

16 april 2013, SMI

# Aminoglykosider; farmakokinetik, toxicitet och koncentrationsmätningar

Erik Eliasson, professor, överläkare, Klinisk Farmakologi



Karolinska  
Institutet

**KAROLINSKA**  
Universitetssjukhuset

# Sammanfattning

- Olika aminoglykosider har snarlika egenskaper beträffande farmakokinetik och toxicitet
- Klassisk problematik kring nefrotoxicitet och ototoxicitet
- Riskfaktorer bla ålder, nedsatt njurfunktion, exponeringsnivå över tid
- Endos/dygn ingen övertygande skillnad i säkerhet jfrt uppdelad dos
- Koncentrationsbestämningar kan bidra till att minska risken för biverkningar, men även vara en guide för att nå baktericida nivåer i serum
- Varierande behov av koncentrationsbestämningar mellan olika patienter
- Analyser bör kunna erbjudas varje dag

# Klinisk farmakokinetik

- Minimal peroral biotillgänglighet (<1%)
- Snabb absorption och distribution efter parenteral administrering (även im inj)
- Mycket låg proteinbindning i plasma, distribution motsvarande extracellulär-volymer, men även fördelning till ett ”djupare compartment”

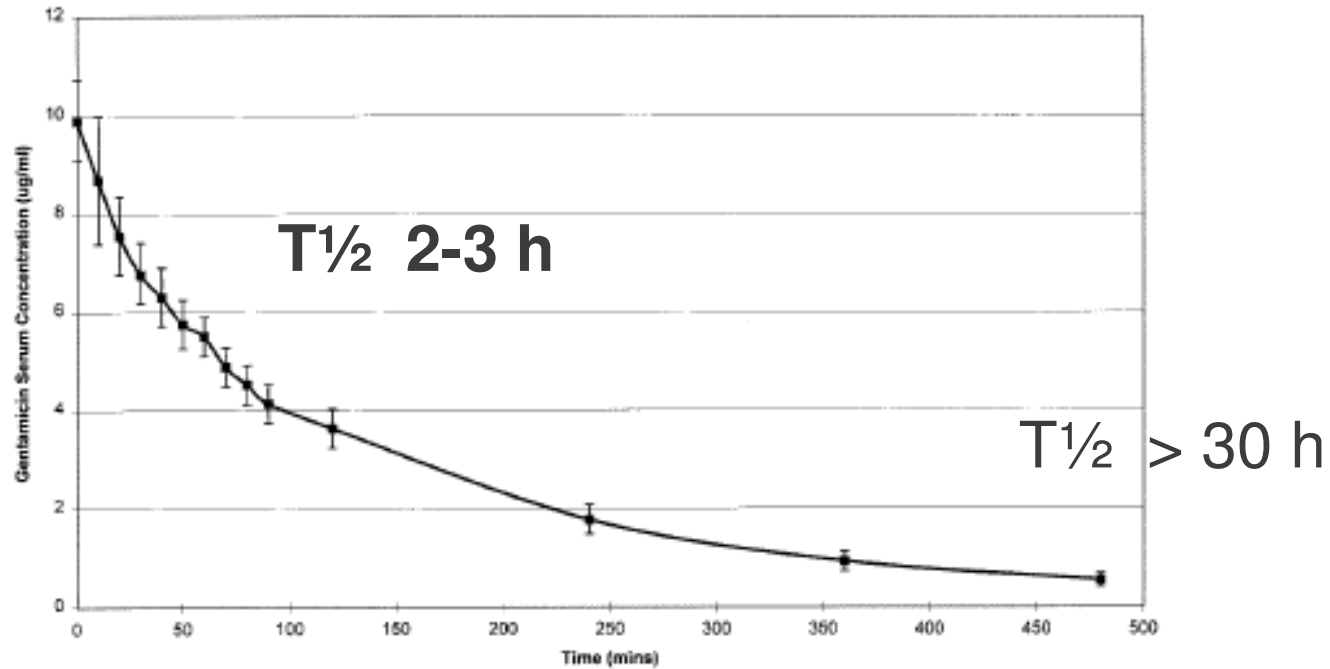


# Klinisk farmakokinetik

- Minimal peroral biotillgänglighet (<1%)
- Snabb absorption och distribution efter parenteral administrering (även im inj)
- Mycket låg proteinbindning i plasma, distribution motsvarande extracellulär-volymer, men även fördelning till ett "djupare compartment"
- Ingen penetration till CNS
- Transfer över placenta
- Höga koncentrationer i njurbarken och innerörats perilymfa
- Renal eliminering genom filtration, normal halveringstid 2-3 tim



# Klinisk farmakokinetik



Demczar et al 1997

# Klinisk farmakokinetik, ålder och njurfunktion

Table I. Comparative pharmacokinetics of gentamicin with age (values are the mean)

Age (range)	n	CL <sub>CR</sub> (ml/min/kg)	CL <sub>p</sub> (ml/min/kg)	Vd (L/kg)	t <sub>1/2β</sub> (h)	Reference
33 (4-67)	40 <sup>a</sup>	1.57 <sup>b</sup>	1.418 <sup>c</sup>	0.27	2.2	17
39 (17-55)	30	1.15 <sup>b</sup>	1.67	0.35	2.5	18
48 (19-86)	26	1.05 <sup>b</sup>	0.772 <sup>b</sup>	0.31	4.7	19
55 (19-87)	26 <sup>d</sup>	1.39 <sup>b</sup>	1.09 <sup>b</sup>	0.28	2.8	20
59 (37-82)	27 <sup>e</sup>	0.973 <sup>b</sup>	1.43 <sup>b</sup>	0.30	2.5	21
61 NS	866	1.45 <sup>b</sup>	1.83 <sup>b</sup>	0.34	4.7	22
72 (55-86)	17 <sup>f</sup>	0.89	1.06	0.28	3.2	23
76 (65-95)	417	0.646 <sup>b</sup>	0.736	0.23	5.7	24
80 (70-96)	37	0.629 <sup>b</sup>	1.00	0.37	4.1	18

a Patients with burns.

b Normalised by stated average bodyweight.

c Calculated as from stated average  $k_{el}$  and Vd;  $CL_p = k_{el} \cdot Vd$ .

d Patients with neutropenia.

e Patients with a malignancy.

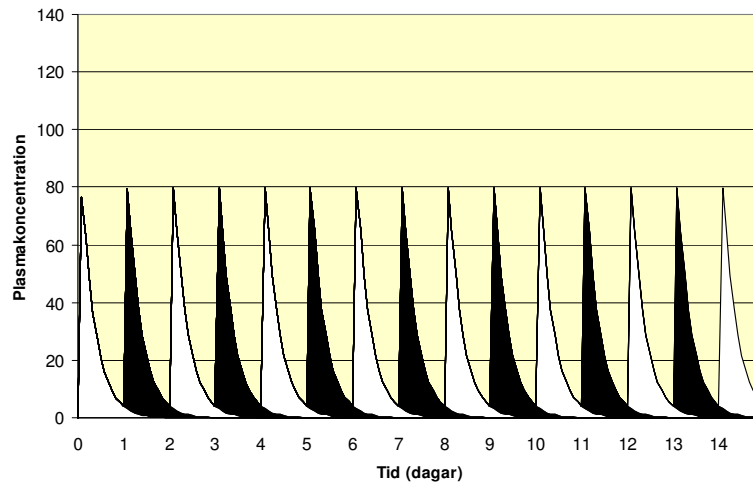
f Patients with chronic obstructive airways disease.

CL<sub>CR</sub> = estimated creatinine clearance; CL<sub>p</sub> = total plasma clearance;  $k_{el}$  = elimination rate constant; n = number of patients; NS = not stated; t<sub>1/2β</sub> = elimination half-life; Vd = volume of distribution.

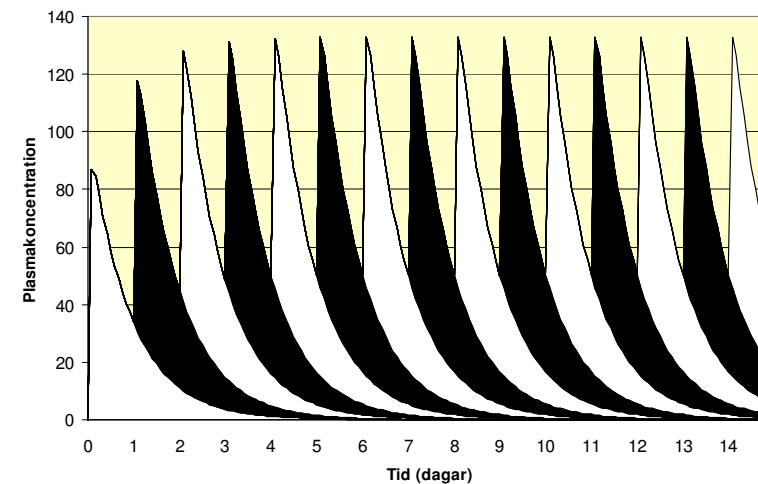
Triggs and Charles, 1999

Sänkt njurfunktion → förlångsammad eliminering → högre total exponering som enkelt kan påvisas med koncentrationsbestämningar för dalvärdet

Halveringstid 3 tim



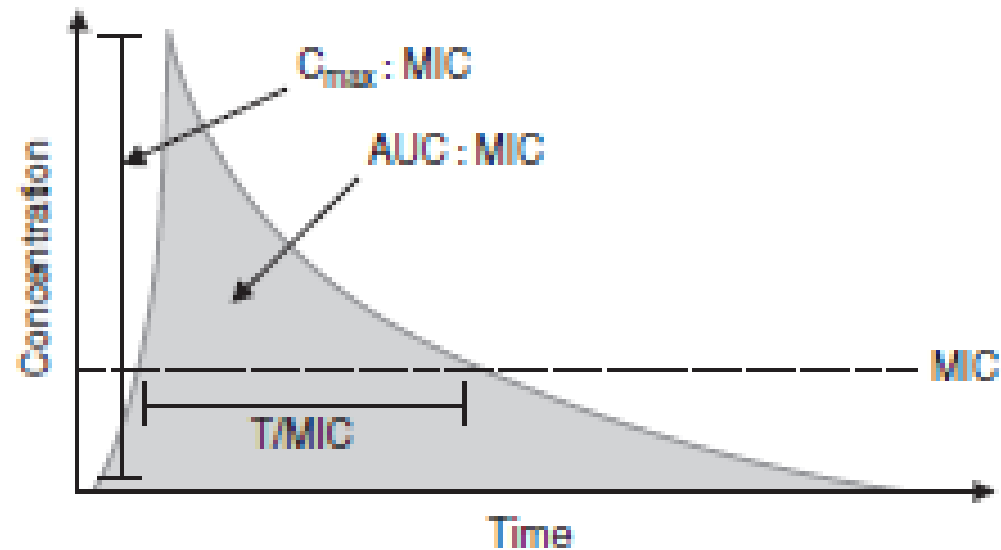
Halveringstid 15 tim



Riskfaktorer för aminoglykosiders nefro- och ototoxicitet är total exponering, höga dalvärden, nedsatt njurfunktion, liksom samtidig behandling med potentiellt nefro- eller ototoxiska läkemedel

# Samband farmakokinetik - farmakodynamik PKPD

*Antimikrobiell aktivitet korrelerar till  $C_{max}$  för aminoglykosider*



Noreddin and  
Haynes, 2007

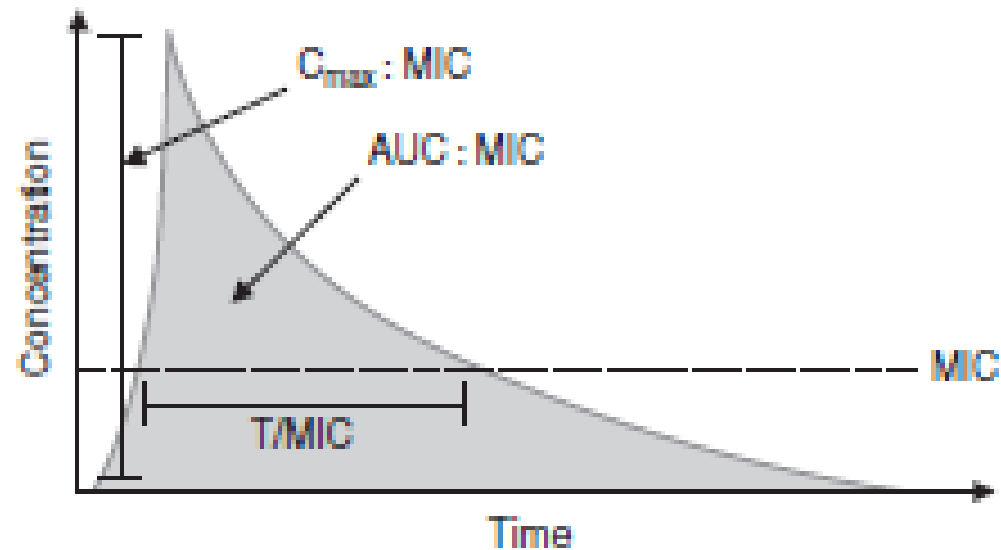


## Once-daily (Enkeldosregim)

- Vanligen 4,5-7 mg/kg/d tobramycin/gentamicin and 15-25 mg/kg/d amikacin
- $C_{max}/MIC \geq 8-10$  föreslaget som PKPD-mål
- Enkeldos nu vanligast

# Samband farmakokinetik - farmakodynamik PKPD

*Toxicitet korrelerar bla till total exponering över tid*



*och viktigt nå låga nivåer innan nästa dos*

Noreddin and  
Haynes, 2007

## Once-daily (Enkeldosregim)

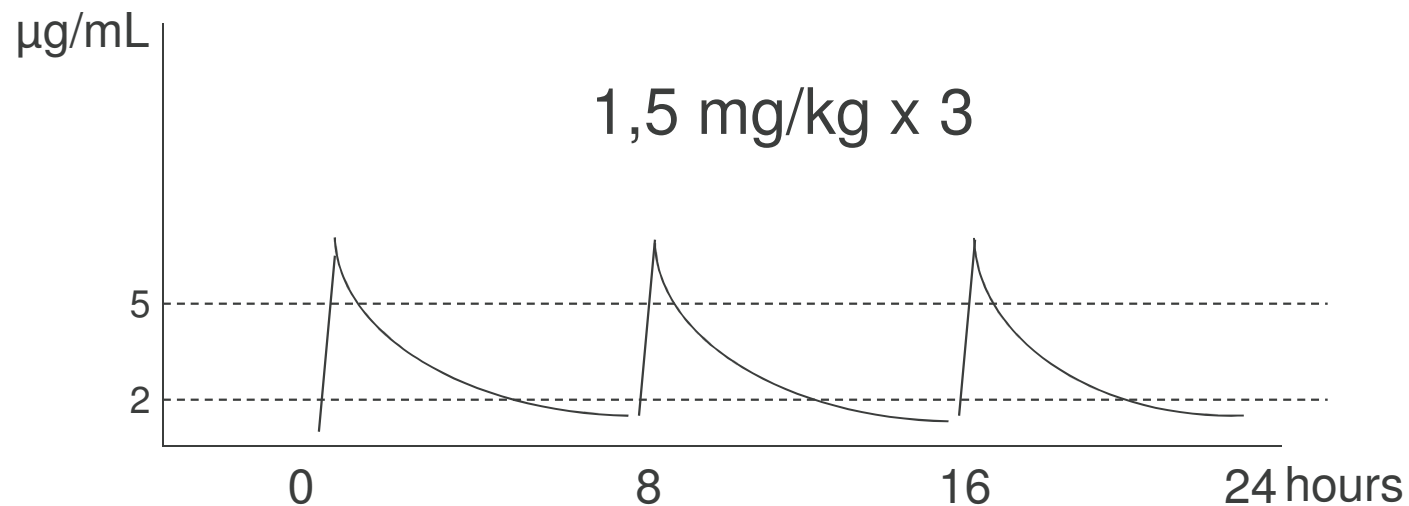
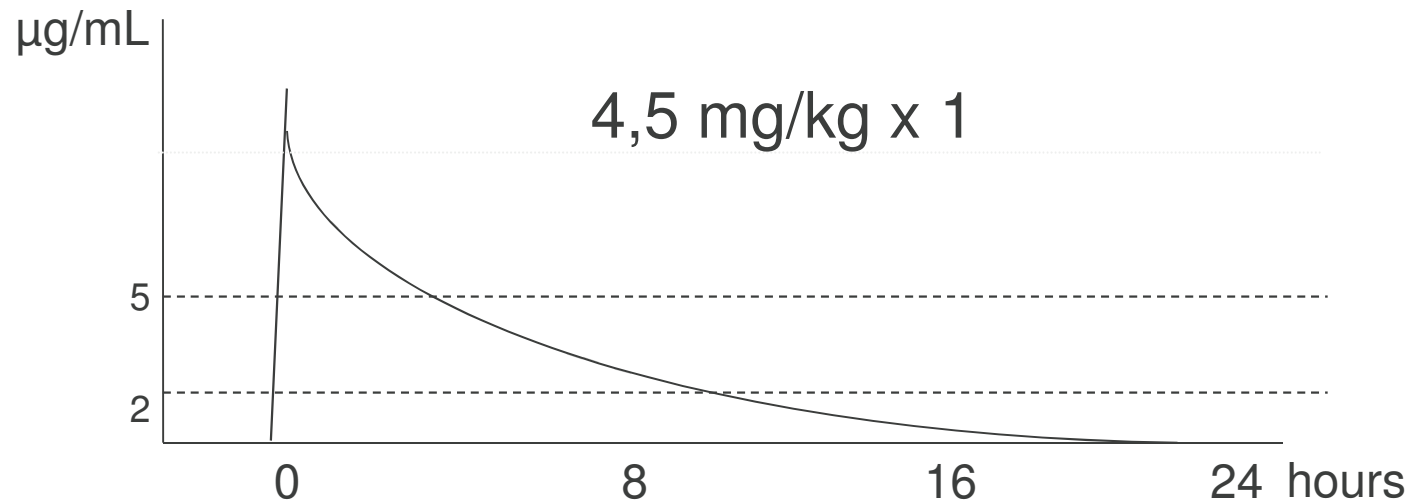
- Vanligen 4,5-7 mg/kg/d tobramycin/gentamicin and 15-25 mg/kg/d amikacin
- $C_{max}/MIC \geq 8-10$  föreslaget som PKPD-mål
- Enkeldos nu vanligast
- **Nedsatt renal eliminering kräver dosintervalls-förlängning**

Enkeldos svag dokumentation hos äldre

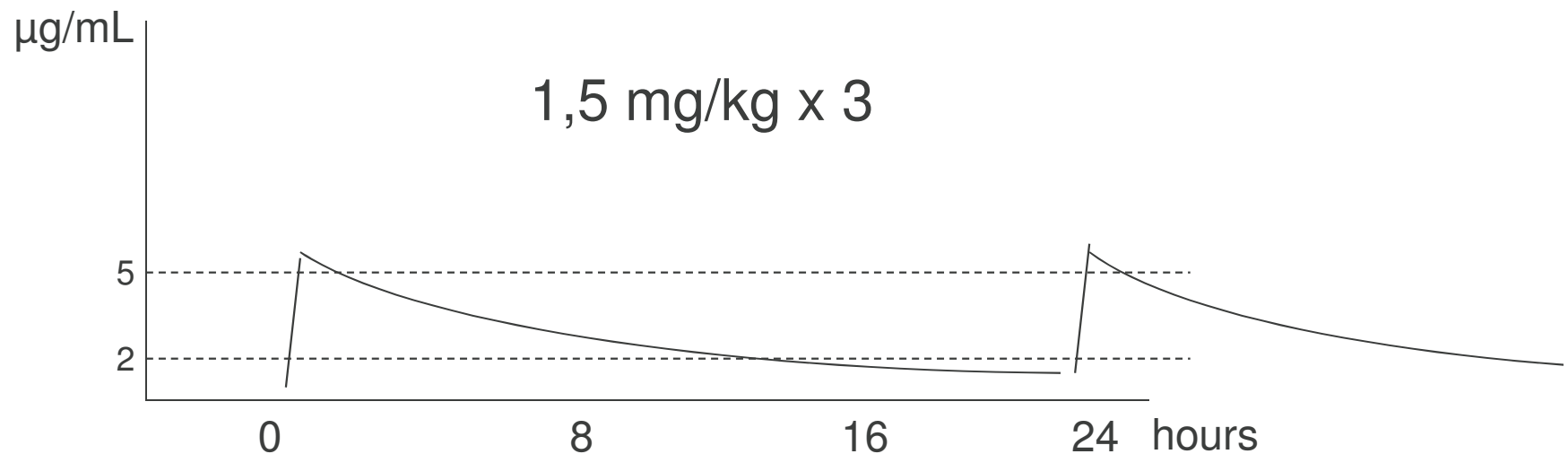
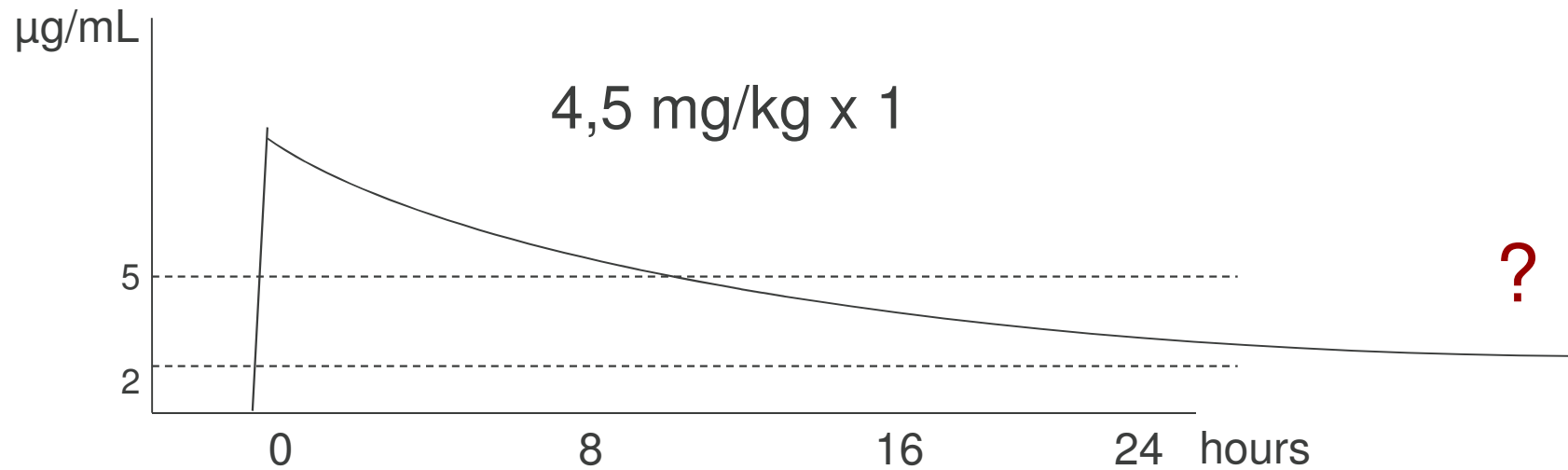
Mycket problematiskt vid framskriden njursvikt

> 48 tim dosintervall inte studerat och högst osäkert beträffande bakteriell tillväxt

# Aminoglykosidkinetik för patienter med normal njurfunktion



# Aminoglykosidkinetik för patienter med nedsatt njurfunktion



Minskning av enskilda doser vid nedsatt njurfunktion innebär lägre Cmax men fortfarande relativt höga Cmin

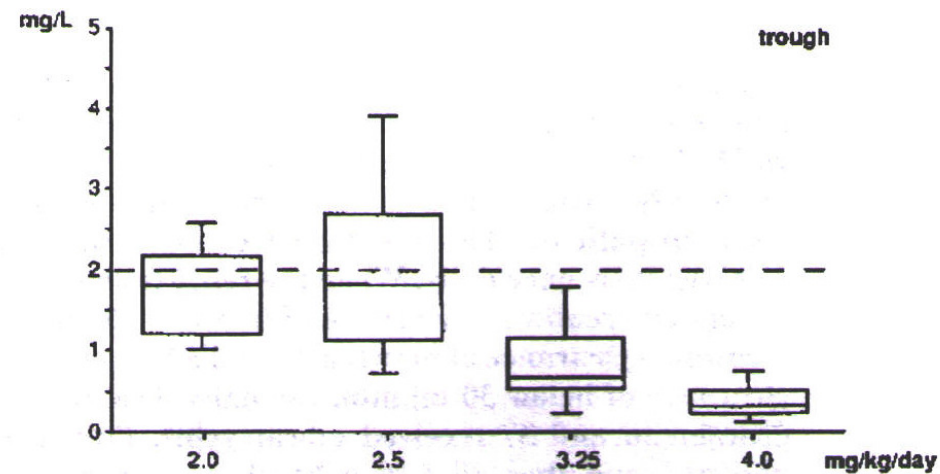
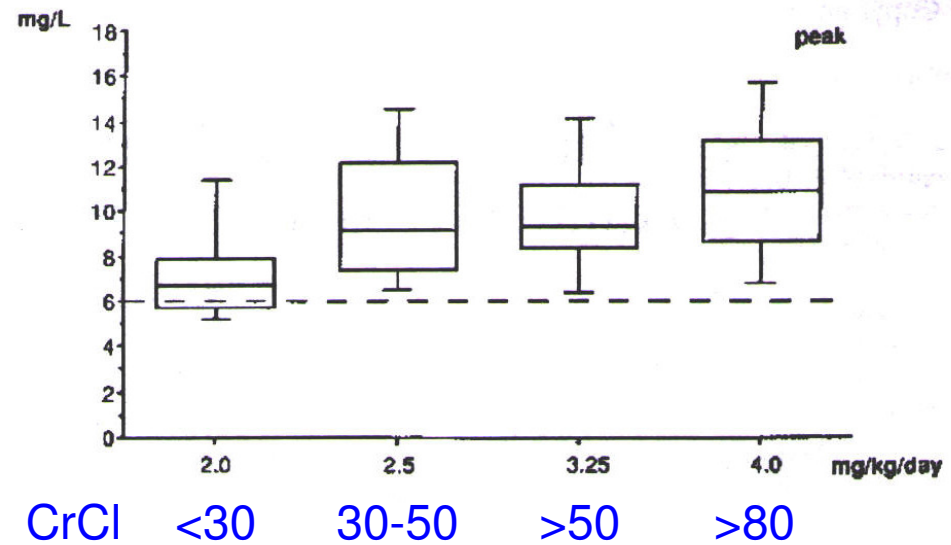


FIG. 1. First serum trough and peak aminoglycoside concentrations as a function of initial daily dose (estimated creatinine clearance above 80 ml/min, dose of 4 mg/kg; estimated creatinine clearance between 50 and 80 ml/min, dose of 3.25 mg/kg; estimated creatinine clearance between 30 and 50 ml/min, dose of 2.5 mg/kg; and estimated creatinine clearance below 30 ml/min, dose of 2 mg/kg). The horizontal lines inside the boxes indicate the median value; the boxes represent the 25th to 75th percentiles, and the bars represent the 10th to 90th percentiles. The dashed horizontal lines indicate the peak and trough levels initially aimed at.

Prins et al., Lancet, 1996

## Nefrotoxicitet och ototoxicitet

**Nefrotoxicitet** (signifikant kreatininstegring) frekvens 10-25%

Celldöd i proximala tubuli och ökning i kreatinin/urea

Vanligen efter en veckas tid (sent tecken)

Ökning i dalvärden för aminoglykosider ett tidigare tecken?

Anses reversibelt

**Ototoxicitet** frekvens osäker, mätbar hörselpåverkan 10% ?

Vestibulär och/eller cochleär skada

Kan i sällsynta fall debutera efter första dosen, genetiska faktorer

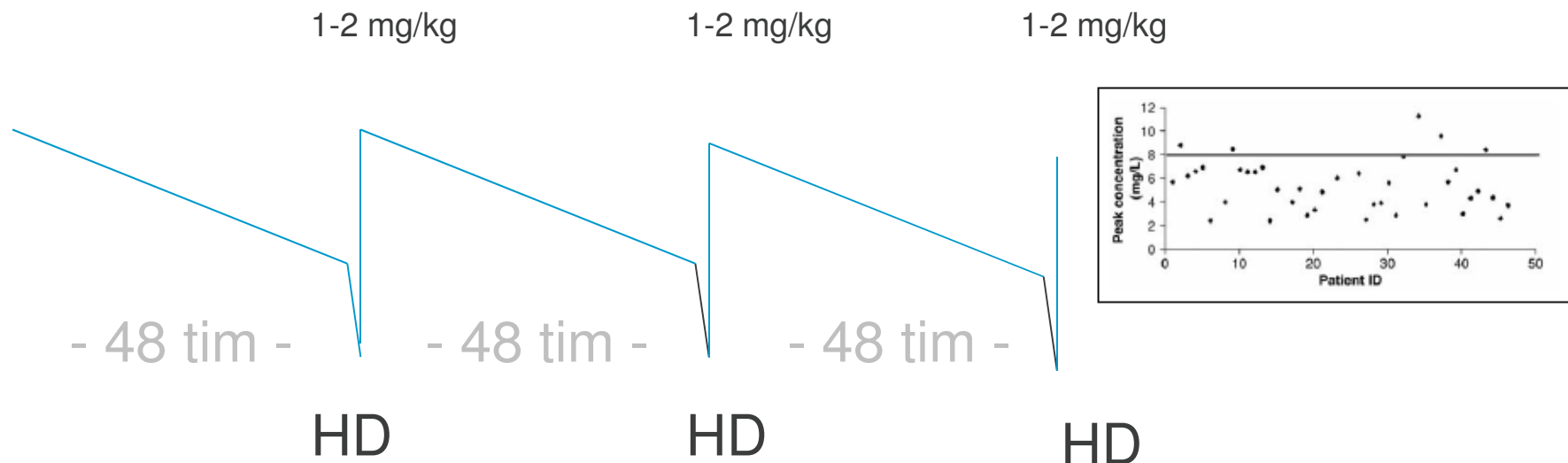
Anses irreversibel

Underskattad problematik

# Aminoglykosider vid intermittent hemodialys

## Nuvarande dosregim inte optimal utifrån PKPD

- Risk för subterapeutiska toppar?
- Oklart om förekomsten av ototoxicitet, vulnerabla patienter





# Koncentrationsbestämning, aminoglykosider

'**Förprov**' - inför ny dos (0-1 timma), dvs **dalvärde**, för att bekräfta fullgod eliminering innan ny dos

'**Efterprov**' - halvtimma efter avslutad 30min-infusion för standardiserad bedömning av **C<sub>max</sub>**

# Koncentrationsbestämning, aminoglykosider

'Förprov' - inför ny dos (0-1 timma), dvs **dalvärde**, för att bekräfta fullgod eliminering innan ny dos

'Efterprov' - halvtimma efter avslutad 30min-infusion för standardiserad bedömning av **C<sub>max</sub>**

- Stabila patienter med 'ordinär' fördelningsvolym kan dalvärde vara viktigast för att bekräfta fullgod eliminering innan nästa dos (dvs adekvat dosintervall)
- Efterprov särskilt motiverat vid

Livshotande infektion

Oklar fördelningsvolym eller instabil hemodynamik

Pseudomonas

# Koncentrationsbestämning, aminoglykosider

## Tätare monitorering

- Svår sepsis
- Instabil hemodynamik och varierande njurfunktion
- Svårvärderad eller varierande distributionsvolym
- Njursvikt och/eller IVA-dialys
- Känd hörselskada (eller hereditet för)

## 8 timmars-prov vid enkeldosregim

Enkeldos 4,5 mg/kg/d tobramycin eller gentamicin innebär serumkoncentrationer på cirka 3-4 mg/L (eller lägre) med friska njurar

- Vid påvisande av högre koncentrationer är det komplicerat att ge mer exakt vägledning om adekvat dosintervall
- Saknas motsvarande riktområde för 'normal' amikacin-eliminering
- Saknas riktområden för 8 tim-konc vid högre doser

# Sammanfattning

- Olika aminoglykosider har snarlika egenskaper beträffande farmakokinetik och toxicitet
- Klassisk problematik kring nefrotoxicitet och ototoxicitet
- Riskfaktorer bla ålder, nedsatt njurfunktion, exponeringsnivå över tid
- Endos/dygn ingen övertygande skillnad i säkerhet jfrt uppdelad dos
- Koncentrationsbestämningar kan bidra till att minska risken för biverkningar, men även vara en guide för att nå baktericida nivåer i serum
- Varierande behov av koncentrationsbestämningar mellan olika patienter
- Analyser bör kunna erbjudas varje dag

# EXTRABILDER

## Farmakokinetik vid fetma

- Olika studier liknande resultat:

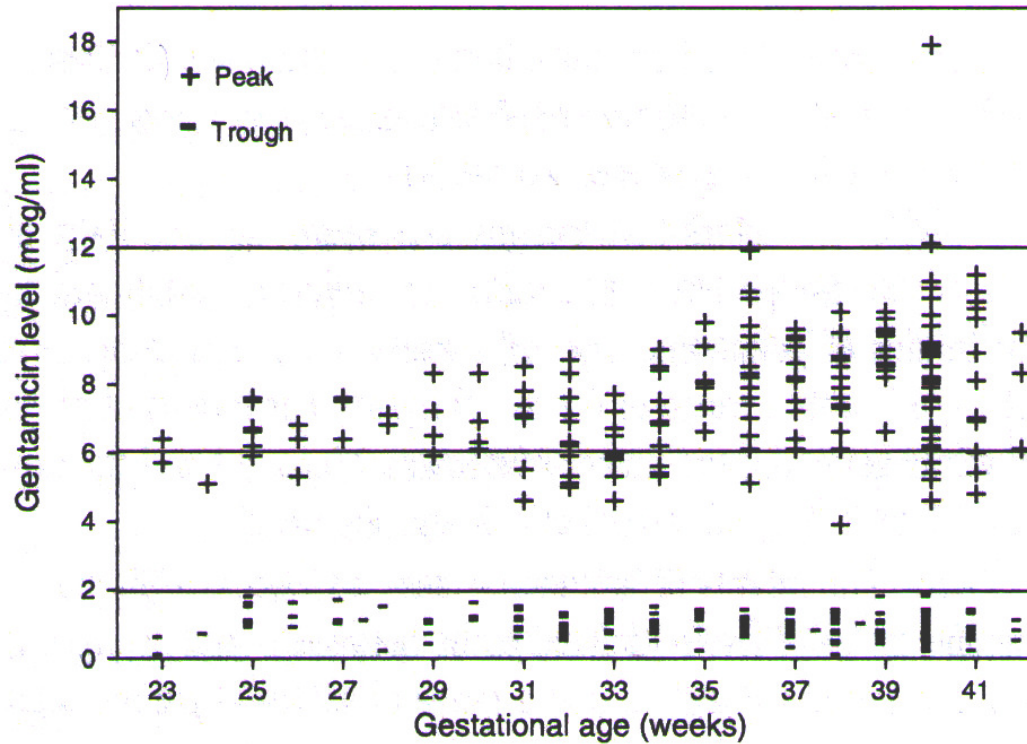
Funnit en korrektionsfaktor för excess-vikten

$$ABW = IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$$

- Användbart ffa vid val av första dos och koncentrationsmätningar starkt rekommenderade

# Considerations for aminoglycoside dosing in neonatal patients

- Lower renal clearance
- Higher Vd in preterm
- Changes in both over the first weeks of life

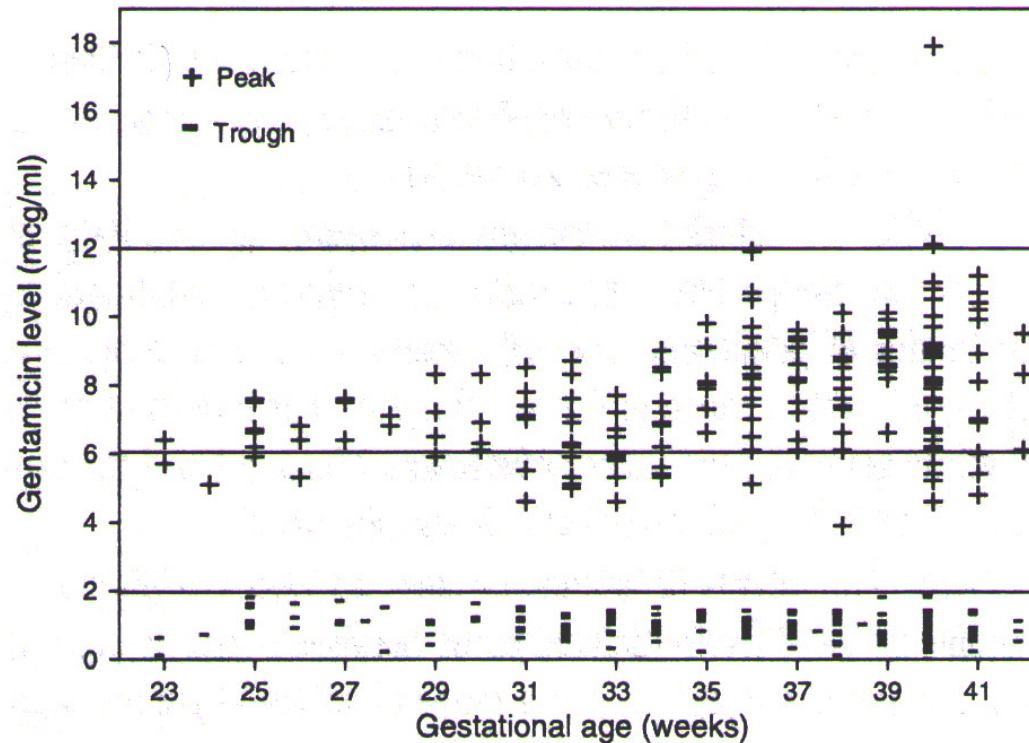


Hansen et al, 2003



## Considerations for aminoglycoside dosing in neonatal patients

- Lower renal clearance, **requires longer dose intervals initially (36-48h)**
- Higher Vd in preterm, **requires higher starting doses (5 mg/kg)**
- Changes in both over the first weeks of life, **requires TDM !**



Hansen et al, 2003