

2017-10-24 Infektionsläkarföreningen

Koncentrationsbestämningar av antibiotika som verktyg för individuellt dosval

Erik Eliasson, professor/överläkare, Klinisk Farmakologi



KAROLINSKA
Universitetssjukhuset

Definitioner

➤ TDM = therapeutic drug monitoring

Begreppet att övervaka läkemedelsbehandling med laboratorieanalyser för att underlätta individanpassad dosering.

Vanligen görs detta med koncentrationsmätningar i blod/plasma och tolkas i förhållande till doseringsregim och eventuella målområden.

➤ PK/PD = pharmacokinetics/pharmacodynamics

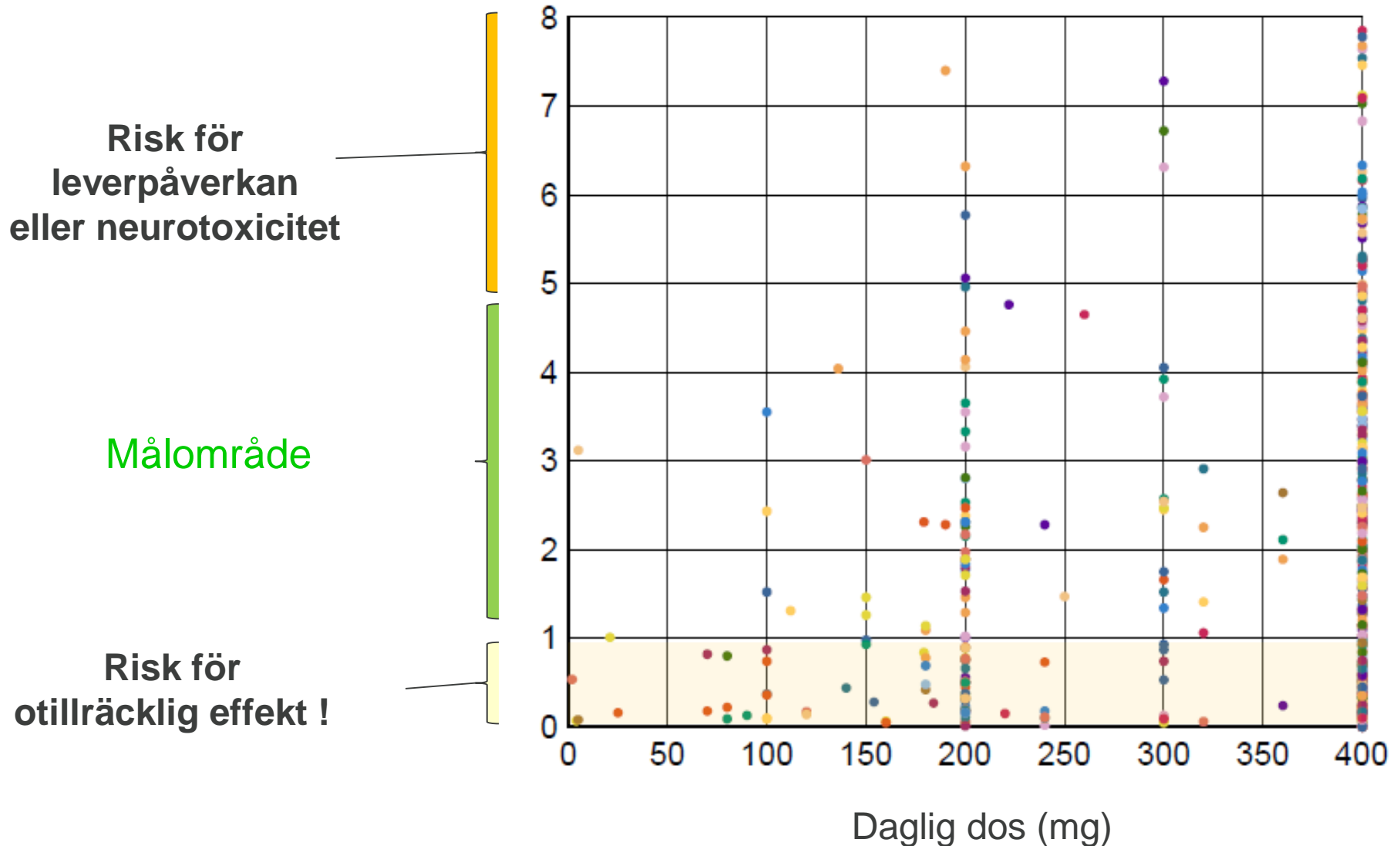
Sambandet mellan koncentration och den tillhörande effekten av läkemedlet på receptorn eller patogenen.

Förståelse krävs för optimal användning av TDM inklusive möjligheten att göra prediktioner från uppmätt koncentration.

Vanliga kriterier för att TDM kan bli aktuellt

- ✓ Given dos avspeglar inte uppnådd exponeringsnivå
- ✓ Exponeringsnivån påverkar effekt men denna kan inte lätt utläsas kliniskt alternativt utvecklas relativt långsamt
- ✓ Den systemiska (mätbara) koncentrationen relaterar till koncentrationen där läkemedlet ska utöva effekt
- ✓ Det finns analysmetodik med god mätsäkerhet
- ✓ Tillgången till analys motsvarar de kliniska behoven

Vorikonazol, förstahandsvalet mot Aspergillus

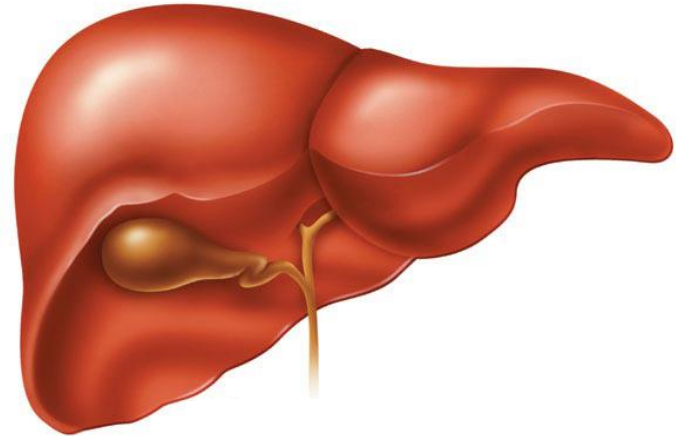


Eliminering av läkemedel

Lever

- Huvudsakligen metabolism

Individuell kapacitet svår/omöjlig att prediktera
Genetik och läkemedelsinteraktioner



Njure

- Huvudsakligen filtration

Gemensam väg för många mindre/medelstora substanser
Dosråd i Fass kan saknas eller vara svagt underbyggda
Se även www.sls.se/raf

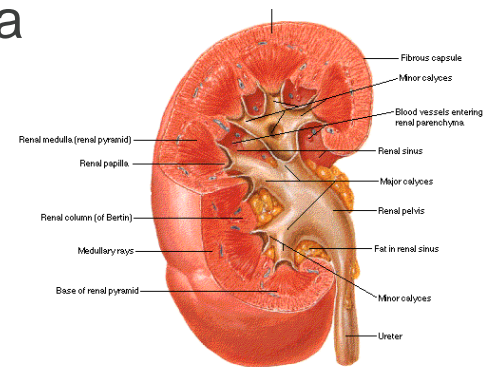
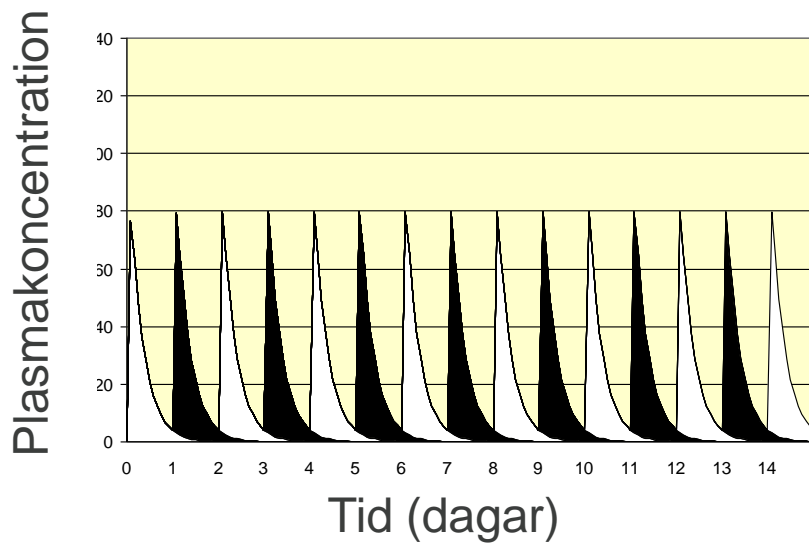
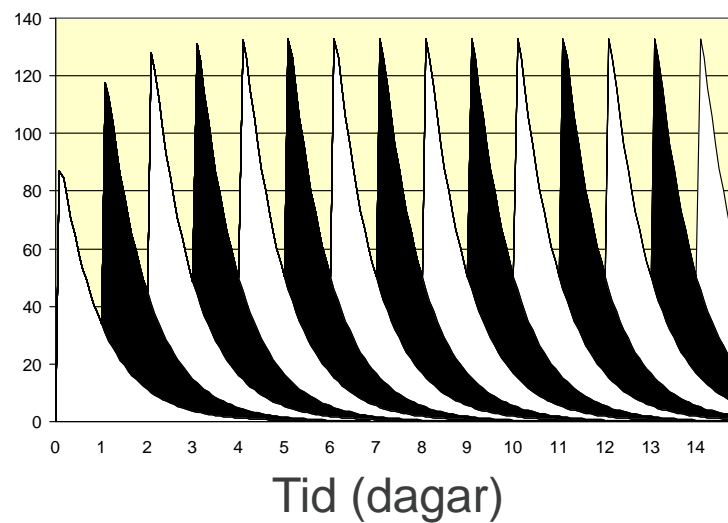


Illustration hur förlängd halveringstid påverkar total exponering

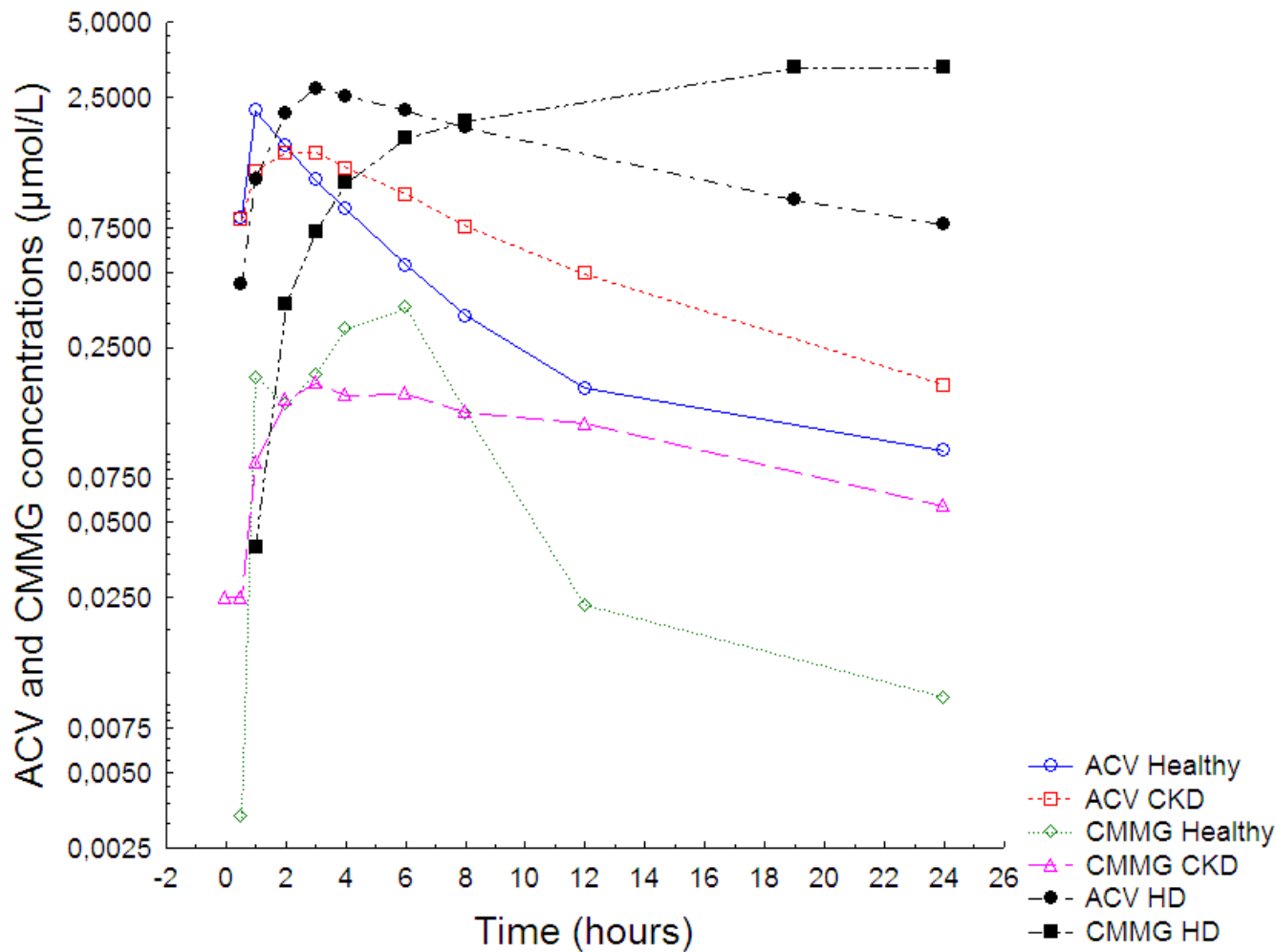
3 tim



15 tim



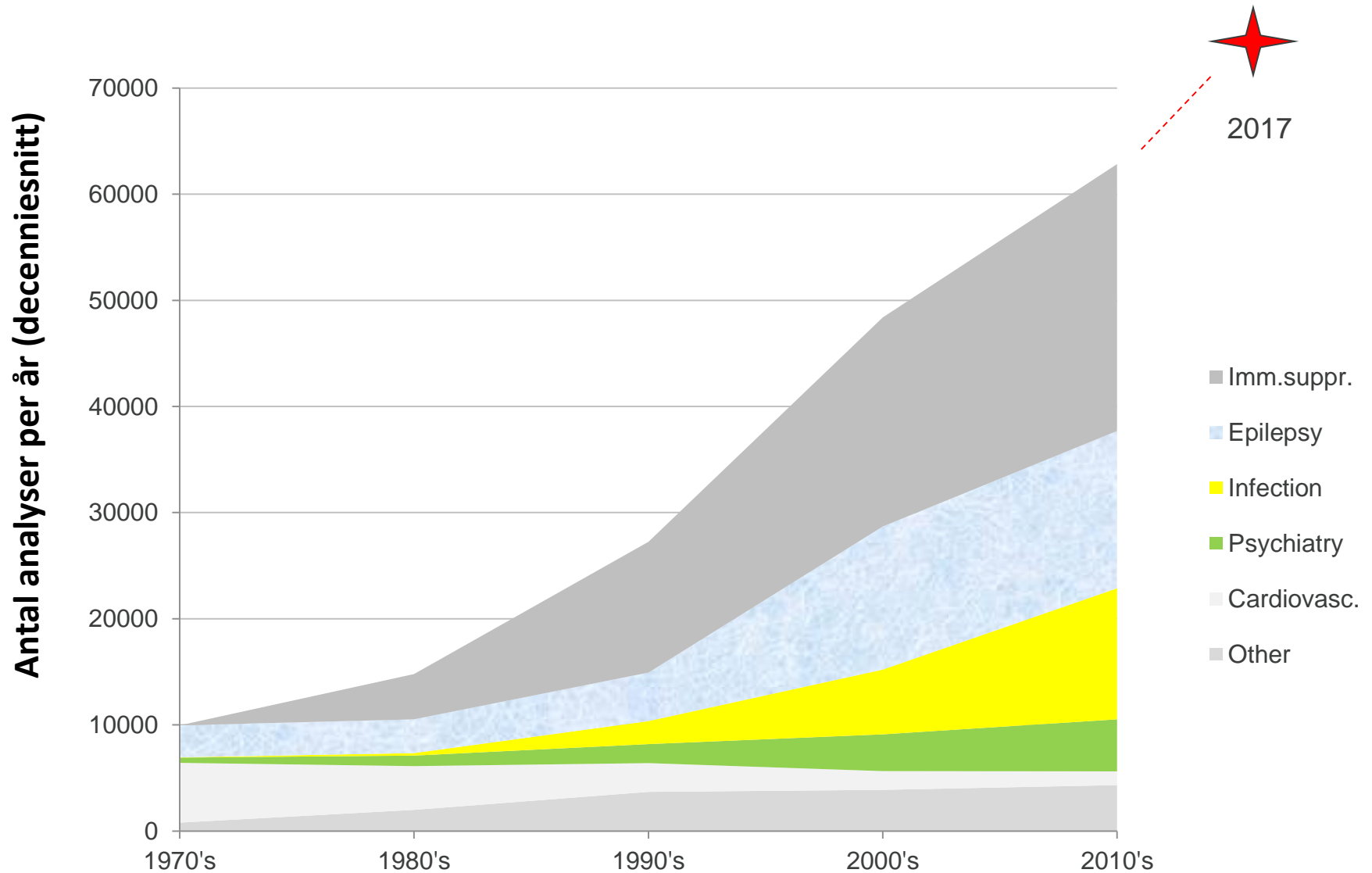
Stor skillnad mellan friska och njursjuka i omsättningen av aciklovir och dess metabolit CMMG



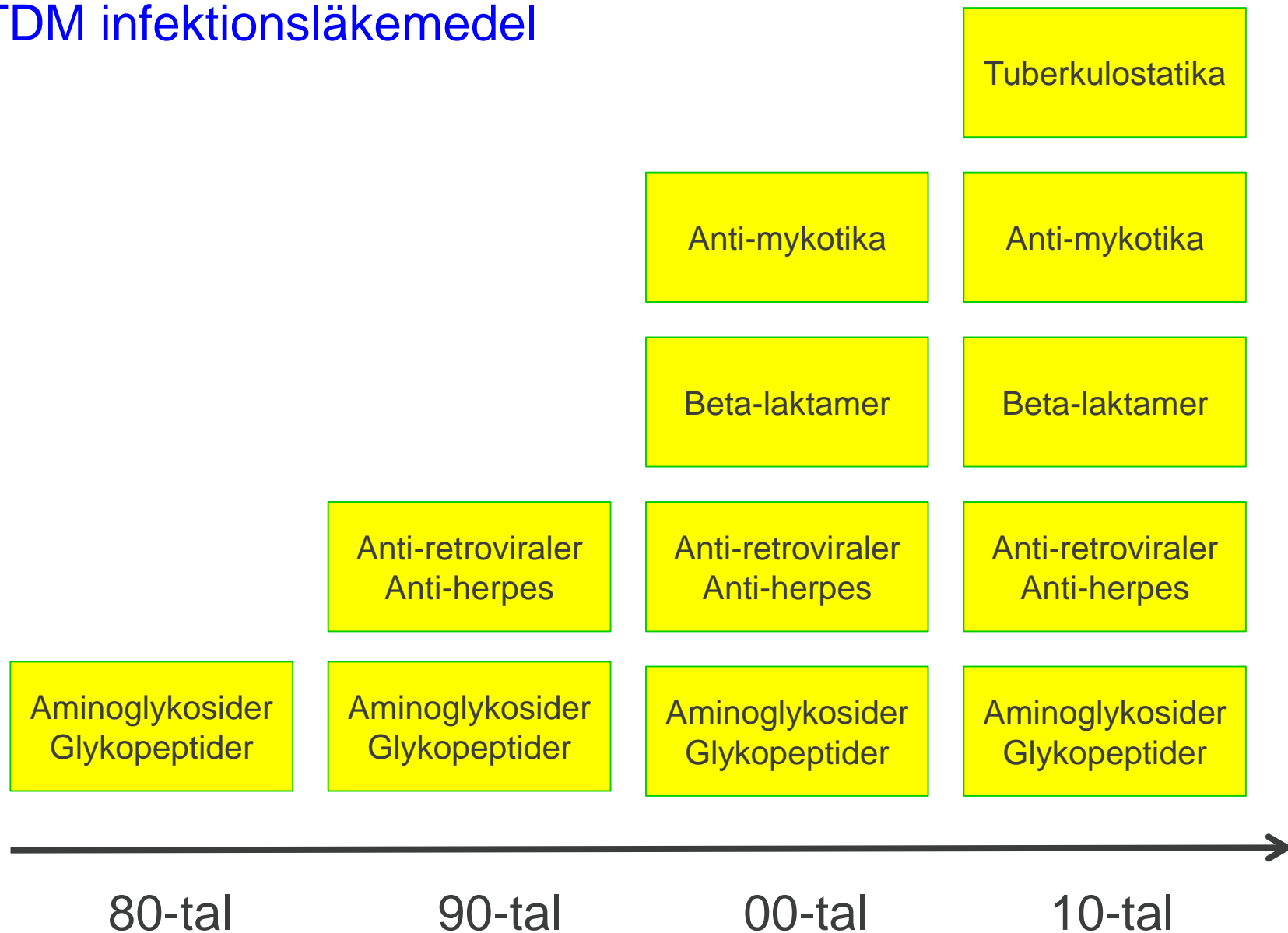
Dosbehov och PKPD – exempel på otillräckligt studerade patientgrupper vid marknadsgodkännande

- Intensivvård, ffa svår sepsis
- Hemodialys,
 - rationell dosregim vid intermittent HD
 - dosbehov under perioder med IVA-dialys
- Leversvikt, framskriden cirros
 - ascites
 - shuntar
- Fetma
 - dosbehov vid högt BMI
 - absorption efter fetmakirurgi
- Barn, i synnerhet < 2 år och neonatalperioden

Ökande efterfrågan på TDM



TDM infektionsläkemedel



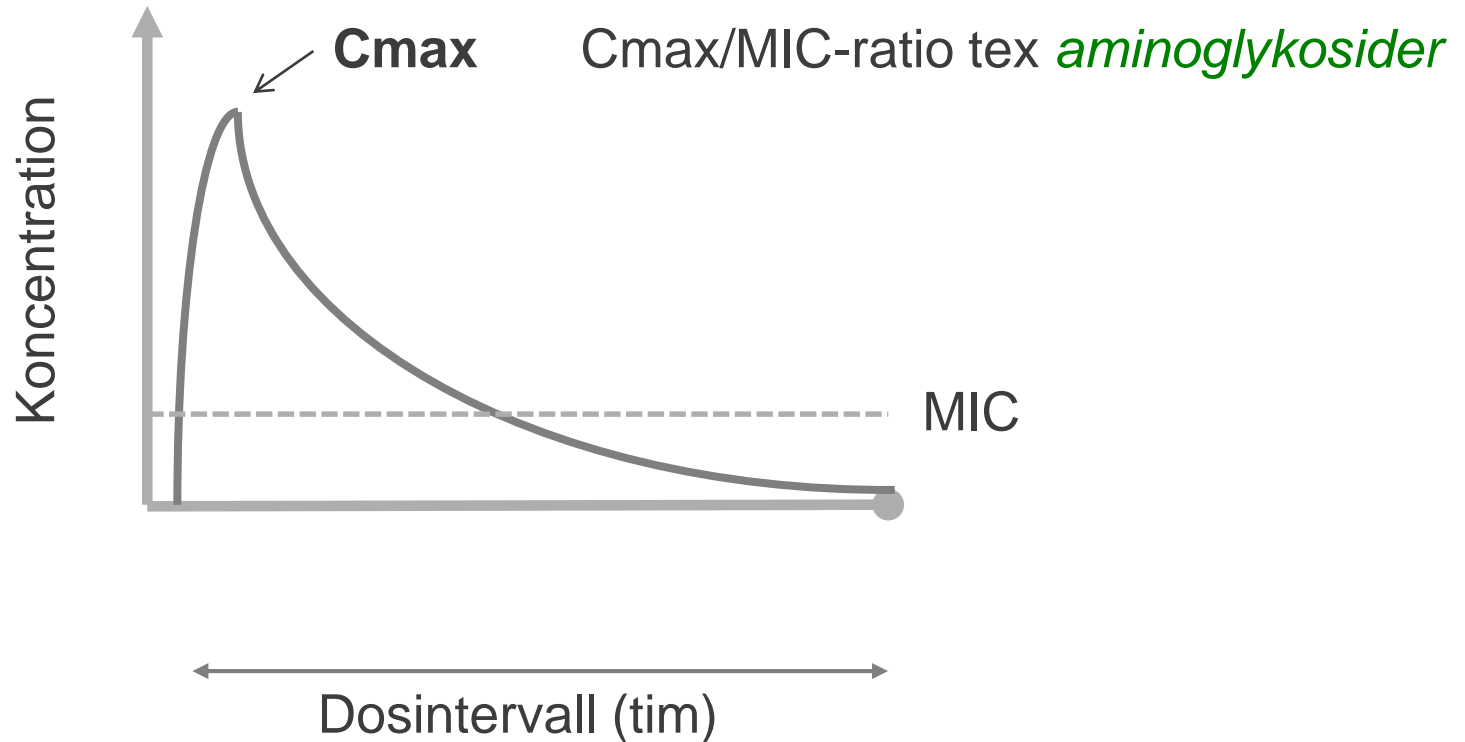
Epilepsi	Antibiotika		Antidepressiva	Antipsykos	Kardiologi
Eslikarbazepin	Amikacin	Rifampicin	Amitriptylin	Aripiprazol	Apixaban
Etosuximid	Cefotaxim	Sulfametoxazol	Citalopram	Flupentixol	Dabigatran
Felbamat	Ceftazidim	Teikoplanin	Escitalopram	Haloperidol	Digoxin
Fenobarbital	Ciprofloxacin	Tobramycin	Fluoxetin	Klozapin	Disopyramid
Fenytoin	Etambutol	Trimetoprim	Klomipramin	Olanzapin	Edoxaban
Gabapentin	Flukloxacillin	Vankomycin	Mirtazapin	Paliperidon	Rivaroxaban
Karbamazepin	Flukonazol	Vorikonazol	Nortriptylin	Perfenazin	Onkologi
Klonazepam	Flucytosin	Antiviraler	Paroxetin	Quetiapin	Fluorouracil
Lakosamid	Gentamicin	Acyklovir	Sertralin	Risperidon	Metotrexat
Lamotrigin	Isoniazid	Atazanavir	Venlafaxin	Zuklopentixol	Imatinib
Levetiracetam	Itrakonazol	Darunavir	Vortioxetin	Immunosuppr	
Oxkarbazepin	Kloxacillin	Dolutegravir	Opioider	Ciklosporin	
Perampanel	Linezolid	Efavirenz	Buprenorfin	Everolimus	Övrigt
Pregabalin	Meropenem	Ganciklovir	Metadon	Mykofenolsyra	Bensodiazepiner
Rufinamid	Piperacillin	Lopinavir	Morfin	Sirolimus	Koffein
Topiramamat	Posakonazol	Oseltamivir	Oxikodon	Tacrolimus	Metylfenidat
Valproat	Pyrazinamid	Ribavirin	Tramadol	Teriflunomid	Teofyllin
Zonisamid	Rifabutin	Ritonavir		Tiopurin-metab.	Tiopental

Klin Farm, 2016 topp-13 TDM-infektion antal/år

Läkemedel	2012	2013	2014	2015	2016
Vankomycin	5786	5650	5537	5721	5185
Amikacin	295	639	981	986	940
Ganciklovir	844	732	866	884	869
↑ Meropenem	372	496	526	564	622
↑ Rifampicin	170	196	308	394	516
↑ Linezolid				96	475
Teikoplanin	270	288	394	410	387
↑ Vorikonazol	203	234	188	181	355
Tobramycin	1208	689	568	397	327
Gentamicin	1119	916	546	533	313
Aciklovir	271	277	223	364	300
Sulfametoxazol	169	194	268	231	281
↑ Isoniazid	90	138	138	144	225

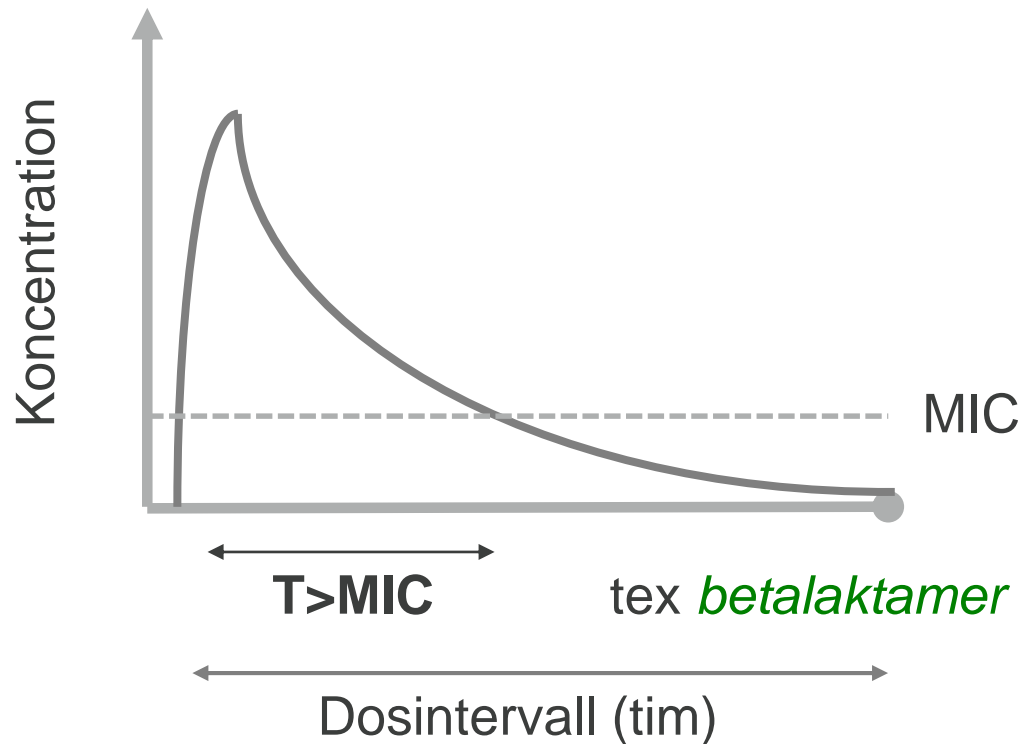
PKPD-samband

Skillnader mellan olika antibiotika



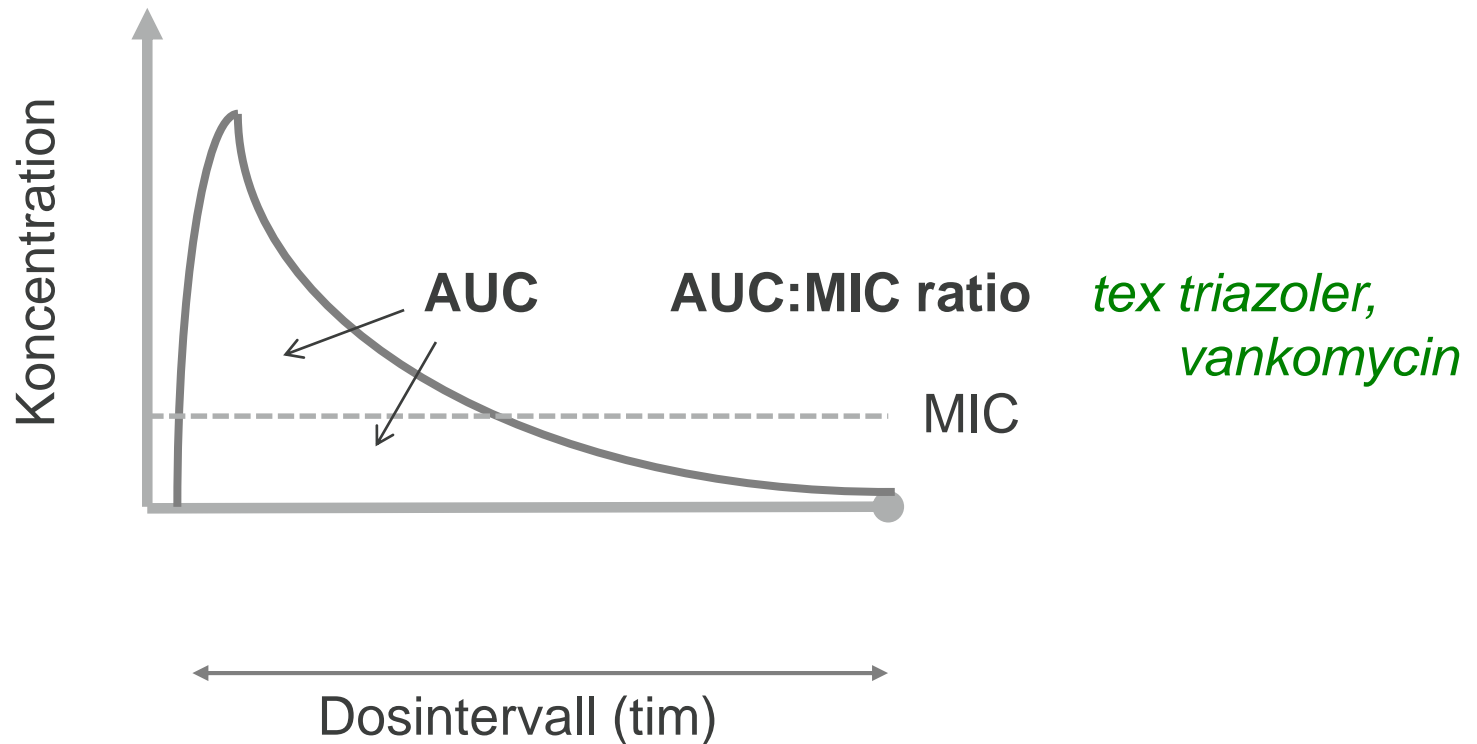
PKPD-samband

Skillnader mellan olika antibiotika

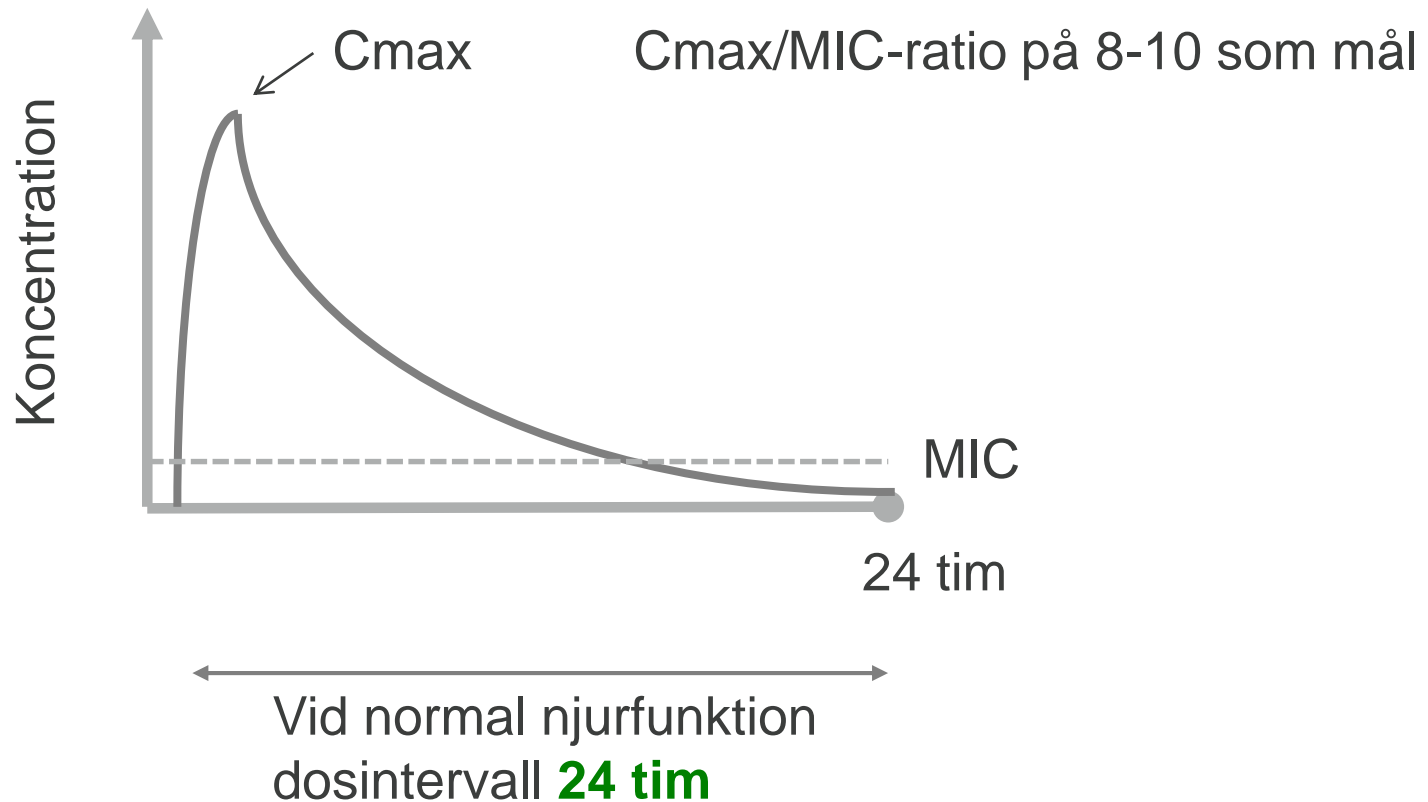


PKPD-samband

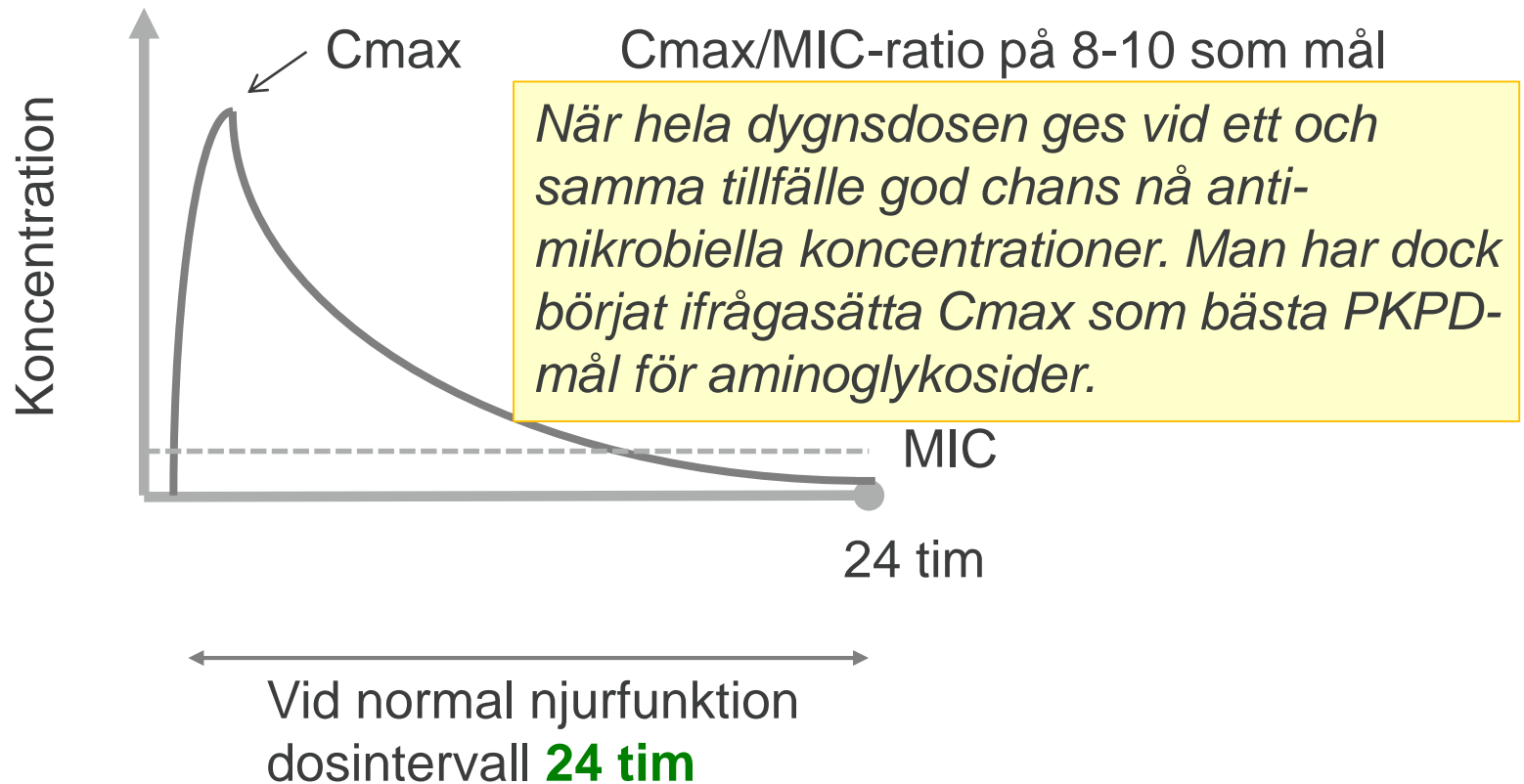
Skillnader mellan olika antibiotika



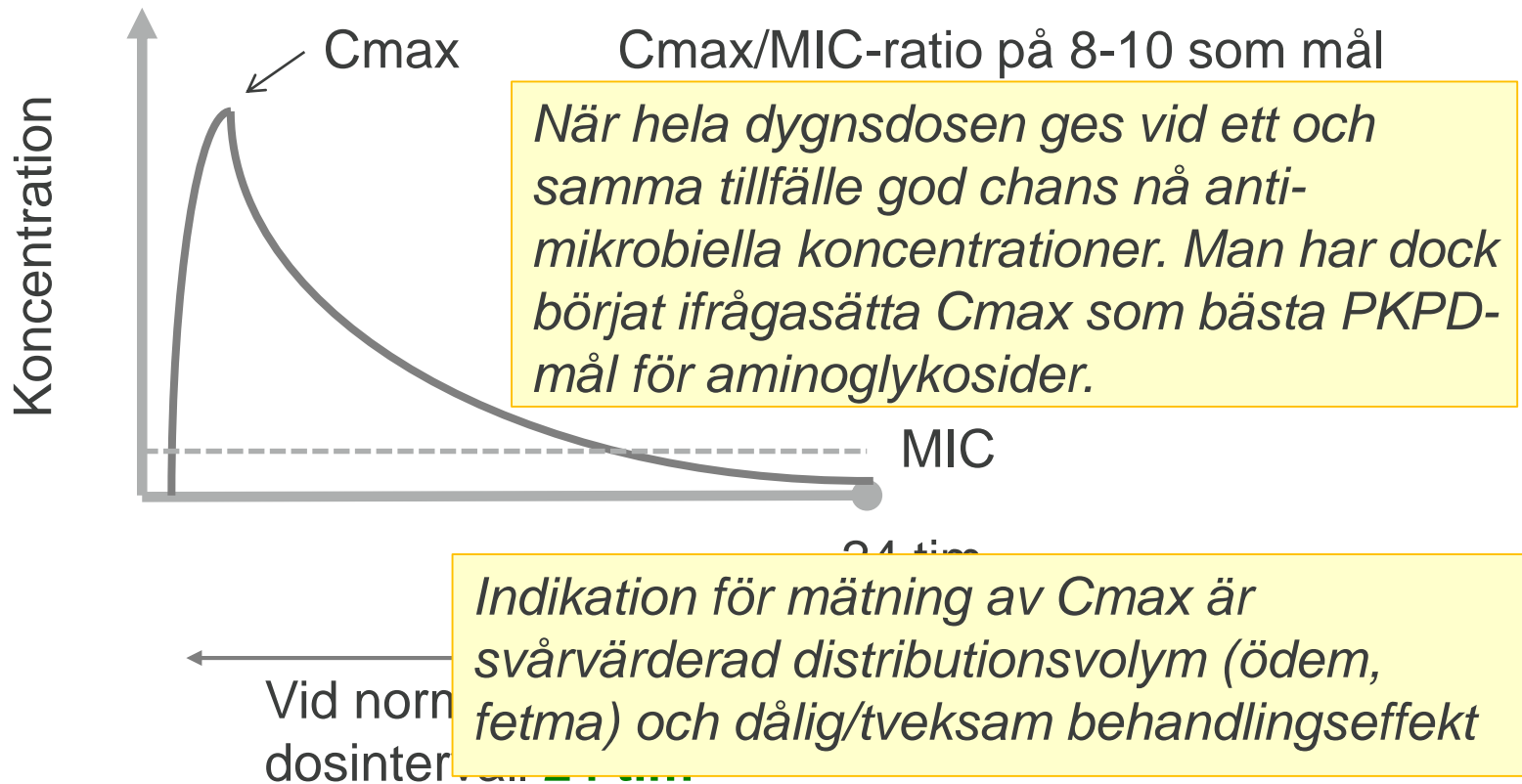
Aminoglykosider: Viktigt nå höga C_{max} för effekt men även viktigt med låga dalvärden pga biverkningsrisk



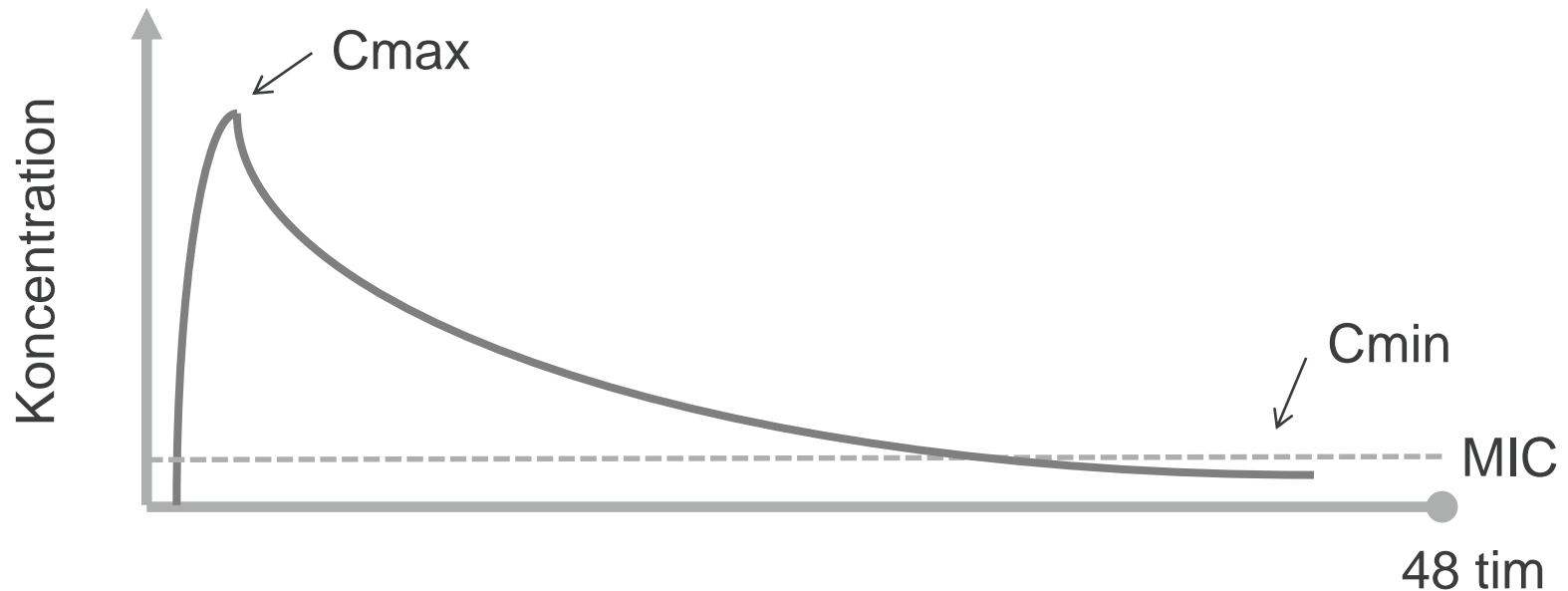
Aminoglykosider: Viktigt nå höga C_{max} för effekt men även viktigt med låga dalvärden pga biverkningsrisk



Aminoglykosider: Viktigt nå höga C_{max} för effekt men även viktigt med låga dalvärden pga biverkningsrisk

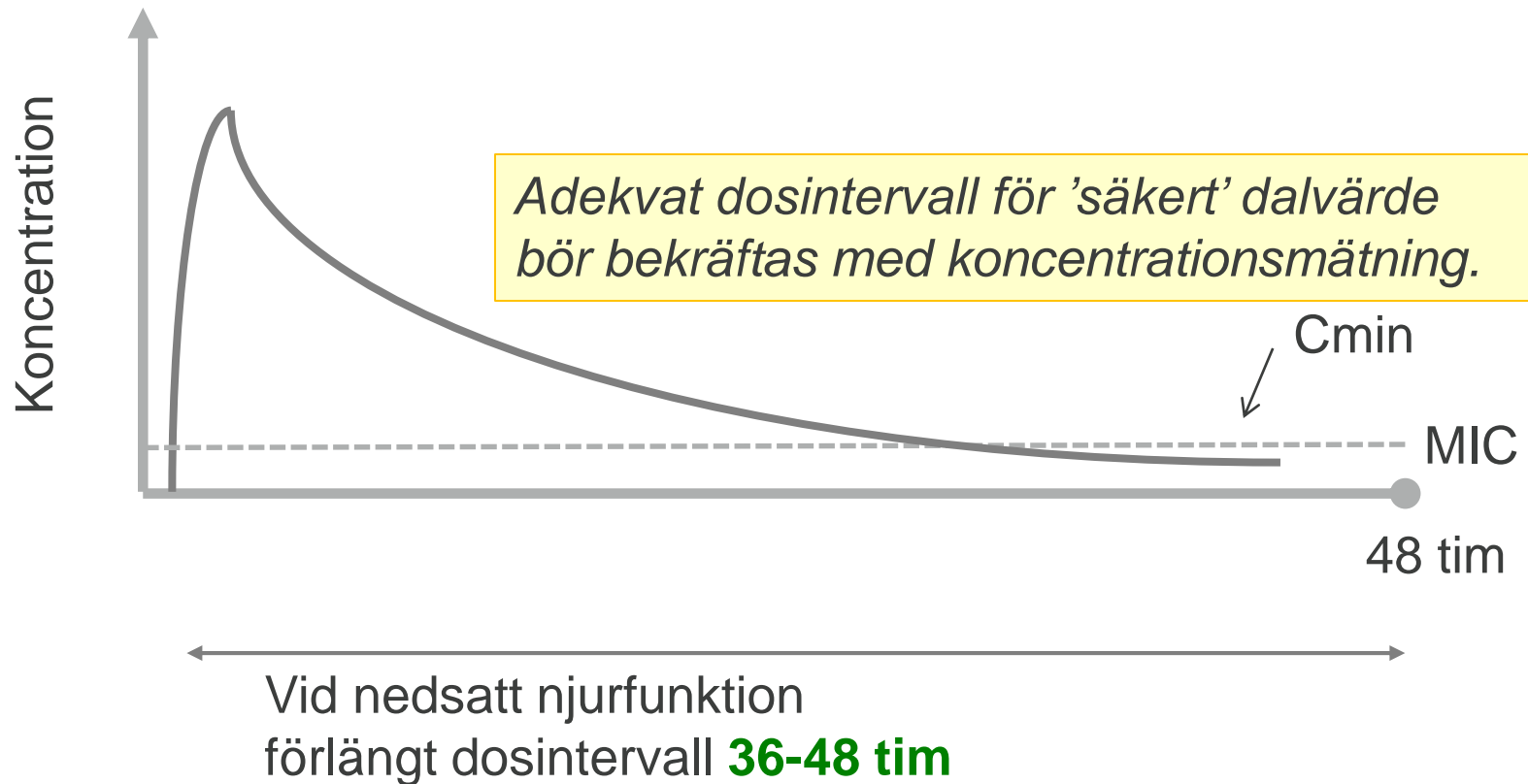


Aminoglykosider: Viktigt nå höga C_{max} för effekt men även viktigt med låga dalvärden pga biverkningsrisk

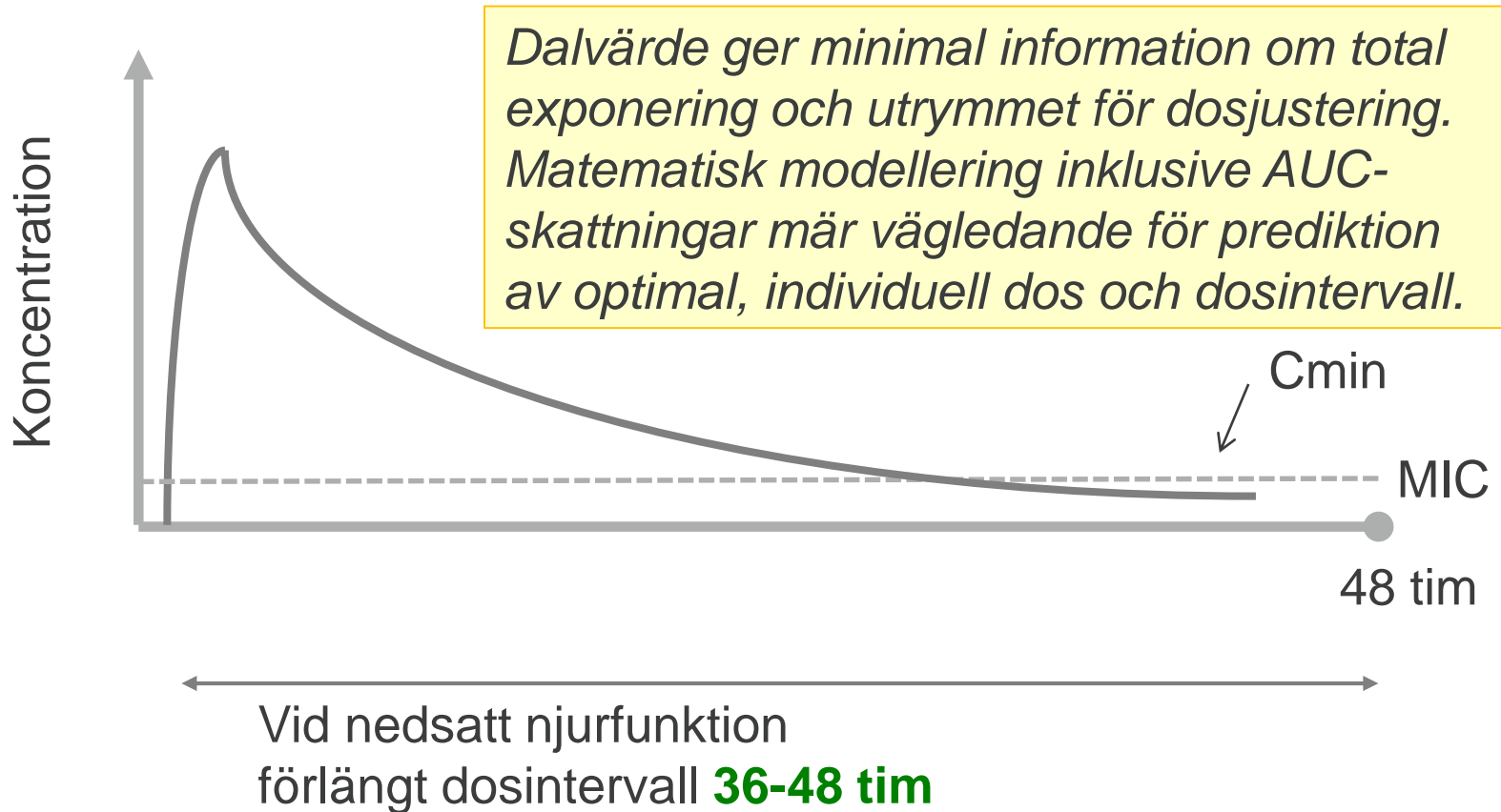


← Vid nedsatt njurfunktion
förlängt dosintervall **36-48 tim** →

Aminoglykosider: Viktigt nå höga C_{max} för effekt men även viktigt med låga dalvärden pga biverkningsrisk

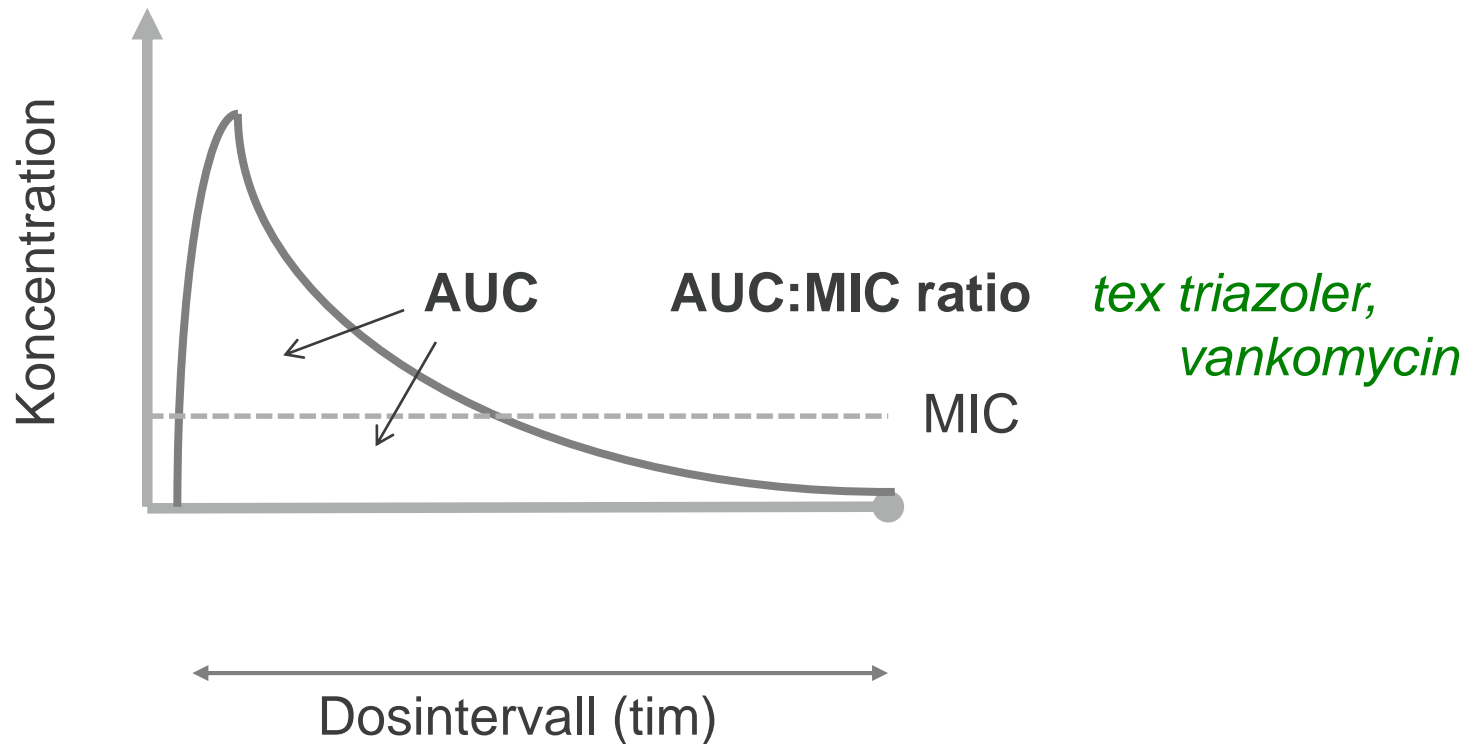


Aminoglykosider: Viktigt nå höga C_{max} för effekt men även viktigt med låga dalvärden pga biverkningsrisk



PKPD-samband

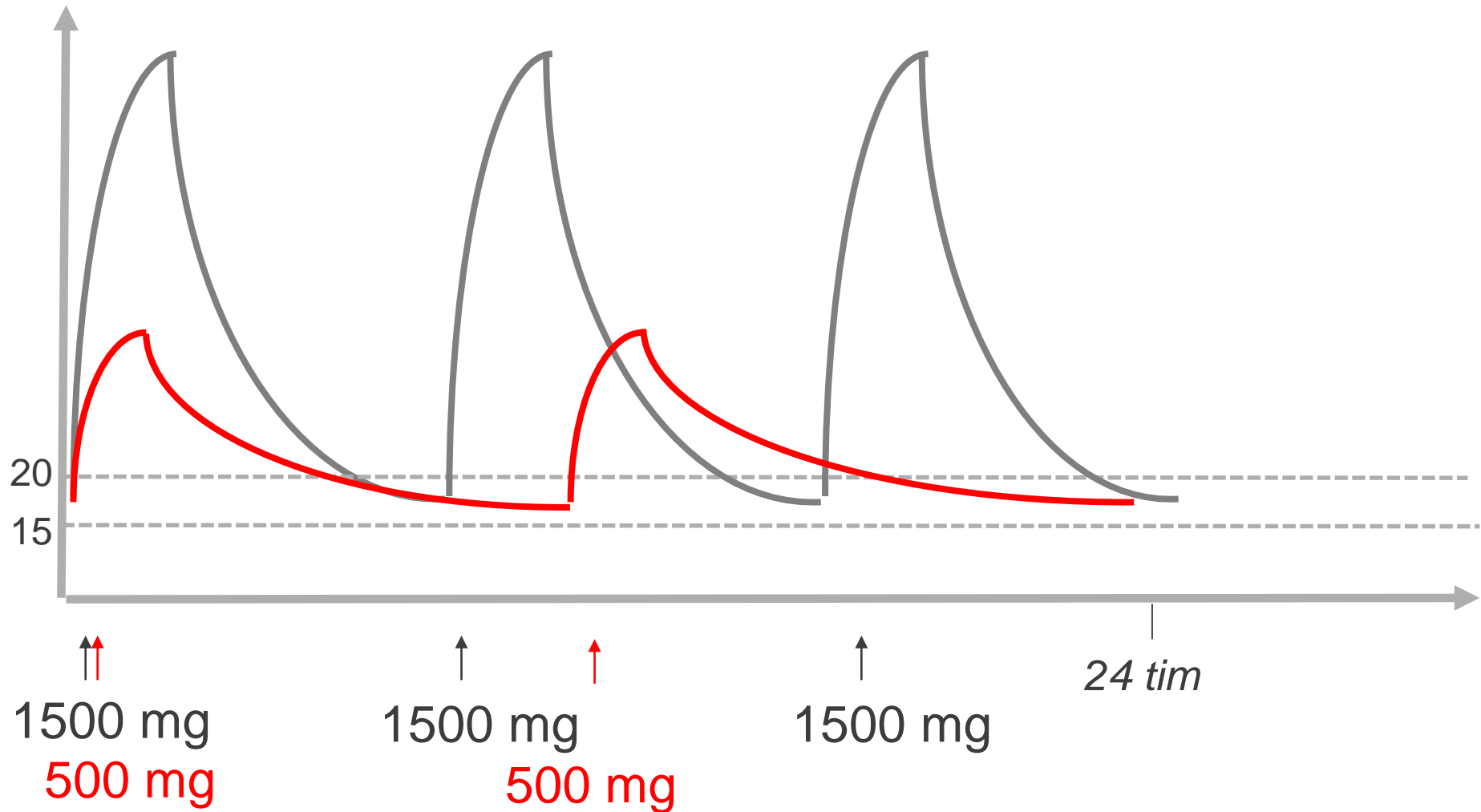
Skillnader mellan olika antibiotika



Vankomycin

- *In vivo*-data från djur och patienter visat AUC/MIC-beroende antibakteriell och klinisk effekt, där AUC24/MIC \geq 400 gav bättre utläkning bla vid pneumoni respektive MRSA septikemi
- Farmakokinetisk simulering indikerat att minst 40 mg/kg/d skulle krävas *vid normal njurfunktion* för att nå AUC24/MIC \geq 400 mot en ordinär stafylokock. Detta AUC motsvaras av dalvärden på ca 15-20 $\mu\text{g/mL}$
- Men vid MIC 2 $\mu\text{g/mL}$ är det mycket svårt att nå AUC24/MIC \geq 400 utan mega-doser

Vankomycin AUC vid olika clearance och dygnsdos



Vankomycinkoncentration och nefrotoxicitet

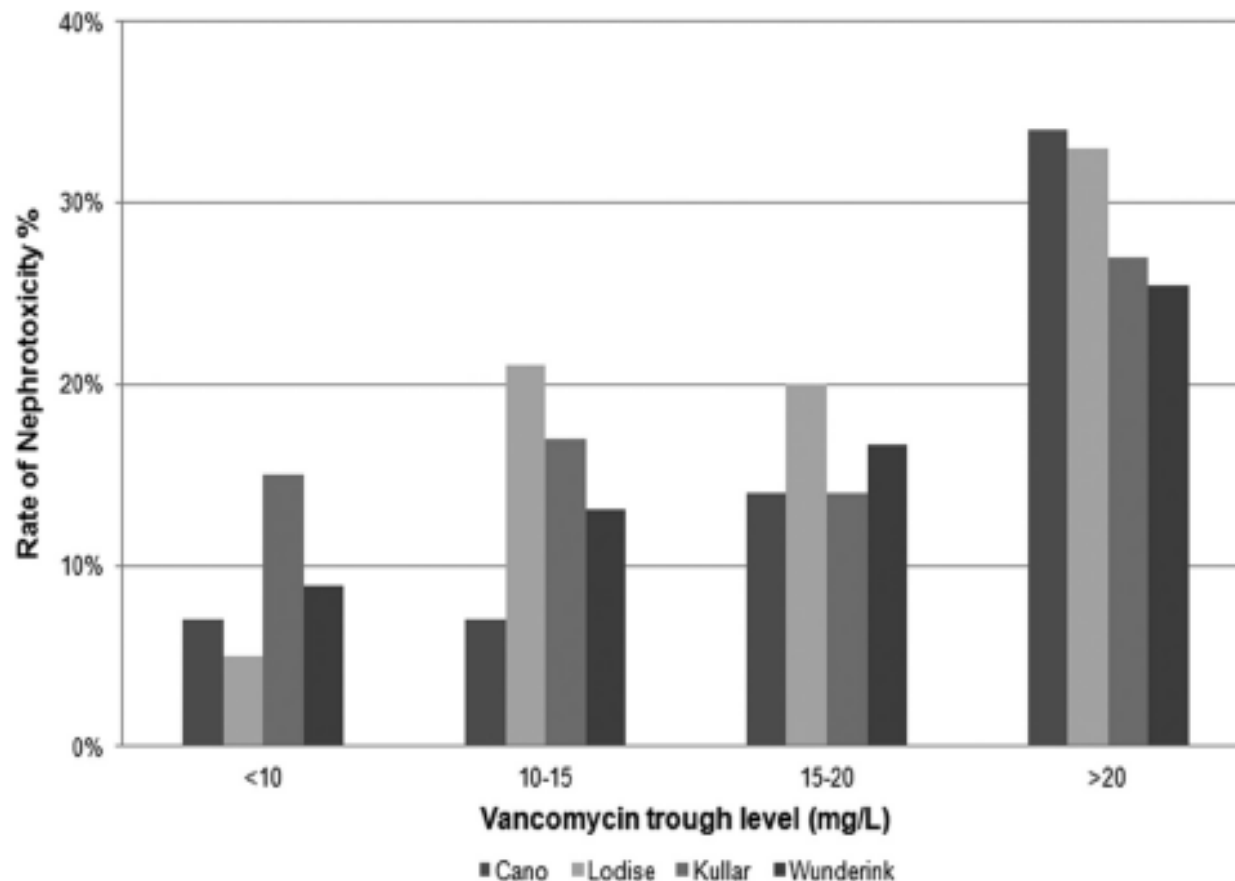


FIG 3 Incidence of vancomycin nephrotoxicity with rising trough levels (8, 22, 36, 50).

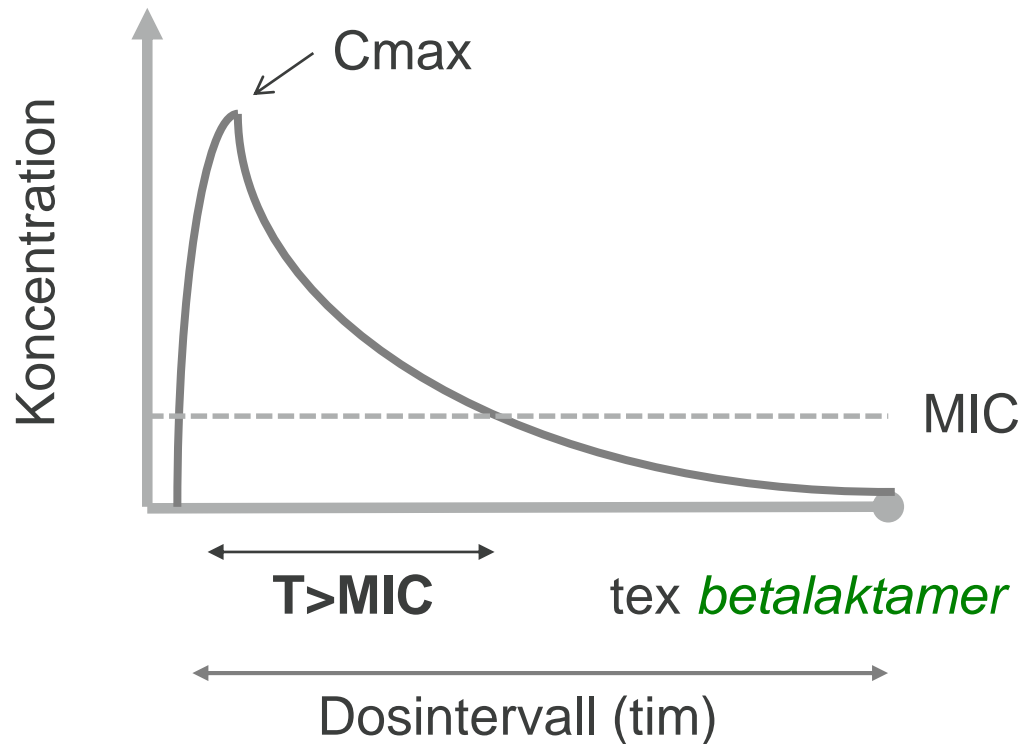
Systematisk review och meta-analys van Hal et al., AAC 2013

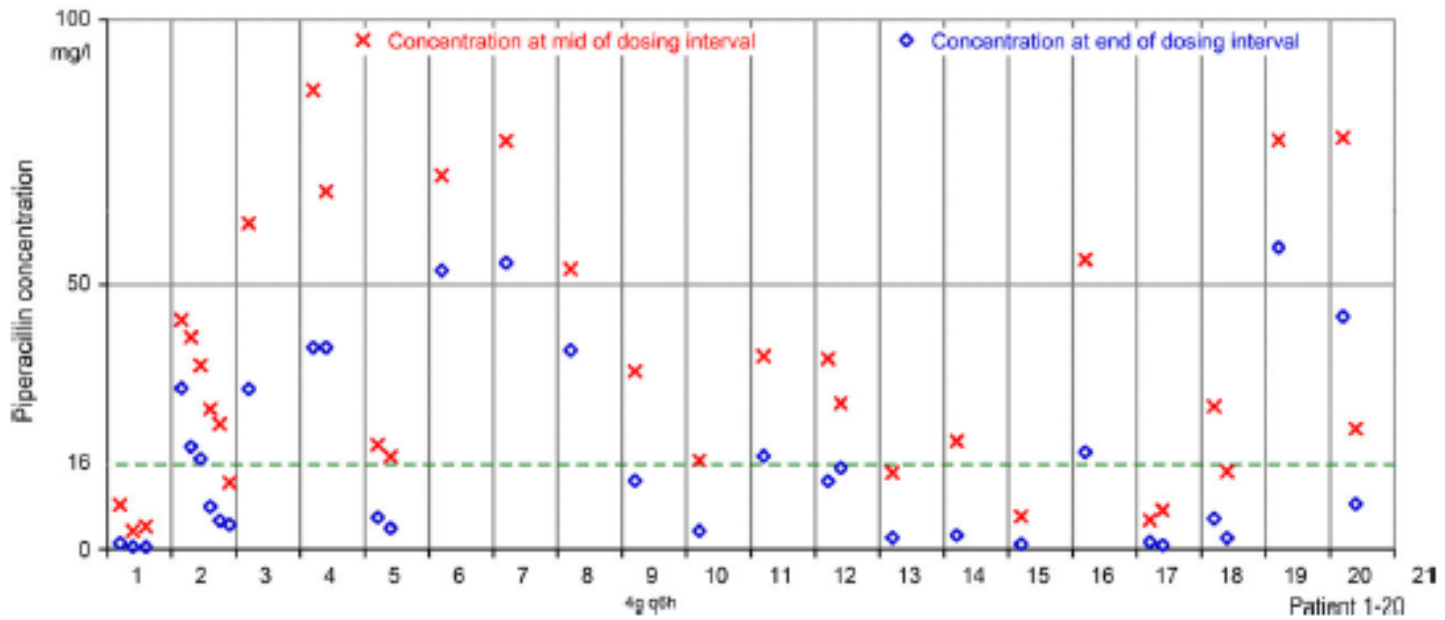
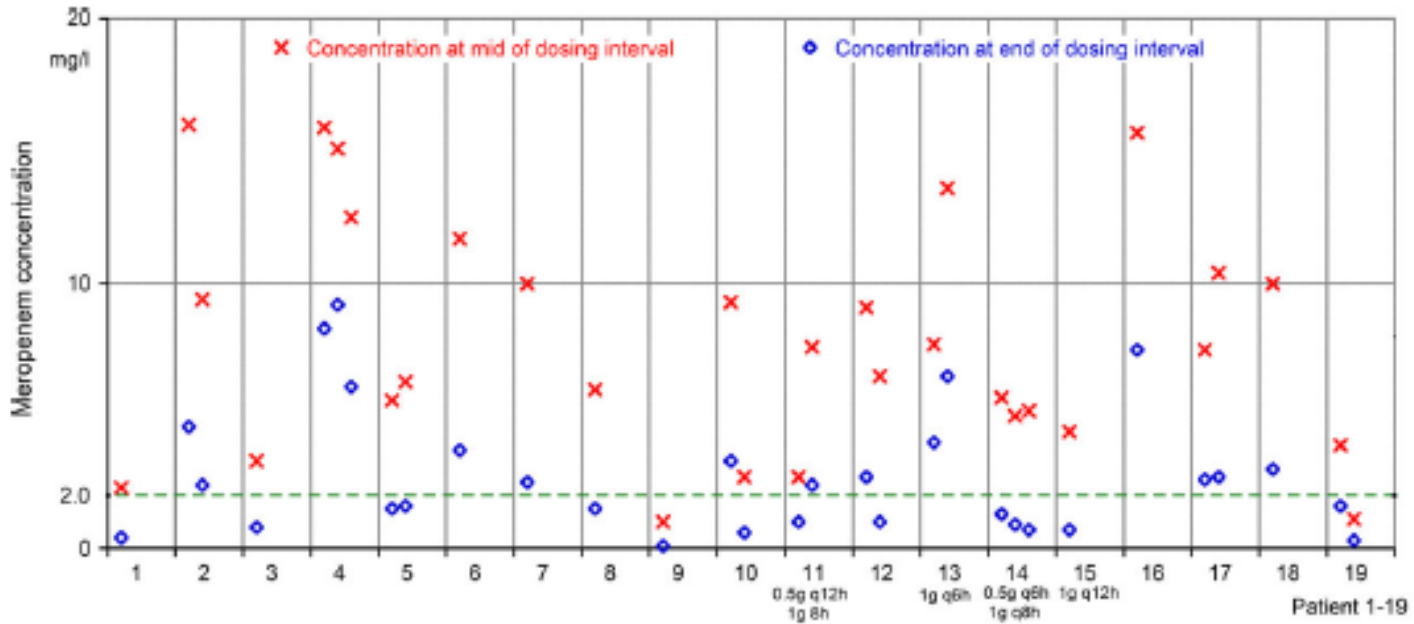
Vankomycinkoncentration och nefrotoxicitet

1. Vankomycin nefrotoxiskt även med dalvärden inom målområdet. Risken ökar ytterligare vid dalvärden $>20 \mu\text{g/mL}$
2. Riskgrupper bör monitoreras tätare map njurfunktion och konc
3. Vid exceptionellt höga dygnsdoser (pga högt clearance) kommer intermittent dosering ge höga C_{max} och högre AUC om dalvärdet fortsätter styras till 15-20 $\mu\text{g/mL}$
4. Vid dygnsdosbehov $\geq 4 \text{ g/d}$ bör kontinuerlig infusion övervägas för bättre koll på AUC
 - Vid kontinuerlig infusion verkar koncentrationsmålet 20-25 $\mu\text{g/mL}$ rimligt, men detta är ännu ofullständigt studerat

PKPD-samband

Skillnader mellan olika antibiotika





Otillräckliga koncentrationer vid standarddosering?

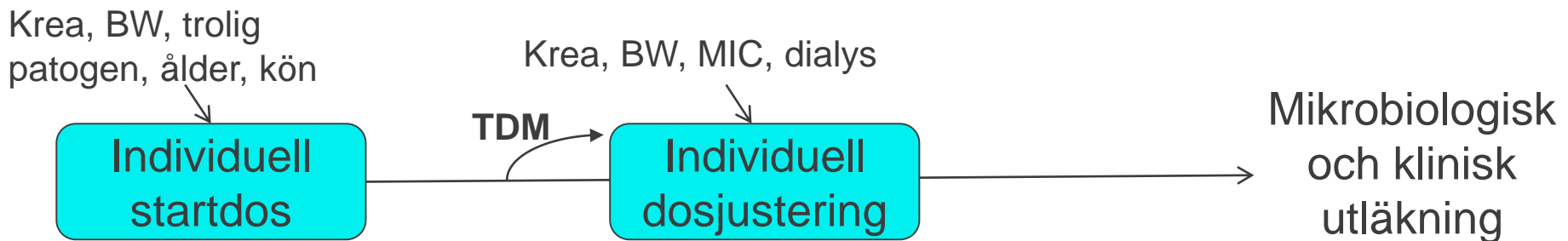
- *Krävs isåfall fyrdos per dag, eller ännu tätare?*

Betalaktam	Andel pat med konc >MIC vid halva dosintervallet	Andel pat med konc >MIC inför nästa dos, dvs som dalvärde
Piperacillin	80%	40%
Meropenem	89%	42%

Petersson, Giske, Eliasson, 2016

IVA betalaktamer, fortsatta studier

- ✓ Nås adekvata exponeringsnivåer vid kontinuerlig njurersättningsterapi (IVA-dialys)?
- ✓ Kan doseringsalgoritmer användas för individanpassad startdos respektive dosjustering?
 - 1) Provtagning under första dygnet
 - 2) Identifiering av kovariater för uppnådd konc
 - 3) Populationsfarmakokinetisk modell för startdos/dosjustering
 - 4) Klinisk validering av prediktionsmodell
 - 5) Betydelsen av tidig TDM för individuell dosjustering

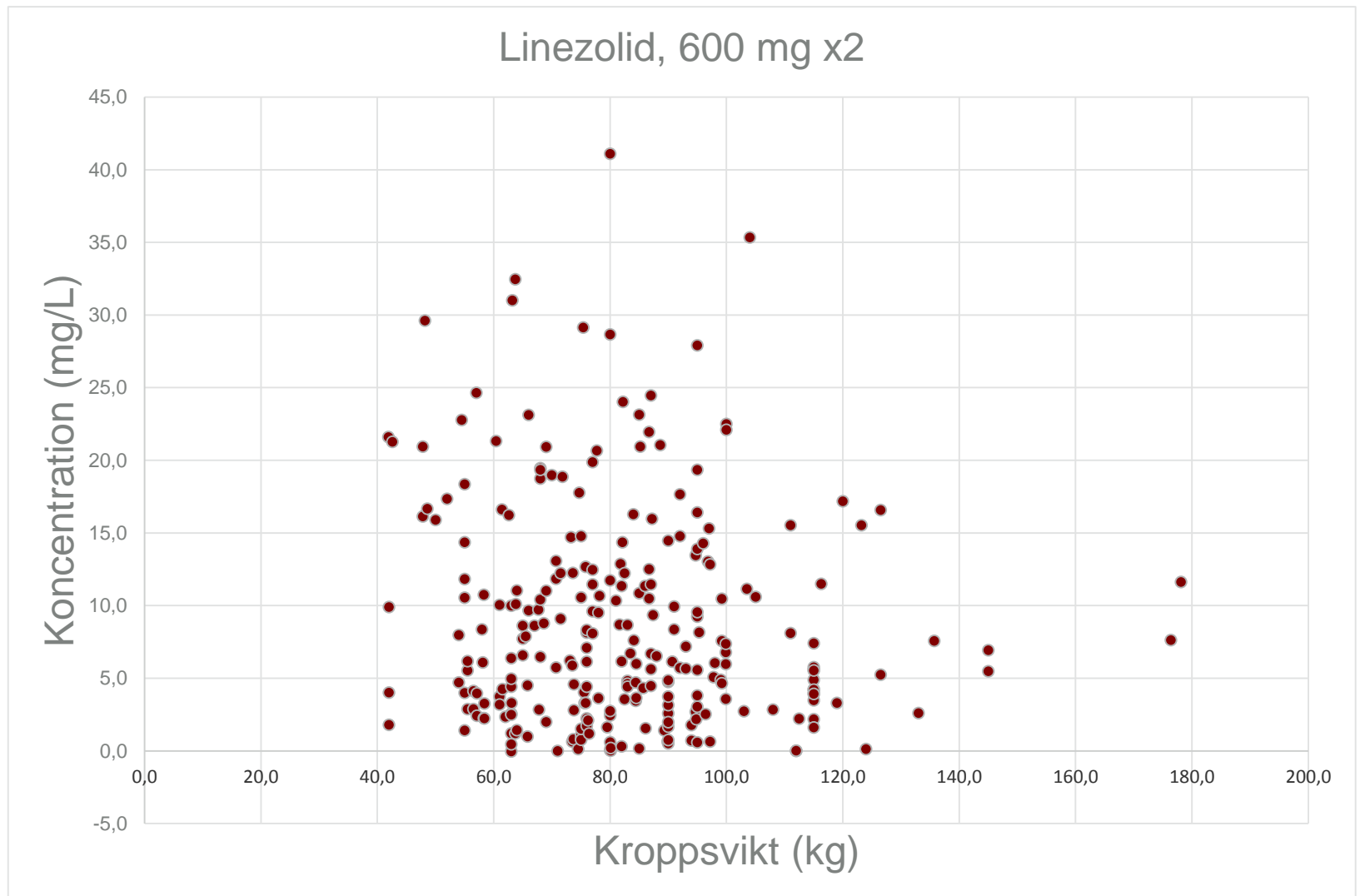


Intensivvårdspatienter – stor farmakokinetisk variabilitet



- Dagliga förändringar i hjärtminutvolym och njurfunktion
- Ändrad vätskebalans och distributionsvolym för läkemedel
- Ibland hemodialys
- Svårförutsägbart dosbehov av antibiotika vid behandling av livshotande sepsis på IVA

Linezolidkoncentrationer i förhållande till kroppsvikt



Vanligen använda kriterier för att TDM skulle komma ifråga för ett enskilt läkemedel

- ✓ Given dos avspeglar inte systemisk exponeringsnivå
- ✓ Exponeringsnivån påverkar effekt men denna kan inte lätt utläsas kliniskt alternativt utvecklas relativt långsamt
- ✓ Den systemiska (mätbara) koncentrationen relaterar till koncentrationen där läkemedlet ska utöva effekt
- ✓ Det finns analysmetodik med god mätsäkerhet
- ✓ Tillgången till analys motsvarar de kliniska behoven

Akutanalyser antibiotika Karolinska idag

- Aminoglykosider och vanko snabbast med immunkemi, svar inom 2 tim alla prover ankomna till Farmlab senast 16.30
- Akutmärkta betalaktamer liksom linezolid och aciklovir/ganciklovir svar samma dag om prov ankommit innan kl 15.
- Akutmärkt sulfametoxazol, trimetoprim, triazoler svar inom 24 tim
- Ring Klin Farm labläkare 0858581660 och diskutera annan handläggning vid behov
- Glöm ej ange telefonnummer för akutsvar om ni inte kan ta emot elektroniska svar från Karolinska.

Akuta läkemedelsanalyser, under diskussion KUL24sju

Akut hela dygnet	Aktuell metod	Akut dagtid Svarstider < 3 tim	Aktuell metod
Vankomycin	Immunkemi	Ciklosporin	LCMS
Amikacin	Immunkemi	Takrolimus	LCMS
Tobramycin	Immunkemi	Sirolimus	LCMS
Gentamicin	Immunkemi	Everolimus	LCMS
Piperacillin	LCMS	Mykofenolsyra	LCMS
Meropenem	LCMS	Aciklovir	LCMS
Karbamazepin	Immunkemi	Ganciklovir	LCMS
Lamotrigin	Immunkemi	Flukonazol	LCMS
Levetiracetam	Immunkemi		
Fenytoin	Immunkemi	Vorikonazol	LCMS
Valproat	Immunkemi	Cefotaxim	LCMS
Fenobarbital	Immunkemi	Ceftazidim	LCMS
Apixaban	LCMS	Linezolid	LCMS
Dabigatran	LCMS	Sulfametoxazol	LCMS
Rivaroxaban	LCMS	Teikoplanin	Immunkemi
Tiopental	LCMS	Metotrexat	LCMS
		Fluorouracil	Immunkemi
Paracetamol	Immunkemi	Metformin	LCMS
Digoxin	Immunkemi		
Teofyllin	Immunkemi		
Salicylat	Immunkemi	Internetdroger	LCMS
Missbruksscreening	Immunkemi	Tricyklika	LCMS
		Litium	Reagens
<i>Klinisk Tox-screening</i>	<i>LC-HR-MS</i>		

Sammanfattning TDM infektionsläkemedel

- ✓ Ett verktyg för individuell dosanpassning
- ✓ Ökande efterfrågan på TDM för allt fler läkemedel men endast för utvalda fall; hemodynamiskt eller renalt instabila - eller av andra skäl svårvärderade dosbehov
- ✓ Misstänkt låg exponering vid terapivikt en allt viktigare indikation för TDM
- ✓ Doseringsverktyg baserade på populations-PK kommer bli användbara, men kräver klinisk validering i rätt patientpopulation