ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Προγράμμα Μετάπτυχιακών Σπουδών στη «Λοιμωξιολογία»
Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

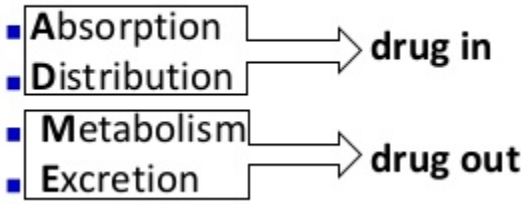
Αρχές φαρμακοκινητικής και **φαρμακοδυναμικής** αντιβιοτικών

Ελένη Ε. Μάγειρα
Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας - Εντατικής Θεραπείας
Α΄Κλινική Εντατικής Θεραπείας - Ιατρικής Σχολής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μηχανισμοί της αλληλεπίδρασης των αντιμικροβιακών

Φαρμακοκινητική

επίδραση του ενός φαρμάκου επί του άλλου,
όσο αφορά στην απορρόφηση, στην κατανομή στο μεταβολισμό και στην απέκκριση

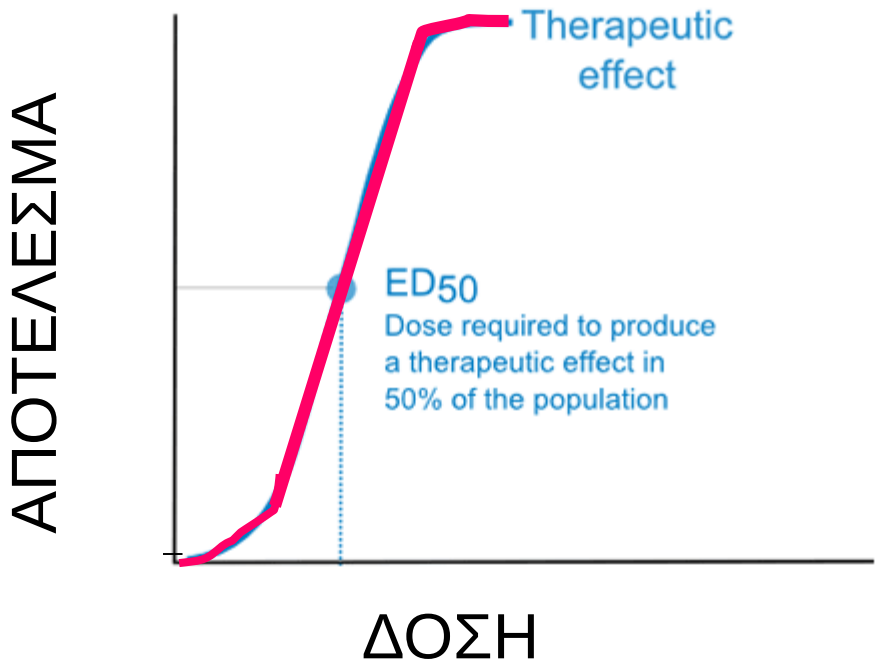


Φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση

επίδραση του ενός φαρμάκου επί του άλλου σε σχέση με την αποτελεσματικότητα

Δοσολογία και αντιμικροβιακά

Η δόση πρέπει να είναι **τόση ώστε** η αντιμικροβιακή δραστηριότητα να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα θεραπευτικής επιτυχίας



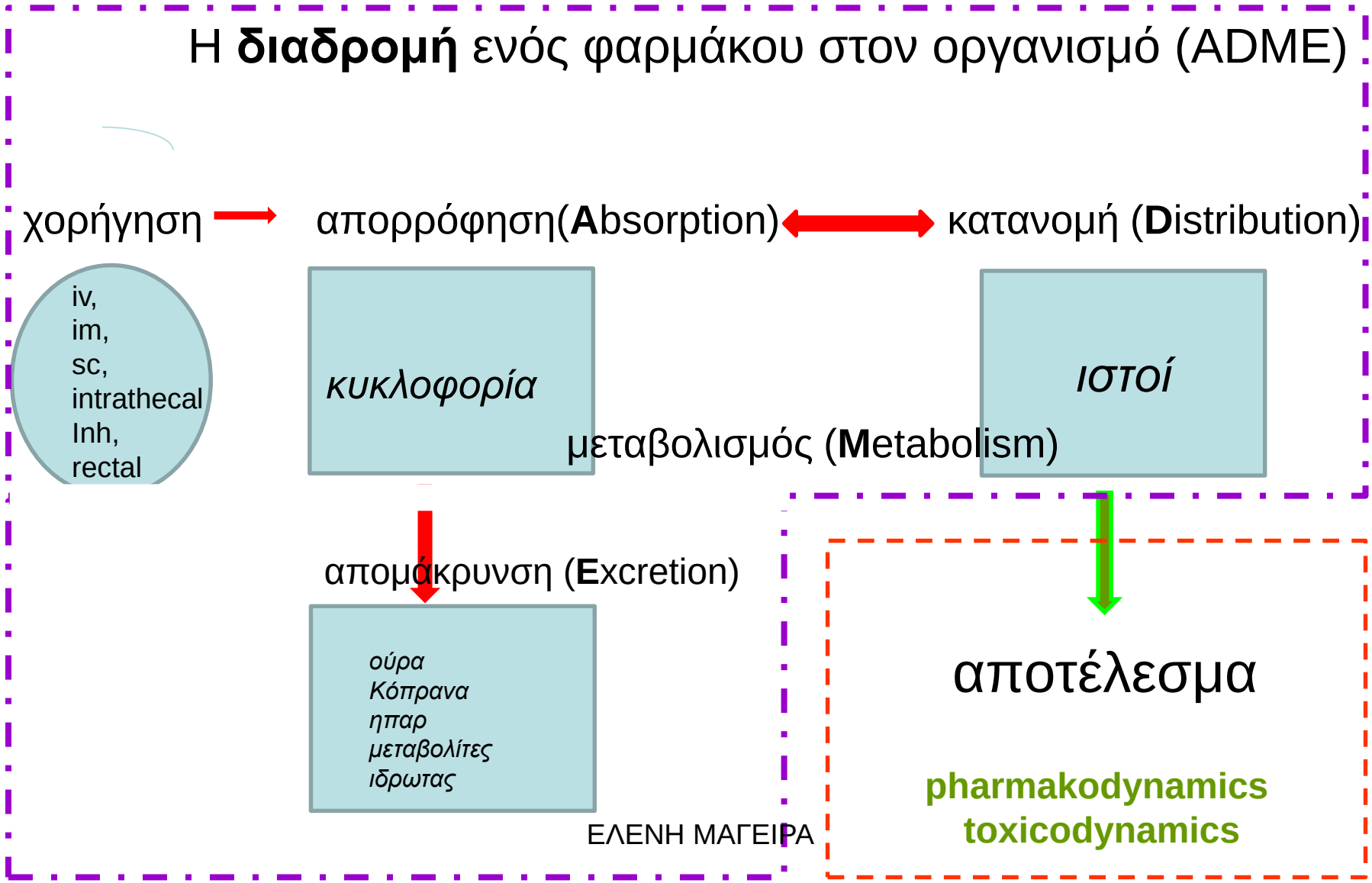
Γιατί έμφαση στη δόση των αντιμικροβιακών;

Εξαιρετικό ενδιαφέρον γιατί:

- Η δόση των αντιμικροβιακών δεν τιτλοποιείται για άμεσο αποτέλεσμα
- Η υπο-δοσολογία έχει **κακή έκβαση**, ενώ η υπερ-δοσολογία προκαλεί ανεπάρκεια οργάνων
- Η στρατηγική της **«ίδιας δόσης για όλους»** τους αρρώστους πλέον **αντικαθίσταται** από αυτήν της **«εξατομικευμένης δόσης»** για τον καθένα ασθενή ξεχωριστά
- Η PK τους είναι ιδιαίτερα ευάλωτη εξαιτίας των παθοφυσιολογικών μεταβολών ειδικά στους βαρέως πάσχοντες

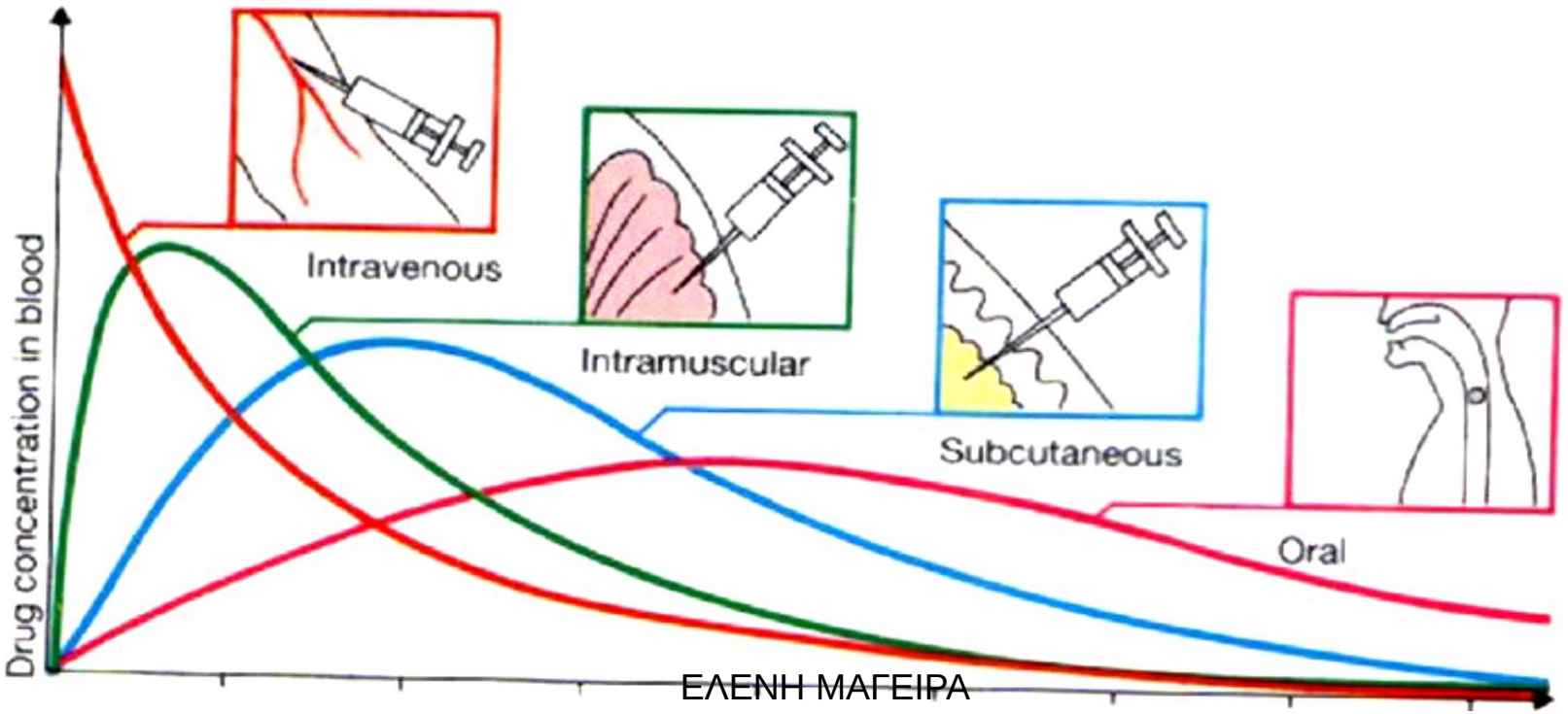
Blot SI et al. Advanced Drug Delivery 2014

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ



Χορήγηση

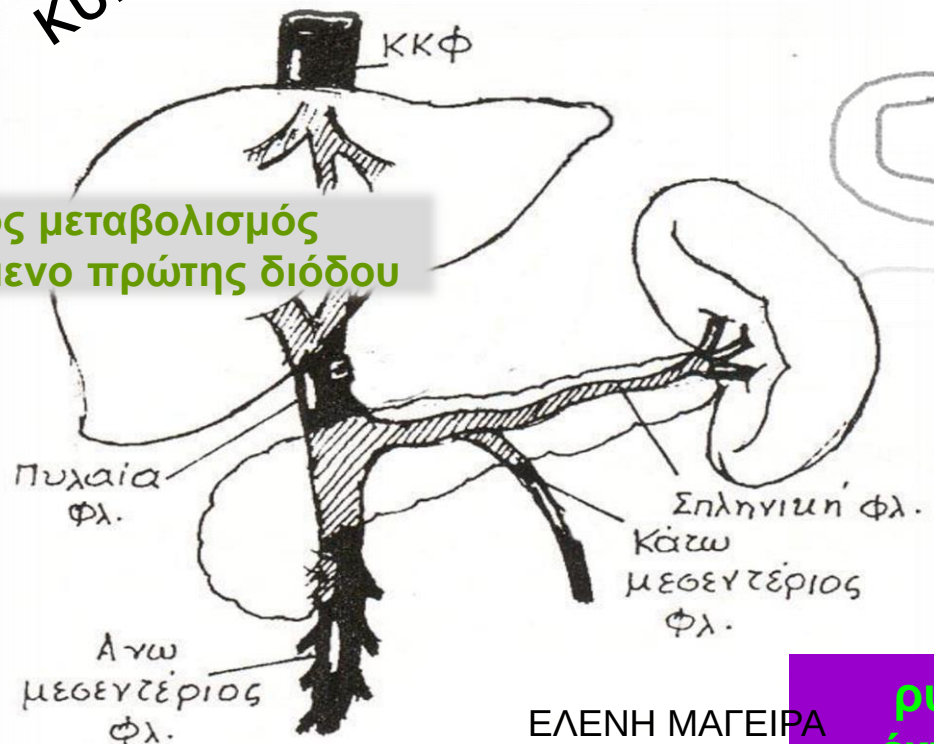
Η οδός χορήγησης επηρεάζει το ρυθμό μεταβολής της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα



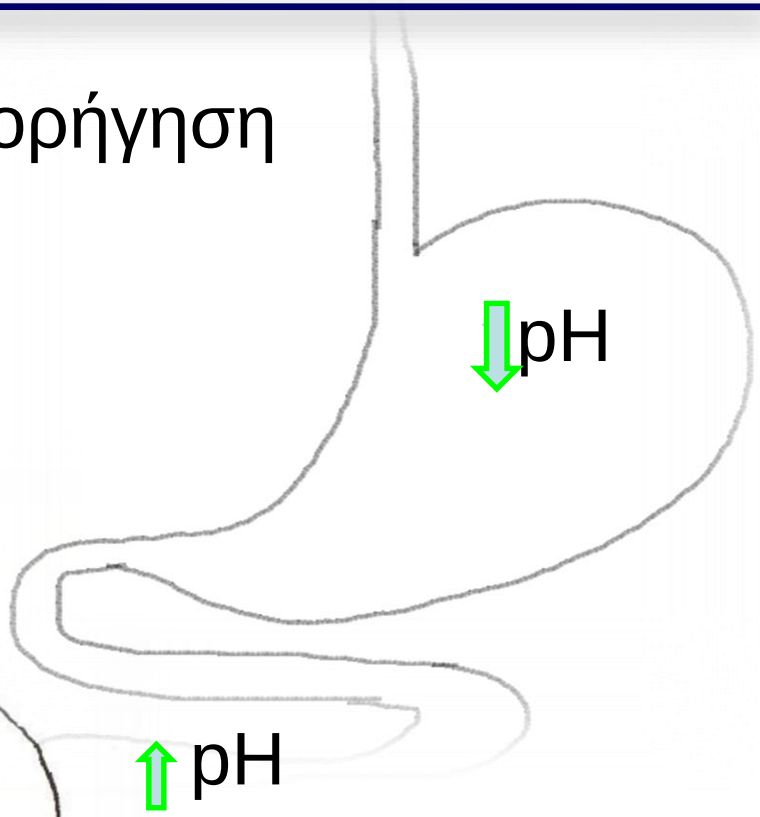
Απορρόφηση (Absorption)

per os χορήγηση

κυκλοφορία



πιθανός μεταβολισμός
φαινόμενο πρώτης διόδου



Λεπτό εντερο:

- αυξημενη απορρόφηση
- περισσότερος χρόνος για απορρόφηση

ρυθμός απορρόφησης
έκταση της απορρόφησης

Φαινόμενο πρώτης διόδου (first-pass effect):

Φάρμακα που λαμβάνονται **από το στόμα** παρατηρείται το **φαινόμενο πρώτης διόδου (first-pass effect):**

[υπενθύμιση: οι φλέβες από όλο το γαστρεντερικό πλην του τελικού τμήματος του ορθού, εκβάλουν στην πυλαία φλέβα]

- μια σημαντική ποσότητα του χορηγούμενου φαρμάκου **εξουδετερώνεται**

- από ένζυμα του στομάχου, βακτηρίδια και ένζυμα του εντέρου και ηπατικά κύτταρα

- η **απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα** περιλαμβάνει **αυτήν την** απώλεια φαρμάκου

Βιοδιαθεσιμότητα

το ποσοστό της δόσης του φαρμάκου που περνάει στη γενική κυκλοφορία (αίμα)

$$\textbf{Βιοδιαθεσιμότητα} = \frac{\text{δόσης φαρμάκου που εισέρχεται στην κυκλοφορία X 100}}{\text{χορηγούμενη ποσότητα φαρμάκου}}$$

ή

$$\frac{\text{AUC από το στόμα X 100}}{\text{AUC ενδοφλεβίως}}$$

0% βιοδιαθεσιμότητα= καμία ποσότητα του φαρμάκου δεν εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία

100 % βιοδιαθεσιμότητα = όλη η ποσότητα του χορηγούμενου φαρμάκου έχει εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία

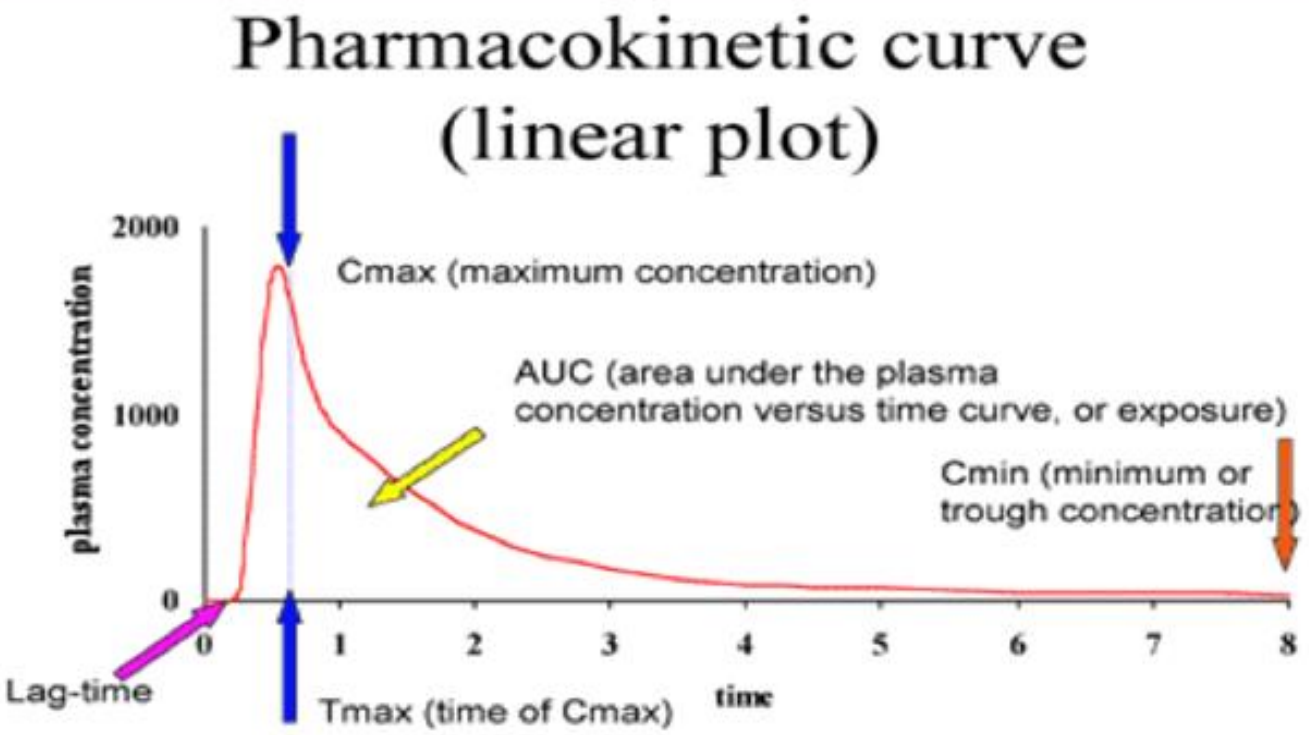
Βιοδιαθεσιμότητα

- Ύστερα από **ενδοφλέβια χορήγηση**, όλη η δόση του φαρμάκου εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία.

- Ύστερα από per os χορήγηση, ένα μέρος της δόσης του φαρμάκου μπορεί να μην φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, εξαιτίας ελλιπούς απορρόφησης και μεταβολισμού κατά την πρώτη δίοδό του από το ήπαρ
- η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα δείχνει ότι το φάρμακο **είτε** απορροφάται ελάχιστα από τον γαστρεντερικό σωλήνα **είτε** υπόκειται σε υψηλό μεταβολισμό πρώτης διόδου

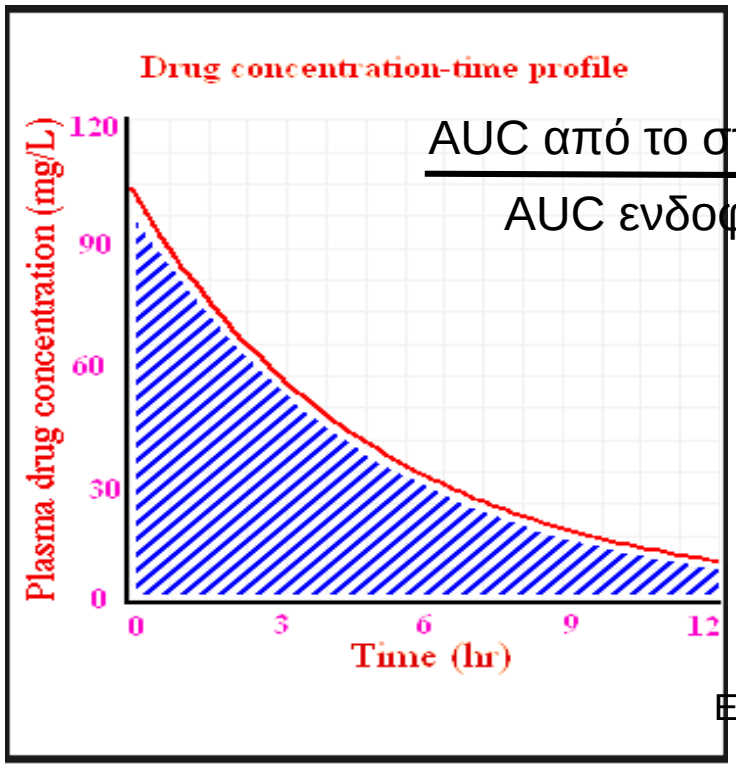
Βιοδιαθεσιμότητα

Cmax or Cmin: Peak or Trough drug serum level



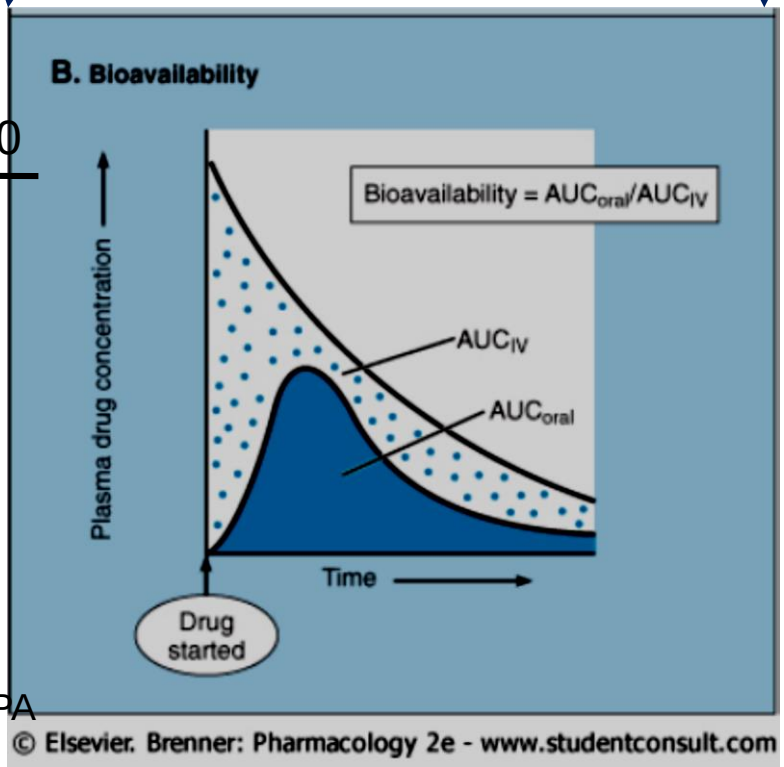
Υπολογισμός ποσοστού βιοδιαθεσιμότητας

AUC (Area Under the Curve):
Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα – χρόνου



AUC από το στόμα X 100
AUC ενδοφλεβίως

AUC, iv dose of a drug vs
AUC, per.os of same dose of the drug



Βιοϊσοδυναμία

- Η βιοϊσοδυναμία αναφέρεται στην αντιστοιχία μεταξύ σκευασμάτων και καθορίζεται από τη βιοδιαθεσιμότητα.

- Δύο συναφή φάρμακα είναι βιοϊσοδύναμα εφόσον εμφανίζουν συγκρίσιμη βιοδιαθεσιμότητα.

- Είναι **βασική παράμετρος του FDA, με επιτρεπτή απόκλιση αντιγράφου <20%.**

Ενδοφλέβια (iv) χορήγηση

1. ένεση ταχέως απευθείας σε μία φλέβα
2. ενδοφλέβια έγχυση κατά τη διάρκεια **προκαθορισμένου** χρονικού διαστήματος

Η ενδοφλέβια χορήγηση παρουσιάζει την πλέον **άμεση απορρόφηση** μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα

Στερείται του φαινόμενου της πρώτης διόδου (όμοια και για τα υπόθετα)

Κατανομή (Distribution)

Παράγοντες που επηρεάζουν την κατανομή των αντιμικροβιακών:

1. **Παθοφυσιολογικές μεταβολές του αρρώστου**

- Αιματική ροή - τριχοειδική διαπερατότητα –βιολογικοί φραγμοί
- Τροποποιήσεις στη πρωτεϊνική δέσμευση
- Τροποποιήσεις της νεφρικής κάθαρσης
- Ηπατική δυσλειτουργία

2. Βασικά **χαρακτηριστικά των αντιμικροβιακών**

Υδρόφιλα και λιπόφιλα: μας ενδιαφέρει η κατάταξη;

Υδρόφιλα

General PK parameters

- Low Vd
- Predominant renal CL
- Low intracellular penetration

Examples:

- Aminoglycoside
- β-lactams
- Carbapenems
- Linezolid
- Glycopeptides
- Colistin
- Daptomycin

ΠΡΟΒΛΗΜΑ όταν

- **Υπερφόρτωση με υγρά**
- **Αύξηση της καρδιακής παροχής**
- **Σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής**
- **Συχνά υπολευκωματιναιμία**

ΣΥΝΕΠΕΙΑ

Αύξηση του όγκου κατανομής
Volume of distribution (VD)
Ο όγκος στον οποίο κατανέμεται μία δόση φαρμάκου

Volume of distribution (Vd)

primary pharmacokinetic parameter

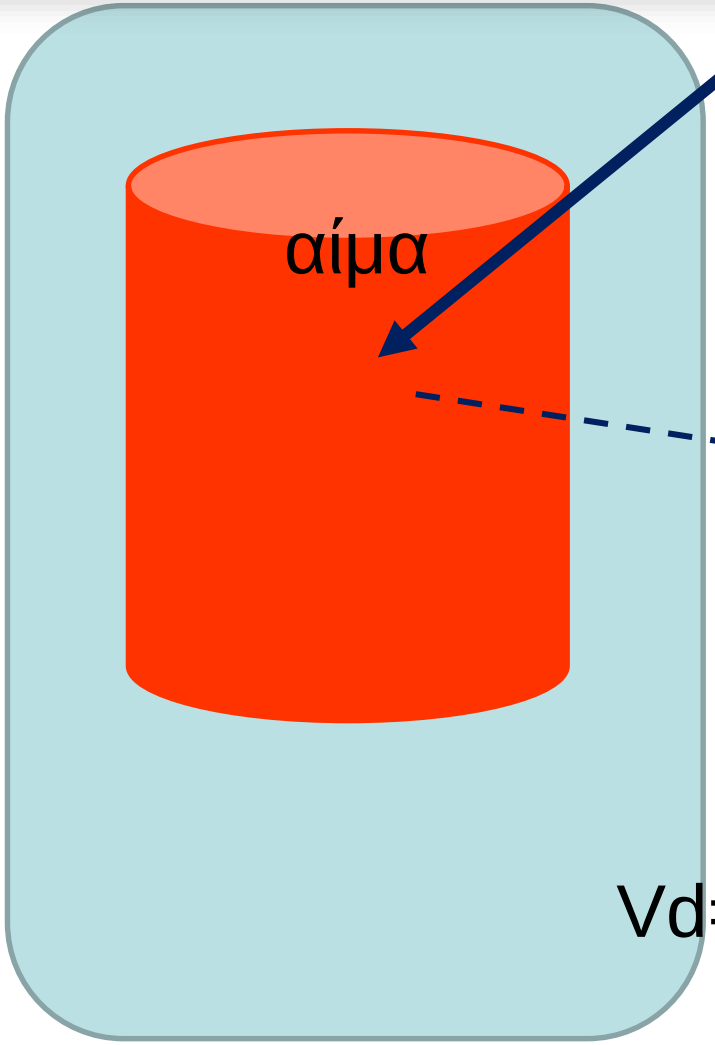
Ο όγκος κατανομής εκφράζει <u>τον υποτιθέμενο όγκο</u> των διαμερισμάτων του σώματος που είναι απαραίτητο να περιέχει την ποσότητα (δόση) του φαρμάκου που χορηγήθηκε, <u>στην ίδια συγκέντρωση</u> που βρίσκεται στο αίμα με την προϋπόθεση ότι η κατανομή του είναι ομοιομερής.

παράγοντας αναλογικότητας (proportionality factor)

$$Vd = Q/C$$

Q: ολική ποσότητα φαρμάκου στο σώμα που χορηγηθηκε
C: συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα ή στο αίμα

Volume of distribution (Vd)



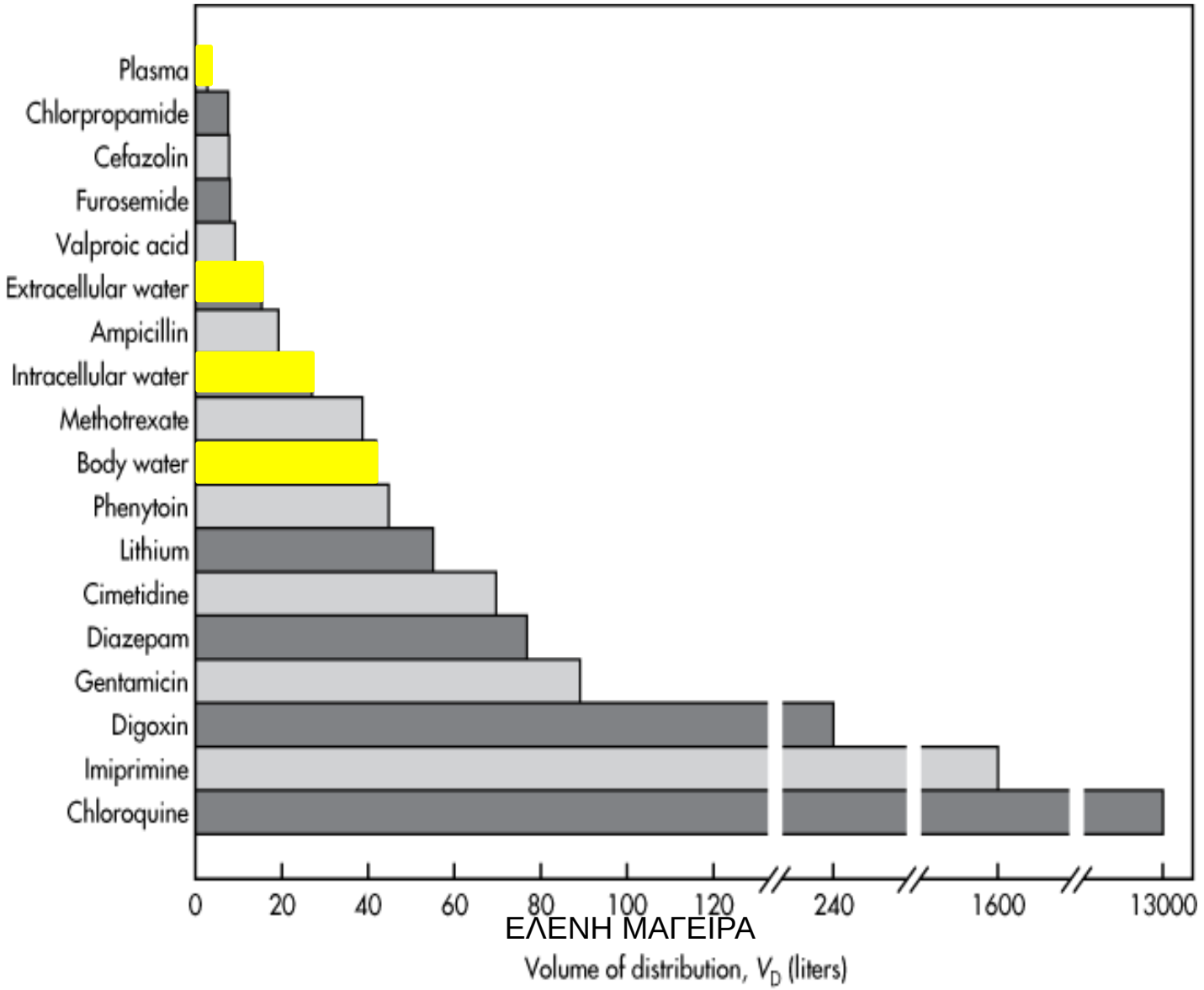
Χορήγηση 1000mg iv.

Συγκέντρωση στο πλάσμα 50mg/L

$Vd = Q/C = 1000/50 = 20L$

Θεωρητικός όγκος που θα περιελάμβανε όλη την ποσότητα του φαρμάκου στον οργανισμό, εφόσον η συγκέντρωση σε όλα τα διαμερίσματα του οργανισμού ήταν η ίδια με την συγκέντρωση του πλάσματος

Συχνά ο VD πολύ μεγαλύτερος από τα τυπικά 70 L του σώματος



Volume of distribution (Vd)

ο όγκος κατανομής είναι ο φαινομενικός όγκος στον οποίο μπορεί να διαλυθεί ένα φάρμακο.

χρησιμοποιείται επίσης **για τον υπολογισμό της δόσης του φαρμάκου** που απαιτείται για να επιτευχθεί μια επιθυμητή συγκέντρωσή του στο πλάσμα

Όγκος κατανομής (Vd) και η σημασία του

Αντιμικροβιακά που κατανέμονται εξολοκλήρου στο πλάσμα (extracellular fluid)

→ ~0.3 L/kg

- Άρα, αντιβιοτικά Vd ~ 0.1-0.3 L/kg
- Καταλληλα για extracellular infections πχ. βακτηριαιμία

Αντιμικροβιακά που κατανέμονται στο συνολο των υγρών (intracellular and extracellular fluid)

→ ~0.7 L/kg

- Άρα, αντιβιοτικά Vd ~ 0.7-1.0 L/kg
- Κατάλληλα για κυτταρική διείσδυση (εξαίρεση η βανκομυκίνη)

Αντιμικροβιακά που φευγουν από το αίμα, γρήγορη εναπόθεση στο λίπος

→ >0.7 L/kg

- Άρα, αντιβιοτικά Vd >1.0 L/kg
- εξαιρετική κυτταρική διείσδυση έχα για βακτηριαιμία

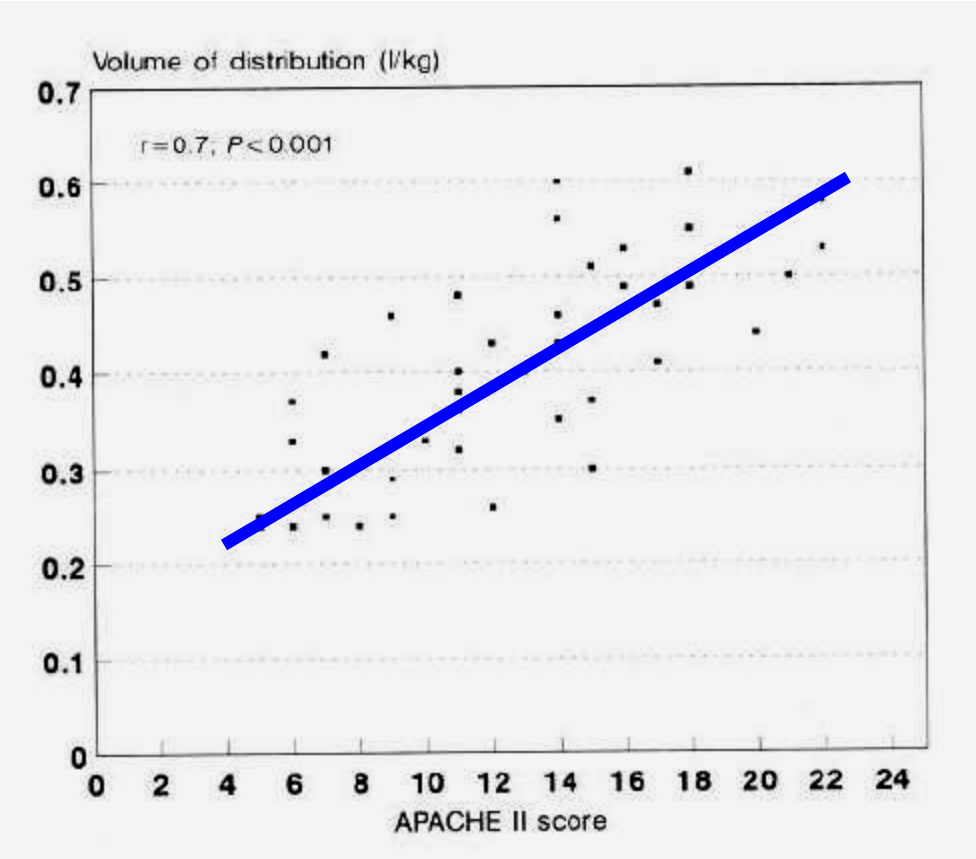
Ογκος κατανομής (Vd) και η σημασία του

Drugs that stay in extracellular fluid (Vd < 0.3 L/kg)	Drugs appearing to distribute into total body water (Vd 0.7-1 L/kg)	Drugs that enter the tissues (Vd > 1 L/kg)
Aminoglycosides	Clindamycin	Ceftaroline (20 L/kg)
Beta-lactams (nearly all)	Doxycycline	Macrolides
- Penicillins	Linezolid	- Azithromycin (30 L/kg)
- Cephalosporins G1-G4	Metronidazole	- Clarithromycin (3 L/kg)
- Carbapenems	Rifampin	Tigecycline (8 L/kg)
Daptomycin	Vancomycin	Trimethoprim (2 L/kg)

The Internet Book of Critical Care, by @PulmCrit

Η βαρύτητα της νόσου επηρεάζει τον όγκο κατανομής

Volume distribution - VD



Υπολευκωματιναιμία
Εγκαύματα
ΑΚΙ
Πλευριτικές συλλογές
Χειρουργικές παροχετεύσεις
Εξωσωματική κυκλοφορία
Παχυσαρκία
ΧΝΑ
ΣΚΑ
Κίρρωση
Πλασμαφαίρεση
Χειρουργικές παροχέτευσεις
Μεσοθωρακιτιδα
Τραύμα – λύση μικροαγγειακης ακεραιότητας
σηψη
σηπτική καταπληξία

Όσο αυξάνει η βαρύτητα αυξάνει ο Vd

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

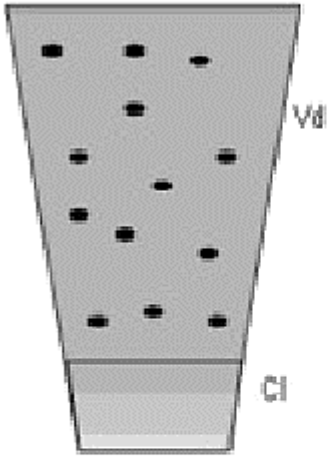
Marik PE et al. J Antimicrobial Chemother 1991;27 Suppl C:81-9.

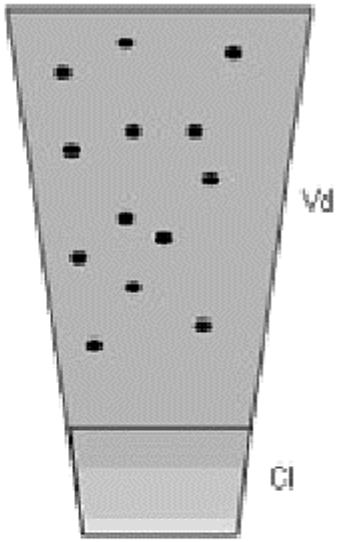
Η βαρύτητα της νόσου επηρεάζει τον όγκο κατανομής

Healthy

Organ Failure

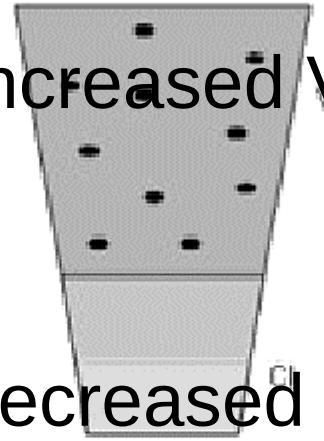
Sepsis

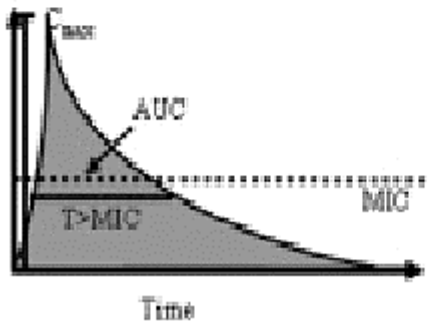


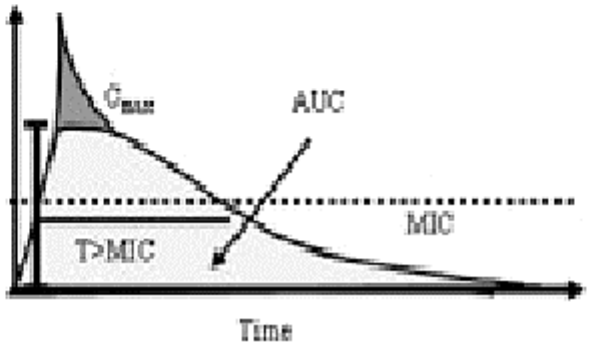


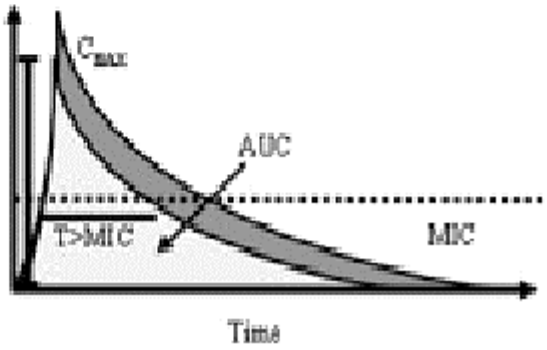
Increased Vd

Decreased Cl









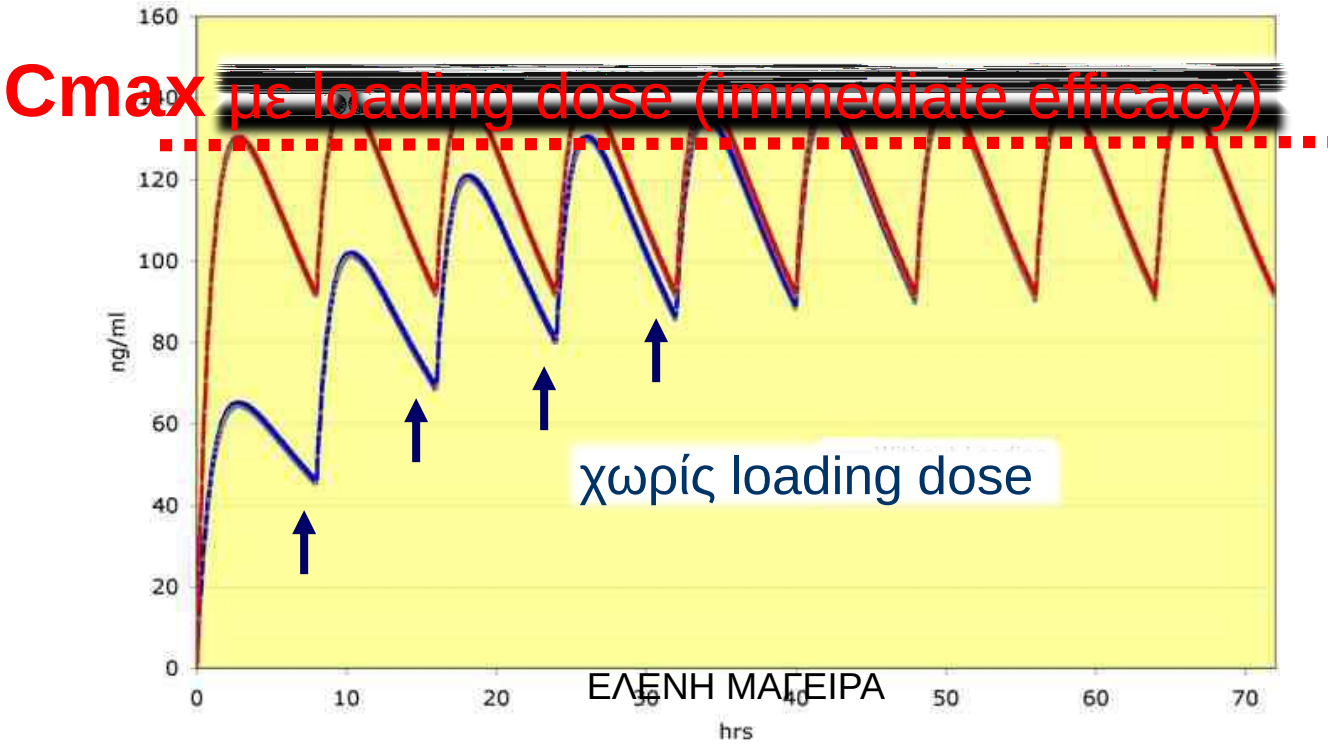
ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Crit Care 2011; 15(5): R206.

Κλινική σημασία του αυξημένου Vd

ουσιαστικότατη για τα υδρόφιλα αντιβιοτικά

1. Ο Vd για τα υδρόφιλα αυξάνει κατά 2x στους βαρέως πάσχοντες
2. **Συμβατική δόση** την 1η μέρα θεραπείας **οδηγεί σε αποτυχία**
3. **Loading dose (in mg) = Ct (mg/L) x Vd (L)**



Δόση εφόδου (LD)

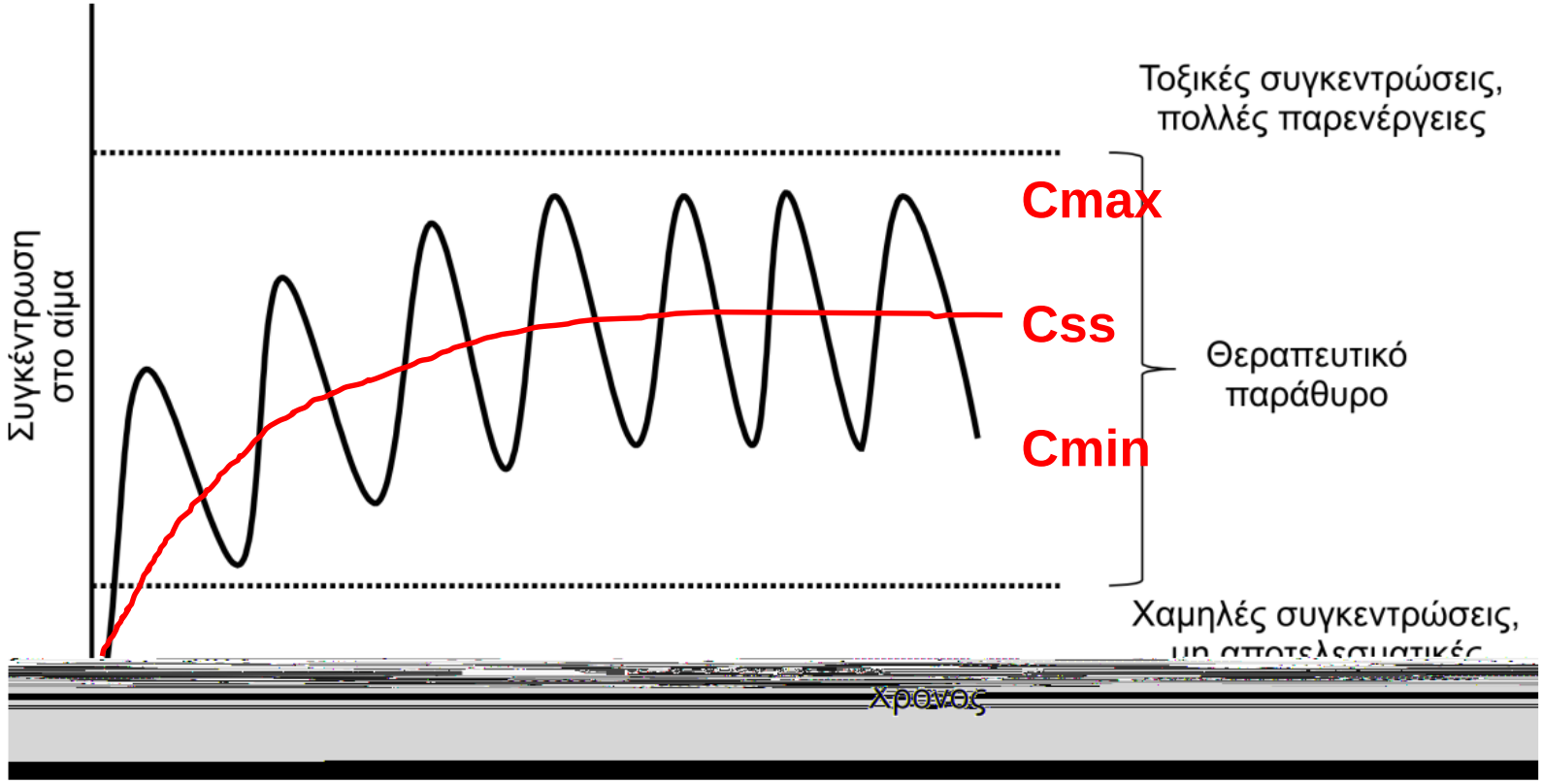
Κυρίως εξαρτάται **από τον όγκο κατανομής** όχι την απέκκριση
Καμία τροποποίηση της LD σε νεφρική βλάβη ή CVVHD
Στόχος να επιτευχθεί Css

Η συγκέντρωση **σταθερής κατάστασης (Css)** είναι ανάλογη προς την ταχύτητα έγχυσης (Ro) και αντιστρόφως ανάλογη προς την κάθαρση (CL)

$$Css = Ro/ CL$$

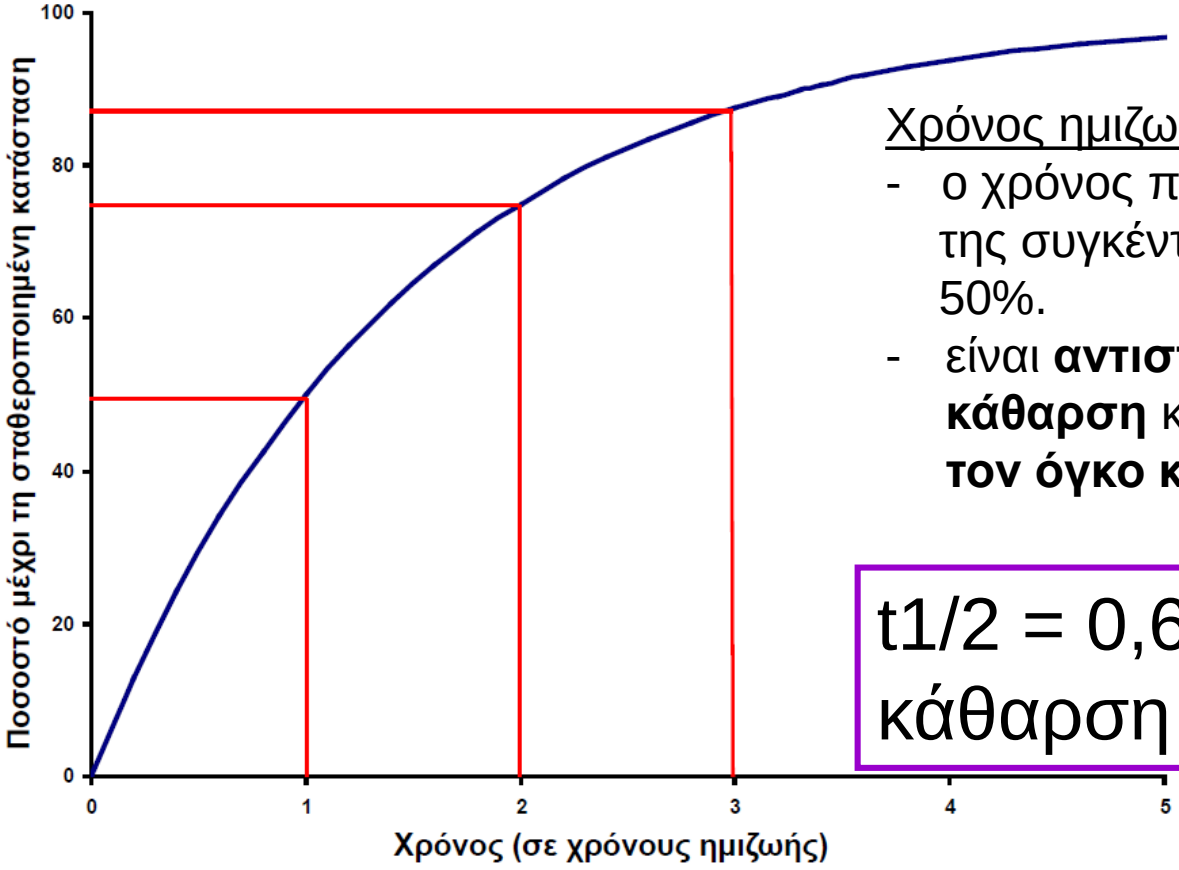
Σταθεροποιημένη κατάσταση (Css)

Ρυθμός εισόδου = Ρυθμός εξόδου



Η στιγμή που επιτυγχάνεται steady state καθορίζεται από το χρόνο half-life του φαρμάκου

Χρόνος ημίσειας ζωής (t1/2)



Χρόνος ημιζωής (ή ημίσειας ζωής) t1/2

- ο χρόνος που απαιτείται για τη μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου κατά 50%.
- είναι **αντιστρόφως ανάλογος προς την κάθαρση** και ευθέως **ανάλογος προς τον όγκο κατανομής**

t1/2 = 0,693Vd / συνολική κάθαρση από το σώμα

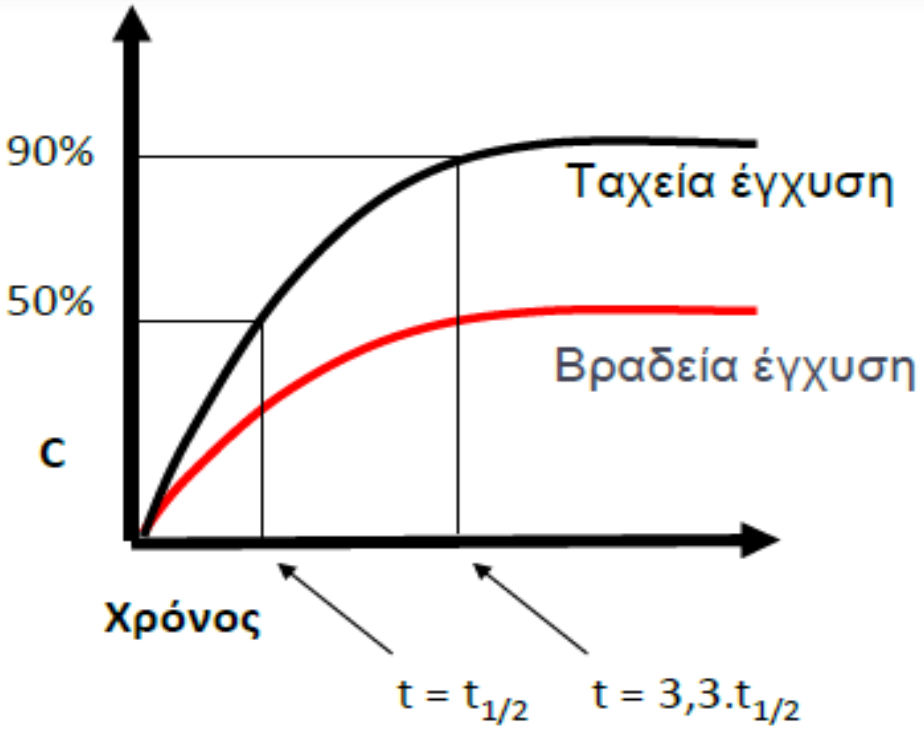
4-5 χρόνους $T_{1/2}$ για να επιτευχτεί Css (steady state)

Χρόνος ημίσειας ζωής (t1/2) και LD

Μετά από 1(h1/2)	επιτυγχάνεται	50% Css
Μετά άπό 2 (h1/2)	«»	75% Css
Μετά άπό 3 (h1/2)	«»	87.5% Css
Μετά άπό 5 (h1/2)	«»	97 % Css

Αν ένα φάρμακο εχει μακρύ 1/2, η επίτευξη **του target steady state** γρηγορότερα γίνεται με τη χορήγηση LD

steady state



Η **συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (Css**) είναι ανάλογη προς την ταχύτητα έγχυσης (Ro) και αντιστρόφως ανάλογη προς την κάθαρση

$$Css = Ro/CL$$

t1/2 ενός φαρμάκου αυξάνεται

↓ροή του πλάσματος στους νεφρούς π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αιμορραγία, σηπτική καταπληξία

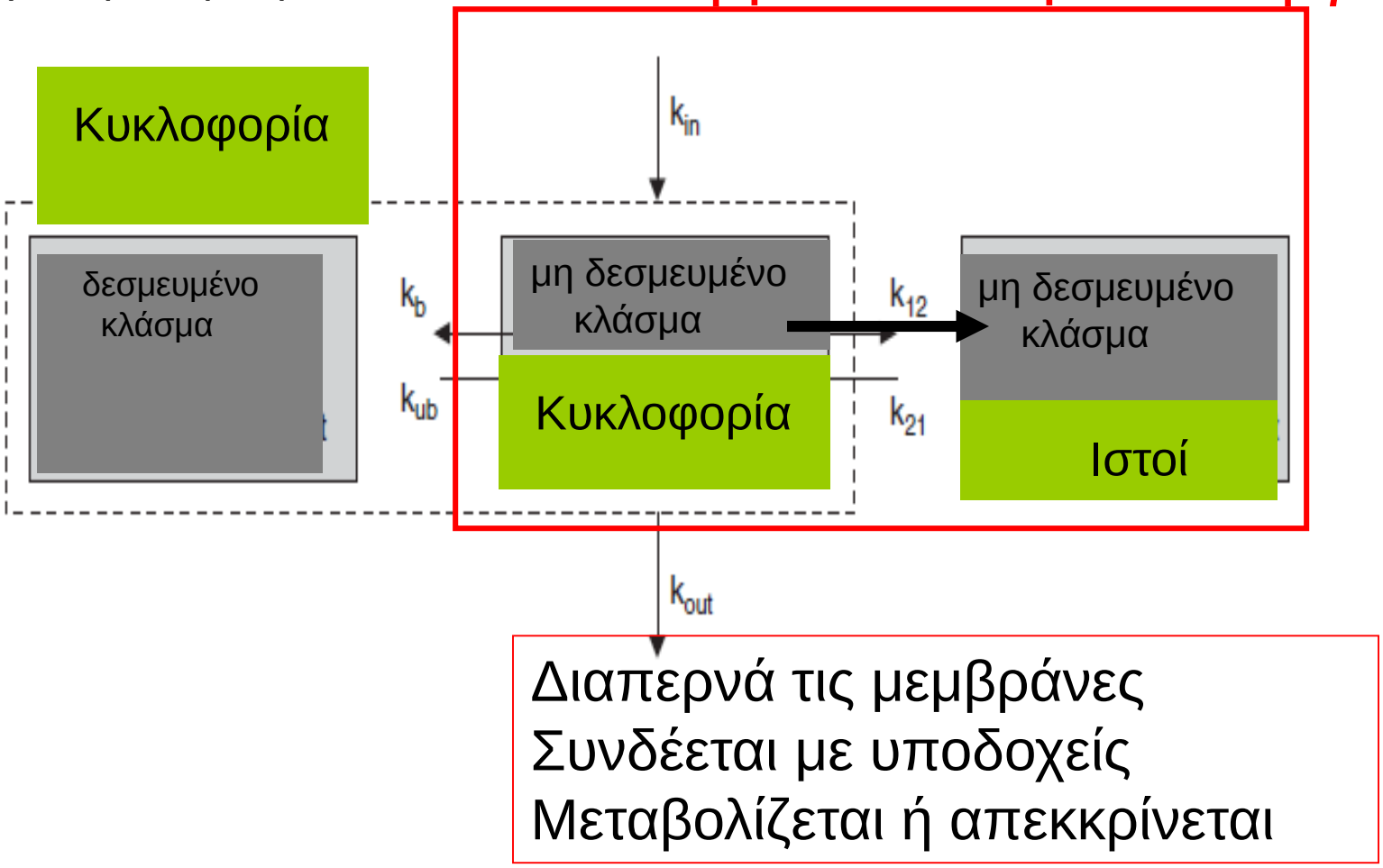
↑ ο όγκο κατανομής ενός φαρμάκου (δεύτερου φαρμάκου που εκτοπίζει το πρώτο από την αλβουμίνη)

↓νεφρική κάθαρση, π.χ. σε νεφρική νόσο.

Πρωτεϊνική σύνδεση

- albumin
- συνδέεται με τα αντιμικροβιακά (όξινα)
- υψηλής συγκέντρωσής της

Φαρμακοδυναμικά ενεργό

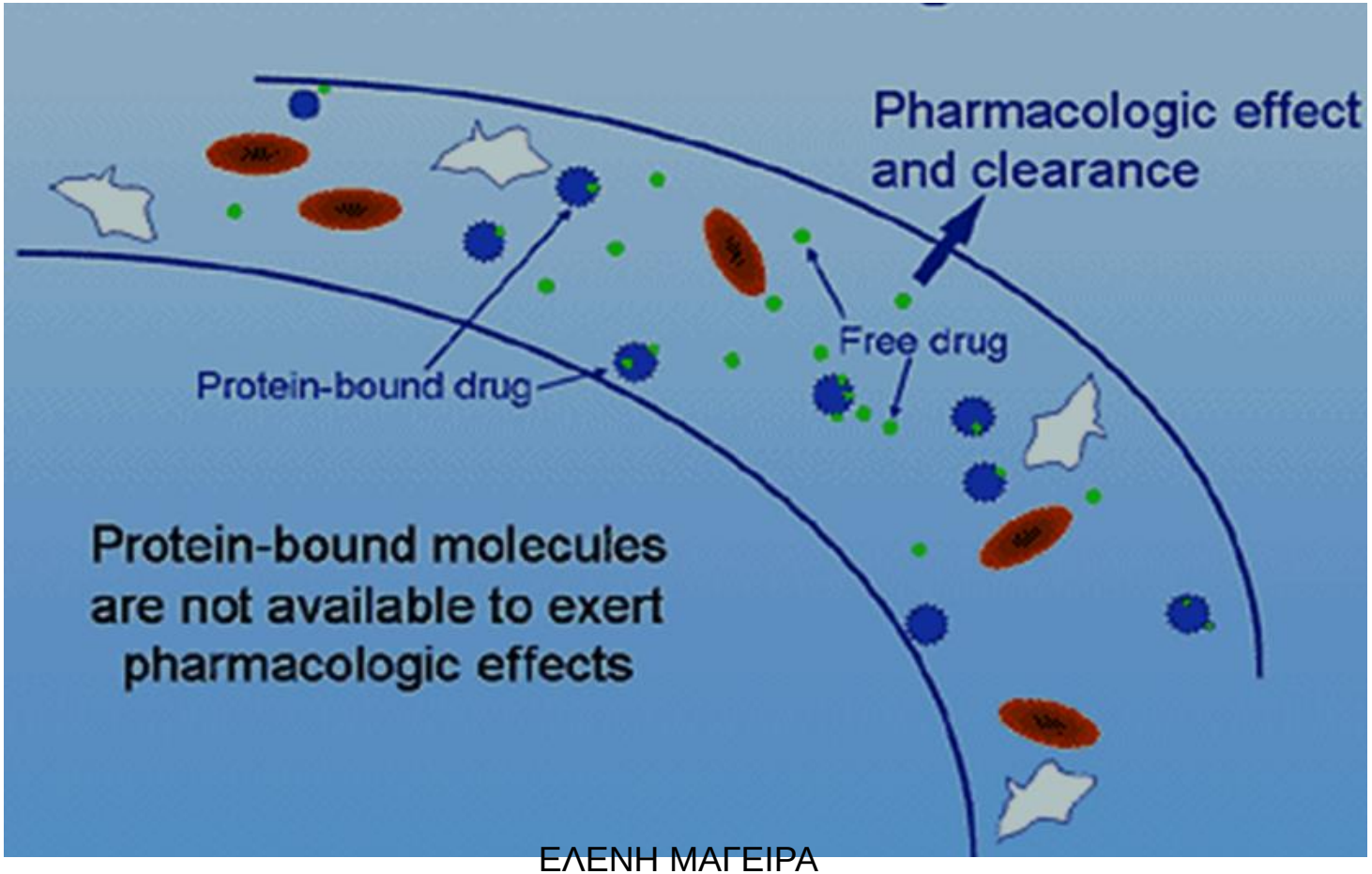


Διαπερνά τις μεμβράνες
Συνδέεται με υποδοχείς
Μεταβολίζεται ή απεκκρίνεται

Ulldemolins M et al. Clin Pharmacokinet 2011; 50 (2)

Πρωτεϊνική σύνδεση

- Το **μη δεσμευμένο κλάσμα** είναι φαρμακοδυναμικά **ενεργό** (%fC)
- Το μη δεσμευμένο κλάσμα **αποβάλλεται** από τους νεφρούς, ήπαρ
- Η αλβουμίνη όταν δεσμεύεται μειώνεται



Υπολευκωματιναιμία

Albumin <25 gr/L

Characteristic	Albumin group	Saline group
Baseline serum albumin concentration ≤25 g/l*		
Mean (SD) age (years)	61.5 (18.4)	61.1 (17.7)
Men	725 (59.0)	715 (58.5)
Admitted to intensive care unit for postoperative care	679 (55.3)	654 (53.5)
Present at baseline:		
Traumatic brain injury	52 (4.2)	46 (3.8)
Severe sepsis	290 (24.1)	314 (26.5)
Acute respiratory distress syndrome	33 (2.7)	45 (3.7)
Mean (SD) acute physiology and chronic health evaluation II score	19.0 (7.6)	19.1 (7.9)

SAFE study
6045 ασθενείς RCT, double blind, multidisciplinary ICU
16 hospitals Australia, New Zealand

incidence of hypoalbuminaemia in critically ill patients of 40–50%

Finfer S et al. BMJ. 2006 Nov 18;333(7577):1044.

Highly protein bound antibiotics

Flucloxacillin (95%)
Fusidic acid (95–97%)
Lincomycin (80–90%)
Nafcillin (90%)
Oxacillin (93%)
Rifampicin (80%)
Sulfisoxazole (92%)
Teicoplanin (90–95%)
Telavancin (92–94%)
Tigecycline (71–89%)

Cefazolin (75–85%)
Cefonicid (98%)
Cefoperazone (90%)
Ceftriaxone (85–95%)
Clindamycin (90%)
Cloxacillin (94%)
Dalbavancin (93%)
Daptomycin (90–93%)
Dicloxacillin (97%)
Doxycycline (93%)
Ertapenem (85–95%)

Ulldemolins M, et al Clin Pharmacokinet 2011; 50 (2): 99-110

Η υπολευκωματιναιμία συνδυάζεται με ↑Vd και ↑CLcr

συντελεί παροδικά σε αυξημένο %f αντιμικροβιακού άρα επίτευξη PK στόχου

όμως, συνοδεύεται και από αυξημένο Vd per se σε αρρώστους π.χ. ΜΕΘ

αυξημένο %f κάθαρση από τους νεφρούς και ήπαρ

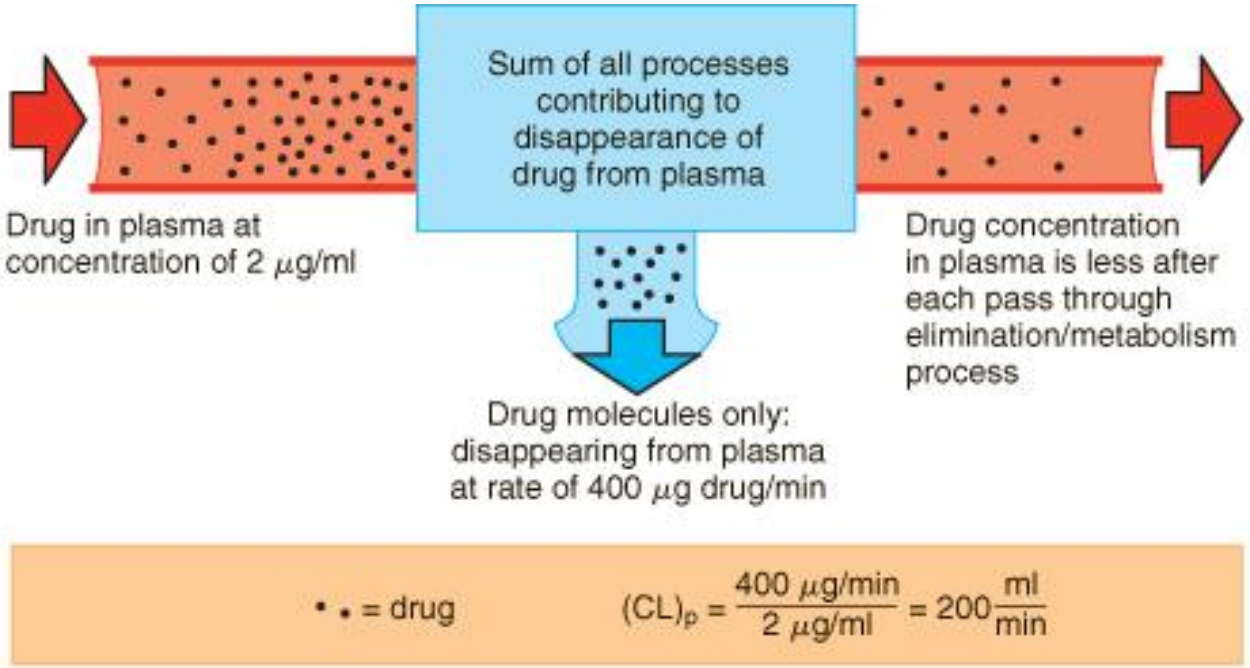
Άρα, συνολικά ανεπαρκής η δόση συντήρησης μεταξύ των μεσοδιαστημάτων

Joynt G.M., et al. J. Antimicrob. Chemother. 47 (2001) 421–429.
Ulldemolins M., et al. J. Antimicrob. Chemother. 65 (2010) 1771–1778.
Burkhardt O. et al. J. Antimicrob. Chemother. 59 (2007) 277–284.
Brink A.J., et al. Int. J. Antimicrob. Agents 33 (2009) 432–436.

Απομάκρυνση του φαρμάκου-Κάθαρση-Clearance

Η κάθαρση εξαρτάται από την ελεύθερη συγκέντρωση φαρμάκου

$$CL = 0{,}693.V_d / t_{1/2}$$



Augmented Renal Clearance (ARC)

Ορισμός ARC
GFR> 130ml/1.73m^2 in men and > 120ml/1.73m^2 in women

Αίτια (animal models Gram-negative sepsis):
- σήψη, τραύμα
-ανάνηψη με κρυσταλλοειδή,
-ανάνηψη με αγγειοσυσπαστικά
-αύξηση CO

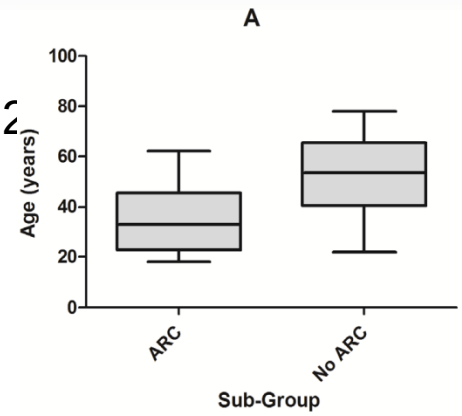
→ αύξηση αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων, αύξηση GFR

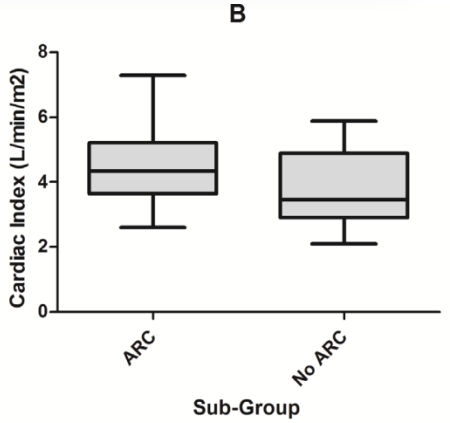
Φυσιολογική κρεατινίνη ορού ενδέχεται να συνοδεύεται από νεφρική δυσλειτουργία (υψηλή κάθαρση με φυσιολογική κρεατινίνη)

Di Giantomasso D, et al. Chest 2003, 124:1053-1059.
Wan L, etal.Anaesth Intensive Care 2007, 35:924-931.
Di Giantomasso D, et al. Intensive Care Med 2003, 29:1774-1781.

Ασθενείς υποψήφιοι για ARC

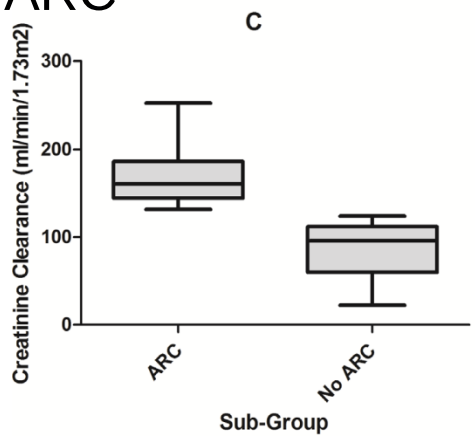
prospective observational study
71 ICU ασθενείς (sepsis n=43, trauma n=2
Cr plasma ≤110 μmol/L,
Στόχος: CLcr ούρων (isotope dilution mass spectrometry assay)

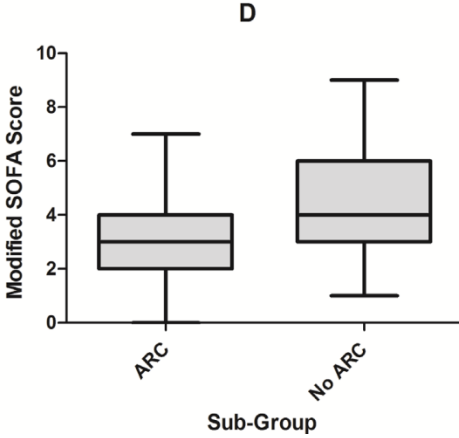




multivariate significant risk factors for ARC

- Νέοι ασθενείς <50 ετών
- Πολυτραυματίες
- modified SOFA score (≤4)





Συμπέρασμα:

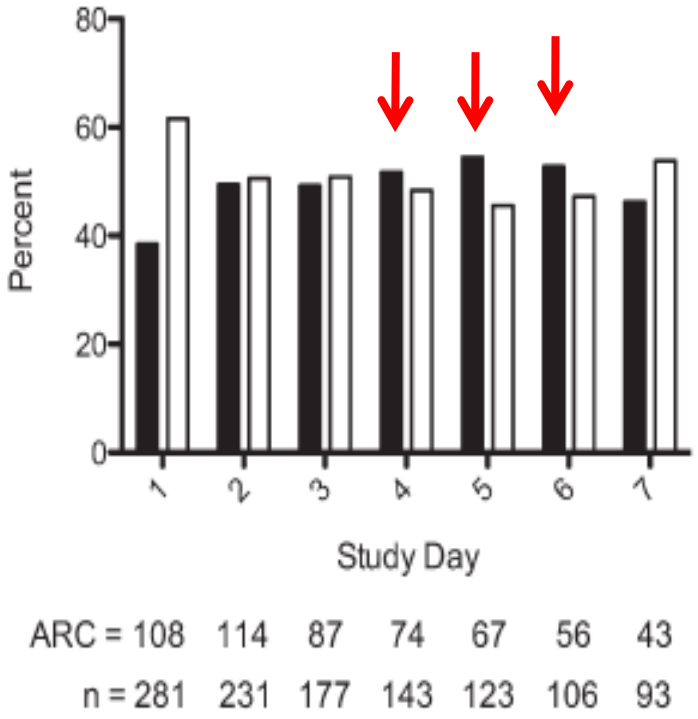
- ARC συχνή στη ΜΕΘ και σε αρρώστους με κφ κρεατινίνη πλάσματος
- Νέοι ασθενείς, πολυτραυματίες χωρίς σημαντική MODS-μεγαλύτερος κίνδυνος

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Udy et al. Critical Care 2013, 17:R35

Κρίσιμη χρονική περίοδος για την εμφάνιση ARC

- Multicenter, prospective, observational study 4 ICUs
- 281 ICU patients admission plasma creatinine < 120 μmol/L (normal)
- 8hr urinary creatinine clearances



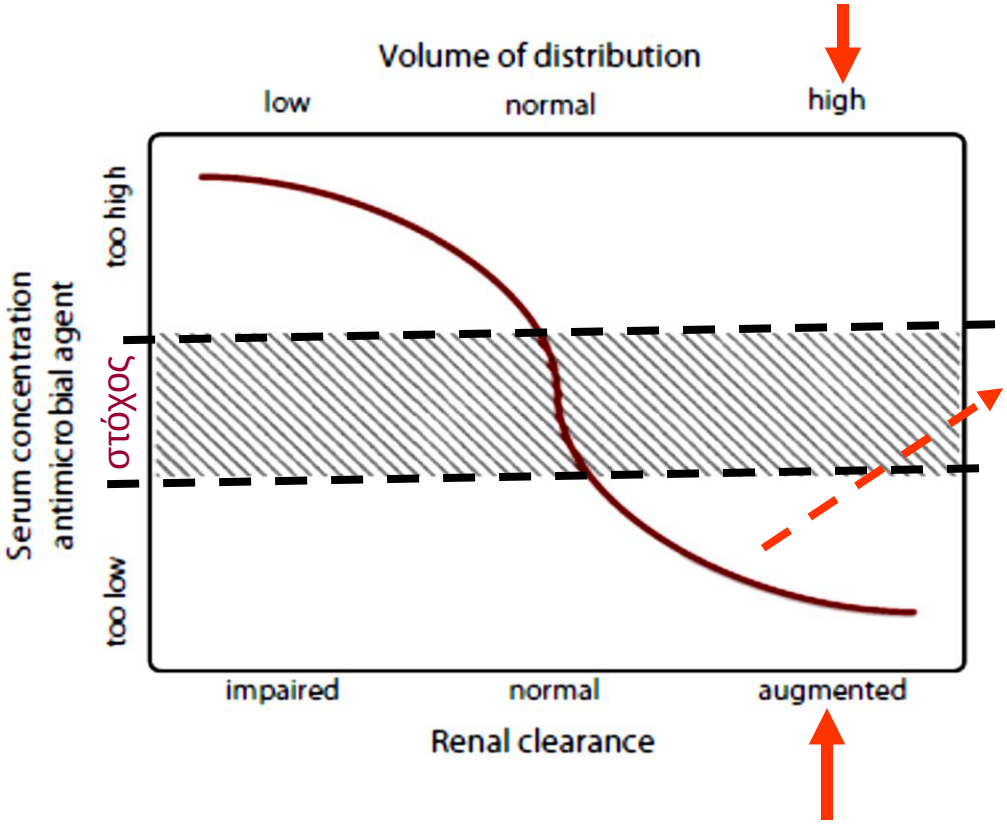
Συμπεράσματα

- Σημαντικός αριθμός ασθενών ΜΕΘ παρουσιάζουν ARC τις πρώτες 7 μέρες

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Udy AA et al. Critical Care Medicine 2014:42:520-527

Augmented Renal Clearance (ARC): οδηγεί σε υποθεραπεία



↓Serum concentration
of antibiotics
of hydrophilic agents

Augmented Renal Clearance (ARC)>40% σηπτικων ασθενών ICU

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Blot SJ et al. Advanced Drug Delivery Reviews;2014:

Scoring system for Augmented Renal Clearance (ARC)

Age = 50 years or younger	**Y (6) N (0)**
Trauma is primary reason for admission?	**Y (3) N (0)**
SOFA score on ICU admission is 4 or less?	**Y (1) N(0)**

ARC score >6: - 100% sensitivity 71.4% specificity for detecting ARC
- 75% positive predictive value and a 100% negative predictive value

Υπολογισμός creatinine clearance

creatinine clearance formulas (sMDRD, CKD-EPI, Cockroft and Gault)

- σταθερούς ασθενείς
- σταθερούς ασθενείς με ΧΝΑ
- δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς ΜΕΘ ή σε οξεία φάση λοίμωξης στους οποίους παρουσιάζεται φυσιολογική κρεατινίνη ορού παρά του ότι η GFR μεταβάλλεται

To estimate the GFR:

$U_{creat} \times V/P_{creat}$

"Ucreat" being the urinary creatinine concentration (in mmol/L) measured in an urine sample collected over a period of at least 1 h,
"V" the urinary volume expressed in mL per time unit, and
"Pcreat" the serum creatinine concentration (in mmol/L)

Guilhaumou et al. Crit Care. 2019;23:104
Anaesth Crit Care Pain Med. 2016;35:151–65.

Κλινική αξία του ARC

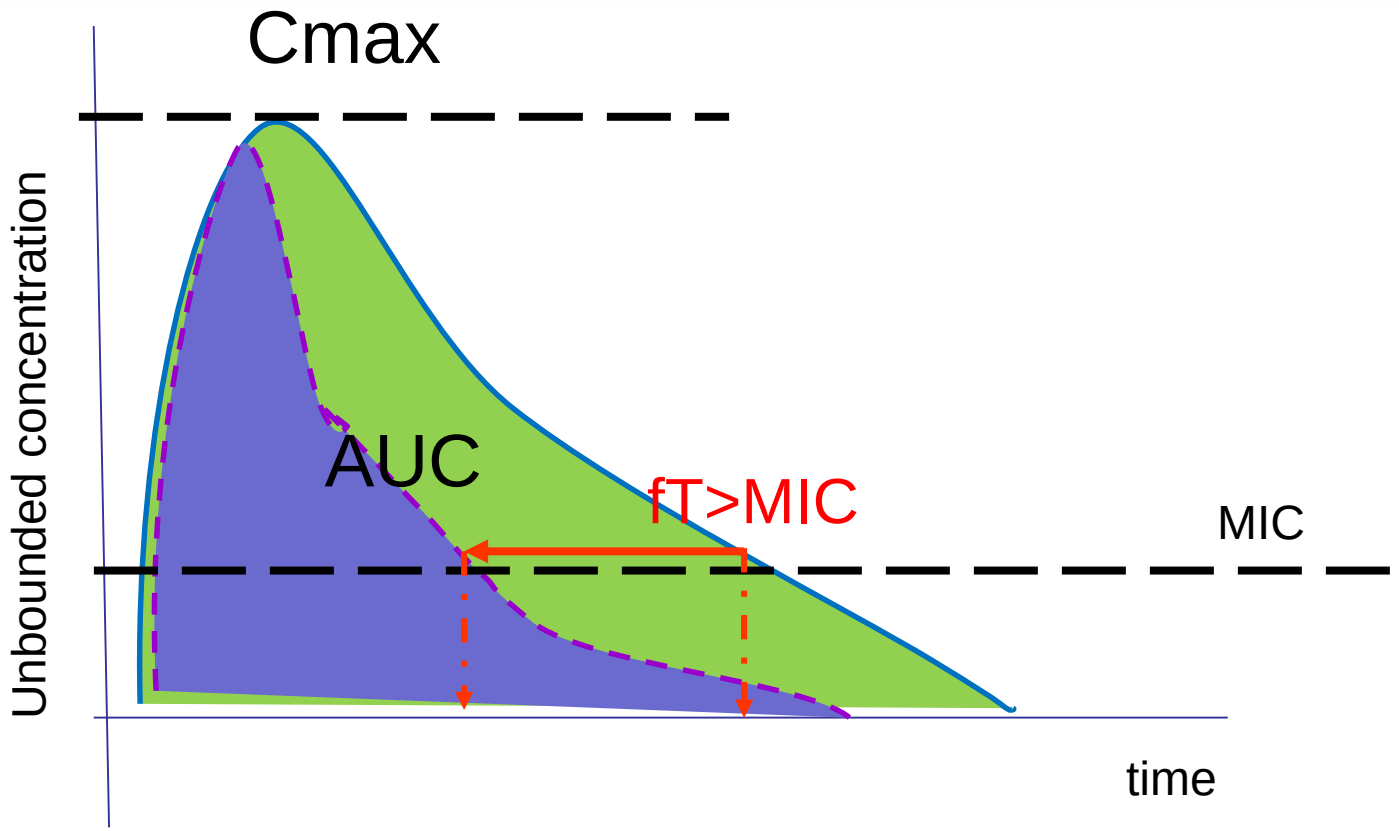
Οποιοδήποτε φάρμακο καθαρίζεται μέσω ούρων επηρεάζεται από την ARC.

Η ARC σε αυτές τις περιπτώσεις ελαττώνεται το half-life ($t_{½}$).

Ιδιαίτερα σημαντικό στα time-dependent antibiotics.

Οι **β- lactams** ιδιαίτερα ευάλωτες στο φαινόμενο αυτό και όχι τόσο οι αμινογλυκοσίδες

Κλινική αξία του ARC



Η **κάθαρση** είναι αντιστρόφως ανάλογη της παρουσίας του φαρμάκου στον οργανισμό CL = Dose/ AUC

ARC: επηρεάζει την AUC και το T>MIC

ARC: πώς εξομαλύνεται;

31 ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία
Monte Carlo simulation

Στόχος:
Ρόλος ↑Cr Cl, βάρους, και τρόπου έγχυσης επίτευξη του % target attainment by MIC

Συμπέρασμα:
Παρατεταμένη (4 hour) έγχυση εξομαλύνει τις περισσότερες αποκλείσεις του στόχου (% target attainment of MIC) που προκύπτουν εξαιτίας αυξημένου βάρους και ↑ CrCl

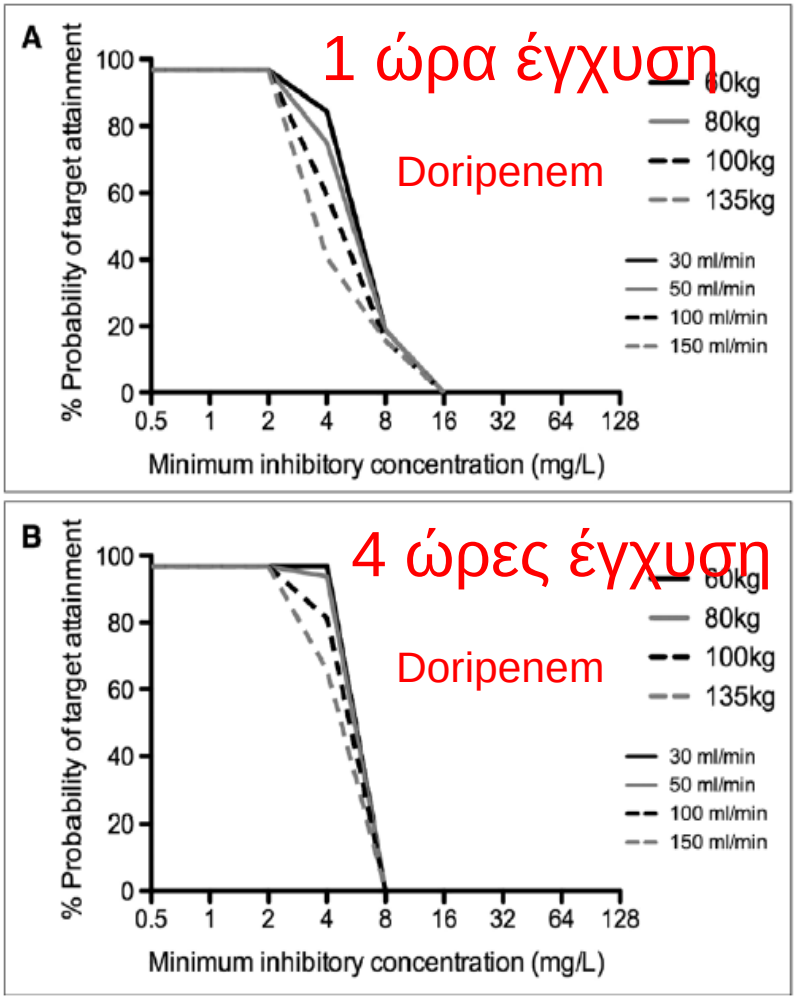


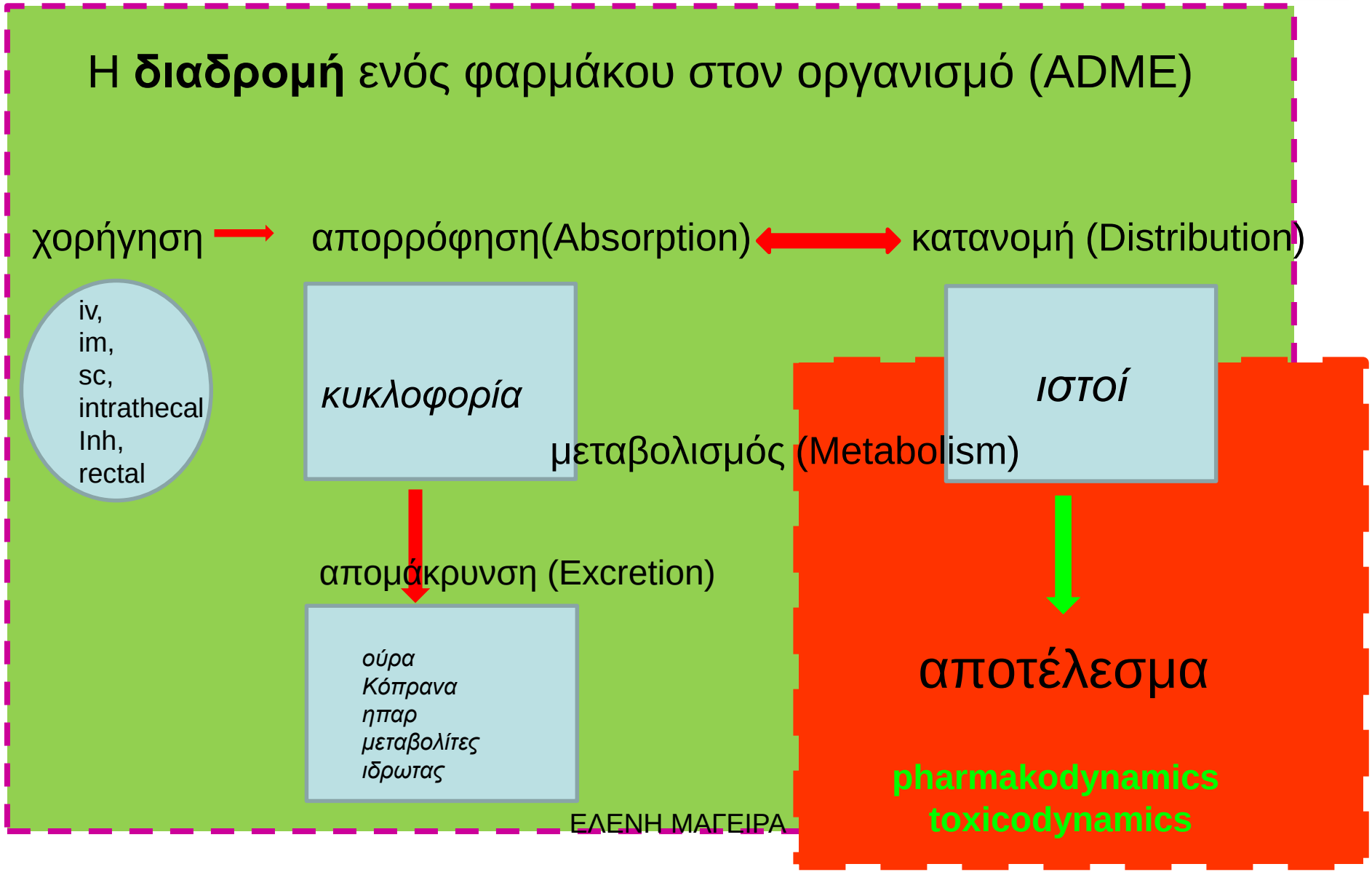
Figure 2. The probability of target attainment for achieving 40% $fT_{>MIC}$ for various simulated patient weights for 500 mg IV doripenem doses administered as (**A**) 1-hr infusion or (**B**) 4-hr infusion to patients with a glomerular filtration rate of 100 mL/min against a theoretical minimum inhibitory concentration range.

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Roberts JA, Lipman J. Crit Care Med 2013; 41

Και μετά την Φαρμακοκινητική…???

Φαρμακινητική συναντά την Φαρμακοδυναμική

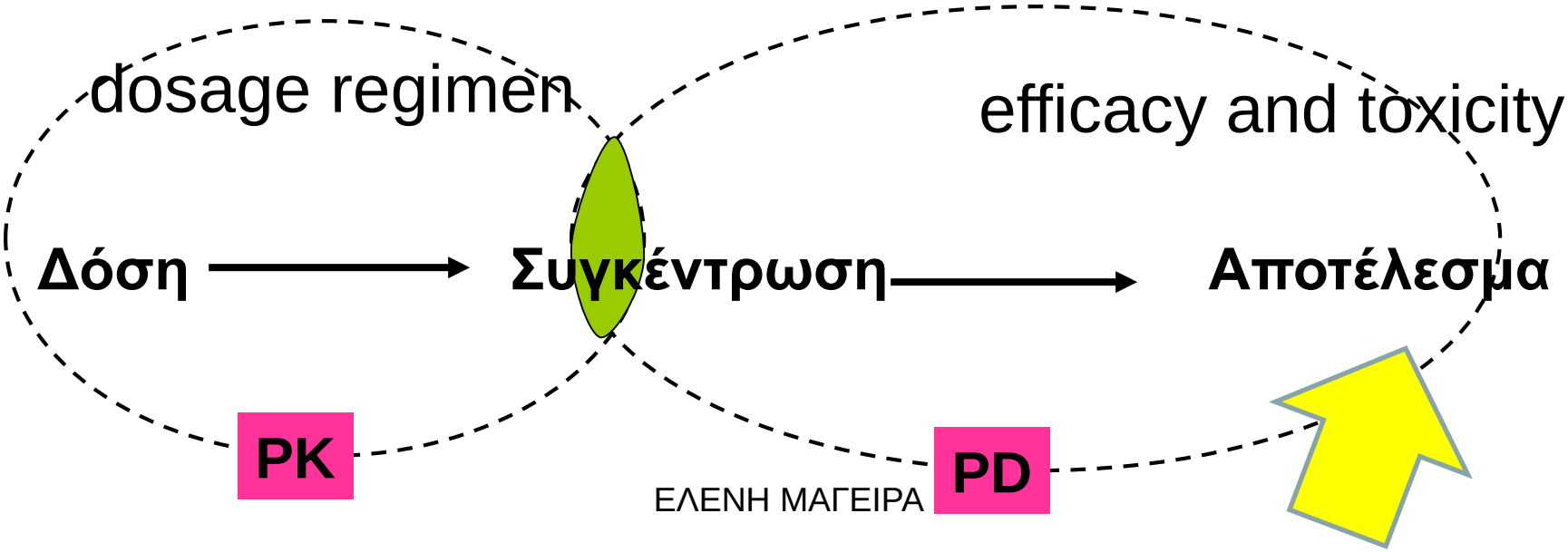


PK/PD index (PDI)

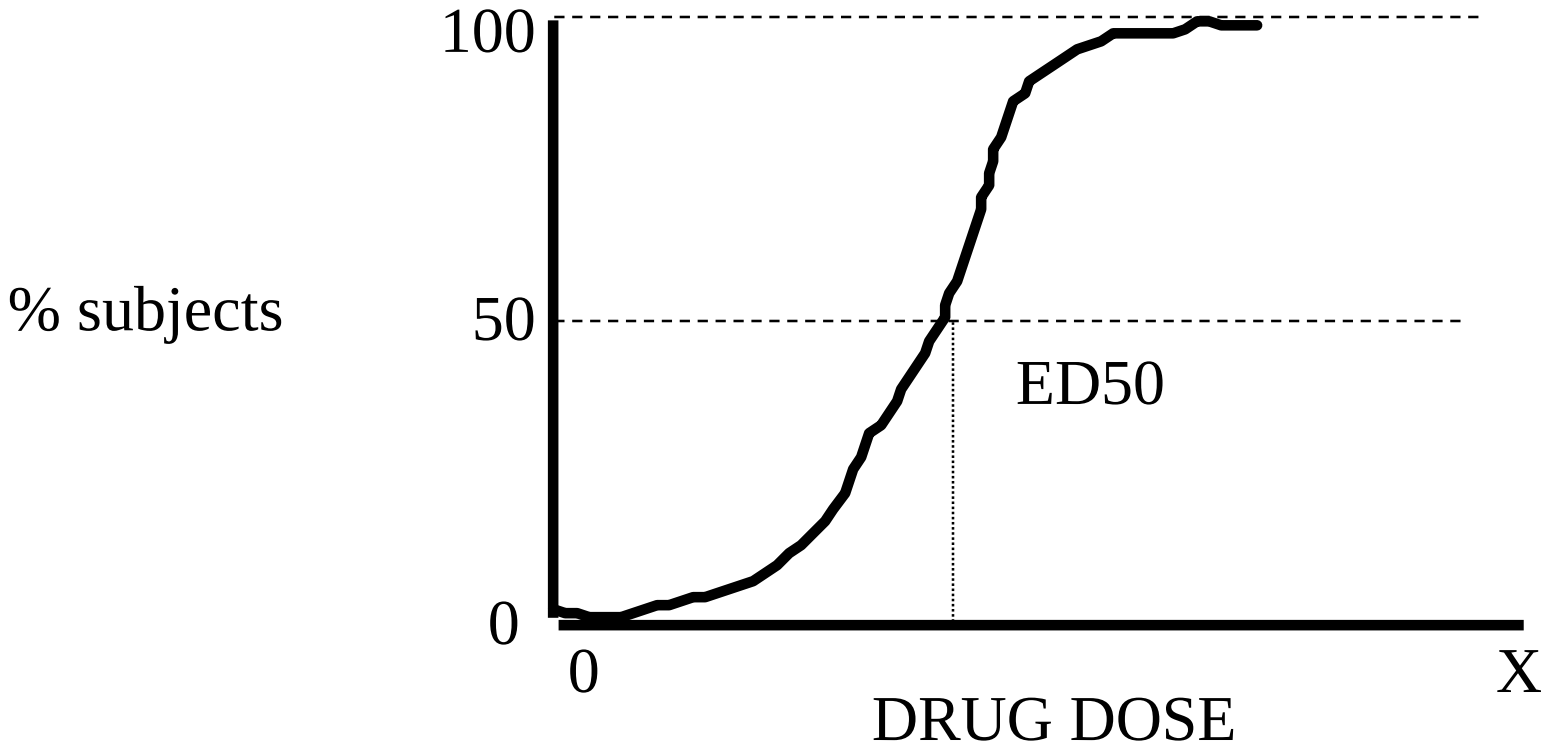
PK/PD index ποσοτική σχέση δύο ανεξάρτητων παραμέτρων: φαρμακοκινητικών και μικροβιολογικών παραμέτρων

Ίσως όλα τα αντιβιοτικά είναι συγκέντρωση-εξαρτώμενα

fT/MIC	**β-lactams**
$fAUC_{0-24}$/MIC	**glycopeptides, macrolides, fluconazole**
fCmax / MIC	**aminoglycosides, daptomycin, fluoroquinolones**



Φαρμακοδυναμική: αποτελεσματικότητα



ED50: Η δόση που προκαλεί την επιθυμητή απάντηση στο 50% του πληθυσμού

Φαρμακοδυναμική: αποτελεσματικότητα/τοξικότητα

Efficacy (ED_{50} = median effective dose)

Lethality (LD_{50} = median lethal dose)

Therapeutic Index = LD_{50}/ED_{50}

Φαρμακοδυναμικές παράμετροι

Time-dependent

PK/PD index: **f%Time > MIC**

b-lactams

Concentration-dependent

PK/PD index:

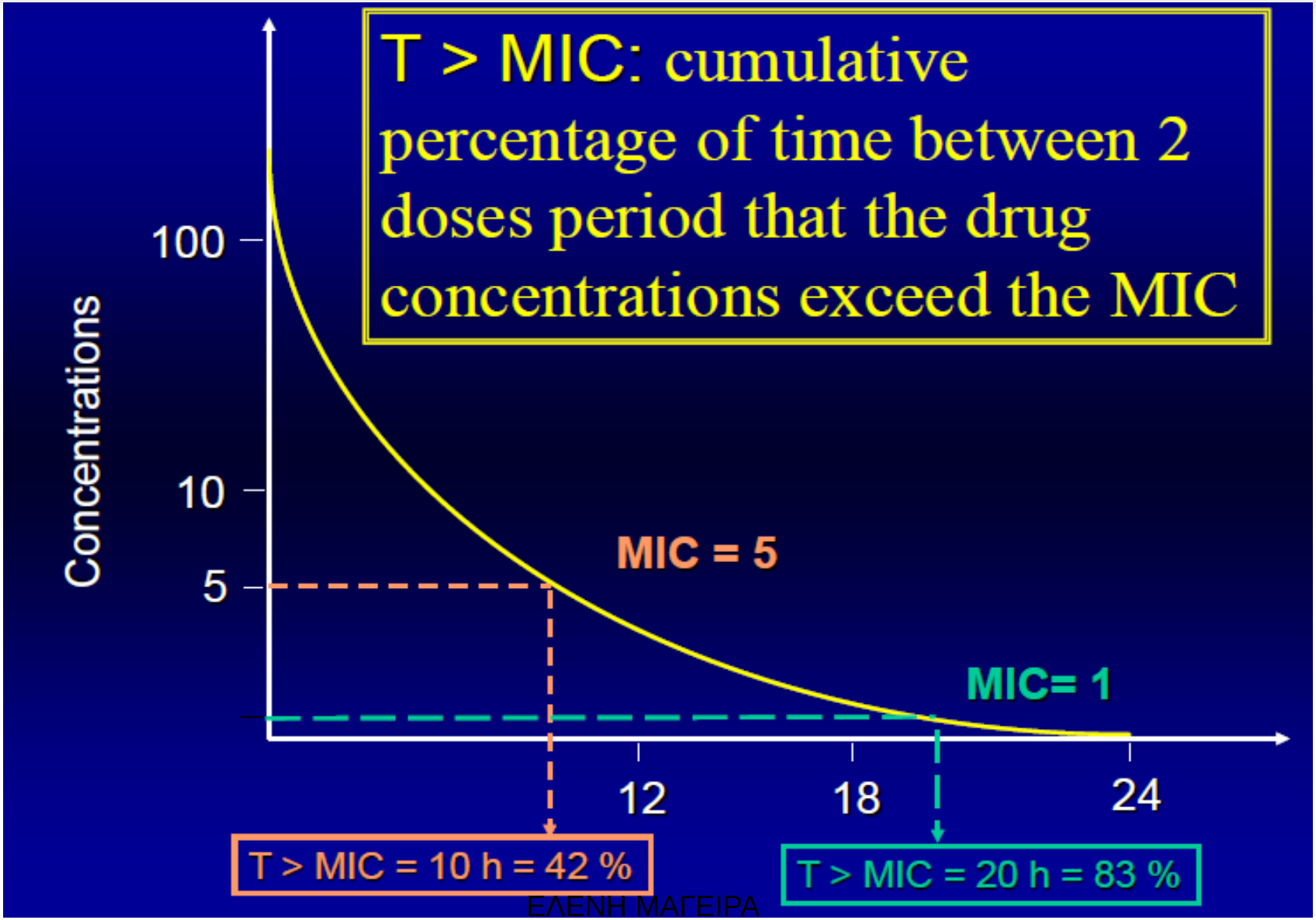
Cmax/MIC, **fAUC/MIC**

aminoglycosides, **glycopeptides,**

daptomycin, **macrolides,**

Fluoroquinolones **fluconazole**

Χρήσιμες φαρμακοδυναμικές παραμετροι



PK/PD index: η μικροβιολογική παράμετρος MIC

T/MIC, $fAUC_{0-24}$/MIC, fCmax /MIC

A. **Ποσοτική γνώση της MIC βοηθά στη καθοδήγηση της δόσης (στοχευμένη θεραπεία)**

Vancomycin HAP **$fAUC_{0-24}$/MIC = 400 (target ratio)**

if MRSA MIC 0.5 mg/lt AUC_{0-24} = 200mg/ l/h Cmin=10mg/L

If MRSA MIC 2 mg/lt AUC_{0-24} = 800 mg/l/h Cmin=20-25mg/L ← τοξικά όρια

αναζήτηση αλλού αντιβιοτικού

B. **Ο διαχωρισμός S R I**

When "S" does not mean success: the importance of choice of antibiotic and dose on clinical and economic outcomes of severe infection.

Gillespie EL, Kuti JL, Nicolau DP .Conn Med;2005;69(4):203-10.

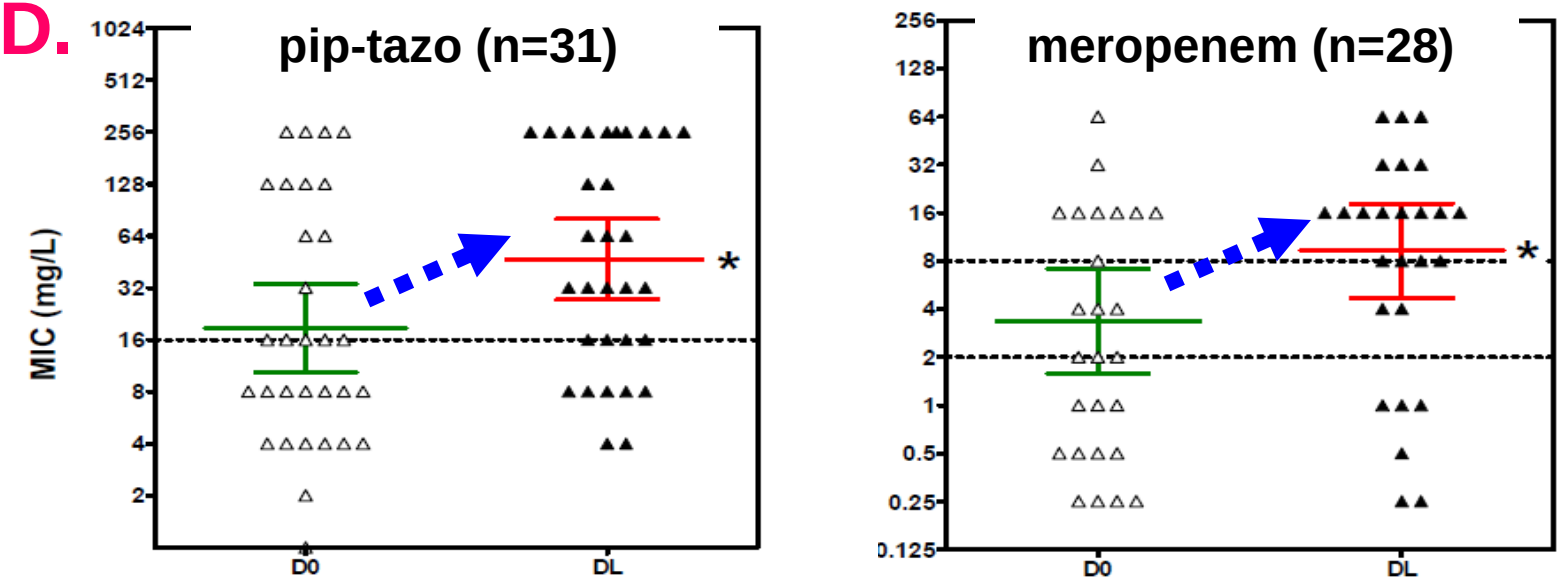
C. **EUCAST CLSI NCCLS**

Breakpoints: δεν προέρχονται υποχρεωτικά από αρρώστους ΜΕΘ,οξέος πάσχοντες

Roberts JA etal. Lancet Inf Dis 2014:14:489-509

PK/PD index: η μικροβιολογική παράμετρος MIC

D.



Μεταβολές της MIC (low-level resistance) κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Ίδιος κλώνος P. aeruginosa in ICU patients HAP

Riou et al. Int J Antimicrob Agents; 2010;36(6):513-22

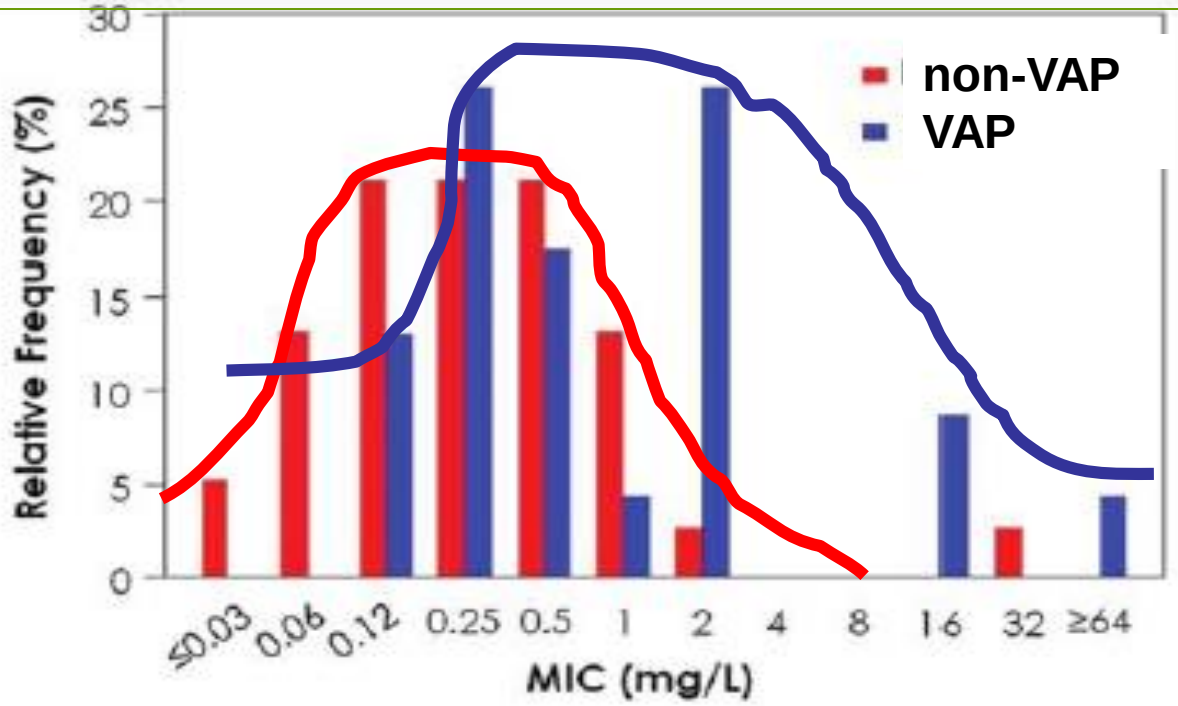
E. **DALI study** Roberts J, et al. CID 2014; 58:1072-83

Limitations: 70% από τους 246 ασθενείς με λοίμωξη **δεν είχαν τιμή MIC**

Graig WA. CID 2014

PK/PD index: η μικροβιολογική παράμετρος MIC

F.



Η κατανομή της διακύμανσης της MIC διαφέρει ανάλογα με το είδος της λοίμωξης μεταξύ αρρώστων

Ambrose PG et al. CID;2010;51(S1):S103–S110
Bhavnani SM et al. AAC;2012:1065–1072

PK/PD index: η μικροβιολογική παράμετρος MIC

G. Carbapenems και σχέση με την **MIC στα συνεργικά σχήματα**

"carbapenem effect" unlikely when their MICs are 16 g/ml

Daikos G et al. AAC 2014; 58(4):2322

Tumbarello M et al. CID 2012;55(7):943–50

Τι πρέπει να λάβω υπόψιν πριν και μετά την συνταγογράφηση των β-λακταμικών αντιμικροβιακών

παράδειγμα

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

1. Φαρμακοκινητική μεταβλητότητα αρρώστου

Inter-individual variability

Intra-individual variability

Σημαντική PK μεταβλητότητα για το ίδιο β-λακταμικό ανάμεσα **σε διαφορετικούς ασθενείς** αλλά και **στον ίδιο τον άρρωστο π.χ. της ΜΕΘ**

N Engl J Med 2010;362:779-789

ICM 2004;30:589-596

PK variability στους ασθενείς, πότε?

Absorption

Decreased perfusion of muscles, **skin and splanchnic organs**

Lower and **less reliable absorption** from per os, IV,IM SC

Distribution

Vasodilation and increased **vascular permeability**

Capillary leak syndrome and fluid shift from intravascular to interstitial space

Edema and "**third spacing**"

Infusion of fluids to maintain pressure

Hypoalbuminemia

Microvascular failure (tissue distribution decreases)

Renal elimination/Metabolism

Glomerular hyperfiltration, fluid resuscitation, vasopressin use

Reduced kidney perfusion and **acute kidney injury**

Decreased renal CL, potential need of renal replacement therapy

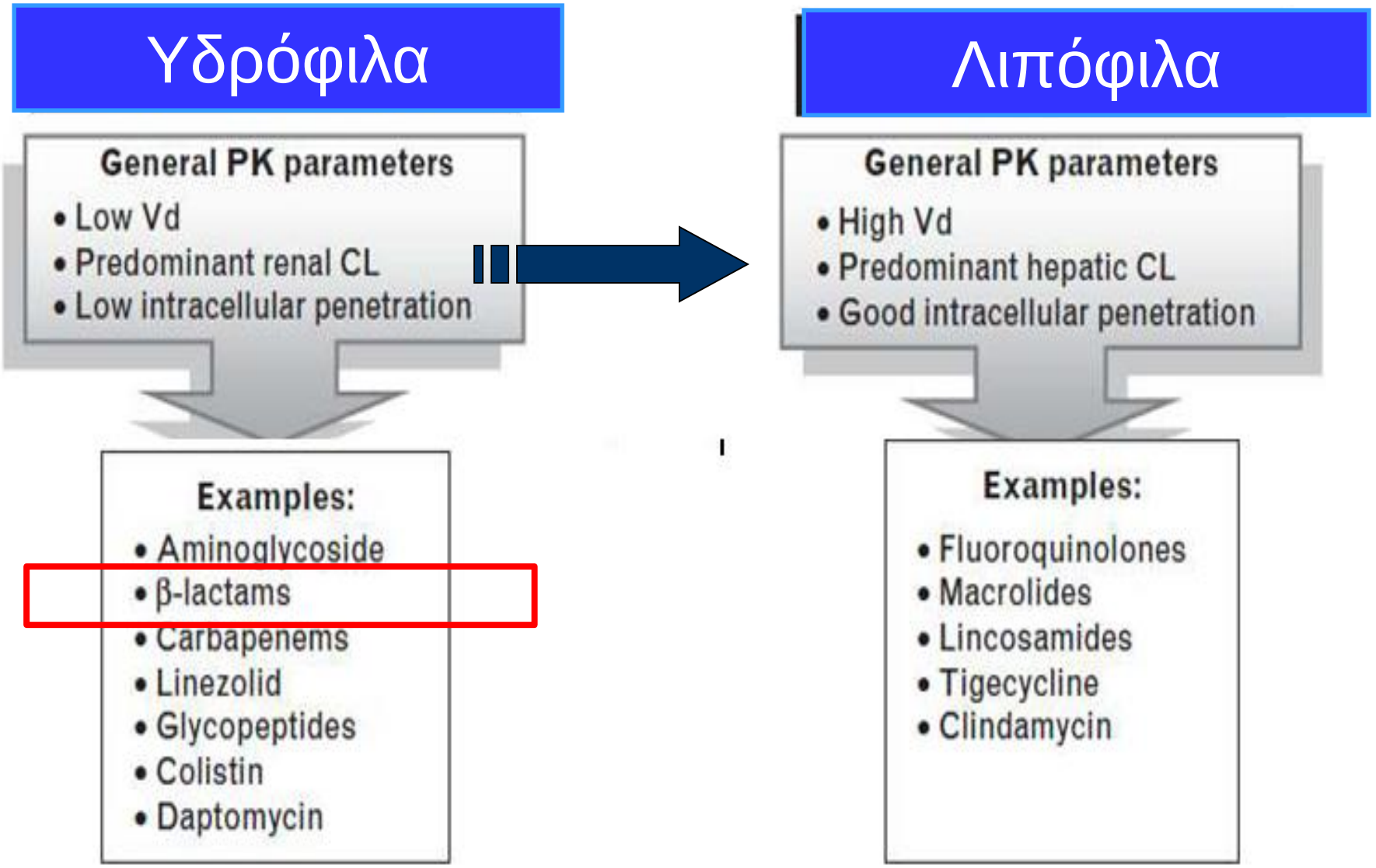
High inter-individual variability

Hepatic elimination/Metabolism

Reduced hepatic blood flow, liver failure, hypoproteinemia cholestasis, hepatocellular injury

2. Volume of distribution (Vd)

Υδρόφιλα και λιπόφιλα και VD



3. Obese patients (BMI>30)

- increases in adipose and lean masses
- increase in blood volume

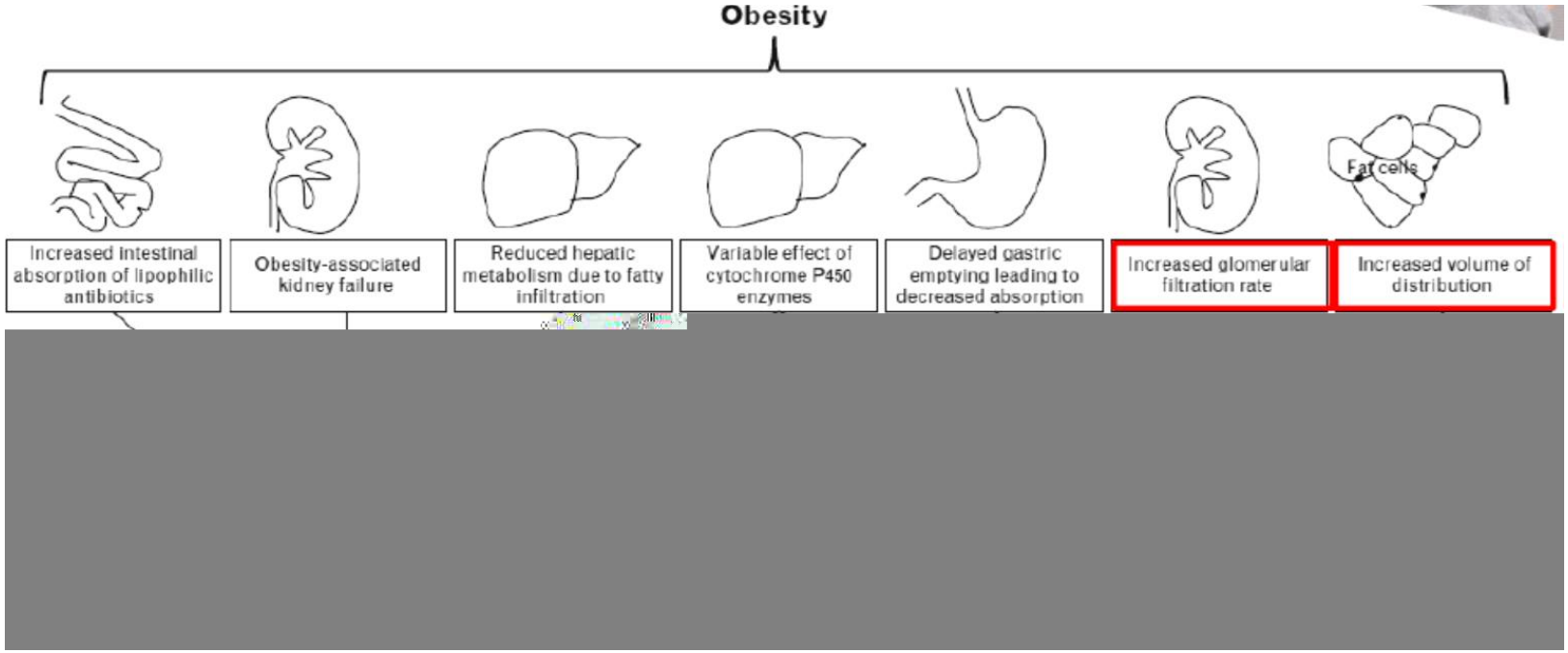
} **increase the Vd** of both lipophilic and hydrophilic antimicrobials

- increased plasma concentrations of fatty acids and α1-acid glycoprotein

} **protein binding** may be modified

Obese patients

- increased kidney size and renal blood flow } present an **augmented renal clearance (ARC)**



ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Al-Dorzi et al, Curr Opin Infect Dis. 2014;27:165-73

4. Υπολευκωματιναιμία και δόση αντιμικροβιακού

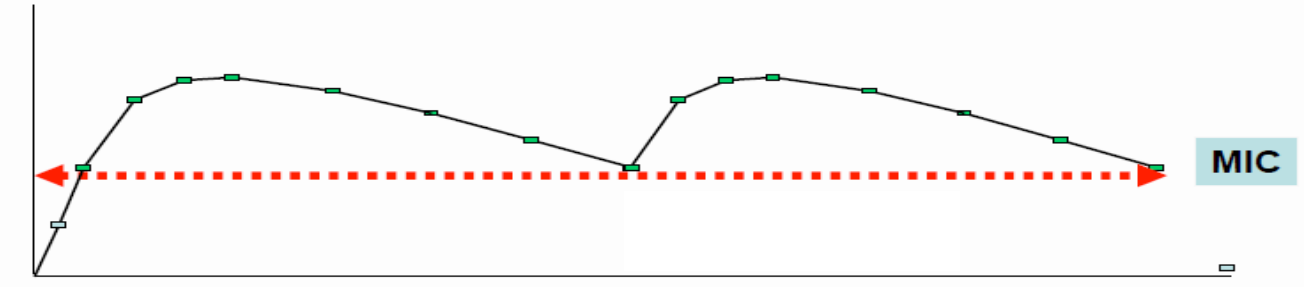
Προσοχή:
Συν χορήγηση κατασταλτικών: τροποποιούν επιπλέον την πρωτεϊνική δέσμευση των β-λακταμικων

5. PK/PD index: %fT > k× MIC

free plasma concentration of beta-lactams > **multiple ("k") of the minimum inhibitory concentration (MIC) of the causative bacteria** (%fT > k× MIC)

ECOFF: που αντιστοιχεί στο ψηλότερο MIC για τους οργανισμούς που στερούνται φαινοτυπικά ανιχνεύσιμων μηχανισμών αντίστασης

5. PK/PD index: fT ≥ 4–8 x MIC = 100%



πόσο πάνω από την MIC;

4-8 x the MIC (Css): maximum kill rate

και για πόσο χρονικό διάστημα;

100 % Maximal effect ICU Infections

T> MIC to be bactericidal: 60-70% cephalosporins;
50% PCNs;
40% carbapenems

Target a steady state concentration of 4X MIC during continuous infusion

ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ

Mouton JW, Vinks AA. Curr Opin Crit Care. 2007 Oct;13(5):598-606

fT ≥ 4 x MIC = 100%

fCmin τουλάχιστον >4χ MIC απαιτείται για το **καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα**, ενώ φαίνεται να **αποτρέπει την επιλογή ανθεκτικών υποπληθυμών**

fT ≥ 8 x MIC ???

- it is **useless, and even dangerous**, to exceed plasma free concentrations of beta-lactam antibiotics above eight times the MIC (i.e., %fT > 8× MIC).

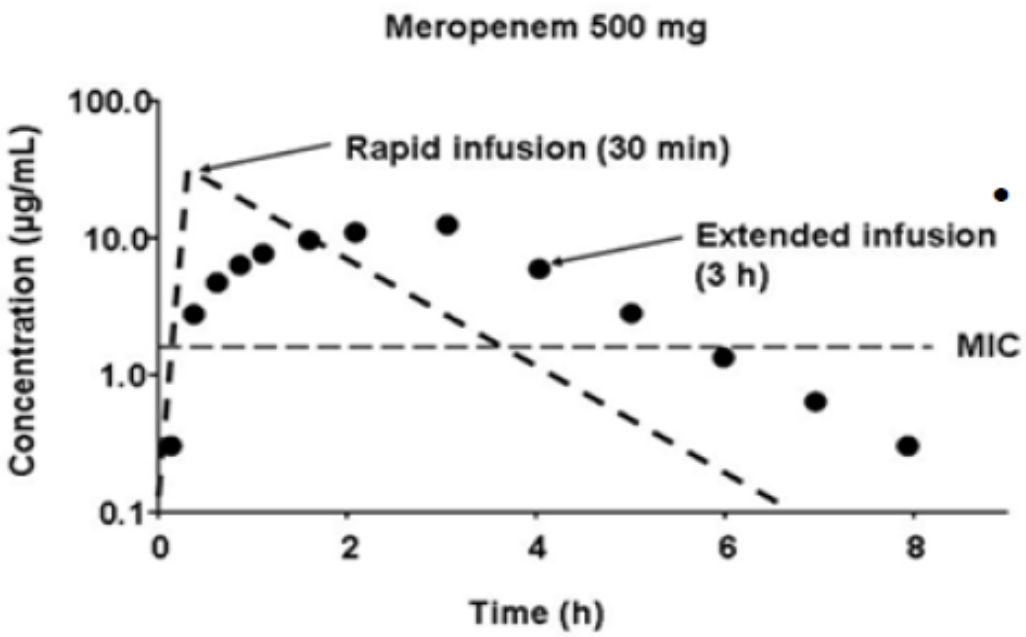
Table 1 Convulsing activity of beta-lactams compared to penicillin G, from [67, 69, 70]

Beta-lactam	Relative pro-convulsive activity (reference: penicillin G = 100)
Cefazolin	294
Cefepime	160
Penicillin G	*100*
Imipenem	71
Aztreonam	42
Ampicillin	21
Ceftazidime	17
Meropenem	16
Ceftriaxone	12
Piperacillin	11
Cefotaxime	8,8
Cefoxitine	1,8

6. Prolonged or continuous infusions

A. for infections due to bacteria with **high MIC** in order to increase the probability **of achieving the PK-PD targets**

Prolonged or continuous infusions



β-lactam Pharmacodynamics

- %fT>MIC
  - Vary among β-lactam sub-classes & organisms

- Provide maximal kill
- Utilization of optimal amount of drug
- Prolong utility of drug in clinical practice
- Overcome elevated MIC's

Παρατεταμένη χορήγηση (prolonged infusions) για τις β-lactams

Το όφελος μεγαλύτερο όταν:

- σε ασθενείς ΜΕΘ
- Gram (–) MDR λοίμωξη
- MICs υψηλά
- με συνοδό χορήγηση LD

Δεν προκύπτει όφελος όταν:

- δεν έχει βελτιστοποιηθεί η δόση χορήγησης ειδικά για MDR λοιμώξεις

Arnold HM et al. Ann Pharmacother 2013.

Προβλήματα :

- Vd, Clearance ποικίλει
- ανάγκη για παρακολούθηση αποτελεσματικότητας (TDM)
- β-lactams ασταθείς

temocillin > piperacillin > ceftazidime > cefepime …

carbapenems are unstable (3–4h max)

Prolonged or continuous infusions

B. in critical care patients **with septic shock and/or a high severity score** in order to improve the clinical cure rate.

APACHE II score > 17
SoFA >9

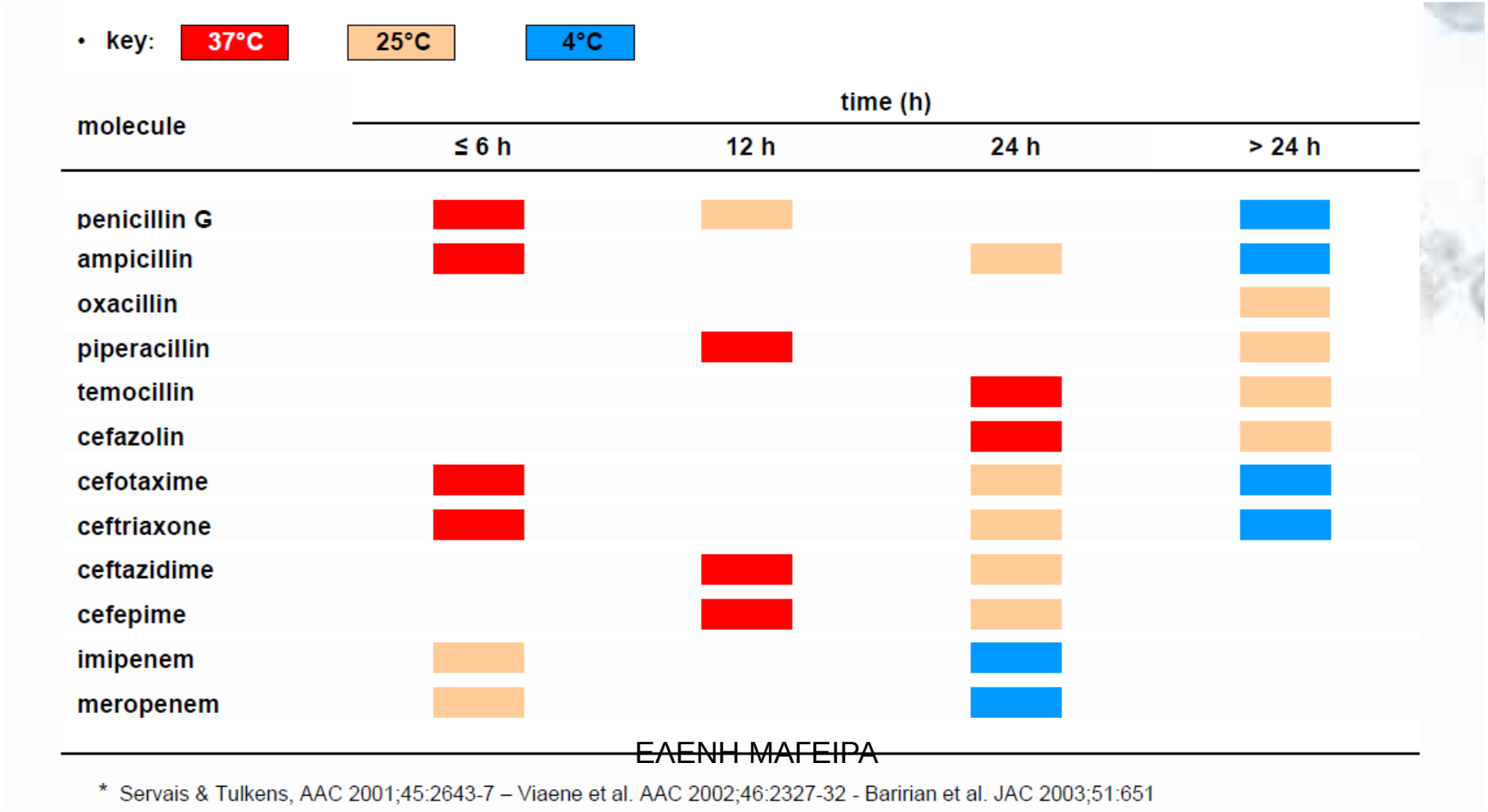
Prolonged or continuous infusions

C. in critically ill patients **suffering from lower respiratory tract infections** in order to improve the clinical cure rate.

D. in critically ill patients **suffering from infections due to non-fermenting Gram-negative bacilli** in order to improve the clinical cure rate.

β-lactams are unstable molecules

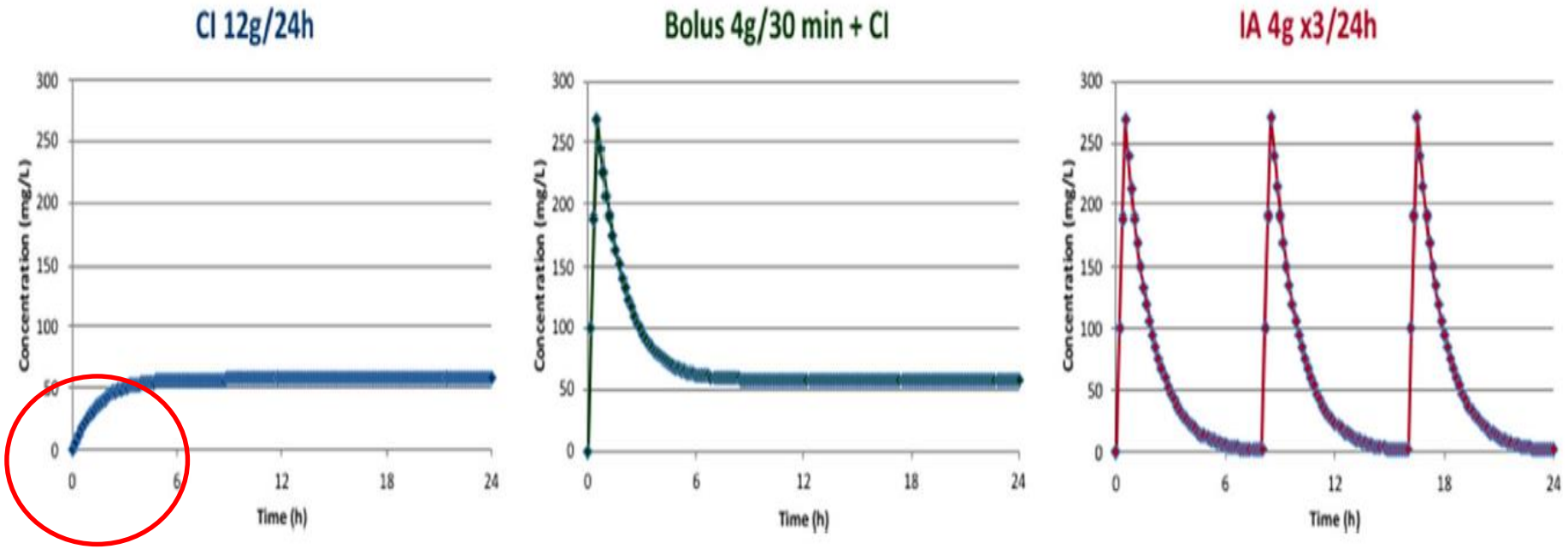
temocillin > piperacillin > ceftazidime > cefepime …
carbapenems are unstable (3–4h max)



* Servais & Tulkens, AAC 2001;45:2643-7 – Viaene et al. AAC 2002;46:2327-32 - Baririan et al. JAC 2003;51:651

7. Loading dose in b lactams

Πριν την έναρξη της continuous or prolonged infusion



achieves the greatest % fT ≥ MIC

Loading dose in b-lactams

Ναι αλλά ο άρρωστος έχει εγκαταστήσει νεφρική βλάβη και ανεπάρκειες οργάνων

θα χορηγήσω δόση εφόδου??

Η παρατεταμένη έγχυση για τις β- lactams απαιτεί:

1ον Loading dose (πχ. Meropenem 2gr/30 min,
Pip-tazo 4,5gr/30min
Imipenem 1 gm/30 min)

2ον Αμέσως μετά, συνεχή έγχυση για 3ώρες της κάθε δόσης
(πχ Meropenem 2gr q6h για 3 h έως max 8gr,
Imipenem 1gr over 2-3 hours to target up to MIC of 4 mg/L)

Pea F et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2012, 56(12):6343

8. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of beta-lactam antibiotics in critical care patients

– Μετά-τραυμα, χειρουργείο, έγκαυμα
- Εξωσωματική κυκλοφορία
- ARC
- Sepsis
- Volumes of distribution (Vd)
- BMI>28
- Elderly
- CEFEPIME

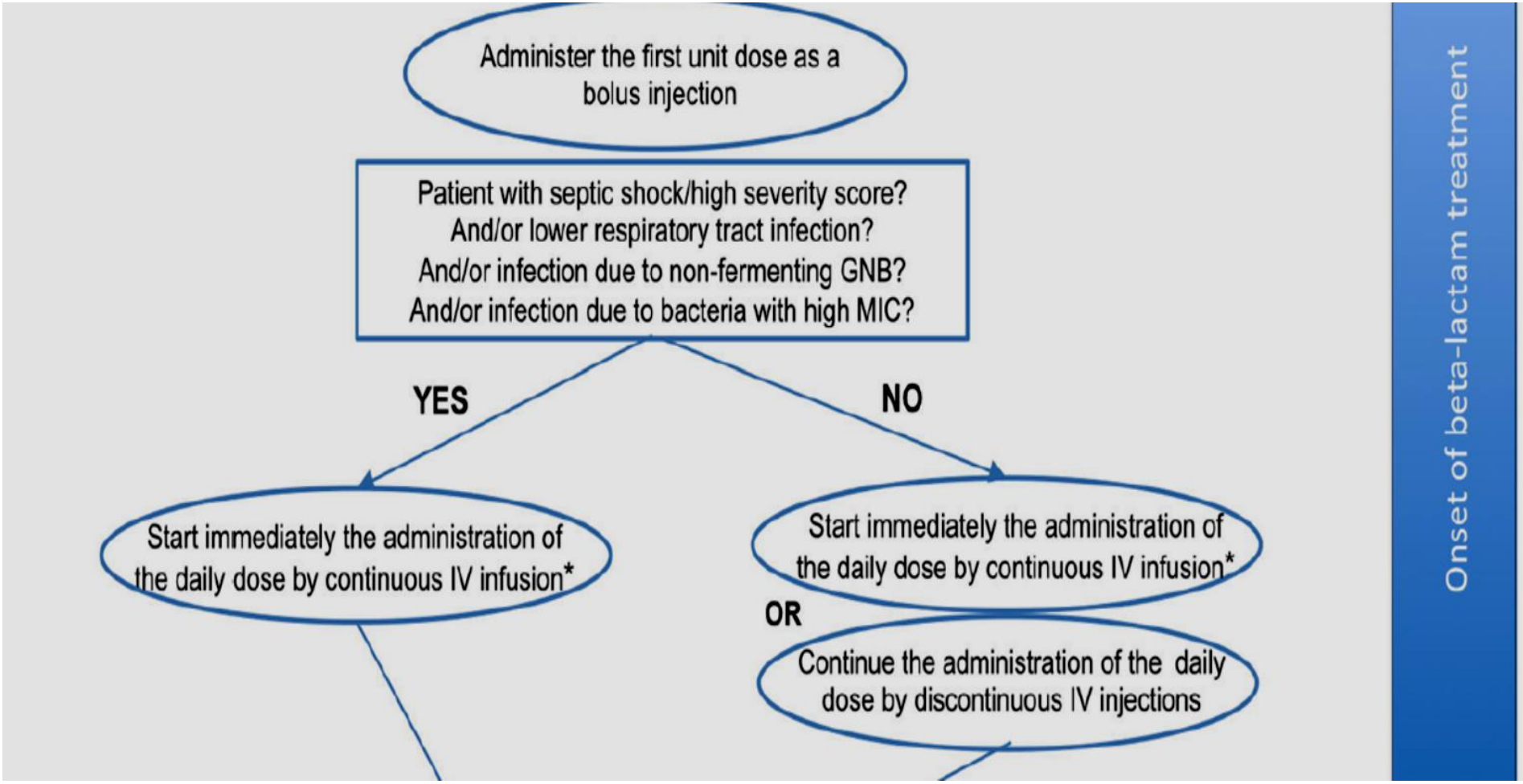
Συνταγογράφηση των β-λακταμικών

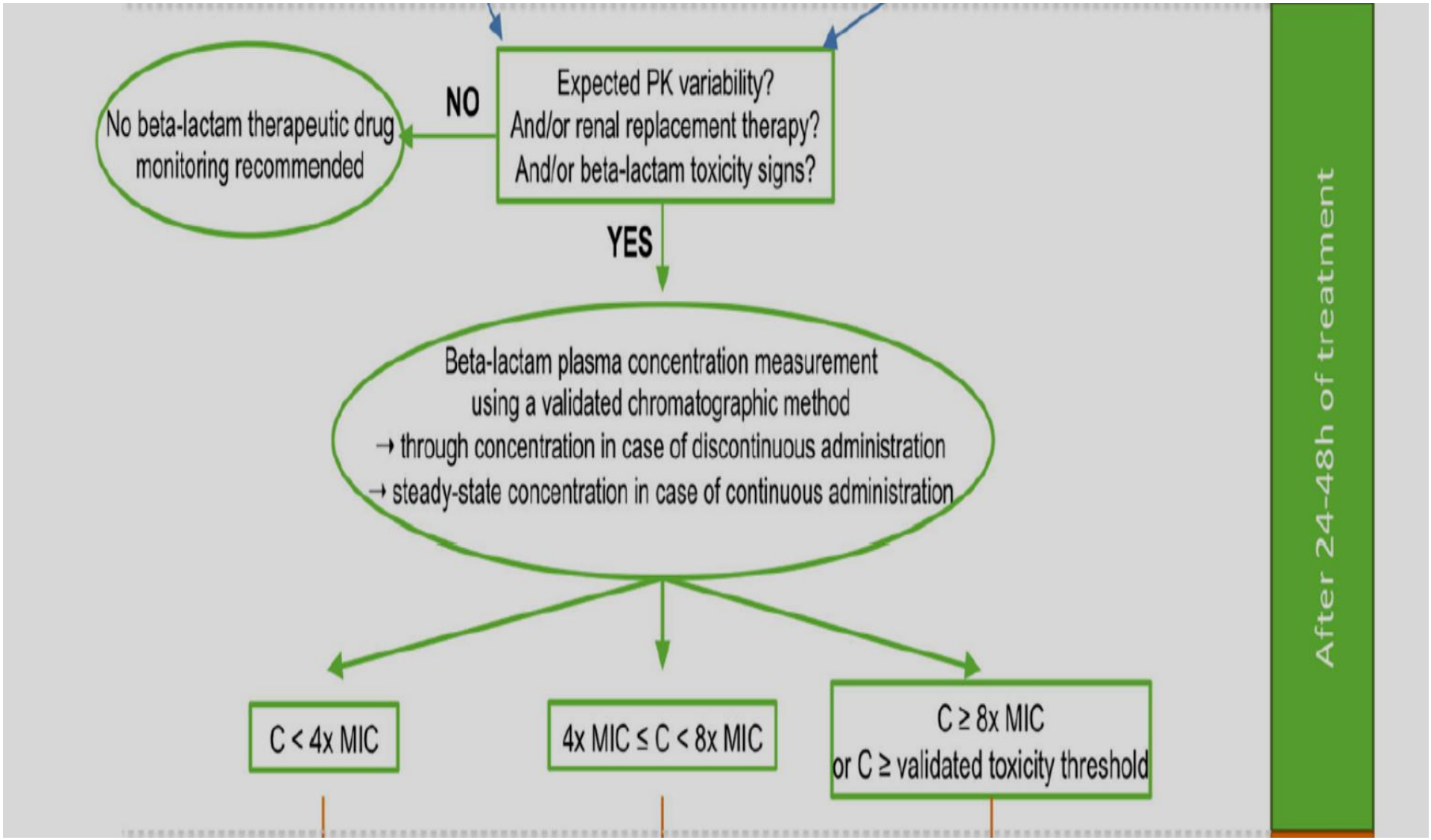
Τί πρέπει να λάβω υπόψη :

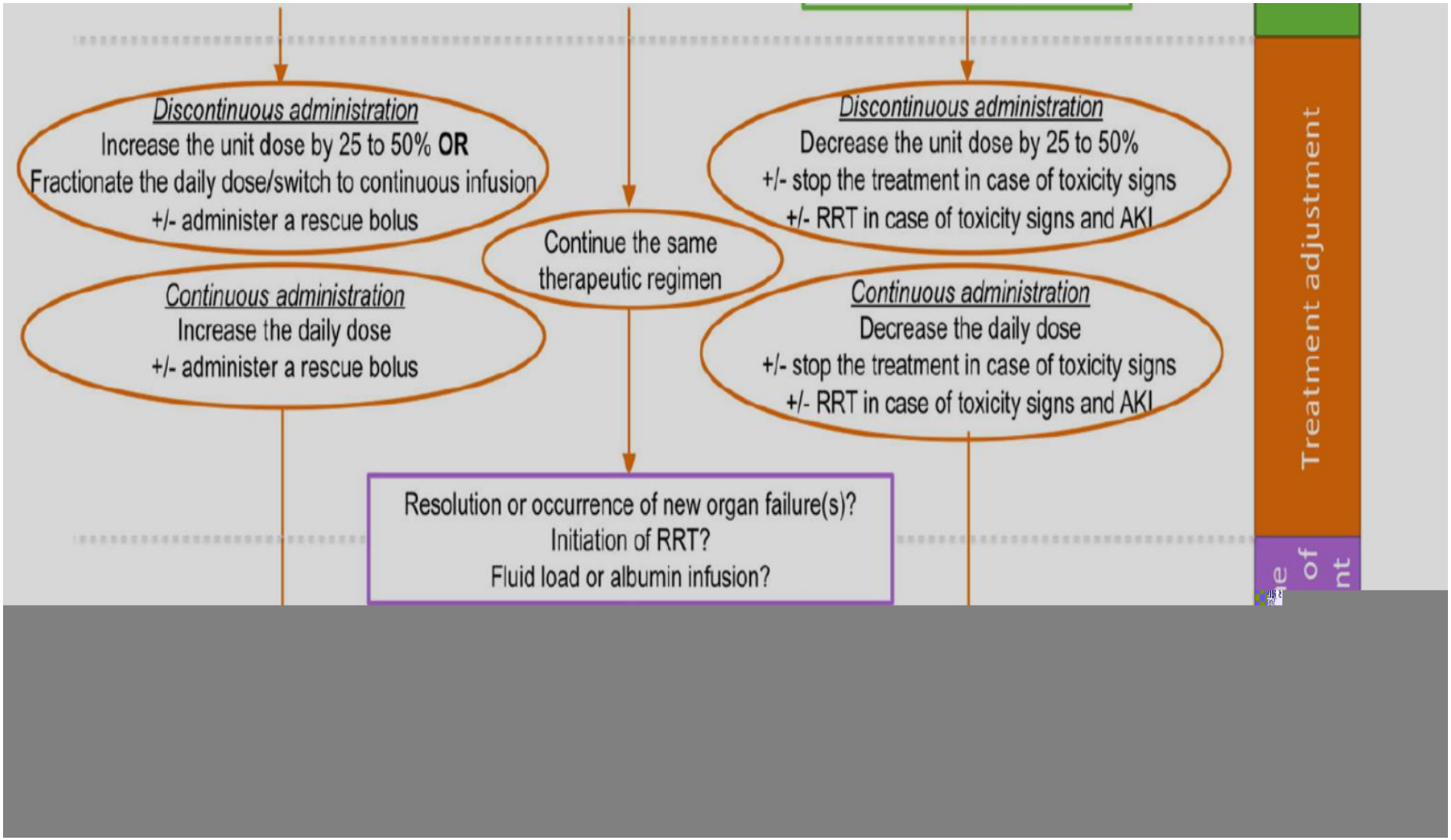
Αίτια (πιθανά) φαρμακοκινητικής μεταβλητότητας του αρρώστου
Μεταβολές του όγκου κατανομής (Vd)
Κάθαρση κρεατινίνης
Augmented Renal Clearance (ARC)
Αυξημένο BMI
Albumin

Τί πρέπει να κάνω:

Loading dose in b-lactams – χρόνος έγχυσης
%fT > 4-8× MIC
Prolonged or continuous infusions
Therapeutic Drug Monitoring (TDM)


Administer the first unit dose as a bolus injection
Patient with septic shock/high severity score?
And/or lower respiratory tract infection?
And/or infection due to non-fermenting GNB?
And/or infection due to bacteria with high MIC?
YES
NO
Start immediately the administration of the daily dose by continuous IV infusion*
Start immediately the administration of the daily dose by continuous IV infusion*
OR
Continue the administration of the daily dose by discontinuous IV injections
Onset of beta-lactam treatment


Expected PK variability?
And/or renal replacement therapy?
And/or beta-lactam toxicity signs?
NO
No beta-lactam therapeutic drug monitoring recommended
YES
Beta-lactam plasma concentration measurement
using a validated chromatographic method
→ through concentration in case of discontinuous administration
→ steady-state concentration in case of continuous administration
C < 4x MIC
4x MIC ≤ C < 8x MIC
C ≥ 8x MIC
or C ≥ validated toxicity threshold
After 24-48h of treatment


Discontinuous administration
Increase the unit dose by 25 to 50% OR
Fractionate the daily dose/switch to continuous infusion
+/- administer a rescue bolus
Discontinuous administration
Decrease the unit dose by 25 to 50%
+/- stop the treatment in case of toxicity signs
+/- RRT in case of toxicity signs and AKI
Continue the same therapeutic regimen
Continuous administration
Increase the daily dose
+/- administer a rescue bolus
Continuous administration
Decrease the daily dose
+/- stop the treatment in case of toxicity signs
+/- RRT in case of toxicity signs and AKI
Resolution or occurrence of new organ failure(s)?
Initiation of RRT?
Fluid load or albumin infusion?
Treatment adjustment

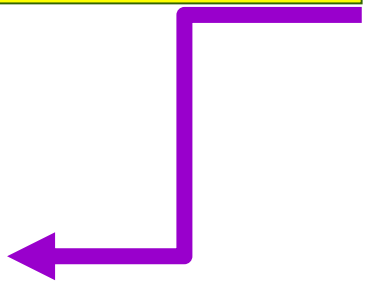
Δεν επιτυγχάνεται η θεραπευτική συγκέντρωση β-λακταμικών

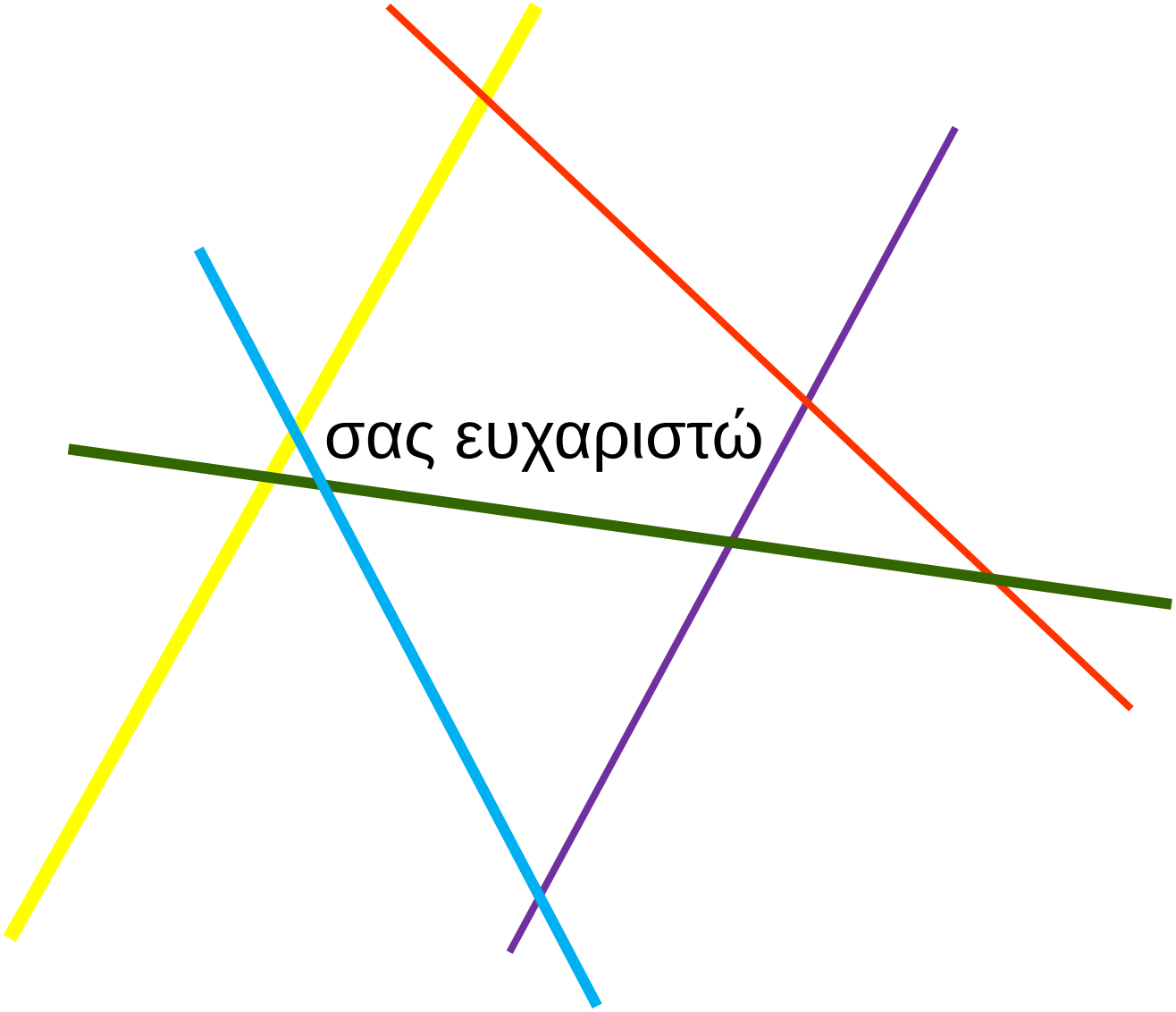
1. Αυξανω την συχνοτητα των δοσεων ή συνεχη χορηγηση με την ιδια ημερησια δοση

2. ή αυξάνω τη δόση 25 to 50% χορηγώντας με τον παραδοσιακο τροπο διατηρωντας την ιδια συχνοτητα χορηγησεων

Ο άρρωστος απαιτεί από το γιατρό :

εξατομίκευση





ΕΛΕΝΗ ΜΑΓΕΙΡΑ