

# Korrekt dosering af antibiotika

## Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi

Overlæge Jenny Dahl Knudsen & professor Niels Frimodt-Møller

Antibiotikas effekt in vivo afhænger af antibiotikakonzentrationen på infektionsstedet i forhold til den inficerende bakteries eller svamps følsomhed over for det pågældende antibiotikum. Følsomheden bestemmes ideelt som en *minimum inhibitory concentration* (MIC)-værdi, men rutinemæssigt bruges en simpel diskdiffusionsmetode på agarplader på klinisk mikrobiologiske laboratorier i Danmark, hvor tolkningen oversætter MIC-værdierne til en kode: S (sensitiv = følsom; kan behandles med standarddosis), I (intermediær = resistensmekanisme muligvis til stede eller uafklaret; hvis stoffet anvendes, da i højere doser) eller R (resistent = antibiotika kan ikke opnå tilstrækkelige koncentrationer på infektionsstedet og bør ikke anvendes).

Viden om bakteriens følsomhed nødvendiggør en dyrkning, og den behandelende læge skal desuden overveje, hvilket antibiotikum der er mest velegnet til behandling for den pågældende infektion, og hvordan det skal doseres.

Der er tre PK (farmakokinetiske)-PD (farmakodynamiske)-parametre, som kan styres af den måde, hvorpå lægemidlet administreres, sammenholdt med lægemidlets farmakokinetiske egenskaber [1, 2]: 1) den maksimale koncentration ( $C_{max}$ )/MIC-ratioen, dvs. hvor meget  $C_{max}$  overstiger MIC-værdien, 2) arealet under serumkoncentrationskurven (AUC)/MIC-ratioen, udtrykker forholdet mellem den givne dosis og MIC, udtrykt i timer, og 3) den tid, koncentrationen ligger over MIC-værdien (tid > MIC), altså uafhængigt af hvor højt koncentrationen kommer. Sidstnævnte udtrykkes ofte i procent af doseringsintervallet.  $C_{max}$  og AUC øges proportionalt med øget dosis, og ved at administrere lægemidlet intravenøst, mens tid > MIC kun øges med en halveringstid, når man fordobler dosis, men kan øges ved at indgive stoffet som konstant infusion eller ved hyppig dosering [1, 2]

I **Tabel 1** er vist, hvilke PK-PD-regler, der gælder for de forskellige antibiotikagrupper.

Generelt kan det konkluderes at: 1) ved udnyttelse af de optimale doseringsprincipper opnås hurtigere og sikrere effekt ved mindst muligt anvendelse af antibiotika, 2) med optimal dosis kan behandlingsvarigheden nedsættes for de fleste behandlingsregimer, og 3) optimal dosering baseret på PK-PD-principper vil også reducere risikoen for resistens.

Dosisforslag baseret på PK-PD-principper er nu indarbejdet i det nye lægemiddelkatalog [3] og kittelhåndbogen. Optimale antibiotikadoser vil dog til stadighed være baseret på klinisk/videnskabelig erfaring, og der mangler velkontrollede studier om behandlingsvarighed inden for en lang række almindelige infektioner i praksis og på sygehuse.

Korrespondance: *Niels Frimodt-Møller*, Afdeling for Antibiotikaresistens og Sygehushygiejne, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: nfm@ssi.dk

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteraturlisten hviler på betydeligt flere referencer. En udførlig litteraturliste kan rekvireres hos forfatterne.

### Litteratur

1. Frimodt-Møller N. Correlation of in vitro activity and pharmacokinetic parameters with effect in vivo for antibiotics. Observations from experimental pneumococcal infection in mice [disp]. København: Lægforeningens forlag, 1988.
2. Knudsen JD. The importance of pharmacodynamic properties in treatment of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* [disp]. København: Lægforeningens forlag, 2000.
3. www.medicin.dk

**Tabel 1.** De mest betydende parametre for effekt er angivet for forskellige antibiotikaklasser. Det er kun den frie fraktion, dvs. den ikkeproteinbundne del i serum, der er aktiv, og som omtales her.

Antibiotikaklasse	Vigtigste PK-PD-parameter	Mindste mål for behandlingen
$\beta$ -lactam (penicilliner, cefalosporiner, carpapenemer)	$T_{>MIC}$	$T_{>MIC} \geq 50\%$ (dog skal også $C_{max}/MIC > 10$ )
Makrolider, lincosamider (bl.a. erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, clindamycin)	$T_{>MIC}$	$T_{>MIC} \geq 50\%$
Glycopeptider (bl.a. vancomycin, teicoplanin)	$C_{max}/MIC$ og $T_{>MIC}$	$T_{>MIC}$ skal være $100\% > 8 \times MIC$
Aminoglycosider, Colistin (bl.a. gentamicin, netilmicin, tobramycin)	$C_{max}/MIC$	$C_{max}/MIC > 10$
Metronidazol	$C_{max}/MIC$	$C_{max}/MIC > 10$
Oxazolidinon, tetracycliner, rifampicin, azolid (bl.a. linezolid, doxycyclin, tetracycline, tigecyclin, rifampicin, azithromycin)	AUC/MIC	AUC/MIC > 100 (tigecyclin dog kun AUC/MIC > 12)
Quinoloner (bl.a. ciprofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin)	AUC/MIC	AUC/MIC > 100 (gramnegative bakterier) og AUC/MIC > 30 (grampositive bakterier)

PK = antibiotikas farmakokinetiske egenskaber; PD = antibiotikas farmakodynamiske egenskaber; MIC = minimum inhibitory concentration;  $T_{>MIC}$  = den tid, koncentrationen ligger over MIC-værdien; AUC = arealet under serumkoncentrationskurven;  $C_{max}$  = den maksimale koncentration.