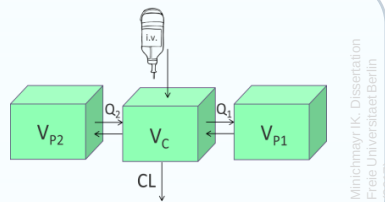


Model-informed Precision Dosing von Antibiotika



Dr. Iris Minichmayr

Uppsala Universität

Dept. für Pharmazie

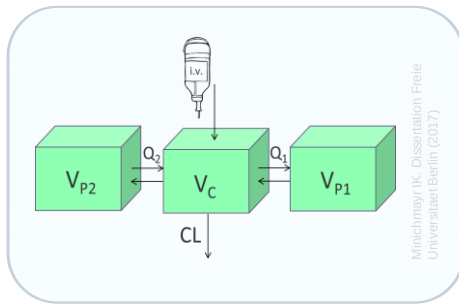
Abteilung Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

**Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Infektionstherapie e.V.**

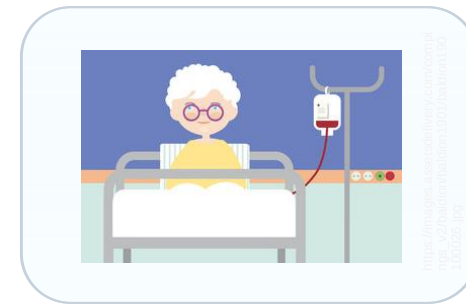
7.-8. Oktober 2022

Model-informed Precision Dosing (MIPD)

Nutzung **pharmakometrischer Modelle...**

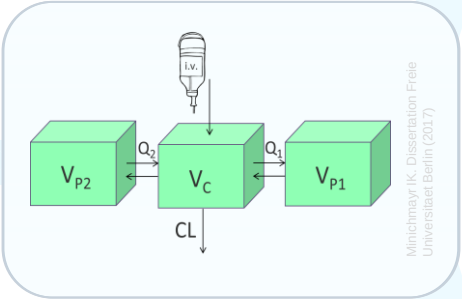


...zur Dosisindividualisierung
bei einem/r Patienten/in





Populations-
pharmakokinetisches Modell



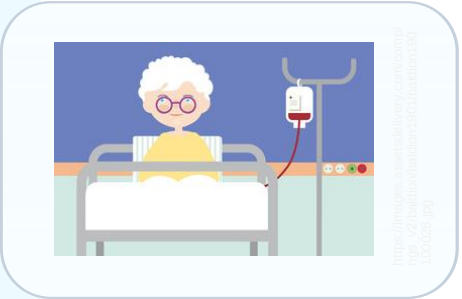
Dosierungs-Software



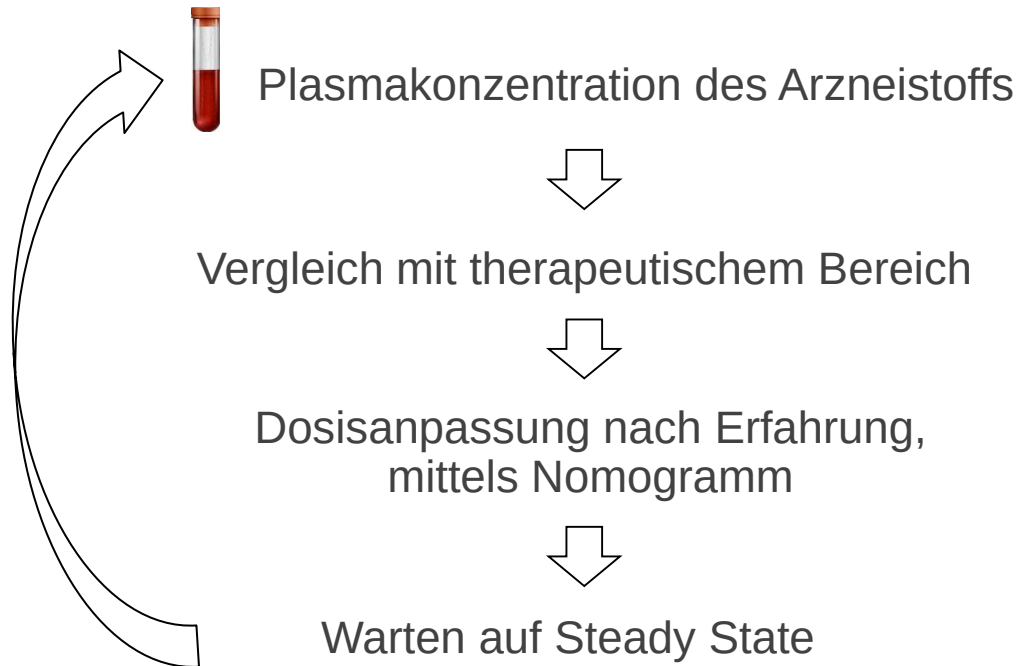
Vorhersage des individuellen
Konzentrations-Zeit-Verlaufs



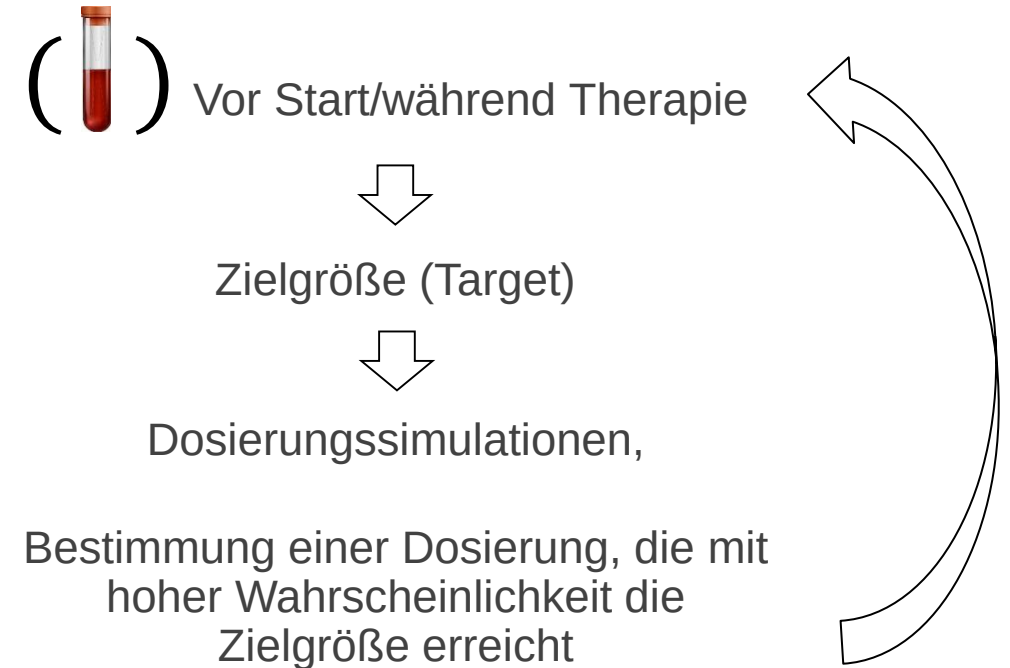
Klinische Praxis:
Individuelle Dosis



Traditionelles Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)



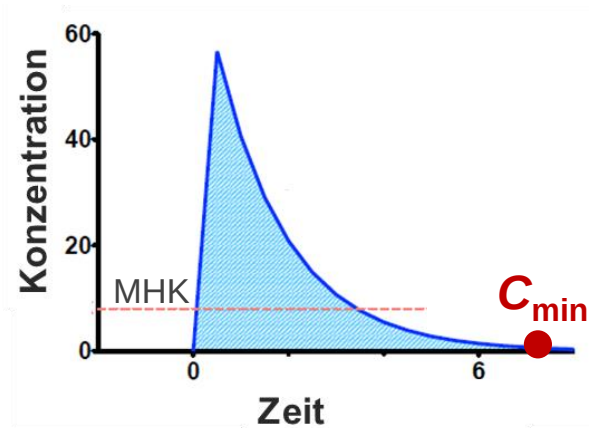
Model-informed Precision Dosing (MIPD)



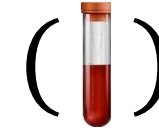
Traditionelles Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)



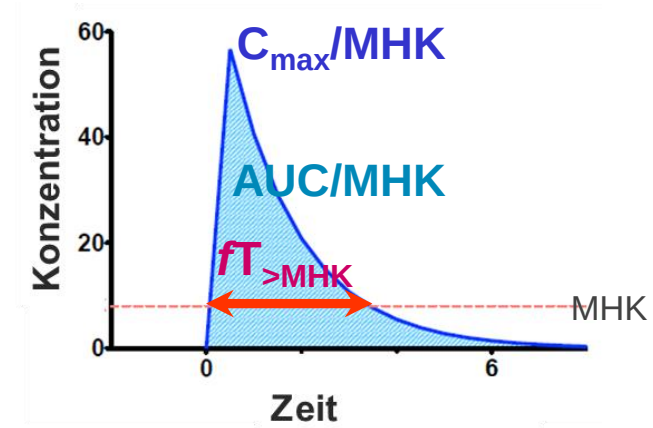
Vergleich mit therapeutischem Bereich
Häufig: Talspiegel



Model-informed Precision Dosing (MIPD)



Zielwert (Target)
Häufig: PK/PD Target



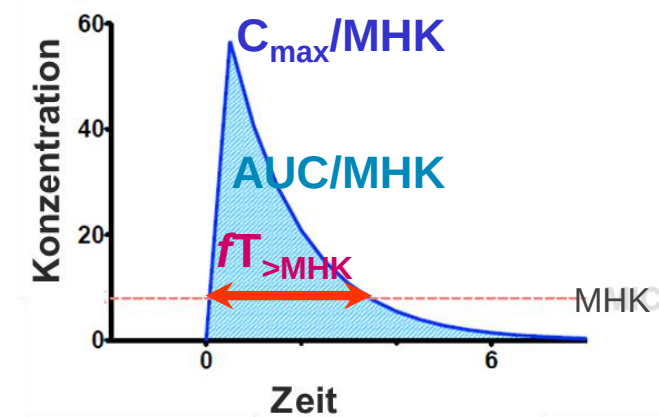
MHK: Minimale
Hemmkonzentration

Model-informed Precision Dosing (MIPD)



Zielwert (Target)

Häufig: PK/PD Target



MHK: Minimale
Hemmkonzentration

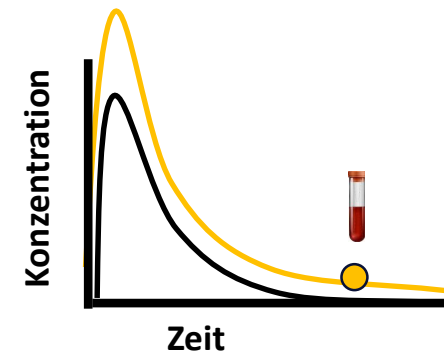
Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper

Antibacterial class	PK/PD Index
Aminoglycosides	
Amikacin	AUC_{0-24}/MIC
Gentamicin/tobramycin	AUC_{0-24}/MIC
Beta-lactams	
Carbapenems	% $fT_{>MIC}$
Cephalosporins	% $fT_{>MIC}$
Penicillins	% $fT_{>MIC}$
Co-trimoxazole	Unclear
Daptomycin	AUC_{0-24}/MIC
Fluoroquinolones	AUC_{0-24}/MIC
Glycopeptides	
Teicoplanin	AUC_{0-24}/MIC
Vancomycin	AUC_{0-24}/MIC
Linezolid	AUC_{0-24}/MIC
Polymyxins	
Colistin	AUC_{0-24}/MIC
Polymyxin B	AUC_{0-24}/MIC

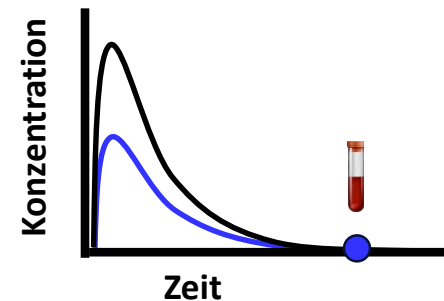
Model-informed Precision Dosing (MIPD)

Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper

Antibacterial class	PK/PD Index	Clinical PK/PD threshold for toxicity	Clinical PK/PD target for efficacy
Aminoglycosides			
Amikacin	AUC_{0-24}/MIC	$C_{min} > 5 \text{ mg/L}^a$	$C_{max}/MIC \geq 8-10$
Gentamicin/tobramycin	AUC_{0-24}/MIC	$C_{min} > 1 \text{ mg/L}^a$	$AUC_{0-24}/MIC \geq 110$ $C_{max}/MIC \geq 8-10$
Beta-lactams			
Carbapenems	$\% fT_{>MIC}$	$C_{min} > 44.5 \text{ mg/L}^b$	$50-100\% fT_{>MIC}$
Cephalosporins	$\% fT_{>MIC}$	$C_{min} > 20 \text{ mg/L}^c$	$45-100\% fT_{>MIC}$
Penicillins	$\% fT_{>MIC}$	$C_{min} > 361 \text{ mg/L}^d$	$50-100\% fT_{>MIC}$
Co-trimoxazole	Unclear	Unclear	Unclear
Daptomycin	AUC_{0-24}/MIC	$C_{min} > 24 \text{ mg/L}^e$	$AUC_{0-24}/MIC \geq 666 \text{ mg/L}$
Fluoroquinolones	AUC_{0-24}/MIC	Unclear	$AUC_{0-24}/MIC \geq 125-250$ $C_{max}/MIC \geq 12$
Glycopeptides			
Teicoplanin	AUC_{0-24}/MIC	Unclear	$C_{min} \geq 10 \text{ mg/L}$
Vancomycin	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24} > 700 \text{ mg h/L}^f$ $C_{min} > 20 \text{ mg/L}^f$	$AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ $C_{min} > 10-20 \text{ mg/L}$
Linezolid	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24} > 300^g$ $C_{min} > 7^g$	$AUC_{0-24}/MIC: 80-120$ $\geq 85\% fT_{>MIC}$
Polymyxins			
Colistin	AUC_{0-24}/MIC	$C_{min} > 2.4 \text{ mg/L}^f$	No data
Polymyxin B	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24} > 100^f$	No data



- Vermeidung von Toxizität, unerwünschten Arzneimittelwirkungen
 - Beispiel: Vancomycin
 - AUC-basierte Dosierung



- Vermeidung von Therapieversagen, Resistenzen
 - Beispiel: Betalaktame
 - Meropenem

Model-informed Precision Dosing (MIPD)



Vorteile

- Vor Start/während Therapie
- Konzentrationsmessungen zu jedem Zeitpunkt möglich, weniger striktes Timing
- Weniger Konzentrationsmessungen nötig
- Unabhängig von Dosishistorie möglich
- Mehrere Patientenfaktoren berücksichtigbar

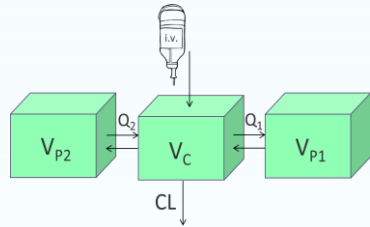
Herausforderungen

- Training
- Technische Herausforderungen
- Genauigkeit der Dokumentation
 - Zeitpunkt der Dosis, TDM Probe
- Wahl des Populationsmodells

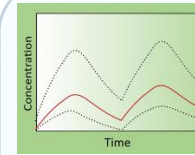
→ Wicha SG, Minichmayr IK, et al. From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. Clin Pharmacol Ther. 109:928 (2021)

Populations- pharmakokinetisches Modell

PubMed.gov



Minichmayr I.K., Dissertation Freie
Universität Berlin (2017)



<http://healthcareinnovationsp...>
<https://www.rheum.com/ftp...>
content/uploads/2014/01/doc-
for-using-a-digital-tablet.jpg



Langdon, T. Int
Case Med 43
(2017)

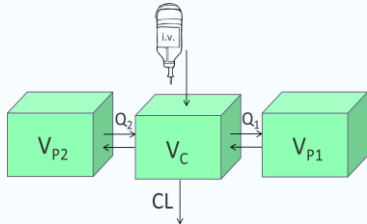
Klinische Praxis:
Individuelle Dosis



<https://images.scribd.com/asset/1494...>
13.05.2018, 10h

Populations- pharmakokinetisches Modell

PubMed.gov

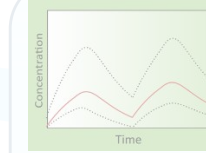


Minichmayr I.K. Dissertation Freie
Universität Berlin (2017)

Entwicklung eines
pharmakometrischen Modells



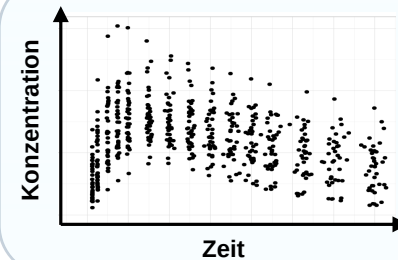
https://img.freepik.com/premium-vector/laptop-icon-vector-illustration_598213-3673.jpg



<http://healthcarechallenges.com/online-journal/content/uploads/2014/03/How-to-use-the-dosing-software.pdf>

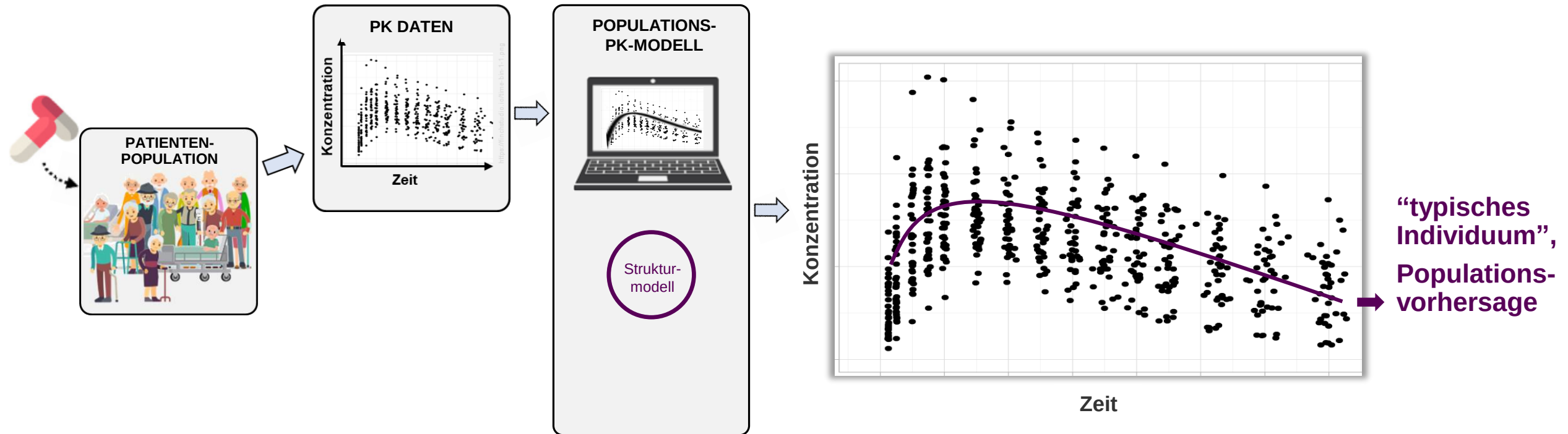


Patientenpopulation



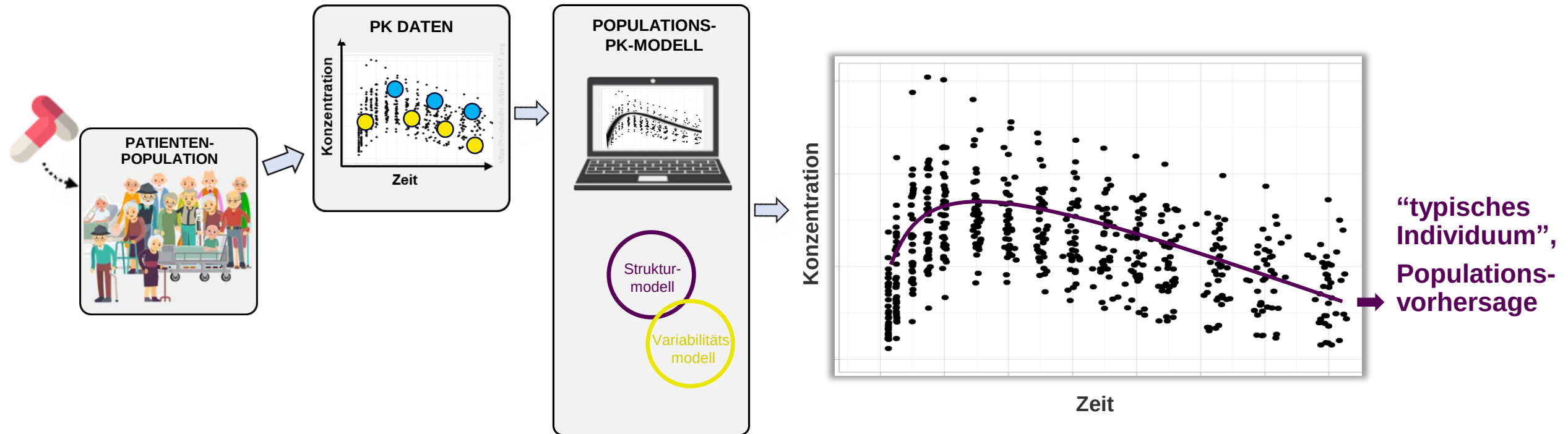
Klinische Daten

Populationsmodell



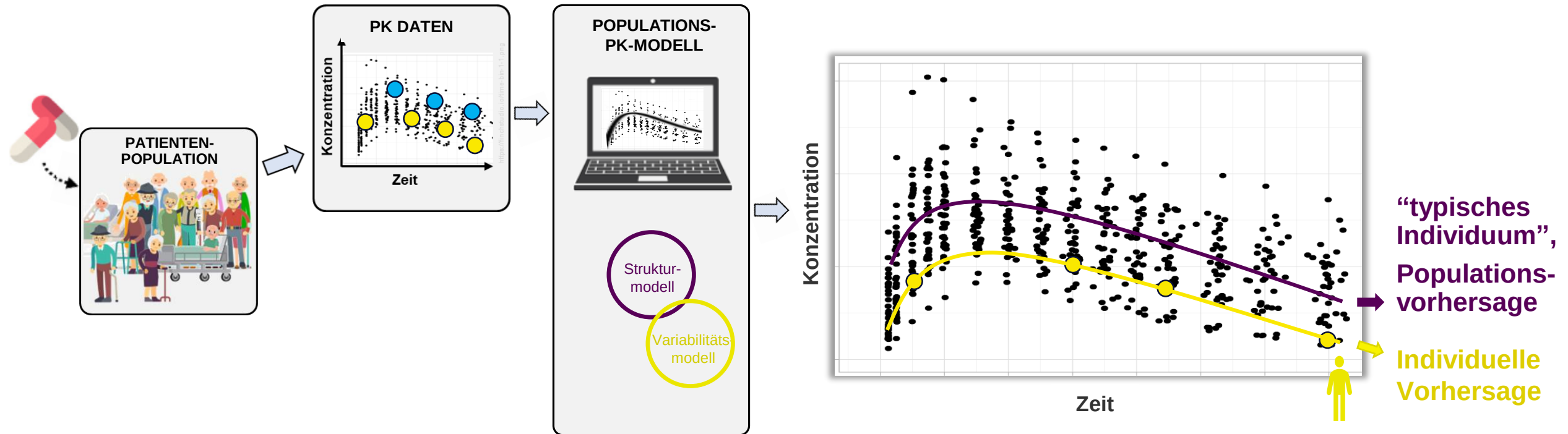
Modified from: Faggionato E et al. Metabolites. 11:235 (2021)

Populationsmodell



Modified from: Faggionato E et al. Metabolites. 11:235 (2021)

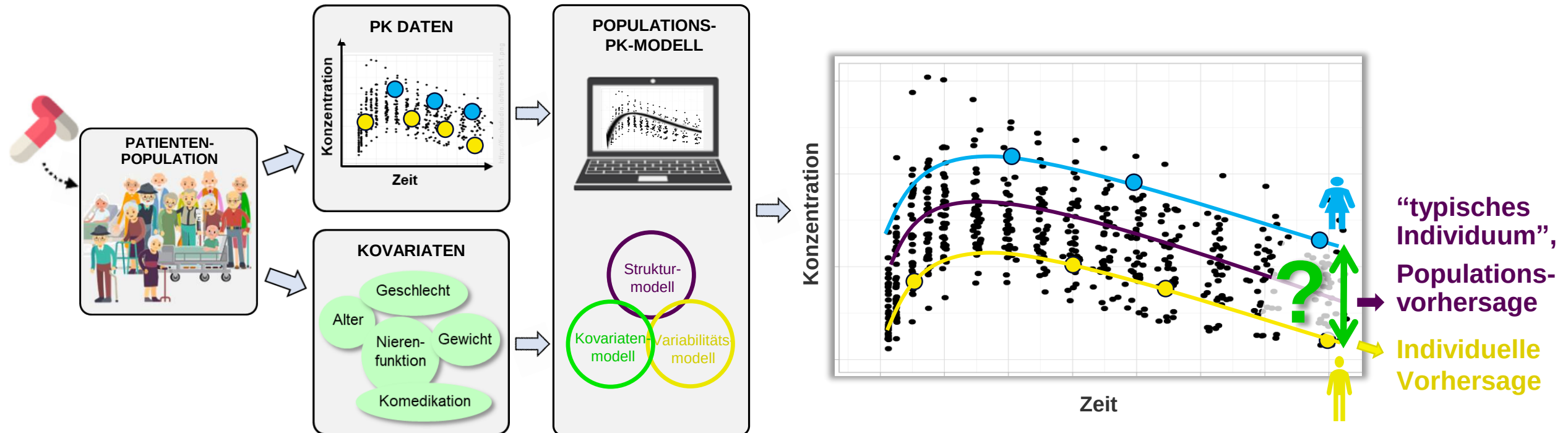
Populationsmodell



- Quantifizierung der Variabilität zwischen den Patient:innen

Modified from: Faggionato E et al. Metabolites. 11:235 (2021)

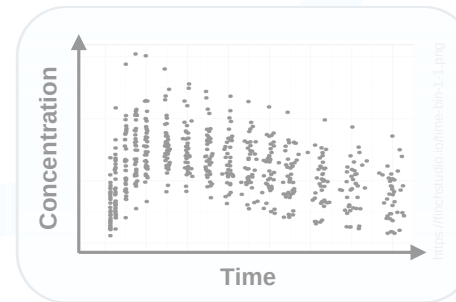
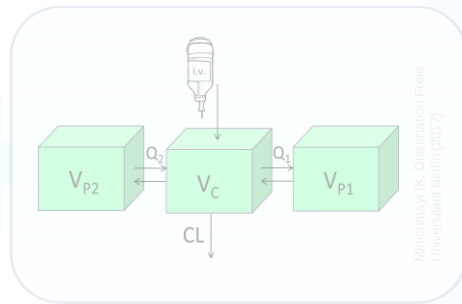
Populationsmodell



- Erklärung der Variabilität zwischen den Patient:innen
- Basis für Dosisindividualisierung

Modified from: Faggionato E et al. Metabolites. 11:235 (2021)

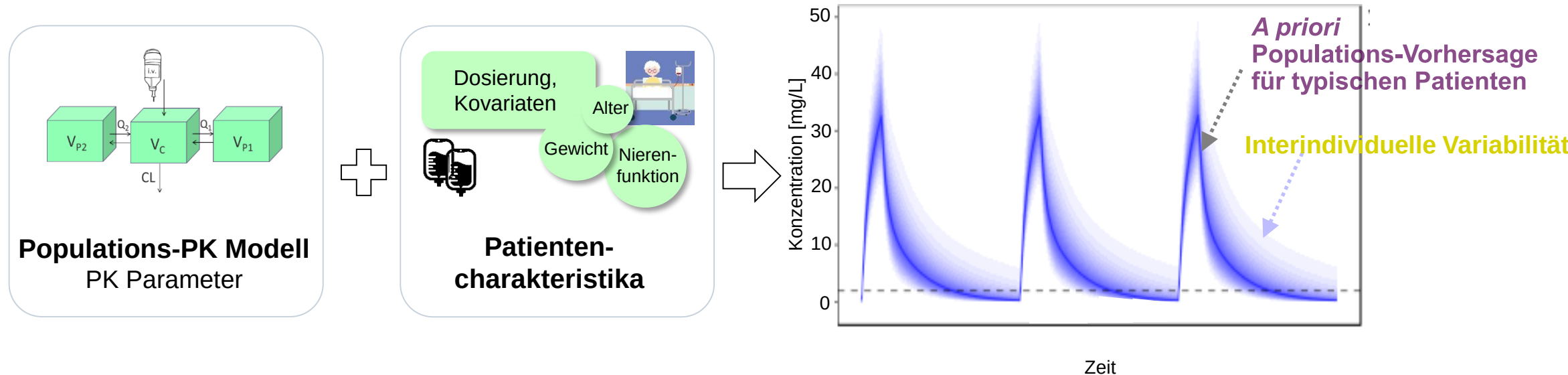
Model-informed Precision Dosing



Model-informed Precision Dosing

- 2 Szenarien, je nach verfügbarer Information

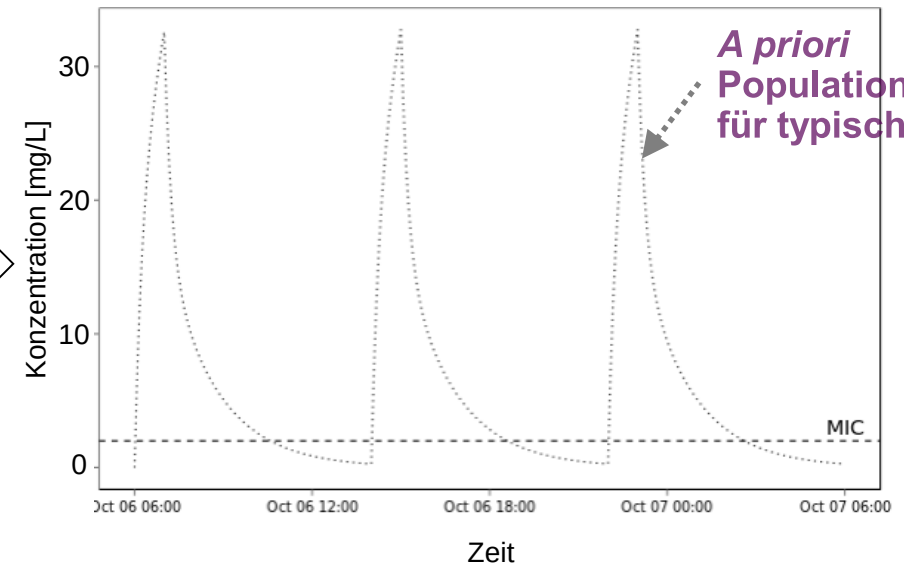
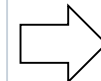
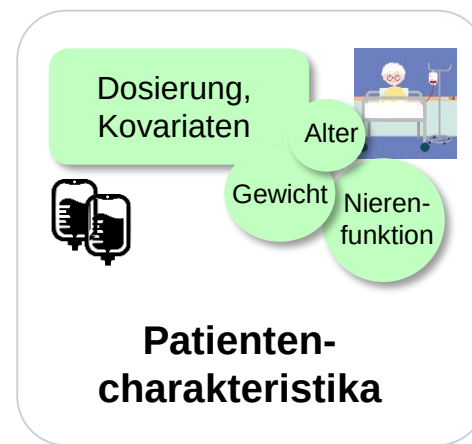
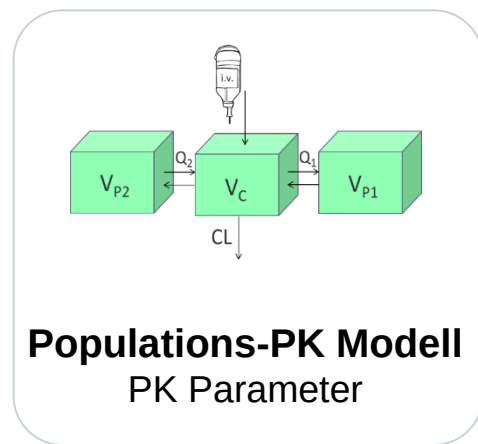
1) Nur Patienteninformation verfügbar (noch keine Konzentrationsmessung, TDM)



Model-informed Precision Dosing

- 2 Szenarien, je nach verfügbarer Information

1) Nur Patienteninformation verfügbar (noch keine Konzentrationsmessung, TDM)



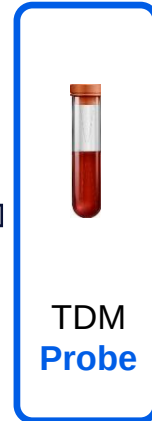
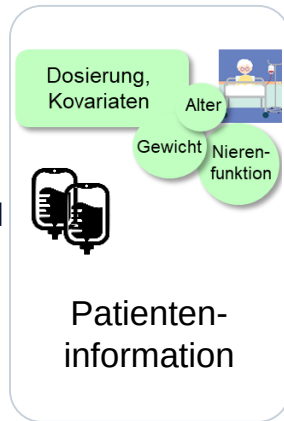
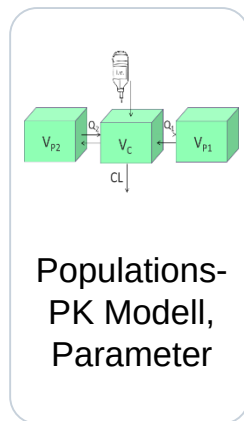
Model-informed Precision Dosing

- 2 Szenarien, je nach verfügbarer Information:

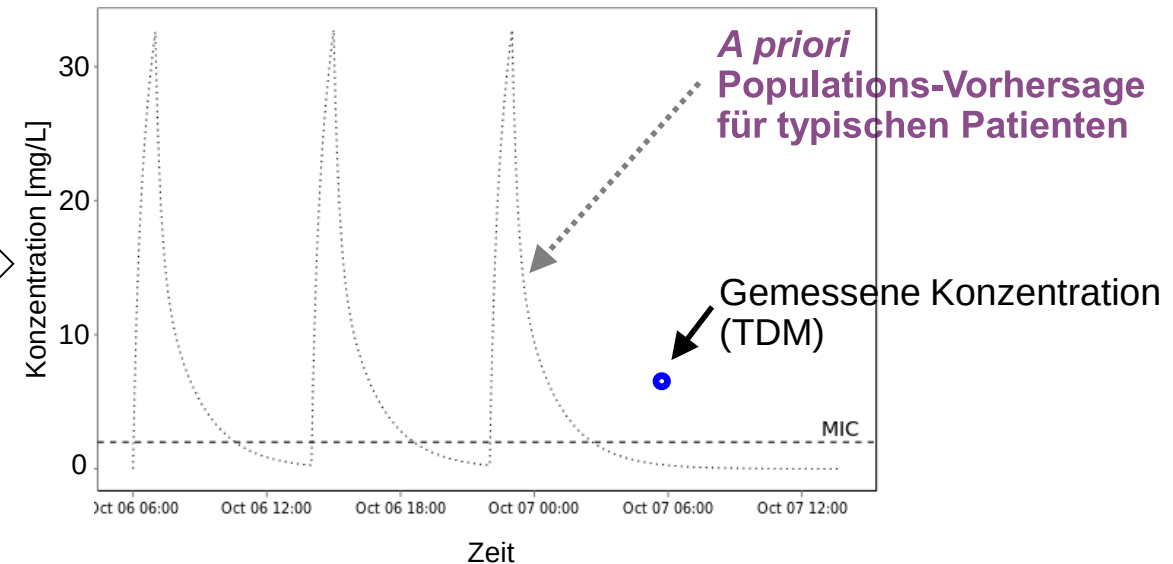
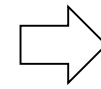
1) Patienteninformation

2) + Konzentrationsmessung(en) in Plasma

Vorhandenes Wissen



Neues Wissen



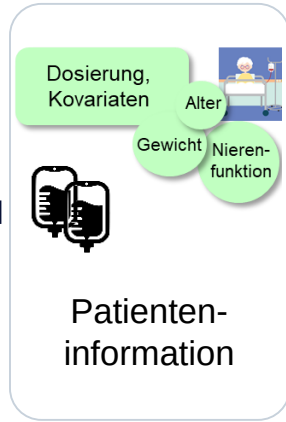
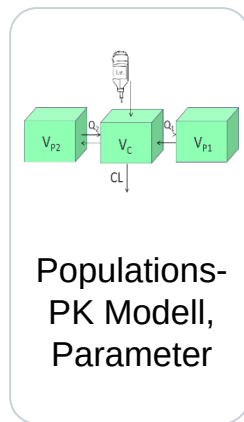
Model-informed Precision Dosing

- 2 Szenarien, je nach verfügbarer Information:

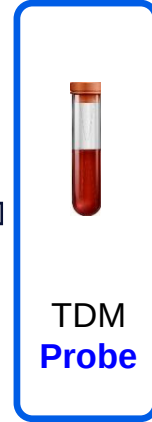
1) Patienteninformation

2) + Konzentrationsmessung(en) in Plasma

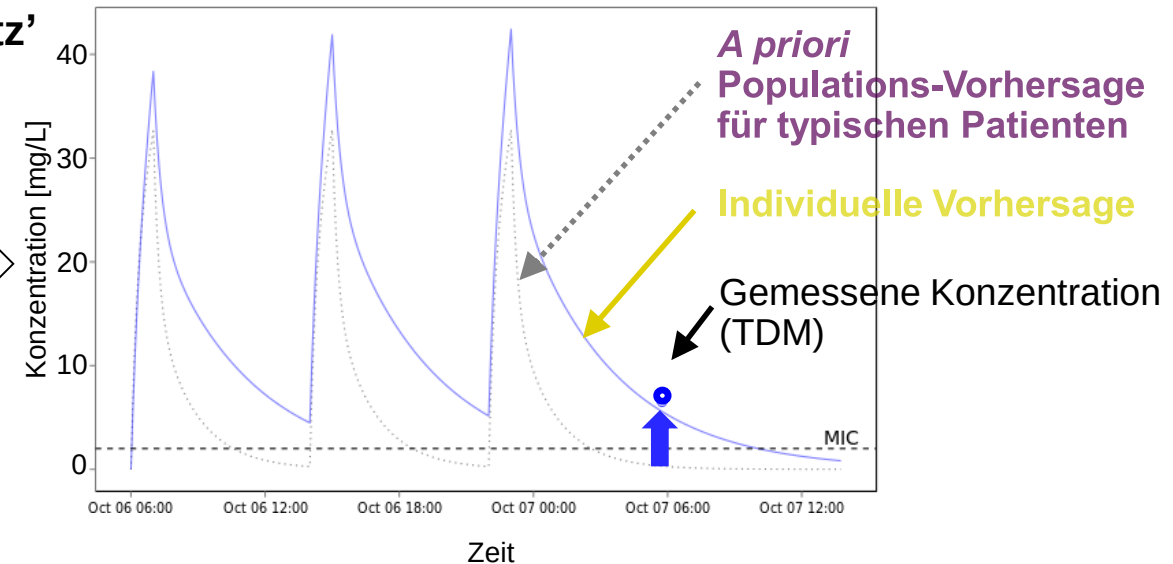
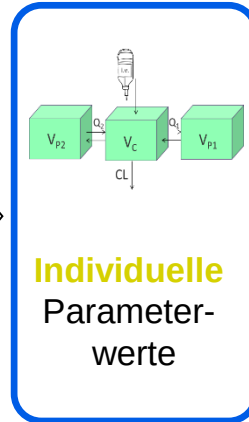
Vorhandenes Wissen



Neues Wissen



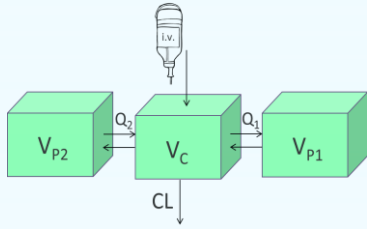
'Bayes Ansatz'



Model-informed Precision Dosing

>50 Populations-PK-Modelle für Meropenem

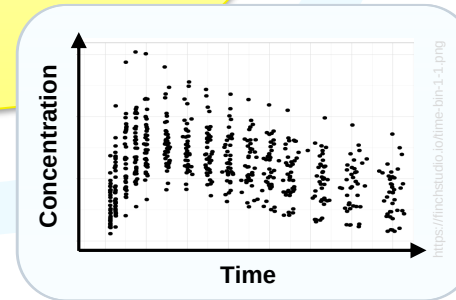
PubMed.gov



Meropenem



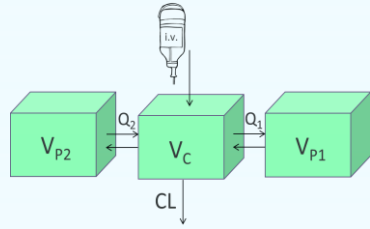
IntensivpatientInnen



Welches (publizierte) Modell für Dosisindividualisierung?

>50 Populations-PK-
Modelle für Meropenem

PubMed.gov



Minichmayr I.K. Dissertation F.1
Universitätsklinik Berlin (2017)

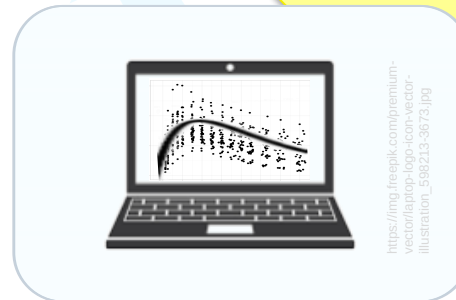
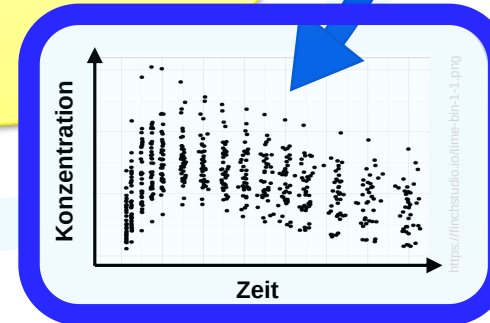


Welches Modell sagt
Meropenem-Konzentrationen
in der Zielpopulation
am besten voraus?



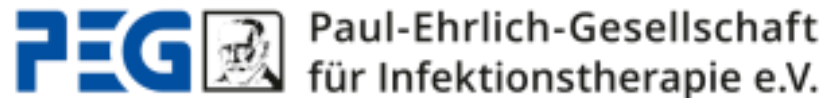
IntensivpatientInnen

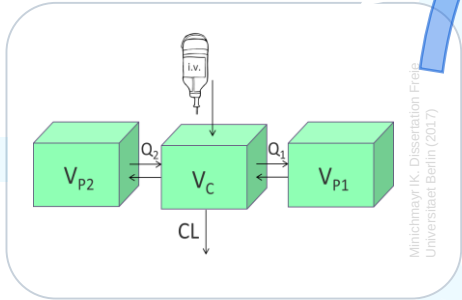
Evaluierungsdatensatz
(klinische Daten)



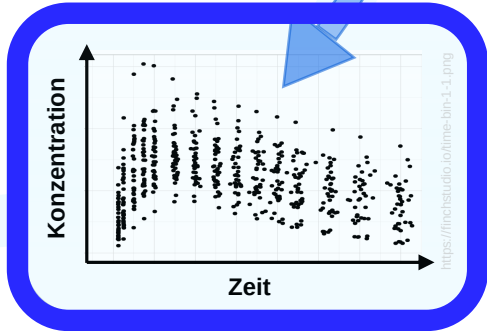
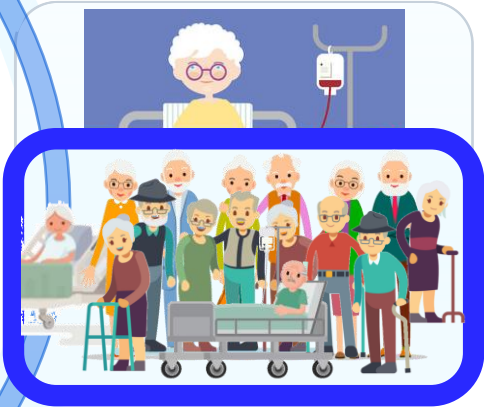
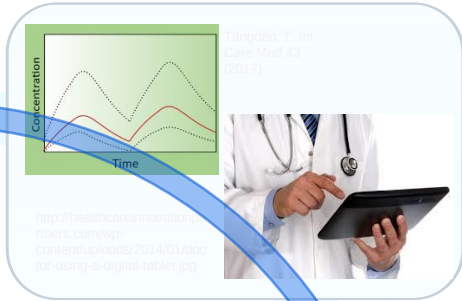
**Evaluierung der Vorhersagegüte
von populationspharmakokinetischen Modellen
für ‘**Model-informed Precision Dosing**’ von
Meropenem bei Intensivpatient:innen**

Iris Minichmayr, Sebastian Wicha, Uwe Liebchen, et al.





Minichmayr I.K. Dissertation Freie
Universität Berlin (2017)



- Intensivpatient:innen
- 5 Populationen

Klinische Daten

- Multizentrischer Ansatz
 - 5 Studien bei Intensivpatient:innen unter Meropenem-Therapie

Prospektiv

**Intermittierende Gabe,
30-min Infusion**

(München)

Prospektiv

**Intermittierende Gabe,
2h-Infusion**

(Aachen/Münster)

Prospektiv

Kontinuierliche Gabe

(Regensburg)

Retrospektiv

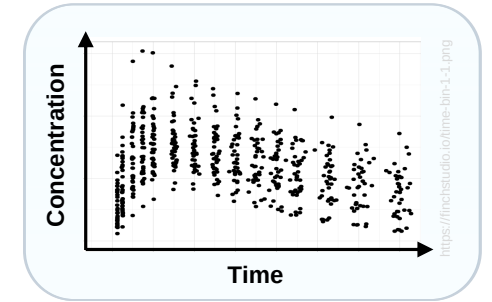
**Intermittierende Gabe,
30-min Infusion**

(München)

Retrospektiv

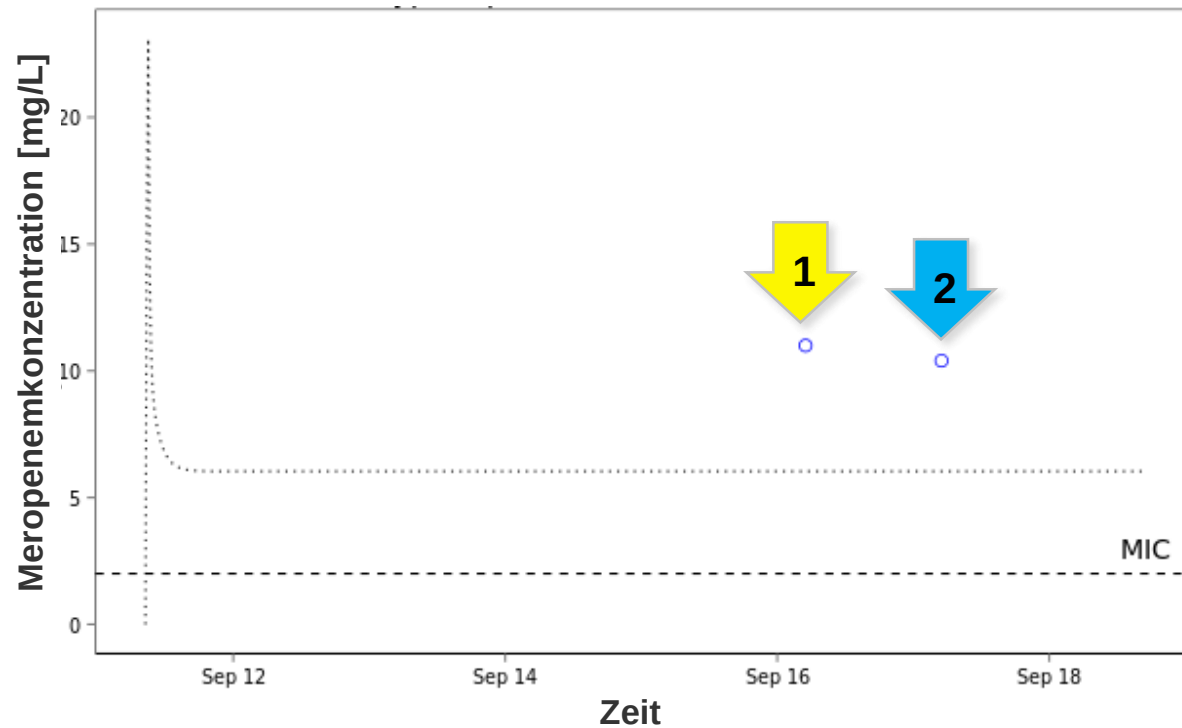
Kontinuierliche Gabe

(Heidenheim)



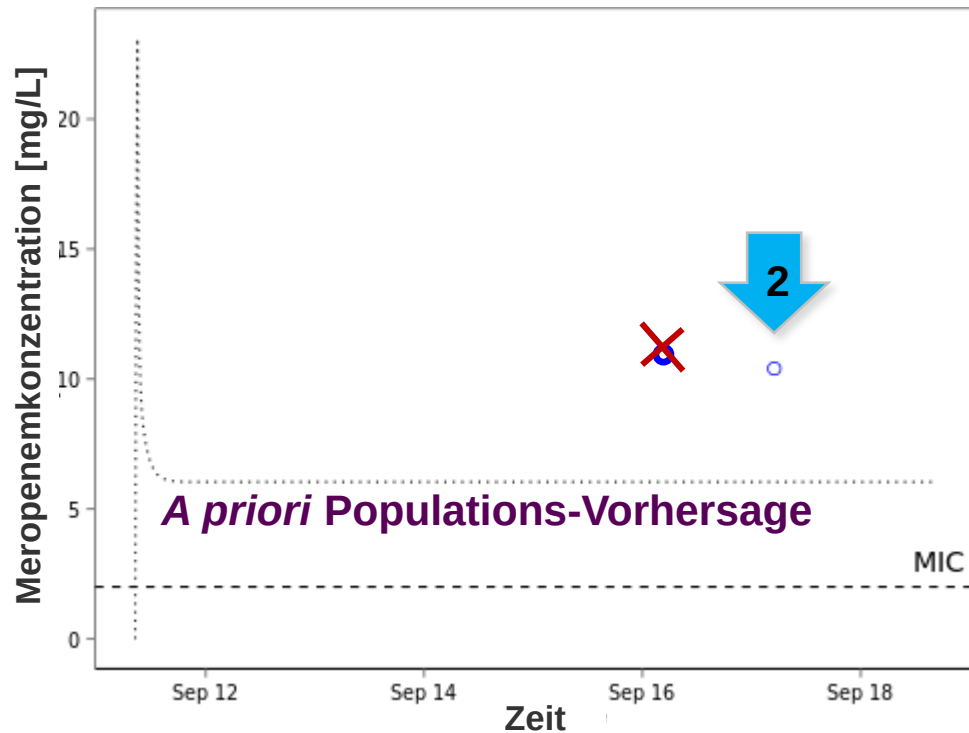
Modellevaluierung

- Berücksichtigung von **2 Meropenem-Messwerten** pro Patient (“Tag 1”, “Tag 2”)



Modellevaluierung

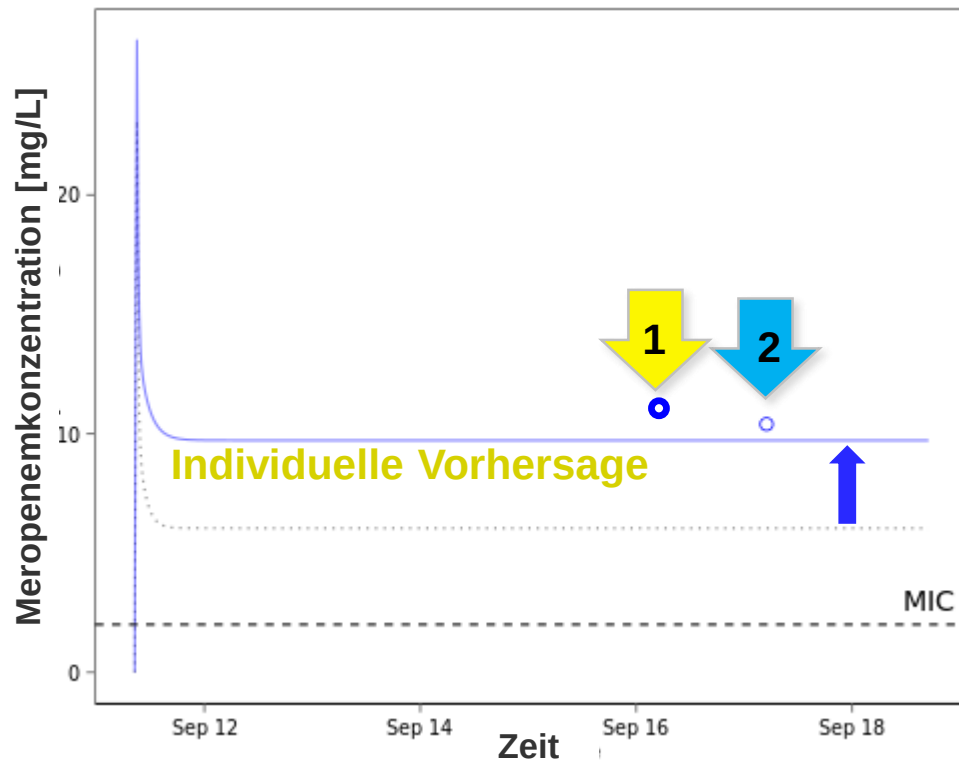
- **Vorhersage** der Meropenemkonzentrationen von “**Tag 2**” (NONMEM7.4®)



1. Ohne vorige Meropenem-Messung/TDM Probe, nur basierend auf Patientencharakteristika + Modell (*a priori*)

Modellevaluierung

- **Vorhersage** der Meropenemkonzentrationen von “**Tag 2**” (NONMEM7.4®)



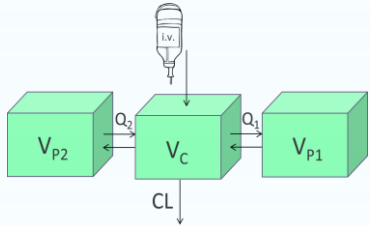
1. Ohne vorige Meropenem-Messung/TDM Probe, nur basierend auf Patientencharakteristika + Modell (*a priori*)

2. Unter zusätzlicher Berücksichtigung von 1 Meropenem-Messung/TDM Probe (“Tag 1”)

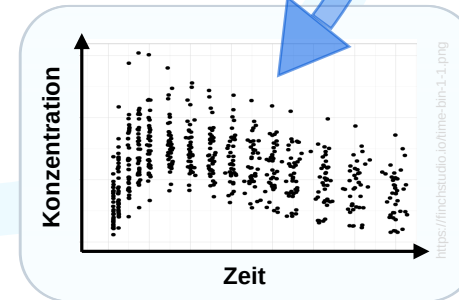
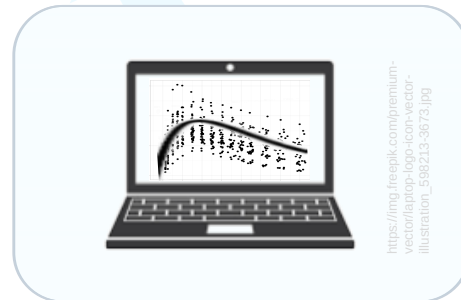
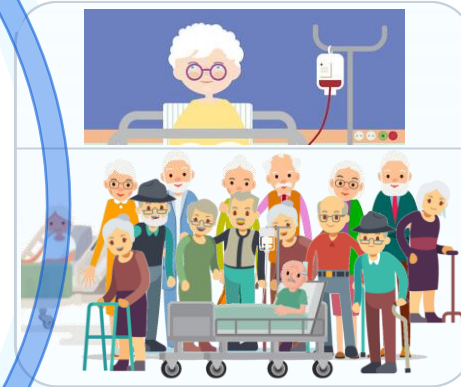
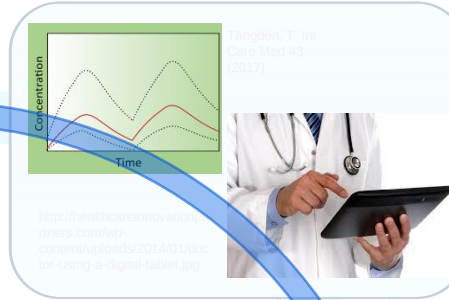
→ Verbesserung der Vorhersagegüte?

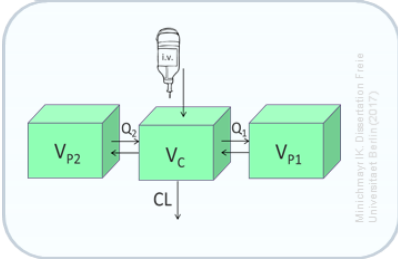
Populations-PK-Modelle für Meropenem

PubMed.gov



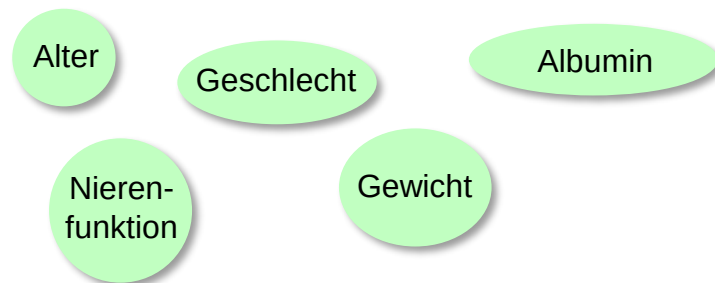
Minichmayr I.K. Dissertation Freie Universität Berlin (2017)



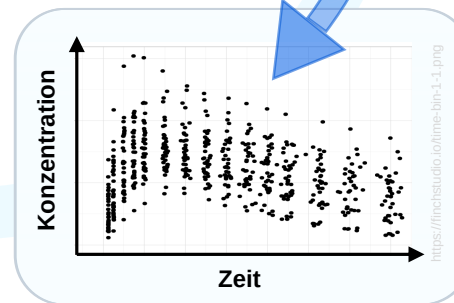
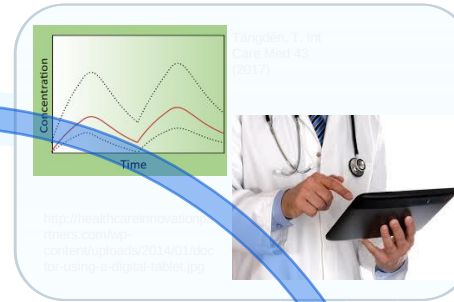


Modelle

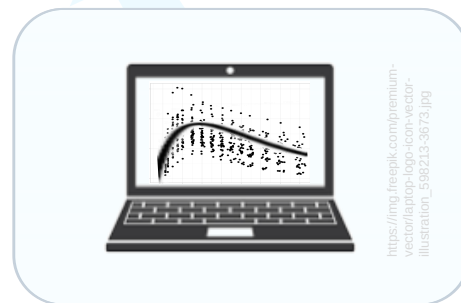
- Systematische Literaturrecherche (Publikationen bis 2021)
 - 22 diverse populationspharmakokinetische Modelle für Meropenem bei erwachsenen Intensivpatient:innen
 - Verschiedene Patientenpopulationen
 - Verschiedenen Kovariaten



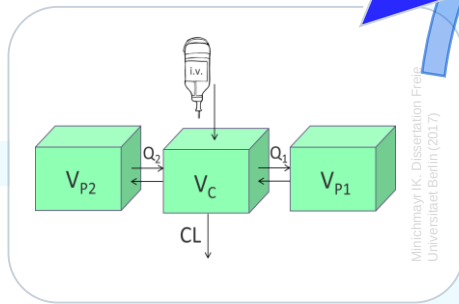
Modellevaluierung



Intensivpatient:innen
(5 Populationen)



22 Populations-PK-Modelle
für Meropenem



Minichmayr I.K. Dissertation Freie Universität Berlin (2017)





Modellevaluierung

- Relativer Bias
- Impräzision (rRMSE: relativer Root Mean Squared Error)
 - **Hohe Variabilität** der Vorhersagegüte zwischen den Modellen
 - **Geeignetste Modelle** enthalten **Nierenfunktion** (Kreatininclearance) als Kovariate

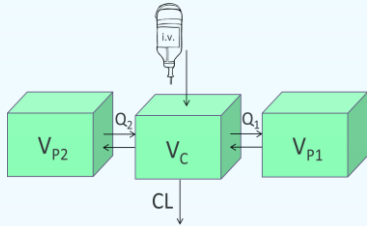
Zusammenfassung

- **Model-informed Precision Dosing** als vielversprechender, **flexibler Dosierungsansatz**
 - AUC-basierte Dosierung
- **Eignung des zugrundeliegenden populationspharmakokinetischen Modells** wichtig
 - **Deutliche Unterschiede zwischen den Modellen** hinsichtlich Vorhersage von Meropenem-Konzentrationen bei Intensivpatient:innen
 - **Kreatinin-Clearance als wichtige Kovariate** für Modellvorhersagen bei Meropenem
 - **Eine einzige Meropenem-Messung verbessert Vorhersagegüte**
 - **Datenqualität kritisch**, v.a. bei retrospektiven Studien

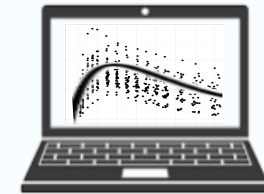
Ausblick

Implementierung des
vielversprechendsten
Modells in **Dosierungs-**
software

PubMed.gov

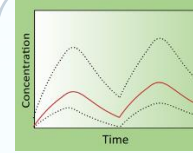


Minichmayr K. Dissertation FRI
Universitaet Berlin (2017)



https://img.freepik.com/premium-vector/laptop-logo-icon-vector-illustration_598213-3673.jpg

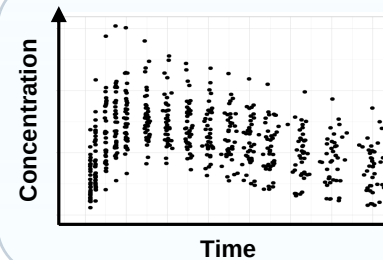
TDM χ



<http://healthcareinnovationspenns.com/wp-content/uploads/2014/01/doc-for-using-a-digital-tablet.jpg>



Langdon, T. Int
Case Med 43
(2017)



<https://flicrphoto.com/time-bin-1-1.png>

Danksagung

Paul Ehrlich Gesellschaft

Sebastian Wicha

Universität Hamburg

Uwe Liebchen, Christina Scharf, Michael Zoller

Ludwig-Maximilians-Universität München

Christoph Dorn

Universität Regensburg

Alexander Brinkmann, Anka Roehr, Otto Frey

Klinikum Heidenheim

Markus Zeitlinger

Medizinische Universität Wien

u.v.a.

