



La Farmacologia Clinica per ottimizzare la terapia antibiotica

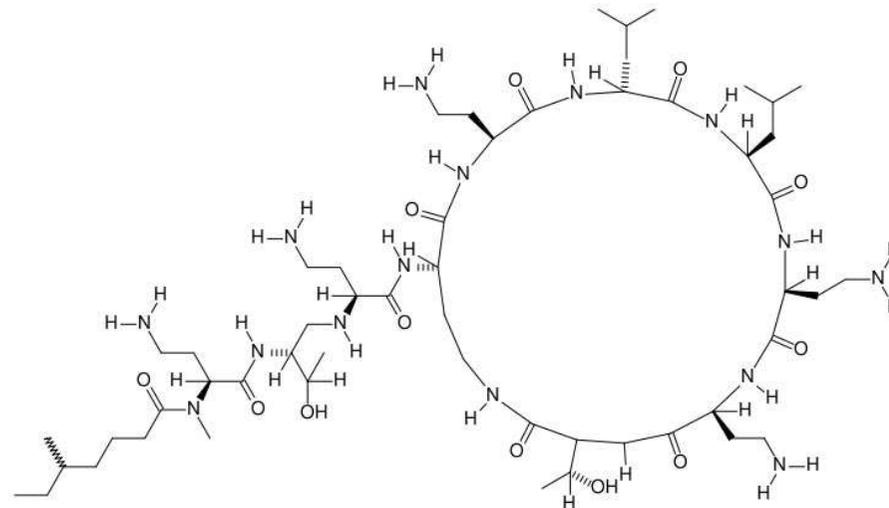
Ferrara 20 giugno 2013

Polimixine
Polimixina E (Colistina)

Lipopeptidi
Daptomicina

Oxazolidinoni
Linezolid

Colistina



Le polimixine interagiscono fortemente con i fosfolipidi di membrana, l'attività antibatterica della Colistina consiste nello spiazzamento di calcio e magnesio che stabilizzano il lipopolisaccaride anionico (LPS) favorendo la perdita di contenuti cellulari dei batteri gram negativi, con conseguente morte. La Colistina ha inoltre un'attività anti-endotossinica in quanto neutralizza la parte A del LPS dei batteri gram negativi

Spettro d'azione: batteri Gram-negativi altamente resistenti (*Acinetobacter species*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella species*)

Colistina PK/PD

Non assorbita dal tratto gastrointestinale

Colistina metasulfonato sodico (CMS) pro-farmaco convertito rapidamente in vari composti (colistina)

CMS volume di distribuzione ~ 14L. Colistina ~ 2.4L (Vd extracellulare)

CMS scarsa distribuzione nel parenchima polmone, cavità pleurica, pericardio e liquido cefalorachidiano (15% - 25%).

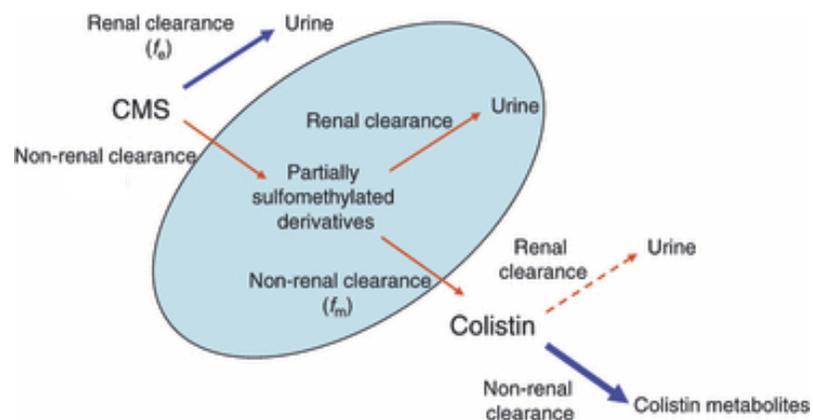
CMS T/2: 2-3 ore (normale funzione renale, 2-3 gg. grave insufficienza renale)

Colistina (base): oltre 4 ore

CMS escreta via renale (immodificata). No escrezione biliare (uomo)

La funzione renale è un importante determinante per la dose di mantenimento della CMS.

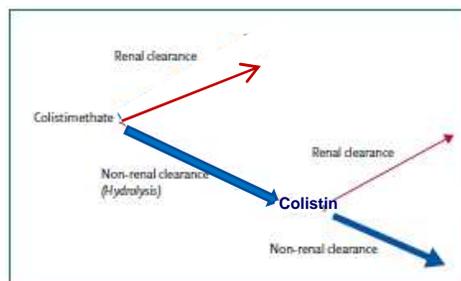
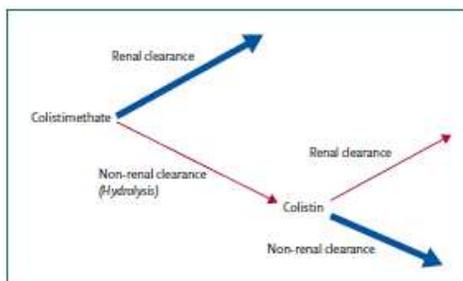
Colistina ha una eliminazione extrarenale (??), la sua clearance renale è circa 1,9 ml/min quindi in gran parte riassorbita.



CMS: f_e quota escreta con le urine, f_m quota per colistina

Modificata da Couet W et al., 2011

Insufficienza renale l'eliminazione della CMS è ridotta, una frazione maggiore di CMS somministrata viene convertita in colistina → aumento della sua emivita.



Jian Li et. Al., Lancet Infect Dis 2006

I regimi di dosaggio di CMS sono importanti in pazienti critici

Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 1, 2008

Colistin Serum Concentrations After Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Serious Multidrug-Resistant, Gram-Negative Bacilli Infections: A Prospective, Open-Label, Uncontrolled Study

Nikolaos Markou, MD¹; Sophia L. Markantonis, PhD²; Efthimios Dimitrakis, MSc²; Dimitris Panidis, PhD²; Eleni Boutzouka, MD³; Stylianos Karatzas, MD³; Petros Rafailidis, MD¹; Haralampos Apostolakos, MD¹; and George Baltopoulos, MD³

¹Intensive Care Unit B, KAT Hospital, Athens, Greece; ²Athens University, Faculty of Pharmacy, Laboratory of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Athens, Greece; and ³Athens University School of Nursing Intensive Care Unit, KAT Hospital, Athens, Greece

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2009, p. 3430–3436
0066-4804/09/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.01361-08
Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 53, No. 8

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹

¹4th Department of Internal Medicine¹ and ²2nd Department of Critical Care Medicine,⁴ Medical School, Athens University, Athens, Greece, and Department of Medical Sciences² and Department of Pharmaceutical Biosciences,³ Uppsala University, Uppsala, Sweden

Received 10 October 2008/Returned for modification 8 January 2009/Accepted 4 May 2009

Primi importanti dati sulla PK di CMS e colistina in pazienti critici.. ma basso numero di pazienti (14 e 18) e tutti con una clearance della creatinina superiore a 40 ml/min.

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 2011, p. 3284–3294
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01733-10
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 7

Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients[∇]

S. M. Garonzik,^{1†} J. Li,^{2†} V. Thamlikitkul,³ D. L. Paterson,⁴ S. Shoham,⁵ J. Jacob,² F. P. Silveira,^{6‡} A. Forrest,^{1‡} and R. L. Nation^{2*‡}

¹School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University at Buffalo, SUNY, Buffalo, New York¹; ²Facility for Anti-Infective Drug Development and Innovation, Drug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Melbourne, Australia²; ³Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand³; ⁴The University of Queensland Center for Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia⁴; ⁵Washington Hospital Center, MedStar Clinical Research Center, Washington, DC⁵; and ⁶Infectious Diseases, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania⁶

Received 13 December 2010/Returned for modification 13 March 2011/Accepted 28 April 2011

105 pazienti di cui 69 con clearance di creatinina inferiore a 40 ml/min.
La CrCl importante fattore PK per i regimi di dosaggio di CMS
target di concentrazione plasmatica di colistina



Il raggiungimento delle concentrazioni colistina steady-state è significativamente ritardato

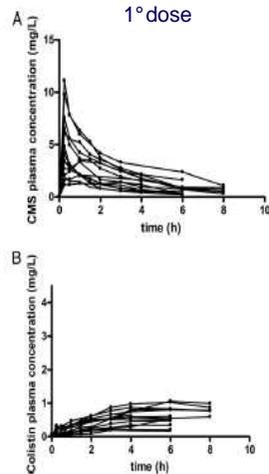


FIG. 1. Observed individual concentrations of CMS (A) and colistin (B) in plasma after the administration of the first dose of CMS. Data for patients 14, 15, 17, and 18 (Table 1) were not available after the first dose.

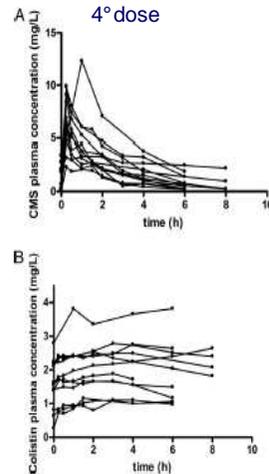


FIG. 2. Observed individual concentrations of CMS (A) and colistin (B) in plasma after the administration of the fourth dose of CMS. Data for patients 4, 14, 15, 16, 17, and 18 (Table 1) were not available after the fourth dose.

Il ritardo tra l'inizio della terapia con CMS ed il raggiungimento dello steady-state è importante non solo per il ritardo dell'appropriata attività antibatterica con aumento del rischio di morte, ma per il possibile aumento di una sottopopolazione di batteri colistino-resistenti.



Dose di carico di CMS
elevata esposizione di colistina nelle prime 12 ore, effetto killing (Bulitta et al. 2010)

Cmax 2.3 mg/l allo steady state in ~ 7 ore dopo l'inizio della perfusione

D. Plachouras, 2009

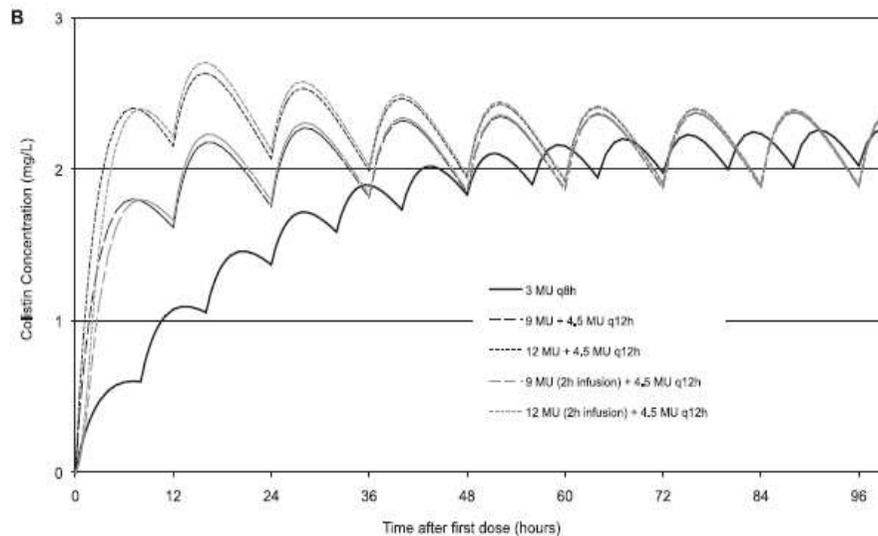


FIG. 4. Model-predicted CMS (A) and colistin (B) concentrations in a typical patient following the use of the current dosing regimen (3 MU as a 15-min infusion of CMS every 8 h [q8h]) and alternative dosing regimens with loading doses of 9 or 12 MU CMS as infusions of 15 min or 2 h and a maintenance dose of 4.5 MU CMS every 12 h (q12h).

EUCAST, susceptibility for P. aeruginosa and A. baumannii MIC of 2 mg/liter.

Il raggiungimento della giusta dose e la tossicità renale...

MAJOR ARTICLE *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(12):1720–6

High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study

Lidia Dalino,¹ Filomena Puntillo,¹ Adriana Mosca,² Rosa Monno,² Maria Luigia Spada,¹ Sara Coppolecchia,¹ Giuseppe Mingliotta,² Francesco Bruno,¹ and Nicola Brienza¹

¹Anesthesia and Intensive Care Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation; and ²Microbiology Section, Department of Interdisciplinary Medicine, University of Bari, Italy

25 pazienti affetti da infezione da Gram-negativi sensibili solo a colistina trattati con:

- CMS dose carico 9 MU, seguita da dose di mantenimento 4.5 MU ogni 12 ore
- Clearance creatinina <50 mL/min, dose carico 9 MU, seguita da dose di mantenimento 4.5 MU ogni 24 ore
- Clearance creatinina <20 mL/min, dose carico 9 MU, seguita da dose di mantenimento 4.5 MU ogni 48 ore

L'aggiustamento della dose in base alla funzione renale prolungando l'intervallo invece della riduzione della singola dose può contribuire a ridurre la tossicità renale (colistina - concentrazione dipendente)

Curr Opin Infect Dis. 2009 December ; 22(6): 535–543. doi:10.1097/QCO.0b013e328332e672.

Colistin in the 21st Century

Roger L Nation* and Jian Li

Facility for Anti-infective Drug Development and Innovation, Drug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Melbourne, Australia

- danno renale relativamente lieve e spesso reversibile dopo circa un mese dalla sospensione della terapia (*Walter Reed Army Medical Center*)
- nefrotossicità di CMS/colistina è paragonabile a quella degli aminoglicosidi (studi in pazienti con fibrosi cistica).
- rischio/beneficio in pazienti con infezioni pericolose per la vita.

Colistin: new lessons on an old antibiotic

Tossicità

D. Yahav^{1,2}, L. Farbman^{1,2}, L. Leibovici^{1,2} and M. Paul^{2,3}

1) Internal Medicine E, Rabin Medical Centre, Beilinson Hospital, Petah Tikva, 2) Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv and

3) Unit of Infectious Diseases, Rabin Medical Centre, Beilinson Hospital, Petah Tikva, Israel

Clin Microbiol Infect 2012; 18: 18–29

Nefrotossicità meno frequente rispetto al passato...

- Minori impurità nel composto chimico colistina metasulfonato sodico
- Attento monitoraggio e quando possibile non somministrazione di altri composti nefrotossici
- Studi recenti equiparano la nefrotossicità da colistina a quella di aminoglicosidi..

Neurotossicità meno frequente rispetto alla nefrotossicità

- Più comuni le parestesie 27% casi via e.v.
- Gli effetti di solito modesti scompaiono dopo sospensione della terapia

Apnea e insufficienza respiratoria

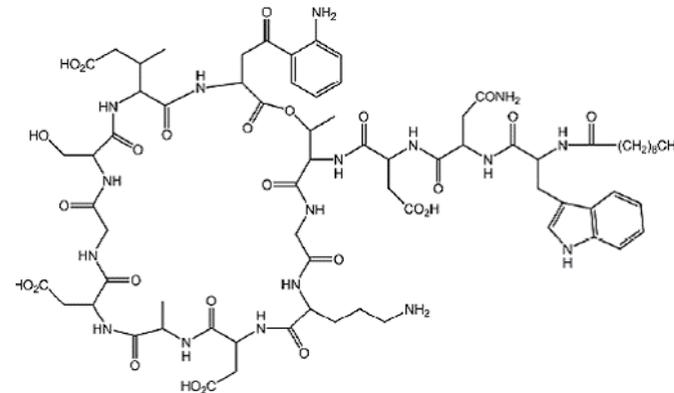
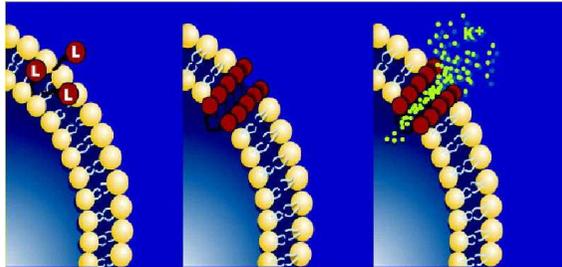
- Temute complicazioni del blocco neuromuscolare... rare
- Un caso riportato recentemente per somministrazione di colistimetato sodico sia e.v. che per via inalatoria. *Wahby K, et al., 2010*

Polimixine
Polimixina E (Colistina)

Lipopeptidi
Daptomicina

Oxazolidinoni
Linezolid

Daptomicina



La DAPTOMICINA è un lipopeptide ciclico naturale costituito da un core idrofilo e da una coda lipofila che agisce a livello della membrana citoplasmatica, in presenza di ioni Ca^+ inducendo un efflusso di potassio inserendo la coda lipofila nella membrana cellulare > depolarizzazione e morte cellulare.

Attiva sui batteri Gram-positivi : *staphylococci* (MSSA, MRSA, hVISA, VISA, VRSA), *enterococci* (compreso VRE), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis*, and *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium jeikeium*

Daptomicina PK/PD

Disponibile solo e.v.

Cinetica lineare ev per dosi da 4 a 12mg/Kg al dì

Elevato legame alle proteine plasmatiche

Basso volume di distribuzione 0,1L/Kg spazio extracellulare

Emivita ~ 8 ore

Non metabolizzata a livello epatico, non induce nè inibisce cit 450

Eliminata urine (78% immodificata), feci (6%)

Rimossa con emodialisi o dialisi peritoneale

Micromedex® 2.0

Potente effetto battericida in vitro inclusi batteri produttori di biofilm.

Alle dosi usate in terapia promuove una considerevole inibizione della sintesi della matrice polisaccaridica ed anche la distruzione sia delle forme iniziali che mature prodotte da diversi ceppi di Stafilococco *S. Roveta et al., 2008*

“*Daptomycin use in osteomyelitis*” attività antibatterica nelle infezioni da biofilm (++) con gentamicina)
Seaton et al. 2013

Rapida attività battericida concentrazione-dipendente *in vitro* ed importante effetto post-antibiotico verso *S. aureus*. Mantiene la sua attività anche nei **batteri allo stato stazionario di crescita** (differenza con le betalattamine)

B. White and R. A. Seaton 2011

Il raggiungimento della giusta dose in volontari sani

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Oct. 2006, p. 3245–3249
0066-4804/06/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.00247-06
Copyright © 2006, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 50, No. 10

Pharmacokinetics and Tolerability of Daptomycin at Doses up to 12 Milligrams per Kilogram of Body Weight Once Daily in Healthy Volunteers

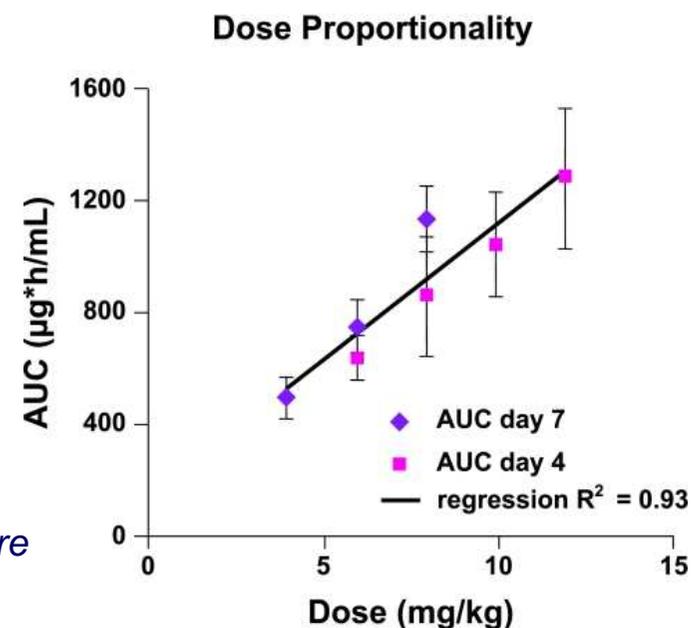
Mark Benvenuto,* David P. Benziger, Sara Yankelev, and Gloria Vigliani

Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts

Received 27 February 2006/Returned for modification 7 April 2006/Accepted 17 July 2006

- Dosi multiple > 8mg/kg/monodose/die- *farmacocinetica lineare*
- Ben tollerata fino a 12 mg/kg/monodose/die per 14 gg.

Dosi di daptomicina sopra i 6 mg/kg monodose /die necessitano di ulteriori studi per valutare l'efficacia e sicurezza **in infezioni gravi difficili da trattare...**



Il raggiungimento della giusta dosein pazienti con infezione severa

Infection and Drug Resistance

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

Complicated skin and soft tissue infections: literature review of evidence for and experience with daptomycin

Beth White
R Andrew Seaton

Brownlee Center, Gartnavel General Hospital, Glasgow, Scotland

This article was published in the following Dove Press journal:
Infection and Drug Resistance
23 May 2011
[Number of times this article has been viewed](#)

REVIEW

Table 6 Patients with SSTI in whom initial daptomycin dose should be ≥ 6 mg/kg

Associated sepsis syndrome
Otherwise suspected or confirmed bacteremia or endocarditis
Diabetic foot infection/infected ulcer
Suspected underlying osteomyelitis or septic arthritis
Intravenous drug user
Burns injury^a
Glycopeptide intermediate-resistant MRSA
Consider when creatinine clearance < 30 mL/minute^b

Note: ^aConsider doses of 10–12 mg/kg; ^bDosing interval should be increased to 48 hourly.

Abbreviation: MRSA, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*.

Lai et al. *BMC Infectious Diseases* 2013, **13**:66
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/66>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Safety and efficacy of high-dose daptomycin as salvage therapy for severe gram-positive bacterial sepsis in hospitalized adult patients

Chung-Chih Lai¹, Wang-Huei Sheng^{2,4*}, Jann-Tay Wang², Aristine Cheng³, Yu-Chung Chuang², Yee-Chun Chen² and Shan-Chwen Chang²

Terapia di salvataggio con dosi > 6 mg/Kg/die e > 8 mg/kg/die efficace e ben tollerata nei pazienti in Taiwan

Per pazienti con clearance creatinina < 30 mL/min ogni 48 ore.

Il raggiungimento della giusta dose... gli eventi avversi... il monitoraggio...

J Infect Chemother
DOI 10.1007/s10156-013-0559-z

ORIGINAL ARTICLE

Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary?

Marco Falcone · Alessandro Russo · Maria Iris Cassetta · Angela Lappa · Luigi Tritapepe · Gabriella d'Ettorre · Stefania Fallani · Andrea Novelli · Mario Venditti

Received: 11 October 2012 / Accepted: 10 January 2013

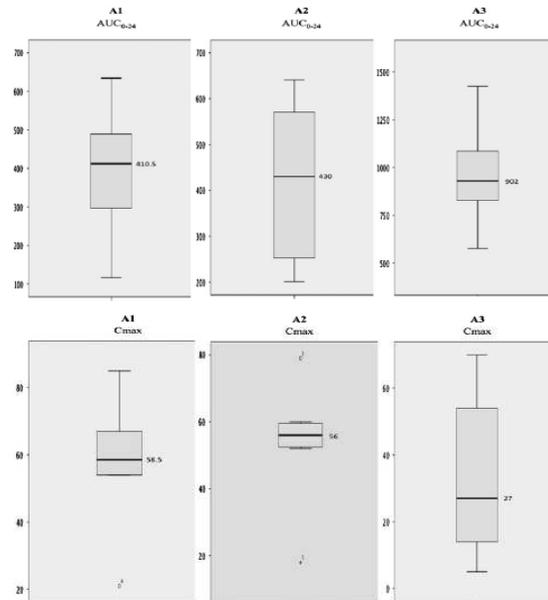


Fig. 1 Distribution around median values of maximum concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC_{0-24}) in the subgroups of patients receiving 6 mg/kg/day with different renal function

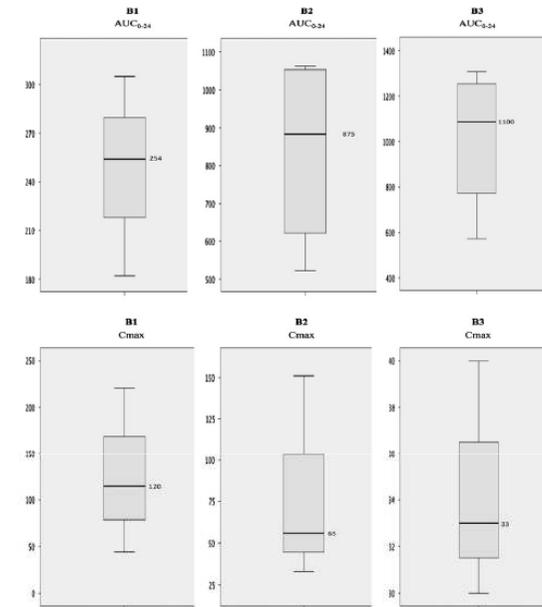


Fig. 2 Distribution around median values of C_{max} and AUC_{0-24} in the subgroups of patients receiving 8 mg/kg/day with different renal function. C_{max} maximum concentration, AUC area under curve, A1, B1 CrCl >80 ml/min, A2, B2 CrCl between 80 and 40 ml/min, A3, B3 CrCl <40 ml/min

A (6mg/Kg) ; B (8mg/Kg)
1 CrCl >80 ml/min; 2 CrCl 80-40 ml/min; 3 <40 ml/min

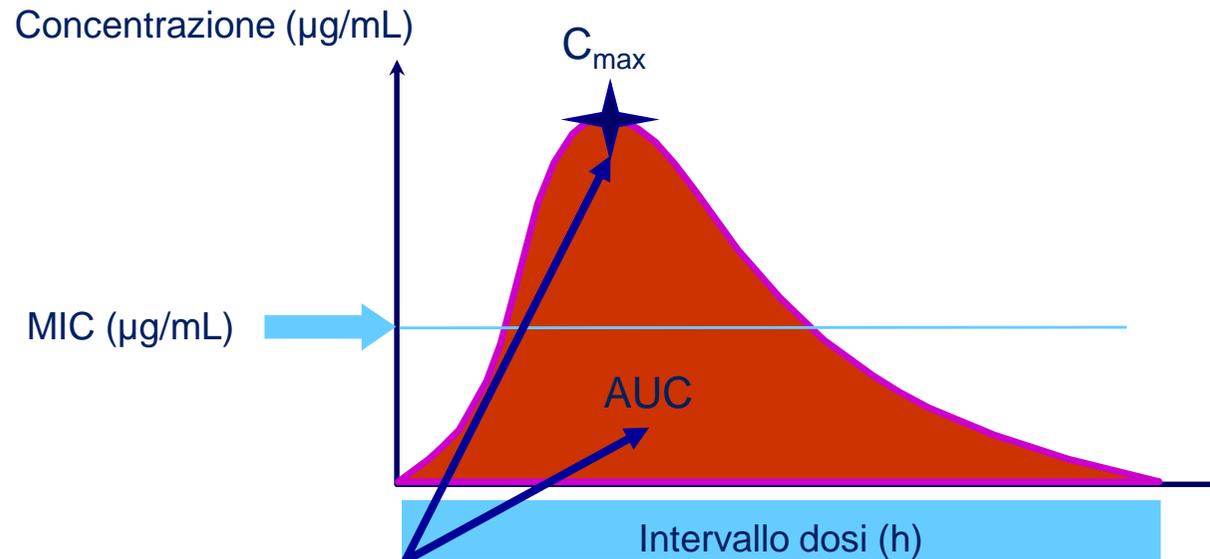
Daptomicina attività battericida concentrazione-dipendente è necessario assicurare una dose 6–8 mg/kg per le infezioni da gram-positivi in pazienti critici.....

“However, standard dosages may be inadequate in septic patients, not only those with impaired renal failure but also in patients with a normal renal function, as confirmed by the great variability of pharmacokinetic parameters.”

ma, una dose elevata può aumentare il rischio di eventi avversi.....monitoraggio

Attività antibatterica concentrazione dipendente

Colistina e Daptomicina



Esposizione ottimale:
 $C_{max}/MIC > 10$
 $AUC/MIC > 40-50$ vs G+
 $AUC/MIC > 125$ vs G-

Daptomicina ≥ 50

Colistina ≥ 60

Mono-bisomministrazione giornaliera

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

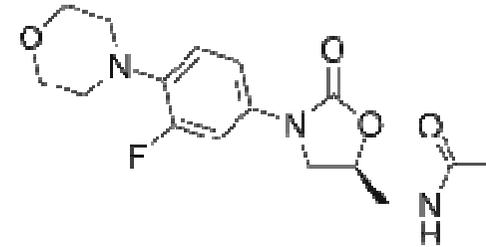
Zelenitsky et al. 2013 Viale P & Pea F, 2007
P.aeruginosa

Polimixine
Polimixina E (Colistina)

Lipopeptidi
Daptomicina

Oxazolidinoni
Linezolid

Linezolid



Il linezolid (Zyvoxid®) è un agente antibatterico di sintesi appartenente alla classe degli ossazolidinoni.

Inibisce selettivamente la sintesi delle proteine batteriche: si lega ad un sito della subunità 50S del ribosoma batterico e previene la formazione del complesso di inizio che costituisce una componente fondamentale del processo di traslazione mRNA.

Sembra inoltre inibire l'espressione di fattori batterici di virulenza e diminuire la produzione di tossine e enzimi batterici

Attivo sui batteri Gram-positivi : *staphylococchi, streptococchi, enterococchi, cocchi gram-positivi anaerobi e bacilli gram-positivi (Corynebacterium spp., Listeria monocytogenes)*

Linezolid PK/PD

Ottima biodisponibilità per os (600 mg BID)

Picco plasmatico dopo 1-2 ore

Diffusione tissutale molto buona

Legame alle proteine 30%

Buon volume di distribuzione 50-60 L

Emivita circa 5-7 ore

Biotrasformazione epatica (no Cit P450) con formazione di metaboliti attivi

Eliminazione renale (80% del totale di cui 30% attivo) e biliare 10%

Eliminato dalla dialisi

Interazioni F-F: inibitore delle monoamine ossidasi (SSRI....)

Linezolid è un antibiotico tempo-dipendente

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) **61**, 173–176
doi:10.1093/jac/dkm431
Advance Access publication 13 November 2007

JAC

Effect of severity of sepsis on tissue concentrations of linezolid

Christiane Thallinger^{1,2}, Cornelia Buerger³, Nele Plock³, Sascha Kljucar⁴, Sonja Wuenscher¹,
Robert Sauermann¹, Charlotte Kloft³ and Christian Joukhadar^{5*}

¹Department of Clinical Pharmacology, Division of Clinical Pharmacokinetics, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, 1090 Vienna, Austria; ²Department of Internal Medicine I, Division of Oncology, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, 1090 Vienna, Austria; ³Department of Clinical Pharmacy, Institute of Pharmacy, Freie Universität Berlin/Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 12169 Berlin/06120 Halle, Germany; ⁴DRK Kliniken Berlin Westend, Berlin, Germany; ⁵Department of Internal Medicine II, Division of Pulmonology, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, 1090 Vienna, Austria

Vd che permette una distribuzione sia extra che intracellulare



meno suscettibile a variazioni del liquido extracellulare



la concentrazione libera del farmaco nei tessuti molli e plasma
non risentono della severità della sepsi

elevata variabilità interindividuale con potenziale rischio di fallimento

Linezolid è un antibiotico tempo-dipendente



International Journal of Antimicrobial Agents 31 (2008) 122–129



Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion[☆]

Chiara Adembri^{a,*}, Stefania Fallani^b, Maria Iris Cassetta^b, Silvia Arrigucci^b,
Alessandra Ottaviano^a, Patrizia Pecile^c, Teresita Mazzei^b,
Raffaele De Gaudio^a, Andrea Novelli^b

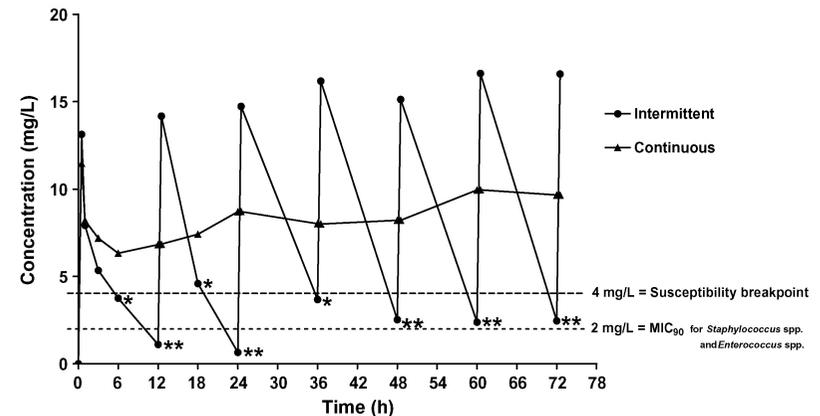
^a Critical Care Department, Section of Anesthesiology and IC, University of Florence, Viale Morgagni 85, 50134 Firenze, Italy
^b Department of Clinical and Preclinical Pharmacology, University of Florence, Viale Pieraccini 6, 50139 Firenze, Italy
^c Microbiology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Viale Pieraccini 17, 50139 Firenze, Italy

Parameter	Group I	Group C
AUC _{0–24 h} (mg h/L)	154.21 ± 59.59	179.72 ± 59.01
AUC _{24–48 h} (mg h/L)	210.91 ± 66.01	200.64 ± 80.15
AUC _{48–72 h} (mg h/L)	188.16 ± 136.58	245.75 ± 104.81
Mean AUC/2 mg/L MIC	92.2 ± 45.2	103.03 ± 39.8
AUC/2 mg/L MIC ≥80	5/8 (62.5%)	7/8 (87.5%)
T _{total} > 1 mg/L MIC (%) ^c	99	100
T _{free} > 1 mg/L MIC (%) ≥85%	4/8 (50%) [*]	8/8 (100%)
T _{total} > 2 mg/L MIC (%) ^d	94.3	100
T _{free} > 2 mg/L MIC (%) ≥85%	3/8 (40%) [*]	8/8 (100%)

^c MIC₉₀ for *Streptococcus* sp.

^d MIC₉₀ for *Staphylococcus* sp. and *Enterococcus* sp.

^{*}P < 0.05 Group I versus Group C.



^{*}p < 0.05 ^{**}p < 0.01

Mean serum concentrations after intravenous administration of 1200 mg daily: intermittent versus continuous infusion

infusione continua

T/free > MIC ≥ 85% (MIC 1 mg/L e 2 mg/L)

Monitoraggio terapeutico del farmaco...lungo periodo di trattamento

J Antimicrob Chemother 2012; 67: 2034–2042
doi:10.1093/jac/dks153 Advance Access publication 2 May 2012

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients

Federico Pea^{1*}, Pierluigi Viale², Piergiorgio Cojutti¹, Barbara Del Pin², Eleonora Zamparini² and Mario Furlanut¹

¹Institute of Clinical Pharmacology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Santa Maria della Misericordia, Department of Experimental and Clinical Medicine, Medical School, University of Udine, Udine, Italy; ²Clinic of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Geriatrics and Nephrologic Diseases, University of Bologna, Bologna, Italy

*Corresponding author. Tel: +39-0432-559833; Fax: +39-0432-559819; E-mail: pea.federico@aoud.sanita.fvg.it

Studio retrospettivo (linezolid e linezolid + rifampicina)

Conclusioni: mantenere una C_{min} tra 2 e 7 mg/L e una AUC_{24} tra 160 e 300 mg/L-h per

un tempo prolungato è utile per la sicurezza ed efficacia nelle infezioni

che richiedono un uso prolungato del farmaco >28gg

TDM per aggiustamenti delle concentrazioni del farmaco

targets farmacodinamici e riduzione eventi avversi (trombocitopenia)

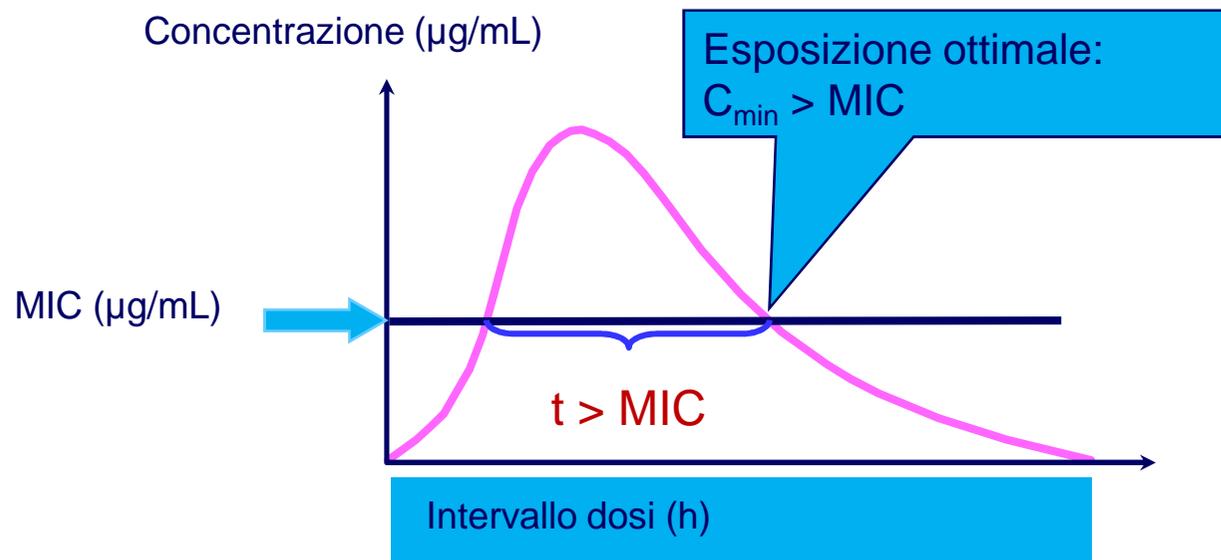


pazienti co-trattati con modulatori della P-gp (omeprazolo -, rifampicina+)

o con particolari alterazioni fisiopatologiche (ustionati)

Attività antibatterica tempo dipendente

Linezolid



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

DOSI RIPETUTE - INFUSIONE CONTINUA

PK “*paziente critico*”

Hydrophilic and lipophilic classes of antibiotics*

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.*

www.thelancet.com 2009

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

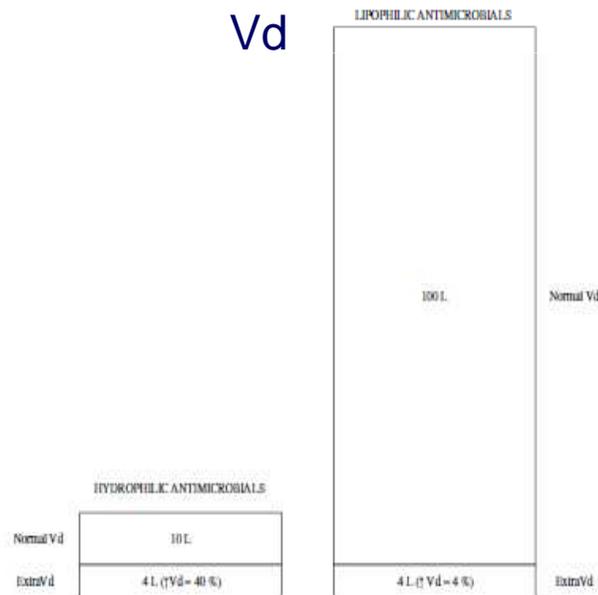


Fig. (2). Importance of fluid expansion due to the capillary leakage during sepsis in affecting the volume of distribution of antimicrobials (normal Vd = intrinsic volume of distribution; extra Vd = extra volume of distribution due to the capillary leakage).

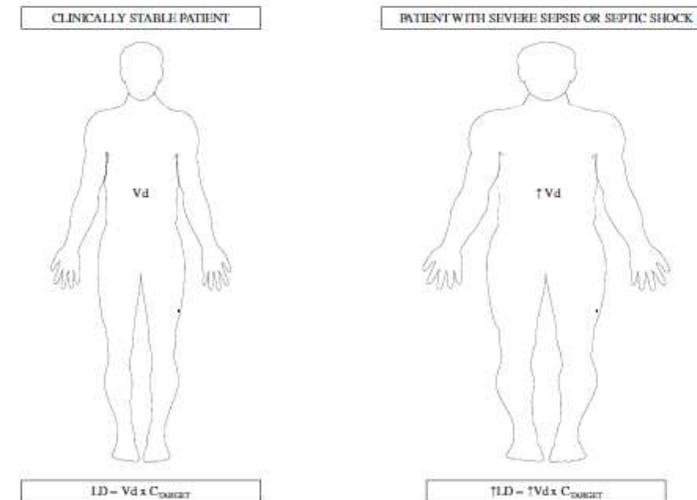


Fig. (3). Pathophysiological mechanism responsible for the need of an augmented loading dose (LD) of hydrophilic antimicrobials (Vd = volume of distribution; C_{TARGET} = desired concentration).

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

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....

