

PRINCIPI DI FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA E APPLICAZIONI NELLA TERAPIA ANIMALE

Prof. Roberto Villa
Dipartimento di Scienze e Tecnologie Veterinarie per la
Sicurezza Alimentare
Facoltà di Medicina Veterinaria di Milano

I SUPER BATTERI MINACCIA L'EUROPA

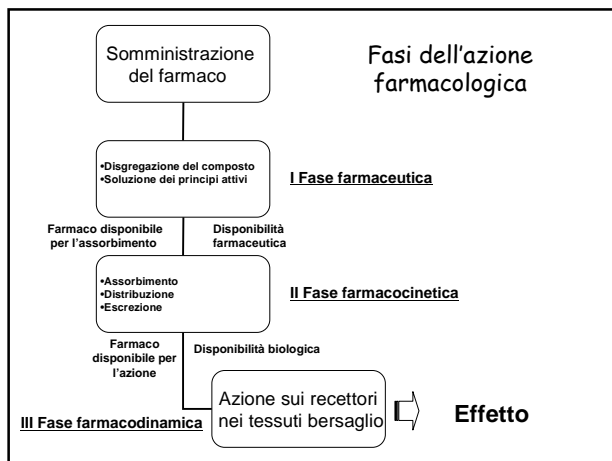
*Aumenta, soprattutto in Italia, il tasso di
infezioni resistenti agli antibiotici, soprattutto
a causa dell'abuso che si fa di questi
medicinali*

*25000 morti in Europa da microrganismi
resistenti*

European Antibiotic Awareness Day 2011

Conclusioni della FVE

- 1) Implementazione delle buone pratiche d'allevamento e sviluppo dei piani di gestione sanitaria dei capi, basati sulla biosicurezza e sui programmi vaccinali, in stretta collaborazione fra veterinari e allevatori
- ☐ 2) Dare più enfasi alla prescrizione veterinaria
- ☐ 3) Sviluppare linee guida e protocolli
- ☐ 4) Disincentivare la compravendita in quantità di vasta scala
- ☐ 5) Aumentare la consapevolezza, l'educazione e la formazione
- ☐ 6) Rendere più rigorose le condizioni d'impiego e chiarire le ragioni a sostegno dell'uso di antibiotici particolarmente importanti e del ricorso all'off label e alla cascata

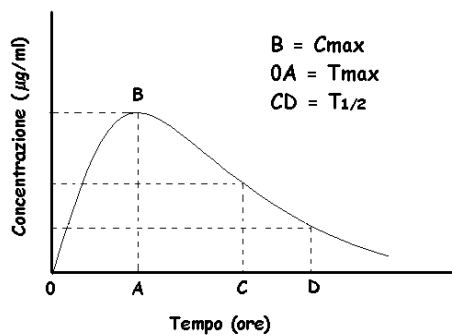


ANTIBATTERICI

- LA MAGGIOR PARTE DEI FARMACI ANTIBATTERICI UTILIZZATI IN CAMPO VETERINARIO VENGONO DALLA MEDICINA UMANA
- UNO DEI FATTORI RILEVANTI NELLO SVILUPPO DELLA RESISTENZA E' IL DOSAGGIO NON CORRETTO
- LE DIFFERENZE SPECIE-SPECIFICHE INFLUENZANO LA CINETICA DEL FARMACO
- LA DINAMICA DIPENDE DAL MICRORGANISMO COINVOLTO E DALLA SEDE D'INFEZIONE
- IN CAMPO VETERINARIO ESISTE UNA DISCRETA CONOSCENZA IN MERITO AL COMPORTAMENTO CINETICO SPECIE-SPECIFICO, MENTRE ANCORA SCARSA E' LA CORRELAZIONE TRA CINETICA E DINAMICA

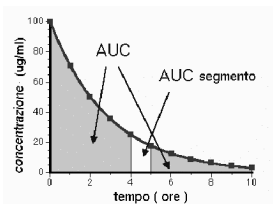
ASPETTI DI FARMACOLOGIA CLINICA

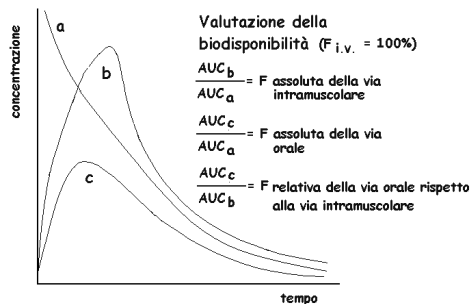
- LA FARMACOCINETICA SI OCCUPA DELL'ASSORBIMENTO, DISTRIBUZIONE, METABOLISMO E ELIMINAZIONE E PERMETTE DI COSTRUIRE LE CURVE CONCENTRAZIONE-TEMPO NEL SANGUE E NEI SITI D'INFEZIONE. PERMETTE DI STABILIRE LA RELAZIONE TRA DOSE E CONCENTRAZIONE DI ANTIBIOTICO NEI VARI SITI (ciò che l'animale fa al farmaco)
- LA FARMACODINAMICA METTE IN RELAZIONE LA CONCENTRAZIONE CON GLI EFFETTI FARMACOLOGICI E TOSSICOLOGICI (ciò che il farmaco fa all'animale)
- STUDI *IN VITRO* E *IN VIVO*
- MIC, MBC, PAE, PAE-SME, PALE



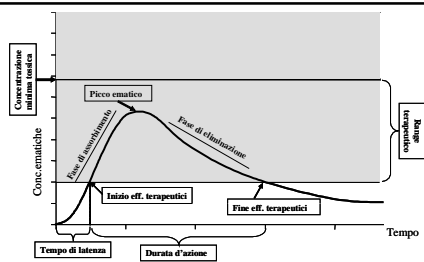
Area sotto la curva - AUC

Indica la quantità di farmaco presente nell'organismo per tutto il periodo dell'osservazione ed è condizionata da dose, forma farmaceutica e via di somministrazione (AUC max dopo somm. e.v.)





Curve concentrazione-tempo di una identica dose dello stesso farmaco somministrato allo stesso paziente per via endovenosa (a), intramuscolare (b) e orale (c)



CONCENTRAZIONE MINIMA TOSSICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sopra della quale compaiono gli effetti tossici dose-dipendenti. Corrisponde al limite superiore del range terapeutico

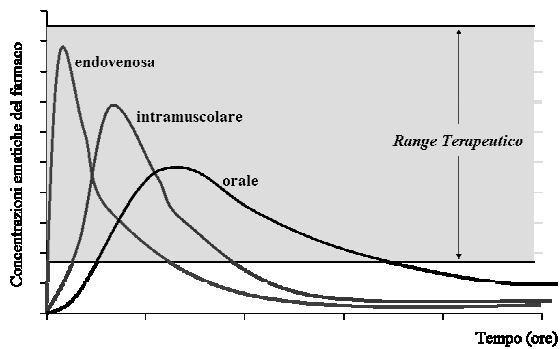
CONCENTRAZIONE MINIMA TERAPEUTICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sotto della quale non si hanno effetti terapeutici. Corrisponde al limite inferiore del range terapeutico.

RANGE TERAPEUTICO

L'intervallo di concentrazioni ematiche di un farmaco entro il quale si manifestano normalmente gli effetti terapeutici senza effetti tossici dose-dipendenti

Figura 1. Confronto dei livelli ematici di un farmaco somministrato, alla stessa dose, per tre vie diverse



CINETICA - DIFFERENZE DI SPECIE

• FATTORI LEGATI AL FARMACO

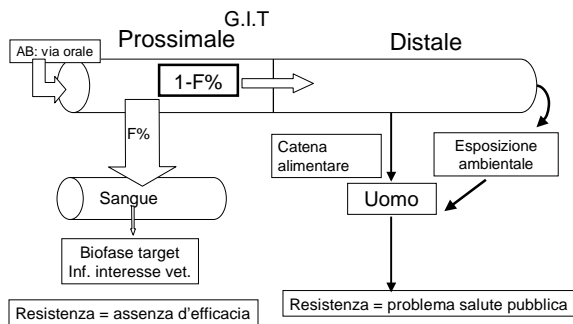
- SOLUBILITA'
- PERMEABILITA'
- FORMULAZIONE
- ECCEPIENTI
- PALATABILTA'

• FATTORI LEGATI ALLA SPECIE

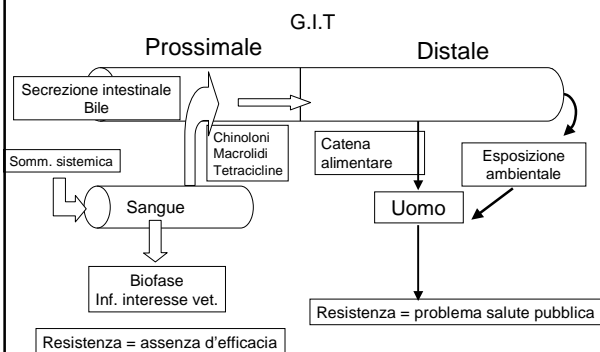
- ANATOMIA APPARATO GI
- TEMPO DI TRANSITO GI
- VOLUME SECREZIONI GI
- PH SECRETI
- SALI BILIARI
- PERMEABILITA' INTESTINALE
- METABOLISMO
- LEGAME SIEROPROTEICO

Estensione alle specie minori
"Minor uses minor species"

BIOFASE E ANTIBIOTICORESISTENZA



BIOFASE E ANTIBIOTICORESISTENZA

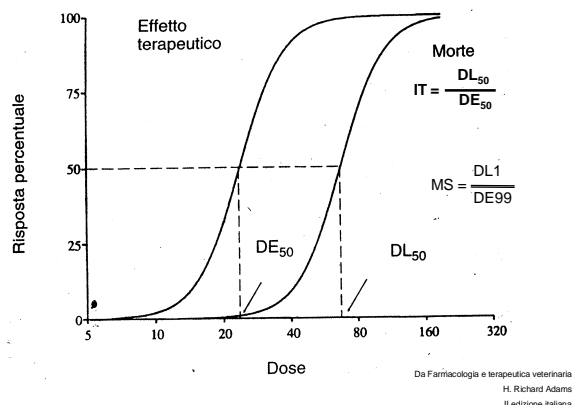


ANTIBATTERICI

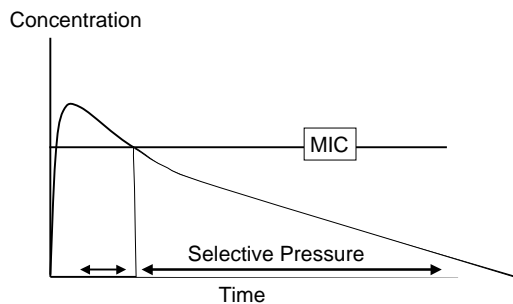
- SONO NORMALMENTE FARMACI DOTATI DI UNA BUONA MANEGGEVOLEZZA
- MOLTI FARMACI ANTIBATTERICI SONO DI USO CONSOLIDATO DA MOLTI DECENNI
- LA DEFINIZIONE DEI DOSAGGI E' STATA DERIVATA DA STUDI IN MEDICINA UMANA E POI DA SEMPLICI VALUTAZIONI FARMACOCINETICHE CONFRONTATE CON DATI DI ATTIVITA' IN VITRO
- OGGI ESISTONO STRUMENTI DI VALUTAZIONE CHE TENGONO IN CONSIDERAZIONE LA FARMACOCINETICA E LA FARMACODINAMICA E PERMETTONO DI IDENTIFICARE DOSAGGI ACCURATI PER LE SPECIFICHE PATOLOGIE RIDUCENDO IL RISCHIO DI RESISTENZA

Antibatterico ha 4 azioni 1 benefica e 3 tossiche

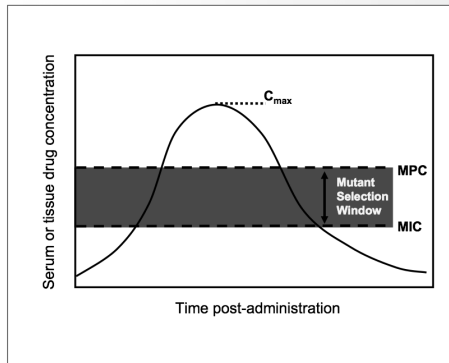
- Efficacia clinica
- Tossicità diretta nell'ospite
- Selezione di ceppi resistenti commensali
- Inibizione crescita non patogeni
- *Tutti gli antibiotici esercitano una attività di selezione di batteri mutanti spontaneamente resistenti o di batteri con resistenza acquisita*



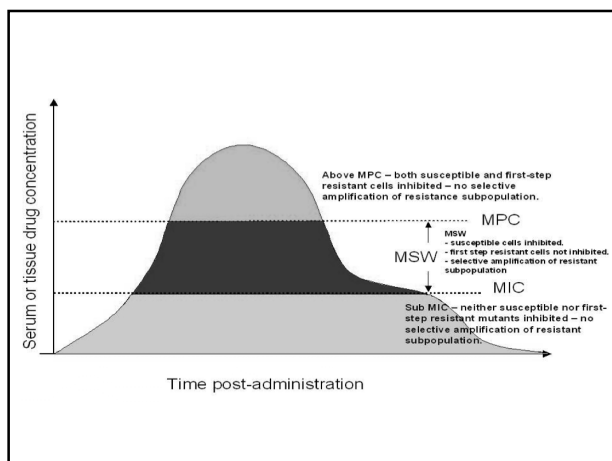
Pressione selettiva ceppi resistenti in termini cinetici



The concept of Mutant Selection Window



MPC = The Mutant Prevention Concentration



CHE COSA S'INTENDE PER UTILIZZO IN DEROGA

Il veterinario, sotto la sua responsabilità, quando non esistono med. vet. autorizzati per una determinata patologia, per il benessere animale, può somministrare in "deroga" uno dei seguenti medicinali a cascata:

- Med. vet. autorizzato per un'altra specie animale o per un'altra patologia
- Medicinale autorizzato per l'uomo
- Med. vet. preparato estemporaneamente dal farmacista conformemente alle indicazioni contenute in una prescrizione veterinaria.

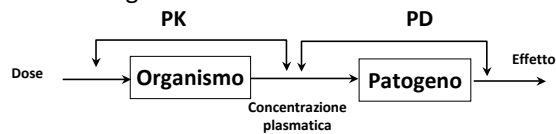
Obiettivi degli indici PK/PD

1. Gli obiettivi degli indici PK/PD sono di prevedere, *in vivo*, il risultato clinico per:
 - Cura
 - Prevenzione della resistenza
2. La concentrazione plasmatica libera è la concentrazione più rilevante per stabilire gli indicatori PK/PD

Leipzig 2009 22

PK/PD variabilità per AB

- Conseguenza della determinazione di dose



Variabili fisiologiche/constituzionali

- Specie, razza, sesso, età
- Funzionalità renale
- Funzionalità epatica...

Variabili cliniche

- Suscettibilità del patogeno (MIC)
- Severità e durata della patologia

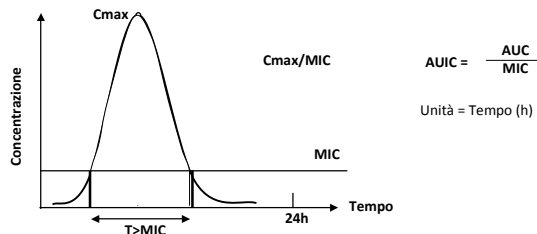
I tre indici PK/PD

Antibiotico	PK/PD indice	Obiettivo	Valore critico
β -Lattamine	Tempo>MIC	Massimizzare il tempo di esposizione	50-100% intervallo di dosaggio
Chinoloni	24h AUC/MIC	Ottimizzare la quantità di AB somministrata	125 h
Aminoglicosidi	Cmax/MIC	Ottimizzare la concentrazione picco	10

Leipzig 2009 24

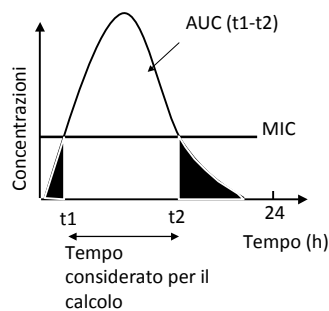
PK/PD indicatori di efficacia

- $T > MIC$: penicilline, cefalosporine, macrolidi, oxazolidinoni
- C_{max}/MIC : aminoglicosidi
- AUC (o 24h AUC/MIC) : chinoloni, tetraciline, ketolidi, azitromicine, streptogramine

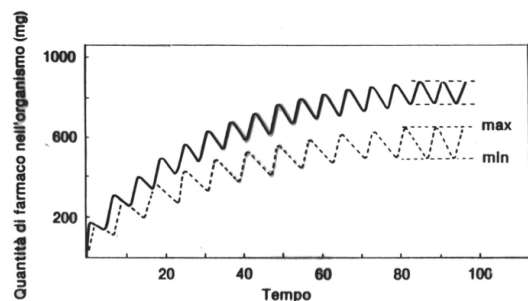


AUC : AUC parziale per il tempo in cui le concentrazioni plasmatiche sono superiori alla MIC

- $AUC = AUC_{(t1-t2)} / MIC$
- Unità = tempo (h)
- Stabilito per un periodo di 24 h (in condizioni di steady state)



Applicazione:
Fluorochinoloni



Quantità di farmaco nell'organismo in funzione del tempo. Dosi uguali di farmaco sono state somministrate ogni 6 h (curva superiore) ed ogni 8 h (curva inferiore).

Steady state si raggiunge dopo 4-5 $t_{1/2}$

AUIC: tentativo di combinare proprietà PK e PD degli AB

$$\text{AUIC} \# \frac{\text{AUC}}{\text{MIC}} = \frac{\text{Dose} / \text{Clearance}}{\text{MIC}_{90} \text{ or } \text{MIC}_{50}} = \text{breakpoint critico}$$

PK (pointing to AUC)
 PD (pointing to MIC)
 Capacità di eliminare il farmaco (pointing to Clearance)
 • Endpoint fisso correlato a Emax e EC₅₀ (pointing to MIC₉₀ or MIC₅₀)

Applicazione:
Fluorochinoloni

Ottawa Juin 2004 - 28

C_{max} / MIC

Rapporto di inibizione (inhibitory ratio)

$$\text{IR} = \frac{\text{C}_{\text{max}}}{\text{MIC}_{90}}$$

PK allo steady state (pointing to C_{max})
 PD (pointing to MIC₉₀)

- Biodisponibilità (%)
- Clearance
- Assorbimento
- Eliminazione (clearance, VD)
- Fattore di accumulo per somministrazioni ripetute (emivita)

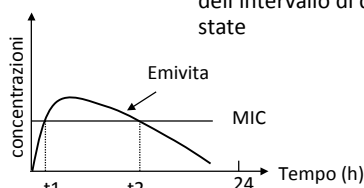
- Buona previsione della risposta clinica per AB concentrazione dipendenti
- Un elevato C_{max}/MIC evita le resistenze
- Il "migliore" indice per gli aminoglicosidi

T > MIC

Tempo durante il quale le concentrazioni superano la MIC

Applicazione:
Betalattamine

- T>MIC tra t₂ - t₁
- determinazione PK: complessa
 - clearance, half-life
- Data come percentuale dell'intervallo di dosaggio allo steady state



Computation of dose using a PK/PD predictor

$$\text{Dose} = \frac{\text{AUIC}}{24\text{h}} \times \frac{\text{MIC}}{\text{F\%}} \times \text{Clearance}$$

Annotations:

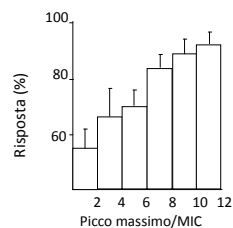
- Breakpoint to be achieved (points to AUIC)
- PD (points to MIC)
- MIC₅₀ : average (points to MIC)
- MIC₉₀ (points to MIC)
- PK (points to Clearance)
- PK (points to F%)

Quali valori numerici per gli indici PK/PD?

1. Per ottimizzare l'efficacia
2. Per minimizzare la resistenza

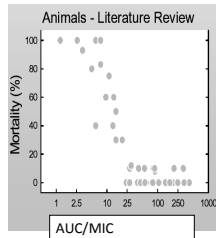
Valori degli indici PK/PD : Gli aminoglicosidi

Relazione tra il rapporto del picco delle concentrazioni plasmatiche sulla MIC e la probabilità di guarigione di 236 pazienti con una infezione da Gram- trattata con un aminoglicoside (gentamicina, tobramicina, amikacina)

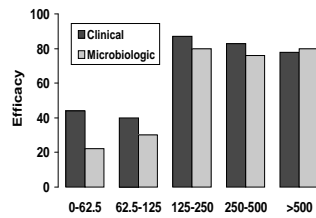


Moor et al. 1984 J. Infect. Dis.

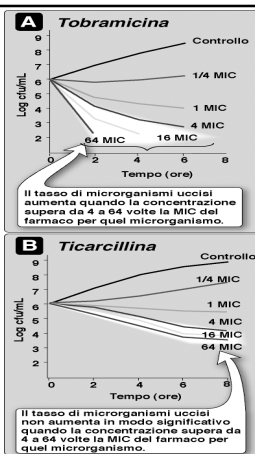
Valori degli indici PK/PD : I chinoloni



AUC/MIC=125h
Valore per l'efficacia



Un valore di 125h, vuole dire che le concentrazioni plasmatiche medie devono essere 5 volte maggiori della MIC



Quali valori numerici per gli indici PK/PD?

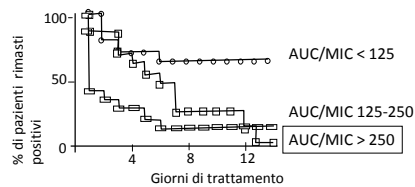
1. Per ottimizzare l'efficacia
2. Per minimizzare la resistenza

AUC/MIC ed eradicazione batterica

Polmonite nosocomiale trattata EV con ciprofloxacina
AUC/MIC è un buon indice per prevedere il tempo di eradicazione batterica



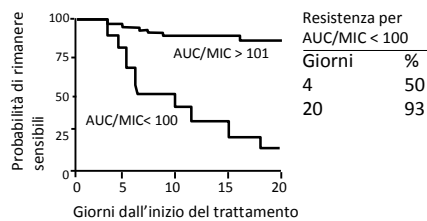
- Se AUC/MIC > 250 h/giorno:
 - Eradicazione in 24h



Schentag Symposium, 1999

AUC/MIC & sviluppo di resistenza

- Valore predittivo di AUC/MIC per ciprofloxacina nelle polmoniti nosocomiali



AUC/MIC < 100 = subottimale

Resistenza per AUC/MIC < 100	
Giorni	%
4	50
20	93

Quali sono le concentrazioni per prevenire la selezione di batteri a sensibilità ridotta?

- Beta-lattamine:
 - Rimanere sempre al di sopra di 4xMIC
 - ma 40-60% del T>MIC per efficacia
- Aminoglicosidi:
 - Ottenere almeno un picco di 8xMIC
- Fluorochinoloni:
 - AUC/MIC > 200?? e C_{max}/MIC > 8

Table 1. Pattern of bactericidal activity in vitro and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) measures correlating with efficacy.

Antimicrobial agent	Bactericidal pattern of in vitro activity	PK-PD measure(s)
Aminoglycosides	Concentration dependent	AUC_{0-24}/MIC , C_{max}/MIC
β -Lactams		
Penicillins	Time dependent	$T>MIC$
Cephalosporins	Time dependent	$T>MIC$
Carbapenems	Time dependent	$T>MIC$
Monobactams	Time dependent	$T>MIC$
Clindamycin	Time dependent	AUC_{0-24}/MIC
Glycopeptides/lipopeptides		
Daptomycin	Concentration dependent	AUC_{0-24}/MIC , C_{max}/MIC
Oritavancin	Concentration dependent	$T>MIC$, C_{max}/MIC
Vancormycin	Time dependent	AUC_{0-24}/MIC
Macrolides and clindamycin		
Azithromycin	Time dependent	AUC_{0-24}/MIC
Clarithromycin	Time dependent	AUC_{0-24}/MIC
Telithromycin	Concentration dependent	AUC_{0-24}/MIC
Metronidazole	Concentration dependent	AUC_{0-24}/MIC , C_{max}/MIC
Oxazolidinones		
Linezolid	Time dependent	AUC_{0-24}/MIC
Quinolones	Concentration dependent	AUC_{0-24}/MIC , C_{max}/MIC
Tetracyclines		
Doxycycline	Time dependent	AUC_{0-24}/MIC
Tigecycline	Time dependent	AUC_{0-24}/MIC

NOTE. AUC_{0-24}/MIC , the ratio of the area under the concentration-time curve at 24 h to the MIC; C_{max}/MIC , the ratio of the maximal drug concentration to the MIC; $T>MIC$, duration of time a drug concentration remains above the MIC.

Table 1
Pharmacodynamic (PD) parameters correlating with efficacy

Antibacterial class	Optimal PD parameter	PK/PD magnitude required for efficacy
Aminoglycosides	C_{max}/MIC	10–12
Fluoroquinolones	AUC/MIC	$>25^a$; $>100^b$
β -Lactams	$T>MIC$	$>50^a$; $>70^b$
Linezolid	AUC/MIC	>80
Quinupristin/dalfopristin	AUC/MIC	$>34^c$; $>50^d$
Daptomycin	AUC/MIC	189 ^e
Tigecycline	AUC/MIC	7; 20 ^f

PK, pharmacokinetic; C_{max} , peak concentration; MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under the concentration–time curve; $T>MIC$, time that free antimicrobial concentration remains above the MIC.

^a Mild infection (immunocompetent host).

^b Severe infection and immunocompromised host.

^c 7.5 mg/kg every 12 h.

^d 7.5 mg/kg every 8 h.

^e Based on pre-clinical studies.

^f Staphylococci and streptococci.

EMA »Punti da considerare »

- Il dosaggio inadeguato degli antibiotici è probabilmente uno dei principali fattori di rischio per la resistenza
- L'indicazione di dosaggi specifici per le differenti infezioni potrebbe essere un punto importante nella lotta all'antibiotico resistenza
- La possibilità di dare tali indicazioni sulla base della valutazione PK-PD e oggi una possibilità concreta e valutata dagli organismi scientifici

QUALI STRATEGIE

- ANTIBIOGRAMMI
- **MIC AGGIORNATE**
- FARMACOVIGILANZA
- LIMITARE E VIGILARE L'USO IN DEROGA
- VALUTAZIONI CINETICHE IN ANIMALI INFETTI
- DATI EPIDEMIOLOGICI
- **DEFINIZIONE DEI BREAKPOINT**

- ANIMALI DA REDDITO (SPECIE MINORI) E ANIMALI DA COMPAGNIA
