

Antybiotyk oryginalny czy generyk? Czy rzeczywiście nie ma różnicy

Agnieszka Misiewska-Kaczur
Szpital Śląski w Cieszynie

Czynniki wpływające na skuteczność antybiotykoterapii

- Miejsce infekcji
- Ciężkość infekcji
- Masa chorego
- Skuteczność systemu immunologicznego chorego
- MIC droboustroju
- Rodzaj antybiotyku
- Interakcje leków

No ESKAPE

- Enterococcus faecium
- Staphylococcus aureus
- Klebsiella pneumoniae
- Acinetobacter baumani
- Pseudomonas aeruginosa
- Enterobacter species



Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Cheang M: **Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.** *Crit Care Med* 2006, **34**:1589–1596.

Zalecenia SSC

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock

Rozpoczęcie antybiotykoterapii do godziny od rozpoznania ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego

MODEL PK / PD W OIT

FARMAKOKINETYKA

- Objętość dystrybucji V_d ,
- Klirens leku Cl ,
- Biologiczny okres półtrwania $t_{0,5}$,
- Stężenie maksymalne C_{max} i stężenie minimalne C_{min} we krwi,
- Dostępność biologiczna F .

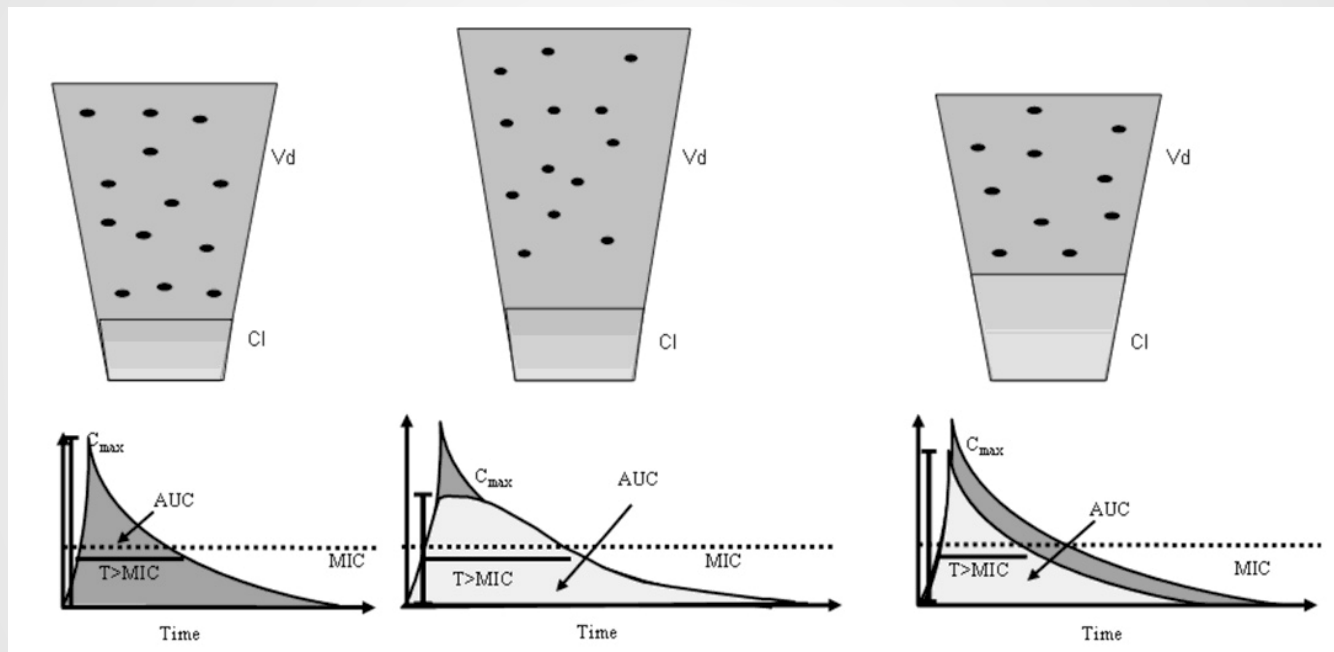
Objętość dystrybucji

przez pojęcie dystrybucji (V_d) rozumie się wielkość (pojemność) przestrzeni, w której rozmieszcza się dany związek.

Przy założeniu że cały organizm zachowuje się jak jednolity obszar dystrybucji (model jednokompartimentowy), objętość dystrybucji po szybkim dożylnym wstrzyknięciu (podanie w bolusie) odpowiada ilorazowi uzyskanemu z podzielenia podanej dawki przez stężenie początkowe c_0 :

$$V = d / c_0$$

Objętość dystrybucji



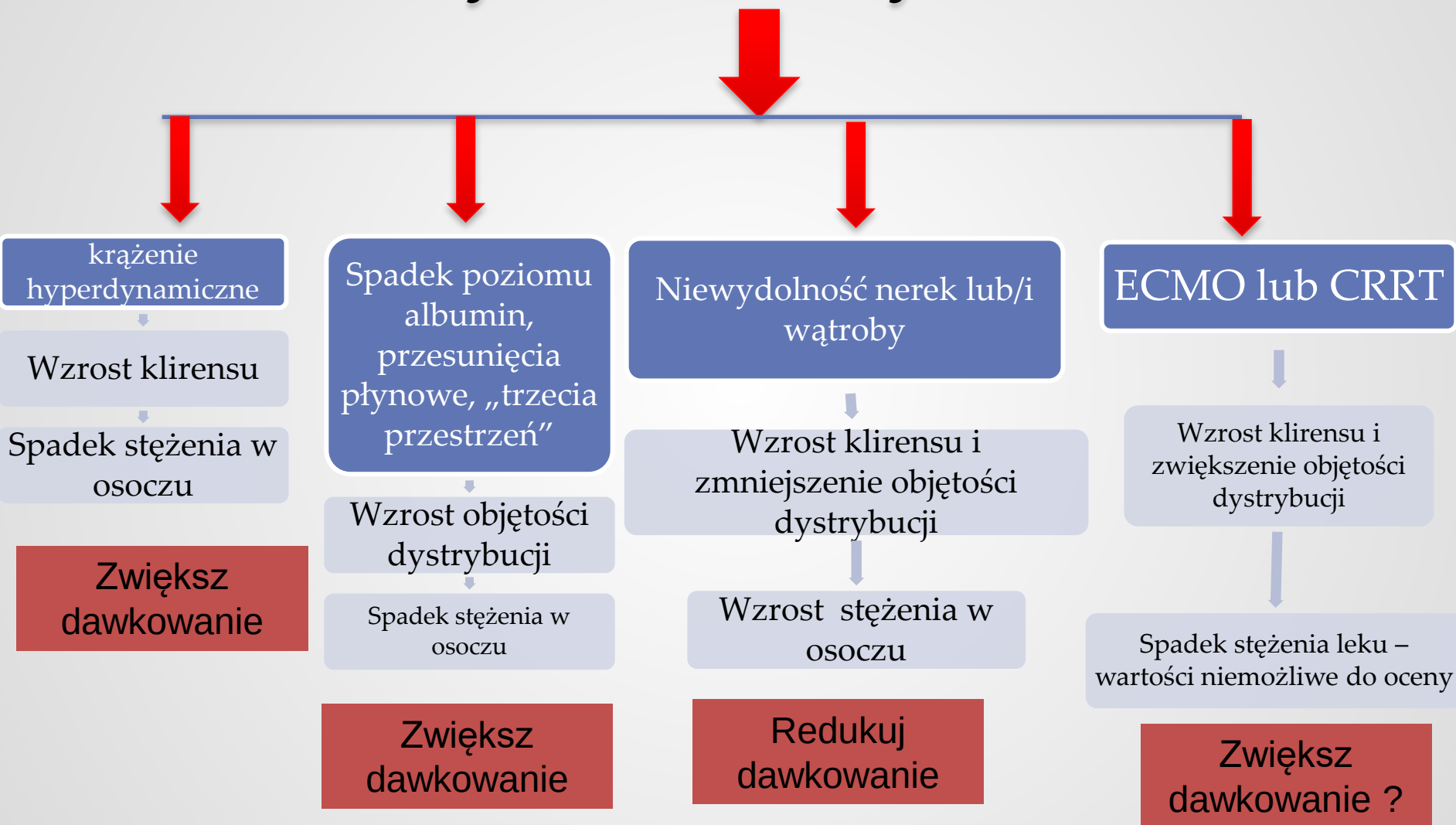
Farmakokinetyka antybiotyków

$C_{\max}/MIC$ - stosunek szczytowego stężenia leku po podaniu pojedynczej dawki do MIC,

AUC_{24}/MIC - stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godzin,

$T > MIC$ - czas, w którym stężenie leku we krwi pozostało powyżej MIC.

Chory farmakodynamika



Formalne dopuszczenie do użycia antybiotyków generycznych

Preparat porównywalny z oryginalnym:

- jakością
- skutecznością
- niezawodnością

Organizacje
zatwierdzające

- FDA
- EMA
- WHO
- Narodowy Instytut Leków

Wankomycyna

- Terapia celowana:
 - zakażenie drobnoustrojami Gram(+) opornymi na antybiotyki β -laktamowe: MRSA, MRSE, *E.faecium*; pneumokoki o wysokiej oporności na penicylinę
- Terapia empiryczna:
 - zakażenie związane z linią naczyniową centralną
 - gorączka neutropeniczna
 - zakażenia późne u noworodków ???
 - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ???

Wankomycyna - dawkowanie

Dorośli

- dawka 15-20 mg/kg w przeliczeniu na aktualną wagę ciała podawana co 8-12 godz.
- ciężkie zakażenie: I dawka 25-30 mg/kg

Dzieci

- 40 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6–8 godz.
- 15 mg/kg podawane co 6 godz. w przypadku ciężkich i inwazyjnych zakażeń o etiologii MRSA oraz zapalenia opon

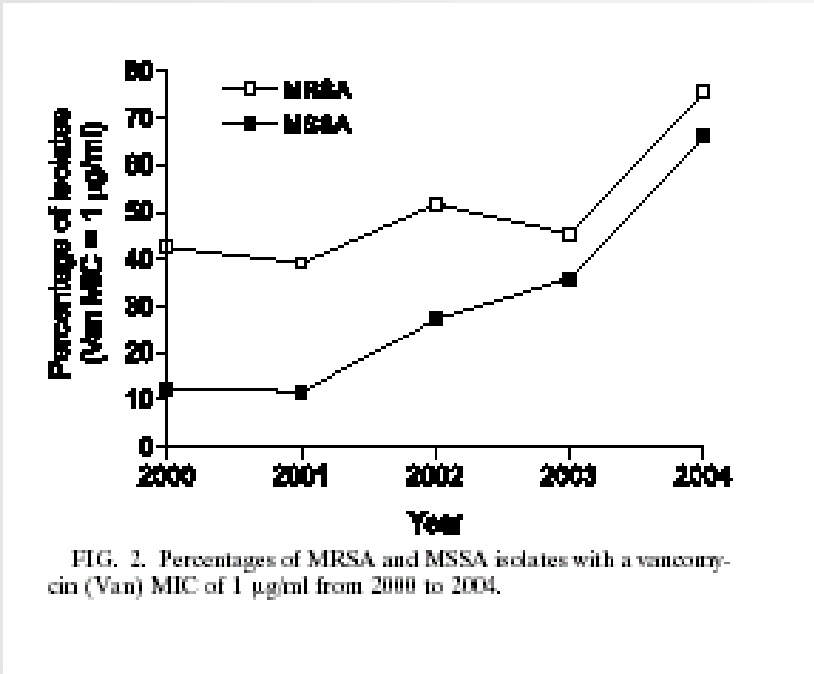
Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, Am J Health-Syst Pharm. 2009, 66: 82–98.

Li C, Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus infections in adults and children, Clinical Infectious Diseases 52: e18–e55.

Oznaczanie stężeń wankomycyny

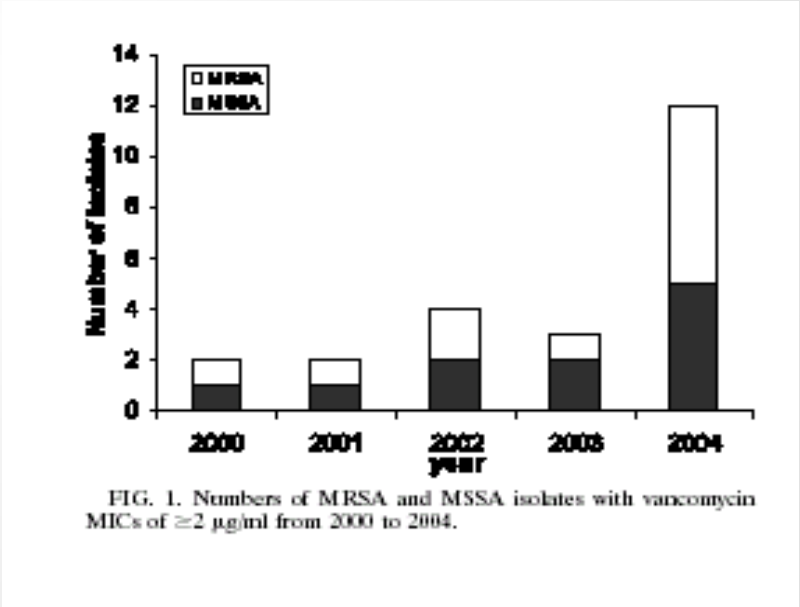
- wskazania do oznaczenia stężeń wankomycyny we krwi:
 - bardzo ciężkie zakażenie
 - niewydolność nerek
 - stosowanie wankomycyny i innych leków o znacznej nefrotoksyczności
- pożądane wartości C through są zależne od rodzaju zakażenia:
 - ciężkie zakażenia MRSA: 15–20 µg/ml
 - inne zakażenia o etiologii MRSA: 10-15 µg/ml
 - inne, w tym MRCNS 5-15 µg/ml

Wzrost częstości izolacji S.aureus o wartości MIC dla wankomycyny równej 1 µg/ml



MRSA – 54.9% } 2000 - 2004

Wzrost liczby szczepów S.aureus o wartości MIC dla wankomycyny równej 2 µg/ml



J.Clin.Microbiol., 2006, 44, 3883-3886

Comparison of Six Generic Vancomycin Products for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Experimental Endocarditis in Rabbits

P. Tattevin,^{a,b} A. Saleh-Mghir,^{c,d} B. Davido,^c I. Ghout,^e L. Massias,^f C. Garcia de la Maria,^g J. M. Miró,^g C. Perronne,^{c,d} F. Laurent,^h A. C. Crémieux^{c,d}

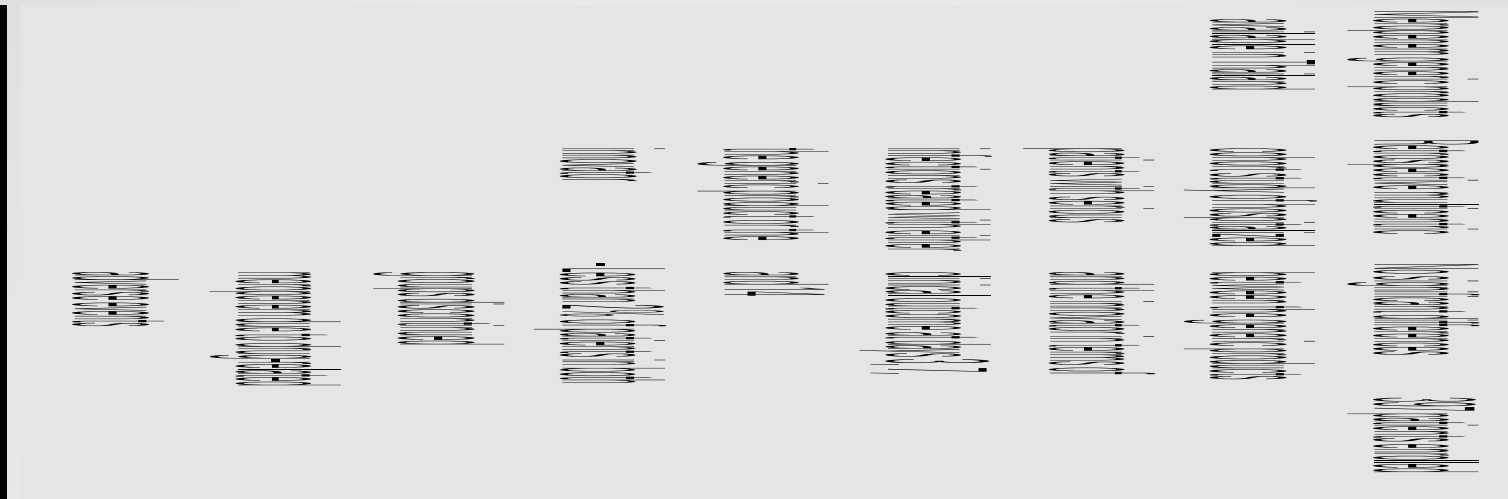
Pontchaillou University Hospital, Rennes, France^a; INSERM U835, Université Rennes 1, Rennes, France^b; EA 3647, Versailles Saint-Quentin University, Versailles, France^c; Raymond Poincaré University Hospital, Garches, France^d; Ambroise Paré University Hospital, Boulogne, France^e; Bichat-Claude Bernard University Hospital, Paris, France^f; Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain^g; National Reference Center for Staphylococci, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon, France^h

TABLE 1 Characteristics of generic vancomycin products

Manufacturer	Country of purchase	Form ^a	Treatment group
Mylan S.A.S.	France	1 g powder for i.v. injection	T1
Sandoz	France	1 g powder for i.v. injection	T2
Teva Pharma	Switzerland	1 g powder for i.v. injection	T3
American Pharmaceutical Products (APP)	USA	1 g powder for i.v. injection	T4
Akorn-Strides	USA	1 g powder for i.v. injection	T5
Hospira	Spain	1 g powder for i.v. injection	T6

- In vitro- MRSA z MIC 1,5µg/m
- In vitro efekt bakteriobójczy
- Stężenie wankomycyny w osoczu królików
- Ocena skuteczności leczenia zakażenia MRSA wywołanego u zwierząt (IZW)

Brak różnicy pomiędzy badanymi formami generycznymi



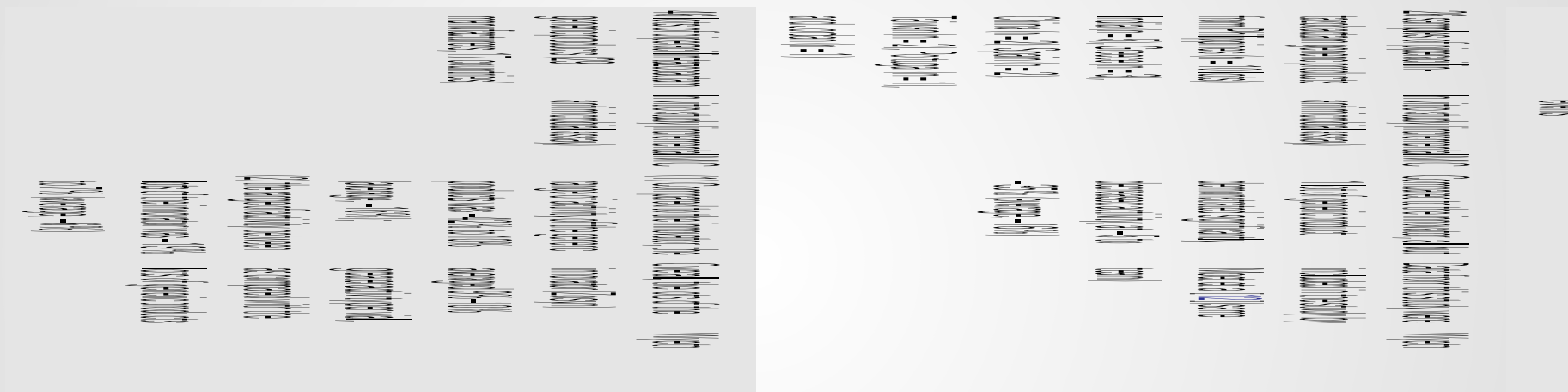
Angkasekwinai N, Werarak P, Chaiyasoot K, Thamlikitkul V. Monitoring of effectiveness and safety of generic formulation of meropenem for treatment of infections at Siriraj Hospital. J Med Assoc Thai **2011**; 94(suppl 1):S217–24.



Piyasirisilp S, Premprawat W, Thamlikitkul V. Therapeutic equivalence of generic imipenem/cilastatin for therapy of infections at Siriraj hospital. J Med Assoc Thai **2010**; 93(suppl 1):S117–25.

MEROPENEM- brak różnic między badanymi preparatami

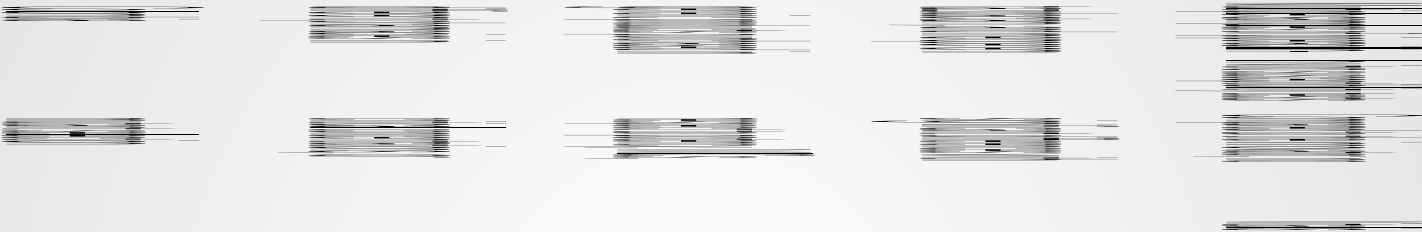
Piperacylina /tazobactam



Jones RN, Fritsche TR, Moet GJ. In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn, Wyeth) formulation. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2008**; 61:76–9.

Moet GJ, Watters AA, Sader HS, Jones RN. Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2009**; 65:319–22.

PIP/TAZO CD



Silva E, Diaz JA, Arias MJ, Hernandez AP, de la Torre A. Comparative in vitro study of the antimicrobial activities of different commercial antibiotic products for intravenous administration. BMC Clin Pharmacol **2010**; 10:3.



Tschudin-Sutter S, Frei R, Widmer AF. Equal efficacy of a generic piperacillin/tazobactam formulation: results of a local screening protocol. Diagn Microbiol Infect Dis **2011**; 69:286–7.

Efficacy and Quality of Antibacterial Generic Products Approved for Human Use: A Systematic Review

Pierre Tattevin,^{1,2} Anne-Claude Crémieux,^{3,4} Christian Rabaud,⁵ and Rémy Gauzit⁶

¹Pontchaillou University Hospital, and ²INSERM U835, Université Rennes 1, IFR140, Rennes; ³EA 3647, Versailles Saint-Quentin University, Versailles;

⁴Raymond Poincaré University Hospital, Garches; ⁵Brabois University Hospital, Nancy; and ⁶Hôtel-Dieu University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

37 PRAC PORÓWNUJĄCYCH SKUTECZNOŚĆ

- 15 dotyczyło antybiotyków β -laktamowych
- 10 glikopeptydów
- 12 innych antybiotyków-metronidazol, fluorochinolony

Antibacterial Generics: Systematic Review • CID 2014:58 (15 February)

wyniki

- Antybiotyki β laktamowe 7/15 mniej skuteczne od leków oryginalnych: pip/tazo, oxacylina (MSSA), ceftiraxon
- Glikopeptydy 3/10 udowodniono mniejszą skuteczność in vivo
- 4/12 dotyczące innych antybiotyków sugerują mniejszą skuteczność in vivo –clarytromycyna, metronidazol amoksycylina kwas klawulonowy
- Konieczność przeprowadzenie dodatkowych badań jednorodnie skonstruowanych

Przyczyny niepowodzeń antybiotykoterapii

- nieodpowiedni wybór rodzaju leku
- zbyt niska dawka lub niewystarczające stężenie w surowicy krwi
- zapalenie wywołane wysokoopornymi drobnoustrojami (*MRSA*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*)
- obecność nietypowych czynników etiologicznych (*Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *P.carrini*, *Legionella*)
- superinfekcja

Ferrer M, Ionas M, Torres A,

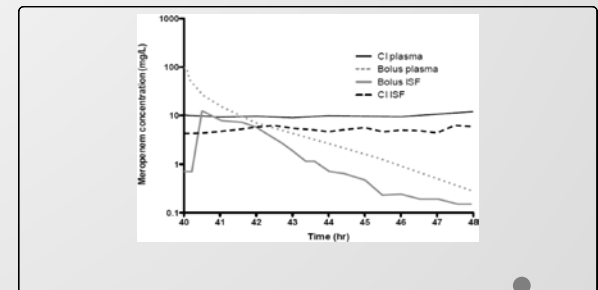
Pałapiki w Anestezjologii
Intensywnej Terapii

Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2002;365;37i6

Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams

Joao Gonçalves-Pereira^{1,2*} and Pedro Póvoa^{1,2}

- Antybiotyki β laktamowe nie osiągają stężenia terapeutycznego u chorych z ciężką sepsą
- Przedłużony lub ciągły wlew leku z dawką poprzedzającą pozwala na poprawę parametrów Pk
- Brak wpływu takiego dawkowania na odległe wyniki leczenia



Dawkowanie antybiotyków

- Znaczne wahania stężeń β laktamów, linezolidu, aminoglikozydów
- Konieczność modyfikacji dawki antybiotyku w zależności od objętości dystrybucji-monitorowanie stężeń.
- Zmiana dawkowania – dawka wprowadzająca podczas stosowania CRRT

Taccone *et al. Critical Care* 2010, **14**:R126
2014, **18**:R148

Duszynska *et al. Critical Care* 2013, **17**:R165

Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy

Lucie Seyler¹, Frédéric Cotton², Fabio Silvio Taccone³, Daniel De Backer³, Pascale Macours², Jean-Louis Vincent³ and Frédérique Jacobs^{1*}

Dawkowanie;

★ Ceftriaxon 2g (12h)

★★ Pip\Tazo 4,5g (6h)

Meropenem 1g(8h)

W pierwszych 48 godzinach leczenia:

- stężenie antybiotyków było nieadekwatne
- rekomendujemy używanie takich samych dawek antybiotyków
jak u chorych u których nie prowadzono CRRT
- należy rozważyć monitorowanie stężenia antybiotyków

wnioski

- Skuteczność antybiotyków generyczne jest porównywalna z lekami oryginalnymi
- Brak badań jak leki generyczne zachowują się podczas stosowania technik nerkozastępczych
- Głównym problemem pozostaje uzyskanie skutecznych stężeń antybiotyków