

Fosfomicina

1966 antibiotico naturale, prodotto per sintesi

Mecc d'azione inibizione della sintesi del peptoglicano della parete cellulare batterica

Formulazioni ev fosfomicina disodica
 po fosfomicina trometamolo

Tollerabilità **ottima, non effetti collaterali significativi**

Assorbimento a stomaco vuoto
 legame con le sieroproteine è decisamente basso, inferiore al 10% → **buona distribuzione tissutale dell'antibiotico**
 vie urinaria, prostata, tessuto osseo, polmone, meningi infiammate, scarso passaggio nel latte materno

Eliminazione non viene metabolizzato nell'organismo

eliminato per via renale

po 50% della dose somministrata viene eliminata nelle urine in 48 ore

90% della dose parenterale nelle urine

può essere rimosso con la dialisi---> 80% in 6 ore



Fosfomicina

Attività

battericida

sinergismo d'azione con betalattamine, aminoglicosidi, macrolidi, trimetopim --- frequente resistenze se non in associazione

gram positivi — stafilococchi

gram negativi --- enterobatteriacee, *Pseudomonas*, *Serratia*,
Proteus, *Haemophilus influenzae*

Somministrazione

po 3 gr in 3 dosi,
stomaco vuoto

ev 2-8 gr in 3 dosi → 1 gr di fosfomicina disodica contiene
14,5 mEq di sodio

se grave IR → dosaggio modificato aumentando intervallo
tra le dosi

NO i.m. → necrosante

Indicazioni

IVU non complicate: 2 gr ogni 24 ore per 2 dosi

MDR ev in associazione

Sulfamidici

1932 sintesi sulfamidici, 1935 utilizzo in clinica

Mecc d'azione derivati dalla sulfanilamide per sostituzione atomi di azoto dalla molecola base

batteriostatico

Spettro d'azione cocchi gram positivi, non enterococco
Cocchi gram negativi
Bacilli gram negativi, scarsa attività verso Pseudomonas,
Serratia, Proteus, Bordetella, Pasterurella, Enterobacter
Micobatteri
Actinomiceti
Nocardie
Chlamydia
Protozoi

Insensibili: treponemi, micoplasmi, ureaplasmi, leptospire,
rickettsie

Sulfamidici

Assorbimento

rapidamente/scarsamente assorbiti con azione intestinale

In uso: dopo somministrazione orale sono assorbiti a livello gastrico e intestinale, **biodisponibilità del 70-90 %**

Metabolizzazione

epatica: derivati acetilati 40-10% sono privi di attività antibatterica, più tossici e meno solubili, **precipitano come cristalli a livello tubulare renale**

Distribuzione

la quota non acetilata e libera
in tutti i tessuti occhio, encefalo
supera la barriera emato-encefalica e barriera placentare

Eliminazione

prevalentemente renale per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare (riassorbimento tubulare)
scarso bile, saliva, secreto bronchiale e liquido prostatico

alcalinizzazione delle urine favorisce l'eliminazione di molti sulfamidici
rimosso con emodialisi



Sulfamidici

Interazioni



incompatibili in soluzione con fruttosio, saccarosio, sodio lattato, aminoglicosidi, clorpromazina, codeina insulina, lincomicina, metadone, metildopa, tetracicline, vit B e C

Ridotto assorbimento con antiacidi colestiramina

Incremento dell'attività terapeutica di antidiabetici orali, anticoagulanti (soppressione flora produce vit K), fenitoina, barbiturici, diuretici tiazidici, methotrexate

Riduzione dell'attività terapeutica d ciclofosfamide, ciclosporina

Aumentato rischio di cristalluria con metenamina
Aumentato rischio dianemia megaloblastica con pirimetamina



Trimetoprim

1956 sintesi, derivato di benzilpirimidina

Attività batteriostatico

Cocchi gram positivi, MRSA, MRSE, streptococchi,
pneumococchi
Gram negativi, E coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter,
Haemophilus

Assorbimento rapidamente assorbito per via orale
biodisponibilità del 80%

Distribuzione tissutale discreta

Eliminazione renale → se IR moderata maggiore intervallo tra le dosi, da evitare se
severa rimosso con emodialisi



Trimetoprim-sulfametossazolo

Attività associazione	battericida (singoli componenti batteriostatici) ampliamento spettro d'azione riduzione delle concentrazioni minime inibenti Riduzione resistenze
Assorbimento	buona biodisponibilità dopo somministrazione orale 85% NON è influenzata dal cibo
Spettro d'azione	cocchi e bacilli gram positivi (MRSA, pneumococchi) Bacilli gram negativi, Neisseria, Proteus Serratia, Bordetella, Pasteurella, Enterobacter, Haemophilus, Shigella, Salmonella, Brucella, Klebsiella, Citrobacter, Acinetobacter, Nocardia, Burkholderia, Stenotrophomonas Pneumocistis jroveci, Isospora belli
Distribuzione	liquor, secrezioni bronchiali, saliva, vie urinarie, liquido prostatico

Trimetoprim-sulfametossazolo

Eliminazione renale --> se IR grave evitare
Se IR moderata po aumentare intervallo tra le dosi
Se IR moderata ev dimezzare le dosi
Rimossi dall'emodialisi



Indicazioni 1 cp ogni 12 ore
infezioni vie respiratorie e IVU

1 cp ogni 6 ore
El, osteomieliti, infezione cute e tessuti molli

in associazione infezioni stafilococciche

Effetti indesiderati mielotossicità
GI
Renale → necrosi tubulare acuta

Metronidazolo

Attività	battericida Giardia Entamoeba e Trichomonas Anaerobi gram positivi ne negativi: Clostridium difficile, Bacteroides, Prevotella, Helicobacter Resistenza intrinseca a Propionibacterium, Lactobacillus, Bifidobacterium, Actinomyces Resistenza sono rare: Helicobacter, Trichomonas e Giardia
Assorbimento	dopo somministrazione orale ottimo assorbimento intestinale 90% NON influenzato dal cibo
Distribuzione	basso legame con le proteine, buona diffusione nei tessuti Supera la barriera emato liquorale Metabolizzato a livello epatico 85%
Eliminazione	prevalentemente per via renale 70% Discreta quantità di farmaco attivo eliminato nel secreto vaginale e nella bile Se IR modificare la dose 25% rimosso con emodialisi



Metronidazolo

Indicazioni

metronidazolo 500 mg 1 cp ogni 6 ore

ascessi cerebrali

Infezioni intraaddominali

Infezione da CI difficile in alternativa a vancomicina

!! fenomeni di intolleranza all'etanolo, evitare l'assunzione di alcol durante il trattamento e nelle 48 ore successive alla sospensione!!



Interazioni

incompatibile in soluzione con aztreonam, cefamandolo, cefoxitina, dopamina, penicillina G

Ridotta attività di metronidazolo con fenobarbital, fenitoina e rifampicina

Aumentata attività anticoagulante se associati a TAO, azione curarizzante

Aumentata tossicità ematologica se associata a sulfamidici e 5 fluorouracile, aumentata tossicità neurologica se associata a fluoroquinoloni

Rifampicina

1965 sintesi, 1968 in terapia, semisintetico liposolubile

Mecc d'azione	inibizione processo di trascrittasi da DNA a RNA battericida
Assorbimento	lipofilo, attraversa le membrane A digiuno, il cibo ostacola e ritarda l'assorbimento Po assorbimento del 70-90%
Distribuzione	legame farmaco proteico elevato ottima distribuzione tissutale Polmone, fegato, rene, parete gastrica Discreto passaggio barriera emato encefalica (> in corso di meningite Buona la diffusione tessuto osseo
Eliminazione	per via biliare, in forma attiva Per via renale, filtrazione glomerulare e secrezione tubulare Nell'insufficienza epatica aumenta l'eliminazione renale Nell'insufficienza renale aumenta l'eliminazione epatica Non dializzabile

Rifampicina

Attività	anti stafilococica: produttori di beta lattamasi, meticillino R Gram positivi: Pneumococco, streptococco, listeria, corinebatteri Gram negativi: Legionella, Francisella, Bartonella, Brucella, haemophilus, Bordetella, Pasteurella, Neisseria meningitidis – sensibilità in riduzione Neisseria gonorrhoeae Anaerobi gram positivi (Clostridium) e negativi (Bacteroides) Micobatteri
----------	---

RAPIDA INSORGENZA DI RESISTENZE, SEMPRE IN COMBINAZIONE

Indicazioni	rifampicina 600 mg die In associazione con chinolonici, tetracicline, glicopeptidi, daptomicina nelle inf da stafilococco → inf cute e tessuto osseo, polmoniti, sepsi, EI, presenza di device In associazione con isoniazide nelle inf da micobatteri tubercolari → tutte le localizzazioni, polmonari In associazione per micobatteriosi non tubercolari In associaizione per MDR: acinetobacter, Klebsiella
-------------	---

Rifampicina

Interazioni



Assorbimento ridotto di rifampicina con ketokonazolo e pirazinamide
Induttore enzimatico

Aumenta il metabolismo e riduce l'efficacia di:
estrogeni, inibitori della proteasi, terapia antiretrovirale,
antidiabetici orali, warfarin, digitossina, steroidi, chinidina,
metoprololo, ACE inibitori, teofillina, analgesici, narcotici,
clofibrato, fluvastatina

riduce il livello ematico di:
Dapsone, atovaquone, doxiciclina, claritromicina, vitamina
D, tiroxina, meflochina, ketoconazolo, itraconazolo, metadone,
ciclosporina, tacrolimus

Aumenta l'epatotossicità da isoniazide, da alfa-metildopa,
paracetamolo

Fenobarbital riduce concentrazioni di rifampicina
IP claritromicina, fluconazolo, cotrimossazolo, atovaquone
aumentano concentrazioni di rifampicina e tossicità

Epatotossicità con alcuni anestetici

Fluconazolo

Mecc d'azione	inibizione della sintesi dell'ergosterolo della membrana del micete con alterazione della struttura e della funzione della membrana cellulare Inibizione degli enzimi citocromo P450 dipendenti della catena respiratoria
Assorbimento	ottimale dopo somministrazione orale 90% Anche in assenza di cibo
Distribuzione	legame farmaco proteico basso ottima distribuzione tissutale
Eliminazione	scarsamente metabolizzato Eliminato per via renale 80% in forma attiva

Fluconazolo

Attività	Candida → in aumento resistenze candida albicans Criptococco → in aumento resistenze nei pazienti in terapia di mantenimento Inattivo nell'aspergillosi Inattivi vs Candida krusei, vs biofilm prodotto da Candida, spesso vs C glabrata
Indicazioni	meningo-encefaliti micotiche da criptococco, da coccidioidomicotica Criptococcosi non meningea sepsi da candida, nel paziente non critico, de escalation th Candidosi orali, esofagee, vaginali, muco cutanee croniche, dermatofitosi, candidosi urinarie
Effetti collaterali	nausea diarrea vomito, dolori addominali, cefalea, vertigini, alopecia, leucopenia, esantemi su base allergica, aumento transitorio di transaminasi e FA → raramente grave epatotossicità

Fluconazolo

Posologia

Candidosi sistemiche: **800 mg LD e 400 mg ogni 24 h**

Candidosi orale esofagea: **200 mg ogni 24 h**

Candidosi vaginale: **150 mg singola somministrazione**

Coccidioidomicosi e criptococcosi 400 mg ogni 24 h

Dermatofitosi (Tinea corporis, cruris, pedis), onicomicosi 150 mg/settimana

Tinea versicolor 400 mg singola dose

Sporotricosi cutanea e blastomicosi 400 mg ogni 24 h

Se Cl Cr < 50 ml/min riduzione della dose del 50%

Se Cl Cr < 20 ml/min riduzione del 75 %

Completamente eliminato con la dialisi → somministrare il dosaggio dopo ogni seduta dialitica

Interazioni

rifampicina → ridotta disponibilità rifampicina

aumento neurotossicità: fenitoina, BZD, carbamazepina

Aumento nefrotossicità: tacrolimus

Aumento effetto anticoagulante: warfarin

Aciclovir

Mecc d'azione	impedisce la replicazione virale VZV e HSV 1 e 2 Molto meno attivo vs CMV e HHV-6 (non TK specifica) Attivato dalla TK virale e molto meno da analoghi cellulari Derivato inibisce quasi selettivamente la DNA polimerasi virale in modo irreversibile
Indicazioni	encefaliti erpetiche, Herpes neonatale, genitale, cheratite erpetica, Herpes disseminato nel pz immunocompromesso Infezioni da VZV
Assorbimento	per via orale 20% cibo riduce assorbimento
Eliminazione	prevalentemente via renale, filtrazione glomerulare e secrezione tubulare Se IR adeguamento posologico Rimosso solo parzialmente con emodialisi
Effetti indesiderati	cefalea, nausea, vomito, diarrea e vertigini, artralgie e rash cutaneo

Aciclovir

Posologia

VZV fattori di rischio per forma grave o moderata, Herpes Zoster immunocompromesso non grave e immunocompetente:
800 mg x 5 die

forme genitali, primarie e ricorrenti,
forme muco-cutanee immunocompromesso non grave e immunocompetente: **400 mg x 5 die**

Interazioni

ciclosporina, vncomicina, amfotericina B liposomiale, aminoglicosidi, foscarnet, pentamidina → aumento nefrotossicità

Methotrexate → aumento mielotossicità

