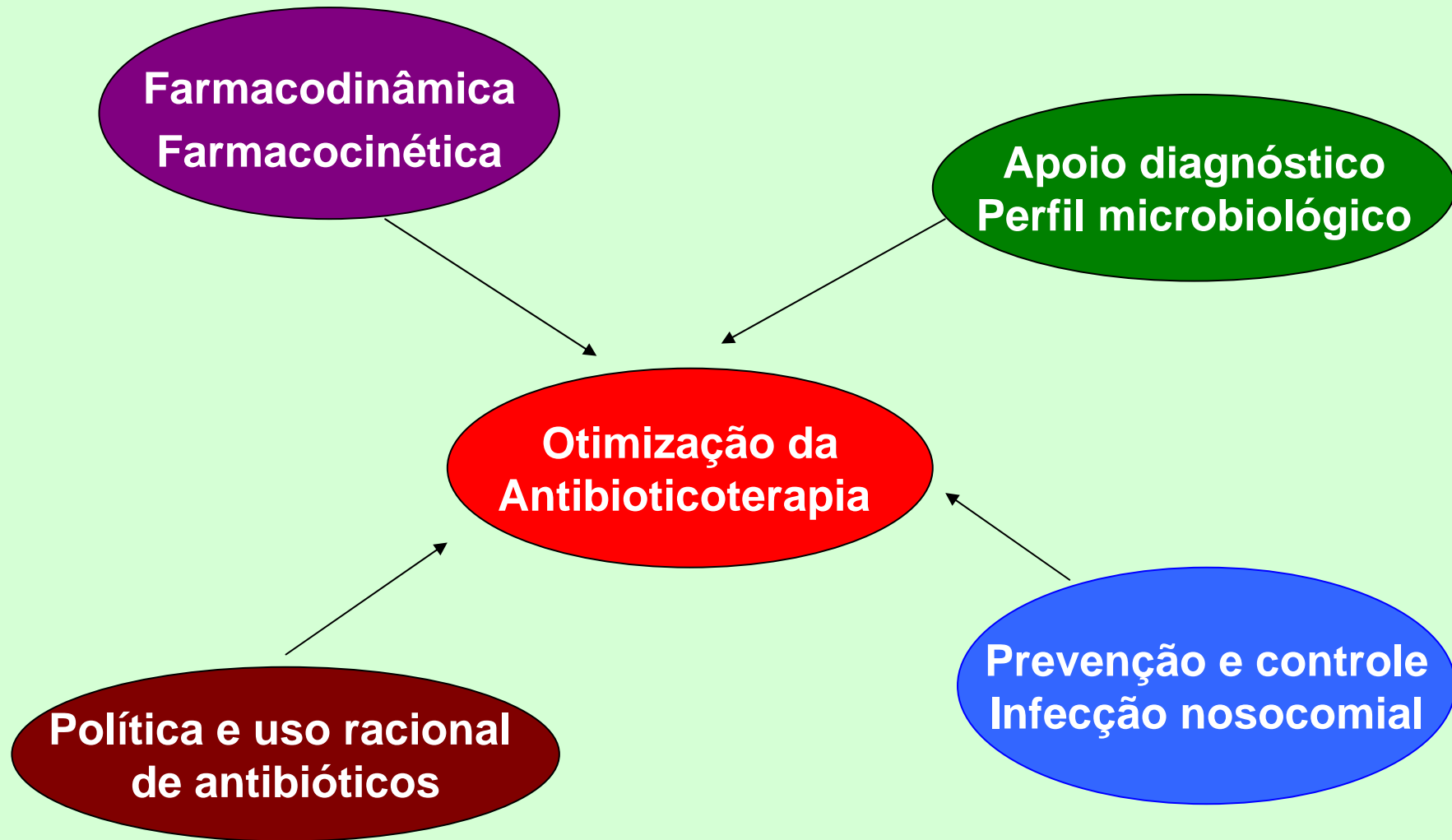


Otimização da antibioticoterapia e o papel da farmacodinâmica

Fernando Cardoso
CCIH - HUCFF
UFRJ – Rio de Janeiro

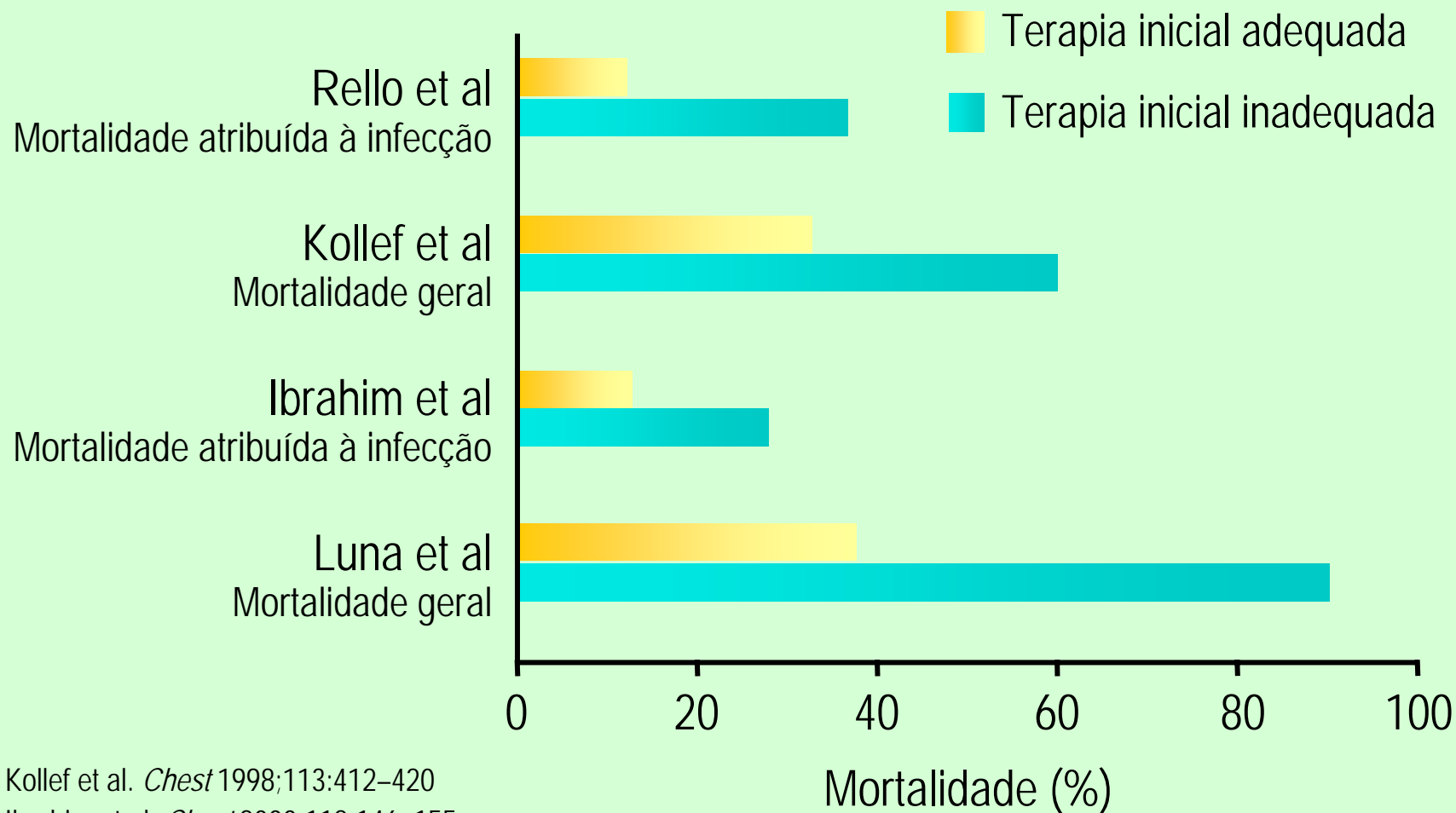
ano 2004

Objetivos



ano 2004

Mortalidade associada à terapia inicial inadequada em pacientes com infecções graves



Kollef et al. *Chest* 1998;113:412-420

Ibrahim et al. *Chest* 2000;118:146-155

Luna et al. *Chest* 1997;111:676-685

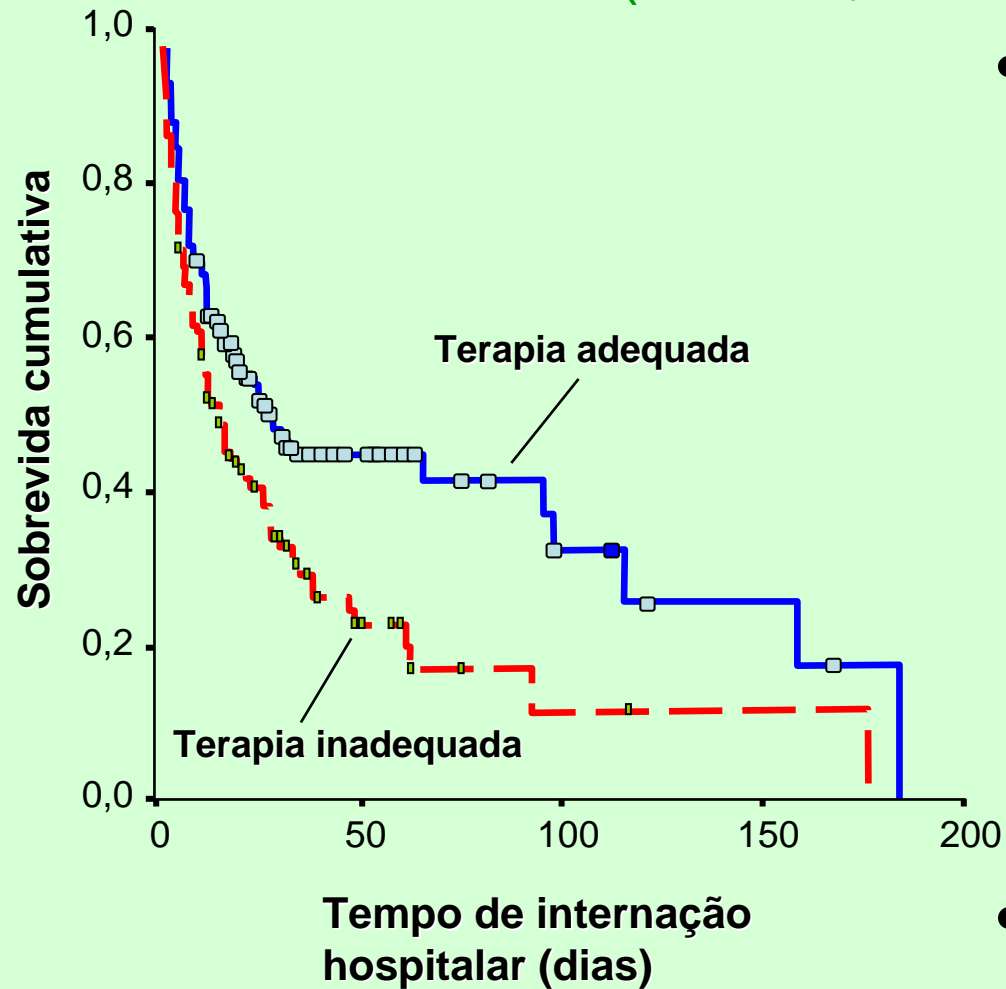
Rello et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200

ano 2004

Impacto da antibioticoterapia empírica inadequada

- Aumento na mortalidade
- Maior quantidade de disfunções orgânicas sistêmicas
- Aumento no tempo de internação na UTI (10,2 vs. 7,1 dias)
- Aumento na duração da ventilação mecânica (11,1 vs. 7,6 dias)
- Aumento do risco de choque séptico e bacteremia

Antibioticoterapia inadequada em pacientes com sepse grave ou choque séptico admitidos na UTI (n=406)



- Curva de sobrevida Kaplan-Meier ao longo da internação hospitalar comparando-se antibioticoterapia empírica adequada X terapia inadequada

• $P=.0007$

ano 2004

Garnacho-Montero J et al. *Crit Care Med.* 2003;31:2742-2751.

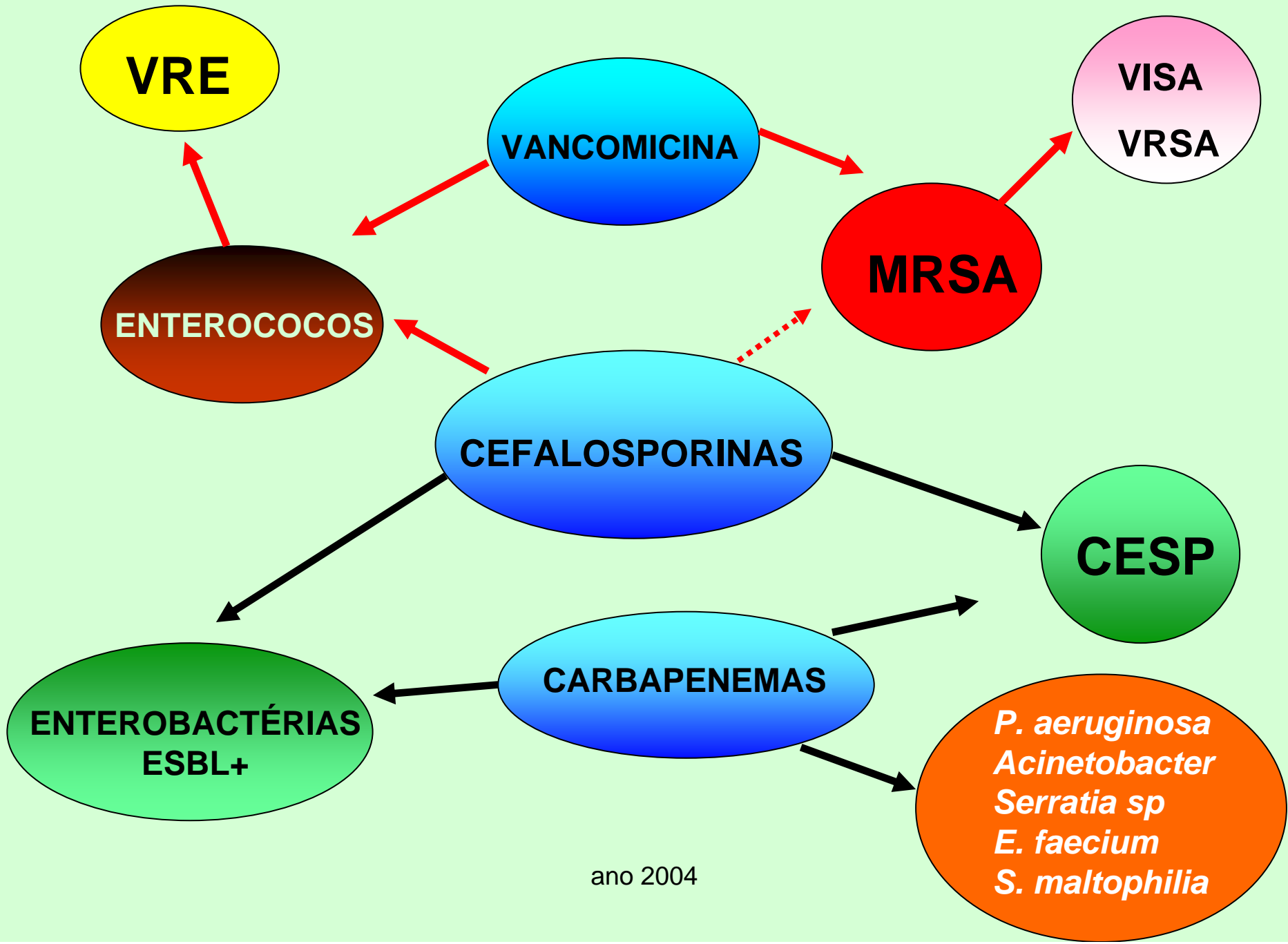
Atraso no início da antibioticoterapia em Pneumonia associada à ventilação (PAV) (n=107)

- Início atrasado da terapia adequada (≥ 24 h) em 37 (30%) dos pacientes: 28,6 \pm 5h
- Início do atb no outro grupo: 12,5 \pm 4h
- Risco de morte aumentado: 7,68 *Odds ratio* ajustado
- APACHE II elevado, câncer e atraso do início do atb foram fatores de risco independentes

Otimização do uso de antibióticos?

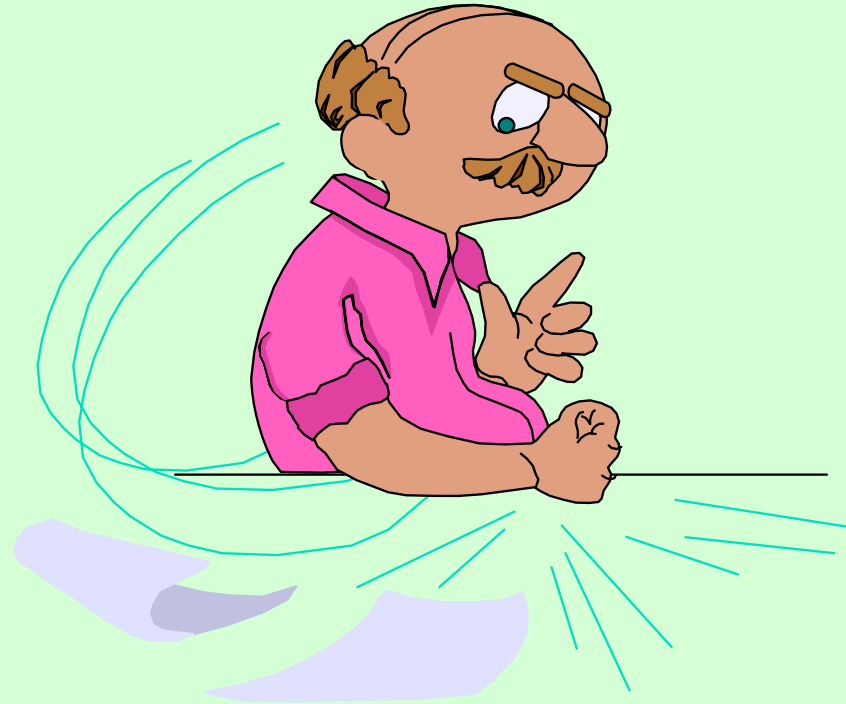
1. **Multirresistência:** perfil microbiológico?
2. **Morbidade/Mortalidade:** demora no diagnóstico e início do ttto; antibiótico inadequado
3. **Custo:**

Infecção nosocomial



ano 2004

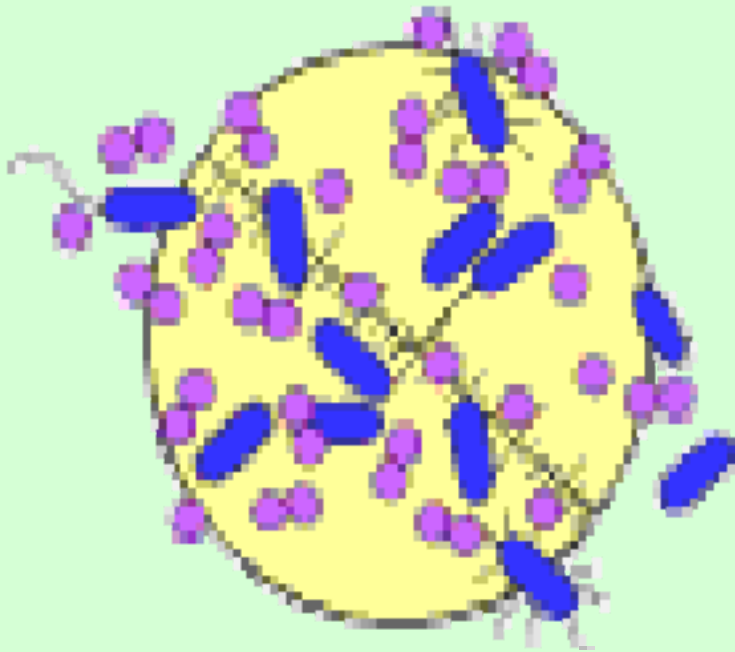
Os antibióticos não são recursos inesgotáveis !



ano 2004

Abordagem direcionada: antibioticoterapia

Sepse nosocomial grave/ Pneumonia/PAV



Selecinar antibiótico(s)
Baseando-se nos fatores de risco

Modificar regime de
antibióticos baseado nos
dados microbiológicos

Risco?: Resistência aos antibióticos de amplo-espectro ?

Anamnese dirigida para risco de infecção por microbiota selecionada

1. USO prévio de antibiótico (tempo, espectro?)
2. INVASÃO: Sítio?
3. Transmissão Cruzada? Epidemiologia e microbiologia do setor
4. Tempo de internação/
5. Diálise
6. Transferência/Re-internação/Infecção comunitária?

“Pegar pesado”

- Diagnóstico clínico precoce e correto
- Coleta adequada de material clínico e diagnóstico microbiológico e TSA corretos
- Início precoce da antibioticoterapia empírica de **espectro adequado (perfil microbiológico?)**
- Otimização da antibioticoterapia:FC/FD
- Após a cultura: adaptar a antibioticoterapia

Farmacodinâmica

Século XXI

ano 2004

Aplicações da Farmacodinâmica

1. Desenvolver novos antibióticos ou novas formulações
2. Estabelecer os *breakpoints* de susceptibilidade
3. Estabelecer novos esquemas de dose e administração para atbs já em uso (penicilina e o pneumococo)
4. Elaborar recomendações para terapia empírica

Farmacodinâmica e a prevenção de resistência

Otimizar potencial bactericida
(fechar a janela de seleção)

= PATÓGENOS MORTOS
não sofrem mutação

Farmacodinâmica dos antimicrobianos

- Concentração inibitória mínima (CIM) :
marcador **auxiliar** da potência da droga

- Variáveis **Farmacocinética X MIC**

Estudos farmacodinâmicos

In vitro

- Estáticos: cinética de morte, efeito pós-antibiótico (EPA), concentração de prevenção de mutantes (CPM)

In vivo (animais)

- vários modelos animais de infecção (sobrevida, unidades formadoras de colônias [UFC])
- imuno-competentes vs. imuno-comprometidos

In vivo (humanos)

- ensaios clínicos de correlação farmacocinética e microbiológica \pm evolução clínica

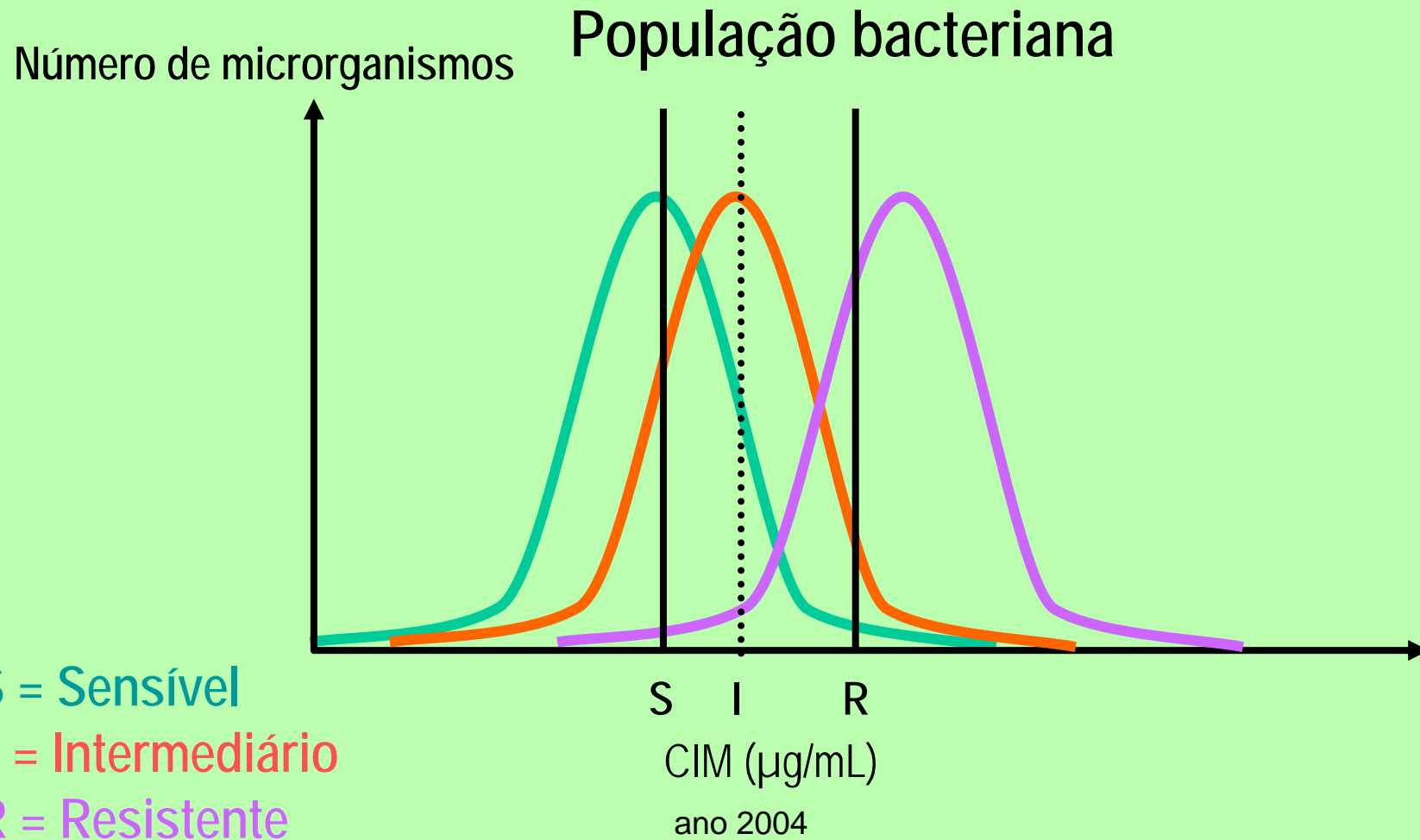
Ex vivo

- correlação de dados de CIM com perfil farmacodinâmico para prever **probabilidade de exposição ótima (simulação de Monte Carlo)**

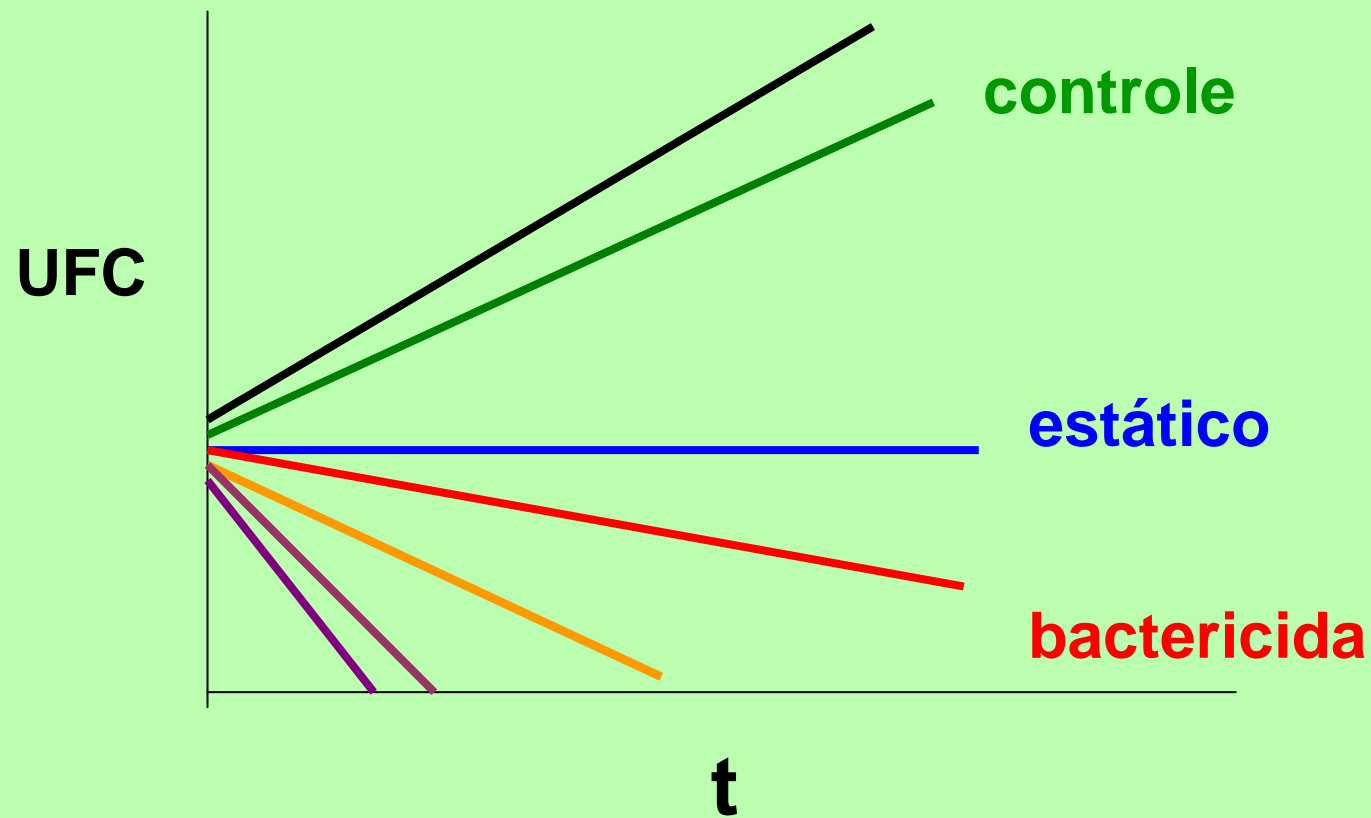
Modelos animais para analisar a magnitude dos parâmetros de FC/FD são necessários para:

1. Diferentes atbs da mesma classe
2. Diferentes doses e intervalos de administração
3. Diferentes patógenos
4. Diferentes sítios de infecção

Distribuição da potência antimicrobiana *in vitro*



Relação entre crescimento e morte bacteriana com tempo de exposição e concentração



ano 2004

Parâmetros farmacodinâmicos preditivos de eliminação de microrganismos e da evolução clínica

Parâmetros correlacionados à eficácia

C_{max} :CIM

AAC:CIM

T>CIM

Exemplos

Aminoglicosídeos

Fluoroquinolonas

Carbapenêmicos
Cefalosporinas
Penicillinas

Eliminação do microrganismo

Concentração-dependente

Concentração-dependente

Tempo-dependente

Objetivo terapêutico

Maximizar Exposição: dose
 C_{max} :CIM ≥ 10

Maximizar Exposição:
Dose

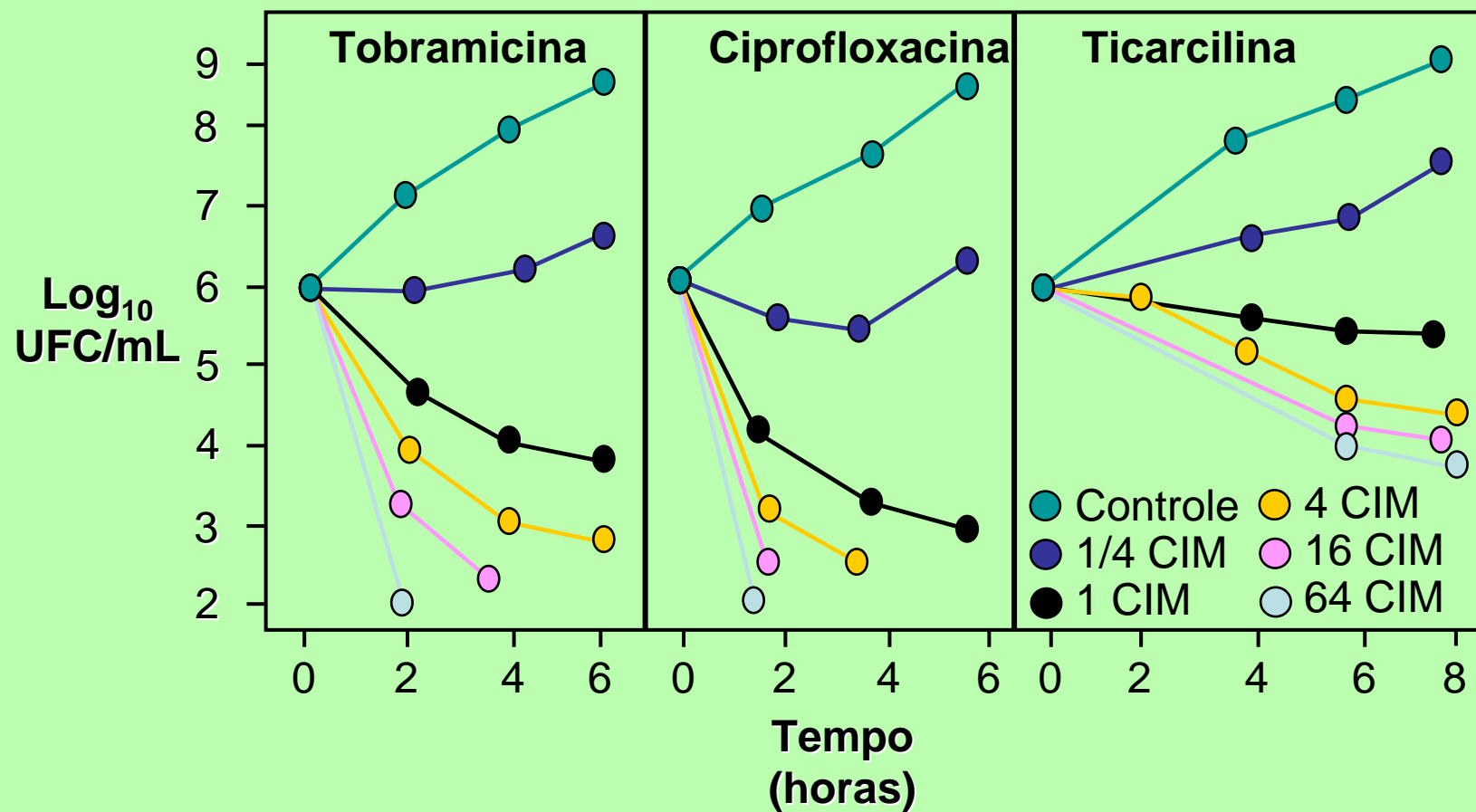
Otimizar duração da exposição:
Tempo

Drusano & Craig. J Chemother 1997;9:38-44

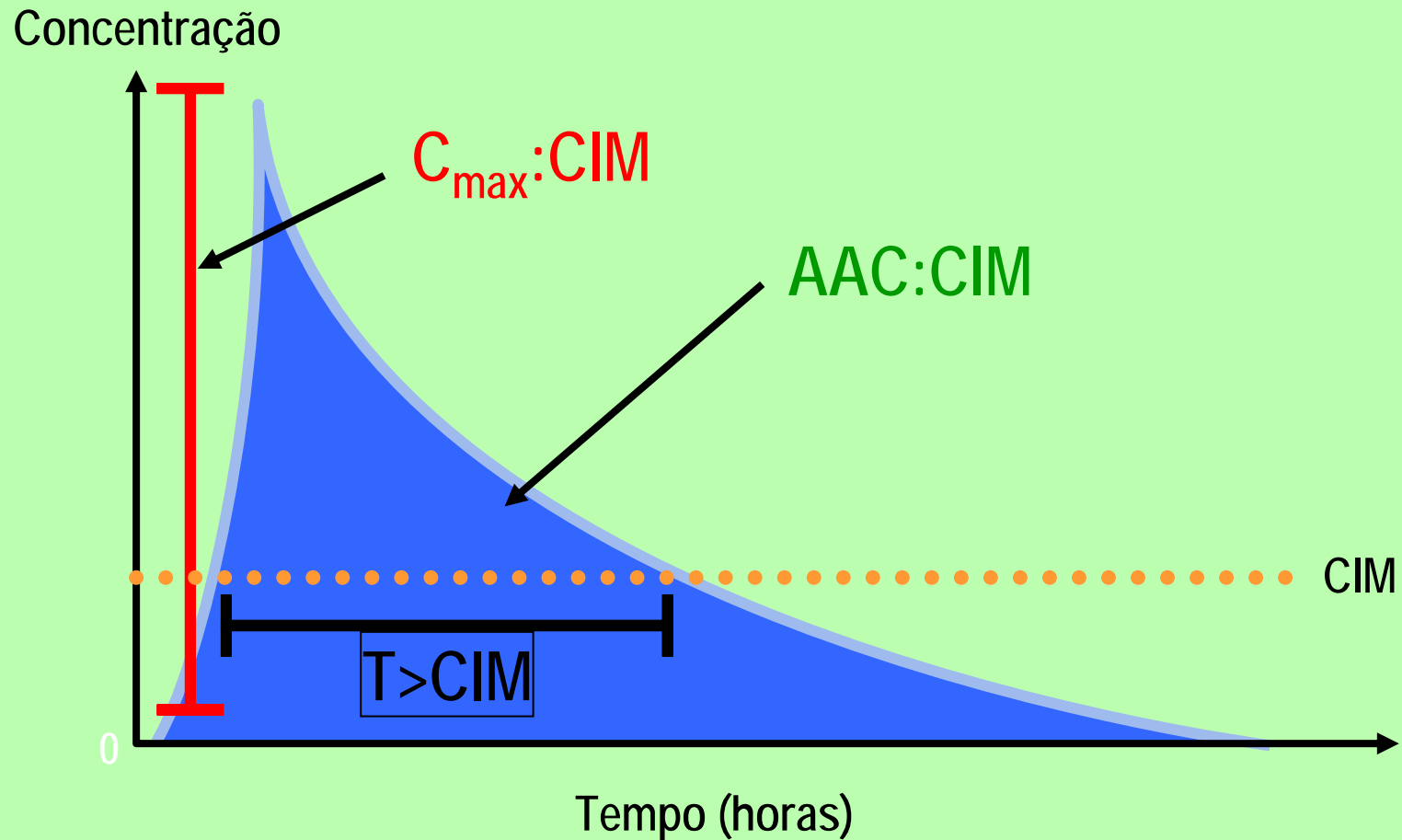
Drusano et al. Clin Microbiol Infect 1998;4 (Supl. 2):S27-S41

Vesga et al. 37th ICAAC 1997

Ação bactericida concentração-dependente vs. independente



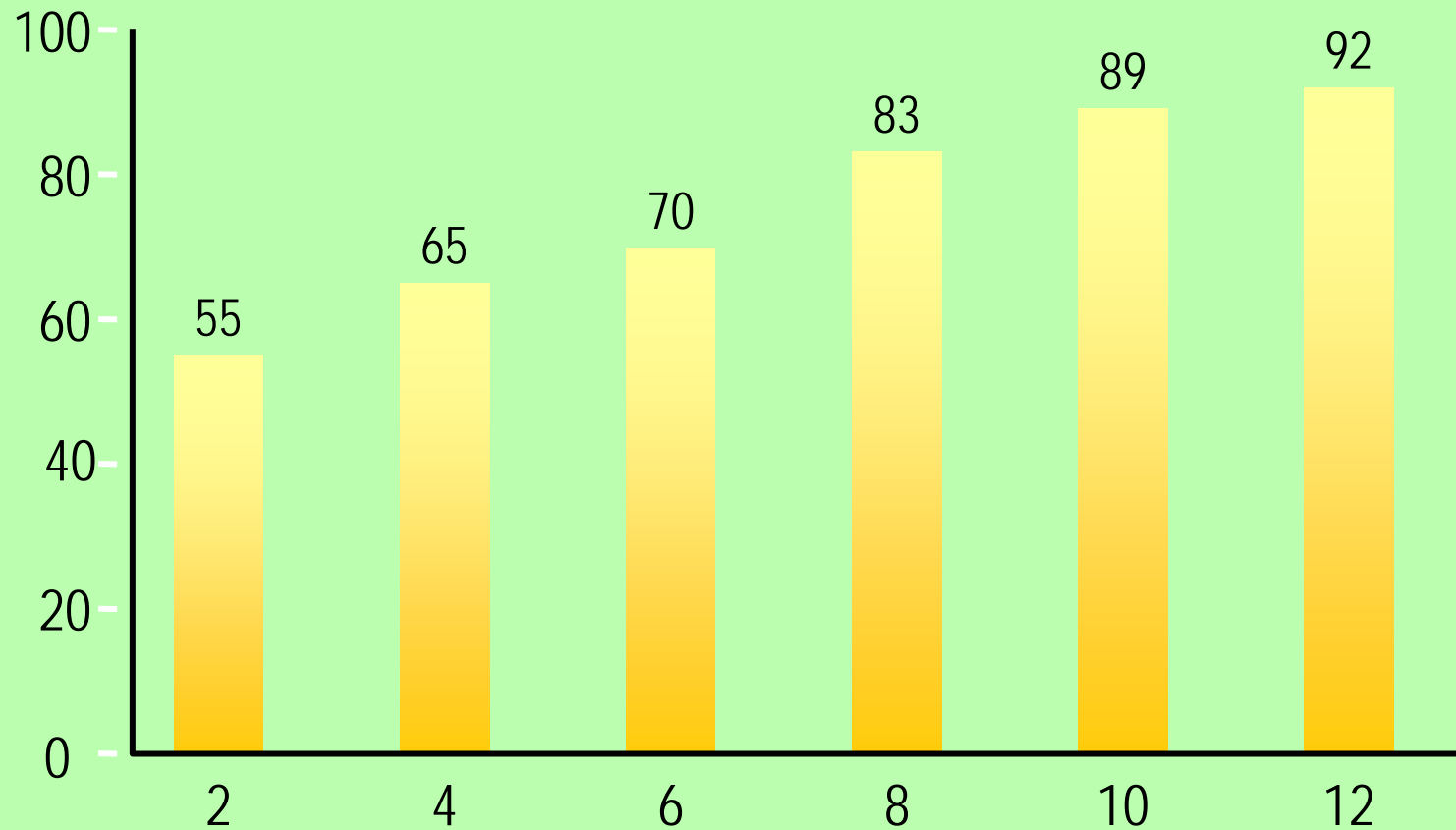
Parâmetros farmacodinâmicos (potência *in vivo*)



AAC = Área abaixo da curva de concentração-tempo C_{max} = Concentração plasmática máxima
ano 2004

Aminoglicosídeos: relação entre razão $C_{max}:CIM$ e resposta clínica (n=236, infecções por BGN, 63%ITU, 16%PNM, pele 13%, IA 7%)

Resposta clínica (%)

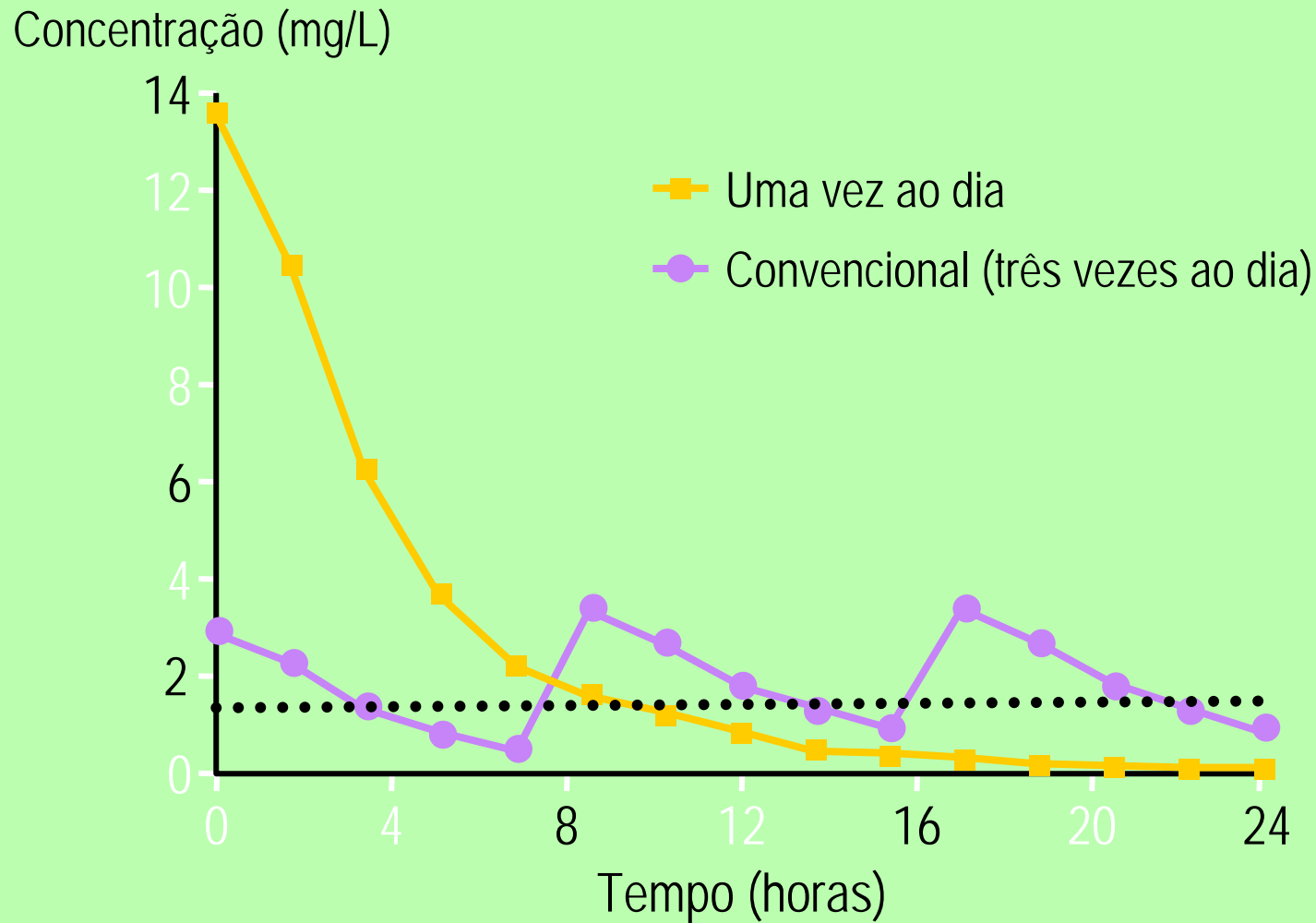


$C_{max}:CIM$

ano 2004

Moore et al. J Infect Dis 1987;155:93-99

Regimes de aminoglicosídeos uma vez ao dia vs. três vezes ao dia (convencional)

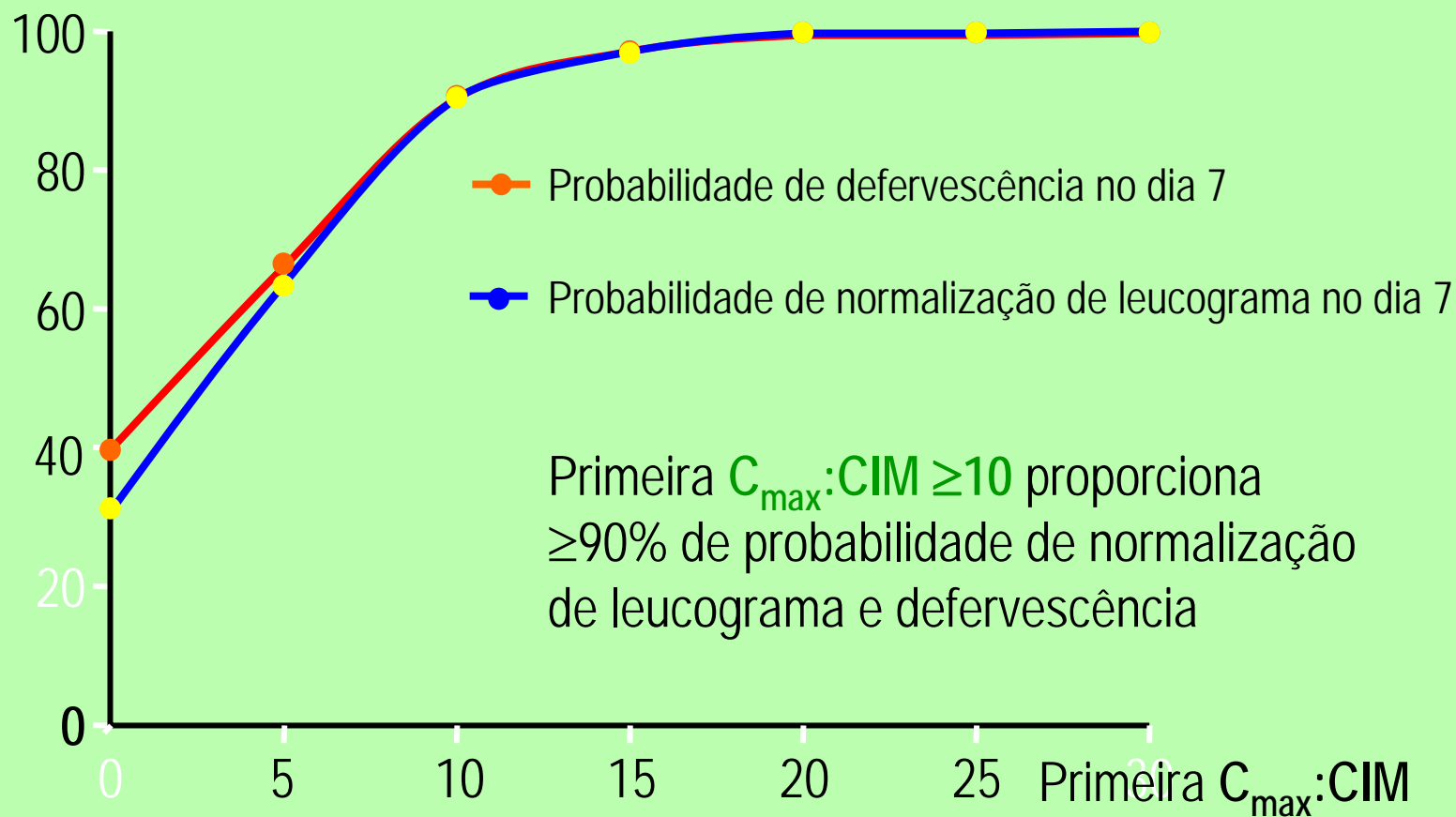


ano 2004

Nicolau et al. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650-655

Otimização da terapia com aminoglicosídeo para pneumonia hospitalar (n=72, apenas AA n=28)

Probabilidade de resolução (%)



ano 2004

Kashuba et al. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:623-629

Aminoglicosídeos

dose única X múltiplas doses

- Ação bactericida concentração dependente
 $C_{max}:CIM \geq 10$,
- Efeito pós antibiótico prolongado (EPA), evitar o efeito da “1ª exposição”
- Estudos e meta-análises
- Eficácia clínica e < chance de surgimento de R
- Nefrotoxicidade (25%<)
- Ototoxicidade igual
- Menor custo e menor manipulação

Aminoglicosídeos em dose única em neutropênicos

Sung *et al*, J Natl Cancer Inst, dec 2003

- TX MO e Neutropenia
- 60 crianças <18a: tobramicina dose única ou 8/8h + beta-lactâmico
- Eficácia clínica igual ou superior (particularmente para infecção por *P. aeruginosa*)
- Menos nefrotóxico

Aminoglicosídeos em dose única

- Endocardite por estreptococo ?

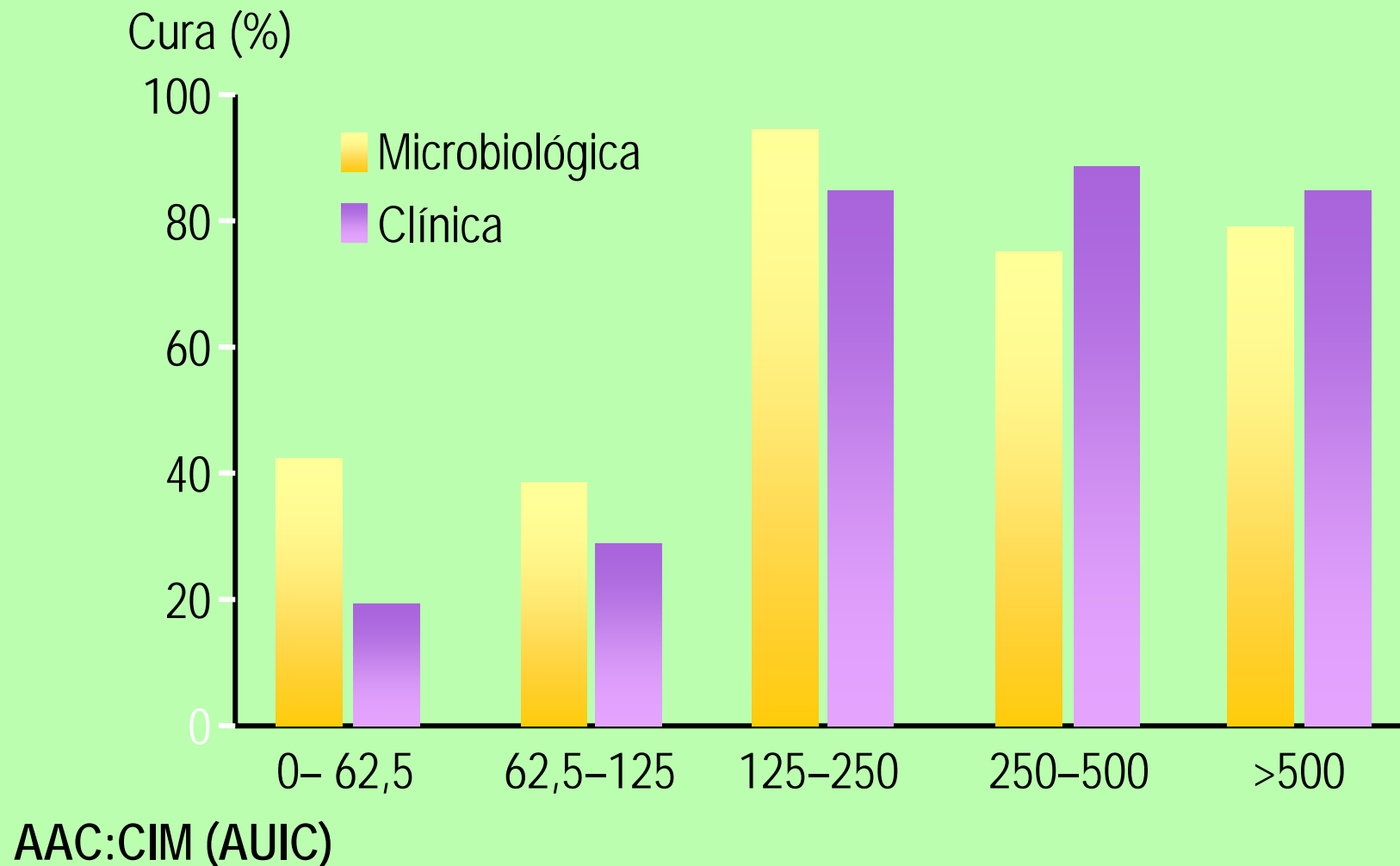
Sexton et al, CID, 1998,27:1470,

Francioli et al CID 1995, 21: 1406

ceftriax + gentamicina/netimicina dose única

- Não usar em Endocardite enterococo
(modelo animal)
- Neonatos: ok

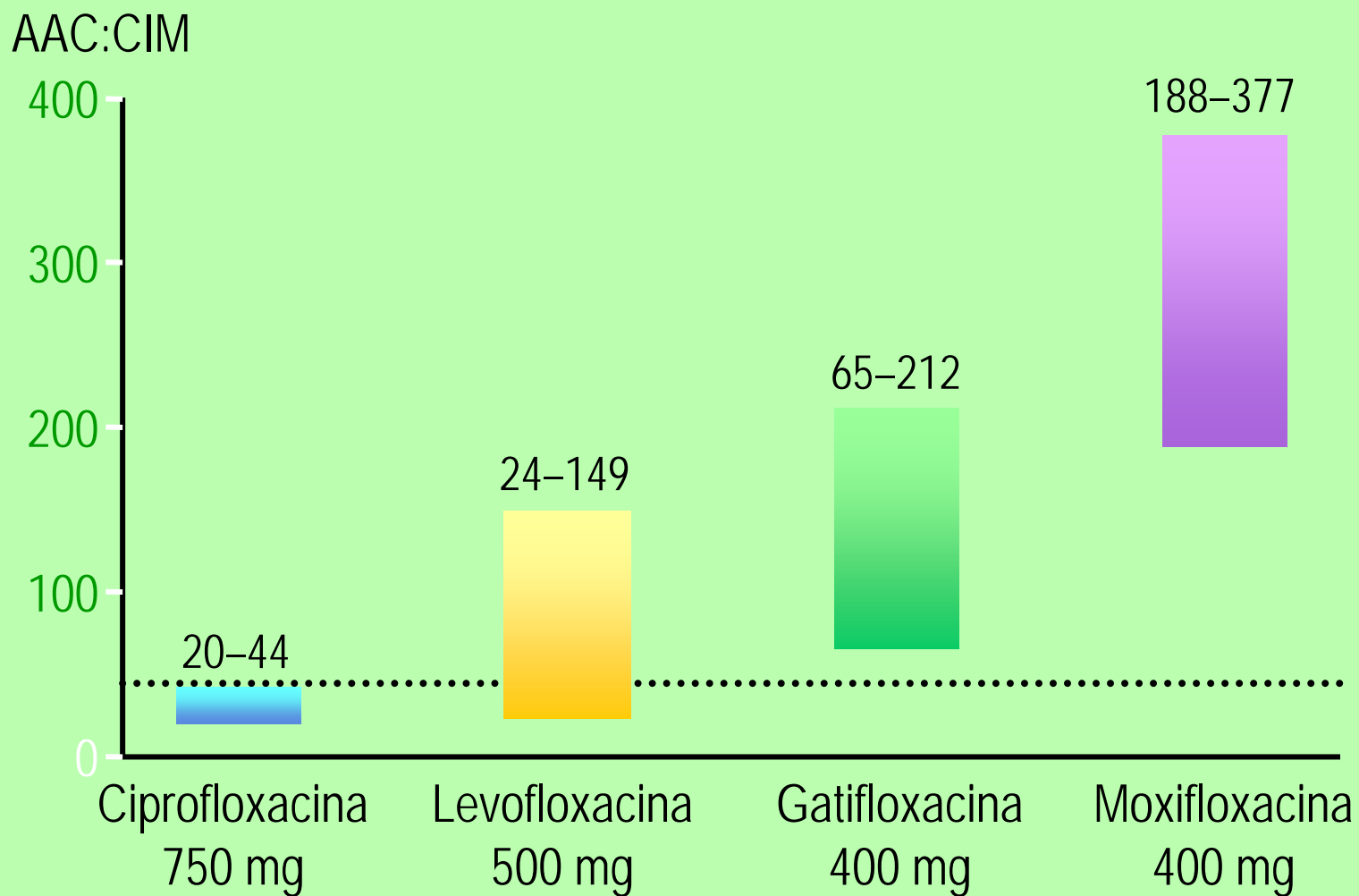
Ciprofloxacina em infecções hospitalares (n=74, pneumonia n=58) correlação entre exposição à droga e resultado clínico



ano 2004

Forrest et al. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1073-1081

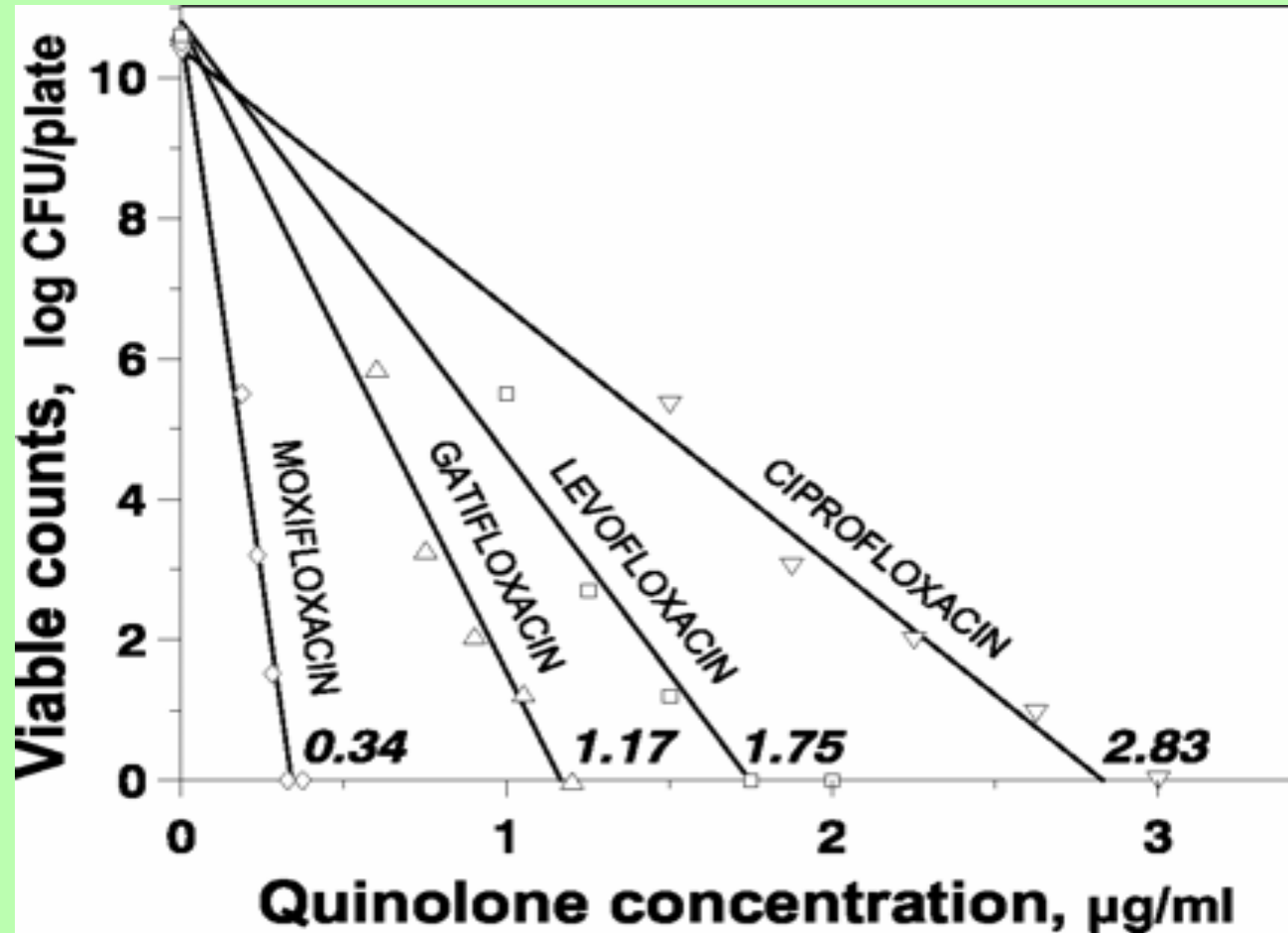
Fluoroquinolonas razão AAC:CIM_{24h} para o pneumococo (meta FD ≥ 30)



ano 2004

Grant & Nicolau. Antibiotics for Clinicians 1999;3(Suppl. 1):21-28

Modelo *in vitro* dinâmico para prever a habilidade das quinolonas de prevenir a seleção de mutantes de *S. aureus*



Metas FD para fluoroquinolonas?

Pseudomonas aeruginosa

- AAC/MIC_{24h} ≥ 125

Enterobactérias

- AAC/MIC_{24h} ≥ 100

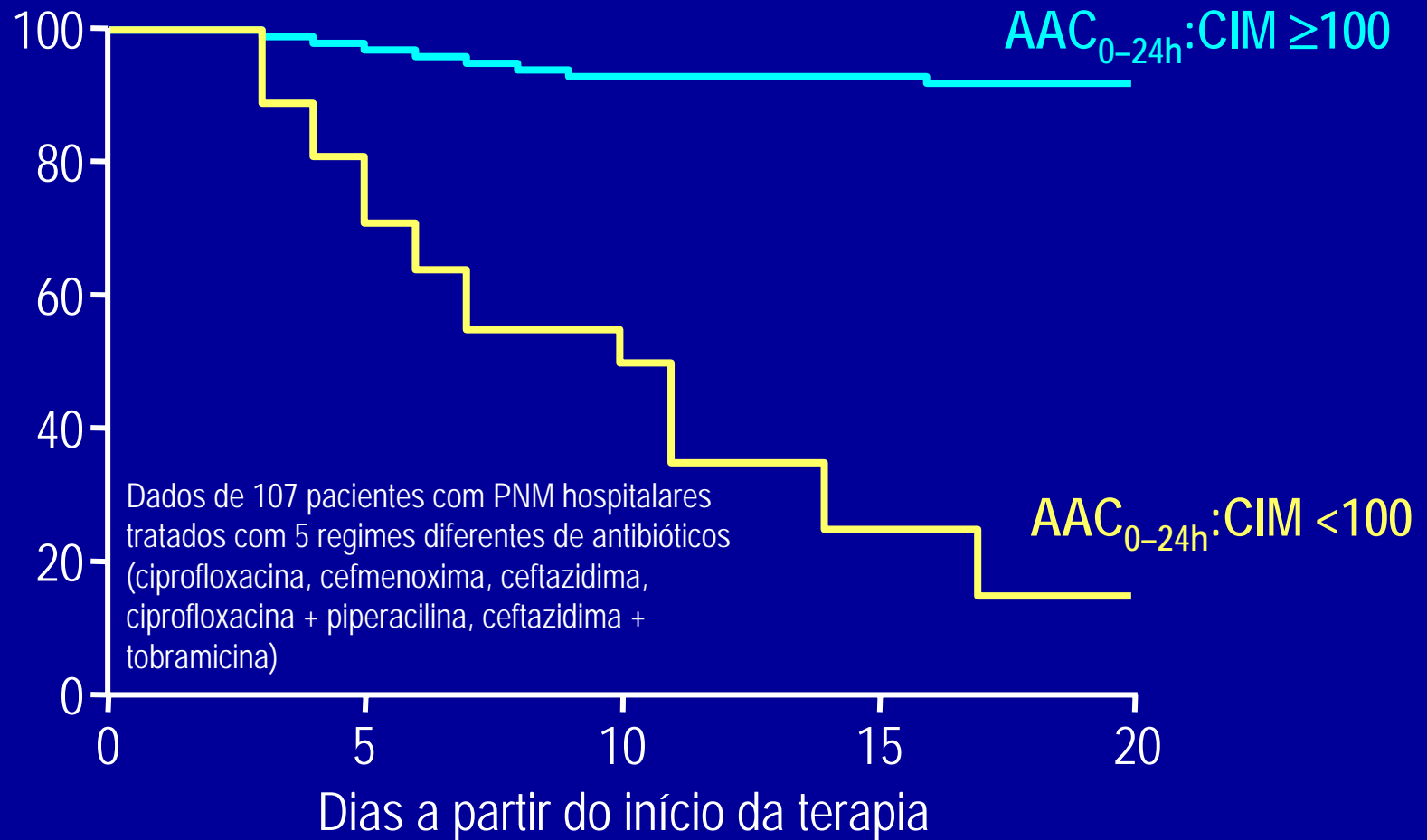
Pneumococo

- AAC/MIC_{24h} ≥ 30

Probabilidade de desenvolver resistência

(n=107, 128 isolamentos, > 90% BGN, > PNM)

Probabilidade de permanecer sensível (%)



ano 2004

Thomas et al. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:521-527

β -lactâmicos

ano 2004

Otimização da exposição

- O nível ótimo de exposição varia para diferentes agentes dentro da classe dos β -lactâmicos
- %Tempo>CIM necessária para > eficácia p/BGN:
 - ~ **60%–70% para cefalosporinas**
 - ~ 50% para penicilinas
 - ~ 40% para carbapenêmicos

ano 2004

Drusano GL. *Clin Infect Dis.* 2003;36(suppl 1):S42-S50.

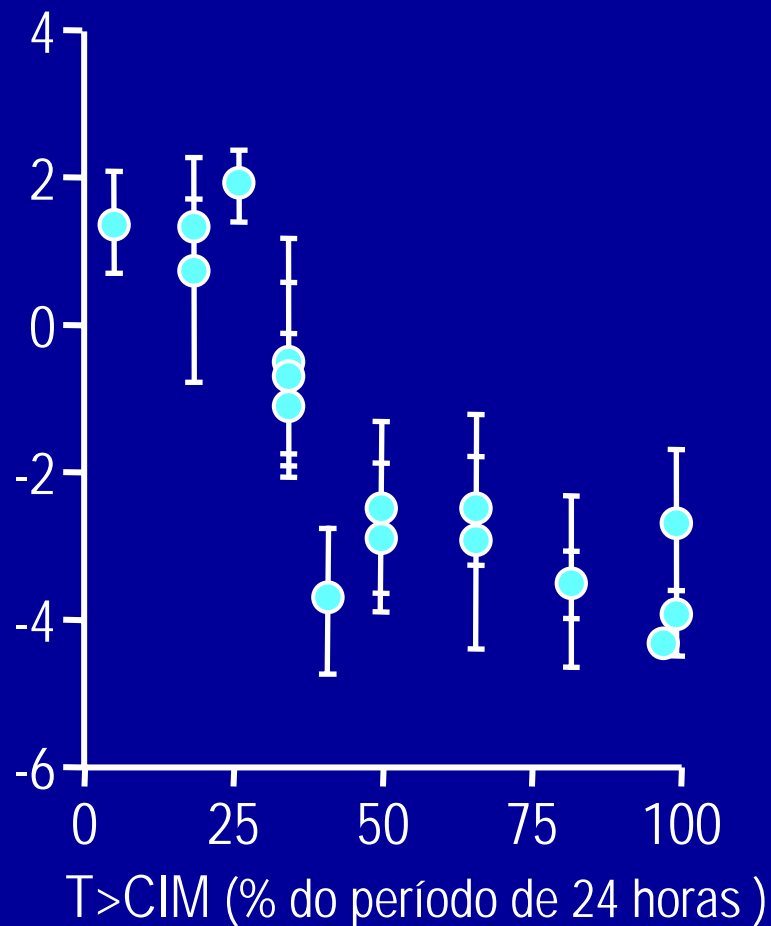
β -lactâmicos

Tempo > 1X MIC ou Tempo > 4x MIC ?

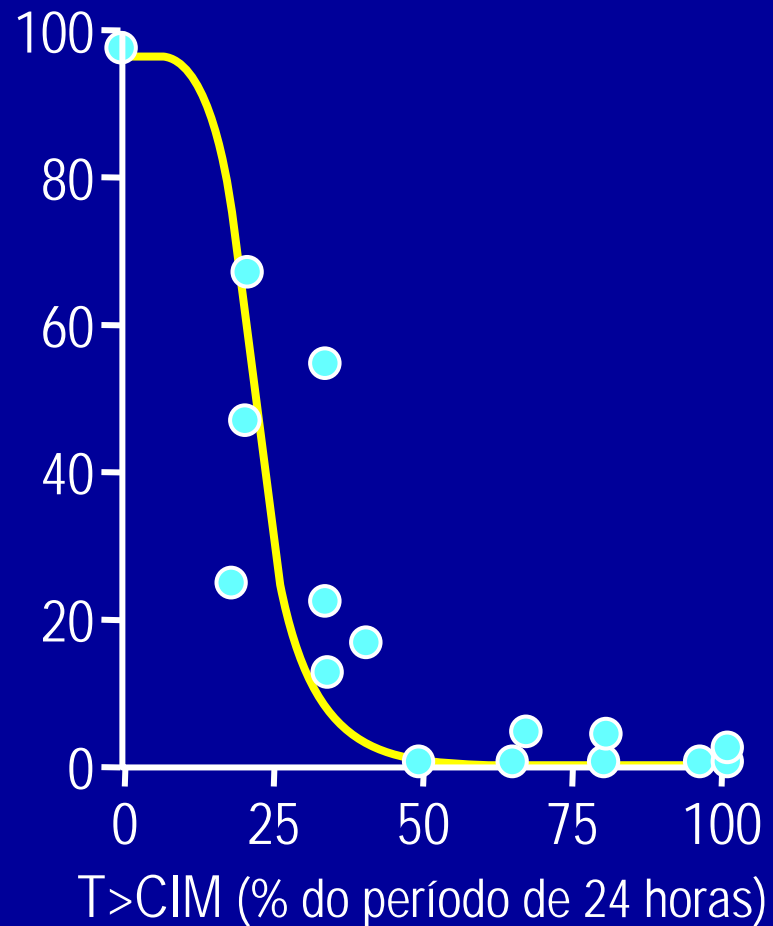
- Estudo *in vitro* e modelo animal
- Animal com níveis progressivos de neutropenia
- Otimização da ação bactericida do B-lactâmico variou de 4, 8 a 16 X MIC

Farmacodinâmica de cefalosporinas: modelo de infecção por pneumococo em coxa de camundongos neutropênicos

Mudança no log UFC após 24 h



Mortalidade após 96 h (%)



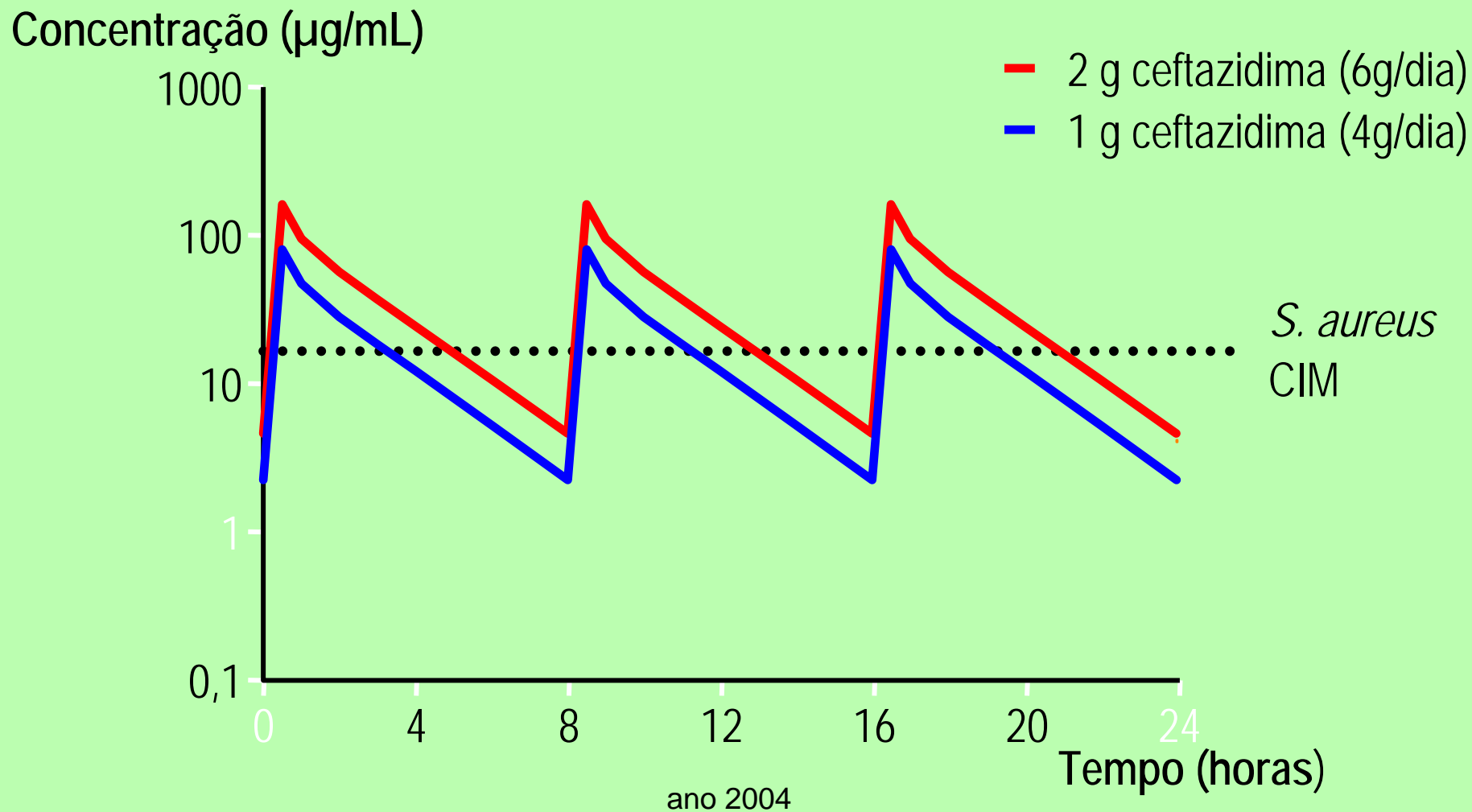
ano 2004

Nicolau et al. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1291-1295

Otimizando o uso dos beta-lactâmicos

- Utilizar doses elevadas
- Reduzir o intervalo das doses (p. ex piperacilina/tazobactan 18g/dia, 3,375g 4/4h para PAV)
- Optar pelo melhor perfil farmacodinâmico dentro da classe *in vitro* (p. ex ampicilina > penicilina enterococo, meropenem > imipenem *P. aeruginosa*)
- Otimizar a farmacodinâmica:
 - Infusão prolongada
 - Infusão contínua (24h)

Farmacodinâmica de ceftazidima 1 g e 2 g três vezes ao dia



Houlihan HH et al. ICAAC 1997;Abst 42:pag 8.
Nenko AS et al. ICAAC 1995;Abst A93:pag 18.

- Ceftazidima: Infusão contínua x intermitente
- Igual eficácia com:
 - 3g IC/24H: concentração estável de 29mg/L
 - 2g 8/8h: concentração de 25mg/L entre as aplicações

Raber S et al. ICAAC 1996;Abst 104:pag 20.

- Oxacilina: Infusão contínua x intermitente
- Igual eficácia com:
 - 6-8g/dia em infusão contínua
 - 12g/dia em infusão intermitente

Antibiótico	Meia-vida	Vol Distribuição	Estabilidade
--------------------	------------------	-------------------------	---------------------

Penic G	0,5 (h)	0,29 (L/kg)	>24 (h)
Ampicilina	1,0	0,31	8
Oxacilina	0,5	0,13	>24
Ticarcilina	1,2	0,22	12
Piperacilina	1,0	0,31	>24
Cefazolina	1,5	0,12	>24
Cefotaxima	1,0	0,33	>24
Cefepima	2,0	0,24	>24
Ceftazidima	2,0	0,28	18
Meropenem	1,0	0,27	5-12
Imipenem	1,0	-	4 (“instável”)

Adaptado de Andes D & Craig WA. Infect Dis Clin North Am 1998:853.

ano 2004

Estudo clínico sobre a importância do Tempo >CIM no tratamento de infecções

- **Carbencilina associada a cefamandol em infusão intermitente ou contínua**
- 235 infecções documentadas em 204 pacientes febris ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) com neoplasia
 - Taxa de cura: 65% infusão contínua; 57% intermitente
- Pacientes com neutropenia $< 100/\text{mm}^3$
 - Taxa de cura: 65% infusão contínua; 21% intermitente
 - (p=0.03)

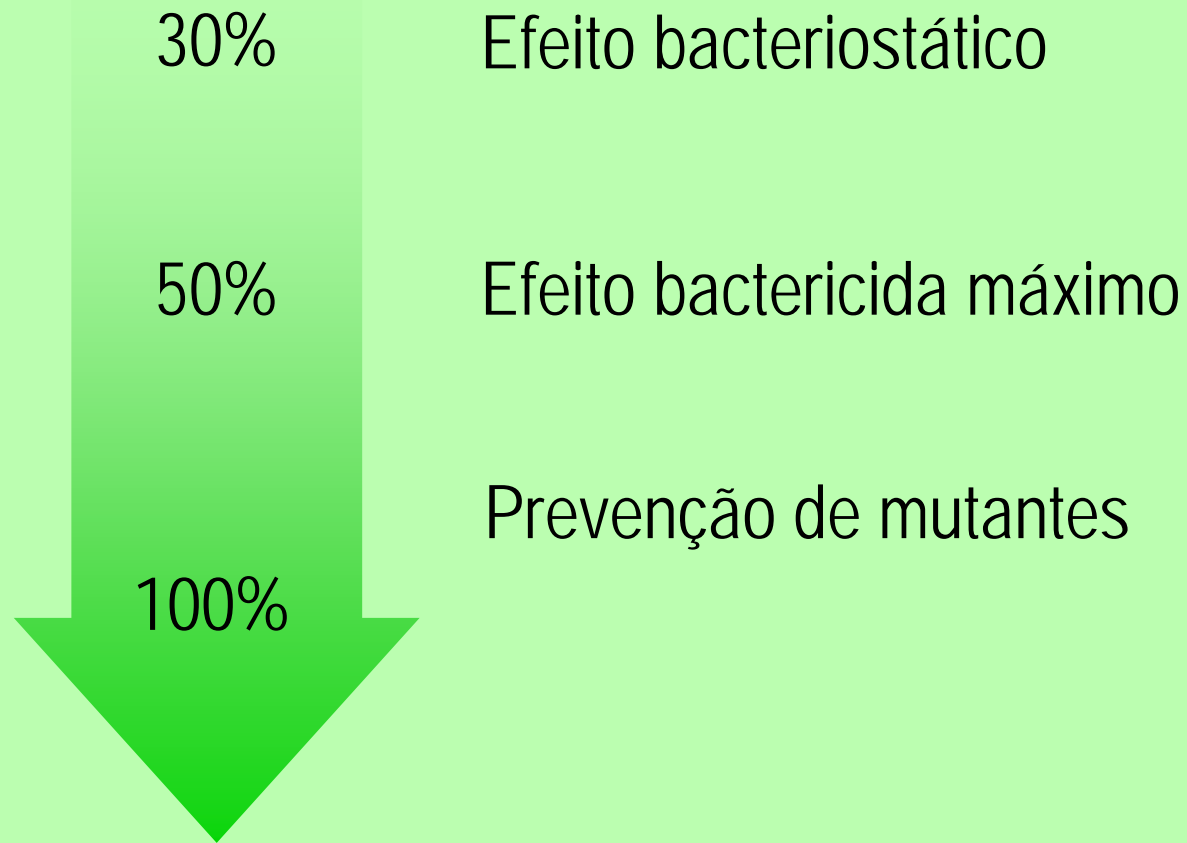
Infusão contínua vs. intermitente de piperacilina/tazobactam: resultado clínico e impacto econômico (n=30)

	Infusão contínua	Infusão intermitente	Valor p
Dias até defervescência	1,2 ± 0,8 (n=17)	2,4 ± 1,5 (n=13)	0,012
Dias até normalização de leucograma	2,8 ± 2,4 (n=18)	3,9 ± 2,2 (n=13)	0,065
Sucesso clínico	94%	82%	0,081
Sucesso microbiológico	91%	75%	0,092
Análise farmacoeconômica			
Nível 1 custo (\$)	291 ± 218	371 ± 325	0,054
Nível 2 custo (\$)	399 ± 407	523 ± 526	0,028

ano 2004

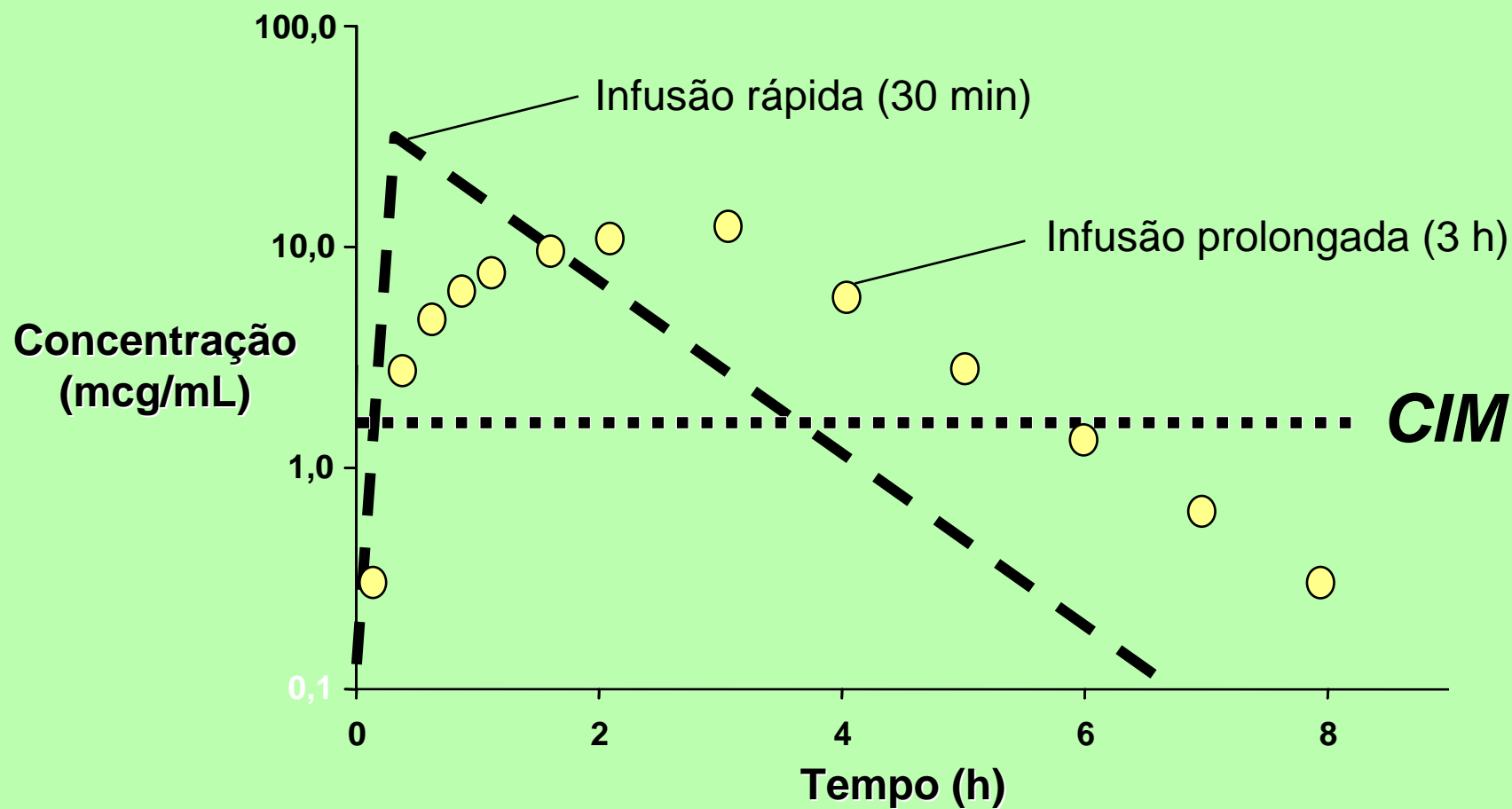
Grant et al. Pharmacotherapy 2002;22:471-483

Impacto clínico do conceito de $T > CIM$ carbapenêmicos



ano 2004

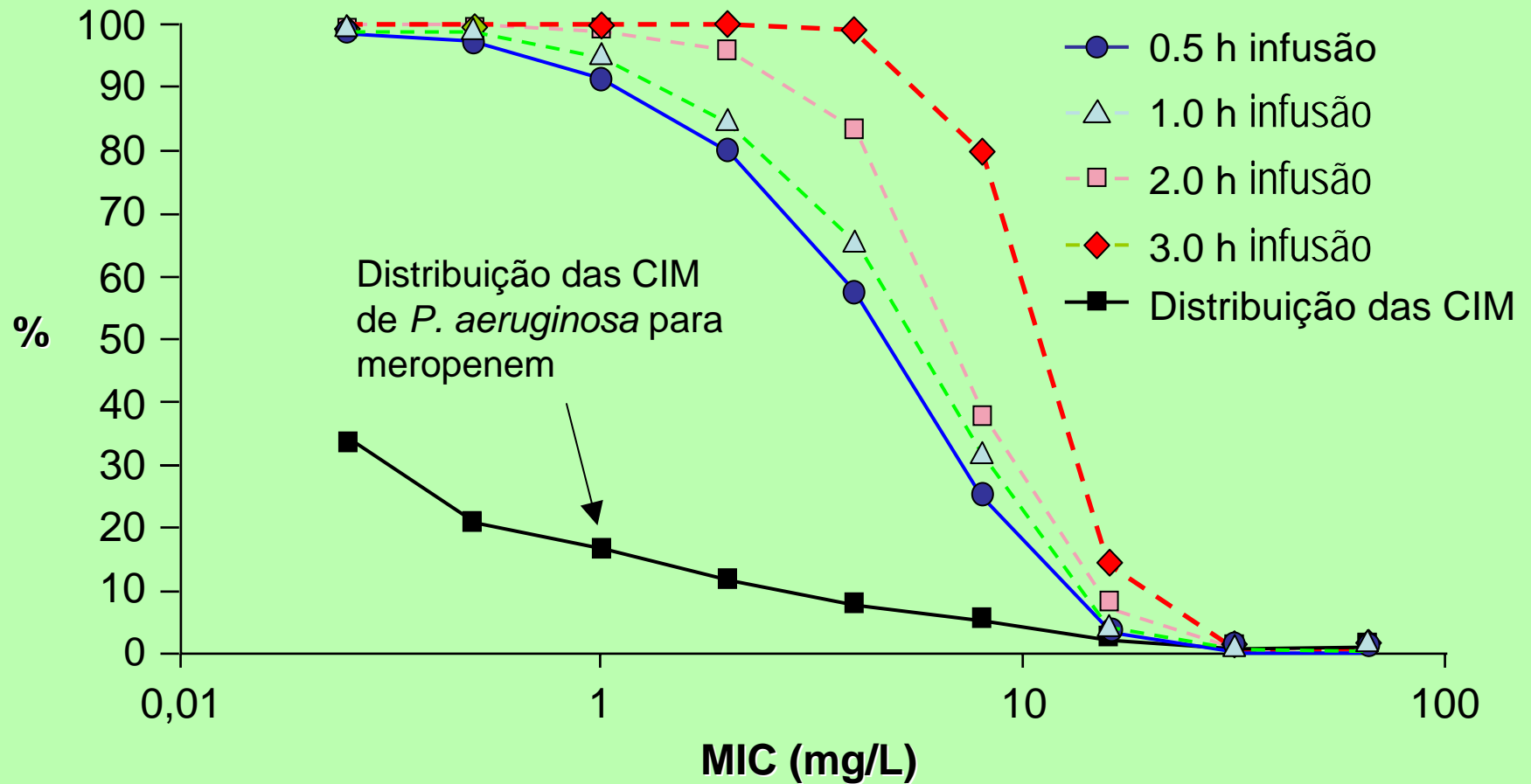
Meropenem 500 mg administrado em infusão de 0,5 h ou 3 h



ano 2004

Dandekar PK et al. *Pharmacotherapy*. 2003;23:988-991.

Uso do Meropenem 1000 mg e o percentual de Eliminação Bacteriana Máxima *P. aeruginosa*



ano 2004
Drusano G. Não publicado. Usado com permissão.

Meropenem 1000 mg 8/8h: Taxas de obtenção de meta FD com a simulação de Monte Carlo (2000 indivíduos)

	Inf 0,5 h (%)	Inf 1,0 h (%)	Inf 2,0 h (%)	Inf 3,0 h (%)
<i>S. aureus</i> (SM)*	96,2	96,8	97,8	98,4
<i>K. pneumoniae</i> *	98,3	98,8	99,4	99,6
<i>E. cloacae</i> *	98,2	98,7	99,5	99,7
<i>S. marcescens</i> *	97,3	98,0	98,9	99,3
<i>A. baumannii</i> *	83,1	85,8	89,9	93,7
<i>P. aeruginosa</i> *	82,5	85,1	89,1	93,4

*Número de isolados – 6896, 3517, 3058, 1843, 722, 8096 SM= sensível à Meticilina.

Drusano G. Não publicado. Usado com permissão.

ano 2004

Optimizing
Pharmacodynamic
Target
Attainment using the
MYSTIC
Antibiogram
(OPTAMA)

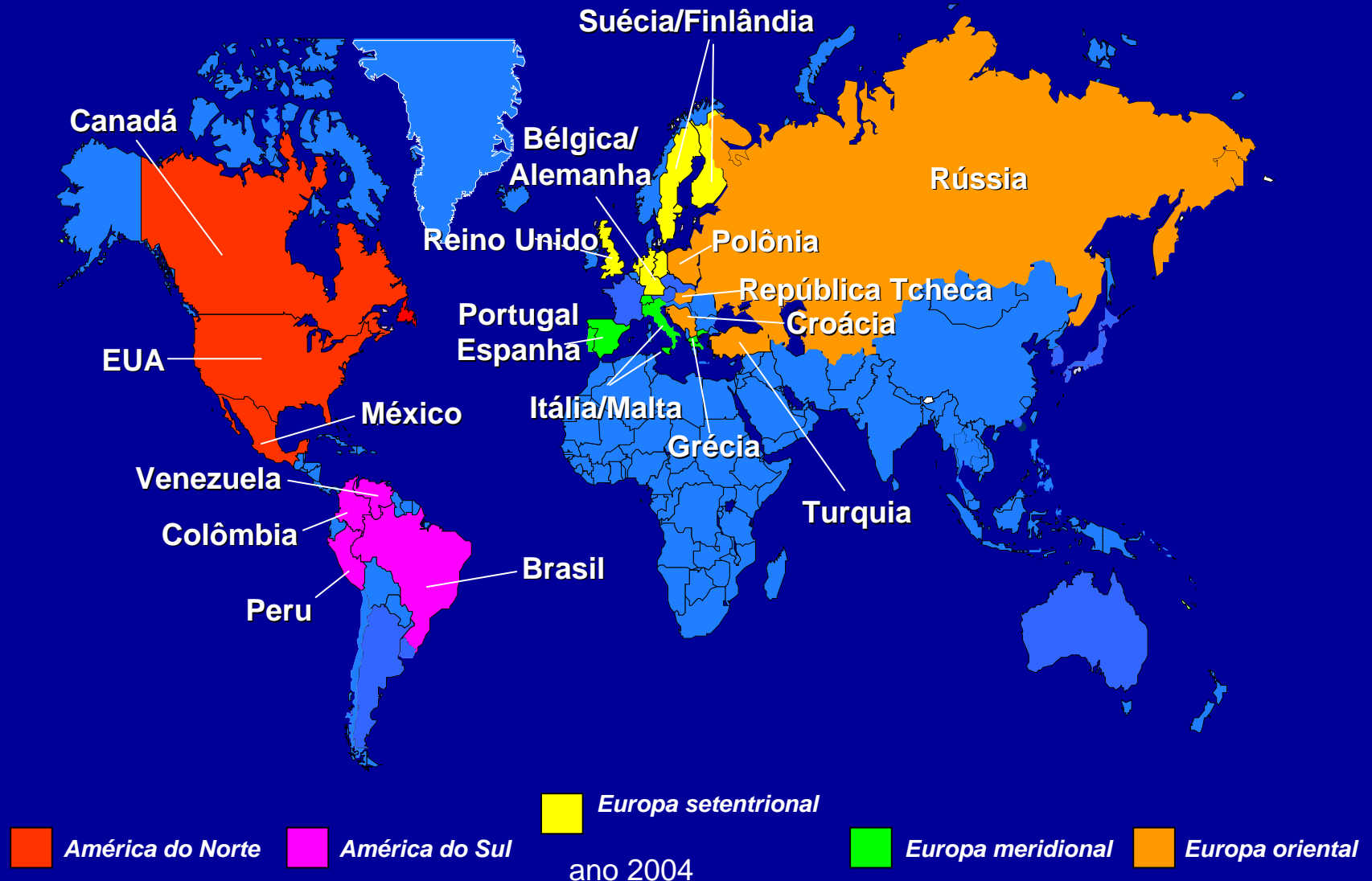
OPTAMA, em português, significa "Otimizar a Obtenção de Meta Farmacodinâmica através dos Dados do MYSTIC"

ano 2004

Dados microbiológicos

- MYSTIC 2002 : Distribuições das CIMs derivadas do estudo de vigilância de resistência
- Patógenos:
 - *E. coli*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Acinetobacter baumannii*
 - *P. aeruginosa*

Regiões do programa



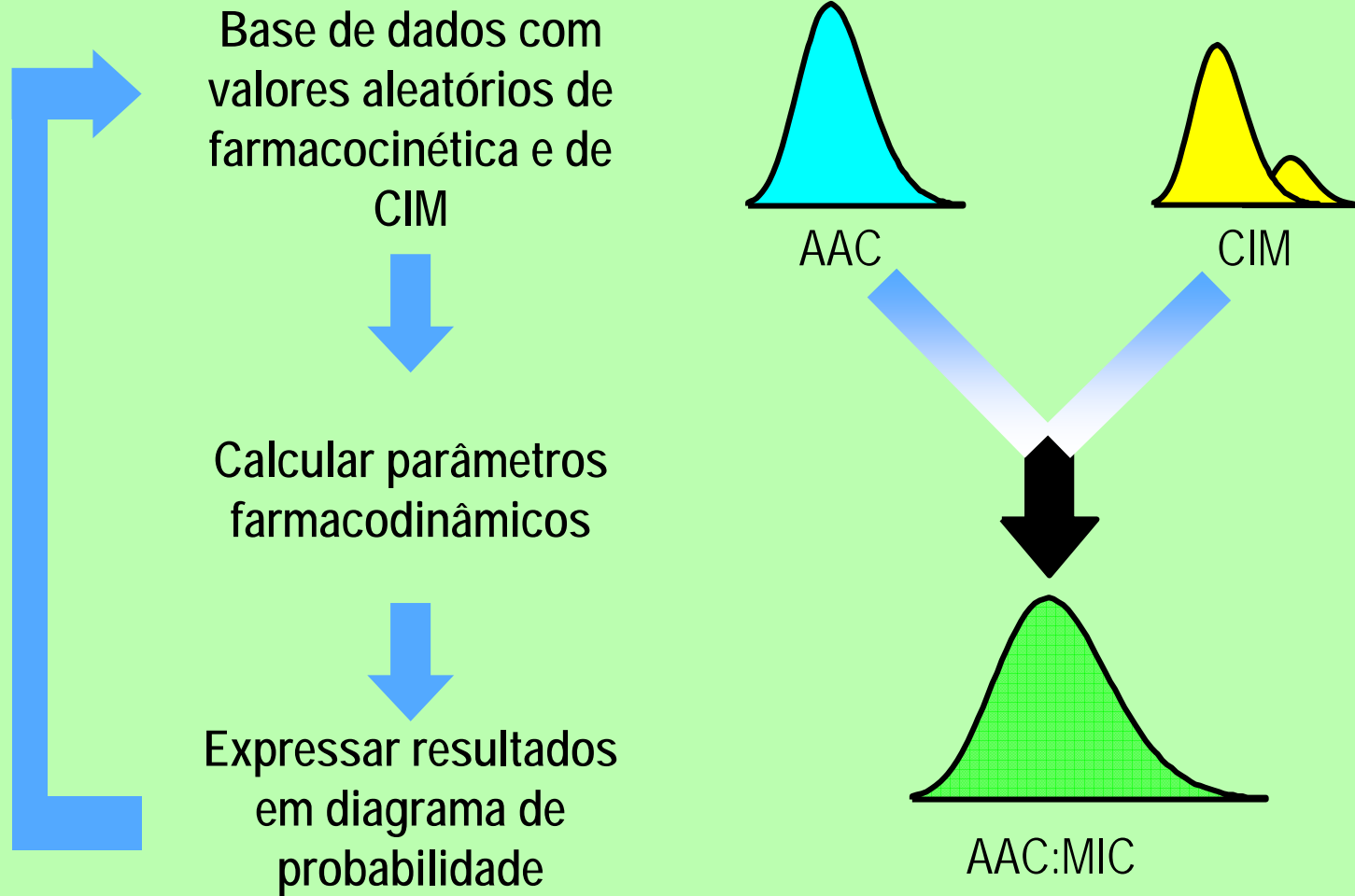
Modelo farmacodinâmico

- Antimicrobianos testados:
 - meropenem, imipenem, ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam, ciprofloxacina
 - Dados farmacocinéticos
- Obtidos de estudos previamente publicados em voluntários saudáveis

Simulação de Monte Carlo

- Probabilidades de obtenção das metas $T > CIM$ e AAC:CIM conforme as CIM dos microorganismos isolados
- **Metas FC/FD bactericidas usadas**
 1. Razão de AAC:CIM >125 calculada para ciprofloxacina
 2. 40% $T > CIM$ para meropenem e imipenem
 3. 50% $T > CIM$ para ceftazidima, cefepima e piperacilina/tazobactam

Simulação de Monte Carlo: aplicada a modelos FC/FD



ano 2004

Dudley & Ambrose. Curr Opin Microbiol 2000;3:515-521

OPTAMA: América do Norte

Regime	Probabilidade de obtenção de meta (%)			
	EC	KP	AB	PSA
Meropenem 1 g 8/8h	100	100	88	91
Imipenem 1 g 8/8h	100	99	92	89
Ceftazidima 1 g 8/8h	96	90	59	84
Ceftazidima 2 g 8/8h	-	-	69	89
Cefepima 1 g 12/12h	100	99	50	82
Cefepima 2 g 12/12h	-	-	67	93
Pip/taz 3.375 g 6/6h	95	89	56	70
Pip/taz 3.375 g 4/4h	-	-	65	85
Ciprofloxacina 400 mg 12/12h	85	80	41	53
Ciprofloxacina 400 mg 8/8h	-	-	46	59

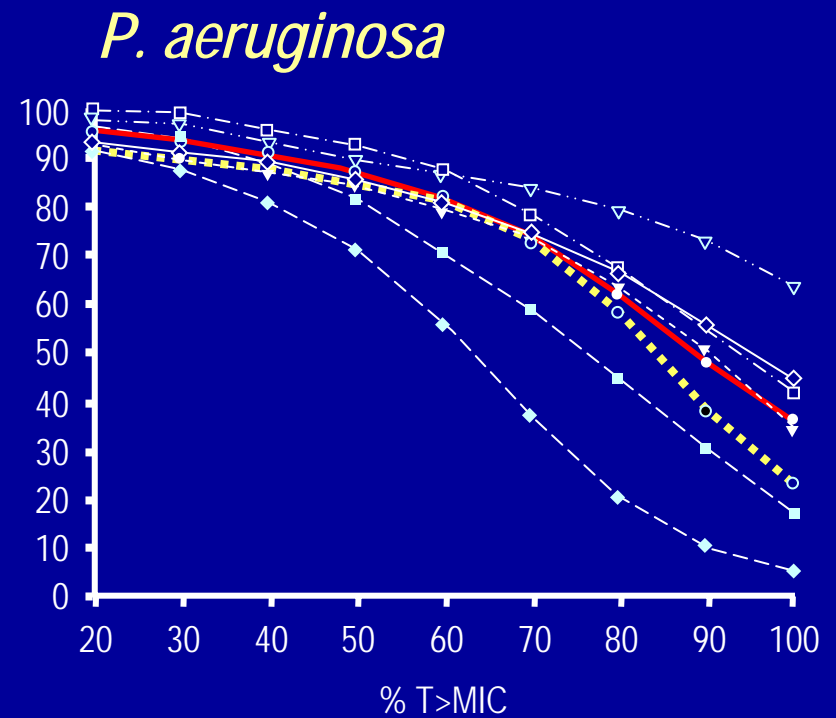
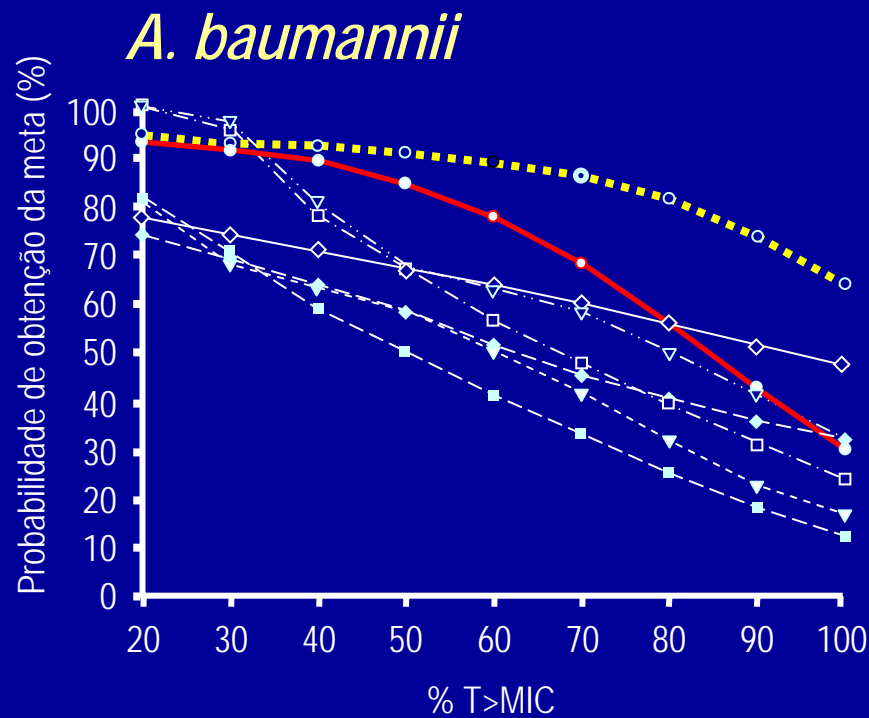
EC = *E. coli*; KP = *K. pneumoniae*; AB = *A. baumannii*; PSA = *P. aeruginosa*;

'-' indica não testado; pip/taz = piperacilina/tazobactam

ano 2004

Kuti JL et al. *Antimicrob Agents Chemother.* In press.

Probabilidade de obtenção da meta FD T>CIM: *A. baumannii* e *P. aeruginosa* (América do Norte)



- Meropenem 1000 mg 8/8h
- Imipenem 500 mg 6/6h
- ▽— Ceftazidima 1000 mg 8/8h
- ▼— Ceftazidima 2000 mg 8/8h
- Cefepima 1000 mg 12/12h
- ◆— Piperacilina/tazobactam 3.375 g 6/6h
- ◇— Piperacilina/tazobactam 3.375 g 4/4h

—□— Cefepima 2000 mg 12/12h

ano 2004

Probabilidade de obtenção de meta (%)
em terapia empírica de pneumonia hospitalar utilizando
simulação de Monte Carlo – América do Norte

Meta de ciprofloxacina AAC/CIM = 125

Regime	% Obtenção de Meta
Ciprofloxacina 400mg 8/8h	54.9
Ciprofloxacina 400mg 12/12h	11.3

OPTAMA: América do Sul

Probabilidade de obtenção de meta (%)

Regime	EC	KP	AB	PSA
Meropenem 1 g 8/8h	98	99	73	60
Imipenem 500 mg 6/6h	98	100	74	61
Ceftazidima 1 g 8/8h	92	78	27	55
Ceftazidima 2 g 8/8h	-	-	35	62
Cefepima 1 g 12/12h	94	76	-	-
Cefepima 2 g 12/12h	-	-	43	65
Pip/taz 4.5 g 8/8h	66	60	24	26
Ciprofloxacina 400 mg 12/12h	48	64	14	33
Ciprofloxacina 400 mg 8/8h	-	-	24	37

EC = *E. coli* (n=98); KP = *K. pneumoniae* (n=92); AB = *A. baumannii* (n=128); PSA = *P. aeruginosa* (n=233);
(n=444) (blood 36.5%, RT 27,9%UT 17,8%, intra abdominal 8%, skin/soft tissue 8,6%)

ano 2004

Kiffer CRV et al. *Diag Microbiol Infect Dis* 2004;49:109-116.

Otimização do uso de beta-lactâmicos

1. Gravidade infecção e o perfil do paciente: p.
ex. pneumonia nosocomial, VAP,
mucoviscidose? Neutropenia?
2. Patógeno: BGN (não-fermentadores)
3. CIM? MR? PanR? Perfil dos MICs?
4. Farmacocinética/Farmacodinâmica:
 - Reduzir a janela de seleção
 - Aumentar a eficácia clínica
 - Infusão contínua
 - Infusão prolongada

Infusão contínua

- Permite maximização do $T > MIC$ para drogas com meia-vida curta
- Pode alcançar maximização em dosagem reduzida
- Dosagem reduzida minimiza eventos adversos e custo

Cuidados na infusão contínua

- Conhecer a estabilidade do fármaco
- Controlar a temperatura ambiente (<30°C, ideal <25°C)
- Evitar a Interrupção da infusão
- Dose de ataque
- Incompatibilidade física e química p. ex

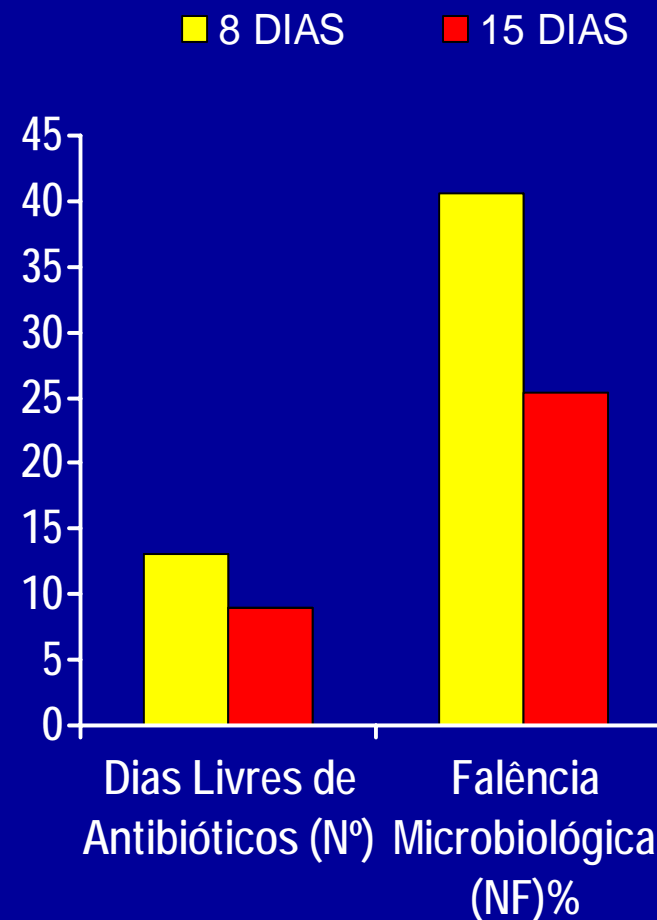
cefepima - genta, tobramicina, metronidazol, vancomicina, aminofilina, propofol, midazolan, eritromicina, fenitoina

ceftazidima - aminoglicosídeos, macrolídeos, vancomicina e propofol, midazolan, fenitoina, aminofilina

pip/tazobactam - ampicilina e gentamicina

Terapia de curta duração para PAV

- Estudo duplo-cego randomizado multicêntrico prospectivo de terapias de 8- (n=197) vs. 15-dias (n=204) para pacientes com PAV (cultura quantitativa) e terapia inicial adequada
- Mortalidade similar em 28 dias, taxas de recorrência similar, mais dias livres de antibióticos na terapia de curta duração ($P<.001$)
- Tendência à maior falência microbiológica para BGN não-fermentadores na terapia de curta duração (40.6% vs 25.4%, $P=.06$)
- Nas infecções recorrentes, menos patógenos MDR na terapia de 8 dias (42.1% vs 62%, $P=.04$)



PAV = pneumonia associada à ventilação; BGN = Bacilos Gram-negativos; MDR = multi-droga resistência
Chastre J et al. *JAMA*. 2003;290:2588-2598.

Impacto do uso de imipenem no desenvolvimento de resistência da *P. aeruginosa*

- Coorte 271 pacientes com infecção por *P. aeruginosa*
- ATBs: imipenem, ceftazidima, pip/tazo, cipro
- Acompanhamento por 3810 dias (média=11 dias)
- Tempo médio de surgimento de resistência 14 dias
- Uso de imipenem RR 2.8 para desenvolver R a um dos atbs e RR 44 de desenvolver resistência a ele mesmo

Carmeli Y et al. *Antimicrobiol Agents Chemot.* 1999;43: 1379-1382

B-lactâmico X B-lactâmico +aminoglicosídeo

- Meta-análise BMJ march 2004 Paul et al
- 64 estudos
- 7568 pacientes
- 1835 Infecções por BGN
- 426 *P. aeruginosa*
- Sem diferença na Mortalidade
- Sem evidência de menor surgimento de resistência
- Toxicidade maior
- Quando usar? Somar espectro

Consenso: principais estratégias para otimizar resultado e minimizar resistência

- Antibióticos apenas para infecções bacterianas
 - Importância do diagnóstico preciso
- Escolha de antibióticos baseado no perfil microbiológico local
- Maximizar a redução da carga bacteriana e “fechar a janela de seleção de resistência”
- Parâmetros farmacodinâmicos auxiliam na escolha de drogas e dosagens adequadas

A PREVENÇÃO É FUNDAMENTAL



ano 2004