

19 Die optimale Dosisfindung von Antibiotika

Die richtige Dosierung von Antibiotika spielt bei der Behandlung von infektiösen bakteriellen Krankheiten eine wichtige Rolle, da sowohl eine zu geringe, als auch zu hohe Dosierung das Ergebnis der Behandlung negativ beeinflussen kann.

Niels Neveling hat in seiner Bachelorarbeit an der Bergischen Universität Wuppertal untersucht, wie man mathematisch die optimale Dosisfindung von Antibiotika bestimmen kann¹⁸. Wie oft sollte man welche Dosis eines Wirkstoffs verabreichen?

Eine zu niedrige Dosis kann den Erreger nicht vollständig eliminieren und somit unter Umständen zur Selektion von resistenten Bakterien führen. Andererseits liefert eine zu hohe Dosis unter Umständen kein verbessertes Ergebnis oder schädigt sogar den Makro-Organismus (z.B. Menschen), da manche Nebenwirkungen dosisabhängig sind. Daher ist es wichtig, eine optimale Dosisfindung durch ein mathematisches Modell zu unterstützen und die Effektivität der Dosierung zu optimieren.

Zunächst beschreibt die Pharmakokinetik (PK) die zeitabhängige Verteilung des Wirkstoffs, also der antimikrobiellen Substanz, im Organismus. Daraus lassen sich dann wichtige Indizes ableiten, nämlich die maximale Konzentration (C_{\max}), die Fläche unter der Serum-Konzentration-Zeit-Kurve (engl. area under the curve, AUC), also die Belastung des zugeführten Wirkstoffs in einem bestimmten Zeitintervall und die Halbwertszeit $T_{1/2}$. Die ersten beiden Indizes hängen von der täglichen Dosis und dem Dosis-Intervall ab, wobei Letzteres vom Wirkstoff und dem Organismus, in das der Wirkstoff appliziert wird abhängt.

Die Pharmakodynamik (PD) beschreibt den Effekt des Wirkstoffs, z.B. die Abtötungsrate des Erregers, verglichen mit dessen Konzentration im Körper. Die minimale Hemmkonzentration (MIC) gibt an, ab welcher Konzentration die Substanz (sog. Bakteriostatikum) jegliches Wachstum der bakteriellen Population hemmt. Der MIC-Wert beschreibt zwar die Potenz eines Wirkstoffs, liefert jedoch keine Informationen über dessen zeitabhängige Aktivität. Die Zeitabhängigkeit der Wirkung eines Antibiotikums lässt sich mit mehrfacher Probenentnahmen ermitteln und die so gewonnenen Keimzahlreduktionskurven werden als „Abtötungskurven“ (engl. „time-kill curves“) bezeichnet.

Diese sog. PK/PD-Parameter C_{\max} , AUC, MIC stellen den antibakteriellen Effekt mit der Zeit der Exposition in Verbindung und quantifizieren die Aktivität des Antibiotikums. Die C_{\max}/MIC -Rate gibt das Verhältnis der höchsten Konzentration zur minimalen Hemmkonzentration wieder. $T > \text{MIC}$ ist der prozentuale Anteil an einem Dosierungsintervall, in dem die Konzentration des Wirkstoffs über der MIC ist. Schließlich gibt der AUC/MIC (bzw. $24\text{-AUC}/\text{MIC}$) das Verhältnis der Menge des Wirkstoffs, welchem das Bakterium über 24 Stunden ausgesetzt ist, und der MIC wieder. Mithilfe von Differentialgleichungen kann man den Zusammenhang zwischen der Konzentration des Antibiotikums und

¹⁸Niels Neveling, *Mathematische Modellierung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik antibiotischer Substanzen*, Bachelorarbeit, Bergische Universität Wuppertal, 2015.

dem eintretenden Effekt modellieren und mit einer Integration über ein Dosierungsintervall bekommt man die Dosierungsintensität D . Diese Dosierungsintensität D ist ein Indikator für die Potenz eines Antibiotikums gegen einen Erreger und erlaubt Rückschlüsse auf die Abtötungseigenschaften des Antibiotikums.

Aus der Interaktion des Wirkstoffs mit dem Organismus über sog. Rezeptoren lässt sich folgende Differentialgleichung herleiten. Diese setzt die Konzentration des Wirkstoffs und die Konzentration der Wirkstoff-Rezeptor-Verbindung (nur in dieser Verbindung ist eine Wirkung auf den Erreger möglich) in Zusammenhang. Assoziation beschreibt die Verbindung von γ Wirkstoff Molekülen mit einem Rezeptor und Dissoziation die entsprechende Auflösung der Verbindung.

$$\dot{v}(t) = \overbrace{k_{+1} \cdot c^\gamma(t) \cdot [r_0 - v(t)]}^{\text{Assoziation}} - \overbrace{k_{-1} \cdot v(t)}^{\text{Dissoziation}} \quad \text{mit } v(0) = 0.$$

Unter der Annahme, dass obige Differentialgleichung in kürzester Zeit in ein Gleichgewicht über geht, kann die Konzentration des Wirkstoff-Rezeptor Komplexes in Abhängigkeit der Wirkstoff Konzentration bestimmt werden. Die Dosierungsintensität D ergibt sich dann als Mittelwert der Konzentration des Wirkstoff-Rezeptor Komplexes in einem bestimmten Zeitintervall τ .

$$D = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \frac{k_k \cdot c(t)^\gamma}{c_{50}^\gamma + c(t)^\gamma} dt.$$

Die drei Parameter (K_k, C_{50}, γ) beschreiben das pharmakodynamische Profil eines Wirkstoffs und können aus experimentellen Daten ermittelt werden.

Zur Berechnung dieser Dosierungsintensität D ist es nötig, den Abbau des Antibiotikums im Körper mithilfe eines Multi-Kompartiment Modells (ähnlich wie das SIR-Modell aus Kapitel 10), zu modellieren. Die Kompartimente stellen hierbei die Teile des Körpers außerhalb des Blutkreislaufs dar, die der Wirkstoff erreicht und dort unter bestimmten Annahmen abgebaut wird. Mittels Ausgleichsrechnung (siehe Kapitel 12) werden die Funktionen anhand gegebener Messdaten (gewonnen durch Bluttests) parametrisiert. In Abbildung 24 ist für die drei Dosierungsintervall $\tau \in \{24, 12, 6\}$ der Konzentrationsverlauf exemplarisch dargestellt. Abbildung 25 zeigt das analoge Ergebnis für ein 2-Kompartimentmodell. In Abbildung 26 sind die Kurven der Dosierungsintensitäten zu den drei Profilen dargestellt, wobei wieder entweder das Dosierungsintervall oder die tägliche Dosis festgehalten wird.

Im Rahmen der Bachelorarbeit wurde der Effekt des Antibiotikums Ciprofloxacin auf Populationen von Pseudomonaden (verursacht unter anderem eine Lungenentzündung) unterschiedlicher Empfindlichkeit im Reagenzglas untersucht. Dazu wurden zu unterschiedlichen Anfangskonzentration die Dosierungsintensitäten bestimmt. Eine Dosierung des zehnfachen MIC-Wertes der jeweiligen Population stellte sich hierbei als effizient heraus, unabhängig von der Empfindlichkeit der Erregerpopulation.

Der für eine therapeutische Wirkung maßgebliche PK/PD Parameter ist sowohl das Verhältnis AUC/MIC, als auch C_{\max}/MIC . Diese Parameter können naturgemäß aber

nur nach Applikation der Substanz als Tablette oder Injektion gemessen werden, lassen sich aber durchaus in einem im Reagenzglas Versuch nachstellen/simulieren. In den dieser Bachelorarbeit zugrundeliegenden Versuchen wurden die Indikatorstämme, die unterschiedliche MIC-Werte aufwiesen, konstanten Präparatkonzentrationen gegenüber exponiert. Als optimal für die Erreichung eines guten Therapieergebnisses, d.h. klinischen Heilung des Patienten und Vermeidung einer Resistenzentwicklung, gilt ein C_{\max}/MIC Verhältnis von 10. Diese theoretisch notwendige Dosissteigerung muss dann mit dem Nebenwirkungsprofil der Substanz abgeglichen werden und muss mit den zugelassenen Dosen übereinstimmen.

Berechnungen wie diese können gegebenenfalls auf eine notwendige Dosissteigerung hinweisen und somit dazu beitragen, die Therapie zu individualisieren, indem die für eine Keimabtötung optimale Konzentration ermittelt wird. Ebenso wird die Therapie ökonomisiert, da die Dosis individuell angepasst werden kann und zu hohe Dosen vermieden werden können. Weiterhin können unwirksame Dosen identifiziert werden, weil mit den zugelassenen Dosisschemata ein für die effektive Therapie notwendige C_{\max}/MIC -Rate nicht erreichbar ist. Schließlich kann man so auch einem Therapieversagen vorbeugen und eine Resistenzentwicklung des bakteriellen Erregers aufgrund zu niedriger Exposition vermindern.

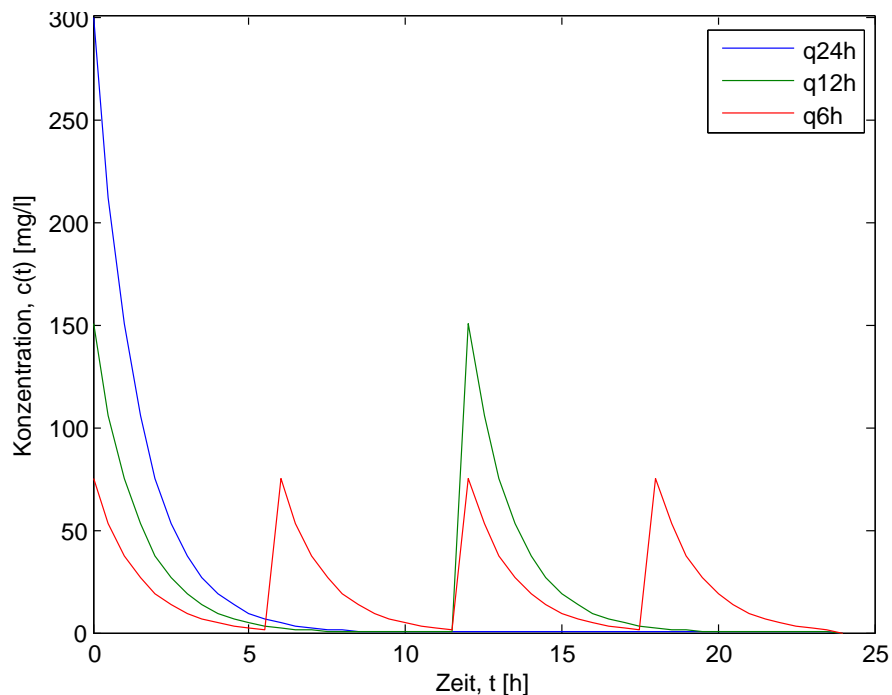


Abbildung 24: Pharmakokinetik im 1-Kompartiment Modell

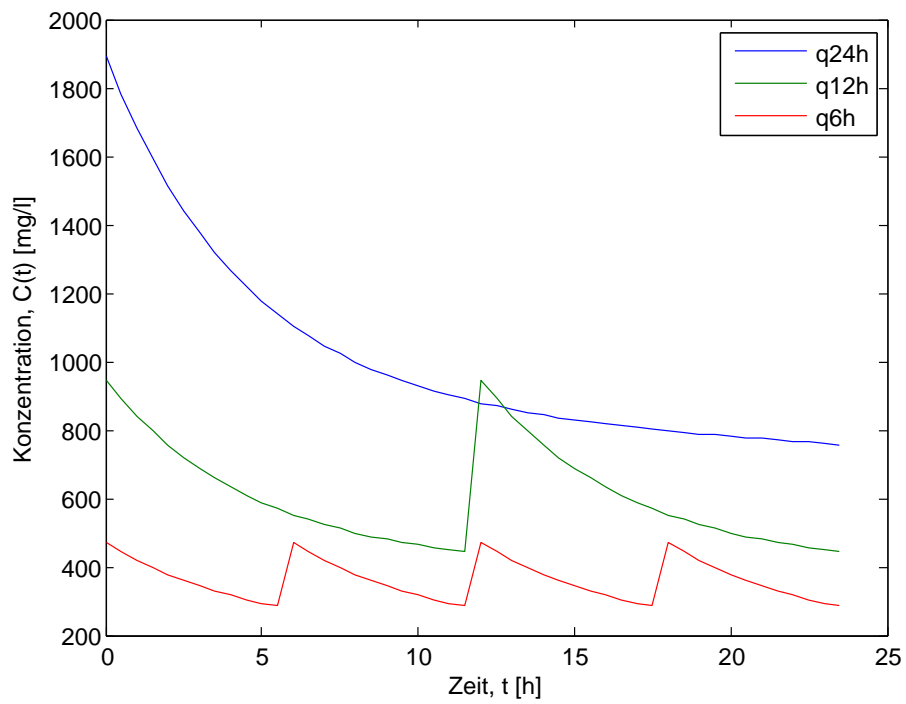


Abbildung 25: Pharmakokinetik im 2-Kompartiment Modell

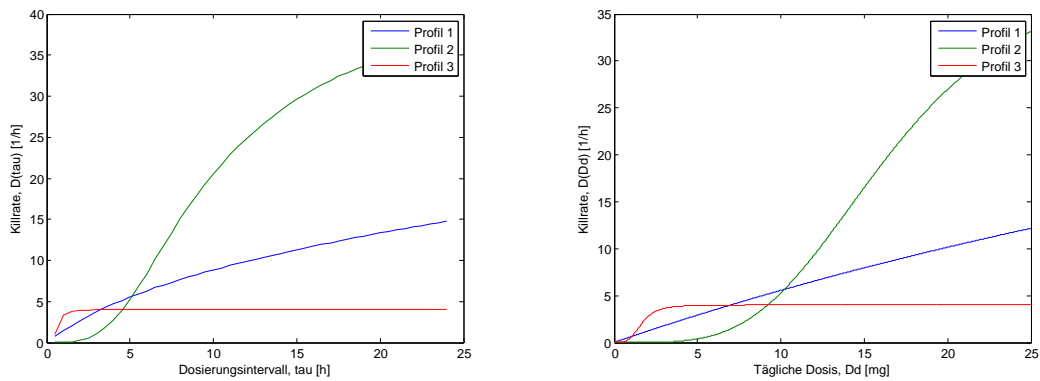


Abbildung 26: Links: 10mg tägliche Dosis (D_d), Rechts: 5h Dosierungsintervall (τ)