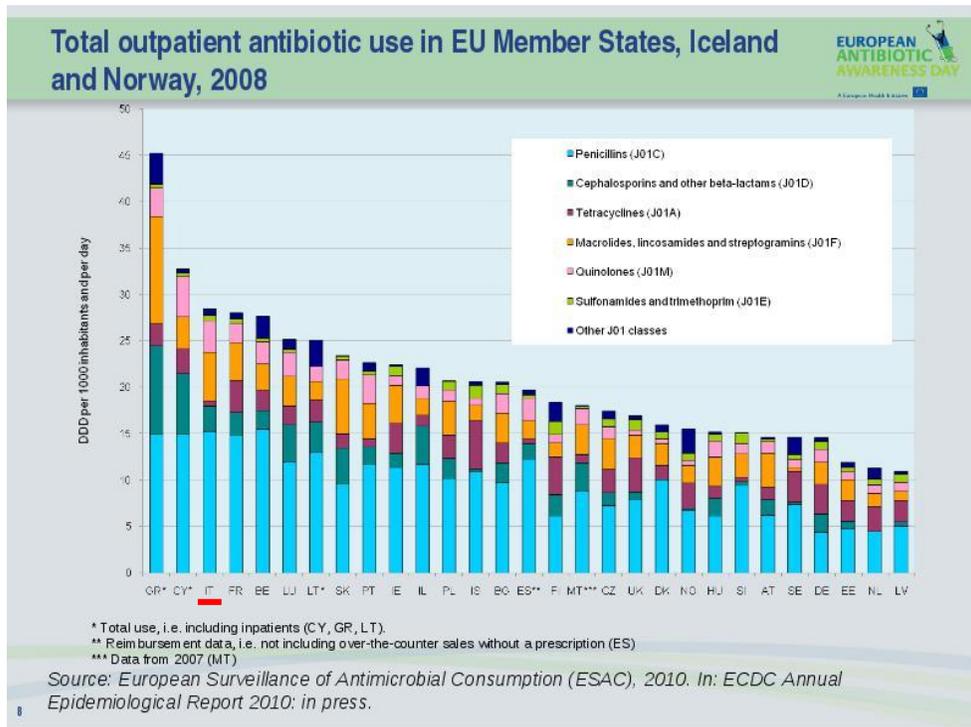
L'abuso (od un uso non corretto) ha aumentato l'incidenza e la selezione delle mutazioni associate a resistenza:

- uso inappropriato (pediatrico per infezioni virali, prescrizioni errate, utilizzo senza controllo medico)
- profilassi in chirurgia
- uso empirico (agente eziologico ignoto)
- aumentato uso di antibiotici ad «ampio spettro»
- scarsa compliance del paziente
- uso di antibiotici con funzione di «probiotici» nei mangimi animali



Resistenza ai farmaci antimicrobici

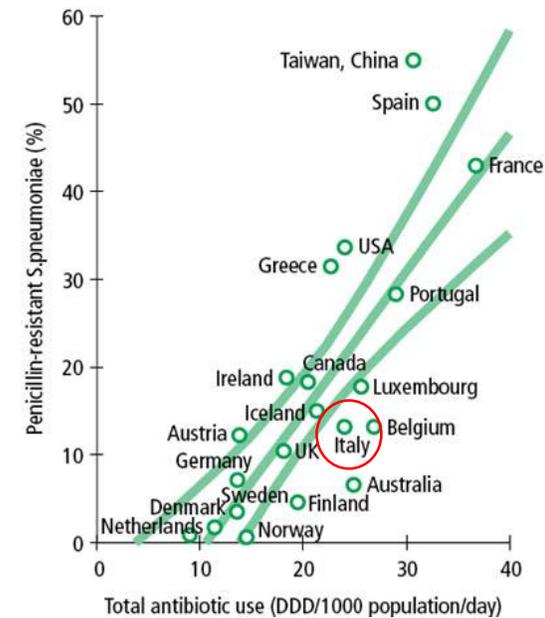
Le cause «artificiali»: impiego di antibiotici e resistenza



Annual fluctuations in drug resistance are linked to seasonal antibiotic use

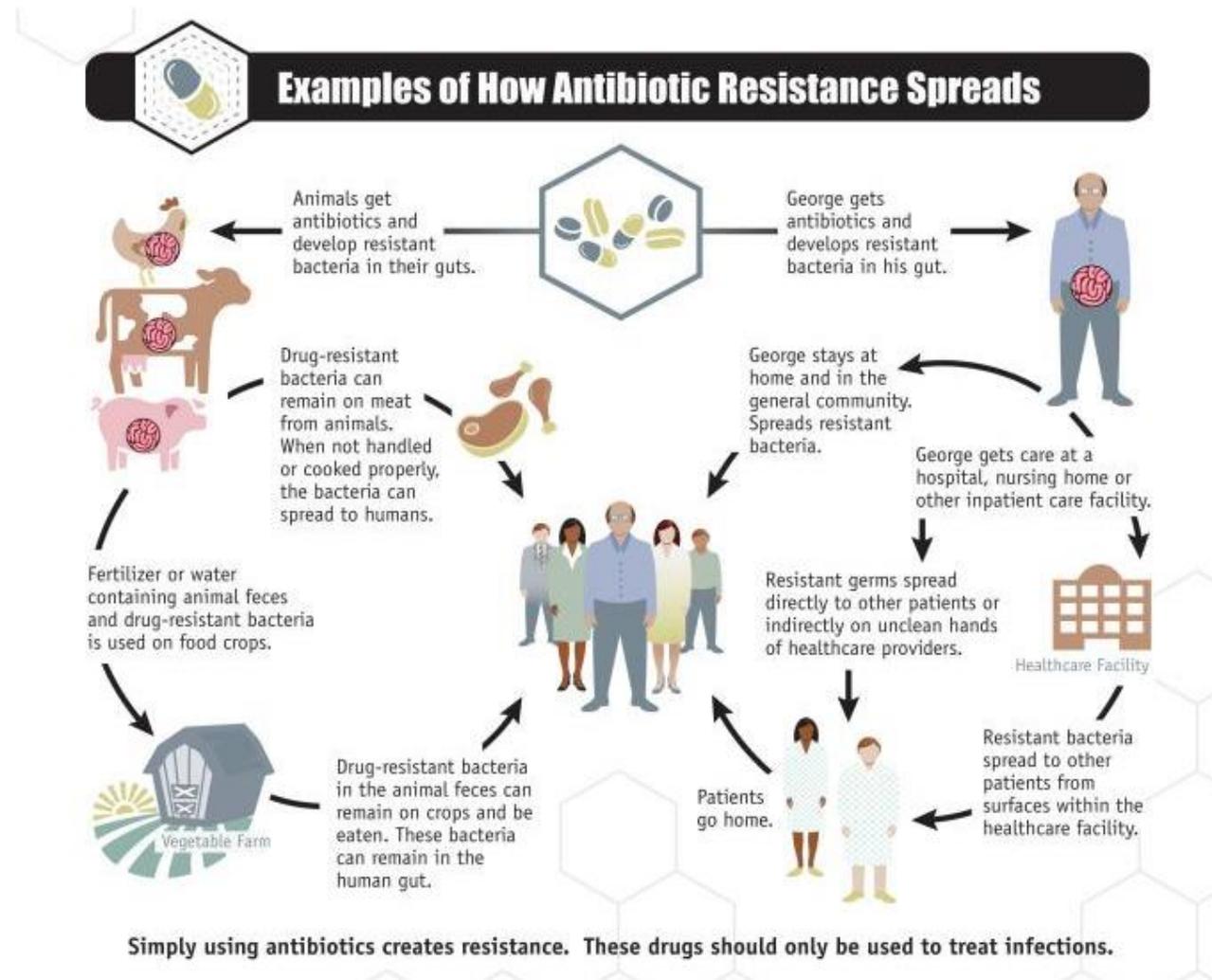


Data source:
 Seasonally and Temporally Correlation between Community Antibiotic Use and Resistance in the United States
 Lova Sun, El Y. Klein, Romanos Loannidis
 Clinical Infectious Diseases 2012; doi: 10.1093/cid/cis509



Resistenza ai farmaci antimicrobici

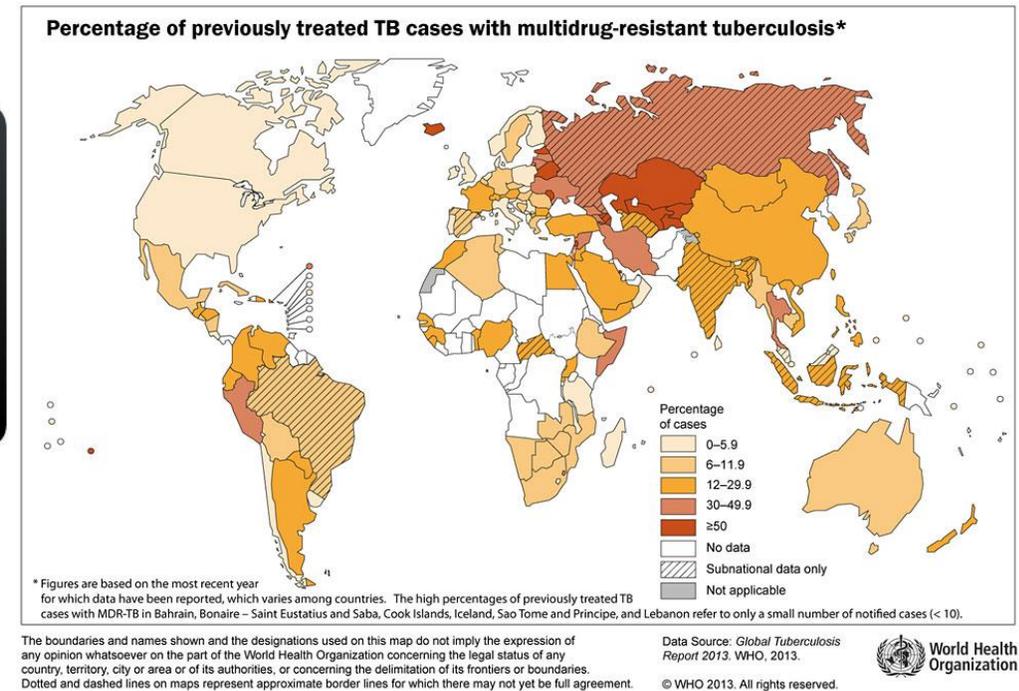
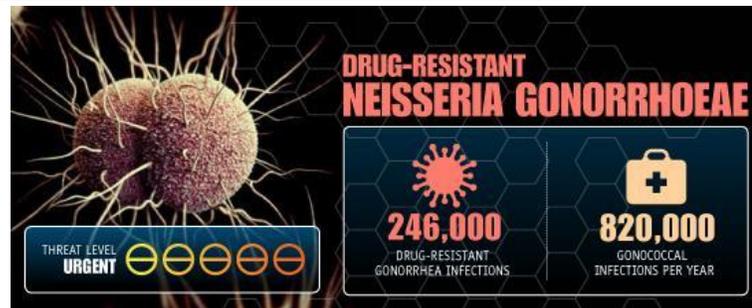
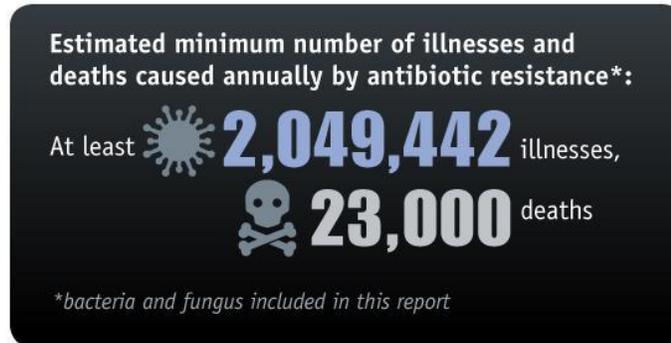
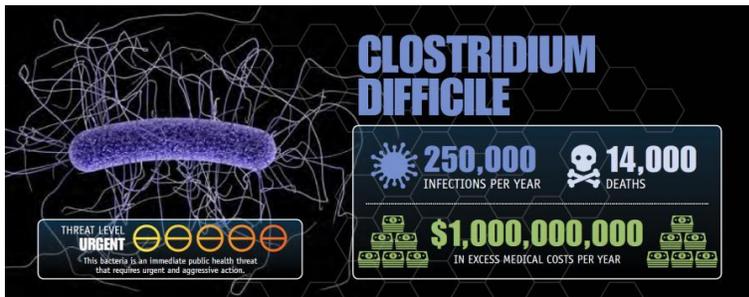
La diffusione



Resistenza ai farmaci antimicrobici

Le «dimensioni» del fenomeno

CDC's three "urgent" resistant pathogens



Il tasso di mortalità dei pazienti affetti da tubercolosi multi-resistente è pari a circa il 90%

Resistenza ai farmaci antimicrobici

Come cercare di arginare il fenomeno

- **Ridurre il consumo di antibiotici:**
 - **programmi di educazione sanitaria**
 - **limitare l'uso di mangimi animali**
- Evitare l'impiego ripetuto della stessa molecola
- Modificare l'antibiotico per eludere il meccanismo di resistenza
- Usare combinazioni antibiotiche
- Sviluppo di nuove strategie terapeutiche:
 - individuazione di nuove molecole antibiotiche di sintesi e naturali (es. peptidi antimicrobici)
 - utilizzo di virus batterici (virus batterici o fagi)
- Ottimizzazione delle tecniche di laboratorio per la determinazione dell'antibiotico-sensibilità (antibiogramma)



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

12–18 November 2018

WHO - World Antibiotic Awareness Week

World Health Organization

عربي 中文 English Français Русский Español

📡 📺 🐦 📘 🍀 📷

🏠 Health topics Data Media centre Publications Countries **Programmes** Governance About WHO Search

World Antibiotic Awareness Week, 12-18 November 2018

Learn how to handle antibiotics with care

7 November 2017 -- Are you organizing an event or activity this World Antibiotic Awareness Week? Let the world know by adding your event to our interactive platform and find out what is happening in your country or region. Play the interactive game and learn about antibiotic resistance and how to prevent it. Help spread awareness by sharing messages from FAO, OIE and WHO on social media.

[Interactive game and platform](#)
[Read more about the launch event](#)



Learn how to handle antibiotics with care & help us

WHO

● ● ● ●



[Fact sheet on antibiotic resistance \(AMR\)](#)



[10 facts on antimicrobial resistance](#)



[Quiz: How much do you know about antibiotic resistance?](#)

COPYRIGHT

Questo materiale (23 slides in totale, inclusa la presente) non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta al Prof. Di Bonaventura.