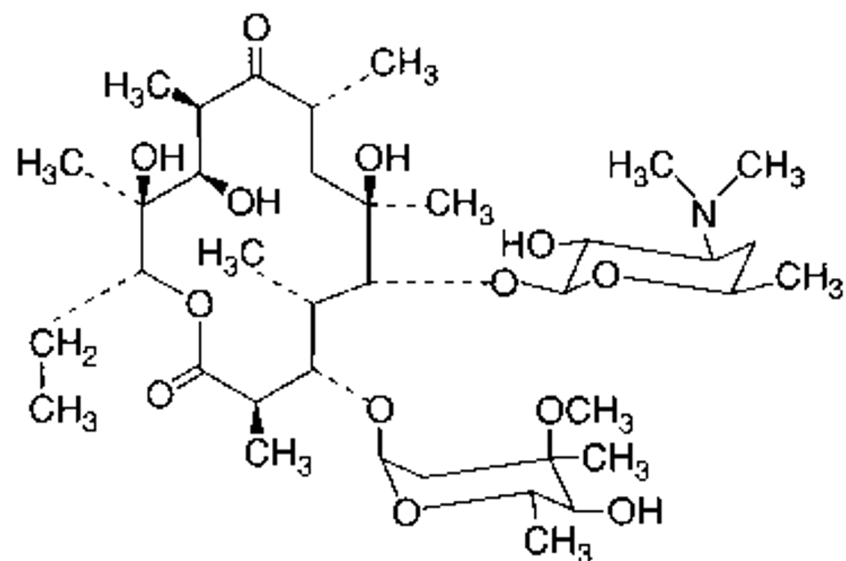
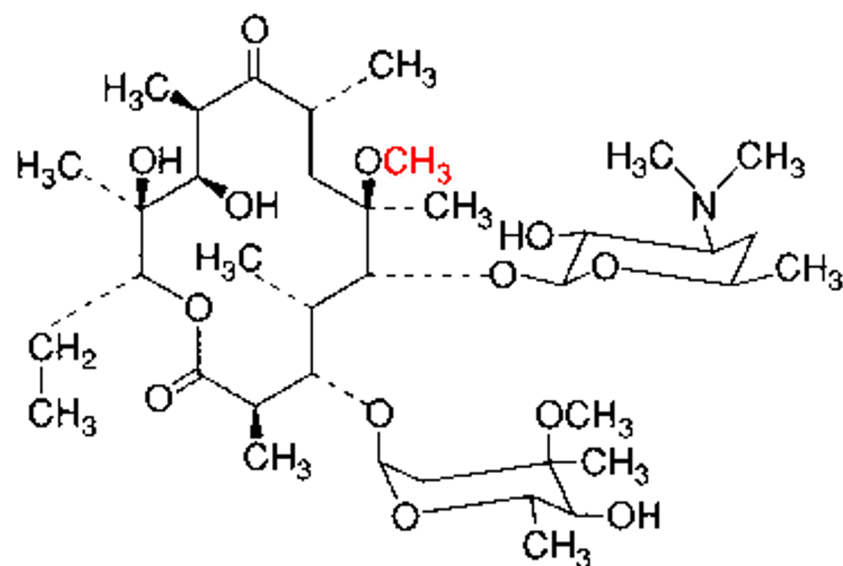


Macrolidi

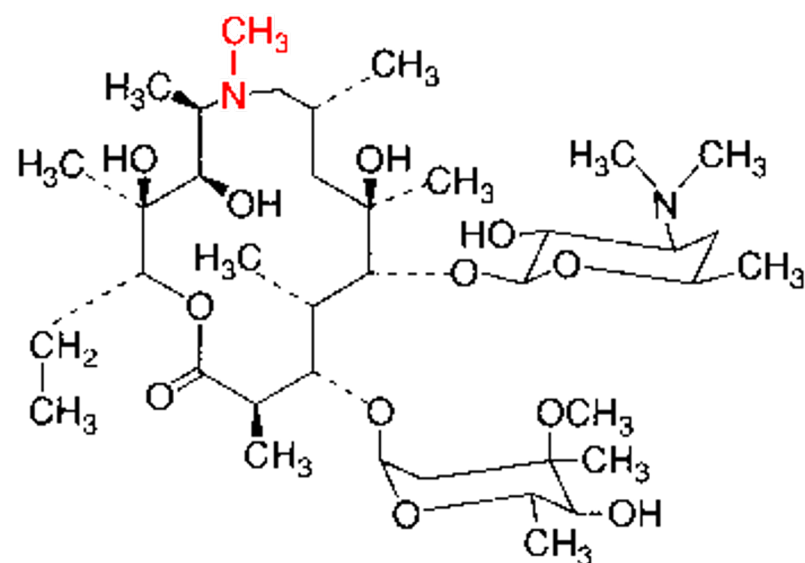
- Eritromicina (1952)
 - Midecamicina (Midecin®)
 - Roxitromicina (Assoral®...)
 - Josamicina (Iosalide®)
 - Spiramicina (Rovamicina®...)
 - Miocamicina (Macroral®...)
 - Rokitamicina (Rokital®...)
 - Fluritromicina (Flurizik®...)
 - Azitromicina (Zitromax®...)
 - Claritromicina (Klacid®...)
 - Solitromicina
- Ketolidi
- Telitromicina (Ketek®)



ERITROMICINA

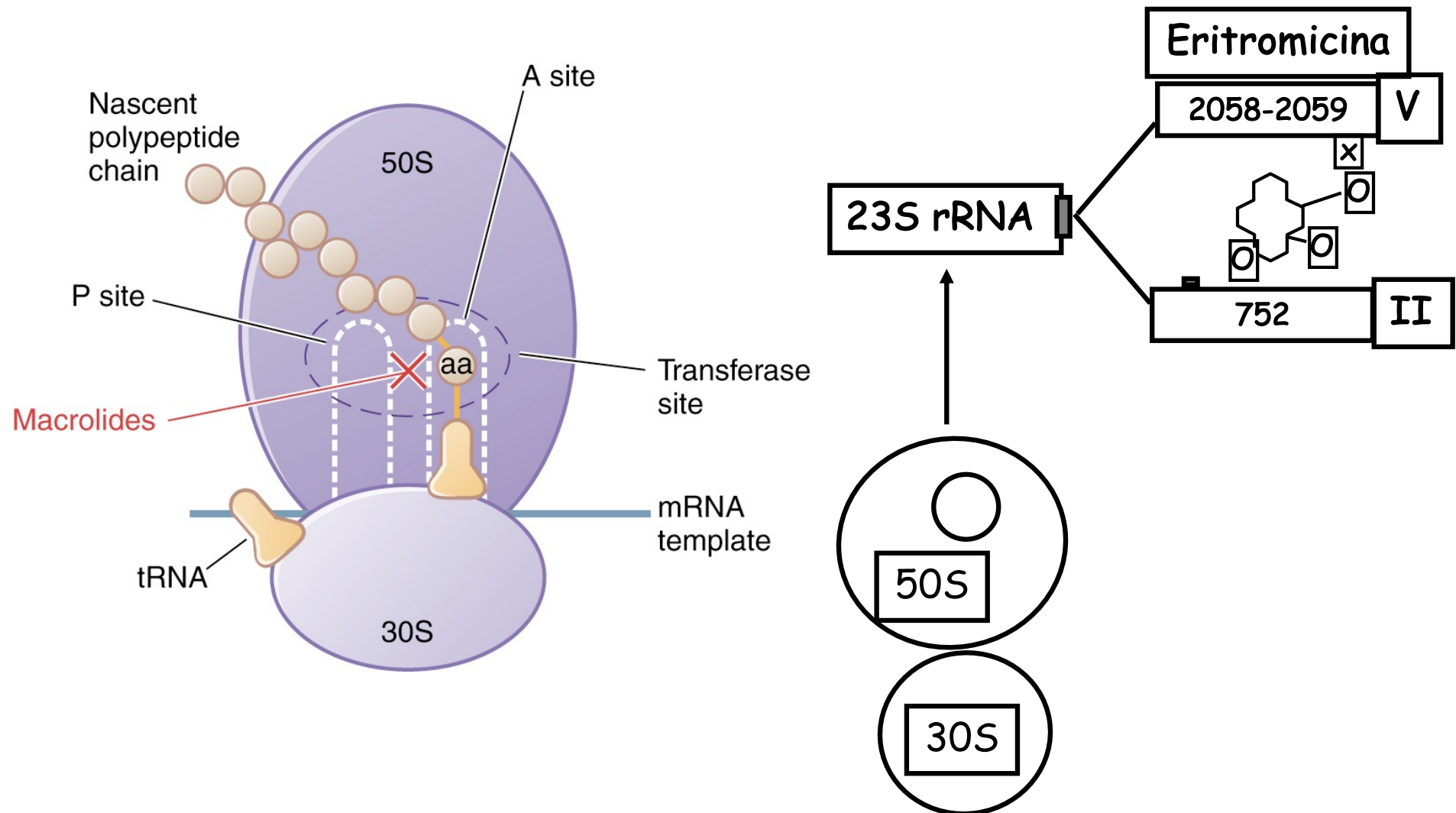


CLARITROMICINA

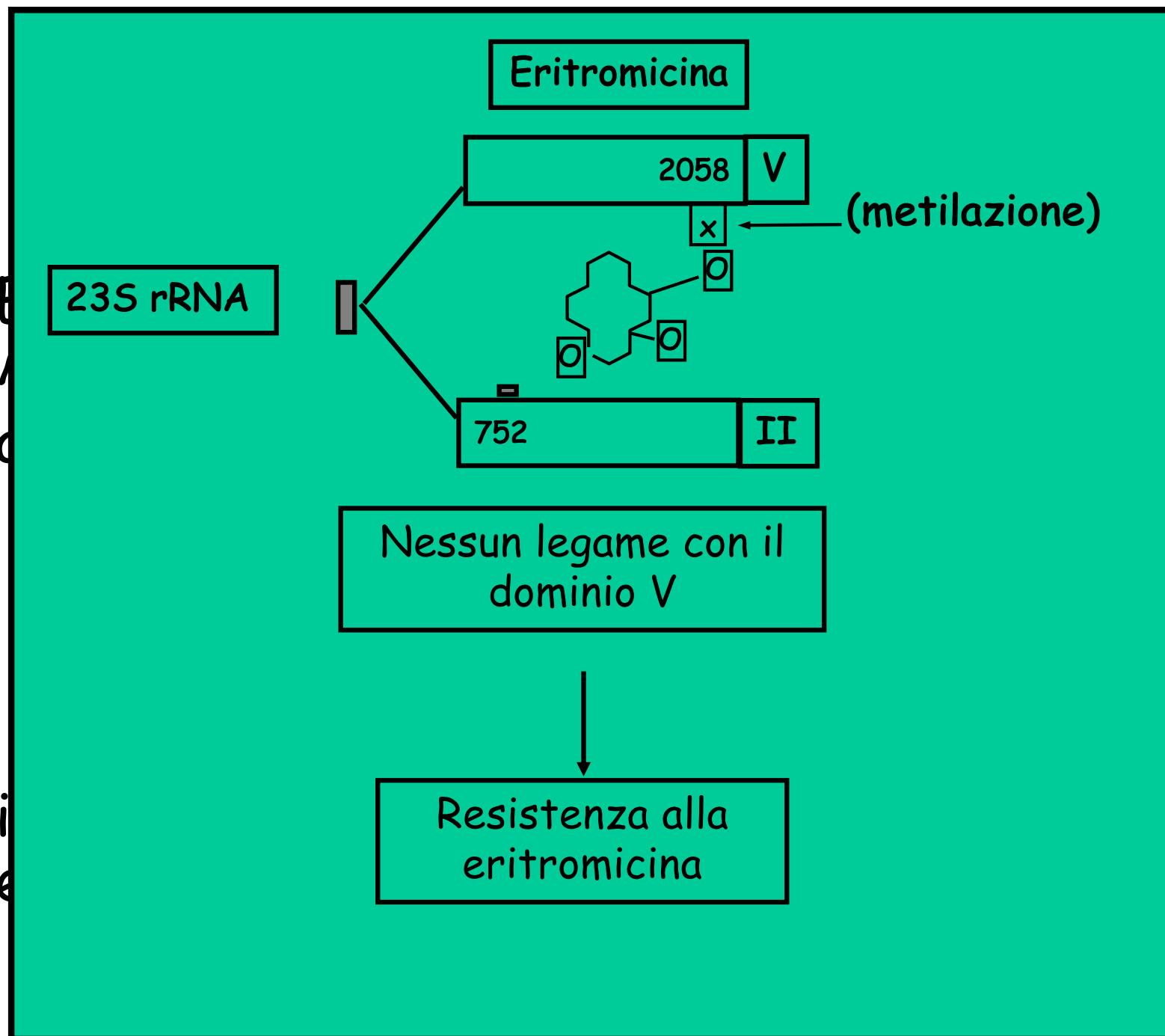


AZITROMICINA
(azalidi)

Meccanismo d'azione dei macrolidi (e del gruppo MLS)



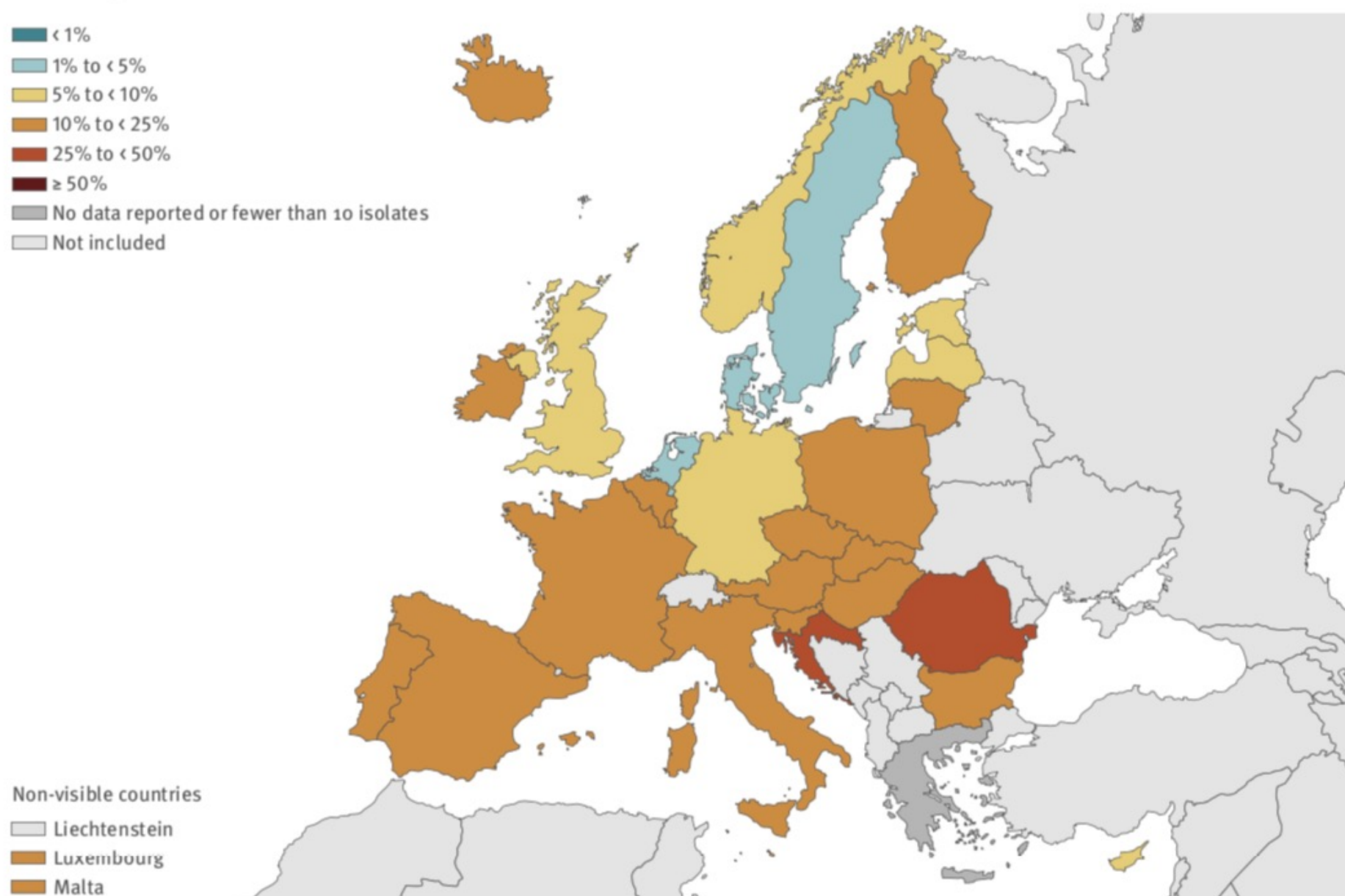
- E
- C
- i
- e



Macrolidi: spettro di attività

- Cocchi gram positivi
 - *Streptococcus pyogenes*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Streptococcus viridans*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bacilli gram positivi
 - *Corynebacterium diphtheriae*
- Cocchi gram negativi
 - *Neisseria meningitidis*
 - *Neisseria gonorrhoeae*
 - *Moraxella catharralis*
- Bacilli gram negativi
 - *Bordetella pertussis*
 - *Legionella pneumophila*
 - *Campylobacter jejuni*
 - *Helicobacter pylori*
 - *Hemophilus influenzae*
- Mycoplasma
 - *Mycoplasma pneumoniae*
- Chlamydiae
 - *Chlamidia trachomatis*
 - *Chlamidia pneumoniae*
- Mycobatteri
 - *Mycobacterium avium*
 - micobatteri atipici
 - *Mycobacterium leprae*
- Spirochete
 - *Treponema pallidum*
 - *Borrelia burgdorferi*
- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium falciparum*

Figure 3.24. *Streptococcus pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates resistant to macrolides, EU/EEA countries, 2018

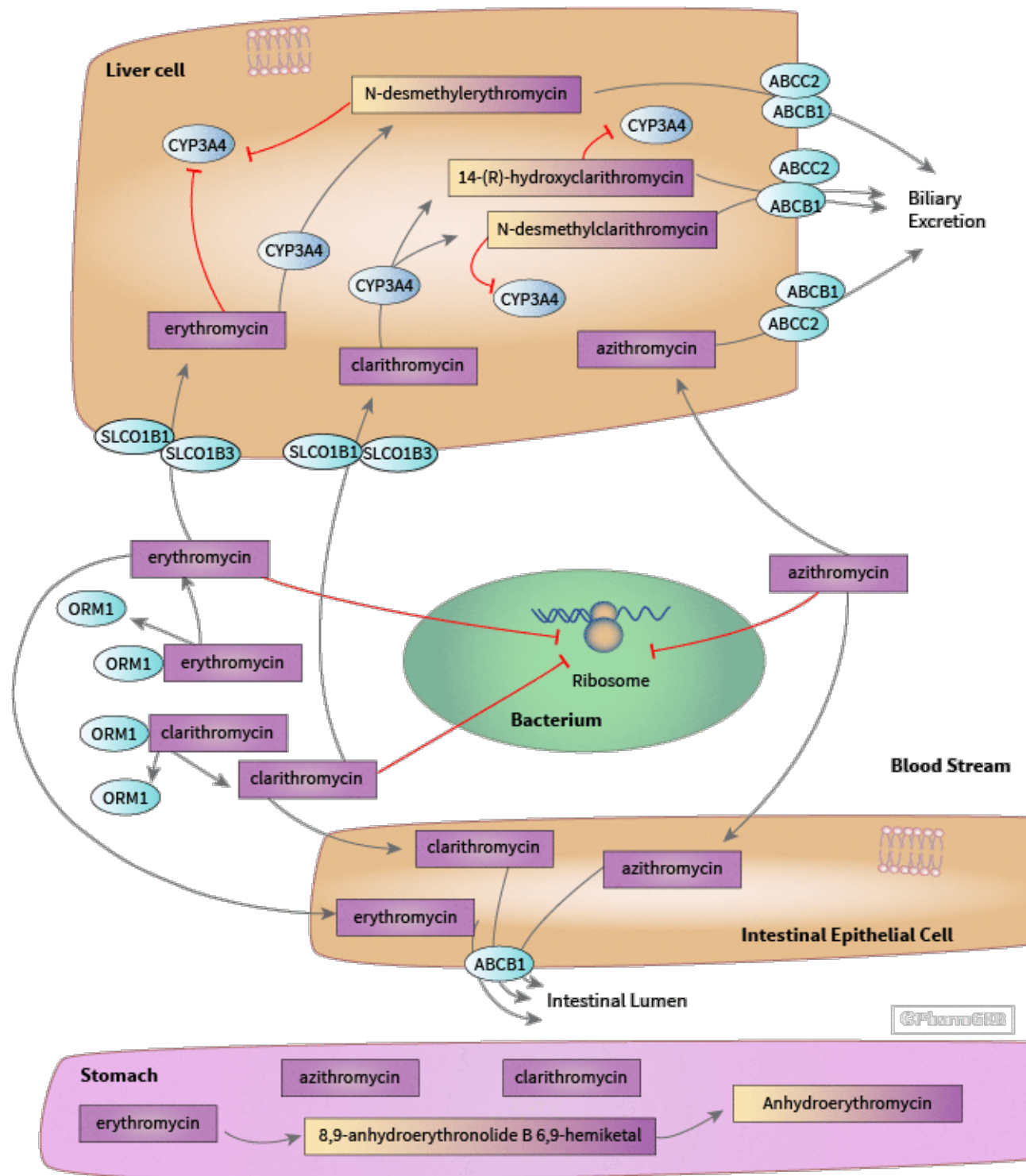


Macrolidi: spettro di attività

- Cocchi gram positivi
 - *Streptococcus pyogenes*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Streptococcus viridans*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bacilli gram positivi
 - *Corynebacterium diphtheriae*
- Cocchi gram negativi
 - *Neisseria meningitidis*
 - *Neisseria gonorrhoeae*
 - *Moraxella catharralis*
- Bacilli gram negativi
 - *Bordetella pertussis*
 - *Legionella pneumophila*
 - *Campylobacter jejuni*
 - *Helicobacter pylori*
 - *Hemophilus influenzae*
- Mycoplasma
 - *Mycoplasma pneumoniae*
- Chlamydiae
 - *Chlamidia trachomatis*
 - *Chlamidia pneumoniae*
- Mycobatteri
 - *Mycobacterium avium*
 - micobatteri atipici
 - *Mycobacterium leprae*
- Spirochete
 - *Treponema pallidum*
 - *Borrelia burgdorferi*
- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium falciparum*

Macrolidi: caratteristiche farmacocinetiche

	Eritromicina	Claritromicina	Azitromicina
Biodisponibilità	25%	55%	37%
Picco ematico	0.3-1.9 µg/ml	2.1 µg/ml	0.4 µg/ml
Tessuti/siero	0.5-5	0.5-30	10-150
$t_{\frac{1}{2}}$	2 h	4-5 h	60-70 h
Eliminazione	Epatica	Epatica	Epatica
Modificazione dose in IR	No	No	No
Dose giornaliera	1-2 g/die ogni 6 h	0.5-1 g/die ogni 12 h	500 mg il I° d poi 250 mg



Macrolidi: indicazioni

- Infezioni da *Streptococcus pyogenes* e *pneumoniae* nei pazienti allergici alle penicilline
- polmonite da *Mycoplasma pneumoniae*
- polmonite da *Legionella pneumophila*
- infezioni da Clamidio
- pertosse
- enterite da *Campylobacter jejuni*
- infezione da *Helicobacter pylori*
- difterite
- toxoplasmosi
- infezioni da *Mycobacterium avium-intracellulare*
- profilassi dell'endocardite (nei pazienti allergici alle penicilline)

Macrolidi: effetti collaterali

- Disturbi gastrointestinali
- Epatite colestatica
- Nei pazienti con IR, per dosi molto elevate rischio di ototossicità (eritromicina)
- Allungamento dell'intervallo QT e rischio di torsione di punta

Livelli di rischio	Antibiotici
I) Alto rischio Tdp >1%, blocco potente I Kr.	Nessuno
II) Rischio significativo , particolarmente quando il farmaco è somministrato in associazione ad inibitori CYP3A4 (principale responsabile del metabolismo dei farmaci), relativamente potente blocco I Kr.	Nessuno
III) Rischio di Tdp, blocco I Kr, particolarmente quando il farmaco è somministrato in associazione ad inibitori CYP3A4.	Eritromicina (IV>PO), Claritromicina, Sparfloxacin
IV) Minimo rischio di Tdp, basso rischio di blocco I Kr, potrebbe esserci interazione con CYP3A4.	Gatifloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Grepafloxacin, Gemifloxacin, Telitromicina
V) Rischio discutibile per allungamento QT o Tdp.	Ciprofloxacin, Cotrimossazolo, Azitromicina.



Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study

Heng Fan,¹ Ruth Gilbert,¹ Finbar O'Callaghan,² Leah Li¹

¹Population, Policy and Practice Programme, Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London, London WC1N 1EH, UK

²Developmental Neurosciences Programme, Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London, London, UK

Correspondence to: Heng Fan
heng.fan.16@ucl.ac.uk
(ORCID 0000-0002-4203-2516)

Additional material is published online only. To view please visit the journal online.

Cite this as: *BMJ* 2020;368:m331
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m331>

Accepted: 7 January 2020

ABSTRACT

OBJECTIVE

To assess the association between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and major malformations, cerebral palsy, epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder, and autism spectrum disorder in children.

DESIGN

Population based cohort study.

SETTING

The UK Clinical Practice Research Datalink.

PARTICIPANTS

The study cohort included 104 605 children born from 1990 to 2016 whose mothers were prescribed one macrolide monotherapy (erythromycin, clarithromycin, or azithromycin) or one penicillin monotherapy from the fourth gestational week to delivery. Two negative control cohorts consisted of 82 314 children whose mothers were prescribed macrolides or penicillins before conception, and 53 735 children who were siblings of the children in the study cohort.

MAIN OUTCOME MEASURES

Risks of any major malformations and system specific major malformations (nervous, cardiovascular, gastrointestinal, genital, and urinary) after macrolide or penicillin prescribing during the first trimester (four to 13 gestational weeks), second to third trimester (14 gestational weeks to birth), or any trimester of pregnancy. Additionally, risks of cerebral palsy, epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder, and autism spectrum disorder.

RESULTS

Major malformations were recorded in 186 of 8632 children (21.55 per 1000) whose mothers were

prescribed macrolides and 1666 of 95 973 children (17.36 per 1000) whose mothers were prescribed penicillins during pregnancy. Macrolide prescribing during the first trimester was associated with an increased risk of any major malformation compared with penicillin (27.65 v 17.65 per 1000, adjusted risk ratio 1.55, 95% confidence interval 1.19 to 2.03) and specifically cardiovascular malformations (10.60 v 6.61 per 1000, 1.62, 1.05 to 2.51). Macrolide prescribing in any trimester was associated with an increased risk of genital malformations (4.75 v 3.07 per 1000, 1.58, 1.14 to 2.19, mainly hypospadias). Erythromycin in the first trimester was associated with an increased risk of any major malformation (27.39 v 17.65 per 1000, 1.50, 1.13 to 1.99). No statistically significant associations were found for other system specific malformations or for neurodevelopmental disorders. Findings were robust to sensitivity analyses.

CONCLUSIONS

Prescribing macrolide antibiotics during the first trimester of pregnancy was associated with an increased risk of any major malformation and specifically cardiovascular malformations compared with penicillin antibiotics. Macrolide prescribing in any trimester was associated with an increased risk of genital malformations. These findings show that macrolides should be used with caution during pregnancy and if feasible alternative antibiotics should be prescribed until further research is available.

TRIAL REGISTRATION

ClinicalTrials.gov NCT03948620

- Sono potenti inibitori enzimatici
eritromicina > claritromicina > azitromicina

Aumentano le concentrazioni plasmatiche di:	
Farmaco	Effetto clinico
Statine	Possibile miopatia e rabdomiolisi
Carbamazepina	Sonnolenza, confusione, nausea e vomito, alterazioni della conduzione cardiaca
Ciclosporina	Insufficienza renale
Clozapina	Sonnolenza, disorientamento, nistagmo, incontinenza vescicale e rettale
Digossina	Nausea, vomito, aritmie
Diisopiramide	Prolungamento dell' intervallo QT
Felodipina	Ipotensione, tachicardia, edema, vampate di calore
Teofillina	Fibrillazione ventricolare
Triazolam	Alterazioni psicomotorie e amnesia
Warfarina	Ecchimosi, ematuria

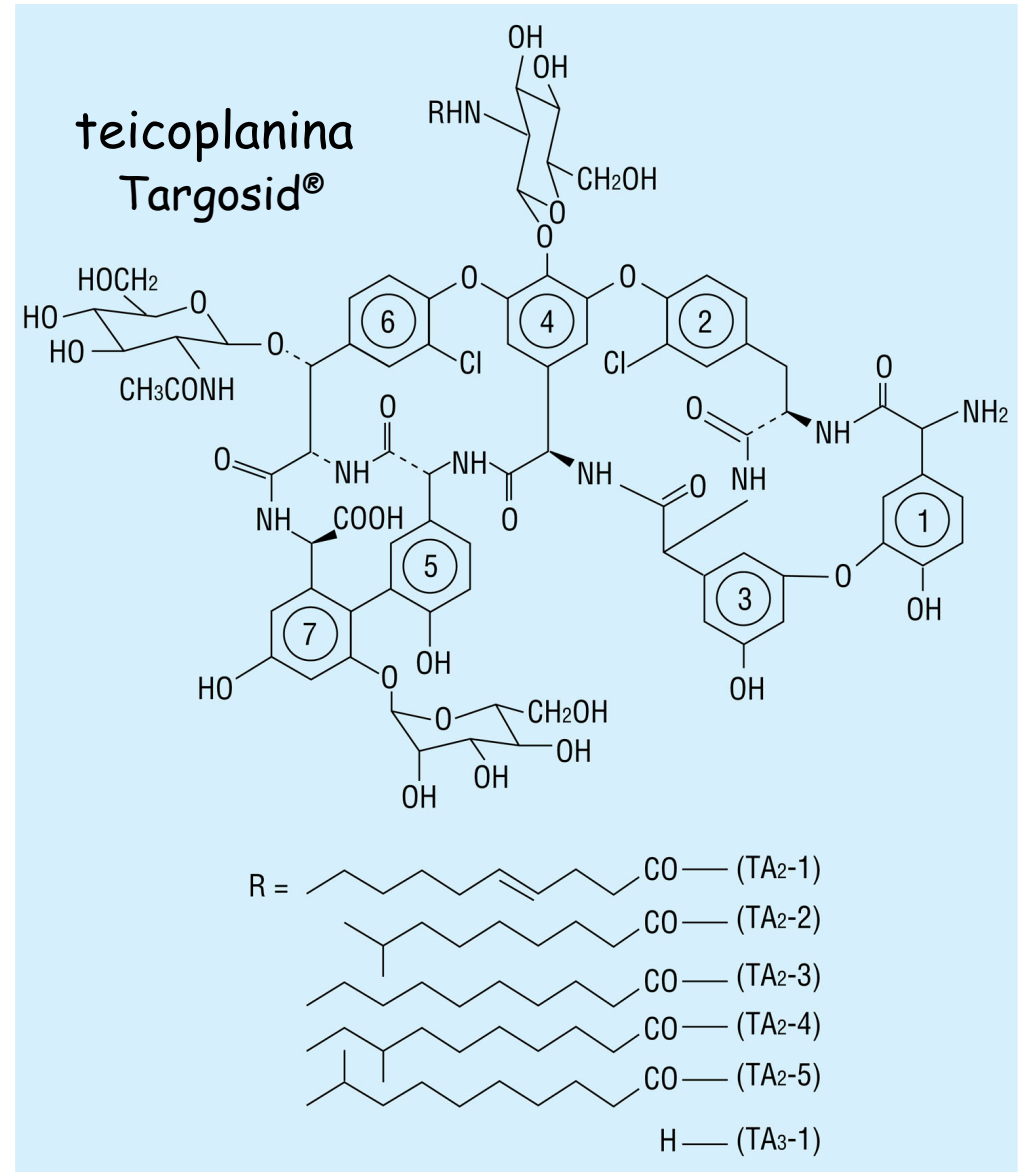
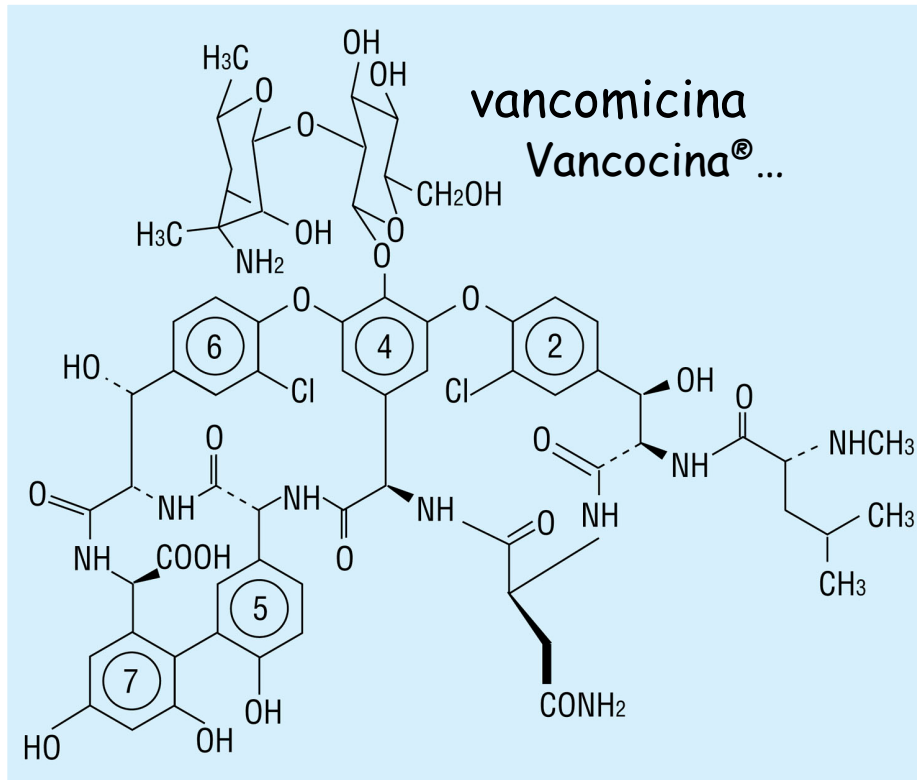
Vantaggi dei nuovi macrolidi

- migliore tollerabilità gastrointestinale
- caratteristiche farmacocinetiche
- minori interazioni farmacologiche
- spettro di attività più ampio

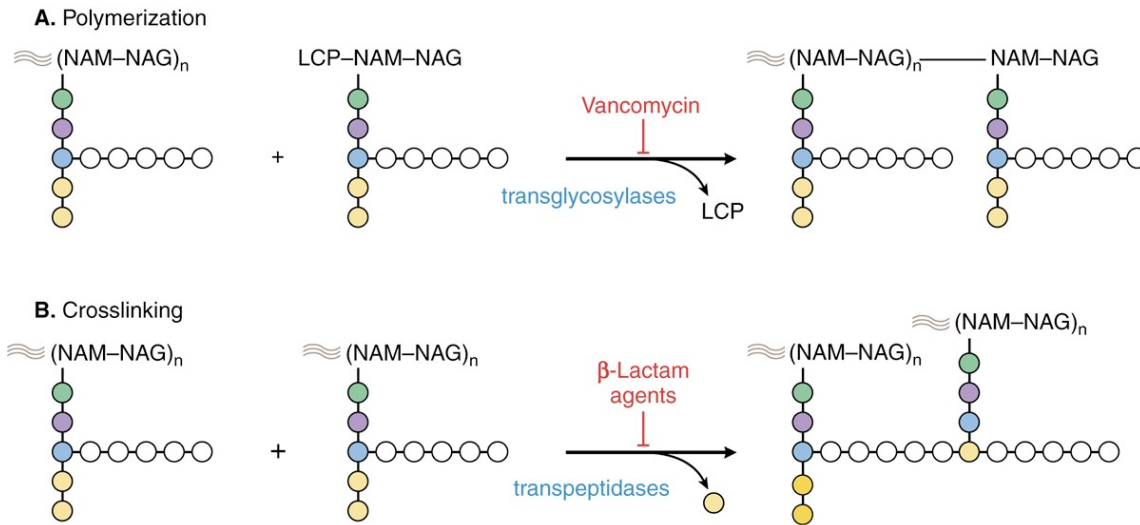
Svantaggi dei nuovi macrolidi

- *costo elevato*
- *esperienza clinica più limitata*

Glicopeptidi

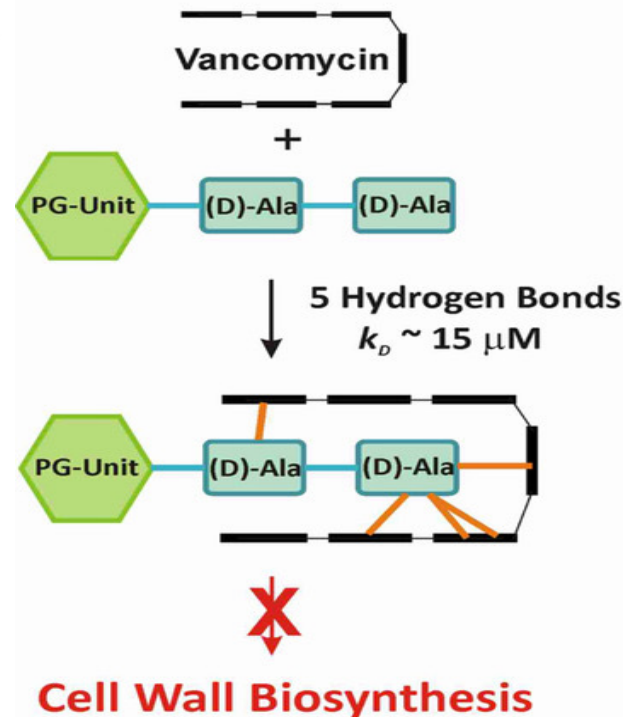


Meccanismi d'azione e resistenza ai glicopeptidi

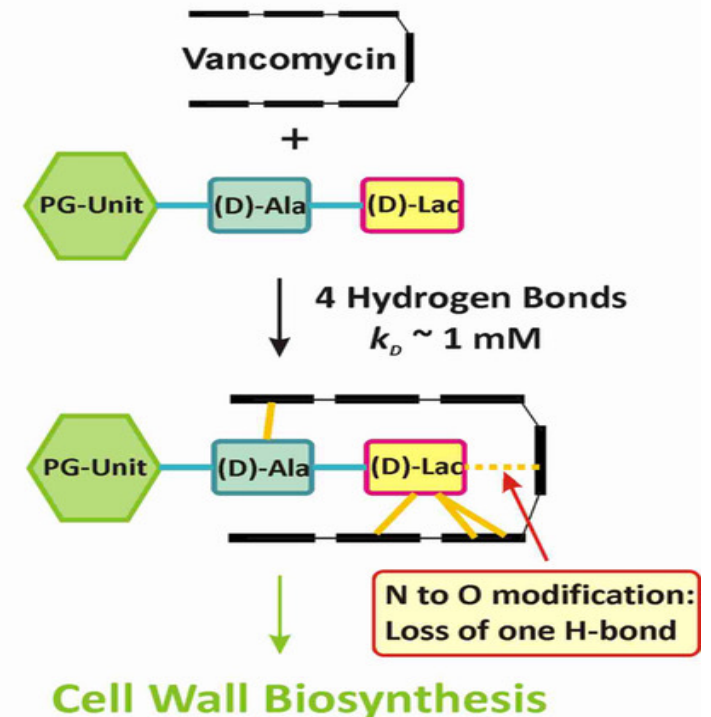


KEY	
● L-Alanine	NAM = N-Acetylmuramic acid
● D-Glutamate	NAG = N-Acetylglucosamine
● L-Lysine	LCP = Lipid carrier bactoprenol
● D-Alanine	≡ cell wall
○ Glycine	

Van-sensitive bacteria (Gram Positive)



Van-resistant bacteria (Gram Positive)



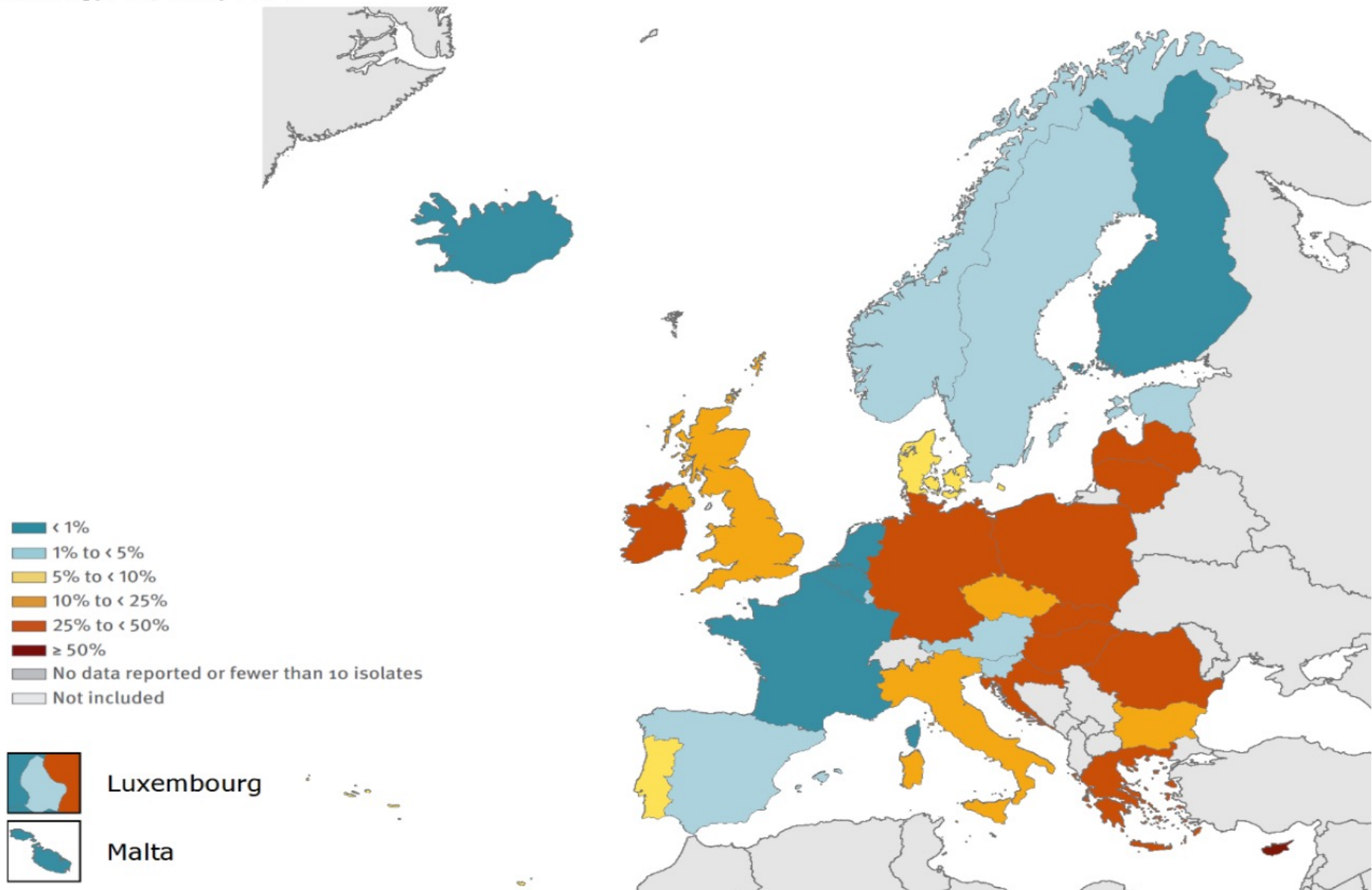
Resistenza ai glicopeptidi

Fenotipo	Antibiotico	Microorganismo
Van A	Vancomicina	<i>E. faecium</i>
	Teicoplanina	<i>E. faecalis</i>
Van B	Vancomicina	<i>E. faecium</i>
		<i>E. faecalis</i>
Van C	Vancomicina	Altri enterococchi
Van D	Vancomicina	<i>E. faecium</i>
Van E	Vancomicina	<i>E. faecalis</i>
Van G		

Glicopeptidi: spettro di attività

- Batteri Gram+
 - *Staphylococcus aureus* m.s.
 - *Staphylococcus aureus* m.r.
 - *Staphylococcus epidermidis*
 - *Streptococcus pyogenes*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - Viridans streptococci
 - *Enterococcus faecalis*
 - *Clostridium difficile*
 - *Corynebacterium jeikeium*
- Batteri Gram-: ***sono resistenti***
- *Staphylococcus aureus* vancomicina resistente ($MIC \geq 16 \mu g/ml$)
- *Staphylococcus aureus* resistenza intermedia (VISA, $MIC = 4-8 \mu g/ml$)

Figure 10. *Enterococcus faecium*. Percentage of invasive isolates resistant to vancomycin, by country, EU/EEA, 2019



Glicopeptidi: farmacocinetica

- Non vengono assorbiti se somministrati per os
- Si distribuiscono discretamente e attraversano anche la barriera ematoliquorale in presenza di flogosi
- Vengono eliminati quasi completamente per via renale

Glicopeptidi

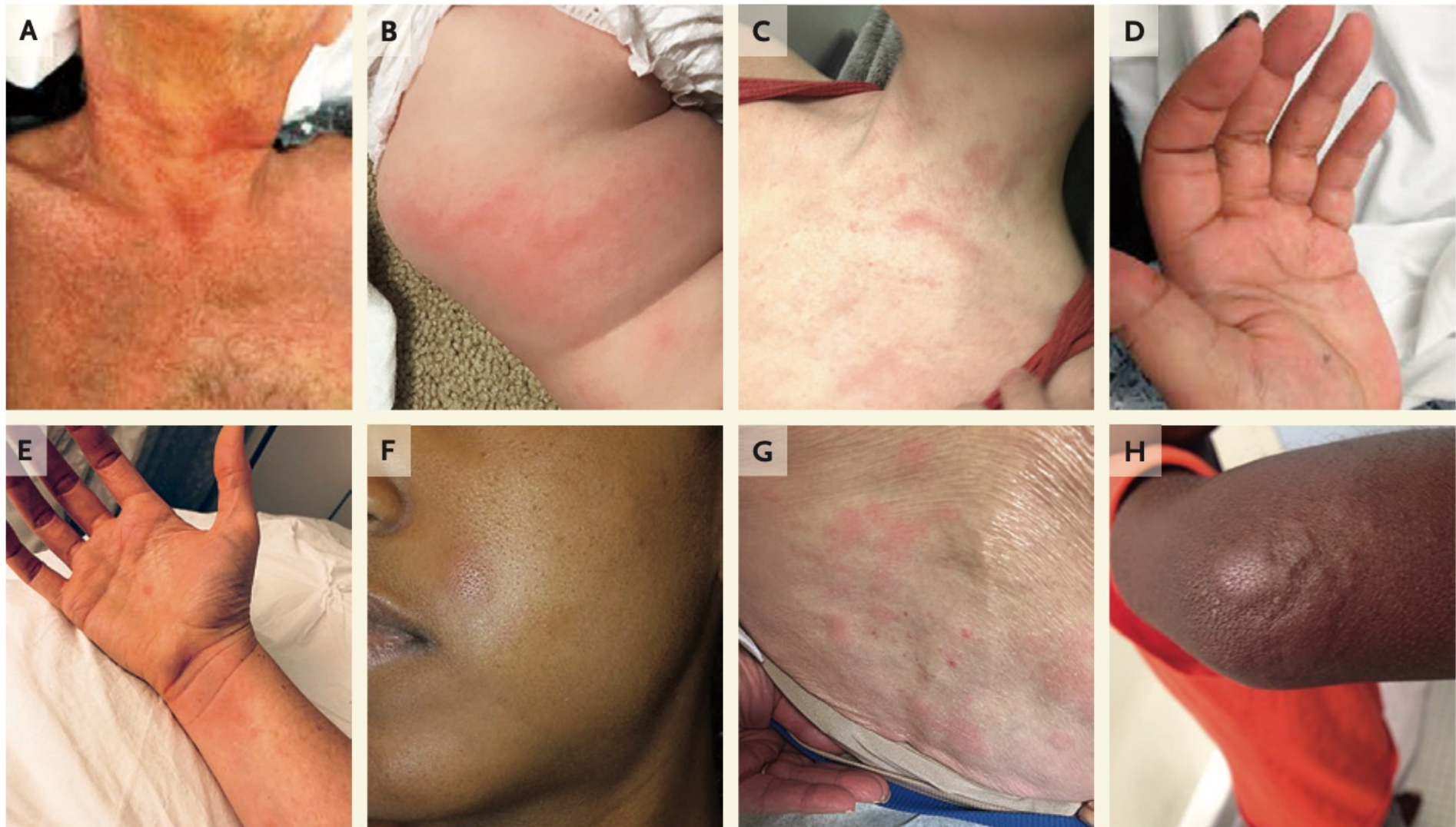
Farmaco	Biodisponibilità (%)	$t_{\frac{1}{2}}$ normale	$t_{\frac{1}{2}}$ IR
Vancomicina	-	5.7	139.1
Teicoplanina	-	91.6	206

Farmaco	Dose
Vancomicina i.v.	30 mg/kg/die in 2-4 somm o IC
Vancomicina p.o.	0.5-1 g/die in 4 somm.
Teicoplanina i.v. o i.m.	6-30 mg/kg/die in 1-2 somm

Dosaggi ematici dei glicopeptidi		
Farmaco	Concentrazione allo SS	Concentrazione max
Vancomicina	10-15/15-20 $\mu\text{g/ml}$	
Teicoplanina	15-20 $\mu\text{g/ml}$	< 60 $\mu\text{g/ml}$

Glicopeptidi: effetti collaterali

- Ototossicità spesso irreversibile
- Nefrotossicità (rara, reversibile)
- La vancomicina è un liberatore di istamina:
 - Sindrome dell'uomo rosso
 - Sindrome del collo rosso
 - Ipotensione



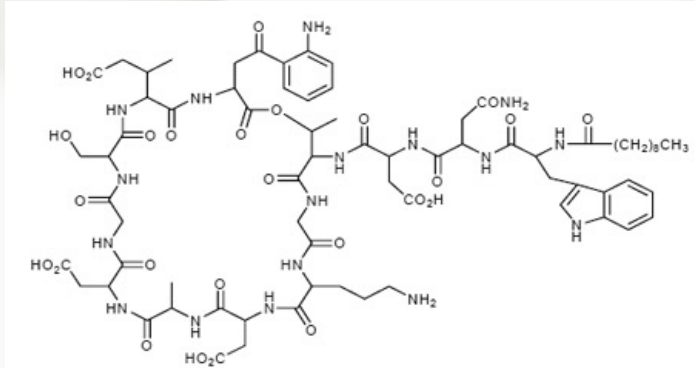
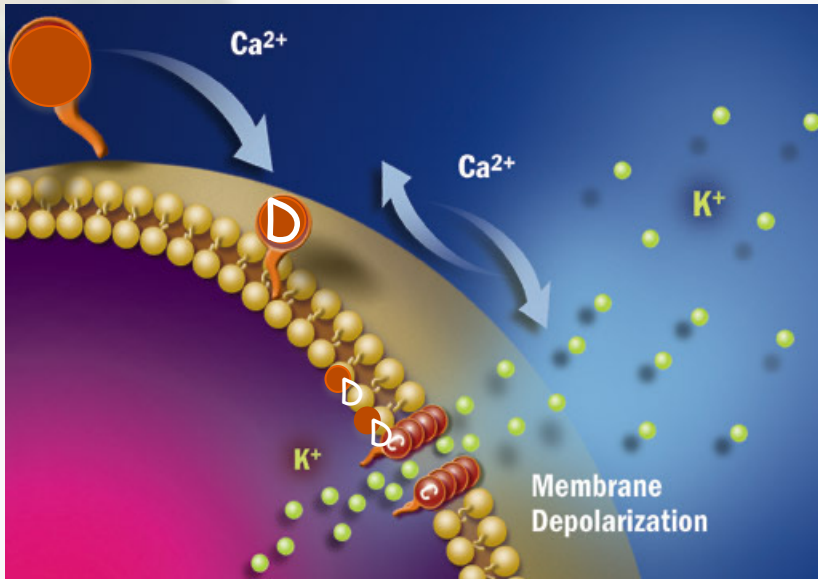
Dermatologic Findings in Patients Varying in Age, Sex, and Skin Color.

The immediate reaction to drugs, including the vancomycin infusion reaction, can present as erythema that can be confluent or blotchy, typically involving the head and neck but also the trunk, extremities, and palms or soles (Panels A through D) or urticaria that can be localized or diffuse (Panels E through H).

Glicopeptidi: indicazioni

- Infezioni causate da batteri Gram + resistenti agli altri farmaci (*S. aureus e epidermidis*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus sp.*, *C. jeikeium*). Se il germe è sensibile le penicilline resistenti alle β -lattamasi sono più efficaci.
- Gravi infezioni da Gram+ in pazienti allergici alle β -lattamine
- Enterocolite da *C. difficile* (p.o.)
- Profilassi chirurgica in pazienti allergici alle β -lattamine o in ambienti in cui gli stafilococchi meticillino resistenti sono molto diffusi

LIPOPEPTIDI CICLICI: DAPTOMICINA (Cubicin®)



Streptomyces roseosporus

- Attivo sui batteri Gram +, inclusi ceppi vancomicina resistenti
- Resistenza rara
- Somministrazione i.v.
- $T_{1/2}$ 8-9 h
- Eliminazione renale (80%)
- 4 - 6 mg/kg/die



- Attivo sui batteri Gram +, inclusi ceppi vancomicina resistenti
- Resistenza rara
- Somministrazione i.v.
- $T_{1/2}$ 8-9 h
- Eliminazione renale (80%)
- 4 - 6 mg/kg/die

LIPOPEPTIDI CICLICI (DAPTOMICINA)

Indicazioni

- Infezioni della cute e dei tessuti molli
- Sepsi e endocarditi
- Causate da batteri vancomicina resistenti
- Non indicata nelle polmoniti, in quanto viene parzialmente inattivata dal surfattante

Effetti collaterali

- Aumento della CPK e danni muscolari (controllare i livelli di CPK settimanalmente, TDM)

Effect of Statin Coadministration on the Risk of Daptomycin-Associated Myopathy

Ryan K. Dare,¹ Chad Tewell,² Bryan Harris,³ Patty W. Wright,³ Sara L. Van Driest,^{4,5} Eric Farber-Eger,⁶ George E. Nelson,³ and Thomas R. Talbot³

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock; ²St Vincent Health, Indianapolis, Indiana; and ³Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, ⁴Division of General Pediatrics, Department of Pediatrics, ⁵Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, and ⁶Vanderbilt Institute for Clinical and Translational Research, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Background. Daptomycin-associated myopathy has been identified in 2%–14% of patients, and rhabdomyolysis is a known adverse effect. Although risk factors for daptomycin-associated myopathy are poorly defined, creatine phosphokinase (CPK) monitoring and temporary discontinuation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, or “statins,” has been recommended.

Methods. We conducted a single-center, retrospective, matched case-control risk factor analysis in adult and pediatric patients from 2004 to 2015. Patients in whom myopathy (defined as CPK values above the upper limit of normal) developed during daptomycin treatment were matched 1:1 to no-myopathy controls with at least the same duration of therapy. Risk factors independently associated with myopathy were determined using multivariable conditional logistic regression. Secondary analysis was performed in patients with rhabdomyolysis, defined as CPK values ≥ 10 times the upper limit of normal.

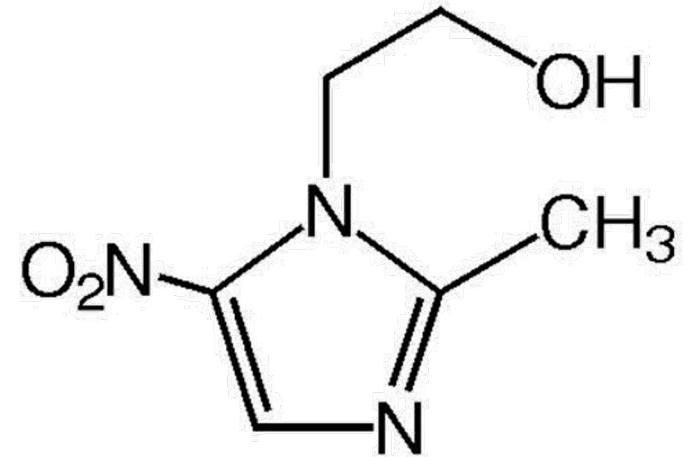
Results. Of 3042 patients reviewed, 128 (4.2%) were identified as having daptomycin-associated myopathy, 25 (0.8%) of whom had rhabdomyolysis; 121 (95%) of the 128 were adults, and the mean duration of therapy before CPK elevation was 16.7 days (range, 1–58 days). In multivariate analysis, deep abscess treatment (odds ratio, 2.80; $P = .03$), antihistamine coadministration (3.50; $P = .03$), and statin coadministration (2.60; $P = .03$) were independent risk factors for myopathy. Obesity (odds ratio, 3.28; $P = .03$) and statin coadministration (4.67; $P = .03$) were found to be independent risk factors for rhabdomyolysis, and older age was associated with reduced risk (0.97; $P = .05$).

Conclusions. Statin coadministration with daptomycin was independently associated with myopathy and rhabdomyolysis. This is the first study to provide strong evidence supporting this association. During coadministration, we recommend twice-weekly CPK monitoring and consideration of withholding statins.

Keywords. daptomycin; myopathy; rhabdomyolysis; statin; drug-drug interaction.

CID 2018:67 (1 November)

Metronidazolo



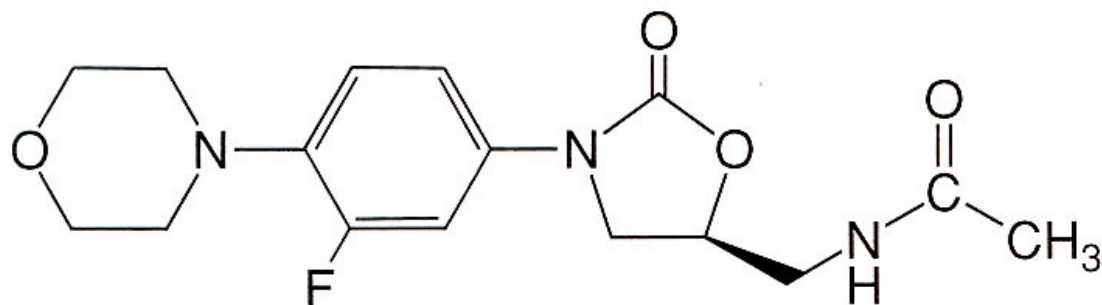
- Forma composti citotossici accettando elettroni sul nitro gruppo
- Spettro antibatterico: batteri anaerobi (*C. difficile*) e parassiti (*T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia*)
- Biodisponibilità orale 100%, distribuzione ottima (inclusi CSF, osso, ascessi, metabolismo epatico)
- Posologia: 250-750 mg ogni 8 ore p.o.

Metronidazolo

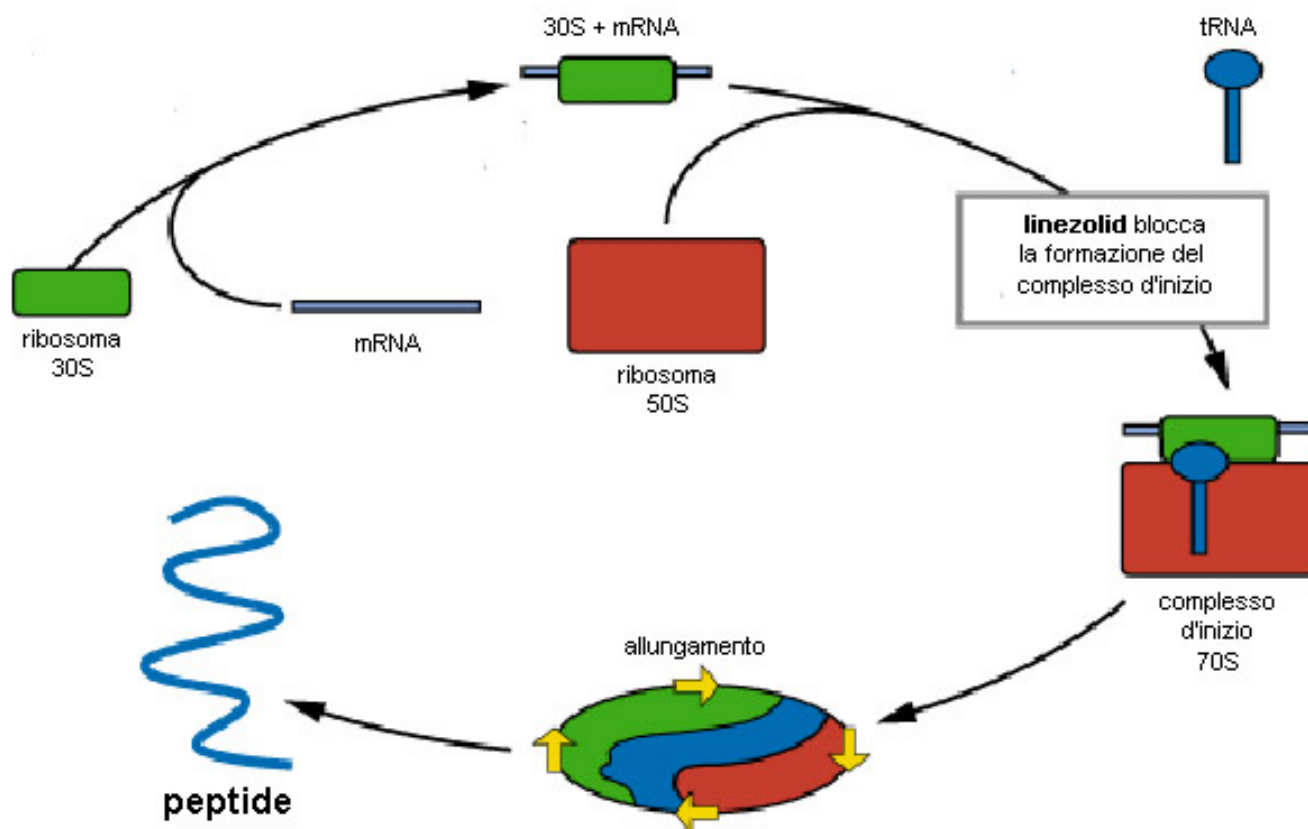
- Indicazioni:
 - Infezioni da *C. difficile* e altri anaerobi (ascessi)
 - Infezione da tricomonas e altri parassiti
- Tossicità:
 - reazioni disulfiram-like
 - Disturbi G.I:
 - Sapore metallico
 - Colorazione rosso bruna delle urine
 - Vertigini



Linezolid (Zyvoxid®)



- È il capostipite degli oxazolidinoni, inibisce la formazione di un complesso di inizio funzionale



Linezolid: meccanismi di resistenza

- È rara (enterococchi)
- Il farmaco non si lega al suo sito bersaglio sul ribosoma (mutazione del gene 23S rRNA)

Linezolid: spettro di attività

- Batteri Gram+
 - *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA, VISA)
 - *Staphylococcus epidermidis* (MS, MR)
 - *Streptococcus pyogenes*
 - *Streptococcus pneumoniae* (compresi i ceppi penicillino e eritromicino resistenti)
 - Viridans streptococchi
 - *Enterococcus faecalis* e *faecium* (compresi i ceppi vancomicina resistenti)
 - *Mycobacterium tuberculosis*
- Batteri Gram-: ***sono resistenti***

Linezolid: farmacocinetica

Biodisponibilità orale	100%
Vd	40-50 l
$T_{\frac{1}{2}}$	4-6 h
Metabolismo	Epatico per ossidazione nonenzimatica
Posologia	400-600 mg ogni 12 h

Linezolid: indicazioni

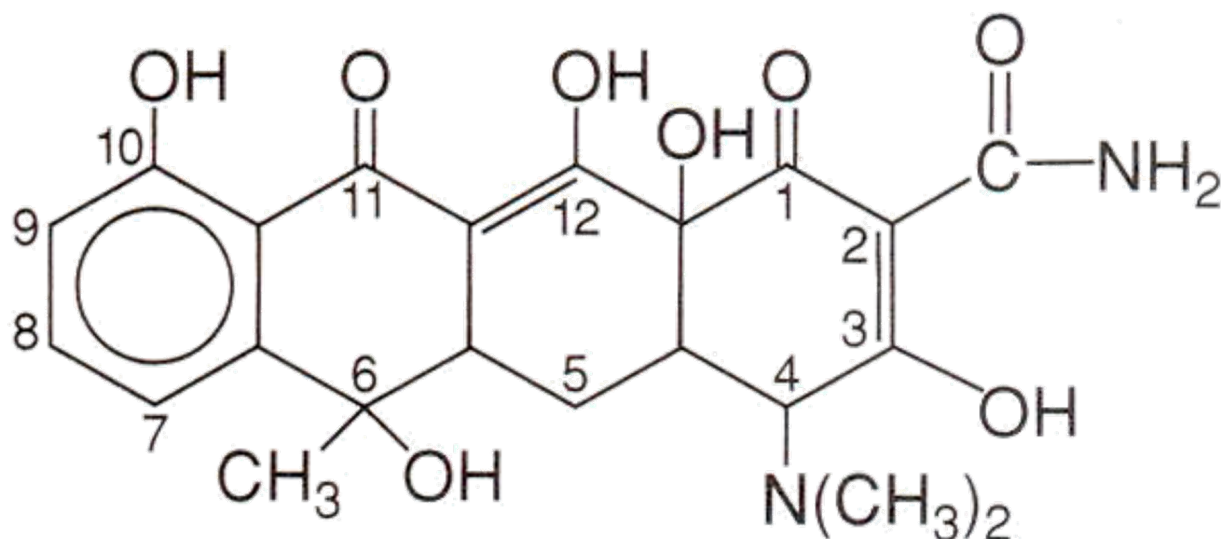
- Antibiotico di riserva!!!!!!!!!!!!
- Nelle infezioni da enterococco vancomicina resistente
- Nelle infezioni da Gram+ (polmonite contratta in comunità, infezioni della cute e dei tessuti molli) solo in caso di resistenza a altri antibiotici
- Nella tubercolosi multiresistente
- Il passaggio dalla via endovenosa a quella orale potrebbe permettere la terapia ambulatoriale

Linezolid: effetti collaterali

- Disturbi GI
- Cefalea, vertigini
- Insonnia
- Trombocitopenia (per trattamenti prolungati)
- Rash cutanei
- Inibitore reversibile delle MAO (evitare i cibi che contengono elevate quantità di tiramina, possibili interazioni con farmaci adrenergici e serotoninergici)



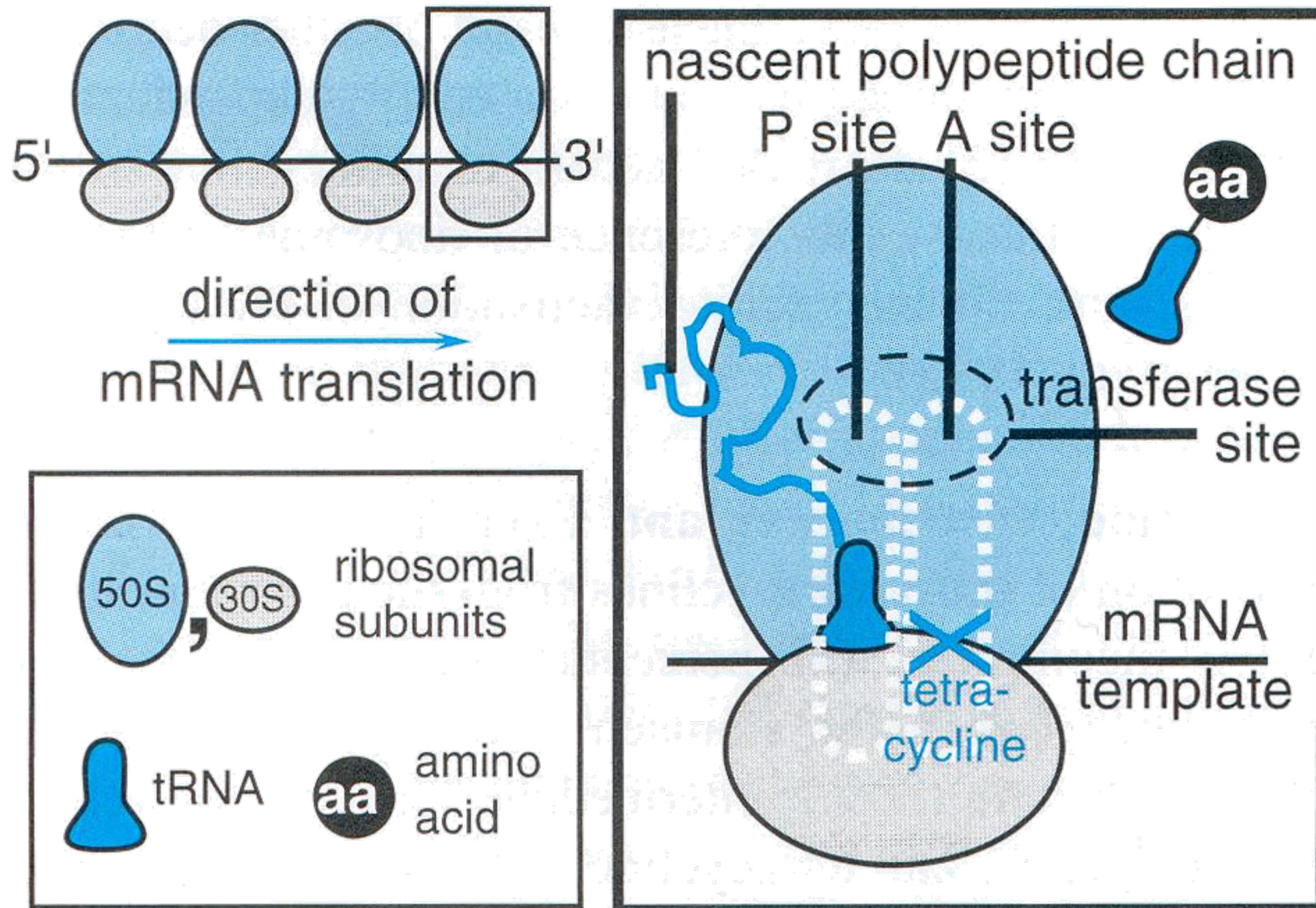
Tetraciclina e glicilglicine



tetraciclina

Congenere	Sostituenti	Posizione
Doxiciclina	-OH, -H, -CH ₃ , -H	5, 6
Minociclina	-H, -H, -N(CH ₃) ₂	6, 7
Tigeciclina	Capostipite delle glicicilglicine, derivati delle tetracicline, attivo anche su molti germi tetraciclini resistenti	

Meccanismo d'azione delle tetracicline



Resistenza alle tetracicline

- È quasi sempre crociata tra i diversi farmaci
- Meccanismi di resistenza:
 1. Inattivazione enzimatica
 2. Ridotto accumulo di farmaco per un ridotto ingresso o aumentato efflusso
 3. Alterato legame con il ribosoma per la presenza di proteine di protezione

Molto rara la resistenza alla tigeciclina

Spettro di attività

- (Batteri Gram+)
- (Batteri Gram-)
- Mycoplasma
- Chlamidia
- *Borrelia burgdorferi*
- *Treponema pallidum*
- Ricketsie

Parametri farmacocinetici delle tetracicline

Farmaco	Assorbimento orale (%)	Distribuzione	$T_{\frac{1}{2}}$	Escrezione	Dosaggio
Tetraciclina	75*	Ottima	6-11	renale	0.5-1 g ogni 6-12 h
Minociclina	90-100	Ottima	11-23	epatica	I° somm. 200 mg, poi 100 mg ogni 12 h
Doxiciclina	90-100	Ottima	12-22	epatica	100 mg ogni 12 h il primo giorno, poi 100 mg/die
Tigeciclina	-	Ottima	25-48	epatica	Dose da carico di 100 mg poi 50 mg ogni 12 ore i.v.
*: l'assorbimento viene ridotto dalla presenza di cibo					

Tetracicline: usi clinici

- Polmonite atipica
- Infezioni da clamidie
- Rickettsiosi
- Brucellosi (+ rifampicina o streptomicina)
- Morbo di Lyme
- Ehrlichiosi
- Febbre ricorrente (*Borrelia recurrentis*)
- Colera
- *Helicobacter pylori*
- Acne vulgaris (minociclina)

Tetracicline: effetti collaterali

- Disturbi gastrointestinali
- Fotosensitività (doxiciclina)
- Epatotossicità (in gravidanza)
- Tossicità renale
- Colorazione dei denti
- Tossicità vestibolare: vertigini, atassia, nausea e vomito (minociclina)
- Reazioni allergiche (epatite autoimmune con comparsa di lupus, minociclina)
- Colite pseudomembranosa

