

# **Η ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΤΙΓΕΚΥΚΛΙΝΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ OFF-LABEL ΔΟΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΘ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ**

## **Υποψήφια διδάκτορας**

Αλμυρούδη Μαρία Παναγιώτα

Παθολόγος-Εξειδικευόμενη στην Εντατική Θεραπεία

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

1. Δημόπουλος Γεώργιος Αν. Καθηγητής ΕΚΠΑ (Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ) :
2. Ορφανός Στυλιανός Καθηγητής ΕΚΠΑ
3. Γιαμαρέλλος – Μπουρμπούλης Ευάγγελος Καθηγητής ΕΚΠΑ

Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ / Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ  
και Center for Anti-Infective Research and Development, Department of Medicine, Division of  
Infectious Diseases and Pharmacy at Hartford Hospital in Hartford, Connecticut, USA

**ΑΘΗΝΑ 2019**

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η πνευμονία από τον αναπνευστήρα (VAP) είναι μία συχνή και σοβαρή λοίμωξη στη ΜΕΘ που απαιτεί την έγκαιρη έναρξη κατάλληλης εμπειρικής θεραπείας<sup>1</sup>. Η τιγκεκυκλίνη έχει *in vitro* δραστηριότητα έναντι Gram θετικών και αρνητικών, αερόβιων, αναερόβιων και άτυπων μικροβίων. Η συνιστώμενη ενδοφλεβίως χορηγούμενη δόση περιλαμβάνει τη δόση φόρτισης (100 mg) ακολουθούμενη από 50 mg ανά 12 ώρες και οι ενδείξεις για τις οποίες έχει λάβει έγκριση από τον οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ αφορούν τις επιτεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και επιτεπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και μαλακών μορίων. Στους ασθενείς της ΜΕΘ, η συμβατική δόση τιγκεκυκλίνης είναι πιθανό να μην επιτυγχάνει τον επιθυμητό στόχο, αφού σε ασθενείς με VAP παρατηρήθηκαν ανεπαρκείς συγκεντρώσεις στο υγρό που επαλείφει το αναπνευστικό επιθήλιο. (ELF).<sup>2, 3</sup>

### **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να καθορισθούν οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τιγκεκυκλίνης στον πνεύμονα μετά από χορήγηση υψηλότερης δόσης σε ασθενείς της ΜΕΘ με VAP.

### **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Πρόκειται για ανοιχτή, προοπτική κλινική μελέτη σε ενήλικες βαρέως πάσχοντες ασθενείς με VAP που θεραπεύεται με ενδοφλέβια χορήγηση τιγκεκυκλίνης. Η δόση φόρτισης του φαρμάκου θα είναι 200mg με διάρκεια έγχυσης 1 ώρας, και η δόση συντήρησης 100mg κάθε 12 ώρες με διάρκεια έγχυσης >30min. Μετά την χορήγηση της 5ης δόσης, συμπεριλαμβανομένης και της δόσης φόρτισης, θα ληφθούν δείγματα αίματος (συνολικά 8). Τα δείγματα θα φυγοκεντρηθούν και θα καταψυχθούν στους -80ο C. Παράλληλα θα ληφθούν 2 δείγματα βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) (το 1ο την ημέρα έναρξης λήψης των δειγμάτων αίματος και το 2ο την επομένη ημέρα). Το υγρό του BAL επίσης θα φυγοκεντρηθεί και θα καταψυχθεί στους -80ο C έως ότου πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις της φαρμακοκινητικής.

Η ανάλυση όλων των ληφθέντων δειγμάτων θα γίνει χρησιμοποιώντας ακριβές σύστημα HPLC. Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης της Τιγκεκυκλίνης στο υγρό επιθηλιακής επένδυσης (ELF) και στα κυψελιδικά μακροφάγα θα καθοριστεί χρησιμοποιώντας την μέθοδο αραίωσης της ουρίας.

### **ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στο να διερευνήσει αν η χορήγηση τιγκεκυκλίνης σε δόσεις μεγαλύτερες των συμβατικών στους ασθενείς της ΜΕΘ με πνευμονία, βελτιώνει τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της στο πνευμονικό παρέγχυμα.

# **TIGECYCLINE PHARMACOKINETICS AFTER ADMINISTRATION OF OFF-LABEL DOSE IN ICU PATIENTS WITH PNEUMONIA**

## **PhD Candidate**

Almyroudi Maria Panagiota

Internist – Fellow in Critical Care Medicine

## **Advisory/Steering Committee**

1. Dimopoulos George, Associate Professor, National and Kapodistrian University of Athens
2. Orfanos Stylianos, Professor, National and Kapodistrian University of Athens
3. Giamarellos - Bourboulis Evangelos, Professor, National and Kapodistrian University of Athens

Critical Care Department, National and Kapodistrian University of Athens / University Hospital  
Attikon and Center for Anti-Infective Research and Development, Department of Medicine,  
Division of Infectious Diseases and Pharmacy at Hartford Hospital in Hartford, Connecticut, USA



## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Ventilator associated pneumonia (VAP) is a serious infection in the ICU which necessitates the timely administration of appropriate antibiotic therapy<sup>1</sup>. Tigecycline is active in vitro against gram positive, gram negative, anaerobes and atypical bacteria. The recommended dosage consists of a loading dose of 100 mg followed by 50 mg every 12 hours. It has been approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of complicated intrabdominal infections and complicated skin and soft tissue infections. The regular dose of tigecycline may not ensure sufficient concentration in the epithelial lung fluid (ELF) in critically ill patients in the ICU.<sup>2-3</sup>

### **OBJECTIVE**

To determine the systemic and intrapulmonary pharmacokinetics of tigecycline administered at a higher dose than the recommended, in critically ill patients with VAP.

### **MATERIALS AND METHODS**

The study will be a prospective, open-label, intrapulmonary pharmacokinetic evaluation of tigecycline administered in adult, critically ill patients with VAP. Participants will receive tigecycline intravenously 200mg loading dose (infused in 1 hour) and then 100 mg every 12 hours with an infusion duration >30min. Blood samples will be collected after the administration of the fifth dose including the loading dose. The samples will be centrifuged and frozen at -80° C until further analysis. In addition, participants will undergo bronchoalveolar lavage (BAL) twice, once during the initial blood sampling period and once the following day. BAL fluid will also be centrifuged and frozen at -80° C. Plasma and BAL fluid samples will be assayed for tigecycline concentrations by using a validated HPLC system. The concentration of tigecycline in ELF will be determined by using Urea-dilution method).

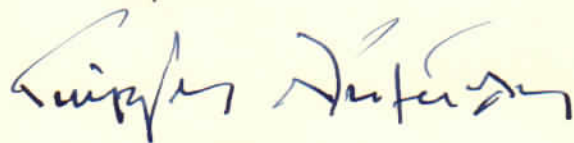
### **EXPECTED CONCLUSION**

The study aims at investigating whether a higher dose of tigecycline improves the intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of the drug in critically ill patients with VAP.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

1. Andre C. Kalil, Mark L. Metersky, Michael Klompas et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 63, Issue 5, 1 September 2016, Pages e61–e111
2. Keith A. Rodvold, Mark H. Gotfried, Michael Cwik, Joan M. Korth-Bradley, Gary Dukart and Evelyn J. Ellis-Grosse. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *Antimicrob. Chemother* 2006;58 (6): 1221-1229
3. Burkhardt O, Rauch K, Kaefer V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(1):101-2

Ο Επιβλέπων



**Γιώργος Θ. Δημόπουλος**  
Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος  
Αν. Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας  
Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας  
Παν. Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟ»

Η υποψήφια διδάκτορας

