

Workshop
La gestione multidisciplinare della
complessità delle infezioni
endoaddominali:
esperienze a confronto



Ferrara, 27 Novembre 2015
Azienda Ospedaliera-Universitaria Ferrara
Nuovo "Arcispedale S. Anna "
Polo Ospedaliero Cona
Aula Congressuale

Il Contributo della Farmacologia clinica

Tiziana Antonelli – °Marco Libanore
Cattedra di Farmacologia Clinica
Università degli Studi di Ferrara
°Unità Operativa Complessa
Malattie Infettive A.O.U. Ferrara

Scegliere bene l'armamentario terapeutico



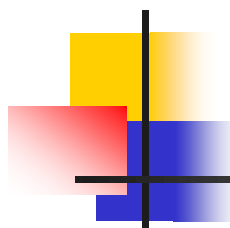
Cronologia degli antimicrobici

1938-1950	1950-1960	1960-1970	1970-1980	1980-1990	1990-2000	2000-2015
Sulfanilamide	Eritromicina	Ampicillina	Cefazolina	Co-amoxiclav	Cefetamet pivoxil	Linezolid
Sulfacetamide	Tetraciclina	Spectinomina	Amoxicillina	Cefoperazone	Cefprozile	Synercid
Gramicidina	Isoniazide	Cotrimoxazolo	Minociclina	Cefotiam	Ceftibuten	Ertapenem
Tirotricina	Pirazinamide	Cloxacillina	Pristinamicina	Latamoxef	Rufloxacin	Prulifloxacin
Sulfametizolo	Penicillina G - benzatina	Lincomicina	Fosfomicina	Netilmicina	Levofloxacin	Daptomicina
Penicillina G	Oleandomicina	Etambutolo	Tobramicina	Ceftriaxone	Moxifloxacin	Tigeciclina
Sulfadimidina	Spiramicina	Acido fusidico	Bacampicillina	Cefmenoxima	Cefepima	Fidaxomicina
Sulfamerazina	Cicloserina	Acido nalidixico	Ticarcillina	Ceftazidima		Doripenem
Streptomicina	Tiamfenicolo	Tiabendazolo	Amikacina	Ceftizoxima		Ceftaroline
Bacitracina	Novobiocina	Gentamicina	Azlocillina	Cefonicid		Bedaquilina
Sulfadiazina	Vancomicina	Kanamicina	Josamicina	Cefotetan		Delamanid
Polimixina	Penicillina V	Doxiciclina	Cefamandolo,	Cefbuperazone		Ceftobiprol
Clortetraciclina	Rifamicina	Carbenicillina	Cefoxitina,	Cefpiramide		
a	Trimetoprim	Rifampicina	Cefuroxima	Imipenem		
Cloramfenicolo	Colistina	Clindamicina	Mezlocillina	Ofloxacin		
Neomicina	Amfotericina B	Tobramicina	Cefotaxima,	Aztreonam		
Ossitetraciclina	Demeclociclina	Cefalexina	Cefsulodina	Ciprofloxacina		
a	Griseofulvina	Sisomicina	Cefmetazolo	Co-ticarciclav		
Penicillina G – procaina	Paromomicina		Norfloxacin	Cefixime		
	Meticillina		Piperacillina	Cefuroxime axetile		
	Metronidazolo			Roxitromicina		
				Azitromicina		
				Cefaclor		
				Fosfomicina		
				Rifapentina		
				Isepamicina		
				Midecamicina		
				Cefpodoxima		
				Lomefloxacina		
				Cefodizima		
				Cefotiam		
				Clotrimazolo		



**ANTIBIOTICI.
È UN PECCATO
USARLI MALE.**

*Efficaci se necessari,
dannosi se ne abusi.*



*World Journal of
Biological Chemistry*

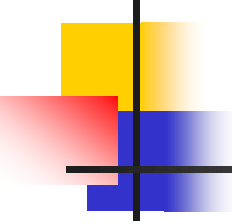
Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.4331/wjbc.v6.i3.71

World J Biol Chem 2015 August 26; 6(3): 71-77
ISSN 1949-8454 (online)
© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

EDITORIAL

Lack of new antiinfective agents: Passing into the pre-antibiotic age?

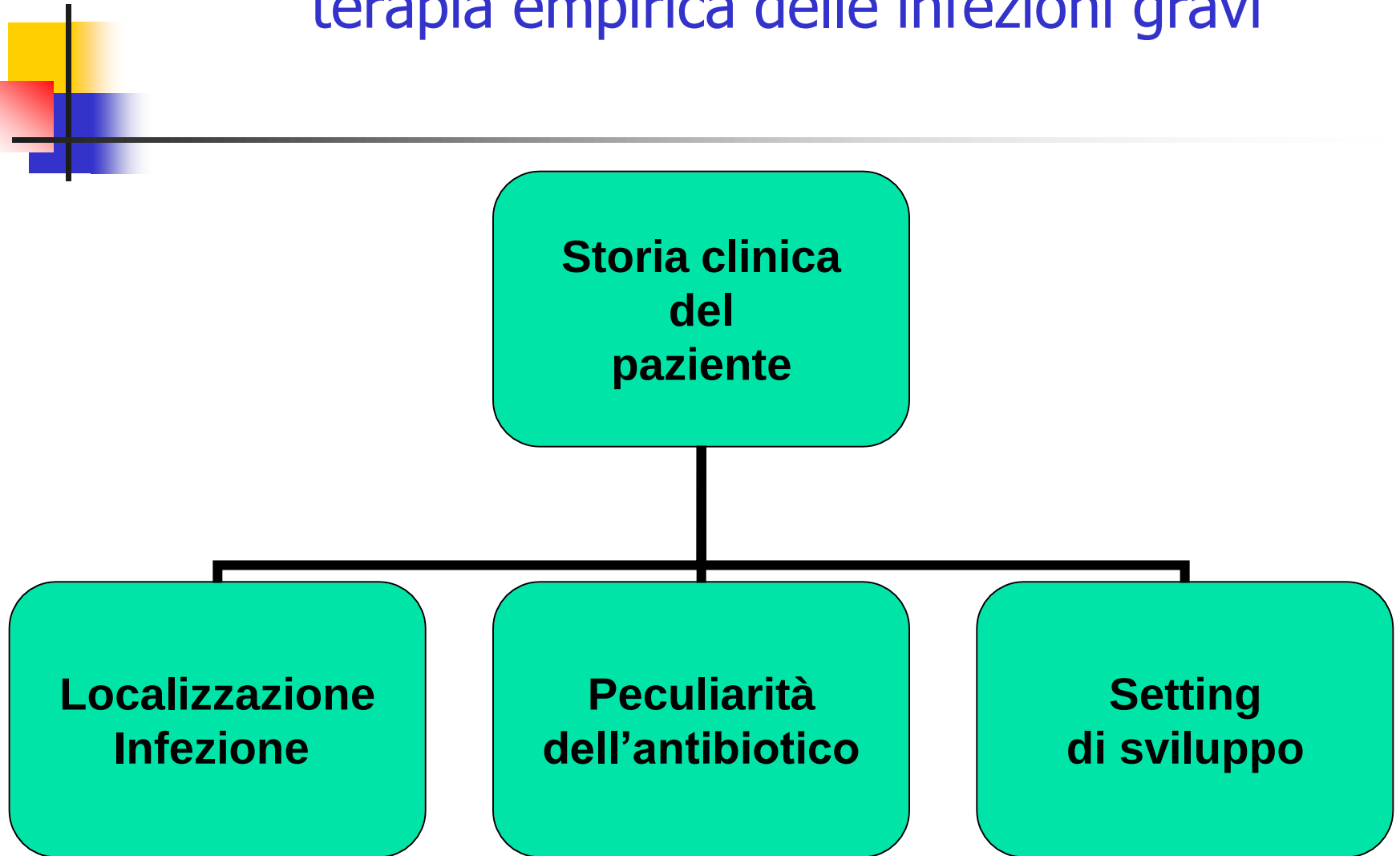
Klaus Brandenburg, Tobias Schürholz

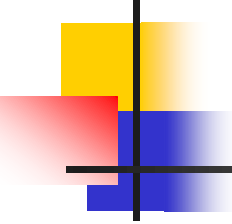


Appropriatezza della terapia antibiotica (Viale PL 2015)

- Spettro antimicrobico idoneo;
- Timing d'inizio della terapia adeguato;
- Grado di esposizione all'antibiotico nella sede d'infezione ottimale (concentrazioni subterapeutiche di antibiotico portano a rischi di fallimento clinico e induzione di resistenze) : modalità di somministrazione;
- Appropriatezza del dosaggio;
- Idonea frequenza di somministrazione;
- Monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche;
- Durata limitata alla risoluzione clinica;

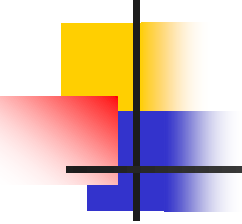
Elementi da considerare per ottimizzare la terapia empirica delle infezioni gravi





Fattori legati all' infezione

- **Tipo d'infezione (sede)**
- Gravità della stessa;
- Etiologia generale;
- Patterns locali di sensibilità;



Principali agenti eziologici

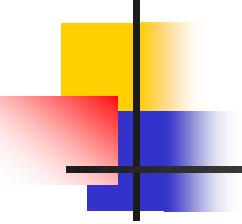
- Gram negativi (Enterobacteriaceae)
- Anaerobi (Bacteroides spp)
- Enterococco (faecium e faecalis)
- Miceti
- Altri

Fenotipi di resistenza

Table 2 Distribution of multiresistant bacteria by site of infection (patients with evaluable treatment outcome; $n = 215$)

Patients could have more than one MRB

Drug-resistance phenotype, % (n)	Patients with documented MRB infection			
	Any MRB	VRE	MRSA	ESBL
Total MRB population	100 % (215)	19.5 % (42)	61.4 % (132)	31.2 % (67)
Intraabdominal infection (cIAI)	32.6 % (70)	38.6 % (27)	27.1 % (19)	50.0 % (35)
Skin and soft tissue infection (cSSTI)	25.6 % (55)	5.5 % (3)	90.9 % (50)	7.3 % (4)
Diabetic foot infection (DFI)	14.0 % (30)	—(0)	100.0 % (30)	10.0 % (3)
Community-acquired pneumonia (CAP)	6.0 % (13)	7.7 % (1)	84.6 % (11)	38.5 % (5)
Hospital-acquired pneumonia (HAP)	14.0 % (30)	—(0)	70.0 % (21)	30.0 % (9)
Blood stream infection (BSI)	10.2 % (22)	18.2 % (4)	68.2 % (15)	36.4 % (8)
Multiple-site infection (MSI)	12.6 % (27)	14.8 % (4)	63.0 % (17)	44.4 % (12)



Infezioni endoaddominali

WSES 2013 modificata

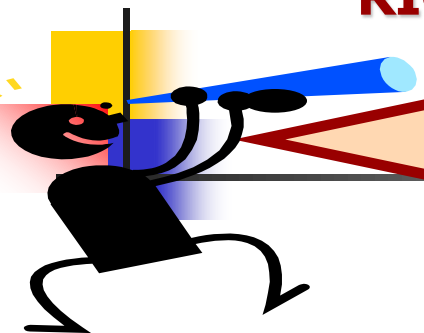
- **Tipologia di paziente** : critico o stabile ;
- **Localizzazione dell' infezione** : extrabiliare o biliare ;
- **Presenza o meno di fattori di rischio per ESBL** ;
- **Colonizzazione/infezione da KPC;**

Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi per azienda e semestre: ospedali pubblici della Regione Emilia-Romagna, periodo 2011-2015

	2011 SEM-II	2012 SEM-I	2012 SEM-II	2013 SEM-I	2013 SEM-II	2014 SEM-I	2014 SEM-II	2015 SEM-I	2015 lug-ago
Regione ER	92	98	100	58	64	74	91	110	58
AUSL PC	15	17	17	6	2	8	14	6	2
AUSL PR	3	0	0	1	1	3	4	1	0
AUSL RE	0	1	2	2	1	0	1	1	0
AUSL MO	6	2	5	6	10	6	6	6	2
AUSL BO	2	3	7	2	2	5	6	9	5
AUSL IMOLA (incluso Montecatone RI)	8	8	15	9	8	9	12	10	7
AUSL FE	1	0	1	0	0	0	0	1	2
ex-AUSL RA	3	10	5	1	0	1	4	11	6
ex-AUSL Forlì	0	0	0	0	1	0	1	3	0
ex-AUSL Cesena	1	3	4	1	1	0	0	0	0
ex-AUSL RN	0	0	0	0	0	0	4	5	0
AzOspUn PR	14	8	14	10	9	9	13	8	4
AzOsp RE	0	0	1	3	1	5	3	2	1
AzOspUn MO	8	14	8	5	12	5	6	10	5
AzOspUn BO	31	31	21	7	15	22	17	35	23
AzOspUn FE	0	0	0	5	1	1	0	2	1
IOR	0	1	0	0	0	0	0	0	0
IRST				0	0	0	0	0	0

Percorso di gestione della sepsi nel paziente adulto

RICONOSCI LA SEPSI: di sepsi si può morire!



INFEZIONE
sospetta o accertata

& **ALMENO 2 SEGNI SIRS** o **VARIABILI GENERALI**:

- ★ Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
- ★ Frequenza cardiaca >90 bpm
- Frequenza respiratoria >20 atti/min
- Leucociti >12.000 o <4.000 / μl
- Stato confusionale acuto

SEPSI

EFFETTUA ENTRO 1 ORA dalla diagnosi

- Emocoltura (2 set)
- Prelievi culturali mirati
- Terapia antibiotica empirica

VALUTA

★ **CIRCOLO**: PA sistolica <90 mmHg
BILIRUBINA >45 $\mu\text{mol/L}$
COAGULAZIONE: INR >1.5 o aPTT >60 sec
EMOGAS: PaO₂ <60 mmHg o PaO₂/FiO₂ <250 mmHg
RESPI: dispnea o saturazione $<95\%$ in aria ambiente

LATTATO >2
CREATININA >177 $\mu\text{mol/L}$ o
CREATININA >45 $\mu\text{mol/L}$ sopra la baseline
★ **RENE**: diuresi $<0,5$ ml/kg/h (2 H)
~~SNC: confusione mentale, sopor, agitazione~~
PIASTRINE <100 $\mu\text{mol/L}$

RIVALUTA
ogni ora

→ **M.E.W.S.**

Almeno 1 parametro
alterato?

NO

SI

Almeno 1 parametro
alterato?

RIVALUTA
ogni ora

NO

SI

SEPSI GRAVE

(Mortalità 20-35 %)

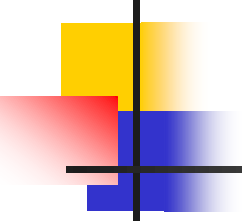
ATTIVA IMMEDIATAMENTE rianimazione precoce per obiettivi

★ Se vuoi misurare la **GRAVITA'** usa il **M.E.W.S.**:

Modified Early Warning Score (Subbe CP et al. J. Int. Med. 2001; 94: 521-526)

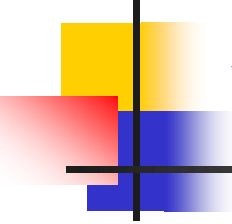
	3	2	1	0	1	2	3
PA sist	<70	71-80	81-100	101-199		>200	
FC		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>130
FR		<9		9-14	15-20	21-29	≥ 30
T °C		<35		35-38.4		≥ 38.5	
AVPU				Alert	reagisce Voce	reagisce Pain	Non reagisce Unresponsive

sapendo che, quando il punteggio M.E.W.S. è >4 ,
la **MORTALITA'** passa dall'8% al 28%.



SEPSI : ORIGINE

- Polmonare
- Urinaria
- **Addominale**
- Sistema Nervoso Centrale
- Tessuti molli
- Osteoarticolare
- Cardiaca



Infezioni **nosocomiali** che necessitano di una terapia antibiotica empirica "immediata"

- **Sepsi**
- **Shock settico**
- **Polmoniti**
- **Infezioni addominali**
- **Neutropenia febbrile**
- **Meningite post-chirurgica**

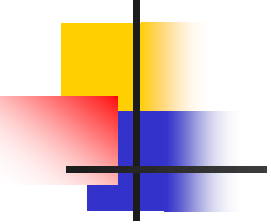


Table 2. Sources of Infection among Patients with Severe Sepsis or Septic Shock

Source of infection	No. (%) of Patients (<i>n</i> = 100)	
Lungs (pneumonia)	31	(31)
Abdomen	30	(30)
Urinary tract	20	(20)
Bloodstream or catheter	4	(4)
Wound	4	(4)
Bone or joint	2	(2)
Endocarditis	1	(1)
Skin or soft tissue	1	(1)
Unknown	6	(6)
Other	1	(1)

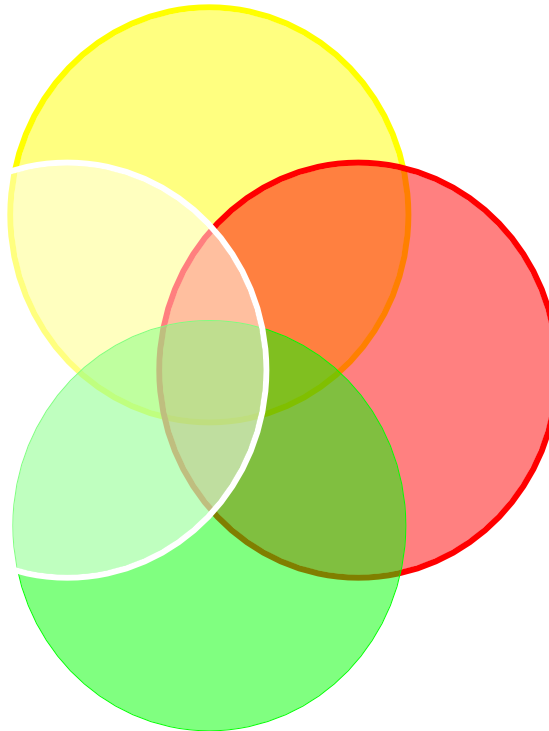
Gestione della Sepsi Grave e dello Shock settico

Il paziente il fulcro del problema

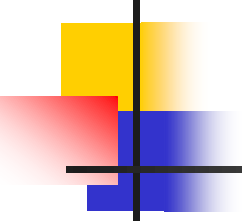
Initial Resuscitation

**Source identification
and control**

**Antimicrobial
therapy**

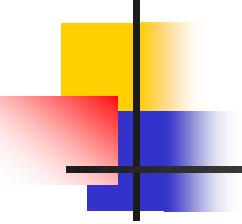


Diagnosis



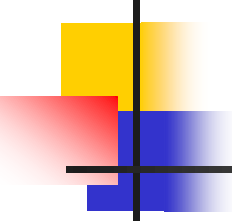
Terapia Antibiotica SEPSI

- Adeguata ed appropriata, instaurata entro 1 ora dalla diagnosi;
- Empirica di combinazione;
- **Spettro allargato su batteri e miceti** ;
- Associata ad antivirale (nel sospetto d'infezione virale);
- **Adeguata penetrazione nel focolaio infettivo di partenza;**



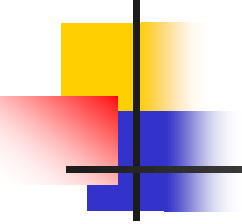
Antibiotici a concentrazione biliare

- **Ceftriaxone** (65% conc. Biliare);
- **Ciprofloxacina** (concentrazione biliare pari a 28 – 45 volte quelle plasmatiche);
- **Piperacillina** (concentrazione biliari pari a 60 volte quelle del plasma);
- **Tigeciclina** (> 80% concentrazione biliare)



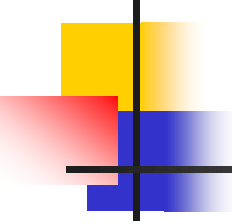
Associazioni di antibiotici sinergiche

- Beta-lattamine + Vancomicina
- Beta-lattamine + Inibitori delle Betalattamasi
- Beta-lattamine + Aminoglicosidi
- Carbapenemico + Aminoglicoside
- **Beta-lattamina + Fluorchinolone**
- Glicopeptide + Aminoglicoside



Fattori legati all' antibiotico

- Spettro dell' antibiotico: ampio, comprese le forme MDR;
- **Attività battericida;**
- Potenza elevata con evidenza di efficacia clinica;
- **Profilo farmacocinetico (PK) /farmacodinamico (PD) favorevole;**
- Scarsa induzione di resistenze;
- Manegevolezza: scarsi effetti indesiderati ed interazioni farmacologiche;
- Costo possibilmente contenuto



Ruolo del Farmacologo Clinico

Attività battericida degli antibiotici

Tempo dipendenti

**Beta-lattamici
Glicopeptidi
Monobattamici
Oxazolidinoni
Macrolidi**

Concentrazione-dipendenti

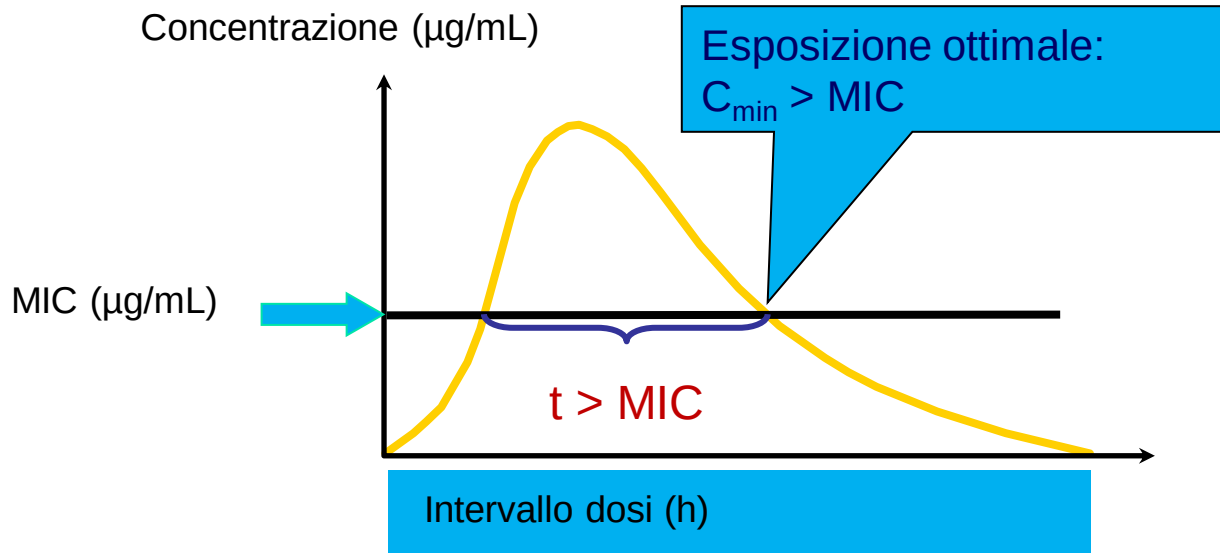
**Aminoglicosidi
Fluorchinoloni
Rifampicina
Daptomicina
Azitromicina
Tigeciclina**

Correlazione PK/PD e PDI

$T > MIC$

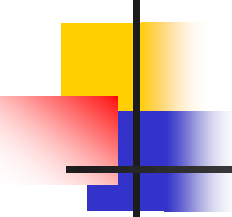
**AUC / MIC
Cmax / MIC**

Attività antibatterica tempo dipendente



$\% T > \text{MIC}$ 50-80
 $\text{AUC/MIC} \geq 80$

DOSI RIPETUTE - INFUSIONE CONTINUA



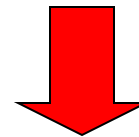
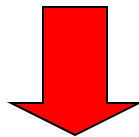
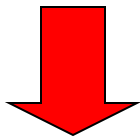
Efficacia terapeutica degli antibiotici tempo-dipendenti

- **T>MIC** – Il tempo durante il quale le concentrazioni plasmatiche del farmaco si mantengono al di sopra della MIC del patogeno
- Prolungare al massimo il tempo di esposizione batterica all'antibiotico (plurifrazionamento posologico della dose giornaliera in base all'emivita del farmaco)
- Mantenimento dei livelli sierici sopra la MIC (T>MIC) per un tempo pari al 50-70% dell'intervallo tra le dosi (**nel paziente critico 100%**).

Tempo-dipendenti

Penicilline, Cefalosporine, Monobattami, Glicopeptidi

- Efficacia direttamente proporzionale al **tempo** di permanenza in sede d'infezione di concentrazioni efficaci
 - Molecole idrosolubili
 - Eliminazione renale o biliare
 - Elevata tollerabilità



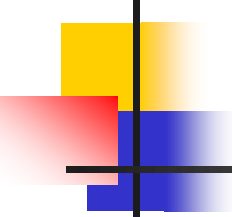
Brevi intervalli tra le somministrazioni

Infusione continua

Antibiotici somministrabili per infusione continua

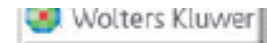
(Kasiakou S.K. Lancet Infectious Diseases 2005 modificata)

- Ampicillina
- Cefalosporine di III° e IV° generazione
(Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefepime)
- Piperacillina
- Piperacillina – Tazobactam
- Vancomicina
- Colistina
- Linezolid
- Carbapenemi* (non > 6-8 ore)



Meropenem generico in infusione continua (ricostituito ogni 6-8 ore)

Ther Drug Monit. 2014 Oct;36(5):674-6. doi: 10.1097/FTD.0000000000000054.



Stability of generic meropenem solutions for administration by continuous infusion at normal and elevated temperatures.

Franceschi L¹, Coiutti P, Baraldo M, Pea E.

Author information

Abstract

Administration by continuous infusion may represent an effective tool for the treatment of multidrug-resistant gram-negative related infections with meropenem. Currently, no data on chemical stability of generic bioequivalent versions of meropenem over time are available. Triplicate samples of 5 mg/mL solutions of a generic meropenem formulation, Hospira, were evaluated for chemical stability at increasing temperatures (25°C, 30°C, 35°C, and 40°C) by means of a high-performance liquid chromatography technique over 4 separate days. Degradation of generic meropenem was both time and temperature dependent, and the aqueous solutions were stable for up to 8 hours in the temperature range between 25°C and 35°C, and for up to 5 hours at 40°C. Continuous infusion of generic meropenem Hospira may be applied in clinical settings with ambient temperature below 35°C, provided that the 5 mg/mL aqueous solution is reconstituted at most after 6-8 hours.

Attività antibatterica concentrazione dipendente

Concentrazione ($\mu\text{g/mL}$)

$C_{\max}$

MIC ($\mu\text{g/mL}$)

AUC

Intervallo dosi (h)

Esposizione ottimale:

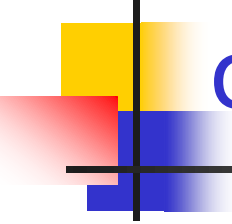
$C_{\max}/\text{MIC} > 10$

$\text{AUC}/\text{MIC} > 40\text{-}50$ vs G+

$\text{AUC}/\text{MIC} > 125$ vs G-

la risoluzione clinica ed eradicazione batterica
in almeno 80% dei casi

Zelenitsky et al. 2013 Viale P & Pea F, 2007
P.aeruginosa



Efficacia terapeutica degli antibiotici concentrazione-dipendente

- Progressivo incremento di attività antibatterica all'aumentare della concentrazione dell'antibiotico

$$AUIC^* = AUC\ 24\ h / MIC \geq 100$$

*area sotto la curva inibitoria

>125 mg/L Infezioni da gram negativi paz. critico

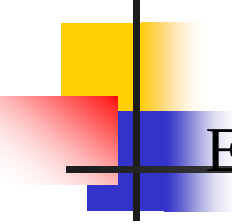
>50 mg/L Infezioni da gram positivi paz. critico

$$C_{MAX}/MIC \geq 10$$

per ottenere la risoluzione clinica e la
eradicazione batterica in almeno
l'80% dei casi

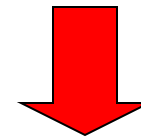
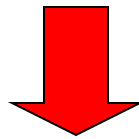
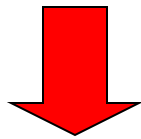
Concentrazione-dipendenti

Fluorochinoloni, aminoglicosidi



Efficacia direttamente proporzionale alla **concentrazione** raggiunta in sede d'infezione

- Scarsa diffusibilità nelle cellule
- Basso legame farmacoproteico
- Prolungato effetto post-antibiotico, conseguente a ritardata eliminazione



Somministrazione a dosaggi elevati

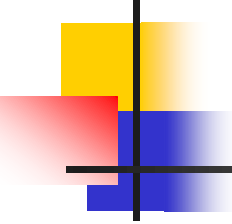
Lunghi intervalli di tempo

Dose unica nell'arco della giornata

Classificazione Tempo e Concentrazione dipendenti

Importanza del PAE (effetto post antibiotico)

Antibiotico	Farmacodinamica	Farmacocinetica
Penicilline Cefalosporine Linezolid	Tempo-dipendenti PAE scarso o assente	% T > MIC
Glicopeptidi Macrolidi	Tempo-dipendenti PAE prolungato	AUC ₀₋₂₄ /MIC
Aminoglicosidi Daptomicina Fluorochinoloni Tigeciclina	Concentrazione- dipendenti PAE prolungato	C _{max} /MIC o AUC ₀₋₂₄ /MIC



Fattori legati al paziente

- Presenza di fattori rischio;
- Comorbosità;
- Presenza di allergie farmacologiche;
- **Fisiopatologia dell' ospite;**
- Pregressi trattamenti antibiotici;
- Colonizzazione;
- Precedenti infezioni

Condizioni fisiopatologiche del paziente critico che possono condizionare la farmacocinetica degli antibiotici (1)

(Pea F., Clin Pharmac. 2005)

■ **Aumento dei fluidi extracellulari**

- Edema
- Versamenti nelle cavità sierose
- Carico di fluidi
- Nutrizione parenterale
- Ipoalbuminemia
- Sepsi iperdinamica



■ **↑ volume di distribuzione e diluizione dell'antibiotico**



- **Necessario un aumento della dose di antibiotici idrofili**
(beta-lattamine, aminoglicosidi, glicopeptidi)

PK “*paziente critico*”

Hydrophilic and lipophilic classes of antibiotics* Lancet 2009

Hydrophilic

- β -lactams
- Glycopeptides
- Lipopeptides
- Aminoglycosides
- Polymyxins
- Fosfomicin

Lipophilic

- Fluoroquinolones
- Macrolides
- Lincosamides
- Glycylcyclines
- Oxazolidinones
- Co-trimoxazole
- Rifampicin

**Degree of hydrophilicity/lipophilicity can differ between agents of each class.*

Sepsi severa e dose da carico

Aumento dei fluidi extracellulari

Citochine : alterazione della permeabilità vascolare

Versamenti nelle cavità sierose

Carico di fluidi

Ipoalbuminemia

↓
aumento del volume di distribuzione

↓
diluizione dell'antibiotico

↓
**necessario un aumento della dose di antibiotici idrofili
(1.5-2 volte superiore rispetto al paziente stabile)**

↑ LD

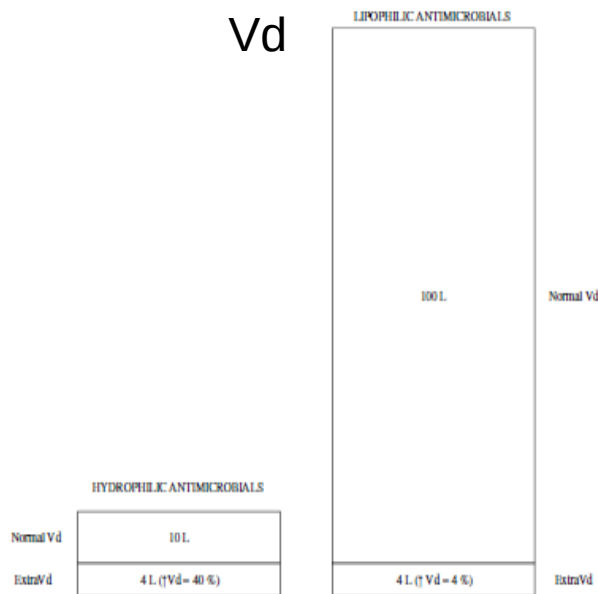


Fig. (2). Importance of fluid expansion due to the capillary leakage during sepsis in affecting the volume of distribution of antimicrobials (normal Vd = intrinsic volume of distribution; extra Vd = extra volume of distribution due to the capillary leakage).

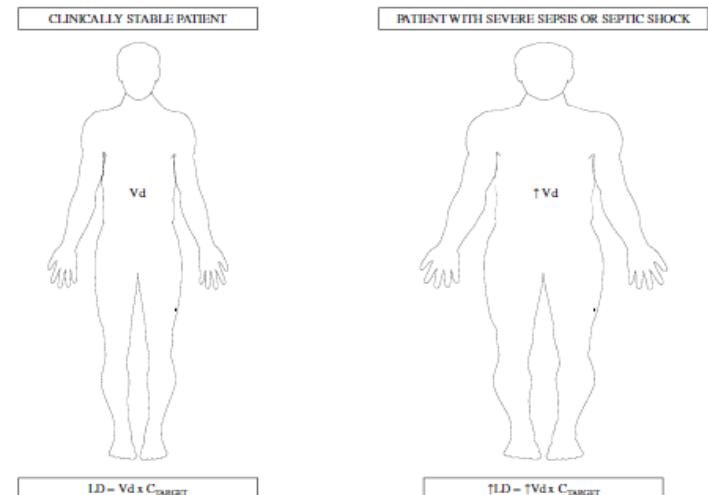


Fig. (3). Pathophysiological mechanism responsible for the need of an augmented loading dose (LD) of hydrophilic antimicrobials (Vd = volume of distribution; C_{TARGET} = desired concentration).

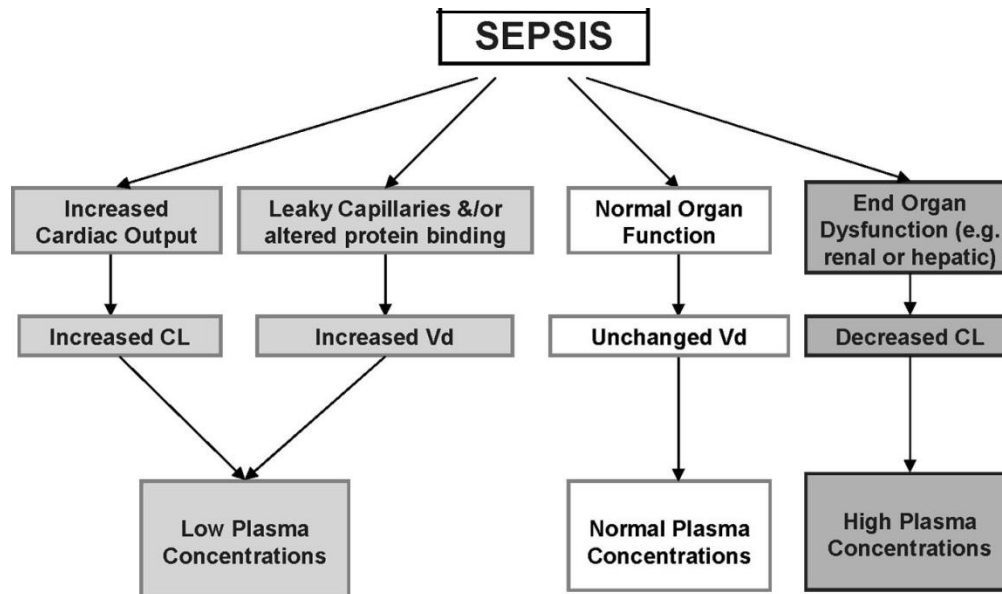
$$LD = Vd \times C_{target}$$

Sepsi severa e dose di mantenimento

Dose di mantenimento in funzione della Cl

$$AUC = \text{dose}/Cl$$

Insufficienza renale o epatica
possono modificare
l'emivita del farmaco



Condizioni fisiopatologiche del paziente critico che possono condizionare la farmacocinetica degli antibiotici (2)

(Pea F., Clin Pharmac. 2005)

■ Incremento della funzione renale

- Aumento della gittata cardiaca
- Ustioni di III grado > 30% del corpo
- Farmaci emodinamicamente attivi
- Leucemie e/o linfomi
- Ipoalbuminemia



- **↑ della clearance renale dell'antibiotico**



- **Necessario un aumento della dose di antibiotici eliminati per via renale**

Condizioni fisiopatologiche del paziente critico che possono condizionare la farmacocinetica degli antibiotici (3)

(Pea F., Clin Pharmac. 2005)

■ Riduzione della funzione renale

- Insufficienza renale
- Dialisi



- ↓ della clearance renale dell'antibiotico

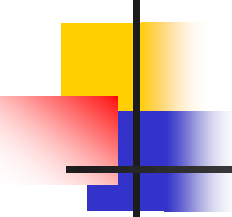


- Necessaria una riduzione della dose di antibiotici eliminati per via renale

Variazioni di dosaggio in presenza di pazienti con insufficienza renale o con iperfiltrazione glomerulare

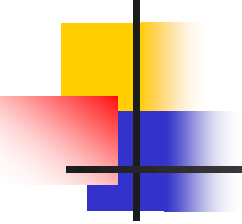
Table 2 Recommended dosing regimens (according to renal function) of the most commonly used renally excreted antimicrobials [248]

Antibiotic	Renal function			
	Increased	Normal	Moderately impaired	Severely impaired
<i>Piperacillin/tazobactam</i>	16/2 g q24 h CI or 3.375 q6 h EI over 4 hours	4/0.5 g q6 h	3/0.375 g q6 h	2/0.25 g q6 h
<i>Imipenem</i>	500 mg q4 h or 250 mg q3 h over 3 hours CI	500 mg q6 h	250 mg q6 h	250 mg q12 h
<i>Meropenem</i>	1 g q6 h over 6 hours CI	500 mg q6 h	250 mg q6 h	250 mg q12 h
<i>Ertapenem</i>	ND	1 g q24 h	1 g q24 h	500 mg q24 h
<i>Gentamycin</i>	9 to 10 mg/kg q24 h ^b	7 mg/kg q24 h	7 mg/kg q36–48 h	7 mg/kg q48–96 h
<i>Amikacin</i>	20 mg/kg q24 h	15 mg/kg q24 h	15 mg/kg q36–48 h ^b	15 mg/kg q48–96 h
<i>Ciprofloxacin</i>	600 mg q12 h or 400 mg q8 h	400 mg q12 h	400 mg q12 h	400 mg q24 h
<i>Levofloxacin</i>	500 mg q12 h	750 mg q24 h	500 mg q24 h	500 mg q48 h
<i>Vancomycin</i>	30 mg/kg q24 h CI	500 mg q6 h	500 mg q12 h	500 mg q24–72 h
<i>Teicoplanin</i>	LD 12 mg/kg q12 h for 3 to 4 doses; MD 6 mg/kg q12 h	LD 12 mg/kg q12 h for 3 to 4 doses; MD 4 to 6 mg/kg q12 h	LD 12 mg/kg q12 h for 3 to 4 doses; MD 2 to 4 mg/kg q12 h	LD 12 mg/kg q12 h for 3 to 4 doses; MD 2 to 4 mg/kg q24 h
<i>Tigecycline</i>	LD 100 mg; MD 50 mg q12 h	LD 100 mg; MD 50 mg q12 h	LD 100 mg; MD 50 mg q12 h	LD 100 mg; MD 50 mg q12 h



Terapia Infezioni Endoaddominali

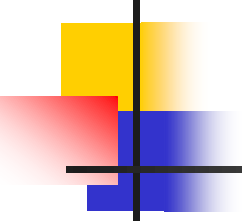
- Solomkin JS et al. CID 50, 133 – 64, 2010
- Sartelli M., Viale PL et al. World J Emerg Surgery 6,, 2 – 11, 2013
- Tumbarello M. Viale PL et al. CID 55, 943 – 50, 2015



Tigeciclina

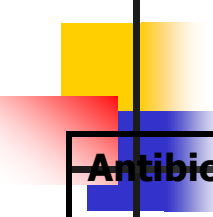
Ceftolozane/tazobactam

Eravacycline



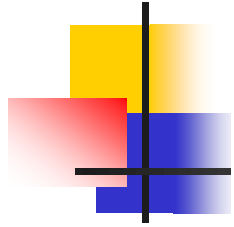
Tigeciclina

- **Famiglia:** glicilciclina, nuova tetraciclina semisintetica;
- **Attività:** MRSA, MRSE, VRSA, VRE, *S. pneumo R*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *B. fragilis*, Gram-negativi ESBL+, KPC;
- **Carenze:** *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*;
- **Farmacocinetica:** elevato volume di distribuzione (639 l); emivita 42 ore ; legame farmaco-proteico (80%); eliminata per secrezione biliare attiva (70%) , fecale (20%) e urinaria (10%);
- **Farmacodinamica:** concentrazione dipendente;
- **Somministrazione:** 2 volte al giorno per via ev (100 mg seguiti da 50 mg ogni 12h);
- **Terapia batteri PDR : in combinazione 100 mg x 2 e.v. (dose carico 200 mg) ;**
- **Efficacia:** Infezioni cute e tessuti molli e **intraaddominali**;



Attività in vitro sui patogeni MDR

Antibiotici	MRSA	VRE	ESBL	ACINETO	PSEUDO	ANAEROBI
Glicopeptidi	si	si	no	no	no	no
Linezolid	si	si	no	no	no	no
Daptomicina	si	si	no	no	no	no
Nuovi chinoloni	si	no	si	si	no	si
Tigeciclina	si	si	si	si	no	si
Ceftobiprolo	si	no	no	si	si	no
Doripenem	no	no	si	si	si	si



Re-defining tigecycline therapy

Francesco G. De Rosa¹, Silvia Corcione¹, Giovanni Di Perri¹, Francesco Scaglione²

¹Department of Medical Sciences, University of Turin, Infectious Diseases at Amedeo di Savoia Hospital, Italy;

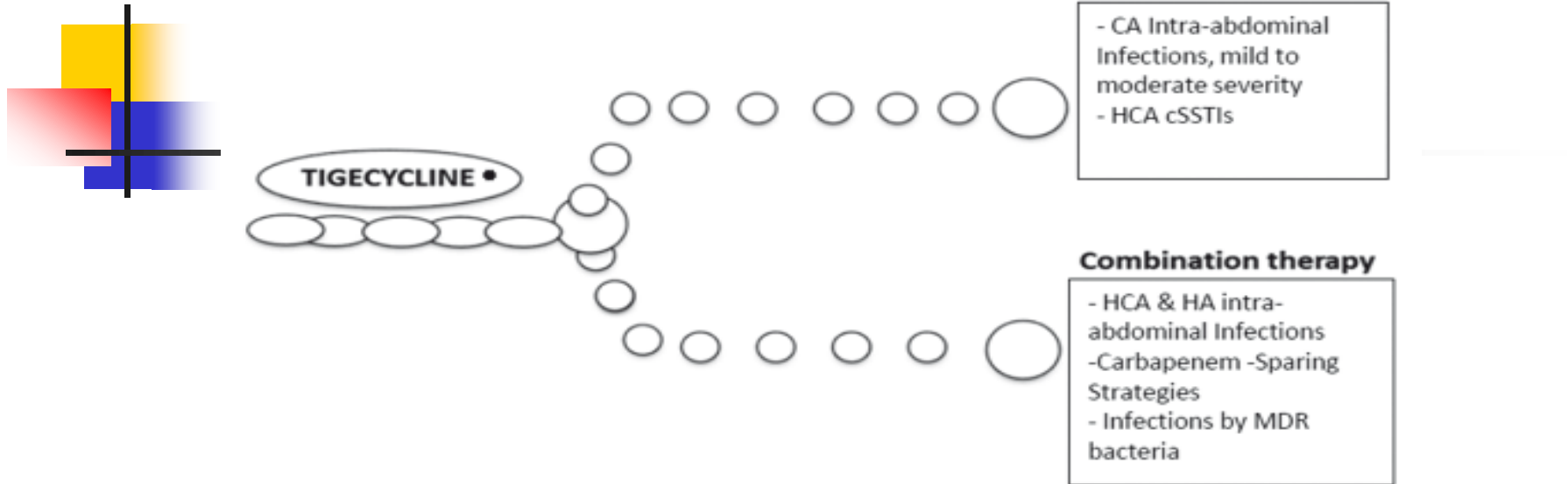
²Department of Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Italy

TABLE 1 - Concentrations of tigecycline in serum, tissues and body fluids after a 100 mg dose of tigecycline.

Site and Sampling Time	Serum, mg/L*	Site, mg/L or mg/kg*	Reference
Bone (2-12 hours)	0.974	0.898 (0.26-2.26)	Bhattacharya <i>et al.</i> , 2014.
Bile			
12 hours	0.093±0.024	148.1±155.4	
24 hours	0.066±0.016	55.8±50.5	
Gallbladder			
12 hours	0.093±0.024	7.29±7.88	
24 hours	0.066±0.016	2.52±3.19	
Colon			Rodvold, <i>et al.</i> , 2009.
12 hours	0.139±0.037	1.30±2.43	
24 hours	0.078±0.029	0.575±0.485	
Lung			
12 hours	0.083±0.007	0.380±0.260	
24 hours	0.088±0.103	0.401±0.222	
Skin			
3 hours	0.56±0.25	2.128 (0.39-3.08)	Stein <i>et al.</i> , 2011
9 hours	0.26±0.12	0.728 (0.20-2.28)	

*Data are expressed as mean ± standard deviation or (range).

Mono terapia o terapia combinata



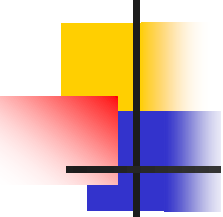
Forte cautela in monoterapia in caso di infezioni gravi (dati clinici disponibili)
Un trattamento di combinazione con HD tigeclina può essere appropriato in pazienti con diverse infezioni HCA e HA

- nelle cIAIs, dovute a MDR Gram-negativi o batteri-carbapenemasi produttori
- strategia di risparmio dei carbapenemi come terapia empirica primaria o mirata ed anche una de-escalation.

CA = community-acquired; HCA = health-care associated; HA = nosocomial infections.

cIAIs = complicated intra-abdominal infections; cSSSI = complicated skin and skin structure Infections; MDR = multi-drug resistant.

*The dosage of tigecycline requires careful microbiological, clinical and pharmacological considerations.



Infection (2015) 43:37–43

DOI 10.1007/s15010-014-0691-4

ORIGINAL PAPER

Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria

W. R. Heizmann · P.-A. Löschmann · C. Eckmann ·
C. von Eiff · K.-F. Bodmann · C. Petrik

Table 6 Treatment success rates (cure + improvement) in patients with multiresistant pathogens by mode of therapy (patients with evaluable outcome; *n* = 215)

Treatment success % (<i>n</i> / <i>N</i>)	Monotherapy	Combination therapy
Total MRB population	93.6 % (131/140)	88.0 % (66/75) ←
Intraabdominal infection (sIAI)	90.0 % (36/40)	93.3 % (28/30)
Skin and soft tissue infection (cSSTI)	93.2 % (41/44)	100 % (11/11)
Diabetic foot infection (DFI)	88.9 % (24/27)	33.3 % (1/3)
Community-acquired pneumonia (CAP)	100 % (12/12)	100 % (1/1)
Hospital-acquired pneumonia (HAP)	94.7 % (18/19)	72.7 % (8/11)
Blood stream infection (BSI)	100 % (18/18)	100 % (4/4)
Multiple-site infection (MSI)	92.3 % (12/13)	71.4 % (10/14)

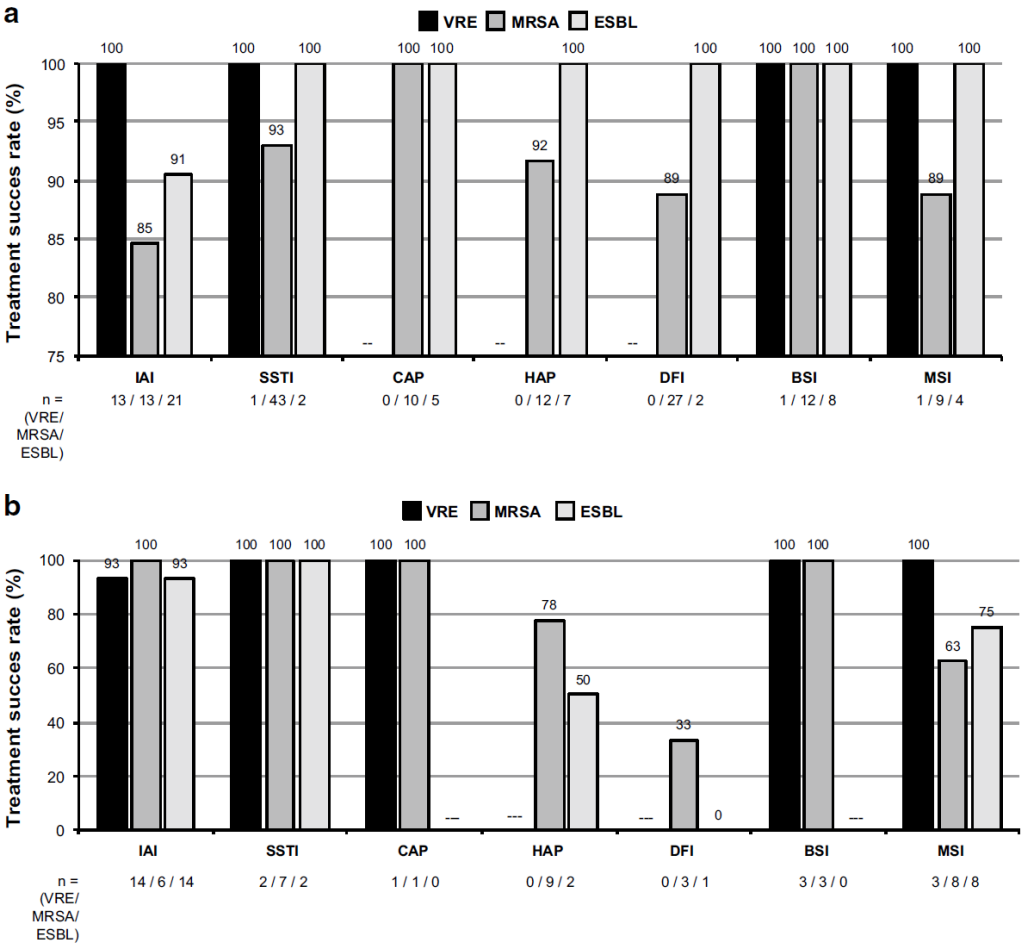


Fig. 1 Treatment success rates (cure + improvement) in patients with multiresistant pathogens **a** Monotherapy, **b** combination therapy. *IAI* intraabdominal infection, *BSI* blood stream infection, *CAP*

community-acquired pneumonia, *DFI* diabetic foot infection, *HAP* hospital-acquired pneumonia, *MSI* multiple-site infection, *SSTI* skin and soft tissue infection

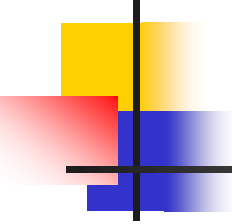
Tigeciclina importante opzione terapeutica per infezioni complicate in pazienti gravi ed in presenza di patogeni multiresistenti.
Tassi + elevati in combinazione

Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections

Expert Opin. Pharmacother. (2015) 16(2):271-280

Box 1. Drug summary.

Drug name	Ceftolozane/tazobactam
Phase	FDA approved and under regulatory review in specific countries for treatment of complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infection Phase III trial underway for nosocomial pneumonia
Indication	Complicated intra-abdominal infection Complicated lower urinary tract infection/pyelonephritis
Pharmacology description/ mechanism of action	Inhibition of essential penicillin-binding proteins and potent inhibition of most common class A β -lactamases and some class C β -lactamases
Route of administration	Intravenous
Chemical structure	Ceftolozane: $C_{23}H_{32}N_{12}O_{12}S_3$ Tazobactam: $C_{10}H_{12}N_4O_5S$
Pivotal trials	[38,40]



Ceftolozane/Tazobactam

- Nuova combinazione di una cefalosporina antipseudomonas e un inibitore della beta-lattamasi;
- Inibisce la formazione della parete cellulare batterica legandosi alle proteine leganti la penicillina (PBP);
- Tazobactam inibisce irreversibilmente l'attività di molte penicillinasi e cefalosporinasi;
- Attività in vitro contro molti organismi gram-negativi es. *Enterobacteriaceae* ESBL e *Pseudomonas aeruginosa* PDR;
- Indicazioni : Infezioni intraaddominali complicate, in combinazione con metronidazolo;
- Infezioni urinarie, incluso le pielonefriti;

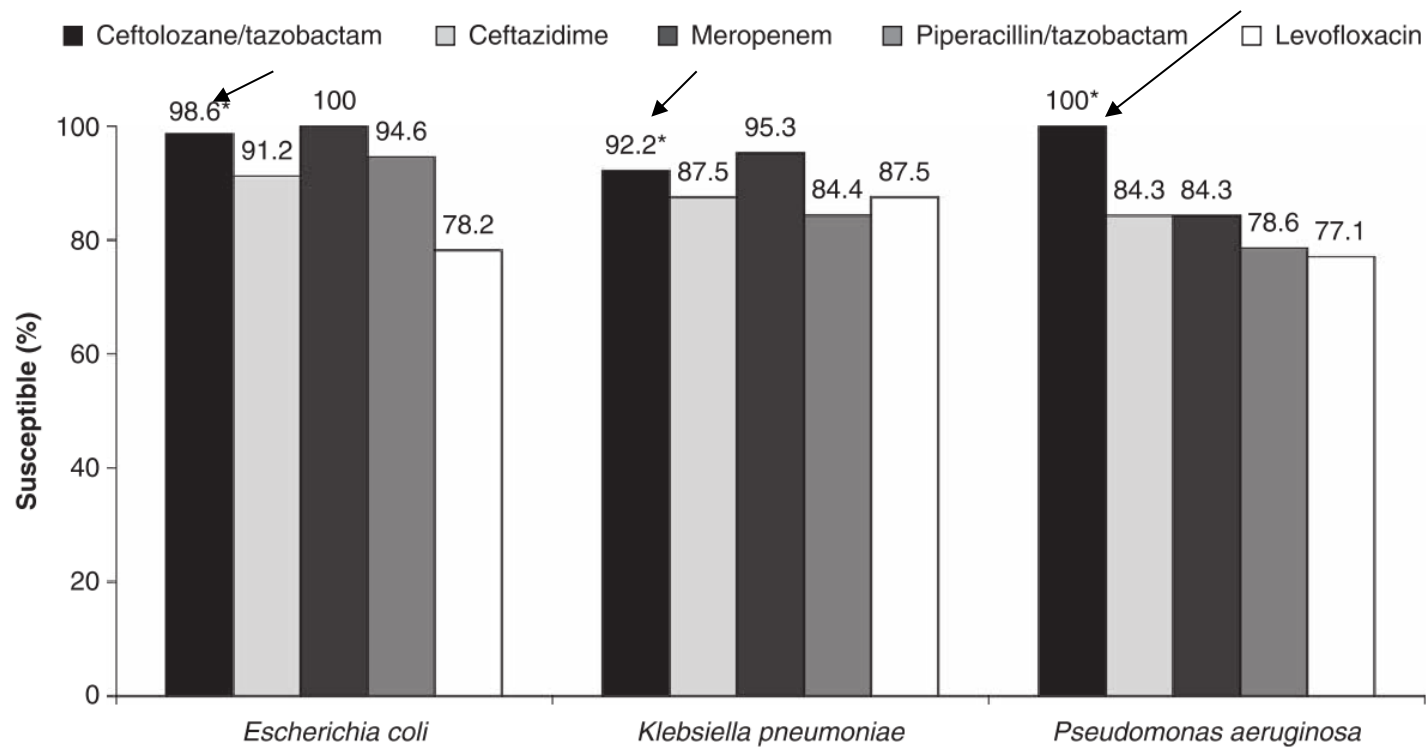


Figure 2. *In vitro* activity of ceftolozane/tazobactam versus comparator agents in Gram-negative isolates causing cIAI.

Data taken from [31].

*Percent inhibited at ≤ 8 mg/l

Table 3. Results from ASPECT-cIAI: Per-pathogen microbiological eradication rate (ME population).

Key pathogens	Ceftolozane/tazobactam + metronidazole n/N (%)	Meropenem n/N (%)
Gram-negative aerobes	234/243 (96.3)	269/282 (95.4)
— <i>Escherichia coli</i>	193/201 (96.0)	214/225 (95.1)
— <i>Escherichia coli</i> ESBL-phenotype	14/14 (100)	18/20 (90.0)
— <i>Klebsiella pneumoniae</i>	28/28 (100)	22/25 (88.0)
— <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL-phenotype	6/6 (100)	3/4 (75.0)
— <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25/25 (100)	28/28 (100)
— <i>Enterobacter cloacae</i>	18/21 (85.7)	22/22 (100)
— <i>Proteus mirabilis</i>	10/11 (90.9)	9/10 (90.0)
— <i>Klebsiella oxytoca</i>	12/12 (100)	21/22 (95.5)
Gram-negative anaerobes*	107/109 (98.2)	134/137 (97.8)
— <i>Bacteroides fragilis</i>	39/41 (95.1)	56/57 (98.2)
— <i>Bacteroides ovatus</i>	37/37 (100)	42/42 (100)
Gram-positive aerobes*	131/141 (92.9)	158/167 (94.6)
— <i>Streptococcus anginosus</i>	28/30 (93.3)	23/23 (100)
— <i>Enterococcus faecalis</i>	28/32 (87.5)	33/35 (94.3)
Gram-positive anaerobes	34/34 (100)	46/49 (93.9)
— <i>Clostridium perfringens</i>	15/15 (100)	18/19 (94.7)

Data taken from [40].

*Data are presented for the two most commonly isolated pathogens. ESBL isolates were phenotypically determined.

Antimicrobial resistance in cIAI will continue to increase until we get smart or we get lucky – and we are unlikely to get lucky. Antibiotic stewardship policies and infection control programs are indispensable and should be integrated into local, national and international treatment guidelines for cIAI. Ceftolozane/tazobactam is an agent that can help us to get smarter in this ongoing battle.

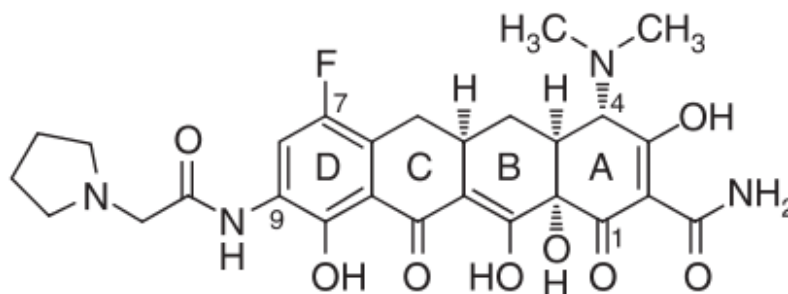
Eravacycline for the treatment of intra-abdominal infections

Expert Opin. Investig. Drugs (2014) 23(11):1575-1584

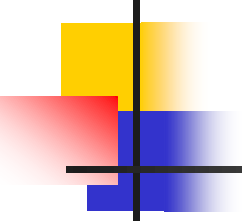
Box 1. Drug summary.

Drug name	Eravacycline
Phase	III
Indication	Intra-abdominal infection
Pharmacology description	Protein 30S ribosomal subunit inhibitor
Route of administration	Injectable/Oral

Chemical structure



Pivotal trial(s) [43,44,57,59]



Eravaciclina

- Eravaciclina è una nuova fluorociclina con ampio spettro di azione;
- Emivita tra 4 e 14h;
- Volume di distribuzione (3.2 – 15 l/kg);
- Legame alle proteine plasmatiche tra 11 e 59%;
- Attività battericida concentrazione dipendente;
- Eliminazione biliare rappresenta la via maggiore (80%);
- Non è soggetta a meccanismi che conferiscono resistenza ad altri derivati delle tetracicline

Table 1. Eravacycline and tigecycline MICs ($\mu\text{g/ml}$) against difficult-to-treat Gram-negative and Gram-positive pathogens.

Organism (no. of isolates)	Eravacycline MIC 50/90 (range) in $\mu\text{g/ml}$	Tigecycline MIC 50/90 (range) in $\mu\text{g/ml}$
<i>Gram-negatives</i>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (394)	0.5/2 (0.03 – 16)	0.5/2 (0.13 – 16)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3rd GC I/R (210)	0.5/2 (0.03 – 16)	1/4 (0.13 – 16)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CP I/R (90)	0.5/2 (0.13 – 16)	1/2 (0.25 – 16)
<i>Escherichia coli</i> (445)	0.25/0.5 (≤ 0.016 – 4)	0.25/0.5 (0.06 – >8)
<i>Escherichia coli</i> 3rd GC I/R (127)	0.25/0.5 (≤ 0.016 – 1)	0.25/1 (0.03 – >8)
<i>Proteus mirabilis</i> (166)	1/2 (0.25 – 16)	4/8 (0.5 – 16)
<i>Proteus mirabilis</i> 3rd GC I/R (21)	1/4 (0.5 – 8)	4/8 (1 – 16)
<i>Proteus mirabilis</i> CP I/R (136)	1/4 (0.25 – 16)	4/8 (1 – 16)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (188)	0.25/1 (0.016 – 8)	0.5/4 (≤ 0.016 – 8)
<i>Acinetobacter baumannii</i> CP I/R (52)	0.5/2 (≤ 0.016 – 4)	2/8 (0.13 – 8)
<i>Enterobacter cloacae</i> (270)	0.5/2 (0.03 – 4)	0.5/2 (0.06 – 8)
<i>Enterobacter cloacae</i> 3rd GC I/R (122)	0.5/2 (0.03 – 4)	1/4 (0.06 – 8)
<i>Enterobacter cloacae</i> CP I/R (34)	0.5/2 (0.25 – 4)	0.5/4 (0.13 – 4)
<i>Citrobacter freundii</i> (115)	0.25/1 (0.06 – 2)	0.5/2 (0.13 – 8)
<i>Citrobacter freundii</i> 3rd GC I/R (42)	0.5/1 (0.13 – 2)	1/2 (0.25 – 8)
<i>Gram-positives</i>		
MRSA (284)	0.06/0.13 (0.016/4)	0.12/0.25 (≤ 0.016 – 16)
MRSA PVL+ (30)	0.03/0.03 (≤ 0.016 – 0.03)	0.13/0.13 (0.06 – 0.13)
MSSA (124)	0.13/0.25 (0.03 – 0.25)	0.13/0.25 (0.06 – 0.25)
<i>Enterococcus faecalis</i> VRE (73)	0.06/0.13 (≤ 0.016 – 0.13)	0.13 – 0.25 (0.03 – 0.25)
<i>Enterococcus faecium</i> VRE (69)	0.06/0.06 (≤ 0.016 – 0.25)	0.06/0.13 (0.03 – 0.5)
<i>Anaerobes</i>		
<i>Bacteroides fragilis</i> (36)	0.5/1 (0.06 – 2)	0.5/4 (0.13 – 8)

Isolates reported in bold indicate MIC 90 for eravacycline $<$ MIC 90 for tigecycline.

Adapted from [18] with permission of John Wiley and Sons and [32] with permission of American Society for Microbiology.

3rd GC: Third-generation cephalosporins; 3rd GC I/R: Ceftazidime MIC $\geq 8 \mu\text{g/ml}$, cefotaxime/ceftriaxone MIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$, according to CLSI breakpoints (38);

CP: Carbapenem; CP I/R: Imipenem/meropenem MIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ (*Enterobacteriaceae*) or MIC $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ (*Acinetobacter* spp.); I/R: Intermediate/resistant;

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PVL: Pantone-Valentine Leukocidin; VRE: Vancomycin-resistant.

PK/PD

Table 2. Clinical efficacy of two doses of eravacycline (1.5 mg/kg/day and 1.0 mg/kg every 12 h) compared to ertapenem in a microbiologically evaluable population (n = 109).

Outcome	Eravacycline 1.5 mg/kg/day (n = 42)	Eravacycline 1 mg/kg/day (n = 41)	Ertapenem 1 g/day (n = 26)
<i>Clinical cure at TOC</i>			
Overall % (95% CI)	92.9 (80.5 – 98.5)	100 (91.4 – 100)	92.3 (74.5 – 99.1)
ESBL cure/n (%)	13/15 (87)	9/9 (100)	6/6 (100)
Levofloxacin-resistant cure/n (%)	6/7 (86)	10/10 (100)	3/3 (100)
Clinical failure (n)	3	0	2

Adapted from [57] with permission of the American Society for Microbiology.

ESBL: Extended-spectrum beta-lactamase; TOC: Test of cure.

Sicurezza e tollerabilità

Table 3. Eravacycline tolerability reported in Phase I and Phase II trials.

Study	Dose and administration (mg)	Nausea/vomiting	Other AE	SAE	Ref.
Phase I (n = 24)	100 every 12 h, 200/day, 300/day for 7 days PO	n = 8 nausea (1 100 mg, 3 300 mg, 4 400 mg) n = 7 vomiting (0 100 mg, 2 300 mg, 5 400 mg)	n = 6 (3 headache and 3 abdominal pain, 400 mg)	None	[43]
Phase II (n = 56)	1.5/kg day and 1/kg every 12 h i.v.	n = 6 nausea and n = 4 vomiting (not dose related)	n = 16*	n = 7, non-drug related	[57]
Phase I (n = 24)	50, 100, 200, 300/day PO	n = 2 nausea (200 and 300), n = 1 vomiting (300)	n = 8 [†]	None	[44]
Phase I (n = 54)	1.5 mg/kg i.v.	n = 12 nausea n = 6 vomiting	n = 6 (headache)	None	[59]

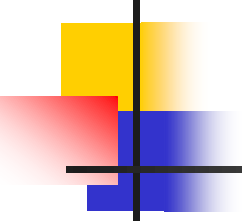
*Including abdominal pain, elevated lipase/amylase, thrombophlebitis.

[†]Including prolonged PTT, increased ALT, increased bilirubinemia, dizziness.

AE: Adverse event; SAE: Serious adverse event.

Trials clinici di Fase III sono in corso per confermare la sua efficacia nella terapia delle cIAI e cUTI

Strategia di risparmio nell'uso dei carbapenemi e la selezione di batteri resistenti



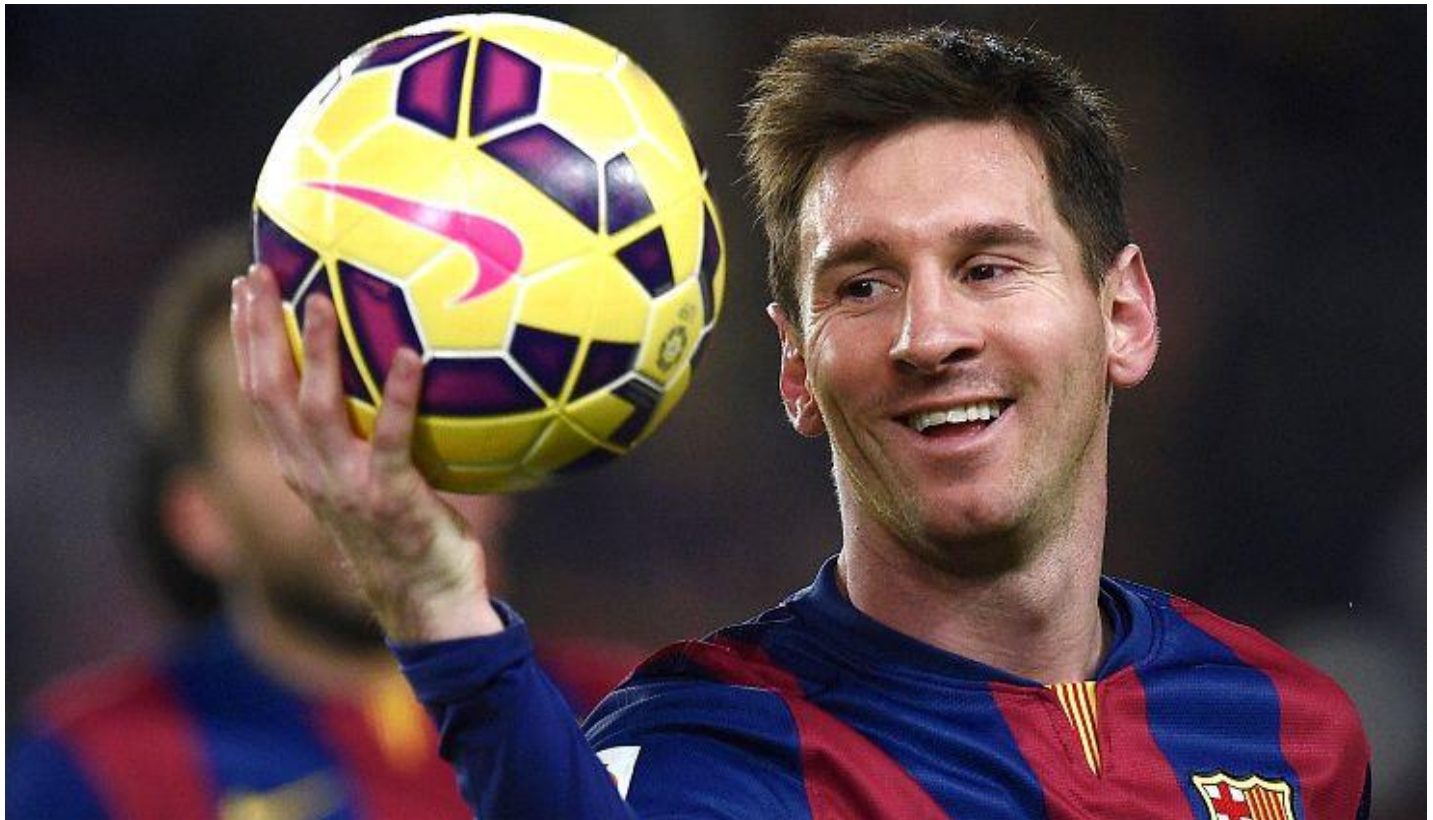
Infezioni Endoaddominali PK/PD

- Terapia antibiotica appropriata ed instaurata precocemente (soprattutto in presenza di sepsi/shock settico) con spettro allargato su patogeni MDR : enterobatteri ESBL +, enterococco gentamicina resistente , KPC (Epidemiologia locale ?) ecc.
- Antimicrobici con una adeguata penetrazione nel presunto sito di infezione: biliare o extrabiliare;
- Dosaggio adattato alle condizioni fisiopatologiche del paziente, in modo da garantire un'adeguata esposizione nella sede dell'infezione: in caso di sepsi addominale la farmacocinetica del farmaco può essere modificata in modo significativo, nei pazienti critici, per aumento del volume di distribuzione;
- Modalità di somministrazione in rapporto ai parametri PD : %T>MIC , AUC/MIC, Cmax/MIC
- Il regime antimicrobico impiegato deve essere rivalutato quotidianamente (*TDM*) al fine di ottimizzare l'efficacia, prevenire la tossicità, minimizzare il costo e ridurre le pressioni selettive che favoriscono la selezione di ceppi resistenti;

Impieghiamo nel migliore dei modi le armi che abbiamo a disposizione



Il ruolo del farmacologo clinico



A yellow rectangular sign with a black border is pinned to a dark, textured surface. The sign is held in place by a green string that is looped around a silver-colored circular fastener at the top. The text on the sign is handwritten in black ink. The words 'SORRY' and 'WE ARE' are written in a casual, slightly slanted font, while the word 'CLOSED' is written in a large, bold, sans-serif font. The background is dark and out of focus, showing some indistinct shapes and colors.

SORRY
WE ARE
CLOSED