

La farmacocinetica degli antibiotici da MargheritaTre... a MargheritaTre?

ELENA GARBERO & STEFANO FINAZZI



GiViTi

Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva

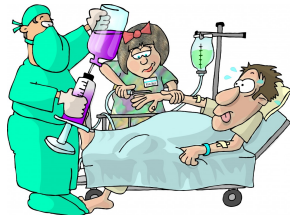


PESARO, 4 NOVEMBRE 2015



- Somministrazione contemporanea di farmaci
- Depurazione extracorporea (CRRT, CPFA, ...)

- Condizioni estreme dei pazienti
 - Insufficienze d'organo
 - Grandi volumi di distribuzione
 - ...
- Effetti dinamici





- Somministrazione contemporanea di farmaci
- Depurazione extracorporea (CRRT, CPFA, ...)

- Condizioni estreme dei pazienti
 - Insufficienze d'organo
 - Grandi volumi di distribuzione
 - ...
- Effetti dinamici



Definizione di terapie personalizzate

- Ottimizzazione di dosi e strategie di somministrazione
- Raggiungimento di obiettivi terapeutici

- 70% dei pazienti sottoposto a terapia antibiotica
- utilizzo non ottimale
 - Terapia empirica
 - Concentrazione sopra livello di tossicità
 - Concentrazione sotto livello terapeutico
- Sviluppo di (multi)resistenze
- Effetti dinamici
 - Efficacia dipende da condizioni del paziente variabili

- 70% dei pazienti sottoposto a terapia antibiotica
- utilizzo non ottimale
 - Terapia empirica
 - Concentrazione sopra livello di tossicità
 - Concentrazione sotto livello terapeutico
- Sviluppo di (multi)resistenze
- Effetti dinamici
 - Efficacia dipende da condizioni del paziente variabili

Obiettivi

- Costruzione di modelli di farmacocinetica
- Simulatore di farmacocinetica integrato in M3

Perché la vancomicina?

- Spesso usata in TI
- Concentrazione monitorata

Obiettivi

- Modello matematico concentrazione vancomicina
 - Condizione del paziente
 - Trattamento – CRRT & CPFA



Campioni

- 88 pazienti – TI, San Giovanni Bosco, Torino
 - 6 CRRT
 - 2 CPFA
- 258 pazienti – TI, Policlinico, Milano
 - 29 CRRT

Foglio1

ID	DATA1	TIME	AMT	RATE	DV	EVID	CLCR	CREA	ALB	AGE	HT	WT	SEX	CRRT
3802	25-12-14	14:48	500	1500	.	1	20	2.3	22	57	175	90	1	0
3802	25-12-14	15:46	5238.8	42	.	1	20	2.3	22	57	175	90	1	0
3802	26-12-14	07:00	.	.	.	2	20	2.3	22	57	175	90	1	0
3802	26-12-14	23:54	.	.	.	2	5	0.9	22	57	175	90	1	0
3802	29-12-14	10:40	.	.	16	0	5	0.9	27	57	175	90	1	0
3782	14-12-14	12:40	1000	6000	.	1	14	2.6	20	79	175	68	1	0
3782	14-12-14	12:52	2074.6	44	.	1	14	2.6	20	79	175	68	1	0
3782	16-12-14	12:01	4.2	42	.	1	14	2.6	20	79	175	68	1	0
3782	16-12-14	13:59	1074.5	21	.	1	14	2.6	20	79	175	68	1	0
3782	18-12-14	07:00	.	.	19	0	14	2.6	20	79	175	68	1	0
3782	18-12-14	17:09	4224	30	.	1	14	2.6	20	79	175	68	1	0
3782	24-12-14	07:00	.	.	18	0	14	2.6	20	79	175	68	1	0
3734	29-10-14	15:42	11657.8	84	.	1	156	0.6	35	40	175	58	1	0
3734	29-10-14	15:43	1000	6000	.	1	156	0.6	35	40	175	58	1	0
3734	30-10-14	16:23	1000	6000	.	1	156	0.6	35	40	175	58	1	0
3734	31-10-14	07:00	.	.	.	2	156	0.6	35	40	175	58	1	0
3734	31-10-14	19:00	.	.	.	2	151	0.6	35	40	175	58	1	0
3734	03-11-14	07:00	.	.	13	0	151	0.6	31	40	175	58	1	0
3717	11-10-14	17:21	16171.4	84	.	1	74	0.5	27	71	165	68	2	0
3717	15-10-14	07:00	.	.	.	2	74	0.5	27	71	165	68	2	0
3717	15-10-14	19:00	.	.	.	2	65	0.6	27	71	165	68	2	0
3717	17-10-14	07:00	.	.	36	0	65	0.6	26	71	165	68	2	0
3706	03-10-14	17:08	26588	80	.	1	66	0.9	22	68	170	87	1	0
3706	07-10-14	07:00	.	.	22	0	66	0.9	22	68	170	87	1	0
3672	18-09-14	15:51	2416.4	84	.	1	112	0.6	30	71	175	55	1	0
3672	20-09-14	19:00	.	.	.	2	112	0.6	30	71	175	55	1	0
3672	20-09-14	19:56	5326.7	80	.	1	91	0.8	30	71	175	55	1	0
3672	21-09-14	07:00	.	.	.	2	91	0.8	30	71	175	55	1	0
3672	23-09-14	07:00	.	.	25	0	91	0.8	29	71	175	55	1	0
3671	24-09-14	17:28	500	3000	.	1	23	1.8	32	73	150	68	2	0
3671	24-09-14	18:03	5313.7	42	.	1	23	1.8	32	73	150	68	2	0
3671	26-09-14	07:00	.	.	25	0	23	1.8	32	73	150	68	2	0
3671	27-09-14	19:00	.	.	.	2	23	1.8	32	73	150	68	2	0

Variabili

- Età, sesso, peso
- Inizio/fine CRRT e CPFA
- Somministrazioni vancomicina
- Concentrazioni vancomicina
- Clearance creatinina
- Albuminemia



Modello monocompartimentale

$$\frac{dQ(t)}{dt} =$$

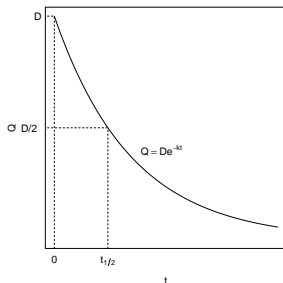
- Quantità di farmaco totale $Q = V C$



Modello monocompartimentale

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -\text{CL } C(t)$$

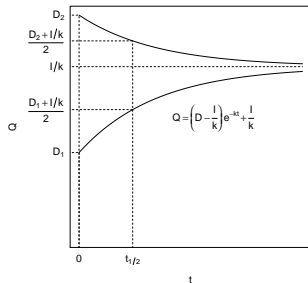
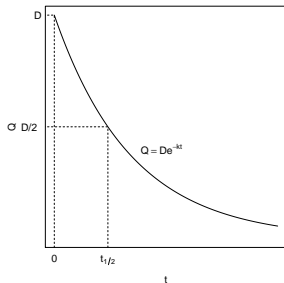
- Quantità di farmaco totale $Q = V C$
- Rimozione



Modello monocompartimentale

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -CL C(t) + I$$

- Quantità di farmaco totale $Q = V C$
- Rimozione
- Rate di infusione continua





$$CL_v = C_0$$

$$CL_v = C_0 \left[1 + c_{cr} \left(\frac{CL_{cr}}{63.8 \text{ ml/min}} \right)^{b_{cr}} \right]$$

- Clearance della creatinina



$$CL_v = C_0 \left[1 + c_{cr} \left(\frac{CL_{cr}}{63.8 \text{ ml/min}} \right)^{b_{cr}} + c_{sex} \text{ SEX} \right]$$

- Clearance della creatinina
- Sesso ($M = 1$, $F = -1$)

$$CL_v = C_0 \left[1 + c_{cr} \left(\frac{CL_{cr}}{63.8 \text{ ml/min}} \right)^{b_{cr}} + c_{sex} \text{SEX} + c_{CRRT} \text{CRRT} \right]$$

- Clearance della creatinina
- Sesso (M = 1, F = -1)
- CRRT



$$CL_v = C_0 \left[1 + c_{cr} \left(\frac{CL_{cr}}{63.8 \text{ ml/min}} \right)^{b_{cr}} + c_{sex} \text{SEX} + c_{CRRT} \text{CRRT} \right]$$

- Clearance della creatinina
- Sesso (M = 1, F = -1)
- CRRT

	C_0	c_{cr}	b_{cr}	c_{SEX}	c_{CRRT}
Torino	15(2) ml/min	1.6(3)	1.12(8)	0.16(9)	1.4(3)
Milano	13(2) ml/min	2.6(7)	0.96(10)	0.28(7)	1.7(5)

$$CL_v = C_0 \left[1 + c_{cr} \right]$$

- Clearance della creatinina
- Sesso ($M = 1$, $F = -1$)
- CRRT

	C_0	c_{cr}	b_{cr}	c_{SEX}	c_{CRRT}
Torino	15(2) ml/min	1.6(3)	1.12(8)	0.16(9)	1.4(3)
Milano	13(2) ml/min	2.6(7)	0.96(10)	0.28(7)	1.7(5)

- $TCL_{noCRRT} = 39(6) \text{ ml/min}$

$$CL_v = C_0 \left[1 + c_{CRRT} \right]$$

- Clearance della creatinina
- Sesso ($M = 1$, $F = -1$)
- CRRT

	C_0	c_{cr}	b_{cr}	c_{SEX}	c_{CRRT}
Torino	15(2) ml/min	1.6(3)	1.12(8)	0.16(9)	1.4(3)
Milano	13(2) ml/min	2.6(7)	0.96(10)	0.28(7)	1.7(5)

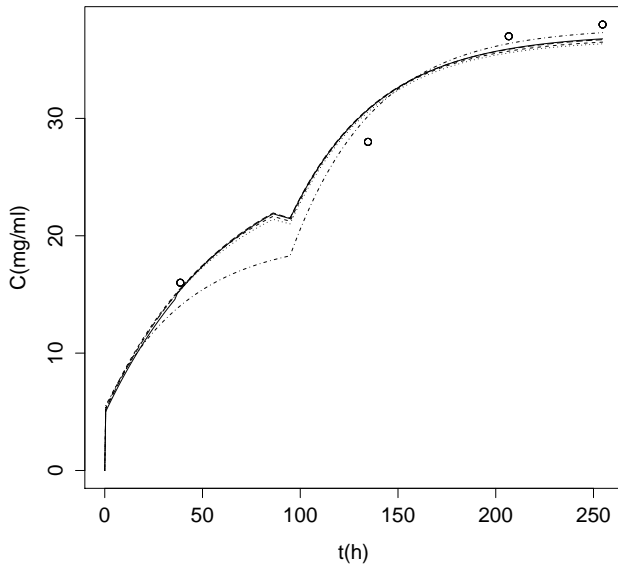
- $TCL_{noCRRT} = 39(6)$ ml/min
- $TCL_{CRRT} = 36(6)$ ml/min

$$V_v = V_0 \left(1 + v_{\text{ALB}} \frac{\text{ALB}}{25 \text{ g/l}} \right)$$

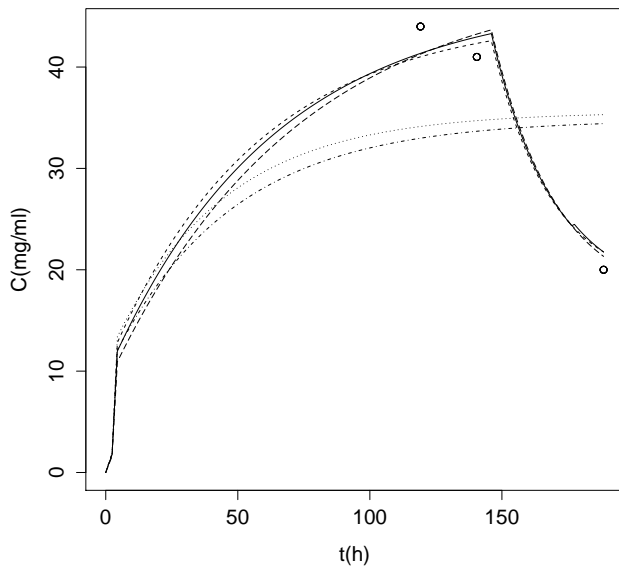
- Albuminemia

	V_0	v_{ALB}
Torino	47(18) l	0.8(7)
Milano	43(9) l	0.4(2)

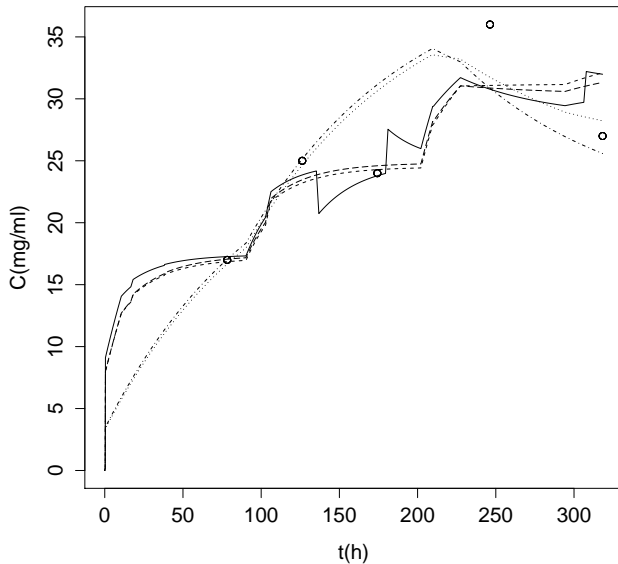
- $TV = 85 \text{ l}$



Paziente sottoposto a CRRT



Paziente sottoposto a CPFA



- Studio clinico sulla cinetica degli antibiotici
 - Osservazionale
 - Multicentrico (≥ 10 centri)
 $\Rightarrow \geq 300$ pazienti/molecola
 - ~ 5 Molecole



- Studio clinico sulla cinetica degli antibiotici
 - Osservazionale
 - Multicentrico (≥ 10 centri)
 $\Rightarrow \geq 300$ pazienti/molecola
 - ~ 5 Molecole

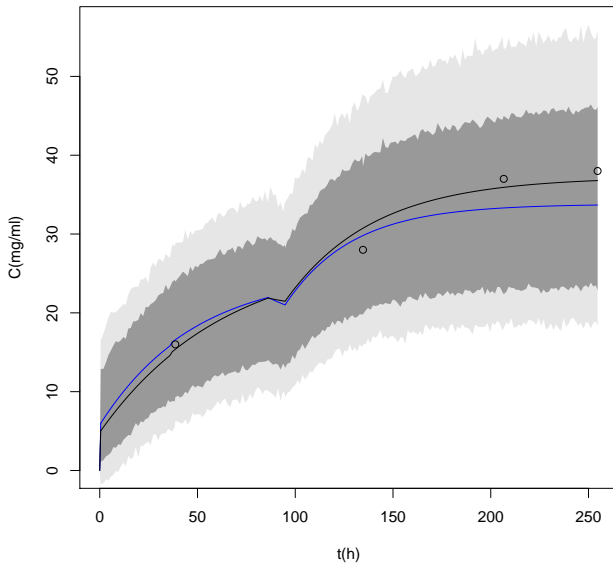


- Basso carico di lavoro per i centri
 - raccolta dati con M3
 - max 8–12 prelievi per paziente in 8–15 giorni
 - centrifugazione nei laboratori ospedalieri
 - analisi centralizzate a Pisa

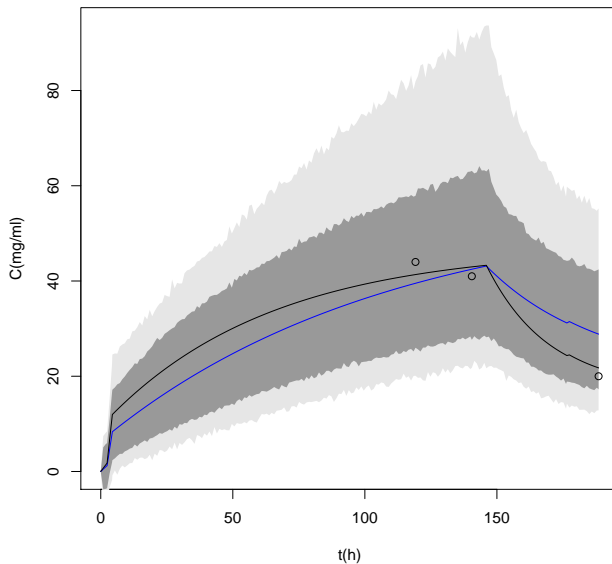


- Pacchetti M3 per ottimizzazione della terapia
 - simulatore di strategie terapeutiche
 - terapie personalizzate
 - apprendimento da dati singolo paziente
 - correzione/miglioramento della terapia

Paziente non sottoposto a CRRT



Paziente sottoposto a CRRT



Paziente sottoposto a CPFA

