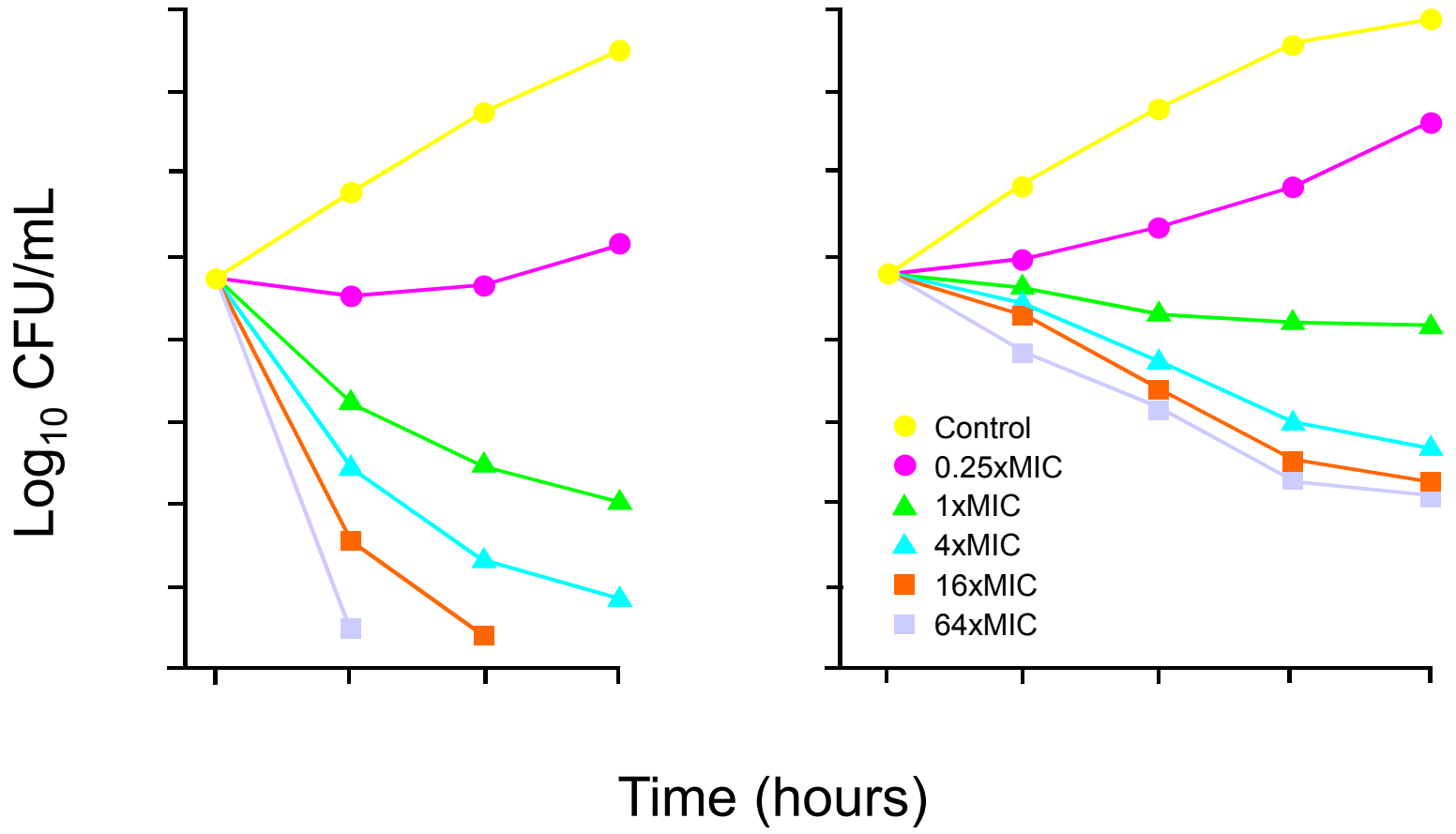


Optimalizált antibiotikum dozírozás

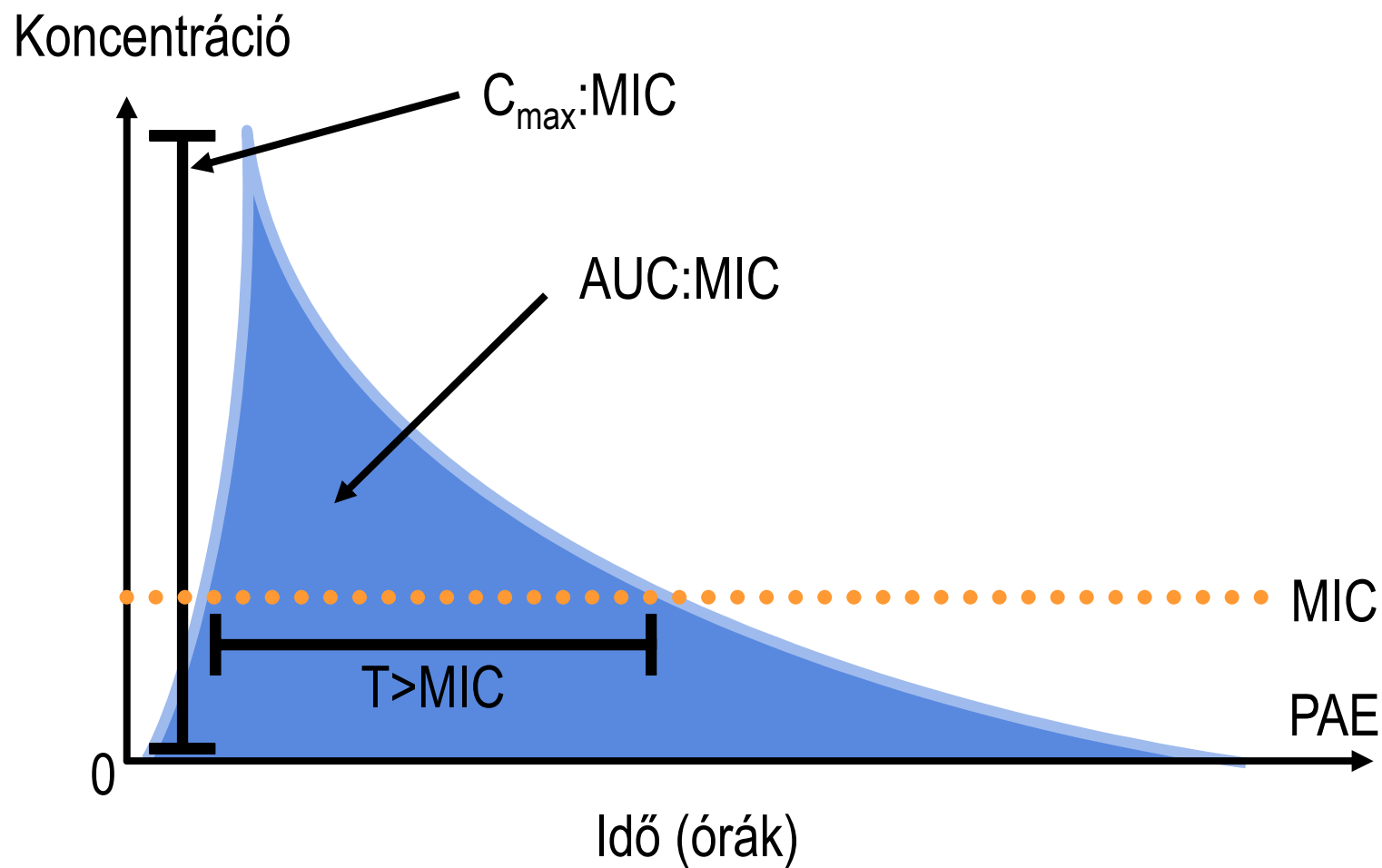
Dr.Ludwig Endre

Pharmacodynamic considerations: bacterial killing

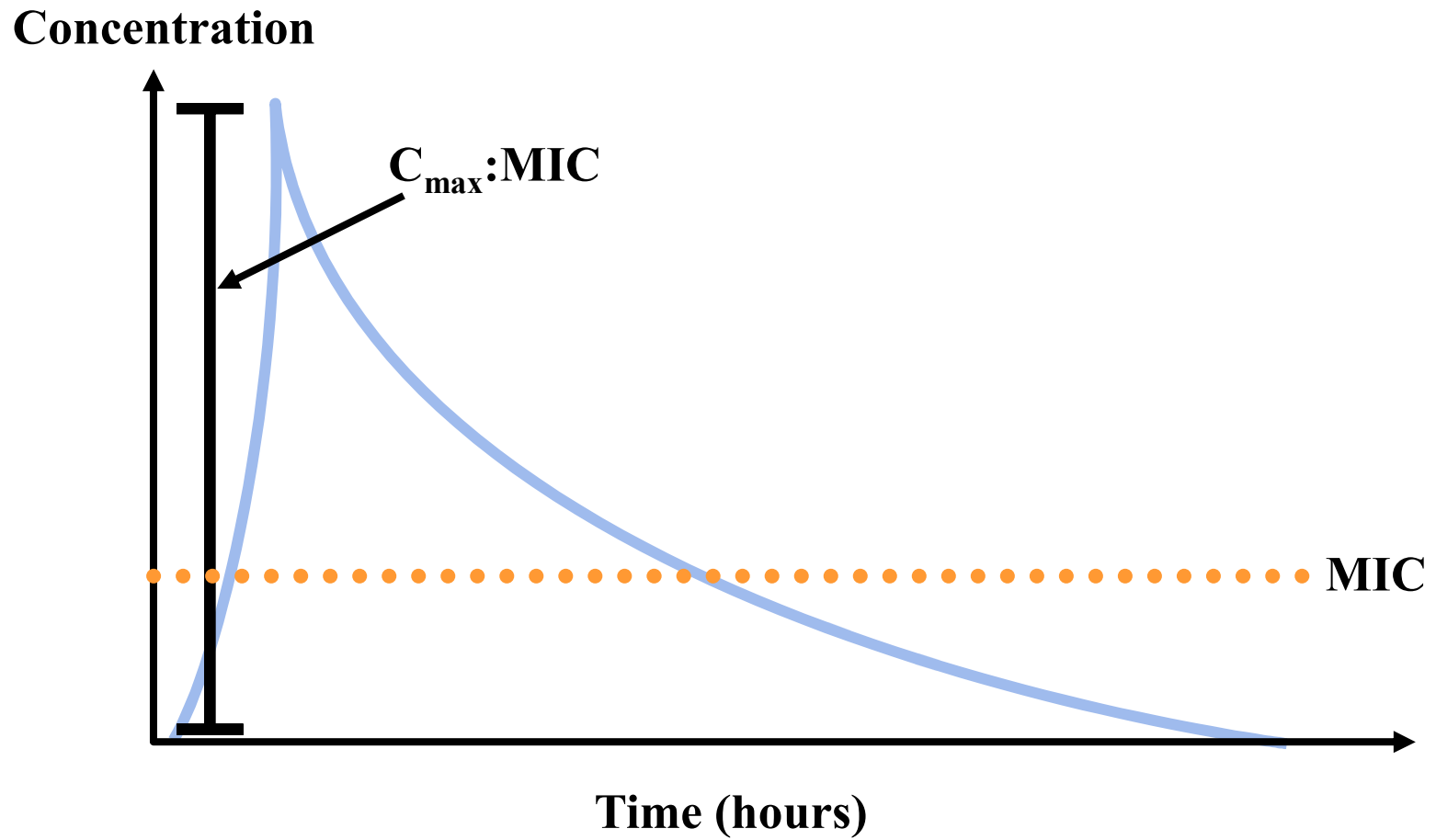
Concentration dependent Time dependent



Az in vivo antibiotikum hatékonyságot befolyásoló PK/PD paraméterek



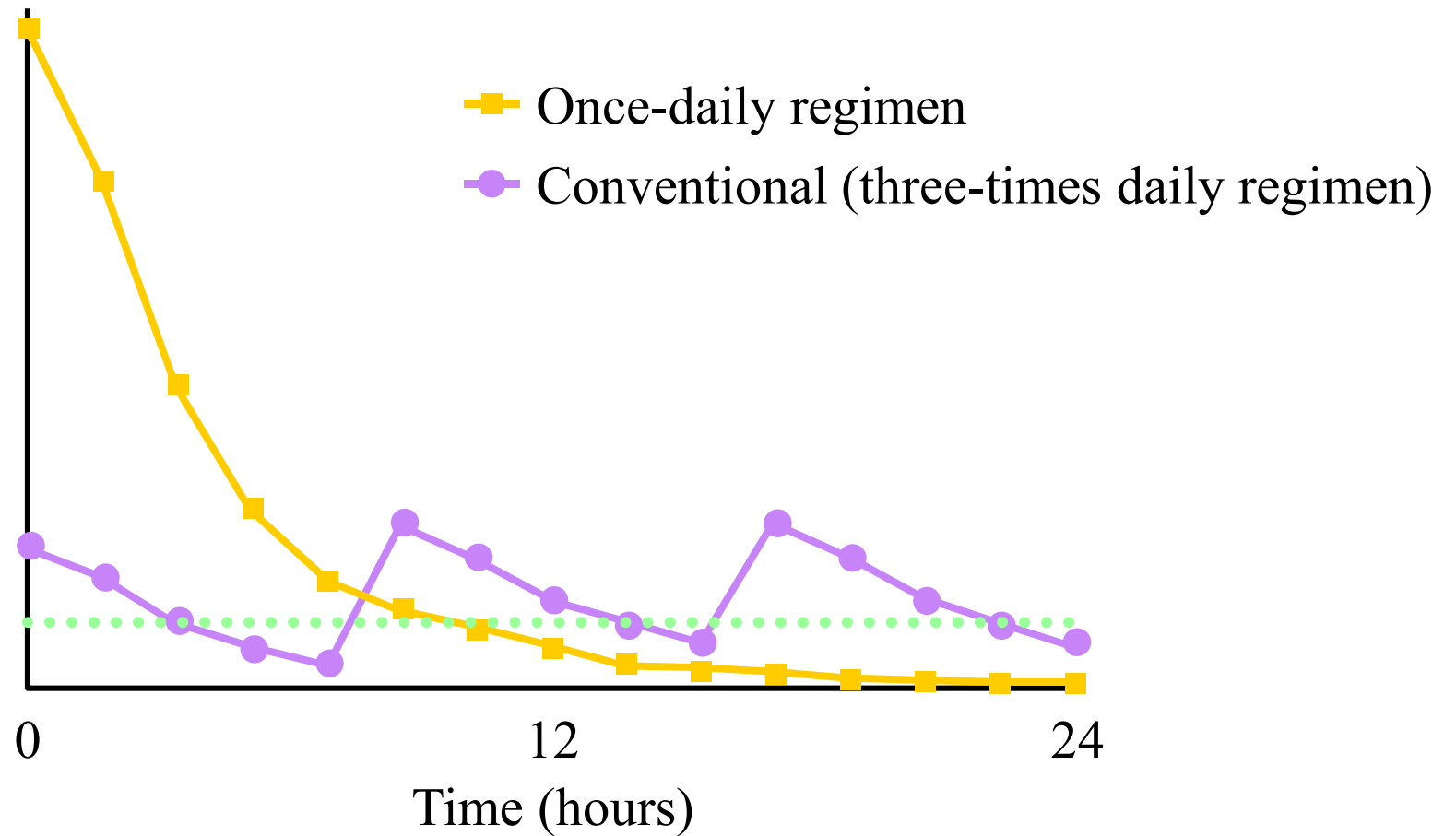
$C_{\max}:\text{MIC}$



C_{\max} = Maximum plasma concentration

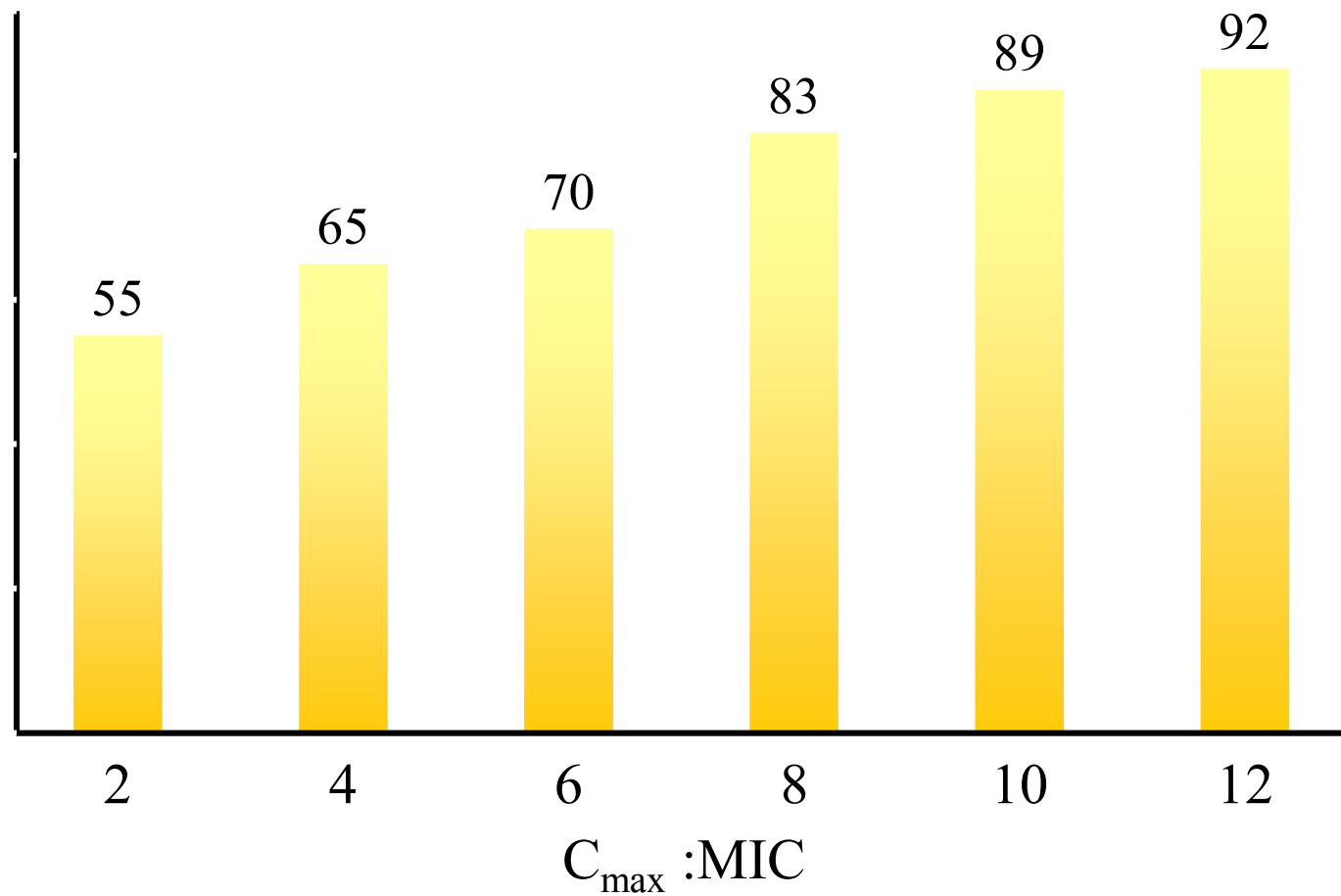
Once-daily vs conventional three-times daily aminoglycoside regimens

Concentration (mg/L)



Aminoglycosides: relationship between C_{\max} :MIC ratio and clinical response

Clinical response (%)



Aminoglycosides

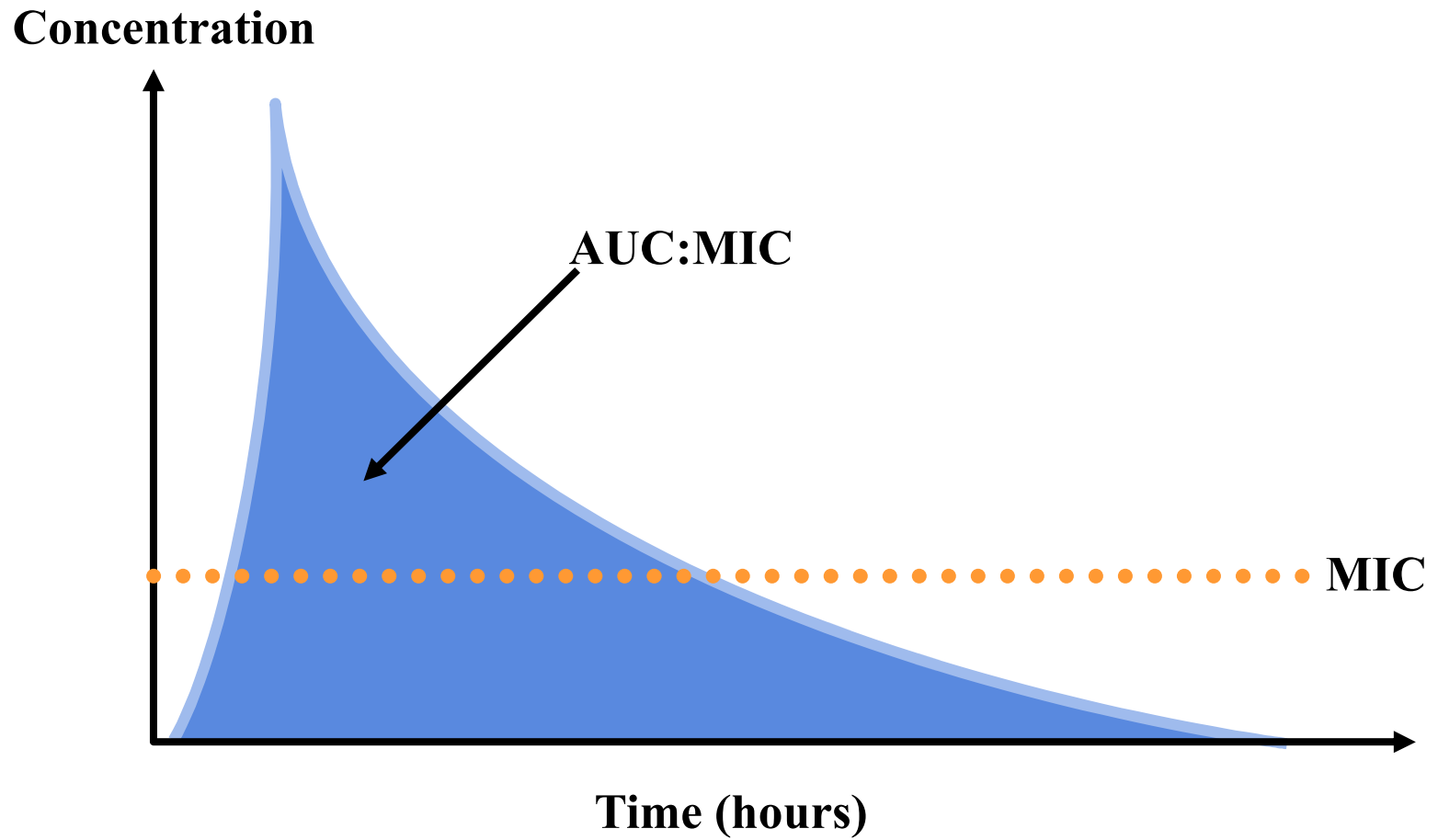
- Target value: $C_{\max}/\text{MIC} = 10$
- $C_{\max}:\text{MIC} \geq 10$ translates into improvements in the rate and extent of clinical response
- Once-daily administration is advocated to maximise efficacy and minimise potential drug accumulation and toxicity

Moore et al. J Infect Dis 1987;155:93–99

Kashuba et al. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:623–629

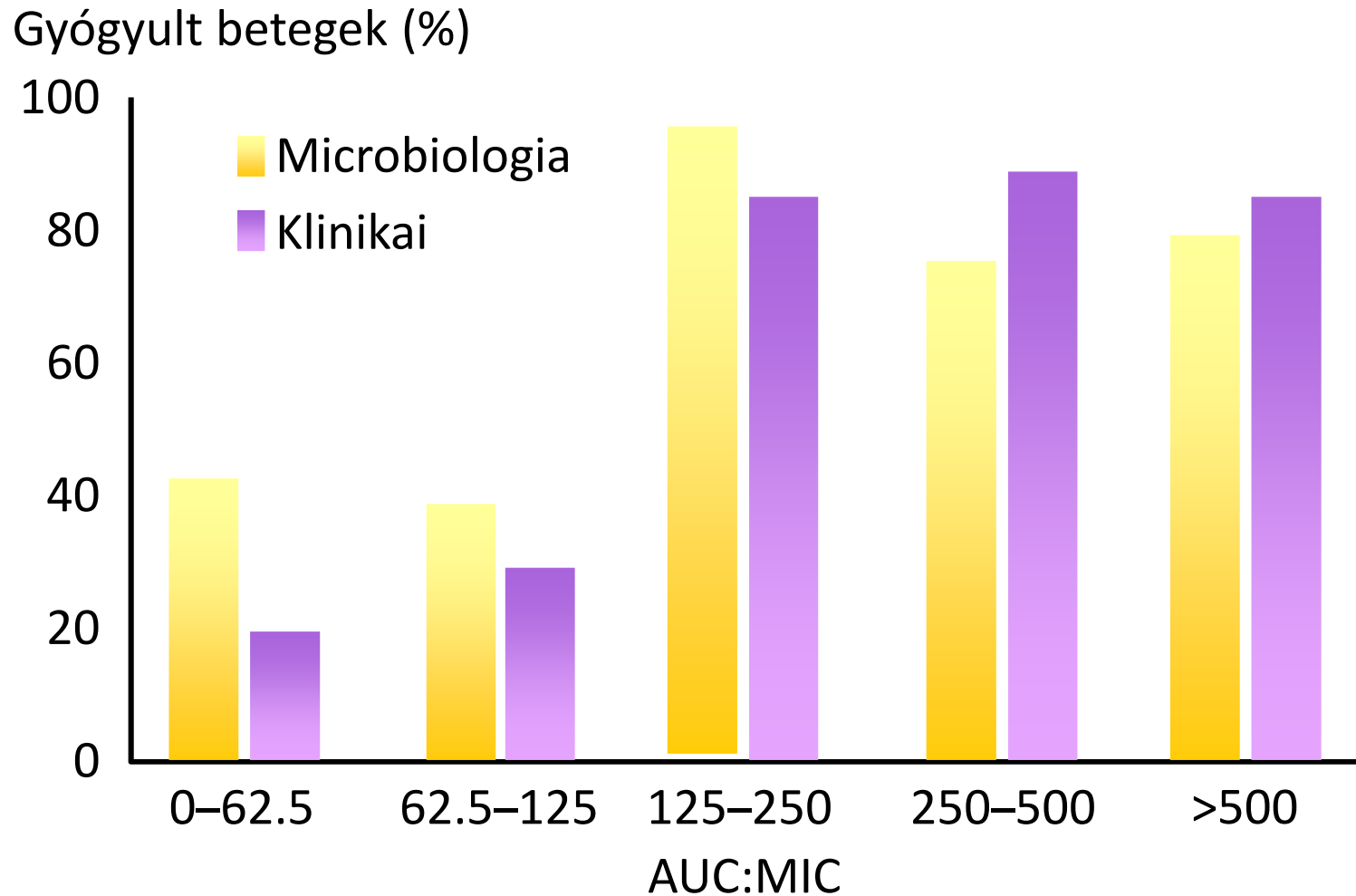
Nicolau et al. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650–655

AUC:MIC



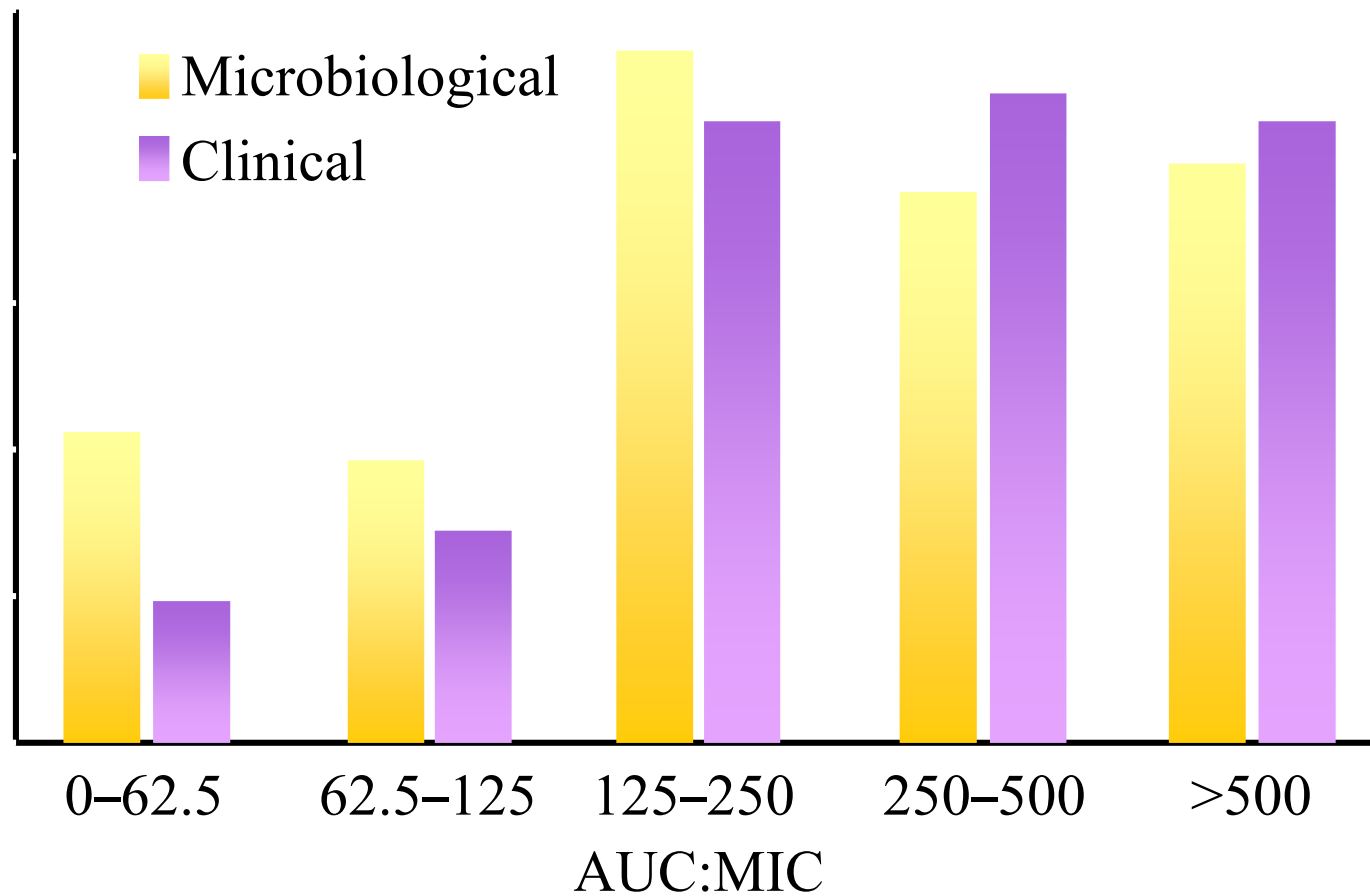
AUC = Area under the concentration–time curve

Fluoroquinolon kezelés nozokomiális pneumóniában: antibiotikum expozíció és a klinikai, mikrobiológiai eredmény összefüggése



Fluoroquinolone therapy for nosocomial pneumonia: correlation between drug exposure and clinical outcome

Patients cured (%)



Fluoroquinolones

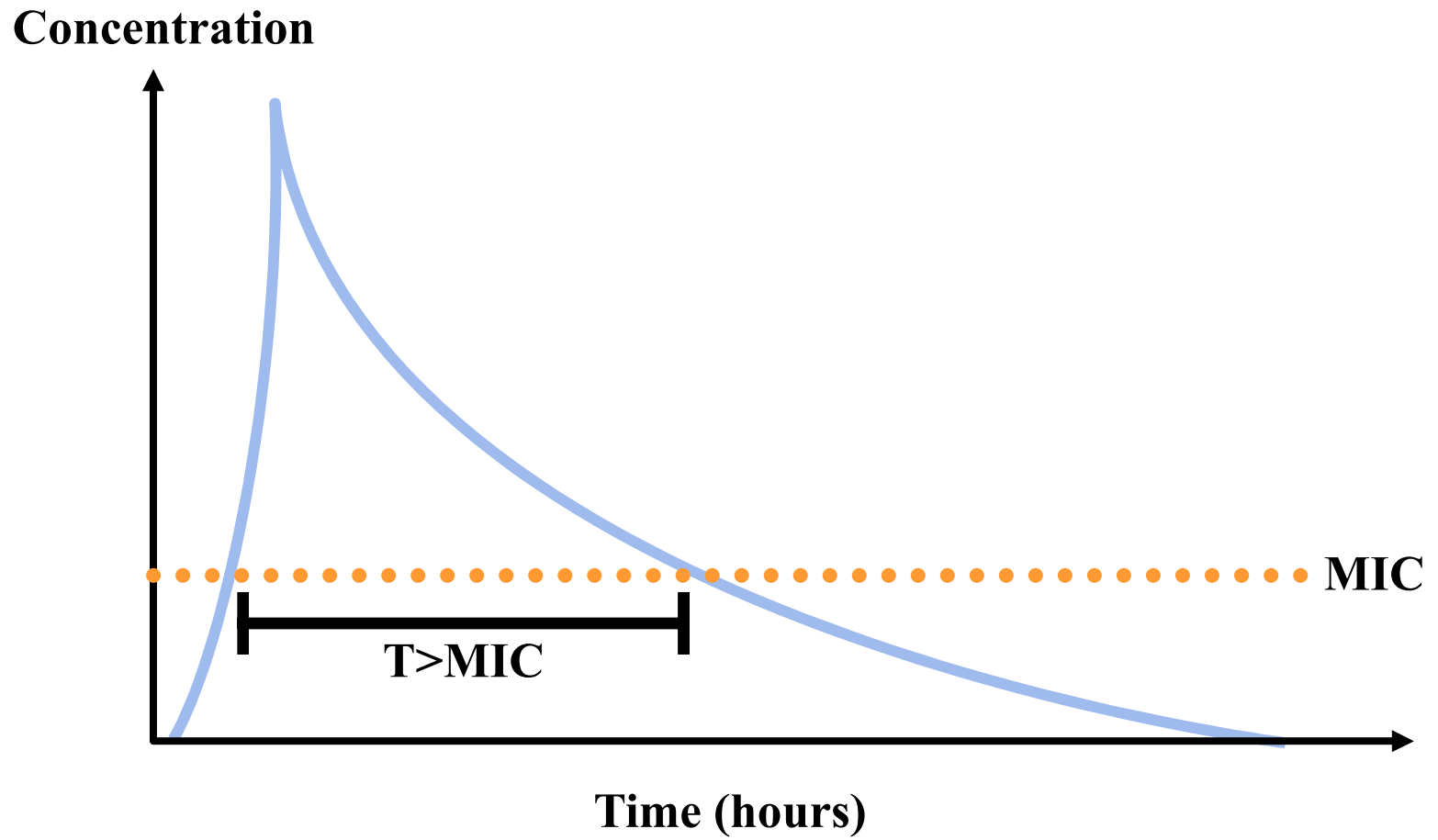
- For nosocomial pneumonia treated with ciprofloxacin, AUC:MIC >125 results in clinical cure and bacteriological eradication rates >80%
- For community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or gatifloxacin, AUC:MIC >34 improves probability of pneumococcal bacteriological eradication

Fluoroquinolones

- target values:
- Gram-negatives $AUC/MIC > 125$
- Gram-positives: $AUC/MIC > 30$

- high doses of fluoroquinolones are recommended

$T > MIC$

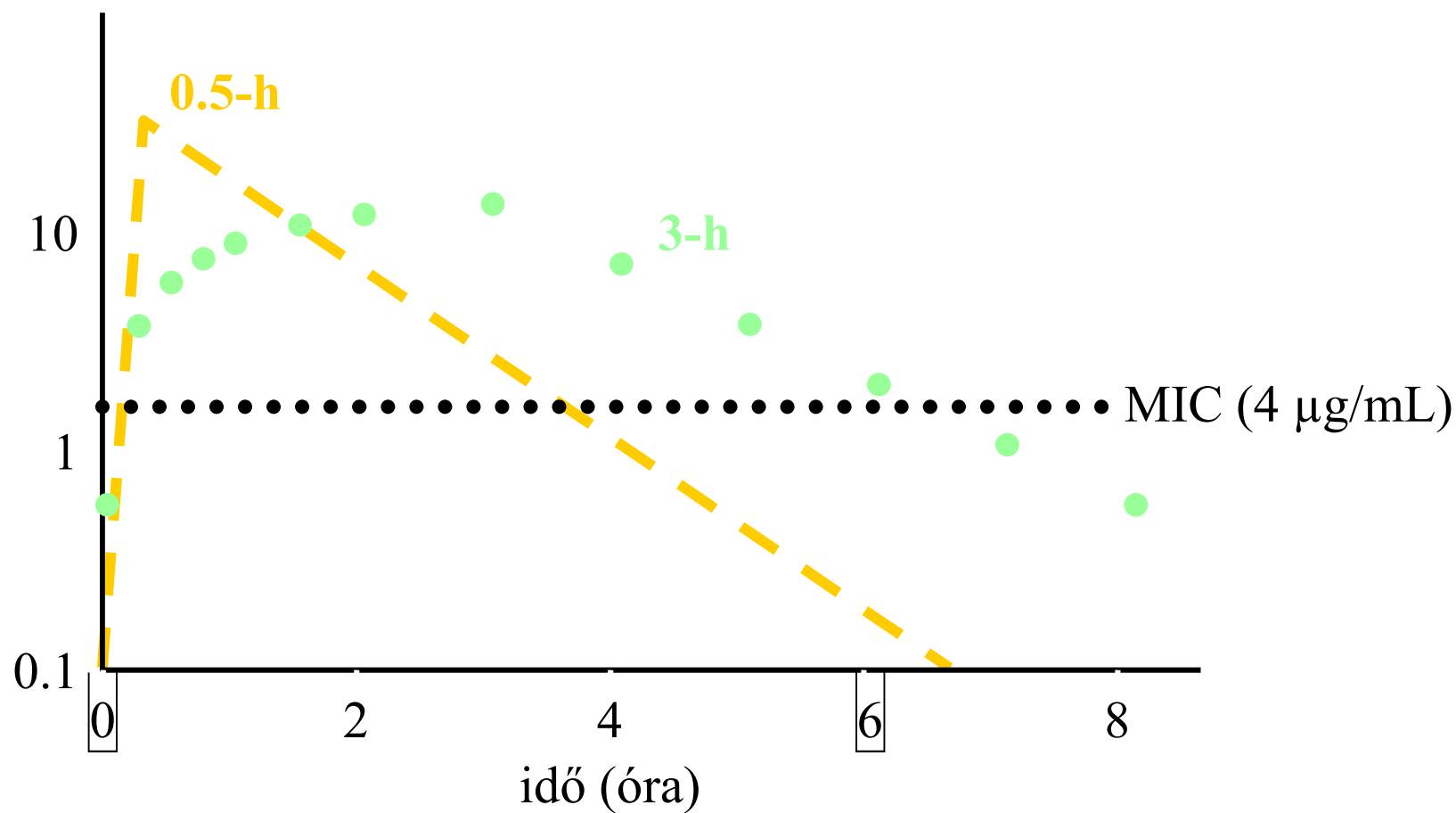


β -lactams: optimising exposure

- The optimum level of exposure varies for different agents within the β -lactam class: approximately $T > MIC$ of:
 - ~ 60–70% for cephalosporins
 - ~ 50% for penicillins
 - ~ 40% for carbapenems
- In neutropenia 100% exposure is required

Meropenem 500 mg 0.5-h vagy 3 h-infúzióban

Koncentráció ($\mu\text{g/mL}$)



VAP kezelés - pip/tazo intermittáló, illetve folyamatos adagolásban

- Pip/tazo 4,5 g 30 min 6 óránként vs 360 min + 7 mg/tskg tobramycin/nap

	folyamatos (37)	intermittáló (46)	OR
Gyógyulás (%)			
MIC 4 mg/l	90	76	2,78
MIC 8 mg/l	89	40	10,79
MIC 16 mg/l	87	16	22,89

Lorente et al Int J Antimicrob Agenst 2009, 33, 464

Farmakodinámiás célértékek

Béta-laktámok	$T > MIC$	50 – 70 %
Aminoglikozidok	C_{max}/MIC	8-12
Fluorokinolonok	AUC/MIC	30, illetve 125
Vancomycin	AUC/MIC	400

Hydrophil és lipophil antibiotikumok viselkedése

Béta-laktámok,
aminoglycosidok,
glycopeptidek, colistin

Jellemző pk:

- alacsony Vd
- elsősorban renalis elimináció
- alacsony intracellularis cc.

Kritikus állapotú pk:

- nagyobb Vd
- nagyobb illetve vesefunkció függő clearance

Fluorokinolonok, makrolidek, lincosamidok, tigecyclin

Jellemző pk:

- nagy Vd
- elsősorban hepatikus elimináció
- magas intracellularis cc.

Kritikus állapotú pk:

- érdemben változatlan Vd
- nagyobb illetve májfunkció függő elimináció

Kritikus állapotú beteg – fokozott megoszlási térfogat

Extravasatio :

sepsis, trauma, súlyos hypalbuminaemia, folyadék terápia,
parenterális táplálás, csökkent perctérfogat

Folyadékvesztés (látszólagosan megnövekedett megoszlási
térfogat):

postoperatív drainage, égés

Kompartmentális folyadék felhalmozódás:

pleuralis folyadék, ascites, mediastinitis

(Scaglione, Paraboni: Int J Antimicrob Agents 2008, 32, 294)

Kritikus állapotú beteg – változó clearance

Fokozott clearance:

- égés (későbbi stádium), akut leukaemia, sepsis hyperdinámiás szaka

Csökkenett clearance:

- veseelégtelenség, 75 feletti életkor

Az antibiotikumok farmakokinetikáját befolyásoló változások sepsisben

- **1. fázis**

megnövekedett perctérfogat



- magasabb clearance
fokozott capillaris permeabilitas
folyadék kiáramlás



- nagyobb megoszlási térfogat

**alacsonyabb
szérum
koncentráció**

Az antibiotikumok farmakokinetikáját befolyásoló változások sepsisben

- **2. fázis**

szervi dysfunctio → csökkent clearance

- ↓
felezési idő

megnövekedett

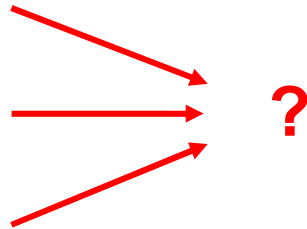
**magasabb
szérum
koncentráció**

The diagram illustrates the pathophysiological changes in sepsis. It starts with 'szervi dysfunctio' leading to 'csökkent clearance' (decreased clearance). This results in a '↓' (decreased) 'felezési idő' (half-life). Simultaneously, 'megnövekedett' (increased) clearance is noted. Both the decreased half-life and the increased clearance contribute to a 'magasabb szérum koncentráció' (higher serum concentration), which is highlighted in red.

Az antibiotikumok farmakokinetikáját befolyásoló változások sepsisben

- 3. fázis

- vasopressor kezelés
- hemofiltráció
- dialízis



Farmakokinetikai változások haematológiai betegekben

- Változás lényege:

megnövekedett víztér, és glomerulus filtráció

- klinikai vizsgálat (Pea et al: AAC 2005, 49, 3550)

20 leukémiás betegben napi 6 g ceftazidim folyamatos infúzióban:

Css: 40 mg/l (4-5-ször a magasabb a kórokozó MIC értékénél)

Igen jelentős variabilitás a kinetikai paraméterekben

Konklúzió: napi 6 g ceftazidim a betegek 72 %-ban biztosított optimális antibiotikum hatást, de a nagy variabilitás miatt monitorozás lehet szükséges

Beta-lactam serum levels are inadequate in most critically ill patients

Hites M et al ICCAC 2011 poster A2-559

- Cefepim, ceftazidim, pip/tazo és meropenem rendszeres szérumszint meghatározás az intenzív osztályon fekvő betegeknél
- Adekvát koncentráció: 4-8MIC felett CEF > 70 %, PIP/TAZO > 50 %, MER >40 %
- A célérték elérése CEF 32 %, PIP/TAZO 25 %, MER 42 %
- A célérték elérése a vesefunkció függvényében

GFR < 50	40 %
GFR 50 – 100 között	32 %
GFR > 100	18 %

A szokásos terápiás dozírozással csak a beteg kis részében érhető el a kívánt farmakodinámiás célérték

Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of b-lactams

Joao Gonçalves-Pereira and Pedro Póvoa

Critical Care 2011, 15:R206

- Maintaining a $T > MIC$ as high as 100% was associated with a significantly greater clinical cure and bacteriologic eradication than a shorter time (ceftazidime: 82% vs. 33%, $P = 0.002$; cefepime: 97% vs. 44%, $P = 0.001$).
- Also, in a febrile neutropenia population of 60 patients treated with meropenem, a calculated $T > MIC$ of 83% was found in responders, whilst those with a poor clinical response had a $T > MIC$ of only 60% (Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GK, Zelenitsky SA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacother* 2005, 39:32-38.)
- It has also been suggested that, at least in vivo, maximum killing of bacteria is achieved at higher concentrations, four to five times MIC [85], accounting for antibiotic penetration in infected tissues. As such, concentrations of b-lactam antibiotics may need to be maintained well above the MIC for extended periods, especially in patients with life-threatening infections. ..

Dozírozási megfontolások neutropéniás betegekben

Béta-laktámok: feltétlenül legalább 4 dózisban

- ceftazidim 4x2 g intermittálva, vagy 3x2 g folyamatos infúzióban
- gyermekekben 65 mg/kg telítő dózis után 200 mg/kg/nap

Aminoglycosidok (kb. 20 %-kal gyorsabb elimináció és nagyobb Vd)

- amikacin 20 mg/kg/24 óra
- gentamicin 1,3 mg/tskg/8 óra

Vancomycin

- napi 2-3 g felnőttekben
- Gyermekekben >60 mg/tskg/nap biztosított 6,2 mg/l koncentrációt az esetek 75 %-ban

Lortholary et al, Lancet Inf Dis, 2008, 8, 612

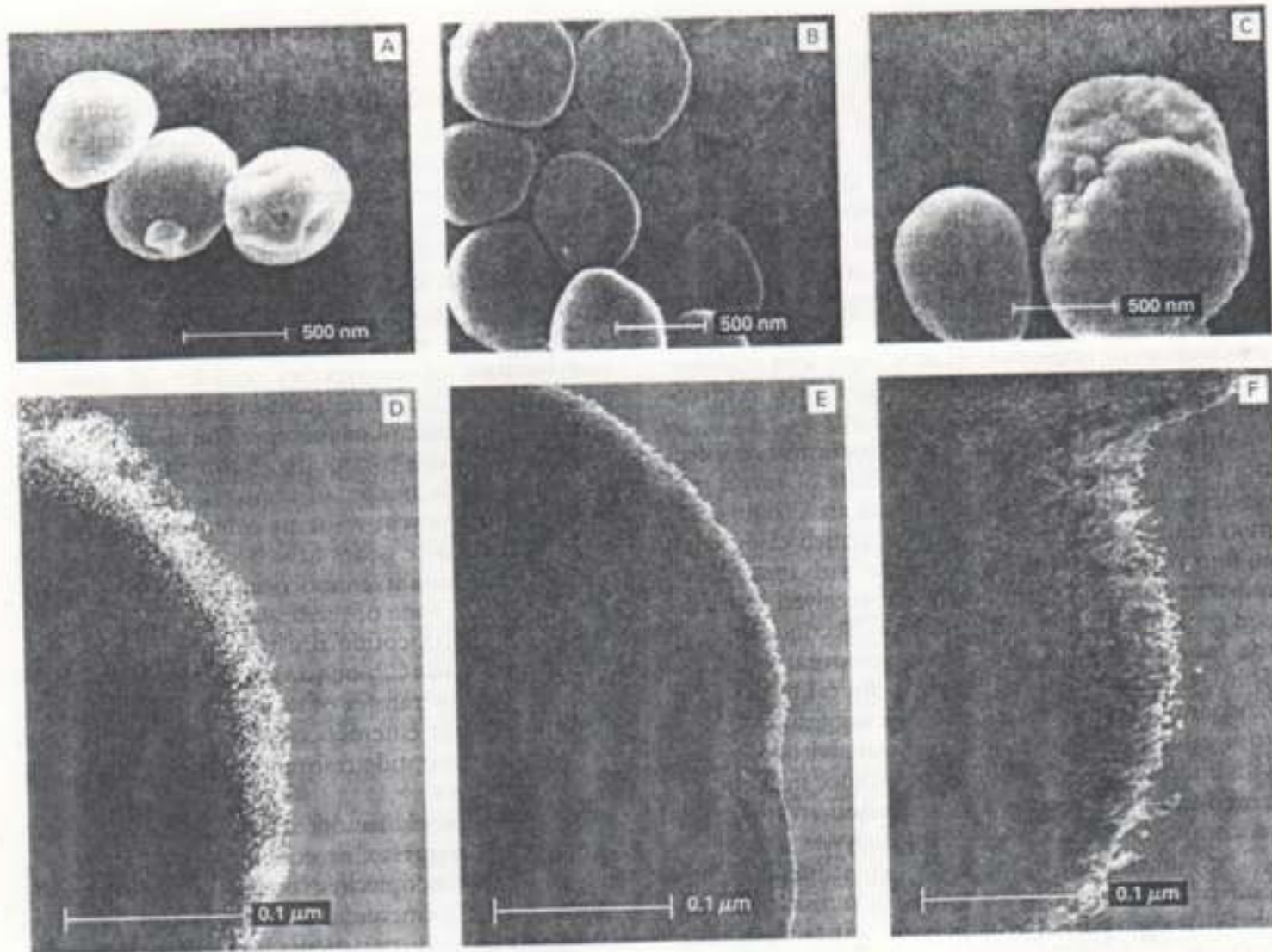
Vancomycin érzékenységi határérték módosítás 2006

Tenover FC, Moellering RC, Jr. 2007. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. Clin. Infect. Dis. 44:1208 –1215.

MIC \leq 2 mg/l	érzékeny	VSSA
MIC 4-8 mg/l	intermediate	VISA
MIC \geq 16 mg/l	rezisztens	VRSA

Hetero VISA (hVISA): a baktérium populációban kis számban kimutathatóak csökkent vancomycin érzékenységű egyedek, elsősorban 1,5 mg/l feletti MIC értéket mutató izolátumban. Kimutatása rutin E testtel nem kivitelezhető, speciális populatio analizissel történik

Smith TL et al , NEJM 1999, 340, 493



Vancomycin MIC klinikai szignifikanciája

van Hal SJ et al CID, 2012 54, 755

MIC <1,5 vs MIC ≥ 1,5 mg/l	Halálozás OR 1,64
MIC ≤1,5 vs MIC = 1,5 mg/l	Halálozás OR 1,11
MIC = 1,5 mg/l vs MIC ≥ 2 mg/l	Halálozás OR 1,72
MIC <1,5 vs MIC ≥ 1,5 mg/l	Terápiás sikertelenség OR 2,69

Összefüggés a MRSA MIC és a gyógyulási arány között (pk/pd meggondolások)

Vancomycin MIC > 1 mg/l a kedvezőtlen kimenetel független rizikófaktora

a hatékonyság pk/pd kritériuma $AUC/MIC_{24} > 350$

ha = MIC 1 mg/l és min vanc.konc = 15 mg/l,
a kritikus érték elérésének valószínűsége 60%

ha = MIC 2 mg/l és min vanc.konc = 15 mg/l,
a kritikus érték elérésének valószínűsége 0%

Soriano et al. CID 2008, 46, 193

IDSA ajánlás

Liu C et al: CID 2011, 52, 1-38

- Vancomycin 15-20 mg/tskg/dózis naponta 2-szer nem átlépve a napi 2 g-t
- Súlyos infekciókban a 4. -5. dózis előtt mért minimum szérumszint koncentráció céltartománya 15-20 mg/l
- A kezelés hatékonyságát a klinikai válasz mellett a bacteriaemia detektálásával is kell ellenőrizni
- Klinikai vagy mikrobiológiai sikertelenség esetén (ha a fókuszt eltávolítása már megtörtént), függetlenül a MIC értéktől alternatív antibiotikumot kell adni (más antibiotikum hozzáadása nem javasolt)
- MIC>2mg/l esetén alternatív antibiotikum javasolt

Optimal loading dose regimen of teicoplanin to achieve revised higher therapeutic trough level in patients with complicated MRSA infections

Ueda T et al 2011 ICAAC poster A2-015

Felnőtt betegek 60 ml/min GFR felett

Két különböző dozírozás:

1. Csoport 2x600 mg (2x10-12 mg/tskg) két napig
2. Csoport 4x400 mg két napig majd szérumszint alapján

1. Csoport gyógyulási arány 77,5 %
2. Csoport 62,5 %

Javasolt az első dozírozási forma

MRSA

- MIC 1 mg/l alatt: vancomycin monitorozással (Cmin 15-20 mg/l között) súlyos, életveszélyes infekciókban
- MIC 1 mg/l felett: meggondolandó alternatív antibiotikum választása:
 - pneumonia: linezolid
 - bőr-lágyrész és intraabdominalis infekció: tigecyclin
 - bakteraemia, endocarditis: daptomycin
 - ceftarolin (salvage therapy after vancomycin failure)
 - dalbavancin, oritavancin
 - telizolid

Ezekről a vancomycinnel szemben a noninferioritást állapították meg

Colistin

- Toxicitás illetve hatékonyabb és kevésbé toxikus antibiotikumok megjelenése következtében eltűnt a klinikai gyakorlatból az 1960-as években
- Újbóli használat a 2000 éves elejétől a multirezisztens kórokozók megjelenése miatt
- A jelenlegi gyógyszerforma: sulfometil derivatum, ami in vivo alakul át aktív colistinné

Első klinikai tapasztalatok:

- kisebb toxicitás a vártnál
- kisebb hatékonyság a vártnál

Colistin (polymixin E)

- Nem egy jól definiált molekula, hanem komplex
- Hatásmechanizmusa: nem teljesen tisztázott: sejtfal integritásának károsítása (LPS)
- Kizárólag a Gram-negatívok ellen hatékony
- A rezisztencia olyan mutációk következtében alakul ki, melynek következtében csökken a baktérium LPS-nek egyik komponensében, a lipid A-ban a negatív töltés (MPC 128 mg/l)
- MIC határértékkel kapcsolatosan nagyon sok az aggály metodikai okok miatt (2 mg/l, pseudomonas 4 mg/l)

Colistin (polymixin E)

- A jelenleg módszerekkel dolgozva kevés a rezisztens pseudomonas vagy acinetobacter törzs (PAP!)
- Jellemző a heterorezisztencia, mely indokolja a kombinációk alkalmazását 18-100% között
- Következmény: terápia közben már 3 napon belül is kialakuló rezisztencia (független a dózistól), terápia kezdés telítő dózissal

Farmakokinetika

- Colomycin = szulfometán colistin (prodrug)
- lebomlik (de nem hidrolizissal)
- A lebomlás sebessége lassú és mértéke individuális
- A prodrug a vesén keresztül ürül, de a képződött colistin a tubulusokból reabszorbeálódik
- Az aktív colistin szint általában nem haladja meg a szokásos dozírozás mellett a 2-3 mg/l –t
- A lassú aktív colistin képződés miatt, biztos hogy telítő dózis nélkül az első 2-3 napban nincs hatékony antibiotikum szint a vérben

Dózis emelés

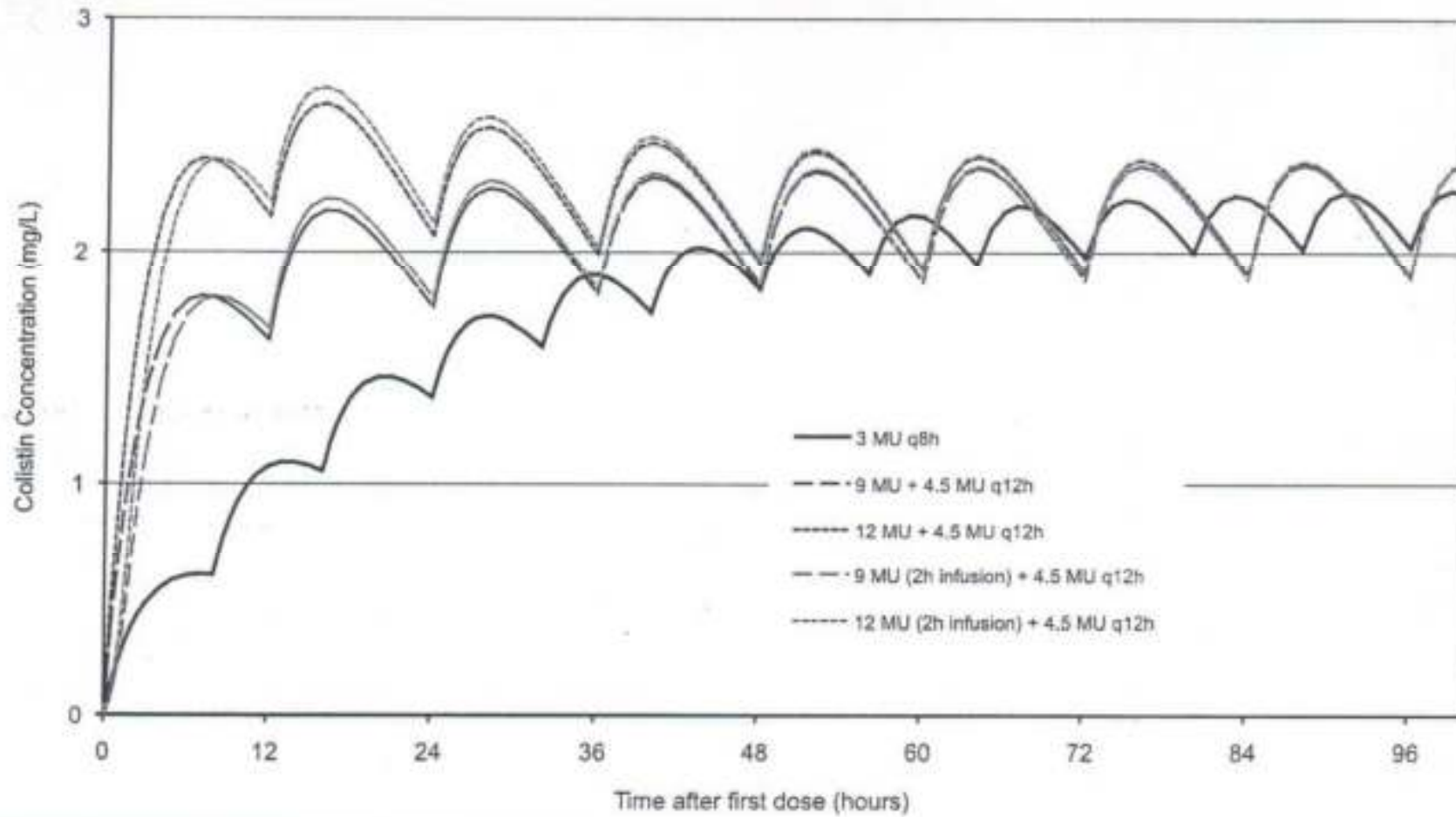
- 9 ME telítő dózis (2 órás infúzióban) majd 3 x 3 ME vagy 2 x 4,5 ME fenntartó dózis (off-label dózis)
- eliminációs felezési idő 7-14 óra
- egyensúlyi szérumszint koncentráció 2-3 mg/l

(A jelenlegi érzékenységi határérték 2 mg/l)

Dalfino L et al: CID 2012, 54, 1720-6

Plachouras D et al. AAC 2009, 53, 3430

Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by Gram-negative bacteria
Plachouras D: AAC 2009, 53, 3430



Lehetőségek a colistin terápia hatékonyságának javítására

- nagyobb dózisok alkalmazása (6-9 ME/nap)
- telítő dózis alkalmazása (4,5 ME)
- Kombinációk:
 - + imipenem vagy meropenem + rifampicin
- Bergen et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new?
Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 November ; 74(3): 213–223