

PRINCIPI DI FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA NELLA TERAPIA ANTIMICROBICA IN MEDICINA VETERINARIA

LUPPI ANDREA

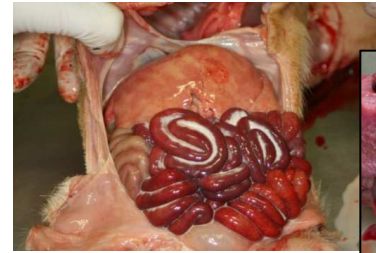
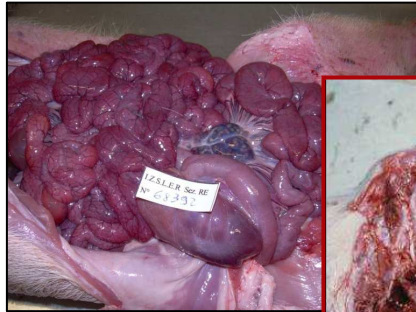
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna
Sezione di Reggio Emilia

IZSLER



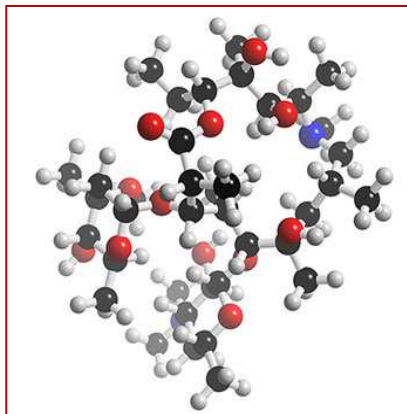
Mantova 24 Febbraio 2012

SUINO



Principali farmaci impiegati

Anti-infiammatori



Antibiotici

Aminoglicosidi
Fluorochinoloni
Macrolidi
Pleuromutiline
Fenicoli
Beta-lattamine
Tetracicine
Sulfamidici

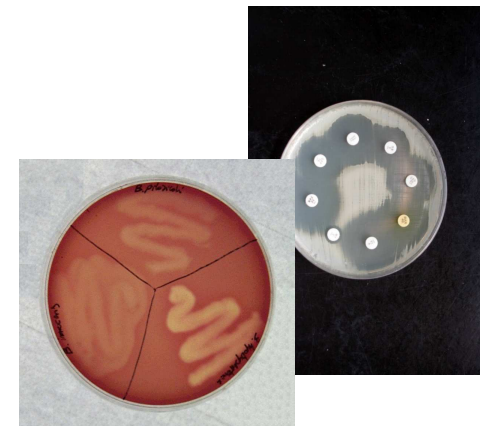
Intervento terapeutico

Si basa su:

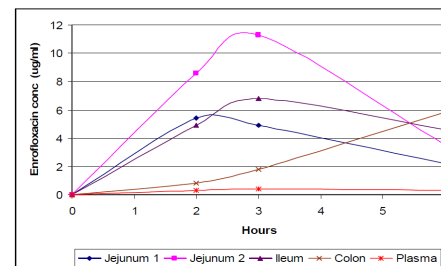
Criteri clinici



Criteri microbiologici (isolamento e antibiogramma)



Criteri farmacologici (**variabili farmacocinetiche e farmacodinamiche**)



Intervento terapeutico

Il successo o il fallimento di un intervento terapeutico dipendono essenzialmente da due fattori :

- Raggiungimento di una **concentrazione** sufficiente del farmaco nel **sito di infezione** (**farmacocinetica**)
- **Potenza ed efficacia** del farmaco verso i microrganismi nel sito di infezione (**farmacodinamica**)

Farmacocinetica

Studia i fenomeni di:

Assorbimento

Distribuzione

Metabolismo

Escrezione

Dipende da fattori intrinseci ed estrinseci:

- Dose
- Biodisponibilità
- Concentrazioni plasmatiche e tessutali per una determinata dose
- Idrosolubilità e liposolubilità
- Formulazione
- Via di somministrazione
- Legame con le proteine
- Parametri farmacocinetici

Fattori farmacocinetici

- **Dose**

- l'integrazione PK/PD permette di ottimizzare la dose e l'intervallo tra le dosi

- espressa in mg/Kg

- per farmaci somministrati per OS, la dose varia a seconda che si tratti di monogastrici o ruminanti poligastrici

Fattori farmacocinetici

Biodisponibilità

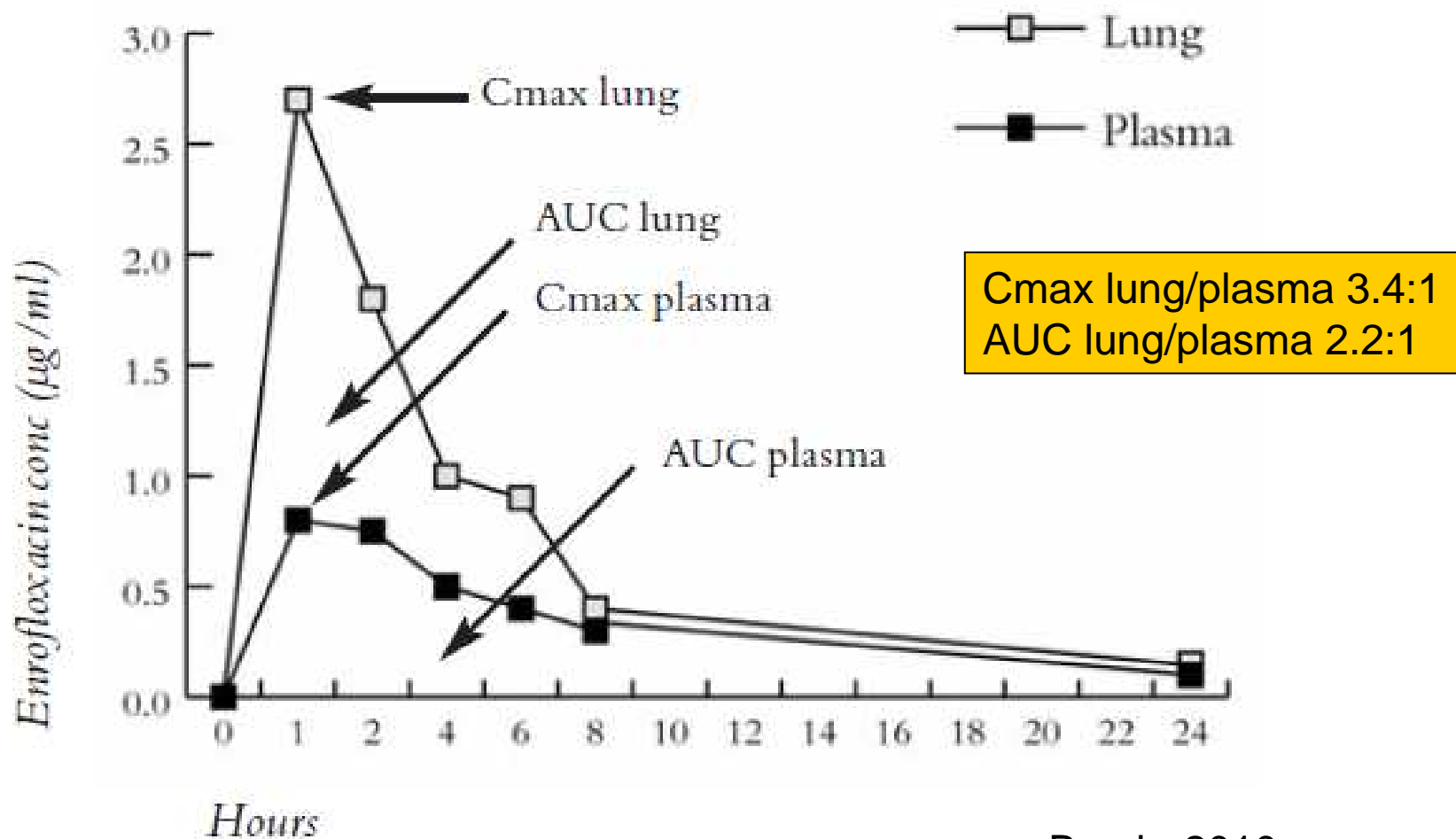
- **velocità e quantità** di farmaco somministrato che entra inalterato nel circolo sistemico.
- **biodisponibilità orale**: permette di valutare l'assorbimento del prodotto a livello intestinale.
- **elevata biodisponibilità**: indice di un buon funzionamento sistemico della molecola
- **l'alimento** può interferire con l'assorbimento e la biodisponibilità di un antibiotico.

$$\text{Biodisponibilità} = \frac{(\text{AUC})_{\text{orale}}}{(\text{AUC})_{\text{IV}}}$$

Fattori farmacocinetici

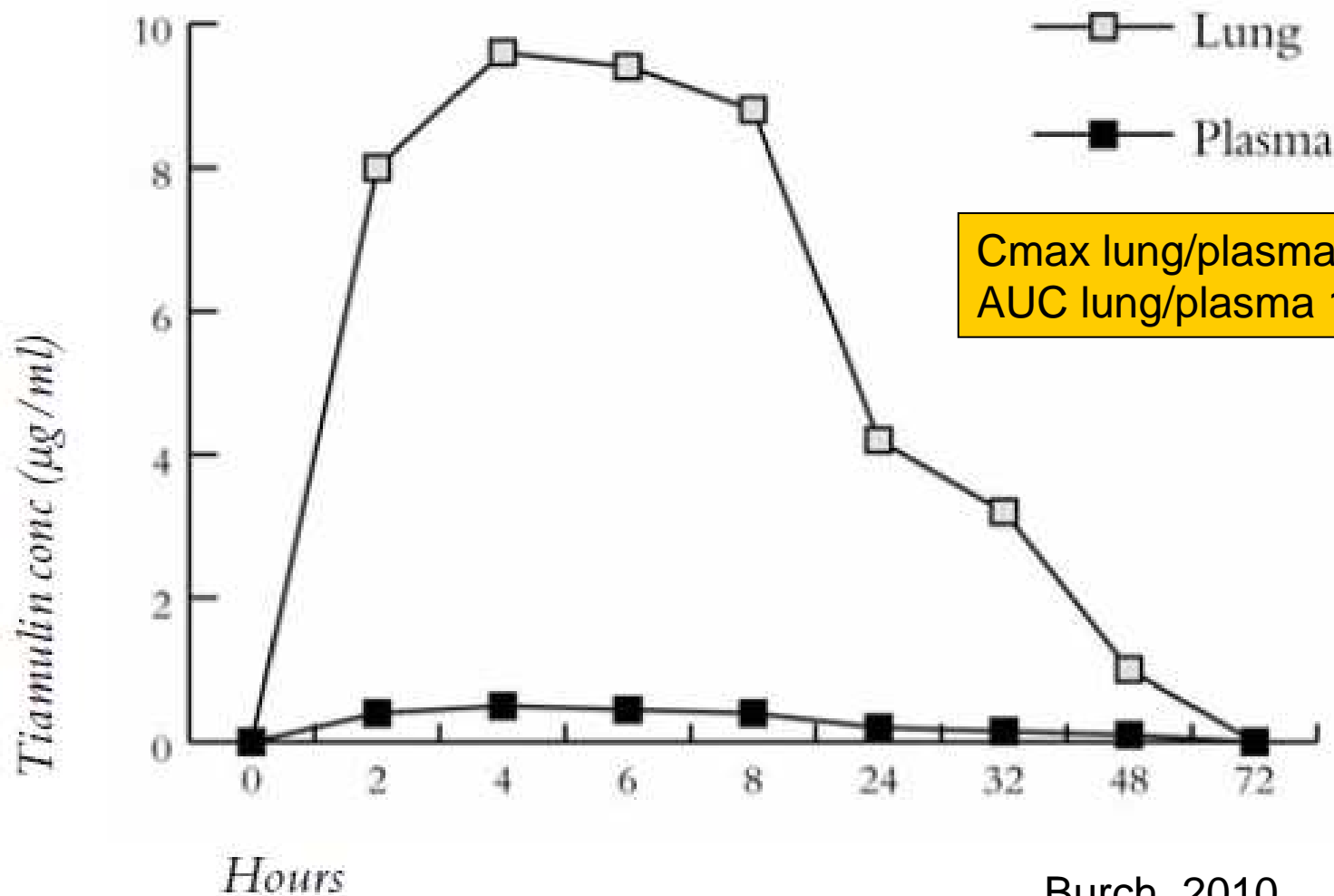
- Dose
- Biodisponibilità
- **Concentrazioni plasmatiche e tessutali per una determinata dose**

Concentrazioni di Enrofloxacin ottenute dopo somministrazione IM (2.5mg/kg peso corporeo)



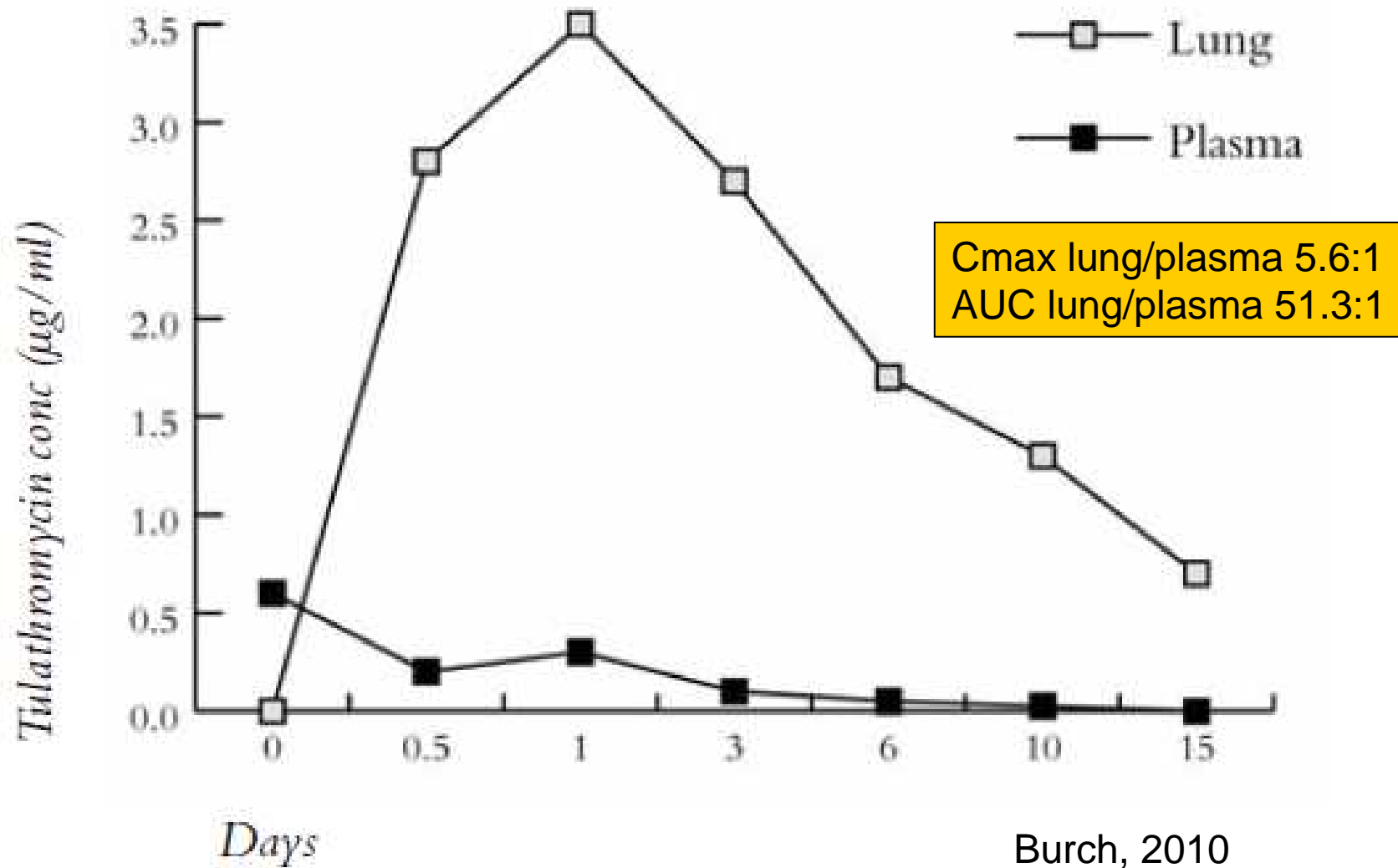
Burch, 2010

Concentrazioni di Tiamulina ottenute dopo somministrazione IM
(15 mg/kg peso corporeo)



Burch, 2010

Concentrazioni di Tulatromicina ottenute dopo somministrazione IM (2.5mg/kg peso corporeo)



Concentrazione plasma / tessuti

Concentrazioni maggiori ad es. a livello polmonare rispetto a quelle plasmatiche:

- tiamulina
- tulatromicina
- tilmicosina

Concentrazioni simili polmone/plasma:

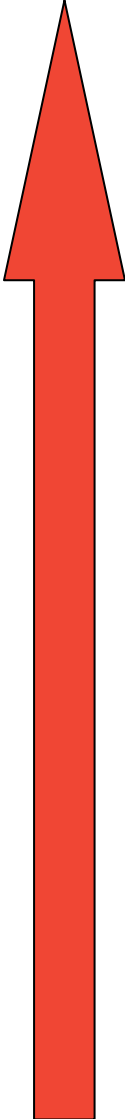
- tetracicline
- penicillina
- tilosina

Fattori farmacocinetici

- Dose
- Biodisponibilità
- Concentrazioni plasmatiche e tessutali per una determinata dose
- **Liposolubilità**

Liposolubilità del farmaco: favorisce il transito attraverso le membrane biologiche tramite diffusione passiva.

Liposolubilità



Fluoroquinoloni
Fenicoli
Doxiciclina

Macrolidi
Lincosamidi
Sulfamidici
Tetracicline

Penicilline
Cefalosporine
Aminoglicosidi
Polimixine

- ▣ Aumentano:
 - ▮ Penetrazione intracellulare
 - ▮ Concentrazione fluidi extra-cellulari
 - ▮ Assorbimento gastro-intestinale

Importanti:

- **grado di ionizzazione** (solo la forma indissociata, non-ionizzata, è in grado di attraversare le membrane lipidiche)

- **pH ambientale** influenza la quota non ionizzata, liposolubile e quindi assorbibile.

Fattori farmacocinetici

- Dose
- Biodisponibilità
- Concentrazioni plasmatiche e tissutali per una determinata dose
- Idrosolubilità e liposolubilità
- **Legame con le proteine plasmatiche**

Fattori farmacocinetici

- Legame con le **albumine** (sostanze lipofile soprattutto se acide) e alla **globulina α_1** (se basici)
- Il legame è debole e reversibile
- La quota di farmaco legata è in **equilibrio** con quella libera
- La quota legata alle proteine è **farmacologicamente inattiva**
- Fenomeno dello **spiazzamento**

Fattori farmacocinetici

- Dose
- Biodisponibilità
- Concentrazioni plasmatiche e tissutali per una determinata dose
- Idrosolubilità e liposolubilità
- Formulazione
- Via di somministrazione
- Legame con le proteine
- **Parametri farmacocinetici**

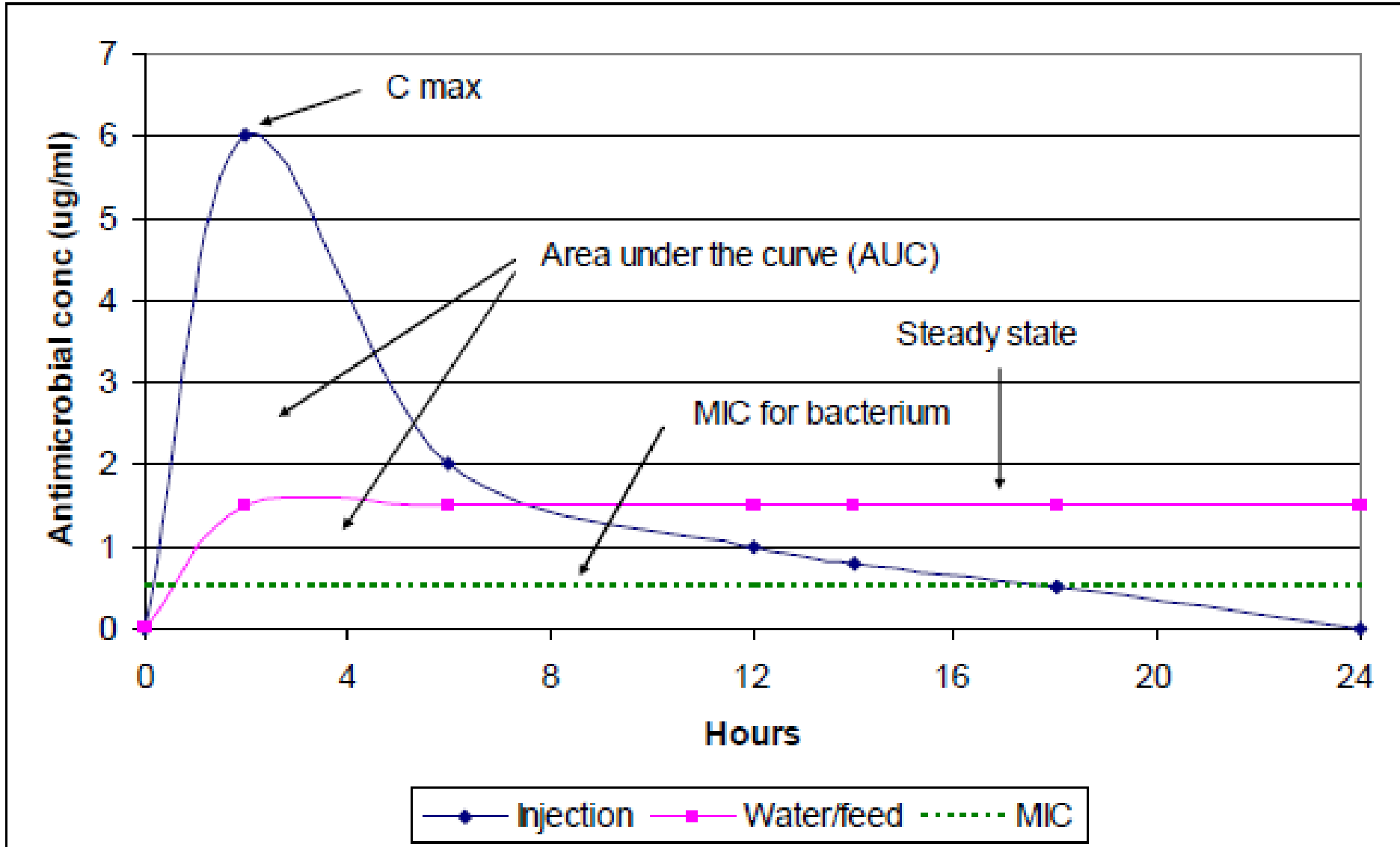
Parametri farmacocinetici

I **PARAMETRI FARMACOCINETICI** quantificano i livelli sierici degli antibiotici nel tempo:

- **C_{max}**: concentrazione massima (picco) dell'antibiotico nel sangue.
- **AUC₀₋₂₄**: letteralmente “area sotto la curva”, esprime la quantità totale del farmaco misurata nel siero durante un definito periodo di tempo (es. 24 ore).

Questi parametri pur quantificando i livelli sierici degli antibiotici **non esprimono** comunque una valutazione della loro capacità di eradicare il microrganismo.

Parametri farmacocinetici

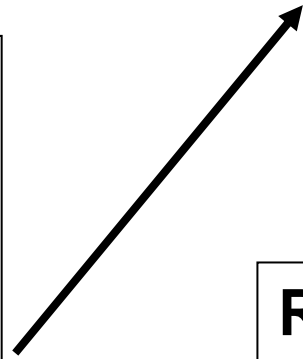


Metabolismo

Farmaco



Reazioni
Ossidative
Riduttive
Idrolitiche



Metabolita



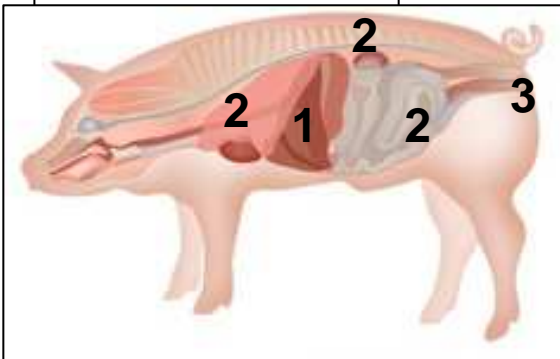
Reazioni di sintesi



Prodotti coniugati

Idrosolubili e privi di attività farmacologica

Riduzione,
conservazione o
aumento
dell'attività



Escrezione

ELIMINAZIONE

Passa attraverso 2 processi:

Metabolismo: facoltativo

Escrezione: obbligatorio

NO BIOTRASFORMAZIONE

Penicilline
Cefalosporine
Aminoglicosidi

Eliminazione

Renale

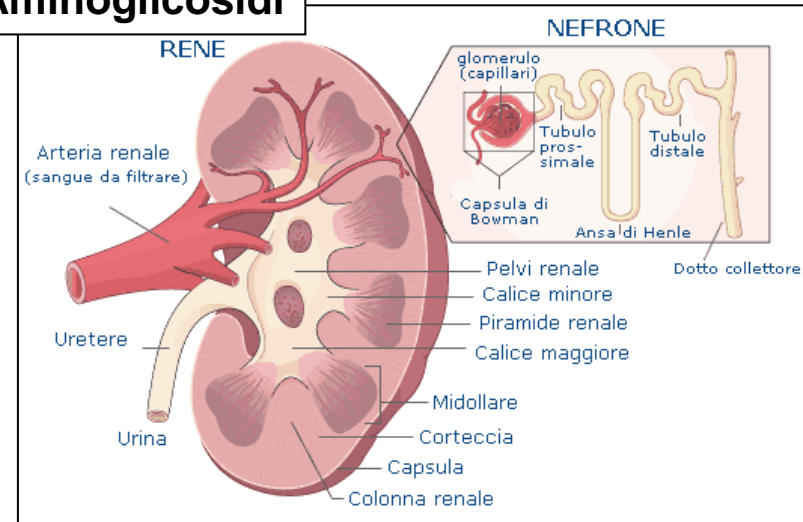
Epatica

Salivare

Sudorifera

Mammaria

Polmonare



Nafcillina
Eritromicina
Tetraciclina

I prodotti eliminati con la bile a livello del piccolo intestino, a seconda della liposolubilità possono essere riassorbiti (Tetraciclina)

Emivita

L'**emivita (di eliminazione)** è il tempo necessario perché la concentrazione plasmatica di un farmaco o la quantità di farmaco presente nell'organismo si riduca del 50%.

- **Influenza la persistenza di una concentrazione utile**
- **Minore è l'emivita minore è l'intervallo di somministrazione**
- **Possibile intervenire sulla formulazione per ottenere prodotti long acting**

ANTIBIOTICI FARMACOCINETICA E SPETTRO D'AZIONE

Farmacodinamica

- ▣ Meccanismo di azione
 - ┆ Batteridici/batteriostatici

- ▣ Sensibilità in vitro
 - ┆ Antibiogramma
 - ┆ MIC

- ▣ Attività post antibiotica (PAE, PAE-SME, PALE)

- ▣ Tipo di attività battericida
 - ┆ Concentrazione dipendente
 - ┆ Tempo dipendente

Mette in relazione la concentrazione con gli effetti farmacologici e tossicologici

ANTIBIOTICI E MECCANISMI D'AZIONE

Bersagli degli antibiotici

Cell wall synthesis

- Cycloserine
- Vancomycin
- Bacitracin
- Penicillins
- Cephalosporins
- Monobactams
- Carbapenems

1

RNA elongation

- Actinomycin

DNA gyrase

- Nalidixic acid
 - Ciprofloxacin
 - Novobiocin
- (quinolones)

3

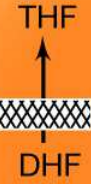
DNA-directed RNA polymerase

- Rifampin
- Streptovaricins

Folic acid metabolism

- Trimethoprim
- Sulfonamides

5



Protein synthesis (50S inhibitors)

4

- Erythromycin (macrolides)
- Chloramphenicol
- Clindamycin
- Lincomycin

Protein synthesis (30S inhibitors)

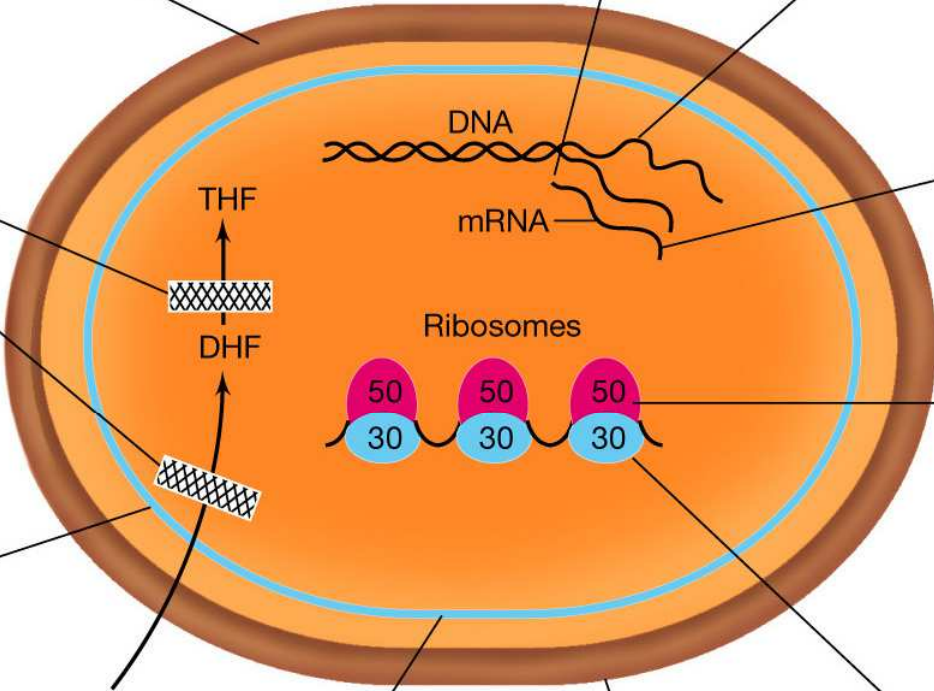
4

- Tetracyclines
- Spectinomycin
- Streptomycin
- Gentamicin, tobramycin
- Kanamycin (aminoglycosides)
- Amikacin
- Nitrofurans

Protein synthesis (tRNA)

4

- Mupirocin
- Puromycin



Cytoplasmic membrane structure

2

PABA

Cytoplasmic membrane

Cell wall

Farmacodinamica

Meccanismo azione	Classi Principali	Effetto
Danno parete batterica	Penicilline Cefalosporine Glicopeptidi	Battericida
Inibizione sintesi DNA	Trimetroprim Sulfamidici	Batteriostatico (Battericida se utilizzati insieme)
Alterazione DNA	Fluorochinoloni	Battericida
Inibizione sintesi proteica (50S)	Macrolidi Lincosamidi Fenicoli Pleuromutiline	Batteriostatico
Inibizione sintesi proteica (30S)	Tetracicline	Batteriostatico
Alterazione sintesi proteica (30S)	Aminoglicosidi	Battericida

MIC

- Minima concentrazione in grado di inibire completamente la crescita batterica *in vitro*
- Dato quantitativo espresso come in *mcg/ml*
- *Utilizzo diretto nella pratica solo se disponibili break points clinici*



Sensibilità in vitro: antibiogramma

- ❑ Strumento pratico da utilizzare nella routine
- ❑ Fornisce dato qualitativo (S-I-R)
- ❑ Interpretazione semplice



Interpretazione della MIC e terapia

- **I microrganismi**, sulla base dei valori di MIC, sono raggruppati in tre diverse categorie:

Sensibili (S) – l'infezione può essere trattata in modo appropriato con i dosaggi standard.

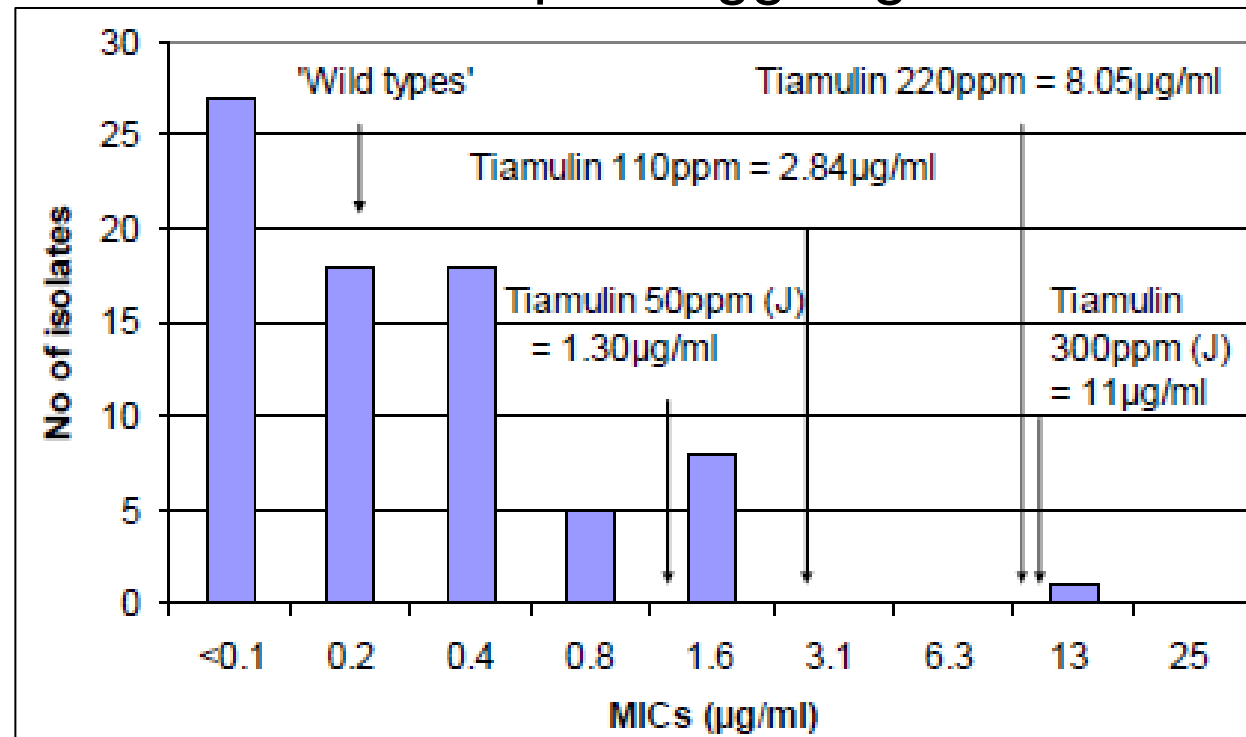
Intermedio (I) – l'infezione può essere trattata con successo se vengono somministrate dosi più elevate di quelle standard.

Resistente (R) – il paziente non risponde alla terapia con quel determinato farmaco.

Efficacia clinica della terapia

- L'estrapolazione dei dati per predire l'efficacia clinica della terapia è basata su **breakpoints**, pubblicati da varie organizzazioni internazionali.
- Nella definizione dei **breakpoints**, viene ad es. considerata la concentrazione che il farmaco può raggiungere nel sito d'infezione

Breakpoints	
<1 µg/ml	S
1-4 µg/ml	I
>4 µg/ml	R



Burch, 2005

MBC

Oltre alla MIC si parla anche di minima concentrazione battericida (MBC). Il rapporto MBC/MIC può essere 1: 1 per alcuni antibiotici (fluorochinoloni ed aminoglicosidi) che agiscono primariamente con effetto battericida, mentre altri come tiamulina e valnemulina che sono batteriostatici il rapporto MBC/MIC può essere 2:1 o 40: 1 come nel caso delle tetracicline.

Sensibilità in vitro: limiti

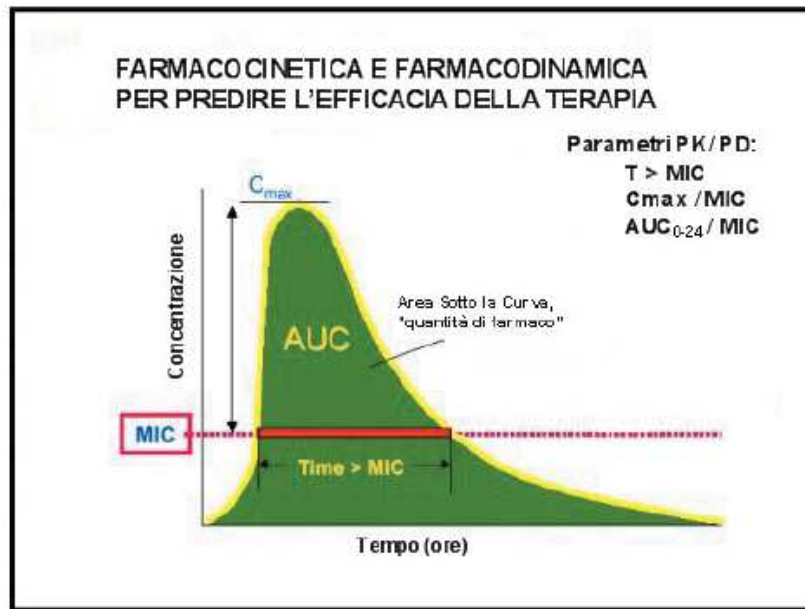
- ❑ Non tiene conto della farmacocinetica
- ❑ Non tiene conto dell'effetto dell'antibiotico nel tempo (misure statiche)
- ❑ Non tiene conto dell'effetto post antibiotico

Effetto post-antibiotico

- ❑ PAE: periodo di inibizione della crescita batterica dopo esposizione a conc $>$ MIC in seguito a rimozione del farmaco
- ❑ PASME: periodo di inibizione della crescita batterica dopo esposizione a conc $<$ MIC in seguito a rimozione del farmaco
- ❑ PALE: esaltazione attività killer dei linfociti in seguito all'esposizione dei batteri al farmaco

Indici farmacodinamici

Integrando i parametri farmacocinetici con la MIC, si ottengono degli **indici farmacodinamici** che descrivono, in modo più o meno semplice, la capacità dell'antibiotico di eradicare il microrganismo.



%T>MIC: intervallo di tempo, espresso come percentuale (%T), in cui le concentrazioni sieriche del farmaco risultano al di sopra della MIC

AUC_{0-24}/MIC : quoziente tra la quantità totale del farmaco misurata nel siero durante le 24 ore e la MIC

C_{max}/MIC : quoziente tra picco sierico dell'antibiotico e MIC

Tipo di attività battericida

- ▣ **Concentrazione dipendente**: la risposta clinica e microbiologica dipende **dall'entità della concentrazione** ed è scarsamente influenzata dal tempo di esposizione
- ▣ **Tempo dipendente**: la risposta clinica e microbiologica dipende **da quanto tempo la concentrazione** permane nel sangue $>$ MIC

Integrazioni PK/PD

Tipo attività	Classi principali	Variabili integrate PK/PD importanti
TIPO 1. Concentrazione dipendente con effetto post antibiotico significativo	Fluorochinoloni Aminoglicosidi	C_{max}/MIC AUC/MIC
TIPO 2. Tempo dipendente con effetto post antibiotico limitato	Penicilline Cefalosporine Macrolidi Lincosamidi Sulfamidici Fenicoli	$T > MIC$
TIPO 3. Tempo e concentrazione dipendente	Tetracicline Glicopeptidi Pleuromutiline	AUC/MIC

Treatment Tiamulin (ppm)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Mortality (24 hours)	Ave lung lesion score (%)	Ave lung lesions score of surviving pig	<i>A. pleuropneumoniae</i> re-isolation
0	4.0	2 / 8	100	100	7 / 8
60		1 / 8	100	92	6 / 8
120		1 / 8	52	19	1 / 8
180		0 / 8	2	2	0 / 8

Treatment Tiamulin (ppm)	Cmax plasma/MIC	Cmax lung/MIC	AUC plasma/MIC	AUC lung/MIC
60 (minor effect)	0.015	0.28	0.36	6.6
120 (inhibitory)	0.06	1.08	1.44	25.8
180 (bactericidal/eliminator)	0.118	2.13	2.82	51

Burch, 2010

ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Antibiotico resistenza

- Stipite batterico in grado di moltiplicarsi in presenza di concentrazioni del farmaco che risultano inibitorie per la massima parte degli stipti della stessa specie
- Stipite batterico in grado di moltiplicarsi in presenza di concentrazioni del farmaco pari a quelle massime raggiungibili nel corso dell'impiego terapeutico.

L'antibiotico resistenza è una **proprietà geneticamente trasmissibile** del microrganismo.

Antibiotico resistenza

- Stipite batterico in grado di moltiplicarsi in presenza di concentrazioni del farmaco che risultano inibitorie per la massima parte degli stipiti della stessa specie
- Stipite batterico in grado di moltiplicarsi in presenza di concentrazioni del farmaco pari a quelle massime raggiungibili nel corso dell'impiego terapeutico.

L'antibiotico resistenza è una **proprietà geneticamente trasmissibile** del microrganismo.

Resistenza cromosomica

- ∅ Costituisce **solo il 10-15%** di tutte le resistenze acquisite (bassa frequenza di insorgenza)
- ∅ Si realizza tramite **una mutazione spontanea**
- ∅ Azione selettiva dell'antibiotico (**seleziona i mutanti resistenti**, inibendo le cellule sensibili)
- ∅ Gli stessi mutanti possono essere resistenti anche ad altri antibiotici con caratteristiche simili (**resistenza crociata o crossresistenza**)
- ∅ Si **trasmette verticalmente** tramite la discendenza (da cellula madre a cellula figlia)

Resistenza extracromosomica

- ∅ Costituisce il **90% di tutte le resistenze** (alta frequenza di insorgenza)
- ∅ Si origina per acquisizione di **nuova informazione genetica che deriva da altri microrganismi** e che penetra nella cellula mediante i meccanismi di coniugazione, trasformazione e trasduzione
- ∅ Riguarda più antibiotici contemporaneamente (**resistenza multipla**)
- ∅ E' a **trasmissione orizzontale** (tramite lo scambio genetico)
- ∅ Può essere trasferita anche a microrganismi appartenenti a specie differenti (resistenza contagiosa)

Uso degli antibiotici eccessivo e spesso non appropriato

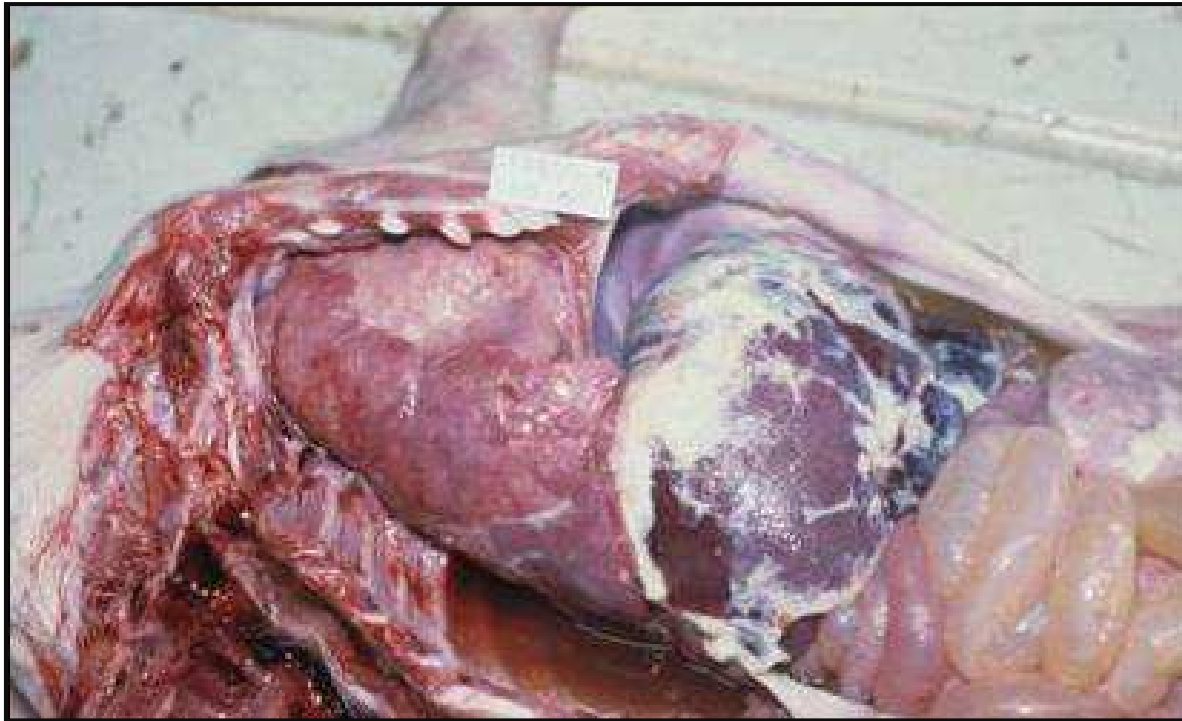
Quantità assoluta di molecole impiegate/posologia

Uso degli antibiotici con finalità profilattiche inappropriate

Influenza sul risultato terapeutico e su quello selettivo delle popolazioni microbiche

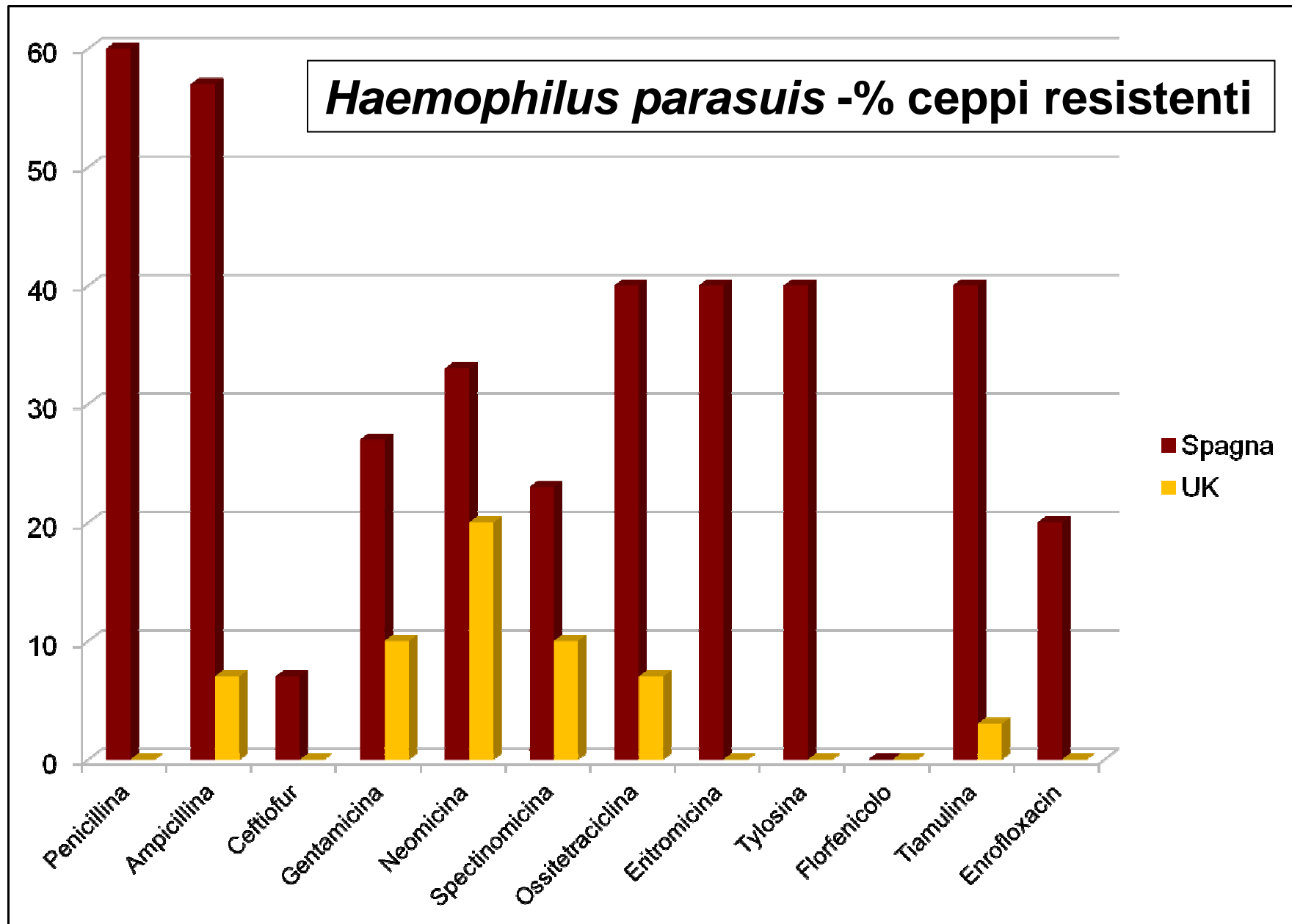
Sviluppo di ceppi batterici resistenti

Haemophilus parasuis



▣ ***Esperienza Spagnola***

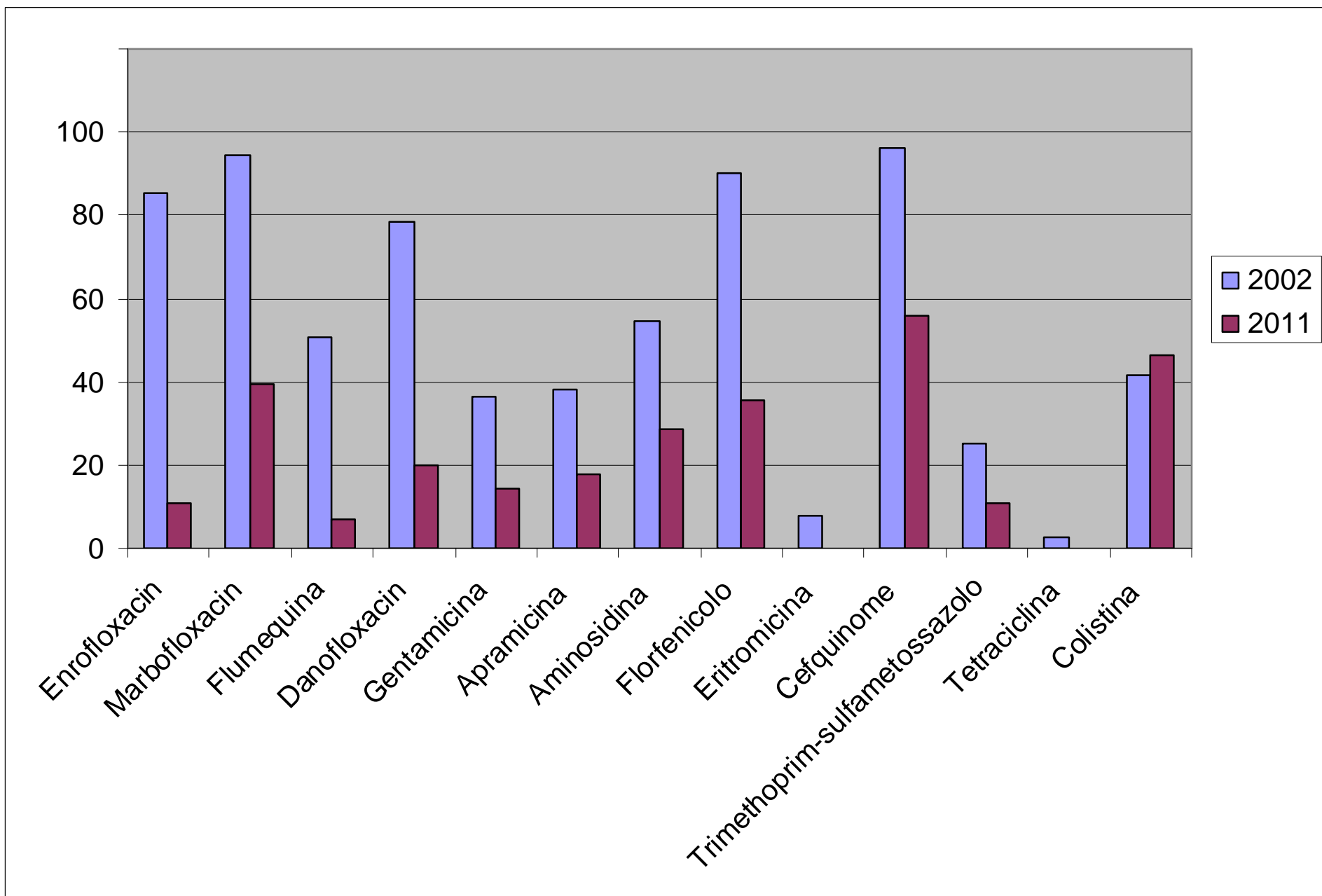
Esperienza Inglese



Martin de la Fuente et al., 2007

- 442 ceppi di *E.coli* K88+
- Isolati nel periodo 2002-2011
- Testati per la sensibilità verso 13 antibatterici





27 ottobre 2011 Risoluzione del Parlamento Europeo sulla resistenza agli antimicrobici: una minaccia per la salute pubblica

Indicazioni generali

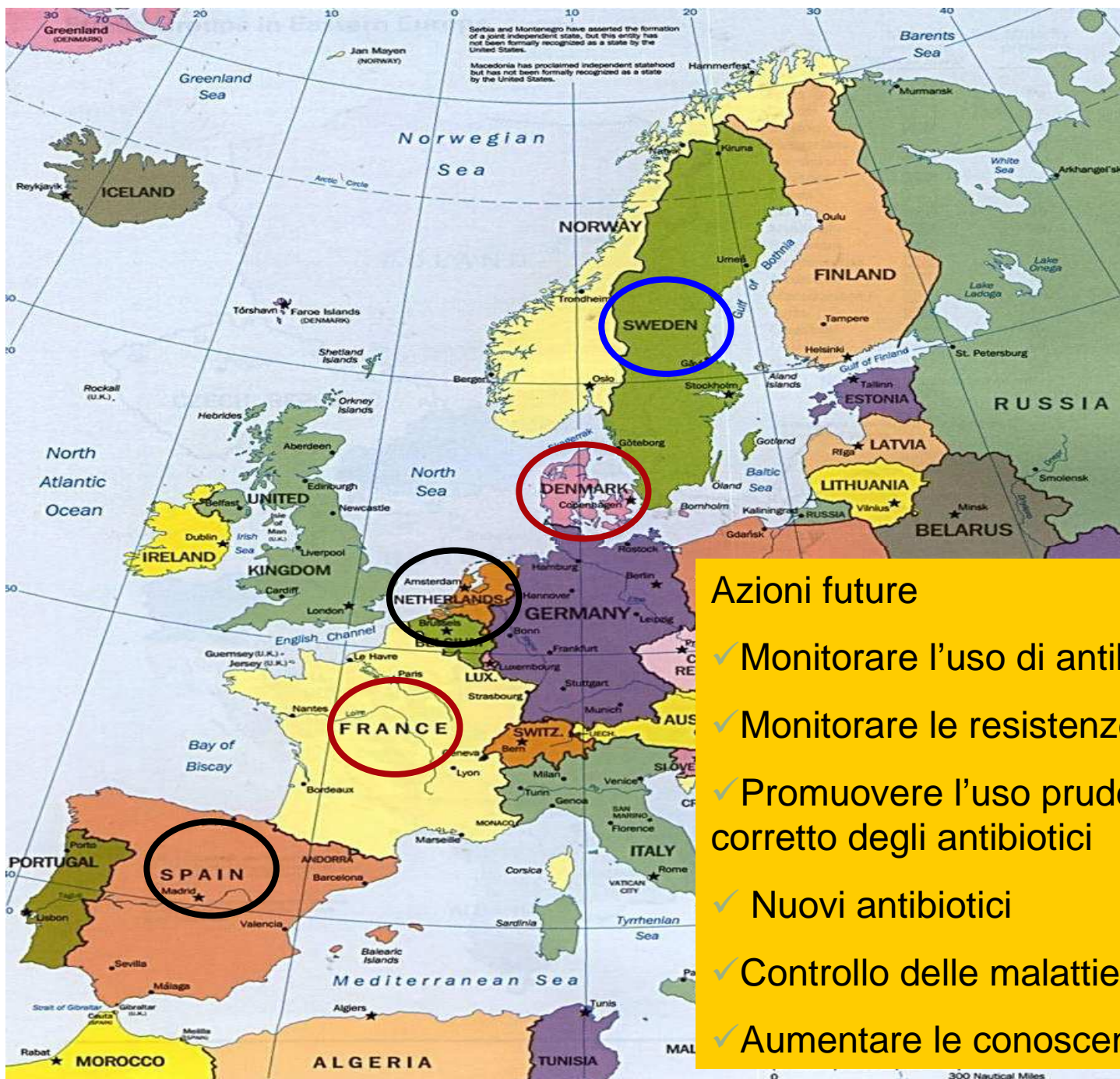
- problematica crescente
- carenza di nuove molecole
- necessità all'uso prudente degli antibiotici
- prestare particolare attenzione ai paesi con elevate antibiotico-resistenze.

Sistema di controllo e sorveglianza delle resistenze

- necessità di ricercare nuovi antimicrobici e soluzioni alternative

Nuove Indicazioni

- porre rimedio alla carenza di dati sull'uso di antibiotici in veterinaria in tutta l'UE
- invito alla commissione a legiferare in materia di uso profilattico degli antibiotici in allevamento
- separazione tra principi attivi e meccanismi di azione utilizzati in medicina umana e veterinaria



- ### Azioni future
- ✓ Monitorare l'uso di antibiotici
 - ✓ Monitorare le resistenze
 - ✓ Promuovere l'uso prudente e corretto degli antibiotici
 - ✓ Nuovi antibiotici
 - ✓ Controllo delle malattie infettive
 - ✓ Aumentare le conoscenze

Grazie per l'attenzione !

andrea.luppi@izsler.it