

AbioKin: Farmacocinetica degli antibiotici in MargheritaTre

STEFANO FINAZZI & ELENA GARBERO

Unità of Statistica Medica e Fisiologia Matematica
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS



LECCE, 9 APRILE 2019



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

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



- 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

- 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

Obiettivi

- Ottimizzazione di dosi e strategie di somministrazione
- Raggiungimento di obiettivi terapeutici
- Costruzione di modelli di farmacocinetica
- Simulatore di farmacocinetica integrato in M3

Perché la vancomicina?

- Spesso usata in TI
- Stretto range efficacia/tossicità
- Concentrazione monitorata

Caratteristiche

- Clearance prevalentemente renale
- Rimossa da CRRT
- Cinetica fortemente dipendente da caratteristiche del paziente

TI, San Giovanni Bosco, Torino

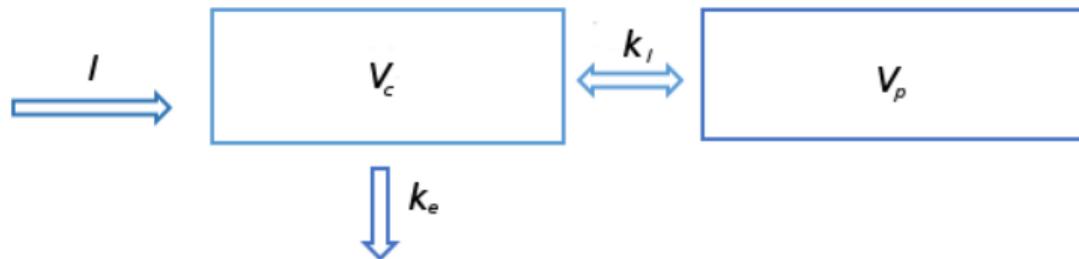
- 141 pazienti
- 300 campioni
- 2.1 concentrazioni/paziente

Foglio1

ID	DAT1	TIME	AMT	RATE	DV	EVID	CLCR	CREA	ALB	AGE	HT	WT	SEX	CRRT	CP
3802	25-12-14	14:48	500	1500	.	1	20	2.3	22	57	175	90	1	0	0
3802	25-12-14	15:46	5238.8	42	.	1	20	2.3	22	57	175	90	1	0	0
3802	26-12-14	07:00	.	.	.	2	20	2.3	22	57	175	90	1	0	0
3802	26-12-14	23:54	.	.	.	2	5	0.9	22	57	175	90	1	0	0
3802	29-12-14	10:40	.	.	16	0	5	0.9	27	57	175	90	1	0	0
3782	14-12-14	12:40	1000	6000	.	1	14	2.6	20	79	175	68	1	0	0
3782	14-12-14	12:52	2074.6	44	.	1	14	2.6	20	79	175	68	1	0	0
3782	16-12-14	12:01	4.2	42	.	1	14	2.6	20	79	175	68	1	0	0
3782	16-12-14	13:59	1074.5	21	.	1	14	2.6	20	79	175	68	1	0	0
3782	18-12-14	07:00	.	.	19	0	14	2.6	20	79	175	68	1	0	0
3782	18-12-14	17:09	4224	30	.	1	14	2.6	20	79	175	68	1	0	0
3782	24-12-14	07:00	.	.	18	0	14	2.6	20	79	175	68	1	0	0
3734	29-10-14	15:42	11657.8	84	.	1	156	0.6	35	40	175	58	1	0	0
3734	29-10-14	15:43	1000	6000	.	1	156	0.6	35	40	175	58	1	0	0
3734	30-10-14	16:23	1000	6000	.	1	156	0.6	35	40	175	58	1	0	0
3734	31-10-14	07:00	.	.	.	2	156	0.6	35	40	175	58	1	0	0
3734	31-10-14	19:00	.	.	.	2	151	0.6	35	40	175	58	1	0	0
3734	03-11-14	07:00	.	.	13	0	151	0.6	31	40	175	58	1	0	0
3717	11-10-14	17:21	16171.4	84	.	1	74	0.5	27	71	165	68	2	0	0
3717	15-10-14	07:00	.	.	.	2	74	0.5	27	71	165	68	2	0	0
3717	15-10-14	19:00	.	.	.	2	65	0.6	27	71	165	68	2	0	0
3717	17-10-14	07:00	.	.	36	0	65	0.6	26	71	165	68	2	0	0
3706	03-10-14	17:08	26588	80	.	1	66	0.9	22	68	170	87	1	0	0
3706	07-10-14	07:00	.	.	22	0	66	0.9	22	68	170	87	1	0	0
3672	18-09-14	15:51	2416.4	84	.	1	112	0.6	30	71	175	55	1	0	0
3672	20-09-14	19:00	.	.	.	2	112	0.6	30	71	175	55	1	0	0
3672	20-09-14	19:56	5326.7	80	.	1	91	0.8	30	71	175	55	1	0	0
3672	21-09-14	07:00	.	.	.	2	91	0.8	30	71	175	55	1	0	0
3672	23-09-14	07:00	.	.	25	0	91	0.8	29	71	175	55	1	0	0
3671	24-09-14	17:28	500	3000	.	1	22	1.8	22	72	160	68	2	0	0

Variabili

- Età, sesso, peso, altezza
- Somministrazioni vancomicina
- Concentrazioni vancomicina
- Parameteri fisiopatologici/esami
 - monitor
 - clearance creatinina
 - emogas
 - emocromo
 - transaminasi
 - bilirubina
 - albuminemia
- Trattamenti CRRT
- Farmaci vasoattivi
- Albumina

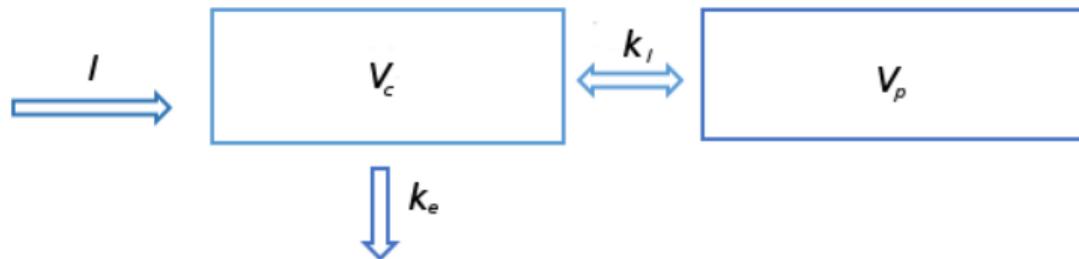


$$Q_c = V_c C_c \quad \text{central}$$

$$Q_p = V_p C_p \quad \text{peripheral}$$

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

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

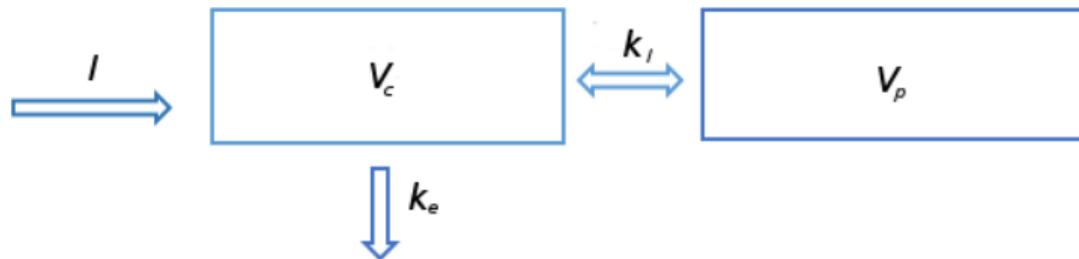


$$Q_c = V_c C_c \quad \text{central}$$

$$Q_p = V_p C_p \quad \text{peripheral}$$

$$\frac{dQ_c(t)}{dt} = I(t)$$

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

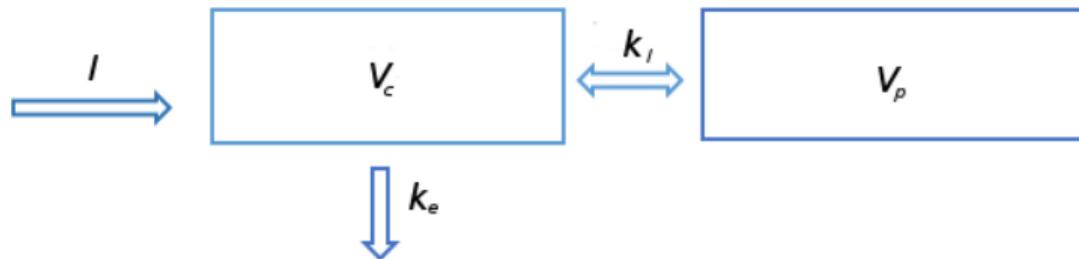


$$Q_c = V_c C_c \quad \text{central}$$

$$Q_p = V_p C_p \quad \text{peripheral}$$

$$\frac{dQ_c(t)}{dt} = I(t) - k_e C_c(t)$$

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



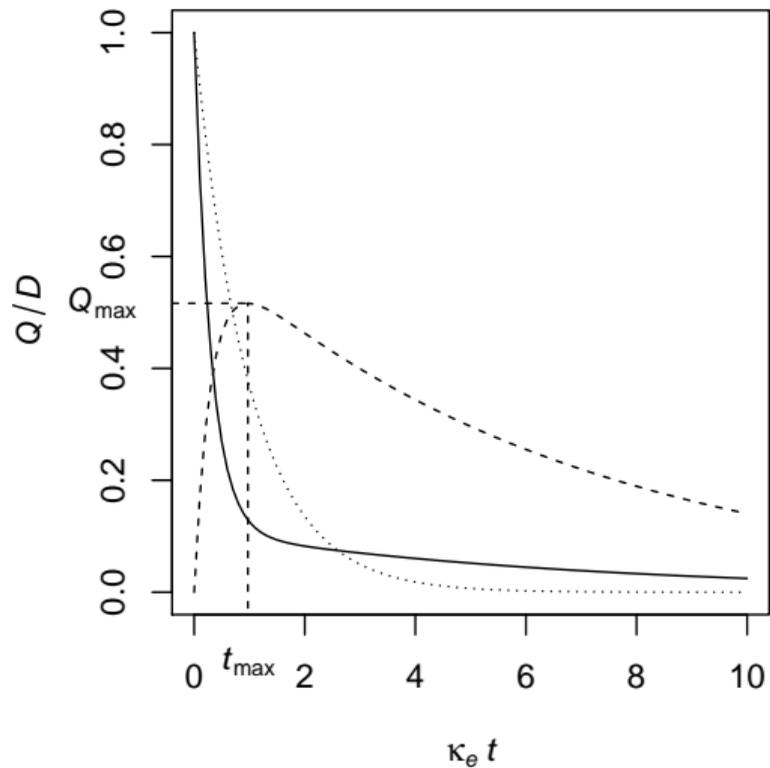
$$Q_c = V_c C_c \quad \text{central}$$

$$Q_p = V_p C_p \quad \text{peripheral}$$

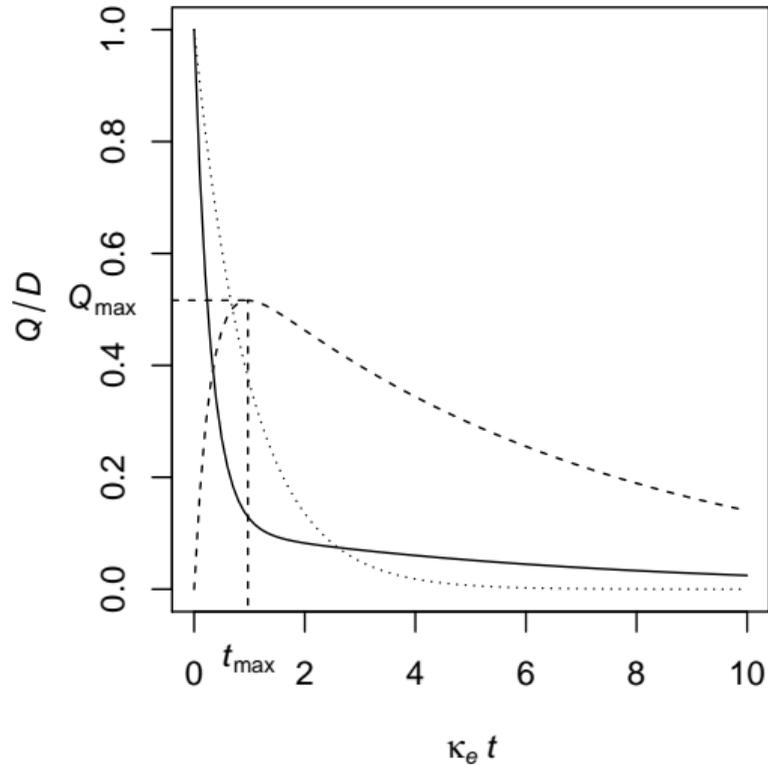
$$\frac{dQ_c(t)}{dt} = I(t) - k_e C_c(t) - k_{\text{int}} [C_c(t) - C_p(t)]$$

$$\frac{dQ_p(t)}{dt} = k_{\text{int}} [C_c(t) - C_p(t)]$$

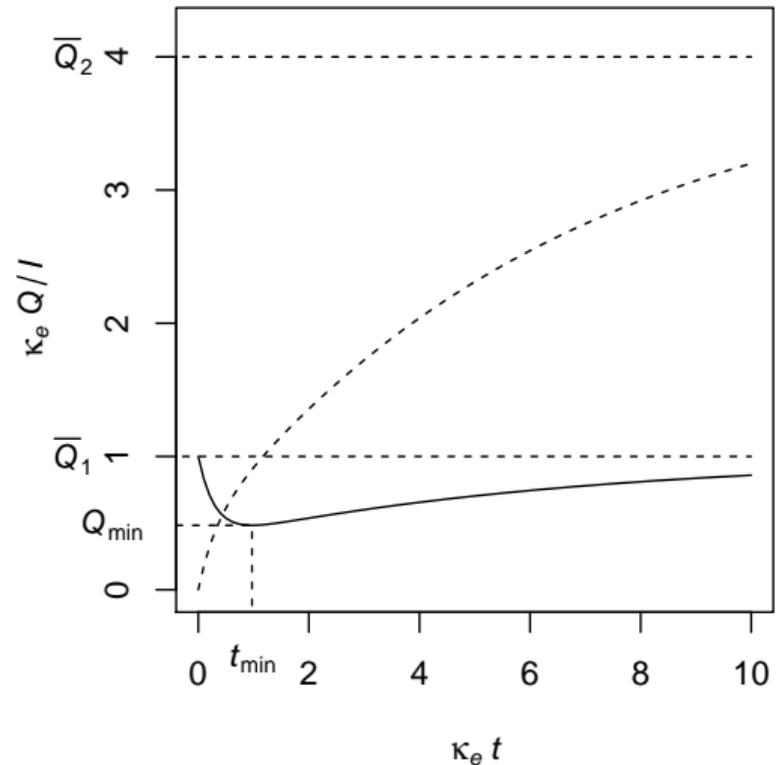
Bolo



Bolo



Infusione continua



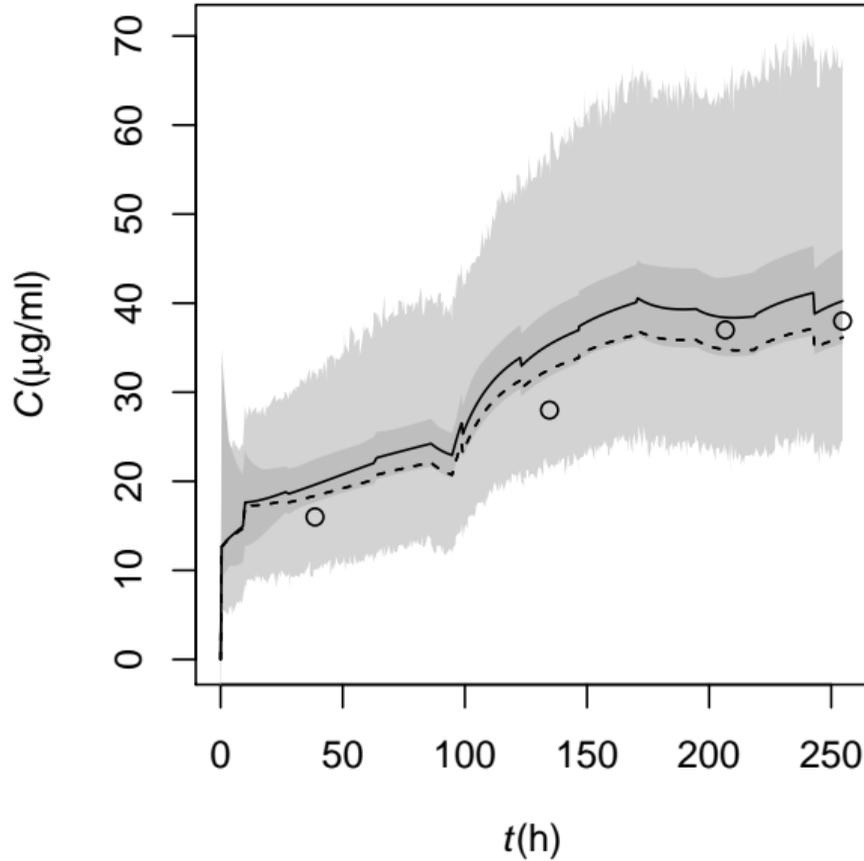
$$k_e = \theta_{cr} \left(\frac{k_{crea}}{71 \text{ ml/min}} \right) \left(\frac{a}{64 \text{ yr}} \right)^{\beta_a} \left(\frac{h}{29.4} \right) + \theta_{SEX} \delta_{SEX} + \theta_w \left(\frac{w}{76.5 \text{ kg}} \right) + \theta_{CRRT} \delta_{CRRT}$$

$$k_{int} = \theta_{k_{int}} \log \left(\frac{C_{ALT}}{IU/l} \right) (1 + \theta_{k_{int},SEX} \delta_{SEX})$$

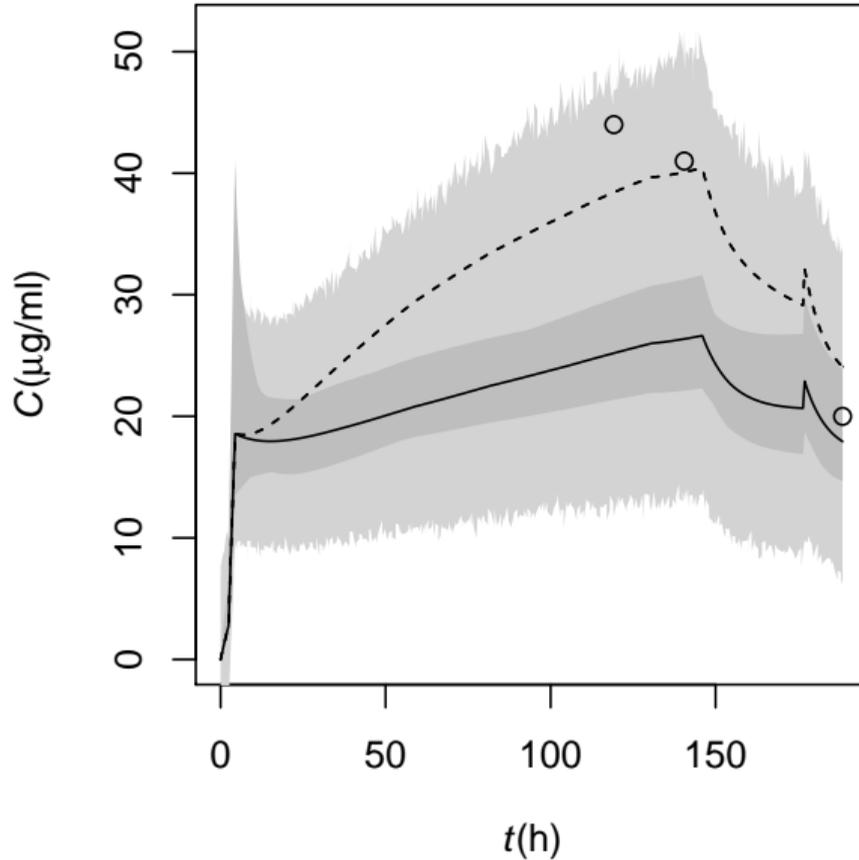
$$V_c = \theta_{V_c} \left(\frac{29.4}{h} \right)$$

$$V_p = \theta_{V_p} \left(\frac{C_{crea}}{0.8 \text{ mg/dl}} \right)^{\beta_{crea}} \left(\frac{w}{76.5 \text{ kg}} \right)$$

clearance vancomicina	<ul style="list-style-type: none">● clearance creatinina● CRRT● età● sesso● ematocrito● peso
diffusione intercompartimentale	<ul style="list-style-type: none">● sesso● ALT
volume centrale	<ul style="list-style-type: none">● ematocrito
volume periferico	<ul style="list-style-type: none">● peso● creatininemia



Simulazione su singolo paziente – CRRT



- Buona descrizione matematica
- Intervalli di confidenza larghi
- Difficoltà nella stima dei volumi di distribuzione
- Necessità di dati
 - più frequenti
 - subito dopo il bolo