



**Karolinska
Institutet**

Farmakokinetik och farmakodynamik – relation till kliniska brytpunkter

Christian G. Giske

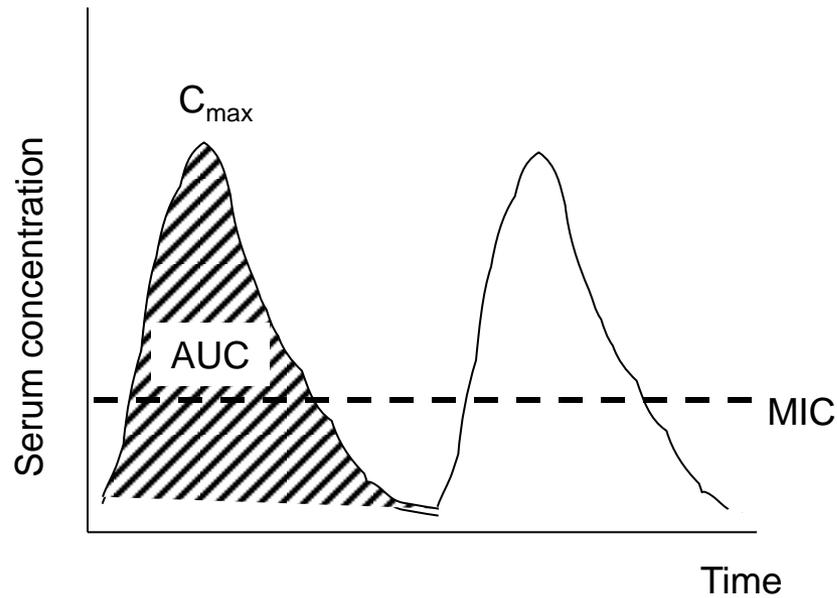
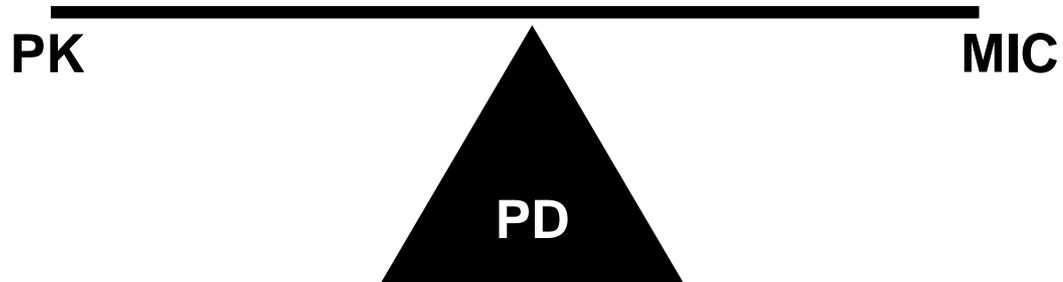
Docent/överläkare

Klinisk mikrobiologi

Karolinska Universitetssjukhuset

22 maj 2013

Avdödning av bakterier: PK/PD



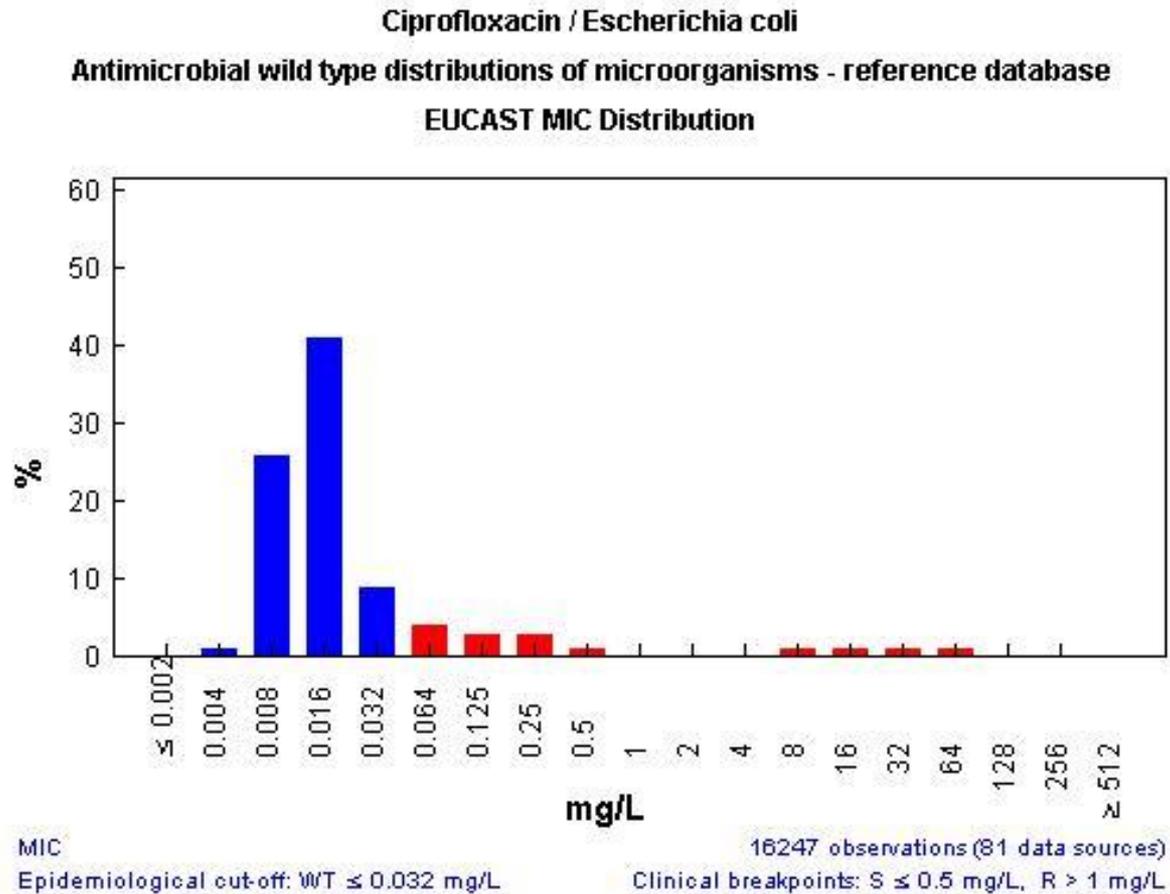
Pionjärarbete: Eagle (J Bacteriol 1950)

TABLE 4

The minimal effective serum concentration of penicillin in a number of experimental infections (based on the dosage of procaine penicillin necessary to abort early infections)

ORGANISM	HOST	ROUTE OF INOCULATION	NO. OF ORGANISMS INOCULATED	(1) DOSAGE THAT ABORTED INFECTION IN HALF THE ANIMALS* mg/kg	SERUM CONCS. OF PENICILLIN (μG/ML) PROVIDED BY ED ₅₀ DOSAGE OF PENICILLIN		(4) ESTIMATED MINIMUM EFFECTIVE SERUM CONC. OF PENICILLIN, μg/ml
					(2) At time of inoculation†	(3) 1 hour later†	
<i>β</i> -Hemolytic streptococcus, group A	Mice	Intramuscular	100	1.0	0.015‡	0.008‡	0.012
<i>β</i> -Hemolytic streptococcus, group B	Mice	Intramuscular	100	3.0	0.11	0.06	0.08
	Rabbits	Intramuscular	20	0.8	0.14	0.11	0.12
		Subcutaneous	20	0.6	0.1	0.09	0.1
		Intratesticular	20	0.4	0.07	0.065	0.07
		Intrapulmonary	20	0.6	0.1	0.09	0.1
<i>Diplococcus pneumoniae</i> , type I	Mice	Intraperitoneal	100	2.2	0.06	0.035	0.05§
<i>Diplococcus pneumoniae</i> , type III	Mice	Intraperitoneal	100	2.0	0.055	0.03	0.05§
		Intramuscular	100	3.0	0.11	0.06	0.08

MIC-distributioner – definition av vildtypen



Farmakokinetik

Absorbtion: GI tractus - plasma



Distribution: plasma - vävnad



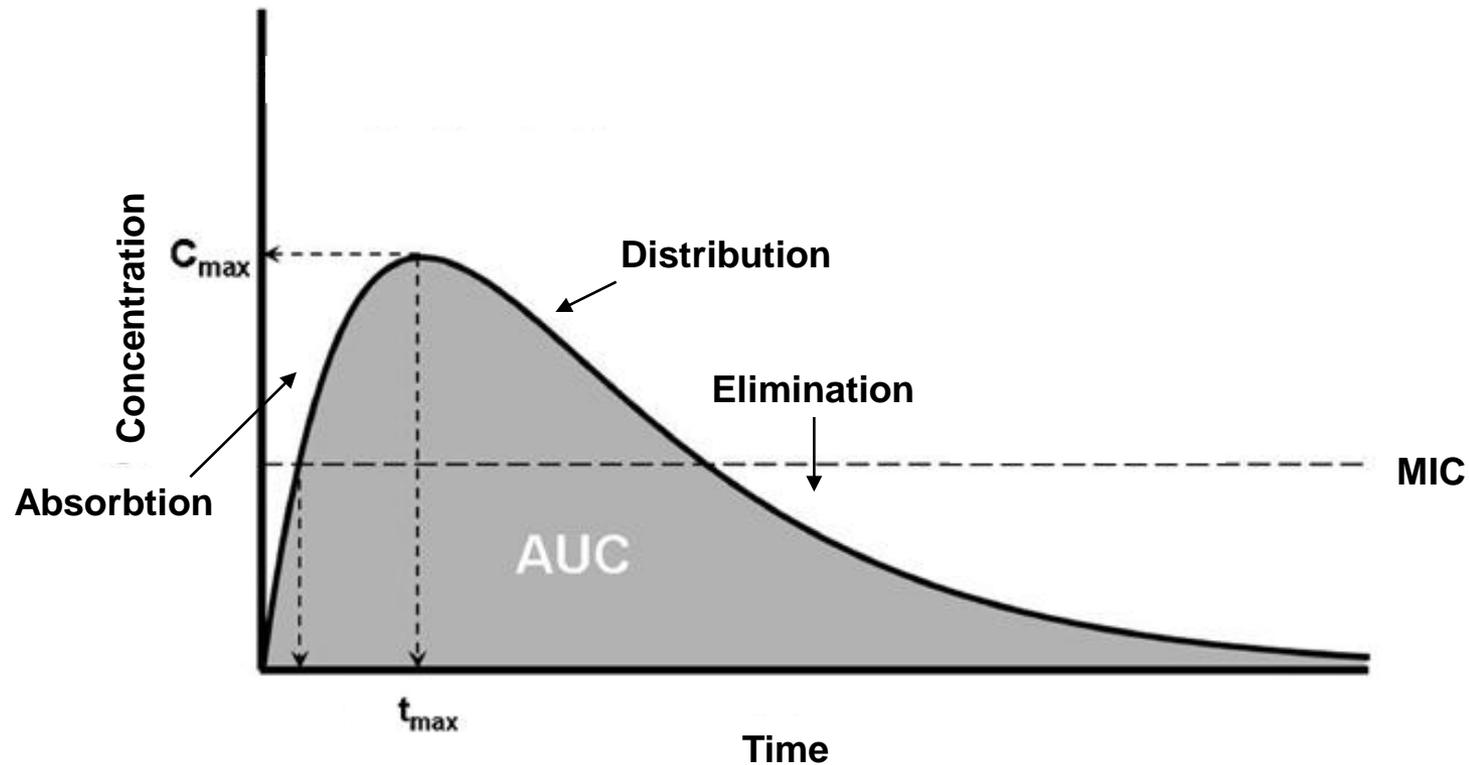
Elimination: vävnad – njura/lever

Influeras av
-Passagetid
-pH
-Antibiotika

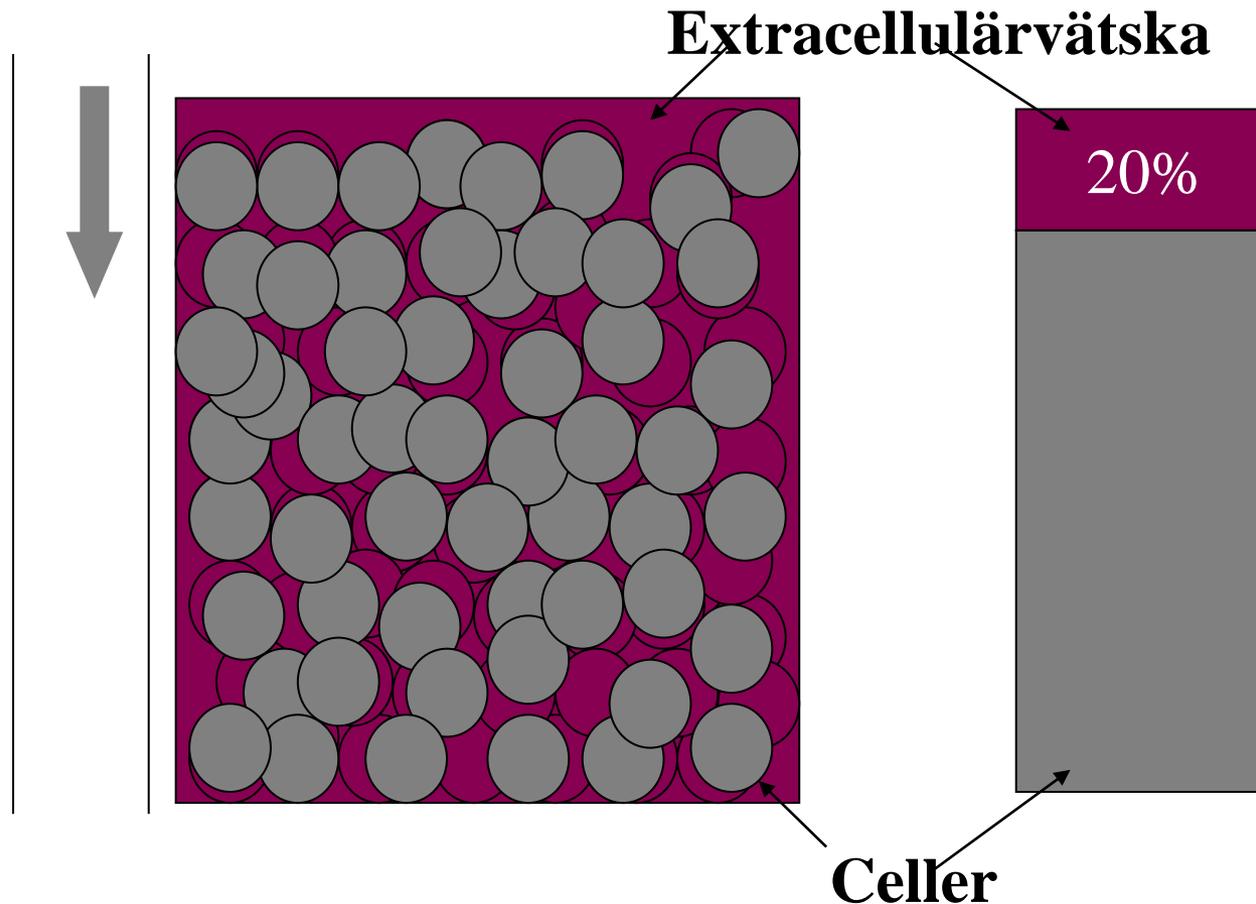
Influeras av:
-Proteinbindning
-Abscess
-Ödem

Influeras av:
-Njurfunktion

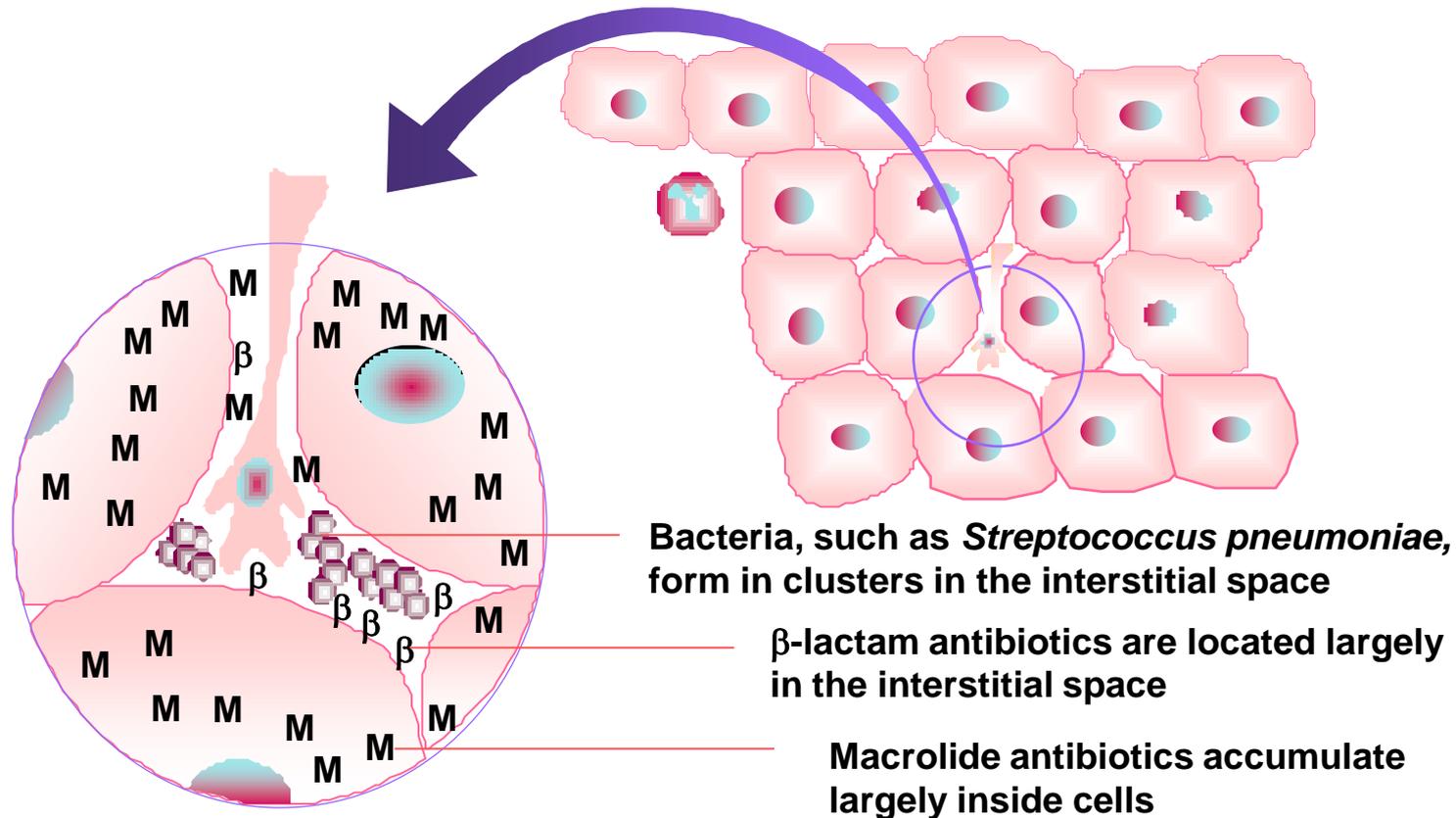
Serumkoncentration i olika faser



Koncentration: vävnad eller serum?



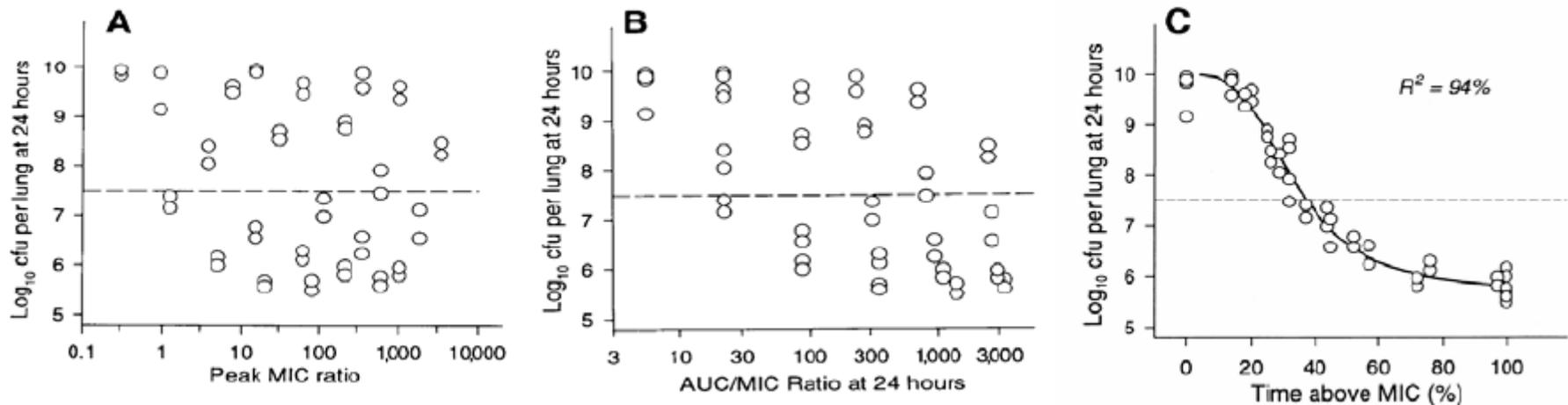
Var är bakterierna?



Varför vävnadskoncentrationer faktiskt kan skada patienter

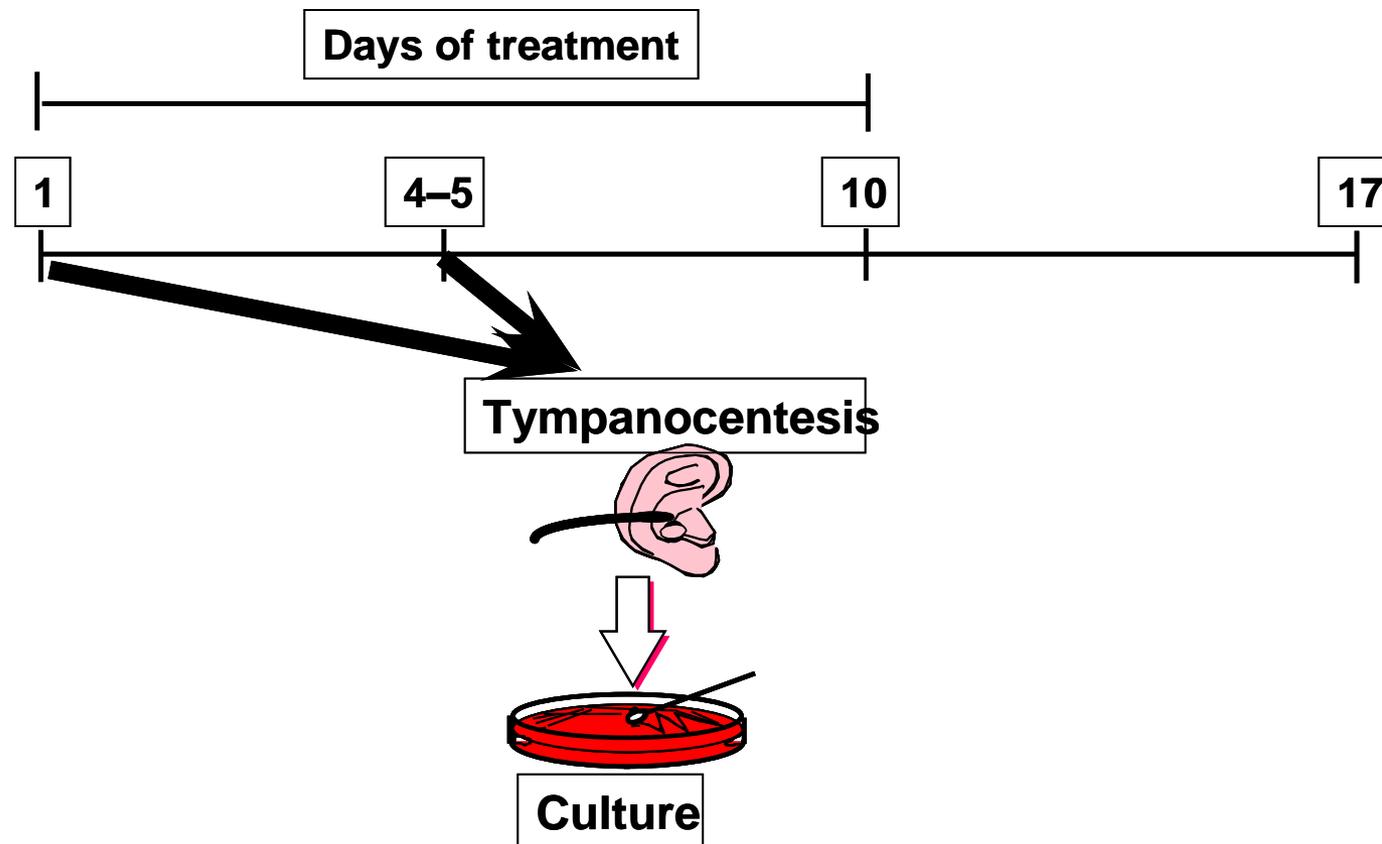
- β -laktamer och aminoglykosider
 - Underestimering av lokal koncentration
 - Makrolider och fluorokinoloner
 - Överestimering av lokal koncentration i vävnad (förutom intracellulära bakterier)
 - Vävnadskoncentrationer behöver upprepas vid olika tillfällen för att reflektera komplexiteten i distribution mellan olika compartments
 - Serumkoncentrationen är ett utmärkt surrogatmått på koncentration i infektionshärden
 - Några undantag finns: t ex är det sannolikt relevant att mäta koncentration i ELF (epithelial lining fluid) och CSV, men det är samtidigt tekniskt utmanande
-

Avdödning med β -laktamer

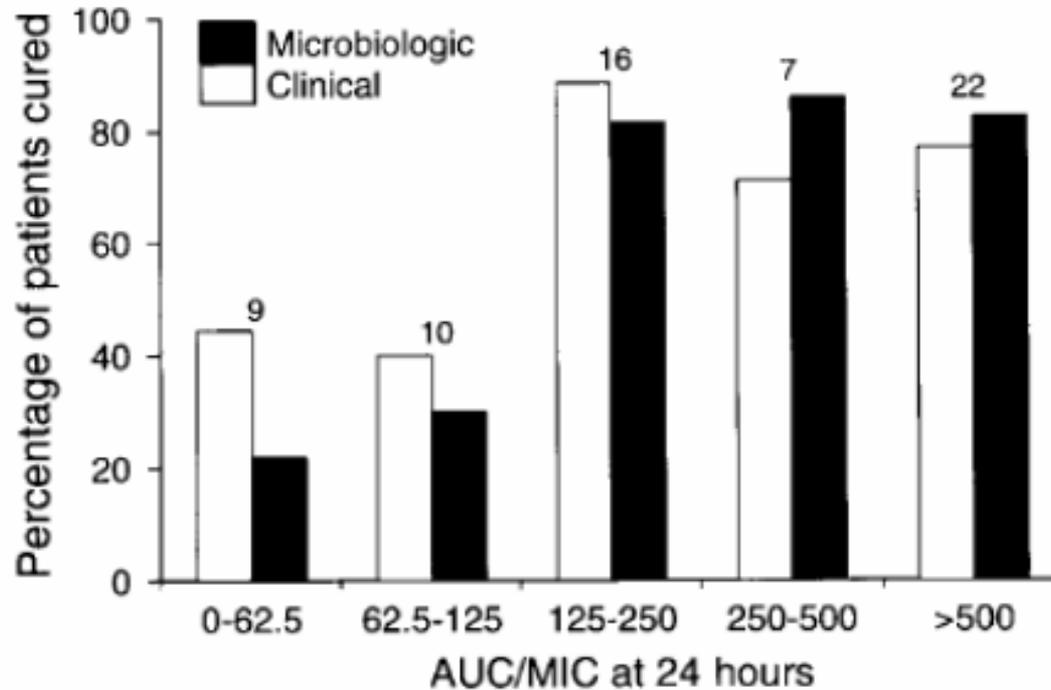


- Neutropen muspneumonimodell, *K. pneumoniae*
- Craig WA. CID 1998

Validering i kliniska studier – double tap (Dagan et al)



Avdödning med fluorokinoloner



- Forrest et al. AAC 1993
 - Kritisk sjuka patienter
-

Konklusion ang farmakodynamisk mål

Antibiotika	PD parameter	Mål
Pencilliner	%fT>MIC	50
Cefalosporiner	%fT>MIC	50
Karbapenemer	%fT>MIC	40
Fluorokinoloner	fAUC/MIC	Gram-positiv: 40 Gram-negativ: 80
Aminoglykosider	fC _{max} /MIC	10
Tigecyklin	AUC/MIC	Gram-positiv: 12,5 Gram-negativ: 7
Vankomycin	fAUC/MIC	180

Individuell variation



- Inte alla är friska brandmän
- Inte alla är ens friska...

PK hos kritiskt sjuka (Burkhard, JAC 2007)

Table 2.

Comparison of ertapenem pharmacokinetic data obtained in critically ill patients with data of healthy young volunteers previously reported by Pletz *et al.*¹³

Parameter	This study ^a (<i>n</i> = 17)	Pletz <i>et al.</i> , 2004 ^b single dose (<i>n</i> = 10)	Pletz <i>et al.</i> , 2004 ^b multiple dose (<i>n</i> = 10)
C_{max} (mg/L)	90.5 ± 26.1	253 (15)	275 (19)
$AUC_{0-\infty}$ (mg · h/L)	418.5 ± 171.6	817 (20) ^c	823 (19) ^d
T_{max} (h)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0)	0.5 (0)
$t_{1/2\beta}$ (h)	4.15 ± 1.33	4.5 (23)	4.3 (11)
MRT (L)	5.72 ± 1.68	4.7 (13)	4.1 (18)
V_z (L)	17.3 ± 5.93	8.0 (25)	7.5 (20)
V_{ss} (L)	14.8 ± 3.78	5.7 (18)	5.0 (18)
CL_{TOT} (mL/min)	43.2 ± 23.7	20.4 (18)	20.2 (16)
CL_R (mL/min)	31.8 ± 23.3	9.38 (37)	8.62 (46)
f_u (%)	54.8 ± 19.09	45.1 (36)	41.2 (42)

^aData are reported as geometric means ± SD.

^bData are reported as geometric mean (coefficient of variation [in percent]).

^c $AUC_{0-\infty}$ for single-dose data (day 1).

^d AUC_{0-24} for steady-state data (day 7).

Kan vi simulera individuell variation?



Hur fungerar Monte Carlo simulation?

- Utgångspunkt i robusta PK-data från flera studier
- Simulera 10 000 PK-kurvor = införa variabilitet i materialet
- Beräkna sannolikheten för att t ex 95% av populationen når ett visst mål – t ex $fT > MIC$ 50%
- Sannolikheten relaterar sig till MIC-värden
- Man kan välja det MIC-värde som ger bäst "target attainment" = farmakodynamisk brytpunkt
- Varje simulation görs med en given koncentration



Exempel på MC-simulering – cefotaxim

6. Monte Carlo simulations and Pk/Pd breakpoints

Probabilities of target attainment (PTA) for cefotaxime 1000 mg x 3 iv are shown in figure 1.

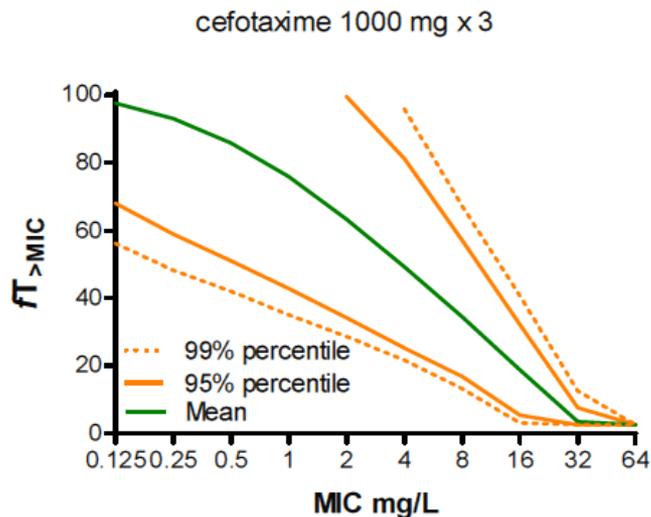


Figure 1. Probabilities of target attainment for cefotaxime 1000 mg x 3 iv.

The following pharmacokinetic parameters were used to obtain the PTA:
 Volume of Distribution (Vd): 16.6 L, CV 13%
 Half life (T_{1/2}): 1.1 h, CV 27%
 Fraction unbound (F_u): 64%
 Infusion time: 0.5 h

Exempel på MC-simulering cefuroxim

6. Monte Carlo simulations and Pk/Pd breakpoints

Probabilities of target attainment (PTA) for cefuroxime 750 mg x 3 iv are shown in figure 1.

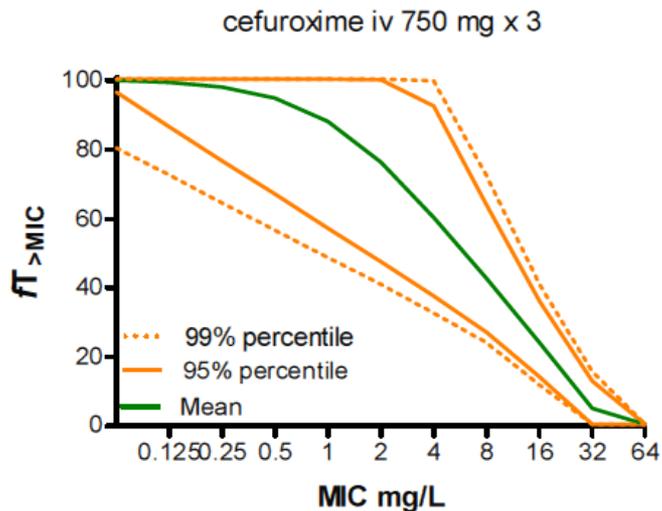


Figure 1. Probabilities of target attainment for cefuroxime 750 mg x 3 iv.

The following pharmacokinetic parameters were used to obtain the PTA:
 Volume of Distribution (Vd): 12.0 L, CV 21%
 Clearance: 6.3 L/h, CV 19%
 Fraction unbound (Fu): 67%, CV 7%
 Infusion time: 0.5 h

Exempel på MC-simulering: ciprofloxacin

Probabilities of Target Attainment (PTA) for 500 mg x 2 oral are shown in Figure 1.

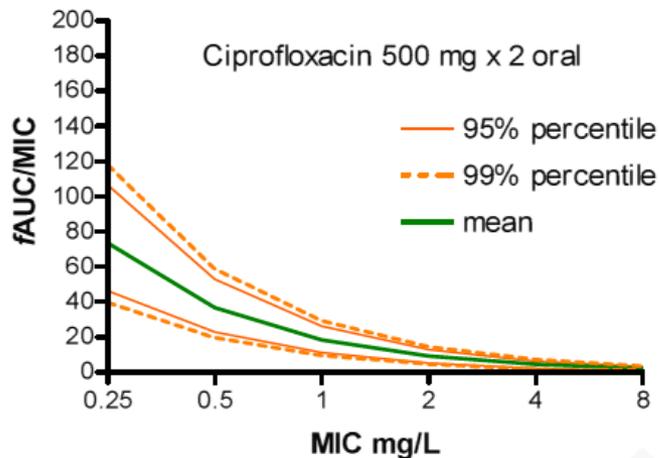


Figure 1. Probabilities of Target Attainment for Ciprofloxacin 500 mg x 2 oral.

The following pharmacokinetic parameters were used to obtain the PTA:
 Volume of Distribution (Vd): 180L, CV 17%
 Clearance (Cl): 31 L/h, CV 17%
 Fraction unbound (Fu): 70%
 Absorption rate coefficient (Ka): 2h⁻¹
 Bioavailability (F): 0.8, CV 12 %

Results of simulations for the 400 mg x 2 iv dose do not markedly influence conclusions.

Quick and dirty Monte Carlo...

- Göra enkla beräkningar baserade på worst case scenarier i litteraturen för PK-parametrar
 - Räkna med kanske ytterligare ett spädningssteg justering för att få konservativt estimat
 - Överensstämmer i de flesta fall med MC-simulering, men inte lika snyggt...
-

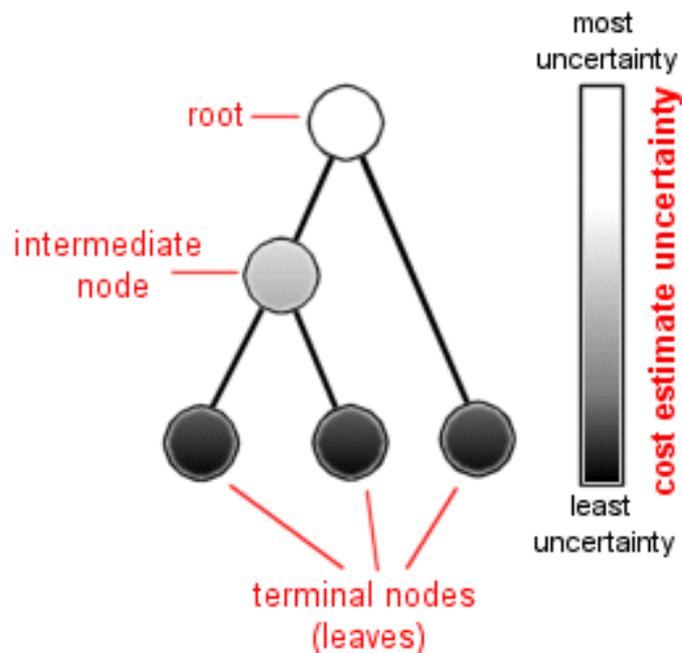
Räkna på aminoglykosider

Antibiotika	Fri C_{\max} (dos) ¹	$T_{1/2}$
Gentamicin	3,8 mg/L (1 mg/kg) 7,6 mg/L (2 mg/kg) ² 11,4 mg/L (3 mg/kg) ² 22,8 mg/L (6 mg/kg) ² 26,6 mg/L (7 mg/kg) ²	2 h

Räkna på kinoloner

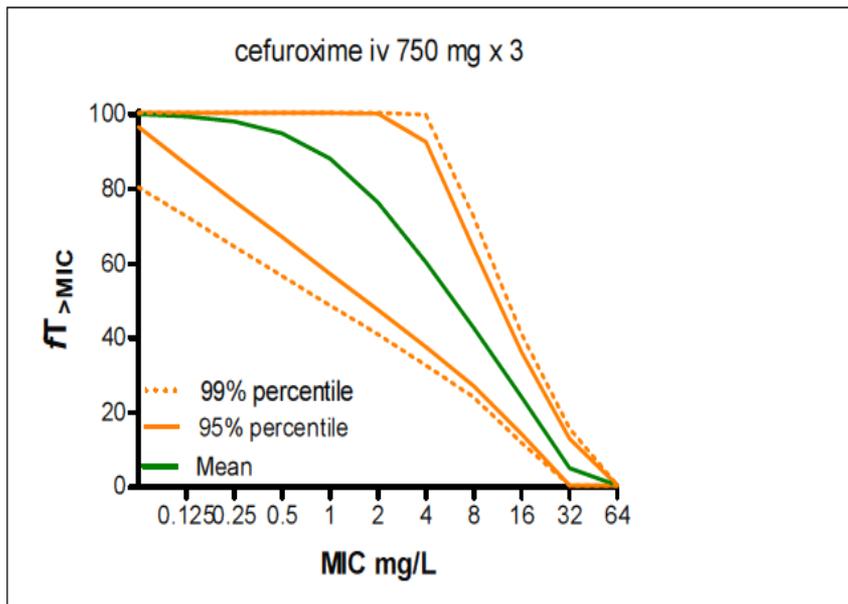
Antibiotika	Fri C_{\max} (dos)	$T_{1/2}$	Fritt AUC
Ciprofloxacin	1,7 mg/L (0,5 g x 2 p.o.) 2,2 mg/L (0,4 g x 2 i.v.) 2,2 mg/L (0,75 g x 2 p.o.)	4 h	13 mgh/L 15 mgh/L 27 mgh/L
Levofloxacin	4,6 mg/L (0,5 g x 1) 6,7 mg/L (0,75 g x 1)	8 h	34 mgh/L 43 mgh/L

Kliniska data: CART-analys



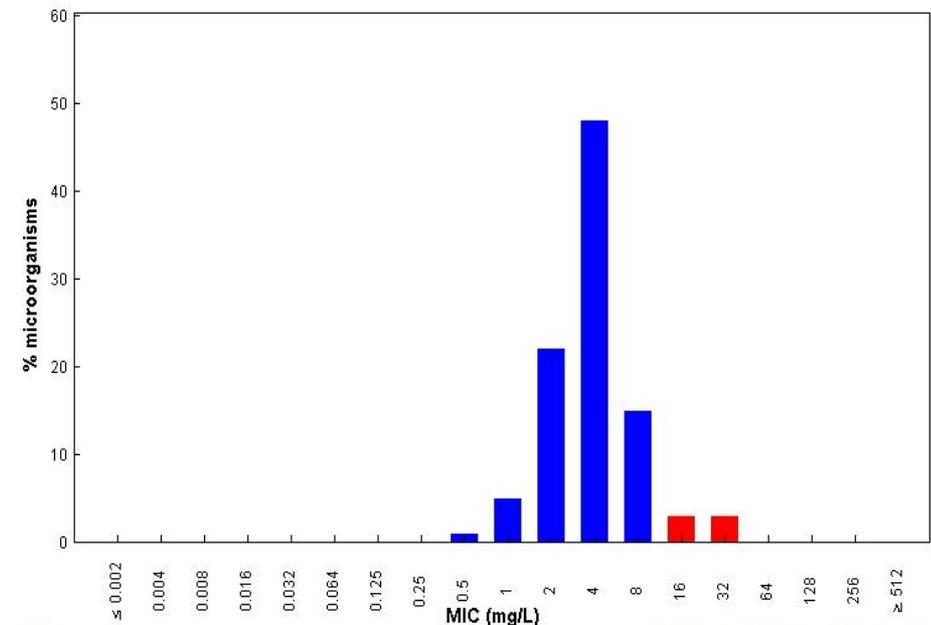
- Classification And Regression Tree
- Definiera individuella AUC/MIC eller $T > MIC$ för analyserade patienter
- Start upprepad splitting
- Identifiera noden som bäst separerar succé från terapivikt
- Noden korresponderar till CART-baserad brytpunkt

Lägga ihop samtliga data – cefuroxim och Enterobacteriaceae



Cefuroxime / *Escherichia coli*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-03-01

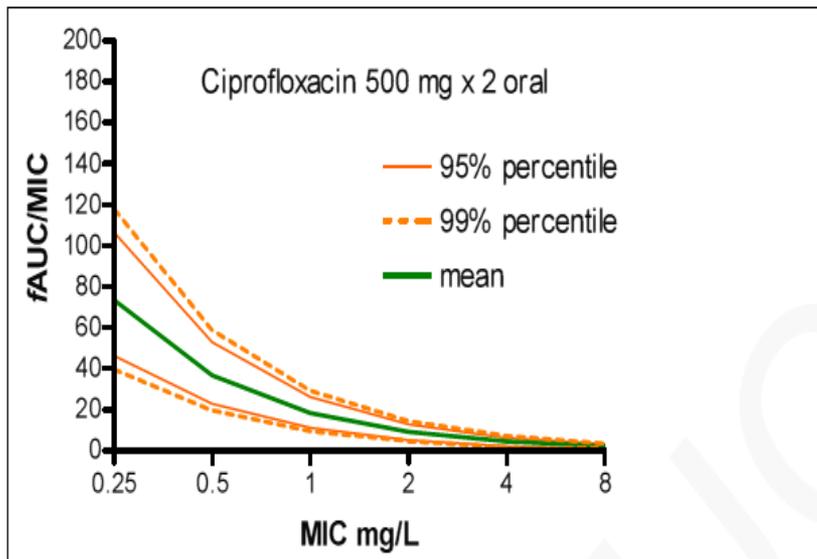
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 8 mg/L

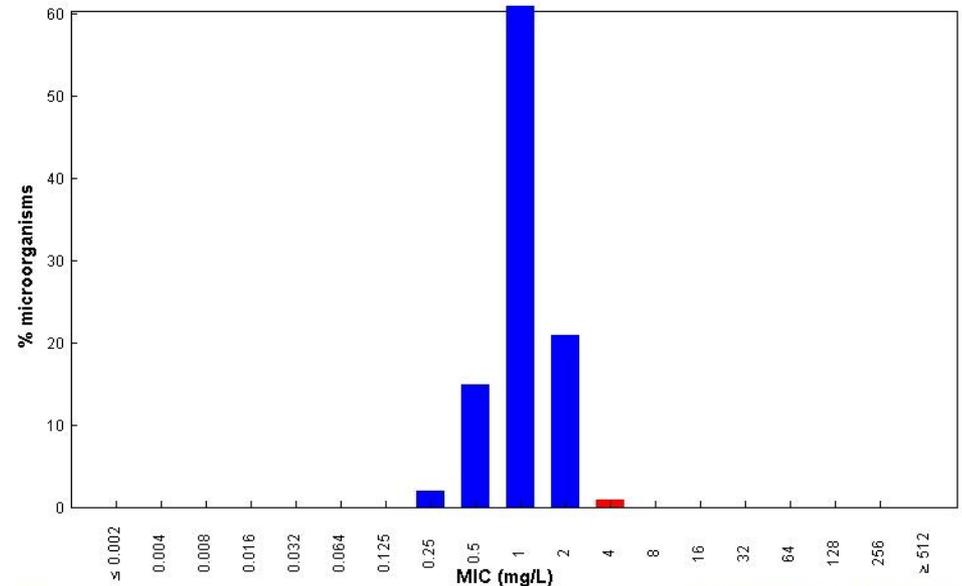
124472 observations (29 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 8 mg/L, R > 8 mg/L

Lägga ihop samtliga data: ciprofloxacin och *S. pneumoniae*



Ciprofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-03-01

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 ≤ 2 mg/L

73840 observations (50 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 0.125 mg/L, R > 2 mg/L

Konklusioner

- PK/PD: mycket användbart vid fastställande av brytpunkt
 - Simulation av "target attainment" måste ta under beaktande farmakokinetisk variation
 - Vissa patientkategorier har betydligt större variation än det som reflekteras i MC-simulationer
 - Integration av samtliga data behövs
 - CART-analys
 - PKPD
 - Vildtypsdistributioner
 - Läsa mer: Mouton JW et al. The role of pharmacokinetics/ pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):
-