



PK/PD – hva må en kunne?


Per Espen Akselsen

Overlege, faglig leder

Nasjonalt kompetansesenter for antibiotikabruk
i spesialisthelsetjenesten

Haukeland universitetssykehus



 Solstrand 12.11.2012



Farmakokinetikk - PK

• Absorpsjon

- Peroral / iv
- Alltid iv i starten ved alvorlige infeksjoner
- Følgende midler absorberes godt og kan nesten alltid gis peroralt til stabile pasienter med normal GIT-funksjon:
 - Kinoloner (Ciproxin®, Tarivid®)
 - Metronidazol (Flagyl®)
 - Flukonazol (Diflucan®)

• Distribusjon

- Blod-hjernebarrieren
- Abscesser
- Intracellulært
- Oppkonsentrering i urin
- (Oppkonsentrering i leukocytter)

• Farmakokinetikk - PK

• Utskillelse

- Via nyrer (Obs pasienter med nedsatt nyrefunksjon)
 - Dialyse
 - Hemofiltrasjon
- Metabolisering i lever
 - Interaksjoner
- Grupper med annen farmakokinetikk
 - Barn
 - Gravide
 - Betydelige vektavvik

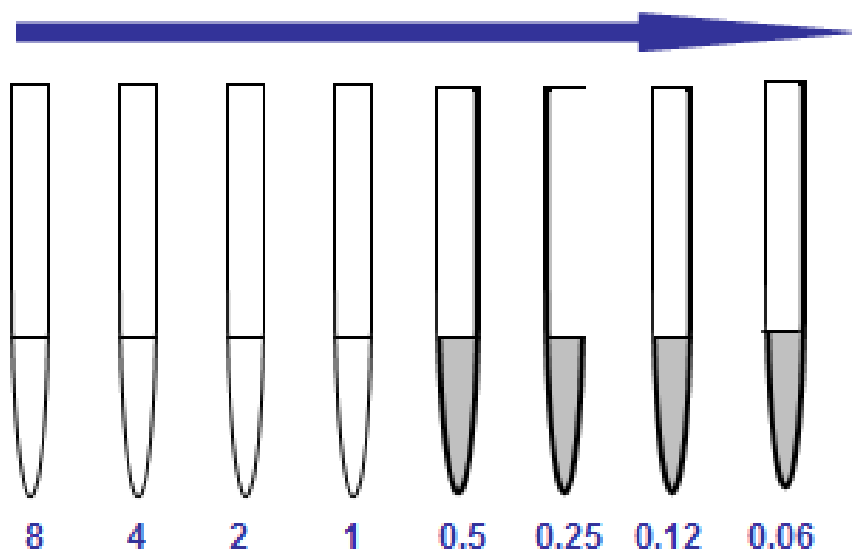
Farmakodynamikk (PD)

- Hvordan antimikrobielle virker
- Hvilke konsentrasjoner som er nødvendige
- Bakteriostatisk vs. baktericid

MIC (Minimal Inhibitory Concentration)

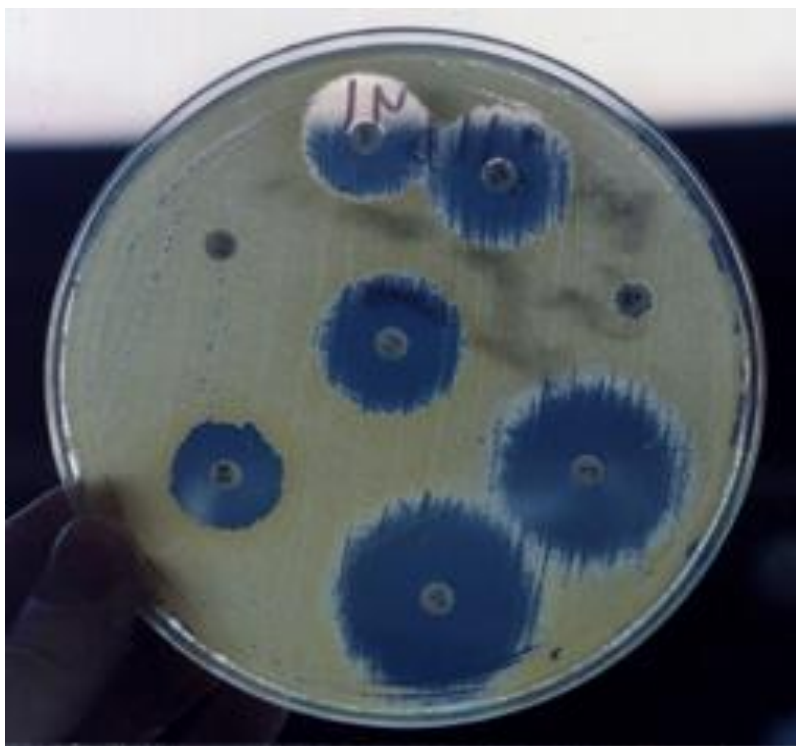
- Laveste konsentrasjon (=høyest fortynning) som hemmer vekst av bakterien

Lavere konsentrasjon av antibiotika

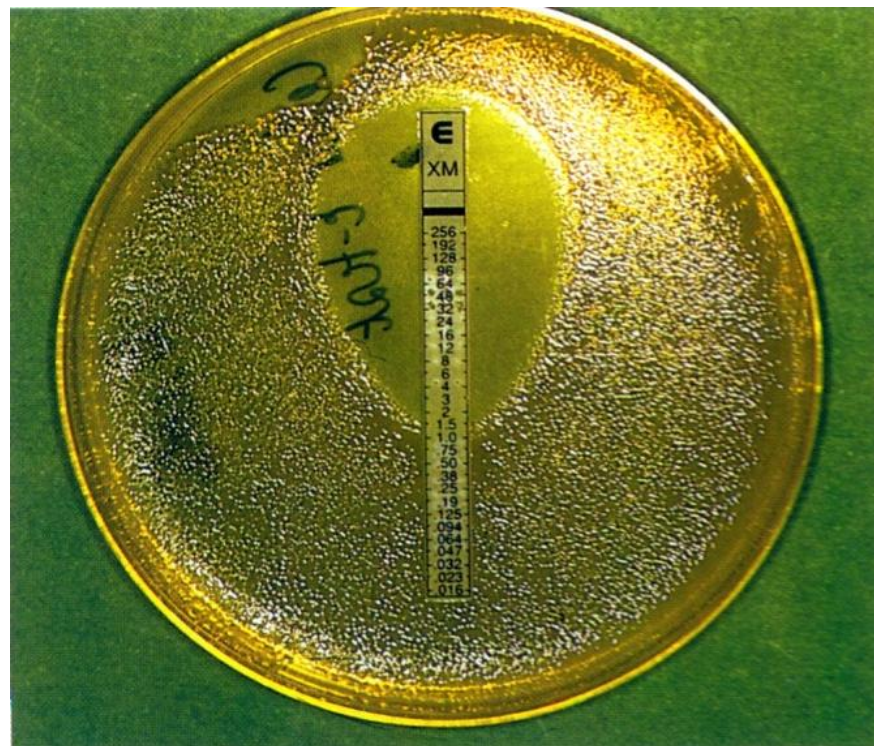


MIC (Minimal Inhibitory Concentration)

Agardiffusjonsmetoden



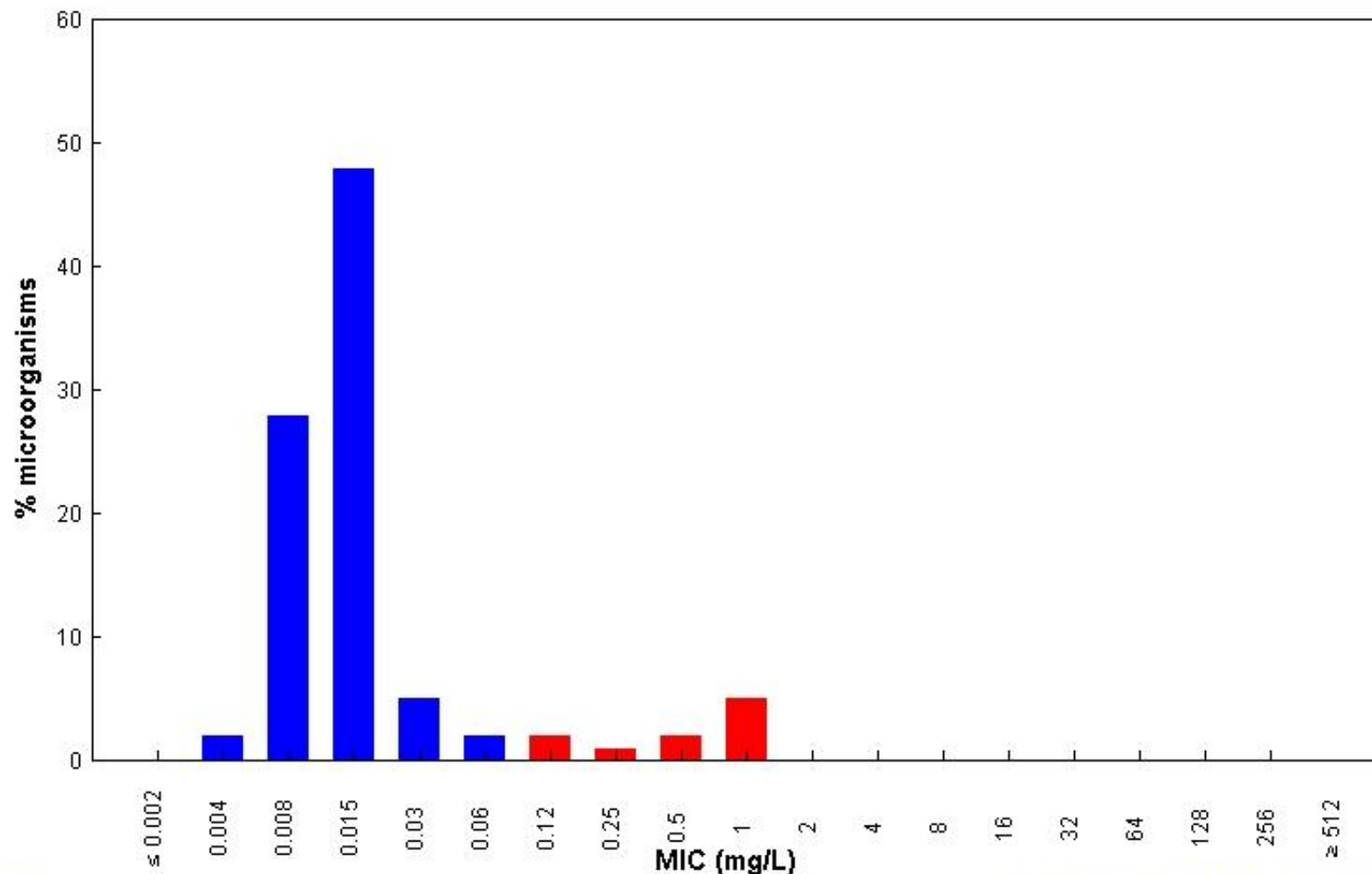
Diffusjonsgradient (E-test)



Amoxicillin / Streptococcus pneumoniae
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-11-07



MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



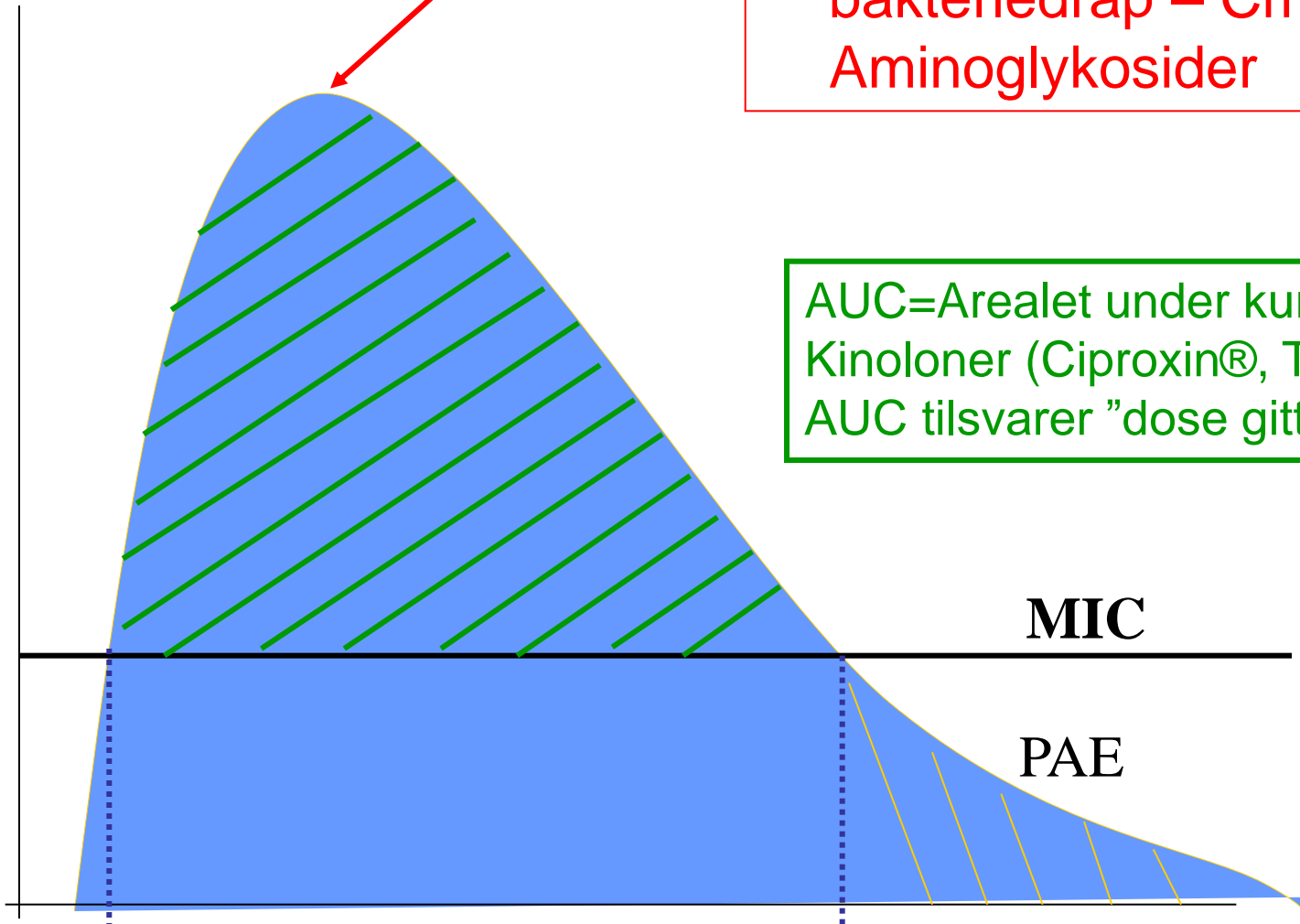
MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

5188 observations (10 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ - mg/L, R > - mg/L

C max

**Konsentrasjonsavhengig bakteriedrap – Cmax:
Aminoglykosider**

**AUC=Arealet under kurven over MIC:
Kinoloner (Ciproxin®, Tarivid®)
AUC tilsvarer "dose gitt"**



MIC

PAE

Tid over MIC

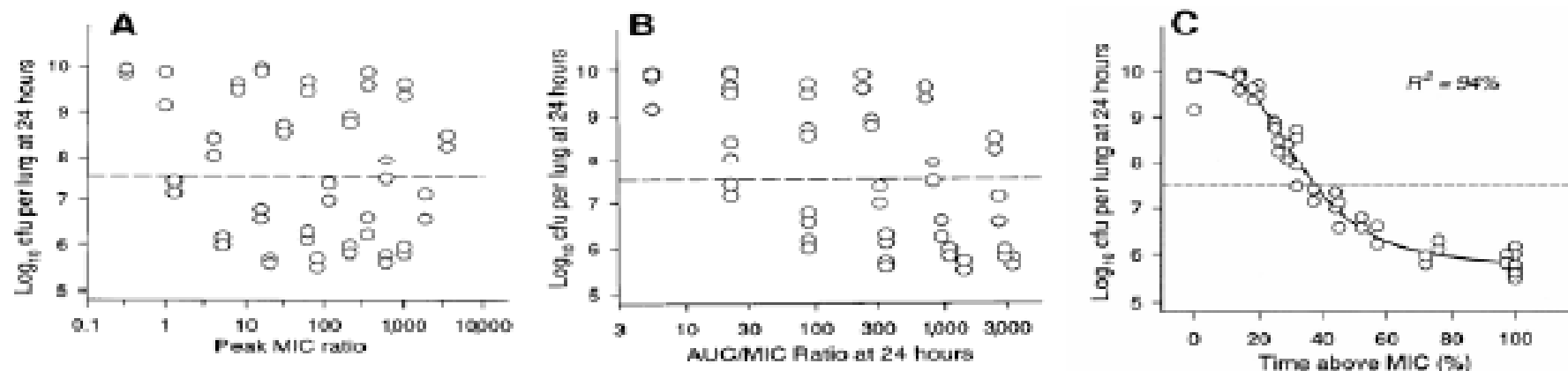
**Tidsavhengig bakteriedrap:
Penicilliner, cefalosporiner**

Target attainment rate

Tabell 1. Viktige PK/PD-parametrar for ulike antibiotikaklasser

Antibiotika	PK/PD-parameter*	Målvärden	Referens
Penicilliner	T>MIC	>50%	(8, 9)
Cefalosporiner	T>MIC	>50%	(8, 9)
Karbapenemer	T>MIC	>40%	(8, 9)
Kinoloner	AUC/MIC	Grampositiva bakterier: >40 Gramnegativa bakterier: >90	(10)
Vankomycin	AUC/MIC	>180	(11)
Aminoglykosider	C _{max} /MIC	>10	(12)
Tigecyklin	AUC/MIC	Grampositiva bakterier: >12,5 Gramnegativ bakterier: >7	(13)

Figur 1. Korrelasjon mellom avdødning med cefotaxim och C_{max} /MIC (A), AUC/MIC (B) och %T>MIC (C)



K. pneumoniae lunginfektion hos neutropena möss. Varje cirkel representerar data från en mus. Figuren visar att ökande tid över MIC (T/MIC) korrelerar till bättre avdødning (lägre bakterietal per lung), medan ökande maximal serumkoncentration/MIC och AUC/MIC inte är förknippad med bättre avdødning (14).

Medikamenter som har tidsavhengig bakteriedrap

- Flere doser pr. døgn bedre enn økt dose m samme doseringsintervall
- Uteglemning av doser/forskyvning kan være vesentlige for behandlingseffekt

Penicilliner

- **PK/PD – praktiske implikasjoner**

Halveringstid ca én time

- Doseres x3

- Mecillinam (*Selexid*)
iv og po
- Amoxicillin iv og po
- Piperacillin/tazobactam (*Tazocin*)

- Doseres x4

- Ampicillin (*Doktacillin, Pentrexyl*) iv
- Kloxacillin/Dikloxacillin (*Ekvacillin, Diclocil*)
- Penicillin iv og po

- **PK/PD – praktiske implikasjoner**

Cefalosporiner

- Doseres x3
 - Cefotaxim (*Claforan*)
- Doseres x1
 - Ceftriakson (*Rocephalin*)

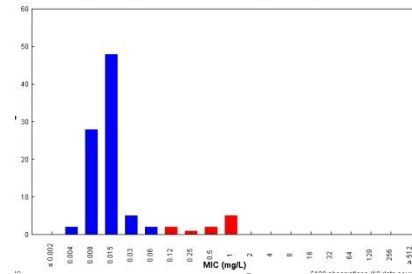
Cefuroxim (*Zinacef*)

- Target attainment rate >50% oppnås kun ved dosering x4
- Bør kun anvendes ved urinveisfokus
- Ikke egnet ved sepsis

Monte Carlo simulering



- Repeated random sampling
 - 10 000 kjøringer
 - Farmakokinetikk
 - Farmakodynamikk
- Grunnlag for doseringsanbefalinger



Praktiske eksempler: Pneumokokkpneumoni og penicillin

Tabell 3. Dosering av penicillin V vid behandling av pneumokokkinfeksjon

Dosering	T>MIC (MIC=0,03 mg/L)	T>MIC (MIC=0,5 mg/L)
1 g x 2	25 %	8 %
2 g x 2	29 %	13 %
1 g x 3	38 %	13 %
2 g x 3	44 %	19 %
1 g x 4	50 %	17 %

- Penicilliner: T > MIC bør være >50%

Praktiske eksempler: Pneumokokkpneumoni og amoxicillin

Tabell 4. Dosering av amoxicillin ved behandling av pneumokokkinfeksjon ved nedsatt penicillink nslighet

Dosering	T>MIC (MIC=0,5 mg/L)	T>MIC (MIC=1 mg/L)	T>MIC (MIC=2 mg/L)
0,75 g x 2	41 %	33 %	25 %
0,75 g x 3	63 %	50 %	38 %
0,75 g x 4	83 %	67 %	50 %

Doseringseksemplet viser at pneumokokkinfeksjoner kan behandles med amoxicillin 0,75 x 3, även ved MIC-v rden på 1 mg/L. Vid MIC-v rden på 2 mg/L krävs doseringen 0,75 g x 4.

- Penicilliner: T > MIC b r v re >50%

Praktiske eksempler:

Haemophilus influenzae og penicillin

Tabell 5. Dosering av penicillin V vid behandling av *Haemophilus influenzae*

Dosering	T>MIC (MIC=0,5 mg/L)	T>MIC (MIC=8 mg/L)
1 g x 2	8 %	0 %
2 g x 2	13 %	0 %
1 g x 3	13 %	0 %
2 g x 3	19 %	0 %
1 g x 4	17 %	0 %

H. influenzae utan resistensmekanismer mot penicilliner har MIC-värden på 0,5 -8 mg/L mot penicillin V. Beräkningen visar att inte ens de känsligaste stammarna kan behandlas med penicillin V. Detta medel är därför inte aktuellt för behandling av *H. influenzae*.

- Penicilliner: T > MIC bør være >50%

Praktiske eksempler: Stafylokokkinfeksjoner

Tabell 9. Dosering av flukloxacillin ved behandling av stafylokokkinfeksjon

Dosering	T>MIC (MIC=0,25 mg/L)
0,75 g x 2	29 %
0,5 g x 3	38 %
0,75 g x 3	44 %
1 g x 3	56 %

För isoxazolympenicillinerna (dikloxacillin/flukloxacillin) rekommenderas dosen 12,5 mg/kg x 3 till 1 g x 3, mot bakgrund av att övriga doseringar ger T>MIC <50% för känsliga stafylokokker. I nuläget används fortfarande ofta doseringen 0,75 g x 2, vilket ger klart otillräcklig T>MIC för optimal behandlingseffekt.

- Penicilliner: T > MIC bør være >50%

Farmakokinetikk ved behandling urinveisinfeksjoner

- Der er dårlig korrelasjon mellom responsen på bakterier i urinen og serumnivået av antibiotika
- I de doser en anbefaler for peroral behandling av urinveisinfeksjon oppnåes ofte ikke serumkonsentrasjoner som overstiger MIC for den aktuelle bakterie
- Effekten på bakteriuri er derimot korrelert til urinkonsentrasjonen
- Den kan for en følsom bakterie oppnåes med de aller fleste antibiotika selv med oral administrasjon
- Men serumkonsentrasjonen er kritisk ved urosepsis eller ved nyreparenchym infeksjon

Midler til bruk ved nedre UVI, Serum- og urin-konsentrasjon

Oral normal dose	serumkonsentrasjon $\mu\text{g}/\text{ml}$	urinkonsentrasjon $\mu\text{g}/\text{ml}$
Nitrofurantoin	< 1	50-250
Trimetoprim	3.4	60-1000
Pivmecillinam	3.5-5	200

Praktiske eksempler:

Methenamine (*Hiprex*®)

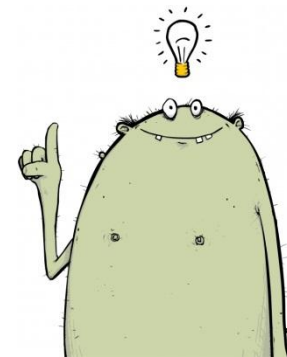
- Methenamine-hippursyre
- Methenamine omdannes til formaldehyd i urinen
 - Avhengig av sur urin

pH	6.8	6.5	5.85	5.6
Tid før adekvat formal- dehydkons.	Ikke målbar formal- dehyd	> 6 timer	3 timer	1,5-2 timer

Praktiske eksempler:

Methenamine (*Hiprex*®)

- I prinsippet virksomt mot alle mikrober
- Proteus alkaliserer ofte urinen
- Evt. tillegg av Vitamin C for surgjøring
- Bivirkninger på placebonivå
- Dosering 1g x2
- Uvirksomt til pasienter med permanent kateter



Oppsummering

- Grunnleggende PK/PD-kunnskap nødvendig for å dosere antibiotika riktig
- Betydelig økt kunnskapstilfang senere år – grunnlag for endrede brytningspunkter
- Penicilliner og cefalosporiner må doseres hyppig nok for å virke (tidsavhengig bakteriedrap)
- Tenk også på antibiotikakonsentrasjon i fokus