



FEDERAZIONE DELLE ASSOCIAZIONI DEI DIRIGENTI OSPEDALIERI INTERNISTI

12° Congresso Nazionale AME  
Associazione Medici Endocrinologi

**“Refreshment in Medicina Interna:  
Terapia antibiotica nel 2013”**

**Update in  
Endocrinologia Clinica**

**FARMACOLOGIA CLINICA  
degli ANTIBIOTICI :**

6th Joint Meeting with AACE  
American Association of Clinical Endocrinologists

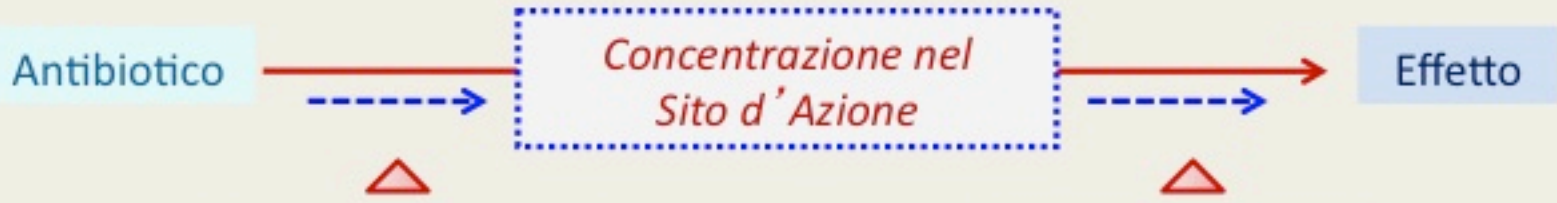
**VADEMECUM  
per il Medico Ospedaliero**

7-10 novembre 2013 - Bari  
Sheraton Nicolaus Hotel & Conference Center

*Marco Grandi*

*Direttore Dipartimento di Area Medica  
Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo - AUSL di Modena*  
**CONSIGLIERE ONORARIO della FADOI EMILIA ROMAGNA  
SOCIO AME**





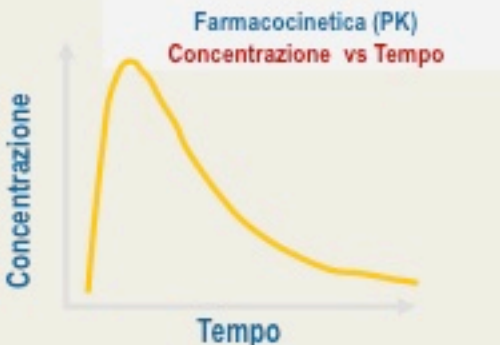
Farmacocinetica

+

Farmacodinamica

- **Farmacocinetica (PK)**
  - profilo delle concentrazioni sieriche
  - penetrazione al sito di infezione
- **Farmacodinamica (PD)**
  - suscettibilità = potenza antibiotica (MIC)
  - azione antibiotica rispetto al tempo / concentrazione
  - effetto post antibiotico (PAE)

**Correlazioni cinetico - dinamiche : Efficacia Clinica**



# Terapia Antibiotica : I' APPROPRIATEZZA

## Terapia Empirica

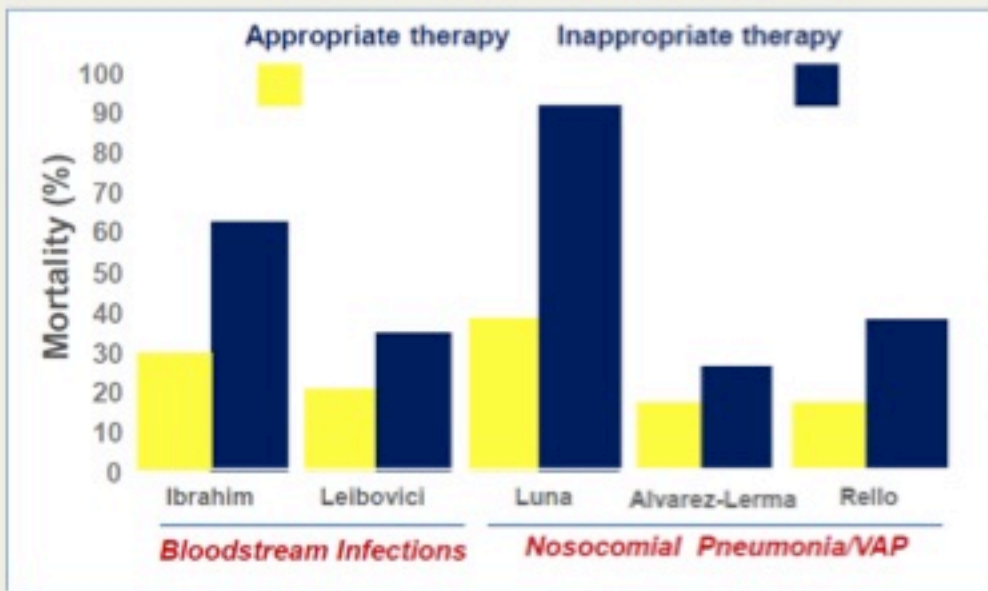
- ✓ Scelta dell' Antibiotico :
  - Sito dell' infezione
  - Caratteristiche PD/PK dell' antibiotico
  - Caratteristiche del Paziente
  - “Ecologia” Microbiologica

## Terapia Mirata

- ✓ Interpretazione dell' Antibiogramma

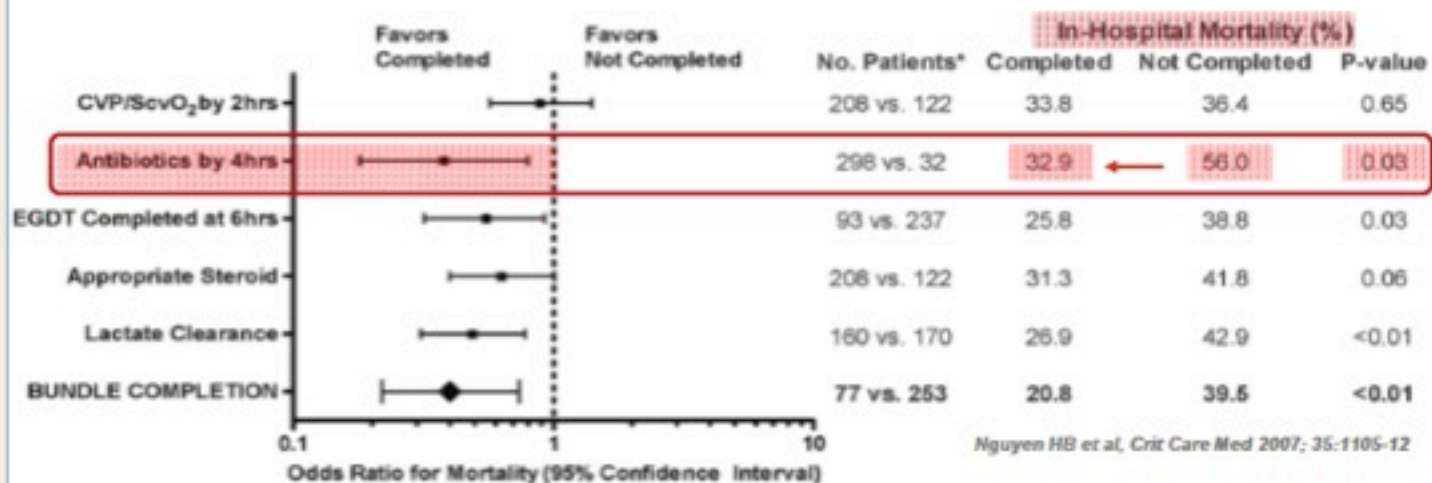


# Terapia Antibiotica Appropriata



## TERAPIA APPROPRIATA

- RAPIDITA'
- POSOLOGIA (quali-quantitativa)
- ADEGUATEZZA MICROBIOLOGICA



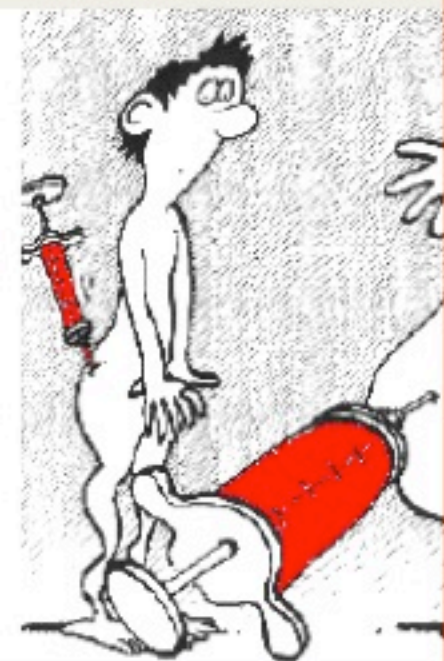
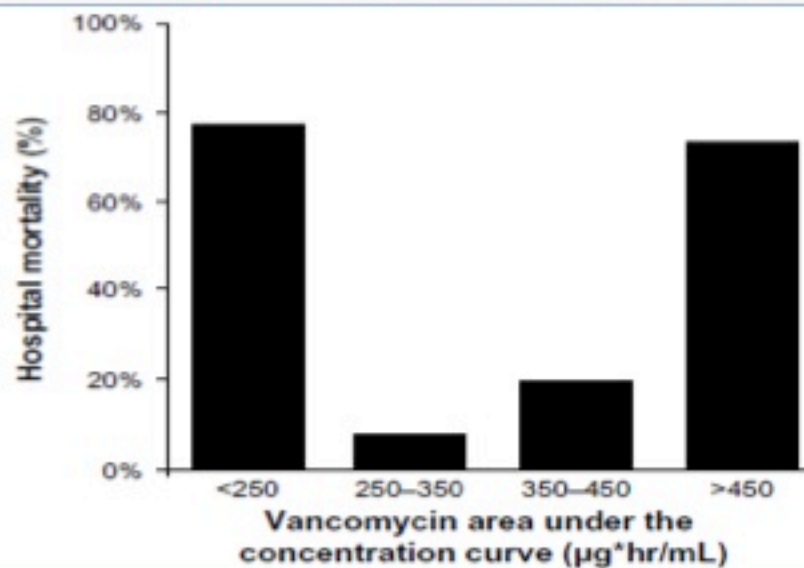
## Adeguatezza Posologica del Trattamento

**VANCOCINA : 30 mg/Kg !!!**

50 Kg = 1500 mg/die

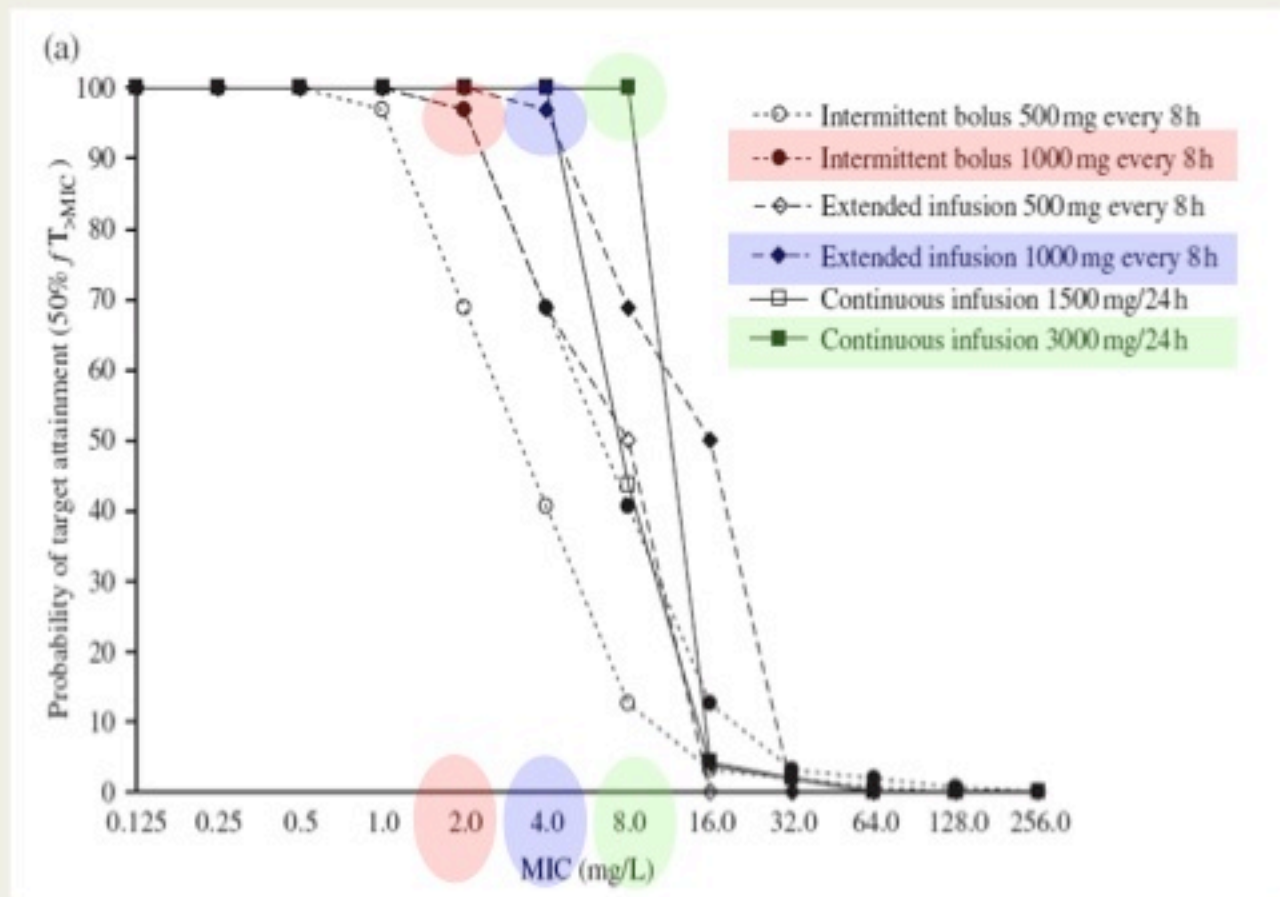
70 Kg = 2100 mg/die

100 Kg = 3000 mg/die



# MEROPENEM DOSING IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH SEPSIS AND WITHOUT RENAL DYSFUNCTION: INTERMITTENT BOLUS vs CONTINUOUS ADMINISTRATION?

PROBABILITY OF PD TARGET ATTAINMENT (50% free T>MIC)



**MEDESIMA  
POSOLOGIA /die  
EFFICACIA DIVERSA  
a SECONDA della  
MODALITA' di  
SOMMINISTRAZIONE  
!!!**



# Determinanti della Risposta agli Antibiotici

Considerare il SITO dell'INFEZIONE

Scegliere il trattamento sulla scorta della "ecologia" microbica, eventualmente guidati dalle MIC "attive" per quel sito

Cons

SITO della  
Infezione

PATOGENO  
+  
MIC

Cons

ANTIBIOTICO

PATOFISIOLOGIA  
del Paziente

INVITED ARTICLE REVIEWS OF ANTI-INFECTIVE AGENTS

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

The Antimicrobial Therapy Puzzle: Could Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships Be Helpful in Addressing the Issue of Appropriate Pneumonia Treatment in Critically Ill Patients?

## SITO dell'INFEZIONE : **DIFFUSIBILITA' TISSUTALE** degli ANTIBIOTICI

Vie urinarie	Vie biliari	Polmoni	Orecchio/seni	Prostata
$\beta$ -lattamine	$\beta$ -lattamine	$\beta$ -lattamine	$\beta$ -lattamine	Aztreonam
Chinoloni	Ureidopenicilline	Chinoloni	Chinoloni	Chinoloni
Aminoglicosidi		Macrolidi	Macrolidi	
Cotrimossazolo	Cefalosporine	Cotrimossazolo	Cotrimossazolo	Cotrimossazolo
Fosfomicina		Linezolid	Rifampicina	
Glicopeptidi				
Osso				
Chinoloni		$\beta$ -lattamine	Penemi	
Rifampicina		Chinoloni	Cefalosporine	
Tetracicline		Macrolidi Cotrimossazolo	Piperacillina – Tazobactan	
Lincosamidi		Linezolid		
Glicopeptidi		Glicopeptidi		
Cotrimossazolo		Aminoglicosidi		
		Daptomicina		
		Tigeciclina		

**SITO di INFEZIONE**

Buona diffusibilita' di quasi tutti

\* **Inadatti per spettro d'azione**

**Inattivata dal surfactante polmonare**



# TREATMENT of HAP in ADULTS

## with known multidrug resistance risk factors

### Empiric treatment

#### ONE of the following:

- [Piperacillin-tazobactam](#) (4.5 g intravenously every six hours).
- Antipseudomonal cephalosporin such as [cefepime](#) (2 g intravenously every eight hours) OR [ceftazidime](#) (2 g intravenously every 8 hours).
- Antipseudomonal carbapenem such as [imipenem](#) (500 mg intravenously every six hours) OR [meropenem](#) (1 g intravenously every eight hours) OR [doripenem](#) (500 mg intravenously every eight hours; administered over 30 min for VAP) .

#### PLUS

- Antipseudomonal fluoroquinolone, preferred regimen if Legionella is likely, such as [ciprofloxacin](#) (400 mg intravenously every eight hours) OR [levofloxacin](#) (750 mg intravenously daily).OR
- Aminoglycoside such as [gentamicin](#) or [tobramycin](#) (7 mg/kg iv OD) OR [amikacin](#) (20 mg/kg iv OD)
- Addition of an alternative agent, such as intravenous [colistin](#), may be appropriate if highly resistant Pseudomonas spp or Acinetobacter spp is suspected

#### PLUS

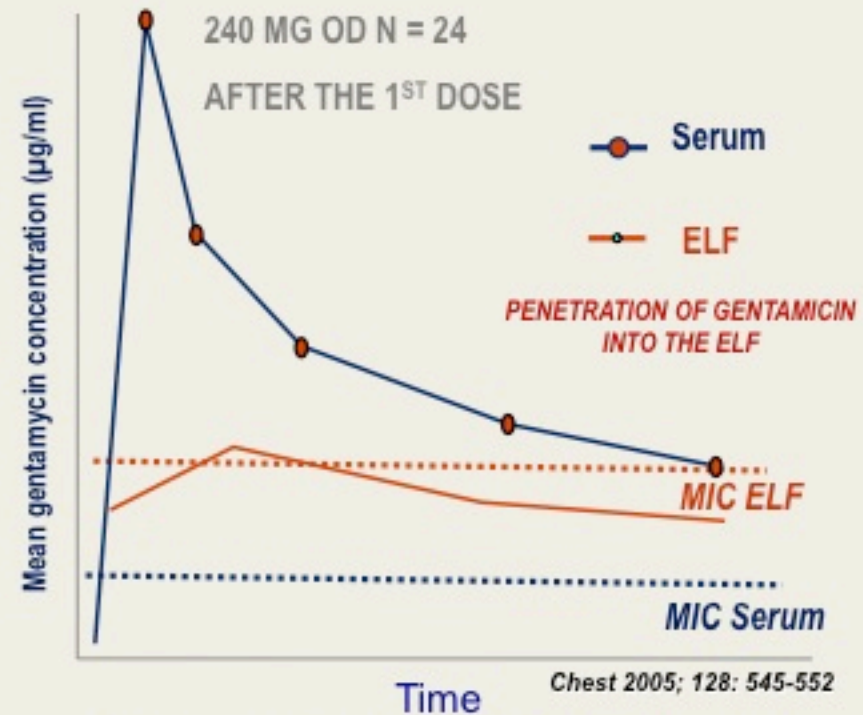
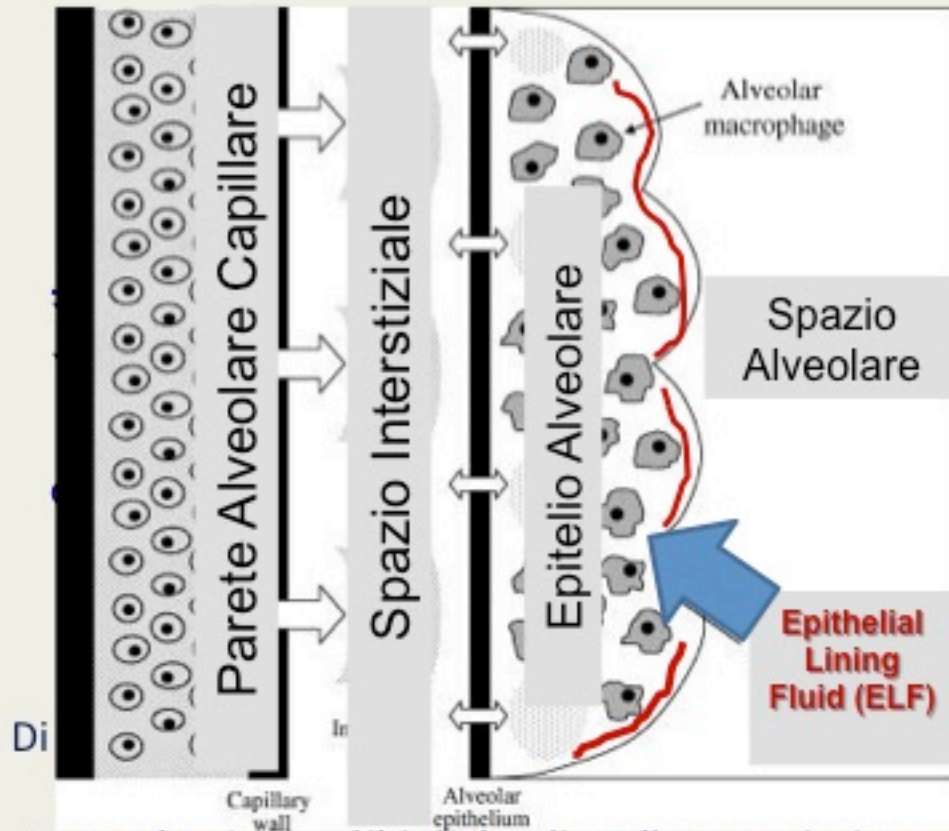
- [Linezolid](#) OR [Vancomycin](#) if MRSA is suspected

Despite extensive clinical use, the adjunctive benefit of aminoglycosides in treating HAP is controversial

*Aminoglycosides penetrate poorly into bronchopulmonary secretions and the lung, are inactivated under conditions of low pH*

[Mayo Clin Proc.](#) 1999 May;74(5):519-28. The aminoglycosides

# Diffusibilità Antibiotica : Plasma vs ELF



concentrazioni antibiotiche di molto superiori a quelle del Plasma per consentire di superare quelle delle Minime Concentrazioni Inibenti (MIC) che in questo distretto sono di molto più elevate rispetto a quelle plasmatiche.

**La Concentrazione dell' Antibiotico nell' ELF è fattore limitante il successo della terapia nei riguardi dei germi "comuni" (non intracellulari)**

L' esempio più calzante è quello della **Gentamicina** : nonostante l' appropriatezza posologica , l' antibiotico che pure raggiunge concentrazioni plasmatiche molto elevate , può non essere efficace per la difficoltà a raggiungere nell' ELF quelle superiori alla MIC per quel germe e per l' ambiente "acido"



# Biofilm e resistenza agli antibiotici

Measurement of ampicillin, vancomycin, linezolid and gentamicin activity against enterococcal biofilms

MIC (mg/L)	MBC (mg/L)		MBIC (mg/L)			
Minimum inhibitory concentration	Minimum bactericidal concentration		Minimum biofilm inhibitory concentration			
MIC <sub>90</sub>	Range	MBC <sub>90</sub>	Range	MBIC <sub>90</sub>	Range	
<b>E. faecalis</b>						
Ampicillin	4	0.5-8	1024	4 → 2048	8192	256 → 8192
Linezolid	4	2-8	2048	64 → 2048	4096	1024 → 4096
Vancomycin	4	2-8	>128		4096	1024 → 8192
<b>E. faecium</b>						
Ampicillin	128	8-128	8192	64 → 8192	> 8192	2048 → 8192
Linezolid	4	2-4	1024	64 → 2048	4096	1024 → 4096
Vancomycin	4	2-4	>128		4096	2048 → 4096



## **BIOFILM e INFEZIONI**

<b>Infezioni</b>	<b>Patogeno</b>	<b>Dispositivi</b>	<b>Patogeno</b>
<b>Endocardite</b>	Streptococchi Viridans	<b>Valvole Meccaniche Cateteri di PM</b>	S.Aureus S.Epidermidis
<b>Osteomielite</b>	Varie Specie Batteriche e Fungine	<b>Protesi Ortopediche</b>	S.Aureus S.Epidermidis
Fascite Necrotizzante	Streptococchi Gruppo A		
Infezioni Muscolo-Scheletriche	Cocchi Gram + (Es. Stafilococchi)		
Infezioni del Tratto Biliare	Enterobatteri	<b>Stent Biliari</b>	Enterobatteri
Polmonite associata a Fibrosi Cistica	P.Aeruginosa Burkholderia Cepacia	Dispositivi Endotracheali	Varie Specie Batteriche e Fungine
Otite Media	Haemophilus I.		
Periodontite	Anaerobi – Gram -		
		<b>Cateteri Urinari</b>	E.Coli e Gram -
		<b>Dispositivi Dialitici</b>	Varie Specie Batteriche e Fungine
		<b>Cateteri Vascolari</b>	Gram + (S.Epidermidis e Aureus)
		<b>IUD</b>	Actinomyces Israelii

# Determinanti della Risposta agli Antibiotici



*Considerare il MICROORGANISMO INTERESSATO*

Scegliere il trattamento sulla scorta della "ecologia" microbica, guidati dalle MIC "attive" per quel batterio e per la Sede infetta

**Considerare l'ANTIBIOTICO PRESELTO**

**Enfatizzare i dati di Farmacocinetica e Farmacodinamica :**

- **Antibiotici Idrofilii e Lipofilii**
- **Tempo o Picco Dipendenti**

*Considerare il PAZIENTE*

*che si DEVE TRATTARE*

*Gravita' della Malattia*

*Condizioni Fisiopatologiche*

# Classificazione

## TEMPO DIPENDENTI

*Penicilline*  
*Cefalosporine*  
*Monobattami*  
*Oxazolidoni*  
*Carbapenemi*  
*Glicopeptidi*  
*Macrolidi naturali*

## CONCENTRAZIONE DIP.

*Aminoglicosidi*  
*Fluorochinoloni*  
*Macrolidi semisintetici*  
*Daptomicina*  
*Azalidi*  
*Tetracicline*  
*Tigeciclina*

## IDROFILI

### *Beta - Lattamici*

- *Penicilline*
- *Cefalosporine*
- *Carbapenemi*
- *Monobactani*

### *Glicopeptidi*

### *Aminoglicosidi*

## LIPOFILI

*Macrolidi*  
*Fluorochinoloni*  
*Tetracicline*  
*Rifampicina*  
*Oxazolidoni*

## BATTERICIDI

### *Beta - Lattamici*

- *Penicilline*
- *Cefalosporine*
- *Carbapenemi*
- *Monobactani*

### *Chinoloni , Aminoglicosidi*

### *Rifamicine*

### *Metronidazolo , Polimixine*

## BATTERIOSTATICI

### *Lincosamidi*

- *Macrolidi \**
- *Ketolidi*

### *Tetracicline, Sulfamidici*

### *Nitrofurantoina*

### *Oxazolidinoni \** (*Linezolid*)

### *Streptogramine \*\** (*Synercid*)

\* Battericidi a dosi elevate e su alcuni batteri molto sensibili;

\*\* Battericidi nei confronti di *S. aureus*



# Farmacocinetica : *il Volume di Distribuzione*

## **DIFFUSIONE – DISTRIBUZIONE :**

- la capacità dell'antibiotico di diffondere in sede extravascolare determina il

**V.A.D.** (volume apparente di distribuzione), che dipende da:

- **irrorazione tissutale**  
(maggiore distribuzione nei distretti viscerali)
- **legame con le sieroproteine**  
(solo la frazione libera diffonde in sede extravascolare)
- **coefficiente di ripartizione lipidi/acqua**  
(in alcune sedi come la prostata e il SNC penetrano meglio i farmaci liposolubili)
- **peso molecolare**  
(diffondono meglio i farmaci a basso peso molecolare)

- E quindi ... dalle :
- **Caratteristiche chimiche dell'antibiotico**
- **Modalità di somministrazione dell'antibiotico**
- **Caratteristiche del Paziente**

# Farmacocinetica : Caratteristiche chimiche dell' antibiotico

## ANTIBIOTICI IDROFILI

- **BETA - LATTAMICI**
  - ✓ PENICILLINE
  - ✓ CEFALOSPORINE
  - ✓ CARBAPENEMICI
  - ✓ MONOBACTAMI
- **GLICOPEPTIDI**
- **AMINOGLICOSIDI**



- **Incapaci di Attraversare le Membrane Plasmatiche per diffusione passiva**
- **Basso Volume di Distribuzione**
- **Inattivi nei confronti degli Intracellulari**
- **Eliminati in forma immodificata dal Rene**

## ANTIBIOTICI LIPOFILI

- **MACROLIDI**
- **FLUORCHINOLONI**
- **TETRACICLINE**
- **CLORAMFENICOLO**
- **RIFAMPICINA**
- **OXAZOLIDINONI**



- **Attraversano le Membrane Plasmatiche per diffusione passiva**
- **Ampio Volume di Distribuzione**
- **Attivi nei confronti degli Intracellulari**
- **Eliminati dopo metabolismo, quasi sempre Epatico**

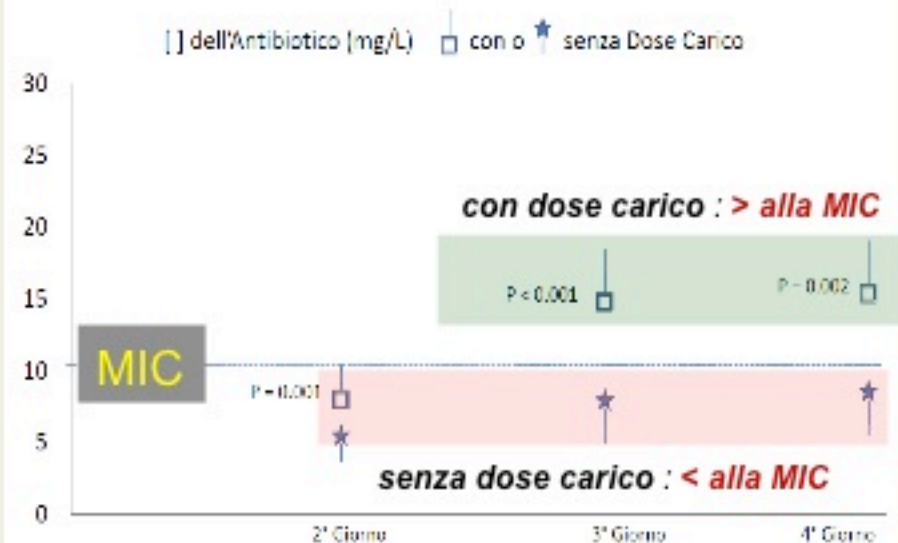
# Farmacocinetica : Modalità ' di Somministrazione

## LOADING DOSE (LD)

La LD è una dose di maggiore entità rispetto a quella che viene solitamente utilizzata nel mantenimento. Serve a *riempire rapidamente il Vd* per raggiungere precocemente le [ ] terapeuticamente efficaci del farmaco. *Deve essere somministrata a TUTTI, indipendentemente dalla F.R., ma in base al peso del soggetto*. E' fondamentale prevederla non solo per gli Antibiotici a lunga emivita, ma per tutti gli Antibiotici Tempo-Dipendenti e per quelli Idrofili come le Beta Lattamine e i Glicopeptidi (> VD)

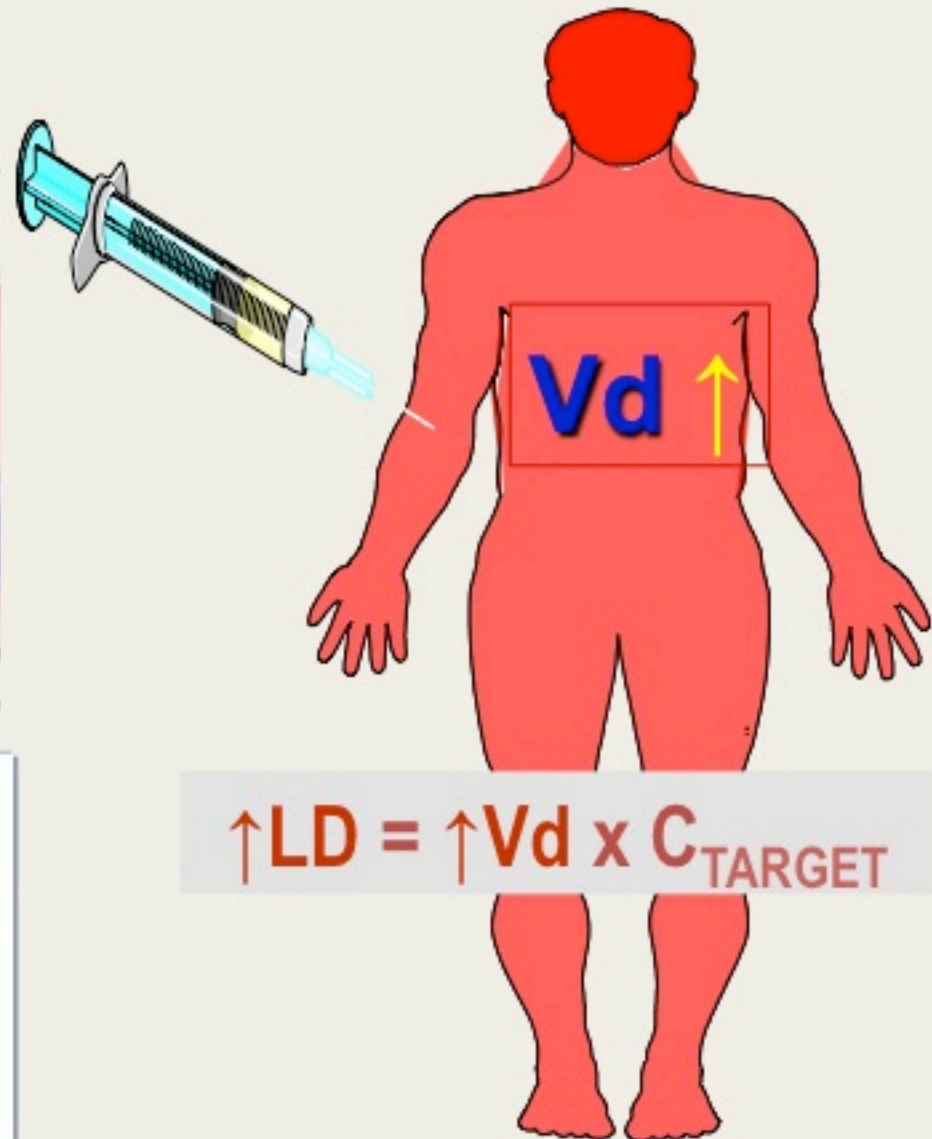
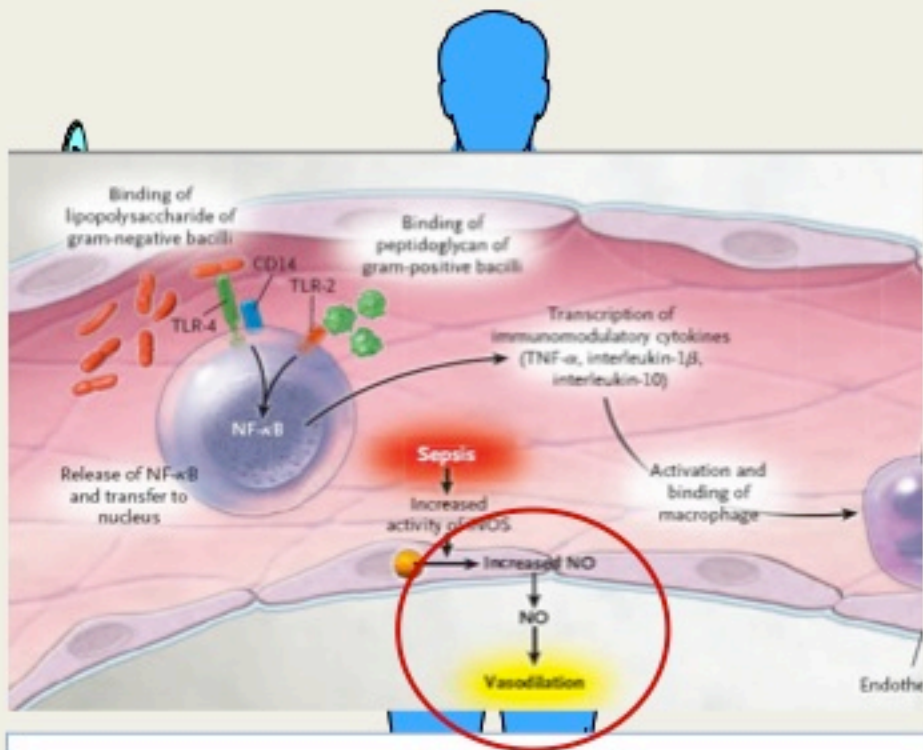
$$LD = Vd \times C_{TARGET}$$

## La Dose Carico





# SEVERE SEPSIS and LOADING DOSE (LD)



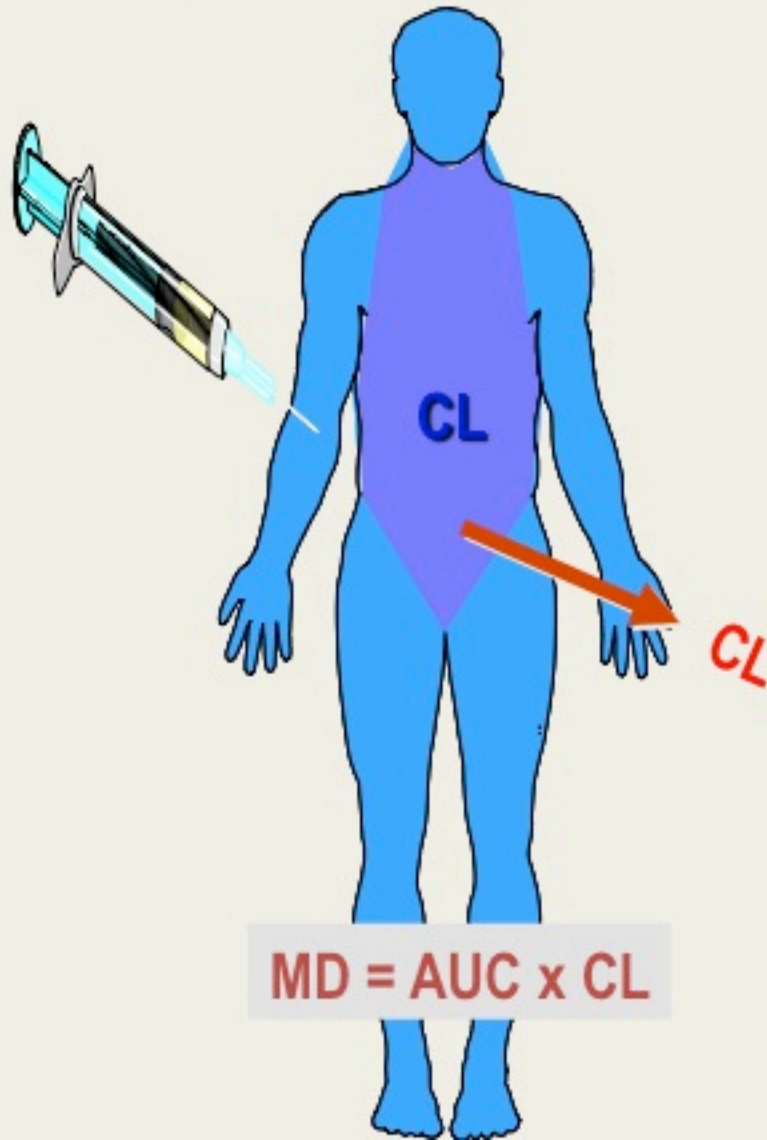
	Favors Completed	Favors Not Completed	In-Hospital Mortality (%)		P-value
			Completed	Not Completed	
OVP/SevO <sub>2</sub> by 2hrs	→	←	208 vs. 122	33.8 vs. 36.4	0.65
Antibiotics by 4hrs	→	←	296 vs. 32	32.9 vs. 56.0	0.00
EGDT Completed at 6hrs	→	←	60 vs. 237	25.8 vs. 38.8	0.03
Appropriate Steroid	→	←	208 vs. 122	31.3 vs. 41.8	0.06
Lactate Clearance	→	←	160 vs. 170	26.9 vs. 42.9	<0.01
<b>BUNDLE COMPLETION</b>	→	←	<b>77 vs. 283</b>	<b>28.8 vs. 38.8</b>	<b>&lt;0.01</b>

Odds Ratio for Mortality (95% Confidence Interval)

Nguyen MD et al. Crit Care Med 2007; 35:1195-12

# Farmacocinetica : **Modalita' di Somministrazione**

## **MAINTENANCE DOSE (MD)**



La MD rappresenta la dose di farmaco necessaria a *rimpiazzare la quota che è stata eliminata dagli organi emuntori durante l'intervallo posologico.*

A differenza della LD , la MD dipende esclusivamente dalla Clearance del Farmaco e quindi *è indispensabile tararla sulla scorta dei dati nefro od epato funzionali*

# I Principali Parametri di farmacocinetica-farmacodinamica (PK-PD)

$C_{max} > MIC$  = rapporto fra concentrazione massima al picco raggiunta dall' antibiotico dopo una singola somministrazione o dopo dosi ripetute & MIC





# Correlazione fra farmacodinamica e farmacocinetica (regime posologico)

## Correlazione fra farmacodinamica e farmacocinetica (regime posologico)

Antibiotico

Farmacodinamica

Farmacocinetica  
(regime posologico)

*Penicilline*  
*Cefalosporine*  
*Monobattami*  
*Oxazolidoni*

*Carbapenemi*  
*Glicopeptidi*  
*Macrolidi naturali*

*Tempo*

*Dipendenti*

# ANTIBIOTICI TEMPO DIPENDENTI

B-Lattamine ,Carbapenemi ,  
Glicopeptidi ,Oxazolidinoni

Attività Antibatterica  
Tempo Dipendente

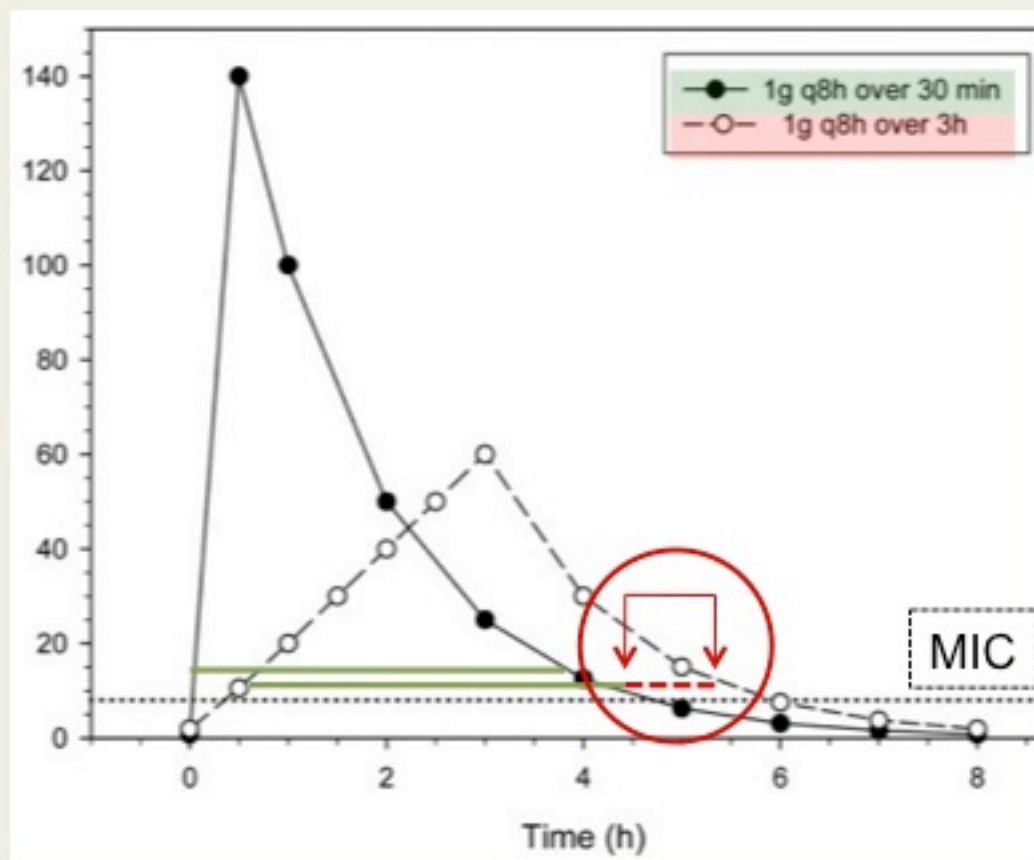
TARGET →

Mantenere la  $C_{MIN} > MIC$

$t > MIC$

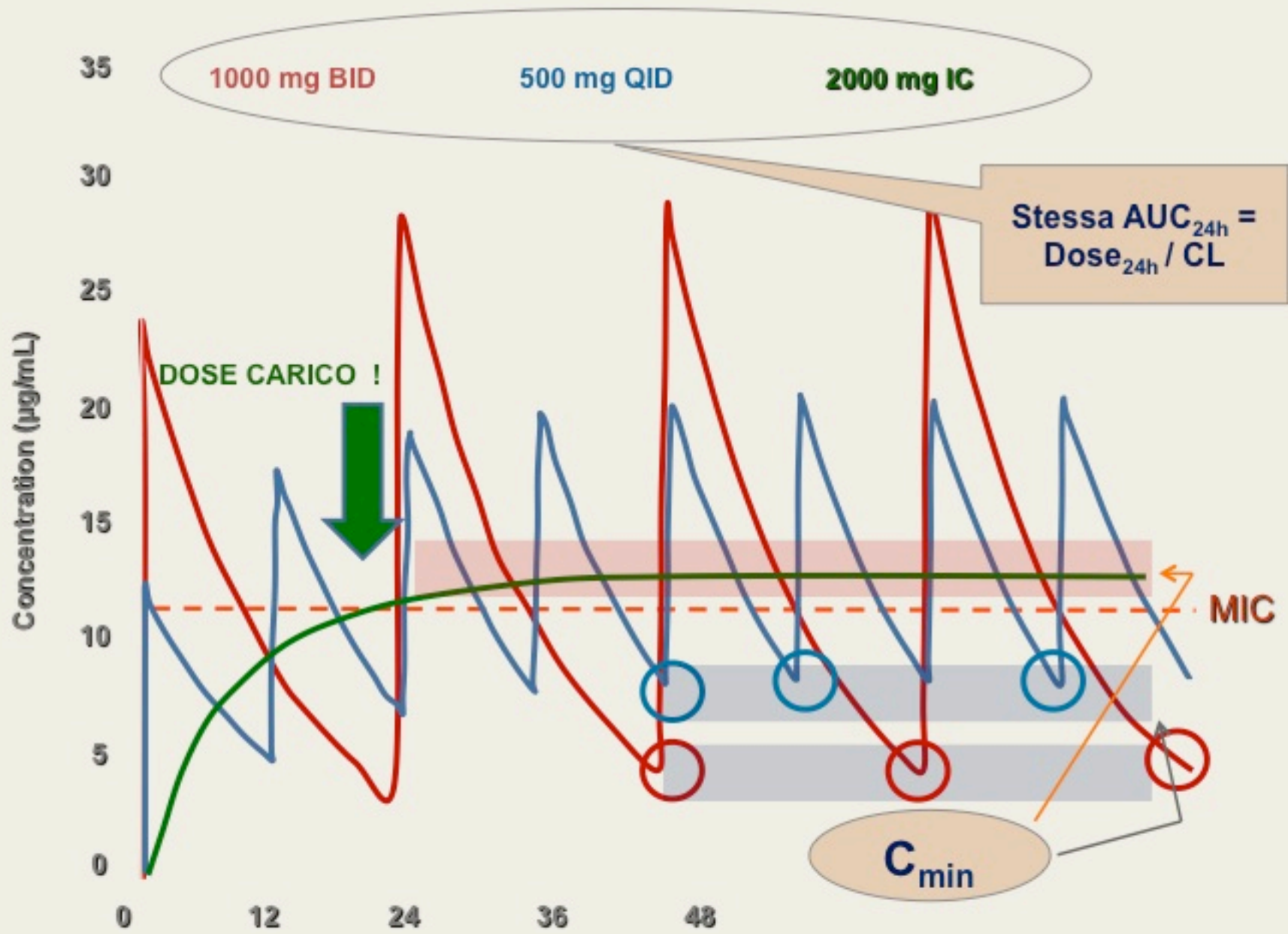


**DOSI REFRATTE , con INFUSIONE  
PROLUNGATA FINO alla  
INFUSIONE CONTINUA**



The **extended infusion** time increases the time for which the antibiotic concentration exceeds the minimum inhibitory concentration ( $t > MIC$ ).

# ANTIBIOTICI TEMPO DIPENDENTI





## MEROPENEM BY CONTINUOUS VERSUS INTERMITTENT INFUSION IN VAP DUE TO GRAM-NEGATIVE BACILLI

<b>CLINICAL CURE RATES OF VAP</b>				
<b>Rate</b>	<b>Continuous Infusion, n (%)</b>	<b>Intermittent Infusion, n (%)</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p Value</b>
All cases	38 (90.47)	28 (59.57)	6.44 (1.97 to 21.05)	<0.001
Microorganism				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (84.61)	6 (40)	8.25 (1.33 to 51.26)	0.02
other	27 (93.10)	22 (68.75)	6.13 (1.21 to 30.98)	0.02
MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )				
0.25–0.49	21 (100)	23 (76.67)	7.09 (0.72 to 56.38)	0.03
$\geq 0.50$	17 (80.95)	5 (29.41)	7.84 (2.26 to 46.09)	0.003

# Infusione Continua

## Stability of time-dependent antibiotics in solution for intravenous infusion

Antibiotic	Time of stability at room temperature (+25°C; hours)	Maximum concentration tested (mg/l)	Solvent
Piperacillin/tazobactam	> 72	128,000	Sterile water for injection
Ceftazidime	24	120,000	Sterile water for injection
<b>Cefepime</b>	<b>13</b>	50,000	Sterile water for injection
<b>Imipenem</b>	<b>3.30</b>	8,000	Sterile water for injection
<b>Meropenem</b>	<b>5.15</b>	64,000	Sterile water for injection
Vancomycin	> 696	NA	Sterile water for injection, Sodium chloride solution (0.9%; pH 5.4), Dextrose solution (5%; pH 4.2)

- Piperacillina/Tazobactam (Tazocin)
- Ceftazidime (Glazidim) Cefepime (Maxipime ,Cepimex)
- **Meropenem** (Merrem) : **problemi di “stabilità “ ...**
- Vancomicina (Vancocin)

# ANTIBIOTICI CONCENTRAZIONE DIPENDENTI

$C_{max}/MIC > 10$

$AUC/MIC > 125$

*Aminoglicosidi , Fluorchinoloni ,  
Daptomicina , Tetraciclina , Tigeciclina*

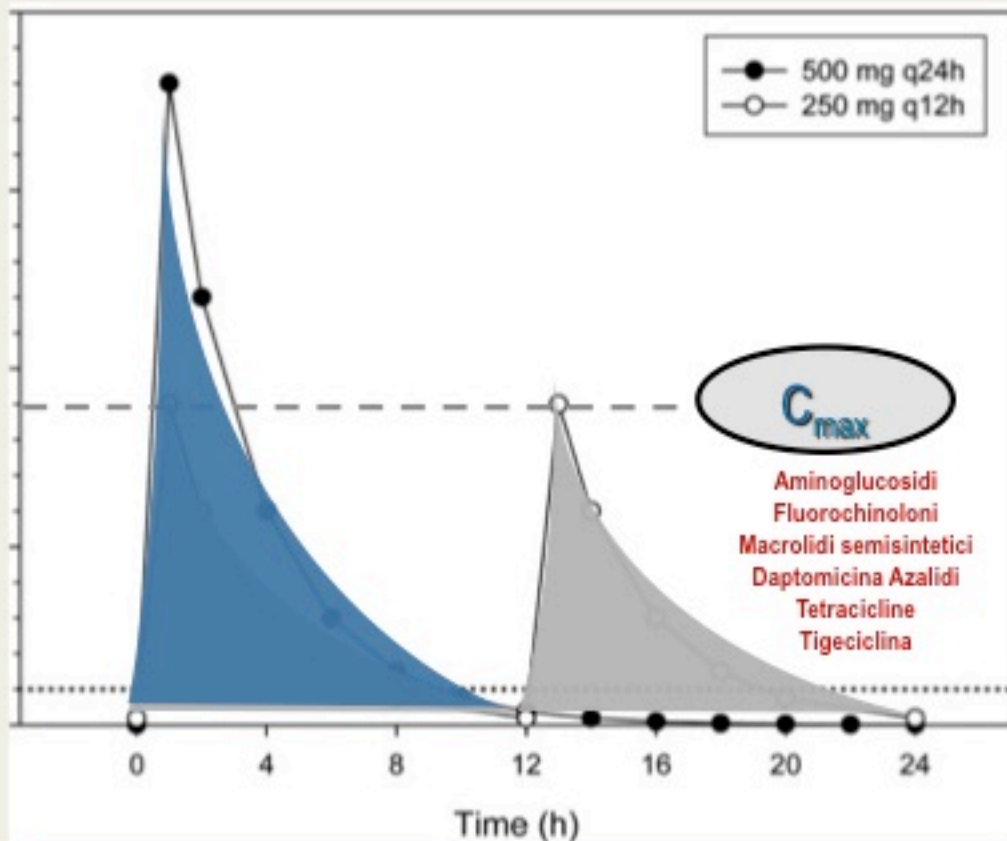


*Unica somministrazione  
giornaliera ( se praticabile)*

*Colimicina (?)*



*Due somministrazioni giornaliere*



**SI DEVE QUINDI EVITARE IL PLURIFRAZIONAMENTO  
DELLE DOSI dei FARMACI  
CONCENTRAZIONE DIPENDENTI**



# Determinanti della Risposta Terapeutica



*Considerare il MICROORGANISMO INTERESSATO*

Scegliere il trattamento sulla scorta della "ecologia" microbica, guidati dalle MIC "attive" per quel batterio e per la Sede infetta

*Considerare l'ANTIBIOTICO PRESCELTO*

Enfatizzare i dati di Farmacocinetica e Farmacodinamica :

- Antibiotici Idrofili e Lipofili
- Tempo o Picco Dipendenti

**Considerare il PAZIENTE che si DEVE TRATTARE**

**Gravita' della Malattia**

**Condizioni Fisiopatologiche**

# Determinanti della Risposta agli Antibiotici

## Nel Paziente Critico

- **Si modificano**
  - il contenuto dei Fluidi Corporei
  - il grado di funzione degli emuntori
- **Ne deriva :**
  - una variazione del Vd
  - una variazione della Cl ( $AUC_{24} / MIC$ )

**che coinvolgono soprattutto la Farmacocinetica degli Ab Idrofili**

- Beta-lattamici ,
- Aminoglicosidi e
- Glicopeptidi

- **AUMENTANDO** il Vd vi sarà una “diluizione” dell’ Ab con la conseguente riduzione delle MIC

- **MODIFICANDOSI** in piu’ o in meno la Cl vi potrà essere la necessita’ di Ridurre o Aumentare le Dosi

**CONDIZIONI  
FISIOPATOLOGICHE**

**VARIAZIONE  
dei FLUIDI EXTRACELLULARI**

**Incremento**

**EDEMI  
VERSAMENTI in CAVITA' SIEROSE  
SOVRACCARICO IDRICO  
IPOALBUMINEMIA**



**Aumenta il Volume di  
Distribuzione dell'Antibiotico**

**SI DEVE AUMENTARE  
la DOSE "CARICO"  
dell'ANTIBIOTICO  
soprattutto di quelli  
Tempo-Dipendenti  
( Beta-Lattamici / Glicopeptidi )**



**Aumenta la CL Renale  
dell'Antibiotico**

**SI DEVE AUMENTARE  
la DOSE di MANTENIMENTO  
degli ANTIBIOTICI  
ELIMINATI dal RENE  
( Antibiotici IDROFILI : Beta-Lattamici  
Glicopeptidi - Aminoglicosidi  
+ Fluorchinoloni )**



**Si Riduce la CL Renale  
dell'Antibiotico**

**SI DEVE RIDURRE  
la DOSE di MANTENIMENTO  
degli ANTIBIOTICI  
ELIMINATI dal RENE  
( Antibiotici IDROFILI : Beta-Lattamici  
Glicopeptidi - Aminoglicosidi  
+ Fluorchinoloni )**



## RIDUZIONE POSOLOGICA nell' INSUFFICIENZA RENALE

### TEMPO DIPENDENTI

*B-Lattamine ,  
Carbapenemi, Glicopeptidi ,  
Oxazolidinoni*

$$C_{min} > MIC$$



ridurre l' entità della dose singola  
mantenendo la stessa frequenza  
delle somministrazioni  
(es. da 2g TID a 1g TID)

### PICCO DIPENDENTI

*Aminoglicosidi , Fluorchinoloni ,  
Daptomicina , Tetraciclina,  
Tigeciclina*

$$C_{max} / MIC; AUC/MIC$$



mantenere l' entità della dose singola  
allungando l' intervallo fra le  
somministrazioni  
(es. da 500 mg BID a 500 mg OD)

## HIGH DOSE LEVOFLOXACIN REGIMEN: RATIONALE FOR APPROPRIATE DOSAGE

- Initial dosing regimen defined accordingly CLCr estimates:

**$CL_{Cr} >100 - 120 \text{ ml/min} \rightarrow 500 \text{ mg q 12h}$**

**$70 - 100 \text{ ml/min} \rightarrow 750 \text{ mg q 24h}$**

**$40 - 70 \text{ ml/min} \rightarrow 500 \text{ mg q 24h}$**

**$20 - 40 \text{ ml/min} \rightarrow 500 \text{ mg q 48h}$**

**$< 20 \text{ ml/min} \rightarrow 250 \text{ mg q 48h}$**

- Tailored exposure by means of TDM ( $C_{min}$  1-3 mg/L;  $C_{max}$  7-9 mg/L)

# APPROPRIATE ANTIBIOTIC THERAPY IN SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK: DOES THE DOSE MATTER ?

Pea F and Viale P, *Crit Care* 2009

RECOMMENDED DOSING REGIMENS OF THE MOST FREQUENTLY USED RENALLY EXCRETED ANTIMICROBIALS ACCORDING TO DIFFERENT VALUES OF RENAL FUNCTION (C-G FORMULA)

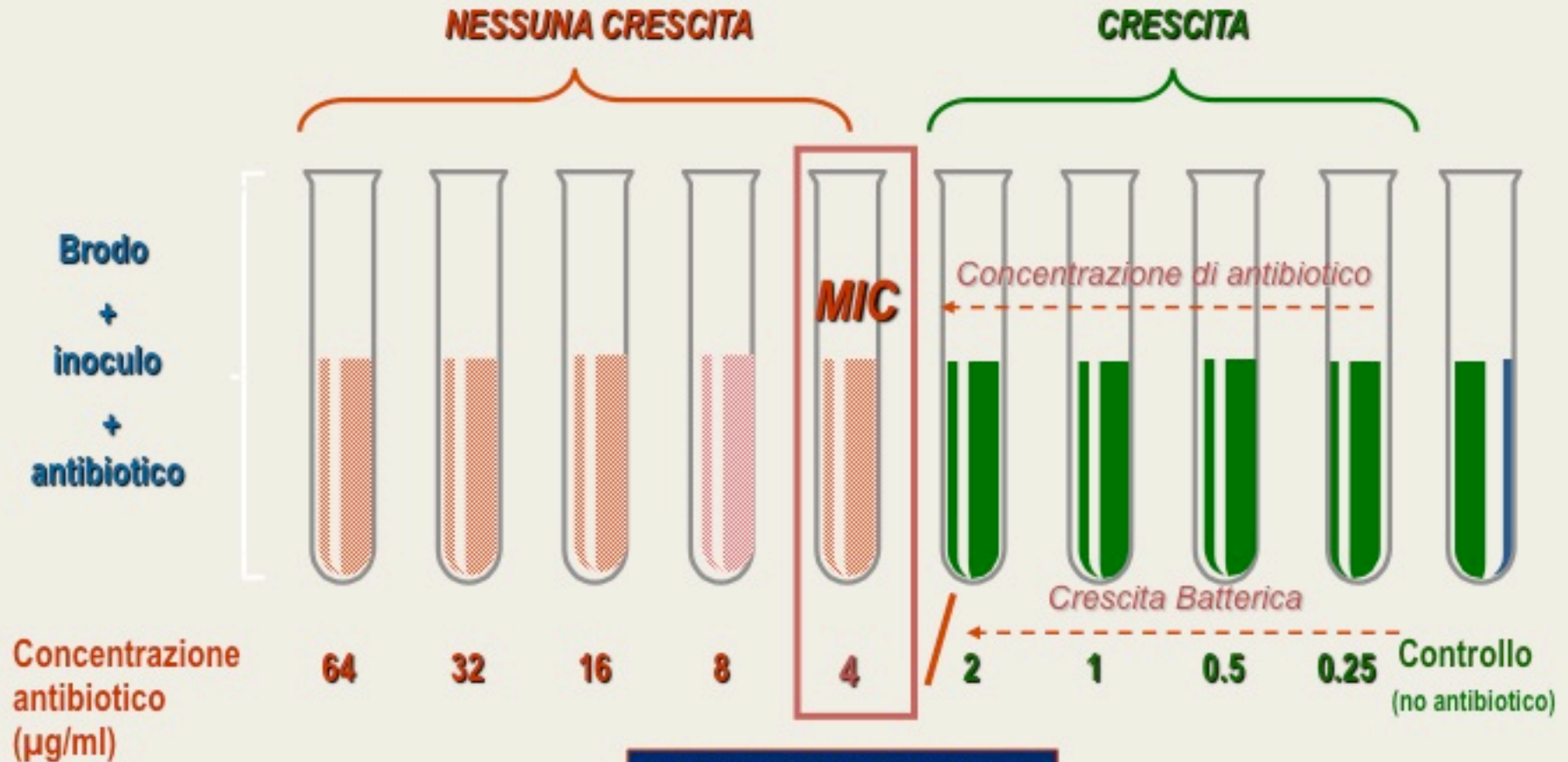
Antibiotic	Renal function			
	Increased <sup>a</sup>	Normal	Moderately impaired	Severely impaired
Piperacillin/tazobactam	16/2 g q24h CI [56,57] or 3.375 q6h EI over 4 hours [51]	4/0.5 g q6h	4/0.5 g q8h	4/0.5 g q12h
Cefotaxime	4 to 6 g q24h CI [14] or 2 g q4-6h	2 g q8h	2 g q8h	1 g q8h
Ceftazidime	4 to 6 g q24h CI [55,70]	2 g q8h	1 g q8-12h	0.5 to 1 g q24h
Cefepime	4 to 6 g q24h CI [71] or 2 g q8h EI over 3 hours [72]	2 g q8h	2 g q12h	1 g q24h
Imipenem	500 mg q4h [46] or 250 mg q3h over 3 hours CI [73]	500 mg q6h	250 mg q6h	250 mg q12h
Meropenem	1 g q6h over 6 hours CI [54]	500 mg q6h	250 mg q6h	250 mg q12h
Ertapenem	ND	1 g q24h	1 g q24h	500 mg q24h
Gentamycin	9 to 10 mg/kg q24h <sup>b</sup> [74]	7 mg/kg q24h <sup>b</sup> [74,75]	7 mg/kg q36-48h <sup>b</sup>	7 mg/kg q48-96h <sup>b</sup>
Tobramycin	9 to 10 mg/kg q24h <sup>b</sup> [74]	7 mg/kg q24h <sup>b</sup> [74,75]	7 mg/kg q36-48h <sup>b</sup>	7 mg/kg q48-96h <sup>b</sup>
Amikacin	20 mg/kg q24h <sup>b</sup> [8,76]	15 mg/kg q24h <sup>b</sup>	15 mg/kg q36-48h <sup>b</sup>	15 mg/kg q48-96h <sup>b</sup>
Ciprofloxacin	600 mg q12h or 400 mg q8h [77-79]	400 mg q12h	400 mg q24h	400 mg q24-48h
Levofloxacin	500 mg q12h [80]	750 mg q24h [37]	500 mg q24h	500 mg q48h
Vancomycin	30 mg/kg q24h C <sup>b</sup> [58,61]	500 mg q6h <sup>b</sup>	500 mg q12h <sup>b</sup>	500 mg q24-72h <sup>b</sup>
Teicoplanin	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 6 mg/kg q12h [81,82] <sup>b</sup>	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 4 to 6 mg/kg q12h [81,83] <sup>b</sup>	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 2 to 4 mg/kg q12h [81,83] <sup>b</sup>	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 2 to 4 mg/kg q24h [81,83] <sup>b</sup>
Daptomycin	ND	6 mg/kg q24h	6 mg/kg q24h	6 mg/kg q48h



# MIC

*e' la concentrazione minima di un antibiotico che  
aggiunto ad una coltura è in grado  
di inibire la moltiplicazione batterica  
(espressa in microgrammi / ml )*

# MIC



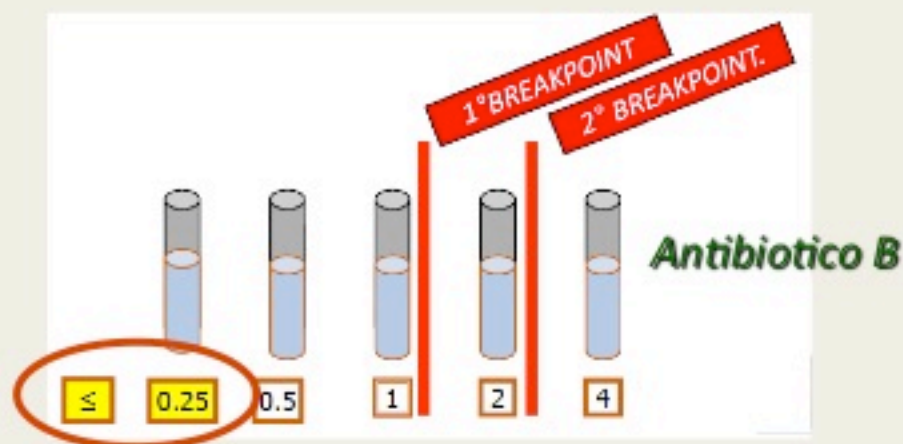
*e' la concentrazione minima di un antibiotico che, aggiunto ad una coltura, è in grado di inibire la moltiplicazione batterica (espressa in microgrammi / ml)*

# MIC e Breakpoint

Le MIC precedute dal segno  $\leq$  indicano che la crescita del microorganismo è stata inibita dalla più bassa [ ] dell'antibiotico testata e sono espressione di pari sensibilità *indipendentemente dall'entità del valore numerico...*



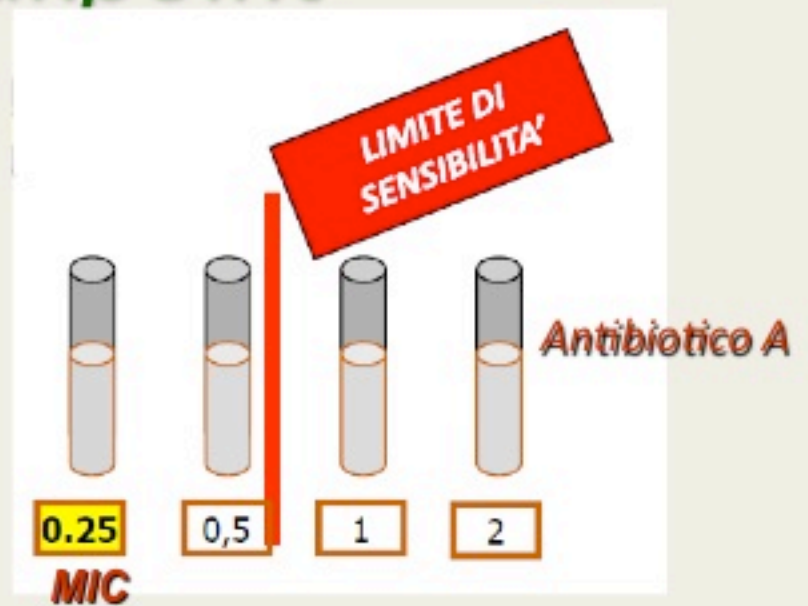
HA la MEDESIMA EFFICACIA dell'





# MIC e Breakpoint

Quando le MIC non sono precedute dal segno  $\leq$ , ma da un valore numerico, il messaggio che ne deve derivare è che la crescita del microorganismo è stata inibita più efficacemente dall'antibiotico che ha la più bassa concentrazione testata, antibiotico che deve quindi considerarsi più sensibile degli altri... sempre che la MIC sia  $<$  al limite di sensibilità per quel microorganismo !



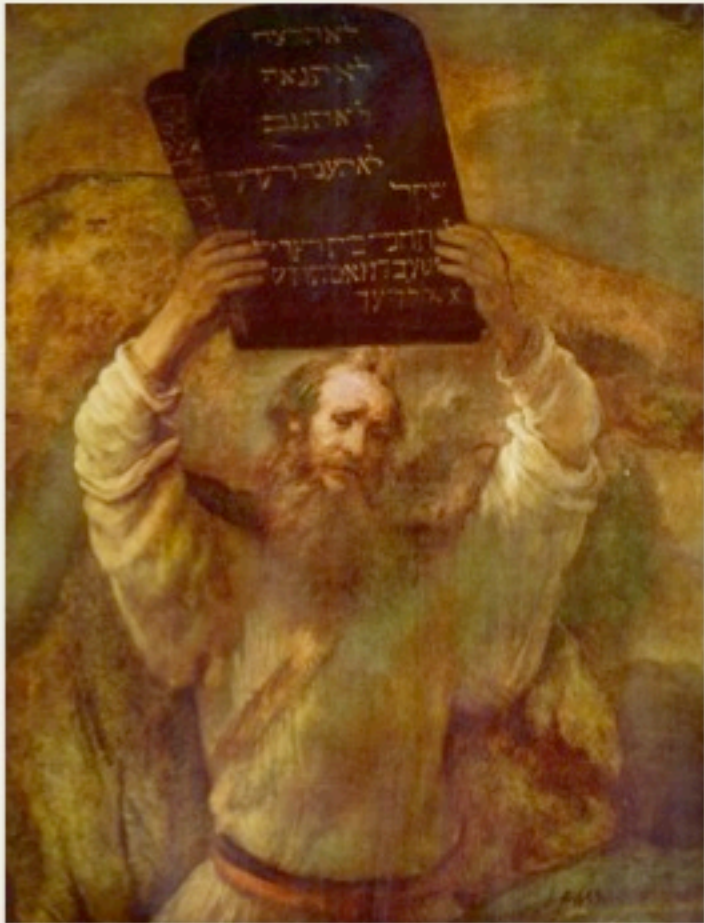
E' EFFICACE IN MISURA MAGGIORE dell'



# SINOSI

## *Considerare*

- SITO dell' INFEZIONE
- DIFFUSIBILITA' dell' Antibiotico
- ADEGUATEZZA
  - ECOLOGIA MICROBICA
  - POSOLOGICA
- MIC in relazione al Sito di Infezione
- CARATTERISTICHE PK/PD dell' Antibiotico
- CARATTERISTICHE del Paziente
- COSTO dell' Antibiotico



“ Mosè  
con le tavole della Legge ”

Rembrandt  
(1659)

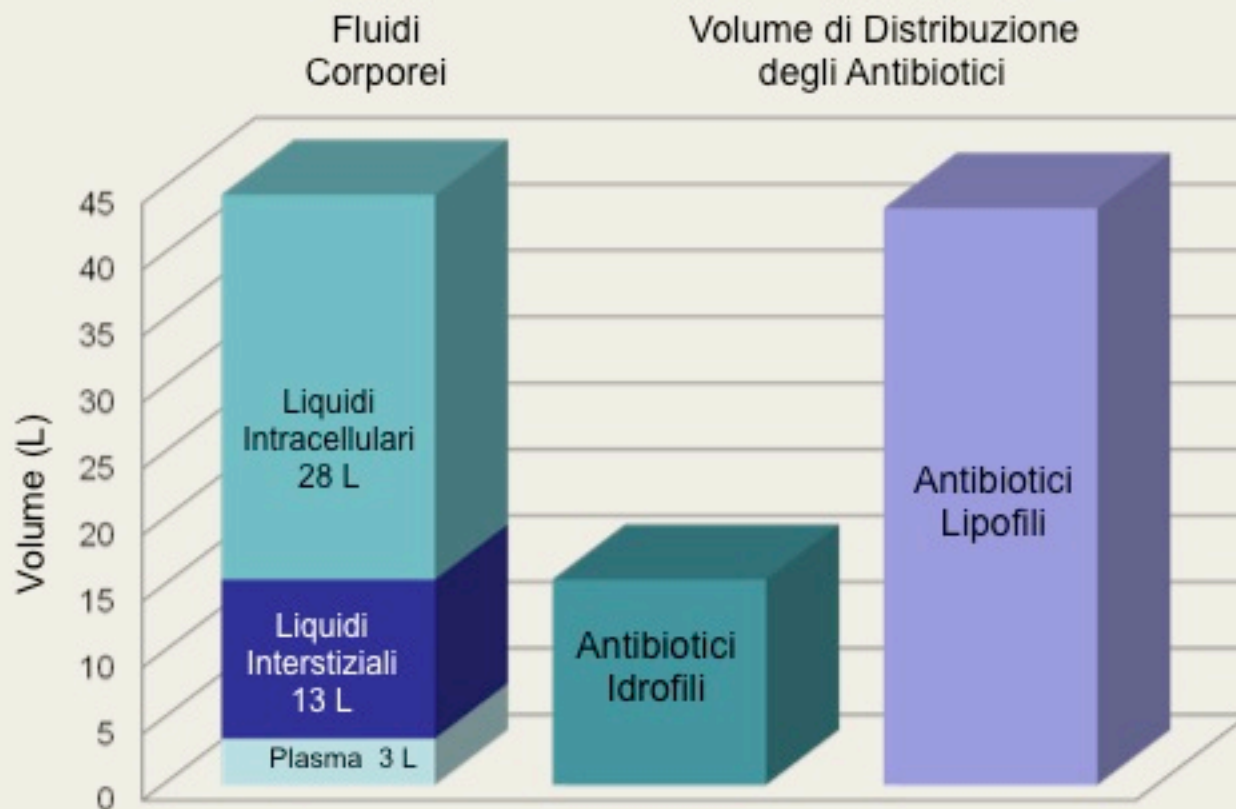


“ Grandi  
Consigliere Onorario FADOI E.R. ”

Foto vignati  
(2009)



# Farmacocinetica : *il Volume di Distribuzione*



# Adeguatezza Posologica (specie per $T > MIC$ )

Penicilline  
Cefalosporine  
Monobattami  
Oxazolidoni

Carbapenemi  
Glicopeptidi  
Macrolidi naturali

Antibiotici  
TEMPO  
DIPENDENTI

Aminoglicosidi  
Fluorochinoloni  
Macrolidi semisintetici  
Daptomicina  
Azalidi Tetracicline  
Glicilciclina (Tigeciclina)

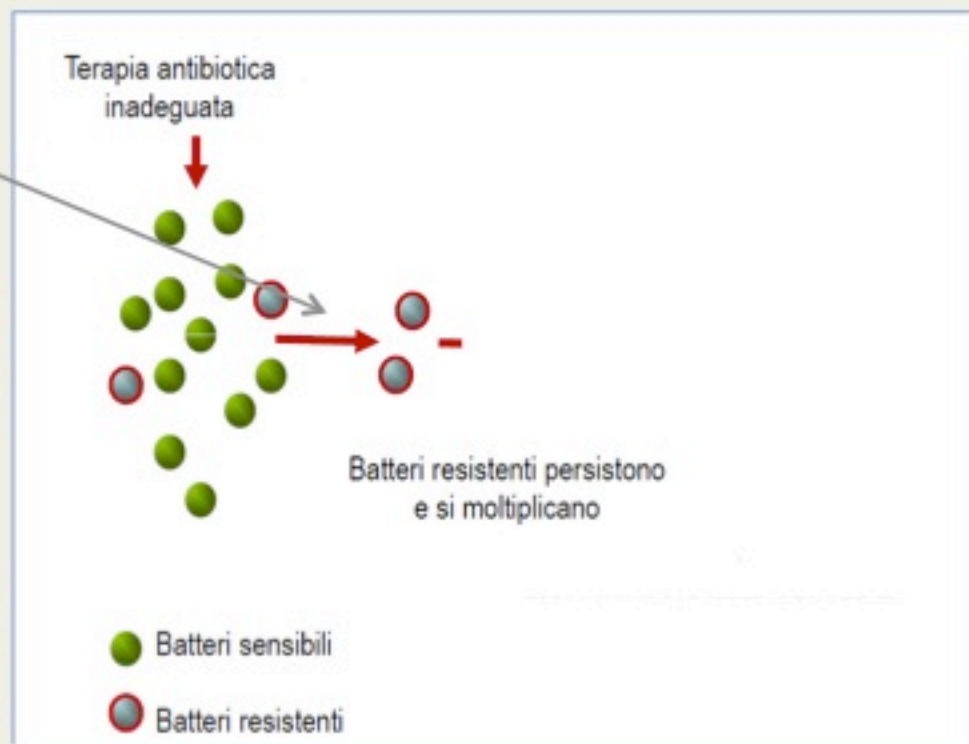
Antibiotici  
CONCENTRAZIONE  
("PICCO")  
DIPENDENTI



**Stasi  
Batterica**

**Massimo  
Effetto Battericida**

**Prevenzioni  
delle Mutazioni**

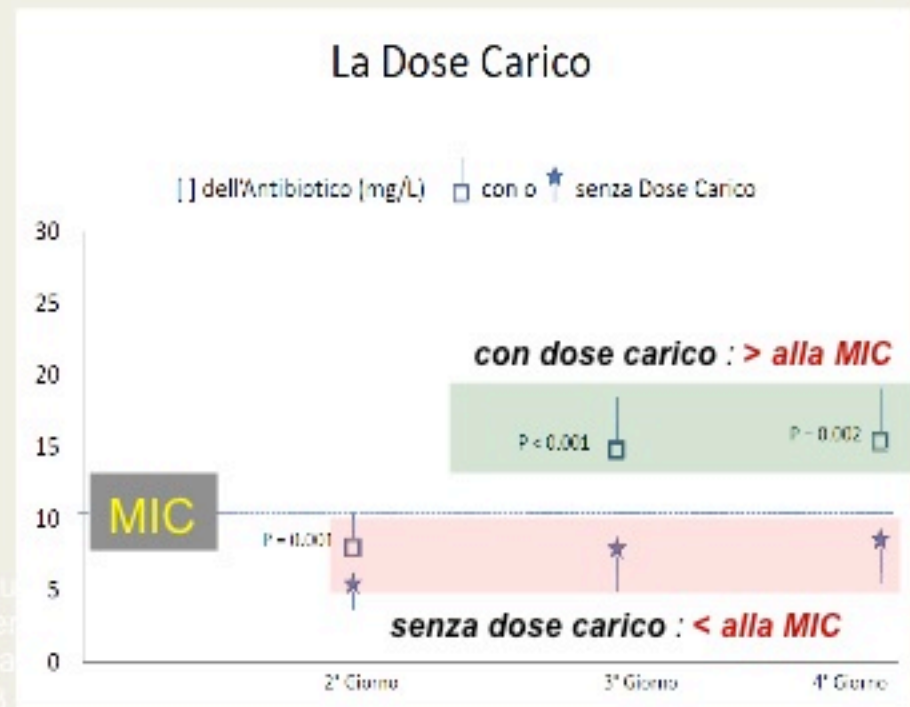


# Farmacocinetica : Modalità ' di Somministrazione

## LOADING DOSE (LD)

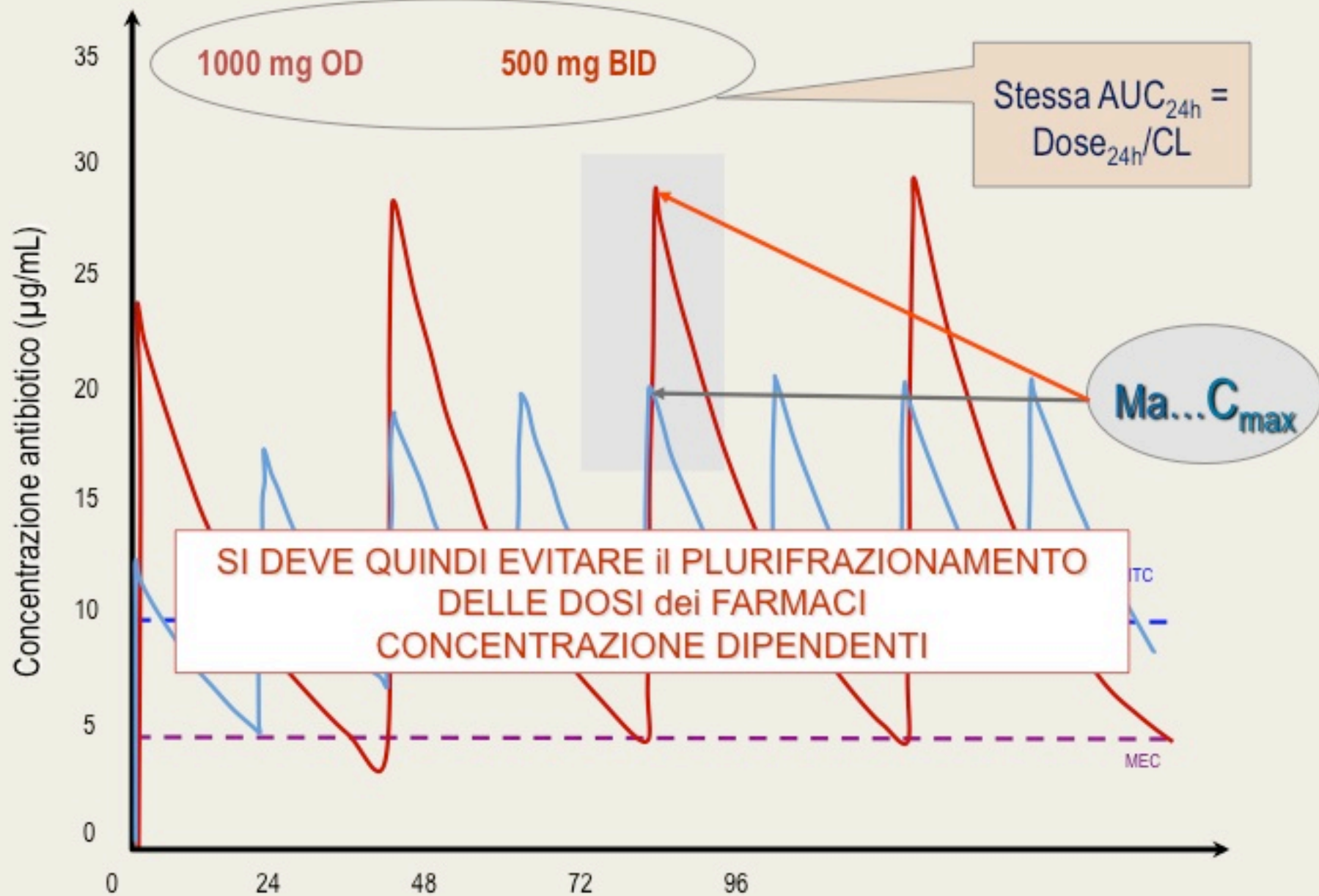
La LD è una dose di maggiore entità rispetto a quella che viene solitamente utilizzata nel mantenimento. Serve a *riempire rapidamente il Vd* per raggiungere precocemente le [ ] terapeuticamente efficaci del farmaco. *Deve essere somministrata a TUTTI, indipendentemente dalla F.R., ma in base al peso del soggetto*. E' fondamentale prevederla non solo per gli Antibiotici a lunga emivita, ma per tutti gli Antibiotici Tempo-Dipendenti e per quelli Idrofili come le Beta Lattamine e i Glicopeptidi (> VD)

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



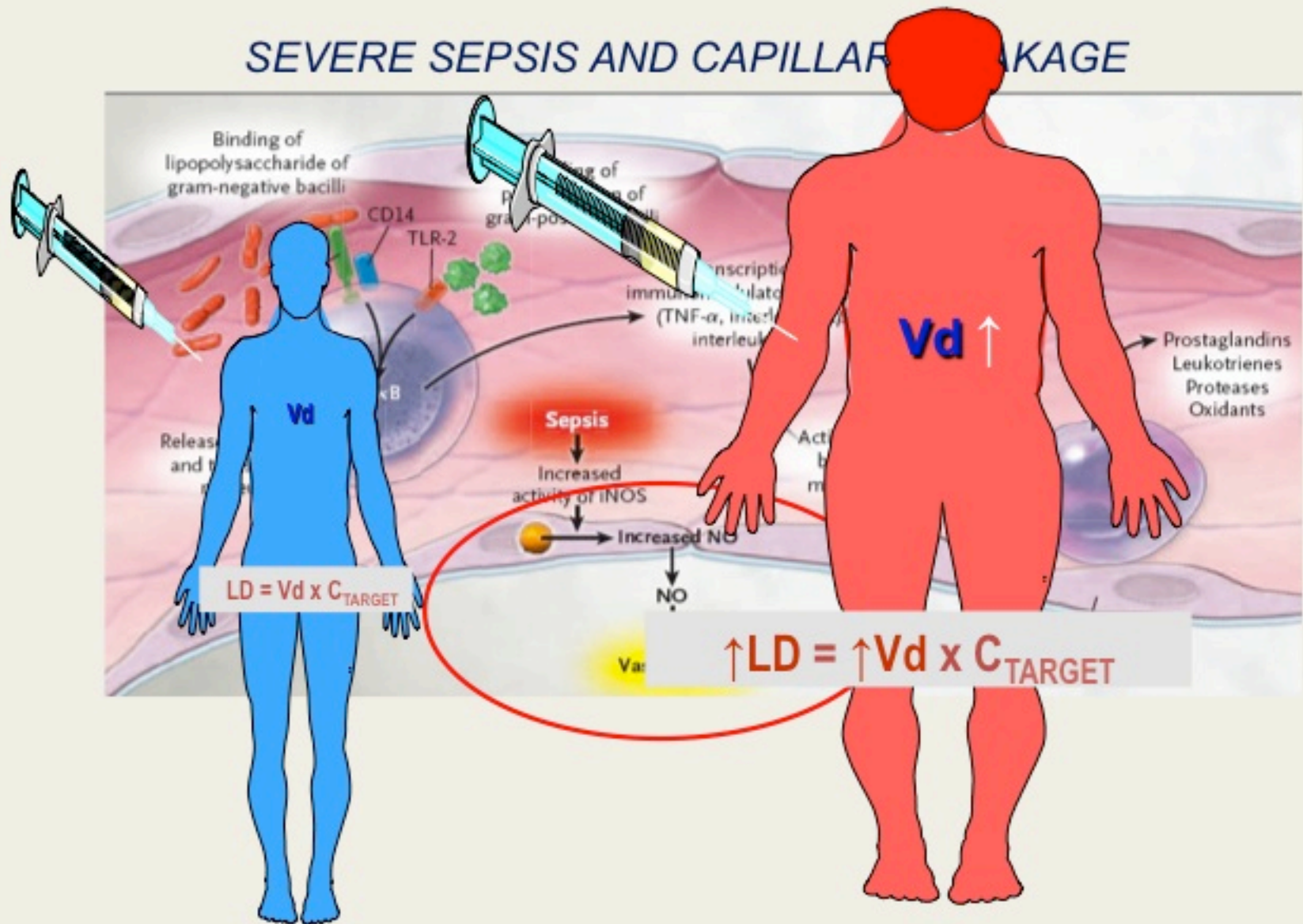


# ANTIBIOTICI CONCENTRAZIONE DIPENDENTI



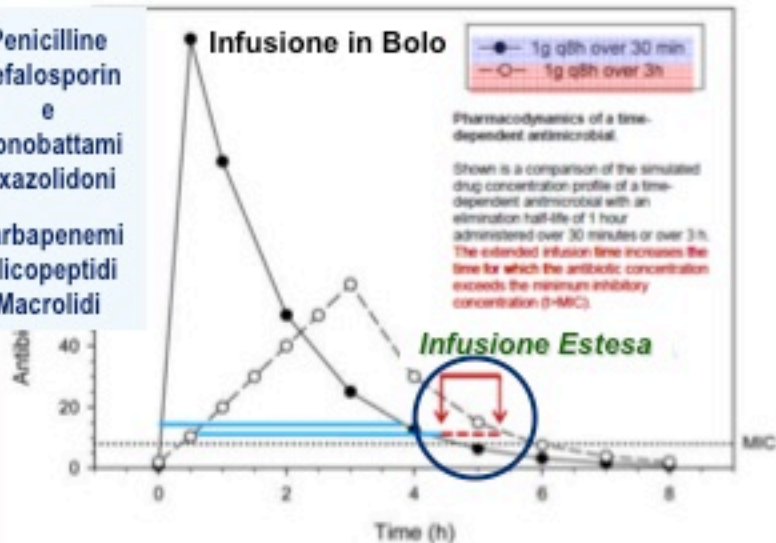
# SEVERE SEPSIS and LOADING DOSE (LD)

## SEVERE SEPSIS AND CAPILLARY LEAKAGE



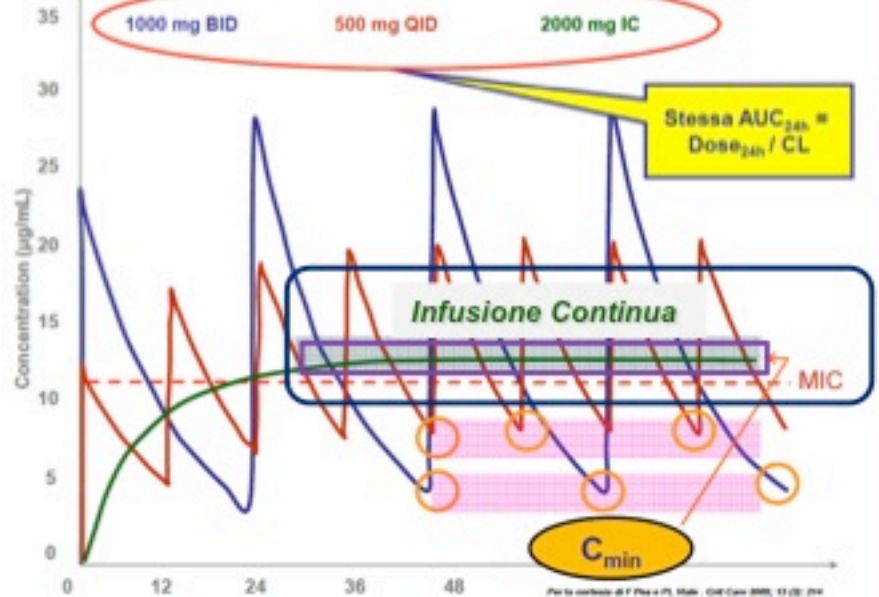
## ANTIBIOTICI TEMPO DIPENDENTI

Penicilline  
Cefalosporin  
e  
Monobattami  
Oxazolidoni  
Carbapenemi  
Glicopeptidi  
Macrolidi

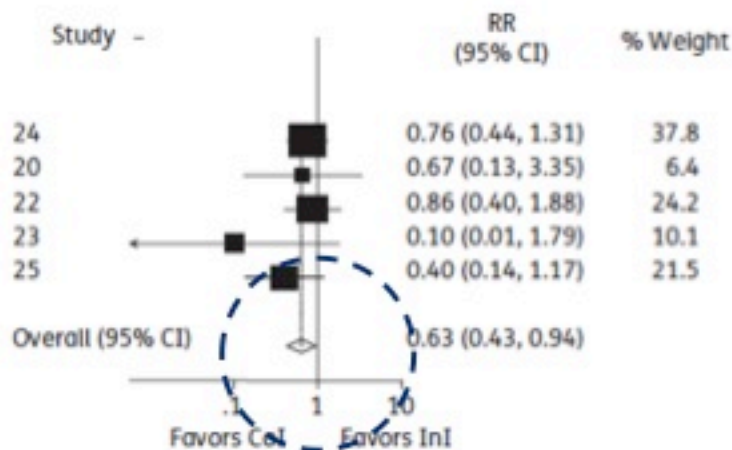


Per la cortesia di F Pea e PL Viale. Crit Care 2009; 13 (3): 214

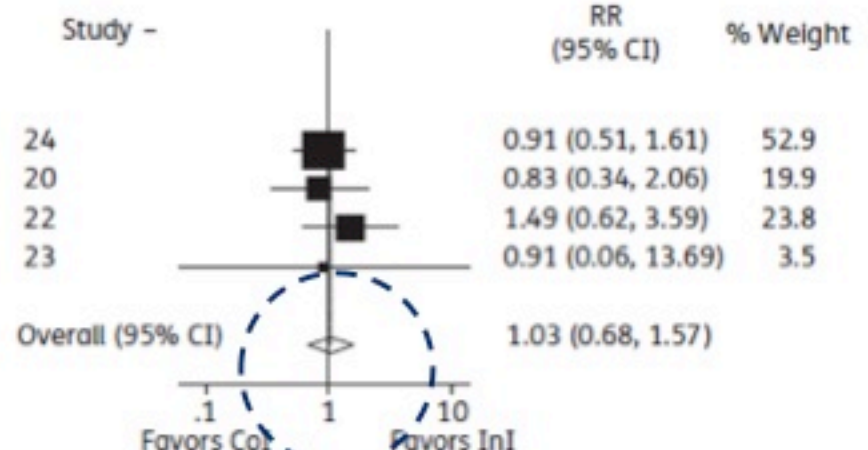
## ANTIBIOTICI TEMPO DIPENDENTI



## Vancomycin : nephrotoxicity rates

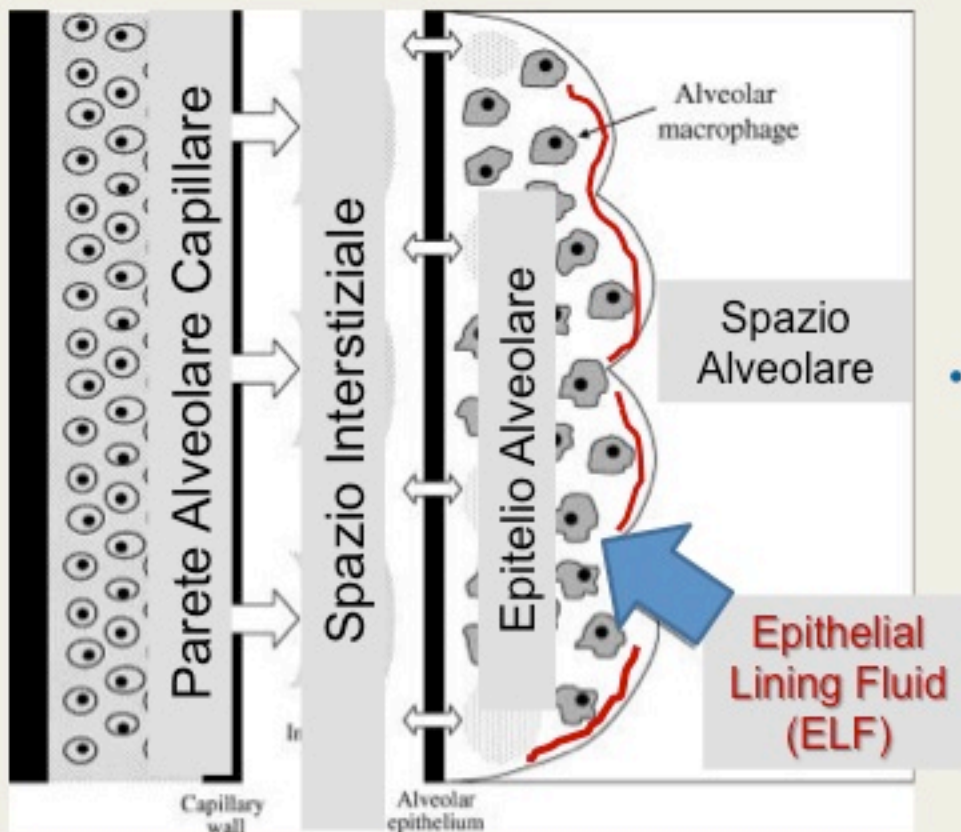


## Vancomycin : mortality rates





# Interpretation of Antibiotic Concentration Ratios Measured in Epithelial Lining Fluid



- For pulmonary infections, concentrations of antibiotics in epithelial lining fluid (ELF) for extracellular pathogens and in alveolar macrophage (AM) cells for intracellular pathogens are thought to reflect antibiotic activity in pneumonia.

- **Gli antibiotici le cui concentrazioni sono alte nei siti extravascolari, come i macrolidi e i fluorochinoloni, sono teoricamente preferibili per il trattamento di infezioni polmonari rispetto ad antibiotici come i betalattamici e gli aminoglicosidi che non hanno queste caratteristiche.** Tuttavia gli studi e la pratica non mostrano differenze nel risultato clinico o anche la risposta batteriologica.

Per raggiungere l' ELF gli A. devono diffondere attraverso la parete alveolare capillare, il fluido dello Spazio Interstiziale e le Cellule dell' Epitelio Alveolare

## Profilassi Antibiotica in Chirurgia : **TIMING CORRETTO**

