



Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie

JUSTUS- LIEBIG



PK / PD in der Therapie von Harnwegsinfektionen und Prostatitis

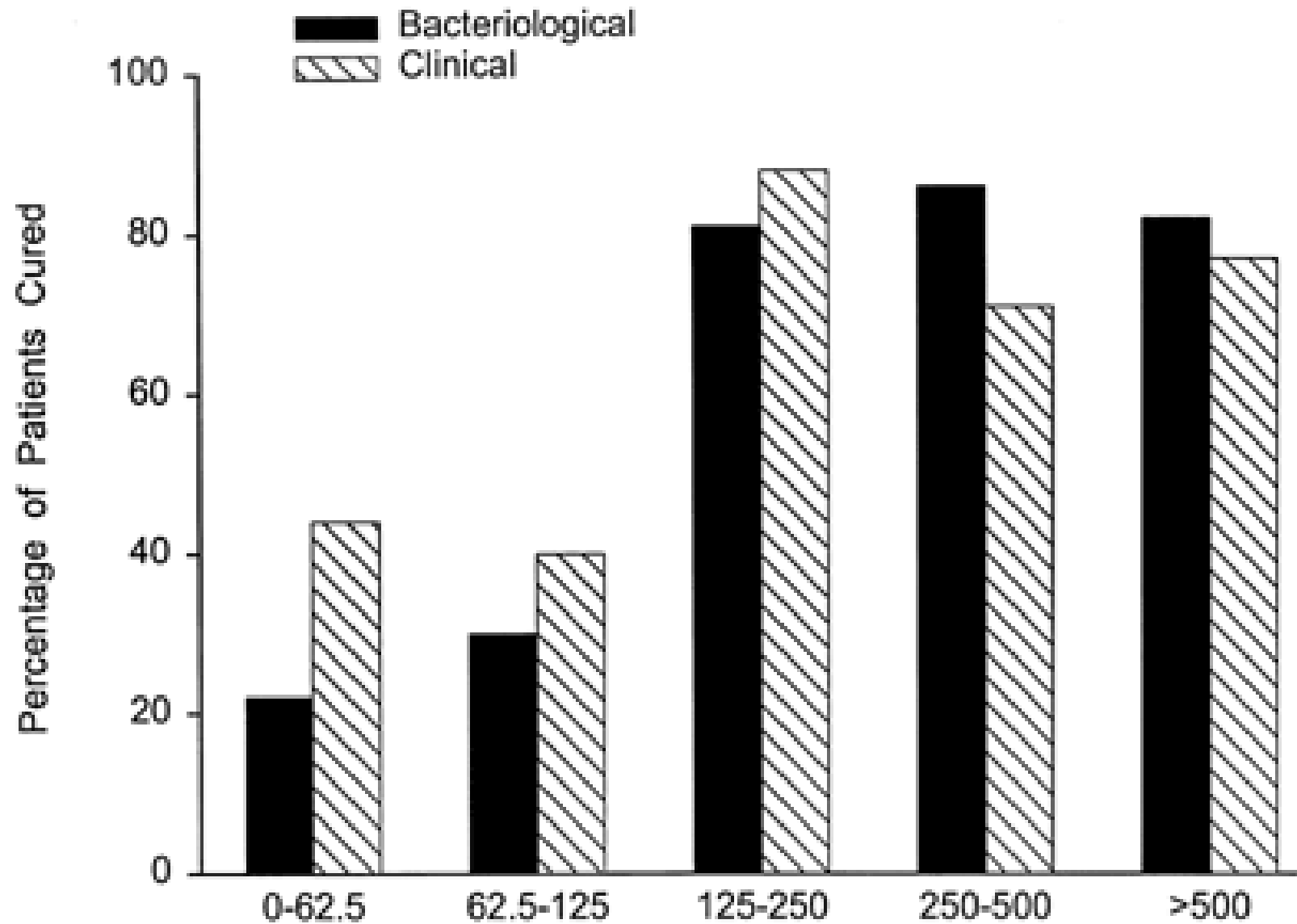
FME Wagenlehner

Bad Honnef Symposium 2012

16./ 17. April 2012

Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
- Standort Gießen -
Justus-Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Prof. Dr. W. Weidner)

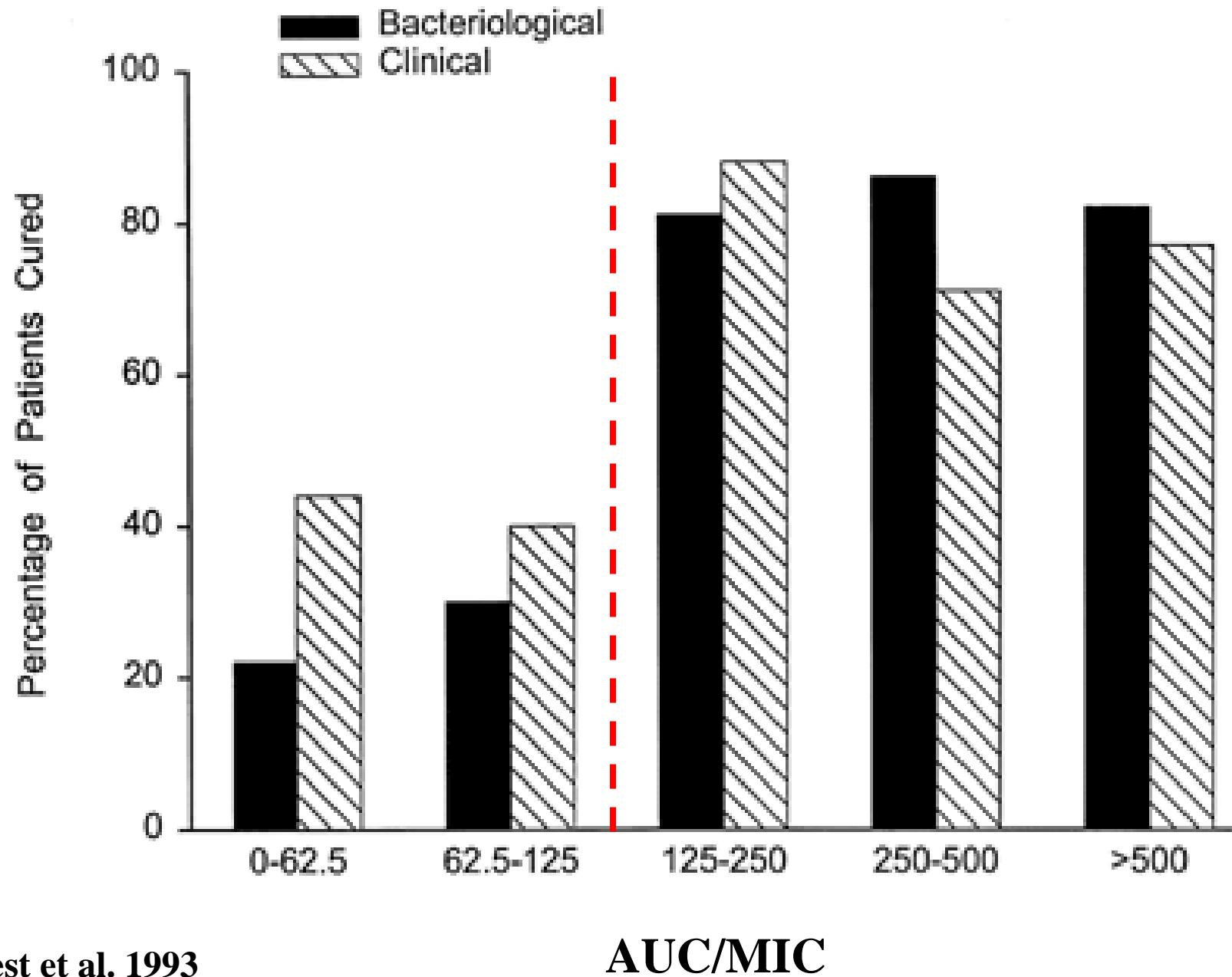
Target attainment bei Patienten, therapiert mit Ciprofloxacin



Forrest et al. 1993

AUC/MIC

Target attainment bei Patienten, therapiert mit Ciprofloxacin



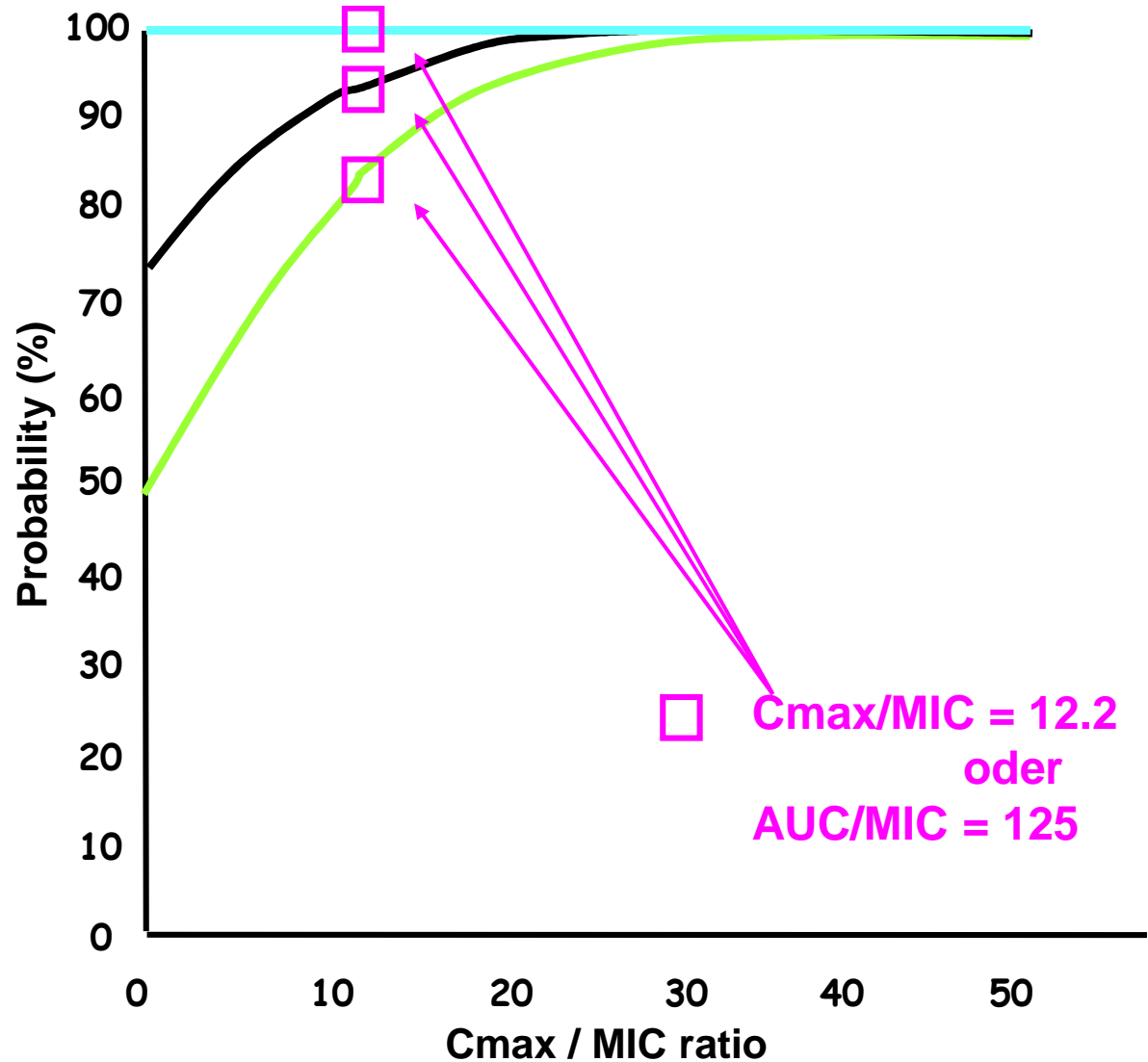
Forrest et al. 1993

AUC/MIC

**Ist $AUC/MIC \cong 125$
ein relevantes Target bei HWI?**

PK/PD von Levofloxacin

Preston SL et al. *JAMA* 1998; 279: 125-129



Harnwegsinfektionen

Pneumonie

Haut/
Weichteilinfektionen

n = 272

500 mg OD
mind. 3 Dosen

PK/PD bei komplizierter Zystitis

Levofloxacin 500 mg qd 7-14 d

90% Wahrscheinlichkeit für mikrobiologische Eradikation

Bakterienstämme (n)	MIC	AUC/MIC	C _{max} /MIC
Alle Stämme (241)	4	14.7	1.22
Gram-negative (129)	2	31.5	2.74
Gram-positive (112)	16	4.9	0.39
<i>E. coli</i> (75)	2	43.0	3.61
<i>E. faecalis</i> (60)	16	3.1	0.25

PK/PD bei komplizierter Zystitis

Levofloxacin 500 mg qd 7-14 d

90% Wahrscheinlichkeit für mikrobiologische Eradikation

Bakterienstämme (n)	MIC	AUC/MIC	C _{max} /MIC
Alle Stämme (241)	4	14.7	1.22
Gram-negative (129)	2	31.5	2.74
Gram-positive (112)	16	4.9	0.39
<i>E. coli</i> (75)	2	43.0	3.61
<i>E. faecalis</i> (60)	16	3.1	0.25

→ Bei kHWI spielt die Urinkonzentration eines Antibiotikums zusätzlich zur Plasmakonzentration eine wichtige Rolle

Levofloxacin (500mg) vs. Ciprofloxacin XR (1000mg) nach oraler Einmalgabe

Substanz	C _{max} (µg/ ml)	t _{1/2} (h)	AUC _{Plasma} (0-24h) (µg*h/ ml)	U _{max} (µg/ ml)	AUC _{Urin} (0-24) (µg*h/ ml)	UE mg (%)
Cipro XR	3.19*	6.20	18.2*	691	5,100	430 (43%)
LVX	6.44*	6.36	45.8*	530	4,950	400 (80%)

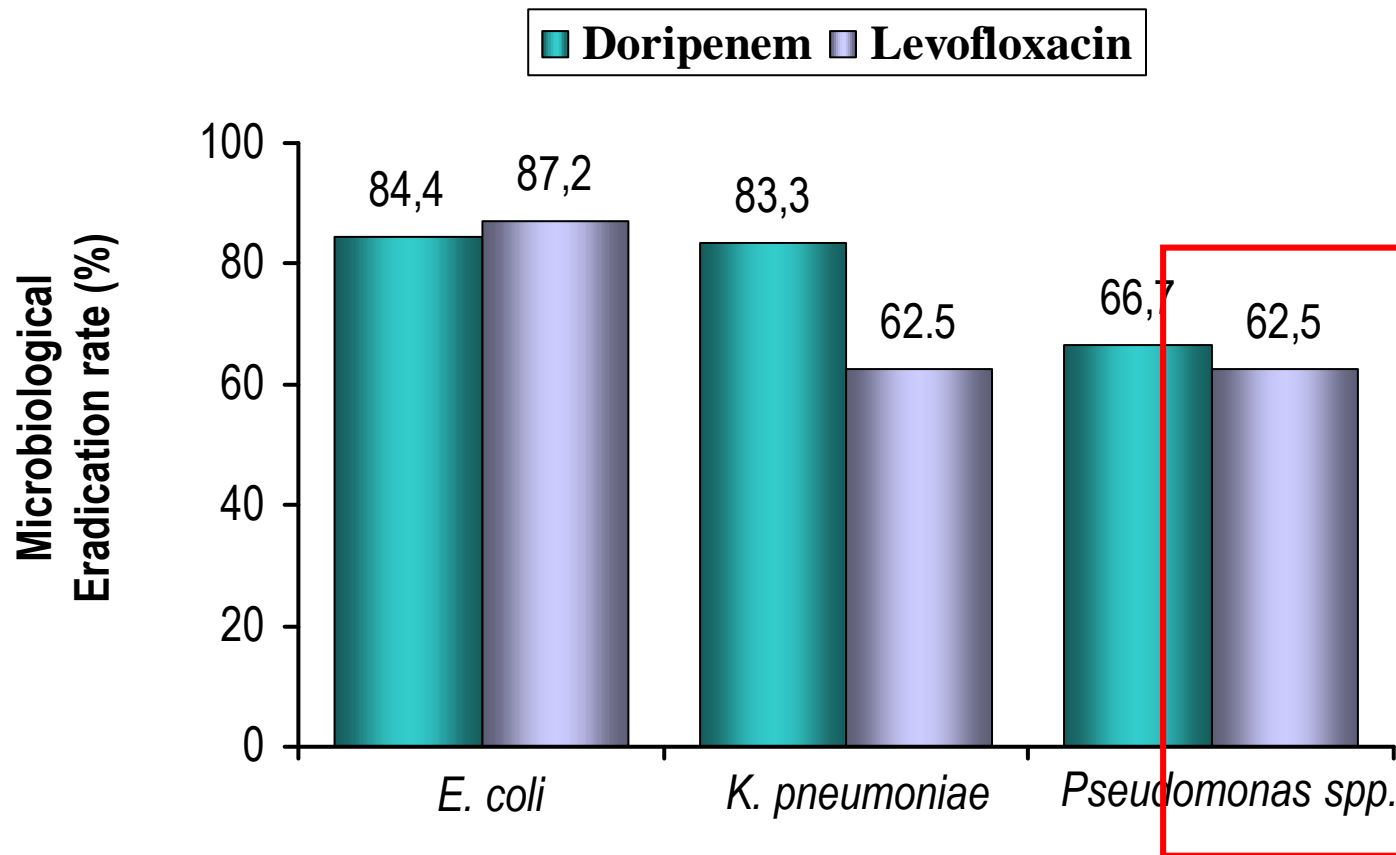
* $P < 0.05$

PK/PD in Plasma und Urin

Uropathogene	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (MHB)		AUC _{Plasma} /MIC _{MHB} (0 - 24 h)	
	CIP	LVX	CIP	LVX
<i>E. coli</i> (NAL resistant)	0.125	0.25	146	183
<i>P. aeruginosa</i>	0.5	2	36	23
<i>E. faecalis</i>	1	1	18	46

MHB – Mueller-Hinton-Broth

Mikrobiologische Eradikation TOC (kHWI / Pyelonephritis)



PK/PD in Plasma und Urin

Uropathogene	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (MHB)		AUC _{Plasma} /MIC _{MHB} (0 - 24 h)		AUC _{Urin} /MIC _{MHB} (0 - 24 h)	
	CIP	LVX	CIP	LVX	CIP	LVX
<i>E. coli</i> (NAL resistant)	0.125	0.25	146	183	40,800	19,800
<i>P. aeruginosa</i>	0.5	2	36	23	10,200	9,900
<i>E. faecalis</i>	1	1	18	46	5,100	4,950

MHB – Mueller-Hinton-Broth

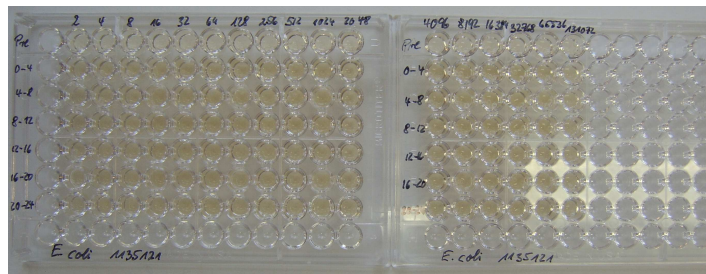
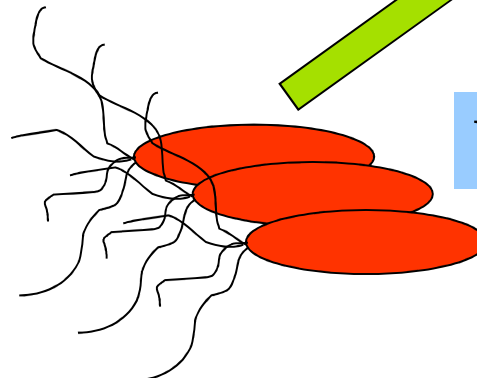
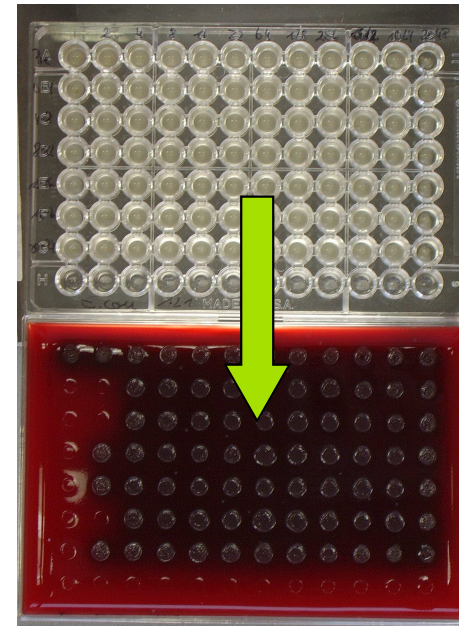
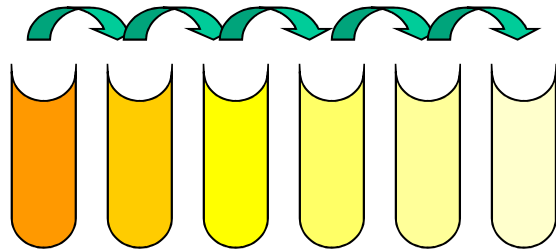
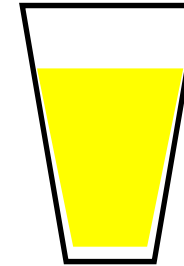
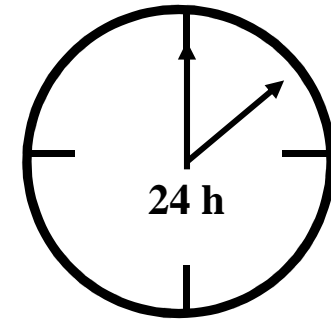
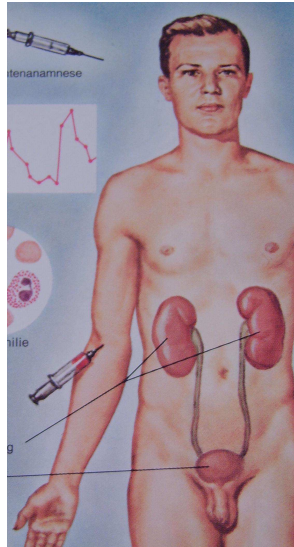
MIC Flurofloxacin, Levofloxacin und Ciprofloxacin in CAMHB und in artifiziellem Urin

MIC in CAMHB (pH 5.8)			MIC in synthetic urine (pH 5.8)		
CIP	LVX	FIN	CIP	LVX	FIN
<i>E. coli</i> ATCC 25922					
0.06	0.125	≤0.004/0.0075	1	1/2	0.03
<i>E. coli</i> 523 (NR)					
2	2	0.03	16	16	2
<i>E. coli</i> MI-4 (NR) ²					
8	8	0.5	128	64	4
<i>E. coli</i> MI-3-1-M4 (FR) ²					
64	32	4	>128	>128	64

MIC Finafloxacin, Levofloxacin und Ciprofloxacin in CAMHB bei verschiedenen pH-Werten

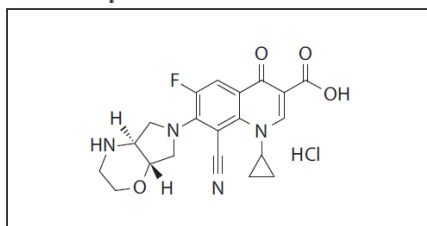
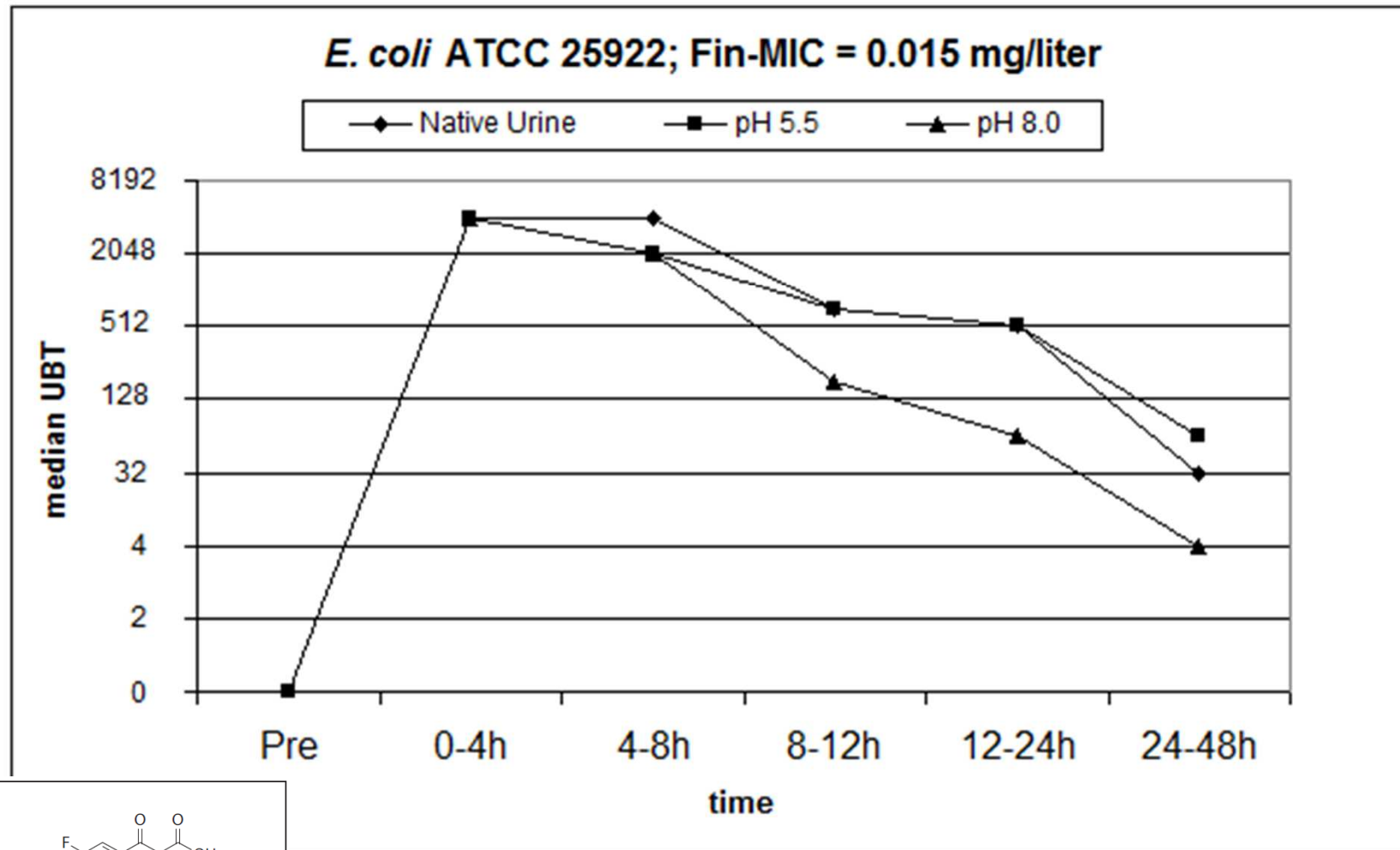
MIC in CAMHB (pH 5.8)			MIC in CAMHB (pH 7.2)			MIC in CAMHB (pH 8.0)		
CIP	LVX	FIN	CIP	LVX	FIN	CIP	LVX	FIN
<i>E. coli</i> ATCC 25922								
0.06	0.125	≤0.004/0.0075	≤0.004	0.0075/0.015	0.015/0.03	≤0.004	0.0075	0.03
<i>E. coli</i> 523 (NR)								
2	2	0.03	0.03/0.06	0.25/0.125	1	0.015/0.03	0.03	2
<i>E. coli</i> MI-4 (NR) ²								
8	8	0.5	0.5/1	0.5	4	0.25	0.5	16
<i>E. coli</i> MI-3-1-M4 (FR) ²								
64	32	4	4	4	32	1	2	128

Bestimmung antibakterielle Aktivität in Urin

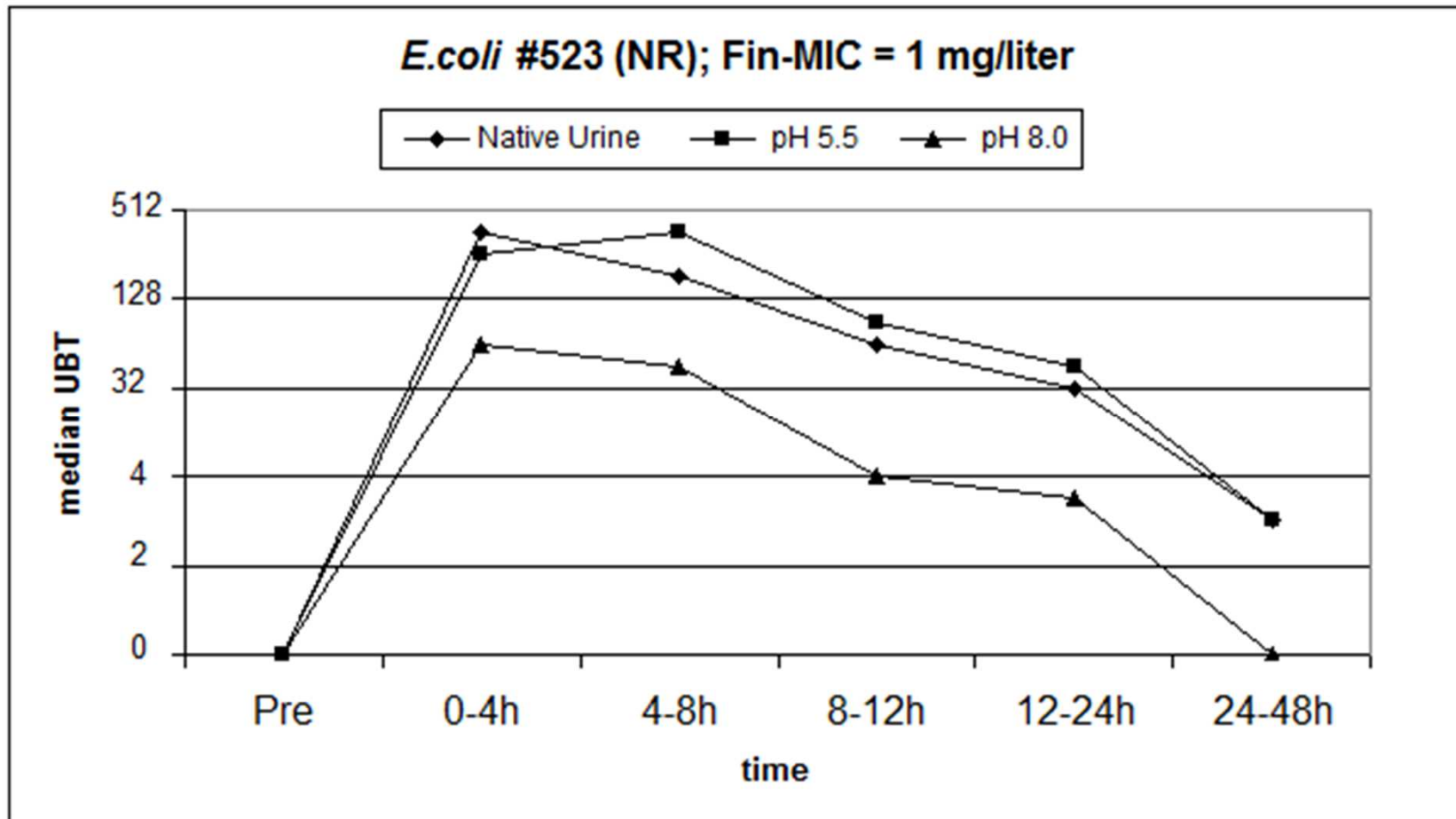


UHT – Urin hemmende Titer; UBT – Urin bakterizide Titer

UBT von Finafloxacin nach oraler Einmalgabe von 800 mg

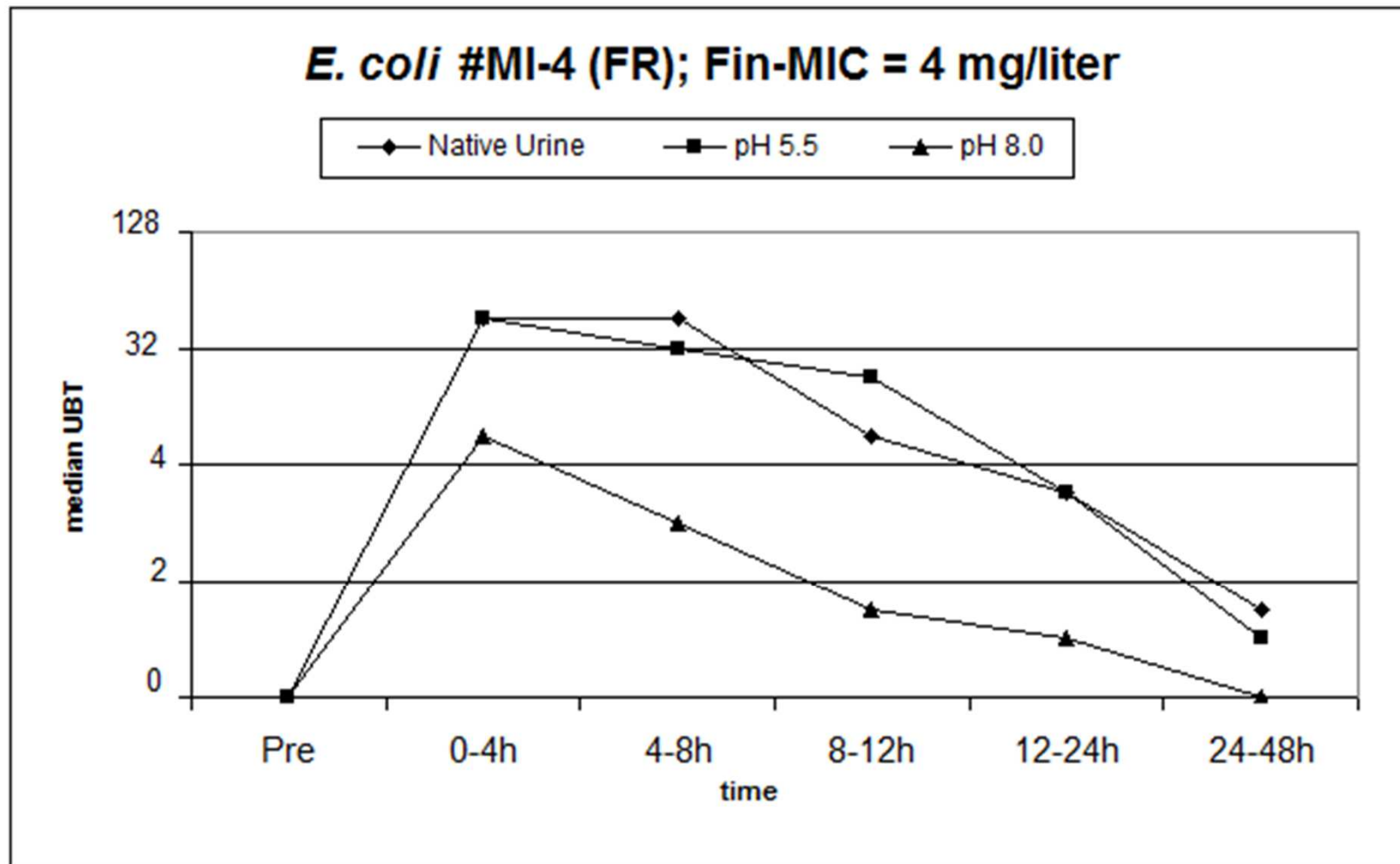


UBT von Finafloxacin nach oraler Einmalgabe von 800 mg



E. coli #523 NaI R (gyrA S83L)

UBT von Finafloxacin nach oraler Einmalgabe von 800 mg

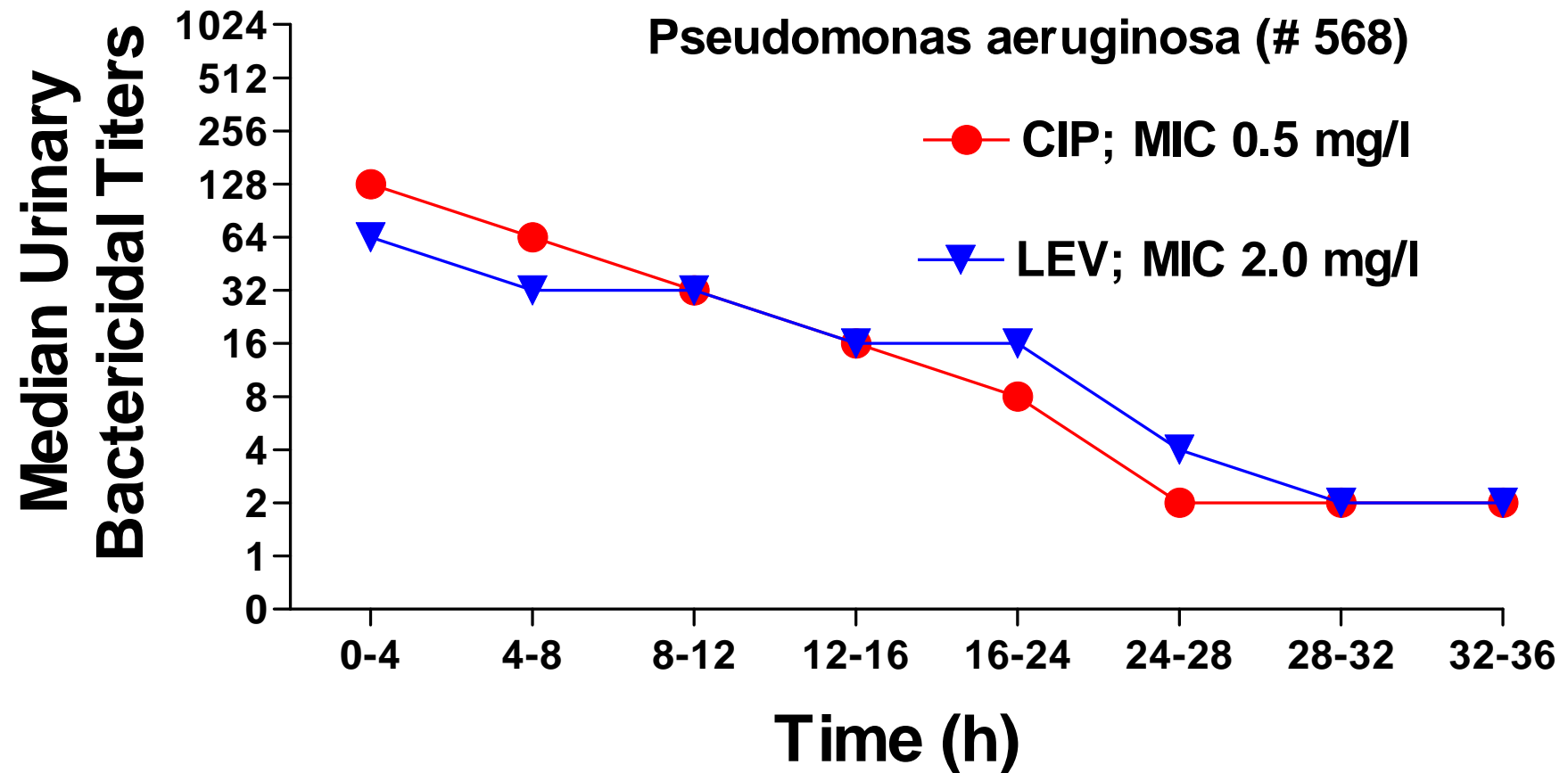


E. coli #MI-4 (*gyrA* S83L, *parC* S80I)

Wagenlehner et al 2011 Chemotherapy 57:97-107

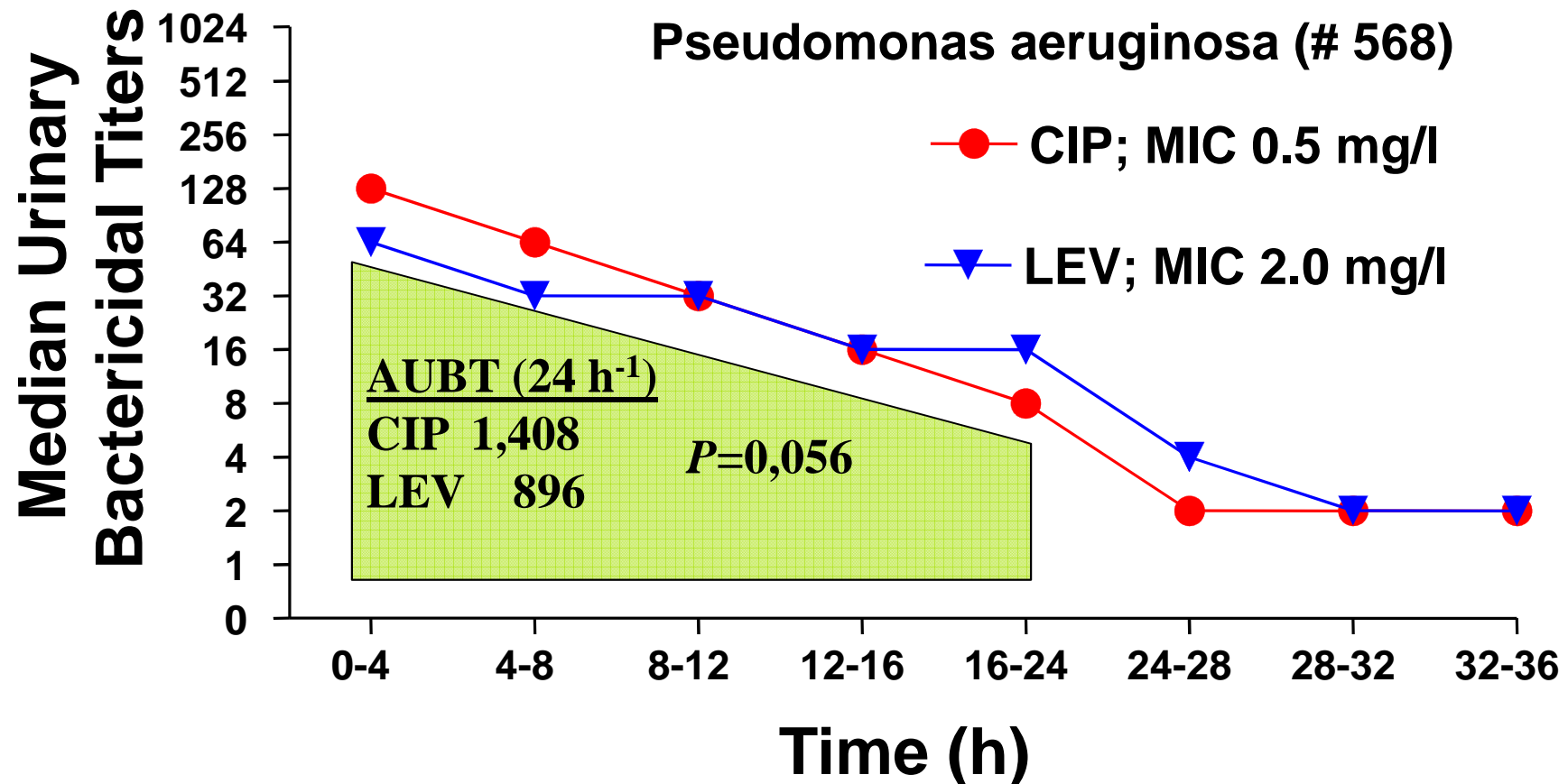
UBTs

Levofloxacin (500mg) vs. Ciprofloxacin XR (1000mg) nach oraler Einmalgabe bei Freiwilligen



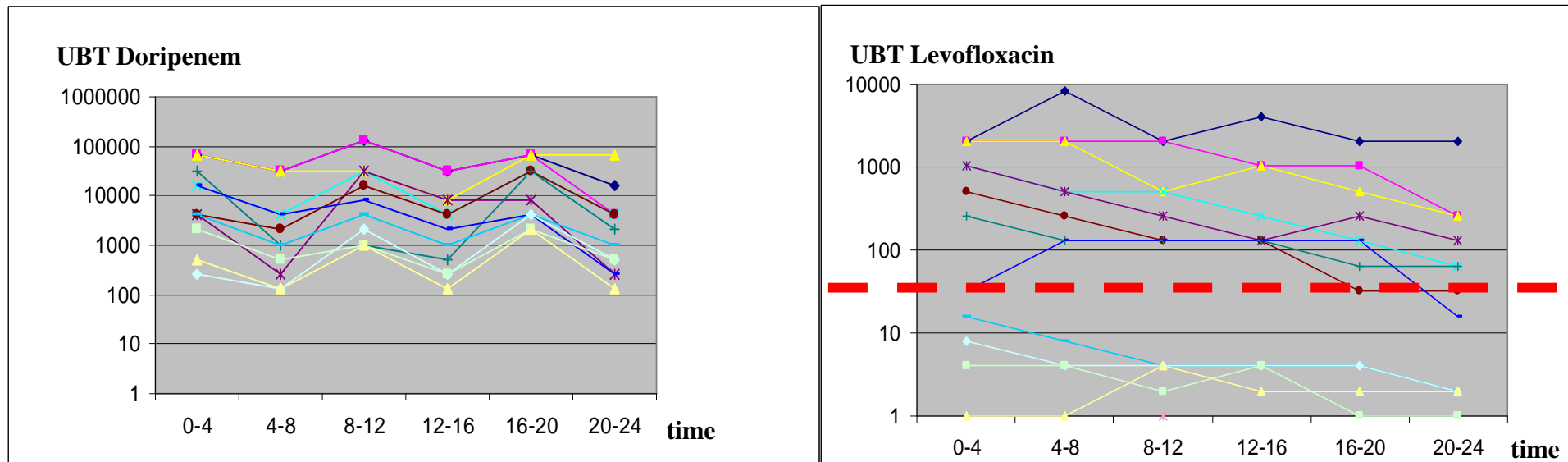
UBTs

Levofloxacin (500mg) vs. Ciprofloxacin XR (1000mg) nach oraler Einmalgabe bei Freiwilligen



UBTs

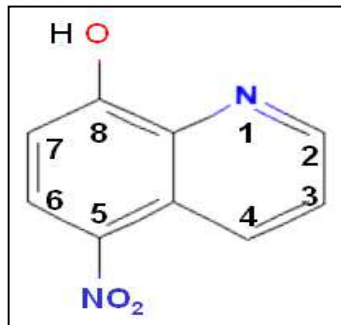
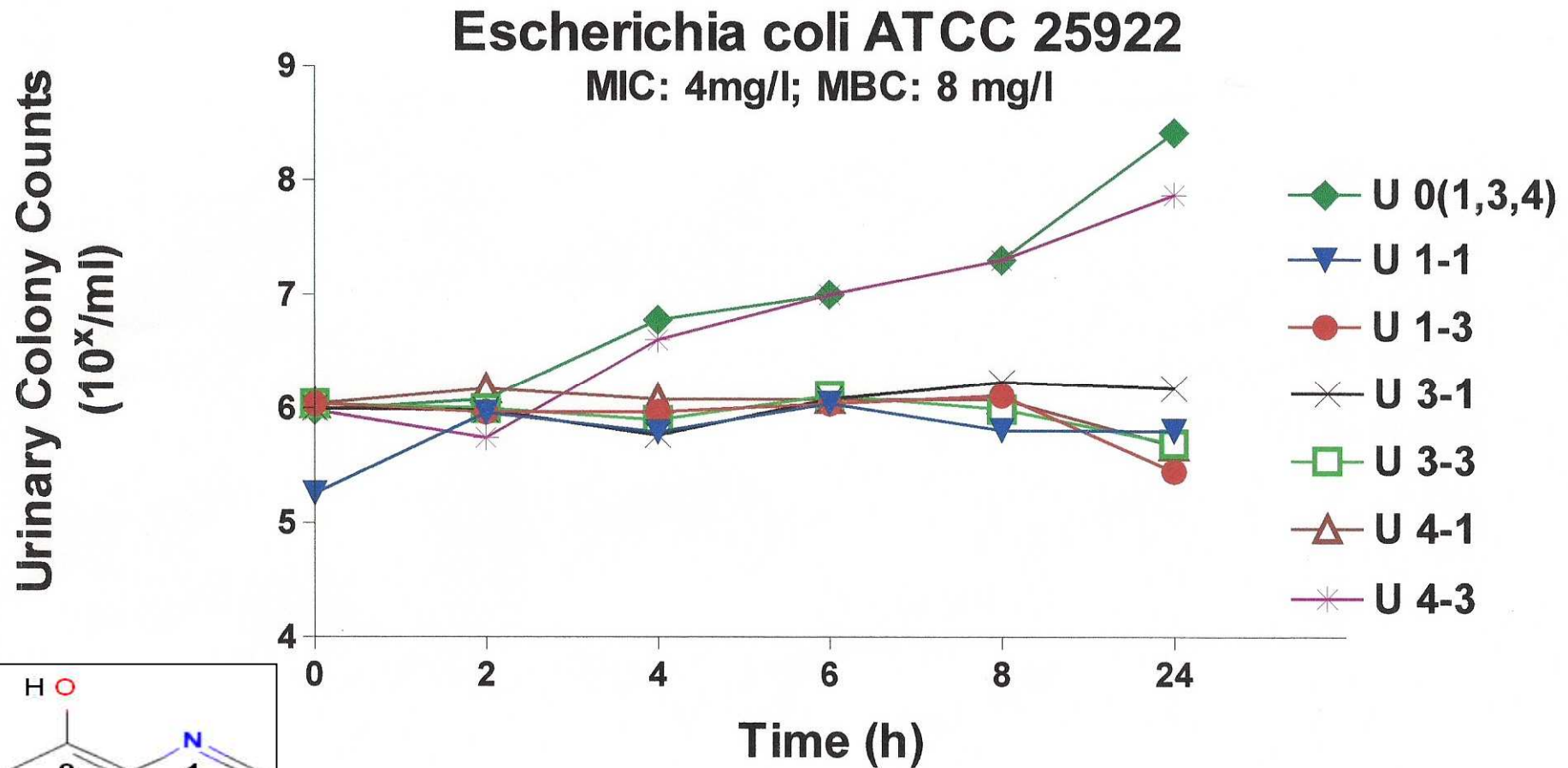
Doripenem 500 mg q8h vs. Levofloxacin 250 mg q24h bei Patienten mit kHWI / Pyelonephritis



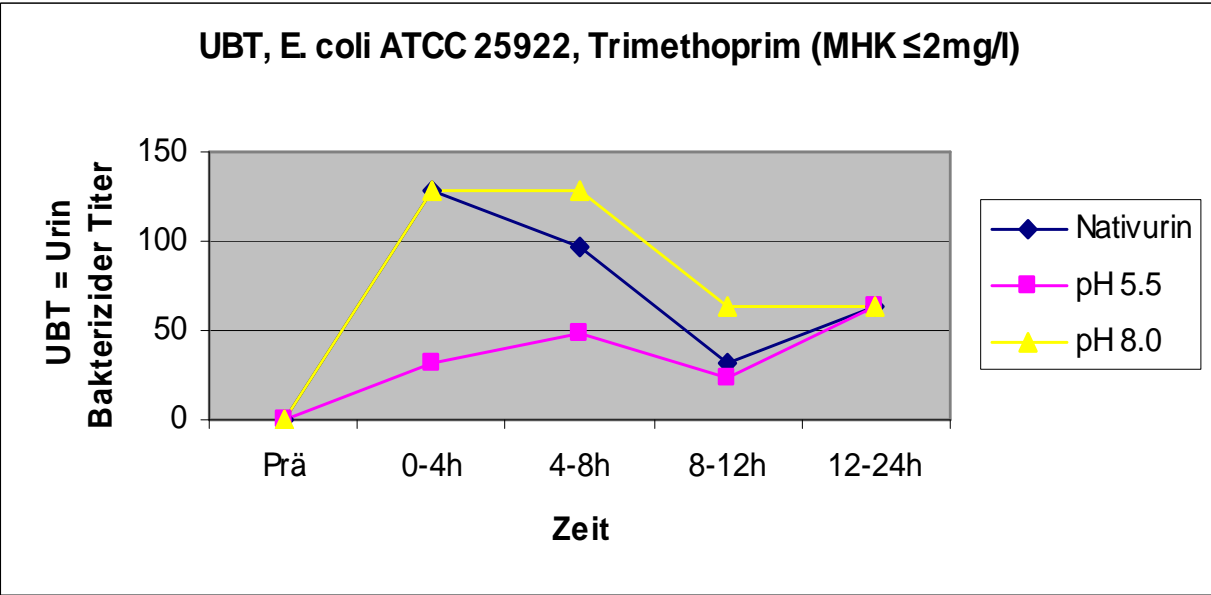
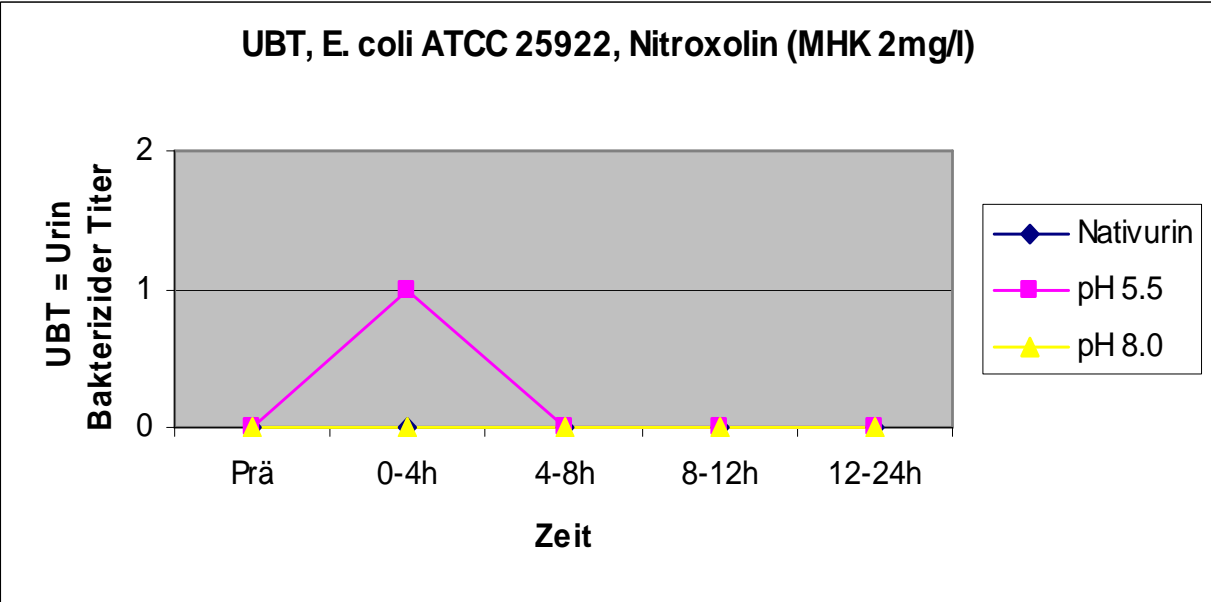
Target attainment rate:
-AUBT \approx 220 – 2.200/ 24 h

**Was ist eine geeignete Messgröße
zur Beurteilung der antibakteriellen
Aktivität im Urin bei
unkomplizierter Zystitis?**

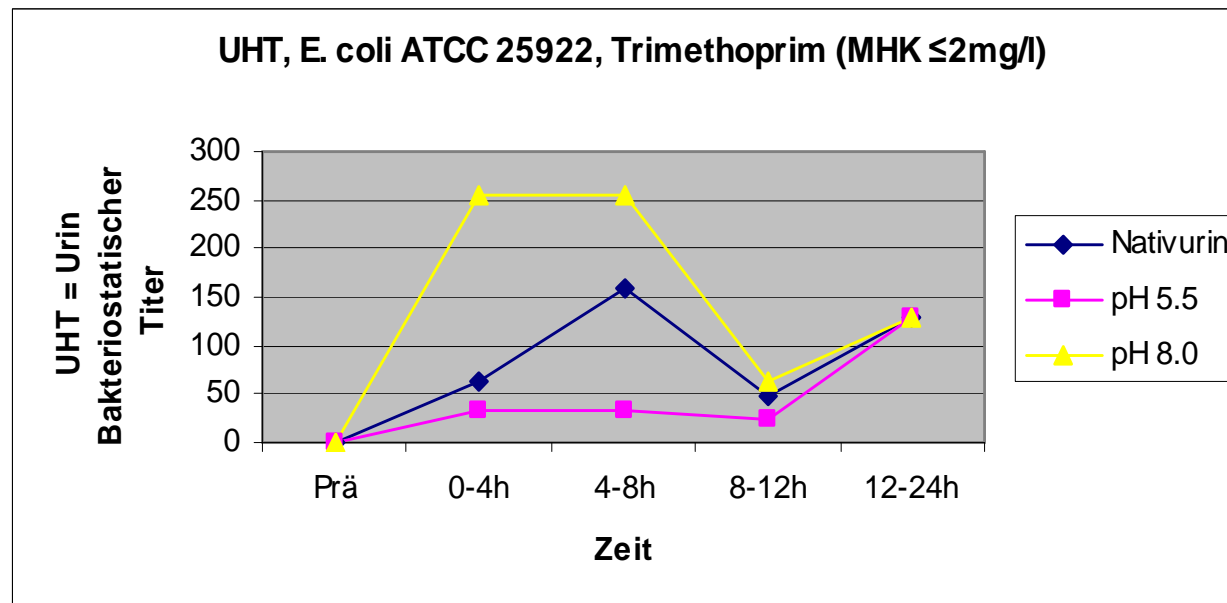
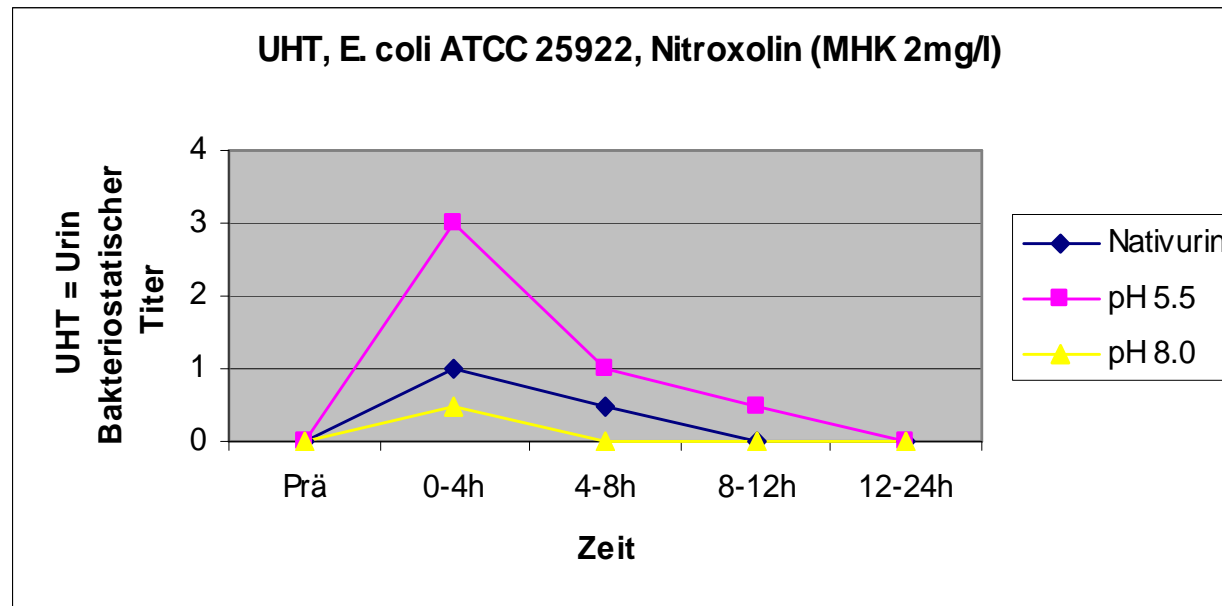
Nitroxolin: Abtötungskinetik im Urin



UBTs: Nitroxolin (250mg) vs. Trimethoprim (200mg) nach oraler Einmalgabe bei Freiwilligen



UHTs: Nitroxolin (250mg) vs. Trimethoprim (200mg) nach oraler Einmalgabe bei Freiwilligen



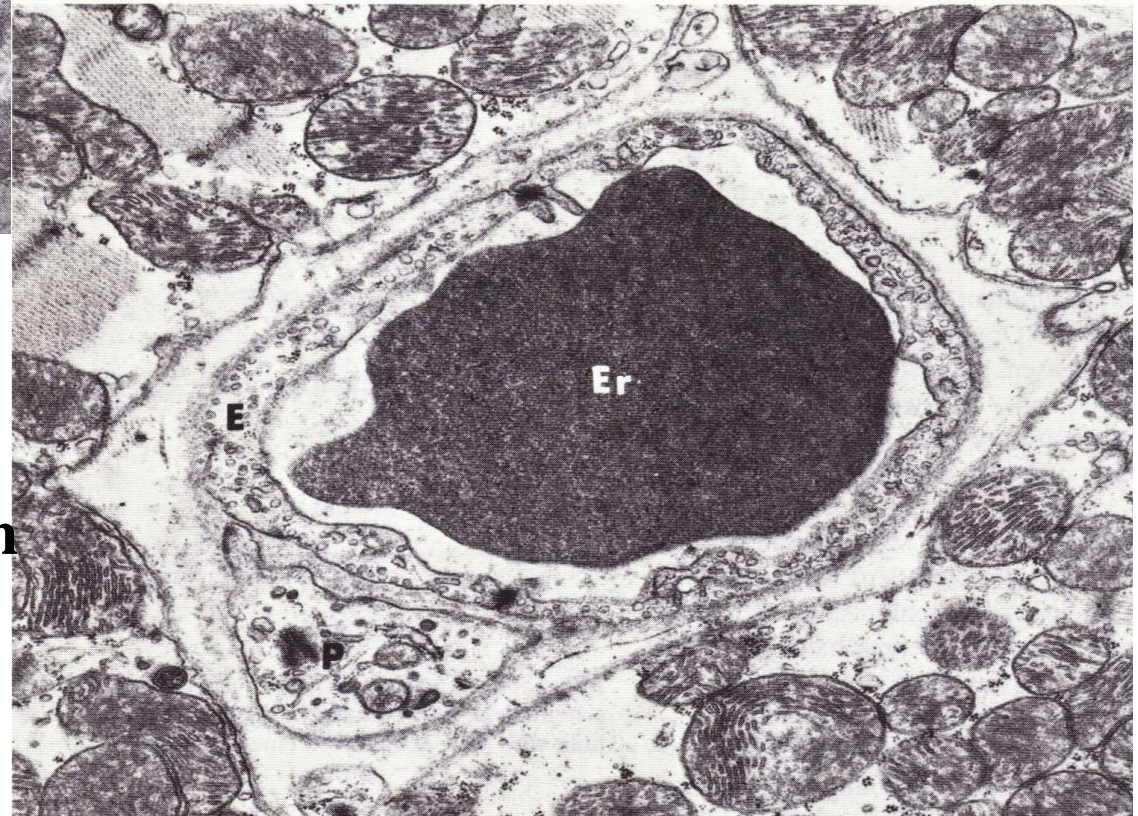
PK/PD bei chronisch bakterieller Prostatitis



gefensterte Kapillaren

Schiebler, Peiper 1984

Nicht-gefensterte Kapillaren



Fluorchinolon-Konzentrationen im Prostatasekret (S)

Quinolone	Dosage (mg)	time (hr)	volunteers (n)	Secretion (S)* (mg/ L)	S / P
Norfloxacin	800 PO	1-4	7	0,15	0,10
Ciprofloxacin	200 IV	0,5-2	10	0,16	0,26
	200 IV	4	8	0,09	0,20
	750 PO	4	10	0,23	0,23
Levofloxacin	250 PO	4	15	0,89	0,29
Fleroxacin	400 PO	2-4	8	1,00	0,28
Temafloxacin	400 PO	4	4	0,78	0,36
Enoxacin	400 PO	2-4	10	0,39	0,39
	428 IV	2-4	9	0,57	0,47
Lomefloxacin	400 PO	4	5	1,38	0,48
Gatifloxacin	400 PO	4	7	1,03	1,29
Moxifloxacin	400 PO	3-4	11	1,58	1,57

*(Median-values) Naber KG, Madsen PO in: Nickel JC Prostatitis, Isis Medical Media 1999: 84-94

Naber KG et al J Urol 1993; 150: 1718-1721; Naber CK et al. AAC 2001; 45: 293-297; Wagenlehner FME et al.

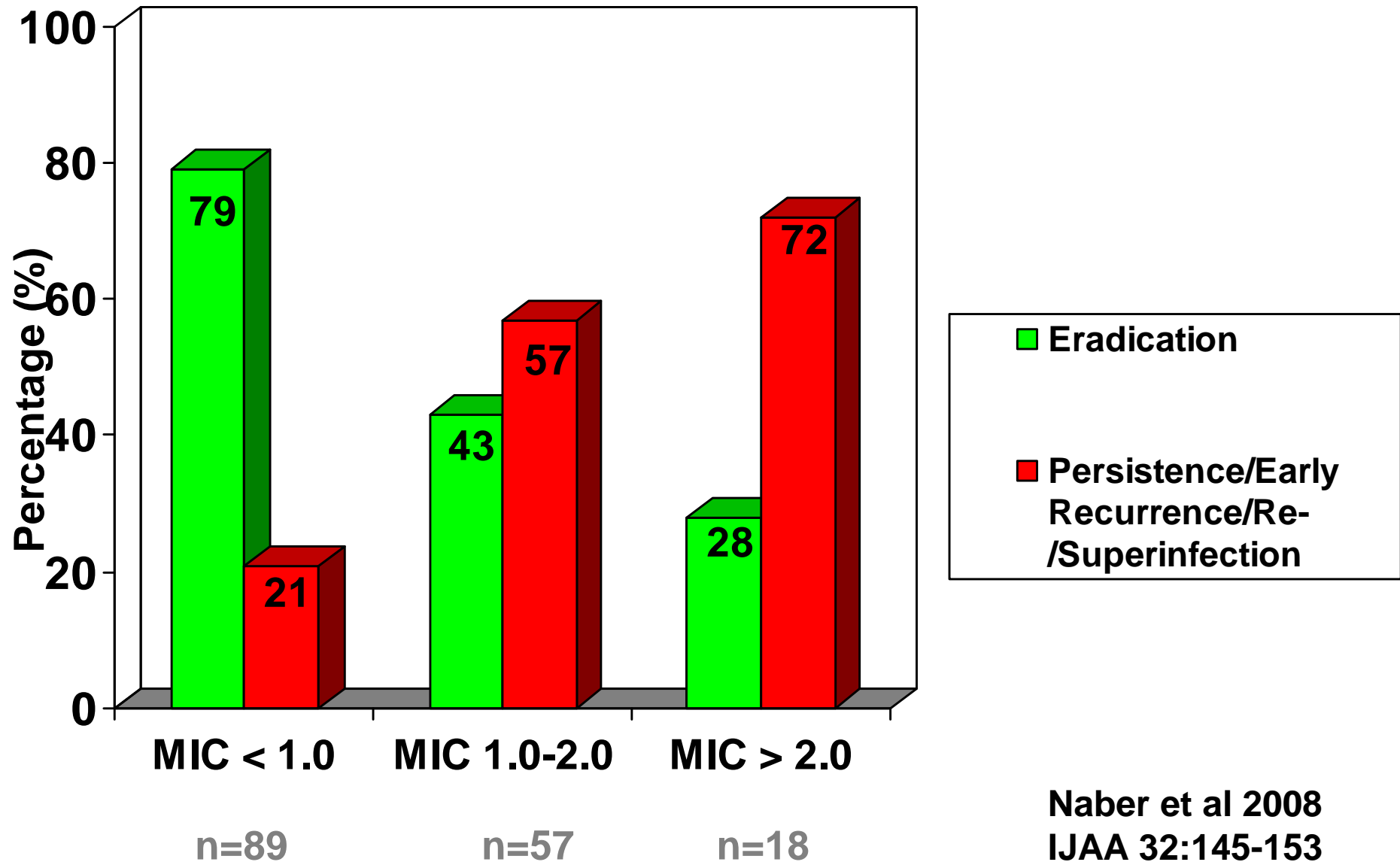
Fluorchinolon-Konzentrationen im Prostatasekret (S)

Quinolone	Dosage (mg)	time (hr)	volunteers (n)	Secretion (S)* (mg/ L)	S / P
Norfloxacin	800 PO	1-4	7	0,15	0,10
Ciprofloxacin	200 IV	0,5-2	10	0,16	0,26
	200 IV	4	8	0,09	0,20
	750 PO	4	10	0,23	0,23
Levofloxacin	250 PO	4	15	0,89	0,29
Fleroxacin	400 PO	2-4	8	1,00	0,28
Temafloxacin	400 PO	4	4	0,78	0,36
Enoxacin	400 PO	2-4	10	0,39	0,39
	428 IV	2-4	9	0,57	0,47
Lomefloxacin	400 PO	4	5	1,38	0,48
Gatifloxacin	400 PO	4	7	1,03	1,29
Moxifloxacin	400 PO	3-4	11	1,58	1,57

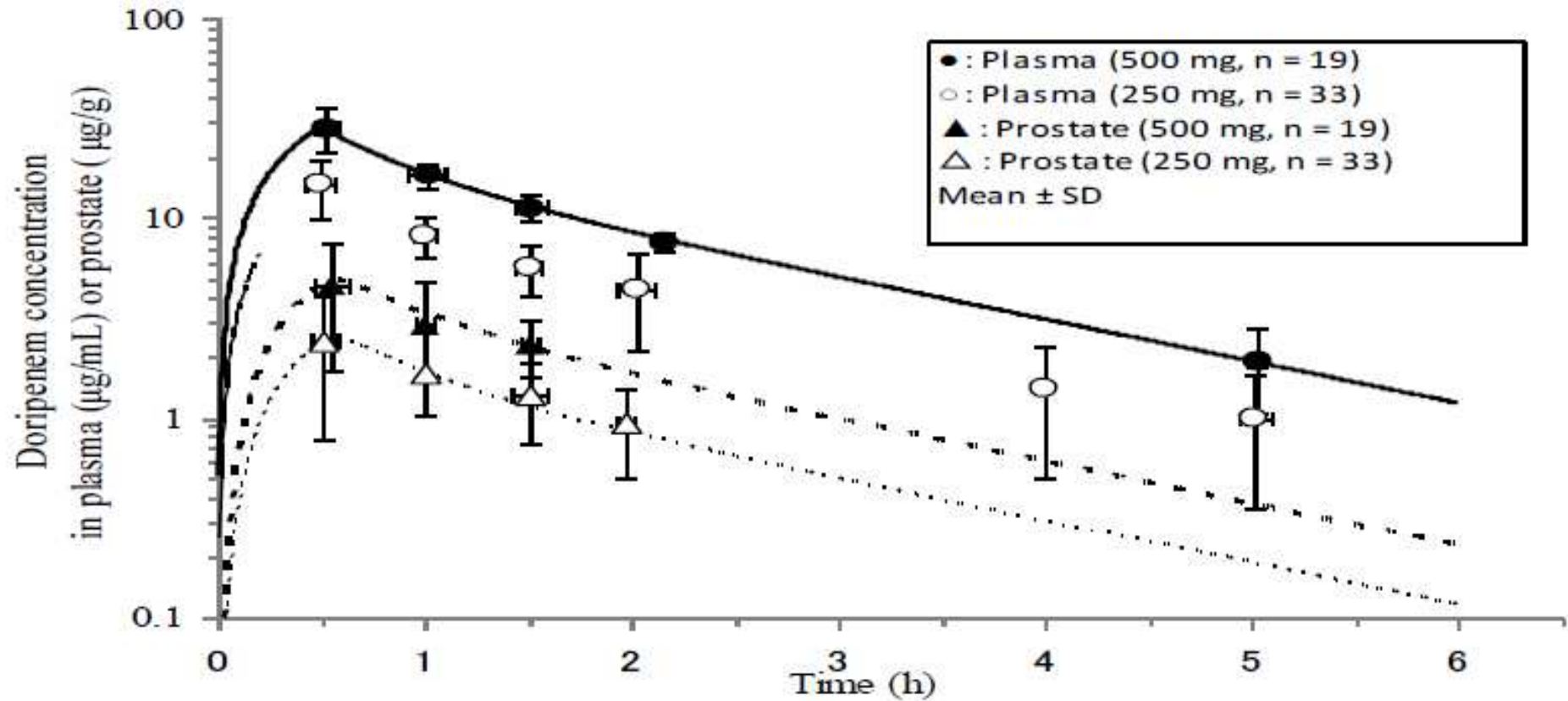
*(Median-values) Naber KG, Madsen PO in: Nickel JC Prostatitis, Isis Medical Media 1999: 84-94

Naber KG et al J Urol 1993; 150: 1718-1721; Naber CK et al. AAC 2001; 45: 293-297; Wagenlehner FME et al.

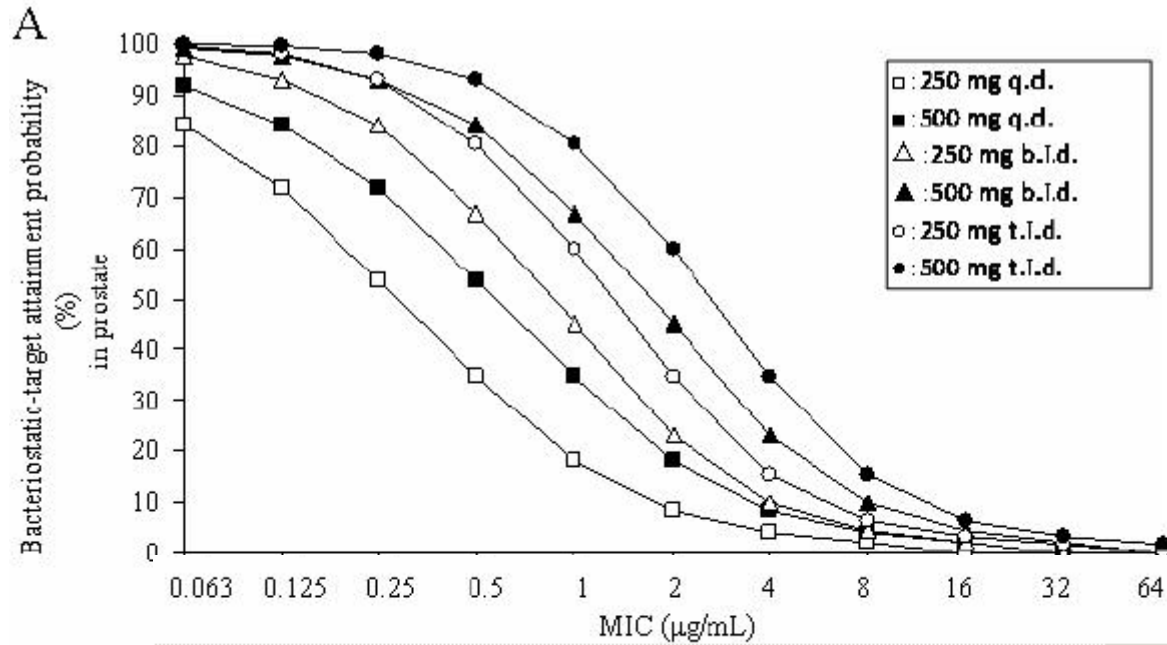
MIC von Pathogenen von Patienten mit CBP und Therapie mit Levofloxacin 500mg 1 x tgl./ 4 Wochen



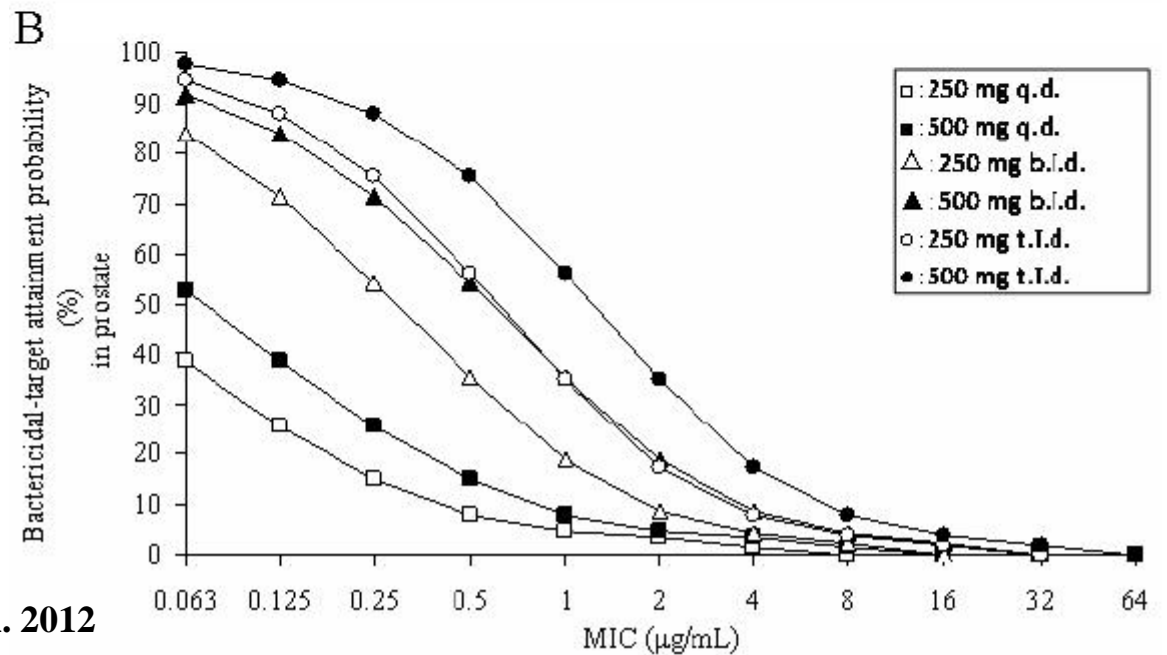
Doripenem Konzentration in Plasma und Prostata



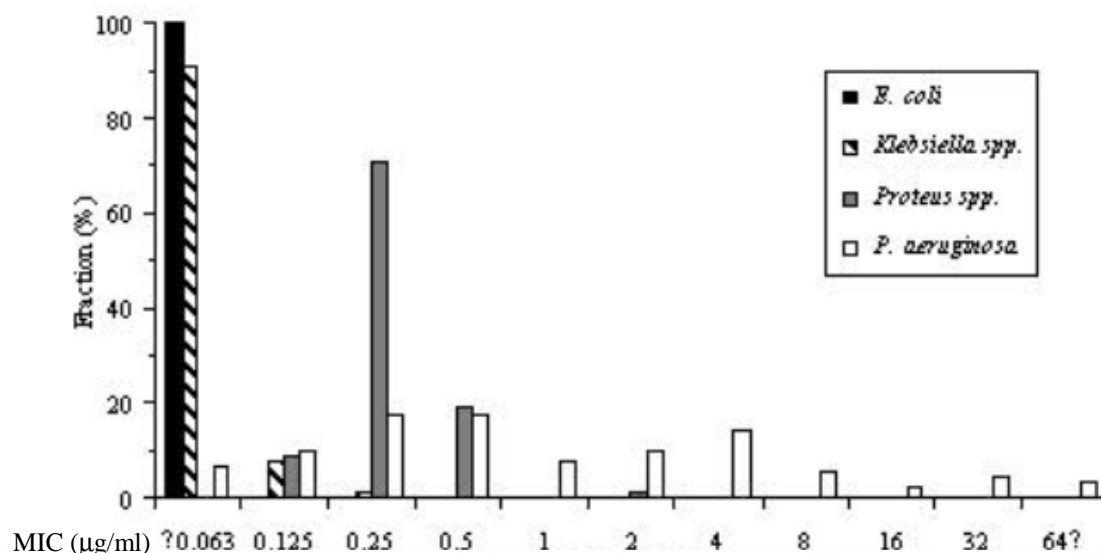
Wahrscheinlichkeit des Target attainments



20% T > MIC



40% T > MIC

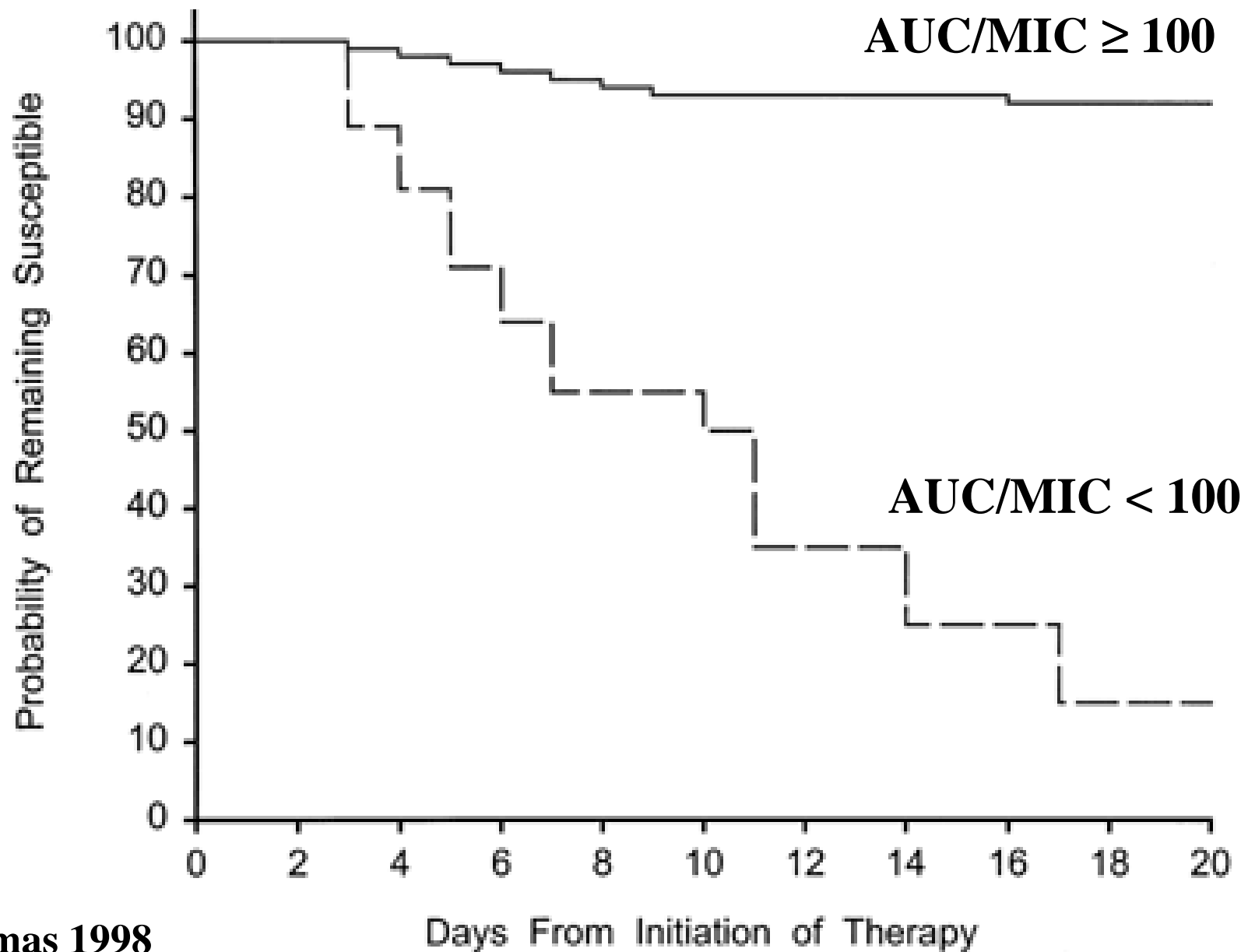


Doripenem regimen (0.5-h infusion)	Expected probability of target attainment (%) in prostate			
	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Bacteriostatic target (20% T > MIC)				
250 mg once daily	84.2	82.8	51.3	31.5
500 mg once daily	91.9	91	68.9	42.9
250 mg twice daily	97.5	97	81.1	50.2
500 mg twice daily	99.2	99	91.3	61.7
250 mg three times daily	99.5	99.3	90.3	58.1
500 mg three times daily	100	99.9	96.7	69
Bactericidal target (40% T > MIC)				
250 mg once daily	38.4	37.1	14.3	10.1
500 mg once daily	52.5	51.1	24.3	16.2
250 mg twice daily	83.9	82.5	51.7	31.8
500 mg twice daily	91.7	90.8	68.7	43
250 mg three times daily	94.4	93.6	72.2	44.3
500 mg three times daily	97.7	97.3	85.5	55.9

Zusammenfassung

- **PK/PD bei verschiedenen Infektionen**
- **PK/PD bei urogenitalen Infektionen**
- **PK/PD Untersuchungen**
 - **bei verschiedenen urogenitalen Infektionen**
 - **mit unterschiedlichen Endpunkten**
 - **Heilung**
 - **Resistenzentwicklung**

AUC/MIC und Antibiotikaresistenz



Thomas 1998

