PRINCIPLES OF ANTIMICROBIAL THERAPY

By

Dr.Nashwa Abo-Rayah

Associate prof. (clinical &experimental pharmacology)

Mu'tah University- Faculty of Medicine

2023/2024

OBJECTIVES

- TO EXPLAIN GENERAL PRINCIPLES OF ANTIBIOTICS
- TO CLASSIFY ANTIBIOTICS
- TO DESCRIBE AND UNDERSTAND MECHANISMS OF ACTION OF ANTIBIOTICS.
- GENERAL SIDE EFFECTS OF ANTIBIOTICS
- CLINICAL APPROACH TO PRESCRIBE ANTIBIOTICS

WHAT ARE ANTIBIOTICS?

- IS A SUBSTANCE PRODUCED BY LIVING MICRO-ORGANISMS TO INHIBIT OR KILL ANOTHER LIVING MICRO-ORGANISMS E.G: PENICILLINS, CEPHALOPORINS , TETRACYLCINES AND CHLORAMPHICOL.

تعريف أوسع

- **ANTIMICROBIAL AGENT**:
- IS ANY CHEMICAL SUBSTANCE WHICH KILLS THE ORGANISM OR INHIBITS ITS GROWTH E.G: SULPHONAMIDES, QUINOLONES
- TODAY THE TERM ANTIBIOTICS EXTENDS TO INCLUDE SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS: SULFONAMIDES AND QUINOLONES

* الـ Antimicrobial هي Antibiotic

بكتيريا الـ Antimicrobial ليس بالضرورة أن تكون Antibiotic

← ممكن تكون Antibiotic, Antiviral, Antifungal ---- الخ.

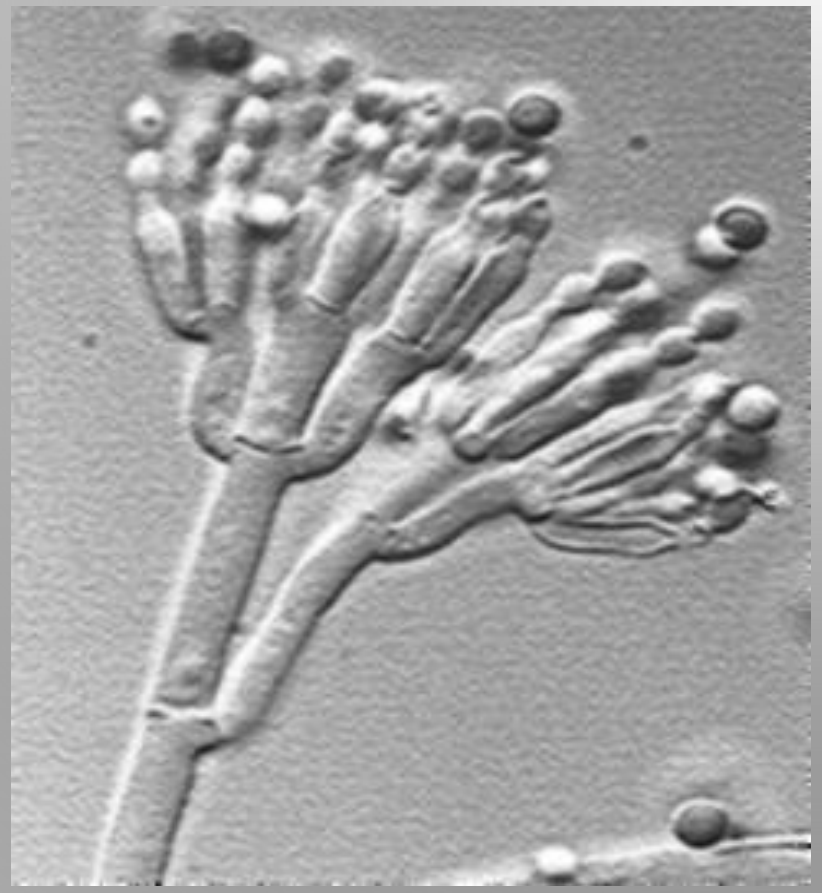
CLASSIFICATION OF ANTIBIOTICS ACCORDING TO SOURCE

- 1- NATURAL: SEVERAL SPECIES OF FUNGI INCLUDING *PENICILLIUM* AND *CEPHALOSPORIUM*
- E.G. PENICILLIN, CEPHALOSPORIN
- NEW SOURCES EXPLORED: PLANTS, HERPS, FISH

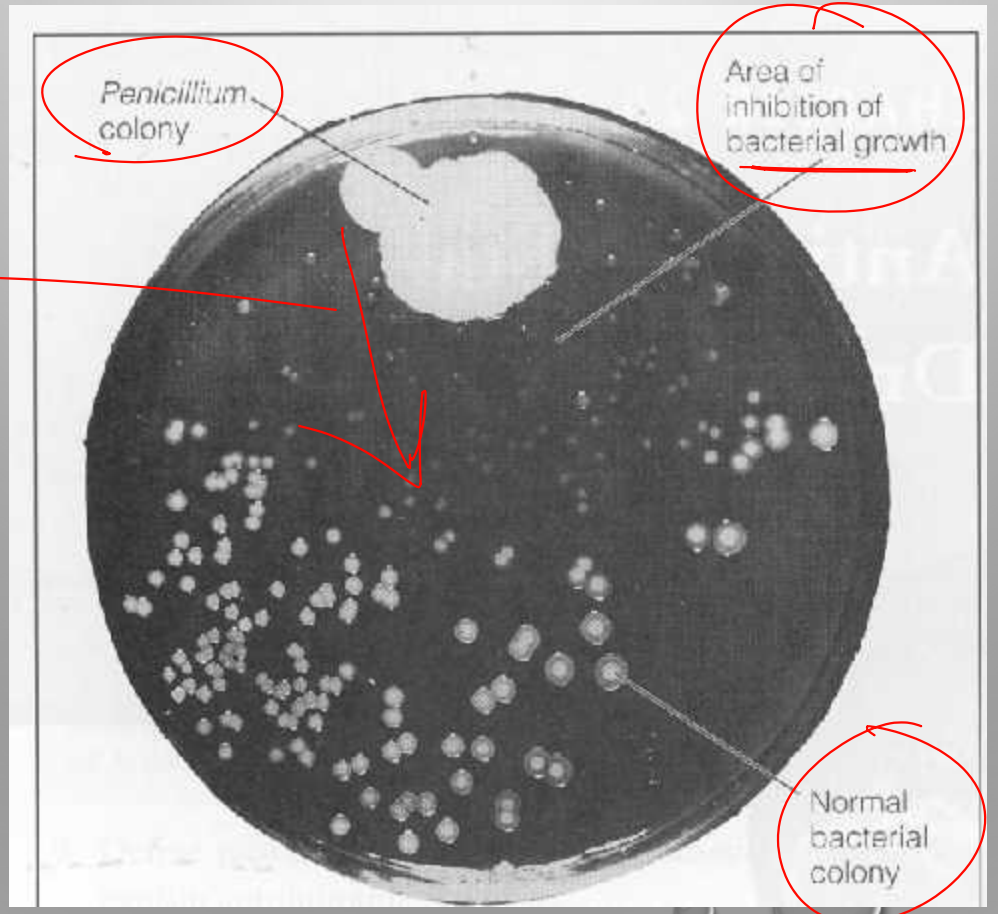
- 2- SYNTHETIC: SULPHA DRUGS
- 3- SEMISYNTHETIC: AMPICILLIN : a semisynthetic form of penicillin used to treat infection

اضافة من عندي

SIR ALEXANDER FLEMING



FLEMING'S PETRI DISH



Antibiotic كل ما أبعدنا عنه زاد نمو البكتيريا

SELECTIVE TOXICITY

- TO BE EFFECTIVE AND SAFE, ANTIMICROBIAL AGENT MUST HAVE **SELECTIVE TOXICITY**
- SELECTIVE TOXICITY IS DUE TO THE DIFFERENCE IN STRUCTURE AND/OR METABOLISM BETWEEN THE PATHOGEN AND THE HOST.

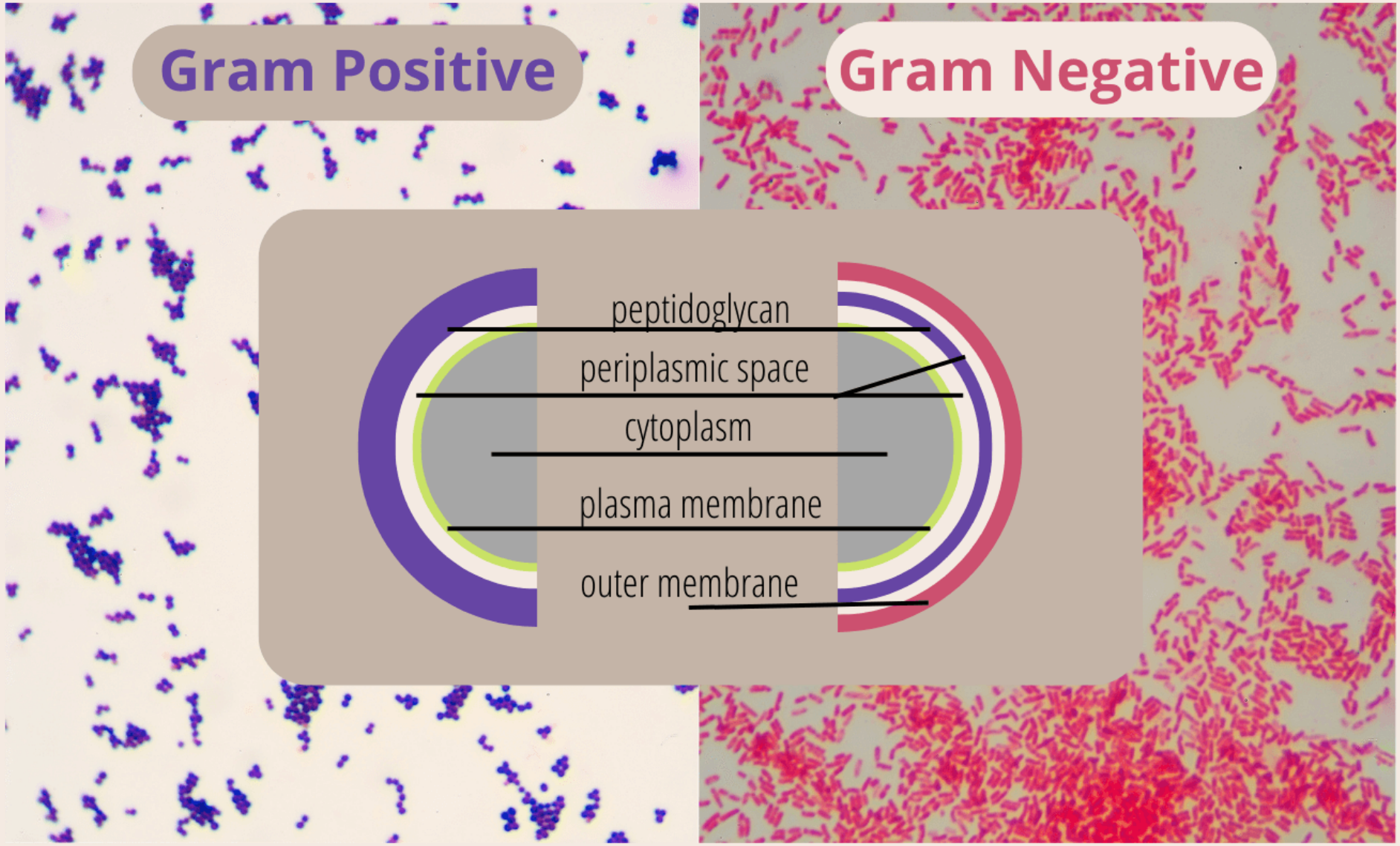
PROKARYOTIC CELL	EUKARYOTIC CELL
Generally smaller in size than the eukaryotic cell (1-10µm)	Larger in size than the prokaryotic cell (5-100µm)
Membrane bound organelles are absent.	Membrane bound organelles are present.
The chromosome is singular.	More than one chromosomes are present.
The nuclear region is not very well defined and is called as the nucleoid.	The nuclear region is very well defined in form of separate membrane bound organelle called as the nucleus.

GRAM POSITIVE & GRAM NEGATIVE

سميك

- GRAM POSITIVE BACTERIA HAVE A THICK CELL WALL
  - PEPTIDOGLYCAN DIRECTLY ACCESSIBLE FROM ENVIRONMENT يمكن الوصول إلى الببتيدوجليكان مباشرة من البيئة
- GRAM NEGATIVE BACTERIA HAVE A DIFFERENT WALL
  - THIN LAYER OF PEPTIDOGLYCAN
  - SURROUNDED BY AN **OUTER MEMBRANE** COMPOSED OF LIPOPOLYSACCHARIDE, PHOSPHOLIPIDS, AND PROTEINS
  - OUTER MEMBRANE IS A BARRIER TO DIFFUSION OF MOLECULES INCLUDING MANY ANTIBIOTICS
    - SOME LIPOPHILIC ANTIBIOTICS MAY DIFFUSE IN.
    - PORINS ALLOW PASSAGE OF ONLY SOME ANTIBIOTICS

Gram Positive vs Gram Negative Bacteria



* الـ Outer membrane موجود في الـ gram -ve وهو عبارة عن phospholipid و protein و polysaccaride وصعب جدًا على أي Antibiotic اختراقه ⇐ اللي رح يقدروا يدخلوا منه هيك ⇐ ٥ الأشياء الـ lipophilic

٤) وحاجات معينة عن طريق الـ porins الموجودة على الـ Outer membrane

ANTIBIOTICS ACCORDING TO THEIR MODE OF ACTION

- **BACTERIOSTATIC VS. BACTERICIDAL**
- ANTIBIOTICS DIFFER BY MODE OF ACTION
- BACTERIOSTATIC COMPOUNDS INHIBIT THE GROWTH OF BACTERIA
- HOST IMMUNE SYSTEM DOES THE KILLING
- BACTERICIDAL COMPOUNDS DIRECTLY KILL THE BACTERIA
- **BACTERIOSTATIC & CIDAL:**
- ACCORDING TO CONCENTRATION E.G: ERYTHROMYCIN AND ISONIAZIDE.
- LOCATION AND SEVERITY OF INFECTION AFFECT CHOICE OF ANTIBIOTIC
  - E.G. CNS INFECTION CALLS FOR BACTERICIDAL TREATMENT.

BACTERIOSTATIC & CIDAL:

• ACCORDING TO CONCENTRATION : يعني لو أعطيتيه Conc قليل رح يشتغل static ، لو زودت الـ Conc. ⇐ Cidial

---

* الـ Cidial ⇐ باخذه في الـ Severe infection ⇐ Meningitis (Brain) ⇐ Cidial

⇐ وأيضًا في immunocompromised patient ⇒ مريض ناقص مناعة

ANTIBIOTICS ACCORDING TO THE SPECTRUM

- **BROAD SPECTRUM**:
- EFFECTIVE AGAINST MULTIPLE GRAM +VE & -VE ORGANISMS E.G: EMEPENEM, TETRACYCLINE, QUINOLONES ,CHLORAMPHICOL.
- USED AS INITIAL EMPIRICAL TREATMENT TILL CULTURE AND SENSITIVITY RESULTS APPEAR.
- **NARROW SPECTRUM**
- EFFECTIVE AGAINST SPECIFIC ORGANISMS E.G: ANTIMICROBIAL AGAINST GRAM +VE BACTERIA: VANCOMYCIN AND PENICILLIN G.
- ANTIMICROBIAL AGAINST GRAM -VE BACTERIA: POLYMIXINE, BACITRACIN AND AMINOGLYCOSIDES.
- USED IN TREATMENT OF SUSCEPTIBLE ORGANISMS BASED ON CULTURE AND SENSITIVITY RESULTS.
- **MODERATE SPECTRUM**: E.G: MACROLIDS

EMPIRICAL TREATMENT : يعني عمياني Blind و يعني أنا اجاني الموقف

infection خطير مثل (Meningitis) ⇐ broad Spectrum ⇐ هو initial therapy

لحد ما أعرف نتيجة تحليل الـ Culture.

---

* الـ Narrow Spectrum ⇐ متى أستخدمهم ؟ بعد نتيجة الـ Culture

و الـ Sensitivity

** انت بتاخد Sample من مكان الـ infection

مثلاً لو هو respiratory infection ⇐ آخد عينة من الـ Sputum (اللعاب)

وبحطها المعمل ويزرعها المعمل

في PETRI DISH (Culture)

بعدين بعملها اختبار حساسية لـ Antibiotic

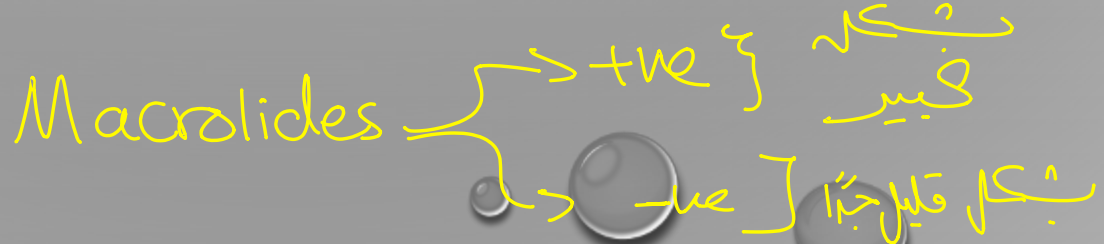
EXTENDED-SPECTRUM ANTIBIOTICS

- EXTENDED SPECTRUM IS THE TERM APPLIED TO ANTIBIOTICS THAT ARE MODIFIED TO BE EFFECTIVE AGAINST GRAM-POSITIVE ORGANISMS AND ALSO AGAINST A SIGNIFICANT NUMBER OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA.
- FOR EXAMPLE, *AMPICILLIN*

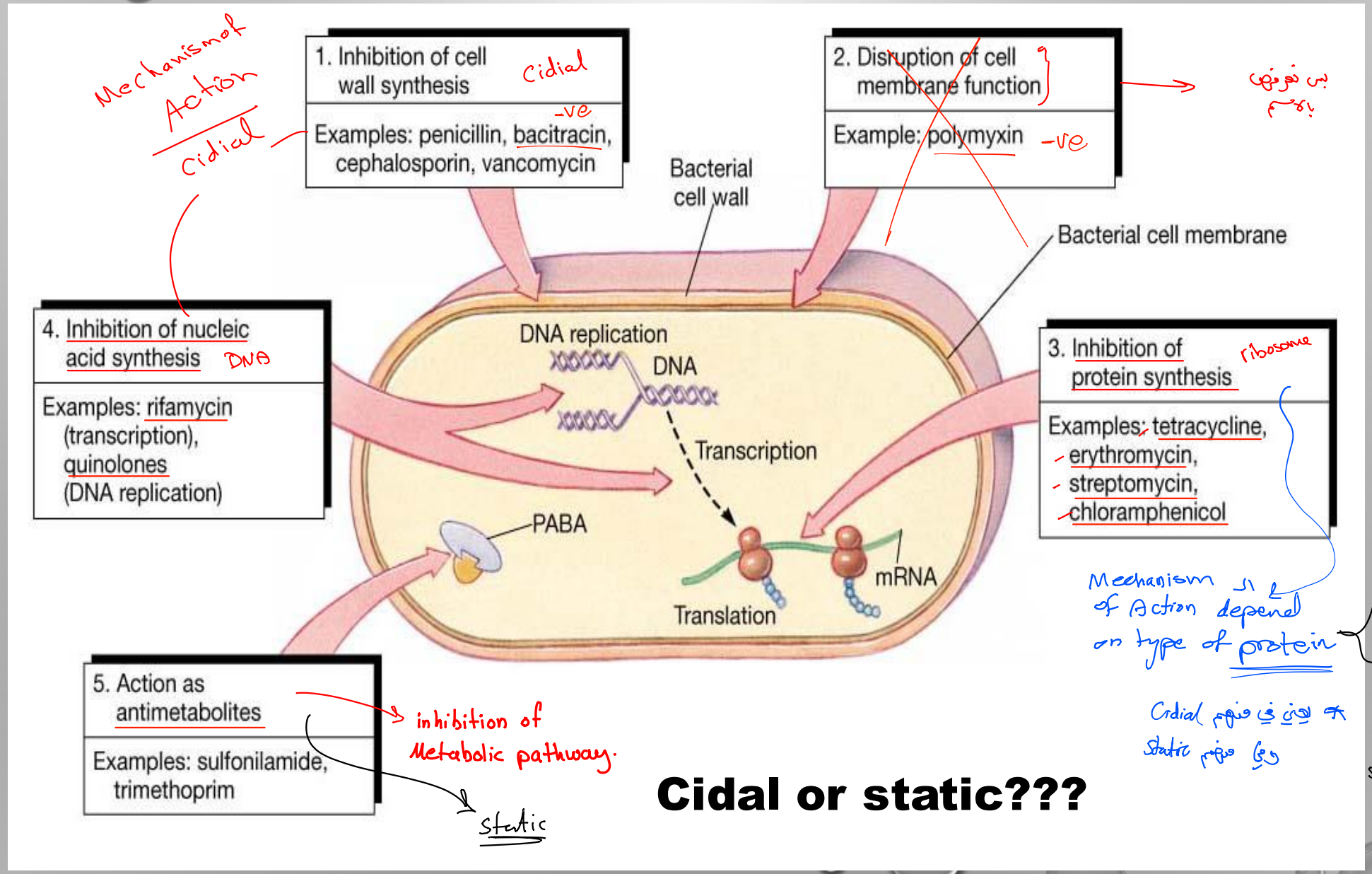
- **GRAM-POSITIVE AND GRAM-NEGATIVE COVERAGE**
- **ALL BUT 4 OF THE ANTIBIOTIC CLASSES** COVER BOTH GRAM-POSITIVE AND GRAM-NEGATIVE BACTERIA.
- **SPECIFIC COVERAGE CLASSES** → 3: gram+ve; 1: gram -ve.
- THE 4 CLASSES THAT HAVE SPECIFIC GRAM COVERAGE INCLUDE GLYCOPEPTIDES (+ve), LINCOSAMIDES (+ve), AMINOGLYCOSIDES (-ve), AND MACROLIDES (+ve) (GLAM) (-ve).

focus: Macrolides Considered as → moderate spectrum (+ve و -ve وشوية -ve) → gram +ve

- **GRAM-NEGATIVE COVERAGE ONLY**
- AMINOGLYCOSIDES PRIMARILY COVER GRAM-NEGATIVE BACTERIA (WITH SOME MINOR EXCEPTIONS AGAINST GRAM-POSITIVES, ESPECIALLY WHEN USED SYNERGISTICALLY).
- THE WORD AMI**NO**GLYCOSIDE HAS THE WORD **"NO"** IN IT. NO IS A NEGATIVE RESPONSE WHICH WILL HELP YOU REMEMBER GRAM-NEGATIVE.
- **GRAM-POSITIVE COVERAGE ONLY**
- THE OTHER 3 CLASSES (GLYCOPEPTIDES, LINCOSAMIDES, AND MACROLIDES) PRIMARILY COVER GRAM-POSITIVE BACTERIA ONLY (WITH MACROLIDES HAVING MINOR GRAM-NEGATIVE COVERAGE AS WELL).

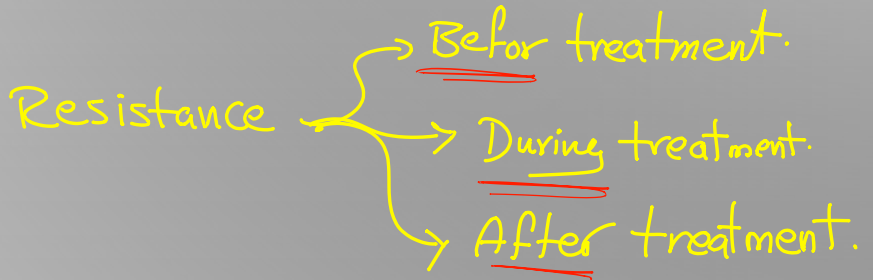


CLASSIFICATION OF ANTIBIOTICS AGENTS ACCORDING TO SITE OF MECHANISM OF ACTION


Mechanism of Action
Cidial
1. Inhibition of cell wall synthesis
Cidial
-ve
Examples: penicillin, bacitracin, cephalosporin, vancomycin
2. Disruption of cell membrane function
Example: polymyxin
-ve
بس نفوتي بالسم
Bacterial cell wall
Bacterial cell membrane
4. Inhibition of nucleic acid synthesis
DNA
Examples: rifamycin (transcription), quinolones (DNA replication)
DNA replication
DNA
Transcription
PABA
mRNA
Translation
3. Inhibition of protein synthesis
ribosome
Examples: tetracycline, erythromycin, streptomycin, chloramphenicol
Mechanism of Action depend on type of protein
اذا كان نوع ال protein مهمتي Cidical
اذا كان نوع ال protein غير مهم Static
Cidial يعني في منهم Static وفي منهم
5. Action as antimetabolites
Examples: sulfonilamide, trimethoprim
inhibition of Metabolic pathway.
Static
Cidial or static???
Static ← ممكن تكون Cidial لو زودت الـ Concentration

ANTIMICROBIAL RESISTANCE

- THE ABILITY OF A MICROBE (GERM) TO RESIST THE EFFECTS OF A DRUG.
- ANTIMICROBIAL RESISTANCE INCLUDES ANTIBACTERIAL, ANTIFUNGAL, AND ANTIVIRAL RESISTANCE.
- DRUG RESISTANCE MAY BE PRESENT BEFORE TREATMENT IS GIVEN OR MAY OCCUR DURING OR AFTER TREATMENT WITH THE DRUG.



Bacteria

CAUSES OF THE ANTIBIOTIC RESISTANCE

مع الـ Overuse البكتيريا بتبلش تتعلم
وتتطور من الـ Mechanism ضد Antibiotic

- 1- OVERUSE
- 2- ANTIBIOTICS ARE UNREGULATED AND AVAILABLE OVER THE COUNTER WITHOUT A PRESCRIPTION
- 3- INCORRECTLY PRESCRIBED ANTIBIOTICS
- 4- EXTENSIVE AGRICULTURAL USE
- 5- AVAILABILITY OF FEW NEW ANTIBIOTICS

الناس اللي عندها مزارع وبتربي حيوانات بيعطوا Antibiotic of human
الحيوانات (في أماكنهم المختلفة) ، الحيوانات هاي رح تتزبج ← كوم للبشر فيها Antibiotic
جسم الانسان ← أخذ الـ Antibiotic ← البكتيريا بتطور Mechanism ضده.

New Antibiotic في
تتوفر ببطء
(اجراءات ، تجارب ، مصاريف ...)

Mechanism Antibiotic Resistance

- **Intrinsic (Natural)**
  - مثل pseudomonous.
  - - Natural Mechanism of resistance.
- **Acquired**
  - **Genetic Methods**
    - verticle ⇐ البكتيريا نفسها يحصل لها Mutation تخليها تقاوم ال Antibiotic وتنتقل من جيل إلى جيل في نفس النوع من البكتيريا.
    - **Chromosomal Methods** (verticle)
      - Mutations
    - transverse → بكتيريا ينتقل لها من ال Genetics تبعت resistant bacteria ⇐ وبالتالي رح تصير resistant - Adjacent bacteria.
      وال Generation من بعدها ح يكون resistance. → ورح ينتقل للأجيال اللي بعدها.
    - **Extra chromosomal Methods**
      - Plasmids

MECHANISMS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

- ANTIBIOTIC RESISTANCE MECHANISMS FALL INTO FOUR MAIN CATEGORIES:
- (1) **LIMITING UPTAKE OF A DRUG** ← تقليل دخوله الـ Antibiotic بأي طريقة.
- (2) **MODIFYING A DRUG TARGET** ← يمسك فيها ويغيرها (حتة في الـ ribosome) Antibiotic فيه يمسك اللي Target الـ على يجي *
  في حين حتى لو دخل الـ Antibiotic متى رح يعرف يرتبط بمكانه.
- (3) **INACTIVATING A DRUG** ← Antibiotic يتفاعل مع enzyme بكثرة
  انه في
  مثل B-lactamase
- (4) **ACTIVE DRUG EFFLUX**
  . Bacterial cell الـ برّا تخرجه - خارجة

GENERAL SIDE EFFECTS OF ANTIBIOTICS

* المريض اللي عنده allergy من Antibiotic معين ممنوع نستخدمه.

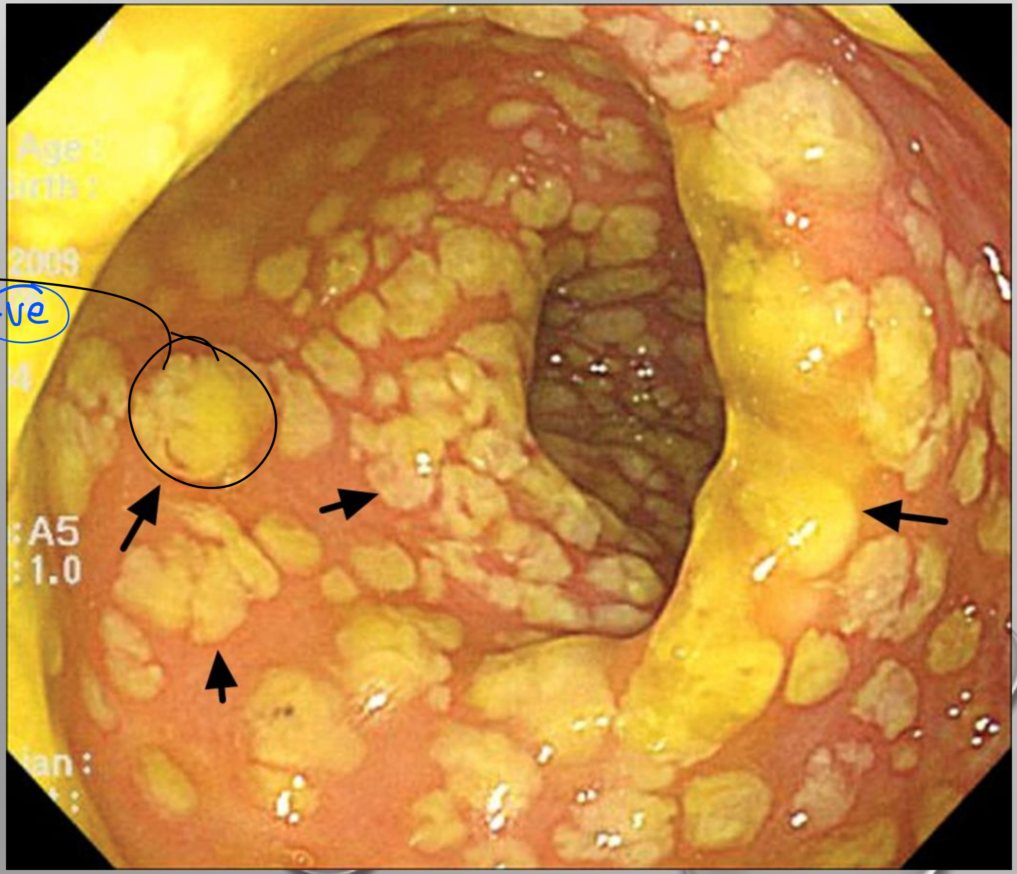
- 1- ALLERGY → mild → anaphylactic shock.
- 2- VITAMIN DEFICIENCY : K & B
- 3- SUPERINFECTION: (نفس سبب المشكلة اللي قبلها.)
- PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS: CLOSTRIDIUM DIFFICILE (+ve)
- CANDIDA INFECTION: THRUSH, PHARYNGITIS

membrane الـ شي يشبه ... necrotic tissue تباعت Colon

تعمل التهاب في Colon، بترجع تطلع Toxins، هاي Toxins تعمل necrosis لـ wall of Colon

الفطريات اللي بتكون في الـ mouth.

ألم شديد أثناء البلع



anaphylactic shock

an extreme, often life-threatening allergic reaction to an antigen to which the body has become hypersensiti

---

Vitamin K ⇐ بتكون في ال intestine عن طريق ال Bacterial flora.

ال Bacterial flora وهي بتتغذى , بتعمل metabolism
تطلع لنا حاجات مفيدة مثل vitamin B , vitamin K

مهم جداً عشان تصنيع ال clotting factor في ال liver.

∴ وبالتالي نقص vitamin K ح تخلي المريض عنده bleeding problems ⇐ أي خبطة تعمل له نزيف تحت الجلد.

* ايش علاقة الموضوع ؟

أنا لمّا أعطي Antibiotic ⇐ broad spectrum ⇐ يدخل على intestine يموّت كل ال Bacteria ومن ضمنهم Bacterial flora

ف بتكون النتيجة مع استخدام هذه
ال Antibiotic لفترة طويلة
المريض ح يصير له vitamin deficiency

∴ اذاً vitamin deficiency بيحصل اذا استخدمنا ال broad spectrum Antibiotic اذا استخدمناها لفترات طويلة.

Superinfection : ال Bacterial flora لمّا تموت ، مش ح يفضل غير الوحشين الشريرين مثل Clostridium difficile

opportunistic ← الحاجات هذي عايشة على طول جوانا بس طول ما في Bacterial flora كثيرة ما بتخليهم يأثروا بأشي.

* أعراض pseudomonas ⇐ sever fever
⇐ abdominal cramps severe
تشنجات البطن الشديدة.

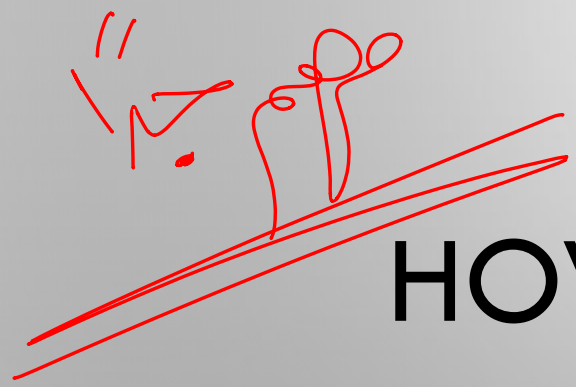
العلاج : أولاً نوقف ال Antibiotic اللي عامل المشكلة

Metronidazole.
Vancomycin.
⇐ بتاخذها Oral

لأنّ ال clostridium difficile : anerobic
ف لازم أدّي حاجة لـ Anerobic ⇐ Metronidazole

ولأنّ clostridium difficile : grame +ve
ف لازم أعطي vancomycin اللي بيشتغل على gram +ve

Note : ال allergy
ممكن تحصل في أي حاجة.
أمّا ال defficiency vitaim k, B
وال Super infection هذول
بيحصلوا مع broad spectrum.



HOW TO PRESCRIBE ANTIBIOTICS?

- TO PRESCRIBE ANTIBIOTICS PROPERLY, YOU HAVE TO CHOOSE THE RIGHT:
- 1- PATIENT
- 2- DRUG
- 3- DOSE
- 4- ROUTE
- 5- DURATION

1- THE RIGHT PATIENT

* مش كل fever معناه في Bacterial infection.
* لكن كل Bacterial infection ← أكيد في fever.
↳ هنا القاعدة تنطبق على جميع المرضى ماعدا immunocompromised patient: مابكونش عنده fever.

- **CONFIRM BACTERIAL INFECTION BY:**

- 1- FEVER: BODY TEMPERATURE MORE THAN 37.2 C

  (ليس كل fever Bacterial infection)

- 2- CBC: DIFFERENTIAL WBCS COUNT: NEUTROPHILIA INDICATES BACTERIAL INFECTION

  (CBC = Complete Blood Count)

- 3- SPECIFIC TESTS: EXAMPLE: WIDAL TEST FOR TYPHOID FEVER

  ال StreptoCoccai بعملها Antistreptolysin O Test

polymorphonuclear ← هي نفسها neutrophilia
اذا كانت نسبتها أكثر من 70%
فهذا Bacterial infection.

2- THE RIGHT DRUG

- SELECTION OF ANTIBIOTIC IS BASED ON:
- 1- THE CAUSATIVE ORGANISM 2- THE AFFECTED PATIENT 3- TISSUE PENETRATION
- **CAUSATIVE ORGANISM**:
- CULTURE AND SENSITIVITY OF INFECTED MATERIAL: E.G. SPUTUM, URINE, CSF IN MILD AND MODERATE CASES
- START EMPIRICAL ANTIBIOTIC THERAPY IN:
- ACUTELY-ILL PATIENTS, IMMUNOCOMPROMISED, MENINGITIS
- **AFFECTED PATIENT**: FACTORS AFFECTING ANTIBIOTIC CHOICE: AGE, IMMUNE STATE, PREGNANCY
- **TISSUE PENETRATION:**
- CHRONIC PUS FORMATION REQUIRES IV ANTIBIOTIC ADMINISTRATION
- DIABETIC FOOT: ISCHEMIA DELAYS ANTIBIOTIC EFFECT
- BODY BARRIERS: BBB, VITREOUS HUMOR, PROSTATIC BARRIER

* لمّا آجي أعالج الـ mengitis لازم أعطي Antibiotic يقدر يخترق BBB (lipophilic).

* نعرف : واحد جايلي بـ Chronic apsis ← عبارة عن pus متحوط بـ fibrous tissue

بقى ازاي الـ Antibiotic اللي أنت حتديه انو يخترق الـ fibrous wall ويدخل حتى لو (IV).

⇐ في الأول لازم جراحة تنضف الـ apsis وبعدها أعطي Antibiotic.

---

* لو الـ Antibiotic مابيعدي الـ BBB لكن هو مفيد لـ Meningitis أعمل ايه ؟

: بغير الـ roote بحقن الـ Antibiotic ⇐ intra.thecal حقن في CNS

---

* الـ prostatic barrier ⇐ من الـ barrier القوية جدًا ، لما يكون عندي infection في الـ prostate ، مش أي Antibiotic بتقدر توصل لها.

في الأسفل

MIC : هو أقل Concentration في الدم لـ Antibiotic بتقدر (Kill) تقتل أو inhibit الـ Microorganisms

* المفروض انو تركيز الـ Antibiotic في دمك عشان يجيب تأثير على البكتيريا يكون أكثر من MIC .

Antibiotic يكون حتى effective ⇐ لازم: Concentration تبعه > MIC .

MIC :

3- THE RIGHT DOSE

→ Minimum inhibitory Concentration.

- MIC: THE LOWEST CONCENTRATION (IN MG/ML) OF AN ANTIBIOTIC THAT INHIBITS THE GROWTH OF A GIVEN STRAIN OF BACTERIA

① post-antibiotic effect

- The post antibiotic effect is the phenomenon of continued bacterial killing even though serum concentrations have fallen below the minimum inhibitory concentration (MIC).

1

* في Antibiotics عندها ميزة اسمها post_antibiotic effect ⇐ انت أعطيت Antibiotic في موعده وبـ Dose المطلوب، وبعد فترة أجيت تسحب عينة من دم المريض لقيت انه التركيز تبع Antibiotic قل عند MIC ⟵ المفروض هيك يبطل في تأثير، ومع هذا ما زال اله تأثير، لماذا؟! لأنو بعض الـ Antibiotic عندها القدرة تخترق مختلف الأنسجة وعندها قدرة انها تدخل جوا Macrophage والـ polymorph وتوصلها لـ tissues.
⇐ يعني الـ Antibiotic في الدم اختفى، لكنه موجود جوا في مكان infection وبيعمل effect
هذا اسمه: post Antibiotic effect ⇐ والأدوية الي عندها هذه الخاصية لازم تنعطى Single Dose في اليوم.

---

2 Concentration dependent: كل ما كانت الـ Concentration لـ Antibiotic عالي في الدم لفترات طويلة كل ما كانت الـ Killing أفضل
⇐ هذا النوع من الأدوية الأفضل ينعطى Multiple doses

---

3 Time - dependent: كل ما حصل exposure أكثر لـ Antibiotic في وقت أطول ⇐ كل ما كانت الـ Killing أفضل.
ف: بينعطوا Single dose.

Antibiotic الـ
تـُـه (٣) طرق
لقتل البكتيريا .

Patterns of Microbial Killing

2

more Conc-
↓
more Killing

- Concentration dependent
  - Higher concentration ⟶ greater killing
    - Aminoglycosides, Flouroquinolones, Ketolides, metronidazole, Ampho B.

3

more exposure
↓
more Killing .

- Time-dependent killing
  - Minimal concentration-dependent killing (4x MIC)
  - More exposure ⟶ more killing
    - Beta lactams, glycopeptides, clindamycin, macrolides, tetracyclines, bactrim

4- THE RIGHT ROUTE

Sever infection عندك ⇐
؛ نعطي حقنة

- ACCORDING TO THE SEVERITY OF INFECTION:
- MILD- MODERATE CASES: ORAL
- SEVER CASES: PARENTRAL

* كل مرة يكونه الـ وقت معينه للدواء يوخذ بيه.

5- THE RIGHT DURATION

- ACCORDING TO THE UNIVERSAL GUIDELINES FOR EACH CASE:
- TONSILLITIS: 3-5 DAYS
- UTIS: 10 DAYS (Urinary tract infection)
- PNEUMONIA: 7 DAYS
- MENINGITIS: 15 DAYS
- AFTER DISAPPEARANCE OF SYMPTOMS, ANTIBIOTIC SHOULD BE CONTINUED FOR 48-72HS???

ANTIBIOTIC COMBINATIONS

إعطاء أكثر من Antibiotic مع بعض

- **INDICATIONS:**
- 1- MIXED INFECTIONS: DIABETIC FOOT, PERITONITIS inflammation of the peritoneum, typically caused by bacterial infection either via the blood or after rupture of an abdominal organ.
- 2- SEVER INFECTION: MENINGITIS
- 3- HIGHLY RESISTANT BACTERIAL STRAINS: TB, PSEUDOMONAS
- **GOOD ANTIBIOTIC COMBINATIONS:**
- 1- SYNERGISM (COMPLEMENTARY): PENICILLIN (gram +ve) AND AMINOGLYCOSIDES (gram -ve), PENICILLIN AND SULPHADIAZINE
  - ال penicillin cidal والـ Sulfadiazine static.
- 2- ADDITION: TETRACYCLINE AND ERYTHROMYCIN
- WHAT ABOUT THIS COMBINATION: PENICILLIN AND TETRACYCLINE???

* لو أنا جيت أعمل Mix بين Cidal و cidal { 2 Antibiotics من عيلتين مختلفتين.

⇐ Good Combinations :

⇐ Synergism (Complementary) : 3 = 1 + 1

∴ تأثير 2 Drugs ⇐ أفضل من تأثير individual Drug.

THANK YOU