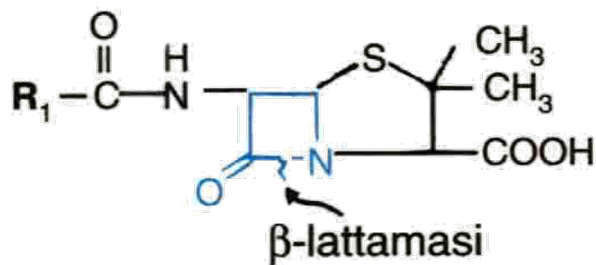


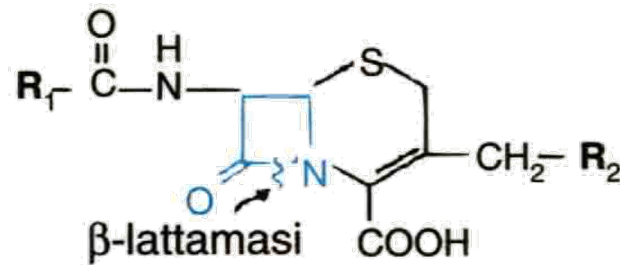
Antibiotici β -lattamici

- Penicilline
 - Cefalosporine
 - Monobattami
 - Carbapenemi
-
- Inibitori delle β -lattamasi

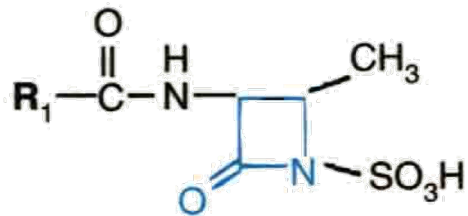
Struttura degli antibiotici β -lattamici



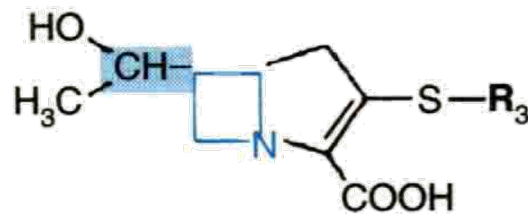
Nucleo delle penicilline



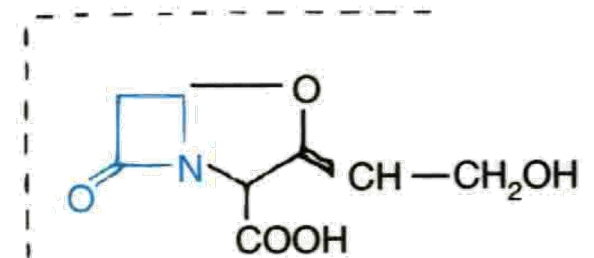
Nucleo delle cefalosporine



Nucleo monobattamico

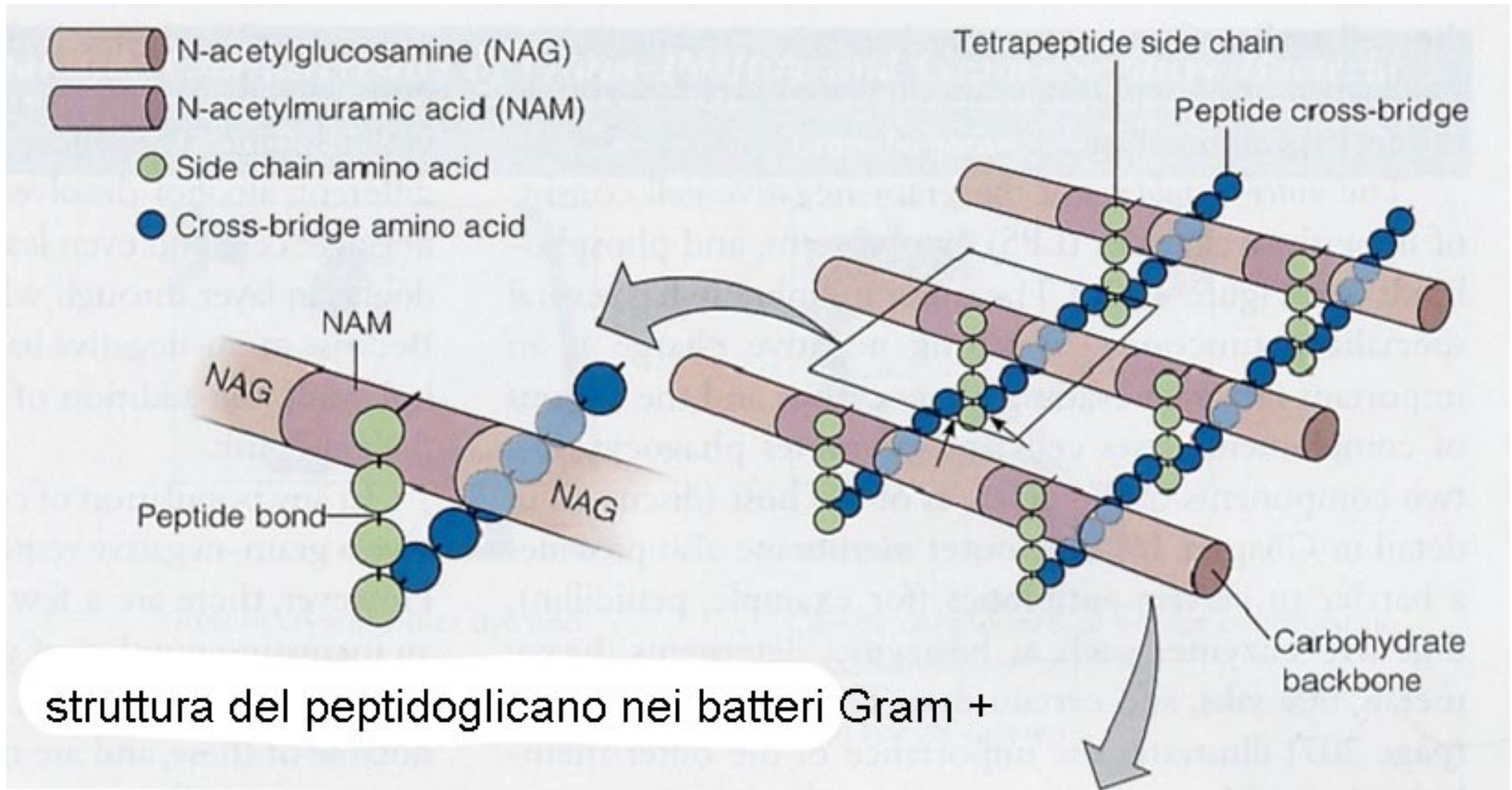


Nucleo carbapenemico

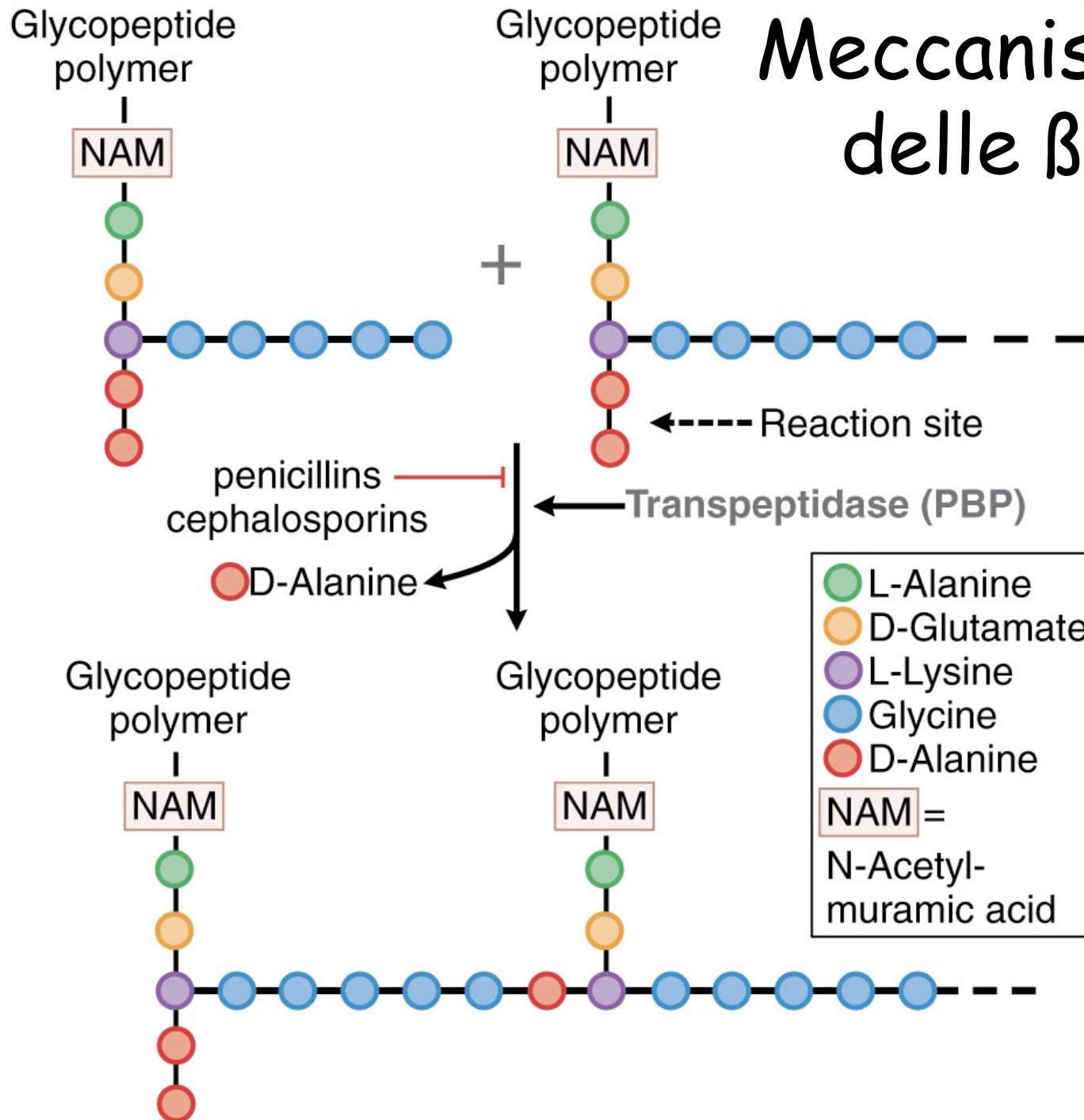


Acido clavulanico

Meccanismo d'azione delle β -lattamine

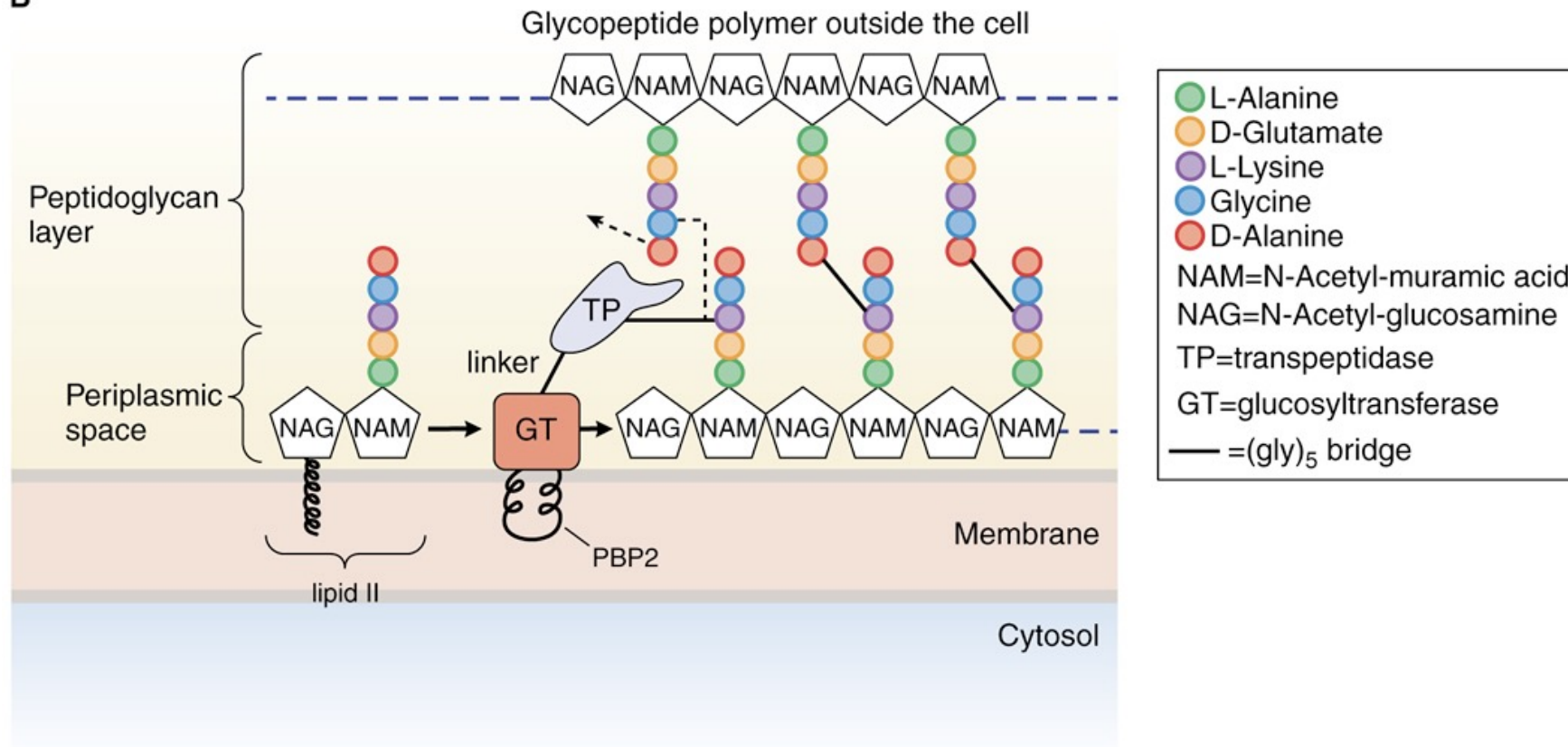


Meccanismo d'azione delle β -lattamine

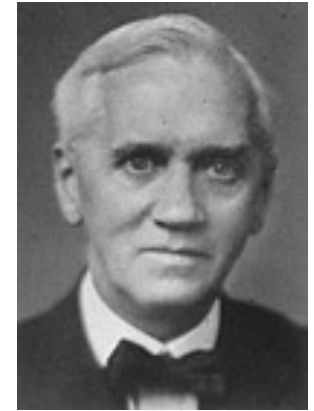


Meccanismo d'azione delle β -lattamine

B



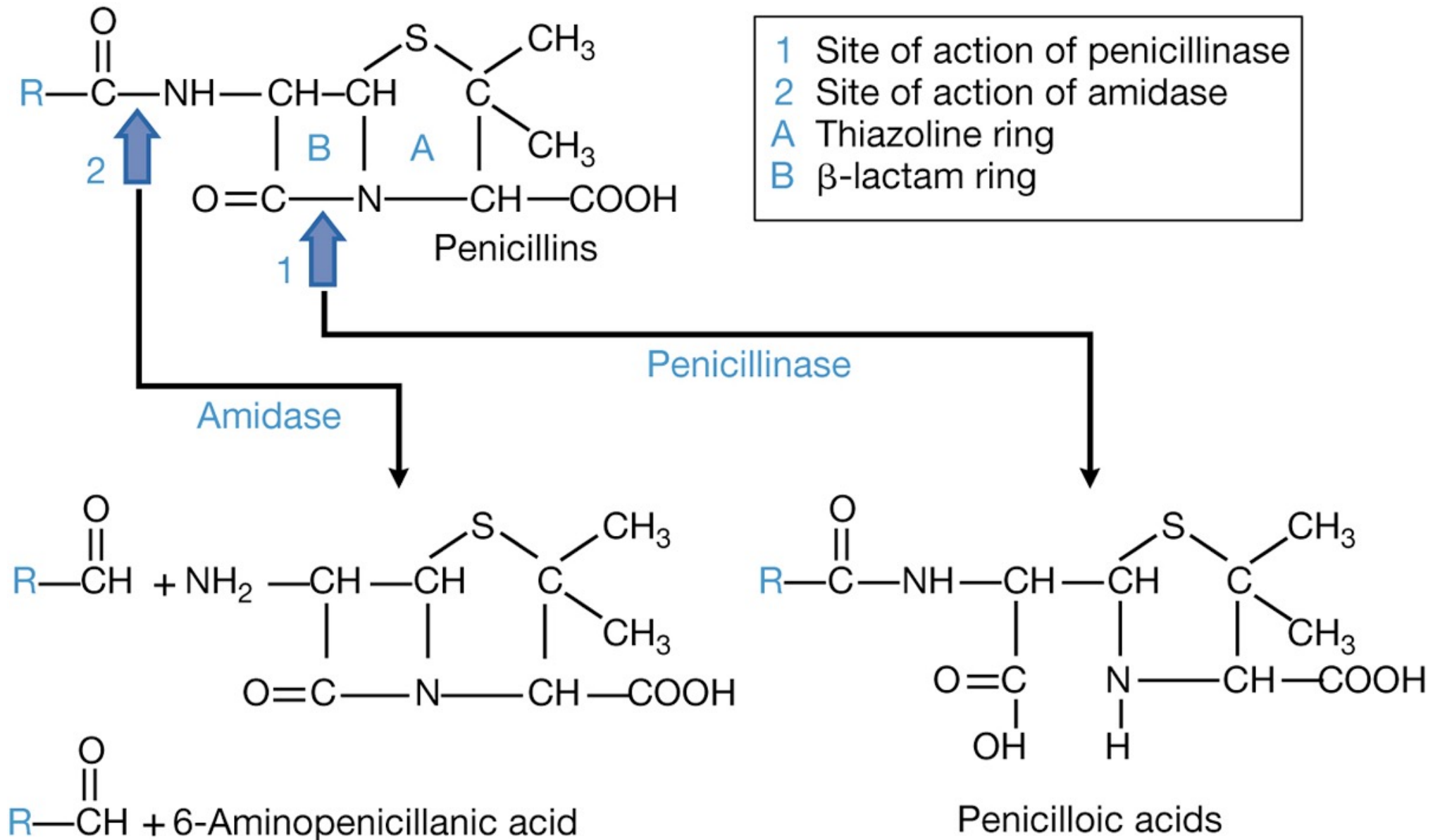
Penicilline: cenni storici



Sir Alexander Fleming,
premio Nobel 1945

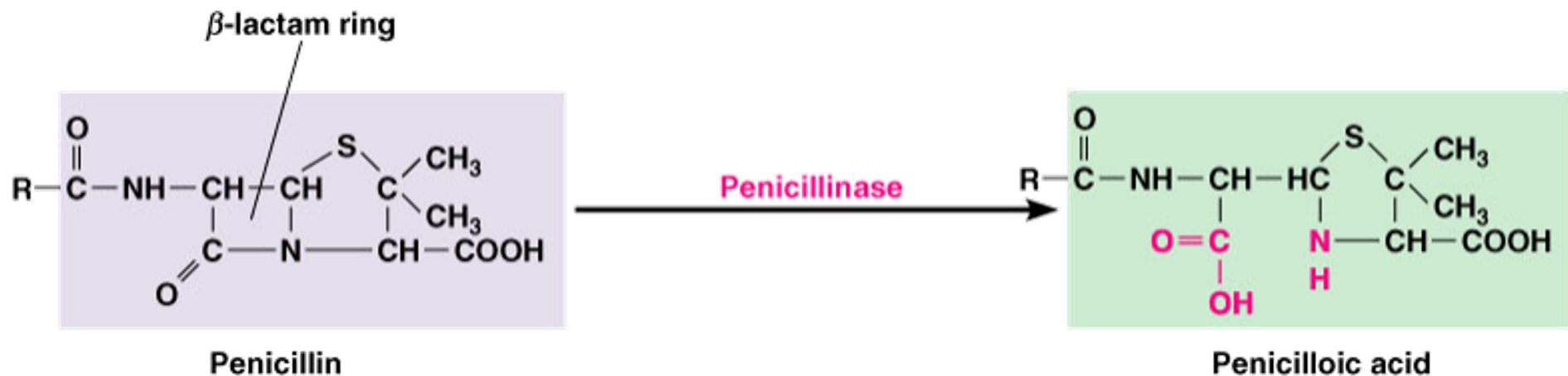
- 1928: Fleming, studiando ceppi di stafilococco, osserva che una muffa del genere *Penicillium* che contamina le colture, causa la lisi dei batteri
- 1939: Florey, Chain e Abraham incominciano a lavorare all'isolamento e sintesi di grandi quantità di penicillina
- 1941: iniziano i primi trials nell'uomo
- 1944: la penicillina G viene utilizzata dalle forze armate USA

Penicilline



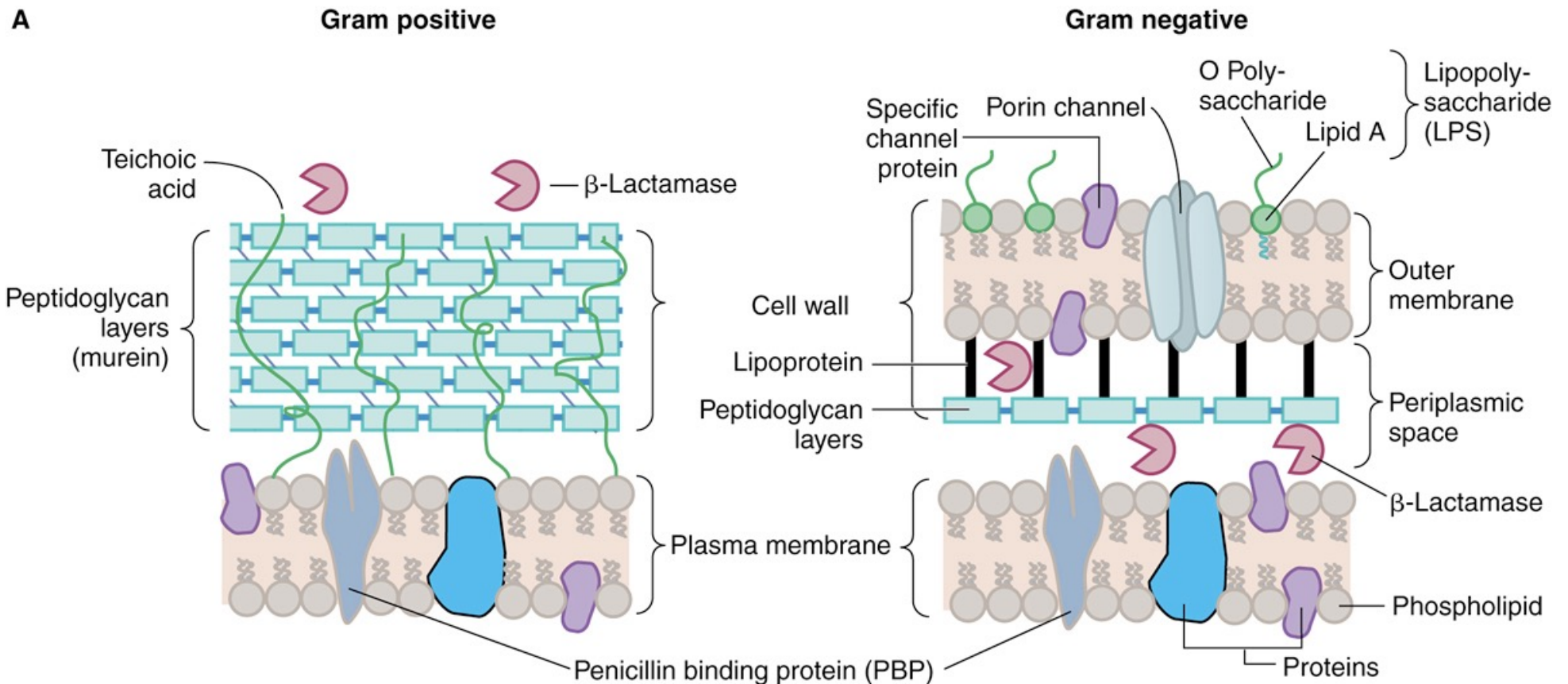
Meccanismi di resistenza alle penicilline

1. Produzione di enzimi in grado di distruggere il farmaco (β -lattamasi A-D)



Meccanismi di resistenza alle penicilline

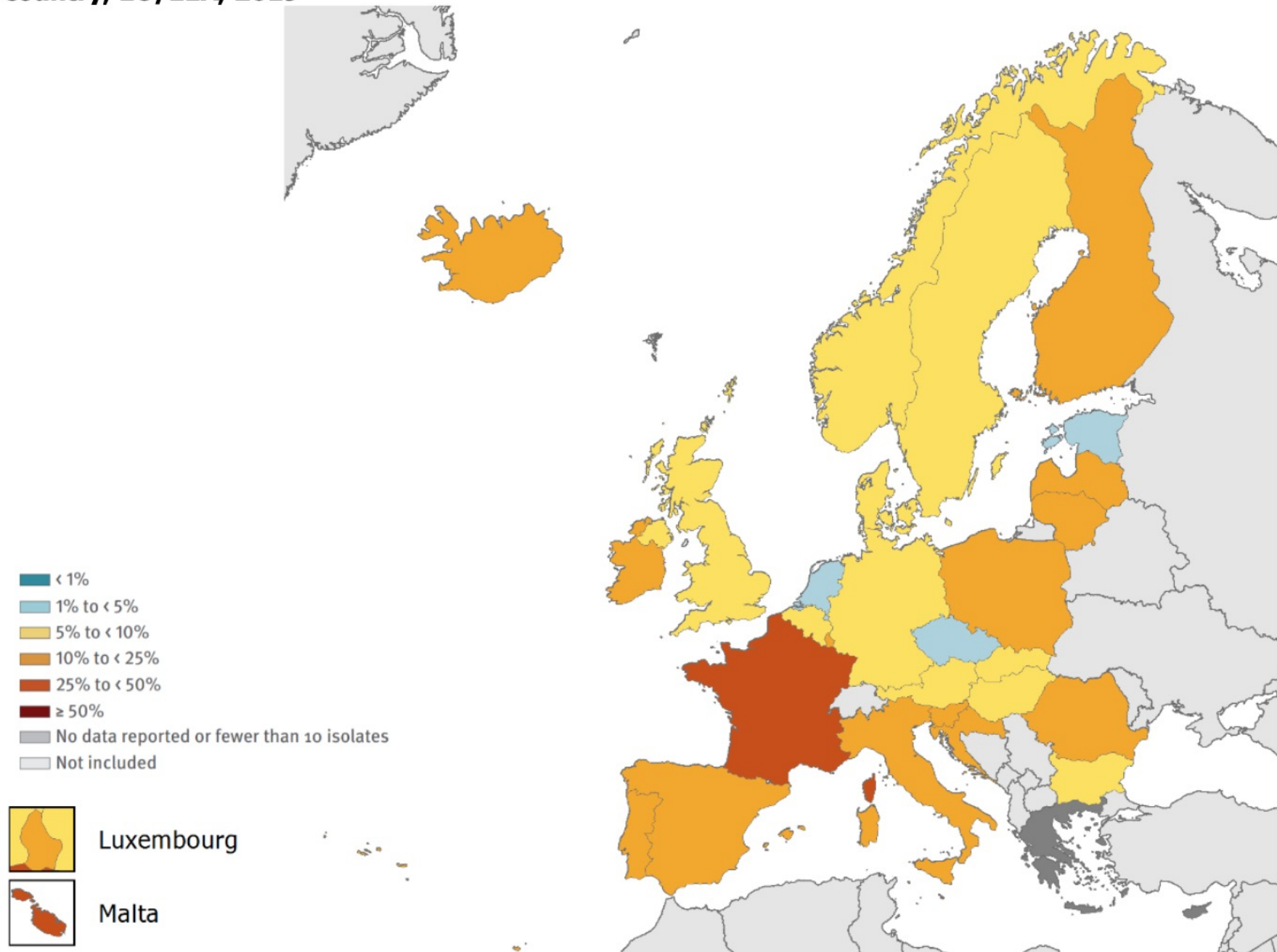
2. Alterata struttura delle proteine bersaglio
3. Incapacità di raggiungere il sito d'azione
 - Alterato passaggio attraverso le membrane cellulari
 - Efflusso del farmaco



Penicilline

Gruppo	Caratteristiche	Nome	Spettro d'azione
I	Spettro ristretto, sensibili alle penicillinasi	Penicillina G (benzilpenicillina) <i>Penicillina V</i> (<i>fenossimetilpenicillina</i>) Penicillina procaina Penicillina benzatina	Streptococchi Neisserie Anaerobi Spirochete
II	Spettro ristretto, resistenti alle penicillinasi	<i>Meticillina</i> Isossazolilpenicilline (oxacillina, cloxacillina, flucloxacillina)	Stafilococchi penicillinasi produttori
III	Ad ampio spettro	Ampicillina Amoxicillina	Come il gruppo I + Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis
IV	A spettro allargato	<i>Carbenicillina</i> Piperacillina, Mezlocillina Ticarcillina	Come il gruppo III + Pseudomonas aeruginosa

Figure 9. *Streptococcus pneumoniae*. Percentage of penicillin non-wild type invasive isolates, by country, EU/EEA, 2019



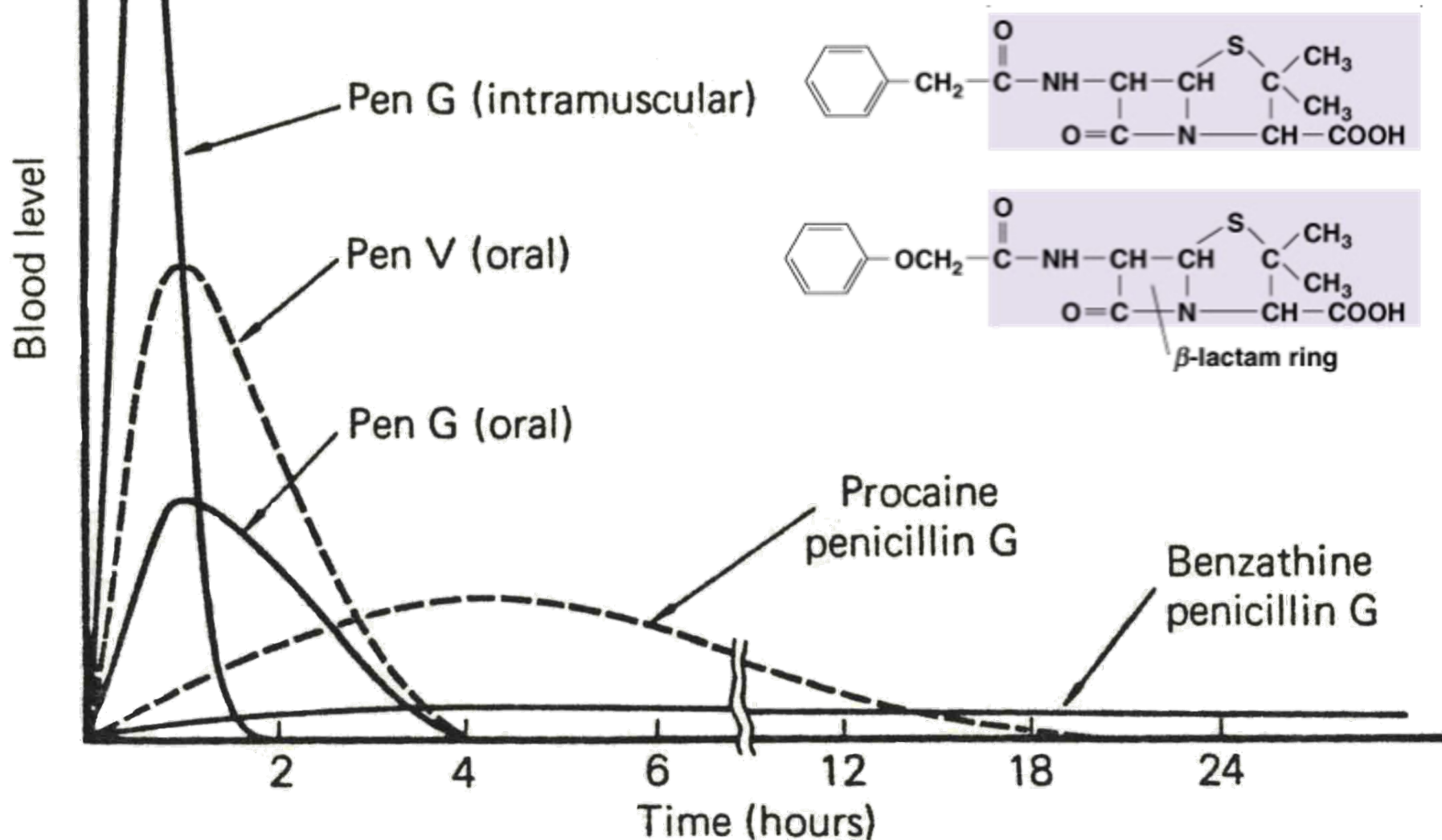
Penicilline

Gruppo	Caratteristiche	Nome	Spettro d'azione
I	Spettro ristretto, sensibili alle penicillinasi	Penicillina G (benzilpenicillina) <i>Penicillina V</i> (<i>fenossimetilpenicillina</i>) Penicillina procaina Penicillina benzatina	Streptococchi Neisserie Anaerobi Spirochete
II	Spettro ristretto, resistenti alle penicillinasi	<i>Meticillina</i> Isossazolilpenicilline (oxacillina, cloxacillina, flucloxacillina)	Stafilococchi penicillinasi produttori
III	Ad ampio spettro	Ampicillina Amoxicillina	Come il gruppo I + Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis
IV	A spettro allargato	<i>Carbenicillina</i> Piperacillina, Mezlocillina Ticarcillina	Come il gruppo III + Pseudomonas aeruginosa

UI: penicillina contenuta in 0.6 μg del sale sodico di penicillina G

1 mg penicillina G potassica = 1595 UI

1 mg penicillina G sodica = 1667 UI



Secondary Antibiotic Prophylaxis for Latent Rheumatic Heart Disease

Andrea Beaton, M.D., Emmy Okello, Ph.D., Joselyn Rwebembera, M.Med., Anneke Grobler, Ph.D., Daniel Engelman, Ph.D., Juliet Alepere, B.A., Lesley Canales, B.A., Jonathan Carapetis, Ph.D., Alyssa DeWyer, B.S., Peter Lwabi, M.Med., Mariana Mirabel, Ph.D., Ana O. Mocumbi, Ph.D., Meghna Murali, M.P.H., Miriam Nakitto, M.P.H., Emma Ndagire, M.Med., Maria C.P. Nunes, Ph.D., Isaac O. Omara, B.N.S., Rachel Sarnacki, B.A., Amy Scheel, B.S., Nigel Wilson, Ph.D., Meghan Zimmerman, M.D., Liesl Zühlke, Ph.D., Ganesan Karthikeyan, M.D., Craig A. Sable, M.D., and Andrew C. Steer, Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Rheumatic heart disease affects more than 40.5 million people worldwide and results in 306,000 deaths annually. Echocardiographic screening detects rheumatic heart disease at an early, latent stage. Whether secondary antibiotic prophylaxis is effective in preventing progression of latent rheumatic heart disease is unknown.

METHODS

We conducted a randomized, controlled trial of secondary antibiotic prophylaxis in Ugandan children and adolescents 5 to 17 years of age with latent rheumatic heart disease. Participants were randomly assigned to receive either injections of penicillin G benzathine (also known as benzathine benzylpenicillin) every 4 weeks for 2 years or no prophylaxis. All the participants underwent echocardiography at baseline and at 2 years after randomization. Changes from baseline were adjudicated by a panel whose members were unaware of the trial-group assignments. The primary outcome was echocardiographic progression of latent rheumatic heart disease at 2 years.

RESULTS

Among 102,200 children and adolescents who had screening echocardiograms, 3327 were initially assessed as having latent rheumatic heart disease, and 926 of the 3327 subsequently received a definitive diagnosis on the basis of confirmatory echocardiography and were determined to be eligible for the trial. Consent or assent for participation was provided for 916 persons, and all underwent randomization; 818 participants were included in the modified intention-to-treat analysis, and 799 (97.7%) completed the trial. A total of 3 participants (0.8%) in the prophylaxis group had echocardiographic progression at 2 years, as compared with 33 (8.2%) in the control group (risk difference, -7.5 percentage points; 95% confidence interval, -10.2 to -4.7; $P<0.001$). Two participants in the prophylaxis group had serious adverse events that were attributable to receipt of prophylaxis, including one episode of a mild anaphylactic reaction (representing <0.1% of all administered doses of prophylaxis).

CONCLUSIONS

Among children and adolescents 5 to 17 years of age with latent rheumatic heart disease, secondary antibiotic prophylaxis reduced the risk of disease progression at 2 years. Further research is needed before the implementation of population-level screening can be recommended. (Funded by the Thrasher Research Fund and others; GOAL ClinicalTrials.gov number, NCT03346525.)

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Dr. Beaton can be contacted at andrea.beaton@cchmc.org or at Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 3333 Burnet Ave., Cincinnati, OH 45229.

Drs. Beaton and Okello contributed equally to this article.

This article was published on November 13, 2021, at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

DOI: 10.1056/NEJMoa2102074

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.

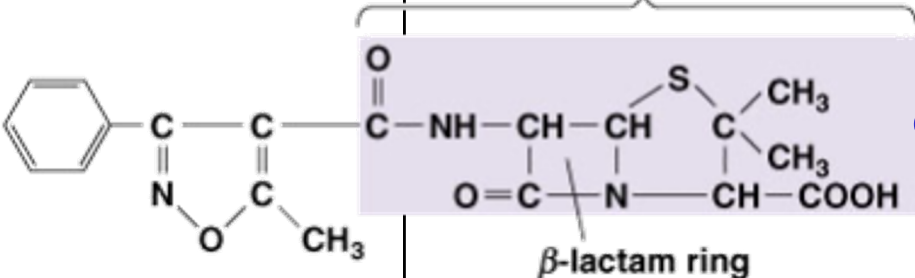
Gruppo	Caratteristiche	Nome	Spettro d' azione
I	Spettro ristretto, sensibili alle penicillinasi	Penicillina G (benzilpenicillina) Penicillina V (fenossimetilpenicillina) Penicillina procaina Penicillina benzatina	Streptococchi Neisserie Anaerobi Spirochete
II	Spettro ristretto, resistenti alle penicillinasi	<i>Meticillina</i> Isossazolilpenicilline (cloxacillina, flucloxacillina, oxacillina) Common nucleus 	Stafilococchi penicillinasi produttori
III	Ad ampio spettro	Ampicillina Amoxicillina	Come il gruppo I + <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. Mirabilis</i>
IV	A spettro allargato	<i>Carbenicillina</i> Piperacillina, Mezlocillina Ticarcillina	Come il gruppo III + <i>P. aeruginosa</i>

Figure 3.25. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2017

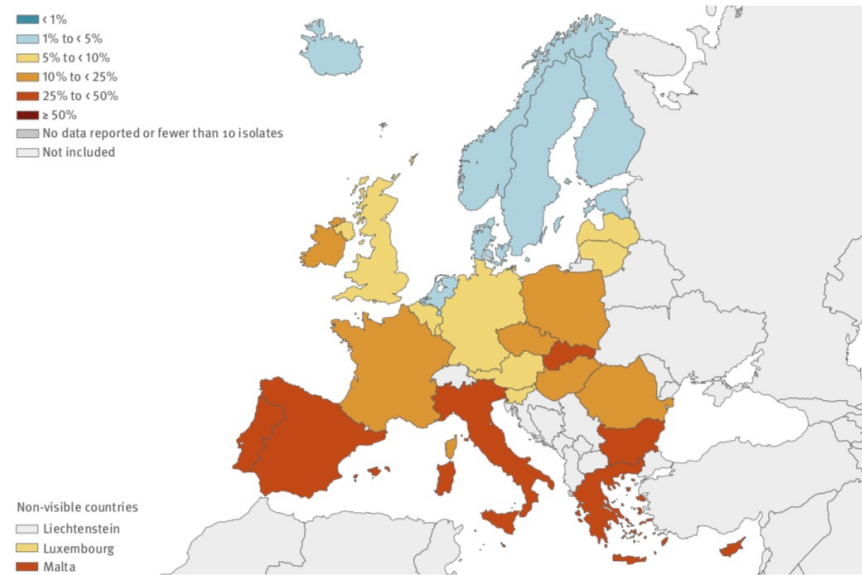


Figure 3.25. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2018

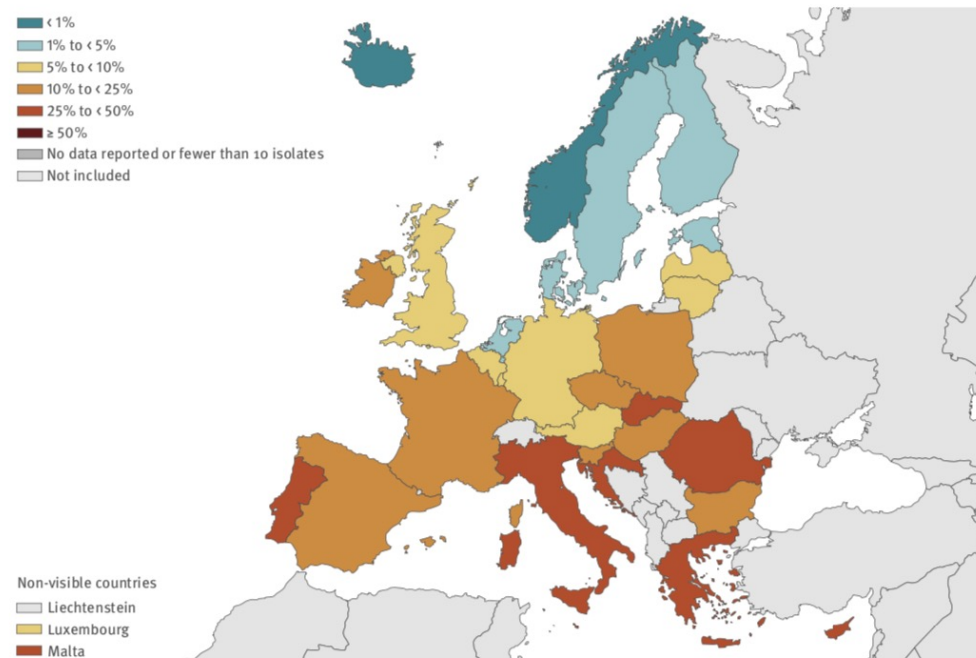
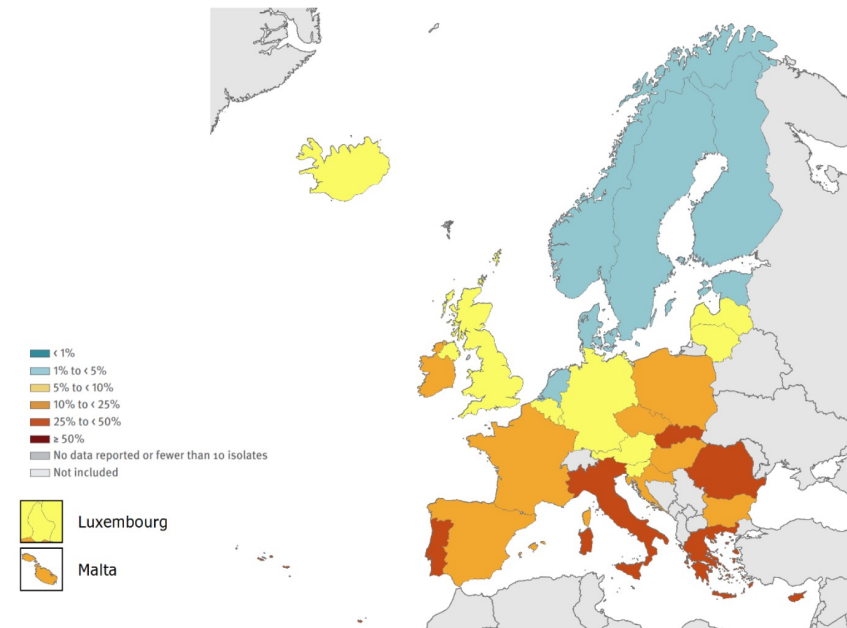
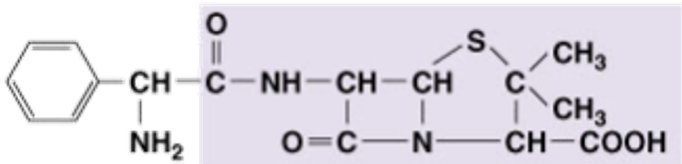


Figure 8. *Staphylococcus aureus*. Percentage of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA, 2019



Penicilline

Gruppo	Caratteristiche	Nome	Spettro d'azione
I	Spettro ristretto, sensibili alle penicillinasi	Penicillina G (benzilpenicillina) Penicillina V (fenossimetilpenicillina) Penicillina procaina Penicillina benzatina	Streptococchi Neisserie Anaerobi Spirochete
II	Spettro ristretto, resistenti alle penicillinasi	Meticillina Isossazolilpenicilline (oxacillina, cloxacillina, flucloxacillina)	Stafilococchi penicillinasi produttori
III	Ad ampio spettro	Ampicillina  Amoxicillina, Bacampicillina	Come il gruppo I + Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis
IV	A spettro allargato	Carbenicillina Piperacillina, Mezlocillina Ticarcillina	Come il gruppo III + Pseudomonas aeruginosa

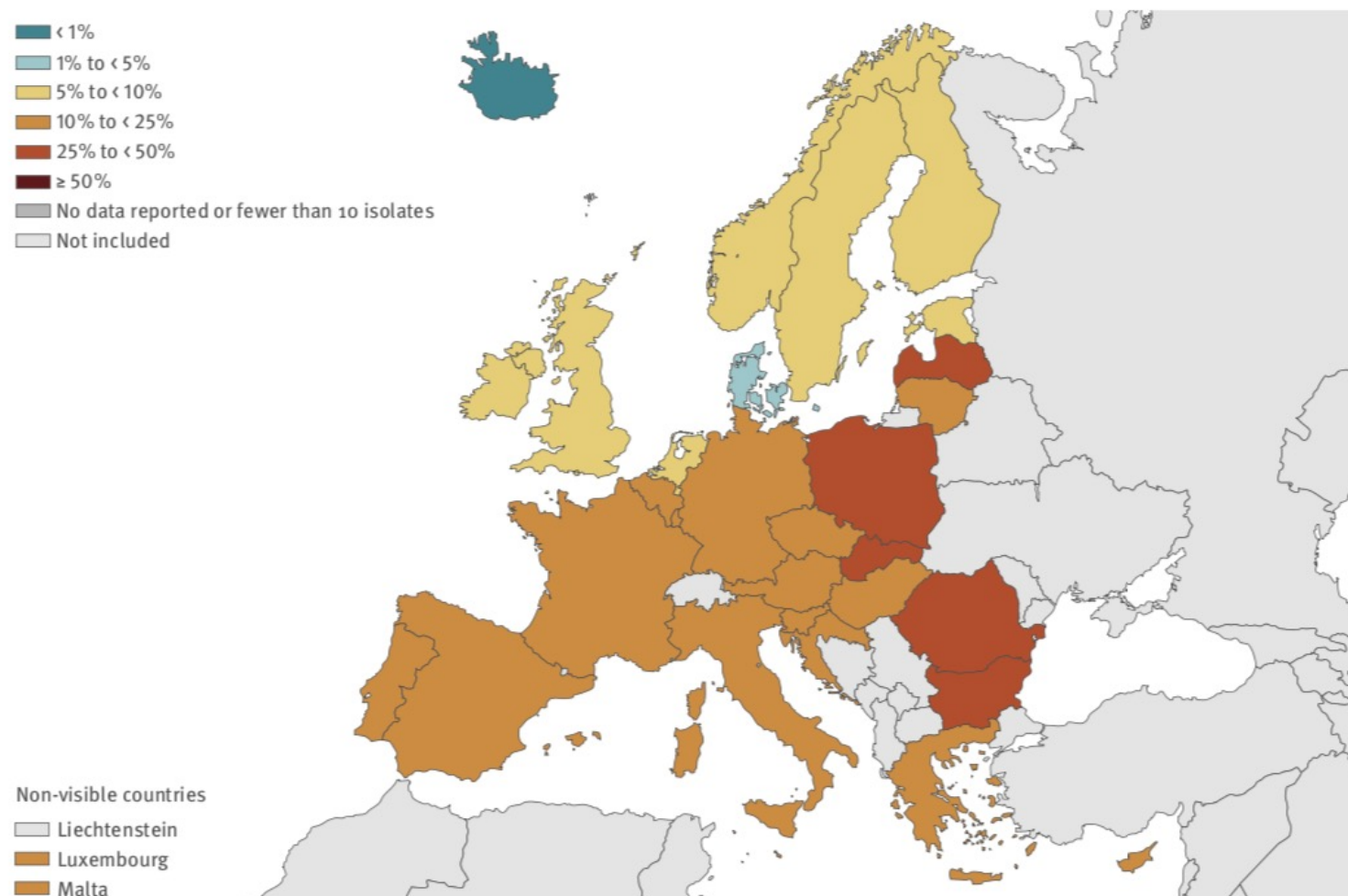
Penicilline

Gruppo	Caratteristiche	Nome	Spettro d' azione
I	Spettro ristretto, sensibili alle penicillinasi	Penicillina G (benzilpenicillina) Penicillina V (fenossimetilpenicillina) Penicillina procaina Penicillina benzatina	Streptococchi Neisserie Anaerobi Spirochete
II	Spettro ristretto, resistenti alle penicillinasi	Meticillina Isossazolilpenicilline (oxacillina, dicloxacillina)	Stafilococchi penicillinasi produttori
III	Ad ampio spettro	Ampicillina Amoxicillina	Come il gruppo I + Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis
IV	A spettro allargato	<i>Carbenicillina</i> Piperacillina, Mezlocillina Ticarcillina	<i>Come il gruppo III + Pseudomonas aeruginosa</i>

Parametri farmacocinetici delle penicilline

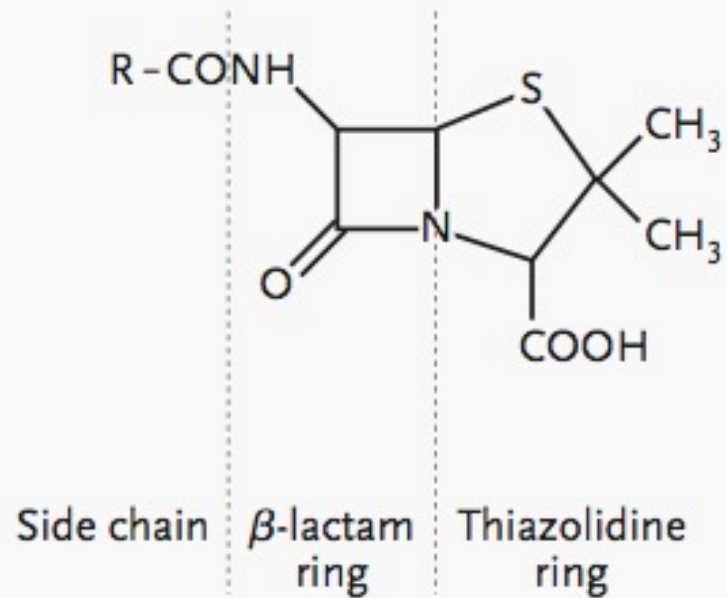
Farmaco	Assorbimento orale	T _½	Escrezione renale %	Na ⁺ mmol/g	Dosaggio
Penicillina G	No	0.5	90	2.8	1-2 x10 ⁶ UI ogni 2-3 h
<i>Penicillina V</i>	<i>Sì</i>	<i>0.5</i>	<i>40</i>	<i>2.8</i>	
Oxacillina	Sì	0.4	55-60	2.1	0.5-1 g ogni 6 h
Ampicillina	Sì	1	75	2.7	0.25-1 g ogni 6 h
Amoxicillina	Sì	1	75	2.6	0.5-1 g ogni 8-12 h
<i>Carbenicillina</i>	<i>No</i>	<i>1.1</i>	<i>95</i>	<i>4.7</i>	
Ticarcillina	No	1.2	80	<i>4.7</i>	50-60 mg/kg ogni 6-4 h
Piperacillina	No	0.9	70	1.9	2-6 g ogni 8 h
Mezlocillina	No	0.8	55	1.7	1-3 g ogni 4-6 h

Figure 3.13. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to piperacillin ± tazobactam, by country, EU/EEA countries, 2018

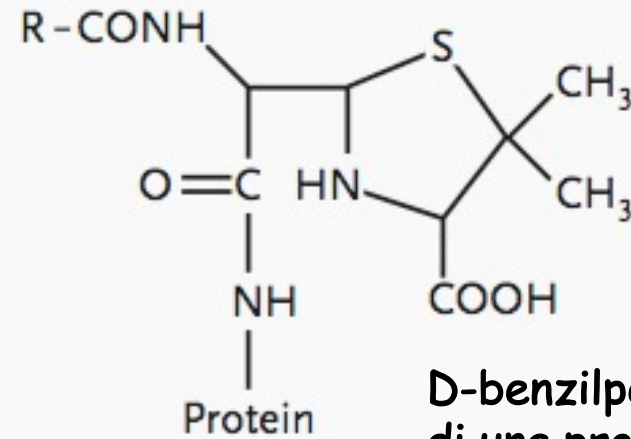


Effetti collaterali delle penicilline

- Dolore in sede d' iniezione
- Alterazioni dell' emostasi (carbenicillina)
- Aracnoiditi e encefaliti (concentrazioni liquorali $> 10 \mu\text{g/ml}$)
- Iperpotassiemia
- Ipernatriemia
- Alterazioni comportamentali (procaina)
- Reazioni allergiche (0,7-10%)

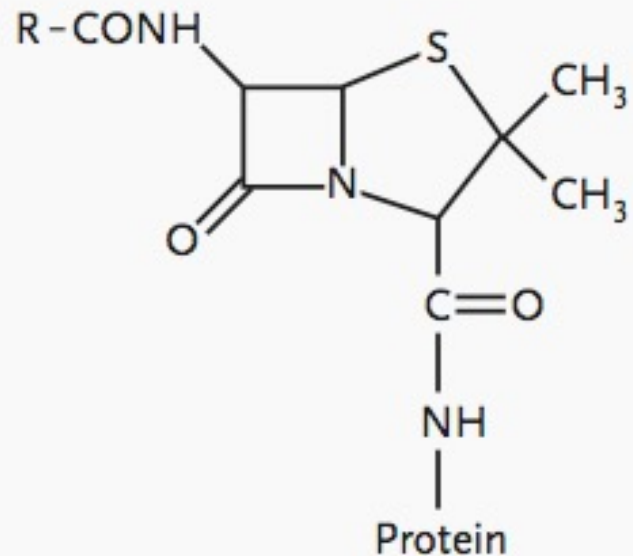


Penicillin

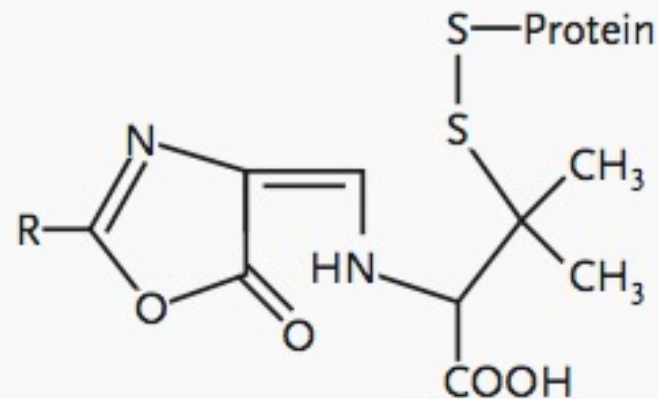


D-benzilpenicilloil derivato
di una proteina tissutale:
antigene completo

Penicilloyl Major Determinant



Penicillanyl Minor Determinant



Penicillenate Minor Determinant

Reazioni allergiche

- Eruzioni maculopapulari
 - Possono insorgere fino a tre settimane dopo la somministrazione
 - Distribuzione variabile - coinvolgimento simmetrico del tronco e delle estremità, spesso interessa i palmi delle mani e le piante dei piedi
 - Si accompagnano spesso a febbre, prurito e eosinofilia
 - Penicillina 2% dei pazienti
 - Amoxicillina 5-10% dei pazienti, rischio aumentato nei pazienti con infezioni da EBV, CMV e nella LLC
- Orticaria
- Febbre
- Broncospasmo
- Vasculite
- Malattia da siero
- Dermatite esfoliativa
- Sindrome di Steven-Johnson
- Shock anafilattico



Amoxicillin Rash in Infectious Mononucleosis



A 7-YEAR-OLD GIRL PRESENTED TO THE EMERGENCY DEPARTMENT WITH an itchy rash. Eight days before presentation, she had been seen by her pediatrician for pharyngitis and received treatment with amoxicillin. At the current visit, her temperature was 39.8°C. Physical examination revealed generalized erythematous papules and macules involving her face (Panel A), her trunk (Panel B), and her arms and legs, sparing her palms and the soles of her feet. The tonsils were purulent, and the anterior and posterior cervical lymph nodes were enlarged. Laboratory studies showed a white-cell count of 8700 per cubic millimeter (reference range, 4000 to 11,500), with 66% lymphocytes (reference range, 20 to 40). A mononuclear spot test was positive. A diagnosis of amoxicillin rash in infectious mononucleosis was made. Patients who receive amoxicillin for the treatment of infectious mononucleosis consequent to infection with Epstein–Barr virus may be subject to the development of a morbilliform rash. However, this rash may not be predictive of a true allergy to penicillins. The patient's parents were advised to stop the amoxicillin, and the patient's rash resolved completely within 3 weeks.

Anaas Moncef Mergoum, M.D.

University of North Dakota School
of Medicine and Health Sciences
Grand Forks, ND
rajamergoum@hotmail.com

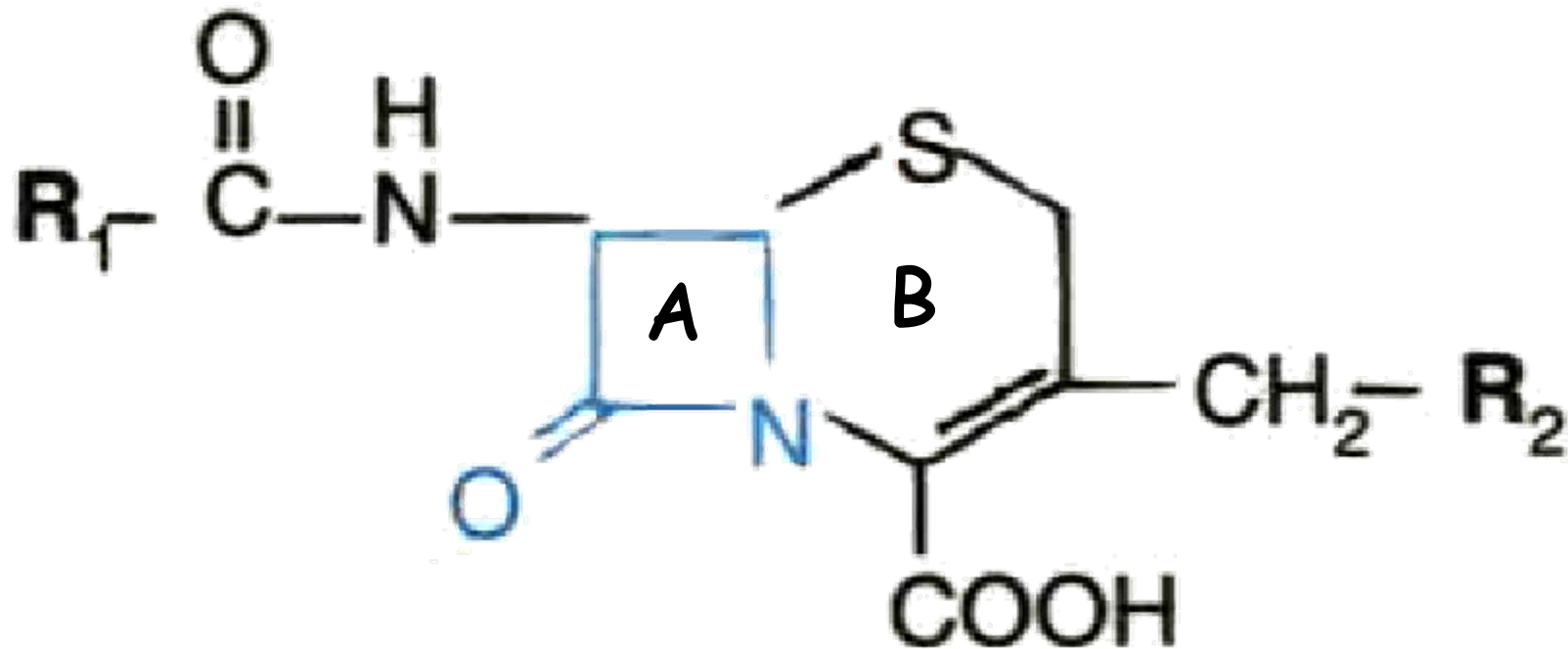
DOI: 10.1056/NEJMicm2104358

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.

Cefalosporine: cenni storici

- Giuseppe Brotzu isola lo *Cephalosporium acremonium* in Sardegna.
- 1948: lo invia a Sir Howard Florey
- Viene isolata la cefalosporina C

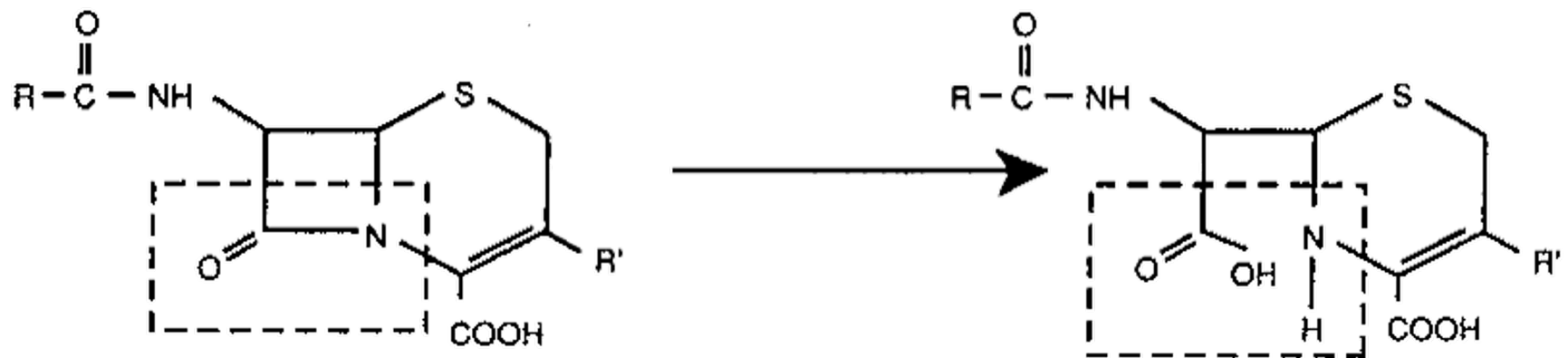
Cefalosporine



A. Anello β -lattamico

B. Anello diidrotiazinico

β -lattamasi



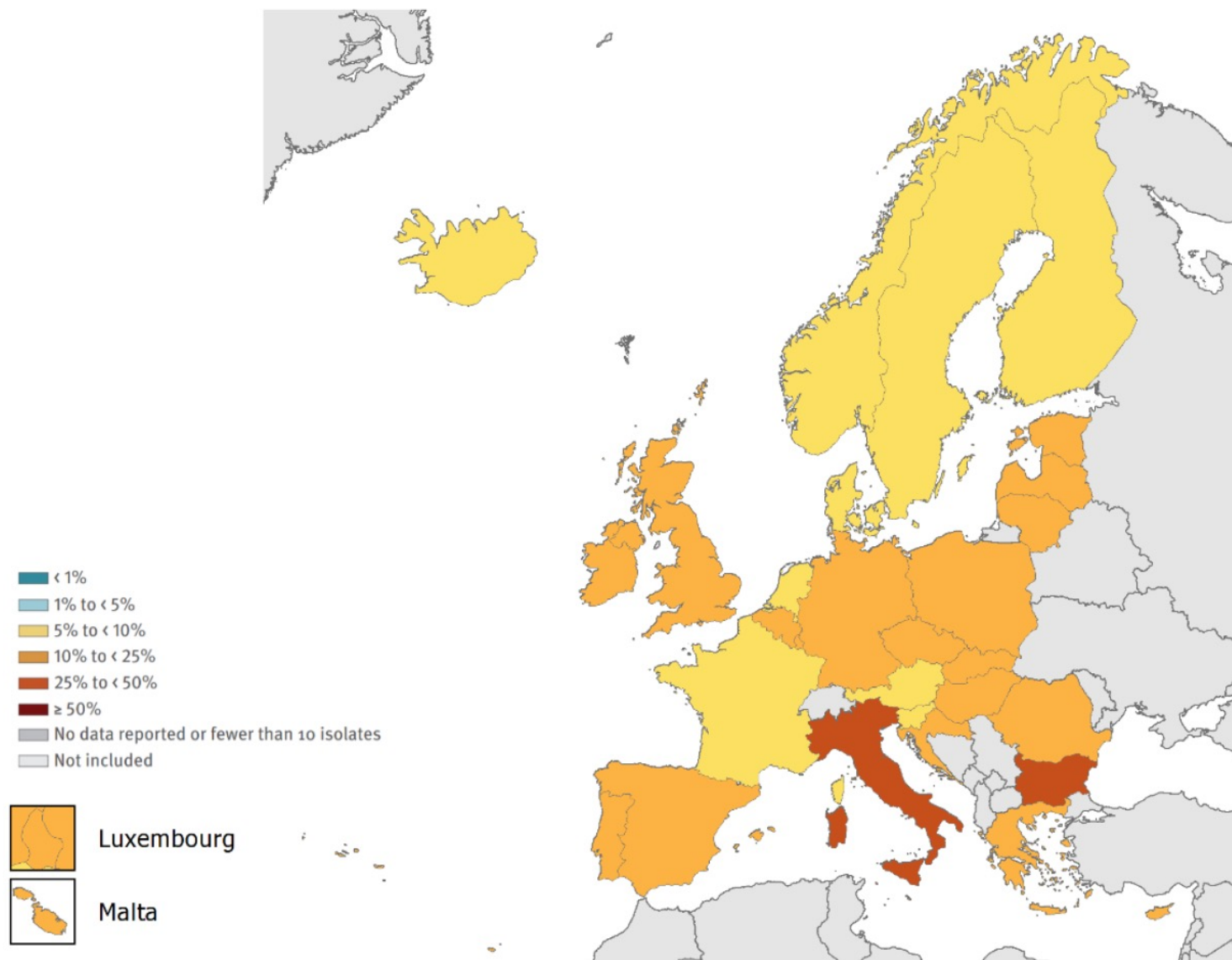
Cefalosporine

Prima generazione	Cefazolina Cefalexina Cefalotina Cefadroxil Cefradina	Attive contro i cocchi Gram +, <i>E. coli</i> , Klebsielle, Proteus Nella profilassi chirurgica e nella terapia delle infezioni da Gram + in pazienti allergici alla penicillina
Seconda generazione	Cefacloro Cefoxitina Cefuroxima Cefamandolo Cefmetazolo Cefprozil Cefotetan Cefonicid	Come la prima generazione ma più attive contro molti Gram - compresi gli <i>H. influenzae</i> resistenti alle penicilline

Cefalosporine

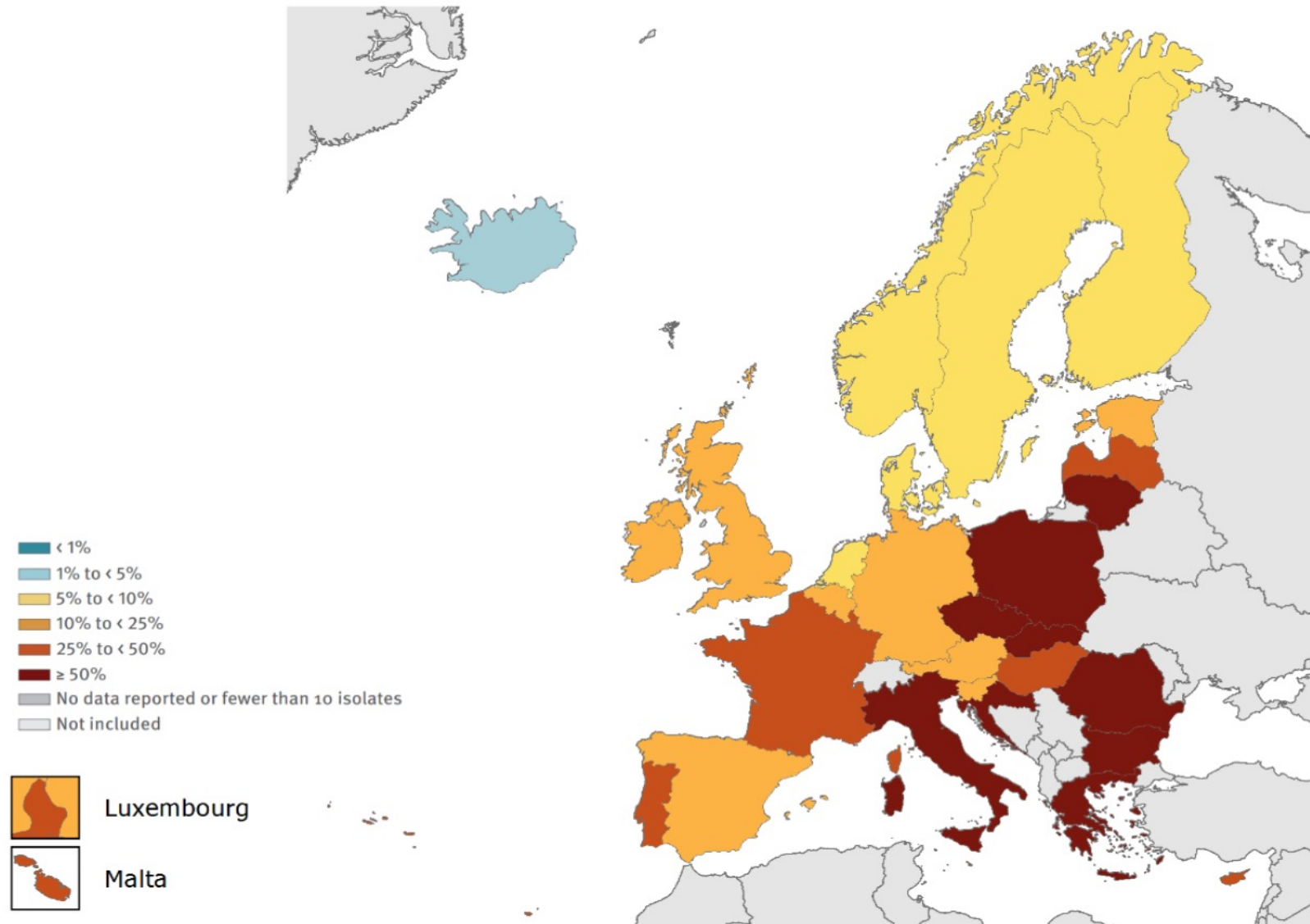
Terza generazione	Cefotaxima (Zariviz®...) Ceftriaxone (Rocefin®...) Ceftizoxima (Eposerin®) Cefodizima (Diezime®...)	Molto attive contro i Gram - multiresistenti. Buona penetrazione nel liquor.
	Ceftazidima (Glazidim®...) <i>Cefoperazone</i> (<i>Cefoper</i>®...)	Attive anche contro <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Cefixima (Cefixoral®...) Cefpodoxima (Cefodox®...) Ceftibuten (Cedax®...)	Spettro simile a quello delle C di II° generazione, moderatamente + efficaci contro alcuni Gram -
Quarta generazione	Cefepime (Maxipime®...)	Spettro simile a quello delle cefalosporine di terza generazione, ma più resistente ad alcune β -lattamasi

Figure 2. *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime or/and ceftriaxone or/and ceftazidime), by country, EU/EEA, 2019



Ceppi produttori di ESBL

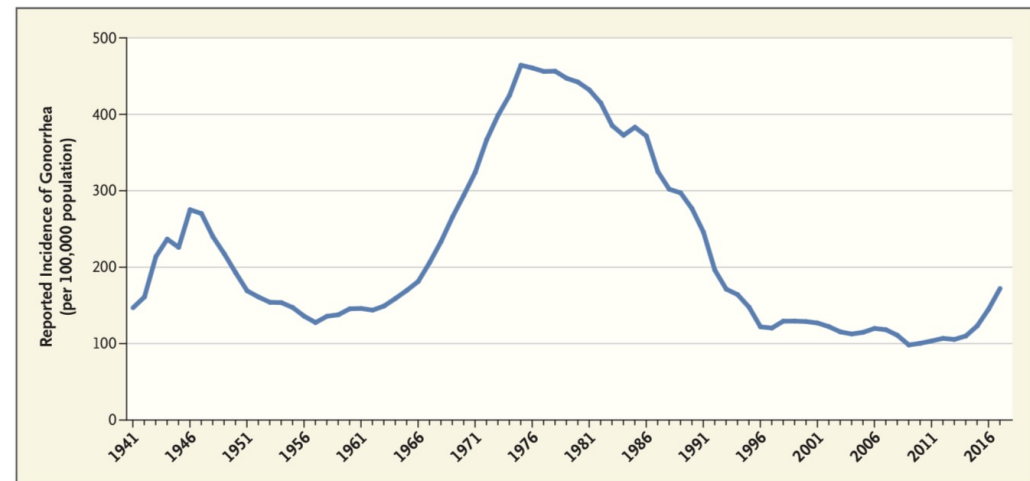
Figure 4. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime or/and ceftriaxone or/and ceftazidime), by country, EU/EEA, 2019



Ceppi produttori di ESBL

Cefalosporine di III generazione: indicazioni

- Meningiti
- Infezioni gravi da G-
- Gonorrea (ceftriaxone + azitromicina)



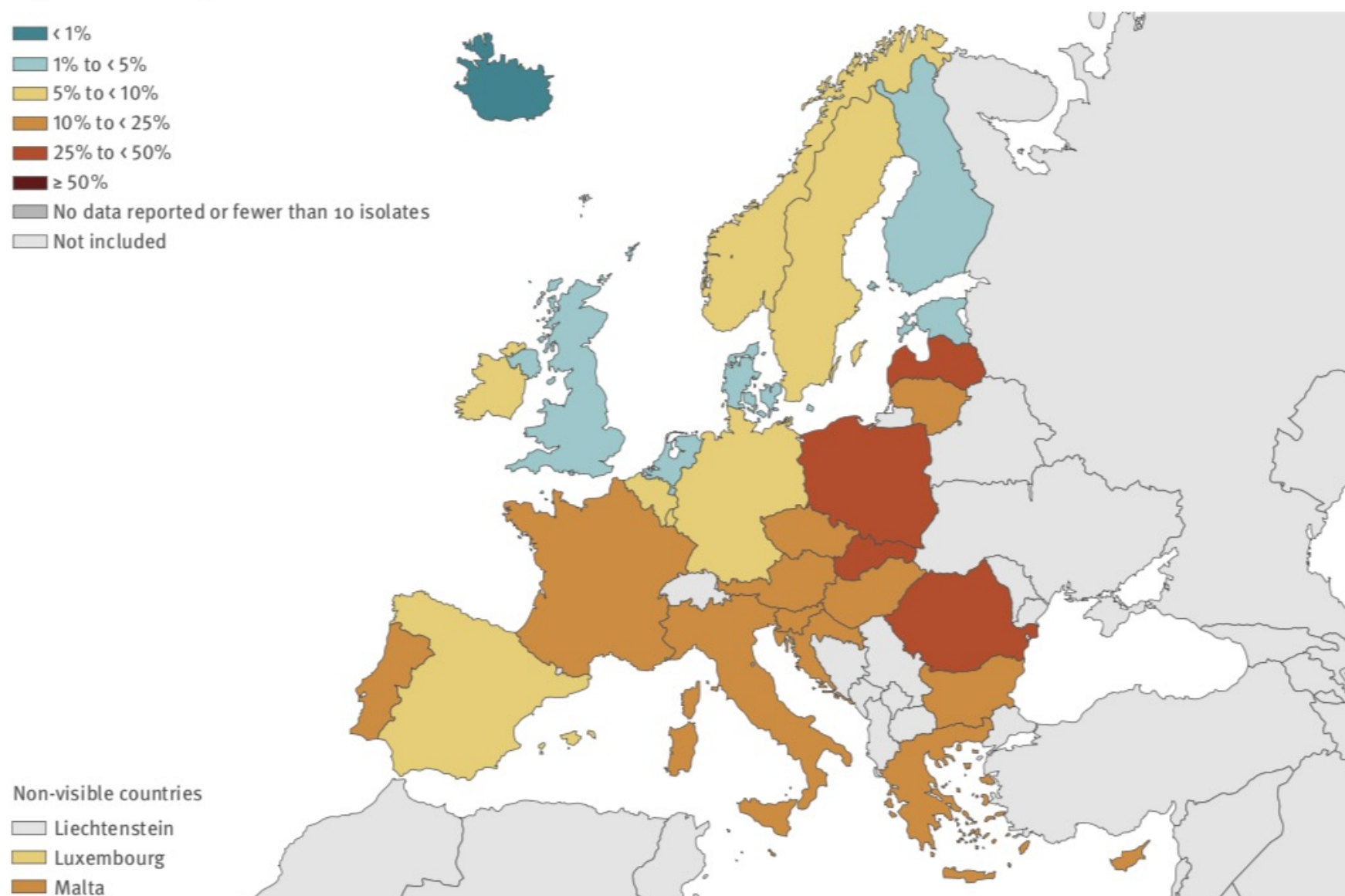
Rates of Reported Cases of Gonorrhea, United States, 1941–2017.

Data are from the CDC, Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2017.

Cefalosporine

Terza generazione	Cefotaxima (Zariviz®...) Ceftriaxone (Rocefin®...) Ceftizoxima (Eposerin®) Cefodizima (Diezime®...)	Molto attive contro i Gram - multiresistenti. Buona penetrazione nel liquor.
	<i>Ceftazidima (Glazidim®...)</i> <i>Cefoperazone (Cefoper®...)</i>	<i>Attive anche contro Pseudomonas aeruginosa</i>
	Cefixima (Cefixoral®...) Cefpodoxima (Cefodox®...) Ceftibuten (Cedax®...)	Spettro simile a quello delle C di II° generazione, moderatamente + efficaci contro alcuni Gram -
Quarta generazione	Cefepime (Maxipime®...)	Spettro simile a quello delle cefalosporine di terza generazione, ma più resistente ad alcune β -lattamasi
	Ceftaloroline (Zinforo®)	Attivo contro gli Stafilococchi meticillino resistenti, si legano a PBP2a

Figure 3.15. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to ceftazidime, by country, EU/EEA countries, 2018



Ceftazidime: indicazioni

- Infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*
- In pazienti neutropenici con febbre (in associazione con un altro antibiotico)

Cefalosporine

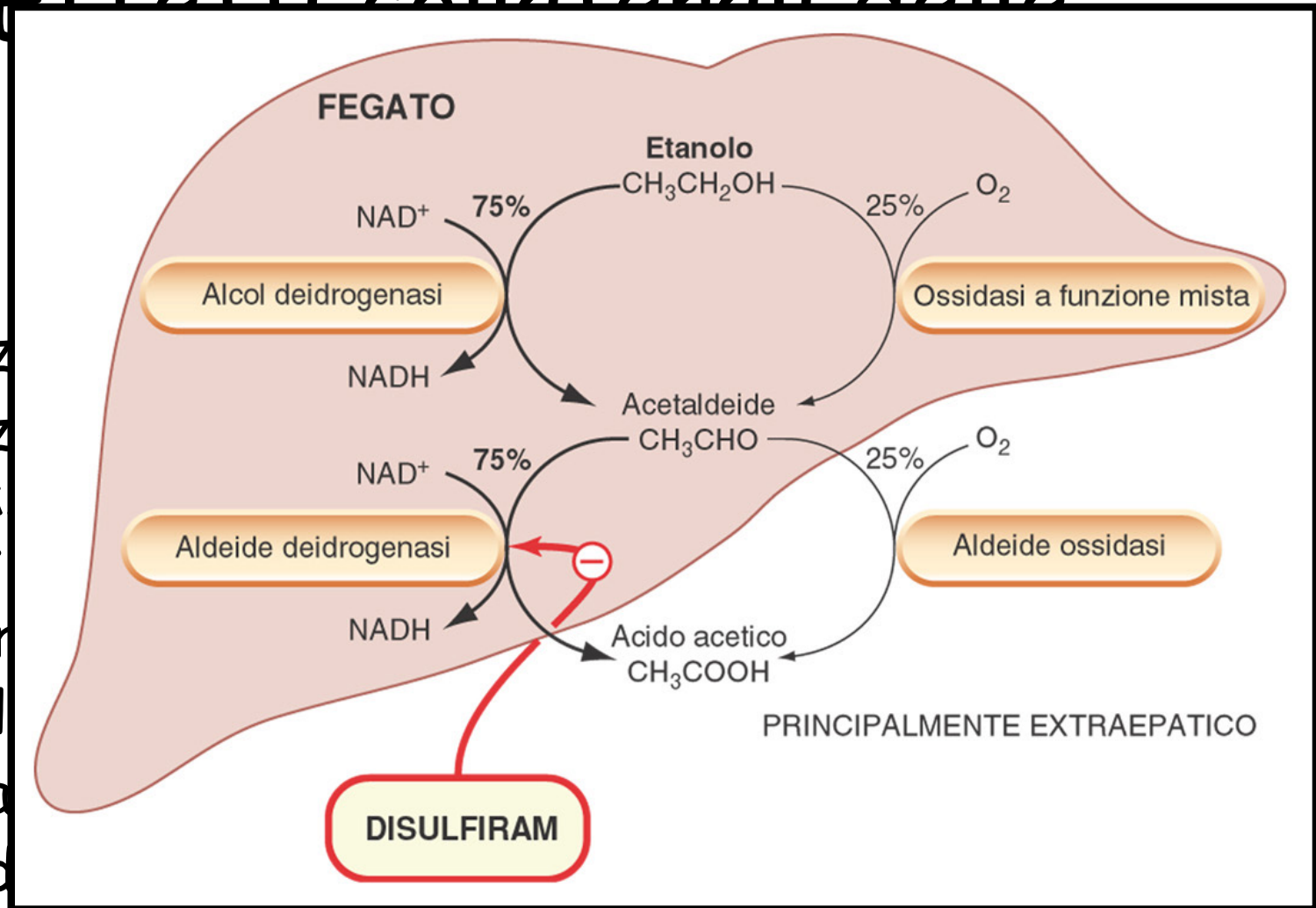
Terza generazione	Cefotaxima (Zariviz®...) Ceftriaxone (Rocefin®...) Ceftizoxima (Eposerin®) Cefodizima (Diezime®...)	Molto attive contro i Gram - multiresistenti. Buona penetrazione nel liquor.
	Ceftazidima (Glazidim®...) <i>Cefoperazone (Cefoper®...)</i>	Attive anche contro <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Cefixima (Cefixoral®...) Cefpodoxima (Cefodox®...) Ceftibuten (Cedax®...)	Spettro simile a quello delle C di II° generazione, moderatamente + efficaci contro alcuni Gram -
Quarta generazione	Cefepime (Maxipime®...)	Spettro simile a quello delle cefalosporine di terza generazione, ma più resistente ad alcune β -lattamasi (non ESBL)
	Ceftaroline (Zinforo®)	Attivo contro gli MRSA e <i>S. pneumoniae</i> penicillino resistenti, si lega a PBP2a

Parametri farmacocinetici e dosaggi

Gen.	Farmaco	Via	T $\frac{1}{2}$	Escrezione renale %	Conc. liquorali (μ g/ml)	Dosaggio
III °	Cefotaxime	I	1.1	60	44	2 g ogni 4-8 h
	Ceftizoxima	I	1.8	90		3-4 g ogni 8 h
	Ceftriaxone	I	8	50	10	2 g ogni 12-24 h
	Cefoperazone	I	2.1	25	8	1.5-4 g ogni 6-8 h
	Cefodizima	I		80		1-2 g ogni 12-24 h
	Ceftazidima	I	2	80	40	2 g ogni 8 h
	Cefixima	O	3			200 mg ogni 12 h 400 mg ogni 24 h
	Cefpodoxima	O	2.2			200-400 mg ogni 12 h
	Ceftibuten	O				400 mg ogni 24 h
IV °	Cefepime	I	2.2	100	Elevate	2 g ogni 12 h
	Ceftaroline	I				600 mg ogni 12 h

Effetti collaterali della

- Dolore
- Disfunz
- Alteraz
- coagula
- Effetti
- cefoper
- Pseudol
- Diarrea
- Colite d

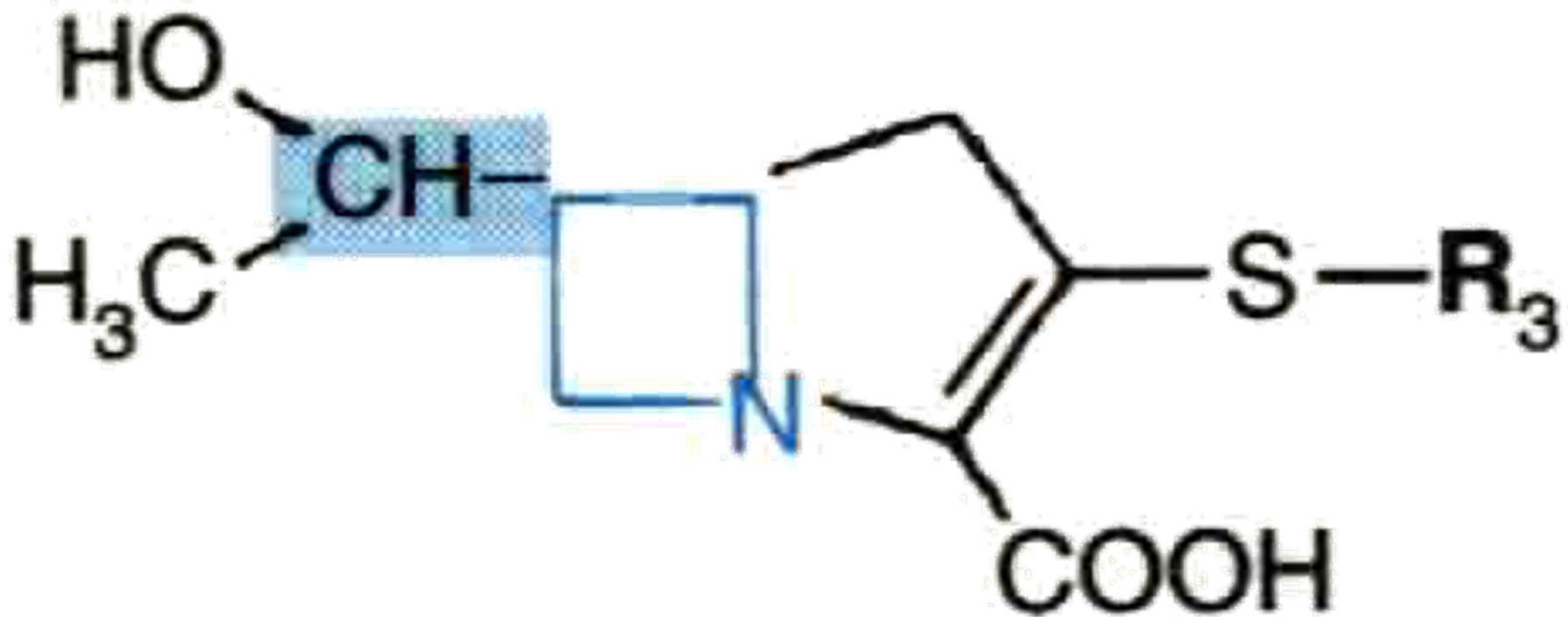


- Reazioni allergiche (anche crociate con penicilline particolarmente frequenti con il cefaclor, orticaria, angioedema, shock anafilattico)
- Anemia emolitica (cefotetan)

Effetti collaterali delle cefalosporine

- Dolore in sede d' iniezione e flebiti
- Disfunzioni renali (cefaloridina)
- Alterazioni dell' aggregazione piastrinica e della coagulazione (cefoperazone)
- Effetti "disulfiram like" (cefamandolo, cefotetan, cefoperazone)
- Pseudolitiasi biliare (ceftriaxone)
- Diarrea da antibiotici (cefoperazone)
- Colite da antibiotici
- Reazioni allergiche (anche crociate con penicilline, particolarmente frequenti con il cefaclor, orticaria, angioedema, shock anafilattico)
- Anemia emolitica (cefotetan)

Carbapenemi



Carbapenemi

- Imipenem cilastatina (Tenacid®...)
 - Meropenem (Merrem®)
 - Ertapenem (Invanz®)
 - Doripenem (Doribax®)
-
- Sono antibiotici a spettro larghissimo, attivi su Gram +, Gram -, anaerobi (ma non sugli Stafilococchi meticillino resistenti)
 - Sono molto resistenti all'idrolisi da parte delle β -lattamasi (NON KPC carbapenepemasi o metallo β -lattamasi) e devono essere considerati farmaci di riserva.

Figure 3. *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem or/and meropenem), by country, EU/EEA, 2019

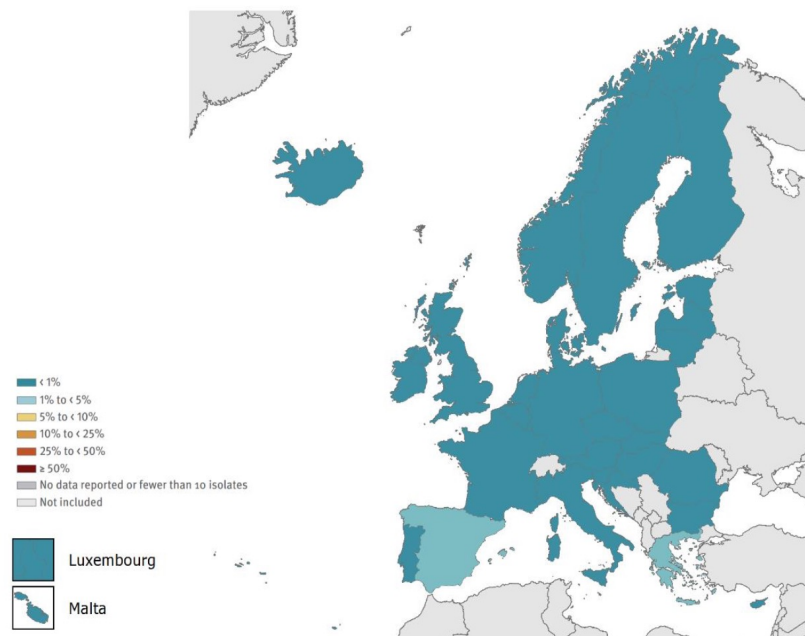


Figure 5. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem or/and meropenem), by country, EU/EEA, 2019

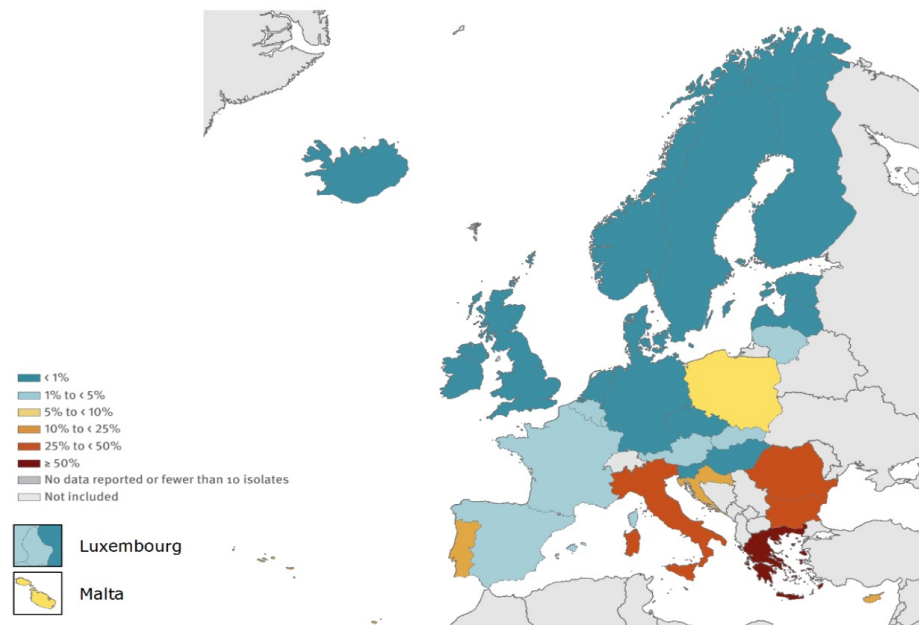


Figure 6. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem or/and meropenem), by country, EU/EEA, 2019

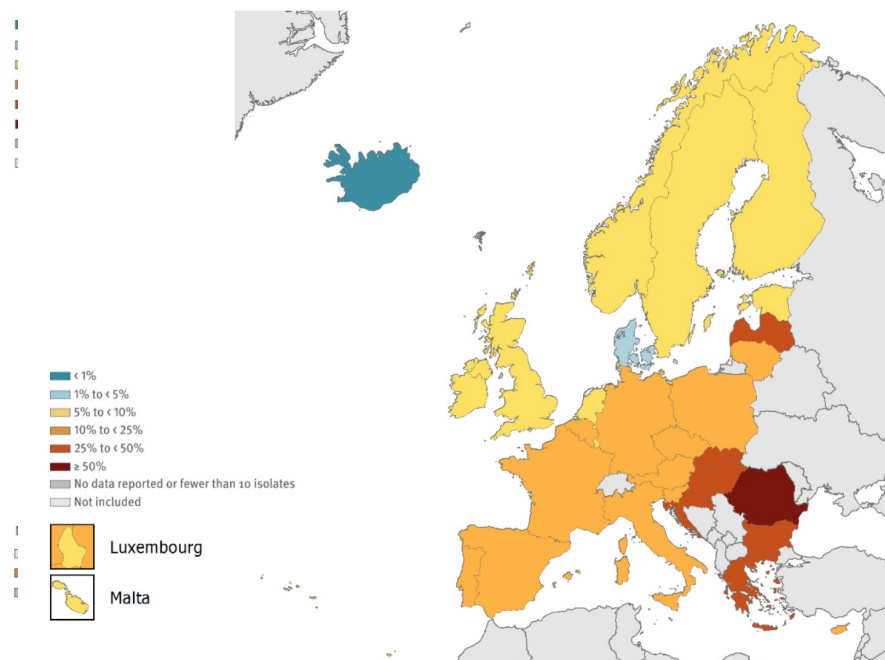
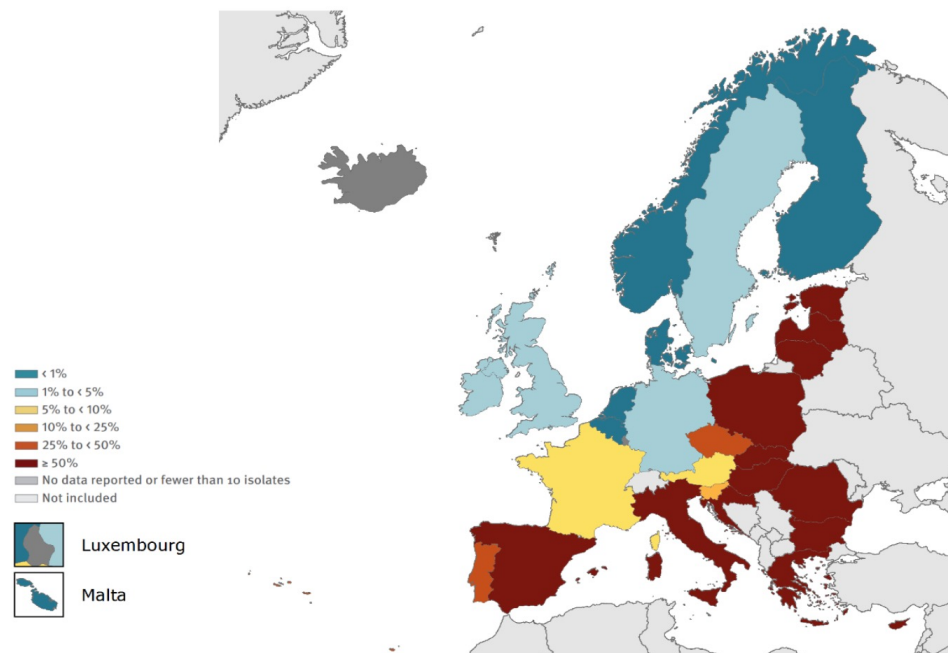


Figure 7. *Acinetobacter* species. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem or/and meropenem), by country, EU/EEA, 2019



Parametri farmacocinetici e dosaggi di carbapenemi

Farmaco	Via	$T_{\frac{1}{2}}$ (h)	Escrezione renale %	Dosaggio
Imipenem	i.v. i.m.	1	70	0.25-1 g ogni 6 h
Cilastatina	i.v.	0.8	Inibitore della dipeptidasi renale	
Meropenem	i.v.	1	75	0.5-2 g ogni 8 h
Ertapenem	i.v. i.m.	4	80	1 g ogni 24 h
Doripenem	i.v.	1	70	0.5 g ogni 8 h

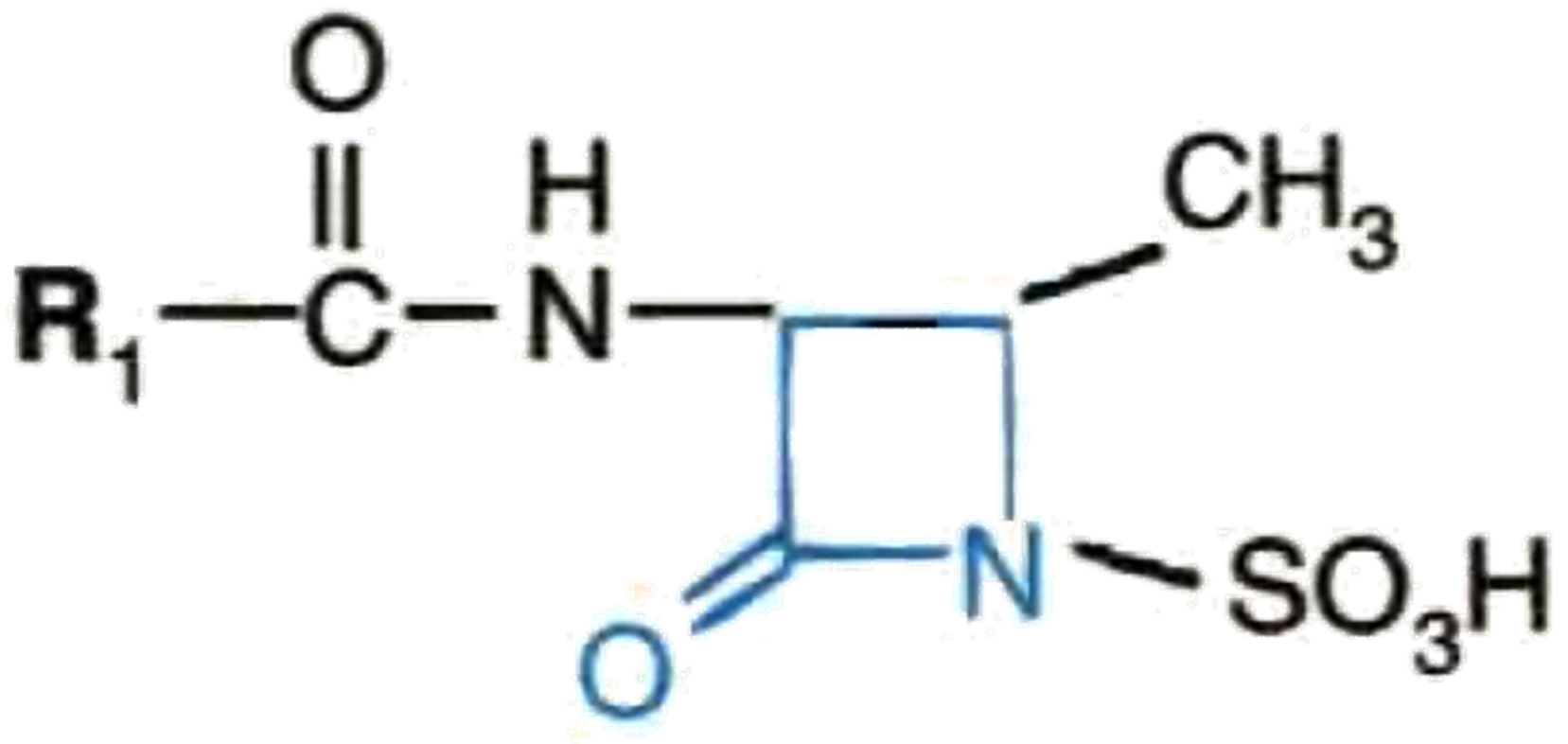
Carbapenemi: indicazioni cliniche

- In infezioni causate microorganismi resistenti ad altri farmaci
 - Pneumococchi penicillino resistenti
 - Infezioni da G- produttori di ESBL
- In infezioni miste
- Ertapenem poco attivo nei confronti dello *Pseudomonas aeruginosa*

Carbapenemi: effetti collaterali

- Più comuni con l'imipenem
- Nausea, vomito, diarrea, eruzioni cutanee
- Convulsioni in pazienti con insufficienza renale (imipenem)

Monobattami



Monobattami

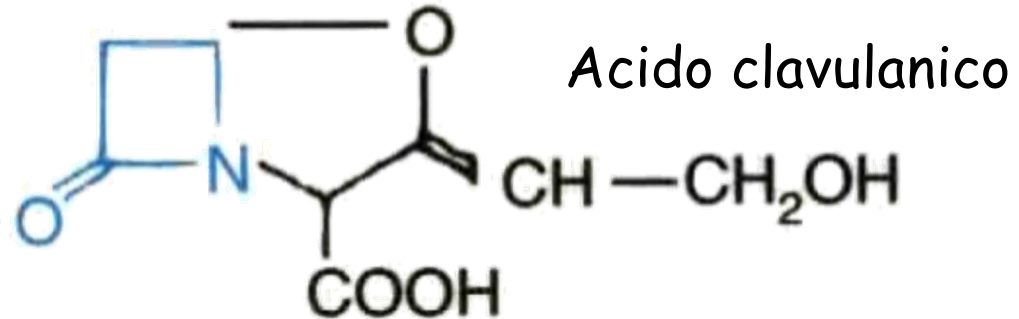
- Aztreonam (Azactam[®]...)
- Attivo contro i Gram - aerobi
- Resistente alle β -lattamasi, deve essere considerato farmaco di riserva o come alternativa agli aminoglicosidi.

Parametri farmacocinetici e dosaggi di monobattami

Farmaco	Via	$T_{\frac{1}{2}}$ (h)	Escrezione renale %	Dosaggio
Aztreonam	i.v. i.m.	1.7	75	1-2 g ogni 6-8 h

Inibitori delle β -lattamasi

- Acido clavulanico
- Sulbactam
- Tazobactam



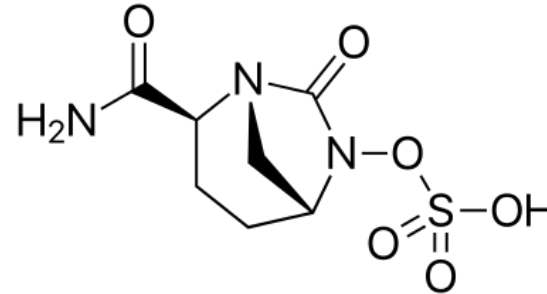
- Sono molecole prive di attività antibatterica che si legano in maniera irreversibile alle β -lattamasi (A e D), inattivandole. Devono essere sempre somministrate in associazione ad una penicillina.

Amoxicillina + ac. clavulanico (Augmentin [®] ...)	Os/Iv	0.875 g (A) + 0.125 g (C) ogni 12 h
Ampicillina + sulbactam (Bethacil [®] ...)	Im/Iv	1-2 g (A) + 0.5-1 g (S) ogni 6 h
Ticarcillina + ac. Clavulanico (Timentin [®])	Im/Iv	3 g (T) + 0.1 g (C) ogni 4-6 h
Piperacillina + tazobactam (Tazobac [®] ...)	Im/Iv	3 g (P) + 375 (T) ogni 6 h

- Nelle infezioni da germi produttori di β -lattamasi.

Inibitori delle β -lattamasi

- avibactam



- Inibitore non β -lattamico attivo contro β -lattamasi a spettro ristretto, ESBL, KPC

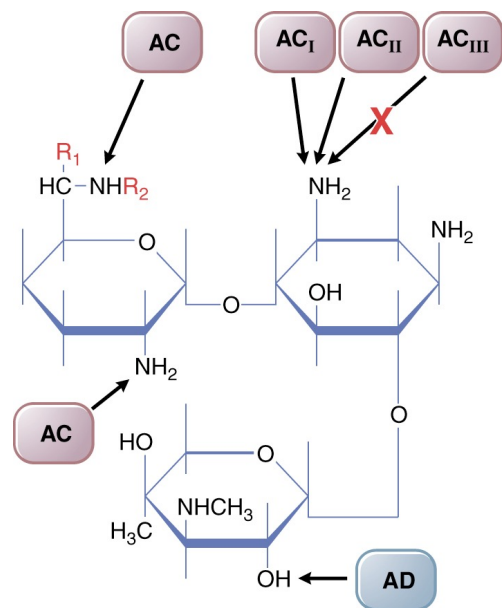
Ceftazidime + avibactam sodico (Zavicefta [®])	Iv	2 g (C) + 0.5 g (A) ogni 8 h
---	----	------------------------------

Aminoglicosidici: cenni storici

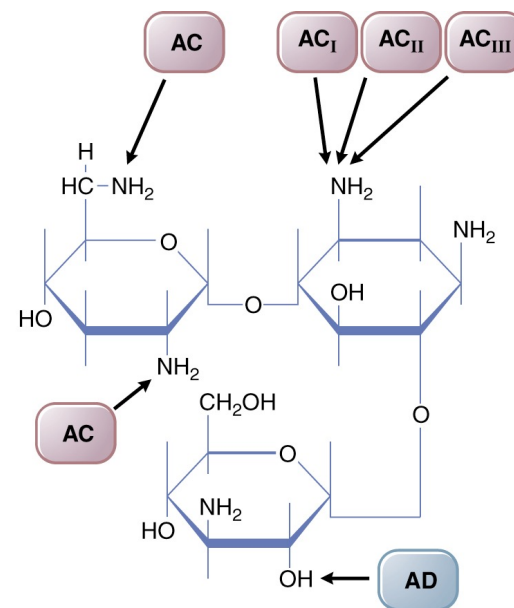
- 1939-1943 Waksman e coll. studiano numerosi actinomiceti
- 1943 viene scoperta la potente azione antibatterica della streptomicina (*Streptomyces griseus*)
- 1949 Waksman e Lechevalier isolano lo *S. fradiae*, produttore delle neomicine
- Anni ' 50-60: vengono isolate kanamicina, gentamicina e tobramicina
- Anni ' 70: amikacina e netilmicina vengono ottenute per semisintesi



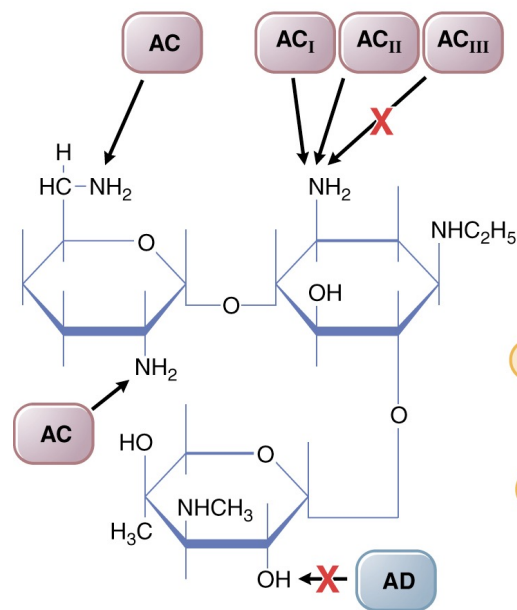
Selman Waksman,
premio Nobel 1952



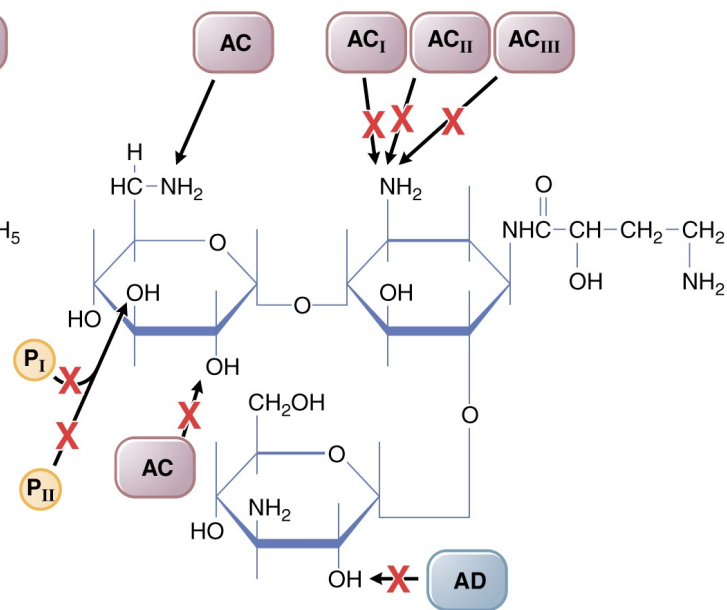
Gentamicin C



Tobramycin



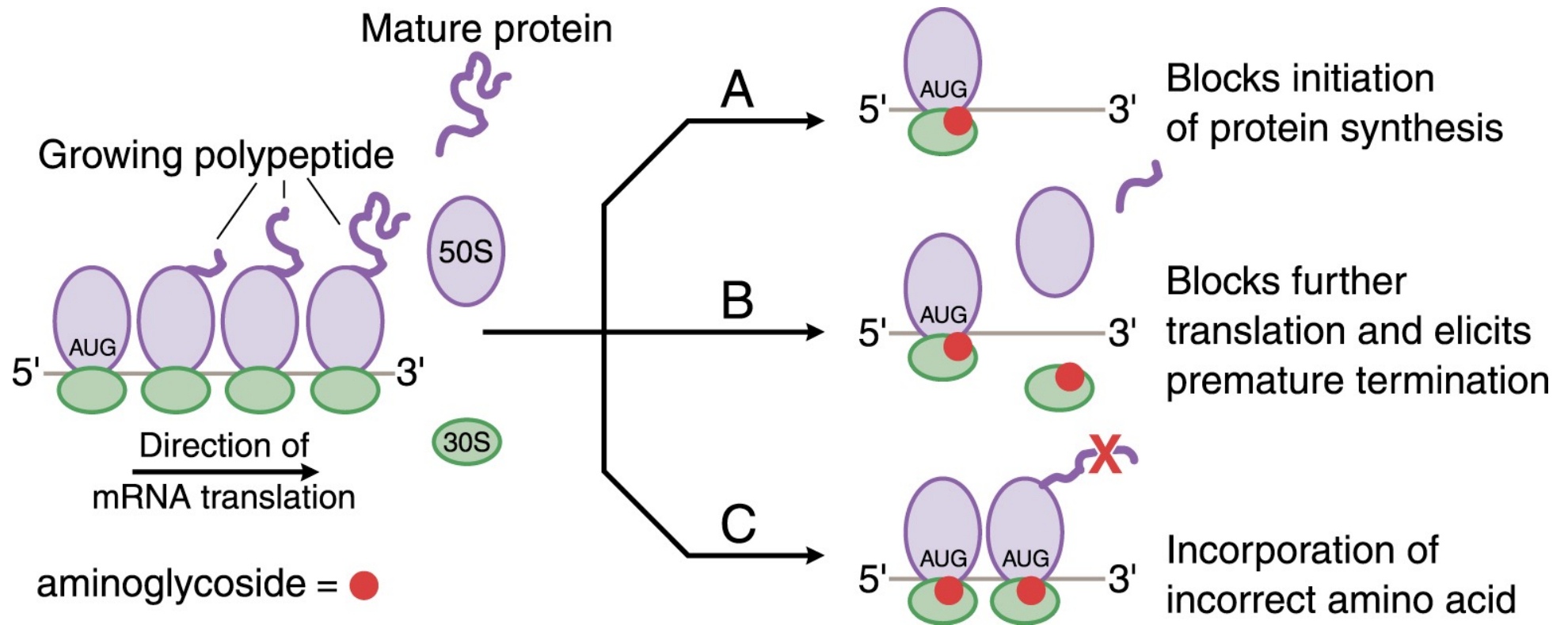
Netilmicin



Amikacin



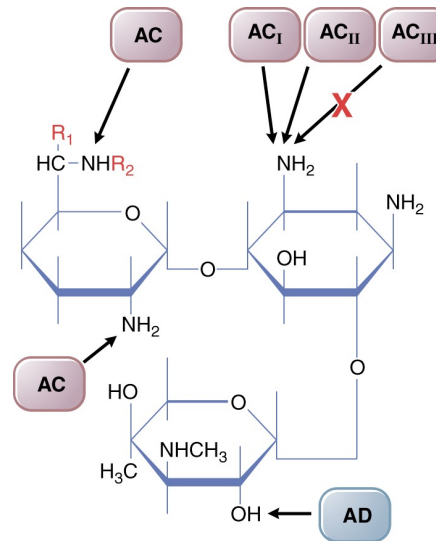
Meccanismo d'azione degli aminoglicosidi



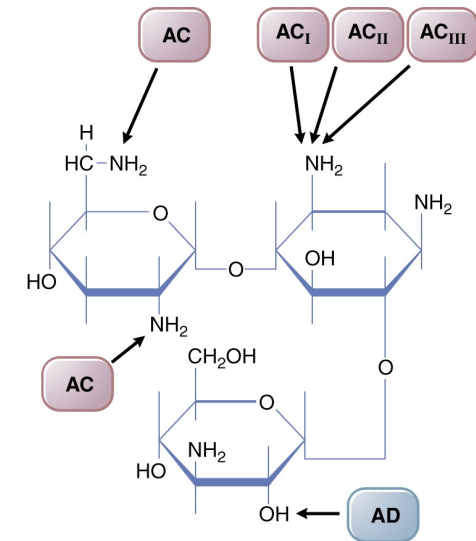
- Sono potenti battericidi
- La loro attività è concentrazione dipendente
- Hanno un importante effetto post antibiotico

Meccanismi di resistenza agli aminoglicosidi

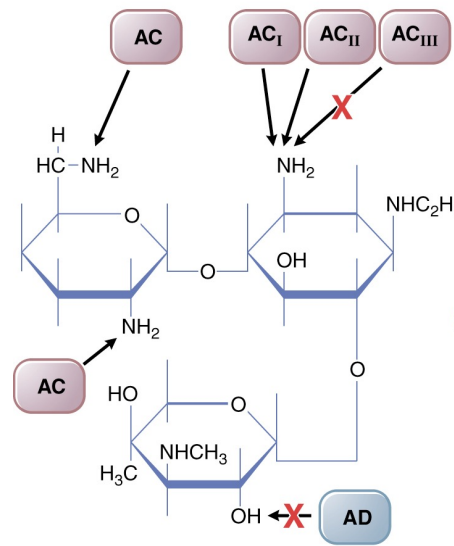
1. Produzione di enzimi in grado di distruggere il farmaco (plasmidica)



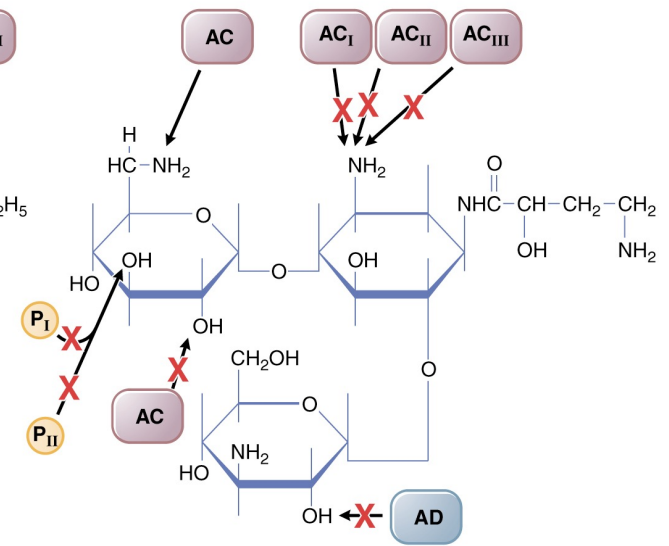
Gentamicin C



Tobramycin



Netilmicin



Amikacin

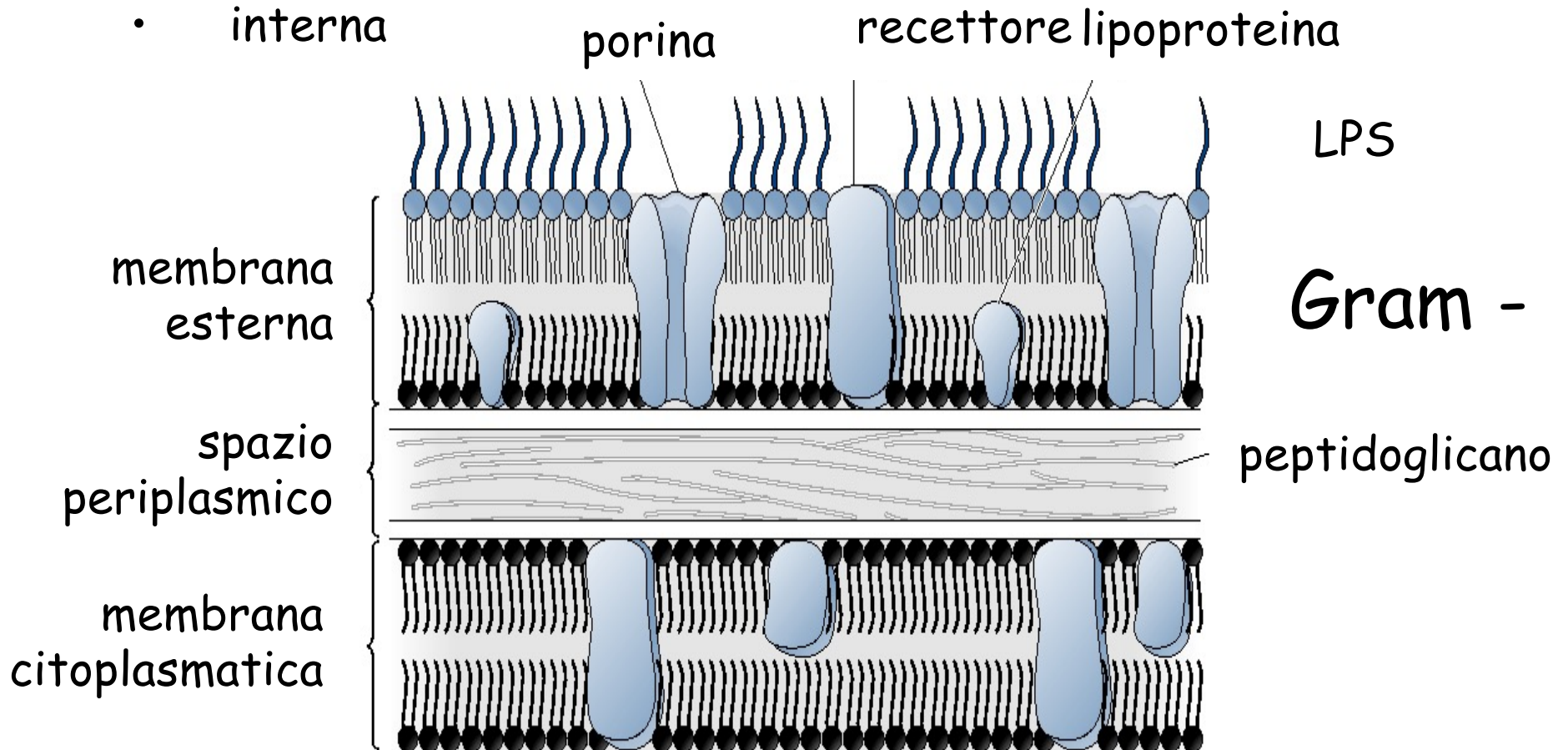
AC	Acetylase	AD	Adenylase	P	Phosphorylase	X	Protected from enzyme
----	-----------	----	-----------	---	---------------	---	-----------------------

Meccanismi di resistenza agli aminoglicosidi

2. alterazione del ribosoma (streptomicina)

3. incapacità di attraversare la membrana citoplasmatica

- esterna
- interna



Spettro d'azione degli aminoglicosidi

- Eccellente
 - germi Gram negativi aerobi
- buona o discreta
 - Enterococchi (*E. fecalis* 36% R, *E. faecium* 38% R)
 - *S. aureus* e *epidermidis*
- scarsa
 - *S. pyogenes* e *pneumoniae*
- nulla
 - anaerobi

Figure 3.4. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2018

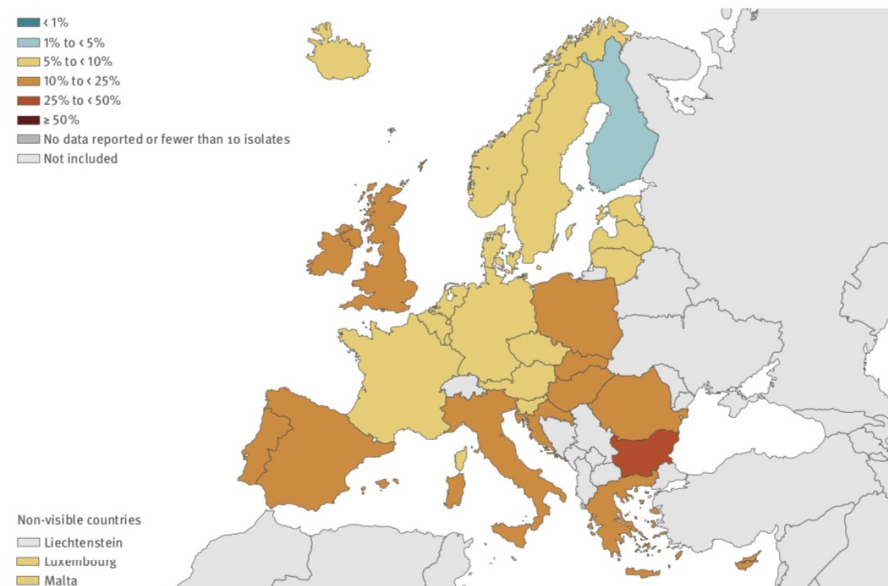


Figure 3.10. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2018

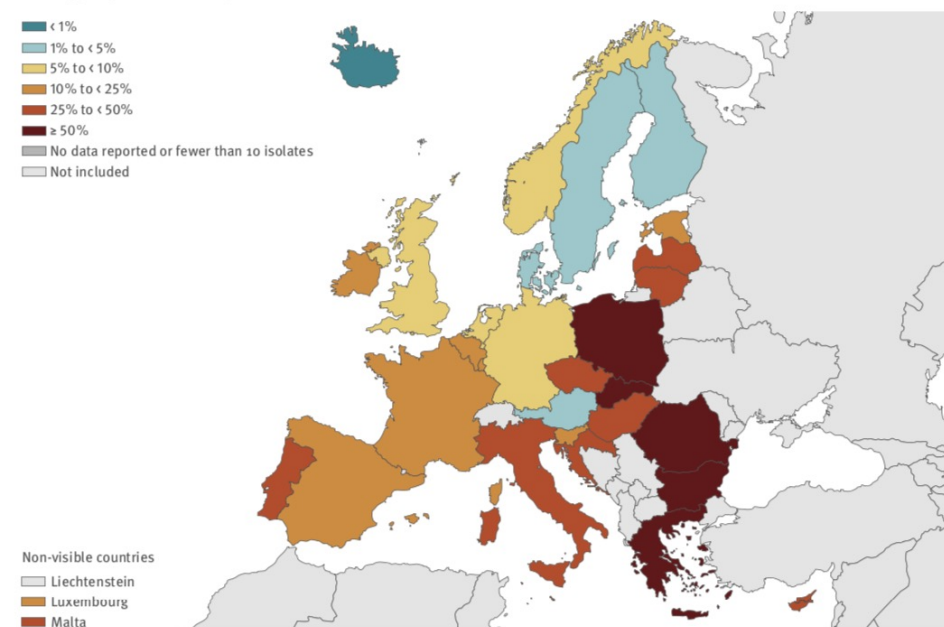


Figure 3.16. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2018

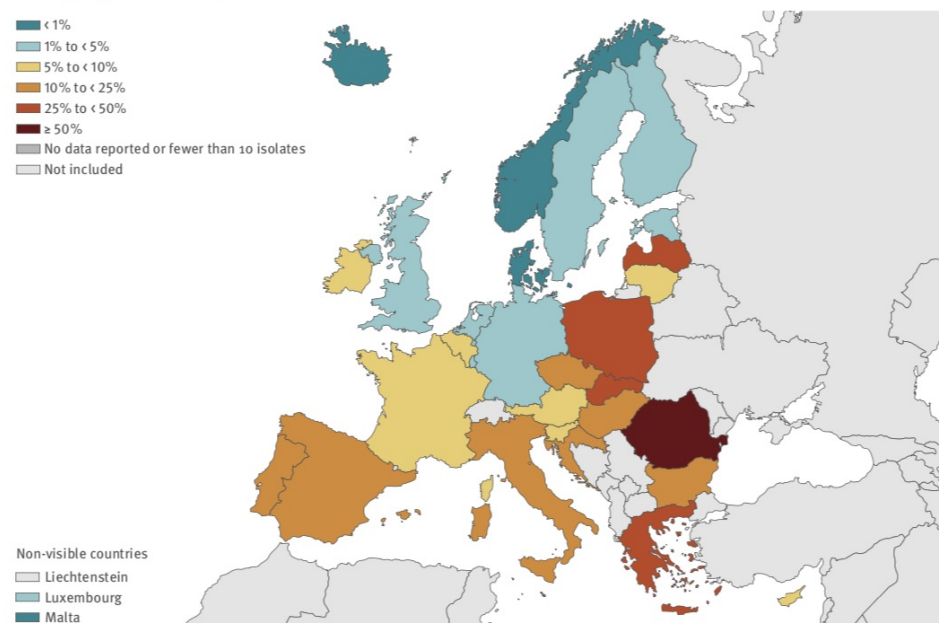
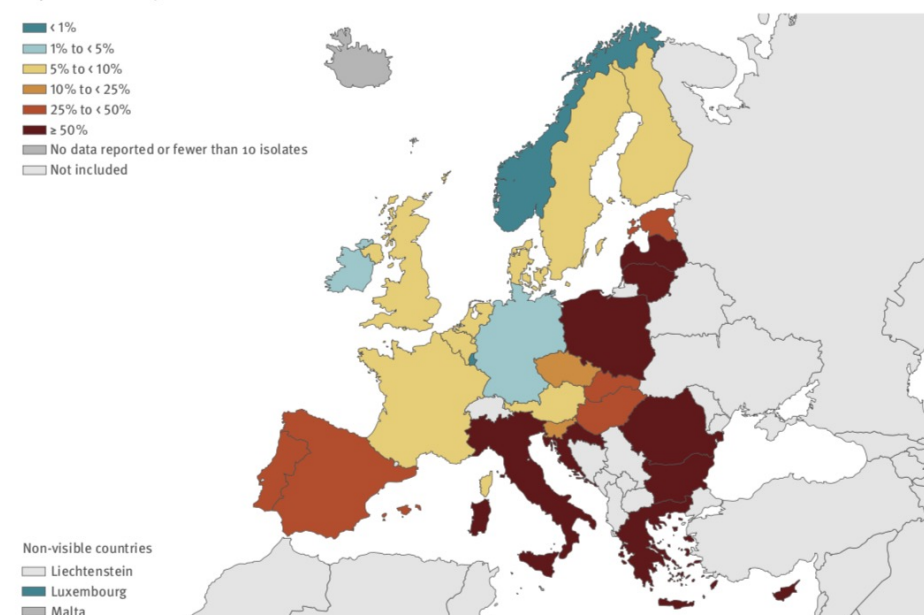


Figure 3.21. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2018

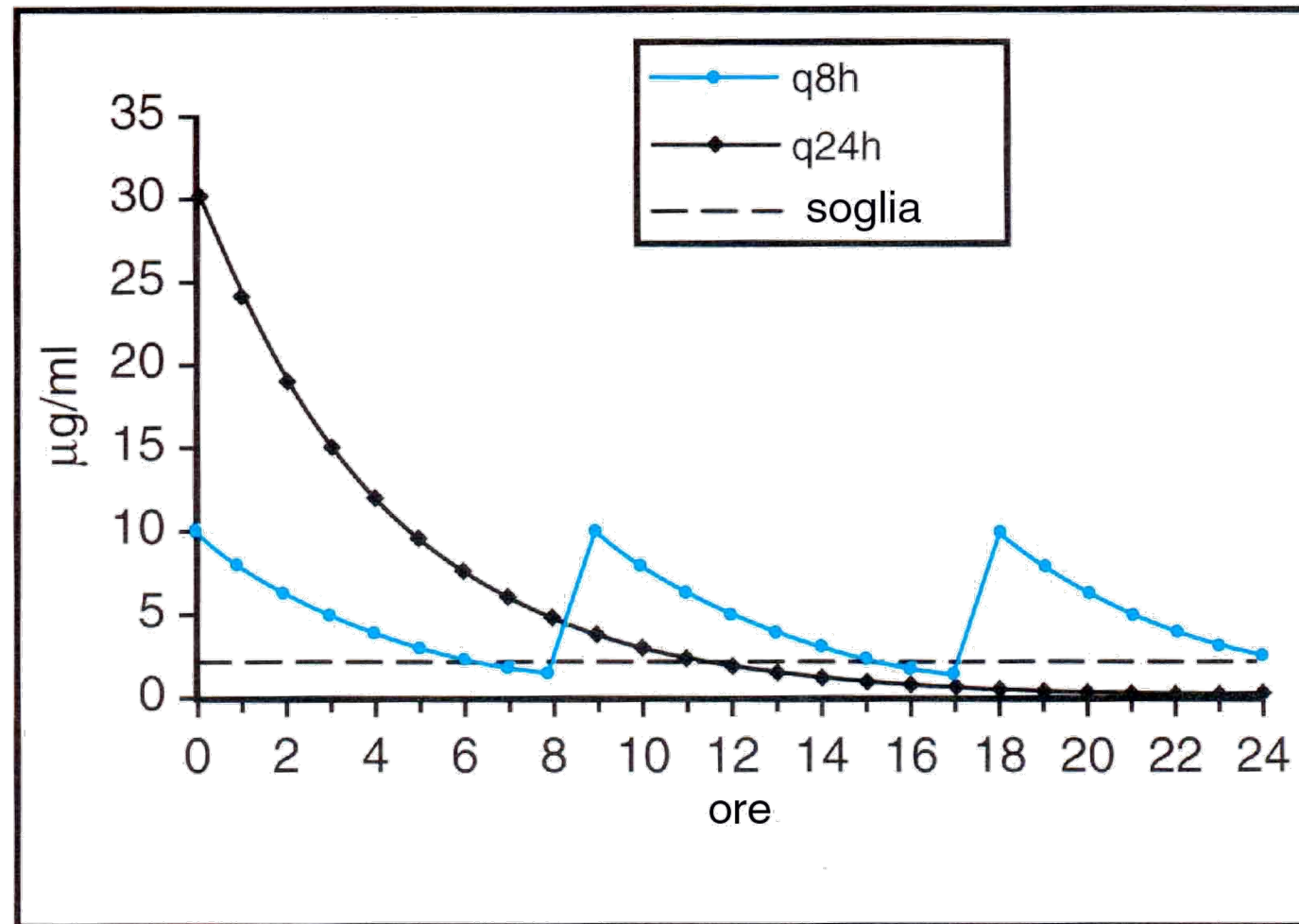


Farmacocinetica degli aminoglicosidi

Sono molecole fortemente ionizzate:

- non sono assorbite se somministrate per via orale (somministrazione i.v. di 30 - 60 min o i.m.)
- non penetrano nelle cellule
- non attraversano la barriera ematoliquorale
- passano scarsamente nella prostata e secrezioni polmonari
- sono eliminate rapidamente ed esclusivamente dal rene $t_{1/2}$ 2 - 3 h

Concentrazioni plasmatiche dopo somministrazione di gentamicina (5.1 mg/kg e.v.) in dose singola o in tre somministrazioni



Dosaggio degli aminoglicosidi

Cl_{cr} (ml/min)	Dose (mg/kg/die)			Intervallo fra le dosi (h)
	Gentamicina tobramicina	Amikacina	Netilmicina	
>40	5 - 6	15 - 20	6.5	24
40-20	5 - 6	15	6.5	36
20-10	5 - 6	15	6.5	48
<10	5 - 6	15	6.5	72

Concentrazioni sieriche degli aminoglicosidici

Concentrazione sierica (mg/L)		
	gentamicina, tobramicina, netilmicina	amicacina
Somministrazione multipla		
Predose (30 min prima della dose successiva)	1 - 2	5 - 10
Picco (30 - 60 min dopo dose)	4 - 6	20 - 30
Somministrazione singola		
Predose	<1	<5
Picco	>12	> 35

Effetti collaterali degli aminoglicosidi

- Ototossicità
 - lesioni dei recettori acustici
 - lesioni dei recettori vestibolari
- nefrotossicità
- neurotossicità
- rarissime le reazioni allergiche

Fattori di rischio di nefrotossicità

Legati al farmaco	Legati al paziente
Dose Durata Regime di dosaggio	Età
Precedente somministrazione di aminoglicosidici	Precedente insufficienza renale Insufficienza epatica
Scelta del farmaco?	Paziente critico
Farmaci associati Diuretici Ciclosporina Cisplatino Amfotericina Vancomicina	

Impieghi clinici degli aminoglicosidi

- Gentamicina, tobramicina e netilmicina:
 - nella terapia empirica di infezioni gravi
 - nelle gravi infezioni da Gram - resistenti ad altri antibiotici meno tossici
 - nelle endocarditi
- amikacina:
 - antibiotico di riserva, indicato nelle infezioni causate da batteri resistenti alla gentamicina
- streptomina
 - nelle infezioni tubercolari resistenti
- neomicina
 - uso topico, per la preparazione dell'intestino agli interventi chirurgici, per il trattamento di infezioni cutanee e mucose