

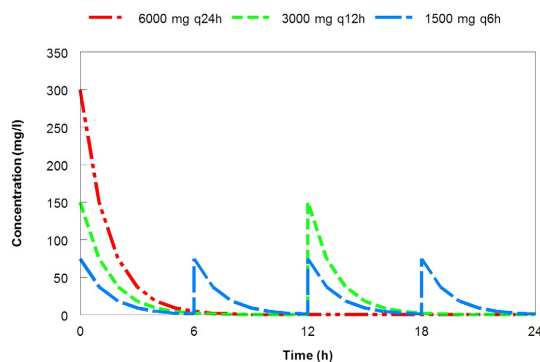
Vorschlag für eine Bachelor-Arbeit „Modelle zur Dosisfindung von Antibiotika“

Ansprechpartner: Prof. Dr. Matthias Ehrhardt, WP 405, Tel. (0202) 439-4784,
email: ehrhardt@math.uni-wuppertal.de

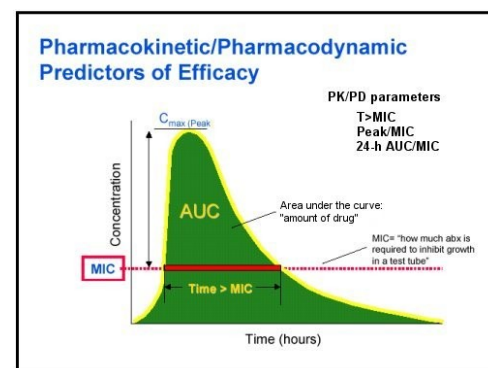
Die Pharmakologie der Antibiotika läßt sich in die Pharmakokinetik (PK) und die Pharmakodynamik (PD) unterteilen. Eine antibakterielle Therapie sollte im Idealfall zur klinischen und zur bakteriologischen Heilung führen. Werden nicht alle pathogenen Organismen durch die Therapie beseitigt, kann es während oder am Ende einer Therapie zur Vermehrung von Subpopulationen der Erreger mit höheren MIC-Werten (MIC Minimal Inhibitory Concentration) und potenzieller Resistenzentwicklung der Erreger gegen das Antibiotikum kommen. Daher wird versucht, mit Hilfe des PK/PD-Modells, das die in vivo ermittelten Parameter der Pharmakokinetik (meist als Blutspiegel) mit dem in vitro bestimmten MIC-Wert verbindet, geeignete Dosierungen für eine bessere Wirkung der Therapie zu finden.

Bisher werden **drei Varianten des PK/PD-Modell** benutzt:

1. C_{\max} /MIC-Verhältnis
2. Zeit, in der die Plasmakonzentration die MIC überschreitet
3. AUC/MIC-Verhältnis



(a) Verschiedene Dosisverteilungen bei konstanter täglicher Dosis, Quelle [2]



(b) Zeitlicher Verlauf einer antibakteriellen Therapie (Quelle [1])

Schwächen des Modells:

- Die MIC berücksichtigt nicht die abtötende Wirkung der Antibiotika auf die Erreger.
- Die Proteinbindung der Antibiotika wird nicht ausreichend beachtet.
- Die starre Trennung in Zeit - und Konzentrations- abhängige Antibiotika wird einigen Substanzklassen nicht gerecht.

- Die pharmakologischen Parameter sind nur dann hilfreich, wenn die MIC des Erregers im Einzelfall vor Beginn der Behandlung bekannt ist. Dies ist bei schweren Krankheitsverläufen meist nicht der Fall.

Fragestellung:

Lassen sich weitere, eventuell bessere mathematische Modelle (und numerische Methoden) zur Ermittlung der optimalen Dosierung von Antibiotika finden?

Von Tam & Nikolaou [5] stammt auch die unten stehende Formel für die *dosing intensity*. Diese soll durch verbesserte Quadraturregeln numerisch ausgewertet werden.

$$D = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} \frac{K_k \cdot C(t)^H}{C(t)^H + C_{50}^H} dt$$

τ Dosierungsintervall

K_k maximale Abtötungsrate

$C(t)$ Konzentration von antimikrobiellen Agenten zur Zeit t

H Stärke der Abtötungsfunktion

C_{50} Konzentration von antimikrobiellen Agenten um 50% der maximalen Abtötungsrate zu erreichen

Kooperationen:

- Prof. Dr. med. Helmut Brunner
- Prof. Dr. Axel Dalhoff (Bayer AG, Wuppertal)

Literatur:

- 1 http://www.rxkinetics.com/antibiotic_pk_pd.html
- 2 P.G. Ambrose, S.M. Bhavnani, C.M. Rubino et al., *Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: It's not just for mice anymore*, Clinical Infectious Diseases **44** (2007), 79-86.
- 3 A. Dalhoff, P.G. Ambrose, J.W. Mouton, *A long journey from minimum inhibitory concentration testing to clinically predictive breakpoints: deterministic and probabilistic approaches in deriving breakpoints*, Infection **37** (2009), 296-305.
- 4 J.W. Mouton, *Relationship between pharmacodynamic indices and killing patterns in vitro*, Future Microbiol. **6** (2011), 613-619.
- 5 V.H. Tam, M. Nikolaou, *A novel approach to pharmacodynamic assessment of antimicrobial agents: New insights to dosing regimen design*, PLoS Comput Biol. **7** (2011), e1001043.