

## 6° Congresso Nazionale del Gruppo di Studio della Podopatia Diabetica

La Sindrome del Piede Diabetico in Italia nel terzo millennio:  
un approccio globale, discipline diverse, professionalità integrate  
in un percorso unitario con "il paziente diabetico al centro"

Presidente del Congresso: Dr. Roberto Da Ros  
Responsabile Scientifico: Dr. Roberto Anichini



Starhotels Savoia Excelsior Palace  
Trieste, 31 gennaio / 2 febbraio 2019

**Trieste, 31 gennaio 2019**

# L'era attuale della terapia antibiotica



**Massimo Crapis**  
**Responsabile Antimicrobial Stewardship**  
**Responsabile Unità Operativa di Malattie**  
**Infettive**  
**AAS 5 "Friuli Occidentale"**



# FINANCIAL DISCLOSURES

I have received personal fees or participated in  
advisory boards or have been in the speaker's  
bureau of

CORREVIO  
ANGELINI  
NORDIC PHARMA  
BASILEA  
GSK  
MSD  
PFIZER  
ASTELLAS  
THERMOFISHER

## PARTIAMO DALLE CERTEZZE (POCHE ...)

Necessità di differenziare il piede infetto  
dal non infetto

Necessità di classificare correttamente la  
tipologia di infezione

Scelta della terapia antibiotica sulla base  
dell'efficacia (che presuppone la conoscenza  
delle principali caratteristiche degli Atb)  
ma anche dell' *antimicrobial stewardship*

# Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections

Uckay I et al *Curr Opin Infect Dis* Jan 2019

---

## KEY POINTS

---

- DFIs are a major cause of antibiotic misuse and related costs.
  - Literature concerning antibiotic stewardship in DFIs is sparse.
  - Prevention of infections is an important cornerstone of antibiotic stewardship.
  - The individual reduction of inappropriate antibiotic use still remains the practice.
  - Other approaches, such as clinical pathways with ordersets, are promising.
-

# Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections

Uckay I et al *Curr Opin Infect Dis* Jan 2019

**Table 2.** Ten major rules for antimicrobial stewardship in diabetic foot infection (DFI)

- Prevent DFI: Closely monitor diabetic patients at risk for infection and optimize all aspects related to foot care, including appropriate foot ware, nail and skin care and treatment of any wounds.
- Diagnosing DFI correctly: Be precise and consistent when diagnosing, and describing the severity of, infection.
- Exclude noninfectious causes of foot inflammation: These include trauma, gout/pseudogout, Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, phlebothrombosis, and venous stasis.
- Identify causative pathogens: Send samples of tissue (not swabs) and preferably bone (for suspected osteomyelitis). Review results of any previously obtained cultures. Attempt to differentiate pathogens (requiring treatment) from colonizing or contaminating organisms.
- Differentiate between soft-tissue and bone infection: This helps in making decisions with respect to medical versus surgical, urgency of, and duration of, treatment.
- Ensure specialist consultation for most moderate and all severe infections: Evaluate and individualize treatment options for each patient. In complex cases, involve specialists (or optimally multidisciplinary teams), especially surgeons.
- Choose an effective antibiotic regimen with the narrowest spectrum: For empiric, and especially definitive, therapy select an antibiotic regimen based on the likely or proven: causative pathogen(s); their antibiotic susceptibilities; and, evidence of efficacy for DFIs. Consider testing in cases of reported 'penicillin allergy'.
- Optimize patient-related effectiveness of antibiotic therapy: Evaluate for factors such as adherence to the treatment regimen, impaired gastrointestinal absorption, key comorbidities (obesity, renal failure), and presence of clinically significant peripheral arterial disease in affected limb.
- Medical therapy – as long as necessary and as short as possible: For most mild and moderate soft tissue infections 1–2 weeks of therapy is sufficient. For osteomyelitis with residual infected bone, prescribe no more than 6 weeks of antibiotic therapy. Consider shorter treatment durations if infection resolves quickly.
- Surgical treatment – can limit need for antibiotic therapy: Draining abscesses and resecting infected bone can limit the duration of antibiotic therapy required.



# VOLENDO ANDARE NEL CONCRETO ...

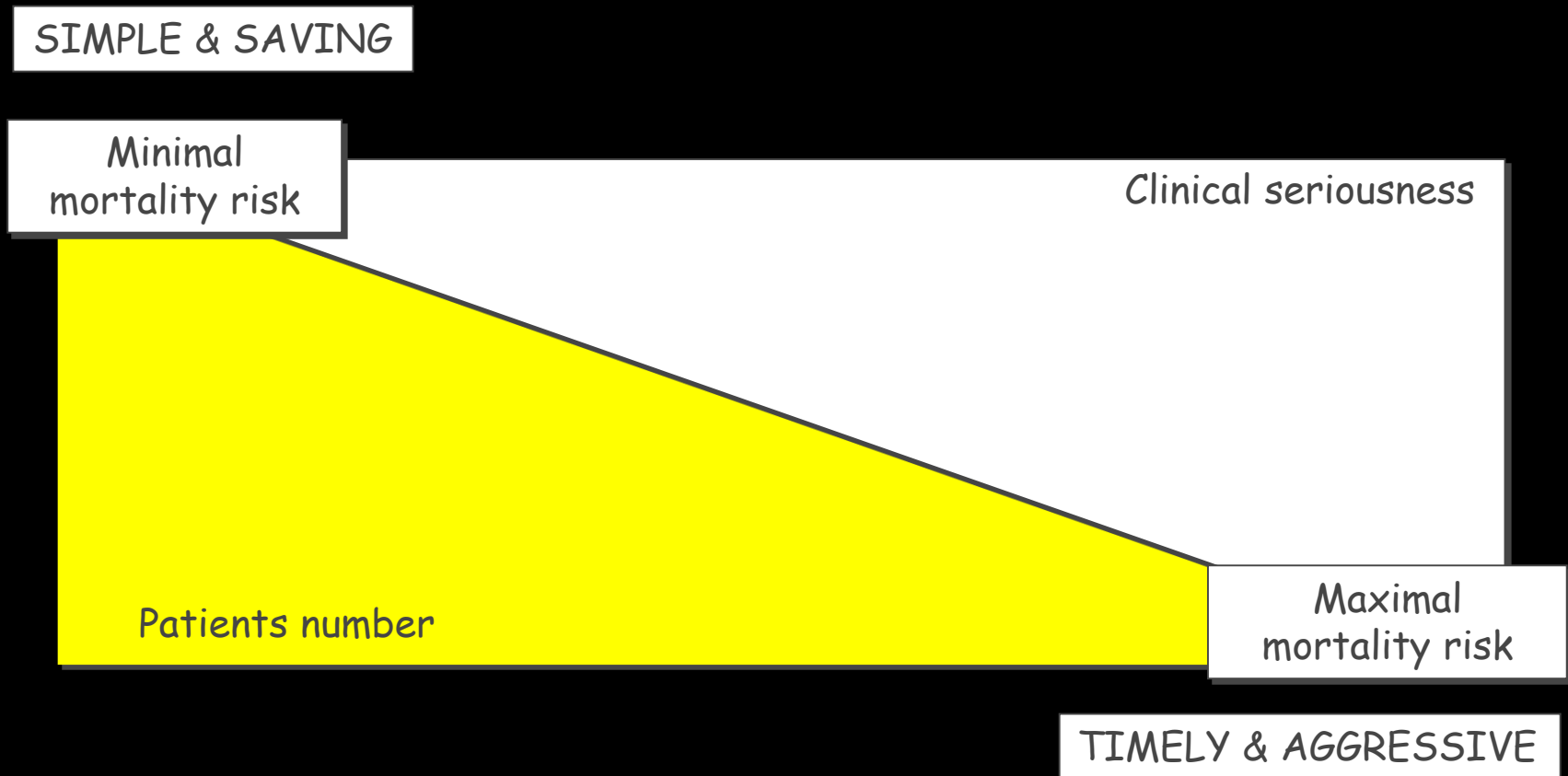
PERCHÉ LA LUCE DEI TUOI OCCHI  
RIFLESSA NELL'OMBRA DEI  
NOSTRI CORPI  
È L'UNICA COSA DI CUI HO BISOGNO  
ORA BASTA CAZZATE, SCOPIRHO

Fuck



Diagnosing DFI correctly: Be precise and consistent when diagnosing, and describing the severity of, infection.

Exclude noninfectious causes of foot inflammation: These include trauma, gout/pseudogout, Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, phlebothrombosis, and venous stasis.



Diagnosing DFI correctly: Be precise and consistent when diagnosing, and describing the severity of, infection.  
 Exclude noninfectious causes of foot inflammation: These include trauma, gout/pseudogout, Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, phlebothrombosis, and venous stasis.



# CLASSIFICAZIONE IWGDF

<b>Non infette : Assenza di segni o sintomi locali di infezione</b>	<b>1 (Non infette)</b>
<b>Infette:</b>  -Almeno 2 dei seguenti elementi presenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Edema locale e indurimento</li> <li>•Eritema &gt; 0.5 cm* perilesionale</li> <li>•Locale dolorabilita' o dolore</li> <li>•Calore locale</li> <li>•Secrezione purulenta</li> </ul> -Altre cause di una risposta infiammatoria della pelle dovrebbero essere escluse (ad esempio,: traumi, gotta, Neuroosteoartropatia di Charcot acuta, frattura, trombosi, stasi venosa) -L'infezione coinvolge solo la pelle o tessuto sottocutaneo (senza il coinvolgimento dei tessuti più profondi e senza manifestazioni sistemiche come descritto di seguito). -Qualsiasi eritema presente si estende <2 cm * intorno alla ferita - Non ci sono segni sistemiche o sintomi di infezione (vedi sotto)	<b>2 (Lieve infezione)</b>
- L'infezione coinvolge strutture piu' profonde ( es. osso, articolazioni, tendini, muscoli) oppure eritema che si estende >2 cm dal margine lesione  - Assenza di segni o sintomi sistemiche di infezione (vedi sotto)	<b>3 (Moderata infezione)</b>
-Qualsiasi infezione del piede con la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), con ≥2 dei seguenti elementi: .Temperatura >38° o <36° C° <ul style="list-style-type: none"> <li>•Frequenza cardiaca &gt;90 bpm</li> <li>•Ritmo respiratorio &gt;20 respiri/minuto o PaCO2 &lt; 4.3 kPa (32 mmHg)</li> <li>•Globuli bianchi&gt;12,000 o &lt;4,000/mm3, o &gt;10% forme immature</li> </ul>	<b>4 (Severa infezione)</b>





# CLASSIFICAZIONE IWGDF

Non infette : Assenza di segni o sintomi locali di infezione

1 (Non infette)

**NON AVVIO DI TERAPIA ANTIBIOTICA E  
NON ESEGUIRE ESAME COLTURALE PER  
NESSUN MOTIVO (o quasi ...)**



# CLASSIFICAZIONE IWGDF

**Non infette : Assenza di segni o sintomi locali di infezione**

**1 (Non infette)**

**Infette:**

**2 (Lieve infezione)**

**-Almeno 2 dei seguenti elementi presenti:**

- Edema locale e indurimento
- Eritema > 0.5 cm\* perilesionale
- Locale dolorabilità o dolore
- Calore locale
- Secrezione purulenta

**-Altre cause di una risposta infiammatoria della pelle dovrebbero essere escluse (ad esempio, traumi, gotta, Neuroosteoartropatia di Charcot acuta, frattura, trombosi, stasi venosa)**

**-L'infezione coinvolge solo la pelle o tessuto sottocutaneo (senza il coinvolgimento dei tessuti più profondi e senza manifestazioni sistemiche come descritto di seguito).**

**-Qualsiasi eritema presente si estende <2 cm \* intorno alla ferita**

**- Non ci sono segni sistemici o sintomi di infezione (vedi sotto)**

**OTTIMIZZAZIONE DELLE MEDICAZIONI  
ESEGUIRE ESAME COLTURALE SOLO DA  
BIOPSIA PROFONDA  
SE AVVIO DI TERAPIA ANTIBIOTICA SOLO  
ORALE**



# CLASSIFICAZIONE IWGDF

**Non infette : Assenza di segni o sintomi locali di infezione**

**1 (Non infette)**

**Infette:**

**2 (Lieve infezione)**

-Almeno 2 dei seguenti elementi presenti:

- Edema locale e indurimento
- Eritema > 0.5 cm\* perilesionale
- Locale dolorabilità o dolore
- Calore locale
- Secrezione purulenta

-Altre cause di una risposta infiammatoria della pelle dovrebbero essere escluse (ad esempio, traumi, gotta, Neuroosteoartropatia di Charcot acuta, frattura, trombosi, stasi venosa)

-L'infezione coinvolge solo la pelle o tessuto sottocutaneo (senza il coinvolgimento dei tessuti più profondi e senza manifestazioni sistemiche come descritto di seguito).

-Qualsiasi eritema presente si estende <2 cm \* intorno alla ferita

- Non ci sono segni sistemici o sintomi di infezione (vedi sotto)

- L'infezione coinvolge strutture più profonde (es. osso, articolazioni, tendini, muscoli) oppure eritema che si estende >2 cm dal margine lesione

**3 (Moderata infezione)**

- Assenza di segni o sintomi sistemici di infezione (vedi sotto)

**OTTIMIZZAZIONE DELLE MEDICAZIONI  
ESAME COLTURALE DA BIOPSIA PROFONDA  
AVVIO DI TERAPIA ANTIBIOTICA ORALE (o EV)  
PREDILIGENDO FARMACI LIPOFILI**



# CLASSIFICAZIONE IWGDF

## EMOCOLTURE AVVIO DI TERAPIA ANTIBIOTICA PER VIA ENDOVENOSA E DI MASSIMA PERFORMANCE

-Qualsiasi infezione del piede con la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), con  $\geq 2$  dei seguenti elementi:

4 (Severa infezione)

.Temperatura  $>38^{\circ}$  o  $<36^{\circ}$  C°

- Frequenza cardiaca  $>90$  bpm
- Ritmo respiratorio  $>20$  respiri/minuto o  $\text{PaCO}_2 < 4.3$  kPa (32 mmHg)
- Globuli bianchi  $>12,000$  o  $<4,000/\text{mm}^3$ , o  $>10\%$  forme immature

**FIN QUA TUTTO CHIARO COME IL  
SOLE MA ...  
QUALE TERAPIA ANTIBIOTICA?**





# Managing diabetic foot infections: a survey of Australasian infectious diseases clinicians

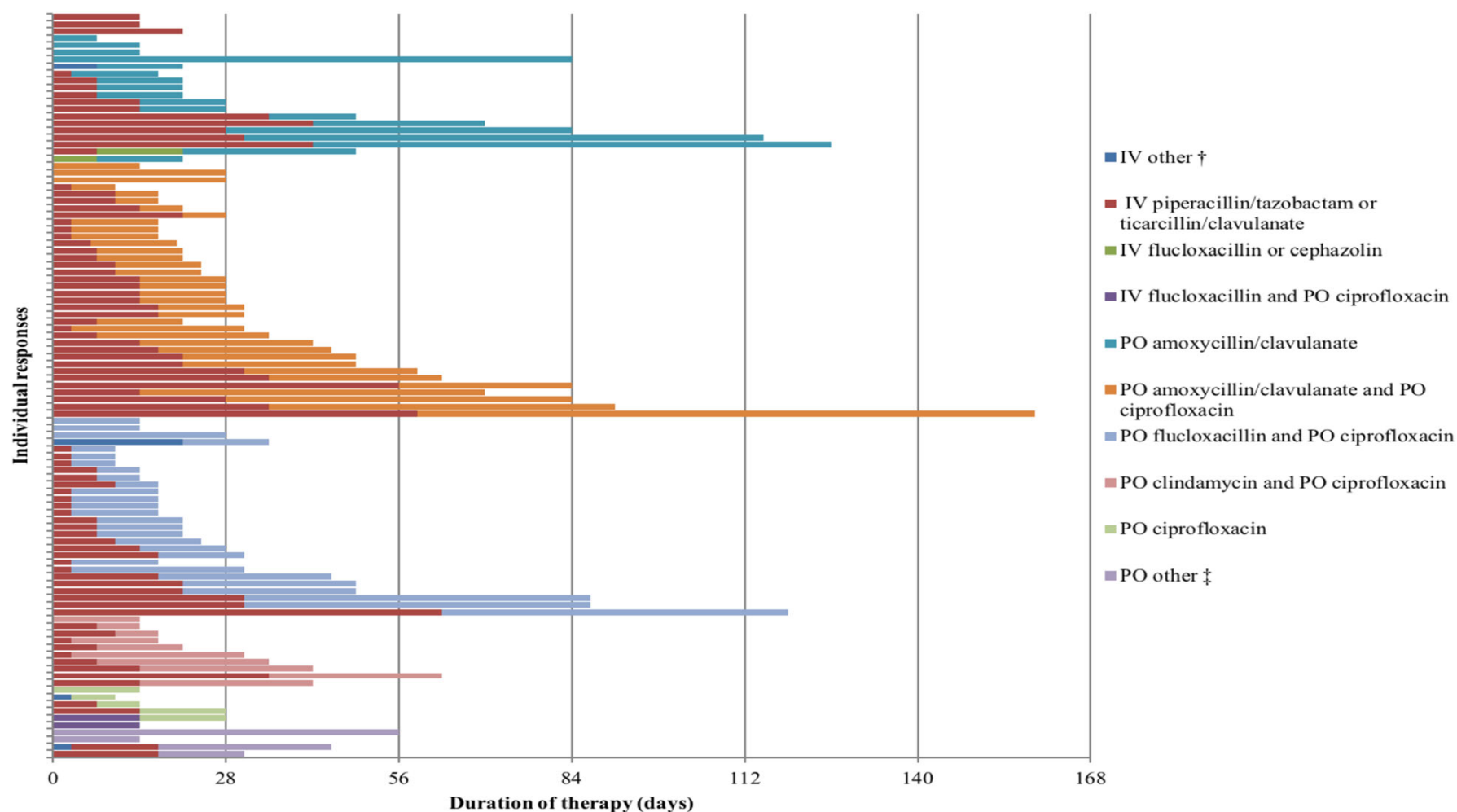
Commons RJ et al *J Foot and Ankle Research* 2018

**Table 2** Survey participant characteristics and diabetic foot infection-related caseload

	Physicians		Trainees	
	No. Responses (% unless otherwise stated)	No. of respondents who answered the question	No. Responses (% unless otherwise stated)	No. of respondents who answered the question
Total number	103 (70%)	103	39 (30%)	39
Location				
Australia	77 (87%)	89	29 (94%)	31
Metropolitan (capital)	62 (81%)	77	21 (72%)	29
Urban (> 100,000)	13 (17%)	77	8 (28%)	29
Rural (< 100,000)	2 (3%)	77		
New Zealand	14 (13%)	89	2 (6%)	31
Metropolitan	4 (29%)	14	1 (50%)	2
Urban	9 (64%)	14	1 (50%)	2
Rural	1 (7%)	14		
Years of experience (median, IQR)	7 [3, 15]	103		
Year of training (median, IQR)			2 [1,3]	39
No of ID consultations per week				
Inpatient (median, IQR)	11 [6, 16]	89	21 [16.5, 30]	31
Outpatient (median, IQR)	9 [6, 16]	89	9 [6, 11]	31
No of DFI consultations per week				
Inpatient (median, IQR)	3 [2, 4]	89	5 [4, 6]	31
Outpatient (median, IQR)	2 [1, 4]	89	2 [2, 3]	31

# Managing diabetic foot infections: a survey of Australasian infectious diseases clinicians

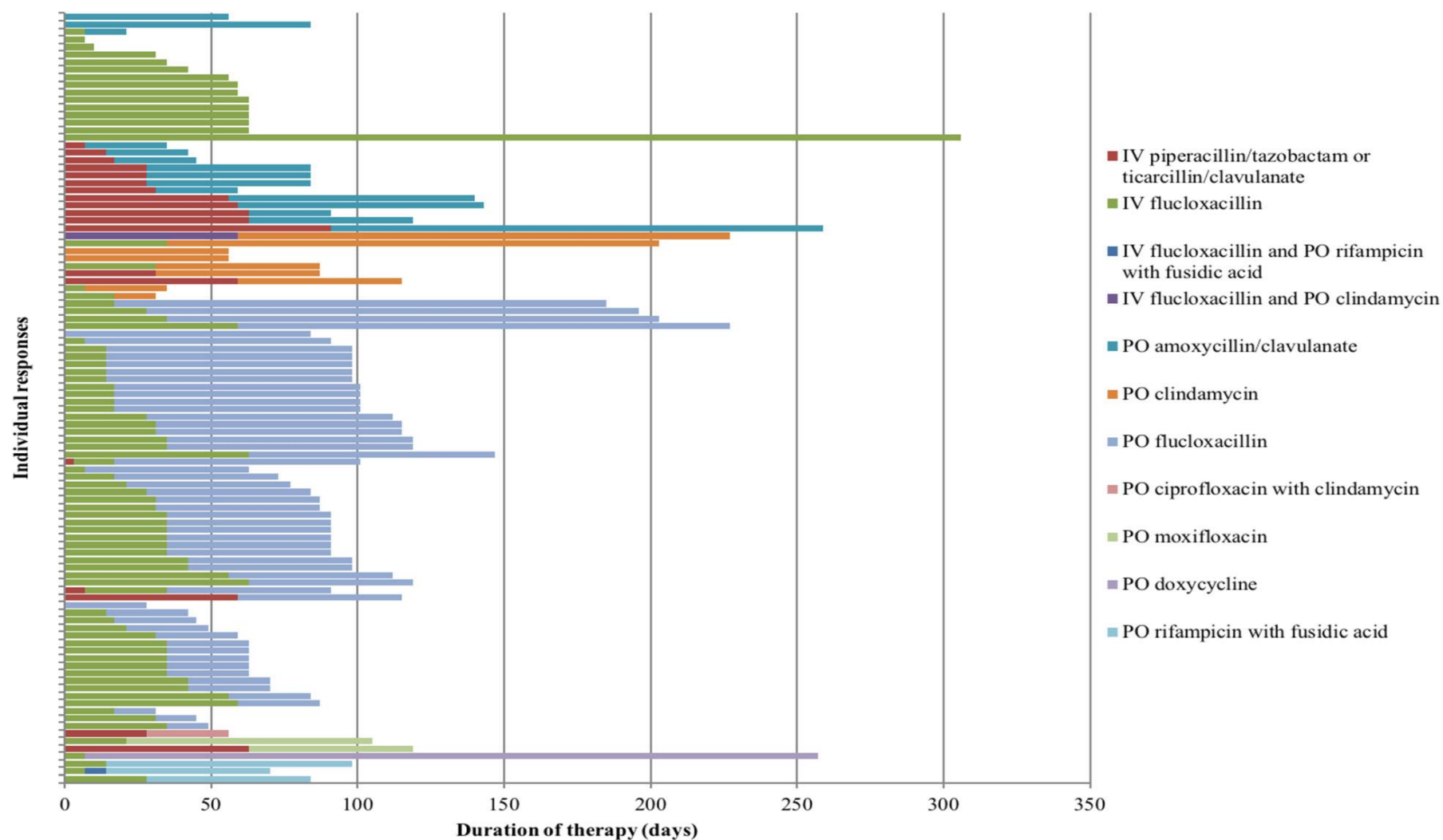
Commons RJ et al *J Foot and Ankle Research* 2018



**Fig. 1** Type of antibiotics and duration chosen by respondents ( $n = 106$ ) for Scenario 1. IV = intravenous; PO = per oral. † includes one each of ceftazidime and flucloxacillin; ceftazidime; flucloxacillin and gentamicin. ‡ includes one each of clindamycin; flucloxacillin and trimethoprim-sulfamethoxazole; trimethoprim-sulfamethoxazole and moxifloxacin; flucloxacillin

# Managing diabetic foot infections: a survey of Australasian infectious diseases clinicians

Commons RJ et al *J Foot and Ankle Research* 2018



**Fig. 2** Type of antibiotics and duration chosen by respondents ( $n = 106$ ) for Scenario 2. IV = intravenous; PO = per oral

# Managing diabetic foot infections: a survey of Australasian infectious diseases clinicians

Commons RJ et al *J Foot and Ankle Research* 2018

## Conclusions

This study found nearly one in every five consultations provided by Australian and New Zealand ID Physicians and Trainees were for patients with DFI, and that the treatment recommended is heterogeneous. The study highlights the need for outcome-directed randomised clinical trials. Patients with DFI currently form an integral part of an ID Physician's practice and because this is likely to increase in the future, the ID community needs to continue to recognise the importance of DFI as a significant component of ID practice and training.

Identify causative pathogens: Send samples of tissue (not swabs) and preferably bone (for suspected osteomyelitis). Review results of any previously obtained cultures. Attempt to differentiate pathogens (requiring treatment) from colonizing or contaminating organisms.

## Ne parlerà Fontana ...

Choose an effective antibiotic regimen with the narrowest spectrum: For empiric, and especially definitive, therapy select an antibiotic regimen based on the likely or proven: causative pathogen(s); their antibiotic susceptibilities; and, evidence of efficacy for DFI. Consider testing in cases of reported 'penicillin allergy'.



# Bacterial distribution, changes of drug susceptibility and clinical characteristics in patients with diabetic foot infection

LIU L et al EXP THER MED 2018

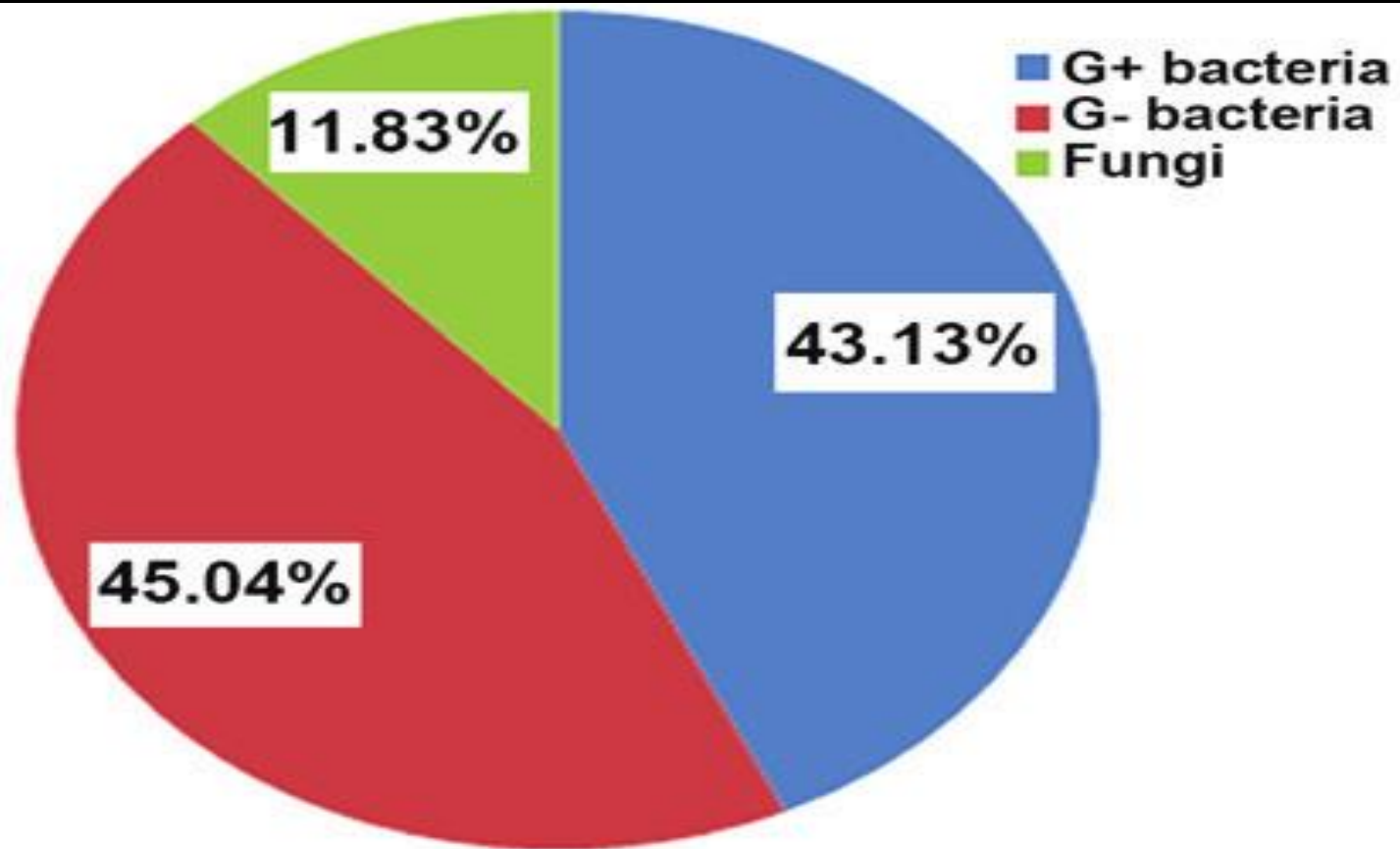
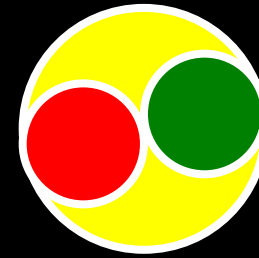


Figure 1. Distribution of pathogens in patients with diabetic foot infection.

Microbial  
complexity

Microbial burden

Clinical risk



Anaerobes

Aerobic Gram-negative rods

Gram positive cocci

1

2

3

4

Severity  
Depth  
Necrosis  
Prior Rx

# Bacterial distribution, changes of drug susceptibility and clinical characteristics in patients with diabetic foot infection

LIU L et al EXP THER MED 2018

Table VII. Logistic regression analysis of the factors affecting the drug resistance in DFI patients.

Factors	$\beta$	SE	Wald	OR	95% CI	P-value
Age	0.618	0.673	6.424	2.708	1.106-3.854	0.005
Hospitalization frequency	0.362	0.435	4.126	0.619	0.493-0.874	0.316
Combination with osteomyelitis	0.615	0.314	3.427	0.716	0.496-0.862	0.218
Previous use of antibacterial drugs	0.563	0.606	7.703	3.816	1.075-4.712	0.007
Application of the third-generation cephalosporins	0.617	0.518	5.568	3.014	1.103-4.046	0.008
More than three ulcers	0.456	0.412	3.713	0.753	0.275-0.916	0.356

## FR PRINCIPALI nella REAL LIFE

### MRSA

- Pregressa colonizzazione e/o infezione da MRSA
- Dialisi
- Portatore di CVC e cateteri vascolari a permanenza
- Multipli cicli di terapia antibiotica (FQ)


### ESBL

- Pregressa colonizzazione e/o infezione da ESBL
- Prolungata ospedalizzazione (mediana di 10 giorni) (in particolare in UTI, RSA, hospice)
- Catetere vescicali a permanenza
- PEG
- Multipli cicli di terapia antibiotica (FQ, betalatt, cefalo)

### Pseudomonas

- Pregressa colonizzazione e/o infezione da *P. aeruginosa*
- Bronchiectasie)
- Fibrosi cistica
- Prolungato utilizzo della terapia steroidea
- DM non controllato
- Multipli cicli di terapia antibiotica (FQ)

Colonizzazione e/o infezione negli ultimi 12 mesi  
Multipli cicli di tp atb: almeno 5-10 giorni negli ultimi 30



Optimize patient-related effectiveness of antibiotic therapy: Evaluate for factors such as adherence to the treatment regimen, impaired gastrointestinal absorption, key comorbidities (obesity, renal failure), and presence of clinically significant peripheral arterial disease in affected limb.





«SAPPIAMO TUTTO SUGLI  
ANTIBIOTICI ... TRANNE LA  
DOSE GIUSTA DA USARE ....!»

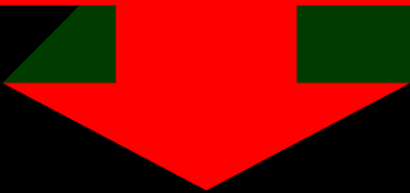
Maxwell FINLAND

# ALCUNI ESEMPI DI "ERRORI GESTIONALI"

- Sottodosaggio (es: vancomicina, teicoplanina, beta-lattamici, daptomicina)
- Mancato utilizzo della "dose di carico" (es: piperacillina/tazobactam, ceftazidime) in particolare nel paziente nefropatico
- Numero di somministrazioni inferiori al necessario per antibiotici tempo-dipendenti (es: amoxicillina/clavulanato)

# ANTIBIOTICI IDROFILI

- Beta-lattamici
  - ✓ Penicilline
  - ✓ Cefalosporine
  - ✓ Carbapenemi
  - ✓ Monobactami
- Glicopeptidi
- Aminoglicosidi
- Daptomicina



- ✓ Basso volume di distribuzione
- ✓ Incapacità ad attraversare m. plasmatica
- ✓ Inattivi su patogeni intracellulari
- ✓ Eliminazione prevalentemente renale
- ✓ Assorbimento orale variabile ma non ottimale

# ANTIBIOTICI LIPOFILI

- Macrolidi
- Fluorochinoloni
- Tetraciclina - Tigeciclina
- Rifampicina
- Fosfomicina
- Linezolid - Tedizolid



- ✓ Alto volume di distribuzione
- ✓ Attraversamento m. plasmatica
- ✓ Attivi su patogeni intracellulari
- ✓ Eliminazione dopo metabolismo epatico
- ✓ Miglior assorbimento orale

# FARMACODINAMICA: Assorbimento x OS

Linezolid	100%
Levofloxacin	100% (lontano da latte e derivati)
Rifampicina	70-90% (a digiuno)
Moxifloxacin	90% (lontano da latte e derivati)
Amoxicillina	70-75%
Amoxicillina/acido clavulanico	90%
Metronidazolo	95%
Doxiciclina-Minociclina	90% (con abbondanti liquidi)
Cotrimossazolo	85%
Ceftibuten	80% (a digiuno)
Clindamicina	90%
Ciprofloxacina	70-80% (lontano da latte e derivati)
Etambutolo	80%

**Minimo 70-75%**

Claritromicina	50%
Cefpodoxime	45-50%
Cefuroxime-axetil	50%
Cefixima	22-54%
Cefditoren pivoxil	15-20%
Azitromicina	40%
Ampicillina	40%
Vancomicina e Teicoplanina	non assorbite

**E QUINDI?**





# Antibiotic Tissue Penetration in Diabetic Foot Infections A Review of the Microdialysis Literature and Needs for Future Research

Ray A, et al *J Am Podiatr Med Assoc* 2015

**Table 2. Antibiotic Tissue Penetration Data Available From Skin Blister and Microdialysis Studies**

Antibiotic <sup>a</sup>	Penetration Ratio in Skin Blister Studies (AUC <sub>tissue</sub> :AUC <sub>serum</sub> [%])	Data From Microdialysis Studies		
		Dose/Route Evaluated	Penetration Ratio (AUC <sub>tissue</sub> :AUC <sub>serum</sub> [%])	Drug Exposure in Interstitial Fluid (Mean)
Cefazolin	NA	1 g IV every 8 h	106 <sup>c</sup>	fAUC <sub>0→8</sub> 56.4 µg*h/mL
Piperacillin/tazobactam	50 <sup>d</sup>	4.5 g IV every 8 h	Piperacillin: 45 <sup>c</sup> Tazobactam: 136	fAUC <sub>0→8</sub> 283.3 µg*h/mL fAUC <sub>0→8</sub> 18.6 µg*h/mL
Ertapenem	61 <sup>d</sup>	1 g IV × 1	5 <sup>d,e</sup>	fAUC <sub>0→24</sub> 18.6 µg*h/mL
Vancomycin	NA	Various	80 <sup>c</sup>	fAUC <sub>0→t</sub> 232.8 µg*h/mL
Linezolid	104 <sup>d</sup>	600 mg IV every 12 h	112 <sup>c</sup>	fAUC <sub>0→24</sub> 210.9 µg*h/mL
		600 mg IV every 12 h	127 <sup>c</sup>	fAUC <sub>0→12</sub> 82.8 µg*h/mL
Daptomycin	68 <sup>d</sup>	4 mg/kg IV × 1	93 <sup>d</sup>	fAUC <sub>0→∞</sub> 45.1 µg*h/mL
		6 mg/kg IV every 24 h	106 <sup>c</sup>	fAUC <sub>0→24</sub> 54.5 µg*h/mL
Ciprofloxacin	86–146 <sup>d</sup>	200 mg IV × 1	89 <sup>d</sup>	fAUC 1.4 µg*h/mL
		500 mg orally × 1	57 <sup>d</sup>	fAUC <sub>0→12</sub> 3.85 µg*h/mL
		400 mg IV × 1	38 <sup>d</sup>	fAUC <sub>0→12</sub> 4.13 µg*h/mL
		200 mg IV × 1	78 <sup>c</sup>	fAUC <sub>0→∞</sub> 4.63 µg*h/mL
Tigecycline	74 <sup>d</sup>	100 mg IV, then 50 mg every 12 h	100 <sup>c</sup>	fAUC <sub>0→24</sub> 2.6 µg*h/mL

# Rapido Focus sui nuovi antibiotici

**GRAM +**

**GRAM -**



# CEFTAROLINE FOSAMIL

## Advantages

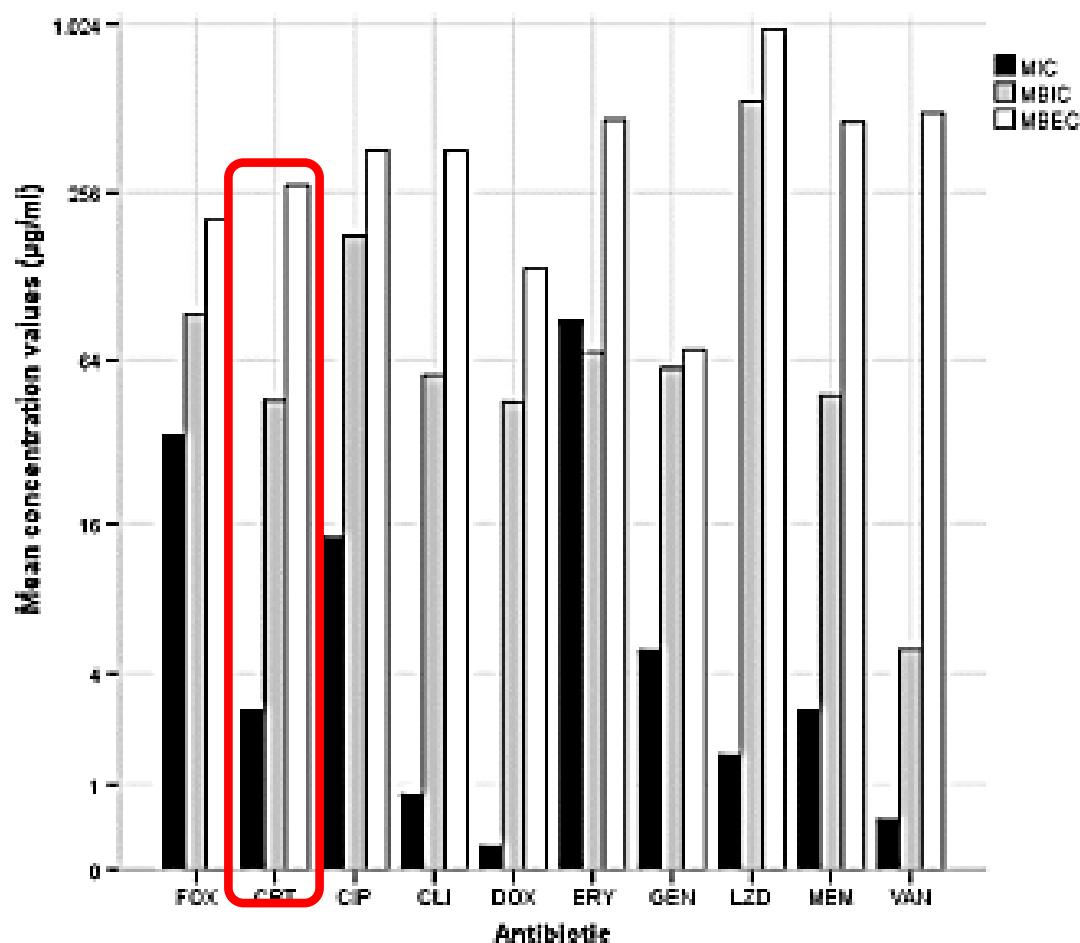
- Excellent activity against MRSA, VRSA, PRSP
- 2/3 generation cephalosporin-type activity against *Enterobacteriaceae*
- Safety profile of cephalosporin

## Disadvantages

- Marginal activity against *P. aeruginosa* and nonfermentors
- No activity against ESBL-producing *Enterobacteriaceae*

# Susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* biofilms in diabetic foot infections

Mottola C et al *BMC Micro* 2016



**Fig. 1** Minimum inhibitory concentration (MIC), minimum biofilm inhibitory concentration (MBIC) and minimum biofilm eradication concentration (MBEC) of *S. aureus* DFU isolates as determined by a modified version of the Calgary Biofilm Pin Lid Device. FOX, cefoxitin; CIP, ciprofloxacin; CRT, ceftaroline; DOX, doxycycline; ERY, erythromycin; GEN, gentamicin; LZD, linezolid; MEM, meropenem; VAN, vancomycin

# Ceftaroline fosamil for treatment of diabetic foot infections: The CAPTURE study experience

Lipsky BA et al *Diab Metab Res Rev* 2015

Patient character/group	No. patients (%)	No. clinical successes	% clinical success
All patients	201 (100)	163	81.1
DM only	120 (60)	103	85.8
DM and PVD	81 (40)	60	74.1
Underweight (BMI < 18.5)	2 (1)	2	100.0
Normal weight (BMI $\geq$ 18.5 < 25)	23 (11)	17	73.9
Overweight (BMI $\geq$ 25.0 < 30)	52 (26)	40	76.9
Obese (BMI $\geq$ 30)	108 (54)	96	88.9
Missing BMI data	16 (8)	8	50.0
Infected surgical or trauma wounds	25 (12)	17	68.0
Others	176 (88)	146	83.0
Culture-negative or no pathogen isolated	87 (43)	76	87.4
MRSA only	33 (16)	28	84.8
MRSA and MSSA	1 (< 1)	1	100.0
MRSA and others	22 (11)	16	72.7
MSSA only	16 (8)	11	68.8
MSSA and others	11 (5)	7	63.6
Others only	31 (15)	24	77.4

# CEFTOBIPROLE

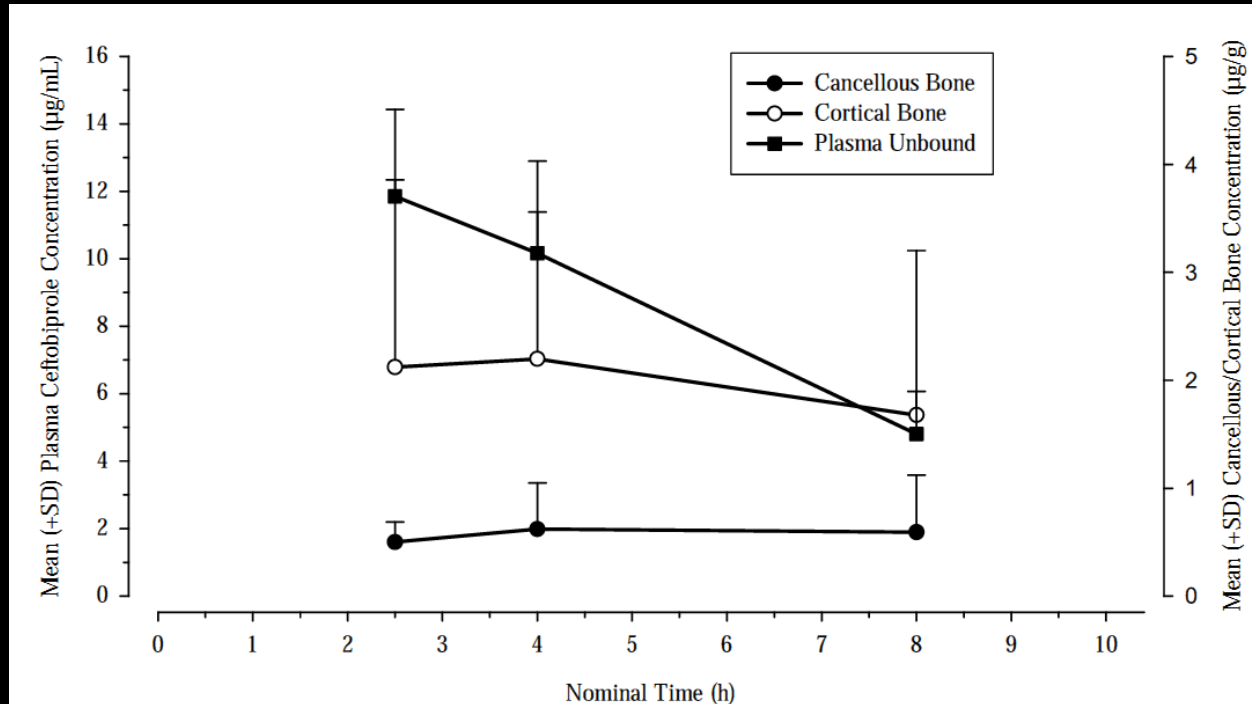
- Broad-spectrum cephalosporin
- Enhanced gram-positive spectrum including MRSA, VISA, and EF but also *P. aeruginosa*
  - Bactericidal
- IV with q8h - q12h dosing
  - $t_{1/2} = 3 - 4 \text{ h}$
  - Elimination: renal
  - MIC range 0.5 - 2 mg/L
- Approved FDA (not AIFA) cSSSI including diabetic foot

1. Chambers. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:17-22.
2. Appelbaum. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:3-10.
3. Lodise et al. Presented at: ECCMID 2006; Nice, France. Abstract 1524.



# Bone penetration

- Animal data from MRSA osteomyelitis rabbit model indicates potent activity of ceftobiprole.
- Clinical study in 20 patients undergoing elective hip replacement.
- Plasma and bone PK at 0.5, 2 and 6 hours after of a single-dose 2-hour infusion of 500 mg ceftobiprole.



**Tabella 2**      **Attività battericida di Ceftobiprole e di Vancomicina in un modello di osteomielite nei conigli**

Trattamento	Dosaggio	Osso medio Densità batterica (Log <sub>10</sub> CFU/g)	N. sterile
Controllo		4,57 ± 1,09	-
Ceftobiprole	40 mg/kg SC qid/14 giorni	1,44 ± 0,40*	7/10
Vancomicina	60 mg/kg IM bid/14 giorni	2,37 ± 1,22	5/11
Ceftobiprole + rifampicina	40 mg/kg SC qid + 10 mg/kg IM bid/14 giorni	1,16 ± 0,04	11/11
Vancomicina + rifampicina	60 mg/kg IM bid + 10 mg/kg IM bid/14 giorni	1,23 ± 0,06	11/11

# DALBAVANCINA

## MECC. D'AZIONE:

Interruzione della sintesi della parete cellulare, (bersaglio peptidoglicano), prevenendo il cross-linking (transpeptidazione e transglicolazione) delle subunità del disaccaride

## POSOLOGIA:

1500 mg (3 fiale da 500mg) in unica somministrazione

o

1000 mg (2 fiale da 500 mg) in unica somministrazione con ripetizione di 500 mg (1 fiala ) dopo 7 giorni

Se Insuff. Renale:

No aggiustamento posologico per insufficienza renale lieve-moderata ( $\text{ClCr} > 30 \text{ ml/min}$ ) né se paz. in emodialisi.

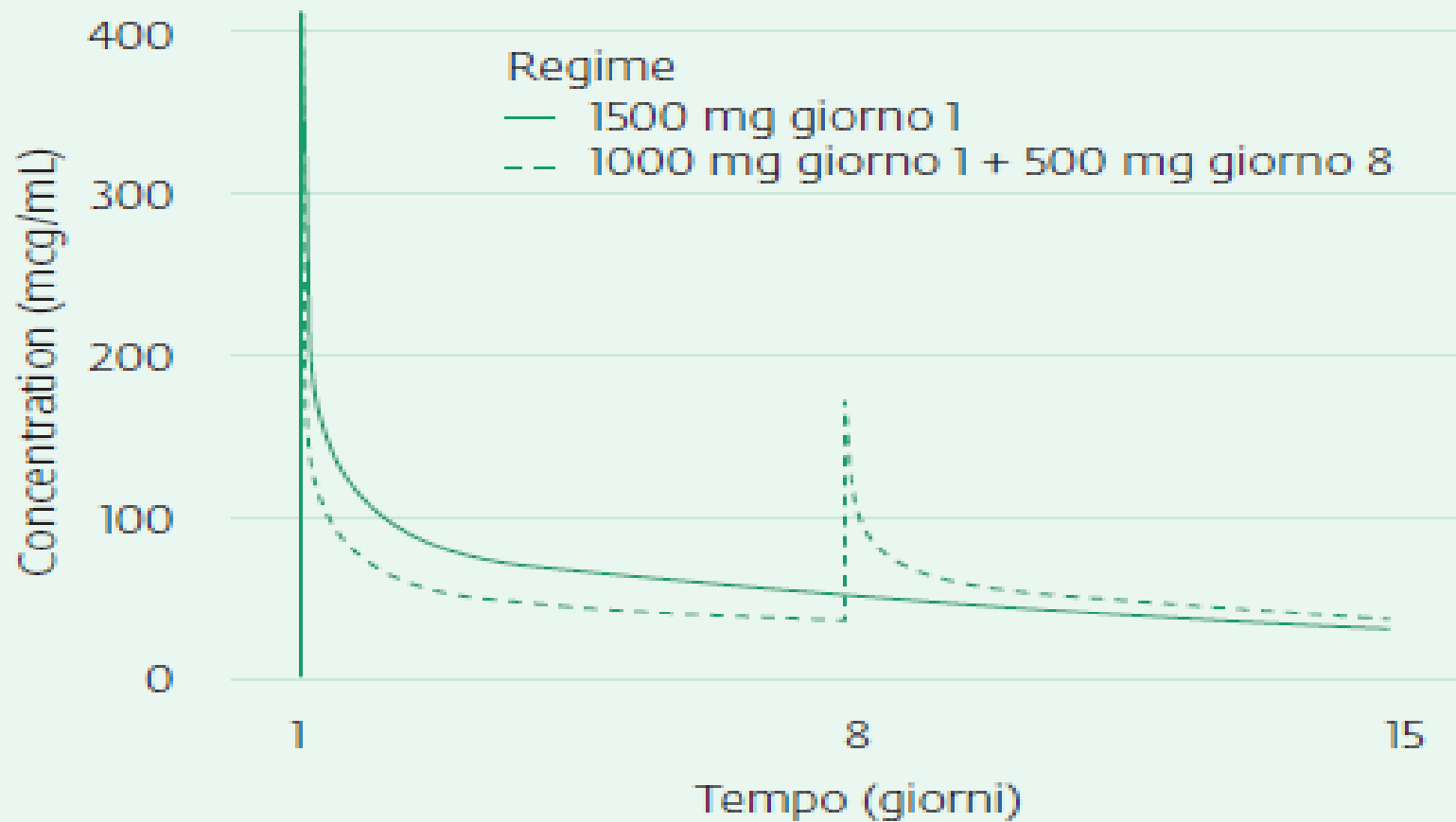
Se insufficienza renale grave non in HD ( $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$ ) 1000 mg in unica somministrazione o 675 mg - 325 mg dopo 1 sett.

Se insuff epatica:

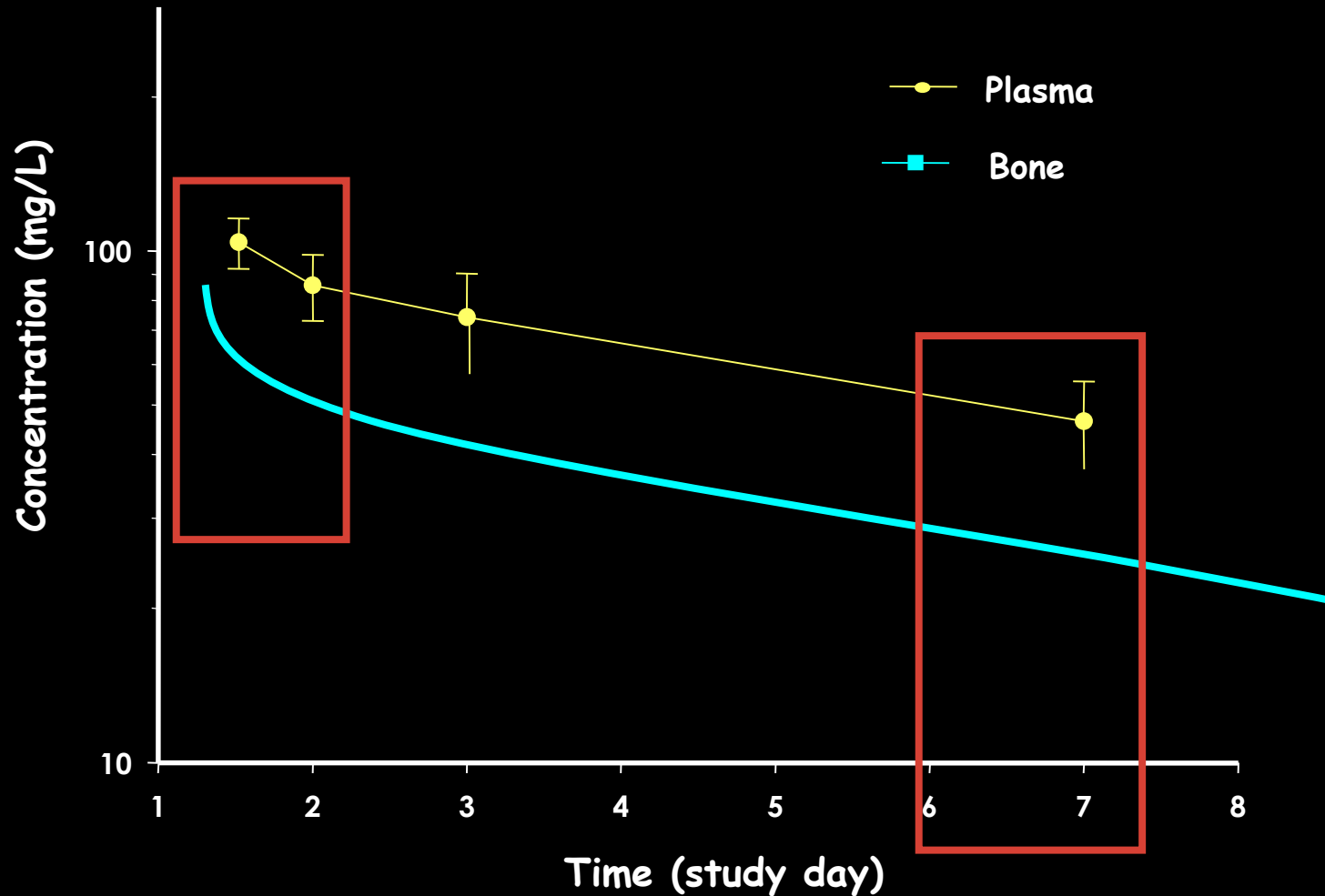
Nessuno per epatopatia cronica lieve (Child-Pugh A).

Non noto adeguamento posologico in epatopatia cronica moderato-grave

# DALBAVANCINA



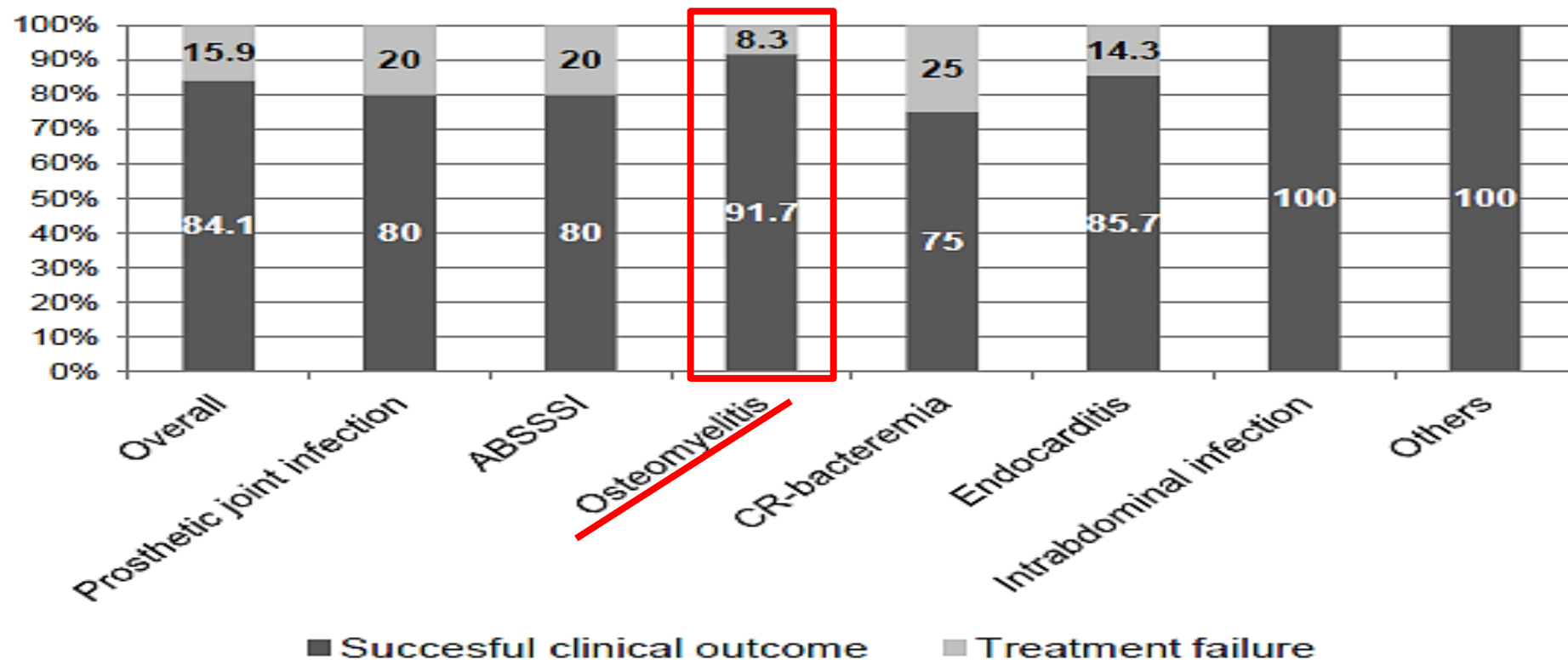
# DALBAVANCIN PENETRATION INTO BONE AND RELATED STRUCTURES



# Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience

Bouza E et al IJAA 2017

Figure 1. Treatment outcomes by primary infection type (n=69)





# Tedizolid Phosphate: A Second-Generation Oxazolidinone to Treat Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

Wong E et al PT 2014

**Table 3 Spectrum of Activity for Tedizolid<sup>11</sup>**

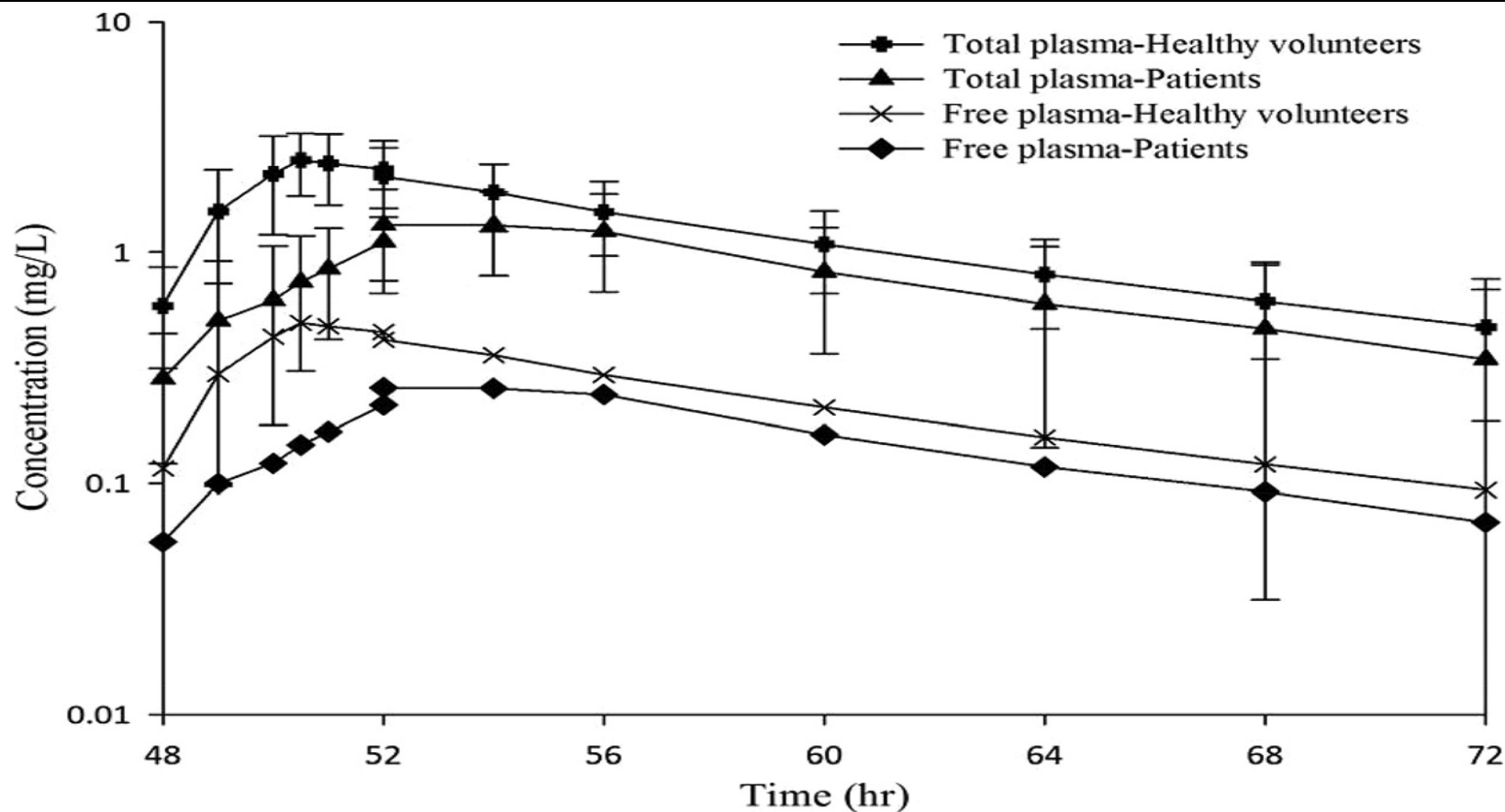
Aerobic and facultative gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA and MSSA) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus anginosus</i> group <i>Enterococcus faecalis</i>
Aerobic and facultative anaerobic gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus lugdenesis</i> <i>Enterococcus faecium</i>

**Table 4 Comparison of Tedizolid vs. Linezolid-Resistant Staphylococci<sup>13</sup>**

		MIC Range (mg/L)	Resistant Strains
Coagulase-negative staphylococci	Tedizolid	0.06 to 16	—
	Linezolid	8 to > 128	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	Tedizolid	0.5	—
	Linezolid	8 to 16	100

# Comparative Assessment of Tedizolid Pharmacokinetics and Tissue Penetration between Diabetic Patients with Wound Infections and Healthy Volunteers via *In Vivo* Microdialysis

Stainton SM et al AAC 2017



**FIG 1** Average tedizolid plasma concentration-time profiles (48 to 72 h) from diabetic patients and healthy volunteers following oral tedizolid phosphate 200 mg q24h.

# CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM IN VITRO ACTIVITY VS COMPARATORS (EUROPEAN HOSPITALS + ISRAEL 2013)

Species (n)	Ceftolozane/ tazobactam		Ceftazidime	Meropenem	Piperacillin/ tazobactam	Levofloxacin
	MIC <sub>50/90</sub>	%S <sup>a</sup>	%S <sup>b</sup>	%S <sup>b</sup>	%S <sup>b</sup>	%S <sup>b</sup>
<i>Escherichia coli</i> (2184)	0.25/0.5	98.5	83.3	100.0	87.6	70.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (874)	0.5/>32	76.5	58.5	86.3	61.6	67.4
<i>Enterobacter</i> spp. (565)	0.5/8	81.8	64.6	99.3	70.3	90.6
<i>Citrobacter</i> spp. (219)	0.25/8	87.2	81.7	99.1	81.0	92.7
<i>Proteus mirabilis</i> (309)	0.5/1	95.8	90.0	100.0	99.3	74.4
Indole-positive <i>Proteus</i> spp. (287)	0.25/1	96.9	82.2	100.0	96.5	78.4
<i>Serratia</i> spp. (242)	0.5/2	98.4	96.3	99.6	89.7	92.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1266)	0.5/4	91.5	75.4	71.0	69.2	60.0
- MDR (329)	4/>32	68.4	22.8	16.7	5.8	7.6
- XDR (236)	32/>32	58.9	10.6	8.5	2.5	0.9

<sup>a</sup>The FDA-approved susceptibility breakpoints are 4 mg/L for *P. aeruginosa* and 2 mg/L for Enterobacteriaceae.

<sup>b</sup>According to EUCAST interpretive criteria.

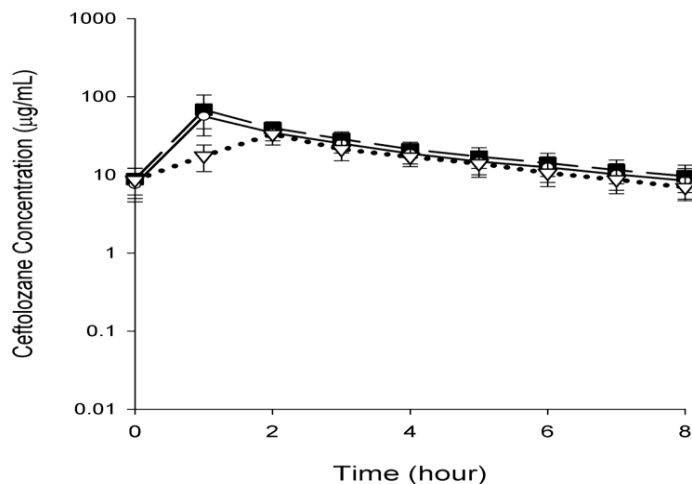
CLSI, Clinical Laboratory Standards Institute; FDA, Food and Drug Administration; MDR, multidrug resistant; MIC<sub>50</sub>, minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 50% of organisms; MIC<sub>90</sub>, minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 90% of organisms; %S, percent susceptible; XDR, extremely drug resistant.

1. Farrell et al. ECCMID 2015. Poster P-1298; 2. Farrell et al. ECCMID 2015. Poster P-1299.

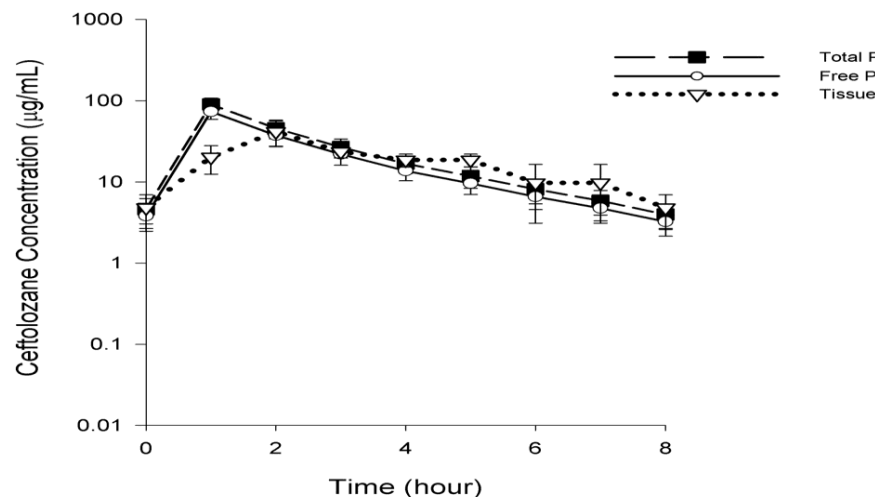
# Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Ceftolozane-Tazobactam in Diabetic Patients with Lower Limb Infections and Healthy Adult Volunteers

Monogue ML et al AAC 2017

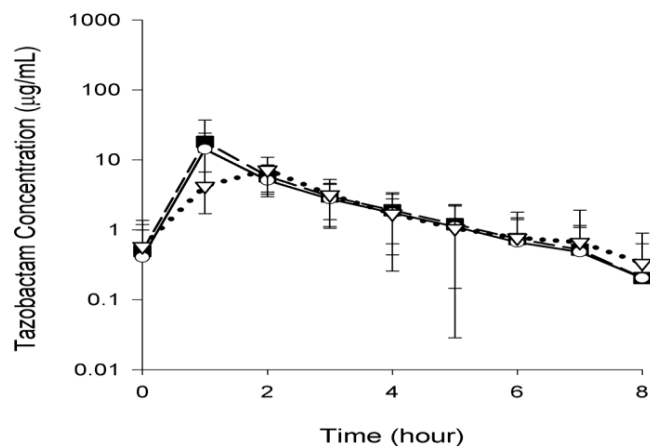
A) Plasma and Tissue Ceftolozane Concentrations in Patients



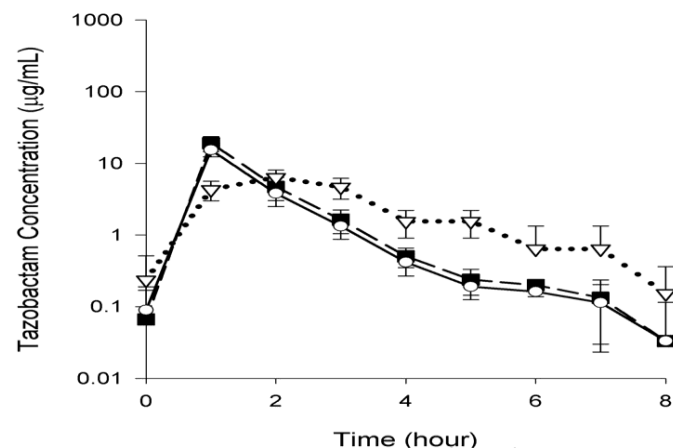
C) Plasma and Tissue Ceftolozane Concentrations in Healthy Volunteers



B) Plasma and Tissue Tazobactam Concentrations in Patients



D) Plasma and Tissue Tazobactam Concentrations in Healthy Volunteers



**FIG 1** Plasma and tissue concentrations of ceftolozane (A, C) and tazobactam (B, D) in patients (A, B) and healthy volunteers (C, D).

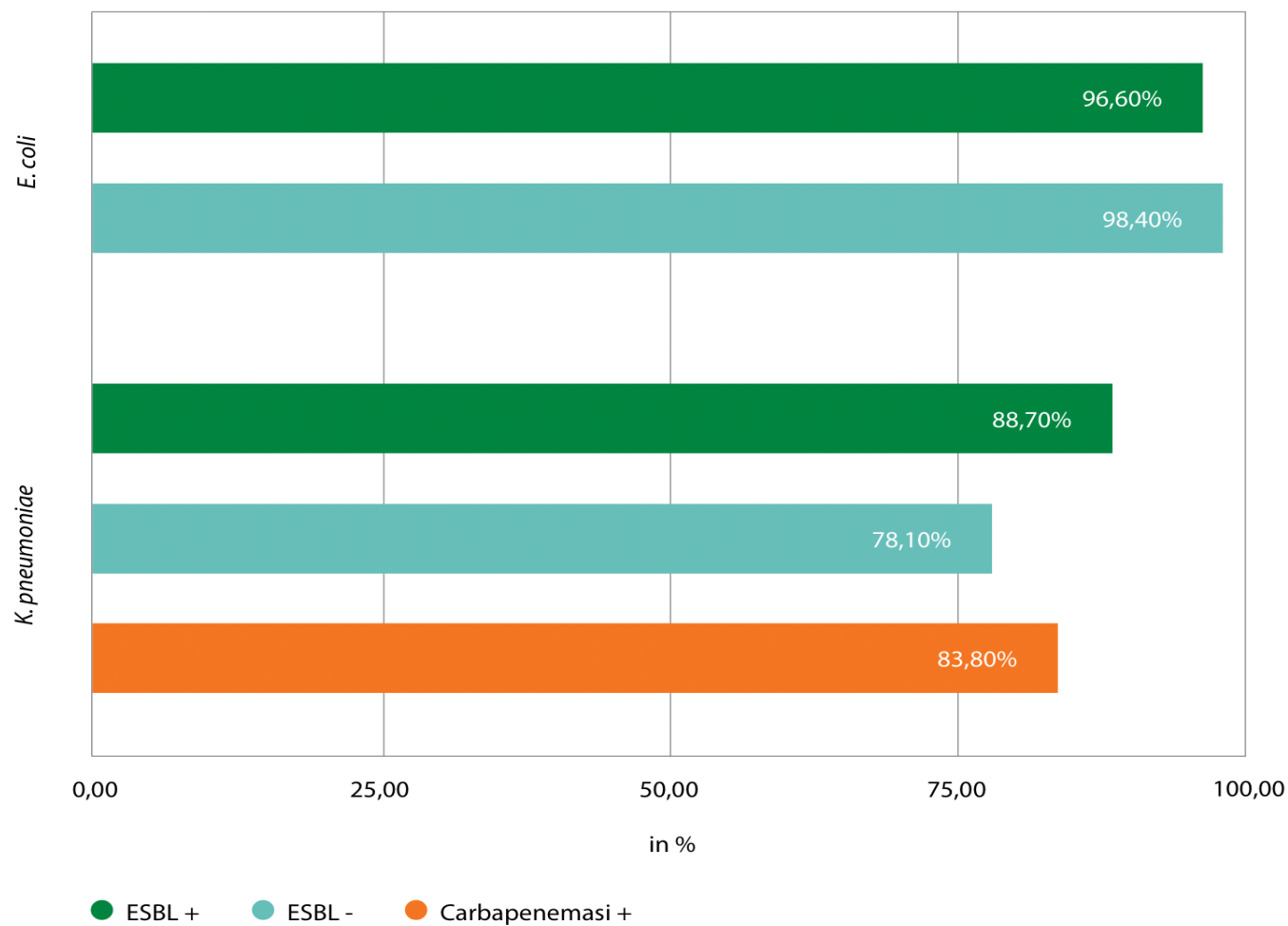
# FOSFOMICINA

## Spettro di azione<sup>1,2</sup>

### Attività in vitro

Specie comunemente sensibili	Specie in cui la resistenza acquisita può essere un problema	Specie intrinsecamente resistenti
<b>Gram-positivi aerobi</b>	<b>Gram-positivi</b>	<b>Gram-negativi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Morganella morganii</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<b>Anaerobi</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<b>Gram-negativi</b>	<i>Bacteroides</i> spp.
<b>Gram-negativi aerobi</b>	<i>Enterobacter cloacae</i>	
<i>Citrobacter</i> spp.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Edwardsiella</i> spp.	<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Enterobacter cancerogenus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Escherichia coli</i>	<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Klebsiella oxytoca</i>		
<i>Neisseria</i> spp.		
<i>Proteus mirabilis</i>		
<i>Proteus penneri</i>		
<i>Providencia rettgeri</i>		
<b>Anaerobi</b>		
<i>Peptococcus</i> spp.		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.		

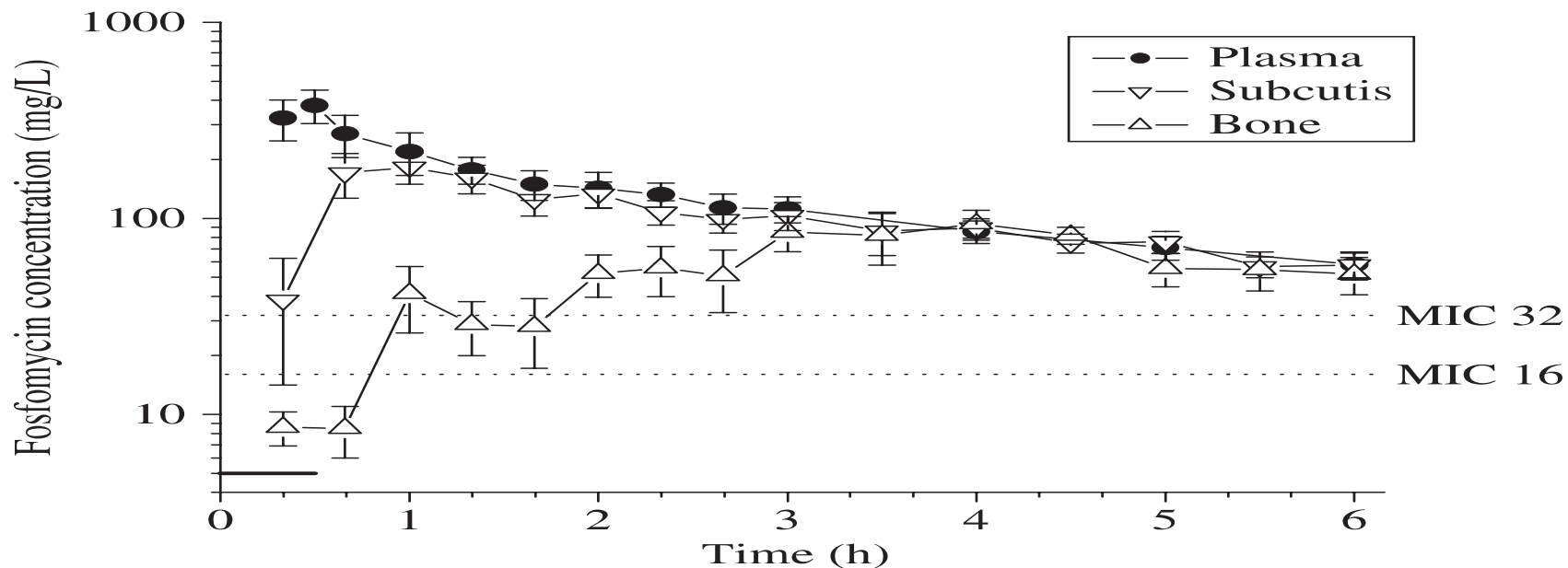
**Figura 13.** InfectoFos® è attivo contro i batteri problematici, come *E. coli* e *K. pneumoniae* ESBL-produttori e *K. pneumoniae* carbapenemasi-produttori (PEG, 2015; Falagas et al, 2010).





# High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection

Schintler MV et al JAC 2009



**Figure 1.** Concentration versus time profiles of fosfomycin in plasma, subcutaneous adipose tissue and metatarsal bone in severe DFI after a single dose of 100 mg/kg ( $n=9$ ). The horizontal bar indicates the duration of infusion.

**Table 1.** Key PK parameters of fosfomycin following intravenous administration of 100 mg/kg ( $n=9$ ) in plasma and tissues

Compartment	$C_{\max}$ (mg/L)	$T_{\max}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$AUC_{0-6}$ (mg · h/L)	$AUC_{0-12}^a$ (mg · h/L)	$AUC_{0-6}$ tissue/ $AUC_{0-6}$ plasma
Plasma	$377.3 \pm 73.2$	$0.5 \pm 0.0$	$3.6 \pm 1.2$	$785.1 \pm 107.2$	$1013.8 \pm 108.4$	—
Subcutis	$185.1 \pm 34.2$	$1.0 \pm 0.2$	$3.7 \pm 1.4$	$592.7 \pm 77.5$	$821.3 \pm 91.3$	$0.76 \pm 0.05$
Bone	$96.4 \pm 14.5$	$3.9 \pm 0.4$	$2.2 \pm 0.6$	$330.0 \pm 55.3$	$511.0 \pm 100.7$	$0.43 \pm 0.04$

# OSTEOMIELE INDICAZIONE «IN LABEL»

## INFORMAZIONI CLINICHE

### Indicazioni terapeutiche

- La fosfomicina è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini, neonati inclusi (vedere paragrafo 5.1):
- Osteomielite
- infezioni complicate delle vie urinarie
- infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori
- meningite batterica
- batteriemia che si manifesta in associazione o che si ritiene eventualmente associata a una qualsiasi delle infezioni sopracitate

Tabella 11. Linee guida generali di dosaggio per adulti e adolescenti  $\geq 12$  anni di età ( $>40$  Kg) e con una *clearance* della creatinina stimata  $>80$  ml/min.

Indicazione	Ideale: 16-24 g in 4 dosi/die-infusione continua	Oraliera
Osteomielite		n 2-3 dosi
Infezioni cor		n 2-3 dosi
Infezioni nos		n 2-3 dosi
Meningite batterica		n 3-4 dosi

Le singole dosi non devono superare 8 g.

<sup>a</sup> Il regime ad alte dosi in 3 somministrazioni deve essere utilizzato in infezioni gravi la cui causa o presunta causa sia dovuta a batteri meno sensibili.

<sup>b</sup> Sono disponibili limitati dati di sicurezza in particolare per dosi superiori a 16 g/die. Quando sono prescritte tali dosi si raccomanda particolare cautela.

# Opzioni di terapia orale o cmq OPAT

## RISCHIO MRSA

NO

SI

AMOXICILLINA/CLAVULANATO  
(non meno di 1g qid)

○

CLINDAMICINA (450 mg tid)

○

FLUCLOXACILLINA (1g qid)

○

DOXICICLINA (100 mg bid)

○

COTRIMOSSAZOLO (1cp tid o qid)

○

(MOXIFLOXACINA (1cp qd) preferibilmente da riservare a  
osteomielite)

DOXICICLINA (100 mg bid)

○

COTRIMOSSAZOLO (1cp tid o qid)

+/-

RIFAMPICINA 600 mg/die

○

DALBAVANCINA 1500 mg in unica  
somm.ne (se esclusi Gram-)

## E LA DURATA OTTIMALE?

Dipende molto da quanto si è riusciti a bonificare mediante l'approccio chirurgico eseguito.

Scenario 1: amputazione con osso residuo macroscopicamente e microbiologicamente indenne ...anche solo 2 settimane dopo intervento!

Scenario 2: se amputazione non completa e/o toilette con fresatura dell'osso ... considerare elevata la probabilità di infezione residua anche se macroscopicamente e microbiologicamente negativo → almeno 8 settimane

Scenario 3: se osso residuo macroscopicamente o microbiologicamente ancora positivi → 8 ma anche 12 settimane (spt se *S. aureus* Rifa-R o *P. aeruginosa* FQ-R)

# CONCLUSIONI

La terapia (come del resto la gestione) del piede diabetico risulta sempre problematica sia dal punto di vista della scelta che della durata

La terapia antibiotica deve necessariamente associarsi ad intervento chirurgico e valutazione della vascolarizzazione ma risulta cruciale nel cercare di perseguire l'eradicazione dell'infezione

Esistono diverse opzioni farmacologiche utilizzabili sia per os che ev ma nessuna rappresenta veramente quella ottimale.

La soluzione terapeutica più appropriata dipende da diversi fattori

Nella scelta della terapia antibiotica va considerato non solo il paziente nel momento attuale ma anche e soprattutto la necessità di preservare l'ecosistema suo e dell'ambiente circostante



**CHIUSO  
PER SONNO**  
*riapriremo a breve...*

