

**Antibioterapia *Streptococcus pneumoniae* eta  
*Haemophilus influenzae*-k eragindako infekzio  
inbaditzaile eta ez-inbaditzaileetan: analisi  
farmakozinetiko/farmakodinamiko bidezko ebaluazioa**

*Maitane Ibar Bariain*

*Vitoria-Gasteiz 2020*

**Antibioterapia en infecciones invasivas y no invasivas  
debidas a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus  
influenzae*: evaluación mediante análisis  
farmacocinético/farmacodinámico**





Universidad del País Vasco  
Euskal Herriko Unibertsitatea

FARMAZIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE FARMACIA



---

**Antibioterapia *Streptococcus pneumoniae* eta  
*Haemophilus influenzae*-k eragindako infekzio  
inbaditzaile eta ez-inbaditzaileetan: analisi  
farmakozinetiko/farmakodinamiko bidezko ebaluazioa**

---

---

**Antibioterapia en infecciones invasivas y no invasivas  
debidas a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus  
influenzae*: evaluación mediante análisis  
farmacocinético/farmacodinámico**

---

PharmaNanoGene: Farmakozinetika, Nanoteknologia eta Terapia Genikoa taldea

Farmazia eta Elikagaien Zientziak saila

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea



*Desde que decidí estudiar Farmacia en la UPV/EHU, he tenido la suerte de tener la oportunidad de tomar decisiones que han resultado ser muy afortunadas en mi vida, entre ellas hacer la tesis en vuestro equipo. Alicia y Andrés, muchísimas gracias por haber hecho posible que este proyecto tan especial para mí haya salido adelante. Vuestros conocimientos, soporte, constancia y “vuestra magia”, como la llamo yo, han sido determinantes en el recorrido de este camino, que aunque haya habido épocas en las que se haya hecho un poco cuesta arriba, al final ya no había quién nos parara.*

*Agradezco mucho también su trabajo a todas las personas que han puesto su “granito de arena” para que este proyecto haya adquirido esta forma, especialmente a Arantxa Isla, Conchi Lecároz y Garazi Rota.*

*Agradecerle a mi familia su apoyo incondicional. Amatxo, aitatxo y Ainho, gracias por vuestra confianza. En especial a ti ama, por tu interés, motivación y fuerza con la que me acompañas siempre. Gracias aitatxi y amatxi, sé lo que significaría para vosotros.*

*Por último, a mis dos personas favoritas. Hemos formado un gran equipo, este logro también es vuestro porque tampoco hubiera sido posible sin vuestro esfuerzo. Javi, gracias por sostenerme, guiarme y frenarme cuando lo necesito, por tener tanta paciencia y por darle a todo tu toque de humor. June maítia, mila esker nire onena egunez egun ateratzeagatik.*

*Mil gracias a todos. Mila esker guztiei.*



## Glosarioa/Glossary/Glosario

EUSKARA	ENGLISH	CASTELLANO
<b>ADME:</b> Absortzioa, distribuzioa, metabolismoa eta irazketa	<b>ADME:</b> Liberation, absorption, distribution, metabolism and excretion	<b>ADME:</b> Liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción
<b>AUC:</b> Kurba azpiko azalera	<b>AUC:</b> Area under the curve	<b>AUC:</b> Area bajo la curva
<b>CFR:</b> Erantzunaren metatze frakzioa	<b>CFR:</b> Cumulative fraction of response	<b>CFR:</b> Fracción de respuesta acumulada
<b>BL:</b> Beta-laktamasa	<b>BL:</b> Beta-lactamase	<b>BL:</b> Beta-lactamasa
<b>BLNAR:</b> Beta-laktamasa negatibo anpizilinarekiko erresistenteak	<b>BLNAR:</b> Beta-lactamase negative ampicillin-resistant	<b>BLNAR:</b> Beta-lactamasa negativas resistentes a ampicilina
<b>CL:</b> Gorputzeko argitzapena	<b>CL:</b> Total body clearance	<b>CL:</b> Aclaramiento corporal total
	<b>CLSI:</b> Clinical and Laboratory Standard Institute	
<b>EOA:</b> Erdiko otitis akutua	<b>AOM:</b> Acute otitis media	<b>OMA:</b> Otitis media aguda
	<b>EUCAST:</b> European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	
<b>fu:</b> Farmakoaren frakzio askea	<b>fu:</b> Unbound fraction of the drug	<b>fu:</b> Fracción de fármaco libre
<b>F:</b> Bioerabilgarritasuna	<b>F:</b> Bioavailability	<b>F:</b> Biodisponibilidad

<b>IPD:</b> Gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea	<b>IPD:</b> Invasive pneumococcal disease	<b>ENI:</b> Enfermedad neumocócica invasiva
<b>Ka:</b> Xurgapen-konstantea	<b>Ka:</b> Absorption rate constant	<b>Ka:</b> Constante de absorción
<b>K:</b> Eliminazio-konstantea	<b>K:</b> Elimination rate constant	<b>K:</b> Constante de eliminación
<b>LZR:</b> Likido zefalorrakidea	<b>CSF:</b> Cerebrospinal fluid	<b>LCR:</b> Líquido cefalorraquídeo
<b>NTHi:</b> <i>Haemophilus influenzae</i> ez-tipablea	<b>NTHi:</b> Non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i>	<b>HiNT:</b> <i>Haemophilus influenzae</i> no tipable
<b>MIC:</b> Kontzentrazio minimo inhibitzailea	<b>MIC:</b> Minimum inhibitory concentration	<b>CMI:</b> Concentración mínima inhibitoria
<b>MCS:</b> Monte Carlo simulazioa	<b>MCS:</b> Monte Carlo simulation	<b>MCS:</b> Simulación Montecarlo
<b>PBP:</b> Penizilinari lotzeko proteina	<b>PBP:</b> Penicillin binding protein	<b>PBP:</b> Proteína de unión a la penicilina
<b>PCV:</b> Txerto pneumokoziko konjugatua	<b>PCV:</b> Pneumococcal conjugate vaccine	<b>VNC:</b> Vacuna neumocócica conjugada
<b>PCV7:</b> Txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea	<b>PCV7:</b> Heptavalent conjugate pneumococcal vaccine	<b>VNC7:</b> Vacuna neumocócica conjugada heptavalente
<b>PCV10:</b> Txerto pneumokoziko konjugatu dekalentea	<b>PCV10:</b> Decavalent conjugate pneumococcal vaccine	<b>VNC10:</b> Vacuna neumocócica conjugada decavalente
<b>PCV13:</b> Txerto pneumokoziko konjugatu tridekalentea	<b>PCV13:</b> Tridecavalent conjugate pneumococcal vaccine	<b>VNC13:</b> Vacuna neumocócica conjugada tridecavalente



---

<b>PD:</b> Farmakodinamia	<b>PD:</b> Pharmacodynamic	<b>PD:</b> Farmacodinamia
<b>PK/PD:</b> Farmakozinetiko/ Farmakodinamiko	<b>PK/PD:</b> Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics	<b>PK/PD:</b> Farmacocinético/ Farmacodinámico
<b>PPSV23:</b> Txerto polisakarido pneumokozikoa	<b>PPSV23:</b> Pneumococcal polysacharide vaccine	<b>VNP23:</b> Vacuna polisacárida neumocócica
<b>PTA:</b> Helburua lortzeko probabilitatea	<b>PTA:</b> Probability of target attainment	<b>PTA:</b> Probabilidad de alcanzar el objetivo
<b>t<sub>1/2</sub>:</b> Eliminazio-erdibizitza	<b>t<sub>1/2</sub>:</b> Half-life	<b>t<sub>1/2</sub>:</b> Semivida de eliminación
<b>T<sub>&gt;MIC</sub>:</b> MICaren gaineko denbora	<b>T<sub>&gt;MIC</sub>:</b> Time above the MIC	<b>T<sub>&gt;MIC</sub>:</b> Tiempo supra CMI
<b>TS:</b> Txerto-serotipoak	<b>VS:</b> Vaccine serotypes	<b>SV:</b> Serotipos vacunales
<b>TBES:</b> Txerto barnean ez dauden serotipoak	<b>NVS:</b> Non-vaccine serotypes	<b>SNV:</b> Serotipos no vacunales
<b>V:</b> Banaketa-bolumena	<b>V:</b> Apparent volume of distribution	<b>V:</b> Volumen aparente de distribución

---



**Antibioterapia *Streptococcus pneumoniae* eta  
*Haemophilus influenzae*-k eragindako infekzio  
inbaditzaile eta ez-inbaditzaileetan: analisi  
farmakozinetiko/farmakodinamiko bidezko ebaluazioa**





## Aurkibidea

<b>SARRERA</b> .....	3
Txertaketa eta epidemiologia.....	3
Anlisi farmakozinetiko/farmakodinamikoa eta antimikrobianoen dosifikazioaren optimizazioa.....	16
<b>HELBURUAK</b> .....	27
<b>ATAL-ESPERIMENTALA</b> .....	29
<b>1. KAPITULUA:</b> <i>Anlisi farmakozinetiko/farmakodinamikoaren aplikazioa hurren erdiko otitis akutuaren terapia antimikrobianoaren egokitasunaren ebaluaziorako, Espainian pneumokokoaren aurkako txerto heptabalentea ezarri aurretik eta ondoren</i> .....	31
<b>2. KAPITULUA:</b> <i>Haemophilus influenzae-k eragindako infekzio inbaditzaileetan tratamenduaren egokitasuna: ikuspuntu farmakozinetiko/farmakodinamikoa</i> .....	55
<b>3. KAPITULUA:</b> <i>Helduengan gaixotasun pneumokoziko inbaditzailearen terapia antimikrobianoaren ebaluazio farmakozinetiko/farmakodinamikoa: bentzilpenizilina, zefotaxima eta lebofloxazinoa</i> .....	79
<b>EZTABAIDA OROKORRA</b> .....	101
<b>ONDORIOAK</b> .....	125



**SARRERA**





## Sarrera

Gaur egun, *Streptococcus pneumoniae* eta *Haemophilus influenzae* espezieek eragindako infekzioek prebalentzia handia dute. Gaixotasun hauen forma inbaditzaileek kuadro larriak dakarte, hala nola pneumonia bakteriemikoa, septizemia eta meningitisa, besteak beste. Infekzio ez-inbaditzaileak aldiz, ohikoagoak badira ere larritasun gutxiago suposatzen dute, hala nola sinusitisa, erdiko otitis akutua (EOA) eta pneumonia komunitario ez-bakteriemikoa (1,2).

Gaixotasun hauen prebentziorako estrategia nagusia txertaketa da, immunizazio aktibo artifiziala dakarrena. Antigeno bat edo batzuk dituzten produktu biologikoen administrazioaren bidez, infekzio naturala simulatzen duen eta subjektuarengan erantzun immune espezifikoa eratzten duen immunizazio estimulu espezifikoa sortzen da, mikroorganismoarekiko hurrengo esposizioetan babesa emango diona. Uraren potabilizazioarekin batera, txertaketa izan da giza espeziaren morbiditatea eta hilkortasuna murrizten gehien lagundu duen neurria. Planetaren egoera epidemiologikoa aldatzea ekarri du ere, baztanga desagerraraztea lortuz, poliomiELITISAREN trasmisioa ia mundu osoan etetea eraginez eta elgorria, tetanosa, difteria eta rubeola bezalako gaixotasunen kontrola lortuz (3). Txerto pneumokoziko konjugatuaren (PCV; ingelesezko sigla) eta *H. influenzae* b serotipoaren aurkako txerto konjugatuaren ezarpenak ere infekzio hauen epidemiologian aldaketa handia ekarri du, haien intzidentzia murriztuz, nagusiki 5 urtetik beherako haurren. Gainera, serotipoen banaketan eta antimikrobianoekiko sentikortasun-profilean ere aldaketa eragin du (1,2).

## Txertaketa eta epidemiologia

### *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* kapsuladun koko Gram-positiboa da (izen arrunta: pneumokokoa). Bere gordailu natural bakarra giza nasofaringea da eta sarritan, patogenoa da agure, haur eta immunodepresioa dutenengan, morbiditate eta hilkortasun handia sortarazten duten infekzio forma inbaditzaile eta ez-inbaditzaileak eragiten dituelarik (1,4). Gaixotasun inbaditzaile pneumokozikoa (IPD; ingelesezko sigla) adierazi beharreko gaixotasuna (ABG) da. *S. pneumoniae* mundu osoan

pneumoniaren eragile bakteriano nagusia dela estimatzen da (4). Nasofaringearen kolonizazioak mikroorganismoaren barreiadura komunitario eta familia barnekoan laguntzen du. Bakterioak nasofaringearen kolonizazioa bizitzaren lehenengo hilabetetan hasten du, eta 3 urterekin iristen da kolonizazio-tasarik altuena, %25 eta %80 artekoa dena (1). Hortaz, bularreko haurrak eta haur txikiak dira pneumokokoen gordailu nagusia biztanlerian (4). Kolonizazioak gainera, funtseko zeregina du antimikrobianoekiko erresistentzien hautapenean, andui nasofaringeoak hauen presio selektiboan jartzen direnean (1).

Eskuragarri dauden txerto pneumokozikoek, polisakarido kapsularrak antigeno gisa erabiltzen dituzte (4). 90 pneumokoko serotipo baino gehiago deskribatu izan dira, nahiz eta infekzioen %60a baino gehiago 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F edo 23F serotipoen ondoriozkoak izan. Txertoak formulatzeko, infekzioak maizago sortzen dituzten serotipoen polisakarido kapsularrak hautatzen dira (1,4,5). Bi txerto mota daude: 23 balentziadun txerto polisakarido pneumokozikoa (PPSV23; ingelesezko sigla), partzialki purifikaturiko polisakaridoak dauzkana, eta txerto pneumokoziko konjugatuak (PCV; ingelesezko sigla), proteina garraiatzaile batekin konjugaturiko polisakarido kapsularrak dauzkatenak, memoria immunologikoa eta bigarren mailako erantzun humorala eragiteko gai izan daitezten. Azken hauen artean daude txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea (PCV7; ingelesezko sigla), dekabalentea (PCV10; ingelesezko sigla) eta tridekabalentea (PCV13; ingelesezko sigla). Txerto mota bakoitzak eragiten duen erantzun immunea txertoaren formulazioaren arabera aldatu egiten da (4). PPSV23a polisakaridoz osaturik dago, T-independenteak diren antigenoak direnak. Hori dela eta, ez dute memoria immunologikorik eragiten ezta antigorputzen bigarren mailako erantzunik ere. Gainera, administrazio errepikatuak antigorputzen titulu baxuagoa eragiten du, tolerantzia bezala ezagutzen den fenomeno agertuz (1). Immunitatearen galera honek paziente batzuei txertoa berriro emateko beharra dakar (1,4). Honetaz gain, PPSV23 txertoa bi urtetik beherako haurrengan ez da oso immunogenoa (1,5). PCVak formulatzeko erabiltzen den proteina garraiatzaileak ordea, T-zelulen menpekoa den memoriako erantzun immunea sortzen du, bizitzako lehen bi urtetan eraginkortasuna areagotzen duena (5). PVCek nasofaringeko bakterioak desagerrarazteko gaitasuna dute, eramaile egoeran eraginez (1,4). Neurri prebentibo garrantzitsua da hau txertatutako pertsonengan eta herritar guztiengan, immunizazio-kolektiboa eta talde-babesa dakartzalako (1,4,5), gaixotasun forma inbaditzaile eta ez-inbaditzaileen aurrean frogatua izan dena (1). Espainian eskuragarri dauden txerto pneumokozikoen konposizio antigenikoa 1. taulan jasotzen da.

**1. taula.** Espainian eskuragarri dauden txerto pneumokozikoen konposizio antigenikoa.

<b>Txertoa</b>	<b>PPSV23</b>	<b>PCV7</b>	<b>PCV10</b>	<b>PCV13</b>
<b>Serotipoa</b>	1		1	1
	2			
	3			3
	4	4	4	4
	5		5	5
				6A
	6B	6B	6B	6B
	7F		7F	7F
	8			
	9N			
	9V	9V	9V	9V
	10A			
	11A			
	12F			
	14	14	14	14
	15B			
	17F			
	18C	18C	18C	18C
	19A			19A
	19F	19F	19F	19F
	20			
	22F			
	23F	23F	23F	23F
33F				
<b>Erreferentzia</b>	(5)	(6,7)	(4)	(4)

PPSV23: 23 balentziadun txerto polisakarido pneumokozikoa, PCV7: txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea, PCV10: txerto pneumokoziko konjugatu dekabalentea, PCV13: txerto pneumokoziko konjugatu tridekabalentea.

PPSV23 txertoaren parte diren 23 serotipoak, Ameriketako Estatu Batuetan (AEB) IPDa eragiten zuten serotipoen %85-90a ziren. IPDa, normalean esterila den gorputzeko fluido batean pneumokokoaren isolamenduagatik definitzen da (5). Txertoa

1977an ezarri zen AEBtan eta arreta prebentiboaren mugarri garrantzitsua izan zen (4). PPSV23a 65 urtetik gorakoak diren heldu guztiengan erabiltzen da, eta 1B ebidentzia-mailarekin gomendatzen da infekzio pneumokozikoa edukitzeko edo infekzioa izanez gero konplikazio larriak garatzeko probabilitatea duten gainontzeko heldu eta 2 urtetik gorako haurren (4,5). Zenbait entsegu klinikoei PPSV23aren eraginkortasuna frogatu dute IPDa heldu osasuntsuetan murrizteko, bereziki txerto-serotipoek (TS) eragindakoa. Hala ere, eraginkortasunak behera egiten du adinak gora egin ahala eta ez da onurarik antzematen 80 urtetik gorako pertsonengan txertoa jaso eta bost urtera. Haurren PCV txertoen ohiko erabilerak dakarren talde-babesak IPDaren murrizketa bortitza eragin du. Hori dela eta, 65 urtetik gorako heldu guztiei txertoa ematearen onura zalantzatan jarri izan da (4).

Txertaketa pneumokozikoa mundu osoko haurren txertaketa-egutegietan sartuta dago. Izan ere, 5 urtetik beherako haurrek, eta bereziki 2 urtetik beherakoek, ez dute polisakarido kapsularren aurkako erantzun immune nahikorik sortzen, eta IPDa izateko arrisku handiagoa dute (4). Espainiako Pediatria Elkarteak (EPE) Osasunaren Munduko Erakundearekin (OME) bat etorritik, 1A ebidentzia-mailarekin gomendatzen du bular haur guztiak PCVekin immunizatzea (5).

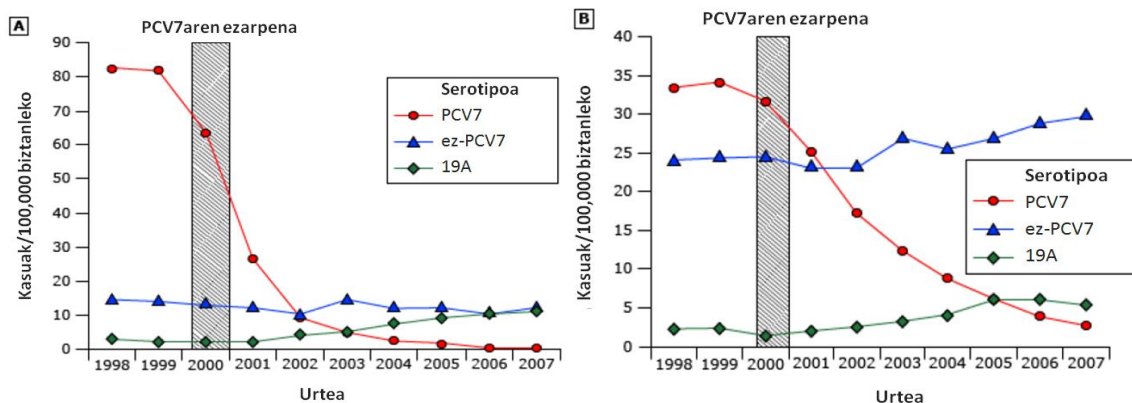
Espainian PCV7 txertoa 2001. urtean merkataratu zen eta osasun-sistema nazionalak finantziatuta egon ez arren, EPEak 2 urtetik beherako haur guztien immunizazioa gomendatu zuen. Txertaketa-estaldura 2006. urtean %50era heldu zen (6). 2010. urtean, PCV10 eta PCV13 txertoak merkaturatu ziren (4). Espainian PCV13a 2016. urterarte ez zen txertaketa egutegian sartu, beraz, ordura arteko estaldura ezberdina eta ez-unibertsala izan zen (1). PCV txertoen erabilera orokortuaren eragin desiragaitz bat ordezkapen-anduien agerpena izan da. Termino hori txerto barnean ez dauden serotipoak (TBES) deskribatzeko erabili da, txertaketen ondorioz nasofaringearen kolonizatzaile gisa eta gaixotasun pneumokozikoaren eragile gisa agertu direnak (4). Espainian erabilgarri dauden txerto pneumokozikoen ezaugarriak 2. taulan biltzen dira.

**2. taula:** Espainian erabilgarri dauden txerto pneumokozikoen ezaugarriak.

Txertoa	Formulazioa	Erantzun antigenikoa	Talde immunitatea	Ordezkapen-anduiak	Fitxa-teknikoaren erabilerak	Erreferentziak
<b>PPSV23 (Pneumovax 23)</b>	Partzialki purifikaturiko polisakaridoak	T-zelulekiko independentea	Ez	Ez dago loturik	Gaixotasun pneumokozikoaren prebentzioa $\geq 2$ urteko haurrengan eta helduengan	(1,4,8)
<b>PCV7* (Prevenar)</b>					Gaixotasun pneumokoziko inbaditzaile eta ez-inbaditzailearen prebentzioa $\geq 2$ hilabeteko eta $\leq 5$ urteko haurrengan	(4,5,9)
<b>PCV10 (Synflorix)</b>	Proteina-garraiatzaile bateri loturiko polisakarido kapsularrak	T-zelulen menpekoa	Bai, mukosetako immunitatearen bidez	Loturik	Gaixotasun pneumokoziko inbaditzaile eta ez-inbaditzailearen prebentzioa $\geq 6$ asteko eta $\leq 5$ urteko haurrengan	(4,5,10)
<b>PCV13 (Prevenar 13)</b>					IPD, pneumonia, eta EOaren prebentzioa $\geq 6$ asteko eta $\leq 17$ urteko haurrengan  IPD eta pneumoniaren prebentzioa $\geq 18$ urteko helduengan	(4,5,11)

PPSV23: 23 balentziadun txerto polisakarido pneumokozikoa, PCV7: txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea, PCV10: txerto pneumokoziko konjugatu dekabalentea, PCV13: txerto pneumokoziko konjugatu tridekabalentea, IPD: Gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea, EOA: Erdiko otitis akutua. \* Baliogabeturiko baimena gaur egun.

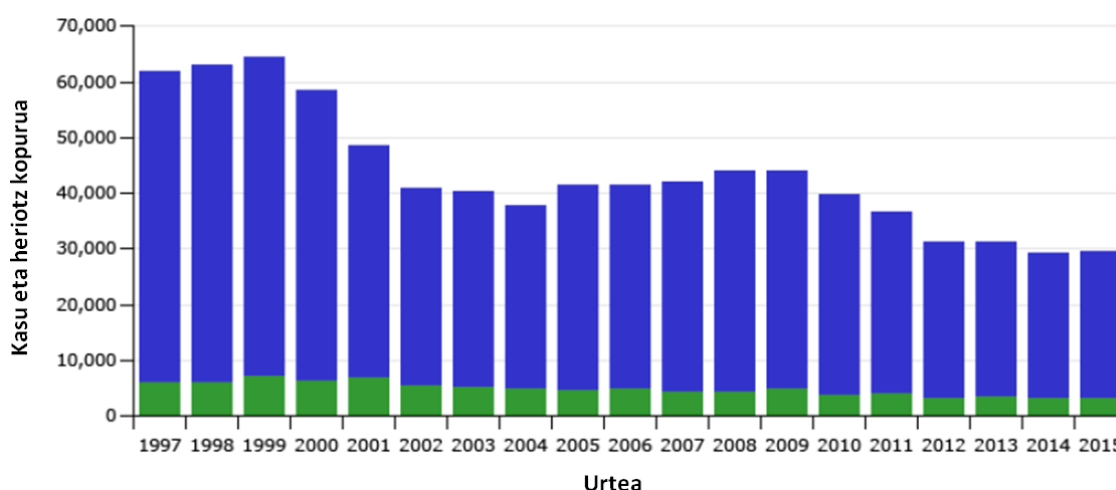
PCV7 txertoaren ezarpenaren ondorioz, zazpi Tsek eragindako infekzioak nabarmen murriztu ziren, eta aldi berean, TBESen kopuruak gora egin zuen, 19A serotipoa batez ere, gorakada azkarra izan zuena. Modu honetan, TBESak, 19A, 1 eta 7Fa zehazki, IPD kasu gehienen erantzule izatera heldu ziren (1). PCV7a ezarri zen herrialde garatuetan, Tsek eragindako IPDa ekiditeko eraginkortasuna %90tik gorakoa izan zela estimatzen da, zeinak IPD kasu guztien murrizketa nabarmena eragin zuen (1,4). Eraginkortasun hau serotipo eta forma kliniko bakoitzarentzat ezberdina izan zen, 19F eta 6B serotipoentzat eta meningitisaren aurka apalagoa izan zelarik (1). AEBtan meningitis kasuetan eta kausa guztietako pneumoniagatik ospitaleratzetan beherakadak antzeman ziren, bai haur eta baita helduegan ere. Hilkortasun-tasan murrizketak behatu ziren ere, batez ere 65 urtetik gorako helduegan eta pneumonia bakteriemikoa zuten pazienteengan (12). Aldi berean, pneumoniari edota empiemari loturiko IPD kasuen proportzioaren goranzko joera hauteman zen, 19A serotipoa eragile garrantzitsua izanik. Igoera hori ordea, IPDaren beheranzko joera orokorrekin konparatuta txikiagoa izan zen (7). 1. irudian, AEBtan PCV7a ezarri eta gero IPDaren intzidentziaren aldaketak serotipoko haurren eta helduegan erakusten dira.



**1. irudia:** Gaixotasun pneumokoziko inbaditzailearen (IPD) intzidentzia-aldaketak serotipoko 5 urtetik beherako haurren (A) eta  $\geq 65$  urteko helduegan (B) 1998. eta 2007. urteen bitartean, 2000. urtean AEBtan txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea (PCV7) ezarri ondoren (4,5).

Zabaldutako balentziadun txerto pneumokozikoak ezartzeak ere, TSen ondoriozko IPDa nabarmen murriztea eta TBESen ondoriozko IPDaren igoera berekin ekarri ditu. Orokorrean, igoera horrek ez du orain arte baliogabetu IPDaren gaineko murrizketaren eragin globala eta pixkanaka gertatu da (1). Bi txertoak mundu osoan erabiltzen dira eta badirudi IPDaren intzidentzia murrizteko eraginkortasun berdina dutela (5). Datuek

adierazten dutenaren arabera, PCV10arekin txertaketak ez du aldaketarik eragiten pneumokokoaren edo *Haemophilus influenzae* ez-tipablearen kolonizazio nasofaringeoan, PCV7arekin txertaturiko haurrekin alderatuta (1). Aldiz, AEBtan egiaztatu da, PCV13ak pneumokokoaren garraio-tasa nasofaringeo orokorrean eraginik izan ez duen arren, PCV13arekin haur immunizazio unibersalak TBES eta *Staphylococcus aureus*-en garraio nasofaringeoaren gorakada ekarri duela. Aldaketa horien implikazio klinikoak ezagutzen ez badira ere (7), azterlan batzuek frogatu dute nasofaringeko hamahiru TSak desagertu ondoren nitxo ekologikoa okupatzen duten ordezkapen-anduiek, gaitasun inbaditzaile txikiagoa dutela PCV13 eta ez-PVC7 serotipoek baino (1). Kolonizazio nasofaringeoaren tasen jeitsierarik handiena 19A serotipoan behatu da. Hala ere, AEBtan egindako IPDaren zaintza epidemiologikoak erakutsi duenaren arabera, 5 urtetik beherako haurrengan 19A serotipoa IPDaren ohiko eragilea da (7). PCV10 txertoa erabili duten herrialde gehienetan, 19Aren ondoriozko IPDaren gaineko eragina, txertoa jaso duten haurrei mugatu zaie, eta iraupen laburrekoa izan da (2-3 urte). Gainontzeko populazioan, serotipo hori areagotu da, baita 19A eta 3 serotipoek eragindako IPDa ere (1). Txosten horiek nabarmentzen dute pneumokokoak duen gaitasuna txertoaren presio selektibora egokitzeko, baita TBESek eragindako gaixotasun inbaditzaileen aurrean erne mantentzeko beharra ere (7). 2. irudian, AEBtan 1997tik 2015era bitartean estimaturiko IPD kasu eta ondoriozko heriotz kopurua irudikatzen da.



**2. irudia:** Gaixotasun pneumoziko inbaditzailearen (IPD) estimaturiko kasu eta ondoriozko heriotz kopurua AEBtan, 1997-2015 (5). Kolore urdinez kasuak eta berdez heriotzak.

Infekzio pneumokoziko ez-inbaditzaileen intzidentzian ere eragina izan dute PCVek, hala nola pneumonia ez-bakteriemikoan eta EOAn (1). *S. pneumoniae* EOA guztien heren baten inguruko eragilea da. Estimaten da pneumokokoaren aurkako errutinazko haur-txertaketak EOaren intzidentzia apalki murrizten duela, eta EOarengatik bisita mediko gutxiagoekin, EOA konplexurako progresio murriztagoarekin eta tinpanostomia hodian implantazio gutxiagoekin erlazionatzen da. Zehazki, PCV7aren administrazioa EOaren murrizketa apalarekin lotu zen, %6-8 ingurukoa. Kultiboz konfirmaturiko TS batek eragindako EOaren prebentzioaren eraginkortasuna ordea, %57-65ekoa izan zen, eta TS batek eragindako EOaren murrizketa %90rrekoa zela estimatu zen (13). 2 urtetik beherako haurrengan, PCV7 txertoak EOA errepikariaren %28ko edo %28tik gorako murrizketa eragin izan du (14,15) eta EOAgatik bisita edo preskripzio ambulatorioen %43ko edo %43tik gorako jeitsiera (16). Tinpanostomia beharrezkoa egiten duten otitis larriagoen aurrean eraginkortasuna %20ra iritsi zen (1). Talde babesa dela eta, EOA kasuen gutxitzea txertoa jaso duten eta jaso ez duten haurren artean ikusi da (17). Hala ere, zenbait ikerketek frogatu dute ordezkapen-anduiek eragindako EOaren igoera, 19A kasu (13), antimikrobiano askoekiko erresistentzia aurkeztzen duen EOA, mastoiditis koaleszentea eta sinusitis kronikoa duten haurrengan, AEBtan maiz isolatu izan den anduia izanik (7). Duela gutxi Espainiako iparraldean 12 urtez egindako azterlan baten arabera, PCV7 txertoaren eraginpean EOA maizago sortzen dituzten serotipoak 19A, 3 eta 19F ziren, lehenengo biak txertoaren parte ez zirelarik (18). Honetaz gain, hainbat autorek iradoki dute, PCV7a ezarri ostean *H. influenzae*-k eragindako EOaren tasan igoera bat gertatzeko posibilitatea dagoela (19). Espainian, PCV7aren ezarpena mikroorganismo honek eragindako EOA proportzioaren igoerarekin lotua izan da (18). *H. influenzae* eta *S. pneumoniae* espezieen arteko harremana EOAn ezaguna da, eta infekzio biriko mistoen modura, infekzio bakteriano mistoak ohikoak dira EOAn, eta iraunkorrak eta errepikariak diren infekzio-formekin erlazionatzen dira (20). PCV13aren serotipo gehigarriek EOaren eta EOA errepikariaren aurkako babes zabalagoa ematen dute (13). Israelen egindako ikerketa batean, PCV13ak EOA pneumokozikoaren eta edozein kausako EOaren intzidentzia %77 eta %60an murriztu zuen, hurrenez hurren, drainatzea eta kultiboa behar izan zuten 2 urtetik beherako haurrengan, eta ia TSek eragindako EOA kasu guztiak desagerrarazi zituen (1).

PCVekin haur-immunizazio unibertsala, penizilinekiko erresistentzia eta multierresistentzia aurkeztzen duen IPDaren tasaren jeitsierarekin lotu da. Uste denez, PCVen aroan antibiotikoekiko erresistentzia duten anduien murrizketa eragiten duten faktoreak bi dira. Alde batetik, PCVekin immunizazioak antibiotikoekiko erresistenteak



diren TSen eskuraketa murrizten du eta bestalde, PCVen hartzaileek txertoa jaso ez duten hurrek baino antibiotiko gutxiago jasotzen dute, erresistentziak lortzeko presio selektiboa are gehiago gutxitzen duena. Hala ere, nasofaringeko isolatuen erresistentzia-patroiei dagokionez, haur-immunizazio unibertsalaren ondorioei buruzko datuak ez dira oso sendoak (7). Bestalde, *S. pneumoniae*-k kanpo DNA zati bat naturalki barneratzeko gaitasuna du (transformazioa), errekonbinazio-mekanismoen bidez kromosoma bakterianoan integratzen dena. Hau bere prozesu ebolutiborako "motore" nagusia da. Honek bere aldakortasun genetikoa eta antimikrobianoekiko erresistentzien hedapen azkarra justifikatzen ditu.

Espanian, anduien %20 inguruk penizilinekiko erresistentzia ertaina dute (0.12-2 mg/L kontzentrazio minimo inhibitzailea edo MIC; ingelesezko sigla) eta isolatuen %5a baino gutxiagok maila altuko erresistentzia (MIC  $\geq$  4 mg/L) (21). Anduien %20ak gainera, makrolidoekiko erresistentzia dute eta %2a inguruk lebofloxazinoarekiko (22). *S. pneumoniae*-ren penizilinekiko erresistentzia, kasu askotan, beta-laktamikoekiko, makrolidoekiko, klindamizinarekiko eta kotrimoxazolekiko erresistentziak barne hartzen dituen multierresistentzia patroia aldakor batekin lotzen da gainera. Penizilinarekiko erresistentzia gertatzen da, penizilinari lotzeko proteinak (PBP; ingelesezko sigla) kodifikatzen dituzten geneen parte bat, beste *S. pneumoniae* edo *Streptococcus viridans* andui batzuen aldaera alelikoekin ordezkatu izan direlako, azido desoxirribonukleikoaren (DNA) sekuentzian %25erainoko diferentzia dutenak. PBP proteinek ekintza entzimatikoa dute eta pareta bakterianoaren peptidoglikanoaren biosintesian parte hartzen dute. Kodifikatzen dituzten geneetan mutazioak direla eta, penizilinari afinitatea gutxitua ikusten da (23). Frogatu den bezala, pneumokokoek, haien egitura genetiko modularra dela eta, locus kapsularrean malgutasun molekularra dute, ondorioz ingurune jakin batean sartzen den serotipo batek beste serotipo baten kapsula eskura dezake epe laburrean. Gainera, ez dago kapsula-trukagarritasunerako muga ezagunik. Antigorputzen presio selektibopean, serotipo kopuru mugatua duten txertoak sahiesteko pneumokoen eboluzio azkarra espero daiteke, eta datu batzuek prozesua hasi dela iradokitzen dute. Epe luzerako arazo honen konponbide bakarra, pneumokokoaren antígeno proteiko babesle bat edo batzuk daramatzan txertoa garatzea da, serotaldeari espezifikoak diren antígeno polisakaridoen ordezkari (7).

Beraz, argi dago PCVen ezarpenak infekzio pneumokozikoen epidemiologian aldaketa drastikoak eragin dituela. Txertoaren aurreko aldian, infekzio pneumokozikoen distribuzio-patroia bimodala zen, 5 urtetik beherako haurren artean eta 60 urtetik gorako helduen artean intzidentzia-puntu maximo bat aurkitzen zelarik. Gaur egun,

intzidentzia altuagoa da azken hauetan (1). Hala ere, garrantzitsua da azpimarratzea gaixotasun pneumokozikoaren zaintza epidemiologiko jarraia garrantzia, bereziki TBESek eragindako IPDarena, baita txertoa jaso duten haurren ere. Izan ere, nahiz eta PCV7a ezarri ostean IPDaren intzidentzia eta pneumokokoari dagokion hilkortasuna murriztu diren, gaixotasun pneumokozikoak eragindako karga handia izaten jarraitzen du (4,5).

### *Haemophilus influenzae*

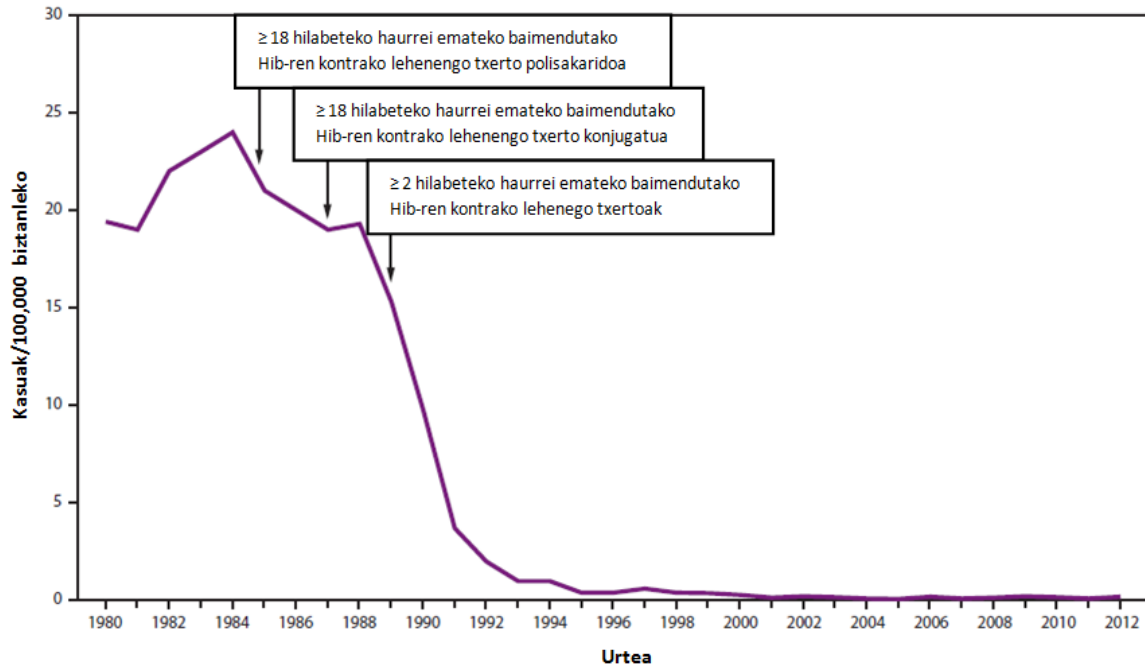
*H. influenzae* goi arnas-aparatuaren giza mikrobiotaren parte den kokobazilo Gram-negatiboa da. Gizakia ezagutzen den gordailu bakarra da. Kapsula polisakaridikoaren ezaugarri antigenikoen arabera, 6 serotipo bereizten dira (a-f). Kapsulatu gabeko anduei ez-tipableak (NTHi; ingelesezko sigla) deitzen zaie. Kapsulaturiko serotipo guztien artean b serotipoa (Hib) patogenoena da. Hib-ren aurkako txerto konjugatua oso hedaturik ez dagoen munduko eremuetan, Hib da meningitis eta epiglottitisaren kausa nagusienetakoa haurren eta pneumoniarena helduengan (24). *H. influenzae*-ren beste andui batzuek, bereziki NTHi, mukosa eta arnasbideetan infekzioak eragiten dituzte bizitza guztian zehar (25). Estimazioen arabera, *H. influenzae* EOA duten haur txikien erdi-belarriko isolatu bakterianoen %50-60 inguru da, eta gehienak NTHi dira (20).

Txertaketa da Hib-k eragindako infekzioaren prebentziorako estrategiarik garrantzitsuena (2,5,25). Sistematikoki erabiltzea gomendatzen da 1A ebidentzia-mailarekin 2 eta 59 hilabete bitarteko haurren, baita Hib-k eragindako infekzio inbaditzailea izateko arrisku areagotua duten 5 urteko edo 5 urtetik gorako haurren ere (2,25). 2 urtetik beherako haurrek ez dute polisakarido kapsularren aurkako antigorputz erantzun egokirik sortzen; 5 urtetik aurrera lortzen baita immunitate espezifikoa, Hib-rengandik eta immunitate gurutzatua sortzen duten beste espezieengandik kolonizazioaren ondoren. Hori dela eta, txertoa ezarri ez den herrialdeetan, serotipo honek morbiditate eta hilkortasun handia dakar 5 urtetik beherako haurren (2). Aldiz, txertaketa errutinazkoa den lekuetan Hib-ren prebalentziak nabarmen egin du behera eta NTHiren prebalentziak ordea, gora (24).

Hib-ren aurkako bularreko haurren txertaketa unibersala 1990eko hamarkadaren hasieran hasi zen, eta ia herrialde garatu guztietan burutzen da (24). Hib-ren aurkako lehenengo belaunaldiko txertoak, purifikaturiko polirribosil-ribitol-fosfato (PRP)

polisakarido kapsularraz osaturik zeuden, eta 18 hilabetetik beherako haurrengan immunogenizitate eskasa sortzen zuten. Ondoren, PRPak garraiatzaile proteinikoei konjugaturiko PRPaz osaturiko txertoak merkaturatu zituzten (2): adibidez, *Neisseria meningitidis*-ren kanpo-mintzaren konplexu proteikoa edo toxoide tetanikoa (25), T-dependentea den erantzun immunea eragiten dutenak, baita 18 hilabetetik beherako haurrengan ere immunogenizitatea sortuz eta kolonizazio nasofaringeo ezabatuz. Espainian, Hib-ren aurkako lehen bi txerto konjugatuak 1993. urtean baimendu ziren. Hala ere, txertaketa-egutegietan ezarketa ez zen 1997ko abendurarte onartu. 2001. urteaz geroztik, Espainian, lehen txertaketaren eta indartze txertaketa-estaldurak %95a eta %94a gainditu dute, hurrenez hurren. Txerto konjugatu berriak formulatu ostean, txertaketa-eredua 2017an aldatu egin zen, eta Hib, difteria, tetanosa, kukutxeztula, poliomielitisa eta B hepatitisaren aurka batera immunizatzen duen txerto hexabalente gisa administratzen da. Hib-ren aurkako txerto konjugatuek ez dute beste serotipo kapsulatuen aurkako babesik ematen, ezta ez-tipableen aurkakoa ere (2).

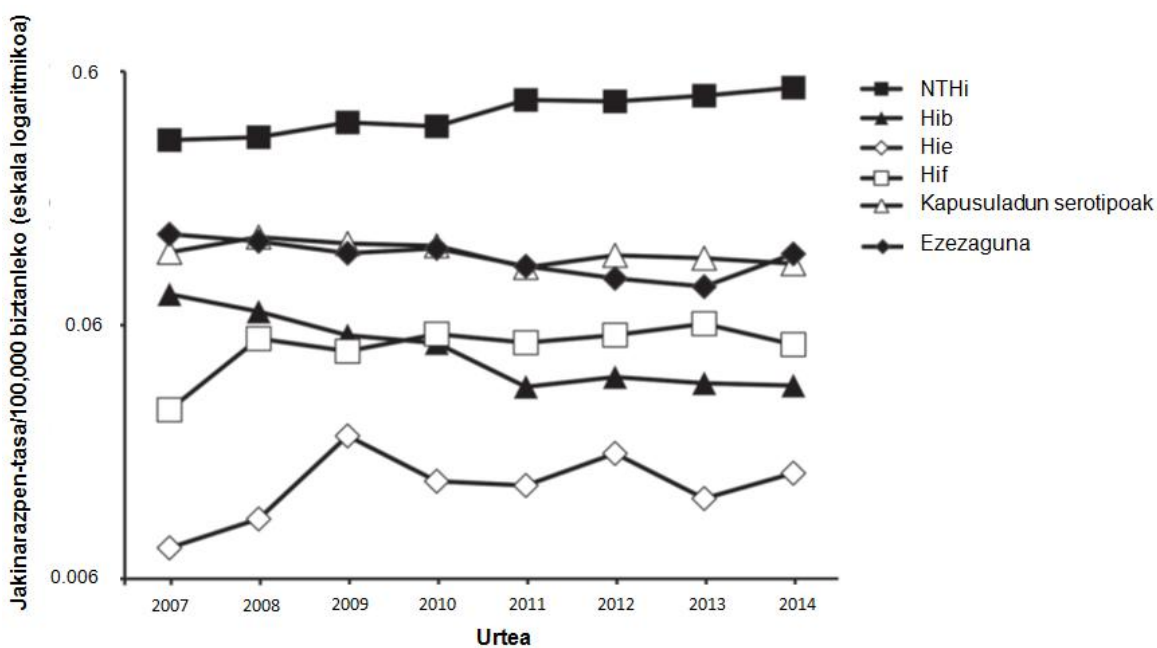
Jaioberriak Hib-ren aurka amaren antigorputzen bidez babesturik daude. Hala eta guztiz ere, amaren antigorputzen mailak behera egin ahala, haurrek Hib-k eragindako infekzio inbaditzailea izateko arriskua dute, suszeptibilitaterik handiena 3. hilabetetik 3. urtera izanik (24). Hainbat azterlanek frogatu dutenaren arabera, bi hilabetetik gorako bularreko haurrak txertatzeak antigorputz babesleak sortzen ditu epe laburrera eta baita luzera ere, txertoa hartu duten %90etik gorakoengan. Baita gaixotasun inbaditzailea izateko arrisku handiagoa dutenen artean erantzun immunologiko egokia behatu da. Modu honetan, txertoa merkaturatu eta txertaketa-egutegian sistematikoki ezarri ondoren, 5 urtetik beherako haurren artean gaixotasun inbaditzailearen intzidentzia %95etik gora murriztu zen, txertaketa aurreko epeko intzidentziarekin alderatuta (2). IPDa bezala, *H. influenzae*-ren infekzio inbaditzailea ABG da. Honetaz gain, errutinazko Hib-ren txertaketak osasun publikoari ekarritako onura, eraginkortasun-entseguetan oinarrituta espero zena baina handiagoa izan zen: txertoa implementatu ostean kolonizazioan, transmisioan eta Hib-k eragindako infekzio komunitarioen murrizketa behatu zen. Immunizatu gabekoen artean babesa hedatzeak, immunitate-kolektiboa eta talde-babesa ematen dituela iradokitzen du (2,24,25). Gertaera horien ondorioz, serotipo honek eragindako infekzioak progresiboki eta etengabe murriztuz joan dira (2,24). 3. irudian, AEBtan 1980-2012 aldian, 5 urtetik beherako haurren artean Hib-k eragindako infekzio inbaditzaileen urteko intzidentzia estimatua ageri da.



**3. irudia:** *H. influenzae*-ren b serotipoak (Hib) 5 urtetik beherako haurren eragindako infekzio inbaditzailearen urteko intzidentzia estimatua Amerikako Estatu Batuetan, 1980-2012 (26).

Haurtzaroan Hib-ren aurkako txerto konjugatuaren erabilera, Hib-ren kolonizazio nasofaringeoaren prebalentzia baxuagoarekin lotu da txertoa jaso duten haurren artean baina baita jaso ez dutenen artean ere (24,26). Orain arte serotipoen ordezenaren ebidentzia argirik ez badago ere (24,27–29), badirudi zenbait azterlanek adierazten dutela, eramaileetan ez-b eta NTHi serotipoen kolonizazio eta infekzioek gora egin dutela (29), azken hau *H. influenzae*-k eragindako gaixotasun inbaditzailearen kausa nagusia delarik (24,28,30,31). Europan, txertoaren ondorengo aroan egindako gaixotasun inbaditzailearen zaintza epidemiologikoak, b serotipoaren ondoriozko kasuen beheranzko joerak hauteman zituen, haurren batez ere, Hib-ren txertaketaren arrakasta iradokitzen duena (28,30). Nahiz eta andui ez-tipableak Hib anduiak baino birulentzia gutxiago izateko joera izan, adinakoengan eta bronkioetako patologia kronikoa dutenen artean infekzioak sortzen dituzte (batzuetan pneumonia larriak), baita EOA, sinusitisa eta konjuntibitisa bezalako infekzio ez-inbaditzaileak ere. Txertoaren ondorengo aroan, NTHi anduiak infekzio inbaditzaileen kausa gisa identifikatu dira ere, bereziki heldu nagusiengan eta bularreko haur txikiengan (24). Hain zuzen ere, 2007-2014 aldian Europan egindako zaintza epidemiologikoak erakusi zuen, *H. influenzae*-k eragindako gaixotasun inbaditzailearen urteko joera gorantz egiten ari zela, nagusiki andui ez-kapsulatuen

kontura, kasu guztien %78a izanik. NTHi goranzko joera erakutsi zuen hilabete batetik beherako eta  $\geq 20$  urteko pazienteen artean, baina kasu gehienak  $\geq 60$  urtekoen artean dokumentatu ziren (28). NTHiren aurkako txertoen garapena ikerketa eremu aktiboa da (25). 4. Irudian, Europako 12 herrialdetan 2007-2014 aldian, *H. influenzae*-k eragindako gaixotasun inbaditzailearen jakinarazpen-tasaren eboluzioa ageri da.



**4. irudia.** *H. influenzae*-k eragindako gaixotasun inbaditzailearen jakinarazpen-tasa, serotipoaren eta jakinarazpen urtearearen arabera, Europako 12 herrialdetan, 2007-2014 (28).

*H. influenzae*-k eragindako infekzioak orokorrean amoxicilina, amoxicilina/klabulaniko edo bigarren edota hirugarren belaunaldiko zefalosporinekin tratatzen dira. Erresistentzia-mekanismo nagusia, andui kapsulatu zein ez-kapsulatuetan, beta-laktamasen produkzioa da, aminopenizilinekiko erresistentzia ematen diena, eta orokorrean sentikor mantentzen direnak beta-laktamiko eta beta-laktamasen inhibitzaileen arteko konbinazioekiko, bigarren eta hirugarren generazioko zefalosporinekiko eta karbapenemekiko. Ondorengo erresistentzia-mekanismorik ohikoena, 3. motako penizilinari lotzeko proteinetan (PBP3: ingelesezko sigla) gertatzen diren alterazioen ondorioz anpizilinarekiko erresistentzia da. Azkeneko patro hau daukaten anduiak beta-laktamasa negatiboak diren anpizilinarekiko erresistenteak (BLNAR; ingelesezko sigla) deritze. Haien garrantzi klinikoa ezezaguna bada ere, badirudi jakinarazitako BLNAR andui gehienak zeftriaxonarekiko sentikorrak direla.

Espanian, anduien %20a beta-laktamasa sortzaileak dira, eta EOA duten haurrengan isolatutako anduien %20a, anpizilinarekiko erresistenteak PBP3etan modifikazioak direla eta (22). *H. influenzae*-ren beste antibiotiko gehienekiko erresistentzia-tasak, oro har, baxuak dira (24).

Espanian eta, oro har, txertaketa sistematikoa ezarri duten herrialdeetan Hib-k eragindako gaixotasun inbaditzailea murriztu bada ere, OMEak estimatzen du, 2008ko datuen arabera, serotipo honengatik mundu osoan, 5 urtetik beherakoen artean 8 milioi gaixotasun kasu larri baino gehiago eman zirela eta haurren hilkortasun kausa guztien %2a suposatzen duela (2). Txertoa ezartzea eta estaldura mantentzea garrantzitsua da, beraz, infekzio hauen jarraipen epidemiologikoa egiteaz gain, aldaketa epidemiologikoak monitorizatzeko eta etorkizunerako prebentzio-neurrien garapena ebaluatzeko helburuarekin (28,30).

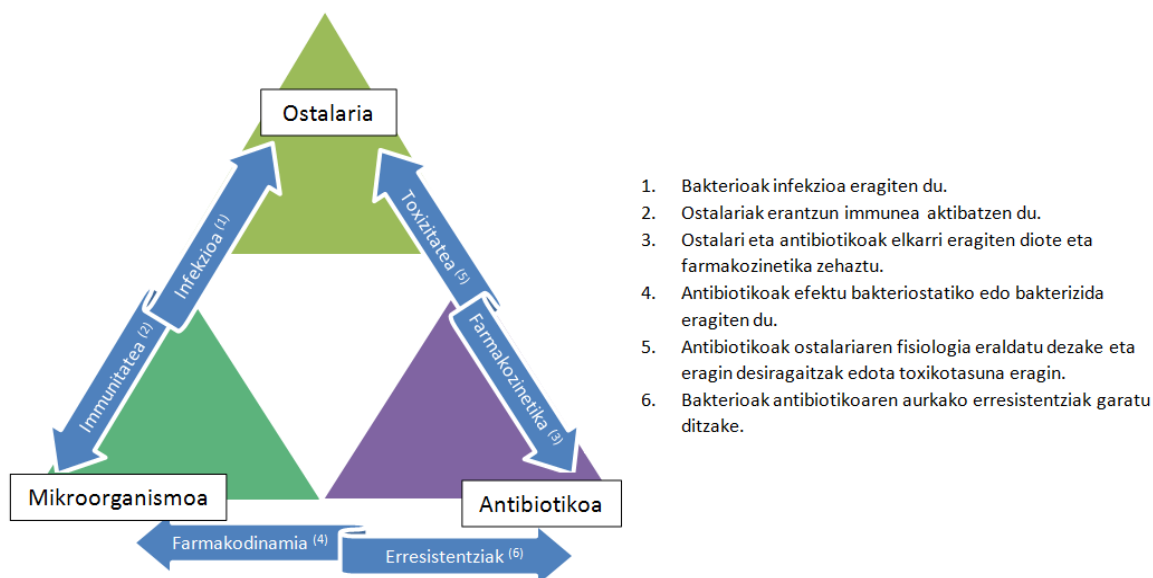
## **Analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoa eta antimikrobianoen dosifikazioaren optimizazioa**

### **Farmakozinetika eta farmakodinamia**

Paziente bati farmako bat administratu ostean, ADME deritzaion prozesu farmakozinetikoen sekuentzia bat ematen da (xurgapena, banaketa, metabolismoa eta irazpena), organismoaren ehun ezberdinetan farmakoaren kontzentrazioaren bilakaera baldintzatuko duena. Farmakoaren kontzentrazio zehatza behar den lekuan lortu ondoren, farmakoak bere ekintza-mekanismoaren bidez eragin bat sortzen du. Prozesu hau farmakodinamiak (PD; ingelesezko sigla) aztertzen du (32).

Antibiotikoen eraginkortasun farmakodinamikoaren adierazle nagusia kontzentrazio minimo inhibitzailea da (MIC; ingelesezko sigla), bakterioen hazkundera inhibitzeko gai den antibiotikoaren kontzentrazio minimo gisa definitzen dena (32). Terapia antimikrobianoaren arrakasta ordea, ez da bakarrik mikroorganismoaren sentikortasunaren menpekoa. Antimikrobiano baten preskripzioak hurrengo erabakia hartzeko beharra dakar: farmako konkretu bat, dosi eta dosifikazio-tarte zuzenetan hautatzea. Horrela, terapiaren-arrakasta ziurtatu, eragin desiragaitzak minimizatu eta erresistentzien sorreran izango duen eragina ahalik eta gehien gutxitzen da (33). Horretarako, klinikoak faktore batzuk hartu beharko ditu kontuan, hala nola infekzioaren etiologia, farmakoaren ezaugarriak eta pazientearen ezaugarri

fisiopatologikoak (34). Modu honetan, emaitza klinikoak terapia antimikrobianoaren hiru elementuen arteko interakzio konplexuen menpe dago: mikroorganismoa, ostalaria eta antibiotikoa (32). 5. irudian, terapia antimikrobianoaren hiru elementuen arteko elkarreraginak erakusten dira.



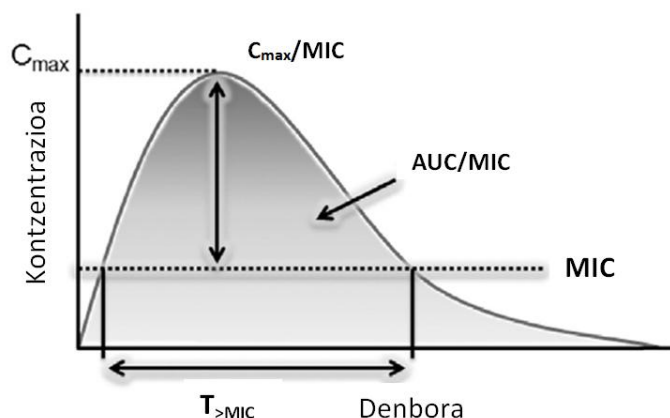
**5. irudia.** Ostalaria, mikroorganismoa eta antibiotikoaren arteko interakzioen triangelua.

## PK/PD analisia

Analisi farmakozinetiko/farmakodinamiko (PK/PD; ingelesezko sigla) antibiotikoak organismoan duen denborazko bilakaerari eta patogenoak antibiotikoarekiko duen sentikortasunari buruzko informazioa konbinatzen ditu, MIC balioa parametro farmakodinamiko gisa erabiliz, eta denboraren eta eraginaren arteko harreman kliniko adierazgarria ematen du. Hortaz, infekzio-prozesu eta paziente bakoitzerako agente eta dosifikazio-erregimen optimoa hautatzeko aukera ematen du, terapiaren arrakasta-probabilitatea areagotzen eta eragin desiragaitzen eta erresistentzien agerpena minimizatzen delarik (32,35–37).

Parametro farmakozinetiko eta mikrobiologiko baten arteko erlazio kuantitatiboa PK/PD indize gisa ezagutzen da. Hiru dira antibiotikoen efektuari loturiko PK/PD indize nagusiak eta PK/PD analisiaren bidez antimikrobianoaren eraginkortasuna aurreikusteko erabiltzen dira. Lehenengo parametroa, farmako askearen kontzentrazioa MIC balioaren gainera mantentzen den denbora da (%T<sub>>MIC</sub>), dosifikazio-tartearen

portzentai gisa adierazita; bigarrena, kontzentrazio maximoaren eta MIC balioaren arteko erlazioa ( $C_{max}/MIC$ ); eta hirugarrena, kontzentrazio-denbora kurbaren azpiko azaleraren eta MIC balioaren arteko erlazioa ( $AUC_{24}/MIC$ ). PK/PD analisia aplikatzean, PK/PD indizea eta antimikrobianoaren eraginkortasuna ziurtatzeko behar den indize honen magnitudea hautatu behar dira (32). Antimikrobianoen eraginkortasunarekin erlazionaturako PK/PD indize nagusiak 6. irudian erakusten dira.



**6. irudia.** Antimikrobianoen eraginkortasunarekin erlazionaturako PK/PD indize nagusiak. %T<sub>>MIC</sub>: farmako askearen kontzentrazioa MIC balioaren gainetik mantentzen den denboraren portzentaia; C<sub>max</sub>/MIC: kontzentrazio maximoaren eta MIC balioaren arteko erlazioa; AUC<sub>24</sub>/MIC: 24 orduko kontzentrazio-denbora kurbaren azpiko azaleraren eta MIC balioaren arteko erlazioa.

Aktibitate-profilaren arabera, agente antimikrobianoak hiru taldetan sailkatzen dira: lehenengoak, kontzentrazioaren menpeko jarduera eta efektu post-antibiotiko (EPA) luzea duten antibiotikoak barne hartzen ditu, bigarren taldeak, denboraren menpeko jarduera eta EPA minimo edo moderatua duten antibiotikoak, eta hirugarren taldea, kontzentrazioaren eta denboraren menpeko jarduera eta EPA luzea duten antibiotikoek osatzen dute (38). 3. taulak, existitzen diren antimikrobiano taldeak jarduera-patroiaren arabera sailkatuta laburbiltzen ditu, haien eraginkortasunarekin erlazionaturiko PK/PD indizeak eta talde bakoitzaren parte diren antibiotikoak.



**3. taula:** Antimikrobianoen sailkapena, jarduera-patroia kontuan harturik.

Jarduera	EPA	PK/PD indizea	Antibiotikoak
<b>Kontzentrazioaren menpekoea</b>	Luzea	$fC_{max}/MIC$ $fAUC_{24}/MIC$	Aminoglukosidoak Fluorokinolonak Polimixinak Daptomizina Metronidazol
<b>Denboraren menpekoea</b>	Minimo- -moderatua	$\%fT_{>MIC}$	Beta-laktamikoak
<b>Kontzentrazioaren eta denboraren menpekoea</b>	Luzea	$fAUC_{24}/MIC$	Tetraziklinak Makrolidoak Linezolid Kloranfenikol Trimetoprima Sulfonamidak Bankomizina

EPA: Efektu post-antibiotikoa;  $C_{max}/MIC$ : kontzentrazio maximoaren eta MIC balioaren arteko erlazioa;  $AUC_{24}/MIC$ : 24 orduko kontzentrazio-denbora kurbaren azpiko azaleraren eta MIC balioaren arteko erlazioa;  $\%T_{>MIC}$ : farmako askearen kontzentrazioa MIC balioaren gainetik mantentzen den denboraren portzentaia.

PK/PD analisia, Monte Carlo simulazioaren bidez burutu daiteke. Tresna estatistiko aurreratu honek, PK/PD indizeak estimatzerakoan laginaren tamaina handitzeko aukera ematen du. Honek duen helburua, parametro farmakozinetiko eta farmakodinamikoaren aldakortasuna kontuan hartuta, ikuspuntu terapeutiko ezberdinen emaitzen iragarpenak edo helburu terapeutikoa lortzeko iragarpena ematea da. Emaitza klinikoaren bi estimazio ezberdin egin daitezke. Batetik, helburua lortzeko probabilitatea (PTA; ingelesezko sigla), hau da, eraginkortasunarekin erlazonaturiko PK/PD indizearen balio espezifiko bat MIC balio jakin baterako lortzeko probabilitatea. Eta, bestetik, erantzunaren metatze frakzioa (CFR; ingelesezko sigla) mikroorganismo populazio jakin baterako eta dosifikazio-erregimen espezifiko baterako espero den PTA gisa definitzen dena (32,35–37).

PK/PD analisia antibiotiko berrien garapenean ere aplikatu daiteke, entsegu klinikoetan dosifikazio-erregimen optimoak ezartzeko edo farmako berrien erlazio zinetiko eta dinamikoa deskribatzeko, agentzia arautzaileek eskatzen duten moduan. Honetaz gain, PK/PD analisiak frogatu du baliagarria dela antimikrobianoen jarduera denboran

zehir izandako bilakaera ebaluatzeko baita txerto bat ezarri ondoren terapia antimikrobianoaren egokitasuna egiaztatzeko tresna gisa ere, MIC balioen ebaluazio soilari informazio osagarria emanez (34–37).

## Bibliografia

1. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: EPE; urt/2020. [Kontsultatua: 2020/01/20]. Eskuragarri: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>
2. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). *Haemophilus influenzae* tipo b. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: EPE; eka/2019. [Kontsultatua: 2020/01/21]. Eskuragarri: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27>.
3. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Generalidades de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: EPE; urt/2019. [Kontsultatua: 2020/01/10]. Eskuragarri: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-1>.
4. Musher DM. Pneumococcal vaccination in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/02/25).
5. Tuomanen, E. Pneumococcal vaccination in children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/02/25).
6. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal Trends of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clin Microbiol. 2009;47:1012–20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01454-08>
7. Tuomanen E. Impact of universal infant immunization with pneumococcal conjugate vaccines in the United States. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/02/25).
8. Ficha técnica Pneumovax 23. Eskuragarr: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63828/FT\\_63828.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63828/FT_63828.html.pdf) (Kontsultatua: 2020/03/27).

9. Ficha técnica Prevenar, Eskuragarr:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-epar-product-information_es.pdf) (Kontsultatua: 2020/03/27).
10. Ficha técnica Synflorix, Eskuragarr:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09508004/FT\\_09508004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09508004/FT_09508004.html) (Kontsultatua: 2020/03/27).
11. Ficha técnica Prevenar 13, Eskuragarr:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09590002/FT\\_09590002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09590002/FT_09590002.html) (Kontsultatua: 2020/03/27).
12. Sexton DJ. Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infections and bacteremia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/02/25).
13. Pelton S MP. Acute otitis media in children: Prevention of recurrence. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/02/250).
14. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. Clin Infect Dis. 2016;63:611–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw347>
15. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. Lancet Infect Dis. 2016;16:480–492. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00549-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00549-6)
16. Zhou F, Shefer A, Kong Y, et al. Trends in Acute Otitis Media-Related Health Care Utilization by Privately Insured Young Children in the United States, 1997–2004. Pediatrics. 2008;2:253–60. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0619>
17. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Community-Wide Vaccination with the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Significantly Alters the Microbiology of Acute Otitis Media: Pediatr Infect Dis J. 2004;23:829–33. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000136868.91756.80>

18. Alonso M, Marimon JM, Ercibengoa M. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Causing Acute Otitis Media Isolated from Children with Spontaneous Middle-Ear Drainage over a 12-Year Period (1999–2010) in a Region of Northern Spain. PLoS One. 2013;8:e54333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054333>
19. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2004;12:1142–52.
20. Pelton S, Tähtinen P. Acute otitis media in children: Epidemiology, microbiology and complications. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/03/21).
21. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. (V 10.0); 2020. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf) [Kontsultatua: 2020/03/26]
22. Mensa J, Soriano A, García-Sánchez J, Marco F, Letang E, Llinares P, López-Suñé E, Barberán J. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 2020.
23. Prats G. Microbiología y Parasitología Médica. Panamericana 2013.
24. Yeh S. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of *Haemophilus influenzae*. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/03/21).
25. Yeh S. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b infection. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/02/25).
26. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, Messonier N. Prevention and Control of *Haemophilus influenzae* Type b Disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2014;63:1-14. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6301.pdf>
27. Berndsen MR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Evolving epidemiology of invasive *Haemophilus* infections in the post-vaccination era: results from a long-term population-based study. Clin Microbiol Infect. 2012;18:918–23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03700.x>

28. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramliden M, Celentano LP, et al. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:396–404. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161552>
29. Giufrè M, Daprai L, Cardines R, Bernaschi P, Ravà L, Accogli M, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* in the oropharynx of young children and molecular epidemiology of the isolates after fifteen years of *H. influenzae* type b vaccination in Italy. *Vaccine.* 2015;33:6227–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.082>
30. Ladhani S, Slack MPE, Heath PT, von Gottberg A, Chandra M, Ramsay ME, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996–2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:455–63. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1603.090290>
31. Laupland KB, Schönheyder HC, Østergaard C, Knudsen JD, Valiquette L, Galbraith J, et al. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* bacteremia: A multi-national population-based assessment. *J Infect.* 2011;62:142–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2010.11.009>
32. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015;21:319–29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
33. Grau S, Álvarez-Lerma F, Domínguez-Gil A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic indices: are we ready to use them in daily practice? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:913–6. <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.5.6.913>
34. Zelenitsky SA, Rubinstein E, Ariano RE, et al. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and MIC distributions to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* causing infections in Canadian hospitals (CANWARD). *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:i67–72. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt028>
35. Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Solinís MA, Canut-Blasco A. Application of pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate the adequacy of antimicrobial therapy for pediatric acute otitis media in Spain before and after the introduction of the PCV7 vaccine. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32:121-9. <https://seq.es/wp-content/uploads/2019/02/ibar05feb2019.pdf>

36. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Calvo B, Canut A, Solinís MÁ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis as a tool for surveillance of the activity of antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in critically ill patients. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2019;37:380-86 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.013>
37. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Canut A, Ángeles Solinís M. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial activity using PK/PD analysis: an 18-year surveillance study. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2019;37:626-33 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.02.009>
38. Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. Individualising Therapy to Minimize Bacterial Multidrug Resistance. *Drugs.* 2018;78:621–41. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-018-0891-9>

**HELBURUAK**





## Helburuak

Gaixotasun infekziosoen prebentzioa lehentasunezko gaia da edozein herrialdeetako osasun publikoko politikan, eta, zehazki, txertaketa, herritarren osasuna eta ongizate orokorra hobetzeko kostu-efektiboenetakoa den prebentzio-neurrietako bat dela erakutsi du. Txertaketa-programak ezartzearen ondorioetako bat infekzioen eragile diren mikroorganismoen epidemiologiaren aldaketa da. Aldaketa hori agerian jartzen da serotipoen maiztasun erlatiboaren aldaketa edo horien ordezkapenarekin eta antimikrobianoekiko sentikortasun-profilen aldaketekin. Aldaketa horien jarraipena egitea funtseskoa da txerto berriak ezartzeko eta erresistentziak kontrolatzeko. Gainera, tratamendu antimikrobiano enpiriko egokienak hautatzeari buruzko erabaki klinikoetan lagungarria da. Beraz, infekzio transmitigarriak tratatzeko erabiltzen diren antimikrobianoen egokitasunaren ebaluazioa barne hartzen duten zaintza epidemiologikoko programak ezartzeak garrantzi handia hartzen du. Ildo horretan, azken urteotan, analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoa (PK/PD; ingelesezko sigla) oso tresna erabilgarria izan da isolatu klinikoenganako antimikrobianoen jarduerak izan duen aldaketa ebaluatzeko, kontzentrazio minimo inhibitzaile (MIC; ingelesezko sigla) balioen banaketaren bilakaeran soilik oinarritzen diren sentikortasun-azterketen osagarri dena.

Txerto pneumokoziko konjugatuen (PCV; ingelesezko sigla) eta *Haemophilus influenzae* b serotipoaren kontrako txertoen kasuan, haur txertaketa-programetan ezarri ondoren, txerto-serotipoengandik (TS) kolonizazioa murriztu egin da, eta honekin mikroorganismo hauek eragindako infekzio inbaditzaile eta ez-inbaditzaileen intzidentzian beherakada nabarmena antzeman da, bai haurrengan, bai herritar guztiengan ere. Gainera, infekzio horien eragile diren txertoen barne ez dauden serotipoak TBES ugaritu egin direla ikusi da. TBESek infekzio hauen tratamendurako erabiltzen diren antimikrobianoekiko sentikortasun-patroi eta erresistentzia-mekanismo desberdinak aurkezten dituzte.

Doktorego Tesiaren helburu nagusia da PK/PD analisiaren eta Monte Carlo simulazioaren aplikazioa, *Streptococcus pneumoniae* eta *Haemophilus influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzaile eta ez-inbaditzaileen tratamendurako erabiltzen den antibioterapiaren ebaluazioan.

Helburu orokor hori gauzatzeko, honako helburu partzial hauek planteatu ziren:

1. Haurren Erdiko otitis akutuaren (EOA) terapia antimikrobianoaren ebaluazioa, Espainian txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea (PCV7; ingelesezko sigla) implementatu aurretik eta ondoren.
2. *H. influenzae*-k helduengan eragindako infekzio inbaditzaileetan tratamendu antimikrobianoaren ebaluazioa, Espainian *Haemophilus influenzae* b serotipoaren aurkako txerto konjugatua ezarri ondoren.
3. *S. pneumoniae*-k helduengan eragindako infekzio inbaditzaileetan tratamendu antimikrobianoaren ebaluazioa, Espainian txerto pneumokoziko konjugatu tridekabalentea (PCV13) ezarri ostean.

**ATAL-ESPERIMENTALA**



## 1. KAPITULUA

**Analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoaren aplikazioa haurren erdiko otitis akutuaren terapia antimikrobianoaren egokitasunaren ebaluaziorako, Espainian pneumokokoaren aurkako txerto heptabalentea ezarri aurretik eta ondoren**

Kapitulu hau Revista Española de Quimioterapia aldizkarian argitaratua izan da.

Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Solinís MA, Canut-Blasco A. Application of pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate the adequacy of antimicrobial therapy for pediatric acute otitis media in Spain before and after the introduction of the PCV7 vaccine. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(2):121-129.



## LABURPENA

**Helburua:** Analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoaren (PK/PD; ingelesezko sigla) bidez ebaluatzea, Espainian txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea (PCV7; ingelesezko sigla) ezarri ondoren antimikrobianoekiko sentikortasunean antzemandako aldaketek, haurren erdiko otitis akutuan (EOA) tratamendu enpiriko gisa maizago erabiltzen diren antibiotikoen egokitasunean aldaketarik ekarri ote duten.

**Metodoak:** Parametro farmakozinetikoak eta *Streptococcus pneumoniae* eta *Haemophilus influenzae*-ren sentikortasun-datuak literaturatik lortu ziren. Monte Carlo simulazioaren bidez, tratamendu antimikrobianoaren arrakasta-probabilitatea kalkulatu genuen, erantzunaren metatze frakzio (CFR; ingelesezko sigla) gisa adierazita. Amoxizilina eta amoxizilina/klabulanikoaren kasuan, helburu farmakodinamiko hau hartu zen kontuan: odoleko kontzentrazio askeak kontzentrazio minimo inhibitzailearen (MIC; ingelesezko sigla) gainetik irauten duen denbora, dosifikazio-tartearen ehuneko gisa adierazita ( $fT_{>MIC} \geq 50\%$ ). Zefuroxima-axetiloarentzat eta zefotaximarentzat, helburua  $fT_{>MIC} \geq 60\%$  izan zen. CFR  $\geq 90\%$ eko balioak arrakastaren adierazletzat hartu ziren.

**Emaitzak:** *S. pneumoniae*-ren serotipo guztiak kontuan hartuz gero, amoxizilina eta zefotaximak arrakasta izateko probabilitate altua eman zuten, bi aldien artean ia diferentziarik gabe. *H. influenzae*-ren kasuan, CFR balioak altuagoak izan ziren amoxizilina/klabulanikoarekin amoxizilinarekin baino. Bi mikroorganismoen kasuan, zefuroxima-axetiloaren arrakasta-probabilitateak baxuak izan ziren bi azterketa aldietan.

**Ondorioak:** PCV7 txertoa sartzeak ez du aldaketarik ekarri EOaren tratamendu antibiotiko enpirikoaren arrakasta-probabilitatean. Txerto bat ezarri ondoren tratamendu antibiotikoaren egokitasunean aldaketak detektatzeko PK/PD analisia baliagarria dela frogatu dugu, MIC balioen jarraipenari informazio osagarria emanez.

**GAKO-HITZAK:** Erdiko otitis akutua, Analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoak, Txerto pneumokoziko heptabalentea

## Sarrera

Erdiko otitis akutua (EOA) gaixotasun arruntenetakoa da haurren eta antimikrobianoekin tratamendua ezartzeko indikazio ohikoena (1). Nagusiki modu empirikoan tratatzen denez, agente antimikrobianoek maizago isolatutako patogenoen aurkako eragina izan behar dute. *Streptococcus pneumoniae* EOArekin erlazionatutako patogeno nagusia izan da. Txerto pneumokoziko konjugatu heptabalenteak (PCV7; ingelesezko sigla) EOA gutxitu egin du 2 urtetik beherako haurren artean; horren erakusgarri da EOA errepikariaren %28ko edo %28tik gorako murrizketak (2,3) eta EOAK eragindako bisita medikoen edo preskripzio anbulatorioen %43ko edo %43tik gorako murrizketak (4). Gaixotasun pneumokoziko inbaditzailearen prebentziorako PCV7 txertoa implementatu zenetik, ikerketa askok erakutsi dute EOA kasuak murriztu egin direla txertoa jaso duten eta jaso ez duten haurren artean, talde-babesaren ondorioz (5). Espainian, PCV7 txertoa 2001eko ekainetik baliagarri egon zen haurren immunizaziorako, eta, espero zen bezala, txerto-serotipoen prebalentzia etengabe murriztea eragin du. Duela gutxi, Espainiako iparraldean 12 urtez egindako ikerketa batek (6) agerian utzi zuen, PCV7aren eraginpean EOA gehien sortu zuten pneumokokoaren serotipoak, 19A (%27.8) eta 3 (%11.2), txertoaren parte ez zirenak, eta 19F (%9.0) izan zirela. Zehazki, 1999-2001 alditik 2008-2010 aldira, 19A serotipoaren proportzioa %17.9tik %37.9ra igo zen, eta 3 serotipoarena %5.1etik %15era. Hala ere, txerto-serotipoen tasak nabarmen egin zuen behera, %62.4tik 1999-2001 aldira, %2.2ra 2008-2010 aldira. Espainian egindako beste azterlan batean, antzeko beherakada ikusi zen txerto-serotipoen proportzioan: %70.7tik 1999-2000 urteetan, %10.6ra 2009an (7). Bestalde, PCV7 txertoaren sarrera Espainian, *Haemophilus influenzae*-k eragindako EOAREN proportzioaren igoerarekin erlazionatu da (6). Izan ere, *H. influenzae* eta *S. pneumoniae*-ren arteko lotura EOAN neurri handi batean frogatua izan da (8), bereziki EOA konplexuan (2,9,10), eta zenbait autorek iradoki dute PCV7a ezarri ondoren *H. influenzae*-k eragindako EOAREN tasaren igoera eragiteko probabilitatea dagoela (11).

Analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoak (PK/PD; ingelesezko sigla) infekzio gunean lortu beharreko antibiotiko kontzentrazioari eta nahi den efektuaren sorrerari buruzko informazioa barne hartzen ditu, bai eta patogenoak antibiotikoarekiko duen sentikortasunari buruzko informazioa ere, kontzentrazio minimo inhibitzaile (MIC; ingelesezko sigla) gisa adierazita. PK/PD analisiak, Monte Carlo simulazioaren bidez, ikertzaileari edo medikuari prozesu infekzioso eta paziente bakoitzerako antibiotikoa eta dosifikazio-erregimen optimoa hautatzeko aukera ematen dio, antibiotikoaren



eragina hobetzeko, albo-eraginen intzidentzia eta erresistentzien agerpena minimizatuz (12). Botiken garapenean animaliekin egindako azterketetatik estrapolazioak egiteko, entsegu klinikoetan dosifikazio-erregimen optimoak ezartzeko edo agentzia arautzaileek eskatzen duten bezala, farmako berrientzako erlazio zinetikoa eta dinamikoa deskribatzeko ere aplika daiteke. Gainera, PK/PD analisiak isolatu klinikoen aurkako jarduera antimikrobiano aldakorra ebaluatzeko ere baliagarria dela erakutsi du, MIC balioen ebaluazio hutsaren osagarri gisa (13).

Azterlan honen helburua izan zen argitzea, PK/PD analisiaren bidez, PCV7 txertoa Espainian ezarri ondoren antzemandako antimikrobianoekiko sentikortasun-aldaketek eraginik izan ote zuten EOA pediatrikoan tratamendu enpiriko gisa gehien erabiltzen diren antimikrobianoen egokitasunean: amoxizilina, amoxizilina/klabulanikoa, zefuroxima-axetiloa, eta aho-bidetik hartzeko antibiotikoak egokiak ez direnerako, zefotaxima.

## Metodoak

Metodologian honako urrats hauek jarraitu ziren: (i) dosifikazio-erregimena hautatzea eta datu farmakozinetikoak eskuratzea; (ii) datu mikrobiologikoak eskuratzea; eta (iii) haurren aztertutako antibiotikoen Monte Carlo simulazioa. Monte Carlo simulazioari esker, PK/PD helburua lortzeko probabilitatea (PTA; ingelesezko sigla) zenbatetsi ahal izan genuen, MIC zehatz baterako, zehaztutako PK/PD indizeak gutxienez helburu den balio jakin bat lortzeko probabilitate gisa definitzen dena. Erantzunaren metatze frakzioa (CFR; ingelesezko sigla) ere kalkulatu genuen, farmako eta dosifikazio-erregimen zehatz baterako eta mikroorganismo populazio espezifiko baterako, PK/PD helburua lortzeko probabilitate gisa definitzen dena (14).

### a) Dosifikazio-erregimenen hautaketa eta datu farmakozinetikoen eskuraketa

Haurren EOA tratatzeko Espainian duten erabileraren arabera, honako antimikrobiano hauek aukeratu ziren: aho-bidezko amoxizilina, amoxizilina/klabulanikoa, eta zefuroxima-axetiloa, eta zain-barneko antimikrobiano gisa, zefotaxima. Ondorengo dosifikazioak simulatu ziren: 1) amoxizilina eta amoxizilina/klabulanikoa: 20 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg eta 50 mg/kg 12 orduro (q12h) eta 13 mg/kg, 27 mg/kg, 30 mg/kg eta

33 mg/kg 8 orduko (q8h) hurrenez hurren (amoxicilina/klabulanikoaren dosia amoxicilina gisa adierazten da eta aho-bidezko 100/12.5 mg/mg-ko suspentsio gisa administratzen da); 2) zefuroxima-axetiloa: 10 mg/kg eta 15 mg/kg q12h; eta 3) zefotaxima: 33 mg/kg, 50 mg/kg eta 66 mg/kg q8h, 0.5 orduko infusioan. Parametro farmakozinetikoak, populazio pediatrikoetan argitaratutako azterlan farmakozinetikoetatik lortu ziren (15–20). Parametro guztiak batezbesteko eta desbiderapen estandar gisa adierazi ziren. (1. taula). Zefuroxima-axetiloaren eta zefotaximaren kasuan, parametro farmakozinetikoen batezbestekoak bakarrik zeuden argitaraturik, aldakortasunik gabe. PK/PD analisia egiteko, banaketa-bolumenaren (V) eta eliminazio-konstantearen (K) %20ko aldakortasuna finkatu zen (aldakuntza-koefiziente gisa adierazita), eta xurgapen-konstantearen (Ka) kasuan %25ekoa. Frakzio askea balio finkotzat hartu zen (21).

**1. taula:** Agente antimikrobiano bakoitzareztat argitaratutako parametro farmakozinetiko pediatrikoak (batezbestekoa  $\pm$  desbiderapen estandarra).

	Amoxicilina	Zefuroxima-axetiloa	Zefotaxima
<b>V/F (L/Kg)</b>	1.44 $\pm$ 0.37	0.72 $\pm$ 0.14	0.295 $\pm$ 0.059
<b>K (h<sup>-1</sup>)</b>	0.276 $\pm$ 0.137	0.5 $\pm$ 0.1	0.75 $\pm$ 0.15
<b>Ka (h<sup>-1</sup>)</b>	1.77 $\pm$ 0.99	0.43 $\pm$ 0.11	-
<b>f<sub>u</sub></b>	0.8	0.6	0.6
<b>Erreferentzia</b>	(15,16)	(17)	(17-19)

V/F: banaketa-bolumena/bioerabilgarritasuna, K: eliminazio-konstantea, Ka: xurgapen-konstantea, f<sub>u</sub> frakzio askea.

## b) Datu mikrobiologikoak eskuratzea

PCV7 txertoa inplementatu aurretik eta ondoren antibiotiko bakoitzarekiko isolatu kliniko sentikortasun-datuak duela gutxi argitaratutako azterlanetatik lortu ziren (2-5 taulak). *S. pneumoniae* bakterio populazioaren antibiotiko bakoitzerako MIC banaketa PCV7aren aurretik (2000-2001) eta ondoren (2010-2011) Fenoll et al.-ek eman zuten (7) (2-4 taulak). PCV7 ondoko aldirian, txertoaren parte ez ziren serotipoen proportzioa %44.5etik (85/191) %92.1era (128/139) igo zen. Serotipo ohikoenak txertaketa ondoko aldirian 19A (%47.5, 66/139) eta 3 (%10.8, 15/139) izan ziren. *H. influenzae*-ri dagokionez, txertoa ezarri aurretiko datuak (1998-1999) GlaxoSmithKline Osasun Sailak luzatu zituen (22), eta txertoa ezarri ondokoak (2011) Garcia-Cobos et al.-ek egindako ikerlan batetik lortu ziren (23) (5. taula). Beta-laktamasa

sortzaileak diren *H. influenzae* anduien proportzioa aldatu egin zen: %20.6tik PCV7a ezarri aurreko aldian, %12.5era PCV7 ondoko aldian; beta-laktamasak sortu gabe amoxizilinarekiko erresistenteak diren anduien proportzioa (BLNAR; ingelesezko sigla) %25.3tik %22.9ra ere aldatu zen.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI; ingelesezko sigla) erakundeak proposatutako mozte-puntuak kontuan harturik, amoxizilina, amoxizilina/azido klavulaniko, zefuroxima-axetilo eta zefotaximaren sentikortasuna (MIC gisa adierazita) aztertu zen (24). *H. influenzae*-ren anduiak amoxizilinarekiko sentikor ( $MIC \leq 1$  mg/L) edo erresistente ( $MIC > 1$  mg/L) gisa sailkatu ziren. Beta-laktamasa sortzaileak ez diren anduien amoxizilinarekiko erresistentzia (BLNAR), CLSI erakundeak proposatzen dituen mozte-puntuen arabera zehaztu zen.

## 1. kapitulua

**2. taula.** Haurren EOaren *S. pneumoniae*-ren isolatu guztien aurka aztertutako antibiotikoen jarduera, PCV7a ezarri aurreko aldian (2000ko maiatzetik 2001eko maiatzera) eta PCV7a ezarri osteko aldian (2010eko maiatzetik 2011ko maiatzera). Aurre-PCV7 aldia: n=191 isolatu; PCV7 ondoko aldia: n=139 isolatu.

ISOLATU GUZTIAK		MIC (mg/L) bakoitzeko inhibitutako anduien %-a												
		0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
Amoxizilina	Aurre-PCV7			40.8	3.7	4.7	9.9	12	18.3	3.7	6.3	0.5		
	PCV7 ondokoa			41.0	2.9	4.3	10.1	10.1	7.9	18.7	5.0			
Zefuroxima-axetiloa	Aurre-PCV7	4.2	20.9	5.2	6.3	4.2	6.3	6.8	7.3	26.2	12.6			
	PCV7 ondokoa	6.5	29.5		2.2	2.9	5	2.9	7.9	10.1	24.5	4.3	4.3	
Zefotaxima	Aurre-PCV7	16.8	17.3	8.4	4.2	10.5	13.1	26.2	3.7					
	PCV7 ondokoa	34.5	1.4	3.6	3.6	2.9	8.6	23.7	17.3	4.3				

**3. taula.** Haurren EOaren *S. pneumoniae*-ren 19A serotipoaren aurka aztertutako antibiotikoen jarduera, PCV7a ezarri aurreko aldian (2000ko maiatzetik 2001eko maiatzera) eta PCV7a ezarri osteko aldian (2010eko maiatzetik 2011ko maiatzera). Aurre-PCV7 aldia: n=18 isolatu; PCV7 ondoko aldia: n=66 isolatu.

19A SEROTIPOA		MIC (mg/L) bakoitzeko inhibitutako anduien %-a												
		0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
Amoxizilina	Aurre-PCV7			66.7	5.6	5.6	16.7			5.6				
	PCV7 ondokoa			7.6	1.5	4.5	16.7	12.1	12.1	37.9	7.6			
Zefuroxima-axetiloa	Aurre-PCV7		44.4	16.7	5.6			16.7		16.7				
	PCV7 ondokoa	1.5	4.5		1.5	3			9.1	15.2	48.5	9.1	7.6	
Zefotaxima	Aurre-PCV7	22.2	38.9	5.6	5.6	11.1	11.1	5.6						
	PCV7 ondokoa	6.1			3	1.5	9.1	36.4	36.4	7.6				

**4. taula.** Haurren EOaren *S. pneumoniae*-ren 3 serotipoaren aurka aztertutako antibiotikoen jarduera, PCV7a ezarri aurreko aldian (2000ko maiatzetik 2001eko maiatzera) eta PCV7a ezarri osteko aldian (2010eko maiatzetik 2011ko maiatzera). Aurre-PCV7 aldia: n=18 isolatu; PCV7 ondoko aldia: n=15 isolatu.

3 SEROTIPOA		MIC (mg/L) bakoitzeko inhibitutako anduien %-a												
		0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
Amoxizilina	Aurre-PCV7			100										
	PCV7 ondokoa			100										
Zefuroxima-axetiloa	Aurre-PCV7	27.7	55.5	11.1	5.5									
	PCV7 ondokoa	26.7	73.3											
Zefotaxima	Aurre-PCV7	77.0	22.0											
	PCV7 ondokoa	100												

PCV7: txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea

**5. taula.** Haurren EOaren *H. influenzae* isolatuen aurka aztertutako antibiotikoen jarduera, PCV7a ezarri aurreko aldian (1998-1999, n=146 isolatu) eta PCV7 ondoko aldian (2011, n=48 isolatu).

		MIC (mg/L) bakoitzeko inhibitutako anduien %-a												
		0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128
<b>Amoxicilina</b>	Aurre-PCV7						54.1	18.5	6.8	1.4	19.2			
	PCV7 ondokoa					62.5	18.7	6.3				4.2	8.3	
<b>Amoxicilina/klabulanikoa</b>	Aurre-PCV7		0.7	0.7	0.7	5.5	43.1	28.7	15.1	5.5				
	PCV7 ondokoa				4.2	60.4	27.1	8.3						
<b>Zefuroxima-axetiloa</b>	Aurre-PCV7					7.5	11.0	47.3	22.6	10.3	1.4			
	PCV7 ondokoa				2.1	25.0	47.9	25						
<b>Zefotaxima</b>	Aurre-PCV7					99.2	0.3		0.3		0.3			
	PCV7 ondokoa	81.3	18.8											

PCV7: txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea

### c) Helburua lortzeko probabilitatearen (PTA) estimazioa

10,000 subjektuko Monte Carlo simulazio bat egin zen agente antibiotiko bakoitzarentzat, Oracle® Crystal Ball Fusion Edition v.11.1.1.1.00 (Oracle USA Inc., Redwood City, CA) erabiliz. Beta-laktamikoek denboraren menpeko jarduera antimikrobianoa erakusten dutenez, beren jarduerarekin lotutako PK/PD indizea, farmako askearen kontzentrazioak MIC balioaren gainetik irauten duen denboraren ehunekoa da ( $\%fT_{>MIC}$ ). Helburua, antibiotiko askearen kontzentrazioa MIC balioaren gainetik dosifikazio-tartearen  $\geq 50\%$ ean ( $fT_{>MIC} \geq 50$ ) penizilinetan eta  $\geq 60\%$ ean ( $fT_{>MIC} \geq 60$ ) zefalosporinetan mantentzea izan zen (16,25). Farmakoaren kontzentrazioa MIC balioaren ( $\%fT_{>MIC}$ ) gainetik dagoen denbora-frakzioa (dosifikazio-tartearen ehuneko gisa adierazia) 0.015 mg/L-tik 64 mg/L-ra bitarteko diluzio-serie bikoitzen MIC tarterako kalkulatu zen. Eredu monokonpartimentala onartu eta eta irizpide estatistikoen arabera, parametro farmakozinetikoen banaketa logaritmiko normala erabili zen.

Zefotaximentzat (zain-barneko infusioa), honako ekuazio hau erabili zen  $\%fT_{>MIC}$  kalkulatzeko (25):

$$fT_{>MIC} (\%) = [(t_2 + t_{inf}) - t_1] \times 100/\tau \quad (1. \text{ ekuazioa})$$

non  $t_{inf}$  (h) infusio-denbora den,  $t_1$  (h) medikamentuaren kontzentrazioa infusio-fasean MIC baliora iristen den denbora,  $t_2$  (h) infusioaren ondorengo fasea non kontzentrazio-serikoa MIC balioaren berdina den eta  $\tau$  dosifikazio-tartea. Zefotaximak farmakozinetika lineala jarraitzen duela suposatuz,  $t_1$  eta  $t_2$  honela kalkulatu ziren:

$$t_1 = (MIC - fC_{min,ss}) / (fC_{max,ss} - fC_{min,ss}) \times t_{inf} \quad (2. \text{ ekuazioa})$$

$$t_2 = \ln\left(\frac{fC_{max,ss}}{MIC}\right) \times V / CL_t \quad (3. \text{ ekuazioa})$$

non  $fC_{min,ss}$  eta  $fC_{max,ss}$  gutxieneko eta gehieneko kontzentrazio seriko askeak oreka egonkorrean (mg/L) diren, hurrenez hurren.

Gorputz-argitzapena (CL), banaketa-bolumena (V) eta frakzio askea ( $f_u$ )  $fC_{min,ss}$  eta  $fC_{max,ss}$  estimatzeko erabili ziren, honako ekuazio hauen arabera:

$$fC_{max,ss} = f_u \frac{D}{CL t_{inf}} \left(1 - e^{-\frac{CL}{V} t_{inf}}\right) \frac{1}{1 - e^{-\frac{CL}{V} \tau}} \quad (4. \text{ ekuazioa})$$

$$fC_{min,ss} = fC_{max,ss} e^{-\frac{CL}{V}(\tau - t_{inf})} \quad (5. \text{ ekuazioa})$$

Ahotik ematen diren amoxicilina, amoxicilina/klabulaniko eta zefuroxima-axetilorako, honako ekuazio hau erabili zen:

$$C = \frac{F D K_a f_u}{V (K_a - K)} \left[ \left( \frac{1 - e^{-n K \tau}}{1 - e^{-K \tau}} \right) e^{-K t} - \left( \frac{1 - e^{-n K_a \tau}}{1 - e^{-K_a \tau}} \right) e^{-K_a t} \right] \quad (6. \text{ ekuazioa})$$

non F botikaren bioerabilgarritasuna den,  $K_a$  xurgapen-konstantea,  $K$  eliminazio-konstantea eta  $n$  oreka egonkorra lortzen dela ziurtatzen duen dosien kopurua (beti 10 dosi hautatu ziren).

Oracle<sup>®</sup> Crystal Ball erabiliz, kontzentrazioa MIC balioen berdina den denbora-balioak kalkulatu ziren, eta  $fT_{>MIC}$  (%) kalkulatzeko erabili ziren, modu honetan:

$$fT_{>MIC}(\%) = [t_2 - t_1] \times 100 / \tau \quad (7. \text{ ekuazioa})$$

non  $t_1$  eta  $t_2$ , plasma kontzentrazio-denbora kurban, botikaren kontzentrazioa goranzko fasean eta ezabatze fasean MIC baliora iristen deneko denbora-balioak diren, hurrenez hurren, eta  $\tau$  dosifikazio-tartea.

PTA ( $fT_{>MIC}$  (%)) PK/PD helburura iristeko probabilitatea: %50 amoxicilinentzat eta %60 zefuroxima-axetilo eta zefotaximarentzat) dosifikazio-erregimen bakoitzerako kalkulatu zen. Tratamendua arrakastatsutat jo zen PTA  $\geq$  %90 baldin bazen (26).

#### d) Erantzunaren metatze frakzioaren (CFR) estimazioa

CFRa ere kalkulatu zen, hau da, dosifikazio-erregimen zehatz batek arrakasta izateko duen probabilitatea, MIC balio espezifikorik jakin gabe. Populazio MIC banaketa jakinda, sentikortasun-tartean MIC kategoria bakoitzak erakusten duen isolatuen maiztasuna MIC kategoria bakoitzerako lortutako PTArekin biderkatzen da. Produktuen guztizko batura da CFRa. Hurrengo ekuazioaren bidez azaltzen da:

$$CFR(\%) = \sum_{i=1}^n PTA_i \cdot F_i \quad (8. \text{ ekuazioa})$$

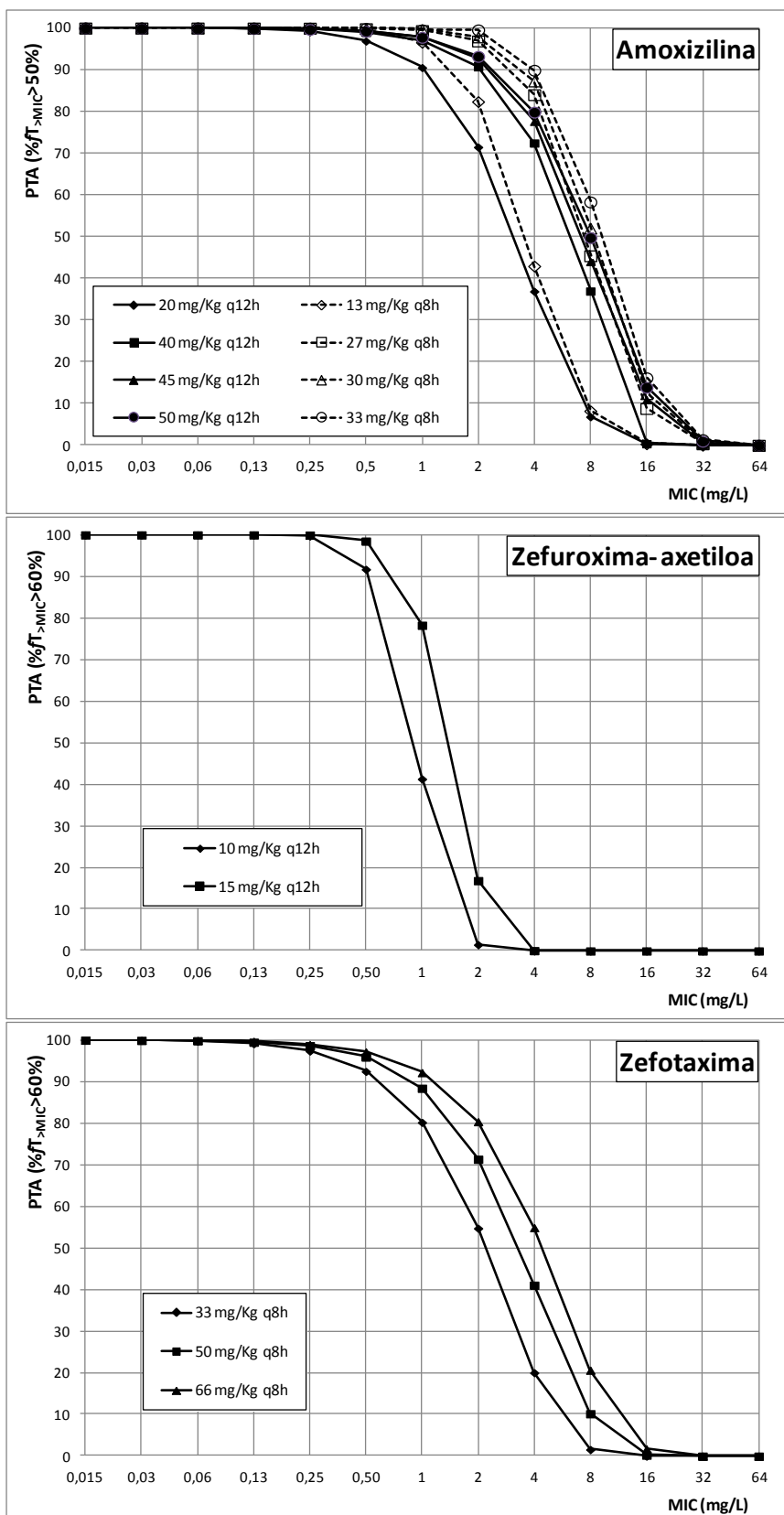
non  $i$  MIC kategoria adierazten duen,  $PTA_i$  MIC kategoria bakoitzaren PTA eta  $F_i$  MIC kategoria bakoitzean dagoen mikroorganismo populazioaren ehunekoa. Dosifikazio-



-erregimena arrakastatsutat jo zen CFRaren balioa %90ekoa edo altuagoa baldin bazen (26).

## Emaizak

1. irudian, amoxizilinaren, zefuroxima-axetiloaren eta zefotaximaren PTA balioak agertzen dira aztertutako dosifikazio-erregimen guztietarako. Espero zen bezala, helburu bakoitzerako ( $fT_{>MIC} \geq \%50$  amoxizilinentzat, eta  $fT_{>MIC} \geq \%60$  zefuroxima-axetiloarentzat eta zefotaximarentzat), PTA baliorik altuenak dosi altuenekin lortu ziren. Amoxizilinari dagokionez, infekzioa  $MIC \leq 1$  mg/L duten mikroorganismoek eragiten badute, dosi baxuenarekin ere terapiak arrakasta izateko probabilitate altua lortzen da (PTA  $\geq \%90$ ).  $MIC \leq 2$  mg/L balioetarako, dosifikazio-erregimen guztiekin, 20 mg/kg q12h eta 13 mg/kg q8h dosiekin izan ezik, PTA  $\geq \%90$  izan zen.  $MIC \leq 4$  mg/L denean, PTA %90etik gorakoa izan zen 33 mg/kg q8h dosifikazio-erregimenarekin bakarrik. Zefalosporina biek, zefuroxima-axetiloak zein zefotaximak,  $MIC \leq 0.5$  mg/L duten mikroorganismoek eragindako infekzioen aurka zehaztutako PK/PD irizpideak betetzen dituzte, baina 1 mg/L-ko MIC baliorako, soilik zefotaximak 66 mg/kg 8 orduo emanda bermatzen du %90etik gorako arrakasta izateko probabilitatea.



1. irudia. Amoxicilina, zefuroxima-axetiloa eta zefotaximaren helburua lortzeko probabilitatea (PTA) simulatutako populazio pediatrikoan. MIC: kontzentrazio minimo inhibitzailea

Amoxizilinarekiko eta zefotaximarekiko sentikorrak diren ( $MIC \leq 2$  mg/L eta  $\leq 1$  mg/L, hurrenez hurren) *S. pneumoniae* isotuen proportzioak %15ean eta %19an behera egin zuen PCV7 aurreko alditik PCV7 ondoko aldira, hurrenez hurren. 6. taulak, antibiotiko bakoitzak *S. pneumoniae*-ren aurka dituen CFR balioak erakusten ditu, PCV7 aurreko eta ondoko aldietako MIC banaketa datuak kontuan harturik. *S. pneumoniae*-ren serotipo guztiak kontuan hartzen direnean, amoxizilinak (20 mg/kg q12h eta 13 mg/kg q8h izan ezik) eta zefotaximak arrakasta-probabilitate altua lortu zuten (CFR  $\geq$  %90), eta txertoaren aurreko eta ondoko aldien arteko aldea txikia izan zen. Hala ere, 19A serotipoaren kasuan, CFR balioak murriztu egin ziren txertoaren ondorengo aldiran, eta arrakasta izateko probabilitatea  $\geq$  %90 izan zen soilik amoxizilina dosi altuenekin. 6. taulan ikus daitekeenez, 3 serotipoa guztiz sentikorra da agente antimikrobiano guztiekiko, eta serotipo hori infekzioaren erantzulea denean, ez da desberdintasunik detektatu terapia antimikrobianoaren arrakasta-probabilitateari dagokionez txertaketaren aurreko eta ondoko aldien artean.

6. taula. *S. pneumoniae*-ren aurka aztertutako antibiotikoen dosifikazio-erregimen ezberdinen erantzunaren metatze frakzioa (CFR), PCV7a ezarri aurreko eta ondoko aldietan.

Amoxizilina	Isolatu guztiak		19A serotipoa		3 serotipoa	
	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa
20 mg/kg q12h	85	80	96	63	100	100
40 mg/kg q12h	93	90	98	83	100	100
45 mg/kg q12h	94	92	98	86	100	100
50 mg/kg q12h	94	93	99	88	100	100
13 mg/kg q8h	88	83	97	69	100	100
27 mg/kg q8h	95	94	96	89	100	100
30 mg/kg q8h	96	95	99	91	100	100
33 mg/kg q8h	96	96	99	93	100	100
Zefuroxima- -axetiloa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa
10 mg/kg q12h	49	47	73	11	100	100
15 mg/kg q12h	54	49	80	12	100	100
Zefotaxima	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa
33 mg/kg q8h	92	83	98	70	100	100
50 mg/kg q8h	95	90	99	81	100	100
66 mg/kg q8h	97	93	99	86	100	100

Letra italikoak %80 ≤ CFR <%90 adierazten du. Letra lodiak CFR ≥90% adierazten du.

PCV7: txerto pneumokoziko konjugatu heptabaletea

7. taulak, *H. influenzae*-rentzat lortutako CFR balioak erakusten ditu. Espero bezala, CFR balioak altuagoak izan ziren amoxizilina/klabulanikoarekin amoxizilinarekin baino, eta zefuroxima-axetiloarekin oso arrakasta-probabilitate baxua lortu zen. Aztertutako bi aldietan, zefotaximak arrakasta izateko probabilitate altua eman zuen (≥%97).

**7. taula.** *H. influenzae*-ren aurka aztertutako antibiotikoen dosifikazio ezberdinen erantzunaren metatze frakzioa (CFR), PCV7aren aurretik eta ondoren.

<b>Amoxizilina</b>	<b>Aurre-PCV7</b>	<b>PCV7 ondokoa</b>
20 mg/kg q12h	77	82
40 mg/kg q12h	86	86
45 mg/kg q12h	87	86
50 mg/kg q12h	88	86
13 mg/kg q8h	79	85
27 mg/kg q8h	89	87
30 mg/kg q8h	90	87
33 mg/kg q8h	91	87
<b>Amoxizilina/klabulanikoa</b>	<b>Aurre-PCV7</b>	<b>PCV7 ondokoa</b>
20 mg/kg q12h	89	93
40 mg/kg q12h	96	98
45 mg/kg q12h	96	98
50 mg/kg q12h	97	98
13 mg/kg q8h	93	97
27 mg/kg q8h	98	99
30 mg/kg q8h	99	100
33 mg/kg q8h	99	100
<b>Zefuroxima-axetiloa</b>	<b>Aurre-PCV7</b>	<b>PCV7 ondokoa</b>
10 mg/kg q12h	38	46
15 mg/kg q12h	59	67
<b>Zefotaxima</b>	<b>Aurre-PCV7</b>	<b>PCV7 ondokoa</b>
33 mg/kg q8h	97	100
50 mg/kg q8h	98	100
66 mg/kg q8h	99	100

Letra italikoak %80 ≤ CFR <%90 adierazten du. Letra lodiak CFR ≥90% adierazten du.

PCV7: txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea

## Eztabaida

Lan honetan, *S. pneumoniae* eta *H. influenzae*-ren isolatu klinikoen aurka haurrengan EOA tratatzeko erabiltzen diren antimikrobianoen jarduera aztertu dugu, PCV7 txertoa Espainian sartu aurretik eta ondoren, PK/PD analisi integratua erabiliz.

PCV7a eskuragarri egon denetik, *S. pneumoniae* serotipoen banaketa globalean aldaketak eman dira; bereziki, 19A serotipoak gora egin duela ikusi da mundu mailan (27). Espainian, PCV7 barnean ez dauden serotipoen tasak gora egin zuen txertoa sartu ondoren, 19A eta 3 serotipoak barne (6).

Mikroorganismoen aurkako sendagai baten eraginkortasuna, mikroorganismoaren MIC balioaren eta pazientean mikroorganismoak antimikrobianoarengan duen esposizioaren arteko harremanaren arabera da. Beta-laktamikoek kasuan, farmako askearen kontzentrazioak MIC balioa gainditzen duen denbora, dosifikazio-tartearen ehuneko gisa adierazita ( $fT_{>MIC}$ ), bakterioak desagerraraztearekin ondoen korrelatzen den PK/PD indizea da (28). Ondorioz, tratamenduaren arrakasta-probabilitatea honela kalkulatu dugu: indize hori helburu baliora iristeko probabilitatea (%50 penizilinetan eta %60 zefalosporinetan), PTA gisa adierazita. Haurren EOaren egungo maneiu-jarraibideen arabera, amoxicilina dosi altuetan (80-90 mg/kg/eguneko) gomendatzen da aukerako tratamendu gisa (29), eta gure emaitzen arabera, dosi horiek 2 mg/L-ra arteko MIC balioa duten mikroorganismoen aurka eraginkorrak izango lirateke (1. irudia). *S. pneumoniae*-ren sentikortasun-patroiak kontuan harturik (2-4 taulak), isolatu guztien %89.5ak (PCV7aren aurretik) eta %76.3k (PCV7aren ondoren)  $\leq 2$  mg/L-ko MIC balioa dute, nahiz eta 19A serotipoari dagokionez MIC  $\leq 2$  mg/L duten isolatuen tasa %94.4tik %54.5era jaitsi zen PCV7 txertoa ezarri ondoren. *H. influenzae*-ren kasuan, isolatu gehienek amoxicilina/klabulanikorako MIC  $\leq 2$  mg/L dute (5. taula). Zefalosporinei dagokienez, dosifikazio guztiak nahikoak dira MIC  $\leq 0.5$  mg/L duten mikroorganismoek eragindako infekzioak tratatzeko, baina MIC balioa 1 mg/L bada, zefotaximaren dosi altuena soilik (66 mg/kg q8h) egokia dela dirudi.

EOA, oro har, enpirikoki tratatzen dela kontuan harturik, aukerako tratamenduak maizago isolatutako patogenoen aurkako eraginkortasuna eduki beharko luke. Lehen aipatu bezala, txertoaren ondorengo aldiaren serotipoak ordezteaz gain, txertoan sartuta ez zeuden serotipo batzuen beta-laktamikoekiko sentikortasun-tasaren jeitsiera ere eman zen, 19A serotipoarena, esaterako (7). Hortaz, MIC balioak kontuan harturik tratamendu enpirikoak txerto aurreko eta ondoko aldiaren arrakasta izateko

probabilitatea (CFR) kalkulatu genuen. *S. pneumoniae*-ren serotipo guztiak kontuan hartuz, txertoaren ondorengo aldiaren arrakasta-probabilitatea pixka bat murriztu zela hauteman zen, txertoaren aurreko aldiarekin alderatuta. Beraz, serotipoa identifikatu ez denean, amoxicilina eta zefotaxima aukera onak izan daitezke EOA tratatzeko, nahiz eta arrakasta izateko probabilitatea dosiaren arabera den.

Nahiz eta *H. influenzae* ez dagoen PCV7 txertoan sartuta, infekzio mistoak arruntak dira, eta mikroorganismo honek *S. pneumoniae*-rekin duen lotura frogatua izan da (9,10). Gainera, pneumokokoaren aurkako txertoa sartu ondoren *H. influenzae*-k eragindako EOA kasuen proportzioak gora egin duela frogatu izan da (2,3). Hori dela eta, infekzioaren erantzulea *H. influenzae* denean tratamenduak arrakasta izateko probabilitatea ere aztertu genuen, PCV7a sartu aurretik eta ondoren. Lortutako CFR balioen arabera, eta espero zen bezala, txertoa ezartzeak ez zuen aldaketa nabarmenik eragin aztertutako antibiotikoen jardueran. Nahiz eta PCV7 ondoko aldiaren, beta-laktamasak sortzen dituzten *H. influenzae* anduien tasa txertoa sartu aurretik baino txikiagoa izan, eta BLNAR isotuen tasa apenas aldatu, soilik alde txikiak antzeman ziren bi aldiaren artean amoxicilinarekin eta amoxicilina/klabulanikoaren CFR balioetan. Amoxicilina/klabulanikoarekin tratamenduak arrakasta izateko probabilitatea amoxicilinarekin baino apur bat altuagoa izan zen. Zefalosporinei dagokienez, zefotaximarekin tratamenduak arrakasta izateko probabilitate oso altua lortu zen, bai PCV7 txertoa sartu aurretik, bai ondoren. Bestalde, zefuroxima-axetiloak oso arrakasta-probabilitate txikia izan zuen bi aldietan.

Haurren ohiko immunizazio-programetatik kanpoko txertaketari buruzko gomendio nazionalak ez datoz bat Erresuma Batuko herrialdeen artean. Herrialde batzuek, adinean oinarritutako txertaketa programak dituzte; beste batzuek, aldiz, arriskuan oinarritutako programak, eta herrialde batzuek, eskualde mailan ere, gomendio ezberdinak dituzte (27). Aurretiko ikerketek frogatu dute, PK/PD analisia tresna baliagarria dela sentikortasun-patroi desberdinen ondoriozko antibiotikoen tratamenduaren arrakastan desberdintasunak identifikatzeko (21). Gure azterketak erakusten du metodologia hori baliagarria dela, halaber, zaintza epidemiologikoko programetan, txerto batek duen eragina ebaluatzeko.

PCV7aren ondoriozko serotipoen aldaketa epidemiologikoaren ondorioz, balentzia handiagoko txerto pneumokoziko konjugatuak garatu eta inplementatu dira, txerto pneumokoziko konjugatu tridekabalentea (PCV13) esaterako, 19A serotipoa barne hartzen duena. Horrela, gaixotasun pneumokozikoaren aurkako serotipo-estaldura hobea lortzen da. Espainian, PCV13 txertoa 2010eko ekainetik egon da erabilgarri, eta

paziente pediatrikoei txertoa jartzea gomendatu izan da. Espainiako probintzia gehienetan ordea, txertoa ez da osasun sistema nazionalak finantzatuta egon 2016a baino lehen, hortaz gurasoek ordaindu behar zuten, eta horrek estaldura ez-unibertsala ekarri zuen. PCV13 txertoa sartu ondoren txerto serotipoen ondoriozko infekzioen maiztasuna murriztu egin zela ikusi den arren, batez ere 19A eta 1 (30,31), eskura dauden datu faltak ez du aukerarik ematen PCV13aren ondoko aldia oraingo azterketan sartzeko.

Beraz, azterlan honek PK/PD analisi integratuaren balioa erakusten du, txertaketa-programa bat ezarri ondoren antimikrobianoen jardueran aldaketak identifikatzeko, MIC balioen ebaluazio soilari informazio osagarria emanez. PCV7 txertoa sartzeak EOaren egungo tratamendu enpirikoak arrakasta izateko probabilitatean aldaketarik ekarri ez zuela frogatu dugu.

## Bibliografia

1. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. *N Engl J Med*. 2016;375:2446-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606043>
2. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infec Dis*. 2016;63:611-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw347>
3. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infec Dis*. 2016;16:480–492. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00549-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00549-6)
4. Zhou F, Shefer A, Kong Y, et al. Trends in Acute Otitis Media-Related Health Care Utilization by Privately Insured Young Children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics*. 2008;121:253-60. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0619>
5. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Community-Wide Vaccination with the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Significantly Alters the Microbiology of Acute Otitis Media: *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:829-33. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000136868.91756.80>



6. Alonso M, Marimon JM, Ercibengoa M. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Causing Acute Otitis Media Isolated from Children with Spontaneous Middle-Ear Drainage over a 12-Year Period (1999–2010) in a Region of Northern Spain. PLoS One. 2013;8:e54333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054333>
7. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso M-D, et al. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997-2009. BMC Infect Dis. 2011;11:239. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-239>
8. Lewnard JA, Huppert A, Givon-Lavi N, Pettigrew MM, Regev-Yochay G, Dagan R, et al. Density, Serotype Diversity, and Fitness of *Streptococcus pneumoniae* in Upper Respiratory Tract Cocolonization With Nontypeable *Haemophilus influenzae*. J Infect Dis. 2016;214:1411-20. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw381>
9. Leibovitz E, Serebro M, Givon-Lavi N, et al. Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2009;5:381-4. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318194e783>
10. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J. 2002;11:1008-16. <https://doi.org/10.1097/00006454-200211000-00007>
11. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media. The Pediatr infect dis J. 2004;23:1142–1152.
12. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. J Infect Chemother. 2015;21:319-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
13. Zelenitsky SA, Rubinstein E, Ariano RE, et al. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and MIC distributions to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* causing infections in Canadian hospitals (CANWARD). J Antimicrob Chemother. 2013;68:i67-72. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt028>

14. Mouton JW. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:601-7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki079>
15. Canafax DM, Yuan Z, Chonmaitree T, et al. Amoxicillin middle ear fluid penetration and pharmacokinetics in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:149–56.
16. Isla A, Trocóniz IF, Canut A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and ceftriaxone in the treatment of paediatric acute otitis media in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:167-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2010.05.008>
17. Scott LJ, Ormrod D, Goa KL. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs.* 2001;61:1455-500. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200161100-00008>
18. Patel KB, Nicolau DP, Nightingale CH, et al. Pharmacokinetics of cefotaxime in healthy volunteers and patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995;22:49-55.
19. Harding SM, Monro AJ, Thornton JE, et al. The comparative pharmacokinetics of ceftazidime and cefotaxime in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 1981;8:263-72. [http://dx.doi.org/10.1093/jac/8.suppl\\_b.263](http://dx.doi.org/10.1093/jac/8.suppl_b.263)
20. Kearns GL, Young RA, Jacobs RF. Cefotaxime dosage in infants and children. Pharmacokinetic and clinical rationale for an extended dosage interval. *Clin Pharmacokinet.* 1992;22:284-97. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199222040-00004>
21. Canut A, Isla A, Betriu C, Rodriguez-Gascón A. Pharmacokinetic–pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline, and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;39:2227-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-012-1560-7>
22. Susceptibility to antimicrobials agents used in the community in Spain. GlaxoSmithKline, S.A. (Data on file).

23. Garcia-Cobos S, Moscoso M, Pumarola F, et al. Frequent carriage of resistance mechanisms to b-lactams and biofilm formation in *Haemophilus influenzae* causing treatment failure and recurrent otitis media in young children. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2394-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku158>
24. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
25. Canut A, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:399-405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.023>
26. Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of antiinfectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:982–992. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000094940.81959.14>
27. Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, et al. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:19-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-014-2208-6>
28. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013:e964–e999. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-3488>
29. Ozawa D, Yano H, Endo S, et al. Impact of the Seven-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Acute Otitis Media in Japanese Children: Emergence of Serotype 15A Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Middle Ear Fluid Isolates. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;9:e217-21. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000776>
30. Payeras A, Villoslada A, Garau M, et al. Evolution of pneumococcal infections in adult patients during a four-year period after vaccination of a pediatric population with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Int J Infect Dis.* 2015;33:22–27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.035>

31. Lewnard JA, Givon-Lavi N, Weinberger DM, Lipsitch M, Dagan R. Pan-serotype Reduction in Progression of *Streptococcus pneumoniae* to Otitis Media After Rollout of Pneumococcal Conjugate Vaccines. Clin Infect Dis. 2017;65:1853-61. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix673>

## 2. KAPITULUA

### ***Haemophilus influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzaileetan tratamenduaren egokitasuna: ikuspuntu farmakozinetiko/farmakodinamikoa**

Kapitulu hau Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica aldizkarian argitaratua izan da.

Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Solinís MÁ, Canut-Blasco A. Evaluation of the adequacy of the antimicrobial therapy of invasive *Haemophilus influenzae* infections: A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective [published online ahead of print, 2020 Jul 4]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;S0213-005X(20)30224-X. doi:10.1016/j.eimc.2020.05.025



## LABURPENA

**Sarrera:** *Haemophilus influenzae* ez-tipablea (NTHi; ingelesezko sigla) espezie honek helduengan sortzen dituen infekzio inbaditzaileen kausa nagusia da Europan, eta sarritan heriotza-tasa altuari loturik dago. Gure azterketaren helburu nagusia izan zen zehaztea, *H. influenzae*-k Espainian sortutako infekzio inbaditzaileen aurka egungo tratamendu antimikrobianoa egokia den, helburu farmakozinetiko/farmakodinamikoa (PK/PD; ingelesezko sigla) lortzeko probabilitatearen arabera.

**Metodoak:** Literaturatik antibiotikoen (anpizilina, amoxizilina, amoxizilina/klabulanikoa, zeftriaxona, zefotaxima, imipenem eta ziprofloxazinoa) parametro farmakozinetikoak eta *H. influenzae*-ren sentikortasun-datuak lortu ziren. Monte Carlo simulazioaren bidez, helburu farmakodinamikoa lortzeko probabilitatea (PTA; ingelesezko sigla) eta erantzunaren metatze frakzioa (CFR; ingelesezko sigla) balioetsi ziren, biak ere tratamenduaren arrakasta-probabilitatearen adierazle gisa.

**Emaitzak:** Dosifikazio-erregimena edozein dela ere, antimikrobiano guztiek %100 edo inguruko CFR balioa eman zuten andui guztientzat, beta-laktamasa positiboak (BL+), beta-laktamasa negatiboak (BL-) eta anpizilinari erresistenteak diren beta-laktamasa negatiboak (BLNAR; ingelesezko sigla) barne, amoxizilina eta anpizilina BL+entzat izan ezik. Infekzioak BL+ diren anduek eragina bada, anpizilina eta amoxizilinarekin tratamenduak arrakasta-probabilitate baxua dakar (CFR  $\leq$  %8). Amoxizilina, amoxizilina/klabulaniko eta imipenemaren dosifikazio estandarrei dagozkien PK/PD mozte-puntuak, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erakundeak proposatutako mozte-puntu klinikoekin bat datoz. Gainontzeko dosifikazioei dagokionez, PK/PD mozte-puntuak EUCAST erakundeak proposatzen dituen mozte-puntu klinikoak baino altuagoak dira.

**Ondorioak:** Gure azterlanak PK/PD analisiaren bidez erakutsi du, egun *H. influenzae*-ren gaixotasun inbaditzailea tratatzeko erabilitako antibiotikoek, tratamenduaren arrakasta-probabilitate altua dakartzatela.

**GAKO-HITZAK:** *Haemophilus influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzailea, Helduak, Farmakozinetika/farmakodinamia, Monte Carlo simulazioa, Terapia antimikrobianoa

### Sarrera

Gizakiaren goi arnas-aparatuaren mikrofloraren parte izanik, *Haemophilus influenzae* kokobazilo gramnegatibo pleomorfikoak, infekzio mota asko sor ditzake, besteak beste gaixotasun inbaditzaile larriak, hala nola meningitisa, septizemia eta pneumonia (1,2). *H. influenzae* andui kapsulatu (a-f) eta ez-kapsulatuetan sailkatzen da. Andui ez-kapsulatuak *H. influenzae* ez-tipable (NTHi; ingelesezko sigla) bezala ezagutzen dira (1,3). Kapsulatutako anduien artean, b serotipoa (Hib) da patogenoena. Iraganean, herrialde industrializatuetan gaixotasun inbaditzaileak eragiten zituen mikroorganismo ohikoenetako bat zen Hib, batez ere 5 urtetik beherako haur osasuntsuengan, T-zelulekiko independentea den polisakaridoekiko erantzun inmune ezagatik. Hib-ren aurkako txerto konjugatua immunizazio programa nazionaletan ezartzeak talde-babesa ekarri zuen, eta horrek Hib-k eragindako infekzioak nabarmen murriztea (3,4) eta eramaileen prebalentzia ere gutxitzea eragin zuen. Orain arte ordea, ez dago ebidentzia argirik ez-b serotipoengandik ordezkapenik egon den eramaile-izaeran edota gaixotasunean (1-3). Gaur egun, ez-b serotipo kapsuladunak eta NTHi, *H. influenzae*-ren gaixotasun inbaditzailea maizen eragiten duten serotipoak dira (2). Europan, NTHi da helduengan gaixotasun inbaditzailea sortzen duen serotipo nagusia, gaixo hauek heriotza tasa altuari loturiko komorbiditateak maiz aurkezten dituztelarik (1). Espainiar estatuan egindako azterketa baten arabera (5), *H. influenzae*-k eragindako gaixotasun inbaditzailearen inzidentzia 2.12/100,000 zen, Amerikako Estatu Batuetakoaren eta Europaren antzekoa; eta adinarekin gora egiten zuen (6.8/100,000  $\geq$  65 urteko pazienteen artean).

*H. influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzaileak antibiotiko beta-laktamikoekin tratatzen dira normalean, aminopenizilinak eta zefalosporinak lehenengo aukerakoak izanik. Baina patogeno honek aminopenizilinen aurka aurkeztutako erresistentzia-mekanismoak prebalenteenak ongi dokumentaturik daude: alde batetik, TEM-1 eta ROB-1 beta-laktamasen ekoizpena eta bestetik, 3. motako penizilinari lotzeko proteinaren (PBP3; ingelesezko sigla) traspeptidasa domeinuan *ftsI* geneak kodifikaturiko alterazioak, anpizilinari erresistenteak diren anduiak sortaraziz, nahiz eta beta-laktamasa sortzaileak ez izan (BLNAR; ingelesezko sigla) (6,7). Beraz, tratamendurako antimikrobiano egoki baten hautaketa zaila izan daiteke (6,8).

Infekzio baten tratamendurako, mikroorganismoaren sentikortasun-patroiak eta pazientearen ezaugarriak, antimikrobianoaren eta dosifikazio-erregimenaren selekzioa zehazten dute, eta azken finean, terapiaren arrakasta baldintzatu. Analisi



farmakozinetiko/farmakodinamikoak (PK/PD; ingelesezko sigla), antibiotikoak organismoan duen kurtso temporalak eta patogenoak antibiotikoarekiko duen sentikortasunari buruzko informazioak konbinatzen ditu, kontzentrazio minimo inhibitzailea (MIC; ingelesezko sigla) parametro farmakodinamikotzat harturik. Horrela, klinikoki esanguratsua den denbora eta efektuaren arteko erlazioa eskaintzen du. Modu honetan, prozesu infekzioso eta paziente bakoitzarentzat agente eta dosifikazio-erregimen optimoa aukeratu daiteke, terapiaren arrakasta probabilitatea handitzen duena eta eragin desiragaitzen eta erresistentzien agerpena minimizatzen dituen (9).

Azterlan honen helburu nagusia, *H. influenzae*-k eragindako gaixotasun inbaditzailea tratatzeko (meningitisa barne) Espainian gaur egun erabilitako antibiotikoak (amoxicilina, amoxicilina/klabulanikoa, anpizilina, zefotaxima, zeftriaxona, imipenem eta ziprofloxazinoa) egokiak diren zehaztea izan zen. Horretarako ikerketa ez zen soilik andu sentikortasun-patroietan oinarritu baizik eta PK/PD helburuak lortzeko probabilitatean ere.

## Metodoak

Azterlana burutzeko hiru pausu jarraitu ziren: (i) dosifikazio-erregimenen selekzioa eta antimikrobianoen parametro farmakozinetikoak lortzea; (ii) datu mikrobiologikoak lortzea; eta (iii) Monte Carlo simulazioa burutzeko helburua lortzeko probabilitatea (PTA) baiesteko, MIC jakin baterako PK/PD indizea balio batetik gora mantentzeko probabilitate gisa definitzen dena, eta erantzunaren metatze frakzioa (CFR) kalkulatzeko, farmakoaren dosifikazio-erregimen konkretu baterako eta mikroorganismo populazio jakin baterako espero den populazioaren PTA gisa definitzen dena (10). Azkenik, PK/PD mozte-puntuak ere kalkulatu ziren.

### a) Dosifikazio-erregimenak hautatzea eta datu farmakozinetikoak eskuratzea

Zain-barneko amoxicilina, amoxicilina/klabulanikoa, anpizilina, zefotaxima, zeftriaxona, imipenem eta ziprofloxazinoa aztertu ziren. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erakundeak mozte-puntuen erabakietarako erabiltzen dituen dosifikazio-erregimenak (egoera berezientzako dosifikazioak barne, hala nola meningitisa) (11) hautatu ziren. (1. taula)

1. taula: Hautaturiko antibiotiko eta dosifikazio-erregimenak.

Antibiotikoa	Dosifikazio estandarra	Dosifikazio altua
<b>Amoxizilina</b>	1 g q8h 1 g q6h	2 g q4h
<b>Amoxizilina/klabulanikoa</b>	1 g/0.2 g q8h 1 g/0.2 g q6h	2 g/0.2g q8h
<b>Anpizilina</b>	2 g q8h	2 g q6h 2 g q4h
<b>Zefotaxima</b>	1 g q8h	2 g q8h 2 g q6h*
<b>Zeftriaxona</b>	1 g q24h	2 g q12h* 4 g q24h*
<b>Imipenem</b>	0.5 g q6h	1 g q6h
<b>Ziprofloxazinoa</b>	400 mg q12h	400 mg q8h

\*meningitisa tratatzeko dosifikazioak.

Simulazioak burutzeko 0.5 orduko infusioa kontsideratu zen beta-laktamikoentzat, imipenemaretzat izan ezik (ordubeteko infusioa). Parametro farmakozinetikoak, aurretik argitaraturiko azterlanetatik lortu ziren. Parametro guztiak, batezbesteko eta desbiderapen estandar gisa adierazi ziren. (2. taula)

2. taula: Aztertutako antibiotikoen parametro farmakozinetikoak eta PK/PD helburuak.

	V (L)	CL (mL/min)	t <sub>1/2</sub> (h)	f <sub>u</sub>	PK/PD helburua	Erreferentziak
<b>Amoxizilina</b>	27.7 ± 9.5	355.0 ± 91.7	-	0.8	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 50%	(12, 17)
<b>Anpizilina</b>	23.6 ± 5.8	250.3 ± 39.3	-	0.8	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 50%	(9, 13)
<b>Zefotaxima</b>	16.6 ± 2.2	-	1.1 ± 0.3	0.6 <sup>a</sup>	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 60%	(14, 18,19)
<b>Zeftriaxona</b>	7.9 ± 1.4	14.4 ± 1.4	-	0.1 <sup>b</sup>	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 60%	(15, 18-20)
<b>Imipenem</b>	15.1 ± 1.4	208.1 ± 17.3	-	0.9	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 40%	(15, 21, 22)
<b>Ziprofloxazinoa</b>	-	516.6 ± 87.8	-	-	AUC <sub>24</sub> /MIC ≥ 125	(16, 22, 23)

AUC<sub>24</sub>= kontzentrazio-denbora kurbaren azpiko azalera 24 ordutan zehar; CL= gorputzeko argitzapena; fT<sub>>MIC</sub>= farmako askea MIC balioaren gainetik mantentzen den denbora, dosifikazio-tartearen portzentai gisa adierazita; f<sub>u</sub>= frakzio askea; t<sub>1/2</sub>= eliminazio-erdibizitza; V= banaketa-bolumena. <sup>a</sup> meningitisaren kasuan: 0.2 (AUC<sub>LZR</sub>/AUC<sub>serum</sub>: likido zefalorakideo (LZR) eta serumaren arteko AUC ratioa). <sup>b</sup> meningitisaren kasuan: balio hau ere AUC<sub>LZR</sub>/AUC<sub>serum</sub> ratioa da.

**b) Datu mikrobiologikoak eskuratzea**

MIC banaketa-datuak Garcia-Cobos et al.-ek (6) Espainian *H. influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzaileen zaintza epidemiologiko nazionaletik lortutako isolatu klinikoen gainean egidako azterlanatik lortu ziren (3. taula). Zeftriaxona ez zen probatu, beraz, antibiotiko honentzat zefotaximaren MIC banaketa bera (5, 23) onartu zen. Anduiak 3 taldetan banatu ziren: beta-laktamasa positiboak zirenak (BL+), beta-laktamasa negatiboak zirenak (BL-) eta EUCAST erakundearen definizioaren arabera anpizilinari erresistenteak diren beta-laktamasa negatiboak diren anduiak (BLNAR) (anpizilinarekiko MIC > 1 mg/L dutenak).

**3. taula:** *H. influenzae* andui inbaditzaileen aurka aztertutako antibiotikoen duten jardura (6). Andui guztiak,  $n=307$ ; beta-laktamasa negatiboak (BL-),  $n=248$ ; beta-laktamasa positiboak (BL+),  $n=52$ ; anpizilinari erresistenteak diren beta-laktamasa negatiboak (BLNAR),  $n=7$ .

Antibiotikoa	MIC (mg/L) bakoitzeko inhibitutako anduien %-a													
	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	254
<b>Amoxizilina</b>														
Andui guztiak					63	14	7			1	1	2	12	
BL+									2	8	6	13	71	
BL-				77	17	6								
BLNAR							86	14						
<b>Amoxizilina/ klabulanikoa</b>														
Andui guztiak				18	50	23	8	1						
BL+					25	56	13	6						
BL-				21	56	17	6							
BLNAR				14	14		58	14						
<b>Anpizilina</b>														
Andui guztiak				56	18	9	2				2	3	2	8
BL+									2	2	13	19	13	51
BL-				67	21	12								
BLNAR								100						
<b>Zefotaxima</b>														
Andui guztiak	82	16	1	1										
BL+	88	12												
BL-	82	15	2	1										
BLNAR	43	57												
<b>Imipenem</b>														
Andui guztiak				49	45	5	1							
BL+				50	46	2	2							
BL-				50	45	5								
BLNAR				43	29	14	14							
<b>Ziprofloxacino</b>														
Andui guztiak		100												
BL+		100												
BL-		100												
BLNAR		100												

### c) Helburua lortzeko probabilitatea (PTA) baiestea

PTA, hau da, PK/PD indizeek ezarritako magnitudea lortzeko probabilitatea (2. taula), dosifikazio-erregimen bakoitzerako kalkulatu zen Oracle® Cristal Ball Fusion Edition v.11.1.1.1.00 (Oracle USA Inc., Redwood City, CA) bidezko 10,000 subjektuko Monte Carlo simulazioa burutuz. PK/PD parametririk egokiena antibiotiko beta-laktamikoaren kasuan, farmako askearen kontzentrazioa MIC balioaren gainetik irauten duen denboraren ehunekoa da, dosifikazio-tartearen portzentai gisa adierazita ( $\%fT_{>MIC}$ ) (17,18). Meningitisa zefotaximarekin eta zeftriaxonarekin tratatzeko, serumarekiko likido zefalorakideoaren (LZR) AUC proportzioa ( $AUC_{LZR}/AUC_{seruma}$ ) erabili zen, serumean farmako askearen frakzioaren orde. Bestalde, fluorokinolonaren kasuan, 24 orduko kontzentrazio-denbora kurbaren azpiko azaleraren ( $AUC_{24}$ ) eta MIC balioaren arteko erlazioak ( $AUC_{24}/MIC$ ) erakusten du korrelaziorik onena beren eraginkortasunerako (23). Horrela,  $\%fT_{>MIC}$  eta  $AUC_{24}/MIC$  0.03 mg/L-tik 256 mg/L-ra bitarteko diluzio-serie bikoitzen MIC tarterako kalkulatu ziren. Eredu monokonpartimentala onartu eta irizpide estatistikoen arabera, parametro farmakozinetikoen banaketa logaritmiko normala erabili zen. Eguneko dosiaren (D) eta gorputz-argitzapenaren (CL) arteko erlazioa MIC balioarekin biderkatuz  $AUC_{24}/MIC$  kalkulatu zen:

$$AUC_{24}/MIC = \frac{D}{CL \cdot MIC} \quad (1. \text{ ekuazioa})$$

Hurrengo ekuazioak  $\%fT_{>MIC}$  kalkulatzeko erabili ziren:

$$fT_{>MIC}(\%) = [(t_2 + t_{inf}) - t_1] \cdot 100/\tau \quad (2. \text{ ekuazioa})$$

non  $t_{inf}$  (h) infusio-denbora den,  $t_1$  (h) medikamentuaren kontzentrazioa infusio-fasean MIC baliora iristen den denbora,  $t_2$  (h) infusioaren ondorengo fasea non kontzentrazio-serikoa MIC balioaren berdina den eta  $\tau$  dosifikazio-tartea.

Beta-laktamikoek farmakozinetika lineala jarraitzen dutela onartuz,  $t_1$  eta  $t_2$  modu honetan kalkulatu ziren:

$$t_1 = \frac{MIC - fC_{min,ss}}{fC_{max,ss} - fC_{min,ss}} \cdot t_{inf} \quad (3. \text{ ekuazioa})$$

$$t_2 = \text{Ln} \left( \frac{fC_{max,ss}}{MIC} \right) \cdot \frac{V}{CL} \quad (4. \text{ ekuazioa})$$

non  $fC_{\min,ss}$  eta  $fC_{\max,ss}$  oreka egonkorrean gutxieneko eta gehieneko kontzentrazio seriko libreak (mg/L) diren, hurrenez hurren. Gorputz-argitzapena (CL), banaketa-bolumena (V) eta frakzio askea ( $f_u$ )  $fC_{\min,ss}$  eta  $fC_{\max,ss}$  estimatzeko erabili ziren, honako ekuazio hauen arabera:

$$fC_{\max,ss} = f_u \cdot \frac{D}{CL \cdot t_{inf}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{CL}{V} \cdot t_{inf}}\right) \cdot \frac{1}{1 - e^{-\frac{CL}{V} \cdot \tau}} \quad (5. \text{ ekuazioa})$$

$$fC_{\min,ss} = fC_{\max,ss} \cdot e^{-\frac{CL}{V} \cdot t_{inf}} \quad (6. \text{ ekuazioa})$$

Kontzentrazio serikoa MIC balioen berdina den denbora-balioak kalkulatu ziren, eta  $fT_{>MIC}$  (%) kalkulatzeko erabili ziren, modu honetan:

$$fT_{MIC}(\%) = (t_2 - t_1) \cdot \frac{100}{\tau} \quad (7. \text{ ekuazioa})$$

non  $t_1$  eta  $t_2$  botikaren kontzentrazioa kontzentrazio-kurbaren goranzko fasean eta ezabatze fasean MIC balioa berdintzen duteneko denbora-balioak diren, hurrenez hurren, eta  $\tau$  dosifikazio-tartea.

Tratamendua arrakastatsutat jo zen  $\geq 90\%$ eko PTA (17,18) lortuz gero. Hala ere, %80 eta %90 arteko balioak arrakasta lortzeko probabilitate moderatuarekin erlazionatu ziren (25).

#### d) Erantzunaren metatze frakzioaren (CFR) estimazioa

CFRa parametro baliagarria da terapia enpirikoa gidatzeko, mikroorganismo populazio espezifiko baten aurkako antibiotiko baten dosifikazio-erregimen zehatzak arrakasta izateko espero den probabilitate gisa ulertzen bada. Dosifikazio zehatz batekin MIC jakin bakoitzerako lortutako PTA sentikortasun-tartean MIC hori erakusten duten mikroorganismoen isolatuen maiztasunarekin biderkatzen da. Produktuen guztizko batuketaren emaitza da CFRa, honako ekuazio honen arabera kalkulatu dena:

$$CFR(\%) = \sum_{i=1}^n PTA_i \cdot Fi \quad (8. \text{ ekuazioa})$$

non  $i$  MIC kategoria adierazten duen,  $PTA_i$  MIC kategoria bakoitzaren PTA eta  $Fi$  MIC kategoria bakoitzean dagoen mikroorganismo populazioaren ehunekoa. PTAren modura,  $\geq 90\%$ eko CFR balioa lorturik tratamendua arrakastatsutat jo zen (17,18).

Hala ere, %80-90 arteko CFR balioak arrakasta lortzeko probabilitate moderatuarekin ere erlazionatu ziren (25).

#### e) PK/PD mozte-puntuak

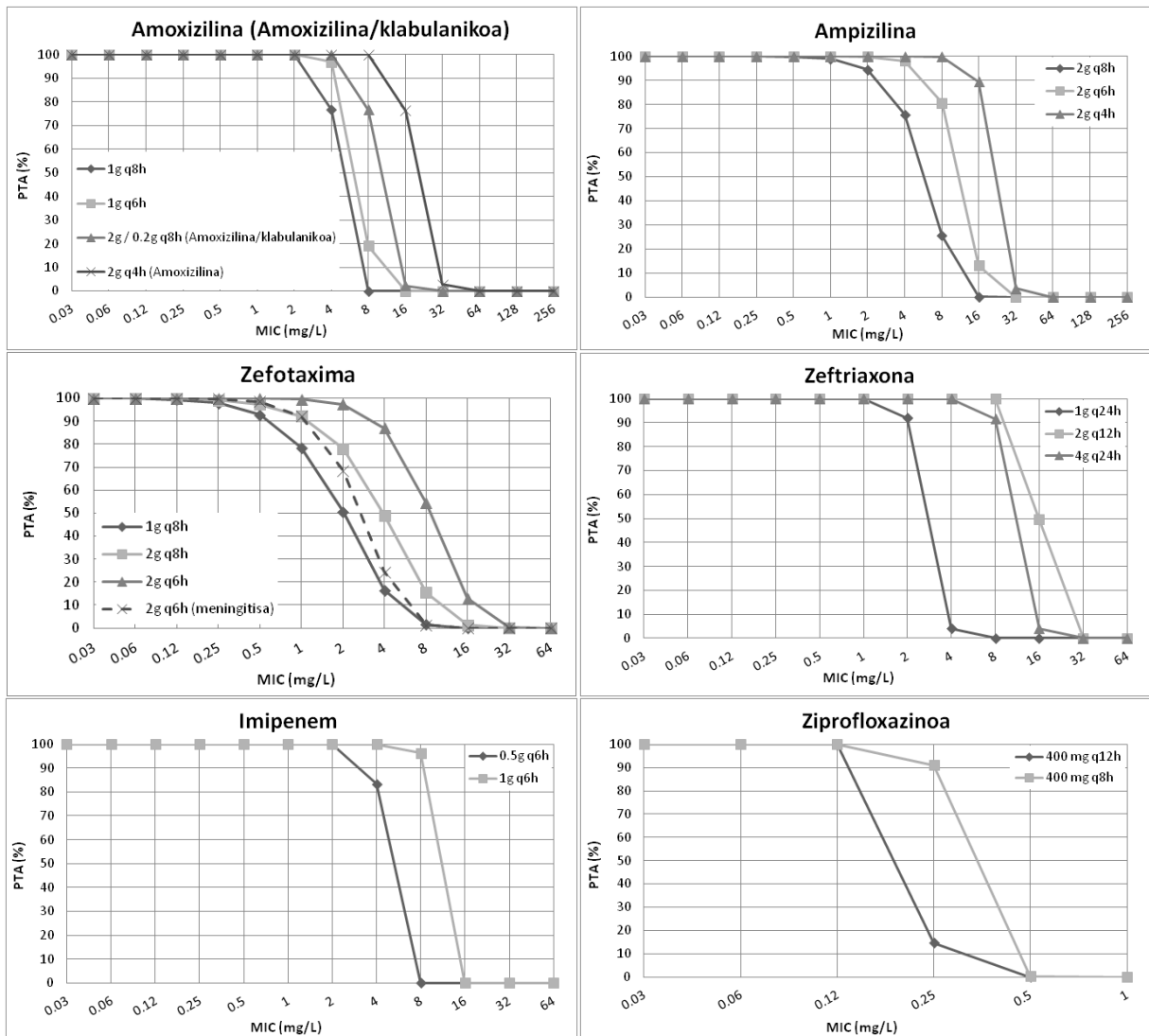
Hautaturiko antimikrobianoen dosifikazio-erregimen guztien PK/PD mozte-puntuak kalkulatu genituen. PK/PD mozte-puntua PTA  $\geq$  %90 zuen MIC baliorik altuena izan zen, helburu farmakodinamikoaren lorpenaren muga hori baita MIC mozte-puntuak ezartzeko gaur egun onartzen den metodoa (26, 27). Horrela, antibiotiko bakoitzerako mozte-puntu tarte bat lortzen da, dosifikazio-erregimenaren arabera dena. Ondoren, PK/PD mozte-puntuak EUCAST eta Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) erakundeek proposatzen dituzten mozte-puntuekin alderatu ziren (11, 28).

### Emaizak

Aztertutako amoxicilina (amoxicilina/klabulaniko), anpizilina, zefotaxima, zeftriaxona, imipenem eta ziprofloxazinoaren dosifikazio-erregimenen PTA balioak 1. irudian irudikatzen dira. Espero bezala, dosifikazio altuenekin lortu ziren PTA baliorik altuenak. Irudiaren zurtzetan ikus daitekeen bezala, amoxicilina eta anpizilinentzat lorturiko PTA balioak %90etik gorakoak izan ziren, MIC  $\leq$  2 mg/L balioetarako dosifikazio baxuenekin eta MIC  $\leq$  8 mg/L balioetarako dosifikazio altuenarekin (2 g q4h). Amoxicilina/klabulanikoaren dosifikazio-erregimen altuenak (2g/0.2 g q8h), MIC  $\leq$  4 mg/L balioetarako PTA  $\geq$  %90 lortu zuen. Zefotaximaren dosifikazio-erregimen estandarrak (1 g q8h), 0.5 mg/L-ko edo 0.5 mg/L-tik beherako MIC balioetarako bermatu zuen %90etik gorako PTA balioa; dosifikazio altuenek ordea (2 g q8h eta 2 g q6h)  $\leq$  1 mg/L eta  $\leq$  2 mg/L-ko MIC balioetarako, hurrenez hurren. Meningitisaren tratamendurako erabiltzen den zefotaximaren dosifikazio-erregimenarekin (2 g q6h) lortutako PTA %90etik gorakoa izan zen 1 mg/L-ko MIC baliora arte. Zeftriaxonari dagokionez, PTA  $\geq$  %90 lortu zen  $\leq$  2 mg/L-ko MIC balioetarako dosifikazio estandarrarekin (1 g q24h) eta  $\leq$  8 mg/L-ko MIC balioetarako dosifikazio altuenekin (2 g q12h eta 4 g 24h). Imipenemaren dosifikazio-erregimen estandarrak (0.5 g q6h), MIC  $\leq$  2 mg/L balioetarako PTA  $\geq$  %90 bermatu zuen eta dosifikazio-erregimen altuak (1 g q6h) MIC  $\leq$  8 mg/L balioetarako. Azkenik, MIC  $\leq$  0.125 mg/L eta MIC  $\leq$  0.25 mg/L

## 2. kapitulua

baliotarako PTA  $\geq$ 90 lortu zen ziprofloxazinoaren dosifikazio estandar eta altuaren kasuan (400 mg q12h eta 400 mg q8h), hurrenez hurren.



**1. irudia:** Amoxicilina, amoxicilina/klabulaniko, ampizilina, zefotaxima, zeftriaxona, imipenem eta ziprofloxazinoaren heburua lortzeko probabilitatea (PTA) simulatutako gaixo helduengan.

4. taulan, aztertutako antibiotikoen dosifikazio-erregimenen eta isolatu-taldean CFR balioak ageri dira. Dosifikazio-erregimena kontuan hartu gabe, antibiotiko guztiek %100 edo inguruko CFRa eman zuten andui guztientzat, BL+, BL- eta BLNAR barne, amoxicilina eta ampizilina BL+en zatitan ezin izan.



**4. taula:** Aztertutako antibiotikoen dosifikazio-erregimen guztien erantzunaren metatze frakzioa (CFR): isolatu guztiak, beta-laktamasa positiboak (BL+), beta-laktamasa negatiboak (BL-) eta beta-laktamasa negatiboak diren anpizilinarekiko erresistenteak (BLNAR).

Antibiotikoa	Dosifikazio- -erregimena	Isolatu guztiak	CFR (%)		
			BL+	BL-	BLNAR
Amoxizilina	1 g q8h	83	0	100	97
	1 g q6h	83	0	100	100
	2 q4h	84	8	100	100
Amoxizilina/klabulanikoa	1 g q8h	100	99	100	97
	1 g q6h	100	100	100	99
	2 g q8h	100	100	100	100
Anpizilina	2 g q8h	82	1	100	95
	2 g q6h	83	2	100	100
	2 g q4h	83	4	100	100
Zefotaxima	1 g q8h	100	100	100	100
	2 g q8h	100	100	100	100
	2 g q6h	100	100	100	100
	2 g q6h <sup>a</sup>	100	100	100	100
Zeftriaxona	1 g q24h	100	100	100	100
	2 g q12h <sup>b</sup>	100	100	100	100
	4 g q24h <sup>b</sup>	100	100	100	100
Imipenem	0.5 g q6h	100	100	100	100
	1 g q6h	100	100	100	100
Ziprofloxazinoa	400 mg q12h	100	100	100	100
	400 mg q8h	100	100	100	100

Letra italikoak CFR  $\geq$  %80 baina  $<$  %90 adierazten du. Letra lodiak CFR  $\geq$  %90 adierazten du.

<sup>a</sup> meningitisaren kasuan. <sup>b</sup> infekzio guztien kasuan, meningitisa barne.

5. taulan, antimikrobiano bakoitzerako kalkulaturiko PK/PD mozte-puntuak eta EUCAST eta CLSI erakundeek argitaratutako mozte-puntu klinikoak aurkezten dira. Mozte-puntu klinikoak ez bezala, PK/PD mozte puntuak dosifikazio-erregimenaren menpekoak eta mikroorganismo espezieekiko independenteak dira. Amoxizilina, amoxizilina/klabulaniko eta imipenemaren dosifikazio estandarretarako kalkulaturiko PK/PD mozte-puntuak, EUCAST erakundeak proposatutako mozte-puntu klinikoekin

bat datoz. Beste antimikrobianoen kasuan ordea, PK/PD mozte-puntuak EUCAST erakundeak proposatutakoak baino altuagoak dira. Zefalosporinen PK/PD mozte-puntuak CLSI erakundekoekin bat datoz, eta ziprofloxazinoaren PK/PD mozte-puntuak EUCAST erakundeak proposatutakoak baino altuagoak dira baina CLSI erakundeak proposatzen dituenak baino baxuagoak.

**5. taula:** PK/PD mozte-puntuen eta European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) eta Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) erakundeek proposatutako mozte-puntu klinikoaren arteko konparaketa. Mozte-puntuak mg/L-tan adierazita daude.

Antimikrobianoa	PK/PD <sup>a</sup> S ≤	EUCAST S ≤	CLSI S ≤
Amoxizilina	2, 8	2	-
Amoxizilina/klabulanikoa	2, 4	2 <sup>b</sup>	4 /2 <sup>c</sup>
Anpizilina	2, 8	1	1
Zefotaxima	0.5, 2,1 <sup>d</sup>	0.125	2
Zeftriaxona	2, 8	0.125	2
Imipenem	2, 8	2	4
Ziprofloxazinoa	0.125, 0.25	0.06	1

<sup>a</sup> dosifikazio-erregimen baxuenen eta altuenen PK/PD mozte-puntuak. <sup>b</sup> EUCAST erakundeak azido klabulanikorako 2 mg/L-ko kontzentrazio-balio finkoa erabiltzea gomendatzen du. (11) <sup>c</sup> CLSI erakundeak amoxizilina/klabulanikoaren artean 2:1-eko erlazioa erabiltzea gomendatzen du. (28) <sup>d</sup> meningitisaren kasuan.

## Eztabaida

Azterlan honetan, PK/PD analisiaren bidez *H. influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzaileak tratatzeko erabiltzen diren antibiotikoen dosifikazio-erregimen desberdinen egokitasuna aztertu dugu; hau da, terapia enpirikoaren arrakasta-probabilitatea, Espainian Hib-ren kontrako txertoa ezarri osteko *H. influenzae* populazioaren MIC banaketa kontuan harturik. Txerto hau Espainian, 1997. urtean inplementatu zen (29) eta azterlan honetarako bildutako MIC banaketa datuak 2004-2009 bitartekoak izan ziren (6). Zoritxarrez, datu berriagorik ez dago eskuragarri. Garrantzitsua da kontuan hartzea, txertaketa programak ezarri ondoren serotipoen aldaketak daudela eta beraz, antimikrobianoekiko sentikortasun-profilenak ere. Gure

emaitzen arabera, *H. influenzae*-ren infekzioak amoxicilina eta anpizilinarekin tratatzen direnean, beta-laktamasen presentzia terapia enpirikoaren arrakasta baldintzatzen duen faktore nagusia da. Aztertutako gainontzeko antimikrobianoen kasuan (amoxicilina/klabulanikoa, hirugarren belaunaldiko zefalosporinak, imipenema eta ziprofloxazinoa) dosifikazio-erregimena eta erresistentzia-mekanismoa alde batera utzita, emaitza klinikoa arrakastatsua izateko probabilitate altua espero da.

Zeftriaxona (2 g q12h eta 4 g q24h) eta zefotaxima (2 g q6h) meningitisaren tratamendurako erabiltzen dira. Infekzio hauetan, garrantzitsua da kontuan hartzea antibiotikoak odol eta LZRaren arteko barrera hematoentzefalikoaren bidez duen barnerapena. Bi zefalosporina hauek meningitisaren tratamendurako erabiltzen direnerako PTA eta CFR balioen estimazio hobea egiteko, simulazioetan  $AUC_{LZR}/AUC_{serum}$  ratioa kontuan hartu genuen. Zeftriaxonarentzat, farmako askea serumean eta  $AUC_{LZR}/AUC_{serum}$  ratioa antzekoak dira. Beraz, PTA eta CFR balioak *H. influenzae*k eragindako infekzio guztietarako baliozkoak dira, meningitisa barne. Zefotaximaren kasuan aldiz,  $AUC_{LZR}/AUC_{serum}$  proportzioa (0.2) farmako askea (0.6) baino askoz baxuagoa da (19). Horregatik, tratamenduaren arrakasta-probabilitatea  $AUC_{LZR}/AUC_{serum}$  erlazioa erabiliz kalkulatu genuen. Horren arabera, zefotaxima 2 g q6h dosifikazioak, 1 mg/L-ra arteko MIC balioa duen *H. influenzae*-k eragindako meningitisa estaliko luke, eta tratamendu enpirikoan, arrakasta izateko probabilitatea %100ekoa izan zen, baita beta-laktamasen presentzia badago ere.

Serotipoen distribuzio aldaketek eta erresistentzia-mekanismoen modifikazioek, *H. influenzae*-k eragindako infekzioak tratatzeko maiz erabiltzen diren antibiotikoen jardueran aldaketak eragin ditzakete. Ikerketa epidemiologikoekin batera, PK/PD analisiak erakutsi du baliagarria dela isolatu klinikoen aurkako antimikrobianoen jardueraren aldaketak ebaluatzeko, baita txertoak inplementatu ostean terapia antimikrobianoaren egokitasuna aztertzeko ere, MIC balioen ebaluazio soilaren osagarri gisa (17, 22, 30, 31). Gure lana, Espainian *H. influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzaileengan egindako ikerketa epidemiologiko batetatik lortutako balio epidemiologiko eta MIC balioetan oinarritzen da (6). Ikerketa horrek agerian utzi zuen NTHi infekzio horien kausa nagusia zela. Gainera, infekzio inbaditzaileetan erresistentzia-mekanismorik ohikoena PBP3etan aminoazidoen sustituzioen bidezko beta-laktamikoekiko murriztutako suszeptibilitatea izan zen, beta-laktamasen produkzioak jarraiturik. Erresistentzia-mekanismoa alde batera utzita, ia isolatu gehienek amoxicilina/klabulaniko, zefotaxima, zeftriaxona eta imipenemari sentikortasuna mantentzen zuten, EUCAST (11) eta CLSI (28) erakundeen mozte-

-puntu klinikoen arabera. Testuinguru honetan, eta kalkulaturako CFR balioetan oinarritutako emaitzen arabera, arrakasta-probabilitate altua espero da ( $CFR \geq 90\%$ ) amoxicilina/klabulaniko, bi zefalosporina, imipenem eta ziprofloxazinoarekin, guztiak dosi maila baxuenetan (dosifikazio estandarra) tratamendu enpiriko gisa erabiltzen direnean (4. taula). Amoxicilina eta anpizilinarekin kasuan, dosifikazio-erregimen altuenera ere terapia enpirikoaren arrakasta-probabilitatea moderatua espero da ( $80\% \leq CFR < 90\%$ ). Hala ere, eta espero zen bezala, infekzioa BL+ diren anduiek sortua bada, isolatu guztien %16.6a direnak (6), amoxicilina eta anpizilinarekin tratamendu enpirikoak huts egiteko probabilitate altua du ( $CFR \leq 8\%$ ).

Aurretiko ikerketek deskribatu izan dutenez, PBP3etan mutazioen presentziak maila baxuko erresistentzia baino ez dakar, eta baliteke anpizilinarekiko edo amoxicilina/klabulanikoarekiko erresistentzia fenotiporik ez erakustea diska-difusio edo mikrodiluzioa-saldan diluzio metodoen bidez frogatzen direnean. Isolatu horiek genetikoki BLNAR/BLPACR (gBLNAR/gBLPACR) gisa sailkatzen dira, hurrenez hurren (7, 32-34). Gure azterketak agerian uzten du, baita BLNAR isolatuen kasuan ere (anpizilinarekiko MIC > 1 mg/L dutenak), antibiotiko guztiekin tratamenduak, anpizilina barne, arrakasta izateko probabilitate altua suposatzen duela ( $CFR \geq 90\%$ ). Hala ere, BLNAR isolatuak gutxi direnez, emaitza horiek kontu handiz hartu behar dira.

Antimikrobianoekiko sentikortasun-probak zuzendutako tratamendurako agente eta dosifikazio-erregimen egokia hautatzeko beharrezkoak diren arren, badirudi ez dela nahikoa MIC balioa soilik kontuan hartzea, bereziki mozte-puntu klinikotik gertu dagoenean. Horregatik, askotan iradoki da PK/PD mozte-puntuaren erabilera antibiotikoekiko suszeptibilitatea aurreikusteko (7), eta PK/PD analisiak erakutsi du oso tresna erabilgarria dela PK/PD mozte-puntuak ezartzeko (7, 9, 26). Azterlan honetan antibiotiko guztien dosifikazio-erregimen estandarretarako kalkulaturiko PK/PD mozte-puntuak, EUCAST erakundeak proposatutako mozte-puntu klinikoaren antzekoak dira, hirugarren belaunaldiko zefalosporina eta ziprofloxazinarako izan ezik. Zeftriaxonaren dosifikazio-erregimen estandarretarako eta zefotaximaren dosifikazio-erregimen altuenerako kalkulaturiko PK/PD mozte-puntuak CLSI erakundeak proposatzen dituenekin bat datoz. EUCAST erakundeak zefotaxima, zeftriaxona eta ziprofloxazinoarentzat proposaturiko mozte-puntu klinikoaren balio baxuetan oinarriturik, medikuek antimikrobiano horiek baztertu ditzakete *H. influenzae*-ren ondoriozko infekzio inbaditzaileen tratamendurako. Baina gure azterketak agerian uzten du nahikoa esposizioa dagoela EUCAST mozte-puntu klinikoetatik gorako MIC balioak estaltzeko. PK/PD eta mozte-puntu klinikoaren arteko desadostasunak ez dira ezohikoak

(35) eta ondorioz, suszeptibilitatearen estimazio dibergenteak dakartzate. Aurretik egindako ikerlanetan bakterio Gram-positibo eta Gram-negatiboentzat EUCAST eta CLSI erakundeek definitutako mozte-puntuaren eta PK/PD mozte-puntuaren arteko desadostasunak ere antzeman izan dira (26, 36). Mozte-puntuaren desadostasunek justifikatu dezakete tratamendu antimikrobianoaren arrakasta, isolatua ez-sentikor gisa sailkatua izan arren. Adibidez, aurretiko azterlan batetan, NTHik eragindako pneumonia zuen paziente batek zefotaxima dosifikazio altuko (2g q8h) terapiari erantzun zion, nahiz eta isolatua, 1 mg/L-ko MIC balioarekin, erresistente gisa sailkatu, EUCAST erakundeak proposaturiko mozte-puntu klinikoaren arabera (8). Hala ere, gure azterlanean 2 g 8 orduko dosifikazio-erregimenerako kalkulaturiko PK/PD mozte-puntuaren arabera, 1 mg/L-ko MIC balioa duen andui bat sentikortzat joko litzateke (PTA >%90, 1. irudia). Mozte-puntuaren desberdintasunek, epidemiologo eta mikrobiologoaren praktika klinikorako arazoak suposatzen dituzte, eskualde geografiko eta denbora-tarte ezberdinen arteko emaitzak alderatzen saiatzen baitira (37). NTHi eta ez-Hib andui kapsulatuen ugaritzeak eta PBP3etan mutazioen ondorioz anpizilina eta zefalosporinekiko sentikortasunaren murrizketak, ahalegin gehigarriak eragin ditu *H.influenzae*-ren infekzio inbaditzaileen etengabeko monitorizaziorako eta mozte-puntuaren harmonizaziorako (38).

Laburbilduz, gure azterlanak egiaztatzen du, PK/PD analisiaren bidez, gaur egun *H. influenzae*-ren gaixotasun inbaditzaileko erabiltzen diren tratamendu antimikrobianoekin (amoxicilina, amoxicilina/klabulanikoa, hirugarren belaunaldiko zefalosporinak, imipenem eta ziprofloxazinoa), terapia enpiriko gisa erabiltzen direnak, espero daitekeen terapiaren arrakasta-probabilitatea altua dela. Aldi berean berretsi dugu, PK/PD analisia oso tresna baliagarria dela MIC balioen aldaketek tratamendu antimikrobianoaren eraginkortasunean izan dezakeen eragin potentziala jarraitzeko, eta hortaz, dosifikazio-erregimen egokienak hautatzeko.

## Bibliografia

1. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramliden M, Celentano LP, et al. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:396-404. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161552>
2. Giufrè M, Daprai L, Cardines R, Bernaschi P, Ravà L, Accogli M, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* in the oropharynx of young children and molecular epidemiology of the isolates after fifteen years of *H. influenzae* type b vaccination in Italy. *Vaccine.* 2015;33:6227-34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.082>
3. Berndsen MR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Evolving epidemiology of invasive *Haemophilus* infections in the post-vaccination era: results from a long-term population-based study. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:918-23. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03700.x>
4. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:302-17. <https://dx.doi.org/10.1128/cmr.13.2.302-317.2000>
5. Puig C, Grau I, Marti S, Tubau F, Calatayud L, Payares R et al. Clinical and molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* causing invasive disease in adult patients. *PLoS One.* 2014;9:e112711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112711>
6. García-Cobos S, Arroyo M, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Lara N, Oteo J, et al. Isolates of  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:111-6. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt324>
7. Schotte L, Wautier M, Martiny D, Piérard D, Depypere M. Detection of beta-lactamase-negative ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* in Belgium. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93:243-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.009>

8. Skaare D, Anthonisen IL, Kahlmeter G, Matuschek E, Natås OB, Steinbakk M, et al. Emergence of clonally related multidrug resistant *Haemophilus influenzae* with penicillin-binding protein 3-mediated resistance to extended-spectrum cephalosporins, Norway, 2006 to 2013. *Euro Surveill.* 2014;19: 20986. <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.49.20986>
9. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015;21:319-29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
10. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:601-7. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dki079>
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. (V 10.0); 2020. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf) [Kontsultatua: 2020/03/26]
12. De Velde F, de Winter BCM, Koch BCP, van Gelder T, Mouton JW. Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2909-17. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw226>
13. Ripa S, Ferrante L, Prenna M. Pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin in humans after intravenous and intramuscular injection. *Chemotherapy.* 1990;3:185-92. <https://dx.doi.org/10.1159/000238765>
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Cefotaxime: Rationale for the clinical breakpoints, (V 1.0); 2010. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Cefotaxime\\_Rationale\\_Document\\_1.0\\_2010Nov.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Cefotaxime_Rationale_Document_1.0_2010Nov.pdf) [Kontsultatua: 2020/02/03]

15. Paradis D, Vallée F, Allard S, Bisson C, Daviau N, Drapeau C, et al. Comparative study of pharmacokinetics and serum bactericidal activities of cefpirome, ceftazidime, ceftriaxone, imipenem, and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:2085-92. <https://dx.doi.org/10.1128/aac.36.10.2085>
16. European committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Ciprofloxacin. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, (V 1.9); 2007. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Ciprofloxacin\\_rationale\\_1.9.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf) [Kontsultatua: 2020/02/03]
17. Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Solinís MA, Canut-Blasco A. Application of pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate the adequacy of antimicrobial therapy for pediatric acute otitis media in Spain before and after the introduction of the PCV7 vaccine. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32:121-9. <https://seq.es/wp-content/uploads/2019/02/ibar05feb2019.pdf>
18. Canut A, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:399-405. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.023>
19. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes-Rumí L, Valero-López G, Baidez-Guerrero AE, García-Molina E, Díaz Pérez J et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:01-12. <https://seq.es/wp-content/uploads/2018/02/cabrera31jan2018.pdf>
20. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The Clinical Relevance of Plasma Protein Binding Changes. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:1-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s40262-012-0018-5>
21. Ragnar-Norrby S, Faulkner KL, Newell PA. Differentiating meropenem and imipenem/cilastatin. *Infect Dis Clin Pract.* 1997;6:291-303.



22. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Canut A, Ángeles Solinís M. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial activity using PK/PD analysis: an 18-year surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019 ;37:626-33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.02.009>
23. Cristinacce A, Wright JG, Stone GG, Hammond J, McFadyen L, Raber S. A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia: Ceftaroline Fosamil Versus Comparators. *Infect Dis Ther*. 2019;8:185–98. <https://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-0243-4>
24. Puig C, Calatayud L, Martí S, Tubau F, García-Vidal C, Carratalà J et al. Molecular epidemiology of nontypeable *Haemophilus influenzae* causing community-acquired pneumonia in adults. *PLoS One*. 2013;8:e82515. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0082515>
25. Barrasa H, Soraluze A, Isla A, Martín A, Maynar J, Canut A, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: Influence of residual renal function on PK/PD target attainment. *J Crit Care*. 2019;50:69-76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.016>
26. Asín E, Isla A, Canut A, Rodríguez Gascón A. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40:313-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.06.005>
27. Maglio D, Kuti JL, Nicolau DP. Simulation of antibiotic pharmacodynamic exposure for the empiric treatment of nosocomial bloodstream infections: a report from the OPTAMA Program. *Clin Ther*. 2005;27:1032-42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.07.004>
28. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
29. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). *Haemophilus influenzae* tipo b. Manual de vacunas en línea de la AEP. AEP; 2019. <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27> [Kontsultatua: 2020/02/03]

30. Zelenitsky SA, Rubinstein E, Ariano RE, Zanel GG. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and MIC distributions to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* causing infections in Canadian hospitals (CANWARD). *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:i67-72. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt028>
31. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Calvo B, Canut A, Solinís MÁ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis as a tool for surveillance of the activity of antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in critically ill patients. 2019;37: 380-86 <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.013>
32. Lâm T-T, Claus H, Elias J, Frosch M, Vogel U. Ampicillin resistance of invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Germany 2009–2012. *Int J Med Microbiol.* 2015;305:748-55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.08.028>
33. Misawa K, Tarumoto N, Tamura S, Osa M, Hamamoto T, Yuki A, et al. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding penicillin-binding proteins in  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in Japan. *BMC Res Notes.* 2018;11:53 <https://dx.doi.org/10.1186/s13104-018-3169-0>
34. Tsang RSW, Shuel M, Whyte K, Hoang L, Tyrrell G, Horsman G, et al. Antibiotic susceptibility and molecular analysis of invasive *Haemophilus influenzae* in Canada, 2007 to 2014. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:1314-19. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw565>
35. Rodríguez-Gascón A, Aguirre-Quiñonero A, Canut-Blasco A. Are oral cefuroxime axetil, cefixime and cefditoren pivoxil adequate to treat uncomplicated acute pyelonephritis after switching from intravenous therapy? A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.12.017>
36. Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic–pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:621-8. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm536>

37. Kacou-Ndouba A, Revathi G, Mwathi P, Seck A, Diop A, Kabedi-Bajani MJ, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–14 in the Democratic Republic of Congo, Ivory Coast, Republic of Senegal and Kenya. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:i21-31. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw070>
38. Torumkuney D, Nica M, Nistor I, Vatcheva-Dobrevska R, Petrovic V, Stoica A, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:v2-13. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dky066>



### *3. KAPITULUA*

**Helduengan gaixotasun pneumokoziko inbaditzailearen  
terapia antimikrobianoaren ebaluazio  
farmakozinetiko/farmakodinamikoa: bentzilpenizilina,  
zefotaxima eta lebofloxazinoa**



## LABURPENA

**Sarrera:** Antibiotikoen erresistentzien hedapenarekin, *Streptococcus pneumoniae*-k eragindako infekzioak gero eta zailagoak eta nekezagoak bihurtu dira tratatzeko. *S. pneumoniae*-k eragindako infekziorik larriena gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea da (IPD; ingeleseko sigla). Gure azterlanaren helburua izan zen analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoaren (PK/PD; ingelesezko sigla) bidez ebaluatzea, helduengan IPDa tratatzeko (meningitisa barne) erabiltzen diren antimikrobianoak (bentzilpenizilina, zefotaxima eta lebofloxazinoa) egokiak diren, Espainian txerto pneumokoziko tridekabalentea (PCV13; ingeleseko sigla) ezarri ondoko *S. pneumoniae*-ren sentikortasun-profila kontuan harturik.

**Metodoak:** Aztertutako antimikrobianoen (bentzilpenizilina, zefotaxima eta lebofloxazinoa) parametro farmakozinetikoak literaturatik lortu ziren eta PCV13 txertaketaren ondoko *S. pneumoniae* andui inbaditzaileen sentikortasun-datuak, Madrilgo Osasun Publikoko Eskualdeko Laborategiak eman zituen. Monte Carlo simulazioa helburua lortzeko probabilitatea (PTA; ingelesezko sigla) kalkulatzeko erabili zen, kontzentrazio minimo inhibitzaile (MIC; ingeleseko sigla) balio jakin baterako zehaztutako helburu farmakodinamikoa gutxienez lortzeko probabilitate gisa definitzen dena. Baita erantzunaren metatze frakzioa (CFR; ingelesezko sigla) kalkulatu genuen ere, dosifikazio-erregimen espezifiko baterako eta mikroorganismo populazio jakin baterako espero den populazio PTA gisa definitzen dena.

**Emaitzak:** Antibiotiko guztientzat IPDaren tratamendurako lorturiko PTA balioak European Committee on Susceptibility Testing (EUCAST) erakundeak proposaturiko mozte-puntu kliniko gehienekin bat datoz. Salbuespen nagusia bentzilpenizilina 4 mU 6 orduko da meningitiserako, PTA  $\geq 90\%$  ziurtatu zuena MIC  $\leq 0.5$  mg/L balioetarako (EUCAST erakundeak proposaturiko mozte-puntu klinikoa  $\leq 0.06$  mg/L). Bentzilpenizilinaren eta zefotaximaren dosifikazio-erregimen guztiek terapiak arrakasta izateko probabilitate altua eman zuten (CFR  $\geq 90\%$ ). Lebofloxazinoaren dosifikazio-erregimen altuenak (500 mg q12h) terapiak arrakasta izateko probabilitate moderatua lortu zuen (%86), dosi baxuenarekin (500 mg q24h) ordea, tratamenduak huts egiteko probabilitate altua (84%) espero da.

**Ondorioak:** Gure ikerlanak PK/PD analisiaren bidez baieztatzen du, terapiaren arrakasta probabilitate altua espero dela IPDaren tratamendu enpiriko gisa bentzilpenizilina eta zefotaxima erabiltzen badira. Lebofloxazinoa ordea, ez da infekzio hauen tratamendu enpirikorako aukerarik onena.

**GAKO-HITZAK:** Gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea, farmakozinetika/farmakodinamia, Monte Carlo simulazioa, Txerto pneumokoziko konjugatu tridekabalentea, Bentzilpenizilina, Zefotaxima, Lebofloxazona

## Sarrera

*Streptococcus pneumoniae* gizakiaren goi arnas-aparatuko patogeno garrantzitsua da, prozesu infekzioso inbaditzaile eta ez-inbaditzaile ugari eragiten dituena (1). Leku esterilak inbaditzeak gaixotasunik larriena eragiten du, gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea (IPD; ingelesezko sigla) (1–3), hala nola, pneumonia bakteriemikoa, meningitisa eta bakteriemia primarioa, besteak beste (4). IPDaren intzidentzia eta hilkortasuna adinaren eta eskualde geografikoaren arabera asko aldatzen dira. Espainian, hainbat azterlanen arabera, intzidentzia tasak 2.8tik 36ra 100,000 umeko eta 1.5etik 17.1era 100,000 helduko aldatzen dira (5), eta Europako herrialde ezberdinetan %6.5-20 bitarteko hilkortasuna jakinarazi da (6). Txertaketa IPDaren prebentzio neurririk eraginkorrena da. 2006. urtetik aurrera, Osasunaren Munduko Erakundeak (OME) txerto pneumokoziko konjugatuak (PCV; ingelesezko sigla) mundu osoko haurren immunizazio-programetan ezartzea gomendatzen du (3).

Antimikrobianoekiko *S. pneumoniae*-ren sentikortasun-patroiak denborarekin aldatu egin dira (7). Espainian, penizilinarekiko sentikortasun ezak nabarmen egin zuen gora 1989ra arte, eta gero egonkor mantendu zen 1990eko hamarkadan zehar. Penizilinarekiko edota eritromizinarekiko sentikortasun ezaren hautaketa eta hedapena, antibiotikoen kontsumoarekin lotu ziren batez ere, hala nola, aho bidezko zefalosporinekin eta batez ere erdibizitza luzeko makrolidoekin, azken hauen kontsumoa bi antibiotikoekiko sentikortasun eza eragin zuen faktorerik garrantzitsuena izan zelarik (8). 2000ko hamarkadan, serotipo erresistenteenen estaldura eman zen txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea (PCV7; ingelesezko sigla) ezartzearen odorioz, 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F eta 23F serotipoak barne hartzen zituena (1). Modu honetan, antibiotikoekiko erresistentzien murrizketa orokorra behatu zen. Ondorio ez-desiragarri gisa, infekzioen arduradun ziren txertoaren barne ez zeuden serotipoak (TBES) areagotu egin ziren, 1, 7F eta 19A serotipoak batez ere (5,8), azken honek erresistenzia-tasa altuak erakutsi zituelarik. (8). 2010. urtean, txerto pneumokoziko konjugatu tridekabalentearen (PCV13; ingeleseko sigla) eskuragarritasun unibertsala, 1, 3, 5, 6A, 7F eta 19A serotipoak gehitu zituena (1), Madrilgo Autonomia Erkidegoan baino ez zen gertatu, non urte horretan PCV13ak PCV7a ordezkatu zuen. Espainiako



gainontzeko eskualdeetan, txertoa modu pribatuan finantziatu zen (9). PCV13a ezarri ondoren, 8-ST63 serotipoa, farmako ugariekiko erresistentea den klon errekonbinantea (makrolidoekiko eta fluorokinolonekiko erresistentea), ugaritu egin da (5,10) eta IPDaren eragile diren farmako askoekiko erresistenteak diren klon berrien (11A eta 6C) agerpena ere eskualde batzuetan behatu izan da (9).

Antibiotikoekiko erresistentzien hedapenarekin, *S. pneumoniae*-k eragindako infekzioak gero eta zailagoak eta nekezagoak bihurtu dira tratatzeko. Maila indibidualean, antibiotikoen erabilera erresistentzia pneumokozikoaren garapenean faktore lagungarri garrantzitsua dela frogatu izan da. Beraz, agente antimikrobianoa eta dosifikazio-erregimenaren hautaketa optimoa funtsezkoak dira antibiotikoak erabilera klinikorako babesteko. Ildo horretan, analisi farmakozinetiko/farmakodinamiko (PK/PD; ingelesezko sigla) eta Monte Carlo simulazioa, tresna garrantzitsuak dira terapia antimikrobianoa optimizatzeko; izan ere, farmakoaren profil farmakozinetikoa eta jarduera farmakodinamiko integratzen dituzenez, antibiotiko eta dosifikazio-erregimen optimoa hauta daitezke prozesu infekzioso eta paziente bakoitzerako. Hori oso garrantzitsua da, terapiaren arrakasta-probabilitatea handitzen baitu eta eragin desiragaitzak eta andui erresistenteen agerpena minimizatzen lagun baitezake (11).

Gure azterlanaren helburua izan zen PK/PD analisiaren bidez ebaluatzea, helduengan IPDa tratatzeko (meningitisa barne) erabiltzen diren antimikrobianoak (bentzilpenizilina, zefotaxima eta lebofloxazinoa) egokiak diren, Espainian PCV13 txertoa ezarri ondoko *S. pneumoniae*-ren sentikortasun-profila kontsideratuz.

## Metodoak

Azterlana burutzeko hiru pausu jarraitu ziren: (i) dosifikazio-erregimenen selekzioa eta antimikrobianoen parametro farmakozinetikoak lortzea; (ii) datu mikrobiologikoak lortzea; eta (iii) aztertutako antibiotikoen Monte Carlo simulazioa burutzea (MCS). MCSak helburua lortzeko probabilitatea (PTA; ingelesezko sigla) estimatzeko aukera eman zigun, kontzentrazio minimo inhibitzaile (MIC; ingelesezko sigla) jakin baterako PK/PD indizea balio batetik gora lortzeko probabilitate gisa definitzen dena, eta erantzunaren metatze frakzioa (CFR; ingelesezko sigla) kalkulatzeko ere, farmakoaren dosifikazio-erregimen konkretu baterako eta mikroorganismo populazio jakin baterako espero den PTA gisa definitzen dena (12).

## a) Dosifikazio-erregimenak hautatzea eta datu farmakozinetikoak eskuratzea

Bentzilpenizilinaren, zefotaximaren eta lebofloxazinoaren parametro farmakozinetikoak boluntario osasuntsuetan argitaratutako azterketetatik lortu ziren (13–15). Dosifikazio-erregimen estandarrek eta altuak hautatu ziren (baita meningitisaren tratamendurako ere), European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erakundeak mozte-puntuen erabakietarako erabiltzen dituenen araberrakoak (1. taula) (16). Zefotaxima eta bentzilpenizilina 0.5 eta 1 orduko infusio gisa simulatu ziren, hurrenez hurren. Parametro guztiak batezbesteko eta desbiderapen estandar gisa adierazi ziren (2. taula).

1. taula: Hautaturiko antimikrobianoen dosifikazio-erregimenak.

Antimikrobianoa	Dosifikazio estandarra	Dosifikazio altua
<b>Bentzilpenizilina</b>	1 mU q4h	2 mU q6h
		2 mU q4h
		4 mU q 6h
		4 mU q 4h <sup>a</sup>
<b>Zefotaxima</b>	1 g q8h	2 g q8h
		2 g q6h <sup>a</sup>
<b>Lebofloxazinoa</b>	500 mg q24h	500 mg q12h

<sup>a</sup> meningitisaren tratamendurako

2. taula: Boluntario osasuntsuetan ebaluatutako antibiotikoen parametro farmakozinetikoen ezaugarriak egoera egonkorrean.

Antimikrobianoa	V (L)	CL (mL/min)	t <sub>1/2</sub>	f <sub>u</sub>	PK/PD helburua	Erreferentziak
<b>Bentzilpenizilina</b>	28.9 ± 9.36	350 ± 100.8	-	0.35 <sup>a</sup>	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 50%	(11,13,17)
<b>Zefotaxima</b>	16.6 ± 2.2	-	1.1 ± 0.3	0.6 <sup>b</sup>	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 60%	(11,14,18)
<b>Lebofloxazinoa</b>	-	157 ± 28	-	-	AUC <sub>24</sub> /MIC ≥ 50	(15,19)

AUC<sub>24</sub>= kontzentrazio-denbora kurbaren azpiko azalera 24 ordutan zehar; CL: gorputzeko argitzapena; fT<sub>>MIC</sub>= farmako askea MIC balioaren gainetik mantentzen den denbora, dosifikazio-tartearen portzentai gisa adierazita; f<sub>u</sub>= frakzio askea; t<sub>1/2</sub>= eliminazio-erdibizitza; V= banaketa-bolumena.

<sup>a</sup> meningitisaren kasuan: 0.05 (AUC<sub>LZR</sub>/AUC<sub>serum</sub>: likido zefalorrakideo eta serumaren arteko AUC ratioa) (20).

<sup>b</sup> meningitisaren kasuan: 0.2 (AUC<sub>LZR</sub>/AUC<sub>serum</sub>: likido zefalorrakideo eta serumaren arteko AUC ratioa) (20).

## a) Datu mikrobiologikoak eskuratzea

MIC banaketa datuak Madrilgo Osasun Publikoko Eskualdeko Laborategiak eman zituen; bertan *S. pneumoniae*-ren 515 isolatu inbaditzaile jaso ziren 2017. urtean zehar. (3. taula) Bentzilpenizilinarekiko, zefotaximarekiko eta lebofloxazinoarekiko sentikortasunak E-test bidez zehaztu ziren (bioMérieux AB, Solna, Suedia).

3. taula. *S. pneumoniae*-ren 515 isolatu inbaditzaileen aurka aztertutako antibiotikoen jarduera.

MIC (mg/L)	MIC (mg/L) bakoitzeko inhibitutako anduien %-a		
	Bentzilpenizilina	Zefotaxima	Lebofloxazinoa
0.008		0.97	
0.012	1.55	7.18	
0.016	11.07	37.48	
0.023	43.11	23.5	
0.032	15.34	3.69	
0.047	7.77	6.6	
0.064	3.3	5.63	
0.094	0.78	2.91	
0.125	1.17	2.52	
0.19	2.33	1.36	
0.25	0.97	0.39	
0.38	3.3	1.94	
0.5	1.36	1.94	0.19
0.75	1.17	1.36	3.69
1	0.39	1.17	20.00
1.5	1.36	0.58	45.05
2	1.75	0.39	28.16
3	2.14	0.19	0.78
4	0.58		
6	0.19	0.19	
8	0.39		
12			0.19
0.008			1.94

### b) Helburua lortzeko probabilitatea (PTA) baiestea

10,000 subjektuko MCSa egin zen Oracle® Crystal Ball Fusion Edition v.11.1.1.1.00 (Oracle USA Inc., Redwood City, CA) erabiliz eta dosifikazio-erregimen bakoitzerako PTA estimatu zen, PK/PD indizeak zehaztutako helburua (1. taula) lortzeko probabilitate gisa ezagutzen dena. Beta-laktamikoen jarduerarekin ondoen erlazionatzen den PK/PD indizea, farmako askearen kontzentrazioa MIC balioaren gainetik irauten duen denboraren ehunekoa da, dosifikazio-tartearen portzentai gisa adierazita ( $\%fT_{>MIC}$ ) (18,21). Meningitisa bentzilpenizilinarekin eta zefotaximarekin tratatzeko, serumarekiko likido zefalorrakideoaren (LZR) AUC proportzioa ( $AUC_{LZR}/AUC_{seruma}$ ) erabili zen, serumeke farmako askearen frakzioaren ordeztuz (22). Bestalde, fluorokinolonei dagokienez, 24 orduko kontzentrazio-denbora kurbaren azpiko azaleraren ( $AUC_{24}$ ) eta MIC balioaren arteko erlazioak ( $AUC_{24}/MIC$ ) erakusten du bere eraginkortasunerako korrelaziorik onena (19).  $\%fT_{>MIC}$  eta  $AUC_{24}/MIC$ , 0.08 mg/L-tik 64 mg/L-ra bitarteko MIC diluzio serie baterako kalkulatu ziren. Eredu monokonpartimentala onartu eta irizpide estatistikoen arabera, parametro farmakozinetikoen banaketa logaritmiko normala erabili zen. Eguneko dosiaren (D) eta gorputz-argitzapenaren (CL) arteko erlazioa MIC balioarekin biderkatuz  $AUC_{24}/MIC$  kalkulatu zen:

$$AUC_{24}/MIC = \frac{D}{CL \cdot MIC} \quad (1. \text{ ekuazioa})$$

Hurrengo ekuazioak  $\%fT_{>MIC}$  kalkulatzeko erabili ziren:

$$fT_{>MIC}(\%) = [(t_2 + t_{inf}) - t_1] \cdot 100/\tau \quad (2. \text{ ekuazioa})$$

non  $t_{inf}$  (h) infusio-denbora den,  $t_1$  (h) medikamentuaren kontzentrazioa infusio-fasean MIC baliora iristen deneko denbora,  $t_2$  (h) infusioaren ondorengo fasea non kontzentrazio-serikoa MIC balioaren berdina den eta  $\tau$  dosifikazio-tartea.

Beta-laktamikoek farmakozinetika lineala jarraitzen dutela suposatuz,  $t_1$  eta  $t_2$  modu honetan kalkulatu ziren:

$$t_1 = \frac{MIC - fC_{min,ss}}{fC_{max,ss} - fC_{min,ss}} \cdot t_{inf} \quad (3. \text{ ekuazioa})$$

$$t_2 = \text{Ln}\left(\frac{fC_{max,ss}}{MIC}\right) \cdot \frac{V}{CL} \quad (4. \text{ ekuazioa})$$

non  $fC_{\min,ss}$  eta  $fC_{\max,ss}$  oreka egonkorrean gutxieneko eta gehieneko kontzentrazio seriko libreak (mg/L) diren, hurrenez hurren. Gorputz-argitzapena (CL), banaketa-bolumena (V) eta frakzio askea ( $f_u$ )  $fC_{\min,ss}$  eta  $fC_{\max,ss}$  estimatzeko erabili ziren, honako ekuazio hauen arabera:

$$fC_{\max,ss} = f_u \cdot \frac{D}{CL \cdot t_{inf}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{CL}{V} \cdot t_{inf}}\right) \cdot \frac{1}{1 - e^{-\frac{CL}{V} \cdot \tau}} \quad (5. \text{ ekuazioa})$$

$$fC_{\min,ss} = fC_{\max,ss} \cdot e^{-\frac{CL}{V} \cdot t_{inf}} \quad (6. \text{ ekuazioa})$$

Kontzentrazio serikoa MIC balioen berdina deneko denbora-balioak kalkulatu ziren, eta  $fT_{>MIC}$  (%) kalkulatzeko erabili ziren, modu honetan:

$$fT_{>MIC}(\%) = (t_2 - t_1) \cdot \frac{100}{\tau} \quad (7. \text{ ekuazioa})$$

non  $t_1$  eta  $t_2$  botikaren kontzentrazioa kontzentrazio-kurbaren goranzko fasean eta ezabatze fasean MIC balioa berdintzen duteneko denbora-balioak diren, hurrenez hurren, eta  $\tau$  dosifikazio-tartea.

Transformazio logaritmikoa parametro farmakozinetiko guztien batezbestekoari eta desbiderapen estandarri aplikatu zitzaizkien, haien banaketa normalizatzeko. Tratamendua arrakastatsutzat jo zen PTA  $\geq 90$  baldin bazen (18,21). Hala ere, %80 eta %90 arteko balioak arrakasta-probabilitate moderatuarekin lotu ziren (23).

### c) Erantzunaren metatze frakzioaren (CFR) estimazioa

CFR balioa ere kalkulatu zen, mikroorganismo populazio espezifiko baten aurka dosifikazio-erregimen batek arrakasta izateko espero den probabilitatea, terapia enpirikoa gidatzeko parametro erabilgarria dena. Dosifikazio zehatz batekin MIC jakin bakoitzerako lortutako PTA produktuen guztizko baturaren emaitza da, sentikortasun-tartean MIC hori erakusten duten mikroorganismoen isolatuen maiztasunarekin biderkatzen dena, honako ekuazio honen arabera:

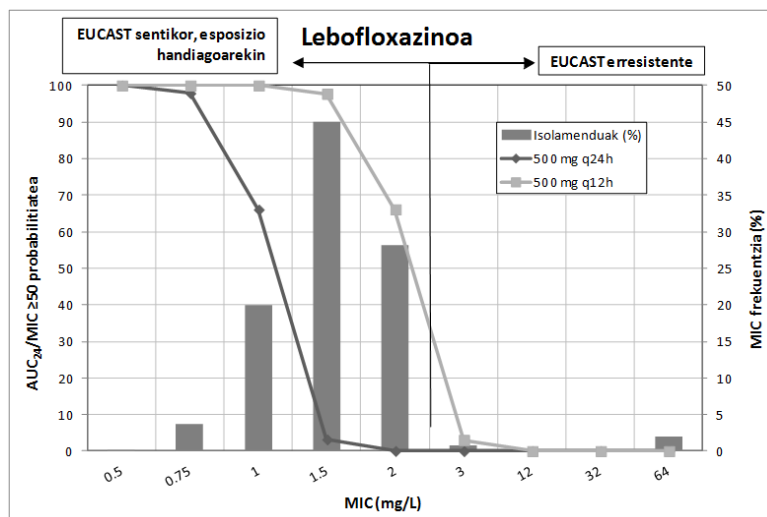
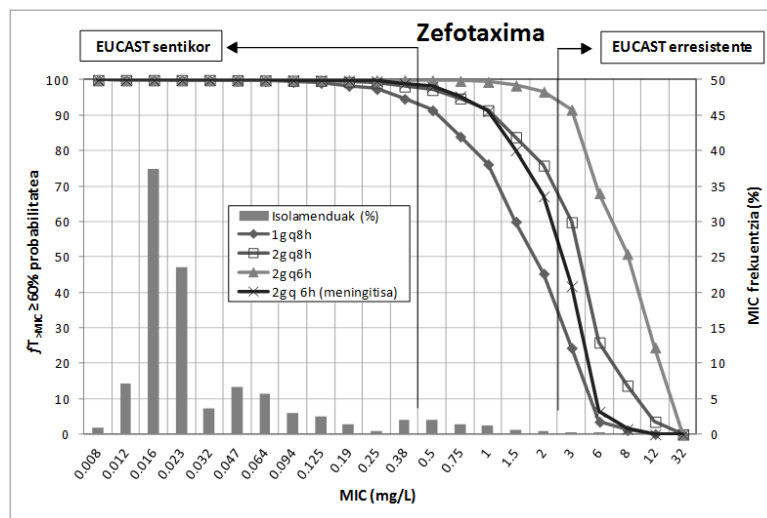
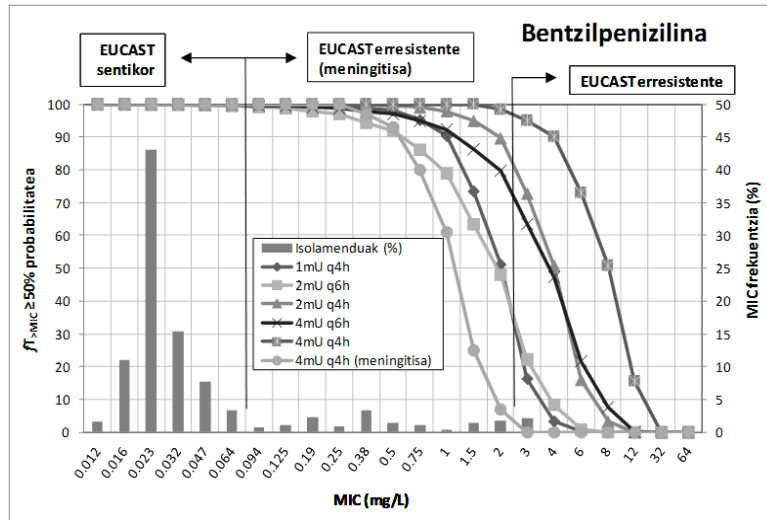
$$CFR(\%) = \sum_{i=1}^n PTA_i \cdot F_i \quad (8. \text{ ekuazioa})$$

non  $i$  MIC kategoria adierazten duen,  $PTA_i$  MIC kategoria bakoitzaren PTA eta  $F_i$  MIC kategoria bakoitzean dagoen mikroorganismo populazioaren ehunekoa.  $PTA$ ren

modura, tratamendua arrakastatsutzat jo zen CFR balioa  $\geq 90\%$  baldin bazen (18,21), nahiz eta  $80\%$ - $90\%$  arteko CFR balioak arrakasta lortzeko probabilitate moderatuarekin lotu ziren (23).

## Emaizak

1. irudian, aztertutako dosifikazio-erregimenetarako bentzilpenizilinaren, zefotaximaren eta lebofloxazinoaren PTA balioak ageri dira. Espero bezala, dosifikazio-erregimen altuenek PTA baliorik altuenenak lortu zituzten. Bentzilpenizilinaren dosifikazio-erregimen guztiek  $\geq 90\%$ eko PTA balioa lortu zuten  $1 \text{ mg/L}$ -ko edo  $1 \text{ mg/L}$ -tik beherako MIC balioetarako,  $2 \text{ mU}$   $6$  orduko dosifikazio-erregimenak izan ezik, MIC balio horretarako PTA  $\geq 80\%$  baina  $< 90\%$  lortu zuena. Bentzilpenizilinaren dosifikazio-erregimen altuenak ( $4 \text{ mU q4h}$ ) PTA  $\geq 90\%$  bermatu zuen MIC  $\leq 4 \text{ mg/L}$  balioetarako.  $AUC_{LZR}/AUC_{\text{serum}}$  ratioa kontuan harturik, meningitisa tratatzeko erabiltzen diren dosiak ( $4 \text{ mU q4h}$ ) PTA  $\geq 90\%$  eman zuen  $\leq 0.5 \text{ mg/L}$ -ko MIC balioetarako. Zefotaximaren dosifikazio-erregimen baxuenak ( $1 \text{ g q8h}$ )  $90\%$ etik gorako PTA ziurtatu zuen MIC  $\leq 0.5 \text{ mg/L}$  balioetarako, eta dosifikazio-erregimen altuenek ( $2 \text{ g q8h}$  eta  $2 \text{ g q6h}$ ) MIC  $\leq 1 \text{ mg/L}$  eta  $\leq 3 \text{ mg/L}$  balioetarako, hurrenez hurren. Meningitisaren tratamendurako,  $2 \text{ g q6h}$  dosifikazio-erregimenak  $90\%$ etik gorako PTA lortzen du  $1 \text{ mg/L}$ -ko MIC baliora arte, eta  $80\%$ etik gorakoa  $1.5 \text{ mg/L}$ -ko MIC baliora arte. Lebofloxazinoari dagokionez, dosifikazio-erregimen baxuenekin eta altuenekin ( $500 \text{ mg q24h}$  eta  $500 \text{ mg q12h}$ ), PTA  $\geq 90\%$  lortu zen  $\leq 0.75 \text{ mg/L}$  eta  $\leq 1.5 \text{ mg/L}$ -ko MIC balioetarako.



1. irudia. Simulatutako paziente helduengan bentzilpenzilina, zefotaxima eta lebofloxazinoaren helburua lortzeko probabilitatea.

Aztertutako antimikrobianoen dosifikazio-erregimenekin lortutako CFR balioak 4. taulan jasotzen dira. Hautatutako PK/PD helburuetarako, bentzilpenizilinen eta zefotaximaren dosifikazio-erregimen guztiek CFR  $\geq$  %90 lortu zuten. Lebofloxazinoaren dosifikazio-erregimen bakar batek ere ez zuen CFR  $\geq$  %90 ziurtatu, baina lebofloxazinoaren dosifikazio altuenak (500 mg q12h) CFR  $\geq$  %80 baina < %90 lortu zuen.

**4. taula.** Aztertutako antibiotikoen dosifikazio-erregimen ezberdinen erantzunaren metatze frakzioa (CFR).

Bentzilpenizilina	CFR (%)	Zefotaxima	CFR (%)	Lebofloxazinoa	CFR (%)
1 mU q4h	<b>95</b>	1 g q8h	<b>98</b>	500 mg q24h	16
2 mU q6h	<b>95</b>	2 g q8h	<b>99</b>	500 mg q12h	86
2 mU q4h	<b>98</b>	2 g q6h	<b>100</b>		
4 mU q6h	<b>97</b>	2 g q6h <sup>a</sup>	<b>99</b>		
4 mU q4h	<b>100<sup>b</sup></b>				
4 mU q4h <sup>a</sup>	<b>93<sup>c</sup></b>				

Letra italikoak  $\%80 \leq \text{CFR} < \%90$  adierazten du. <sup>a</sup> meningitiserako dosifikazioa, <sup>b</sup> plasman frakzio askea kontuan harturik kalkulaturiko datuak. <sup>c</sup> likido zefalorrakideo (LZR) eta serumaren arteko AUC ratioa ( $\text{AUC}_{\text{LZR}}/\text{AUC}_{\text{seruma}}$ ) kontsideratuz kalkulaturiko datuak.

## Eztabaida

Azterlan honetan, Espainian IPDaren tratamendurako sarri erabiltzen diren antimikrobianoen (bentzilpenizilina, zefotaxima eta lebofloxazinoa) jarduera ebaluatu dugu. PK/PD analisi integratua erabiliz, antibiotiko eta dosifikazio-erregimen bakoitzerako helburu farmakodinamikoa lortzeko probabilitatea estimatu genuen, baita terapiaren arrakasta-probabilitatea ere, 2017. urtean zehar Madrilgo Osasun Publikoko Eskualdeko Laborategian jasotako *S. pneumoniae*-ren 515 andui inbaditzaileen MIC banaketa-datuak kontuan harturik.

Txertaketa-programak ezarri ondoren, serotipoen desplazamendua dago eta, beraz, antibiotikoekiko sentikortasun-profilak aldatu egiten dira. Horrek IPDa tratatzeko maiz erabiltzen diren antibiotikoen jarduera-aldaketak ekar ditzake. Espainian txerto pneumokoziko konjugatuak (PCV; ingelesezko sigla) txertaketa-programetan ezarri ondoren *S. pneumoniae*-k eragindako infekzio inbaditzaileen tratamendurako (baita



meningitiserako ere) erabiltzen diren antimikrobianoen dosifikazio-erregimenak baliagarriak diren jakiteko, PK/PD analisia eta Monte Carlo simulazioa erabiz terapiaren arrakasta-probabilitatea kalkulatu dugu. Meningitisaz bestelako indikazioetarako EUCAST erakundeak proposaturiko mozte-puntu klinikoaren arabera, bentzilpenizilina 2 mU q6h, 4 mU q6h and 4 mU q4h dosifikazio-erregimenek, pneumokokoak eragindako infekzioak estaliko lituzkete  $\leq 0.5$  mg/L,  $\leq 1$  mg/L eta  $\leq 2$  mg/L-ko MIC balioetarako, hurrenez hurren (16). Gure PK/PD analisiak erakusten du 2 mU q6h dosifikazio-erregimenarekin PTA  $\geq 90$  lortzen dela 0.5 mg/L-ko MIC baliora arte, eta PTA balioa 4 mU q6h dosifikazioarekin  $\geq 90$ ekoa dela MIC  $\leq 1$  mg/L balioetarako; beraz, dosifikazio-erregimen hauekin tratamenduaren arrakasta-probabilitate altua espero da, EUCAST erakundeak proposaturiko mozte-puntu klinikoekin bat datorrena. Gure anduiak kontuan harturik, isolatuen %79ak eta %83ak MIC  $\leq 0.5$  mg/L eta MIC  $\leq 1$  mg/L balioa dute, hurrenez hurren. Beraz, dosifikazio maila hauek baliagarriak izango lirateke. Aldiz, 4 mU 4 orduko, PTA  $\geq 90$  eman zuen 4 mg/L-ko MIC baliora arte, EUCAST erakundeak proposaturiko mozte-puntua baino diluzio altuago bat.

Zefotaximari dagokionez, EUCAST erakundeak proposaturiko sentikortasun-mozte-puntuan (0.5 mg/L) (16), dosifikazio-erregimen guztiek lortu zuten IPDaren tratamenduaren arrakasta-probabilitate altua ( $\geq 90$ ). Dosifikazio-erregimen altuenari (2 g q6h) dagokionez, arrakasta-probabilitate altua ziurtatu zuen 3 mg/L-ko MIC baliora arte. 2 g q8h dosifikazio-erregimena, EUCAST erakundearen arabera bitarteko suszeptibilitatea duten anduiak estaltzeko erabili beharko litzatekeena, tratamenduaren  $\geq 90$ eko arrakasta-probabilitate eman zuen 1 mg/L-ko MIC baliora arte, baina ez litzateke egokia izango MIC balioa 2 mg/L bada, EUCAST erakundeak bitarteko suszeptibilitatea ere duela kontsideratzen duena. MIC balio hori duen *S. pneumoniae*-k eragindako infekzioen kasuan, soilik 2 g 6 orduko dosifikazio-erregimenak bermatuko luke tratamenduaren arrakasta-probabilitate altua.

Lebofloxazinoaren dosifikazio-erregimen altuena (500 mg q12h) 1.5 mg/L-ra arteko MIC balioa duten mikroorganismoentzat (PTA  $\geq 90$ ) bakarrik izango litzateke eraginkorra; beraz, infekzioa 2 mg/L-ko MIC balioa duen mikroorganismoak eragindakoa bada, PK/PD analisiak %70etik beherako tratamenduaren arrakasta-probabilitate adierazten du. EUCAST erakundeak ordea, 2 mg/L-ko MIC balioa duen anduia bitarteko suszeptibilitatea duela kontsideratzen du (sentikorra, espozizio handiagoarekin) (16).

Bentzilpenizilina eta zefotaximaren dosifikazio estandarrak IPDaren tratamendu enpiriko gisa erabiltzen direnean, tratamenduaren arrakasta-probabilitate altua lortu zuten ( $\geq 90\%$ ). Hau espero zena da isolatuen erresistentzia-tasaren arabera ( $3.3\%$  eta  $0.38\%$  bentzilpenizilina eta zefotaximarekiko, hurrenez hurren), EUCAST erakundeak proposaturiko erresistentzia-mozte-puntuak kontsideratuz ( $> 2$  mg/L). Lebofloxazinoaren kasuan, isolatuen  $2.91\%$  soilik erresistenteak diren arren (EUCAST erakundeak proposaturiko erresistentzia-mozte-puntua  $> 2$  mg/L), dosi altuak (500 mg q12h), tratamenduaren arrakasta-probabilitate moderatua ( $86\%$ ) baino ez zuen eman. Aldiz, dosi baxuak (500 mg q24h) tratamenduak huts egiteko probabilitate altua eman zuen ( $84\%$ ). Hau EUCAST erakundearekin bat dator, 2 mg/L-ko eta 2 mg/L-tik beherako MIC balioa duten andui guztiak esposizio handiagoarekin sentikorrak kontsideratzen dituenak. Beraz, lebofloxazinoaren dosifikazio estandarra (500 mg q24h) saiestu beharko litzateke, behintzat tratamendu enpiriko gisa (16). Aurretiko azterlanen arabera, lebofloxazinoarekiko sentikortasun eza duen *S. pneumoniae*-ren prebalentziak nabarmen egin du gora azken urteetan (24), arnasbideetako infekzioetarako antibiotikoen preskripzioa bakterioen erresistentzien garapenarekin estuki loturik dagoelarik, lehen aipatu bezala. Ebidentzia klinikoak adierazten du, Espainian PCV7 txertoaren erabilera fluorokinolonekiko erresistentziaren goranzko joera aldatu izan duela (25), eta badirudi 2013tik aurrera beste herrialde batzuetan PCV13 txertoaren erabilera zabalak fluorokinolonekiko sentikortasun eza duten pneumokokoen hedapena murriztu egin duela ere (24). Berariaz, lebofloxazinoarekiko erresistentea den 8-ST63 klonak gutxitu egin da azken urtetan Madrilgo eskualdean, non anduiak bildu ziren (26).

Bentzilpenizilina (4 mU q4h) eta zeftriaxona (2 g q6h) *S. pneumoniae*-k eragindako meningitisaren tratamendurako erabiltzen dira. Horretarako, antibiotikoak odol eta LZRaren arteko barrera hematoentzefalikoaren bidez duen barnerapena kontuan hartzea funtsezkoa da. Horregatik, simulazioetan  $AUC_{LZR}/AUC_{serum}$  ratioa erabilili genuen PTA eta CFR balioen estimazio hobea egiteko, antibiotiko hauek meningitiserako erabiltzen direnerako (22).  $AUC_{LZR}/AUC_{serum}$  ratioa 0.05 da bentzilpenizilinarekin eta 0.2 zeftriaxonarekin (20), farmako askea baino askoz ere baxuagoa dena (0.35 eta 0.6, hurrenez hurren); beraz, farmako askearen frakzioaren ordez,  $AUC_{LZR}/AUC_{serum}$  ratioa erabiliz kalkulatuak tratamenduaren arrakasta-probabilitatea baxuagoa izan zen. Horren arabera, bentzilpenizilina 4 mU q4h eta zefotaxima 2 g q6h dosifikazio-erregimenek, 0.5 mg/L eta 1 mg/L-ra arteko MIC balioa duen *S. pneumoniae*-k eragindako meningitisa estaliko lukete, hurrenez hurren. Zefotaximaren kasuan, nahiz eta MIC balioa 1.5 mg/L izan, terapiak arrakasta izateko

probabilitate moderatua izango luke ( $\geq 80\%$ ). Honek diferentzia handia suposatzen du EUCAST erakundeak meningitisaren tratamendurako proposatzen duen mozte-puntu klinikoarekin,  $\leq 0.06$  mg/L-an ezarrita dagoena (16). Honetaz gain, bi antibiotikoekin tratamendu enpirikoaren arrakasta-probabilitate altua lortu zen (CFR  $\geq 90\%$ ).

PK/PD analisia isolatu klinikoen aurka antimikrobianoen jarduera aldakorra ebaluatzeko baliagarria dela frogatu da, MIC balioen ebaluazio soilaren osagarri gisa (21, 27, 28). Zentzu honetan, pneumokokoaren txertaketa-programak direla eta gertatzen den serotipoen ordezkapenaren zaintzan ere aplika daiteke, baita andui edo serotipo erresistente berriak monitorizatzeko ere. Ildo horretan, Antimikrobianoen Erresistentzien Zaintzarako Europako Sareak (EARS-Net; ingeleseko sigla), antimikrobianoekiko erresistentziak zaintzeko funts publikoekin finantziaturiko sistemarik handiena dena, *S. pneumoniae*-ren isolatu inbaditzaileei (odol eta LZR) buruzko datuak biltzen ditu, gaixotasun honen kontrolaren garrantzia azpimarratuz (29). Europan enpirikoki erabiltzen diren agente antimikrobianoen egokitasuna ebaluatzeko, *S. pneumoniae*-ren erresistentzien zaintza PK/PD analisiarekin gauzatu liteke, EARS-Net-ek bildutako sentikortasun-datuak erabiliz.

Ondorioz, gure ikerketak PK/PD analisiaren bidez berresten du, PCV13arekin txertaketa-programak ezarri ondoren, bentzilpenizilina eta zefotaximarekin tratamendu enpirikoak arrakasta izateko probabilitate altua lortuko lukeela IPDrako, meningitisa barne; berriz, lebofloxazinoa ez da infekzio hauen tratamendu enpirikorako aukerarik onena. Gainera, berresten dugu PK/PD azterlanak oso tresna baliagarriak direla MIC balio-aldaketek terapia antimikrobianoaren eraginkortasunean izan dezakeen eragin potentzialaren jarraipenerako, eta beraz, dosifikazio-erregimen egokienak hautatzeko.

## Bibliografia

1. González-Díaz A, Machado MP, Càmara J, Yuste J, Varon E, Domenech M, et al. Two multi-fragment recombination events resulted in the  $\beta$ -lactam-resistant serotype 11A-ST6521 related to Spain9V-ST156 pneumococcal clone spreading in south-western Europe, 2008 to 2016. *Eurosurveill.* 2020;25: 1900457. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.1900457>

2. Ciancotti Oliver LR, Huertas Zarco I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E, Carbó Malonda R, Gil Bru A, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:149-55. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.05.011>
3. Latasa Zamalloa P, Sanz Moreno JC, Ordobás Gavín M, Barranco Ordoñez MD, Insúa Marisquerena E, Gil de Miguel Á, et al. Evolución de la enfermedad neumocócica invasora y sus serotipos en la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:612-20. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.026>
4. Méndez-Lage S, Losada-Castillo I, Agulla-Budiño A. *Streptococcus pneumoniae*: distribución de serotipos, sensibilidad antibiótica, factores de riesgo y mortalidad en Galicia en un periodo de 2 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:579-84. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.01.010>
5. Marimon JM, Ardanuy C. Epidemiology of pneumococcal diseases in Spain after the introduction of pneumococcal conjugate vaccines. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin*. 2020; S0213-005X(20)30050-1. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.016>.
6. Rodríguez MAG, González AV, Gavín MAO, Martínez FM, Marín NG, Blázquez BR, et al. Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine*. 2011;29:5740-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.099>
7. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:402-10.
8. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal Trends of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1012–20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01454-08>
9. Càmara J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. Ho PL, editor. *PLoS One*. 2017;12:e0175224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175224>

10. Ardanuy C, de la Campa AG, García E, Fenoll A, Calatayud L, Cercenado E, et al. Spread of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 8-ST63 Multidrug-Resistant Recombinant Clone, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1848–56. <https://doi.org/10.3201/eid2011.131215>
11. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015;21:319-29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
12. Mouton JW. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:601-7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki079>
13. Komatsu T, Inomata T, Watanabe I, Kobayashi M, Kokubun H, Ako J, et al. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of penicillin G in patients with infective endocarditis. *J Pharm Health Care Sci.* 2019;2:9. <http://dx.doi.org/10.1186/s40780-016-0043-x>
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Cefotaxime: Rationale for the clinical breakpoints, (V 1.0); 2010. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Cefotaxime\\_Rationale\\_Document\\_1.0\\_2010Nov.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Cefotaxime_Rationale_Document_1.0_2010Nov.pdf) [Kontsultatua: 2020/02/03]
15. Chien S-C, Wong FA, Fowler CL, Callery-D'Amico SV, Williams RR, Nayak R, et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:885–888.
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. (V 10.0); 2020. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf) [Kontsultatua 2020/05/19].
17. Kratochwil NA, Huber W, Müller F, Kansy M, Gerber PR. Predicting plasma protein binding of drugs: a new approach. *Biochem Pharmacol.* 2002;64:1355–74. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01074-2](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01074-2)

18. Canut A, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:399-405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.023>
19. Cristinacce A, Wright JG, Stone GG, Hammond J, McFadyen L, Raber S. A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia: Ceftaroline Fosamil Versus Comparators. *Infect Dis Ther*. 2019;8:185–98. <https://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-0243-4>
20. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes-Rumí L, Valero-López G, Baidez-Guerrero AE, García-Molina E, Díaz Pérez J et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31:01-12. <https://seq.es/wp-content/uploads/2018/02/cabrera31jan2018.pdf>
21. Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Solinís MA, Canut-Blasco A. Application of pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate the adequacy of antimicrobial therapy for pediatric acute otitis media in Spain before and after the introduction of the PCV7 vaccine. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32:121-9. <https://seq.es/wp-content/uploads/2019/02/ibar05feb2019.pdf>
22. Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla-Ruiz A, Solinís MA, Canut-Blasco A. Evaluation of the adequacy of the antimicrobial therapy of invasive *Haemophilus influenzae* infections: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.05.025>
23. Barrasa H, Soraluze A, Isla A, Martín A, Maynar J, Canut A, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: Influence of residual renal function on PK/PD target attainment. *J Crit Care*. 2019;50:69-76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.016>
24. Chen H-H, Li H-C, Su L-H, Chiu C-H. Fluoroquinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from a medical center in the pneumococcal conjugate vaccine era. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50:839–45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2016.05.003>

25. De la Campa AG, Ardanuy C, Balsalobre L, Pérez-Trallero E, Marimón JM, Fenoll A, et al. Changes in Fluoroquinolone-Resistant *Streptococcus pneumoniae* after 7-Valent Conjugate Vaccination, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:905–11. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1506.080684>
26. Sanz JC, Rodríguez-Avial I, Ríos E, García-Comas L, Ordobás M, Cercenado E. Increase of serotype 8, ST53 clone, as the prevalent strain of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in Madrid, Spain (2012–2015). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020;38:105-110. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.05.006>
27. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Calvo B, Canut A, Solinís MÁ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis as a tool for surveillance of the activity of antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in critically ill patients. 2019;37: 380-86 <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.013>
28. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Canut A, Ángeles Solinís M. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial activity using PK/PD analysis: an 18-year surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37:626-33 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.02.009>
29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available on: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>. [Kontsultatua 2020/06/05]





**EZTABAIDA OROKORRA**



## Eztabaida orokorra

*Streptococcus pneumoniae* eta *Haemophilus influenzae*-k eragindako infekzioen prebalentzia modulatzeko duen mekanismo nagusia txertaketa da, bereziki haurren txertaketa-programen bidez. Txerto pneumokoziko konjugatuak (PCV; ingelesezko sigla) eta *H. influenzae* b serotipoaren (Hib) aurkako txerto konjugatuak eraginkortasun handia erakutsi duten arren, desiragarria ez den efektu bat eragiten dute ere, txerto barnean ez dauden serotipoetara desplazamendua (1–4). Honetaz gain, mikroorganismo horiek eragiten dituzten infekzio inbaditzaile eta ez-inbaditzaileen tratamendurako maizen erabiltzen diren antibiotikoen aurka garatzen dituzten erresistentzia-mekanismoetan eta sentikortasun-patroietan aldaketak gertatzen dira ere (5–11), haienganako sentikortasuna aldatu eta terapia antimikrobianoaren eraginkortasuna mugatu daitekeelarik.

Etengabeko zaintza epidemiologikoa funtsesko tresna da txertaketa-programen eraginkortasuna zehazteko, infekzioak maiztasun handiagoarekin eragiten dituzten serotipoen aldaketak detektatzeko, hautemandako aldaketa epidemiologikoak monitorizatzeko eta etorkizunean ezar daitezkeen prebentzio-neurriak ebaluatzeko. Tresna hori bereziki garrantzitsua da infekzio inbaditzaileen jaraipena egiteko, eragin dezaketen hilkortasuna eta morbiditatea dela eta. Ildo horretan, Gaixotasunen Prebentzio eta Kontroleko Zentroak (ECDC; ingelesezko sigla), gaixotasun pneumokoziko inbaditzailearen (IPD; ingelesezko sigla) eta *H. influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzaileen gainean zainketa epidemiologiko etengabea egiten du (12,13). Honetaz gain, Antimikrobianoen Erresistentzien Zaintzarako Europako Sareak, European antimikrobianoen aurkako erresistentziak zaintzeko funts publikoekin finantziaturiko sistematik garrantzitsuena dena eta ECDCren menpekoa dena, *S. pneumoniae*-ren isolatu inbaditzaileei buruzko datuak biltzen ditu. Neurri hauek infekzio horien kontrolaren eta jarraipenaren garrantzia agerian uzten dute (14).

Azterketa batzuek adierazten dute analisi farmakozinetiko/farmakodinamikoa (PK/PD; ingelesezko sigla) baliagarria dela zaintza epidemiologikorako, sentikortasun-datuen kontrolaren tresna osagarri gisa (15–17), eta beraz, txerto bat ezarri ondoren terapia antimikrobianoaren egokitasuna ebaluatzeko aplikatu liteke, kontzentrazio minimo inhibitzaile (MIC; ingelesezko sigla) balioen ebaluazioaren osagarri gisa. Gainera, PK/PD analisiak sentikortasun-mozte-puntuak kalkulatzeko ahalbideratzen du, terapia antimikrobianoa optimizatzen laguntzen dutenak, bai antibiotikoa baita dosifikazio-erregimen egokiena ere hautatzea ahalbideratuz (18,19).

Ezaguna da terapia antimikrobianoaren optimizazioa burutzeko, antibiotikoen jarduera farmakodinamikoa ez ezik, haien portaera farmakozinetikoa ere kontuan hartzea funtzeskoa dela. Izan ere, Medikamentuaren Europako Agentziak (EMA; ingelesezko sigla), Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for the Treatment of Bacterial Infections (EMA/844951/2018) (22) delakoan, PK/PD analisiaren baliagarritasuna adierazten du azterketa klinikoetan dosifikazio-erregimena hautatzeko. PK/PD analisiak, antibiotikoak xede-populazioan duen portaera farmakozinetikoari buruzko informazioa eta informazio farmakodinamikoa (kontzentrazio minimo inhibitzailearen balioa edo MIC) integratzen ditu, eta Monte Carlo simulazioa aplikatuz, tratamendu baten arrakasta-probabilitatea kalkula daiteke. Horrela, pazientearentzat egokiena den dosifikazio-erregimena banaka optimizatzea posible da. Horri esker, eraginkortasuna handitu, eragin desiragaitzak gutxitu eta erresistentziak garatzeko probabilitatea murriztu daiteke (21,22).

### **Erdiko Otitis Akutua: *S. pneumoniae* eta *H. influenzae* espezieek haurrengan eragindako infekzio lokalizatuen eredia**

Erdiko Otitis Akutua (EOA) haurren patologia ohikoenetako bat da, eta kolektibo honetan terapia antimikrobianoa ezartzeko arrazoi ohikoena (23). EOArekin lotutako mikroorganismo nagusia *S. pneumoniae* da (24). Hala ere, *S. pneumoniae* eta *H. influenzae*-ren arteko harremana EOAn oso ongi frogatua izan da (25), bereziki EOAn konplexuan (26). Txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea (PCV7; ingelesezko sigla) eskuragarri dagoenetik, *S. pneumoniae*-ren serotipoen banaketa orokorrean aldaketak gertatu dira (27). Gainera, txertoaren parte ez diren serotipo (TBES) batzuen beta-laktamikoekiko sentikortasun ezaren tasak gora egin du, 19A serotipoa adibidez (7). Nahiz eta *H. influenzae* PCV7 barnean ez egon, infekzio mistoak ohikoak dira (28,29) eta frogatu da PCV txertoa ezarri ondoren *H. influenzae*-k eragindako EOAn kasuen proportzioak gora egin duela (24,26,30).

PCVekin txertaketen ondoren antzeman den *S. pneumoniae*-ren serotipoen desplazamendua eta txertaketek *H. influenzae*-ren ondoriozko EOAn tasan izan ditzaketen inpaktuak, EOAn tratamendurako agertoki berri bat suposatzen dute. Tratamendua nagusiki enpirikoa denez, agente antimikrobianoek maiz isolatutako patogenoak estali behar dituzte. Beraz, garrantzitsua da ebaztea, Espainian PCV7 ondoko sentikortasun-tasen aldaketek EOAn pediatrikoan enpirikoki maizago erabiltzen

diren antimikrobianoen eraginkortasunean eraginik izan zuten. Horrela, PK/PD analisiaren bitartez ebaluatu genuen, Espainian PCV7 txertoa ezarri ondoren antimikrobianoekiko sentikortasun-aldaketek haurren EOAren tratamendu antimikrobianoaren egokitasunean aldaketarik eragin ote duten. Azterlanean, amoxicilina, amoxicilina/klabulanikoa, zefuroxima-axetiloa eta zefotaxima sartu genituen; horiek dira EOAren tratamendurako hurrei ematen zaizkien antibiotikoak, eta Espainian PCV7a implementatu aurretik eta ondoren jasotako *S. pneumoniae* eta *H. influenzae*-ren isolatu klinikoaren MIC balioak kontuan hartu genituen.

*S. pneumoniae*-ren MIC banaketa-datuak antibiotiko bakoitzarentzat PCV7 txertoa ezarri aurretik (2000-2001) eta ondoren (2010-2011) Fenoll et al.-ek eman zituzten (7). PCV7aren ondoko aldiaren parte ez ziren serotipoen proportzioa %44.5etik (85/191) %92.1era (128/139) igo zen. Serotipo ohikoenak txertaketa ondorego aldiaren 19A (%47.5, 66/139) eta 3 (%10.8, 15/139) izan ziren. *H. influenzae*-ri dagokionez, txertoa ezarri aurretiko datuak (1998-1999) GlaxoSmithKline Osasun Sailak luzatu zituen (31) eta txertoa ezarri ondokoak (2011) García-Cobos et al.-ek egindako azterlan batetik lortu ziren (32). Beta-laktamasa sortzaileak diren *H. influenzae* anduien proportzioa %20.6tik PCV7aren aurreko aldiaren %12.5ra PCV7aren ondorengo aldiaren aldatu egin zen, eta beta-laktamasak sortu gabe aminopenizilinekiko erresistenteak diren anduien proportzioa (BLNAR; ingelesezko sigla) %25.3tik %22.9ra ere aldatu zen.

EOA maneiatzeko gaur egungo jarraibideek, lehen aukerako antibiotiko gisa haurrengan amoxicilinarekin dosi altuak gomendatzen dituzte (80-90 mg/kg/egun) (33). Gure emaitzen arabera, eta aminopenizilinen PK/PD eraginkortasun-indizea kontuan harturik ( $\%fT_{>MIC} \geq 50$ ), dosi horiek eraginkorrak izango lirateke 2 mg/L-ra arteko MIC balioa duten mikroorganismoen aurka (arrakasta-probabilitatea  $\geq 90$ ). *S. pneumoniae*-ren MIC profilaren arabera, isolatu guztien %89.5ek (aurre-PCV7) eta %76.3k (PCV7 ondokoa)  $\leq 2$  mg/L-ko MIC balioa zuten. Beraz, *S. pneumoniae* bakterioak eragindako EOA tratatzeko gomendatzen den amoxicilinarekin dosiaren eraginkortasuna gutxitu egin da txertoa ezarri ondoren. Serotipoak kontuan hartuz gero, PCV7 ondoko 19A serotipoaren isolatuen ehunekoa %94.4tik %54.5era jaitsi zen (7). *H. influenzae*-ren kasuan, isolatutako andui gehienek bi aldietan amoxicilina/klabulanikorako MIC  $\leq 2$  mg/L balioa zuten (%97.3 eta %100) (31,32).

Zefalosporinen kasuan, ezarritako PK/PD indizea  $\%fT_{>MIC} \geq 60$  da. Bai zefuroxima (20-30 mg/L/kg/eguneko) baita zefotaxima (100 mg/kg/eguneko) ere, egokiak izango lirateke MIC  $\leq 0.5$  mg/L balioa duten mikroorganismoek eragindako infekzioak

tratatzeko. MIC balioa 1 mg/L izango balitz ordea, badirudi bakarrik zefotaximaren dosifikazio altuena (66 mg/kg/eguneko) nahikoa izango litzatekeela.

Lehen aipatu bezala, infekzio horiek kasu askotan modu enpirikoan tratatzen dira. Horretarako, tratamenduaren arrakasta kalkulatzeko orduan, eremu geografiko jakin batean eta denbora tarte jakin batean lortutako MIC banaketa kontuan hartu behar da. 1. taulan, erantzunaren metatze frakzioaren (CFR; ingelesezko sigla) balioak jasotzen dira. CFRek, antibiotikoen tratamendu enpirikoan arrakasta izateko duten probabilitatea adierazten dute, antibiotiko eta dosifikazio-erregimen bakoitzerako kalkulaturik, Espainian txertaketa aurreko eta ondoko *S. pneumoniae*-ren MIC banaketa-datuak kontuan harturik. *S. pneumoniae*-ren serotipo guztiak batera aztertuz, txertaketaren ondoko aldian arrakasta-probabilitatea soilik pixka bat murriztu zen txertaketaren aurreko aldiarekin alderatuta. Serotipoa identifikatzen ez denean, amoxicilina eta zefotaxima EOaren tratamendurako aukera onak izan daitezke (CFR  $\geq 90\%$ ), nahiz eta arrakasta izateko probabilitateak dosiaren araberrako aldaketa arinak izan. Hala ere, 19A eta 3 serotipoak bereizita aztertu genituen, txertaketaren ondoko aldian maiztasun handiagoarekin detektatu zirenak. 19A serotipoaren kasuan, txertaketa ostean lortutako CFR balioak nabarmen murriztu zirela ikusi zen, txertaketaren aurreko aldian lorturiko CFR balioekin alderatuta, batez ere zefuroxima-axetilorako. Infekzioa 19A serotipoaren ondoriozkoa izango balitz, amoxicilina eta zefotaximaren dosi altuenek (30-33 mg/kg q8h eta 50-66 mg/kg q8h, hurrenez hurren) terapiaren arrakasta probabilitatea altua eta moderatua ( $80\% \geq \text{CFR} < 90\%$ ) lortuko lukete, hurrenez hurren. Aldiz, 3 serotipoa aztertutako hiru antibiotikoen sentikorra da eta ez ziren bi aldien artean arrakasta probabilitatean aldaketarik antzeman.

**1. taula.** Haurren erdiko otitis akutuaren *S. pneumoniae* isolatuen aurka aztertutako antibiotikoen dosifikazio-erregimen ezberdinen erantzunaren metatze frakzioa (CFR), PCV7aren aurretik eta ondoren.

Amoxizilina	Isolatu guztiak		19A serotipoa		3 serotipoa	
	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa
20 mg/kg q12	85	80	96	63	100	100
40 mg/kg q12h	93	90	98	83	100	100
45 mg/kg q12h	94	92	98	86	100	100
50 mg/kg q12h	94	93	99	88	100	100
13 mg/kg q8h	88	83	97	69	100	100
27 mg/kg q8h	95	94	96	89	100	100
30 mg/kg q8h	96	95	99	91	100	100
33 mg/kg q8h	96	96	99	93	100	100
Zefuroxima- -axetiloa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa
10 mg/kg q12h	49	47	73	11	100	100
15 mg/kg q12h	54	49	80	12	100	100
Zefotaxima	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa	Aurre- -PCV7	PCV7 ondokoa
33 mg/kg q8h	92	83	98	70	100	100
50 mg/kg q8h	95	90	99	81	100	100
66 mg/kg q8h	97	93	99	86	100	100

Letra italikoak %80 ≤ CFR <%90 adierazten du. Letra lodiak CFR ≥90% adierazten du.

PCV7: txerto pneumokoziko konjugatu heptabaletea

Espero bezala, *H. influenzae*-ren kasuan, PK/PD analisiak agerian utzi zuen txertoa ezartzeak ez zuela aztertutako antimikrobianoen jardueran aldaketa nabarmenik eragin. PCV7aren ondoko aldian, beta-laktamasak sortzen zituzten anduien proportzioa txikiagoa izan zen txertoa ezarri aurretik baino, eta BLNAR isolatuen proportzioa apenas aldatu zen. Hala eta guztiz ere, bi aldien artean amoxizilina eta amoxizilina/klabulanikoaren CFR balioetan alde txikiak baino ez ziren antzeman, %8 eta %14 artekoak. Amoxizilina/klabulanikoak, amoxizilinak baino arrakasta-probabilitate apur bat altuagoa lortu zuen. Zefalosporinei dagokionez, zefotaximak PK/PD jarduera altua erakutsi zuen bai PCV7 txertaketa ezarri aurretik eta bai ondoren. Zefuroxima-axetiloak ordea, arrakasta-probabilitate baxua eman zuen bi

aldietan ( $\leq 59\%$  eta  $\leq 67\%$ ). 2. taulak, haurren Erdiko Otitis Akutuaren *H. influenzae* isolatuentzat lortutako CFR datuak erakusten ditu, Espainian PCV7 txertoa ezarri aurreko eta ondoko sentikortasun-datuak kontuan harturik.

**2. taula.** Haurren erdiko otitis akutuaren (EOA) *H. influenzae* isolatuen aurka aztertutako antibiotikoen dosifikazio ezberdinen erantzunaren metatze frakzioa (CFR), PCV7aren aurretik eta ondoren.

<b>Amoxizilina</b>	<b>Aurre-PCV7</b>	<b>PCV7 ondokoa</b>
20 mg/kg q12h	77	82
40 mg/kg q12h	86	86
45 mg/kg q12h	87	86
50 mg/kg q12h	88	86
13 mg/kg q8h	79	85
27 mg/kg q8h	89	87
30 mg/kg q8h	<b>90</b>	87
33 mg/kg q8h	<b>91</b>	87
<b>Amoxizilina/klabulanikoa</b>	<b>Aurre-PCV7</b>	<b>PCV7 ondokoa</b>
20 mg/kg q12h	89	<b>93</b>
40 mg/kg q12h	<b>96</b>	<b>98</b>
45 mg/kg q12h	<b>96</b>	<b>98</b>
50 mg/kg q12h	<b>97</b>	<b>98</b>
13 mg/kg q8h	<b>93</b>	<b>97</b>
27 mg/kg q8h	<b>98</b>	<b>99</b>
30 mg/kg q8h	<b>99</b>	<b>100</b>
33 mg/kg q8h	<b>99</b>	<b>100</b>
<b>Zefuroxima-axetiloa</b>	<b>Aurre-PCV7</b>	<b>PCV7 ondokoa</b>
10 mg/kg q12h	38	46
15 mg/kg q12h	59	67
<b>Zefotaxima</b>	<b>Aurre-PCV7</b>	<b>PCV7 ondokoa</b>
33 mg/kg q8h	<b>97</b>	<b>100</b>
50 mg/kg q8h	<b>98</b>	<b>100</b>
66 mg/kg q8h	<b>99</b>	<b>100</b>

Letra italikoak  $80\% \leq \text{CFR} < 90\%$  adierazten du. Letra lodiak  $\text{CFR} \geq 90\%$  adierazten du.

PCV7: txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea



Hortaz, lortutako emaitzetan oinarriturik, EOAre tratamendu enpirikorako aukerako tratamendua amoxicilina dosi altuetan (30 mg/kg q8 edo 33 mg/kg q8) izango litzateke. Izan ere, jarduera altu-moderatua aurkezten du, infekzioa *S. pneumoniae* zein *H. influenzae*-ren ondoriozkoa bada, eta *S. pneumoniae*-ren 19A serotipoa estaliko luke ere. *H. influenzae* prozesu infeziosoaren parte dela susmatzen bada, tratamendu egokiena amoxicilina/klabulanikoa izango litzateke, egunean 40 mg/kg edo gorako dosietan. Amoxicilina ezingo balitz erabili, alergia kasuan esaterako, zefotaxima erabili beharko litzateke, baina ez litzateke hain eraginkorra izango *S. pneumoniae*-ren 19A serotipoa infekzioaren arduraduna izango balitz. Aho-bidetik aztertutako alternatiba bakarra, zefuroxima-axetiloa, soilik aukera ona izango litzateke infekzioa *S. pneumoniae*-ren 3 serotipoak eragingo balu. Mikroorganismoaren sentikortasuna zehaztu ostean, gure emaitzen arabera, amoxicilinaren dosi altuek (80-90 mg/kg/eguneko) 2 mg/L-ra arteko MIC balioa duten mikroorganismoak estaliko litzateke eta zefotaximaren dosi altuek (100-200 mg/kg/eguneko) 1 mg/L-ra artekoak.

### **Streptococcus pneumoniae eta Haemophilus influenzae-k helduengan eragindako infekzio inbaditzaileak**

*S. pneumoniae* eta *H. influenzae* espezieek eragindako infekzio inbaditzaileak morbillitate eta hilkortasun handiarekin lotuta daude, eta batez ere 5 urtetik beherako haurrei, 65 urtetik gorako helduei eta immunodepresioa edota patologia kronikoak dituzten pertsoneri erasaten diete (34,35). PCVekin eta Hib-ren aurkako txerto konjugatuarekin txertaketak, gaixotasun inbaditzailearen kausa gisa txerto-serotipoak gutxitzea ekarri du, baina honen ordainean, txertoaren parte ez diren zenbait serotipoek (TBES) gora egin dute (1,3,36,37). Espainian, agertuz joan diren *S. pneumoniae*-ren TBESek, batzuetan, erresistentzia-tasa handiak erakutsi dituzte, hala nola 19A serotipoak PCV7 txertoa ezarri ondoren (5), eta PCV13 txertoa ezarri ondoren 8ST63 klon multierresistenteak (6,9) eta gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea (IPD; ingelesezko sigla) eragiten duten erresistentzia anitzeko klonak (11A eta 6C) (8). *H. influenzae*-ren kasuan, anpizilinarekiko eta zefalosporinekiko sentikortasuna murriztu dela ikusi da, 3. motako penizilinari lotzeko proteinetan (PBP3; ingelesezko sigla) mutazioak direla eta (10).

Kontuan harturik mikroorganismo horiek eragindako infekzio inbaditzaileek duten morbillitate- eta hilkortasun-intzidentzia eta serotipo eragileen eta horien

sentikortasunaren aldaketa, justifikatuta dago infekzio horiek tratatzeko erabili ohi diren antibiotikoen eta dosifikazio-erregimenen egokitasuna ebaluatzeko beharra. Horregatik, infekzio horien aurka ohiko terapiak arrakasta izateko probabilitatea ebaluatu genuen, meningitisa barne, zeinaren tratamendurako agente antimikrobianoa likido zefalorakideora (LZR) pasatzea erabakigarria den. *S. pneumoniae* edo *H. influenzae*-k eragindako meningitisaren tratamendurako erabiltzen diren antibiotikoek arrakasta izateko duten probabilitatea hobeto estimatzeko, LZRan barneraketa hartu genuen kontuan, LZR eta serumaren kontzentrazio-denbora kurbaren azpiko azaleren ( $AUC_{LZR}/AUC_{seruma}$ ) arteko ratioa kontuan harturik.

### **Haemophilus influenzae-k eragindako gaixotasun inbaditzailea**

Espanian Hib-ren aurkako txerto konjugatua ezarri ondoren, 2004-2009. urteen artean *H. influenzae*-k eragindako gaixotasun inbaditzailearen gainean zaintza epidemiologiko azterketa nazional bat burutu zen. Azterketa horretatik lortutako MIC banaketa datuetatik abiatuz (11), anpizilina, amoxizilina, amoxizilina/klabulanikoa, zefotaxima, zeftriaxona, imipenem eta ziprofloxazino bidezko tratamendu enpirikoak arrakasta izateko probabilitatea balioetsi genuen, mozte-puntuen erabakietarako European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erakundeak erabiltzen dituen dosifikazio-erregimenak (estandarrak eta altuak) kontsideratuz (38). Aztertutako antibiotikoentzat erabilitako PK/PD indizeen helburuak  $\%fT_{>MIC} \geq 40$ ,  $\%fT_{>MIC} \geq 50$  eta  $\%fT_{>MIC} \geq 60$  izan ziren imipenem, aminopenizilina eta zefalosporinentzat, hurrenez hurren, eta  $AUC_{24}/MIC \geq 125$  ziprofloxazinoarentzat (16,39–41). MIC banaketak bereizita erabili ziren: andui guztienak, beta-laktamasa positiboak (BL+) ziren anduienak, beta-laktamasa negatiboak (BL-) ziren anduienak, eta beta-laktamasa negatiboak eta anplizilinarekiko erresistenteak ziren anduienak (BLNAR, anpizilinarekiko MIC > 1 mg/L). Horretaz gain, aztertutako antibiotikoen PK/PD mozte-puntuak kalkulatu ziren, helburua lortzeko probabilitatea (PTA; ingelesezko sigla)  $\geq 90$  den MIC balio altuenen bidez definitzen direnak (18,42).

Abiapuntu dugun zaintza epidemiologikoaren azterketak agerian utzi zuen *H. influenzae* ez-tipablea (NTHi) infekzio horietako gehienek erantzulea zela; are gehiago, andui inbaditzaileen artean erresistentzia-mekanismoak ohikoena beta-laktamikoekiko sentikortasun murriztua zen, PBP3etan aminoazidoen ordezkapenengatik. Antibiotikoekiko erresistentzia-mekanismoa alde batera utzita, isolatu gehienak amoxizilina/klabulanikoarekiko, zefotaximarekiko, zeftriaxonarekiko eta

imipenemarekiko sentikorrek ziren, EUCAST (38) eta Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (11) erakundeek proposaturiko mozte-puntu klinikoak kontuan harturik. Isolatutako *H. influenzae* andui inbaditzaileen MIC banaketa-datuetatik abiatuta, aztertutako antibiotikoen dosifikazio desberdinen arrakasta-probabilitatea kalkulatu genuen (3. taula). Lortutako CFR balioen arabera, amoxicilina/klabulanikoa, bi zefalosporinak, imipenema eta ziprofloxazinoa dosifikazio baxuetan (estandarrek), tratamendu aukera onak izango lirатеke. Amoxicilinaren eta anpizilinaren dosifikazio altuenak erabilia, terapiak arrakasta izateko probabilitate moderatua izango luke. Hala ere, espero bezala, infekzioa BL+ anduien ondorio bada (isolatu guztien %16.6), amoxicilinarekin eta anpizilinarekin tratamenduak porrot egiteko probabilitate altua izango luke (>% 92).

Aurretik eginiko azterlanek jada deskribatu izan dute PBP3etan mutazioen presentziak maila baxuko erresistentzia baino ez duela erakusten, eta baliteke antibiogrametan anpizilinarekiko edo amoxicilina/klabulanikoarekiko erresistentziarik ez agertzea. Isolatu horiek BLNAR/BLPACR (gBLNAR/g/BLPACR) gisa sailkatzen dira genetikoki, hurrenez hurren (19,43–45). BLNAR isolatuentzat, gure ikerketak erakusten du antibiotiko guztiak, anpizilina barne, egokiak izango lirатеkeela. Hala ere, BLNAR isolatu kopuru txikia dela eta ( $n = 7$ ), emaitza horiek kontuz hartu behar dira.

*H. influenzae*-ren ondoriozko meningitisa tratatzeko, zeftriaxona (2g q12h eta 4g q24h) eta zefotaxima (2g q6h) erabiltzen dira. Zeftriaxonaren kasuan, serumean farmakoaren frakzio askea eta LZRra sartzan den frakzioa antzekoak dira, eta, beraz, lortutako emaitzak meningitisaren tratamendurako ere aplikatu daitezke. Hala ere, zefotaximaren kasuan, LZRan barneratzea (0.2) aintzakotzat hartuz, frakzio askea baino askoz txikiagoa da (0.6) (46,47). LZRan zefotaximaren barneratzea kontuan hartuta, zefotaxima 2g 6 orduko 1 mg/L-ra arteko MIC balioa duen *H. influenzae*-k eragindako meningitisa estaliko luke, eta tratamendu enpirikoan, arrakasta izateko probabilitatea %100ekoa izango litzateke, baita, halaber, beta-laktamasen presentzia dagoenean ere. 3. taulak, aztertutako antibiotikoen dosifikazio-erregimenetarako eta *H. influenzae* isolatu-talde bakoitzarentzat lortutako CFR balioak erakusten ditu, Espainian isolatutako 307 andui inbaditzailearen MIC banaketa kontuan harturik.

**3. taula:** *H. influenzae* isolatu inbaditzaileen aurka aztetutako antibiotikoen dosifikazio-erregimen guztien erantzunaren metatze frakzioa (CFR): isolatu guztiak, beta-laktamasa positiboak (BL+), beta-laktamasa negatiboak (BL-) eta beta-laktamasa negatiboak diren anpizilinarekiko erresistenteak (BLNAR).

Antibiotikoa	Dosifikazio- -erregimena	Isolatu guztiak	CFR (%)		
			BL+	BL-	BLNAR
Amoxizilina	1 g q8h	83	0	100	97
	1 g q6h	83	0	100	100
	2 q4h	84	8	100	100
Amoxizilina/klabulanikoa	1 g q8h	100	99	100	97
	1 g q6h	100	100	100	99
	2 g q8h	100	100	100	100
Anpizilina	2 g q8h	82	1	100	95
	2 g q6h	83	2	100	100
	2 g q4h	83	4	100	100
Zefotaxima	1 g q8h	100	100	100	100
	2 g q8h	100	100	100	100
	2 g q6h	100	100	100	100
	2 g q6h <sup>a</sup>	100	100	100	100
Zeftriaxona	1 g q24h	100	100	100	100
	2 g q12h <sup>b</sup>	100	100	100	100
	4 g q24h <sup>b</sup>	100	100	100	100
Imipenem	0.5 g q6h	100	100	100	100
	1 g q6h	100	100	100	100
Ziprofloxazinoa	400 mg q12h	100	100	100	100
	400 mg q8h	100	100	100	100

Letra italikoak CFR  $\geq$  %80 baina  $<$ %90 adierazten du. Letra lodiak CFR  $\geq$  %90 adierazten du.

<sup>a</sup> meningitisaren kasuan. <sup>b</sup> infekzio guztien kasuan, meningitisa barne.

EUCAST erakundeak proposaturiko sentikortasun-mozte-puntuak dosifikazio estandarrei (isolatu sentikorrak) edo dosifikazio altuei (isolatu sentikorrak esposizioa handitzen denean) dagozkienak dira. Erresistentzia-mozte-puntuak, MIC balio zehatza duten eta dosifikazio altuenenarekin ere modu egokian estaltzen ez diren isolatuei egiten diete erreferentzia. Azterlan honetan kalkulaturako PK/PD mozte-puntuak (PTA  $\geq$ %90 duen MIC balio altuena) EUCAST erakundearen mozte-puntu klinikoen

antzekoak dira antibiotiko guztientzat dosi estandarretan, hirugarren belaunaldiko zefalosporinentzat eta ziprofloxazinoarentzat izan ezik, horientzat EUCAST erakundeak proposatzen duen sentikortasun-mozte-puntua 0.125 mg/L eta 0.06 mg/L baita, hurrenez hurren (38). Zeftriaxonaren dosi estandarrerako (1 g q24h) eta zefotaximaren dosi altuenerako (2 g q6h), PK/PD mozte-puntuak bat datoz CLSI erakundekoekin ( $\leq 2$  mg/L) (48). EUCAST erakundeak zefotaxima, zeftriaxona eta ziprofloxazinoarentzat proposatutako mozte-puntu klinikoaren balioen arabera, antimikrobiano horiek *H. influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzaileak tratatzeko baztertu egin beharko lirateke. Hala ere, gure azterketak agerian uzten du EUCAST erakundeak proposatutako mozte-puntu klinikoetatik gorako MIC balioetarako esposizio nahikoa dagoela. 4. taulak, aztertutako antibiotikoentzat, helduen datu farmakozinetikoak kontuan hartuz lortutako PK/PD mozte-puntuak jasotzen ditu baita EUCAST eta CLSI erakundeek proposaturiko mozte-puntu klinikoak ere.

**4. taula:** PK/PD mozte-puntuen eta European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) eta Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) erakundeek proposatutako mozte-puntu klinikoaren arteko konparaketa. Mozte-puntuak mg/L-tan adierazita daude.

Antimikrobianoa	PK/PD <sup>a</sup> S $\leq$	EUCAST S $\leq$	CLSI S $\leq$
Amoxizilina	2, 8	2	-
Amoxizilina/klabulanikoa	2, 4	2 <sup>b</sup>	4 / 2 <sup>c</sup>
Anpizilina	2, 8	1	1
Zefotaxima	0.5, 2, 1 <sup>d</sup>	0.125	2
Zeftriaxona	2, 8	0.125	2
Imipenem	2, 8	2	4
Ziprofloxazinoa	0.125, 0.25	0.06	1

<sup>a</sup> dosifikazio-erregimen baxuenen eta altuenen PK/PD mozte-puntuak. <sup>b</sup> EUCAST erakundeak azido klabulanikorako 2 mg/L-ko kontzentrazio-balio finkoa erabiltzea gomendatzen du. (38) <sup>c</sup> CLSI erakundeak amoxizilina/klabulanikoaren artean 2:1-eko erlazioa erabiltzea gomendatzen du. (48)

<sup>d</sup> meningitisaren kasuan.

Mozte-puntu klinikoaren eta PK/PD mozte-puntuen arteko desadostasunak ohikoak dira (49) eta sentikortasun-estimazio dibergenteak eragiten dituzte. Aurretiko azterlanetan ere desadostasunak hauteman izan dira EUCAST erakundeak definitutako mozte-

-puntuen eta CLSI erakundearen eta PK/PD mozte-puntuen artean mikroorganismo Gram-positibo eta Gram-negatiboen aurka (18,50). Mozte-puntuen artean dauden desadostasunek tratamendu antimikrobianoen arrakasta justifika dezakete, nahiz eta isolatuak ez-sentikor gisa sailkatu izan. Adibidez, aurretiko azterlan batean, NTHiren ondoriozko pneumonia zuen paziente batek zefotaxima dosi altuko terapia bati erantzun zion (2 g q8h), nahiz eta isolatua, 1 mg/L-ko MIC balioa izanik, EUCAST erakundearen mozte-puntu klinikoaren arabera, erresistente gisa kategorizatu zen (51). Hala ere, gure azterlanean kalkulaturako PK/PD mozte-puntuen arabera, 2 g q8h dosifikaziorako, 1 mg/L-ko MIC balioa duen andui bat sentikortzat joko litzateke, eta tratamenduak pazientearengan izan zuen arrakasta justifikatuko luke. Mozte-puntuen artean dauden desberdintasunek gainera, arazo gehigarriak suposatzen dituzte praktika klinikorako, epidemiologoak eta mikrobiologoak hainbat eremu geografikoren eta denbora-tarte desberdinen emaitzak alderatzen saiatzen direnean (52).

Laburbilduz, gure emaitzen arabera, *H. influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzaileen tratamendurako agente antimikrobianoa aukeratzeko, beta-laktamasen presentzia faktore garrantzitsua da: anpizilinarekin eta amoxicilinarekin tratatzea aukera egokia izan daiteke, BL+ anduien kasuan izan ezik, haientzat tratamenduak porrot egiteko probabilitate altua baitu. Informazio hori ez badago, ebaluatutako gainerako antimikrobianoekin (amoxicilina/klabulanikoa, zeftriaxona, zefotaxima, imipenem eta ziprofloxazinoa), dosifikazio-erregimena eta erresistentzia-mekanismoa alde batera utzita, arrakasta terapeutikoa izateko probabilitate altua espero da, baita zefotaxima eta zeftriaxonarekin meningitisaren tratamendurako ere. Zuzendutako tratamenduari dagokionez, gure azterketak agerian uzten du esposizio nahikoa dagoela EUCAST erakundeak proposatutako mozte-puntu klinikoaren gainetik dauden MIC balioa duten mikroorganismoak estaltzeko.

### Gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea

*S. pneumoniae*-k agente antimikrobianoekiko dituen sentikortasun-patroiak denborarekin aldatu egin dira (53). Espainian, penizilinarekiko sentikortasun ezak nabarmen egin zuen gora 1989ra arte, eta, ondoren, 1990eko hamarkadan zehar egonkor mantendu zen. Penizilinarekiko edota eritromizinarekiko sentikortasun ezaren hautaketa eta hedapena nagusiki antibiotikoen kontsumoarekin lotu ziren, hala nola aho-bidezko zefalosporinekin eta bereziki erdibizitza luzeko makrolidoekin, horien kontsumoa bi antibiotikoekiko sentikortasun eza eragin zuen faktorerik garrantzitsuena

izan zelarik (5). 2000. urtetik aurrera, PCV7aren ezarpenarekin lehenengo eta txerto pneumokoziko konjugatu tridekabalentearen (PCV13; ingelesezko sigla) ezarpenarekin ondoren, erresistenteenak ziren serotipoen estaldura eman zen eta antibiotikoekiko erresistentziaren murrizketa orokorra ikusi zen. Hala ere, kasu batzuetan, agertuz joan diren TBESek erresistentzia-tasa altuagoak erakutsi dituzte (5,6,8,9).

Antibiotikoekiko erresistentziaren hedapenaren ondorioz, infekzio pneumokozikoak gero eta zailagoak eta nekezagoak bihurtu dira tratatzeko. PK/PD analisia erabiliz, Espainian IPDa tratatzeko maiz erabiltzen diren agente antimikrobianoen (bentzilpenizilina, zefotaxima eta lebofloxazinoa) jarduera ebaluatu genuen, Madrilgo Osasun Publikoko eskualdeko laborategian 2017an jasotako *S. pneumoniae* andui inbaditzaileen MIC banaketa-datuak kontuan harturik. Helburua izan zen ebaluatzea IPDaren tratamendurako helduengan erabiltzen diren antimikrobianoak egokiak ote diren Espainian PVC13 txertoa ezarri ondoko *S. pneumoniae*-ren sentikortasun-profila kontuan harturik. Eraginkortasunarekin lotutako PK/PD indizeen balioak  $\%fT_{>MIC} \geq 50$  eta  $\%fT_{>MIC} \geq 60$  izan ziren bentzilpenizilina eta zefotaximarentzat, (21) eta  $AUC_{24}/MIC \geq 50$  lebofloxazinoarentzat (41).

Meningitisaz bestelako indikazioetarako EUCAST erakundeak proposatzen dituen mozte-puntu klinikoan arabera, bentzilpenizilina 2 mU q6h, 4 mU q6h eta 4 mU q4h dosifikazio-erregimenek  $\leq 0.5$  mg/L,  $\leq 1$  mg/L eta  $\leq 2$  mg/L-ko MIC balioa duten pneumokokoen ondoriozko infekzioak estaliko litzazkete, hurrenez hurren (38). Gure PK/PD analisiak erakusten du lortutako PTA  $\geq 90$  dela 0.5 mg/L eta 1 mg/L-ra arteko MIC balioetarako, 2 mU q6h eta 4 mU q6h dosifikazio-erregimenekin; beraz, dosifikazio-maila horiek egokiak izango lirateke infekzio mota horiek tratatzeko, EUCAST erakundeak proposatzen dituen mozte-puntuekin bat datorrena. Gure anduien datuak kontuan harturik, isolatuen %79k eta %83k MIC  $\leq 0.5$  mg/L eta  $\leq 1$  mg/L balioa dute, hurrenez hurren, eta, beraz, dosi-maila horiek baliagarriak izango lirateke. Aldiz, 4 mU q4h dosifikazioak PTA  $\geq 90$  ematen du 4 mg/L-ra arteko MIC balioetarako, EUCAST erakundeak proposatutako mozte-puntua baino diluzio bat altuagoa dena.

Zefotaximari dagokionez, EUCAST erakundeak proposatutako sentikortasun-mozte-puntuan (0.5 mg/L) (38), dosifikazio-erregimen guztiek jarduera ona izango lukete IPDa tratatzeko, eta dosirik altuena (2 g q6h) egokia izango litzateke *S. pneumoniae*-k 3 mg/L-ra arteko MIC balioa badu. 2 g q8h dosifikazioa, EUCAST erakundearen arabera bitarteko sentikortasuna duten isolatuak estaltzeko erabili behar dena, egokia izango litzateke ere  $\leq 1$  mg/L-ko MIC balioetarako. Ez ordea 2 mg/L-ko MIC balioa

badu, EUCAST erakundeak ere bitarteko sentikortasuna duela kontsideratzen duena (sentikorra, esposizioa handiagoarekin). MIC balio hori duen *S. pneumoniae*-k eragindako infekzioen kasuan, 2 g 6 orduro soilik izango litzateke arrakasta-probabilitate altua ziurtatuko lukeen dosifikazio-erregimena.

Lebofloxazinoaren dosifikazio-erregimen altuena (500 mg q12h) bakarrik izango litzateke eraginkorra 1.5 mg/L-ra arteko MIC balioa duten mikroorganismoentzat (PTA  $\geq$ 90); beraz, infekzioa 2 mg/L-ko MIC balioa duen mikroorganismoak eragindakoa bada, PK/PD analisiak %70etik beherako tratamenduaren arrakasta-probabilitatea adierazten du. EUCAST erakundeak ordea, 2 mg/L-ko MIC balioa duen anduia, bitarteko suszeptibilitatea duela kontsideratzen du (sentikorra, esposizio handiagoarekin) (38).

Bentzilpenizilinaren eta zefotaximaren dosi estandarrak eta altuak egokiak izango lirateke IPDaren tratamendu enpirikorako, espero zen bezala, erresistentzia-tasen arabera (%3.3 eta %0.38 bentzilpenizilinaren eta zefotaximaren kasuan, hurrenez hurren), EUCAST erakundeak proposaturiko erresistentzia-mozte-puntua kontuan hartuta ( $> 2$  mg/L) (38). Lebofloxazinoaren kasuan isolatuen %2.91 soilik erresistenteak diren arren (EUCAST erakundeak proposatutako erresistentzia-mozte-puntua  $> 2$  mg/L), dosi altuak (500 mg q 12h), jarduera moderatua baino ez du ematen. Aitzitik, dosi baxua (500 mg q24h) baztertu egin beharko litzateke, EUCAST erakundearekin bat datorrena, 2 mg/L-ko eta 2 mg/L-tik beherako MIC balioa duten andui guztiak esposizio handiagoarekin sentikor kontsideratzen dituenak. Aurretiko azterlanek erakusten dute lebofloxazinoarekiko sentikortasun eza duen *S. pneumoniae*-ren prebalentzia modu esanguratsuan handitu dela azken urteetan (54), behe arnas-bideetako infekzioen tratamendurako antibiotikoen preskripzio altua, bakterioen erresistentziaren garapenarekin estuki loturik egonik, lehen aipatu bezala. Ebidentzia klinikoak adierazten du PCV7 txertoaren erabilerak fluorokinolonekiko erresistentziaren goranzko joera aldatu egin duela Espainian (55), eta badirudi 2013tik aurrera PCV13 txertoaren erabilera zabalak murriztu egin duela fluorokinolonekiko sentikorrak ez diren pneumokokoen hedapena, beste herrialde batzuetan ere (54).

Bentzilpenizilina (4 mU q4h) eta zefotaxima (2 g q6h) *S. pneumoniae*-k eragindako meningitisaren tratamendurako erabiltzen dira. LZRan barnerapena 0.05 da bentzilpenizilinentzat eta 0.2 zefotaximarentzat (46), frakzio askea baino askoz ere baxuagoa dena (0.35 eta 0.6, hurrenez hurren); (47) beraz, farmako askearen frakzioaren ordez,  $AUC_{LZR}/AUC_{seruma}$  erabiliz estimatutako arrakasta-probabilitatea baxuagoa izan zen. Datu horien arabera, bentzilpenizilina 4 mU q4h eta



zefotaxima 2 g q6h egokiak izango lirateke *S. pneumoniae*-k eragindako meningitisa tratatzeko, 0.5 mg/L eta 1 mg/L-ra arteko MIC balioetarako, hurrenez hurren. Zefotaximaren kasuan, baita MIC balioa 1.5 mg/L izanda ere, tratamendua moderatuki arrakastatsua izango litzateke. Honek, desadostasun handia dakar EUCAST erakundeak *S. pneumoniae*-ren ondoriozko meningitisaren tratamenduan bentzilpenizilinentzat proposatutako mozte-puntu klinikoarekin ( $\leq 0.06$  mg/L) (38). Gainera, tratamendu enpirikoan, arrakasta izateko probabilitatea altua da bi antibiotikoekin. 5. taulak, Espainian PCV13a ezarri ondoren *S. pneumoniae*-ren isolatu inbaditzaileetatik abiatuta aztertutako antibiotikoen dosifikazio desberdinetarako lortutako CFR datuak erakusten ditu.

**5. taula.** *S. pneumoniae*-ren isolatu inbaditzaileen aurka aztertutako antimikrobianoen dosifikazio-erregimen ezberdinen erantzunaren metatze frakzioa (CFR).

<b>Bentzilpenizilina</b>	<b>CFR (%)</b>	<b>Zefotaxima</b>	<b>CFR (%)</b>	<b>Lebofloxazinoa</b>	<b>CFR (%)</b>
1 mU q4h	<b>95</b>	1 g q8h	<b>98</b>	500 mg q24h	16
2 mU q6h	<b>95</b>	2 g q8h	<b>99</b>	500 mg q12h	86
2 mU q4h	<b>98</b>	2 g q6h	<b>100</b>		
4 mU q6h	<b>97</b>	2 g q6h <sup>a</sup>	<b>99</b>		
4 mU q4h	<b>100<sup>b</sup></b>				
4 mU q4h <sup>a</sup>	<b>93<sup>c</sup></b>				

Letra italikoak  $80\% \leq \text{CFR} < 90\%$  adierazten du. <sup>a</sup> meningitiserako dosifikazioa, <sup>b</sup> plasman frakzio askea kontuan harturik kalkulaturiko datuak. <sup>c</sup>  $\text{AUC}_{\text{LZR}}/\text{AUC}_{\text{seruma}}$  ratioa kontsideratuz kalkulaturiko datuak.

Gure emaitzen arabera, bentzilpenizilina eta zefotaxima aukera egokiak dira IPDaren tratamendu enpirikorako, baita meningitisa bada ere. Lebofloxazinoa ordea ez da aukera egokia, nahiz eta dosifikazio-erregimen altuak arrakasta izateko probabilitate moderatua duen. MIC balioa ezagutuz gero, gure emaitzek iradokitzen dute bentzilpenizilinaren, zefotaximaren eta lebofloxazinoaren dosifikazio-erregimen altuenek 4 mg/L, 3 mg/L eta 1.5 mg/L-ra arteko MICa balioa duten mikroorganismoak estaliko litzuketela, hurrenez hurren. Meningitisaren kasuan, bentzilpenizilina eta zefotaxima, hurrenez hurren,  $\leq 0.5$  mg/L eta  $\leq 1$  mg/L-ko MIC balioak dituzten anduien ondoriozko infekzioetarako balioko lukete.

Ondorioz, lan honek baieztatu du PK/PD analisiaren baliagarritasuna *H. influenzae* eta *S. pneumoniae*-ren antibiotikoekiko sentikortasunaren zaintzan. Bakteria hauek infekzio asko eragiten dituzte, eta normalean arnasbideetan kokaturik egon arren, batzuetan infekzio inbaditzaile larriak izaten dira. Azterlan hauek erraztu egiten dute infekzio horien tratamenduan erabiltzen diren antimikrobianoen dosifikazioak optimizatzea, sentikortasun-datuak osatuz.

## Bibliografia

1. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madril: EPE; urt/2020. [Kontsultatua: 2020/01/20]. Eskuragarri: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>.
2. Musher DM. Pneumococcal vaccination in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/02/25)
3. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramliden M, Celentano LP, et al. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:396–404. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161552>
4. Giufrè M, Daprai L, Cardines R, Bernaschi P, Ravà L, Accogli M, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* in the oropharynx of young children and molecular epidemiology of the isolates after fifteen years of *H. influenzae* type b vaccination in Italy. *Vaccine*. 2015;33:6227–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.082>
5. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal Trends of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1012–20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01454-08>
6. Marimon JM, Ardanuy C. Epidemiology of pneumococcal diseases in Spain after the introduction of pneumococcal conjugate vaccines. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin*. 2020;S0213-005X(20)30050-1. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.016>

7. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso M-D, et al. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997-2009. *BMC Infect Dis.* 2011;11:239. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-239>
8. Càmara J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. Ho PL, editor. *PLOS ONE.* 2017;12:e0175224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175224>
9. Ardanuy C, de la Campa AG, García E, Fenoll A, Calatayud L, Cercenado E, et al. Spread of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 8-ST63 Multidrug-Resistant Recombinant Clone, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1848–56. <https://doi.org/10.3201/eid2011.131215>
10. Torumkuney D, Nica M, Nistor I, Vatcheva-Dobrevska R, Petrovic V, Stoica A, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:v2-13. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dky066>
11. García-Cobos S, Arroyo M, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Lara N, Oteo J, et al. Isolates of  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:111-6. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt324>
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available on: <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-pneumococcal-disease>.  
[Kontsultatua:2020/06/30]
13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available on: <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease>.  
[Kontsultatua:2020/06/30]
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available on: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>. [Kontsultatua:2020/06/05]
15. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Calvo B, Canut A, Solinís MÁ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis as a tool for surveillance of the activity of

antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in critically ill patients. 2019;37: 380-86 <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.013>

16. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Calvo B, Canut A, Solinís MÁ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis as a tool for surveillance of the activity of antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in critically ill patients. 2019;37: 380-86 <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.013>

17. Zelenitsky SA, Rubinstein E, Ariano RE, et al. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and MIC distributions to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* causing infections in Canadian hospitals (CANWARD). J Antimicrob Chemother. 2013;68:i67–72. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt028>

18. Asín E, Isla A, Canut A, Rodríguez Gascón A. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. Int J Antimicrob Agents. 2012;40:313-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.06.005>

19. Schotte L, Wautier M, Martiny D, Piérard D, Depypere M. Detection of beta-lactamase-negative ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* in Belgium. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019;93:243-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.009>

20. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev 3. 2019. [Kontsultatua: 2020/07/20]. Eskuragarri: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf)

21. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. J Infect Chemother. 2015;21:319-29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>

22. Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reinoso J, Giménez Mestre MJ, Rodríguez-Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2015 Jan;33(1):48–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.023>

23. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. *N Engl J Med*. 2016;375:2446–56.
24. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:480–492. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00549-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00549-6)
25. Lewnard JA, Huppert A, Givon-Lavi N, Pettigrew MM, Regev-Yochay G, Dagan R, et al. Density, Serotype Diversity, and Fitness of *Streptococcus pneumoniae* in Upper Respiratory Tract Cocolonization With Nontypeable *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis*. 2016;214:1411-20. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw381>
26. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infect Dis*. 2016;63:611–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw347>
27. Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, et al. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:19-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-014-2208-6>
28. Leibovitz E, Serebro M, Givon-Lavi N, et al. Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;5:381-4. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318194e783>
29. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;11:1008-16. <https://doi.org/10.1097/00006454-200211000-00007>
30. Alonso M, Marimon JM, Ercibengoa M. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Causing Acute Otitis Media Isolated from Children with Spontaneous Middle-Ear Drainage over a 12-Year Period (1999–2010) in a Region of Northern Spain. *PLoS One*. 2013;8:e54333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054333>
31. Susceptibility to antimicrobials agents used in the community in Spain. GlaxoSmithKline, S.A. (Data on file).

32. Garcia-Cobos S, Moscoso M, Pumarola F, et al. Frequent carriage of resistance mechanisms to b-lactams and biofilm formation in *Haemophilus influenzae* causing treatment failure and recurrent otitis media in young children. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2394-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku158>
33. Ozawa D, Yano H, Endo S, et al. Impact of the Seven-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Acute Otitis Media in Japanese Children: Emergence of Serotype 15A Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Middle Ear Fluid Isolates. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;9:e217-21. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000776>
34. Sexton DJ. Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infections and bacteremia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/02/05).
35. Yeh S. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b infection. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/02/25).
36. Tuomanen E. Impact of universal infant immunization with pneumococcal conjugate vaccines in the United States. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Kontsultatua: 2020/02/25).
37. Ladhani S, Slack MPE, Heath PT, von Gottberg A, Chandra M, Ramsay ME, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996–2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:455–63. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1603.090290>
38. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. (V 10.0); 2020. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf) [Kontsultatua: 2020/03/26]
39. Canut A, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:399-405. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.023>

40. Isla A, Trocóniz IF, Canut A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and ceftriaxone in the treatment of paediatric acute otitis media in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:167-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2010.05.008>
41. Cristinacce A, Wright JG, Stone GG, Hammond J, McFadyen L, Raber S. A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia: Ceftaroline Fosamil Versus Comparators. *Infect Dis Ther*. 2019;8:185–98. <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-0243-4>
42. Dana Maglio, PharmD; Joseph L. Kuti, PharmD; and David P. Nicolau. Simulation of Antibiotic Pharmacodynamic Exposure for the Empiric Treatment of Nosocomial Bloodstream Infections: A Report from the OPTAMA Program. *Clin Ther*. 2005;27:1032-42. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.07.004>
43. Lâm T-T, Claus H, Elias J, Frosch M, Vogel U. Ampicillin resistance of invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Germany 2009–2012. *Int J Med Microbiol*. 2015;305:748-55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.08.028>
44. Misawa K, Tarumoto N, Tamura S, Osa M, Hamamoto T, Yuki A, et al. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding penicillin-binding proteins in  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in Japan. *BMC Res Notes*. 2018;11:53 <https://dx.doi.org/10.1186/s13104-018-3169-0>
45. Tsang RSW, Shuel M, Whyte K, Hoang L, Tyrrell G, Horsman G, et al. Antibiotic susceptibility and molecular analysis of invasive *Haemophilus influenzae* in Canada, 2007 to 2014. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1314-19. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw565>
46. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes-Rumí L, Valero-López G, Baidez-Guerrero AE, García-Molina E, Díaz Pérez J et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31:01-12. <https://seq.es/wp-content/uploads/2018/02/cabrera31jan2018.pdf>
47. Kratochwil NA, Huber W, Müller F, Kansy M, Gerber PR. Predicting plasma protein binding of drugs: a new approach. *Biochem Pharmacol*. 2002;64:1355–74. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01074-2](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01074-2)

48. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
49. Rodríguez-Gascón A, Aguirre-Quiñonero A, Canut-Blasco A. Are oral cefuroxime axetil, cefixime and cefditoren pivoxil adequate to treat uncomplicated acute pyelonephritis after switching from intravenous therapy? A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.12.017>
50. Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic–pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:621-8. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm536>
51. Skaare D, Anthonisen IL, Kahlmeter G, Matuschek E, Natås OB, Steinbakk M, et al. Emergence of clonally related multidrug resistant *Haemophilus influenzae* with penicillin-binding protein 3-mediated resistance to extended-spectrum cephalosporins Norway, 2006 to 2013. *Euro Surveill*. 2014;19:20986. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.49.20986>
52. Kacou-Ndouba A, Revathi G, Mwathi P, Seck A, Diop A, Kabedi-Bajani MJ, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–14 in the Democratic Republic of Congo, Ivory Coast, Republic of Senegal and Kenya. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:i21-31. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw070>
53. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:402–10. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x>
54. Chen H-H, Li H-C, Su L-H, Chiu C-H. Fluoroquinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from a medical center in the pneumococcal conjugate vaccine era. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50:839–45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2016.05.003>
55. De la Campa AG, Ardanuy C, Balsalobre L, Pérez-Trallero E, Marimón JM, Fenoll A, et al. Changes in Fluoroquinolone-Resistant *Streptococcus pneumoniae* after 7-Valent Conjugate Vaccination, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:905–11. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1506.080684>



**ONDORIOAK**



## Ondorioak

1. Erdiko Otitis Akutuaren (EOA) terapia enpirikorako aukerako tratamendua amoxicilina dosi altuetan (30 mg/kg q8 edo 33 mg/kg q8) izango litzateke. Izan ere, jarduera altu-moderatua aurkezten du *Streptococcus pneumoniae* eta *Haemophilus influenzae*-ren aurka, baita *S. pneumoniae*-ren 19A serotipoaren aurka ere eraginkorra izanik. *H. influenzae* prozesu infektiosoaren parte dela susmatzen bada, tratamendu egokiena amoxicilina/klabulanikoa izango litzateke, egunean 40 mg/kg edo gorako dosietan.
2. Amoxicilina ezingo balitz erabili EOaren tratamendurako, zefotaxima aukera egoki bat izango litzateke, baina eraginkortasun gutxiago izango luke *S. pneumoniae*-ren 19A serotipoaren aurrean. Aho-bidetik aztertutako aukera bakarra, zefuroxima-axetiloa, ez litzateke EOaren tratamendu enpirikorako aukera ona izango. Soilik egokia izango litzateke infekzioa *S. pneumoniae*-ren 3 serotipoak eragingo balu.
3. Amoxicilina dosi altuetan (80-90 mg/kg/eguneko) 2 mg/L-ra arteko kontzentrazio minimo inhibitzaile (MIC; ingelesezko sigla) balioa duten mikroorganismoak estaliko lituzke eta zefotaximaren dosi altuek (150-200 mg/kg/eguneko) 1 mg/L-ra artekoak.
4. Anpizilinarekin eta amoxicilinarekin *H. influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzaileen tratamendurako, beta-laktamasen presentzia terapiaren arrakasta mugatzen duen faktorea da. Informazio hori ez edukitzekotan, ebaluatutako gainerako antimikrobianoak (amoxicilina/klabulanikoa, zeftriaxona, zefotaxima, imipenem eta ziprofloxazinoa), egokiak izango lirateke dosifikazio-erregimena eta erresistentzia-mekanismoa edozein delarik ere.
5. Zefotaxima 2g q6h eta zeftriaxona 4g/egunero, *H. influenzae*-k eragindako meningitisaren tratamendurako egokiak dira.
6. *H. influenzae*-k eragindako infekzio inbaditzaileen aurka aztertutako antibiotikoentzat kalkulaturako mozte-puntu farmakozinetiko/farmakodinamikoek iradokitzen dute, esposizio nahikoa dagoela European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erakundeak proposaturako mozte-puntu klinikoak baino MIC balio altuagoak dituzten mikroorganismoen infekzioak estaltzeko.

7. Bentzilpenizilina eta zefotaxima, gaixotasun pneumokoziko inbaditzailearen (IPD; ingelesezko sigla) tratamendu enpiriko gisa aukera egokiak dira.
8. Bentzilpenizilina 4 mU q4h eta zefotaxima 2 g q6h, *S. pneumoniae*-k eragindako meningitisaren tratamendurako eraginkorrak dira.
9. IPDaren tratamendurako aztertutako bentzilpenizilinaren, zefotaximaren eta lebofloxazinoaren dosifikazio-erregimen altuenek, 4 mg/L, 3 mg/L eta 1.5 mg/L-ra arteko MIC balioak dituzten mikroorganismoak estaliko lituzkete, hurrenez hurren. Meningitisaren kasuan, bentzilpenizilina eta zefotaxima, MIC  $\leq$  0.5 mg/L eta  $\leq$  1 mg/L dituzten anduien ondoriozko infekzioetarako balioko lukete, hurrenez hurren.
10. PK/PD analisia baliagarria da *H. influenzae* eta *S. pneumoniae* espezieek eragindako infekzioen tratamendu antimikrobianoaren egokitasuna ebaluatzeko, eta, beraz, txertaketa-programak ezarri ondoko zaintza epidemiologikoko programetan sar liteke.

**Antibioterapia en infecciones invasivas y no invasivas  
debidas a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus  
influenzae*: evaluación mediante análisis  
farmacocinético/farmacodinámico**





---

## Índice

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
Vacunación y epidemiología.....	3
Análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) y optimización de la dosificación de antibióticos .....	16
<b>OBJETIVOS</b> .....	27
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	29
<b>CAPÍTULO 1:</b> <i>Application of pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate the adequacy of antimicrobial therapy for pediatric acute otitis media in Spain before and after the introduction of the PCV7 vaccine</i> .....	31
<b>CAPÍTULO 2:</b> <i>Evaluation of the adequacy of the antimicrobial therapy of invasive Haemophilus influenzae infections: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective</i> .....	53
<b>CAPÍTULO 3:</b> <i>Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of the antimicrobial therapy of pneumococcal invasive disease in adults: benzylpenicillin, cefotaxime and levofloxacin</i> .....	75
<b>DISCUSIÓN GENERAL</b> .....	95
<b>CONCLUSIONES</b> .....	119





# **INTRODUCCIÓN**



## Introducción

En la actualidad, las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* y por *Haemophilus influenzae* mantienen una alta prevalencia. Las formas de infección invasivas de estas enfermedades suponen cuadros graves como la neumonía bacteriémica, septicemia y meningitis, entre otras, mientras que las infecciones no invasivas son manifestaciones más frecuentes y menos graves, como la sinusitis, otitis media aguda (OMA) y neumonía comunitaria no bacteriémica (1,2).

La principal estrategia de prevención de estas enfermedades es la vacunación, que supone una inmunización activa artificial. Mediante la administración de productos biológicos que contienen uno o varios antígenos, se produce un estímulo inmunitario específico que simula la infección natural y genera una respuesta inmunitaria específica en el sujeto, protegiéndolo así en ulteriores exposiciones al microorganismo. Junto con la potabilización del agua, la vacunación ha sido la medida que más ha contribuido a disminuir la morbilidad y la mortalidad de la especie humana y ha supuesto un cambio en la situación epidemiológica del planeta, logrando la erradicación de la viruela, la interrupción de la transmisión de la poliomielitis en casi todo el mundo y el control de enfermedades como el sarampión, el tétanos, la difteria, y la rubeola, entre otras (3). La introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) y la vacuna conjugada del serotipo b de *H. influenzae*, también han supuesto un importante cambio en la epidemiología de estas infecciones, disminuyendo su incidencia, principalmente en niños menores de 5 años, y ocasionando un cambio en la distribución de serotipos y en el perfil de sensibilidad a los antimicrobianos (1,2).

## Vacunación y epidemiología

### *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* es un coco Gram-positivo capsulado (nombre común: neumococo). Su único reservorio natural es la nasofaringe humana y con frecuencia es patógeno en ancianos, niños y personas inmunocomprometidas, causando infecciones invasivas y no invasivas asociadas a una morbilidad y mortalidad sustanciales (1,4). La enfermedad neumocócica invasiva es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO). Se estima que *S. pneumoniae* es la principal causa

bacteriana de neumonía en todo el mundo (4). La colonización nasofaríngea contribuye a la diseminación comunitaria e intrafamiliar del microorganismo. La bacteria inicia la colonización nasofaríngea en los primeros meses de vida y a los 3 años de edad se alcanza la máxima tasa de colonización, que se sitúa entre el 25% y el 80% (1), de modo que los lactantes y niños pequeños son el principal reservorio de neumococos en la población (4). La colonización además, juega un papel esencial en la selección de resistencias frente a antibióticos, cuando las cepas nasofaríngeas son sometidas a la presión selectiva de los mismos (1).

Las vacunas neumocócicas existentes utilizan polisacáridos capsulares como antígenos (4). Se han descrito más de 90 serotipos de neumococo, aunque más del 60% de las infecciones se deben a los serotipos 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F o 23F. Para la formulación de las vacunas, se seleccionan los polisacáridos capsulares de los serotipos que con mayor frecuencia causan infecciones (1,4,5). Existen dos tipos de vacunas: la vacuna polisacárida neumocócica de 23 valencias (VNP23), que contiene polisacáridos parcialmente purificados, y las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC), que contienen polisacáridos capsulares conjugados a una proteína transportadora para que sean capaces de inducir memoria inmunológica y respuestas humorales secundarias. Entre estas últimas se incluyen la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7), la decavalente (VNC10) y la tridecavalente (VNC13). La respuesta inmune provocada por cada tipo de vacuna varía según su formulación (4). La VNP23 está formada por polisacáridos, los cuales son antígeno T-independientes, por lo que no inducen memoria inmunológica ni respuesta secundaria de anticuerpos. Además, la administración repetida induce un título menor de anticuerpos, fenómeno conocido como tolerancia (1). Esta pérdida de inmunidad conlleva la necesidad de revacunación en determinados pacientes (1,4). Además, la VNP23 es poco inmunógena en niños menores de dos años (1,5). Sin embargo, la proteína transportadora utilizada en la formulación de las VNC provoca una respuesta de memoria dependiente de células-T, lo que aumenta la efectividad de las vacunas los primeros dos años de vida (5). Las VNC tienen la capacidad de erradicar las bacterias de la nasofaringe, influyendo sobre el estado de portador (1,4), que es una importante medida preventiva en las personas vacunadas y en la población general, porque implica una inmunización colectiva y protección de grupo (1,4,5) que ha sido demostrada frente a las formas invasivas y no invasivas de la enfermedad (1). En la tabla 1 se recoge la composición antigénica de las vacunas neumocócicas disponibles en España.

**Tabla 1.** Composición antigénica de las vacunas neumocócicas disponibles en España.

Vacuna	VNP23	VNC7	VNC10	VNC13
	1		1	1
	2			
	3			3
	4	4	4	4
	5		5	5
				6A
	6B	6B	6B	6B
	7F		7F	7F
	8			
	9N			
	9V	9V	9V	9V
	10A			
	11A			
	12F			
	14	14	14	14
	15B			
	17F			
	18C	18C	18C	18C
	19A			19A
	19F	19F	19F	19F
	20			
	22F			
	23F	23F	23F	23F
	33F			
<b>Referencia</b>	(5)	(6,7)	(4)	(4)

VNP23: vacuna polisacárida neumocócica de 23 valencias, VNC7: vacuna neumocócica conjugada heptavalente, VNC10: vacuna neumocócica conjugada decavalente, VNC13: vacuna neumocócica conjugada tridecavalente.

Los 23 serotipos de la VNP23 representaban el 85-90% de los serotipos que causaban enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en los Estados Unidos (EEUU). La ENI se define por el aislamiento de neumococo de un fluido corporal normalmente estéril (5). La vacuna fue introducida en 1977 en EEUU y supuso un hito importante en la

atención preventiva (4). La VNP23 se utiliza en todos los adultos mayores de 65 años, y se recomienda con un grado de evidencia 1B en el resto de adultos y niños mayores de 2 años con mayor riesgo de padecer infecciones neumocócicas o complicaciones graves en caso de padecerlas (4,5). Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la VNP23 para reducir la ENI en adultos sanos, en particular la causada por los serotipos vacunales (SV). Sin embargo, la eficacia disminuye a medida que aumenta la edad y no se observa ningún beneficio cinco años después de la vacunación entre personas mayores de 80 años. Dada la reducción dramática en la ENI observada en adultos debido a la protección de grupo tras el uso rutinario de VNC en niños, el beneficio adicional de vacunar a todos los adultos mayores de 65 años con la VNP23 ha sido cuestionado (4).

La vacunación neumocócica está incluida en los calendarios de vacunación infantil en todo el mundo. De hecho, los niños menores de 5 años, y particularmente los menores de 2 años, no producen una respuesta inmune suficiente a polisacáridos capsulares, y tienen un mayor riesgo de ENI (4). La Asociación Española de Pediatría (AEP), de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda la inmunización con las VNC en todos los lactantes, con un grado de evidencia 1A (5).

En España, la VNC7 fue comercializada en el año 2001 y pese a que no estaba financiada por el sistema nacional de salud, la AEP recomendó la inmunización de todos los niños menores de dos años. La cobertura vacunal alcanzó el 50% en el año 2006 (6). En 2010 se comercializaron la VNC13 y la VNC10 (4). En España, la VNC13 no fue incluida en el calendario vacunal hasta el año 2016, por lo que la cobertura hasta ese momento fue desigual y no universal (1). Un efecto adverso del uso generalizado de las VNC ha sido la aparición de cepas de reemplazo, un término utilizado para describir los serotipos no vacunales (SNV) que han aparecido como colonizadores de la nasofaringe y como causa de la enfermedad neumocócica tras la vacunación (4). En la tabla 2 se recogen las características de las vacunas neumocócicas disponibles en España.

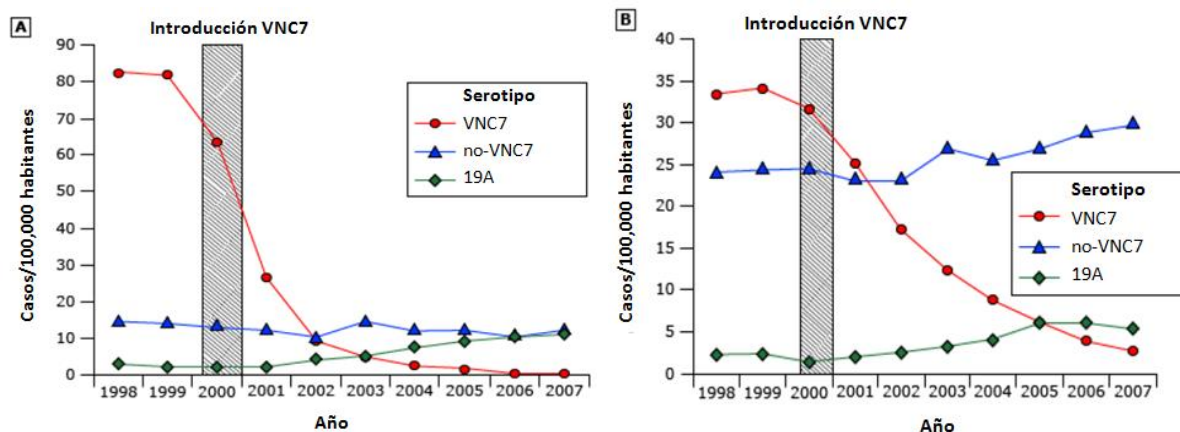
**Tabla 2:** Características de las vacunas antineumocócicas disponibles en España

Vacuna	Formulación	Respuesta antigénica	Inmunidad de grupo	Cepas de reemplazo	Indicaciones de ficha técnica	Referencias
<b>VNP23 (Pneumovax 23)</b>	Polisacáridos parcialmente purificados	T independiente	No	No asociada	Prevención de la enfermedad neumocócica en niños $\geq 2$ años y en adultos	(1,4,8)
<b>VNC7* (Prevenar)</b>					Prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva en $\geq 2$ meses y $\leq 5$ años	(4,5,9)
<b>VNC10 (Synflorix)</b>	Polisacáridos capsulares conjugados a una proteína transportadora	T dependiente	Sí, mediante inmunidad en mucosas	Asociada	Prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva en niños $\geq 6$ semanas y $\leq 5$ años	(4,5,10)
<b>VNC13 (Prevenar 13)</b>					Prevención de la ENI, neumonía y OMA en niños $\geq 6$ semanas y $\leq 17$ años  Prevención ENI y neumonía en $\geq 18$ años	(4,5,11)

VNP23: vacuna polisacárida neumocócica de 23 valencias, VNC7: vacuna neumocócica conjugada heptavalente, VNC10: vacuna neumocócica conjugada decavalente, VNC13: vacuna neumocócica conjugada tridecavalente. ENI: Enfermedad neumocócica invasiva, OMA: Otitis Media Aguda. \* Autorización anulada en la actualidad.

La introducción de la VNC7 dio lugar a una disminución marcada de las infecciones producidas por los siete SV y de forma paralela, se produjo un incremento de los SNV, sobre todo del 19A, que aumentó de forma muy rápida. Así, los SNV, concretamente el 19A, 1 y 7F, llegaron a ser los responsables de la mayoría de los casos de ENI (1). En

los países desarrollados donde se implementó la VNC7 se estima que la efectividad para prevenir la ENI causada por los SV fue superior al 90%, lo que condujo a una reducción marcada de todos los casos de ENI (1,4). Esta efectividad fue desigual para los distintos serotipos y para las distintas formas clínicas, siendo más baja para los serotipos 19F y 6B y frente a la meningitis (1). En EEUU se observaron reducciones en la meningitis y en las hospitalizaciones por neumonía por todas las causas tanto en niños como en adultos. También se observaron reducciones en las tasas de mortalidad, principalmente en adultos mayores de 65 años y en pacientes con neumonía bacteriémica (12). Paralelamente, se detectó un aumento en la proporción de casos de ENI asociados con neumonía y/o empiema, siendo el serotipo 19A una causa importante, aunque este aumento fue pequeño en comparación con la disminución general de ENI (7). En la figura 1 se muestran los cambios en la incidencia de la ENI por serotipo en niños y en adultos, tras la introducción de la VNC7 en EEUU.

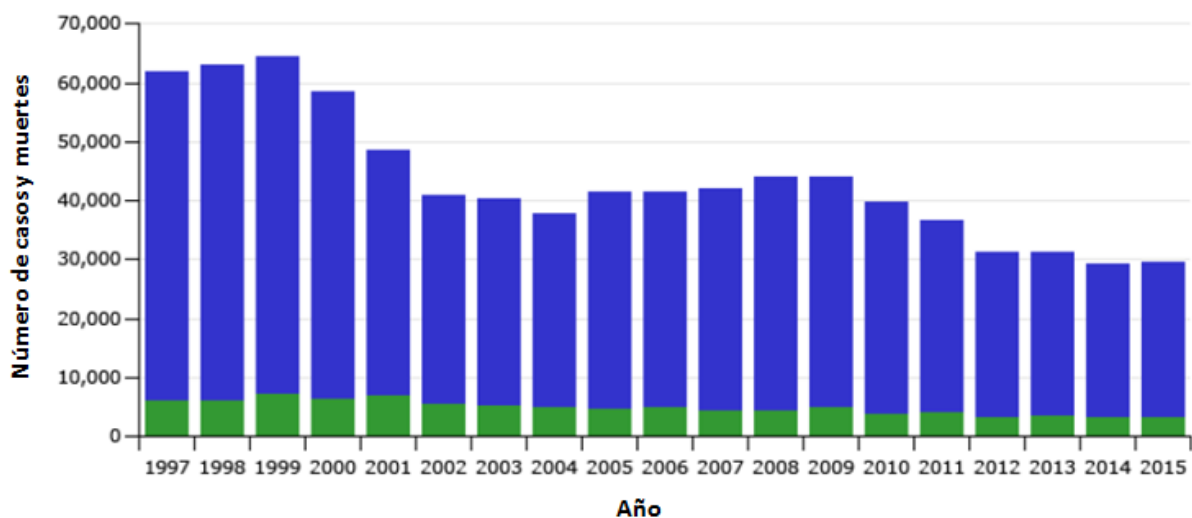


**Figura 1.** Cambios en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) por serotipo en niños de <5 años (A) y adultos  $\geq 65$  años (B), de 1998 a 2007, tras la introducción de la VNC7 en EEUU en el año 2000 (4,5).

La implantación de las vacunas de valencia ampliada también ha llevado consigo una reducción significativa de los casos de ENI por los SV y un aumento por los SNV. En general, este aumento no ha anulado, hasta ahora, el efecto global sobre la reducción de la ENI y ha tenido lugar de forma lenta y progresiva (1). Ambas vacunas se usan en todo el mundo y parecen ser igualmente efectivas para reducir la incidencia de ENI (5). La vacunación con VNC10 no parece suponer un cambio en la colonización nasofaríngea por neumococo o por *Haemophilus* no tipables respecto a los niños vacunados con la VNC7 (1). Sin embargo, en EEUU se ha comprobado que, pese a no



haber afectado a la tasa general de transporte de neumococo en la nasofaringe, la inmunización infantil universal con VNC13 ha aumentado el transporte nasofaríngeo de los SNV y *Staphylococcus aureus*. Aunque se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios (7), algunos estudios han demostrado que las cepas de reemplazo que ocupan el nicho ecológico tras la desaparición de los trece SV en la nasofaringe tienen menor capacidad invasora que los serotipos VNC13 y no VNC7 (1). El mayor descenso en las tasas de colonización nasofaríngea se ha observado en el serotipo 19A. No obstante, la vigilancia de la ENI llevada en EEUU ha mostrado que en niños menores de 5 años de edad, el serotipo 19A sigue siendo una causa común de ENI (7). En la mayoría de los países que han utilizado la VNC10, el efecto sobre la ENI por 19A se ha restringido a los niños vacunados, y ha sido de corta duración (2-3 años). En el resto de la población, se ha producido un aumento de este serotipo y de ENI por los serotipos 19A y 3 (1). Estos informes destacan la capacidad del neumococo para adaptarse a la presión selectiva de la vacuna y la necesidad de permanecer alerta ante enfermedades invasivas causadas por los SNV (7). La figura 2 representa el número de casos y de muertes por ENI estimadas en los EEUU desde 1997 hasta 2015.



**Figura 2:** Número de casos y muertes estimado de ENI en los EEUU, 1997-2015 (5). En color azul los casos y en verde las muertes.

Las VNC también han supuesto un impacto en la incidencia de las infecciones neumocócicas no invasivas como la neumonía no bacteriémica y la otitis media aguda (OMA) (1). *S. pneumoniae* es el responsable de alrededor de un tercio de las OMA. Se

estima que la inmunización infantil de rutina contra el neumococo reduce modestamente la incidencia de OMA, se asocia con menos visitas médicas por OMA, menor progresión a OMA compleja y menor implantación de tubos de timpanostomía. Concretamente, la administración de la VNC7 se asoció con una reducción moderada de la OMA, de aproximadamente un 6-8%. Sin embargo, la eficacia de la prevención de OMA por un SV confirmada por cultivo fue del 57-65% y la estimación de la reducción de OMA por un SV del 90% (13). En niños menores de 2 años, la VNC7 ha supuesto una reducción  $\geq 28\%$  en la OMA recurrente (14,15) y una reducción  $\geq 43\%$  en las visitas o prescripciones ambulatorias por causa de OMA (16). Frente las otitis más graves que precisan timpanostomía, la efectividad alcanzó un 20% (1). La disminución en los casos de OMA ha sido observada en niños vacunados y no vacunados, debido a la protección de grupo (17). No obstante, varios estudios han demostrado un aumento de OMA causada por cepas de reemplazo como el 19A (13), serotipo que en EEUU se aisló con frecuencia en niños con OMA resistente a múltiples antibióticos, mastoiditis coalescente y sinusitis crónica (7). Un reciente estudio realizado en el norte de España durante un período de 12 años reveló que los serotipos del neumococo que más frecuentemente causan OMA bajo la influencia de VNC7 eran el 19A, 3 y 19F, los no estando los últimos dos serotipos incluidos en la vacuna (18). Adicionalmente, varios autores han sugerido la posibilidad de un aumento en la tasa de OMA por *H. influenzae* tras la introducción de la VNC7 (19). En España, la introducción de la VNC7 ha sido asociada a un aumento en la proporción de OMA causada por este microorganismo (18). La relación de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en la OMA es conocida, y al igual que las infecciones virales mixtas, las infecciones bacterianas mixtas en la OMA son frecuentes y son formas de infección relacionadas con otitis persistentes y recurrentes (20). Los serotipos adicionales de la VNC13 brindan protección adicional contra la OMA y la OMA recurrente (13). En un estudio realizado en Israel, la VNC13 disminuyó la incidencia de OMA neumocócica y de OMA por cualquier causa un 77% y un 60%, respectivamente, en niños menores de 2 años que necesitaron drenaje y cultivo, y prácticamente eliminó todos los casos de OMA por los serotipos contenidos en la vacuna (1).

La inmunización infantil universal con las VNC se ha asociado con una disminución en la tasa de ENI resistente a la penicilina y multirresistente. Se cree que dos factores son responsables de la reducción de las cepas resistentes a los antibióticos en la era de las VNC. Por un lado, la inmunización con VNC disminuye la adquisición de SV resistentes a los antibióticos, y por otro lado, los receptores de las VNC reciben menos antibióticos que los niños no vacunados, lo que reduce aún más la presión selectiva

para adquirir resistencias. No obstante, en cuanto a los patrones de resistencia de los aislados de la nasofaringe, los datos sobre los efectos de la inmunización universal infantil son inconsistentes (7). Por otro lado, *S. pneumoniae* es capaz de incorporar ADN externo de manera natural (transformación), que es integrado en el cromosoma bacteriano mediante procesos de recombinación, constituyéndose el "motor" principal de su proceso evolutivo. Esto justifica su diversidad genética y la rapidez de propagación de la resistencia a los antibióticos.

En España, alrededor del 20% de cepas tienen resistencia intermedia a penicilina (CMI de 0.12-2 mg/L) y <5% de cepas tienen resistencia de alto nivel (CMI  $\geq$  4 mg/L) (21). Además, el 20% de las cepas son resistentes a macrólidos y alrededor del 2% son resistentes a levofloxacino (22). La resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina se asocia en muchos casos a un patrón de multirresistencia variable que incluye además resistencia a beta-lactámicos, a macrólidos, a clindamicina y a cotrimoxazol. La resistencia a la penicilina se ha producido porque parte de los genes que codifican las proteínas de unión a la penicilina (PBP, "penicillin binding protein") han sido reemplazados por variantes alélicas de genes de otras cepas de *S. pneumoniae* o de estreptococos del grupo viridans, que difieren hasta en un 25% en la secuencia de ADN. Las proteínas PBP poseen acción enzimática y están involucradas en la biosíntesis del peptidoglucano de la pared bacteriana, y debido a las mutaciones de los genes que las codifican, la afinidad a la penicilina se ve disminuida (23). Como se ha demostrado, los neumococos tienen flexibilidad molecular en el locus capsular debido a su estructura genética modular, lo que puede hacer que una cepa que accede a un entorno determinado como un serotipo, adquiera la cápsula de otro serotipo en pocos días. Además, no existen límites conocidos para la intercambiabilidad capsular. Bajo presión selectiva de anticuerpos, se puede esperar que los neumococos evolucionen rápidamente para eludir las vacunas que contienen un número limitado de serotipos, y hay datos que sugieren que este proceso ha comenzado. La única solución a largo plazo para este problema es el desarrollo de una vacuna que contenga uno o varios antígenos proteicos protectores del neumococo en lugar de antígenos polisacáridos específicos de serogrupo (7).

Por tanto, está claro que la introducción de las VNC ha dado lugar a cambios drásticos en la epidemiología de las infecciones neumocócicas. En la época prevacunal, el patrón de distribución de la enfermedad neumocócica era bimodal, de forma que se encontraba un pico de incidencia máximo en los niños menores de 5 años y otro en los adultos mayores de 60. En la actualidad, la incidencia es mayor en estos últimos (1).

No obstante, es importante resaltar la importancia de la vigilancia epidemiológica continua de la enfermedad neumocócica, particularmente de la ENI por los SNV, incluso en niños inmunizados, puesto que, pese a que la incidencia de ENI y la mortalidad neumocócica disminuyeron a partir de la introducción de VNC7, la carga de la enfermedad neumocócica sigue siendo sustancial (4,5).

### *Haemophilus influenzae*

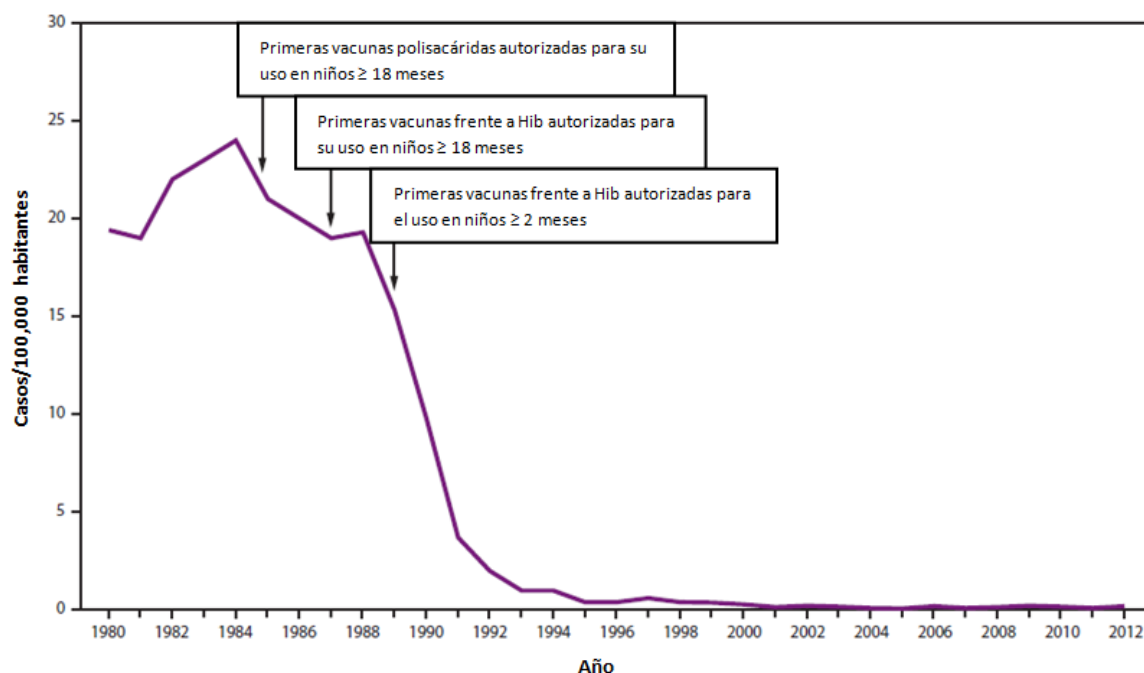
*H. influenzae* es un cocobacilo Gram-negativo que forma parte de la microbiota humana del tracto respiratorio superior. El ser humano es el único reservorio conocido. En función de las diferentes características antigénicas de su cápsula polisacárida, se diferencian 6 serotipos (a-f). Las cepas no capsuladas se denominan no tipables (HiNT). De todos los serotipos capsulares, el tipo b (Hib) es el más virulento. En las áreas del mundo donde la vacuna conjugada frente al Hib no está muy extendida, Hib es una de las principales causas de meningitis y epiglotitis en niños, y de neumonía en adultos (24). Otras cepas de *H. influenzae*, particularmente HiNT, causan infecciones de la mucosa y las vías respiratorias durante toda la vida (25). Se estima que *H. influenzae* representa aproximadamente el 50-60% de los aislamientos bacterianos del oído medio de niños pequeños con OMA, siendo la mayoría de los aislados HiNT (20).

La vacunación es la estrategia más importante para la prevención de la infección por Hib (2,5,25). Está recomendada de forma sistemática en los niños entre 2 y 59 meses de edad con un grado de evidencia 1A, además de en niños  $\geq 5$  años con riesgo incrementado de enfermedad invasora por Hib (2,25). Los niños menores de 2 años no producen una respuesta de anticuerpos adecuada frente a los polisacáridos capsulares; es a partir de los 5 años cuando se adquiere inmunidad específica tras la colonización por Hib y otras especies que producen inmunidad cruzada. Por este motivo en los países donde no se ha implementado la vacunación, este serotipo supone una significativa morbilidad y mortalidad en menores de 5 años (2). Por el contrario, en áreas donde la vacunación es rutinaria, la prevalencia de Hib ha disminuido considerablemente y ha aumentado la de los HiNT (24).

La inmunización universal de los lactantes contra Hib comenzó a principios de la década de 1990 y se practica en casi todos los países desarrollados (24). La primera generación de vacunas frente al Hib estaba compuesta por el polisacárido capsular purificado polirribosil-ribitol-fosfato (PRP) y generaban escasa inmunogenicidad entre

los menores de 18 meses. Posteriormente, se comercializaron vacunas compuestas por PRP conjugado a transportadores proteínicos (2), como por ejemplo el complejo proteico de membrana externa de *Neisseria meningitidis* o el toxoide tetánico (25), que inducen respuesta inmunológica timodependiente, produciendo inmunogenicidad también en menores de 18 meses y eliminando la colonización nasofaríngea. En España, las dos primeras vacunas conjugadas frente a Hib se autorizaron en el año 1993. Sin embargo, la introducción de las mismas en el calendario vacunal no fue aprobada hasta diciembre de 1997. Desde el año 2001, en España la cobertura de primovacunación y de refuerzo ha superado el 95% y el 94%, respectivamente. Tras la formulación de nuevas vacunas conjugadas, la pauta de vacunación fue modificada en el 2017, de forma que se administra como vacuna hexavalente que inmuniza de forma conjunta frente a la enfermedad por Hib, difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis y hepatitis B. Las vacunas conjugadas frente al Hib no protegen ni frente a los otros serotipos capsulados ni frente a los no tipables (2).

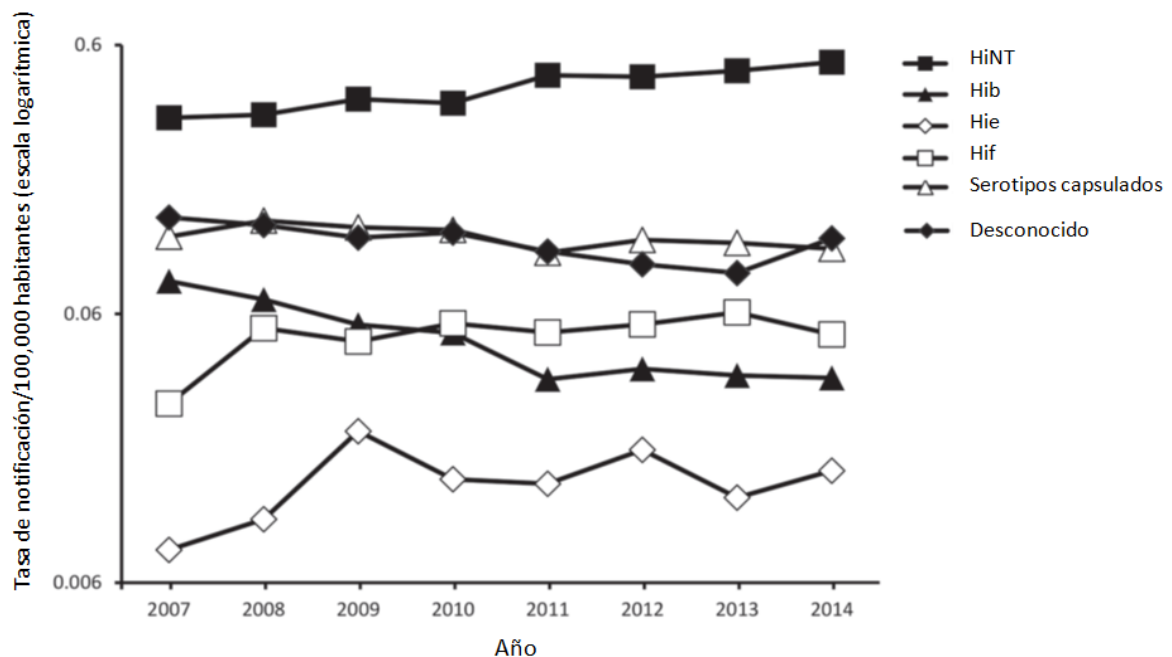
Los recién nacidos están protegidos contra Hib por anticuerpos maternos. A pesar de esto, a medida que disminuyen los niveles de anticuerpos maternos, los niños se vuelven susceptibles a la infección invasiva por Hib, siendo mayor la susceptibilidad desde los 3 meses hasta los 3 años de edad (24). Diversos estudios han demostrado que la vacunación de lactantes a partir de los dos meses de edad genera títulos de anticuerpos protectores a corto y a largo plazo en más del 90% de los vacunados. También se ha observado una buena respuesta inmunológica en pacientes con riesgo incrementado de enfermedad invasiva. De esta manera, tras la comercialización y posterior introducción de la vacuna en el calendario sistemático, se produjo un descenso de más de un 95% en la incidencia de enfermedad invasora en los menores de 5 años respecto a su incidencia en la etapa prevacunal (2). Al igual que la infección por *S. pneumoniae*, la enfermedad invasiva por *H. influenzae* es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO). Adicionalmente, la inmunización contra Hib de rutina supuso un beneficio superior para la salud pública respecto a las expectativas basadas en ensayos de eficacia, puesto que tras su implementación, se observó una reducción de la colonización, de la transmisión y de las infecciones en la comunidad por Hib. La extensión de la protección a los no inmunizados sugiere que proporciona inmunidad colectiva y protección de grupo (2,24,25). Estos hechos han conllevado así una reducción progresiva y sostenida de las infecciones por este serotipo (2,24). En la figura 3 se muestra la incidencia anual estimada de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b en menores de 5 años en los EEUU en el periodo 1980-2012.



**Figura 3:** Incidencia anual estimada de enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b en niños < 5 años. Estados Unidos, 1980-2012 (26).

El uso de vacunas conjugadas frente al Hib en la infancia se ha asociado con una menor prevalencia de la colonización de Hib nasofaríngea en niños vacunados y en no vacunados (24,26). Aunque hasta el momento no hay una clara evidencia de reemplazo de serotipos (24,27–29), varios estudios parecen indicar que se han incrementado las colonizaciones y las infecciones debidas a los serotipos no b y a los HiNT en los portadores (29), siendo la primera causa de enfermedad invasiva por *H. influenzae* (24,28,30,31). En Europa, la vigilancia epidemiológica sobre la enfermedad invasiva llevada a cabo en la era postvacunal, detectó tendencias decrecientes de los casos debidos al serotipo b, especialmente entre los niños, lo que sugiere el éxito de la vacunación contra Hib (28,30). Pese a que las cepas no tipables tienden a ser menos virulentas que Hib, causan infecciones en ancianos y en pacientes con bronquitis crónica (a veces neumonías graves) e infecciones no invasivas como las OMA, sinusitis y conjuntivitis. En la era post-vacunal, las HiNT también se ha identificado como una causa de infecciones invasivas, particularmente en adultos mayores y lactantes pequeños (24). De hecho, la vigilancia epidemiológica llevada a cabo en Europa durante el periodo 2007-2014 mostró una tendencia anual creciente de enfermedad invasiva por *H. influenzae*, aumento que se asoció principalmente a cepas

no capsuladas, y por tanto no tipables (HiNT), que fueron las causantes del 78% de todos los casos. HiNT mostró tendencias crecientes entre los pacientes <1 mes y  $\geq 20$  años de edad, aunque la mayoría de los casos se documentaron entre edades  $\geq 60$  años (28). El desarrollo de vacunas HiNT es un área activa de investigación (25). La figura 4 representa la evolución de la tasa de notificación de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* por serotipo en 12 países de Europa durante el periodo 2007-2014.



**Figura 4.** Tasa de notificación de enfermedad invasiva por *H. influenzae*, por serotipo y año de notificación en 12 países de Europa, 2007-2014 (28).

Las infecciones por *H. influenzae* generalmente se tratan con amoxicilina, amoxicilina/clavulánico o cefalosporinas de segunda y tercera generación. El principal mecanismo de resistencia de las cepas de *H. influenzae*, tanto capsuladas como no tipables, es la producción de beta-lactamasas, que confiere resistencia a las aminopenicilinas, manteniéndose generalmente sensibles a las combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas, cefalosporinas de segunda y tercera generación y carbapenems. Con menor frecuencia, la resistencia a ampicilina puede estar mediada por alteraciones en las proteínas de unión a la penicilina (PBP). Los aislados con este último patrón de resistencia se denominan resistentes a la ampicilina con beta-lactamasa negativa (BLNAR). Si bien se desconoce su importancia clínica, la mayoría de los aislamientos BLNAR reportados parecen ser sensibles a ceftriaxona. En España, el 20% de las cepas produce beta-lactamasas, y hasta un

20% de las cepas aisladas en niños con OMA son resistentes a ampicilina por modificaciones en la PBP3 (22). Las tasas de resistencia a la mayoría de otros antibióticos de *H. influenzae* son generalmente bajas (24).

A pesar de la reducción de la enfermedad invasiva por Hib en España y en los países que han incluido la vacunación sistemática, la Organización Mundial de la Salud estima según datos correspondientes al año 2008, que por este serotipo en todo el mundo se produjeron más de 8 millones de casos de enfermedad grave y el 2% de todas las causas de mortalidad infantil en menores de 5 años (2). Implementar y mantener la cobertura de la vacuna por tanto es importante, además de llevar a cabo un seguimiento epidemiológico de estas infecciones, con el objetivo de monitorizar los cambios epidemiológicos y evaluar el desarrollo de futuras medidas preventivas (28,30).

## **Análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) y optimización de la dosificación de antibióticos**

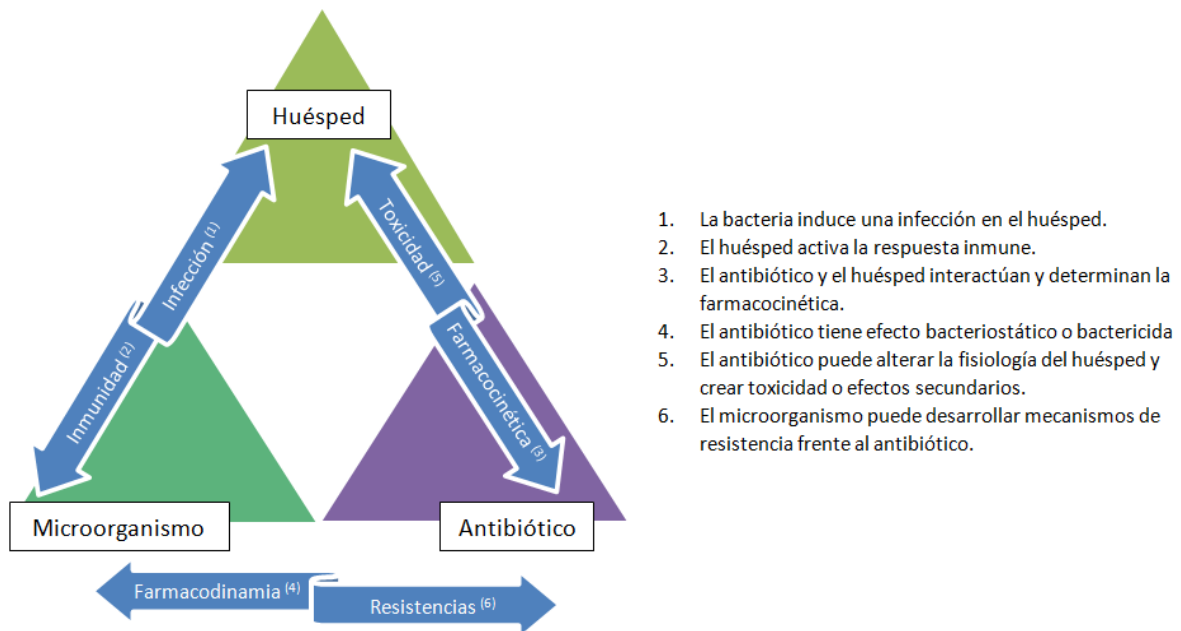
### **Farmacocinética y farmacodinamia**

Tras la administración de un fármaco a un paciente, se dan una secuencia de procesos farmacocinéticos llamados ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) que condicionan la evolución de la concentración del fármaco en los diferentes tejidos del organismo. Una vez alcanzada la concentración necesaria en el lugar indicado, el fármaco produce un efecto mediante su mecanismo de acción, proceso estudiado por la farmacodinamia (32).

El principal indicador del efecto farmacodinámico de los antibióticos es la concentración mínima inhibitoria (CMI), definida como la mínima concentración del antibiótico capaz de inhibir el crecimiento bacteriano (32). Sin embargo, el éxito de la terapia antimicrobiana no solo está condicionado por la sensibilidad del microorganismo al antibiótico. La prescripción de un antimicrobiano debe suponer una toma de decisión sobre el fármaco adecuado a la dosis e intervalos de dosificación correctos para asegurar el éxito terapéutico, minimizar los efectos adversos y disminuir al máximo el impacto sobre la generación de resistencias (33). Para ello, el clínico debe tener en cuenta diversos factores como son la etiología de la infección, las características del fármaco y las características fisiopatológicas del paciente (34). Así,



el resultado clínico depende de complejas interacciones entre los tres elementos de la terapia antimicrobiana: el microorganismo, el huésped y el antibiótico (32). En la figura 5 se muestra el triángulo de las interacciones entre los tres elementos de la terapia antimicrobiana.



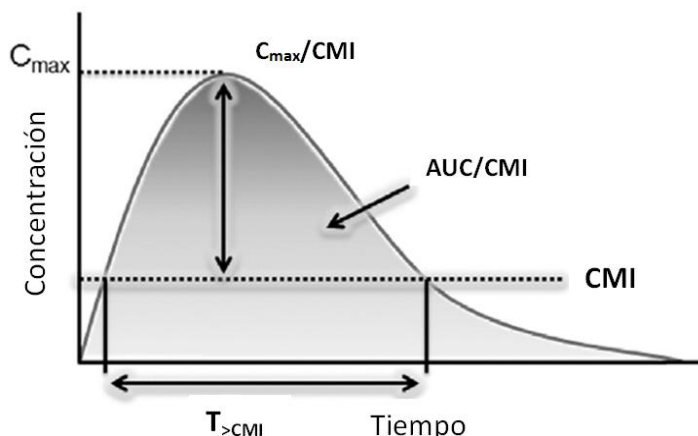
**Figura 5.** Triángulo de las interacciones entre el huésped, el microorganismo y el antibiótico.

## Análisis PK/PD

El análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) combina información sobre el curso temporal del antibiótico en el organismo y la sensibilidad del patógeno al antibiótico, empleando la CMI como parámetro farmacodinámico, y proporciona la relación clínicamente relevante entre el tiempo y el efecto. Por lo tanto, permite seleccionar el agente y el régimen de dosificación óptimos para cada proceso infeccioso y paciente, lo que aumenta la probabilidad de éxito de la terapia y minimiza los efectos adversos, así como la aparición de resistencias (32,35–37).

La relación cuantitativa entre un parámetro farmacocinético y un parámetro microbiológico se conoce como índice PK/PD. Son tres los índices PK/PD principales asociados con el efecto de los antibióticos y utilizados para predecir la eficacia antimicrobiana mediante el análisis PK/PD. El primero es el tiempo durante el cual la concentración del fármaco libre se mantiene por encima de la CMI ( $\%T_{>CMI}$ ), expresado como porcentaje del intervalo de dosificación; el segundo, la relación de la

concentración máxima con la CMI ( $C_{max}/CMI$ ), y el tercero la relación entre el área bajo la curva concentración-tiempo durante 24 horas y la CMI ( $AUC_{24}/CMI$ ). Al aplicar el análisis PK/PD, se debe seleccionar el índice PK/PD y la magnitud del mismo que se requiere para asegurar la eficacia antimicrobiana (32). En la figura 6 se representan los principales índices PK/PD relacionados con la eficacia de los antimicrobianos.



**Figura 6.** Principales índices PK/PD relacionados con la eficacia de los antimicrobianos.  $C_{max}/CMI$ : relación de la concentración máxima con la CMI;  $AUC_{24}/CMI$ : relación entre el área bajo la curva concentración-tiempo durante 24 horas y la CMI;  $\%T_{>CMI}$ : porcentaje de tiempo durante el cual la concentración del fármaco libre se mantiene por encima de la CMI

Dependiendo del perfil de actividad, los agentes antimicrobianos se clasifican en tres grupos: el primero engloba los antibióticos con actividad concentración-dependiente y prolongado efecto post-antibiótico (EPA), el segundo grupo lo forman los antibióticos con actividad tiempo-dependiente y efecto post-antibiótico mínimo o moderado, y el tercer grupo comprende los antibióticos con actividad concentración y tiempo dependientes y prolongado EPA (38). La tabla 3 resume los grupos de antibióticos existentes clasificados por su patrón de actividad, los índices PK/PD relacionados con su eficacia y los antibióticos que forman parte de cada grupo.

**Tabla 3:** Clasificación de los antibióticos atendiendo a su patrón de actividad.

Actividad	EPA	Índice PK/PD	Antibióticos
<b>Concentración-dependiente</b>	Elevado	$fC_{max}/CMI$ $fAUC_{24}/CMI$	Aminoglucósidos Fluoroquinolonas Polimixinas Daptomicina Metronidazol
<b>Tiempo-dependiente</b>	Mínimo-moderado	$\%fT_{>CMI}$	Beta-lactámicos
<b>Concentración y tiempo dependiente</b>	Elevado	$fAUC_{24}/CMI$	Tetraciclinas Macrólidos Linezolid Cloranfenicol Trimetoprima Sulfonamidas Vancomicina

EPA: Efecto post antibiótico;  $C_{max}/CMI$ : relación de la concentración máxima con la CMI;  $AUC_{24}/CMI$ : relación entre el área bajo la curva concentración-tiempo durante 24 horas y la CMI;  $\%T_{>CMI}$ : porcentaje de tiempo durante el cual la concentración del fármaco libre se mantiene por encima de la CMI.

El análisis PK/PD puede ser efectuado mediante la simulación de Montecarlo, una herramienta estadística avanzada que permite ampliar el tamaño de la muestra teniendo en cuenta la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la estimación de los índices PK/PD, con el objetivo proporcionar predicciones de los resultados de los diferentes enfoques terapéuticos, o de alcanzar el objetivo terapéutico. Se pueden hacer dos estimaciones diferentes del resultado clínico. Por un lado, la probabilidad de alcanzar del objetivo (PTA), que es definido como la probabilidad de que un valor específico del índice PK/PD asociado con la eficacia del antibiótico se logre para un cierto valor de MIC. Y por otro lado, la fracción de respuesta acumulada (CFR), definida como la PTA esperada para una determinada población de microorganismos y un régimen de dosificación específico (32,35–37).

El análisis PK/PD también se puede aplicar al desarrollo de nuevos antibióticos, para establecer los regímenes de dosificación óptimos en ensayos clínicos o describir la relación cinética y dinámica para nuevos fármacos, tal y como es requerido por las agencias reguladoras. Además, el análisis PK/PD también ha demostrado ser útil para evaluar la evolución de la actividad antimicrobiana a lo largo del tiempo, y también

como una herramienta para comprobar la idoneidad de la terapia antimicrobiana después de la implantación de una vacuna, proporcionando información complementaria a la simple evaluación de los valores de CMI (34–37).

## Bibliografía

1. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: EPE; urt/2020. [Consultado: 2020/01/20]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>
2. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). *Haemophilus influenzae* tipo b. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: EPE; eka/2019. [Consultado: 2020/01/21]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27>.
3. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Generalidades de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: EPE; urt/2019. [Consultado: 2020/01/10]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-1>.
4. Musher DM. Pneumococcal vaccination in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/02/25).
5. Tuomanen, E. Pneumococcal vaccination in children. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/02/25).
6. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal Trends of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1012–20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01454-08>
7. Tuomanen E. Impact of universal infant immunization with pneumococcal conjugate vaccines in the United States. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/02/25).
8. Ficha técnica Pneumovax 23. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63828/FT\\_63828.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63828/FT_63828.html.pdf) (Consultado: 2020/03/27).

- 
9. Ficha técnica Prevenar, Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-epar-product-information_es.pdf) (Consultado: 2020/03/27).
  10. Ficha técnica Synflorix, Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09508004/FT\\_09508004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09508004/FT_09508004.html) (Consultado: 2020/03/27).
  11. Ficha técnica Prevenar 13, Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09590002/FT\\_09590002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09590002/FT_09590002.html) (Consultado: 2020/03/27).
  12. Sexton DJ. Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infections and bacteremia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/02/25).
  13. Pelton S MP. Acute otitis media in children: Prevention of recurrence. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/02/25).
  14. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infect Dis*. 2016;63:611–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw347>
  15. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:480–492. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00549-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00549-6)
  16. Zhou F, Shefer A, Kong Y, et al. Trends in Acute Otitis Media-Related Health Care Utilization by Privately Insured Young Children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics*. 2008;2:253–60. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0619>
  17. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Community-Wide Vaccination with the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Significantly Alters the Microbiology of Acute Otitis Media: *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:829–33. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000136868.91756.80>

18. Alonso M, Marimon JM, Ercibengoa M. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Causing Acute Otitis Media Isolated from Children with Spontaneous Middle-Ear Drainage over a 12-Year Period (1999–2010) in a Region of Northern Spain. PLoS One. 2013;8:e54333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054333>
19. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2004;12:1142–52.
20. Pelton S, Tähtinen P. Acute otitis media in children: Epidemiology, microbiology and complications. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/03/21).
21. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. (V 10.0); 2020. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf) [Consultado: 2020/03/26]
22. Mensa J, Soriano A, García-Sánchez J, Marco F, Letang E, Llinares P, López-Suñé E, Barberán J. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 2020.
23. Prats G. Microbiología y Parasitología Médica. Panamericana 2013.
24. Yeh S. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of *Haemophilus influenzae*. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/03/21).
25. Yeh S. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b infection. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/02/25).
26. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, Messonier N. Prevention and Control of *Haemophilus influenzae* Type b Disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2014;63:1-14. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6301.pdf>
27. Berndsen MR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Evolving epidemiology of invasive *Haemophilus* infections in the post-vaccination era: results from a long-term population-based study. Clin Microbiol Infect. 2012;18:918–23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03700.x>

28. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramliden M, Celentano LP, et al. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:396–404. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161552>
29. Giufrè M, Daprai L, Cardines R, Bernaschi P, Ravà L, Accogli M, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* in the oropharynx of young children and molecular epidemiology of the isolates after fifteen years of *H. influenzae* type b vaccination in Italy. *Vaccine.* 2015;33:6227–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.082>
30. Ladhani S, Slack MPE, Heath PT, von Gottberg A, Chandra M, Ramsay ME, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996–2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:455–63. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1603.090290>
31. Laupland KB, Schönheyder HC, Østergaard C, Knudsen JD, Valiquette L, Galbraith J, et al. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* bacteremia: A multi-national population-based assessment. *J Infect.* 2011;62:142–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2010.11.009>
32. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015;21:319–29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
33. Grau S, Álvarez-Lerma F, Domínguez-Gil A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic indices: are we ready to use them in daily practice? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:913–6. <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.5.6.913>
34. Zelenitsky SA, Rubinstein E, Ariano RE, et al. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and MIC distributions to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* causing infections in Canadian hospitals (CANWARD). *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:i67–72. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt028>
35. Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Solinís MA, Canut-Blasco A. Application of pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate the adequacy of antimicrobial therapy for pediatric acute otitis media in Spain before and after the introduction of the PCV7 vaccine. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32:121-9. <https://seq.es/wp-content/uploads/2019/02/ibar05feb2019.pdf>

36. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Calvo B, Canut A, Solinís MÁ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis as a tool for surveillance of the activity of antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in critically ill patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37:380-86 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.013>
37. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Canut A, Ángeles Solinís M. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial activity using PK/PD analysis: an 18-year surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37:626-33 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.02.009>
38. Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. Individualising Therapy to Minimize Bacterial Multidrug Resistance. *Drugs.* 2018;78:621–41. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-018-0891-9>



## **OBJETIVOS**



## Objetivos

La prevención de enfermedades infecciosas es un tema prioritario en la política de salud pública de cualquier país y, en concreto, la vacunación, por ser una de las medidas de prevención que ha demostrado ser más coste-efectiva para la mejora de la salud y el bienestar general de la población. Una de las consecuencias de la implantación de los programas de vacunación es el cambio en la epidemiología de los microorganismos responsables de las infecciones, que se manifiesta por variaciones en la frecuencia relativa de los diferentes serotipos o reemplazos de los mismos, y por cambios en el perfil de sensibilidad a los antimicrobianos. El seguimiento de estos cambios es esencial para la implantación de nuevas vacunas y para el control de las resistencias. Además, tiene una gran importancia en las decisiones clínicas sobre la selección de los tratamientos antimicrobianos empíricos más adecuados. Por tanto, la implantación de programas de vigilancia epidemiológica que también incluyan la evaluación de la idoneidad de los antimicrobianos utilizados para el tratamiento de las infecciones transmisibles adquiere una gran relevancia. En este sentido, en los últimos años, el análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) ha demostrado ser una herramienta muy útil con la que se puede evaluar el cambio de la actividad antimicrobiana frente a los aislados clínicos, complementaria a los estudios de sensibilidad basados únicamente en la evolución de la distribución de los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI)-

En el caso de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) y la vacuna conjugada frente al *Haemophilus influenzae* tipo b en los programas de vacunación infantil, se ha producido una disminución de la colonización por los serotipos incluidos en estas vacunas (SV) y con ello se ha detectado un descenso importante en la incidencia de las infecciones invasivas y no invasivas producidas por estos microorganismos, tanto en niños como en la población general. Además, se ha observado un incremento de serotipos no vacunales (SNV) causantes de estas infecciones. Los SNV muestran diferentes patrones de sensibilidad y mecanismos de resistencia a los antimicrobianos que frecuentemente se utilizan para el tratamiento de estas infecciones.

El objetivo general de esta Tesis Doctoral es la aplicación del análisis PK/PD y la simulación de Montecarlo en la evaluación de la antibioterapia utilizada en el tratamiento de infecciones invasivas y no invasivas debidas a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

Para llevar a cabo este objetivo general, se plantearon los siguientes objetivos parciales:

1. Evaluación de la adecuación de la terapia antimicrobiana de la otitis media aguda (OMA) en niños antes y después de la implementación de la vacuna neumocócica heptavalente (VNC7) en España.
2. Evaluación del tratamiento antimicrobiano de las infecciones invasivas por *H. influenzae* en adultos tras la introducción de la vacuna conjugada frente al *Haemophilus influenzae* tipo b en España.
3. Evaluación del tratamiento antimicrobiano de las infecciones invasivas por *S. pneumoniae* en adultos tras la introducción de la vacuna neumocócica tridecavalente (VNC13) en España.

## **PARTE EXPERIMENTAL**



## CAPÍTULO 1

### **Application of pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate the adequacy of antimicrobial therapy for pediatric acute otitis media in Spain before and after the introduction of the PCV7 vaccine**

El contenido de este capítulo ha sido publicado en la Revista Española de Quimioterapia.

Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Solinís MA, Canut-Blasco A. Application of pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate the adequacy of antimicrobial therapy for pediatric acute otitis media in Spain before and after the introduction of the PCV7 vaccine. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(2):121-129.





**ABSTRACT**

**Objectives:** To evaluate, by applying pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis, if the change in antibiotic susceptibility after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Spain had any influence on the usefulness of the antimicrobials more frequently used as empirical treatment of pediatric acute otitis media (AOM).

**Methods:** PK parameters and susceptibility of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were obtained from bibliography. Monte Carlo simulation was used to estimate the cumulative fraction of response (CFR), understood as the expected probability of therapy success. For amoxicillin and amoxicillin/clavulanate, the target was free antibiotic concentration remaining above the minimum inhibitory concentration (MIC) for  $\geq 50\%$  of the dosing interval ( $fT_{>MIC} \geq 50\%$ ), whereas for cefuroxime-axetil and cefotaxime, the target was  $fT_{>MIC} \geq 60\%$ . CFR values  $\geq 90\%$  were considered successful.

**Results:** When all serotypes of *S. pneumoniae* are considered, amoxicillin and cefotaxime turned out to reach a high probability of success, and difference before and after vaccination was scarce. For *H. influenzae*, CFR values were higher with amoxicillin/clavulanate than with amoxicillin. For both microorganisms, cefuroxime axetil resulted in low probability of success in the two periods of study.

**Conclusions:** We have shown that the introduction of the PCV7 vaccination did not lead to changes in the probability of success of the current empiric treatments of the AOM. Integrated PK/PD analysis has demonstrated to be a useful tool to identify changes in antimicrobial activity after the implantation of a vaccination program, providing complementary information to the simple assessment of MIC values.

**KEYWORDS:** Acute otitis media, Pharmacokinetics/pharmacodynamics analysis, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine

## Introduction

Acute otitis media (AOM) is one of the most frequent illnesses in children and the most commonly cited indication for antimicrobial treatment (1). Since it is treated mainly empirically, the antimicrobial agents must target the most frequently isolated pathogens. *Streptococcus pneumoniae* has been the predominant pathogen related to AOM. The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) has decreased AOM in children <2 years, as demonstrated by a  $\geq 28\%$  reduction in recurrent AOM (2,3) and a  $\geq 43\%$  reduction in AOM outpatient visits or prescriptions (4). Since the introduction of the PCV7 for the prevention of invasive pneumococcal disease, many studies have shown a decrease in AOM cases in vaccinated as well as in non-vaccinated children due to herd protection (5). In Spain, the PCV7 was introduced for child immunization in June 2001, and, as expected, it has induced a continuous decline in the prevalence of PCV7 serotypes. A recent study carried out in the north of Spain over a 12-year period (6) revealed that the most frequent serotypes of pneumococci causing AOM under the influence of the PCV7 were 19A (27.8%), 3 (11.2%), serotypes not included in the vaccine, and 19F (9%). Specifically, the proportion of serotype 19A increased from 17.9% to 37.9% between 1999-2000 and 2008-2010 and serotype 3 increased from 5.1% to 15.0%. However, the rate of serotypes included in the PCV7 sharply decreased from 62.4% in 1999-2001 to 2.2% in 2008-2010. In another study carried out in Spain, a similar decrease in the proportion of PVC7 serotypes was shown: from 70.7% in 1999-2000 to 10.6% in 2009 (7). On the other hand, in Spain the introduction of PCV7 has been associated to an increase in the proportion of AOM caused by *Haemophilus influenzae* (6). In fact, the association of *H. influenzae* and *S. pneumoniae* in AOM has been largely demonstrated (8), especially in complex AOM (2,9,10), and several authors have suggested the possibility of an increased rate of *H. influenzae* AOM after the introduction of the PCV7 (11).

Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis integrates information about the required concentration of antibiotic that reaches the infection site and produces the desirable effect, and information about the susceptibility of the pathogen against the antibiotic, expressed as minimum inhibitory concentration (MIC). PK/PD analysis with Monte Carlo simulation allows the researcher or clinician to select the optimal antibiotic and dosing regimen for each infectious process and patient in order to enhance the effect of the antibiotic, minimizing the side effect incidence and the emergence of resistance (12). It can also be applied in drug development to scale from animal studies, establish the optimal dosing regimens in clinical trials or describe the kinetic

and dynamic relation for new drugs, as required by regulatory agencies. Moreover, PK/PD analysis has also been proved to be useful to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates, as complementary to the simply assessment of MIC values (13).

The goal of the current study was to elucidate, by means of PK/PD analysis, if the change in antibiotic susceptibility after the implementation of the PCV7 in Spain had any influence on the adequacy of the antimicrobials more frequently used as empirical treatment of pediatric AOM: amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefuroxime-axetil, and when oral antibiotics are not indicated, cefotaxime.

## Methods

The methodology included the following steps: (i) dosing regimen selection and acquisition of pharmacokinetic data; (ii) microbiological data acquisition; and (iii) Monte Carlo simulation of the antibiotics studied in children. Monte Carlo simulation allowed us to estimate the probability of target attainment (PTA), defined as the probability that at least a specific value of a PK/PD index is achieved at a certain MIC, and to calculate the cumulative fraction of response (CFR), defined as the expected population PTA for a specific drug dose and a specific population of microorganisms (14).

### a) Dosing regimen selection and acquisition of pharmacokinetic data

Oral amoxicillin alone and associated with clavulanate, oral cefuroxime-axetil, and intravenous cefotaxime were chosen based on their use for the treatment of AOM in children in Spain. The following drug regimens were evaluated: 1) amoxicillin and amoxicillin/clavulanate: 20 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg and 50 mg/kg every 12h (q12h) and 13 mg/kg, 27 mg/kg, 30 mg/kg and 33 mg/kg every 8h (q8h); the dose of amoxicillin/clavulanate is expressed as amoxicillin and is administered as an oral suspension of 100/12.5 mg/mg, 2) cefuroxime-axetil: 10 mg/kg and 15 mg/kg q12h, and 3) cefotaxime: 33 mg/kg, 50 mg/kg and 66 mg/kg q8h, as a 0.5 h infusion. Pharmacokinetic parameters were obtained from published pharmacokinetic studies in pediatric populations (15–20). All parameters were expressed as means and standard deviation (Table 1). In the case of cefuroxime-axetil and cefotaxime, published

pharmacokinetic parameters were available only as mean values, without variability. In order to carry out the PK/PD analysis we assumed a variability (expressed as variation coefficient) of 20% for the volume of distribution (V) and elimination rate constant (K), and 25% for absorption rate constant (Ka). Unbound fraction was included as a fix value (21).

**Table 1:** Pharmacokinetic parameters for each antimicrobial agent from published studies carried out in children (mean±standard deviation).

	<b>Amoxicillin</b>	<b>Cefuroxime-axetil</b>	<b>Cefotaxime</b>
<b>V/F (L/Kg)</b>	1.44 ± 0.37	0.72 ± 0.14	0.295 ± 0.059
<b>K (h<sup>-1</sup>)</b>	0.276 ± 0.137	0.5 ± 0.1	0.75 ± 0.15
<b>Ka (h<sup>-1</sup>)</b>	1.77 ± 0.99	0.43 ± 0.11	-
<b>fu</b>	0.8	0.6	0.6
<b>Reference</b>	(15,16)	(17)	(17-19)

V/F: volume of distribution/bioavailability, K: elimination rate constant, Ka: absorption rate constant, fu: unbound fraction.

## b) Acquisition of microbiological data

Susceptibility data of clinical isolates to each antibiotic before and after the implementation of the PCV7 were obtained from recently published studies (tables 2-5). Pre- (2000-2001) and post- (2010-2011) vaccination bacterial population MIC distribution of *S. pneumoniae* isolates for each antibiotic was provided by Fenoll et al. (7) (tables 2-4). The proportion of the non-vaccine serotypes varied from 44.5% (85/191) in the pre-PCV7 period to 92.1% (128/139) in the post-PCV7 period. The most frequent serotypes in the post-vaccination period were 19A (47.5%, 66/139) and 3 (10.8%, 15/139). Pre-vaccination data of *H. influenzae* (1998-1999) were provided by the Medical Department of GlaxoSmithKline (22), and post-vaccination data of *H. influenzae* (2011) were obtained from a study performed by García-Cobos et al. (23) (Table 5). The proportion of beta-lactamase-producing *H. influenzae* strains varied from 20.6% in the pre-PCV7 period to 12.5% in the post-PCV7 period, and beta-lactamase-nonproducing amoxicillin-resistant (BLNAR) strains varied from 25.3% to 22.9%.

The susceptibility (expressed as minimum inhibitory concentration, MIC) to amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefuroxime-axetil and cefotaxime was studied considering the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoints (24). *H. influenzae*

strains were classified as amoxicillin susceptible ( $MIC \leq 1$  mg/L), or resistant ( $MIC > 1$  mg/L). Beta-lactamase negative amoxicillin resistance (BLNAR) was determined according to the CLSI breakpoints.

**Table 2.** Activity of the studied antibiotics against all isolates of *S. pneumoniae* from AOM in children on pre-vaccination period (May 2000-May 2001), and post-vaccination period (May 2010-May 2011). Pre-PCV7: n=191 isolates; Post-PCV7: n=139 isolates.

ALL SEROTYPES		% of strains inhibited at MIC (mg/L)												
		0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
Amoxicillin	Pre-PCV7			40.8	3.7	4.7	9.9	12	18.3	3.7	6.3	0.5		
	Post-PCV7			41.0	2.9	4.3	10.1	10.1	7.9	18.7	5.0			
Cefuroxime-axetil	Pre-PCV7	4.2	20.9	5.2	6.3	4.2	6.3	6.8	7.3	26.2	12.6			
	Post-PCV7	6.5	29.5		2.2	2.9	5	2.9	7.9	10.1	24.5	4.3	4.3	
Cefotaxime	Pre-PCV7	16.8	17.3	8.4	4.2	10.5	13.1	26.2	3.7					
	Post-PCV7	34.5	1.4	3.6	3.6	2.9	8.6	23.7	17.3	4.3				

**Table 3.** Activity of the studied antibiotics against *S. pneumoniae* 19A serotype isolates from AOM in children on pre-vaccination period (May 2000-May 2001), and post-vaccination period (May 2010-May 2011). Pre-PCV7: n=18 isolates; Post-PCV7: n=66 isolates.

19A SEROTYPE		% of strains inhibited at MIC (mg/L)											
		0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
Amoxicillin	Pre-PCV7			66.7	5.6	5.6	16.7			5.6			
	Post-PCV7			7.6	1.5	4.5	16.7	12.1	12.1	37.9	7.6		
Cefuroxime-axetil	Pre-PCV7		44.4	16.7	5.6			16.7		16.7			
	Post-PCV7	1.5	4.5		1.5	3			9.1	15.2	48.5	9.1	7.6
Cefotaxime	Pre-PCV7	22.2	38.9	5.6	5.6	11.1	11.1	5.6					
	Post-PCV7	6.1			3	1.5	9.1	36.4	36.4	7.6			

**Table 4.** Activity of the studied antibiotics against *S. pneumoniae* 3 serotype isolates from AOM in children on pre-vaccination period (May 2000-May 2001), and post-vaccination period (May 2010-May 2011). Pre-PCV7: n=18 isolates; Post-PCV7: n=15 isolates.

3 SEROTYPE		% of strains inhibited at MIC (mg/L)												
		0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
Amoxicillin	Pre-PCV7			100										
	Post-PCV7			100										
Cefuroxime-axetil	Pre-PCV7	27.7	55.5	11.1	5.5									
	Post-PCV7	26.7	73.3											
Cefotaxime	Pre-PCV7	77.0	22.0											
	Post-PCV7	100												

PCV7: 7-valent pneumococcal conjugated vaccine

**Table 5.** Activity of the studied antibiotics against *H. influenzae* isolates from AOM in children in the pre-vaccination period (1998-1999, n=146 isolates), and in the post-vaccination period (2011, n=48 isolates).

		% of strains inhibited at MIC (mg/L)												
		0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128
<b>Amoxicillin</b>	Pre-PCV7						54.1	18.5	6.8	1.4	19.2			
	Post-PCV7					62.5	18.7	6.3				4.2	8.3	
<b>Amoxicillin/clavulanate</b>	Pre-PCV7		0.7	0.7	0.7	5.5	43.1	28.7	15.1	5.5				
	Post-PCV7				4.2	60.4	27.1	8.3						
<b>Cefuroxime-axetil</b>	Pre-PCV7					7.5	11.0	47.3	22.6	10.3	1.4			
	Post-PCV7				2.1	25.0	47.9	25						
<b>Cefotaxime</b>	Pre-PCV7					99.2	0.3		0.3	0.3				
	Post-PCV7	81.3	18.8											

PCV7: 7-valent pneumococcal conjugated vaccine



### c) Estimation of probability of target attainment (PTA)

A 10,000 subject Monte Carlo simulation was conducted for each antibiotic agent using Oracle® Crystal Ball Fusion Edition v.11.1.1.1.00 (Oracle USA Inc., Redwood City, CA). As beta-lactam antibiotics show time-dependent antimicrobial activity, the PK/PD parameter related to its activity is the percentage of time that free drug concentration remains over de MIC ( $\%fT_{>MIC}$ ). The target was the unbound antibiotic concentration remaining above the MIC for  $\geq 50\%$  of the dosing interval for penicillins ( $fT_{>MIC} \geq 50\%$ ) and  $\geq 60\%$  for cephalosporins ( $fT_{>MIC} \geq 60\%$ ) (16,25). The fraction of time (expressed as percentage of the dosing interval) that the drug concentration remains above the MIC ( $\%fT_{>MIC}$ ) was calculated for over a MIC range of serial twofold dilutions from 0.015 mg/L to 64 mg/L. We assumed a one-compartment pharmacokinetic model and, according statistical criteria, a log-normal distribution for the pharmacokinetic parameters was used.

For cefotaxime (intravenous infusion), the following equation was used to calculate  $\%fT_{>MIC}$  (25):

$$fT_{>MIC} (\%) = [(t_2 + t_{inf}) - t_1] \times 100/\tau \quad (\text{Eq. 1})$$

where  $t_{inf}$  (h) is the infusion time,  $t_1$  (h) corresponds to the time at which the drug concentration reaches de MIC during the infusion phase,  $t_2$  (h) corresponds to the post-infusion time at which the serum concentration equals the MIC and  $\tau$  is the dosing interval. Assuming that cefotaxime shows linear pharmacokinetics,  $t_1$  and  $t_2$  were calculated as follows:

$$t_1 = (MIC - fC_{min,ss}) / (fC_{max,ss} - fC_{min,ss}) \times t_{inf} \quad (\text{Eq. 2})$$

$$t_2 = \text{Ln} \left( \frac{fC_{max,ss}}{MIC} \right) \times V / CL_t \quad (\text{Eq. 3})$$

where  $fC_{min,ss}$  and  $fC_{max,ss}$  are the minimum and maximum unbound serum concentrations (mg/L) at steady state, respectively.

Total body clearance (CL), volume distribution (V), and unbound fraction ( $f_u$ ) were used to estimate  $fC_{min,ss}$  and  $fC_{max,ss}$  according to the following equations:

$$fC_{max,ss} = f_u \frac{D}{CL t_{inf}} \left( 1 - e^{-\frac{CL}{V} t_{inf}} \right) \frac{1}{1 - e^{-\frac{CL}{V} \tau}} \quad (\text{Eq. 4})$$

$$fC_{min,ss} = fC_{max,ss} e^{-\frac{CL}{V}(\tau-t_{inf})} \quad (\text{Eq. 5})$$

For amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and cefuroxime-axetil, which are administered by oral route, the following equation was used:

$$C = \frac{F D K_a f_u}{V(K_a - K)} \left[ \left( \frac{1 - e^{-n K \tau}}{1 - e^{-K \tau}} \right) e^{-K t} - \left( \frac{1 - e^{-n K_a \tau}}{1 - e^{-K_a \tau}} \right) e^{-K_a t} \right] \quad (\text{Eq. 6})$$

where F is the drug bioavailability,  $K_a$  is the absorption rate constant, K is the elimination rate constant, and n is the number of administered doses that ensures that the steady state is reached (10 doses was always selected).

Using Oracle® Crystal Ball, the values of time at which concentration equals the MIC values were calculated and used to estimate  $fT_{>MIC}$  (%) as follows:

$$fT_{>MIC}(\%) = [t_2 - t_1] \times 100 / \tau \quad (\text{Eq. 7})$$

where  $t_1$  and  $t_2$  corresponds to the time at which the drug concentration reaches the MIC in the ascendant and in the elimination phase of the plasma concentration-time curve, respectively, and  $\tau$  is the dosing interval.

The PTA (probability that  $fT_{>MIC}$  (%) reaches the PK/PD target: 50% for amoxicillin and 60% for cefuroxime-axetil and cefotaxime), were estimated for every dosing regimen. The treatment was considered successful if the PTA was  $\geq 90\%$  (26).

#### d) Estimation of cumulative fraction of response (CFR)

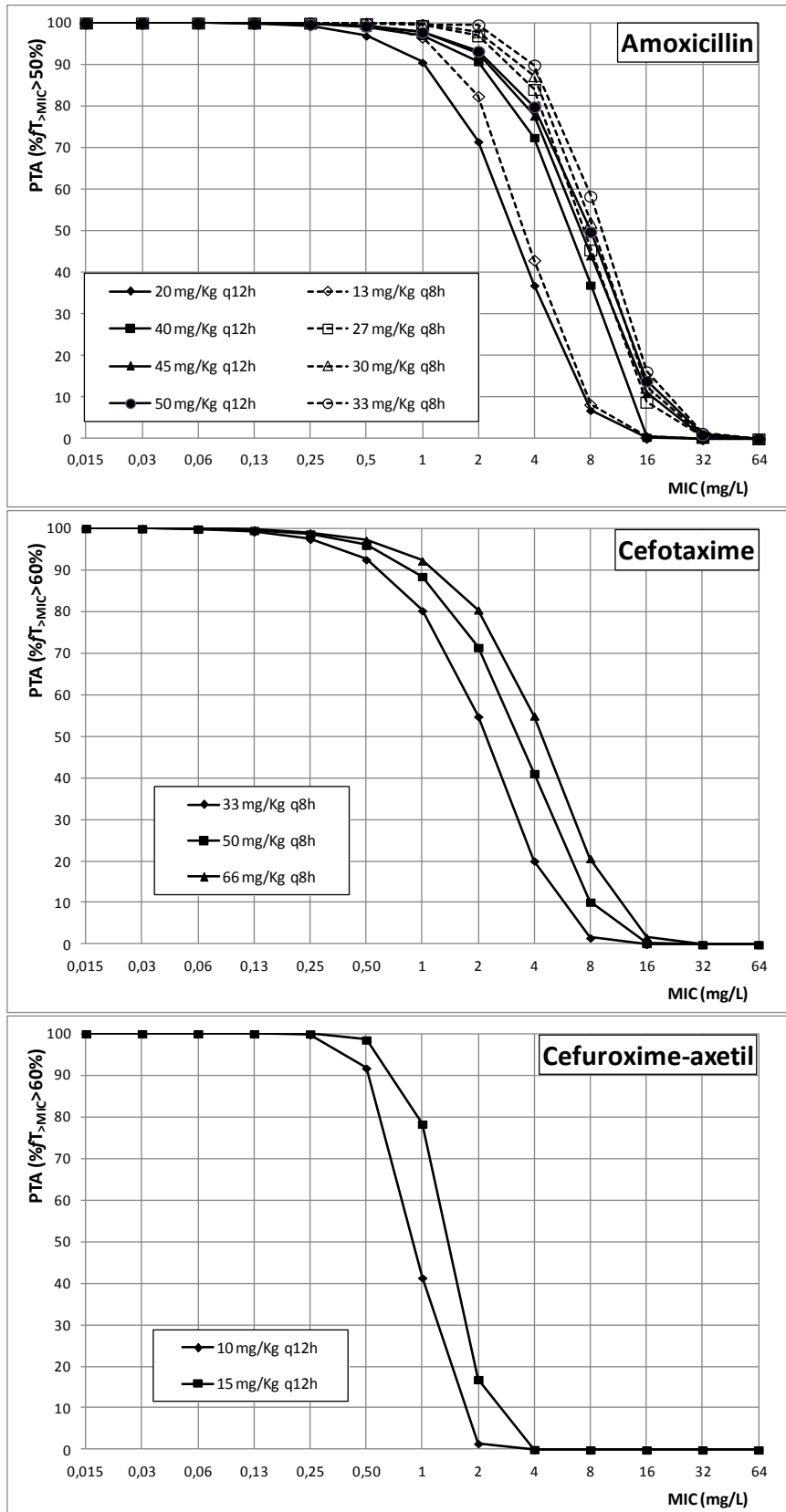
The CFR, understood as the expected probability of success of a dosing regimen against bacteria in the absence of the specific value of MIC, was also calculated. It results from the total sum of the products of the PTA at a certain MIC times the frequency of isolates of microorganism exhibiting that MIC over the range of susceptibility, according to the following equation:

$$CFR(\%) = \sum_{i=1}^n PTA_i \cdot F_i \quad (\text{Eq. 8})$$

where i indicates the MIC category,  $PTA_i$  is the PTA of each MIC category, and  $F_i$  is the fraction of microorganisms population in each MIC category. As for PTA, the dosing regimen was considered successful if the CFR value was equal to 90% or higher (26).

## Results

Figure 1 features the PTA values of amoxicillin, cefuroxime-axetil and cefotaxime for all the dosing regimens studied. As expected, for each target ( $fT_{>MIC} \geq 50\%$  for amoxicillin, and  $fT_{>MIC} \geq 60\%$  for cefuroxime-axetil and cefotaxime), the highest PTA values were achieved with the highest doses. Regarding amoxicillin, if the infection is caused by microorganisms with an  $MIC \leq 1$  mg/L, a high probability of therapy success (PTA  $\geq 90\%$ ) was achieved even with the lowest dose. For a MIC value of 2 mg/L, all dosing regimens except 20 mg/kg q12h and 13 mg/kg q8h provided PTA  $\geq 90\%$ , and PTA was higher than 90% when the MIC is 4 mg/L only with the dose of 33 mg/kg q8h. Both cephalosporins, cefuroxime-axetil and cefotaxime, cover infections caused by microorganisms with an  $MIC \leq 0.5$  mg/L, but for a MIC value of 1 mg/L, only cefotaxime 66 mg/kg q8h ensured a probability of therapy success higher than 90%.



**Figure 1.** Probability of target attainment (PTA) of amoxicillin, cefuroxime-axetil and cefotaxime in simulated pediatric patients. MIC: minimum inhibitory concentration.

The proportion of *S. pneumoniae* isolates amoxicillin-susceptible and cefotaxime-susceptible (MIC  $\leq$  2 mg/L and  $\leq$  1 mg/L, respectively) decreased 15% and 19% from the pre-PCV7 to the post-PCV7 period, respectively. Table 4 shows CFR values of each antibiotic against *S. pneumoniae* taking into account the MIC distribution data in the pre- and post- vaccination periods (pre- and post-PCV7). When all serotypes of *S. pneumoniae* are considered, amoxicillin (except 20 mg/Kg q12h and 13 mg/Kg q8h) and cefotaxime turned out to reach a high probability of success (CFR  $\geq$ 90%), and difference before and after vaccination was scarce. However, for serotype 19A, CFR values decreased in the post-vaccination period, and the probability of success was  $\geq$ 90% only with the highest doses of amoxicillin. As can be seen in table 6, serotype 3 is fully susceptible to all antimicrobial agents, and when this serotype is responsible for the infection, no difference in the probability of success of the antibiotic therapy between the pre- and post-vaccination period was detected.

**Table 6.** Cumulative fraction response (CFR) values for the antimicrobials and dosing regimens studied against *S. pneumoniae* pre- and post-PCV7.

	All isolates		19A serotype		3 serotype	
	Pre-PCV7	Post-PCV7	Pre-PCV7	Post-PCV7	Pre-PCV7	Post-PCV7
<b>Amoxicillin</b>						
20 mg/kg q12h	<i>85</i>	<i>80</i>	<b>96</b>	63	<b>100</b>	<b>100</b>
40 mg/kg q12h	<b>93</b>	<b>90</b>	<b>98</b>	83	<b>100</b>	<b>100</b>
45 mg/kg q12h	<b>94</b>	<b>92</b>	<b>98</b>	86	<b>100</b>	<b>100</b>
50 mg/kg q12h	<b>94</b>	<b>93</b>	<b>99</b>	88	<b>100</b>	<b>100</b>
13 mg/kg q8h	<i>88</i>	<i>83</i>	<b>97</b>	69	<b>100</b>	<b>100</b>
27 mg/kg q8h	<b>95</b>	<b>94</b>	<b>96</b>	89	<b>100</b>	<b>100</b>
30 mg/kg q8h	<b>96</b>	<b>95</b>	<b>99</b>	<b>91</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
33 mg/kg q8h	<b>96</b>	<b>96</b>	<b>99</b>	<b>93</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Cefuroxime-axetil</b>						
10 mg/kg q12h	<i>49</i>	<i>47</i>	73	11	<b>100</b>	<b>100</b>
15 mg/kg q12h	<i>54</i>	<i>49</i>	<i>80</i>	12	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Cefotaxime</b>						
33 mg/kg q8h	<b>92</b>	83	<b>98</b>	70	<b>100</b>	<b>100</b>
50 mg/kg q8h	<b>95</b>	<b>90</b>	<b>99</b>	81	<b>100</b>	<b>100</b>
66 mg/kg q8h	<b>97</b>	<b>93</b>	<b>99</b>	86	<b>100</b>	<b>100</b>

Italic Font means  $80\% \leq \text{CFR} < 90\%$ . Font in bold means  $\text{CFR} \geq 90\%$ .

PCV7: heptavalent pneumococcal conjugate vaccine

Table 7 shows the CFR values obtained for *H. influenzae*. As expected, CFR values were higher with amoxicillin/clavulanate than with amoxicillin, and cefuroxime-axetil resulted in a very low probability of success. In the two periods of study, cefotaxime led to a high probability of success ( $\geq 97\%$ ).

**Table 7.** Cumulative fraction response (CFR) values for the antimicrobials and dosing regimens studied against *H. influenzae* pre- and post-PCV7.

<b>Amoxicillin</b>	<b>Pre-PCV7</b>	<b>Post-PCV7</b>
20 mg/kg q12h	77	82
40 mg/kg q12h	86	86
45 mg/kg q12h	87	86
50 mg/kg q12h	88	86
13 mg/kg q8h	79	85
27 mg/kg q8h	89	87
30 mg/kg q8h	<b>90</b>	87
33 mg/kg q8h	<b>91</b>	87
<b>Amoxicillin/clavulanate</b>	<b>Pre-PCV7</b>	<b>Post-PCV7</b>
20 mg/kg q12h	89	<b>93</b>
40 mg/kg q12h	<b>96</b>	<b>98</b>
45 mg/kg q12h	<b>96</b>	<b>98</b>
50 mg/kg q12h	<b>97</b>	<b>98</b>
13 mg/kg q8h	<b>93</b>	<b>97</b>
27 mg/kg q8h	<b>98</b>	<b>99</b>
30 mg/kg q8h	<b>99</b>	<b>100</b>
33 mg/kg q8h	<b>99</b>	<b>100</b>
<b>Cefuroxime-axetil</b>	<b>Pre-PCV7</b>	<b>Post-PCV7</b>
10 mg/kg q12h	38	46
15 mg/kg q12h	59	67
<b>Cefotaxime</b>	<b>Pre-PCV7</b>	<b>Post-PCV7</b>
33 mg/kg q8h	<b>97</b>	<b>100</b>
50 mg/kg q8h	<b>98</b>	<b>100</b>
66 mg/kg q8h	<b>99</b>	<b>100</b>

Italic Font means  $80\% \leq \text{CFR} < 90\%$ . Font in bold means  $\text{CFR} \geq 90\%$ .

PCV7: heptavalent pneumococcal conjugate vaccine

## Discussion

In the present work, we have studied the antimicrobial activity of the antibiotics used for the treatment of AOM in children against clinical isolates of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* before and after the introduction of the PCV7 in Spain, by using integrated PK/PD analysis.

Since the availability of PCV7, there have been changes in the overall serotype distribution of *S. pneumoniae*; in particular, an increase in serotype 19A has been observed globally (27). In Spain, the rate of non-PCV7 serotypes increased after the vaccine was introduced, including serotypes 19A and 3 (6).

The efficacy of an antimicrobial drug depends on the relationship between the MIC of the microorganism and the exposure of the microorganism to the agent in the patient. For beta-lactams, the time for which free drug levels exceed the MIC, expressed as the percentage of the dosing interval ( $\%fT_{>MIC}$ ), correlates best with bacterial eradication (28). Accordingly, we have estimated the probability of treatment success as the probability of this index to reach the target value (50% for penicillins and 60% for cephalosporins), expressed as PTA. Current AOM management guidelines recommend high-dose amoxicillin (80-90 mg/kg/day) as the first-line drug of choice in children (29), and, according to our results, these dose levels would be effective against organisms with MIC values up to 2 mg/L (Figure 1). Taking into account the susceptibility patterns of *S. pneumoniae* (Tables 2-4), 89.5% (pre-PCV7) and 76.3% (post-PCV7) of all isolates have a MIC  $\leq$  2 mg/L, although for the serotype 19A the rate of isolates with MIC  $\leq$  2 mg/L has decreased from 94.4% to 54.5% after the implementation of the PCV7. In the case of *H. influenzae*, most isolates present MIC  $\leq$  2 mg/L for amoxicillin/clavulanate (Table 5). Regarding cephalosporins, every dosing level is enough to treat infections due to microorganisms with MIC  $\leq$  0.5 mg/L, but if MIC is 1 mg/L, only the highest dose of cefotaxime (66 mg/kg q8h) seems to be adequate.

Considering that AOM is typically treated empirically, the treatment of choice should target the most frequently isolated pathogens. As previously mentioned, in the post-vaccination period it was not only a serotype replacement, but also an increase of non-susceptibility rate of some serotypes included in the vaccine against beta-lactams, as serotype 19A (7). Therefore we have calculated the probability of empirical treatment success (CFR) in the pre- and post-vaccination period taking into account the MIC

values. If we consider all serotypes of *S. pneumoniae*, only a slight decrease in the probability of success in the post-vaccination period was observed in comparison to the pre-vaccination period. Therefore, when the serotype is not identified, amoxicillin and cefotaxime may be good options for the treatment of AOM, although the probability of success slightly depends on the dose.

Although *H. influenzae* is not involved in the PCV7, mixed infections are common, and the association of this microorganism with *S. pneumoniae* has been widely demonstrated (9,10). Moreover, an increase in the proportion of AOM cases caused by *H. influenzae* has been shown after the introduction of pneumococcal vaccines (2,3). This is the reason why we have also studied the probability of treatment success before and after the introduction of the PCV7 when *H. influenzae* is responsible for the infection. According to the CFR values obtained and, as expected, the implantation of the vaccine hardly led to relevant changes in the activity of the antibiotics studied. In spite that in the post-PCV7 period, the rate of beta-lactamase-producing *H. influenzae* strains was lower than before the introduction of the vaccine, and that the rate of BLNAR isolates hardly changed, only small differences in the CFR values of amoxicillin and amoxicillin/clavulanate were found between both periods. Amoxicillin/clavulanate provided slightly higher probabilities of treatment success than amoxicillin. Regarding cephalosporins, cefotaxime provided very high probability of therapy success both before and after the introduction of the PCV7. On the contrary, cefuroxime-axetil resulted in a very low success probability in both periods.

National vaccination recommendations outside routine infant immunization programs differ among EU countries. Some countries have age-based vaccination programs, while others have risk-based programs, and some countries have regional variations with respect to recommendations (27). Previous studies have shown that PK/PD analysis is a useful tool to identify differences in the antibiotic treatment success due to different susceptibility patterns (21). Our study reveals that this methodology is also useful for the surveillance programs to evaluate the effect of a vaccine.

The change of serotype epidemiology due to the PCV7 has led to the development and introduction of higher-valent pneumococcal conjugate vaccines, including PCV13, which includes serotype 19A, to provide improved serotype coverage against pneumococcal diseases. In Spain, PCV13 has been available since June 2010 and vaccination is recommended for pediatric patients. However, before 2016 in most provinces of Spain, the vaccine was not financed by the public health insurance and it had to be paid by parents, leading to non-universal coverage. Although after the



introduction of the PCV13, a reduction in the frequency of infections due to vaccine serotypes, mainly 19A and 1, was observed (30,31), the lack of available data does not allow to include the post-PCV13 period in the present study.

In conclusion, this study demonstrates the value of integrated PK/PD analysis to identify changes in antimicrobial activity after the implantation of a vaccination program, providing complementary information to the simply assessing of MIC values. We have shown that the introduction of the PCV7 vaccination did not lead to changes in the probability of success of the current empiric treatments of the AOM.

## References

1. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. *N Engl J Med*. 2016;375:2446-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606043>
2. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infect Dis*. 2016;63:611-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw347>
3. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:480–492. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00549-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00549-6)
4. Zhou F, Shefer A, Kong Y, et al. Trends in Acute Otitis Media-Related Health Care Utilization by Privately Insured Young Children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics*. 2008;121:253-60. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0619>
5. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Community-Wide Vaccination with the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Significantly Alters the Microbiology of Acute Otitis Media: *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:829-33. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000136868.91756.80>
6. Alonso M, Marimon JM, Ercibengoa M. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Causing Acute Otitis Media Isolated from Children with Spontaneous

Middle-Ear Drainage over a 12-Year Period (1999–2010) in a Region of Northern Spain. PLoS One. 2013;8:e54333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054333>

7. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso M-D, et al. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997-2009. BMC Infect Dis. 2011;11:239. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-239>

8. Lewnard JA, Huppert A, Givon-Lavi N, Pettigrew MM, Regev-Yochay G, Dagan R, et al. Density, Serotype Diversity, and Fitness of *Streptococcus pneumoniae* in Upper Respiratory Tract Cocolonization With Nontypeable *Haemophilus influenzae*. J Infect Dis. 2016;214:1411-20. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw381>

9. Leibovitz E, Serebro M, Givon-Lavi N, et al. Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2009;5:381-4. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318194e783>

10. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J. 2002;11:1008-16. <https://doi.org/10.1097/00006454-200211000-00007>

11. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media. The Pediatr infect dis J. 2004;23:1142–1152.

12. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. J Infect Chemother. 2015;21:319-29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>

13. Zelenitsky SA, Rubinstein E, Ariano RE, et al. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and MIC distributions to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* causing infections in Canadian hospitals (CANWARD). J Antimicrob Chemother. 2013;68:i67-72. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt028>

14. Mouton JW. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. J Antimicrob Chemother. 2005;55:601-7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki079>

15. Canafax DM, Yuan Z, Chonmaitree T, et al. Amoxicillin middle ear fluid penetration and pharmacokinetics in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:149–56.
16. Isla A, Trocóniz IF, Canut A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and ceftriaxone in the treatment of paediatric acute otitis media in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:167-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2010.05.008>
17. Scott LJ, Ormrod D, Goa KL. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs.* 2001;61:1455-500. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200161100-00008>
18. Patel KB, Nicolau DP, Nightingale CH, et al. Pharmacokinetics of cefotaxime in healthy volunteers and patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995;22:49-55.
19. Harding SM, Monro AJ, Thornton JE, et al. The comparative pharmacokinetics of ceftazidime and cefotaxime in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 1981;8:263-72. [http://dx.doi.org/10.1093/jac/8.suppl\\_b.263](http://dx.doi.org/10.1093/jac/8.suppl_b.263)
20. Kearns GL, Young RA, Jacobs RF. Cefotaxime dosage in infants and children. Pharmacokinetic and clinical rationale for an extended dosage interval. *Clin Pharmacokinet.* 1992;22:284-97. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199222040-00004>
21. Canut A, Isla A, Betriu C, Rodriguez-Gascón A. Pharmacokinetic–pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline, and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;39:2227-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-012-1560-7>
22. Susceptibility to antimicrobials agents used in the community in Spain. GlaxoSmithKline, S.A. (Data on file).
23. Garcia-Cobos S, Moscoso M, Pumarola F, et al. Frequent carriage of resistance mechanisms to b-lactams and biofilm formation in *Haemophilus influenzae* causing treatment failure and recurrent otitis media in young children. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2394-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku158>

24. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
25. Canut A, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:399-405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.023>
26. Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of antiinfectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:982–992. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000094940.81959.14>
27. Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, et al. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:19-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-014-2208-6>
28. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013:e964–e999. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-3488>
29. Ozawa D, Yano H, Endo S, et al. Impact of the Seven-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Acute Otitis Media in Japanese Children: Emergence of Serotype 15A Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Middle Ear Fluid Isolates. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;9:e217-21. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000776>
30. Payeras A, Villoslada A, Garau M, et al. Evolution of pneumococcal infections in adult patients during a four-year period after vaccination of a pediatric population with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Int J Infect Dis*. 2015;33:22–27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.035>
31. Lewnard JA, Givon-Lavi N, Weinberger DM, Lipsitch M, Dagan R. Pan-serotype Reduction in Progression of *Streptococcus pneumoniae* to Otitis Media After Rollout of Pneumococcal Conjugate Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1853-61. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix673>

## CAPÍTULO 2

### **Evaluation of the adequacy of the antimicrobial therapy of invasive *Haemophilus influenzae* infections: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective**

El contenido de este capítulo ha sido publicado en la Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Solinís MÁ, Canut-Blasco A. Evaluation of the adequacy of the antimicrobial therapy of invasive *Haemophilus influenzae* infections: A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective [published online ahead of print, 2020 Jul 4]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;S0213-005X(20)30224-X. doi:10.1016/j.eimc.2020.05.025



**ABSTRACT**

**Introduction:** In Europe, non-typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) is the main cause of invasive *H. influenzae* disease in adults, which is associated with high mortality. The goal of this study was to determine if the current antimicrobial treatments for infections due to *H. influenzae* in Spain are adequate based on the probability of achieving the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) targets.

**Methods:** Pharmacokinetic parameters of studied antibiotics (amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, ampicillin, cefotaxime, ceftriaxone, imipenem and ciprofloxacin) and susceptibility data of *H. influenzae* were obtained from literature. Monte Carlo simulation was used to estimate the probability of target attainment (PTA), defined as the probability that at least a specific value of a PK/PD index is achieved at a certain MIC, and the cumulative fraction of response (CFR), defined as the expected population PTA for a specific drug dose and a specific population of microorganisms.

**Results:** Regardless the dosing regimen, all antibiotics provided CFR values of 100% or near 100% for all strains, including BL+, BL- and BLNAR, except amoxicillin and ampicillin for BL+. Thus, if the infection is due to BL+ strains the treatment with amoxicillin and ampicillin has high probability of failure (CFR  $\leq$  8%). The PK/PD breakpoints of the standard dose of amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and imipenem agree to the clinical breakpoints of EUCAST. For the other antimicrobials, the PK/PD breakpoints are higher than those of EUCAST.

**Conclusions:** Our study confirms by PK/PD analysis that with the current antimicrobials used as empiric treatment of invasive *H. influenzae* disease, high probability of therapy success can be expected.

**KEYWORDS:** Invasive *H. influenzae* infections, Adults, Pharmacokinetics/pharmacodynamics, Monte Carlo simulation, Antimicrobial therapy

## Introduction

Being part of the microflora of the human upper respiratory tract, *Haemophilus influenzae*, a pleomorphic Gram-negative coccobacillus, may cause a wide range of infections, among which is severe invasive disease, including meningitis, septicemia and pneumonia (1,2). *H. influenzae* is divided into capsulated (serotypes a-f) and noncapsulated strains. Non-capsulated strains are commonly referred to as non-typeable *H. influenzae* (NTHi) (1,3). Among capsulated strains, serotype b (Hib) is known to be the most pathogenic. In the past, Hib was one of the most frequent organisms causing invasive infections in industrialized countries, mainly among healthy children less than 5 years of age due to their lack of T-cell independent immune response to polysaccharides. The widespread of conjugated Hib vaccination in national immunization programs provided herd protection leading to a sharp reduction of infections caused by Hib (3,4) and to a decrease in the prevalence of carriers, but there is no clear evidence of carriage or disease replacement by no-type b *H. influenzae* serotypes (1-3). At present, NTHi and/or non-Hib capsulated strains are the predominant serotype of invasive *H. influenzae* disease (2). In Europe, NTHi is the main cause of invasive *H. influenzae* disease in adults, who frequently presents underlying conditions, associated with a high mortality rate (1). In a previous study carried out in Spain (5), the incidence of invasive *H. influenzae* disease was 2.12/100,000, similar to that reported in USA and in Europe; and it increased with age (6.8/100,000 in patients  $\geq$  65 years-old).

Invasive *H. influenzae* disease is commonly treated with beta-lactam antibiotics, being aminopenicillins and cephalosporins the first choice of the treatment. However, the prevalence of many well documented resistance mechanisms in this pathogen, such as TEM-1 and ROB-1 beta-lactamase production and *ftsI* gene encoding alterations in transpeptidase domain of penicillin-binding protein 3 (PBP-3), which may produce beta-lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR) strains (6,7), may limit the choice of a suitable agent for the treatment (6,8).

When treating an infection, susceptibility patterns of the microorganism as well as patients' characteristics determine the choice of the agent and the dosing regimen, which are the conditioning factors of the success of the therapy. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis combines information about the antibiotic time-course in the body and susceptibility of the pathogen against the antibiotic, employing minimum inhibitory concentration (MIC) as PD parameter, and



provides the clinically relevant relationship between time and effect. Thus, the optimal agent and dosing regimen for each infectious process and patient may be chosen, enhancing the likelihood of the therapy success and minimizing adverse effects as well as the emergence of resistance (9).

The main objective of this study was to determinate if the current antimicrobial treatments of invasive *H. influenzae* infections, including meningitis, in Spain (amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, ampicillin, cefotaxime, ceftriaxone, imipenem and ciprofloxacin) are adequate based not only on the susceptibility patterns of Spanish isolates, but also on the probability of achieving the PK/PD targets.

## Methods

The study was performed by following three steps: (i) dosing regimen selection and acquisition of pharmacokinetic data of antimicrobials; (ii) microbiological data acquisition; and (iii) Monte Carlo simulation to estimate the probability of target attainment (PTA), defined as the probability that at least a specific value of a PK/PD index is achieved at a certain MIC, and to calculate the cumulative fraction of response (CFR), defined as the expected population PTA for a specific drug dose and a specific population of microorganisms (10). Breakpoints based on PK/PD were also calculated.

### a) Dosing regimen selection and acquisition of pharmacokinetic data

Intravenous amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, ampicillin, cefotaxime, ceftriaxone imipenem and ciprofloxacin were studied. Standard and high dosing regimens (including doses for special situations such as meningitis) used for breakpoint decisions by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (11) were selected (table 1).

**Table 1:** Selected antibiotics and dosing regimens.

Antimicrobial	Standard dosage	High dosage
<b>Amoxicillin</b>	1 g q8h	2 g q4h
	1 g q6h	
<b>Amoxicillin/clavulanate</b>	1 g/0.2 g q8h	2 g/0.2g q8h
	1 g/0.2 g q6h	
<b>Ampicillin</b>	2 g q8h	2 g q6h
		2 g q4h
<b>Cefotaxime</b>	1 g q8h	2 g q8h
		2 g q6h*
<b>Ceftriaxone</b>	1 g q24h	2 g q12h*
		4 g q24h*
<b>Imipenem</b>	0.5 g q6h	1 g q6h
<b>Ciprofloxacin</b>	400 mg q12h	400 mg q8h

\* Dosages for treating meningitis.

For simulations, beta-lactams in 0.5 hour infusions were considered, except imipenem (1 hour infusion). Pharmacokinetic parameters were obtained from previous studies. All parameters were expressed as means and standard deviation (table 2).

**Table 2:** Pharmacokinetic parameters and PK/PD targets of the studied antimicrobials.

	V (L)	CL (mL/min)	t <sub>1/2</sub> (h)	f <sub>u</sub>	PK/PD target	References
<b>Amoxicillin</b>	27.7 ± 9.5	355.0 ± 91.7	-	0.8	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 50%	12, 17
<b>Ampicillin</b>	23.6 ± 5.8	250.3 ± 39.3	-	0.8	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 50%	9, 13
<b>Cefotaxime</b>	16.6 ± 2.2	-	1.1 ± 0.3	0.6 <sup>a</sup>	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 60%	14, 18,19
<b>Ceftriaxone</b>	7.9 ± 1.4	14.4 ± 1.4	-	0.1 <sup>b</sup>	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 60%	15, 18, 19, 20
<b>Imipenem</b>	15.1 ± 1.4	208.1 ± 17.3	-	0.9	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 40%	15, 21, 22
<b>Ciprofloxacin</b>	-	516.6 ± 87.8	-	-	AUC <sub>24</sub> /MIC ≥ 125	16, 22, 23

AUC<sub>24</sub>= area under the curve concentration-time over 24 h; CL= total body clearance; fT<sub>>MIC</sub>= percentage of time that free drug concentration remains over de MIC, expressed as percentage of the dosing interval; f<sub>u</sub>= unbound fraction; t<sub>1/2</sub>= elimination half-life; V= volume of distribution.

<sup>a</sup> for meningitis: 0.2 (AUC<sub>CSF</sub>/AUC<sub>serum</sub>: cerebrospinal fluid to serum AUC ratio).

<sup>b</sup> for meningitis: 0.1, this value is also the AUC<sub>CSF</sub>/AUC<sub>serum</sub> ratio.

**b) Acquisition of microbiological data**

The MIC distribution data were obtained from the study by García-Cobos et al. (6) among clinical isolates obtained from the active national surveillance programme for invasive *H. influenzae* infections in Spain (Table 3). Ceftriaxone was not tested and therefore, for this antibiotic we assumed the same MIC distribution than that of cefotaxime (5, 24). We used separately MIC distributions of all strains, beta-lactamase-positive (BL+), beta-lactamase negative (BL-), and beta-lactamase-negative ampicillin resistant (BLNAR) strains according EUCAST definition (ampicillin MIC > 1 mg/L).

**Table 3.** Activity of the studied antibiotics against invasive *H. influenzae* isolates. (6) All strains, n=307; beta-lactamase negative strains (BL-), n=248; beta-lactamase positive strains (BL+), n=52; beta-lactamase negative ampicillin resistant strains (BLNAR), n=7.

Antimicrobial	% of strains inhibited at MIC (mg/L)														
	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	254	
<b>Amoxicillin</b>															
All strains				63	14	7			1	1	2	12			
BL+									2	8	6	13	71		
BL-				77	17	6									
BLNAR							86	14							
<b>Amoxicillin/ clavulanate</b>															
All strains				18	50	23	8	1							
BL+					25	56	13	6							
BL-				21	56	17	6								
BLNAR				14	14		58	14							
<b>Ampicillin</b>															
All strains				56	18	9	2				2	3	2	8	
BL+										2	2	13	19	13	51
BL-				67	21	12									
BLNAR								100							
<b>Cefotaxime</b>															
All strains	82	16	1	1											
BL+	88	12													
BL-	82	15	2	1											
BLNAR	43	57													
<b>Imipenem</b>															
All strains				49	45	5	1								
BL+				50	46	2	2								
BL-				50	45	5									
BLNAR				43	29	14	14								
<b>Ciprofloxacin</b>															
All strains		100													
BL+		100													
BL-		100													
BLNAR		100													

**c) Estimation of the probability of target attainment (PTA)**

The PTA, that is, the probabilities that the PK/PD indexes reach the defined target (Table 2), were estimated for every dosing regimen by means of 10,000 subject Monte Carlo simulations using Oracle® Crystal Ball Fusion Edition v.11.1.1.1.00 (Oracle USA Inc., Redwood City, CA). For beta-lactam antibiotics, the PK/PD parameter best related to its activity is the percentage of time that free drug concentration remains over de MIC, expressed as percentage of the dosing interval ( $\%fT_{>MIC}$ ) (17,18). For the treatment of meningitis with cefotaxime and ceftriaxone, the cerebrospinal fluid to serum AUC ratio ( $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$ ) was used instead the unbound drug fraction in serum. On the other hand, for fluorquinolones the relation between the area under the curve concentration-time over 24 h ( $AUC_{24}$ ) and the MIC ( $AUC_{24}/MIC$ ) shows the best correlation for its efficacy (23).  $\%fT_{>MIC}$  and  $AUC_{24}/MIC$  were calculated for over an MIC range of serial twofold dilutions from 0.03 mg/L to 256 mg/L. We assumed one compartment pharmacokinetic models and according statistical criteria, a log-normal distribution for the pharmacokinetic parameters was used.  $AUC_{24}/MIC$  was calculated as the relationship between daily dose (D) and total body clearance (CL) multiplied by the MIC value:

$$AUC_{24}/MIC = \frac{D}{CL \cdot MIC} \tag{Eq. 1}$$

Following equations were used to calculate  $\%fT_{>MIC}$ :

$$fT_{>MIC}(\%) = [(t_2 + t_{inf}) - t_1] \cdot 100/\tau \tag{Eq. 2}$$

where  $t_{inf}$  (h) is the infusion time,  $t_1$  (h) corresponds to the time at which the drug concentration reaches the MIC during the infusion phase,  $t_2$  (h) corresponds to the post-infusion time at which the serum concentration equals the MIC and  $\tau$  (h) is the dosing interval.

Assuming beta-lactams show linear pharmacokinetics,  $t_1$  and  $t_2$  were calculated as follows:

$$t_1 = \frac{MIC - fC_{min,ss}}{fC_{max,ss} - fC_{min,ss}} \cdot t_{inf} \tag{Eq. 3}$$

$$t_2 = \text{Ln}\left(\frac{fC_{max,ss}}{MIC}\right) \cdot \frac{V}{CL} \tag{Eq. 4}$$

where  $fC_{\min,ss}$  and  $fC_{\max,ss}$  are the minimum and maximum serum concentration of unbound drug (mg/L) at a steady state, respectively. Total body clearance (CL), volume distribution (V), and unbound fraction ( $f_u$ ) were used to estimate  $fC_{\min,ss}$  and  $fC_{\max,ss}$  according to the following equations:

$$fC_{\max,ss} = f_u \cdot \frac{D}{CL \cdot t_{inf}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{CL}{V} \cdot t_{inf}}\right) \cdot \frac{1}{1 - e^{-\frac{CL}{V} \cdot \tau}} \quad (\text{Eq. 5})$$

$$fC_{\min,ss} = fC_{\max,ss} \cdot e^{-\frac{CL}{V} \cdot t_{inf}} \quad (\text{Eq. 6})$$

The values of time in which concentration equals the MIC values were calculated and used to estimate  $fT_{>MIC}$  (%) as follows:

$$fT_{>MIC}(\%) = (t_2 - t_1) \cdot \frac{100}{\tau} \quad (\text{Eq. 7})$$

where  $t_1$  and  $t_2$  corresponds to the time at which the drug concentration reaches the MIC in the ascendant and in the elimination phase of the plasma concentration-time curve, respectively, and  $\tau$  (h) is the dosing interval.

The treatment was considered successful if the PTA was  $\geq 90\%$  (17,18) although PTA values between 80 and 90% were associated with moderate probability of success (25).

#### d) Estimation of cumulative fraction of response (CFR)

The CFR, understood as the expected probability of success of a dosing regimen against a specific population of microorganisms, is a useful parameter for guiding empiric therapy. It results from the total sum of the products of the PTA at a certain MIC times the frequency of isolates of microorganism exhibiting that MIC over the range of susceptibility, according to the following equation:

$$CFR(\%) = \sum_{i=1}^n PTA_i \cdot F_i \quad (\text{Eq. 8})$$

where  $i$  indicates the MIC category,  $PTA_i$  is the PTA of each MIC category, and  $F_i$  is the fraction of microorganism population in each MIC category. As for PTA, a treatment was considered successful if the CFR value was equal to 90% or higher (17,18) even

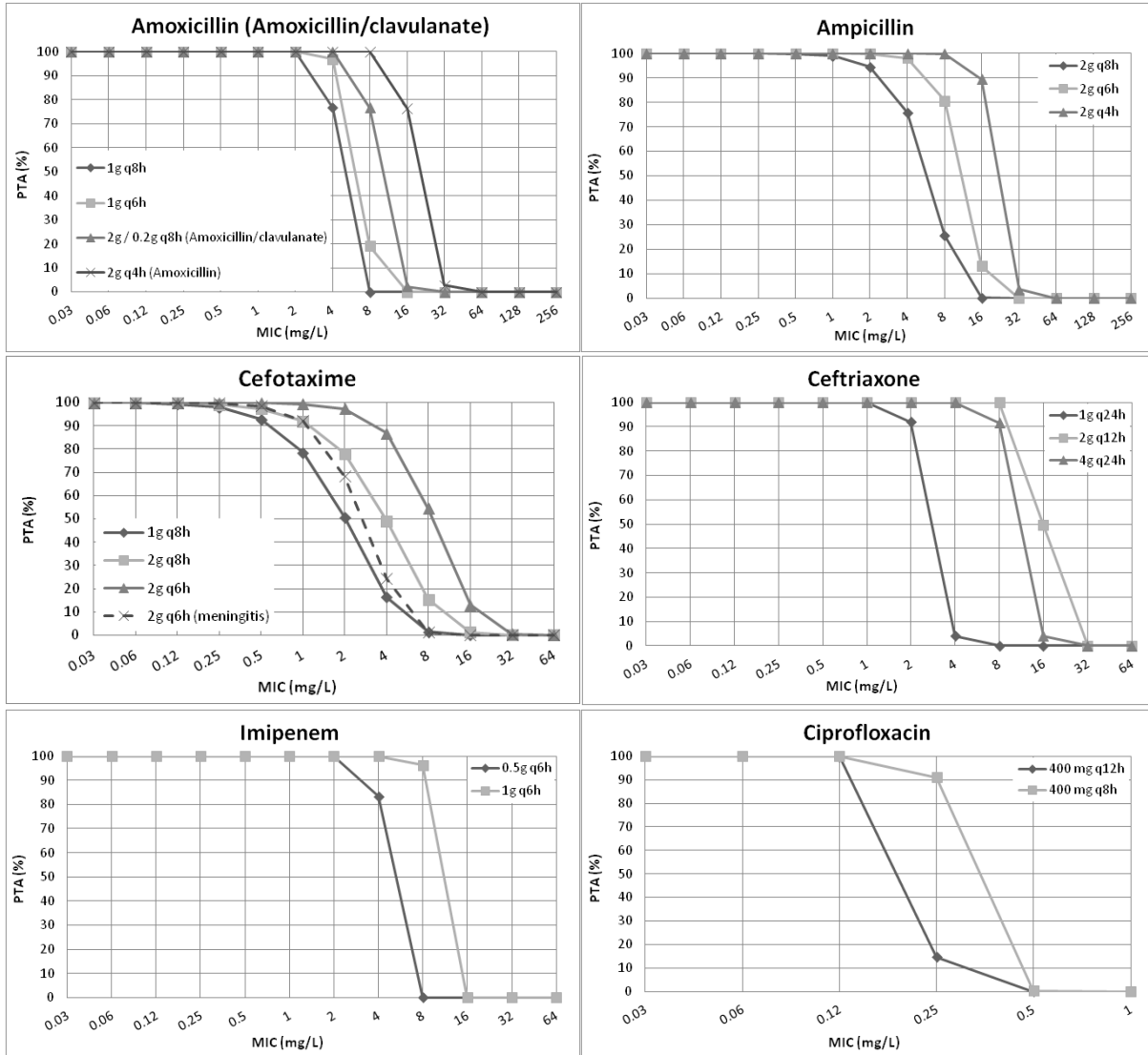
though CFR values of 80-90% were associated with moderate probability of success (25).

### e) PK/PD breakpoints

We calculated the PK/PD breakpoints for every dosing regimen of the antibiotics included in the study. PK/PD breakpoints were the highest MIC values at which PTA were  $\geq 90\%$ , as this is the accepted target attainment cut-off currently used when determining MIC breakpoints (26, 27). A range from the lowest to the highest breakpoint is obtained for each antimicrobial agent, which depends on the dosing regimen. Afterwards, PK/PD breakpoints were compared with the EUCAST and the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoints (11, 28).

## Results

Figure 1 features the PTA values of amoxicillin (amoxicillin/clavulanate), ampicillin, cefotaxime, ceftriaxone, imipenem and ciprofloxacin for the studied dosing regimens. As expected, the highest PTA values were achieved with the highest doses. As shown in the figure, the calculated PTA values for amoxicillin and ampicillin were higher than 90% for  $\text{MIC} \leq 2 \text{ mg/L}$  with the lowest dosages and for  $\text{MIC} \leq 8 \text{ mg/L}$  with the highest dose level (2 g q4h). High dosage of amoxicillin/clavulanate (2 g/0.2 g q8h) reached a  $\text{PTA} \geq 90\%$  for MIC values  $\leq 4 \text{ mg/L}$ . With the standard dosage of cefotaxime (1 g q 8h)  $\text{PTA} \geq 90\%$  was obtained for MIC values  $\leq 0.5 \text{ mg/L}$ ; however, higher doses (2 g q8h and 2 g q6h) ensured  $\text{PTA} \geq 90\%$  for a MIC values of 1 and 2 mg/L, respectively. PTA of cefotaxime used for the treatment of meningitis (2 g q6h) is higher than 90% up to MIC of 1 mg/L. Regarding ceftriaxone,  $\text{PTA} \geq 90\%$  was achieved for  $\text{MIC} \leq 2 \text{ mg/L}$  with the standard dose (1 g q24h), and for  $\text{MIC} \leq 8 \text{ mg/L}$  with the higher doses (2 g q12h and 4 g q24h). Standard dosage of imipenem (0.5 g q6h) ensured a  $\text{PTA} \geq 90\%$  for MIC values  $\leq 2 \text{ mg/L}$  and the high dosage (1 g q6h) for MIC values  $\leq 8 \text{ mg/L}$ . Eventually,  $\text{PTA} \geq 90\%$  was obtained for MIC values  $\leq 0.125 \text{ mg/L}$  and  $\leq 0.25 \text{ mg/L}$  with the standard and high dosage of ciprofloxacin (400 mg q12h and 400 mg q8h), respectively.



**Figure 1.** Probability of target attainment (PTA) of amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefotaxime, ceftriaxone, imipenem and ciprofloxacin in simulated adult patients.

Table 4 shows the CFR values, for the different dosing regimens and groups of isolates. Regardless the dosing regimen, all antibiotics provided CFR values of 100% or near 100% for all strains, including BL+, BL- and BLNAR, with the exception of amoxicillin and ampicillin for BL+.



**Table 4.** Cumulative fraction of response (CFR) of the different dosing regimens studied considering all isolates, beta-lactamase-positive (BL+), beta-lactamase-negative (BL-), and beta-lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) strains.

Antimicrobial	Dosing regimen	CFR (%)			
		All isolates	BL+	BL-	BLNAR
<b>Amoxicillin</b>	1 g q8h	83	0	<b>100</b>	<b>97</b>
	1 g q6h	83	0	<b>100</b>	<b>100</b>
	2 q4h	84	8	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Amoxicillin/clavulanate</b>	1 g q8h	<b>100</b>	<b>99</b>	<b>100</b>	<b>97</b>
	1 g q6h	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>99</b>
	2 g q8h	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Ampicillin</b>	2 g q8h	82	1	<b>100</b>	<b>95</b>
	2 g q6h	83	2	<b>100</b>	<b>100</b>
	2 g q4h	83	4	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Cefotaxime</b>	1 g q8h	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
	2 g q8h	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
	2 g q6h	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
	2 g q6h <sup>a</sup>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Ceftriaxone</b>	1 g q24h	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
	2 g q12h <sup>b</sup>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
	4 g q24h <sup>b</sup>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Imipenem</b>	0.5 g q6h	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
	1 g q6h	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>Ciprofloxacin</b>	400 mg q12h	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
	400 mg q8h	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Italic font indicates CFR  $\geq 80\%$  but  $< 90\%$ . Font in bold indicates CFR  $\geq 90\%$ .

<sup>a</sup> for meningitis. <sup>b</sup> for all infections including meningitis

Table 5 shows the PK/PD breakpoints calculated for every antimicrobial agent, and the clinical breakpoints published by EUCAST and the CLSI. Contrary to clinical breakpoints, PK/PD breakpoints are regimen-dependent and species-independent. The PK/PD breakpoints of the standard dose of amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and imipenem agree to the clinical breakpoints of EUCAST. For the other antimicrobials, the PK/PD breakpoints are higher than EUCAST breakpoints. Cephalosporin PK/PD

breakpoints agree to those of CLSI, and ciprofloxacin PK/PD breakpoint is higher than that of EUCAST but lower than CLSI.

**Table 5.** Comparison of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints, and the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) clinical breakpoints. Breakpoints are expressed as mg/L.

Antimicrobial	PK/PD <sup>a</sup> S ≤	EUCAST S ≤	CLSI S ≤
Amoxicillin	2, 8	2	-
Amoxicillin/clavulanate	2, 4	2 <sup>b</sup>	4 / 2 <sup>c</sup>
Ampicillin	2, 8	1	1
Cefotaxime	0.5, 2, 1 <sup>d</sup>	0.125	2
Ceftriaxone	2, 8	0.125	2
Imipenem	2, 8	2	4
Ciprofloxacin	0.125, 0.25	0.06	1

<sup>a</sup> PK/PD breakpoints for the lowest and the highest dose. <sup>b</sup> EUCAST recommends using a fixed concentration of clavulanate of 2 mg/L (11). <sup>c</sup> CLSI recommends using a 2:1 ratio of amoxicillin/clavulanate (28). <sup>d</sup> for meningitis.

## Discussion

In this study, we have evaluated by PK/PD analysis the adequacy of different dosing regimens of the antibiotics used to treat invasive *H. influenzae* disease; that is, the likelihood of success of the empirical therapy, considering the population MIC distribution of *H. influenzae* in Spain after the implantation of the conjugated Hib vaccination. This vaccine was implemented in Spain in 1997 (29), and the data of the MIC distribution collected for this study corresponded to years 2004-2009 (6). Unfortunately, more recent data are not available. It is important to take into account that after the implantation of vaccination programs, there is a serotype displacement and therefore, changes in the antibiotic susceptibility profiles. According to our results, when treating *H. influenzae* infections with amoxicillin and ampicillin, the presence or the absence of beta-lactamase production is a main determining factor for the success of the empirical treatment. With the other antimicrobial agents evaluated (amoxicillin/clavulanate, third generation cephalosporins, carbapenems and quinolones), irrespective of the dosing regimen and resistance mechanism, high probability of successful clinical outcome is expected.

Ceftriaxone (2 g q12h and 4 g q24h) and cefotaxime (2 g q6h) are used for the treatment of meningitis. For these infections, it is important to take into account the penetration of the antibiotic through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier. To have a better estimation of the PTA and CFR with these two cephalosporins when used for meningitis, we have considered the  $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$  ratio in the simulations. For ceftriaxone, unbound drug in serum is similar to the  $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$  ratio, and therefore, the PTA and CFR are valid for all infections due to *H. influenzae*, including meningitis. However, in the case of cefotaxime, the  $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$  ratio (0.2) is much lower than the unbound drug (0.6) (19). Therefore, we calculated the probability of treatment success by using the  $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$  ratio. According to that, the treatment with cefotaxime 2 g q6h would cover meningitis due to *H. influenzae* with MIC values up to 1 mg/L, and in empiric treatment, the probability of success is 100%, even in the presence of beta-lactamases.

Changes in serotype distribution and modifying resistance mechanisms could lead to changes in the activity of the antibiotics frequently used for treating *H. influenzae* infections. Along with epidemiological studies, PK/PD analysis has also been demonstrated to be useful to assess changing of antimicrobial activity against clinical isolates, and also as a tool to evaluate the adequacy of the antimicrobial therapy after implantation of a vaccine, as complementary to the simply assessment of MIC values (17, 22, 30, 31). Our work is based on epidemiologic and MIC values from a Spanish surveillance study of invasive *H. influenzae* infections (6); that study revealed that NTHi were responsible for the majority of these infections; moreover the most common resistant mechanism among invasive infections was the reduced susceptibility to beta-lactams due to PBP3 amino acid substitutions, followed by beta-lactamase production. Regardless the mechanism of resistance to beta-lactam antibiotics, the vast majority of the isolates were susceptible to amoxicillin/clavulanate, cefotaxime, ceftriaxone and imipenem, considering both the EUCAST (11) and the CLSI clinical breakpoints (28). In this context, and according to our results based on the CFR values we calculated, high probability of treatment success (CFR  $\geq 90\%$ ) is expected with amoxicillin/clavulanate, the two cephalosporins, imipenem and ciprofloxacin, all of them at the lowest dose level (standard doses) when used as empirical treatment (Table 4). With amoxicillin and ampicillin, even with the highest dosing regimens, the probability of empirical therapy success was moderate ( $80\% \leq \text{CFR} < 90\%$ ). However, and as it is expected, if the infection is due to BL+ strains, which represent 16.6% of all isolates (6), the treatment with amoxicillin and ampicillin has high probability of failure (CFR  $\leq 8\%$ ).

Previous studies had already described that the presence of PBP3 mutations have only low-level resistance and may not show the phenotypes of ampicillin or amoxicillin/clavulanate resistance when tested by disc diffusion or microbroth dilution methods. Such isolates are classified as genetically BLNAR/BLPACR (gBLNAR/gBLPACR), respectively (7, 32-34). Even for BLNAR isolates (ampicillin MIC > 1 mg/L), our study reveals that all antibiotics, including ampicillin, provide a high probability of treatment success (CFR  $\geq$  90%). However, due to the low number of BLNAR isolates, these results should be taken with caution.

Despite of the fact that antibiotic susceptibility testing is necessary for the selection of the appropriate agent and dosing regimen for the targeted treatment, it seems insufficient to consider only the MIC value, particularly when it is around the clinical breakpoint. This is why it has been frequently suggested to use PK/PD breakpoints to predict the susceptibility to antibiotics (7) and PK/PD analysis has been proved to be a very useful tool to establish PK/PD breakpoints (7, 9, 26). The PK/PD breakpoints calculated in this study are similar to the EUCAST clinical breakpoints for all antibiotics at the standard doses, except the 3th generation cephalosporins and ciprofloxacin. For the standard dose of ceftriaxone and the high dose of cefotaxime, the PK/PD breakpoints agree with those of CLSI. Based on the low values of the clinical breakpoints proposed by EUCAST for cefotaxime, ceftriaxone and ciprofloxacin, these antimicrobials may be rejected by the clinicians to treat invasive *H. influenzae* infections. However, our study reveals sufficient exposure for MIC values higher than the clinical breakpoints by EUCAST. Discrepancies between clinical and PK/PD breakpoints are not infrequent (35), and result in diverging susceptibility estimates. In previous studies discrepancies between breakpoints defined by EUCAST and the CLSI and PK/PD breakpoints were also detected against both Gram-positive and Gram-negative bacteria (26, 36). Discrepancies in the breakpoints may justify success of antimicrobial treatments although isolates had been categorized as non-susceptible. For instance, in a previous study, a patient with pneumonia due to NTHi infection responded to a therapy with high dosage of cefotaxime (2 g q8h) although the isolate, with a MIC value of 1 mg/L, was categorized as resistant according to EUCAST clinical breakpoints (8). However, according to the PK/PD breakpoints calculated in our study for the dose of 2 g q8h, a strain with MIC of 1 mg/L would be considered as susceptible (PTA >90%, figure 1). Differences in breakpoints present problems for clinical practice, epidemiologists and microbiologists trying to compare results from different geographical regions and time periods (37). The recent increase in NTHi and non-Hib capsulated strains and the reducing ampicillin/cephalosporins susceptibility due to

mutations in PBP3 make further efforts to continuous monitoring of invasive *H. influenzae* infections and also to harmonize breakpoints (38).

In conclusion, our study confirms, by PK/PD analysis, that with the current treatments for invasive *H. influenzae* disease (amoxicillin/clavulanate, 3th generation cephalosporins, imipenem and ciprofloxacin), used as empiric therapy, high probability of therapy success can be expected. Additionally, we confirm that PK/PD studies are a very useful tool to follow the potential effect of MIC changes on the therapeutic efficacy of antimicrobial treatments, and hence, to select the more adequate dosing regimens.

## References

1. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramliden M, Celentano LP, et al. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:396-404. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161552>
2. Giufrè M, Daprai L, Cardines R, Bernaschi P, Ravà L, Accogli M, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* in the oropharynx of young children and molecular epidemiology of the isolates after fifteen years of *H. influenzae* type b vaccination in Italy. *Vaccine.* 2015;33:6227-34. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.082>
3. Berndsen MR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Evolving epidemiology of invasive *Haemophilus* infections in the post-vaccination era: results from a long-term population-based study. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:918-23. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03700.x>
4. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:302-17. <https://dx.doi.org/10.1128/cmr.13.2.302-317.2000>
5. Puig C, Grau I, Marti S, Tubau F, Calatayud L, Payares R et al. Clinical and molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* causing invasive disease in adult patients. *PLoS One.* 2014;9:e112711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112711>

6. García-Cobos S, Arroyo M, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Lara N, Oteo J, et al. Isolates of  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:111-6. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt324>
7. Schotte L, Wautier M, Martiny D, Piérard D, Depypere M. Detection of beta-lactamase-negative ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* in Belgium. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93:243-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.009>
8. Skaare D, Anthonisen IL, Kahlmeter G, Matuschek E, Natås OB, Steinbakk M, et al. Emergence of clonally related multidrug resistant *Haemophilus influenzae* with penicillin-binding protein 3-mediated resistance to extended-spectrum cephalosporins, Norway, 2006 to 2013. *Euro Surveill.* 2014;19: 20986. <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.49.20986>
9. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015;21:319-29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
10. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:601-7. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dki079>
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. (V 10.0); 2020. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf) [Consultado: 2020/03/26]
12. De Velde F, de Winter BCM, Koch BCP, van Gelder T, Mouton JW. Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2909-17. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw226>
13. Ripa S, Ferrante L, Prenna M. Pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin in humans after intravenous and intramuscular injection. *Chemotherapy.* 1990;3:185-92. <https://dx.doi.org/10.1159/000238765>

14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Cefotaxime: Rationale for the clinical breakpoints, (V 1.0); 2010. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Cefotaxime\\_Rationale\\_Document\\_1.0\\_2010Nov.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Cefotaxime_Rationale_Document_1.0_2010Nov.pdf) [Consultado: 2020/02/03]
15. Paradis D, Vallée F, Allard S, Bisson C, Daviau N, Drapeau C, et al. Comparative study of pharmacokinetics and serum bactericidal activities of ceftiofime, ceftazidime, ceftriaxone, imipenem, and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:2085-92. <https://dx.doi.org/10.1128/aac.36.10.2085>
16. European committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Ciprofloxacin. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, (V 1.9); 2007. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Ciprofloxacin\\_rationale\\_1.9.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ciprofloxacin_rationale_1.9.pdf) [Consultado: 2020/02/03]
17. Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Solinís MA, Canut-Blasco A. Application of pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate the adequacy of antimicrobial therapy for pediatric acute otitis media in Spain before and after the introduction of the PCV7 vaccine. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32:121-9. <https://seq.es/wp-content/uploads/2019/02/ibar05feb2019.pdf>
18. Canut A, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:399-405. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.023>
19. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes-Rumí L, Valero-López G, Baidez-Guerrero AE, García-Molina E, Díaz Pérez J et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:01-12. <https://seq.es/wp-content/uploads/2018/02/cabrera31jan2018.pdf>
20. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The Clinical Relevance of Plasma Protein Binding Changes. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:1-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s40262-012-0018-5>
21. Ragnar-Norrby S, Faulkner KL, Newell PA. Differentiating meropenem and imipenem/cilastatin. *Infect Dis Clin Pract.* 1997;6:291-303.

22. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Canut A, Ángeles Solinís M. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial activity using PK/PD analysis: an 18-year surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019 ;37:626-33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.02.009>
23. Cristinacce A, Wright JG, Stone GG, Hammond J, McFadyen L, Raber S. A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia: Ceftaroline Fosamil Versus Comparators. *Infect Dis Ther*. 2019;8:185–98. <https://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-0243-4>
24. Puig C, Calatayud L, Martí S, Tubau F, García-Vidal C, Carratalà J et al. Molecular epidemiology of nontypeable *Haemophilus influenzae* causing community-acquired pneumonia in adults. *PLoS One*. 2013;8:e82515. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0082515>
25. Barrasa H, Soraluze A, Isla A, Martín A, Maynar J, Canut A, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: Influence of residual renal function on PK/PD target attainment. *J Crit Care*. 2019;50:69-76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.016>
26. Asín E, Isla A, Canut A, Rodríguez Gascón A. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40:313-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.06.005>
27. Maglio D, Kuti JL, Nicolau DP. Simulation of antibiotic pharmacodynamic exposure for the empiric treatment of nosocomial bloodstream infections: a report from the OPTAMA Program. *Clin Ther*. 2005;27:1032-42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.07.004>
28. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
29. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). *Haemophilus influenzae* tipo b. Manual de vacunas en línea de la AEP. AEP; 2019. <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27> [Consultado: 2020/02/03]



30. Zelenitsky SA, Rubinstein E, Ariano RE, Zanel GG. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and MIC distributions to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* causing infections in Canadian hospitals (CANWARD). *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:i67-72. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt028>
31. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Calvo B, Canut A, Solinís MÁ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis as a tool for surveillance of the activity of antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in critically ill patients. 2019;37: 380-86 <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.013>
32. Lâm T-T, Claus H, Elias J, Frosch M, Vogel U. Ampicillin resistance of invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Germany 2009–2012. *Int J Med Microbiol.* 2015;305:748-55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.08.028>
33. Misawa K, Tarumoto N, Tamura S, Osa M, Hamamoto T, Yuki A, et al. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding penicillin-binding proteins in  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in Japan. *BMC Res Notes.* 2018;11:53 <https://dx.doi.org/10.1186/s13104-018-3169-0>
34. Tsang RSW, Shuel M, Whyte K, Hoang L, Tyrrell G, Horsman G, et al. Antibiotic susceptibility and molecular analysis of invasive *Haemophilus influenzae* in Canada, 2007 to 2014. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:1314-19. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw565>
35. Rodríguez-Gascón A, Aguirre-Quiñonero A, Canut-Blasco A. Are oral cefuroxime axetil, cefixime and cefditoren pivoxil adequate to treat uncomplicated acute pyelonephritis after switching from intravenous therapy? A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.12.017>
36. Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic–pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:621-8. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm536>

37. Kacou-Ndouba A, Revathi G, Mwathi P, Seck A, Diop A, Kabedi-Bajani MJ, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–14 in the Democratic Republic of Congo, Ivory Coast, Republic of Senegal and Kenya. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:i21-31. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw070>

38. Torumkuney D, Nica M, Nistor I, Vatcheva-Dobrevska R, Petrovic V, Stoica A, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:v2-13. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dky066>

## *CAPÍTULO 3*

**Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of the antimicrobial therapy of pneumococcal invasive disease in adults: benzylpenicillin, cefotaxime and levofloxacin**



---

**ABSTRACT**

**Introduction:** Diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* have become increasingly complicated and costly to treat with the spread of antibiotic resistance. The most severe disease caused by *S. pneumoniae* is pneumococcal invasive disease (IPD). The objective of our study was to evaluate by pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis, if the antimicrobials used for the treatment of IPD in adults, including meningitis, (benzylpenicillin, cefotaxime and levofloxacin) are adequate considering the susceptibility profile of *S. pneumoniae* in Spain after the implantation of PVC13 vaccine.

**Methods:** Pharmacokinetic parameters for the antibiotics studied (benzylpenicillin, cefotaxime and levofloxacin) were obtained from the literature and susceptibility data of invasive *S. pneumoniae* strains after PCV13 vaccination was provided by the Public Health Regional Laboratory of Madrid. Monte Carlo simulation was used to estimate the probability of target attainment (PTA), defined as the probability that at least a specific value of a PK/PD index is achieved at a certain MIC, and the cumulative fraction of response (CFR), defined as the expected population PTA for a specific drug dose and a specific microorganism population.

**Results:** For the treatment of IPD, obtained PTA values are concordant with most of the EUCAST clinical breakpoints of all antibiotics. The main exception is 4 mU q6h benzylpenicillin for meningitis, which ensured PTA  $\geq 90\%$  for MIC values  $\leq 0.5$  mg/L (EUCAST clinical breakpoint  $\leq 0.06$  mg/L). All dosing regimen of benzylpenicillin and cefotaxime provided high probability of therapy success (CFR  $\geq 90\%$ ). Highest dosing regimen of levofloxacin (500 mg q12h) provided a moderate probability of therapy success (86%) whilst with the low dose (500 mg q24h), a high probability of failure (84%) is expected.

**Conclusions:** Our study confirms by PK/PD analysis that a high probability of therapeutic success can be expected with benzylpenicillin and cefotaxime used as empirical treatment of IPD. However, levofloxacin is not the best choice for the empirical treatment of these infections.

**KEYWORDS:** Invasive pneumococcal disease, Pharmacokinetics/pharmacodynamics, Monte Carlo simulation, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, Benzylpenicillin, Cefotaxime, Levofloxacin

## Introduction

*Streptococcus pneumoniae* is an important pathogen from the upper respiratory tract of the human that causes a great number of invasive and noninvasive infectious processes (1). The invasion of sterile sites causes the most severe disease, pneumococcal invasive disease (IPD) (1–3), which includes illnesses as bacteraemic pneumonia, meningitis and primary bacteraemia (4). The incidence and the lethality of IPD vary widely with age and geographic region. In Spain, different studies have reported incidence rates ranging from 2.8 to 36 per 100,000 children and from 1.5 to 17.1 per 100,000 adults (5), and in different countries of Europe a lethality range of 6.5%-20% (6). Vaccination is the most effective measure for the prevention of IPD. Since 2006 the WHO recommends the implementation of polysaccharidic conjugated vaccines (PCV) in the children immunization programs around the world (3).

*S. pneumoniae*'s susceptibility patterns to antimicrobial agents have changed over time (7). In Spain, penicillin non-susceptibility increased sharply up to 1989 and then remained stable in the 1990s. Selection and dissemination of non-susceptibility to penicillin and/or erythromycin were mainly associated with antibiotic consumption, such as oral cephalosporins and especially long-half-life macrolides, whose consumption was the more important driver of non-susceptibility in both antibiotics (8). In the 2000s, with the coverage of the most resistant serotypes due to the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), which included serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F (1), an overall decline in antibiotic resistance was observed. As an undesirable effect, there was an increase in the non-vaccine serotypes causing infection, especially serotypes 1, 7F and 19A (5,8), which showed higher resistance rates (8). In 2010, the universal availability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13), which added serotypes 1, 3, 5, 6A, 7F and 19A (1), only occurred in the Autonomous Community of Madrid, where that year PCV13 replaced PCV7. In the rest of the regions of Spain the vaccine was privately financed (9). After the implantation of PCV13, serotype 8-ST63 multidrug-resistant (resistant to macrolide and quinolone) recombinant clone has increased (5,10) and in some regions the emergence of new multidrug resistant clones causing IPD (11A and 6C) has also been observed (9).

Disease caused by *S. pneumoniae* has become increasingly complicated and costly to treat with the spread of antibiotic resistance. On an individual level, antibiotic use has been shown to be an important contributing factor in the development of pneumococcal

resistance. Therefore, the optimal selection of the antimicrobial agent and the dosing regimen is essential to preserve the antibiotics for clinical use. In this sense, pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis and Monte Carlo Simulation (MCS) becomes an important tool to optimize the antimicrobial therapy, since by integrating the pharmacokinetic profile and the pharmacodynamic activity of the drug, makes possible the selection of the optimal antibiotic and dosing regimen for each infectious process and patient. This turns out to be extremely important, as it enhances the likelihood of the therapy success and may contribute to minimize side effects and the emergence of resistant strains (11).

The objective of our study was to evaluate by PK/PD analysis, if the antimicrobials used for the treatment of IPD in adults, including meningitis, (benzylpenicillin, cefotaxime and levofloxacin) are adequate considering the susceptibility profile of *S. pneumoniae* in Spain after the implantation of PVC13 vaccine.

## Methods

We followed the three next steps: (i) dosing regimen selection and acquisition of pharmacokinetic data; (ii) microbiological data acquisition; and (iii) Monte Carlo simulation (MCS) of the studied antibiotics. MCS allowed us to estimate the probability of target attainment (PTA), defined as the probability that at least a specific value of a PK/PD index is achieved at a certain MIC, and to calculate the cumulative fraction of response (CFR), defined as the expected population PTA for a specific drug dose and a specific population of microorganisms (12).

### a) Dosing regimen selection and acquisition of pharmacokinetic data

Pharmacokinetic parameters of benzylpenicillin, cefotaxime and levofloxacin were obtained from published studies in healthy volunteers (13–15). Standard and high dosing regimens were selected (including for the treatment of meningitis) according the ones used for breakpoints decisions by EUCAST (Table 1) (16). Cefotaxime and benzylpenicillin were simulated as 0.5 and 1 hour infusion, respectively. All parameters were expressed as means and standard deviation (S.D.) (Table 2).

**Table 1.** Selected dosing regimens.

Antimicrobial	Standard dosage	High dosage
<b>Benzylpenicillin</b>	1 mU q4h	2 mU q6h
		2 mU q4h
		4 mU q 6h
		4 mU q 4h <sup>a</sup>
<b>Cefotaxime</b>	1 g q8h	2 g q8h
		2 g q6h <sup>a</sup>
<b>Levofloxacin</b>	500 mg q24h	500 mg q12h

<sup>a</sup> Dosage for meningitis

**Table 2:** Features of pharmacokinetic parameters in healthy volunteers of the evaluated antibiotics in the steady state.

Antimicrobial	V (L)	CL (mL/min)	t <sub>1/2</sub>	fu	PK/PD target	References
<b>Benzylpenicillin</b>	28.9 ± 9.36	350 ± 100.8	-	0.35 <sup>a</sup>	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 50%	(11,13,17)
<b>Cefotaxime</b>	16.6 ± 2.2	-	1.1 ± 0.3	0.6 <sup>b</sup>	fT <sub>&gt;MIC</sub> ≥ 60%	(11,14,18)
<b>Levofloxacin</b>	-	157 ± 28	-	-	AUC <sub>24</sub> /MIC ≥ 50	(15,19)

AUC<sub>24</sub> = area under the curve concentration-time over 24 h, CL= total body clearance, fT<sub>>MIC</sub> = percentage of time that free drug concentration remains over de MIC, expressed as percentage of the dosing interval, fu= unbound fraction, t<sub>1/2</sub>= elimination half-life, V= volume of distribution

<sup>a</sup> for meningitis: 0.05 (AUC<sub>CSF</sub>/AUC<sub>serum</sub>:cerebrospinal fluid to serum AUC ratio) (20).

<sup>b</sup> for meningitis: 0.2 (AUC<sub>CSF</sub>/AUC<sub>serum</sub>:cerebrospinal fluid to serum AUC ratio) (20).

### b) Acquisition of microbiological data

The MIC distribution data was provided by the Public Health Regional Laboratory of Madrid, in which 515 invasive *S. pneumoniae* isolates were collected during 2017. (Table 3) Susceptibilities to penicillin, cefotaxime and levofloxacin were determined by E-test (bioMérieux AB, Solna, Sweden).



**Table 3.** Activity of the studied antibiotics against 515 invasive *S. pneumoniae* isolates.

MIC (mg/L)	% of strains inhibited at MIC value		
	Benzylpenicillin	Cefotaxime	Levofloxacin
0.008		0.97	
0.012	1.55	7.18	
0.016	11.07	37.48	
0.023	43.11	23.5	
0.032	15.34	3.69	
0.047	7.77	6.6	
0.064	3.3	5.63	
0.094	0.78	2.91	
0.125	1.17	2.52	
0.19	2.33	1.36	
0.25	0.97	0.39	
0.38	3.3	1.94	
0.5	1.36	1.94	0.19
0.75	1.17	1.36	3.69
1	0.39	1.17	20.00
1.5	1.36	0.58	45.05
2	1.75	0.39	28.16
3	2.14	0.19	0.78
4	0.58		
6	0.19	0.19	
8	0.39		
12			0.19
>32			1.94

**c) Estimation of the probability of target attainment (PTA)**

A 10,000 subject MCS was performed with Oracle® Crystal Ball Fusion Edition v.11.1.1.1.00 (Oracle USA Inc., Redwood City, CA) and the PTA, known as the probabilities that PK/PD indexes reach the defined target (Table 1), were estimated for every dosing regimen. For beta-lactam antibiotics, the PK/PD parameter best related to its activity is the percentage of time that free drug concentration remains over the MIC,

expressed as percentage of the dosing interval ( $\%fT_{>MIC}$ ) (18,21). For the treatment of meningitis with benzylpenicillin and cefotaxime, the cerebrospinal fluid to serum AUC ratio ( $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$ ) was used instead the unbound drug fraction in serum (22). On the other hand, for fluoroquinolones the relation between the area under the curve concentration-time over 24h ( $AUC_{24}$ ) and the MIC ( $AUC_{24}/MIC$ ) shows the best correlation for its efficacy (19).  $\%fT_{>MIC}$  and  $AUC_{24}/MIC$  were calculated for over an MIC range of serial dilutions from 0.08 mg/L to 64 mg/L. We assumed one-compartment pharmacokinetic models and according statistical criteria, a log-normal distribution for the pharmacokinetic parameters was used.  $AUC_{24}/MIC$  was calculated as the relationship between the daily dose (D) and the total body clearance (CL) multiplied by the MIC value, as follows:

$$AUC_{24}/MIC = \frac{D}{CL \cdot MIC} \quad (\text{Eq. 1})$$

Following equations were used to calculate  $\%fT_{>MIC}$ :

$$fT_{>MIC}(\%) = [(t_2 + t_{inf}) - t_1] \cdot 100/\tau \quad (\text{Eq. 2})$$

where  $t_{inf}$  (h) is the infusion time,  $t_1$  (h) corresponds to the time at which the drug concentration reaches the MIC during the infusion phase,  $t_2$  (h) corresponds to the post-infusion time at which the serum concentration equals the MIC and  $\tau$  (h) is the dosing interval.

Assuming beta-lactams show linear pharmacokinetics,  $t_1$  and  $t_2$  were calculated as follows:

$$t_1 = \frac{MIC - fC_{min,ss}}{fC_{max,ss} - fC_{min,ss}} \cdot t_{inf} \quad (\text{Eq. 3})$$

$$t_2 = \text{Ln}\left(\frac{fC_{max,ss}}{MIC}\right) \cdot \frac{V}{CL} \quad (\text{Eq. 4})$$

where  $fC_{min,ss}$  and  $fC_{max,ss}$  are the minimum and maximum serum concentration of unbound drug (mg/L) at a steady state, respectively. Total body clearance (CL), volume distribution (V), and unbound fraction ( $f_u$ ) were used to estimate  $fC_{min,ss}$  and  $fC_{max,ss}$  according to the following equations:

$$fC_{max,ss} = f_u \cdot \frac{D}{CL \cdot t_{inf}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{CL}{V} \cdot t_{inf}}\right) \cdot \frac{1}{1 - e^{-\frac{CL}{V} \cdot \tau}} \quad (\text{Eq. 5})$$

$$fC_{\min,ss} = fC_{\max,ss} \cdot e^{-\frac{CL}{V} \cdot t_{inf}} \quad (\text{Eq. 6})$$

The values of time in which concentration equals the MIC values were calculated and used to estimate  $fT_{>MIC}$  (%) as follows:

$$fT_{>MIC}(\%) = (t_2 - t_1) \cdot \frac{100}{\tau} \quad (\text{Eq. 7})$$

where  $t_1$  and  $t_2$  corresponds to the time at which the drug concentration reaches the MIC in the ascendant and in the elimination phase of the plasma concentration-time curve, respectively, and  $\tau$  (h) is the dosing interval.

Logarithmic transformation was applied to the mean and S.D. of all pharmacokinetic parameters to normalize their distributions. The treatment was considered successful if the PTA was  $\geq 90\%$  (18,21) although PTA values between 80 and 90% were associated with moderate probability of success (23).

#### d) Estimation of cumulative fraction of response (CFR)

The CFR was also calculated, that is the expected probability of success of a dosing regimen against a specific population of microorganisms, a useful parameter for guiding empiric therapy. It results from the total sum of the products of the PTA at a certain MIC times the frequency of isolates of microorganism exhibiting that MIC over the range of susceptibility, according to the following equation:

$$CFR(\%) = \sum_{i=1}^n PTA_i \cdot F_i \quad (\text{Eq. 8})$$

where  $i$  indicates the MIC category,  $PTA_i$  is the PTA of each MIC category, and  $F_i$  is the fraction of microorganism population in each MIC category. As for PTA, a treatment was considered successful if the CFR value was equal to 90% or higher (18,21) even though CFR values of 80-90% were associated with moderate probability of success (23).

## Results

Figure 1 shows the PTA values of benzylpenicillin, cefotaxime and levofloxacin for the studied dosing regimens. As expected, highest dosing regimens achieved highest PTA values. All dosing regimens of benzylpenicillin reached PTA  $\geq 90\%$  for MIC values  $\leq 1$  mg/L, except 2 mU q6h that reached PTA  $\geq 80\%$  but  $< 90\%$  for this MIC value. The highest dosing regimen of benzylpenicillin (4 mU q4h) provided PTA  $\geq 90\%$  for MIC values  $\leq 4$  mg/L. Taking into account the  $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$  ratio, the dose used for the treatment of meningitis (4 mU q4h) provides a PTA value  $\geq 90\%$  for MIC of 0.5 mg/L or lower. The lowest dosing regimen of cefotaxime (1 g q8h) ensured a PTA  $\geq 90\%$  for MIC values  $\leq 0.5$  mg/L, and the highest dosing regimens (2 g q8h and 2 g q6h), for MIC values  $\leq 1$  mg/L and  $\leq 3$  mg/L, respectively. For the treatment of meningitis, 2 g q6h ensures PTA  $\geq 90\%$  for MIC up to 1 mg/L, and PTA  $\geq 80\%$  for MIC up to 1.5 mg/L. Regarding levofloxacin, with the lowest and the highest dosing regimens (500 mg q24h and 500 mg q12h), the PTA reached values  $\geq 90\%$  for MIC values  $\leq 0.75$  mg/L and  $\leq 1.5$  mg/L, respectively.

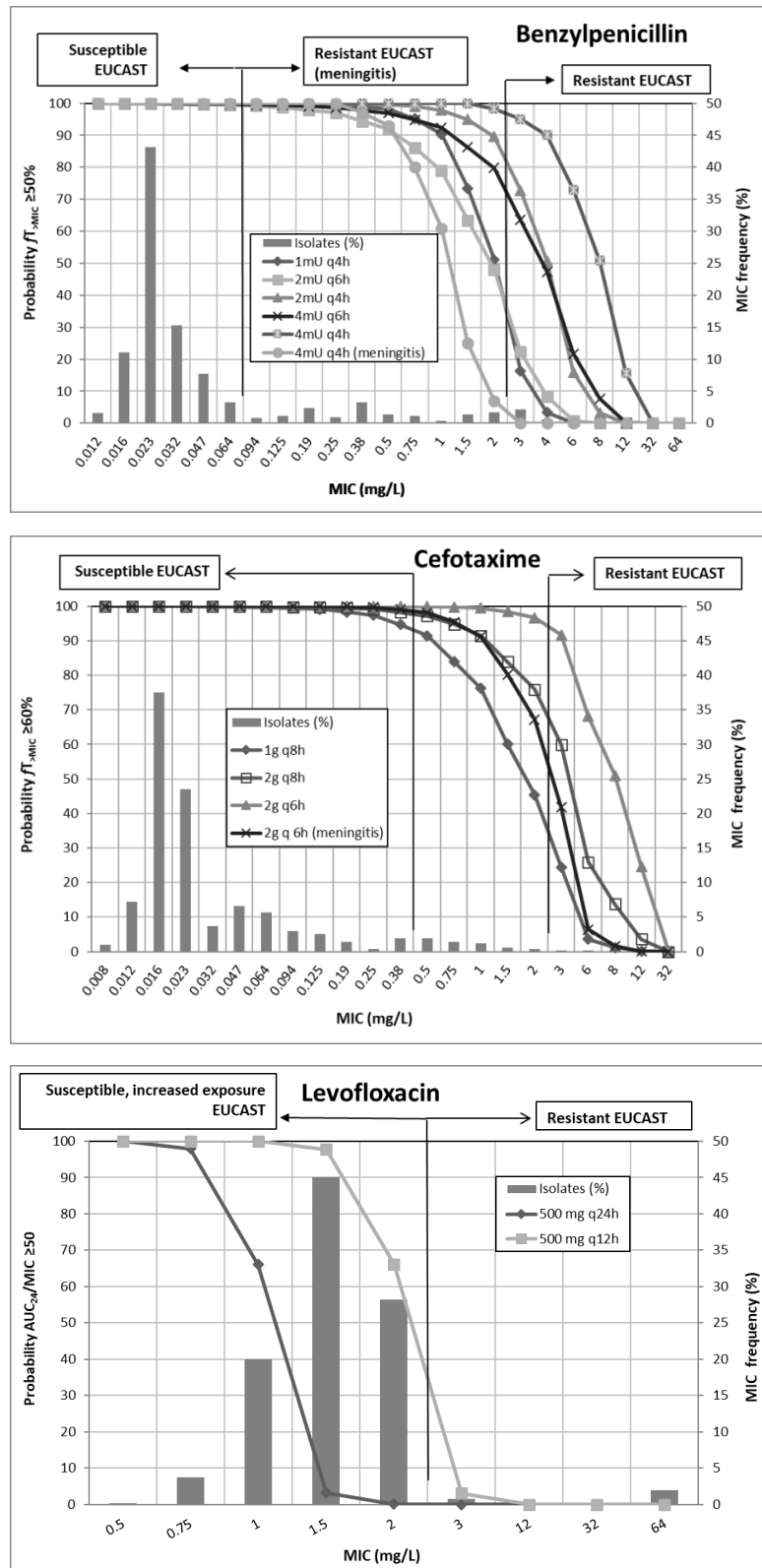


Figure 1. Probability of the target attainment of benzylpenicillin, cefotaxime and levofloxacin in simulated adult patients.

Table 4 shows obtained CFR values of the different dosing regimens of the studied antimicrobials. For the selected PK/PD targets, all dosing regimen of benzylpenicillin and cefotaxime obtained CFR  $\geq 90\%$ . None of levofloxacin dosing regimen ensured CFR  $\geq 90\%$  but the highest dosing regimen of levofloxacin (500 mg q12h) reached CFR  $\geq 80\%$  but  $< 90\%$ .

**Table 4.** Cumulative fraction of response (CFR) of the different dosing regimens of studied antibiotics.

<b>Benzylpenicillin</b>	<b>CFR (%)</b>	<b>Cefotaxime</b>	<b>CFR (%)</b>	<b>Levofloxacin</b>	<b>CFR (%)</b>
1 mU q4h	<b>95</b>	1 g q8h	<b>98</b>	500 mg q24h	16
2 mU q6h	<b>95</b>	2 g q8h	<b>99</b>	500 mg q12h	86
2 mU q4h	<b>98</b>	2 g q6h	<b>100</b>		
4 mU q6h	<b>97</b>	2 g q6h <sup>a</sup>	<b>99</b>		
4 mU q4h	<b>100<sup>b</sup></b>				
4 mU q4h <sup>a</sup>	<b>93<sup>c</sup></b>				

Italic font indicates CFR  $\geq 80\%$  but  $< 90\%$ . Font in bold indicates CFR  $\geq 90\%$ .<sup>a</sup> dosage for meningitis, <sup>b</sup> data calculated considering the unbound fraction in plasma, <sup>c</sup> data calculated considering the cerebrospinal fluid to serum AUC ratio.

## Discussion

In the present work, we have evaluated the activity of frequently used antimicrobial agents for the treatment of IPD in Spain (benzylpenicillin, cefotaxime and levofloxacin). By using integrated PK/PD analysis, we have estimated the probability of the PD target achievement for each antibiotic and dosing regimen and the probability of the therapy success, by using MIC distribution data of 515 invasive *S. pneumoniae* strains collected in the Madrid Public Health Regional Laboratory during 2017.

After implantation of vaccination programs, there is a serotype displacement and therefore, changes in the antibiotic susceptibility profiles, which could lead to changes in the activity of the antibiotics frequently used for treating IPD. In order to know if after the implantation of PCV programs in Spain, the dosing regimens of the antimicrobials used for the treatment of infections due to *S. pneumoniae*, including meningitis, are useful, we have calculated the probability of treatment success by PK/PD analysis and Monte Carlo simulation. According to EUCAST clinical breakpoints for indications other

than meningitis, 2 mU q6h, 4 mU q6h and 4 mU q4h of benzylpenicillin would cover infections due to pneumococci with MIC values  $\leq 0.5$  mg/L,  $\leq 1$  mg/L and  $\leq 2$  mg/L, respectively (16). Our PK/PD analysis shows that the PTA value with 2 mU q6h is  $\geq 90\%$  for MIC up to 0.5 mg/L, and the PTA value with 4 mU q6h is  $\geq 90\%$  for MIC up to 1 mg/L; therefore, these dosage levels provide a high probability of treatment success, which is consistent with EUCAST breakpoints. Considering our strains, 79% and 83% of isolates have MIC  $\leq 0.5$  mg/L and  $\leq 1$  mg/L, respectively, and therefore these dose levels would be useful. By contrast, 4 mU q4h provides a PTA  $\geq 90\%$  for MIC up to 4 mg/L, one dilution higher than the EUCAST breakpoint.

Concerning cefotaxime, at the susceptibility breakpoint of EUCAST (0.5 mg/L) (16), all dosing regimens reach a high ( $\geq 90\%$ ) probability of treatment success of IPD, and with the highest dose (2 g q6h), the probability of success is high up to MIC values of 3 mg/L. The dose of 2 g q8h, which should be used to cover the isolates with intermediate susceptibility according to EUCAST, provides a probability of treatment success  $\geq 90\%$  for MIC up to 1 mg/L, but it would not be adequate if MIC is 2 mg/L, also considered as intermediate by EUCAST. For infections due to *S. pneumoniae* with this MIC value, only 2 g q6h ensure a high probability of treatment success.

Only the highest dosing regimen of levofloxacin (500 mg q12h) would be effective for microorganisms up to MIC value of 1.5 mg/L (PTA  $\geq 90\%$ ); therefore, if the infection is due to a microorganism with MIC of 2 mg/L, the PK/PD analysis indicates a probability of treatment success lower than 70%. However, EUCAST considers an isolate with MIC of 2 mg/L as intermediate (susceptible, by increased exposure) (16).

Standard and high dosing regimens of benzylpenicillin and cefotaxime, when used as empirical treatment of IPD, provide a high probability of the therapy success ( $\geq 90\%$ ), as expected according to the resistant rates (3.3% and 0.38% for benzylpenicillin and cefotaxime, respectively) considering the EUCAST resistance breakpoint ( $> 2$  mg/L) (16). In the case of levofloxacin, although only 2.91% of the isolates are resistant (EUCAST resistance breakpoint  $> 2$  mg/L), the high dose (500 mg q12h) provides only a moderate probability of treatment success (86%). By contrast, the low dose (500 mg q24h) provide a high probability of failure (84%), which is consistent with EUCAST, that considers susceptible by increased exposure all strains with MIC values equal or lower than 2 mg/L. Therefore, levofloxacin 500 mg q24h should be avoided, at least as empirical treatment. Previous studies show significant increase of the prevalence of levofloxacin non-susceptible *S. pneumoniae* in the last years (24), being prescription of antibiotic for respiratory tract infection closely related to the development of bacterial

resistance, as mentioned above. The clinical evidence indicates that use of PCV7 had changed the course of an upward trend in fluoroquinolone resistance in Spain (25) and the wide use of PCV13 since 2013 in other countries appears to have also reduced the spread of fluoroquinolone-non susceptible pneumococci (24). Specifically, the 8-ST63 levofloxacin-resistant clone had decreased along last years in the Madrid region, were the strains were collected (26).

Benzylpenicillin (4 mU q4h) and cefotaxime (2 g q6h) are used for the treatment of meningitis due to *S. pneumoniae*. For that purpose, it is essential to take into account the penetration of the antibiotic through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier. Thus, we have used the  $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$  ratio in the simulations to obtain a better estimation of the PTA and CFR with these antibiotics when used for meningitis (22). The  $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$  ratio is 0.05 for benzylpenicillin and 0.2 for cefotaxime (20), which is much lower than the unbound drug (0.35 and 0.6, respectively); therefore, the probability of the therapy success estimated by using  $AUC_{CSF}/AUC_{serum}$  ratio instead unbound drug fraction was lower. According to that, benzylpenicillin 4 mU q4h and cefotaxime 2 g q6h would cover meningitis due to *S. pneumoniae* with MIC values up to 0.5 mg/L and 1 mg/L, respectively. In the case of cefotaxime, even if the MIC is 1.5 mg/L, the treatment would be moderately successful ( $\geq 80\%$ ). This makes an important difference to EUCAST clinical breakpoint of benzylpenicillin for the treatment of *S. pneumoniae* meningitis, which is set in  $\leq 0.06$  mg/L (16). Additionally, for empirical treatment, the probability of success is high (CFR  $\geq 90\%$ ) with both antibiotics.

PK/PD analysis has been proved to be useful to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates, as complementary to the simply assessment of MIC values (21,27,28). In this sense, it could be also applied for the surveillance of serotype displacement due to pneumococcal vaccination programs, and to the monitoring of new resistant strains or serotypes. In this sense, the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), which is the largest publicly funded system for antimicrobial resistance surveillance in Europe, collects data of invasive isolates (blood and cerebrospinal fluid) of *S. pneumoniae*, underling the importance of the control of this disease (29). In order to evaluate the adequacy of antimicrobial agents used empirically in Europe, surveillance resistance of *S. pneumoniae* could be implemented with PK/PD analysis by using the susceptibility data collected by the EARS-Net.

In conclusion, our study confirms, by PK/PD analysis, that after the implementation of vaccination programs with PCV13, the empirical treatment with benzylpenicillin and cefotaxime would led high probability of the therapy success of IPD, including



meningitis; nonetheless, levofloxacin is not the best choice for the empirical treatment of these infections. Additionally, we confirm that PK/PD studies are a very useful tool to follow the potential effect of MIC changes on the therapeutic efficacy of antimicrobial treatments, and hence, to select the more adequate dosing regimens.

## References

1. González-Díaz A, Machado MP, Càmara J, Yuste J, Varon E, Domenech M, et al. Two multi-fragment recombination events resulted in the  $\beta$ -lactam-resistant serotype 11A-ST6521 related to Spain9V-ST156 pneumococcal clone spreading in south-western Europe, 2008 to 2016. *Eurosurveill.* 2020;25: 1900457. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.1900457>
2. Ciancotti Oliver LR, Huertas Zarco I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E, Carbó Malonda R, Gil Bru A, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:149-55. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.05.011>
3. Latasa Zamalloa P, Sanz Moreno JC, Ordobás Gavín M, Barranco Ordoñez MD, Insúa Marisquerena E, Gil de Miguel Á, et al. Evolución de la enfermedad neumocócica invasora y sus serotipos en la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36:612-20. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.026>
4. Méndez-Lage S, Losada-Castillo I, Agulla-Budiño A. *Streptococcus pneumoniae*: distribución de serotipos, sensibilidad antibiótica, factores de riesgo y mortalidad en Galicia en un periodo de 2 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:579-84. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.01.010>
5. Marimon JM, Ardanuy C. Epidemiology of pneumococcal diseases in Spain after the introduction of pneumococcal conjugate vaccines. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin.* 2020; S0213-005X(20)30050-1. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.016>.
6. Rodríguez MAG, González AV, Gavín MAO, Martínez FM, Marín NG, Blázquez BR, et al. Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine.* 2011;29:5740-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.099>

7. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. Clin Microbiol Infect. 2010;16:402-10.
8. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal Trends of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clin Microbiol. 2009;47:1012–20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01454-08>
9. Càmara J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. Ho PL, editor. PLoS One. 2017;12:e0175224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175224>
10. Ardanuy C, de la Campa AG, García E, Fenoll A, Calatayud L, Cercenado E, et al. Spread of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 8-ST63 Multidrug-Resistant Recombinant Clone, Spain. Emerg Infect Dis. 2014;20:1848–56. <https://doi.org/10.3201/eid2011.131215>
11. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. J Infect Chemother. 2015;21:319-29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
12. Mouton JW. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. J Antimicrob Chemother. 2005;55:601-7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki079>
13. Komatsu T, Inomata T, Watanabe I, Kobayashi M, Kokubun H, Ako J, et al. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of penicillin G in patients with infective endocarditis. J Pharm Health Care Sci. 2019;2:9. <http://dx.doi.org/10.1186/s40780-016-0043-x>
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Cefotaxime: Rationale for the clinical breakpoints, (V 1.0); 2010. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Cefotaxime\\_Rationale\\_Document\\_1.0\\_2010Nov.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Cefotaxime_Rationale_Document_1.0_2010Nov.pdf) [Consultado: 2020/02/03]

15. Chien S-C, Wong FA, Fowler CL, Callery-D'Amico SV, Williams RR, Nayak R, et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:885–888.
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. (V 10.0); 2020. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf) [Consultado 2020/05/19].
17. Kratochwil NA, Huber W, Müller F, Kansy M, Gerber PR. Predicting plasma protein binding of drugs: a new approach. *Biochem Pharmacol.* 2002;64:1355–74. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01074-2](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01074-2)
18. Canut A, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:399-405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.023>
19. Cristinacce A, Wright JG, Stone GG, Hammond J, McFadyen L, Raber S. A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia: Ceftaroline Fosamil Versus Comparators. *Infect Dis Ther.* 2019;8:185–98. <https://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-0243-4>
20. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes-Rumí L, Valero-López G, Baidez-Guerrero AE, García-Molina E, Díaz Pérez J et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:01-12. <https://seq.es/wp-content/uploads/2018/02/cabrera31jan2018.pdf>
21. Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Solinís MA, Canut-Blasco A. Application of pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate the adequacy of antimicrobial therapy for pediatric acute otitis media in Spain before and after the introduction of the PCV7 vaccine. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32:121-9. <https://seq.es/wp-content/uploads/2019/02/ibar05feb2019.pdf>

22. Ibar-Bariain M, Rodríguez-Gascón A, Isla-Ruiz A, Solinís MA, Canut-Blasco A. Evaluation of the adequacy of the antimicrobial therapy of invasive *Haemophilus influenzae* infections: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.05.025>
23. Barrasa H, Soraluze A, Isla A, Martín A, Maynar J, Canut A, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: Influence of residual renal function on PK/PD target attainment. *J Crit Care*. 2019;50:69-76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.016>
24. Chen H-H, Li H-C, Su L-H, Chiu C-H. Fluoroquinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from a medical center in the pneumococcal conjugate vaccine era. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50:839-45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2016.05.003>
25. De la Campa AG, Ardanuy C, Balsalobre L, Pérez-Trallero E, Marimón JM, Fenoll A, et al. Changes in Fluoroquinolone-Resistant *Streptococcus pneumoniae* after 7-Valent Conjugate Vaccination, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:905-11. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1506.080684>
26. Sanz JC, Rodríguez-Avial I, Ríos E, García-Comas L, Ordobás M, Cercenado E. Increase of serotype 8, ST53 clone, as the prevalent strain of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in Madrid, Spain (2012-2015). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;38:105-110. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.05.006>
27. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Calvo B, Canut A, Solinís MÁ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis as a tool for surveillance of the activity of antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in critically ill patients. 2019;37: 380-86 <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.013>
28. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Canut A, Ángeles Solinís M. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial activity using PK/PD analysis: an 18-year surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37:626-33 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.02.009>
29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available on: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>. [Consultado 2020/06/05]

## **DISCUSIÓN GENERAL**



## Discusión general

El principal mecanismo que modula la prevalencia de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* es la vacunación, especialmente mediante los programas de vacunación infantil. A pesar de la importante efectividad que han demostrado tanto las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) como las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b, también producen un efecto no deseado, el desplazamiento de serotipos hacia los que no están incluidos en las mismas (1–4). También se producen modificaciones en los patrones de sensibilidad y en los mecanismos de resistencia que desarrollan estos microorganismos contra los antibióticos que con más frecuencia se utilizan para el tratamiento de las infecciones invasivas y no invasivas que producen (5–11), pudiéndose ver modificada la sensibilidad a los mismos, lo que puede limitar la eficacia de la terapia antimicrobiana.

La vigilancia epidemiológica continua es una herramienta fundamental para determinar la efectividad de los programas de vacunación, detectar cambios en los serotipos que con mayor frecuencia causan infecciones, monitorizar los cambios epidemiológicos detectados y evaluar las posibles medidas de prevención para el futuro, siendo una herramienta primordial particularmente para el seguimiento de las infecciones invasivas, dada la morbilidad y la mortalidad que pueden producir. En este sentido, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) lleva a cabo una vigilancia epidemiológica continua de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) y la enfermedad invasiva por *H. influenzae* (12,13). Además, la Red Europea de Vigilancia a la Resistencia de los Antimicrobianos, que es el sistema más importante financiado con fondos públicos para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en Europa, que depende de la ECDC, recopila datos de aislados invasivos de *S. pneumoniae*. Estas medidas son indicativas de la importancia del control y seguimiento de estas infecciones (14).

Existen varios estudios que indican la utilidad del análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) como herramienta complementaria al control de datos de sensibilidad para la vigilancia epidemiológica (15–17) y por tanto se podría aplicar para evaluar la idoneidad de la terapia antimicrobiana después de la implantación de una vacuna, como complemento de la simple evaluación de los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI). Además, el análisis PK/PD permite el cálculo de puntos de corte de sensibilidad que ayudan en la optimización de la

terapia antimicrobiana para seleccionar tanto el antibiótico como el régimen de dosificación más adecuados (18,19).

Es bien conocido que la optimización de la terapia antimicrobiana debe llevarse a cabo considerando no sólo la actividad farmacodinámica de los antibióticos, sino que también es fundamental tener en cuenta su comportamiento farmacocinético. De hecho, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for the Treatment of Bacterial Infections (EMA/844951/2018) (22), indica la utilidad del análisis PK/PD para seleccionar el régimen de dosificación en estudios clínicos. El análisis PK/PD integra la información sobre el comportamiento farmacocinético del antibiótico en la población diana y la información farmacodinámica (valor de la concentración mínima inhibitoria o CMI), y aplicando simulación de Montecarlo, se puede estimar la probabilidad de éxito de un tratamiento. Así es posible optimizar de forma individualizada el régimen de dosificación más adecuado para el paciente. Ello permite incrementar la eficacia, disminuir los efectos adversos y disminuir la probabilidad de que se desarrollen resistencias (21,22).

### **Otitis Media Aguda: prototipo de infección localizada por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en niños**

La Otitis Media Aguda (OMA) es una de las patologías más frecuentes en niños, siendo el motivo más común para la instauración de una terapia antimicrobiana en este colectivo (23). El principal microorganismo relacionado con la OMA es *S. pneumoniae* (24). No obstante, la asociación de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en la OMA ha sido ampliamente demostrado (25), especialmente en la OMA compleja (26). Desde la disponibilidad de vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7), se han producido cambios en la distribución general de serotipos de *S. pneumoniae* (27) y además, ha habido un aumento de la tasa de no sensibilidad a beta-lactámicos de algunos serotipos no vacunales (SNV), como el serotipo 19A (7). Aunque *H. influenzae* no está incluido en la VNC7, las infecciones mixtas son comunes (28,29) y se ha demostrado un aumento en la proporción de casos de OMA causados por *H. influenzae* después de la introducción de las VNC (24,26,30).

El desplazamiento de serotipos de *S. pneumoniae* observado tras la vacunación con las VNC y el impacto que la vacuna puede causar en la tasa de OMA por *H.*



*influenzae*, supone un nuevo escenario en el tratamiento de la OMA. Puesto que el tratamiento es principalmente empírico, los agentes antimicrobianos deben cubrir los patógenos aislados con mayor frecuencia. Por tanto, es importante dilucidar si los cambios en las tasas de sensibilidad después de la implementación de la VNC7 en España tuvieron alguna influencia en la eficacia de los antimicrobianos utilizados con mayor frecuencia en el tratamiento empírico de la OMA pediátrica. Así, evaluamos mediante análisis PK/PD si el cambio en la sensibilidad antimicrobiana tras la introducción en España de la VNC7 ha implicado cambios en la adecuación del tratamiento antibiótico de la OMA en niños. En el estudio incluimos amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, cefuroxima-axetilo y cefotaxima, que son los antibióticos que se utilizan en el tratamiento de la OMA en niños, y tuvimos en cuenta los valores de CMI de aislados clínicos de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* recogidos antes y después de la introducción de la VNC7 en España.

Para *S. pneumoniae*, los datos de la distribución de CMI para cada antibiótico antes (2000-2001) y después (2010-2011) de la introducción de la VNC7 fueron proporcionados por Fenoll et al. (7). La proporción de los SNV varió del 44.5% (85/191) en el período anterior a la VNC7, al 92.1% (128/139) en el período posterior a la VNC7. Los serotipos más frecuentes en el período posterior a la vacunación fueron el 19A (47.5%, 66/139) y el 3 (10.8%, 15/139). Los datos de *H. influenzae* previos a la vacunación (1998-1999) fueron proporcionados por GlaxoSmithKline (31) y los posteriores a la vacunación (2011) se obtuvieron de un estudio realizado por García-Cobos et al. (32). La proporción de cepas de *H. influenzae* productoras de beta-lactamasas varió del 20.6% en el período previo a la VNC7 al 12.5% en el período posterior, y las cepas no productoras de beta-lactamasas pero resistentes a aminopenicilinas (BLNAR) variaron del 25.3 % al 22.9%.

Las pautas actuales de manejo de OMA recomiendan dosis altas de amoxicilina (80-90 mg/kg/día) como antibiótico de primera elección en niños (33). Según nuestros resultados, y teniendo en cuenta el índice de eficacia PK/PD de las aminopenicilinas ( $\%fT_{>CMI} \geq 50\%$ ), estas dosis serían efectivas contra microorganismos con una CMI de hasta 2 mg/L (probabilidad de éxito  $\geq 90\%$ ). De acuerdo con el perfil de CMI de *S. pneumoniae*, el 89.5% (pre-VNC7) y el 76.3% (post-VNC 7) de todos los aislados tenían una CMI  $\leq 2$  mg/L frente a amoxicilina. Por tanto, la efectividad de la dosis recomendada de amoxicilina para tratar la OMA debida a *S. pneumoniae* ha disminuido tras la implantación de la vacuna. Si tenemos en cuenta los serotipos, el porcentaje de aislados del serotipo 19A con CMI  $\leq 2$  mg/L se redujo del 94.4% al

54.5% después de la implantación de la VNC7 (7). En el caso de *H. influenzae*, la mayoría de los aislados presentaban en ambos periodos una CMI  $\leq 2$  mg/L para amoxicilina/clavulánico (97.3% y 100%) (31,32).

En el caso de las cefalosporinas, el índice PK/PD se establece en  $\%fT_{>CMI} \geq 60\%$ . Tanto cefuroxima (20-30 mg/kg/día) como cefotaxima (100-200 mg/kg/día) serían adecuadas para tratar infecciones debidas a microorganismos con CMI  $\leq 0.5$  mg/L, aunque si la CMI es 1 mg/L, solo la dosis más alta de cefotaxima (66 mg/kg q8h) parece ser suficiente.

Como se ha comentado anteriormente, en muchos casos estas infecciones se tratan de forma empírica. Para ello, a la hora de calcular el éxito del tratamiento, se debe tener en cuenta la distribución de CMI obtenida en una determinada zona geográfica y durante un periodo de tiempo concreto. En la tabla 1 se recogen los valores de fracción de respuesta acumulada o CFR, que representa la probabilidad de éxito del antibiótico cuando se utiliza en tratamiento empírico, calculados para cada antibiótico y régimen de dosificación a partir de los datos de distribución de *S. pneumoniae* previos y posteriores a la vacunación en España. Considerando todos los serotipos de *S. pneumoniae* de forma conjunta, solo se observó una ligera disminución en la probabilidad de éxito en el período posterior a la vacunación en comparación con el período previo a la vacunación. Cuando no se identifica el serotipo, amoxicilina y cefotaxima pueden ser buenas opciones para el tratamiento de la OMA (CFR  $\geq 90\%$ ), aunque la probabilidad de éxito depende ligeramente de la dosis. No obstante, estudiamos separadamente los serotipos 19A y 3, que fueron los serotipos detectados con mayor frecuencia en el período posterior a la vacunación. En el caso del serotipo 19A, se observó una disminución importante de las CFR obtenidas tras la vacunación respecto a las obtenidas en el periodo previo a la vacunación, especialmente con cefuroxima-axetilo. Si la infección fuera debida al serotipo 19A, sólo las dosis más altas de amoxicilina (30-33 mg/kg q8h) y de cefotaxima (50-66 mg/kg q8h) proporcionarían una probabilidad de éxito terapéutico alta y moderada ( $80\% \geq \text{CFR} < 90\%$ ), respectivamente. Sin embargo, el serotipo 3 es sensible a los tres antibióticos estudiados y no se observaron cambios en la probabilidad de éxito entre ambos periodos.

**Tabla 1.** Fracción de respuesta acumulada (CFR) de los diferentes regímenes de dosificación de los antibióticos estudiados frente a aislados de *S. pneumoniae* del oído medio de niños con otitis media aguda (OMA), pre- y post-VNC7.

Antimicrobiano	Todos los aislados		Serotipo 19A		Serotipo 3	
	Pre-VNC7	Post-VNC7	Pre-VNC7	Post-VNC7	Pre-VNC7	Post-VNC7
<b>Amoxicilina</b>						
20 mg/kg q12h	85	80	96	63	100	100
40 mg/kg q12h	93	90	98	83	100	100
45 mg/kg q12h	94	92	98	86	100	100
50 mg/kg q12h	94	93	99	88	100	100
13 mg/kg q8h	88	83	97	69	100	100
27 mg/kg q8h	95	94	96	89	100	100
30 mg/kg q8h	96	95	99	91	100	100
33 mg/kg q8h	96	96	99	93	100	100
<b>Cefuroxima-axetilo</b>	Pre-VNC7	Post-VNC7	Pre-VNC7	Post-VNC7	Pre-VNC7	Post-VNC7
10 mg/kg q12h	49	47	73	11	100	100
15 mg/kg q12h	54	49	80	12	100	100
<b>Cefotaxima</b>	Pre-VNC7	Post-VNC7	Pre-VNC7	Post-VNC7	Pre-VNC7	Post-VNC7
33 mg/kg q8h	92	83	98	70	100	100
50 mg/kg q8h	95	90	99	81	100	100
66 mg/kg q8h	97	93	99	86	100	100

La fuente en cursiva expresa  $80\% \leq \text{CFR} < 90\%$ . La fuente en negrita expresa  $\text{CFR} \geq 90\%$ . VNC7: vacuna conjugada neumocócica heptavalente

En el caso de *H. influenzae* tal y como se esperaba, el análisis PK/PD reveló que la implantación de la vacuna apenas dio lugar a cambios relevantes en la actividad de los antibióticos estudiados. A pesar de que en el período posterior a la VNC7, el porcentaje de cepas de *H. influenzae* productoras de beta-lactamasas fue menor que antes de la introducción de la vacuna, y que el porcentaje de aislados BLNAR apenas se modificó, solo se observaron pequeñas diferencias, de entre el 8% y el 14%, en los valores de CFR de amoxicilina y amoxicilina/clavulánico entre ambos períodos. Amoxicilina/clavulánico proporcionó una probabilidad de éxito ligeramente mayor que la amoxicilina. Con respecto a las cefalosporinas, la cefotaxima presentó una elevada actividad PK/PD tanto antes como después de la introducción de la VNC7. Por el contrario, cefuroxima-axetilo proporcionó una probabilidad de éxito muy baja en ambos

períodos ( $\leq 59\%$  y  $\leq 67\%$ ). La tabla 2 muestra los datos de CFR obtenidos para *H. influenzae* considerando los datos de sensibilidad anteriores y posteriores a la implantación de la VNC7 en España.

**Tabla 2.** Fracción de respuesta acumulada (CFR) de los diferentes regímenes de dosificación de los antibióticos estudiados frente a aislados de *H. influenzae* del oído medio de niños con otitis media aguda (OMA), pre- y post-VNC7

<b>Amoxicilina</b>	<b>Pre-VNC7</b>	<b>Post-VNC7</b>
20 mg/kg q12h	77	82
40 mg/kg q12h	86	86
45 mg/kg q12h	87	86
50 mg/kg q12h	88	86
13 mg/kg q8h	79	85
27 mg/kg q8h	89	87
30 mg/kg q8h	90	87
33 mg/kg q8h	91	87
<b>Amoxicilina/clavulánico</b>	<b>Pre-VNC7</b>	<b>Post-VNC7</b>
20 mg/kg q12h	89	93
40 mg/kg q12h	96	98
45 mg/kg q12h	96	98
50 mg/kg q12h	97	98
13 mg/kg q8h	93	97
27 mg/kg q8h	98	99
30 mg/kg q8h	99	100
33 mg/kg q8h	99	100
<b>Cefuroxima-axetilo</b>	<b>Pre-VNC7</b>	<b>Post-VNC7</b>
10 mg/kg q12h	38	46
15 mg/kg q12h	59	67
<b>Cefotaxima</b>	<b>Pre-VNC7</b>	<b>Post-VNC7</b>
33 mg/kg q8h	97	100
50 mg/kg q8h	98	100
66 mg/kg q8h	99	100

La fuente en cursiva expresa  $80\% \leq \text{CFR} < 90\%$ . La fuente en negrita expresa  $\text{CFR} \geq 90\%$ .

VNC7: vacuna conjugada neumocócica heptavalente

Por lo tanto, basándonos en los resultados obtenidos, para el tratamiento empírico de la OMA, amoxicilina a altas dosis (30 mg/kg q8 o 33 mg/kg q8) sería el tratamiento de elección, ya que presenta una actividad alta-moderada, independientemente de que la infección se deba a *H.influenzae* o a *S. pneumoniae*, y cubriría incluso frente al serotipo 19A. Si existiera la sospecha de que *H. influenzae* está involucrado en el proceso infeccioso, el tratamiento más adecuado sería amoxicilina/clavulánico a dosis iguales o superiores a 40 mg/kg/día. Si amoxicilina no pudiera ser utilizada, por ejemplo en el caso de alergia, habría que recurrir a cefotaxima, aunque resultaría menos eficaz si el microorganismo responsable fuera *S. pneumoniae* serotipo 19A. La única alternativa estudiada por vía oral, cefuroxima-axetilo, únicamente sería adecuada si la infección fuera debida al serotipo 3 de *S. pneumoniae*. Una vez determinada la sensibilidad del microorganismo y de acuerdo a nuestros resultados, las dosis altas de amoxicilina (80-90 mg/kg/día) cubrirían OMA por microorganismos con valores de CMI de hasta 2 mg/L y las dosis altas de cefotaxima (100-200 mg/kg/día) de hasta 1 mg/L.

### **Infeción invasiva por *S. pneumoniae* e infección invasiva por *H. influenzae* en adultos**

Las infecciones invasivas por *S. pneumoniae* y por *H. influenzae* están asociadas a una morbilidad y mortalidad importantes, y afectan principalmente a niños  $\leq 5$  años, a adultos  $\geq 65$  años y a personas inmunocomprometidas y/o con patologías crónicas (34,35). La vacunación con las VNC y con la vacuna conjugada frente al *H. influenzae* tipo b, ha conllevado la disminución de los serotipos vacunales (SV) como causa de enfermedad invasiva, pero como contrapartida, han aumentado algunos serotipos no vacunales (SNV) (1,3,36,37). En España los SNV emergentes de *S. pneumoniae* en ocasiones han mostrado altas tasas de resistencia, como el 19A tras la implantación de la VNC7 (5), y el aumento del clon multiresistente 8ST63 (8,11) y la aparición de los clones multiresistentes causantes de ENI (11A y 6C) tras la implantación de la VNC13 (8). En el caso de *H. influenzae*, se ha observado una reducción de la sensibilidad a ampicilina y cefalosporinas debido a mutaciones en las proteínas de unión a la penicilina tipo 3 (PBP3) (10).

Considerando la incidencia en la morbilidad y mortalidad que suponen las infecciones invasivas producidas por estos microorganismos, la modificación de los serotipos

causantes y su sensibilidad, está justificada la necesidad de evaluar la adecuación de los antibióticos y regímenes de dosificación habitualmente utilizados para el tratamiento de estas infecciones. Por ello evaluamos la probabilidad del éxito de la terapia habitual frente a estas infecciones, incluida la meningitis, para la cual el paso del agente antimicrobiano al líquido cefalorraquídeo (LCR) es crucial. Para una mejor estimación de la probabilidad de éxito de los antibióticos que se utilizan para el tratamiento de la meningitis por *S. pneumoniae* o *H. influenzae*, tuvimos en cuenta la penetración en LCR mediante la relación entre el área bajo la curva concentración-tiempo en LCR y en suero ( $AUC_{LCR}/AUC_{suero}$ ).

### Enfermedad invasiva por *H. influenzae*

Partiendo de la distribución de CMI obtenida de un estudio nacional de vigilancia durante los años 2004-2009 de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* después de la implantación de la vacuna conjugada frente al serotipo b (11), estimamos la probabilidad de éxito del tratamiento empírico con ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, cefotaxima, ceftriaxona, imipenem y ciprofloxacino, considerando los regímenes de dosificación (estándar y altos) utilizados por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para las decisiones de los puntos de corte (38). Los objetivos de los índices PK/PD utilizados para los antibióticos estudiados fueron  $\%fT_{>CMI} \geq 40\%$ ,  $\%fT_{>CMI} \geq 50\%$  y  $\%fT_{>CMI} \geq 60\%$  para imipenem, aminopenicilinas y cefalosporinas, respectivamente, y  $AUC_{24}/MIC \geq 125$  para ciprofloxacino (16,39–41). Se utilizaron separadamente las distribuciones de CMI de todas las cepas, de las cepas beta-lactamasa positivas (BL+), beta-lactamasa negativas (BL-) y beta-lactamasa negativas resistentes a ampicilina (BLNAR, CMI para ampicilina  $> 1$  mg/L). Adicionalmente, se calcularon los puntos de corte PK/PD de los antibióticos estudiados, definidos por los valores de CMI más altos en los cuales la probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) es  $\geq 90\%$  (18,42).

El estudio de vigilancia epidemiológica del que partimos reveló que *H. influenzae* no tipable (NTHi) era el responsable de la mayoría de estas infecciones; más aún, el mecanismo de resistencia más común entre las cepas invasivas fue la reducida sensibilidad a los beta-lactámicos por sustituciones de aminoácidos en las PBP3. Independientemente del mecanismo de resistencia a los antibióticos beta-lactámicos, la mayoría de los aislados eran sensibles a amoxicilina/clavulánico, cefotaxima,

ceftriaxona e imipenem, considerando los puntos de corte clínicos de EUCAST (38) y del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (11). A partir de los datos de distribución de CMI de las cepas invasivas de *H. influenzae* aisladas, calculamos la probabilidad de éxito de las diferentes dosificaciones de los antibióticos estudiados (Tabla 3). De acuerdo con los valores de CFR obtenidos, amoxicilina/clavulánico, las dos cefalosporinas, imipenem y ciprofloxacino, todas ellas con la dosificación más baja (estándar), serían buenas opciones de tratamiento. Con las dosificaciones más altas de amoxicilina y ampicilina, la probabilidad de éxito de la terapia sería moderada. Sin embargo, tal y como se esperaba, si la infección es debida a aislados BL+, que representan el 16.6% de todos los aislados, el tratamiento con amoxicilina y ampicilina tendría una alta probabilidad de fracaso (>92%).

Estudios previos ya habían descrito que la presencia de mutaciones en PBP3 solo muestra resistencia de bajo nivel y puede no mostrar resistencia a ampicilina o a amoxicilina/clavulánico en los antibiogramas. Estos aislados se clasifican genéticamente como BLNAR/BLPACR (gBLNAR/gBLPACR), respectivamente (19,43–45). Incluso para los aislados BLNAR, nuestro estudio revela que todos los antibióticos, incluida la ampicilina, serían adecuados. Sin embargo, debido al bajo número de aislamientos BLNAR (n=7), estos resultados deben tomarse con precaución.

Para el tratamiento de la meningitis debido a *H. influenzae* se utilizan ceftriaxona (2 g q12h y 4 g q24h) y cefotaxima (2 g q6h). En el caso de ceftriaxona, la fracción no unida en suero es similar a la fracción que accede a LCR, y por lo tanto, los resultados obtenidos son también aplicables al tratamiento de la meningitis. Sin embargo, en el caso de cefotaxima, la penetración en LCR (0.2) es mucho más baja que la fracción libre (0.6) (46,47). Teniendo en cuenta la penetración en LCR de la cefotaxima, 2 g q6h cubriría la meningitis por *H. influenzae* con valores de CMI de hasta 1 mg/L, y en tratamiento empírico, la probabilidad de éxito es del 100%, incluso en presencia de beta-lactamasas. La tabla 3 muestra los valores de CFR obtenidos para los regímenes de dosificación de los diferentes antibióticos estudiados y para cada grupo de aislados de *H. influenzae* teniendo en cuenta la distribución de CMI de 307 cepas invasivas aisladas en España.

**Tabla 3.** Fracción de respuesta acumulada (CFR) de los regímenes de dosificación de los diferentes antibióticos estudiados frente a 307 cepas invasivas de *H. influenzae* considerando todos los aislados, las cepas beta-lactamasa positivas (BL+), beta-lactamasa negativas (BL-) y beta-lactamasa negativas resistentes a la ampicilina (BLNAR).

Antimicrobiano	Regímen de dosificación	CFR (%)			
		Todos los aislados	BL+	BL-	BLNAR
<b>Amoxicilina</b>	1 g q8h	83	0	100	97
	1 g q6h	83	0	100	100
	2 q4h	84	8	100	100
<b>Amoxicilina/clavulánico</b>	1 g q8h	100	99	100	97
	1 g q6h	100	100	100	99
	2 g q8h	100	100	100	100
<b>Ampicilina</b>	2 g q8h	82	1	100	95
	2 g q6h	83	2	100	100
	2 g q4h	83	4	100	100
<b>Cefotaxima</b>	1 g q8h	100	100	100	100
	2 g q8h	100	100	100	100
	2 g q6h	100	100	100	100
	2 g q6h <sup>a</sup>	100	100	100	100
<b>Ceftriaxona</b>	1 g q24h	100	100	100	100
	2 g q12h <sup>b</sup>	100	100	100	100
	4 g q24h <sup>b</sup>	100	100	100	100
<b>Imipenem</b>	0.5 g q6h	100	100	100	100
	1 g q6h	100	100	100	100
<b>Ciprofloxacino</b>	400 mg q12h	100	100	100	100
	400 mg q8h	100	100	100	100

La fuente en cursiva expresa  $80 \leq \text{CFR} < 90\%$ . La fuente en negrita expresa  $\text{CFR} \geq 90\%$ .

<sup>a</sup> para meningitis <sup>b</sup> para todas las infecciones, incluyendo meningitis.

Los puntos de corte de sensibilidad de EUCAST son los correspondientes a las dosificaciones estándar (aislados sensibles) o a las dosificaciones elevadas (aislados sensibles cuando se aumenta la exposición). Los puntos de corte de resistencia hacen referencia a los aislados con los valores de CMI que nos son adecuadamente



cubiertos ni con la dosificación más elevada. Los puntos de corte PK/PD calculados en este estudio (valor más alto de CMI con PTA  $\geq 90\%$ ) son similares a los puntos de corte clínicos EUCAST para todos los antibióticos a las dosis estándar, excepto para las cefalosporinas de tercera generación y ciprofloxacino, para los cuales el punto de corte de sensibilidad que EUCAST propone es  $\leq 0.125$  mg/L y  $\leq 0.06$  mg/L, respectivamente (38). Para la dosis estándar de ceftriaxona (1 q q24h) y el régimen de dosificación más alto de cefotaxima (2 g q6h), los puntos de corte PK/PD concuerdan con los de CLSI ( $\leq 2$  mg/L) (48). Según los valores de los puntos de corte clínicos propuestos por EUCAST para cefotaxima, ceftriaxona y ciprofloxacino, se deberían descartar estos antimicrobianos para tratar infecciones invasivas por *H. influenzae*. Sin embargo, nuestro estudio revela una exposición suficiente para valores de CMI superiores a los puntos de corte clínicos propuestos por EUCAST. La tabla 4 recoge los puntos de corte PK/PD obtenidos de los antibióticos estudiados considerando los datos farmacocinéticos de la población adulta y los puntos de corte clínicos de EUCAST y CLSI.

**Tabla 4.** Comparación de los puntos de corte farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) y los puntos de corte clínicos de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) y Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Los puntos de corte se expresan en mg/L.

Antimicrobiano	PK/PD <sup>a</sup> S $\leq$	EUCAST S $\leq$	CLSI S $\leq$
Amoxicilina	2, 8	2	-
Amoxicilina/clavulánico	2, 4	2 <sup>b</sup>	4 /2 <sup>c</sup>
Ampicilina	2, 8	1	1
Cefotaxima	0.5, 2,1 <sup>d</sup>	0.125	2
Ceftriaxona	2, 8	0.125	2
Imipenem	2, 8	2	4
Ciprofloxacino	0.125, 0.25	0.06	1

<sup>a</sup> Puntos de corte PK/PD de los regímenes de dosificación más bajos y más altos. <sup>b</sup> EUCAST recomienda usar una concentración fija de 2 mg/L de ácido clavulánico (38). <sup>c</sup> CLSI recomienda usar un ratio de 2:1 de amoxicilina/clavulánico (48). <sup>d</sup> para meningitis.

Las discrepancias entre los puntos de corte clínicos y PK/PD no son infrecuentes (49) y dan lugar a estimaciones de sensibilidad divergentes. En estudios previos también

se han detectado discrepancias entre los puntos de corte definidos por EUCAST y los puntos de corte CLSI y PK/PD contra microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos (18,50). Las discrepancias en los puntos de corte pueden justificar el éxito de los tratamientos con antimicrobianos aunque los aislados hayan sido categorizados como no sensibles. Por ejemplo, en un estudio previo, un paciente con neumonía debido a la infección por NTHi respondió a una terapia con alta dosis de cefotaxima (2 g q8h) aunque el aislado, con un valor CMI de 1 mg/L, fue categorizado como resistente según los puntos de corte clínicos de EUCAST (51). Sin embargo, de acuerdo con los puntos de corte PK/PD calculados en nuestro estudio, para la dosis de 2 g q8h, una cepa con una CMI de 1 mg/L se consideraría sensible, y justificaría el éxito del tratamiento en el paciente. Las diferencias en los puntos de corte presentan además problemas adicionales para la práctica clínica cuando epidemiólogos y microbiólogos intentan comparar resultados de diferentes regiones geográficas y distintos períodos de tiempo (52).

En resumen, de acuerdo con nuestros resultados, para el tratamiento de las infecciones invasivas por *H. influenzae*, la determinación de la producción de beta-lactamasas es un factor importante para la elección del agente antimicrobiano, puesto que el tratamiento con ampicilina y amoxicilina puede ser una opción adecuada salvo en el caso de cepas BL+, para las que el tratamiento tiene una alta probabilidad de fracaso. Si no se dispone de esta información, con el resto de antimicrobianos evaluados (amoxicilina/clavulánico, ceftriaxona, cefotaxima, imipenem y ciprofloxacino), independientemente del régimen de dosificación y del mecanismo de resistencia, se espera una alta probabilidad de éxito terapéutico, incluyendo el tratamiento de la meningitis con cefotaxima y ceftriaxona. Respecto al tratamiento dirigido, nuestro estudio revela una exposición suficiente para cubrir valores de CMI superiores a los puntos de corte clínicos de EUCAST.

### ***Enfermedad invasiva por S. pneumoniae***

Los patrones de sensibilidad de *S. pneumoniae* a los agentes antimicrobianos han cambiado con el tiempo (53). En España, la no sensibilidad a la penicilina aumentó bruscamente hasta 1989 y luego se mantuvo estable en la década de 1990. La selección y difusión de la no sensibilidad a la penicilina y/o la eritromicina se asociaron principalmente con el consumo de antibióticos, como las cefalosporinas orales y especialmente los macrólidos de vida media larga, cuyo consumo fue el factor más

importante de la no sensibilidad en ambos antibióticos (5). A partir del año 2000, con la cobertura de los serotipos más resistentes debido a la introducción de la VNC7 y posteriormente de la vacuna neumocócica tridecavalente (VNC13), se observó una disminución general de la resistencia a los antibióticos. Sin embargo, en algunos casos los SNV emergentes han mostrado tasas de resistencia más elevadas (5,6,8,9).

La propagación de la resistencia a los antibióticos ha hecho que las infecciones causadas por *S. pneumoniae* se hayan vuelto cada vez más complicada y costosas de tratar. Mediante el uso del análisis PK/PD, evaluamos la actividad de los agentes antimicrobianos de uso frecuente para el tratamiento de la ENI en España (bencilpenicilina, cefotaxima y levofloxacino) considerando los datos de distribución CMI de 515 cepas invasivas de *S. pneumoniae* recogidas en el laboratorio regional de Salud Pública de Madrid durante 2017 con el objetivo de evaluar si los antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la ENI en adultos son adecuados, teniendo en cuenta el perfil de sensibilidad de *S. pneumoniae* después de la implantación de la VNC13 en España. Los valores de los índices PK/PD asociados con la eficacia fueron  $\%fT_{>CMI} \geq 50\%$  y  $\%fT_{>CMI} \geq 60\%$  bencilpenicilina y cefotaxima (21), y  $AUC_{24}/MIC \geq 50$  para levofloxacino (41).

De acuerdo con los puntos de corte clínicos de EUCAST para indicaciones distintas de la meningitis, 2 mU q6h, 4 mU q6h y 4 mU q4h de bencilpenicilina cubrirían infecciones debidas a neumococos con valores de CMI  $\leq 0.5$  mg/L,  $\leq 1$  mg/L y  $\leq 2$  mg/L, respectivamente (38). Nuestro análisis PK/PD muestra que la PTA alcanzada es  $\geq 90\%$  con 2 mU q6h para valores de CMI de hasta 0.5 mg/L y de hasta 1 mg/L con 4 mU q6h; por lo tanto, estos niveles de dosificación serían adecuados para tratar este tipo de infección, lo cual es consistente con los puntos de corte de EUCAST. Considerando nuestras cepas, el 79% y el 83% de los aislamientos tienen CMI  $\leq 0.5$  mg/L y  $\leq 1$  mg/L, respectivamente, y por lo tanto estos niveles de dosis serían útiles. Por el contrario, 4 mU q4h proporciona una PTA  $\geq 90\%$  para valores de CMI de hasta 4 mg/L, una dilución más alta que el punto de corte EUCAST.

Con respecto a cefotaxima, en el punto de corte de sensibilidad de EUCAST (0.5 mg/L) (38), todos los regímenes de dosificación proporcionarían una buena actividad para el tratamiento de ENI, y la dosis más alta (2 g q6h), sería adecuada si *S. pneumoniae* tiene valores de CMI de hasta 3 mg/L. La dosis de 2 g q8h, que debe usarse para cubrir los aislados con sensibilidad intermedia según EUCAST, también sería adecuada para CMI de hasta 1 mg/L, pero no si la CMI es 2 mg/L, también considerado como intermedio (sensible, cuando se incrementa la exposición) por

EUCAST. Para las infecciones debidas a *S. pneumoniae* con este valor de CMI, solo 2 g q6h asegurarían una alta probabilidad de éxito.

Únicamente el régimen de dosificación más alto de levofloxacino (500 mg cada 12 h) sería efectivo para microorganismos con un valor de CMI de 1.5 mg/L (PTA  $\geq 90\%$ ); por lo tanto, si la infección se debe a un microorganismo con CMI de 2 mg/L, el análisis PK/PD indica una probabilidad de éxito inferior al 70%. Sin embargo, EUCAST considera un aislado con CMI de 2 mg/L como intermedio (sensible, cuando se incrementa la exposición) (38).

Las dosis estándar y elevadas de bencilpenicilina y cefotaxima, serían adecuadas en el tratamiento empírico de la ENI, tal y como se esperaría según las tasas de resistencia (3.3% y 0.38% para bencilpenicilina y cefotaxima, respectivamente) considerando el punto de corte de resistencia de EUCAST ( $> 2$  mg/L) (38). En el caso de la levofloxacino, aunque solo el 2.91% de los aislados es resistente (punto de corte de resistencia EUCAST  $> 2$  mg/L), la dosis alta (500 mg cada 12 h) solo proporciona una actividad moderada. Por el contrario, la dosis baja (500 mg cada 24 h) debería descartarse, lo que es consistente con EUCAST, que con una mayor exposición considera sensibles a todas las cepas con valores de CMI iguales o inferiores a 2 mg/L. Estudios anteriores muestran un aumento significativo de la prevalencia de *S. pneumoniae* no sensible a levofloxacino en los últimos años (54), estando la prescripción elevada de antibióticos para la infección del tracto respiratorio estrechamente relacionada con el desarrollo de resistencia bacteriana, como se mencionó anteriormente. La evidencia clínica indica que el uso de VNC7 ha cambiado el curso de una tendencia al alza en la resistencia a las fluoroquinolonas en España (55), y el amplio uso de la VNC13 en otros países desde 2013 también parece haber reducido la propagación de los neumococos no sensibles a las fluoroquinolonas (54).

La bencilpenicilina (4 mU q4h) y la cefotaxima (2 g q6h) se usan para el tratamiento de la meningitis por *S. pneumoniae*. La penetración en LCR es 0.05 para bencilpenicilina y 0.2 para cefotaxima (46), que es mucho más baja que la fracción libre (0.35 y 0.6, respectivamente) (47); por lo tanto, la probabilidad de éxito de la terapia estimada mediante el uso de  $AUC_{LCR}/AUC_{suer0}$  en lugar de la fracción de fármaco libre fue menor. De acuerdo con estos datos, la bencilpenicilina 4 mU q4h y la cefotaxima 2 g q6h serían adecuadas para tratar meningitis por *S. pneumoniae* con valores de CMI de hasta 0.5 mg/L y 1 mg/L, respectivamente. En el caso de la cefotaxima, incluso si la CMI es de 1.5 mg/L, el tratamiento sería moderadamente exitoso. Esto supone una discrepancia importante con el punto de corte clínico propuesto por EUCAST para la

bencilpenicilina en el tratamiento de la meningitis por *S. pneumoniae* ( $\leq 0.06$  mg/L) (38). Además, en tratamiento empírico, la probabilidad de éxito es alta con ambos antibióticos. La tabla 5 muestra los datos de CFR obtenidos para todas las dosificaciones de los antibióticos estudiados a partir de aislados invasivos de *S. pneumoniae* tras la implantación de la VNC13 en España.

**Tabla 5.** Fracción de respuesta acumulada (CFR) de los diferentes regímenes de dosificación de los antibióticos estudiados frente a cepas invasivas de *S. pneumoniae*.

<b>Bencilpenicilina</b>	<b>CFR (%)</b>	<b>Cefotaxima</b>	<b>CFR (%)</b>	<b>Levofloxacino</b>	<b>CFR (%)</b>
1 mU q4h	<b>95</b>	1 g q8h	<b>98</b>	500 mg q24h	16
2 mU q6h	<b>95</b>	2 g q8h	<b>99</b>	500 mg q12h	86
2 mU q4h	<b>98</b>	2 g q6h	<b>100</b>		
4 mU q6h	<b>97</b>	2 g q6h <sup>a</sup>	<b>99</b>		
4 mU q4h	<b>100<sup>b</sup></b>				
4 mU q4h <sup>a</sup>	<b>93<sup>c</sup></b>				

La fuente en cursiva expresa  $80\% \leq \text{CFR} < 90\%$ . La fuente en negrita expresa  $\text{CFR} \geq 90\%$ .

<sup>a</sup> dosificación para meningitis, <sup>b</sup> datos calculados considerando la fracción libre en suero <sup>c</sup> datos calculados considerando el ratio del  $\text{AUC}_{\text{LCR}}/\text{AUC}_{\text{serum}}$

De acuerdo a nuestros resultados, bencilpenicilina y cefotaxima son opciones adecuadas para el tratamiento empírico de la ENI, incluso si se trata de una meningitis, no así levofloxacino, aunque el régimen de dosificación alto tiene una probabilidad de éxito moderada. Si se conoce el valor de la CMI, nuestros resultados sugieren que los regímenes de dosificación más elevados de bencilpenicilina, cefotaxima y levofloxacino cubrirían microorganismos con valores de CMI de hasta 4 mg/L, 3 mg/L y 1.5 mg/L, respectivamente. Para la meningitis, bencilpenicilina y cefotaxima servirían para infecciones debidas a cepas con valores de CMI de hasta 0.5 mg/L y 1 mg/L, respectivamente.

En conclusión, este trabajo ha confirmado la utilidad del análisis PK/PD en la vigilancia de la sensibilidad a los antibióticos de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, responsables de un elevado número de infecciones que si bien habitualmente están localizadas en el tracto respiratorio en ocasiones producen infecciones invasivas graves. Estos estudios

facilitan la optimización de las dosificaciones de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de estas infecciones, complementando los datos de sensibilidad.

## Bibliografía

1. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: EPE; urt/2020. [Consultado: 2020/01/20]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>.
2. Musher DM. Pneumococcal vaccination in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/02/25)
3. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramliden M, Celentano LP, et al. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:396–404. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161552>
4. Giufrè M, Daprai L, Cardines R, Bernaschi P, Ravà L, Accogli M, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* in the oropharynx of young children and molecular epidemiology of the isolates after fifteen years of *H. influenzae* type b vaccination in Italy. *Vaccine*. 2015;33:6227–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.082>
5. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal Trends of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1012–20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01454-08>
6. Marimon JM, Ardanuy C. Epidemiology of pneumococcal diseases in Spain after the introduction of pneumococcal conjugate vaccines. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin*. 2020;S0213-005X(20)30050-1. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.016>
7. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso M-D, et al. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997-2009. *BMC Infect Dis*. 2011;11:239. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-239>

8. Càmara J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. Ho PL, editor. PLOS ONE. 2017;12:e0175224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175224>
  
9. Ardanuy C, de la Campa AG, García E, Fenoll A, Calatayud L, Cercenado E, et al. Spread of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 8-ST63 Multidrug-Resistant Recombinant Clone, Spain. Emerg Infect Dis. 2014;20:1848–56. <https://doi.org/10.3201/eid2011.131215>
  
10. Torumkuney D, Nica M, Nistor I, Vatcheva-Dobrevska R, Petrovic V, Stoica A, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. J Antimicrob Chemother. 2018;73:v2-13. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dky066>
  
11. García-Cobos S, Arroyo M, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Lara N, Oteo J, et al. Isolates of  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. J Antimicrob Chemother. 2014;69:111-6. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt324>
  
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available on: <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-pneumococcal-disease>. [Consultado:2020/06/30]
  
13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available on: <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease>. [Consultado:2020/06/30]
  
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available on: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>. [Consultado:2020/06/05]
  
15. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Calvo B, Canut A, Solinís MÁ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis as a tool for surveillance of the activity of antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in critically ill patients. 2019;37: 380-86 <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.013>

16. Valero A, Isla A, Rodríguez-Gascón A, Calvo B, Canut A, Solinís MÁ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis as a tool for surveillance of the activity of antimicrobials against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in critically ill patients. 2019;37: 380-86 <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.013>
17. Zelenitsky SA, Rubinstein E, Ariano RE, et al. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and MIC distributions to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* causing infections in Canadian hospitals (CANWARD). J Antimicrob Chemother. 2013;68:i67–72. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt028>
18. Asín E, Isla A, Canut A, Rodríguez Gascón A. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. Int J Antimicrob Agents. 2012;40:313-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.06.005>
19. Schotte L, Wautier M, Martiny D, Piérard D, Depypere M. Detection of beta-lactamase-negative ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* in Belgium. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019;93:243-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.009>
20. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev 3. 2019. [Consultado: 2020/07/20]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf)
21. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. J Infect Chemother. 2015;21:319-29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jjac.2015.02.001>
22. Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reinoso J, Giménez Mestre MJ, Rodríguez-Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2015 Jan;33(1):48–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.023>
23. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. N Engl J Med. 2016;375:2446–56.



24. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:480–492. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00549-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00549-6)
25. Lewnard JA, Huppert A, Givon-Lavi N, Pettigrew MM, Regev-Yochay G, Dagan R, et al. Density, Serotype Diversity, and Fitness of *Streptococcus pneumoniae* in Upper Respiratory Tract Cocolonization With Nontypeable *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis.* 2016;214:1411-20. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw381>
26. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infect Dis.* 2016;63:611–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw347>
27. Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, et al. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:19-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-014-2208-6>
28. Leibovitz E, Serebro M, Givon-Lavi N, et al. Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;5:381-4. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318194e783>
29. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;11:1008-16. <https://doi.org/10.1097/00006454-200211000-00007>
30. Alonso M, Marimon JM, Ercibengoa M. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Causing Acute Otitis Media Isolated from Children with Spontaneous Middle-Ear Drainage over a 12-Year Period (1999–2010) in a Region of Northern Spain. *PLoS One.* 2013;8:e54333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054333>
31. Susceptibility to antimicrobials agents used in the community in Spain. GlaxoSmithKline, S.A. (Data on file).
32. Garcia-Cobos S, Moscoso M, Pumarola F, et al. Frequent carriage of resistance mechanisms to b-lactams and biofilm formation in *Haemophilus influenzae* causing treatment failure and recurrent otitis media in young children. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2394-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku158>

33. Ozawa D, Yano H, Endo S, et al. Impact of the Seven-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Acute Otitis Media in Japanese Children: Emergence of Serotype 15A Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Middle Ear Fluid Isolates. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;9:e217-21. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000776>
34. Sexton DJ. Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infections and bacteremia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/02/05).
35. Yeh S. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b infection. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/02/25).
36. Tuomanen E. Impact of universal infant immunization with pneumococcal conjugate vaccines in the United States. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consultado: 2020/02/25).
37. Ladhani S, Slack MPE, Heath PT, von Gottberg A, Chandra M, Ramsay ME, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996–2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:455–63. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1603.090290>
38. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. (V 10.0); 2020. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf) [Consultado: 2020/03/26]
39. Canut A, Isla A, Rodríguez-Gascón A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:399-405. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.023>
40. Isla A, Trocóniz IF, Canut A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and ceftriaxone in the treatment of paediatric acute otitis media in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:167-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2010.05.008>

41. Cristinacce A, Wright JG, Stone GG, Hammond J, McFadyen L, Raber S. A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia: Ceftaroline Fosamil Versus Comparators. *Infect Dis Ther.* 2019;8:185–98. <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-0243-4>
42. Dana Maglio, PharmD; Joseph L. Kuti, PharmD; and David P. Nicolau. Simulation of Antibiotic Pharmacodynamic Exposure for the Empiric Treatment of Nosocomial Bloodstream Infections: A Report from the OPTAMA Program. *Clin Ther.* 2005;27:1032-42. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.07.004>
43. Lâm T-T, Claus H, Elias J, Frosch M, Vogel U. Ampicillin resistance of invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Germany 2009–2012. *Int J Med Microbiol.* 2015;305:748-55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.08.028>
44. Misawa K, Tarumoto N, Tamura S, Osa M, Hamamoto T, Yuki A, et al. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding penicillin-binding proteins in  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in Japan. *BMC Res Notes.* 2018;11:53 <https://dx.doi.org/10.1186/s13104-018-3169-0>
45. Tsang RSW, Shuel M, Whyte K, Hoang L, Tyrrell G, Horsman G, et al. Antibiotic susceptibility and molecular analysis of invasive *Haemophilus influenzae* in Canada, 2007 to 2014. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:1314-19. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw565>
46. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes-Rumí L, Valero-López G, Baidez-Guerrero AE, García-Molina E, Díaz Pérez J et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:01-12. <https://seq.es/wp-content/uploads/2018/02/cabrera31jan2018.pdf>
47. Kratochwil NA, Huber W, Müller F, Kansy M, Gerber PR. Predicting plasma protein binding of drugs: a new approach. *Biochem Pharmacol.* 2002;64:1355–74. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01074-2](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01074-2)
48. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

49. Rodríguez-Gascón A, Aguirre-Quiñonero A, Canut-Blasco A. Are oral cefuroxime axetil, cefixime and cefditoren pivoxil adequate to treat uncomplicated acute pyelonephritis after switching from intravenous therapy? A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.12.017>
50. Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic–pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:621-8. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm536>
51. Skaare D, Anthonisen IL, Kahlmeter G, Matuschek E, Natås OB, Steinbakk M, et al. Emergence of clonally related multidrug resistant *Haemophilus influenzae* with penicillin-binding protein 3-mediated resistance to extended-spectrum cephalosporins Norway, 2006 to 2013. *Euro Surveill*. 2014;19:20986. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.49.20986>
52. Kacou-Ndouba A, Revathi G, Mwathi P, Seck A, Diop A, Kabedi-Bajani MJ, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–14 in the Democratic Republic of Congo, Ivory Coast, Republic of Senegal and Kenya. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:i21-31. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw070>
53. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:402–10. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x>
54. Chen H-H, Li H-C, Su L-H, Chiu C-H. Fluoroquinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from a medical center in the pneumococcal conjugate vaccine era. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50:839–45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2016.05.003>
55. De la Campa AG, Ardanuy C, Balsalobre L, Pérez-Trallero E, Marimón JM, Fenoll A, et al. Changes in Fluoroquinolone-Resistant *Streptococcus pneumoniae* after 7-Valent Conjugate Vaccination, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:905–11. <https://dx.doi.org/10.3201/eid1506.080684>

## **CONCLUSIONES**



## Conclusiones

1. El tratamiento empírico de elección de la Otitis Media Aguda (OMA) sería amoxicilina a dosis altas (30 mg/kg q8 o 33 mg/kg q8), ya que presenta una actividad alta-moderada frente a *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, siendo eficaz incluso frente al serotipo 19A. Si existiera sospecha de que *H. influenzae* está involucrado en el proceso infeccioso, el tratamiento más adecuado sería amoxicilina/clavulánico a dosis iguales o superiores a 40 mg/kg/día.
2. Si amoxicilina no pudiera ser utilizada para el tratamiento de la OMA, cefotaxima sería una opción adecuada, aunque tendría menos eficacia frente al serotipo 19A de *S. pneumoniae*. La única alternativa estudiada por vía oral, cefuroxima-axetilo, no sería una buena opción para el tratamiento empírico de la OMA. Únicamente sería adecuada si la infección fuera debida al serotipo 3 de *S. pneumoniae*.
3. Amoxicilina a dosis altas (80-90 mg/kg/día) cubriría OMA por microorganismos con valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) de hasta 2 mg/L y las dosis altas de cefotaxima (150-200 mg/kg/día) de hasta 1 mg/L.
4. Para el tratamiento de las infecciones invasivas por *H. influenzae* con amoxicilina y ampicilina, la producción de beta-lactamasas es un factor limitante del éxito de la terapia. Si no se dispone de esta información, el resto de antimicrobianos evaluados (amoxicilina/clavulánico, ceftriaxona, cefotaxima, imipenem y ciprofloxacino) serían adecuados, independientemente del régimen de dosificación y del mecanismo de resistencia.
5. Cefotaxima 2 g q 6h y ceftriaxona 4 g/día son adecuados para el tratamiento de meningitis por *H. influenzae*.
6. Los puntos de corte PK/PD calculados para los antibióticos estudiados frente a las infecciones invasivas por *H. influenzae* sugieren una exposición suficiente para cubrir infecciones por microorganismos con valores de CMI superiores a los puntos de corte clínicos de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

7. Bencilpenicilina y cefotaxima son opciones adecuadas para el tratamiento empírico de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI).
8. Bencilpenicilina 4 mU q 4h y cefotaxima 2 g q 6h son eficaces para el tratamiento de meningitis por *S. pneumoniae*.
9. Los regímenes de dosificación más altos de bencilpenicilina, cefotaxima y levofloxacino estudiados para el tratamiento de la ENI, cubrirían microorganismos con valores de CMI de hasta 4 mg/L, 3 mg/L y 1.5 mg/L, respectivamente. Para la meningitis, bencilpenicilina y cefotaxima servirían para infecciones debidas a cepas con valores de CMI de hasta 0.5 mg/L y 1 mg/L, respectivamente.
10. El análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) resulta de utilidad para evaluar la idoneidad del tratamiento antimicrobiano de las infecciones debidas a *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, y por tanto podría incluirse en los programas de vigilancia epidemiológica tras la implantación de programas de vacunación.