

## Dosering av antibiotika: farmakokinetik och farmakodynamik

### Bakgrund

Studier angående antibiotikas farmakokinetik (pharmacokinetics; PK) och farmakodynamik (pharmacodynamics; PD), dvs hur antibiotika ska doseras (doseringsintervall och dos) har sedan 1990-talet visat att olika klasser av antibiotika är beroende av olika farmakokinetiska variabler för att uppnå optimal avdödning av bakterier. Studierna är framför allt gjorda på djur, men de humanstudier som finns stöder de data man har fått fram i de olika djurmodellerna.

Många infektioner är självbegränsande och läker ut spontant utan antibiotikabehandling. Antibiotika är framför allt viktigt i de situationer där värdens immunförsvar är försvagat, men kan även verka i synergi med immunförsvaret hos immunkompetenta personer. Betydelsen av optimerad dosering enligt farmakologiska principer är därför lättast att visa hos kritiskt sjuka patienter.

I Sverige har betydelsen av PK/PD vid behandling av mindre allvarliga luftvägsinfektioner och sårinfektioner ibland varit ifrågasatt. Trots kännedom om att penicilliner bör doseras åtminstone tre gånger per dygn till följd av kort halveringstid har en praxis med dosering två gånger per dygn varit rådande. Detta baserar sig på kliniska studier som inte har visat signifikanta skillnader mellan dosering två och tre gånger per dygn (1, 2) Dessa studier har dock varit fokuserade på klinisk utläkning istället för mikrobiologisk utläkning.

Dagan och medarbetare har argumenterat för att bakteriell eradikation bör vara målet för behandling även av mindre allvarliga infektioner (3). För övre luftvägsinfektioner ses ofta relativt god klinisk respons trots att bakteriologisk eradikation inte uppnås. För att utvärdera skillnaden mellan olika behandlingsregimer måste man därför ha mycket stora kliniska studier, vilket inte är fallet för de två studier som inte har visat skillnad mellan dosering två och tre gånger per dygn. Persistens av bakterier i luftvägarna trots klinisk utläkning har också visats vara förknippad med spridning av resistent luftvägsbakterier (3). Recidiv av mellanöretit har även visats vara vanligare hos patienter där bakterier inte eradikerats från nasofarynx (4, 5). Slutligen har farmakologiskt optimerad dosering visats prediktera god mikrobiologisk utläkning, varför dosering enligt PK/PD-principerna anses vara betydelsefullt även för mindre allvarliga infektioner (6).

Grundprincipen blir därför att i de fall man anser att behandling är indicerad bör målet för behandlingen vara eradikation, vilket förutsätter adekvat dosering enligt farmakologiska principer.

## PK/PD: evidens från in vitro modeller, djurmodeller och humana data

Från djurmodeller och in vitro data har man kunnat fastställa vilka PK/PD-parametrar som korrelerar bäst med optimal avdödning av bakterier för de kliniskt viktigaste grupperna av antibiotika (Tabell 1). I alla beräkningar av PK/PD parametrar bör fri koncentration av antibiotika användas (dvs ej proteinbunden fraktion), då det är denna som är farmakologiskt aktiv. Den fria fraktionen av serumkoncentrationen kan användas som surrogatmarkör för lokal koncentration av antibiotika i infektionshärden (7). Minsta hämmande koncentration (MIC) för bakterien mot det aktuella preparatet används i alla parametrar. De viktigaste parametrarna är andel av tiden som serumkoncentrationen ligger över bakteriens MIC ( $T > MIC$ ), ytan under serumkoncentrationskurvan ( $AUC/MIC$ ) och maximal serumkoncentration ( $C_{max}/MIC$ ). I tillägg räknas dalkoncentrationen ( $C_{min}$ ), dvs serumkoncentrationen innan administration av nästa dos (internationellt omtalad som trough concentration) som en viktig parameter för preparatet teikoplanin. Denna parameter kan dock inte relateras till bakteriers MIC-värden och har därför varit ifrågasatt.

**Tabell 1. Viktiga PK/PD-parametrar för olika 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)

\* Beräknade utifrån fri (obunden) serumkoncentration. Undantag: tigecyklin (total  $AUC/MIC$ ).

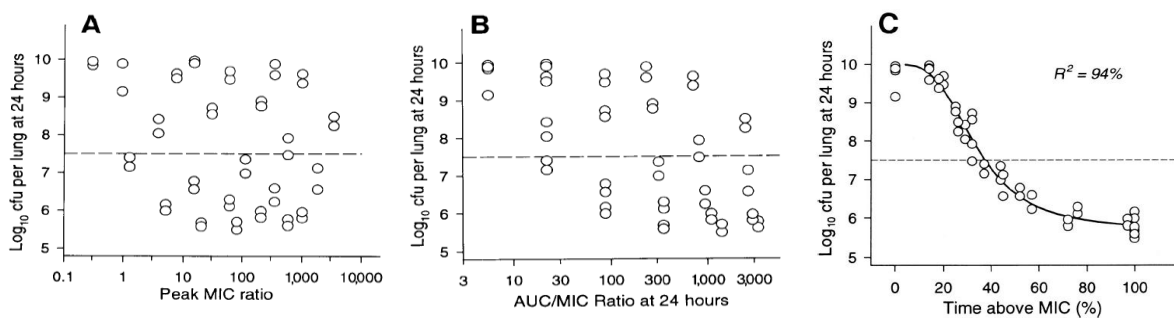
Betalaktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer samt aztreonam) är den bäst studerade gruppen avseende optimala farmakodynamiska parametrar. Figur 1A-C visar en djurmodell baserad på *K. pneumoniae* lunginfektion hos neutropena möss. Det framgår tydligt att  $T > MIC$  korrelerar till bättre avdödning (Figur 1C). Optimal avdödning ses vid  $T > MIC$  60-70 %, medan ytterligare ökning av  $T > MIC$  inte leder till ökad avdödning. Om man räknar på fri serumkoncentration av antibiotika är det vanligt att använda  $T > MIC$  på >50 % för penicilliner och cefalosporiner, medan det för karbapenemerna räcker att uppnå >40 %  $T > MIC$  (14). Ifall man önskar att uppnå bakteriostas, snarare än optimal avdödning, är sannolikt motsvarande parametrar  $T > MIC$  på >30 % för penicilliner och cefalosporiner och >20 % för karbapenemer (15).

PK/PD parametrar som initialt i in vitro- och djurmodeller visade sig korrelera till effektiv avdödning har senare i kliniska studier i stor utsträckning bekräftats. För mindre allvarliga lufvägsinfektioner har det visats att  $T > MIC$  >50 % (fri fraktion) för penicilliner korrelerar med god bakteriologisk utläkning av mellanöretit. Detta har man kunnat avgöra genom att

göra tympanocentes innan och efter insatt antibiotikabehandling hos patienter med akut mellanöretit (6).

För allvarliga infektioner är det sannolikt att man bör ligga på  $T > MIC$  närmare 60-70 %, vilket i djurmodeller har visats ge optimal avdödning (14). I djurmodeller har man kunnat visa att det för neutropena möss i vissa modeller krävs närmare 100 %  $T > MIC$  för vissa betalaktamantibiotika (10). Även om flera kliniska studier behövs, verkar  $T > MIC > 65 %$  vara ett rimligt estimat på optimal PK/PD-parameter för betalaktamantibiotika hos kritiskt sjuka patienter (16). Vissa författare har även gått längre och i en prospektiv observationell studie kunde det visas att  $T > MIC$  på 100 % gav mycket goda behandlingsresultat på kritiskt sjuka patienter, men studien saknade en kontrollgrupp (17).

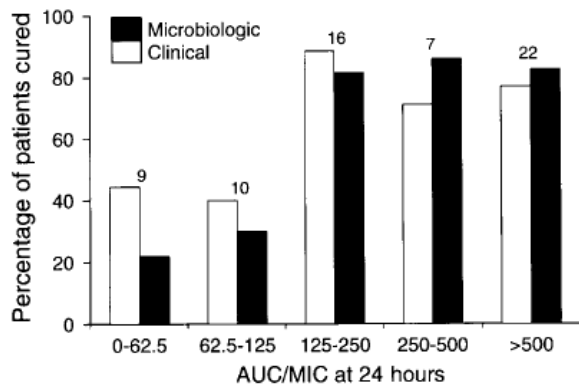
**Figur 1. Korrelation mellan avdödning med cefotaxim och  $C_{max}/MIC$  (A), AUC/MIC (B) och %  $T > MIC$  (C)**



*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 avdödning (lägre bakterietal per lung), medan ökande maximal serumkoncentration/MIC och AUC/MIC inte är förknippad med bättre avdödning (14).

För kinoloner är det väl etablerat att AUC/MIC korrelerar bäst till terapirespons, både i djurmodeller och i in vitro kinetiska modeller (10). Det finns dessutom en retrospektiv humanstudie som visar att effekten av ciprofloxacin hos patienter med allvarliga infektioner är betydligt bättre om AUC/MIC ligger  $> 125$  (Figur 2), vilket motsvarar fritt AUC/MIC på 90 om man räknar med en proteinbindning på c:a 70% (18). Aminoglykosider är en annan grupp av koncentrationsberoende antibiotika, där  $C_{max}/MIC$  har visat sig korrelera bäst till terapirespons (12, 19). Slutligen presenteras i detta dokument även doseringsexempel för vankomycin och tetracyklinderivatet tigecyklin. För båda dessa preparat har AUC/MIC visats vara den parameter som korrelerar bäst till effekt (11, 20).

**Figur 2. Korrelation mellan effekt av ciprofloxacin och AUC/MIC-**



Relation mellan 24 timmars AUC/MIC kvot och mikrobiologisk/kinisk respons av ciprofloxacin hos 64 patienter med allvarliga infektioner. En klar korrelation kan observeras mellan hög AUC/MIC kvot och god kinisk/mikrobiologisk respons (18).

## Betalaktamantibiotika

När det gäller dosering av betalaktamantibiotika är det visat att effekten är beroende av  $T > MIC$  för den fria fraktionen av antibiotika i serum. Hur lång  $T > MIC$  ska vara är med stor sannolikhet beroende av hur allvarlig infektionen är, men siffror på runt 50 % av doseringsintervallet har visat sig ge maximal effekt av penicilliner och cefalosporiner vid de flesta infektioner. För karbapenemer verkar 40 % av tiden över MIC vara tillräckligt för optimal effekt. Det är dock viktigt att komma ihåg att detta i huvudsak gäller personer med fungerande immunförsvar. Kritiskt sjuka och/eller immunsupprimerade kan behöva högre andel av tiden över MIC. Det finns dessutom viss evidens som stöder att man vid behandling av gramnegativa infektioner bör ha högre andel av tiden över MIC, sannolikt upp mot 60-70 % (16).

Betalaktamantibiotika har en avdödning som påverkas mycket lite av höga maximalkoncentrationer, utan är främst beroende av tiden över MIC. En höjning av dosen leder givetvis till en samtidig förlängning av  $T > MIC$ , men eftersom de flesta betalaktamantibiotika har korta halveringstider blir denna tidsvinst mycket marginell. Det är därför framför allt viktigt att dosera betalaktamantibiotika tillräckligt frekvent.

I en rad räkneexempel nedan visas relationen mellan dosering och MIC-värden för kliniskt viktiga antibiotika-/bakteriekombinationer. Exempelen gäller patienter med normal njurfunktion. I Tabell 2 visas de farmakokinetiska förutsättningar som ligger till grund för beräkningarna. Farmakodynamiska målkoncentrationer är hämtade från Tabell 1.

**Tabell 2. Farmakokinetiska parametrar för några utvalda betalaktamantibiotika (www.eucast.org)**

Antibiotika	Fri $C_{max}$ (dos)	$T_{1/2}$
Penicillin V	2 mg/L (1 g) 4 mg/L (2 g)	0,5 h
Penicillin G	35 mg/L (1 g) 70 mg/L (2 g) 105 mg/L (3 g)	0,5 h
Amoxicillin	11 mg/L (0,75 g)	1 h
Flukloxacillin	1 mg/L (0,5 g) 1,5 mg/L (0,75 g)	1,5 h
Ceftibuten	6,5 mg/L (0,4 g)	2 h
Cefuroxim	10 mg/L (0,75 g) 20 mg/L (1,5 g)	1,5 h
Cefotaxim	60 mg/L (1 g) 120 mg/L (3 g)	1 h
Imipenem	28 mg/L (0,5 g) 52 mg/L (1 g)	1 h
Meropenem	18 mg/L (0,5 g) 36 mg/L (1 g)	1 h
Ertapenem	8 mg/L (1 g)	4 h

**Tabell 3. Dosering av penicillin V vid behandling av pneumokockinfektion**

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 %

MIC värdet för en vanlig känslig pneumokock är 0,03 mg/L. I exemplet ovan har dessutom valts en pneumokock med nedsatt penicillinkänslighet, MIC=0,5 mg/L. I Sverige doseras penicillin V traditionellt två gånger om dagen. Med tanke på den korta halveringstiden och att effektparameter är T>MIC bör dock preparatet doseras minst tre gånger per dygn, i alla fall i det initiala skedet av sjukdomen (så länge barnen är hemma från daghem/skola). Doseringen som rekommenderas vid sinuit och otit är 25 mg/kg x 3 upp till 2 g x 3. Räkneexemplet visar i övrigt att penicillin V inte är ett adekvat behandlingsalternativ vid infektion med pneumokocker som har nedsatt penicillinkänslighet, inte heller vid doseringarna 2 g x 3 / 1 g x 4.

**Tabell 4. Dosering av amoxicillin vid behandling av pneumokockinfektion vid nedsatt penicillinkänslighet**

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 %

Doseringsexemplet visar att pneumokockinfektioner kan behandlas med amoxicillin 0,75 x 3, även vid MIC-värden på 1 mg/L. Vid MIC-värden på 2 mg/L krävs doseringen 0,75 g x 4.

**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*.

**Tabell 6. Dosering av penicillin G vid behandling av *Haemophilus influenzae***

Dosering	T>MIC (MIC=0,125 mg/L)	T>MIC (MIC=2 mg/L)
1 g x 3	50 %	25 %
1 g x 4	66 %	33 %
2 g x 3	56 %	31 %
2 g x 4	75 %	41 %
3 g x 3	63 %	38 %
3 g x 4	83 %	50 %

Doseringsexemplet visar att *H. influenzae* utan resistensmekanismer (MIC 0,125-2 mg/L) skulle kunna behandlas med penicillin G förutsatt dosering 3 g x 4. Klinisk dokumentation saknas dock på att penicillin G kan användas vid behandling av *H. influenzae*, varför känslighetsbrytpunkt inte har satts för denna kombination.

**Tabell 7. Dosering av amoxicillin vid behandling av *H. influenzae***

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 %

Doseringsexemplet visar att känsliga *H. influenzae* bör behandlas med amoxicillin 0,75 x 3. Enstaka känsliga *H. influenzae* kan ha MIC-värden på 2 mg/L och bör då sannolikt behandlas med doseringen 0,75 g x 4.

**Tabell 8. Dosering av ceftibuten vid behandling av *H. influenzae***

Dosering	T>MIC (MIC=0,06 mg/L)	T>MIC (MIC=0,5 mg/L)
0,4 g x 1	67 %	42 %
0,4 g x 2	100 %	83 %

Isolat som saknar resistensmekanismer mot ceftibuten har MIC-värden  $\leq 0,5$  mg/L. I doseringsexemplet har det utgått från en halveringstid på 2 h, medan många patienter kommer att ha en halveringstid på 3 timmar. Detta innebär att många kommer att uppnå 50% T>MIC vid doseringen 0,4 g x 1 ifall MIC är 0,5 mg/L, men att vissa patienter kan behöva en dosering på 0,4 g x 2.

**Tabell 9. Dosering av flukloxacillin vid behandling av stafylokockinfektion**

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 stafylokocker. I nuläget används fortfarande ofta doseringen 0,75 g x 2, vilket ger klart otillräcklig T>MIC för optimal behandlingseffekt.

**Tabell 10. Dosering av cefuroxim vid behandling av infektion orsakad av *E. coli***

Dosering	T>MIC (MIC=2 mg/L)	T>MIC (MIC=4 mg/L)	T>MIC (MIC=8 mg/L)
0,75 g x 3	56 %	38 %	19 %
1,5 g x 3	75 %	56 %	38 %
1,5 g x 4	100 %	75 %	50 %

*E. coli*, *K. pneumoniae* och *P. mirabilis* utan resistensmekanismer har cefuroxim MIC-värden  $\leq 8$  mg/L enligt gällande känslighetsbrytpunkt. Från räkneexemplet ovan framgår tydligt att man endast vid dosering 4 gånger per dygn når upp i tillräckligt hög tid med serumkoncentration över bakteriens MIC (fri koncentration). För cefalosporiner är det önskvärt att ligga på T>MIC >50 %, vilket man endast uppnår vid MIC-värden  $\leq 4$  mg/L med standarddoseringen 1,5 g x 3. Av detta skäl rekommenderar RAF att endast använda cefuroxim i behandling av *E. coli*, *Klebsiella* spp. och *P. mirabilis* vid urinvägsfokus, till följd av att urinkoncentrationerna är höga. Övriga *Enterobacteriaceae* anses inte fullt ut behandlingsbara och har därför hellre inte tilldelats känslighetsbrytpunkt.

**Tabell 11. Dosering av cefotaxim vid behandling av infektion orsakad av *E. coli***

Dosering	T>MIC (MIC=0,25 mg/L)	T>MIC (MIC=0,5 mg/L)	T>MIC (MIC=1 mg/L)
1 g x 3	88 %	75 %	63 %
3 g x 3	100 %	88 %	75 %

För cefotaxim uppnår man med normaldoseringen 1 g x 3 63 % av T>MIC om bakterien har ett MIC-värde precis på känslighetsbrytpunkten 1 mg/L. Vid infektioner orsakade av *E. coli* där det inte rör sig om urinvägsfokus rekommenderar därför RAF att cefotaxim bör användas istället för cefuroxim i de situationer där behandling med en cefalosporin anses befogad.



**Tabell 12. Dosering av imipenem vid behandling av infektion orsakad av *P. aeruginosa***

Dosering	T>MIC (MIC=1 mg/L)	T>MIC (MIC=2 mg/L)	T>MIC (MIC=4 mg/L)
0,5 g x 3	50 %	38 %	25 %
0,5 g x 4	66 %	50 %	33 %
1 g x 4	83 %	66 %	50 %

För imipenem ligger känslighetsbrytpunkten för *P. aeruginosa* på 4 mg/L. Vid maximal dos når man på 50 % T>MIC. Övriga doseringsregimer ger för låga T>MIC och mot bakgrund av dessa data är det rimligt att alltid välja doseringen 1 g x 4 vid behandling av infektioner med *P. aeruginosa*.

**Tabell 13. Dosering av meropenem vid behandling av infektion orsakad av *P. aeruginosa***

Dosering	T>MIC (MIC=1 mg/L)	T>MIC (MIC=2 mg/L)
0,5 g x 3	50 %	38 %
0,5 g x 4	66 %	50 %
1 g x 3	63 %	50 %

Känslighetsbrytpunkten för meropenem och *P. aeruginosa* ligger på 2 mg/L. Doseringarna 0,5 g x 4 eller 1 g x 3 bör alltid väljas vid behandling av *P. aeruginosa* för att säkerställa att man uppnår 50 % T>MIC.

**Tabell 14. Dosering av ertapenem vid behandling av infektion orsakad av *E. coli***

Dosering	T>MIC (MIC=0,125 mg/L)	T>MIC (MIC=0,25 mg/L)	T>MIC (MIC=0,5 mg/L)
1 g x 1	83 %	66 %	50 %

Med ertapenems känslighetsbrytpunkt på 0,5 mg/L för *Enterobacteriaceae* uppnår man 50 % T>MIC ifall bakterien har ett MIC-värde precis på brytpunkten. Möjligen bör man ligga över 50 % för att vara säker på att få fullgod effekt vid behandling av kritisk sjuka patienter med gramnegativa infektioner, varför doseringen kan vara något låg för bakterier med lätt förhöjda MIC-värden (fortfarande inom känslighetskategorin). Normalpopulationen av *E. coli* ligger på MIC-värden <0,125 mg/L, vilket ger T>MIC >80%.

## SAMMANFATTNING:

- Betalaktamantibiotika bör alltid doseras minst 3 gånger per dygn, oberoende av typ av infektion
- Dosering av penicillin V två gånger per dygn ger otillräcklig T>MIC för de vanliga patogener som orsakar luftvägsinfektioner, vilket kan leda till persistens av bakterier och resistensutveckling
- Vid infektioner orsakade av pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet bör amoxicillin i doseringen 750 mg x 4 väljas, då penicillin V även i doseringen 1 g x 4 ger otillräcklig T>MIC
- Penicillin V kan inte användas vid behandling av *H. influenzae*
- Penicillin G skulle teoretisk i doseringen 3 g x 4 vara aktivt mot *H. influenzae*, men till följd av att klinisk dokumentation saknas har det inte satts brytpunkt för denna kombination
- Amoxicillin bör ges i doseringen 0,75 g x 3 vid behandling av *H. influenzae*
- I vissa fall kan ceftibuten vara ett behandlingsalternativ för ampicillinresistenta *H. influenzae* och de flesta patienter uppnår tillräcklig T>MIC vid doseringen 0,4 g x 1, även om vissa patienter kan behöva 0,4 g x 2
- Vid behandling av stafylokockinfektioner med flukloxacillin bör doseringen 1 g x 3 användas
- Cefuroxim är inte ett optimalt behandlingsalternativ mot *E. coli* och besläktade gramnegativer till följd av att T>MIC för bakterier som saknar resistensmekanismer ligger <50% med doseringen 1,5 g x 3
- Vid behandling av *P. aeruginosa* infektioner med imipenem och meropenem bör alltid högsta dos (1 g x 4, respektive 0,5 g x 4 eller 1 g x 3) väljas. MIC-bestämning kan vara motiverad vid misstanke om terapivikt

## Aminoglykosider

Aminoglykosider har en snabb, koncentrationsberoende avdödning och lång persisterande effekt, vilket gör att höga doser är fördelaktigt från effektsynpunkt och att långa doseringsintervall kan tillåtas. För denna antibiotikagrupp har experimentella djurstudier och kliniska studier kunnat visa att den farmakokinetiska parameter som bäst korrelerar till effekt är maximal serumkoncentration i relation till MIC ( $C_{\max}/\text{MIC}$ ). Detta har lett till att många idag doserar aminoglykosider en gång per dygn.

**Tabell 15. Farmakokinetiska parametrar för gentamicin (www.eucast.org)**

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

<sup>1</sup> Proteinbindning anges oftast som <10 %, i beräkningen har 5 % använts.

<sup>2</sup> Linearitet har förutsatts i beräkningarna.

**Tabell 16. Dosering av gentamicin vid behandling av infektion orsakad av *S. aureus***

Dosering	$C_{\max}/\text{MIC}$ (MIC=0,25 mg/L)	$C_{\max}/\text{MIC}$ (MIC=0,5 mg/L)	$C_{\max}/\text{MIC}$ (MIC=1 mg/L)
1 mg/kg x 1	15	8	4
2 mg/kg x 1	30	15	8
3 mg/kg x 1	46	23	11

Studier har visat att optimal  $C_{\max}/\text{MIC}$  är >10, vilket talar för att man bör behandla stafylokockinfektioner med doseringen 3 mg/kg eller högre.

**Tabell 17. Dosering av gentamicin vid behandling av infektion orsakad av *E. coli***

Dosering	$C_{\max}/\text{MIC}$ (MIC=0,5 mg/L)	$C_{\max}/\text{MIC}$ (MIC=1 mg/L)	$C_{\max}/\text{MIC}$ (MIC=2 mg/L)
3 mg/kg x 1	23	11	6
6 mg/kg x 1	46	23	11
7 mg/kg x 1	54	27	14

Doseringsexemplet visar att man även med doseringen 3 mg/kg av gentamicin inte kommer upp i tillräckligt hög  $C_{\max}/\text{MIC}$  för *E. coli* ifall MIC-värdet ligger på 2 mg/L. För *P. aeruginosa* är känslighetsbrytpunkten 4 mg/L. Detta innebär att man inte ens med doseringen 7 mg/kg kommer upp i optimal  $C_{\max}/\text{MIC}$  ifall ett *P. aeruginosa* isolat har ett MIC-värde på 4 mg/L.

#### **SAMMANFATTNING:**

- Vid stafylokockinfektioner bör doseringen av aminoglykosider vara minst 3 mg/kg
- Vid gramnegativa infektioner bör doseringen vara 6-7 mg/kg och vid infektioner orsakade av *P. aeruginosa* kan MIC-bestämning vara av värde för att avgöra ifall det kan bli problem att komma upp i tillräckligt hög  $C_{\max}/\text{MIC}$  även med högsta dos (gäller isolat med MIC 4 mg/L).

## Kinoloner

Area under serumkoncentrationskurvan har visats vara den viktigaste effektparametern för kinoloner. Denna antibiotikaklass tillhör därmed de antibiotika som har koncentrationsberoende avdödning av bakterier. Nedan följer en summering av farmakokinetiska parametrar för ciprofloxacin och levofloxacin, samt exempel på dosering av kinoloner vid infektioner orsakade av *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* och *S. aureus*.

**Tabell 18. Farmakokinetiska parametrar för ciprofloxacin och levofloxacin (www.eucast.org)**

Antibiotika	Fri C <sub>max</sub> (dos)	T <sub>1/2</sub>	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

**Tabell 19. Dosering av ciprofloxacin vid behandling av infektion orsakad av *P. aeruginosa***

Dosering	AUC/MIC (MIC=0,12 mg/L)	AUC/MIC (MIC=0,25 mg/L)	AUC/MIC (MIC=0,5 mg/L)
0,5 g x 2 p.o.	108	52	26
0,4 g x 2 i.v.	125	60	30
0,75 g x 2 p.o.	225	108	54

Vid allvarliga infektioner orsakade av gramnegativa bakterier är det visat att fritt AUC/MIC bör vara > 90 för ciprofloxacin. Vid doseringarna 500 mg x 2 p.o. och 400 mg x 2 i.v. uppnås endast adekvat AUC/MIC-kvot vid MIC ≤ 0,25 mg/L. Vid doseringen 750 mg x 2 uppnås adekvat AUC/MIC-kvot vid MIC 0,25 mg/L, men inte vid MIC 0,5 mg/L. Slutsatsen är att *P. aeruginosa* alltid bör behandlas med högsta dos. Även vid mindre allvarliga infektioner torde detta vara en rimlig rekommendation för att förebygga resistensutveckling.

**Tabell 20. Dosering av levofloxacin vid behandling av infektion orsakad av *S. pneumoniae***

Dosering	AUC/MIC (MIC=0,5 mg/L)	AUC/MIC (MIC=1 mg/L)	AUC/MIC (MIC=2 mg/L)
0,5 g x 1	68	34	17
0,75 g x 1	86	43	22

Detta exempel visar att man även vid behandling av känsliga *S. pneumoniae* (MIC 2 mg/L) får för lågt fritt AUC/MIC för optimal behandlingseffekt (<40). Kinoloner rekommenderas inte för behandling av pneumokocker, men ifall levofloxacin skall användas rekommenderas MIC-bestämning av isolatet.

**Tabell 21. Dosering av ciprofloxacin vid behandling av infektion orsakad av *S. aureus***

Dosering	AUC/MIC (MIC=0,25 mg/L)	AUC/MIC (MIC=0,5 mg/L)	AUC/MIC (MIC=1 mg/L)
0,5 g x 2 p.o.	52	26	13
0,75 g x 2 p.o.	108	54	27

För grampositiva bakterier som *S. aureus* bör sannolikt fritt AUC/MIC för optimal behandlingseffekt vara > 40. I det aktuella exemplet uppnår man endast detta vid MIC-värden ≤ 0,5 mg/L och för bakterier med MIC 0,5 mg/L endast med den högsta doseringen. Med dosering 0,5 g x 2 uppnår man målkoncentrationen endast om MIC är 0,25 mg/L. Känslighetsbrytpunkten är 1 mg/L och för bakterier med så höga MIC-värden blir målkoncentrationen otillräcklig även med doseringen 0,75 g x 2. Dessa beräkningar överensstämmer med RAFs allmänna rekommendation om att kinoloner endast i undantagsfall (t ex protesinfektioner) bör användas vid infektioner där stafylokocker misstänks. Sannolikt bör moxifloxacin föredras framför ciprofloxacin, eftersom fritt AUC är jämförbart mellan de två kinolonerna med standarddosering, medan bakterier utan resistensmekanismer ligger två spänningssteg lägre i MIC för moxifloxacin (0,25 mg/L jämfört med 1 mg/L), vilket innebär att man även med doseringen 0,5 g x 2 kommer upp i fritt AUC/MIC > 40.

#### **SAMMANFATTNING:**

- Vid behandling av *P. aeruginosa* med kinoloner är det svårt att med högsta dos (0,75 g x 2) komma upp i tillräckligt högt fritt AUC/MIC för att uppnå optimal effekt. Detta gäller även för *Enterobacteriaceae* med MIC-värden på 0,5 mg/L
- Vid behandling av pneumokocker bör kinoloner som huvudregel undvikas. Levofloxacinbehandling bör alltid föregås av MIC-bestämning.
- Vid behandling av infektioner orsakade av *S. aureus* bör kinoloner i regel undvikas. Om behandling är aktuellt bör moxifloxacin föredras ur en farmakologisk synvinkel (dock finns dokumentation på behandling av protesinfektioner endast för ciprofloxacin)

## Glykopeptider

För vankomycin anses fritt AUC/MIC vara viktigaste effektparameter och enligt litteraturen bör kvoten vara >180. Nedan följer ett doseringsexempel med *S. aureus* och vankomycin.

**Tabell 22. Farmakokinetiska parametrar för vankomycin (www.eucast.org, 21)**

Antibiotika	Fri C <sub>max</sub> (dos)	T <sub>1/2</sub>	Proteinbindning	Fritt AUC
Vankomycin	23 mg/L (1 g x 2)	5 h	55 % <sup>1</sup>	162 mgh/L
	23 mg/L (1 g x 3)			240 mgh/L

<sup>1</sup> Proteinbindningen av vankomycin är mycket variabel och här har det tagits utgångspunkt i högsta rapporterade proteinbindning i litteraturen.

**Tabell 23. Dosering av vankomycin vid behandling av infektion orsakad av *S. aureus***

Dosering	AUC/MIC (MIC=0,5 mg/L)	AUC/MIC (MIC=1 mg/L)	AUC/MIC (MIC=2 mg/L)
1 g x 2	324	162	81
1 g x 3	480	240	120

Proteinbindningen av vankomycin är mycket variabel och det finns inget sätt att avgöra huruvida patienter har hög eller låg proteinbindning, varför man ur en patientsäkerhetsperspektiv bör utgå från att proteinbindningen är hög. Vid MIC-värden på 1 mg/L ger doseringen 1 g x 2 otillräcklig AUC/MIC hos patienter som har hög proteinbindning. Vid MIC-värden på 2 mg/L (fortfarande känsliga) bör doseringen 1 g x 3 alltid väljas, men hos en del patienter kommer även denna dosering ge otillräcklig AUC/MIC.

### **SAMMANFATTNING:**

- Vid behandling av *S. aureus* med vankomycin i dosering 1 g x 2 uppnås fritt AUC/MIC >180 endast ifall MIC  $\leq$  0,5 mg/L för patienter med hög proteinbindning och upp till 1 mg/L för patienter med låg proteinbindning
- Vid doseringen 1 g x 3 uppnås fritt AUC/MIC > 180 för alla patienter vid MIC 1 mg/L och för patienter med låg proteinbindning upp till 2 mg/L
- Känslighetsbrytpunkten för *S. aureus* och vankomycin är 2 mg/L, men hos patienter med hög proteinbindning kommer man redan vid 1 mg/L under fritt AUC/MIC som krävs för optimal behandlingseffekt
- För teikoplanin behövs flera studier för att avgöra optimal effektparameter



## Tigecyklin

För tigecyklin räknas  $AUC/MIC > 12,5$  som prediktivt för god effekt mot grampositiva organismer medan  $> 7$  räknas vara tillräckligt mot gramnegativa bakterier. I beräkningarna nedan har det tagits utgångspunkt i total AUC på 5 mgh/L, vilket relateras till MIC-värden för känsliga enterokocker och *K. pneumoniae*.

**Tabell 24. Farmakokinetiska parametrar för tigecyklin (www.eucast.org)**

Antibiotika	$C_{max}$ (dos)	$T_{1/2}$	Proteinbindning	Fritt AUC
Tigecyklin	0,9 mg/L (50 mg x 2, 30 min inf.)	20 h	80 %	1,5 mgh/L

**Tabell 25. Dosering av tigecyklin vid behandling av infektion orsakad av *E. faecalis***

Dosering	AUC/MIC (MIC=0,125 mg/L)	AUC/MIC (MIC=0,25 mg/L)
0,05 g x 2	40	20

Vid behandling av känsliga enterokocker ( $MIC \leq 0,25$  mg/L) uppnår man vid doseringen 50 mg x 2 tillräcklig hög fritt AUC/MIC-kvot.

**Tabell 26. Dosering av tigecyklin vid behandling av infektion orsakad av *K. pneumoniae***

Dosering	AUC/MIC (MIC=0,5 mg/L)	AUC/MIC (MIC=1 mg/L)	AUC/MIC (MIC=2 mg/L)
0,05 g x 2	10	5	2,5

Vid behandling av tigecyklinkänsliga *Enterobacteriaceae* ( $MIC \leq 1$  mg/L) uppnår inte alla patienter tillräcklig hög fritt AUC/MIC-kvot med doseringen 50 mg x 2.

### SAMMANFATTNING:

- Vid behandling av *E. faecalis* med tigecyklin i normal dosering uppnås fritt AUC/MIC  $> 12,5$  för alla känsliga stammar ( $MIC \leq 0,25$  mg/L)
- För *Enterobacteriaceae* kan man redan vid MIC-värden på 1 mg/L (fortfarande känsliga enligt gällande brytpunkter) observera att AUC/MIC  $< 7$ , vilket anses vara otillräckligt för optimal behandlingseffekt

## Slutliga kommentarer

Referensgruppen för Antibiotikafrågor anser att den evidens som stöder dosering enligt de beskrivna farmakologiska principerna i detta dokument är övertygande. Betydelsen av optimerad dosering vid mindre allvarliga infektioner har ibland varit ifrågasatt, men studier har visat att persistens av bakterier trots klinisk utläkning är förknippad med recidiv och med ökad spridning av resistenta bakterier i samhället. För allvarliga infektioner där patienten ibland har försvagat immunförsvar är farmakologiskt optimerad dosering av största vikt för att uppnå goda behandlingsresultat. Vid en del gramnegativa infektioner, t ex infektioner orsakade av *P. aeruginosa*, bör högsta möjliga dosering av antibiotika väljas ifall patienten har normal njurfunktion, vilket gäller alla tillgängliga medikamentgrupper.

## Referenser

1. Rundcrantz H, Sundför A. Förenklad dosering av penicillin. Läkartidningen 1974; 71:71-2.
2. Fyllingen G, Arnesen AR, Ronnevig J. Phenoxymethylpenicillin two or three times daily in bacterial upper respiratory tract infections: a blinded, randomized and controlled clinical study. Scand J Infect Dis 1991;23(6):755-61.
3. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. J Antimicrob Chemother 2001; 47(2):129-40.
4. Asher E, Dagan R, Greenberg D, Givon-Lavi N, Libson S, Porat N, et al. Persistence of pathogens despite clinical improvement in antibiotic-treated acute otitis media is associated with clinical and bacteriologic relapse. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(4):296-301.
5. Libson S, Dagan R, Greenberg D, Porat N, Trepler R, Leiberman A, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* at the completion of successful antibiotic treatment of acute otitis media predisposes to early clinical recurrence. J Infect Dis 2005; 191(11):1869-75.
6. Dagan R. The use of pharmacokinetic/pharmacodynamic principles to predict clinical outcome in paediatric acute otitis media. Int J Antimicrob Agents 2007; 30 Suppl 2:S127-30.
7. Cars O. Efficacy of beta-lactam antibiotics: integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 27(1-2):29-33.
8. Ludwig E, Konkoly-Thege M, Kuti JL, Nicolau DP. Optimising antibiotic dosing regimens based on pharmacodynamic target attainment against *Pseudomonas aeruginosa* collected in Hungarian hospitals. Int J Antimicrob Agents 2006; 28(5):433-8.
9. Eagye KJ, Kuti JL, Dowzicky M, Nicolau DP. Empiric therapy for secondary peritonitis: a pharmacodynamic analysis of cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, imipenem, levofloxacin, piperacillin/tazobactam, and tigecycline using Monte Carlo simulation. Clin Ther 2007; 29(5):889-99.
10. Gunderson BW, Ross GH, Ibrahim KH, Rotschafer JC. What do we really know about antibiotic pharmacodynamics? Pharmacotherapy 2001; 21(11 Pt 2):302S-318S.
11. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. Clin Infect Dis 2006; 42 Suppl 1:S35-9.

12. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(3):650-5.
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST technical note on tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(11):1147-9.
14. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26(1):1-10; quiz 11-2.
15. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2(4):289-300.
16. Roos JF, Lipman J, Kirkpatrick CM. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftazidime in critically ill patients against Gram-negative bacteria. *Intensive Care Med* 2007; 33(5):781-8.
17. Mohr JF, Wanger A, Rex JH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48(2):125-30.
18. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(5):1073-81.
19. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155(1):93-9.
20. Kuti JL, Dowzicky M, Nicolau DP. A pharmacodynamic simulation to assess tigecycline efficacy for hospital-acquired pneumonia compared with other common intravenous antibiotics. *J Chemother* 2008;20(1):69-76.
21. Kuti JL, Kiffer CR, Mendes CM, Nicolau DP. Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(2):116-23