



המרכז הרפואי
הלל יפה

מסונף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
הטכניון, חיפה



המרכז הרפואי
הלל יפה

מסונף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
הטכניון, חיפה

Antibiotics Interactions with other drugs

ד"ר מחמוד מחאג'נה
המרכז הרפואי הלל-יפה
2019

Drugs antibiotics interaction

<i>INTERACTION</i>	<i>POTENTIAL EFFECT</i>	<i>TIME TO EFFECT</i>	<i>RECOMMENDATIONS</i>
Fluoroquinolone / Doxycycline <i>plus</i> divalent/trivalent cations or sucralfate (Carafate)	Decreased absorption of Fluoroquinolone/ Doxycycline	Any time	Space administration by 2 to 4 hours
Carbamazepine (Tegretol) <i>plus</i> Erythromycin, Clarithromycin or Fluconazole (Diflucan)	Increased carbamazepine levels	Generally within 1 week	Monitor carbamazepine levels.
Carbamazepine <i>plus</i> Rifampin	Decreased carbamazepine levels	Generally within 1 week	Clinical significance has not been established. Monitor carbamazepine levels.

Drugs antibiotics interaction

<i>INTERACTION</i>	<i>POTENTIAL EFFECT</i>	<i>TIME TO EFFECT</i>	<i>RECOMMENDATIONS</i>
Oral contraceptive pills <i>plus</i> antibiotics	Decreased effectiveness of oral contraception	Any time	Avoid if possible
Simvastatin <i>plus</i> Erythromycin or Clarithromycin itraconazole, voriconazole	Possible rhabdomyolysis	Any time	Avoid if possible. If combination therapy is necessary, monitor the patient for toxicity
Fluoroquinolone <i>plus</i> Amiodarone ,	Prolong QT interval	Any time	Avoid if possible
Metronidazole <i>plus</i> alcohol	Disulfiram like syndrome	Any time	Avoid

Disease antibiotics interaction

drug	Disease/adverse event
Amphotericin B (Ambisome)	Hypokalemia/ Thrombocytopenia
Ciprofloxacin	Epilepsy
Nitrofurantoin (Macrochantin)	Pulmonary fibrosis

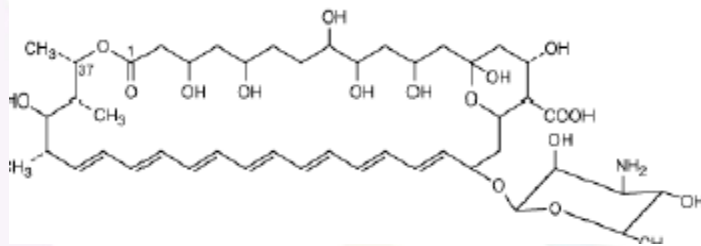
The binding of AmB to renal tubular collecting duct cells causes the development of pores which leads to the leakage of potassium with resultant hypokalemia.^[1] This adverse effect can occur without a profound reduction in GFR.

AmB has been demonstrated to cause renal artery constriction with resultant declines in renal perfusion and GFR. Patients with hyponatremia and hypokalemia prior to the start of AmB are likely to see greater declines in GFR. Sodium loading prior to AmB dose administration serves to help decrease the vasoconstriction discussed above and works to ensure sodium homeostasis.

תרופות ססטימיות לזיהומים ססטימיים

AMPHOTERICIN B •

- לתרופה רעילות גבוהה במיוחד רעילות כלייתית
- עטיפת האמופטיריצין בנשא ליפוזומלי הפחיתה את היצמדות התרופה לתאי אדם, אפשרה שימוש במינונים התרפויטיים תוך הפחתת הרעילות



AMPHOTERICIN B

Table 48-1 Properties of Conventional Amphotericin B and Some Lipid Formulations.¹

Drug	Physical Form	Dosing (mg/kg/d)	C _{max}	Clearance	Nephrotoxicity	Infusional Toxicity	Daily Cost (\$)
Conventional formulation							
Fungizone	Micelles	1	24
Lipid formulations							
AmBisome	Spheres	3-5	↑	↓	↓	↓	1300
Amphotec	Disks	5	↓	↑	↓	↑(?)	660
Abelcet	Ribbons	5	↓	↑	↓	↓(?)	570

¹Changes in C_{max} (peak plasma concentration), clearance, nephrotoxicity, and infusional toxicity are relative to conventional amphotericin B.

מקרה 1

תולדות מחלה

בן 48 לדבריו לפני כשבוע דקירה מינימלית ביותר מקוץ קטן באספקט פנימי של ברך שמאל. תחת טיפול ב CEFAMEZIN. תוצאות תרבית פצע - צמיחה: PSEUDOMONAS AERUGINOSA, GRAM NEGATIVE BACILLI, ENTEROCOCCUS SPECIES

שאלה מההזמנה

המשך טיפול

תוכן הייעוץ

לאור הצמיחה, ועד קבלת תשובת רגישויות מלאה, נא להחליף טיפול ל-IV TAZOCIN 4.5 GR X 3/D.

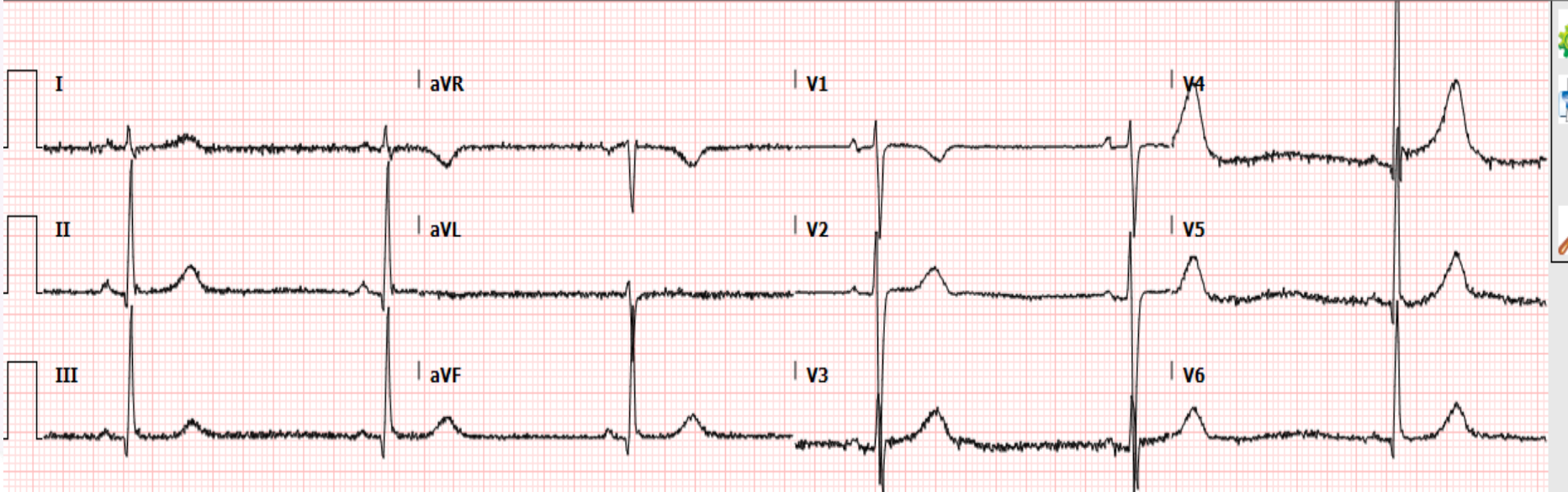
כשהיו תשובות מלאות, ומדדי דלקת חוזרים, יהיה ניתן להחליט על משך ואופי הטיפול האנטיביוטי הדפיניטיבי.

בברכה

Methadone and QTc prolongation

Vent rate	35	BPM	Interpretation	History
PR int	165	ms	SINUS BRADYCARDIA <u>PROLONGED QT INTERVAL</u>	
QRS dur	102	ms		
QT/QTc	569	472		
P-R-T axes	57	84	58	
Avg RR	1683	ms		
QTcB	438	ms		
QTcF	478	ms		

ABNORMAL ECG Unconfirmed Report 07/07/2017 13:54:25



בהמשך רצו לשחרר עם Ciprofloxacin

התערבות

חולה שאושפז עקב זיהום בשוק שמאל אחרי פציעה מקוץ של דקל. בקהילה קיבל יממה אוגמנטין, ואז אושפז. על פי צמיחת תרביות קיבלה תאזוצין (enterococcus, enterobacter, pseudomonas), עם שיפור ניכר. היום בבדיקתו הנפחות בברך שמאל חלפה כמעט לחלוטין, אין הפרשה מוגלתית ואין אודם. ללא רגישות במישוש. במעבדה לויוקציטוזיס חלף (7<17), CRP ירד (7<41). לאור זאת נראה שהזיהום טופל היטב, 9 ימים, ולכן אין צורך בהמשך אנטיביוטיקה בבית. (לציין גם כי יש הארכת QT ולכן כדאי להימנע מקוויןולונים במידת האפשר, ועל פי מצבו הקליני אין צורך באנטביוטיקה ולכן לא ישוחרר עם קוויןולונים).

טיפול בבעיה

• בפברואר, $QTc=417$ ms באשפוז נוכחי 472 ms

• הודעה לזיהומולוגית: **לא ניתן Ciprofloxacin**
בשחרור, והמטופל המשיך טיפול באשפוז ב-
Tazosin

• הודעה לרופא במרכז מתדון על הורדה במינון מ-
110 מ"ג ל- 100 מ"ג

Trimethoprim use for urinary tract infection and risk of adverse outcomes in older patients: cohort study

Elizabeth Crellin,¹ Kathryn E Mansfield,¹ Clémence Leyrat,² Dorothea Nitsch,¹ Ian J Douglas,¹ Adrian Root,¹ Elizabeth Williamson,² Liam Smeeth,¹ Laurie A Tomlinson¹

Cite this as: *BMJ* 2018;360:k341

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k341>

Accepted: **16 January 2018**

Conclusion

Our results show that trimethoprim is associated with greater risk of acute kidney injury and hyperkalaemia compared with other antibiotic drugs for a UTI, among the general population aged 65 and over, and not just those treated with renin-angiotensin system blockers. However, this is not associated with an increased risk of death.

16 January 2018

Trimethoprim use for urinary tract infection and risk of adverse outcomes in older patients: cohort study

Elizabeth Crellin,¹ Kathryn E Mansfield,¹ Clémence Leyrat,² Dorothea Nitsch,¹ Ian J Douglas,¹ Adrian Root,¹ Elizabeth Williamson,² Liam Smeeth,¹ Laurie A Tomlinson¹

מס' מטופל: 1157969		מס' מקרה: 10786762		יח' סטודית: כירורגית א	
כימיה בדג K-B					
תאריך	שעה	ערך	ערך	נורמה	ערכי נורמה
18.04.2018	12:36:00	H 5.35		3.60-5.00	
17.04.2018	15:32:00	PH 6.01		3.60-5.00	
17.04.2018	12:10:00	HEM		3.60-5.00	
16.04.2018	15:08:00	PH 6.90		3.60-5.00	
15.04.2018	12:47:00	PH 6.81		3.60-5.00	
12.04.2018	11:41:00	H 5.54		3.60-5.00	
11.04.2018	12:52:00	PH 6.30		3.60-5.00	
10.04.2018	19:54:00	PH 6.64		3.60-5.00	

PO.Resprim 960 mg X 2
PO.Tritace 2.5 mg X 1

Antifungal therapy: drug–drug interactions at your fingertips

Vincent J. Lempers^{1,2} and Roger J. Brüggemann^{1,2*}

¹*Radboud University Medical Center, Department of Pharmacy, Nijmegen, The Netherlands;*

²*Radboud Institute for Health Sciences, Nijmegen, The Netherlands*

*Corresponding author. Department of Pharmacy, Radboud University Medical Center, 864, PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands.
Tel: +31-243616405; Fax: +31-243668755; E-mail: roger.bruggemann@radboudumc.nl

The Information Age has revolutionized the ability of healthcare professionals (HCPs) to oversee a substantial body of clinically relevant information literally at one's fingertips. In the field of clinical pharmacology, this may be particularly useful for managing drug–drug interactions (DDIs). A thorough understanding of the underlying mechanisms of DDIs allows the HCP to predict such interactions and avoid those of greatest clinical significance. Specifically, successful treatment with antifungal agents is complicated by the high potential to interact with other concomitant medications. We describe here the development of a real-time knowledge base of DDIs with antifungal agents, providing expert recommendations to HCPs on how to handle DDIs with these drugs. This new resource will facilitate rapid identification, quantification and classification of these DDIs by clinicians with varying levels of experience and resources worldwide, ultimately improving patient safety and strengthening health systems.

FUNGAL PHARMACOLOGY









Fungal Pharmacology is a comprehensive, up to date source of antifungal drug information online. We provide peer-reviewed, accurate and independent data on antifungal pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. Drug-drug interaction is available in a free [tool](#) and [app](#). They contain clinically useful, reliable, up-to-date and evidence based insight into possible pharmacokinetic interactions between antifungal drugs and other prescription drugs, over the counter medicines and natural products.

Use the webtool >>

The app can be downloaded free of charge from [Google Play](#) or the [App Store](#) (search term Fungal Pharmacology).



Antifungal drugs	Interaction with:	Voriconazole interaction with class: Lipid Modifying Agents
Amphotericin B	Search for drug name <input type="text"/> <input type="button" value="Q"/> sort by: interaction ascending <input type="button" value="Share"/>	
Anidulafungin	Or select a class of drugs:	
Caspofungin	Erectile Dysfunctional Drugs	Pravastatin B No action needed  QT risk: Voriconazole  Pravastatin N/A
Fluconazole	Gynecologicals and Sex Hormones	Rosuvastatin B No action needed  QT risk: Voriconazole  Rosuvastatin N/A
Flucytosine	Herbals / Supplements / Vitamins	
Itraconazole	Immunostimulants / suppressants	Atorvastatin D Consider therapy modification  QT risk: Voriconazole  Atorvastatin N/A
Micafungin		
Posaconazole		
Voriconazole	Lipid Modifying Agents	



SPONSORED BY



POWERED BY







Interaction with: **Voriconazole interaction with class: Lipid Modifying Agents**



Search for drug name  sort by: interaction ascending  Share

Or select a class of drugs:


- Analgesics
- Anesthetics
- Anti(myco)bacterials
- Antidepressants
- Antiemetics and Antinauseants
- Antiepileptics
- Antifungals
- Antineoplastic agents /

Pravastatin
B No action needed 
 QT risk: Voriconazole  Pravastatin N/A


Rosuvastatin
B No action needed 
 QT risk: Voriconazole  Rosuvastatin N/A


Atorvastatin
D Consider therapy modification 
 QT risk: Voriconazole  Atorvastatin N/A

Fluvastatin

Voriconazole 

Interaction with **Simvastatin**

D Consider therapy modification 

QT risk: Voriconazole  Simvastatin N/A

Effect: Voriconazole may increase the plasma concentrations of simvastatin, increasing the risk of myopathy or rhabdomyolysis.

Clinical management: Consider switching to HMG-CoA reductase inhibitors less likely to interact significantly with voriconazole (fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin or pravastatin). If not possible, monitor creatine kinase (CK) levels and observe for increased simvastatin adverse events (muscle pain, tenderness or weakness) and adjust dose if necessary. Upon initiation of therapy, start with low dose of simvastatin.

Probable mechanism: Inhibition of the

Case report

(Voriconazole + Losec)

- 22-year-old immunocompetent male
- History of intracranial *Aspergillus* infections
- The patient had a traumatic brain injury after a motor vehicle accident necessitating craniotomy, ventricular-peritoneal shunt placement, and cranioplasty
- Right frontal lobe **aspergillosis**- multiple cultures for *Aspergillus fumigatus*
- He has taken multiple courses of voriconazole, posaconazole, micafungin, and amphotericin B without resolution. Before his most recent admission, the patient was maintained on a higher-than-average dose of 400 mg orally (p.o.) every 12 h (6 mg/kg/dose q12h) because of subtherapeutic trough concentrations. Initially, liposomal amphotericin B was added to voriconazole. Lesion proximity to the motor strip was a contraindication to operative intervention. Our goal voriconazole trough concentration range was >1 to ≤ 5.5 $\mu\text{g/ml}$. The first trough concentration, obtained 5 days after admission, was subtherapeutic (0.3 $\mu\text{g/ml}$) ([Fig. 1](#)). We increased the dose to 300 mg p.o. q8h. Since his trough concentration remained subtherapeutic (0.3 $\mu\text{g/ml}$), we briefly changed from p.o. to intravenous (i.v.) drug administration with no change in the dose. Eight days after i.v. administration, the trough concentration increased to 0.9 $\mu\text{g/ml}$. Although this nearly achieved the target concentration of >1 $\mu\text{g/ml}$, it was suboptimal considering the history of readmissions due to persistent *Aspergillus* infection. Furthermore, the 13.5-mg/kg/day dose was already exceeding the recommended maintenance dose ([5](#)). Further dose titration would increase the outpatient pill burden and the risk of noncompliance. Therefore, on day 42, omeprazole at 40 mg p.o. daily was added with the intention of creating a modest “boost” of voriconazole levels via CYP2C19 interaction

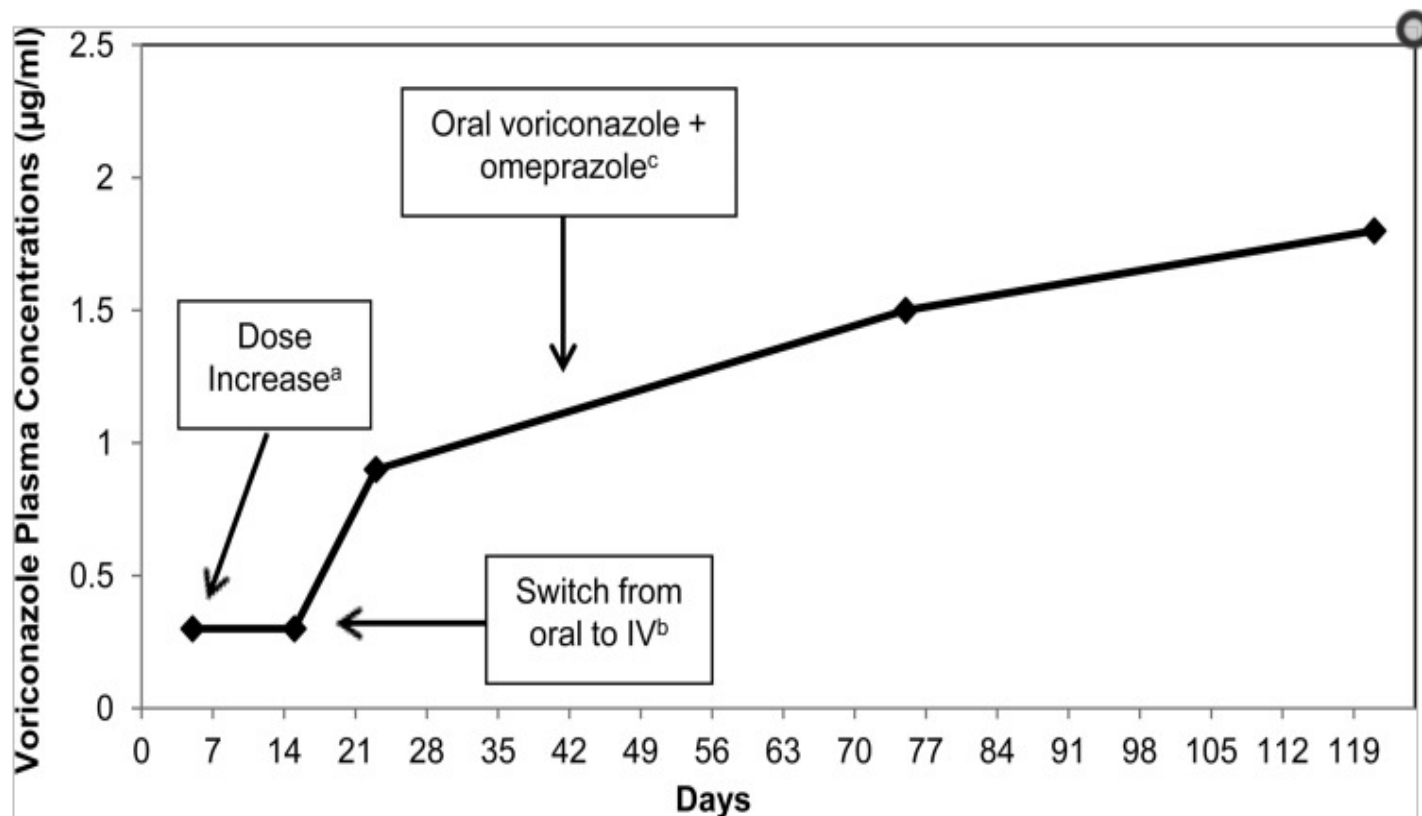
PMC full text: [Antimicrob Agents Chemother. 2012 Nov; 56\(11\): 6001–6002.](#)

doi: [10.1128/AAC.00700-12](#)

[Copyright/License](#)

[Request permission to reuse](#)

Fig 1



Plasma voriconazole concentrations over the course of treatment. Superscripts: a, dose increased from 400 mg p.o. q12h to 300 mg q8h; b, switched to i.v. formulation (300 mg q8h); c, i.v. dose transitioned back to voriconazole at 300 mg p.o. q8h and omeprazole at 40 mg p.o. daily added.

Patient Management Monitor response to voriconazole, including any signs/symptoms of toxicity, when used together with a proton pump inhibitor (PPI). Monitor the patient's response to the PPI as well, bearing in mind that lower PPI doses may be effective during concomitant treatment. In patients receiving omeprazole at a dose of 40 mg/day or greater, reduce omeprazole dose by half when initiating voriconazole.

PPIs could inhibit CYP2C19 mediated metabolism of voriconazole, and some (e.g., omeprazole, rabeprazole, lansoprazole) could also inhibit its metabolism via CYP2C9 and/or CYP3A4

A dangerous combination and a possible antidote: Carbapenemes and Valproic acid

Introduction

- With increasing resistant organisms and the need for broad-spectrum empiric coverage, prescribers often turn to the class of carbapenem antibiotics (Imipenem/ Ertapenem/ Meropenem)
- The spectrum of carbapenem antibiotics includes anaerobic, gram-positive, and gram-negative bacteria



המרכז הרפואי
הלל יפה

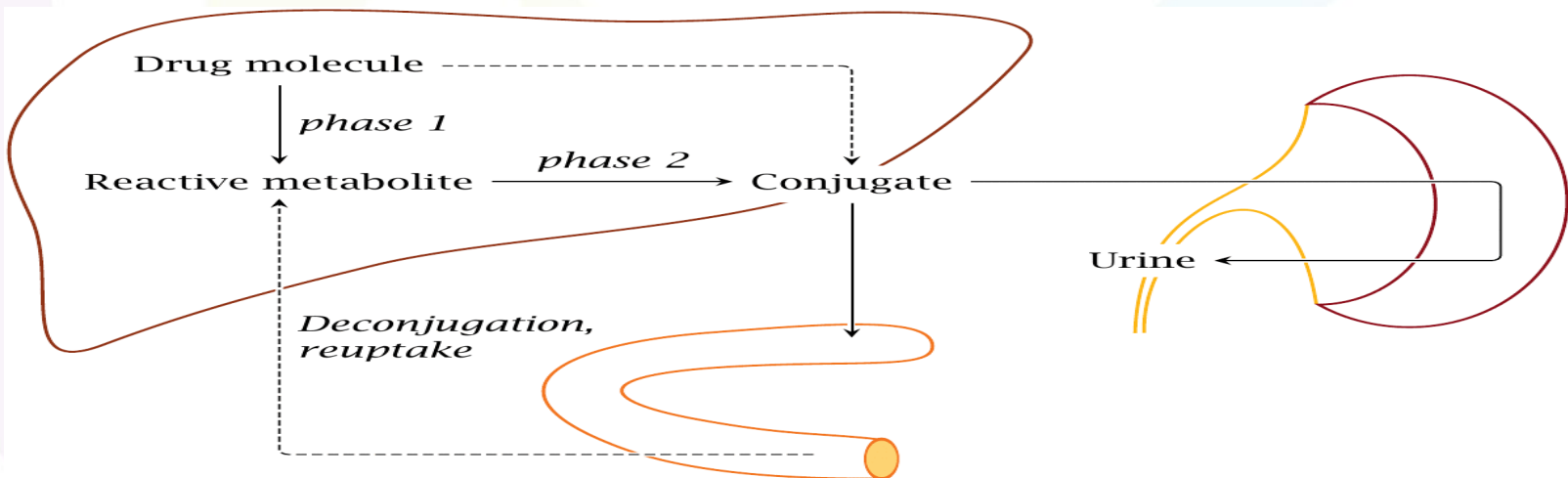
מסונף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
הטכניון, חיפה

Carbapenems & Valproic acid

- Valproic acid is a common antiepileptic medication used in a variety of patient populations, with a therapeutic target concentration of 50-100 mcg/ml
- Interactions between carbapenems and antiepileptics can have significant consequences on seizure control

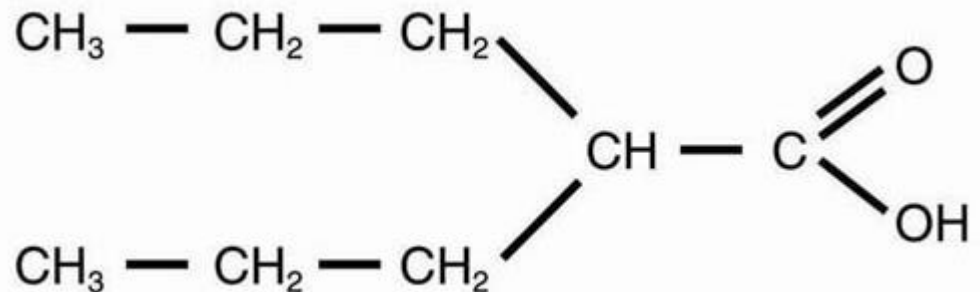
Metabolism

- Products of metabolism are more hydrophilic than the parent compound, in order to enhance renal elimination
- Metabolism is usually defined as having two phases:
 1. Phase 1- uncovering or addition of a functional group (OH, NH₂, SH), CYP-450 has a major role in this phase
 2. Phase 2- Chemical Conjugation with a highly water soluble molecule (Glucoronide, Sulphate, Acetate etc.)



Valproic acid Pharmacokinetic Properties

- Valproic acid is absorbed rapidly and completely after oral administration
- Peak concentration in plasma is observed in 1-4 hours
- **The vast majority of valproate (95%) undergoes hepatic metabolism**
- **< 5% excreted unchanged in urine**



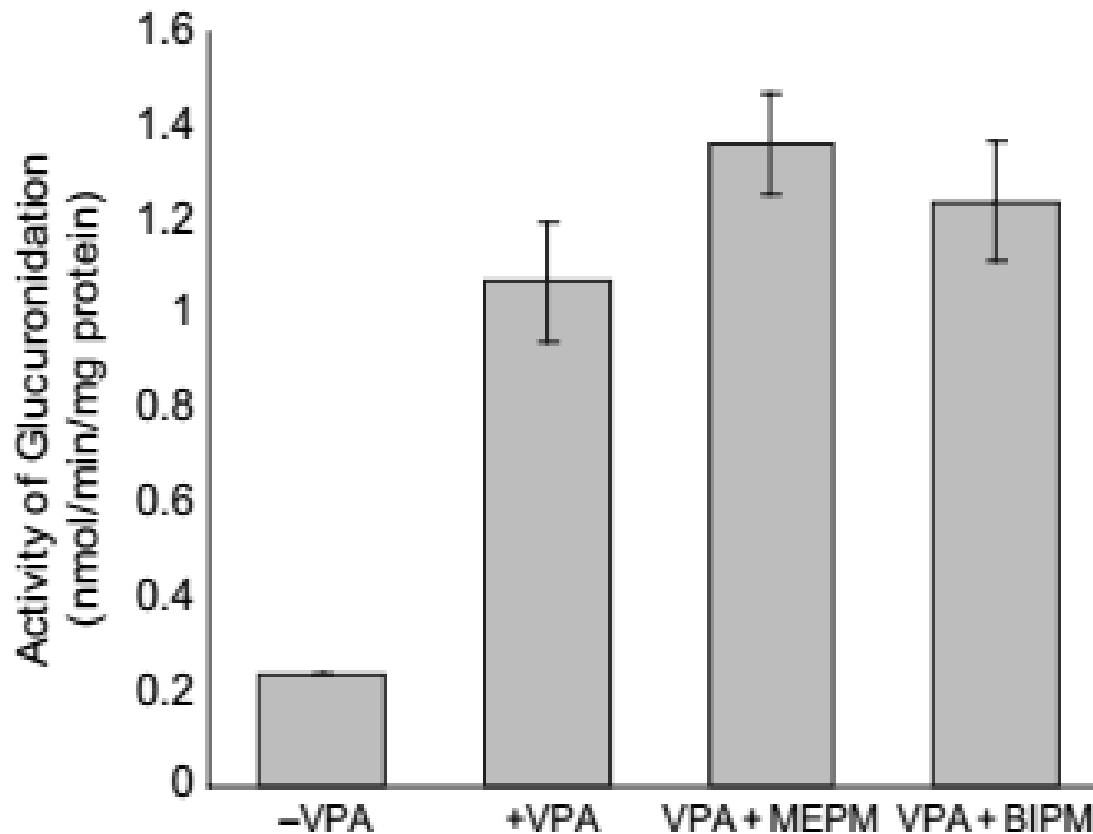
Valproic acid Pharmacokinetic Properties

- **hepatic metabolism occurs mainly by UGT enzymes**
- Valproate is a substrate for CYP2C9 and CYP2C19, but metabolism by these enzymes accounts for a relatively minor portion of its elimination

Mechanism of interaction

Organ	Mechanism	Ref.
Intestine	Decrease of β -glucuronidase level by antibiotics Inhibition of intestinal absorption and Caco-2 cell monolayer	Kojima et al., 1998 Torii et al., 2001
Liver	No reaction with hepatectomized rats Elevation of UDPGA concentration Increase of synthesis and inhibition of hydrolysis of VPA-Glu <i>In vitro</i> activation of UDP-glucuronosyltransferase	Yamamura et al., 1999 Yamamura et al., 2000 Nakajima et al., 2004 This work
Blood	Accumulation of VPA in erythrocytes Inhibition of efflux of VPA from erythrocytes by Mrp4	Omoda et al., 2005 Ogawa et al., 2006
Kidney	Elevation of excretion of VPA-Glu	Yokogawa et al., 2001

Activation of Valproate glucuronidation by carbapenem antibiotics





VPA & Meropenem interaction report

המרכז הרפואי
הלל יפה

מסוגף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
הטכניון, חיפה

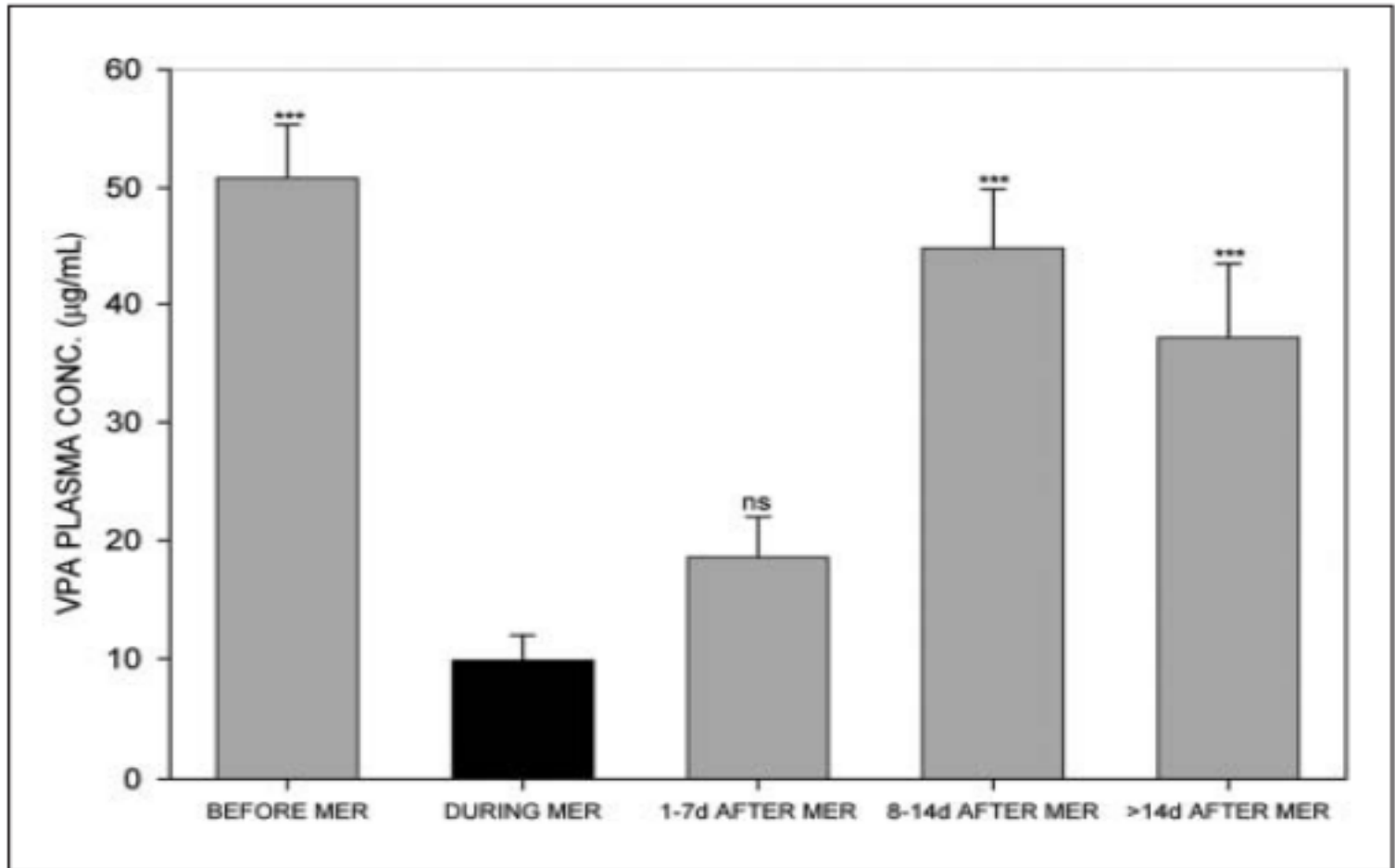
Case report	Patient		VPA dose	Effect on VPA concentration	Epileptic seizures
	Age	Gender			
De Turck <i>et al.</i> (1)	65	F	1200 mg/day	↓ by 60%	No
	57	F	1200 mg/day	↓ by 88%	No
Llinares <i>et al.</i> (2003) (13)	71	F	1500 mg/day	↓ by 75%	Yes (day 5)
	24	F	1000 mg/day	↓ by 95%	No
Nacarkucuk <i>et al.</i> (14)	14	M	50 mg/kg/day	↓ by 65%	No
	<1	F	75 mg/kg/day	↓ by 75%	No
D'Arrigo <i>et al.</i> (2004) (15)	9	F	25 mg/kg/day	↓ by 80%	Yes (day 9)
Covest-Orts <i>et al.</i> (2005) (16)	21	F	1000 mg/day	↓ by 85%	Yes (day 2)
Clause <i>et al.</i> (2005) (17)	30	M	3600 mg/day	↓ by 70%	No
This case report	50	F	1000 mg/day	↓ by 85%	Yes (day 5)



VPA plasma concentration before, during, and after Meropenem treatment

המרכז הרפואי
הלל יפה

מסונף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
הטכניון, חיפה





המרכז הרפואי
הלל יפה

מסונף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
הטכניון, חיפה

סיפור מקרה-1

- מטופל בן 65, ברקע אפילפסיה, מאושפז בגלל דלקת ריאות. טיפול קבוע ב- depalept
1*500mg chrono ביום

תצוגה לפני הדפסה של LOCL עמוד 00001 של 00001

הדפס ותייק ארכיון

תוצאות בדיקות ביוכימיה בדם

Catalog	D.T	Result	Unit	Abn	Normal	Graph	Remark
ICT, IND		NORMAL					
LIP, IND		NORMAL					
Hb, IND-B		NORMAL					
GLU-B		104	mg/dl		70-110	..[.....*..]	
BUN-B		21.5	mg/dl	H	6-20	..[.....]*	
Na-B		144.0	mmol/l		135-144	..[.....*..]	
K-B		4.61	mmol/l		3.6-5	..[.....*..]	
CR-B		2.28	mg/dl	H	0.70-1.2	..[.....]*	
AMYL-B		28	U/l	L	28-100	..[*.....]	
CK-B		5414	U/l	PH	0-195	..[.....]	
LD-B		861	U/l	H	240-480	..[.....]*	
AST-B		67	U/l	H	0-40	..[.....]*	
ALT-B		24	U/l		10-50	..[...*.....]	
ALP-B		112	U/l		40-129	..[.....*..]	
GGT-B		32	U/l		8-61	..[...*.....]	
PROT, T-B		8.2	g/dl		6.6-8.7	..[.....*..]	
ALB-B		4.8	g/dl		3.5-5.2	..[.....*..]	
GLOB-B		3.4	g/dl		2.3-3.5	..[.....*..]	
A/G-B		1.44			1.2-2.6	..[...*.....]	
BILT-B		0.74	mg/dl		0.3-1.2	..[...*.....]	
OSMcal-B		301					
CRP-B		9.4	mg/l	H	0-5	..[.....]*	

תוצאות בדיקות רמות תרופות בדם

Catalog	D.T	Result	Unit	Abn	Normal	Graph	Remark
VALP-B		75	MicroGz/ml		50-100	..[...*.....]	



המרכז הרפואי
הלל יפה
מסוגף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
הטכניון, חיפה

דו"ח ממציא מעבדה, גרסה: 01 עמוד: 1 מתוך 1 הודפס ב: 19.03.2015 10:58:30 תאריך קליטה: 09.12.2014

תצוגה לפני הדפסה של LOCL עמוד 00001 של 00001

155000784	מס' הזמנה:	משוחרר	סטטוס:
09:55	שעה:	01.03.2015	ת. אישור קבלה:
01	גרסה:	01.03.2015	ת. מסמך תוצאה:
פנימית ב	י.ח. סיעודית:	פנימית ב	י.ח. רפואית:
מערכת	רופא מזמין:		גורם מזמין:
155000784	מס' דגימה:		מס' אסמכתא:

תוצאות בדיקות רמות תרופות בדם

Catalog	D.T	Result	Unit	Abn	Normal	Graph	Remark
VALP-B		4	MicroGr/ml	L	50-100	.*[.....].	



**המרכז הרפואי
הלל יפה**

מסוגף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
הטכניון, חיפה

סיפור מקרה- 2

- מטופלת בת 75, ברקע : סיעודית, אירוע מוחי בעברה, אפילפסיה, אי ספיקת כליות כרונית, יתר לחץ דם, היפרליפדמיה, מחלת לב איסכמית, פרפור פרוזדורים, אנמיה, ממצא בראש הלב שמצביע על חשד לממאירות
- באשפוז המטופלת מציגה מספר בעיות :
 - חשד ל- UTI, טיפול ב- Imipenem לפי רגישות ל- E.Coli ESBL
 - חוסר שליטה במחלת האפילפסיה ופרכוסים במהלך האשפוז

סיפור מקרה- 2- המשך

• טיפול תרופתי במחלקה :

- T. CARTIA 100 mg X 1/d
 - T.LOSEC 20 mg X 1/d
 - **T.DEPALEPT CHRONO SR 500 mg X 2/d**
 - T.ELIQUIS 2.5 mg X 2
 - **IV.IMIPENEM 500 mg X 3/d**
- יש לציין שבמהלך האשפוז הופסק טיפול ב-
IMIPENEM והועבר ל- ERTAPENEM (1 g X 1)

סיפור מקרה- 2- המשך

- הבעיה בטיפול התרופתי :

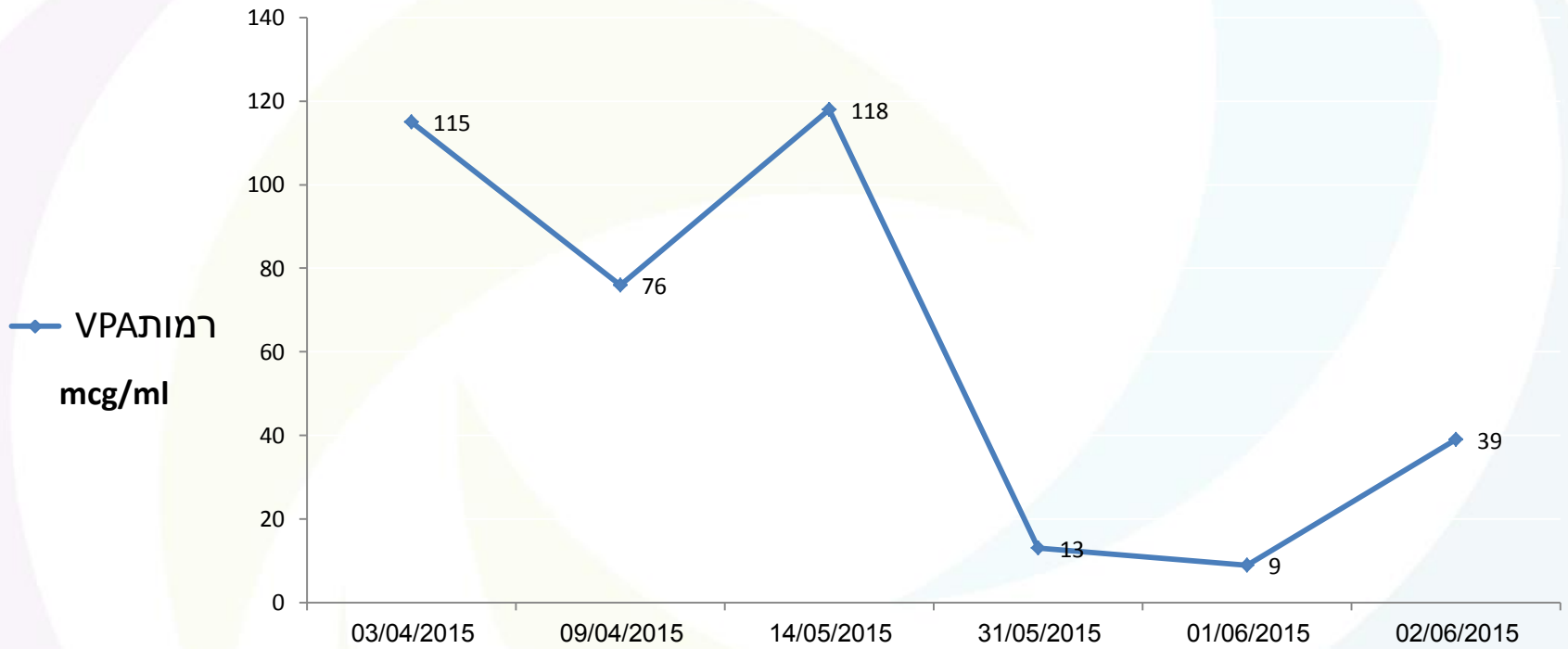
- במהלך אשפוז המטופלת במחלקה, הרמות של

DEPALEPT התחילו לרדת, בעוד שהמטופלת

התחילה לפרנס

תאריך	מחלקה	מהלך אשפוז
03.04.2015	X	רמות של VA היו 115 mcg/ml תחת טיפול ב- VA במינון של 750 מ"ג פעמיים ביום.
07.04.2015	X	הותחל טיפול ב- Imipenem במינון של 250 מ"ג X 4 ליום עד סוף האשפוז במחלקה
09.04.2015	X	רמות של VA היו 76 mcg/ml
12.04.2015	X	<u>שחרור</u> ממחלקה X
14.05.2015	קהילה	רמות של VA היו 118 mcg/ml
15.05.2015	Y	הותחל טיפול ב- Imipenem במינון 500 מ"ג X 3
16.05.2015	Y	הופסק טיפול ב- Imipenem והותחל טיפול ב- Ertapenem
30.05.2015	Y	הופסק טיפול ב- Ertapenem
31.05.2015	Y	רמות של VA היו 13 mcg/ml, ולכן קבלה מנת העמסה של 1200 מ"ג
01.06.2015	Y	רמות של VA היו 9 mcg/ml
02.06.2015	Y	רמות של VA היו 39 mcg/ml - <u>שחרור</u> ממחלקה Y להמשך מעקב בקהילה

רמות VPA במהלך האשפוז והשחרור



סיפור מקרה- 2- המשך

• האם יש שינוי במדדים הפרמקוקינטיים של

Valproic Acid תחת השילוב עם CARBAPENEMS ?

סיפור מקרה- 2- המשך

- לכן באמצעות שימוש בכלים פרמקוקינטיים ניתן לבדוק השינוי בזמן מחצית החיים ($t_{1/2}$) של Valproic Acid בשילוב עם CARBAPENEMS במטופלת הספציפית הזו, ולבדוק את השינוי מהערך המדווח בספרות

סיפור מקרה- 2- המשך

• פירוט החישוב :

<u>תאריך</u>	<u>שעה</u>	<u>רמות בשפל (trough)</u>
31.05.2015	13 ³⁰	13 mg/L
01.06.2015	06 ³⁰	9 mg/L

בשעה 6³⁰ למחרת (כלומר לאחר 17 שעות) הרמה היתה לפי בדיקת מעבדה 9 mg/L, מאחר והפינוי הוא מסדר ראשון ניתן לבצע את החישוב של קבוע הפינוי (Ke) לפי הנוסחה הבאה :

$$Ke = (\ln(C2) - \ln(C1)) / \Delta t = (\ln(9) - \ln(144.86)) / 17 \text{ hr} = 0.163 \text{ hr}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / Ke = \ln 2 / 0.163 = 4.25 \text{ hr}$$

$$Ke = (\ln(C2) - \ln(C1)) / \Delta t = (\ln(9) - \ln(93.26)) / 17 \text{ hr} = 0.1375 \text{ hr}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / Ke = \ln 2 / 0.1375 = 5.04 \text{ hr}$$

$$t_{1/2} = 4.25 \text{ h} - 5.04 \text{ h}$$

סיפור מקרה- 2- המשך

• שינוי בזמן מחצית חיים :

• ערך זמן מחצית חיים שמדווח בספרות $t_{1/2} = 13 \text{ h} - 19 \text{ h}$

• ערך זמן מחצית חיים לתרופה (VPA) $t_{1/2} = 4.25 \text{ h} - 5.04 \text{ h}$

• בשילוב עם Ertapenem

סיפור מקרה 3

חולה בת 58, מקבלת טיפול ב- Depalept דרך זונדה במינון של 1000 מ"ג ליום

תאריך	זמן	ת. תיאור
03.01.2016	...08	<u>NEXIUM 40MG INJ VIA 40MG, IV, 40 MG, *2 DAILY</u> פעל
03.01.2016	...08	<u>VANCOMYCIN 1G/250ML INJ, IV, 1 GRM, ONCE</u> פעל
03.01.2016	...08	<u>SODIUM CHLORIDE (SALINE) INJ 0.9% 1000ML, IV, 2000 ML, ON</u> עירוי: פעל
30.12.2015	...08	<u>ERTAPENEM SODIUM 1G INJ, IV, 0.5 GRM, *1 DAILYEV</u> פעל
28.12.2015	...20	<u>ACAMOL CPL 500MG, PZ, 1000 MG, *3 DAILY</u> פעל
27.12.2015	...09	<u>INS LANTUS INJ 100IU/1ML 10ML, SC, 8 IU, *1 DAILYEV</u> פעל
25.12.2015	...21	<u>OPTALGIN DRP 500MG/1ML BOT 10ML, PO, 1000 MG, *5 DAILY</u> פעל
23.12.2015	...11	<u>INS APIDRA INJ 100IU/1ML 10ML, SC, 1 IU, *3 DAILY</u> פעל
21.12.2015	...22	<u>DEPALEPT SOL 200MG/1ML 50ML, PZ, 1000 MG, *1 DAILY</u> פעל

תאריך	
27.12.2015	40 מק"ג/מ"ל
29.12.2015	התחלת טיפול ב- Ertapenem
31.12.2015	6 מק"ג/מ"ל

סיפור מקרה 4

- חולה בן 68, התקבל בשל תמונה של דלקת ריאות
- ברקע סכיזופרניה
- כיומיים לאחר אשפוזו הופיעו פרכוסים
ב- CT בצקת מוחית דיפוזית

סיפור מקרה- 4- המשך

תאריך	מינון Valproic Acid	מינון Meropenem	רמות VA
26.01.2016	600 mg X 2	-	<u>78</u>
27.01.2016	600 mg X 2	0.5 g X 2	
28.01.2016	500 mg X 3	0.5 g X 2	
03.02.2016	600 mg X 3	1 g X 3	
04.02.2016	600 mg X 3	1 g X 3	<u>23</u>
07.02.2016	(600 mg X 2) + 900 mg (Once)	1 g X 3	<u>6</u>
08.02.2016		<i>Stop</i>	

סיפור מקרה- 1

תוכן הייעוץ

עברה הטרייה של זיהום אחרי אמפוטציה ב-25/10/17, צמיחה מהניתוח (וגם ממספר תרביות לפני ההטרייה) - *morganella morganii* AmpC + *e coli* ESBL. לאור עמידות חלקית לתאזוצין ועמידות לתכשירים נוספים, מאשרת עוד שבוע ימים טיפול ב-IV ERTAPENEM 1 GR X 1/D. בברכה

שם הבדיקה		תיצאה	טווח יחידות	טווח גרפי	הערה
ALPORAL (DEPALEPT)		59.59	50.00 - 100.00 UG/ML	[..*.....]	

שם: פלדמן	ת"ז: 31716572	גיל בעת הפעולה: 92
מס': ביילה	מין: נקבה	
דופיל: ריכוז תרופות	מאחדת לוד	גורם שולח: מאחדת לוד
זנה: 06/09/2017 12:20	מעבדה: מאחדת	מקור הנתונים: מאחדת
רף: 06/09/2017 12:20		
MDTLab10064150		
טל: 04 6375770		

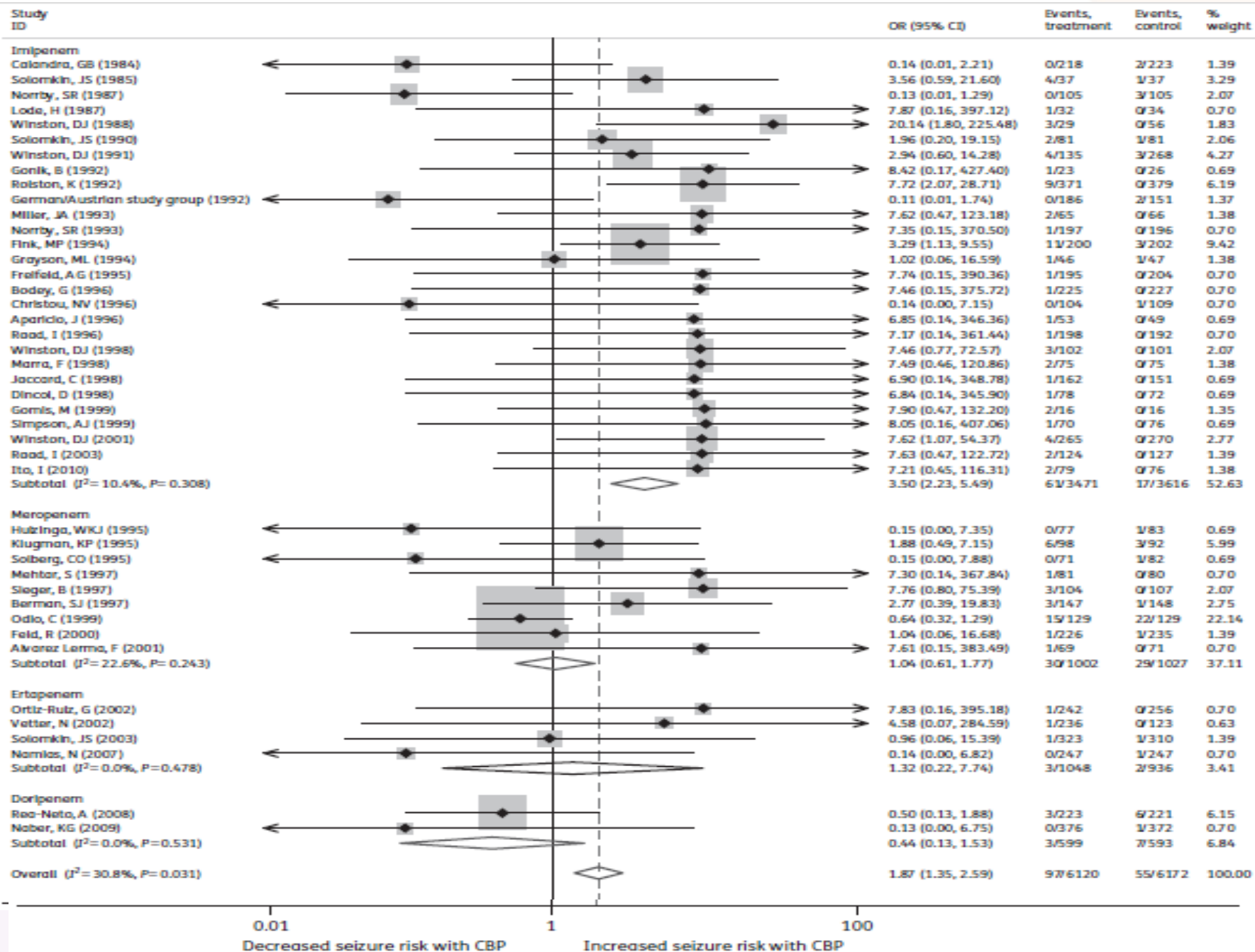
תוצאות בדיקות רמות תרופות בדם							
Catalog	D.T	Result	Unit	Abn	Normal	Graph	Remark
VALP-B		13	MicroGr/ml	L	50-100	..*.....]	

The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis

Joan P. Cannon^{1†}, Todd A. Lee², Nina M. Clark³, Paul Setlak⁴ and Shellee A. Grim^{3,5*}

¹Pharmacy Services, Hines VA Hospital, Hines, IL, USA; ²Department of Pharmacy Systems, Outcomes and Policy, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA; ³Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Loyola University Chicago, Maywood, IL, USA; ⁴Baxter Healthcare, Deerfield, IL, USA; ⁵Department of Pharmacy Practice, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA

Meta-analysis of all randomized controlled trials comparing carbapenems with each other or with non-carbapenem antibiotics to assess the risk of seizures for imipenem, meropenem, ertapenem and doripenem



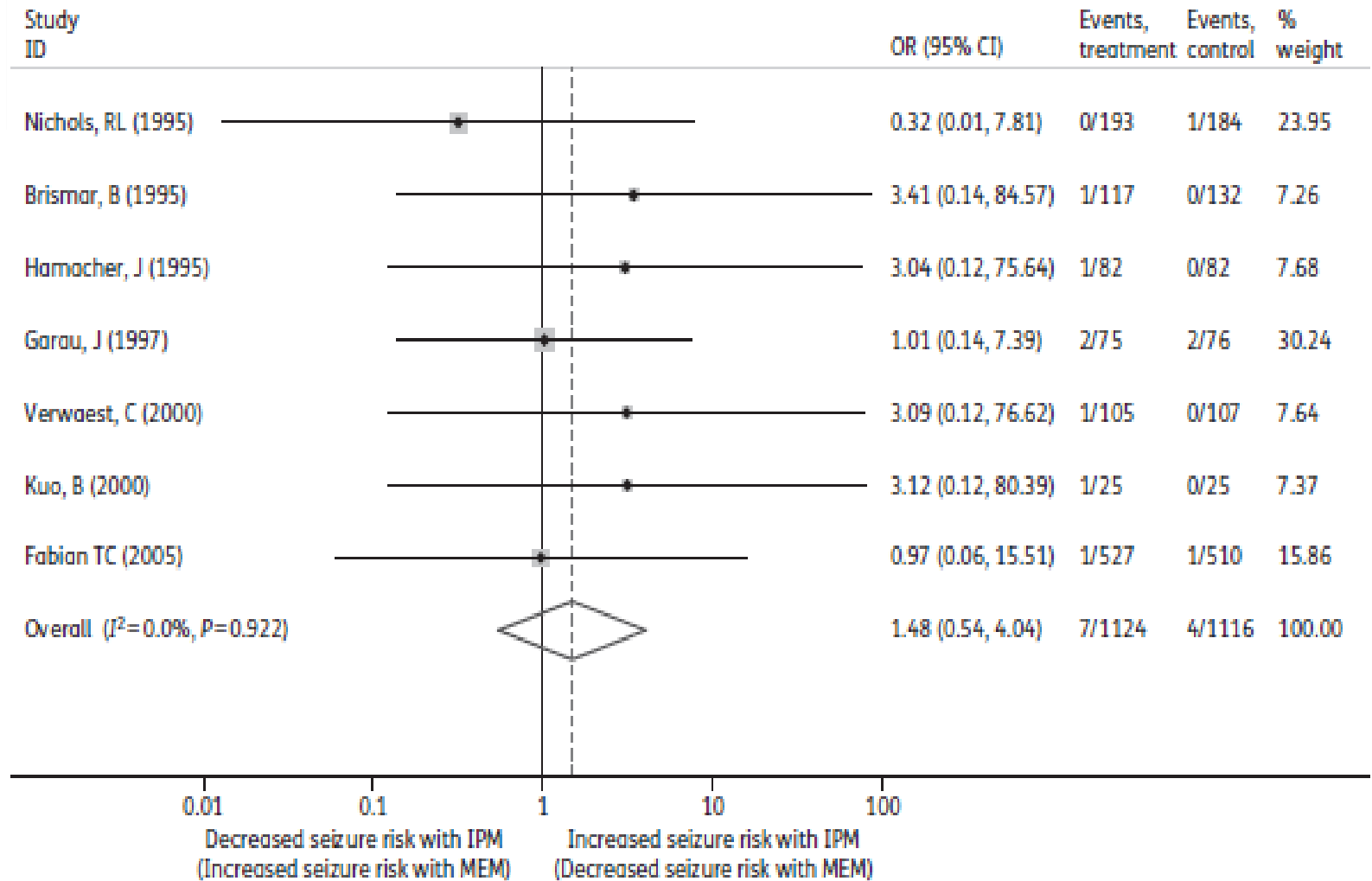


Figure 3. Comparison of the OR for seizures with imipenem (IPM) versus meropenem (MEM).^{17,20,21,23,26,29,33}



מה אנחנו לומדים מהאינטראקציה הזו ?

האם האינטראקציה הזו מחייבת זהירות
בחולים או מצבי מחלה מסויימים ?

האם לאינטראקציה הזו עשויה להיות
תועלת קלינית במצבים מסויימים ?

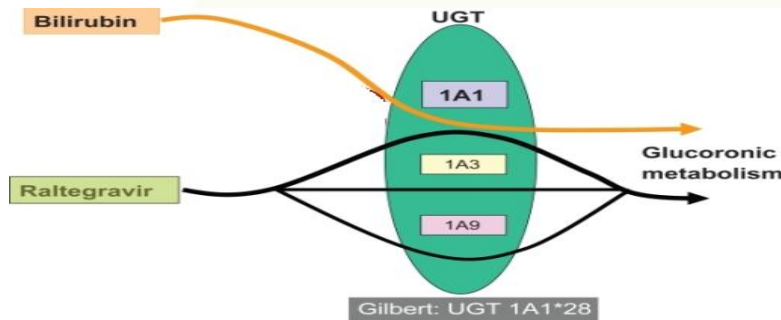


האינטראקציה הזו בעלת משמעות קלינית עבור
תרופות שעוברות בעיקר מטבוליזם בפאזה השנייה
בכבד (Glucuronidation)



Raltegravir & Carbapenems

- Raltegravir מפונה בעיקר ע"י מטבוליזם כבדי דרך הפאזה השניה לקבלת raltegravir-glucuronide בעזרת האנזים UGT1A1



- שילוב Raltegravir ו- Carbapenems עלול לגרום לירידה ברמות של Raltegravir ע"י עיכוב ההידרוליזה של raltegravir-glucuronide

Raltegravir & Carbapenems

- כישלון טיפולי ב- Raltegravir עלול להתפתח תחת השילוב עם Carbapenems תוך פרק זמן קצר



- הסיכון לכישלון וירולוגי ועמידות לטיפול ב- Raltegravir הינה 50% אחרי 3-7 ימים תחת הפרעה בפעילות של התרופה¹

- ¹Gras G, Schneider MP, Cavassini M, Patterns of adherence to raltegravir-based regimens and the risk of virological failure among HIV-infected patients: the RALTECAPS cohort study. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2012; 61(3):265-9.

Raltegravir & Carbapenems

- ירידה ברמות בדם של Raltegravir הינה צפויה תחת השילוב עם Carbapenems
- אין דיווחים בספרות אשר מתארות את האינטראקציה הזו, בנוסף לחוסר מודעות של הצוות המטפל למהות וחשיבות האינטראקציה, בעוד שהיצרן של התרופה לא מציין את האינטראקציה בעלון לרופא



- **להימנע** ככל האפשר משילוב Raltegravir עם Carbapenems במיוחד כאשר משך הטיפול ב-Carbapenems ל-7 ימים או יותר

טיפול בהרעלה של VPA ע"י Carbapenem

- מכיוון ש- Carbapenems מורידים רמות VPA בצורה משמעותית, ניתן לחשוב עליהם בתור אופציה לטיפול בהרעלה של VPA
- ולכן ניתן לחשוב על Carbapenems בתור אנטידוט לא שזה מאושר אלא בתור משהו אפשרי כאשר כל דבר אחר נכשל
- הרעיון הזה לא נחקר מקודם, אבל מהווה אופציה אפשרית ומעניינת למחקר



Substantial Impairment of Voriconazole Clearance by High-Dose Meropenem in a Patient With Renal Failure

**Mazyar Mahmoudi,¹ Thorsten Brenner,² Gencay Hatiboglu,³
Jürgen Burhenne,¹ Johanna Weiss,¹ Markus A. Weigand,² and Walter E. Haefeli¹**

Departments of ¹Clinical Pharmacology and Pharmacoepidemiology, ²Anesthesiology, and
³Urology, Heidelberg University Hospital, Germany

Case description

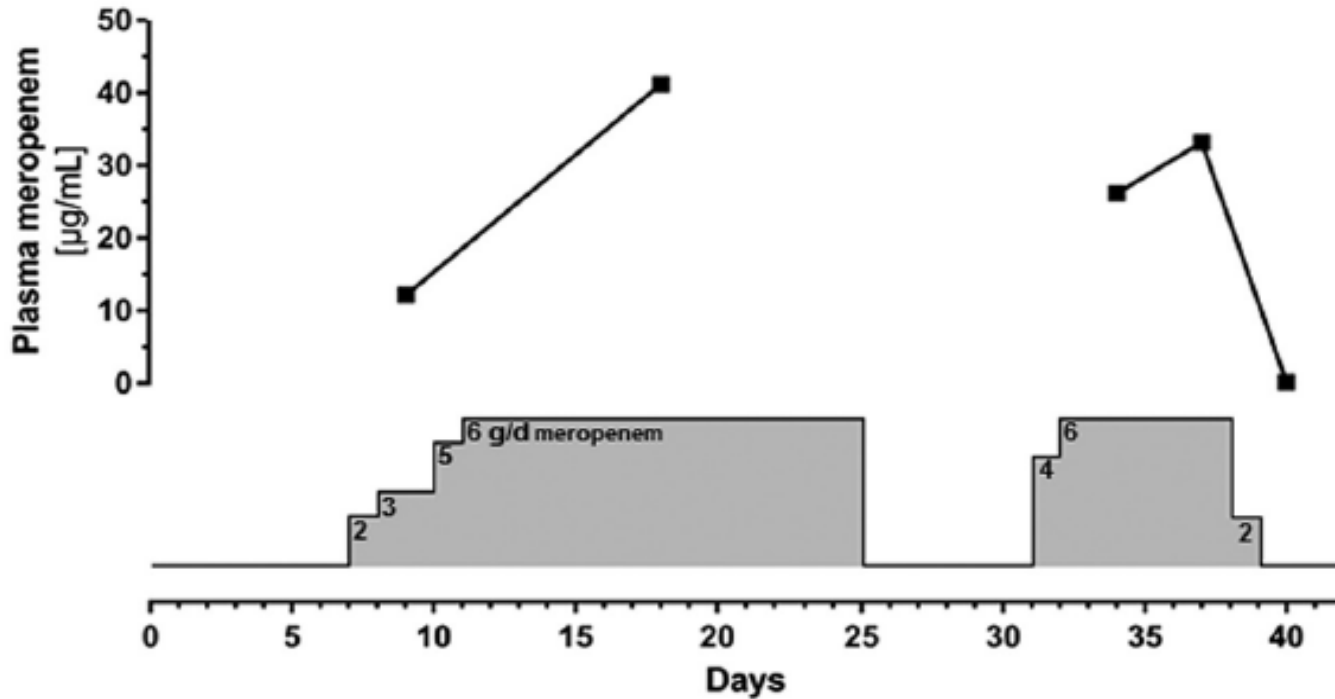
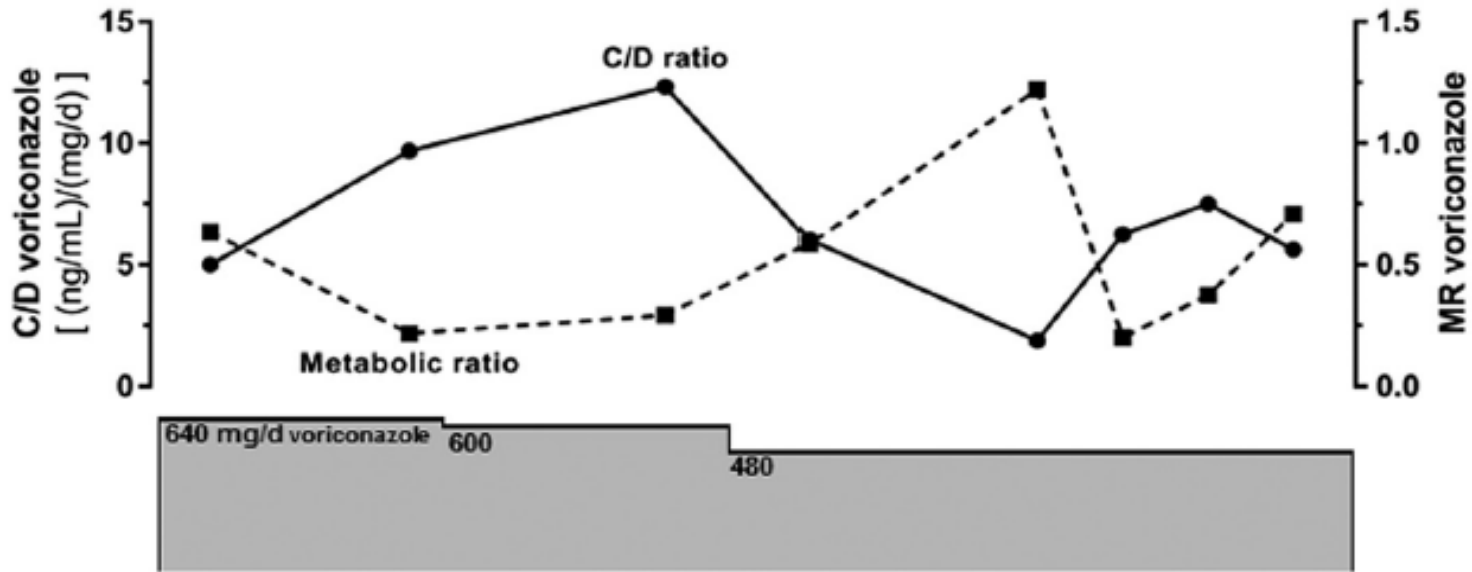
- Treatment: **Meropenem + Voriconazole**
- Voriconazole levels were monitored
 - Therapeutic range: 2-4.5 mcg/mL
 - Day 3: 3.2 mcg/mL
 - Day 9: 6.4mcg/mL
- After five months in ICU was discharged to another hospital



המרכז הרפואי
הלל יפה

מסוגף לפורמטה לרפואה ויש רפואות
המרכז הרפואי

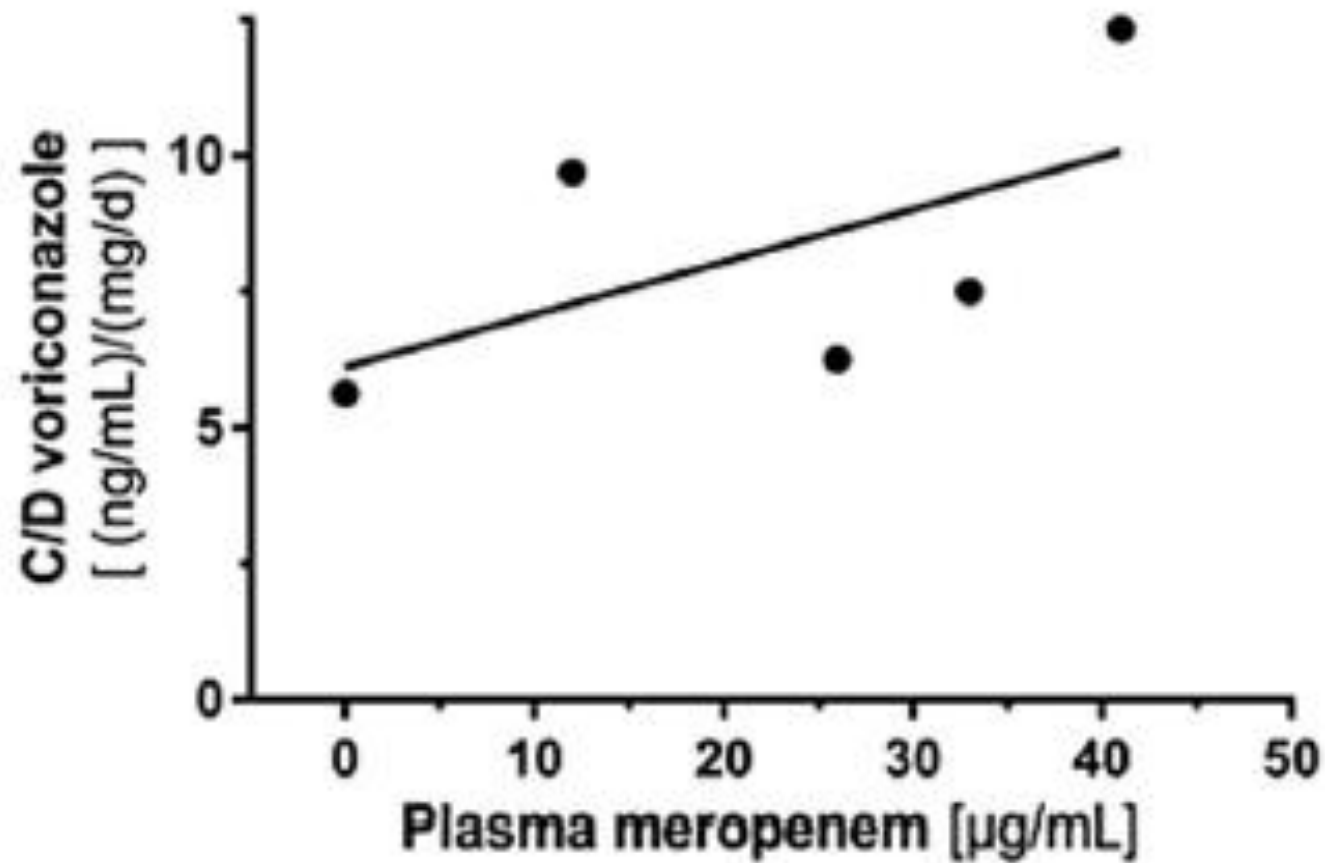
- **Voriconazole: metabolized by CYP3A4, CYP 2C19**
to Voriconazole N-oxide
- Meropenem is mainly eliminated by the kidneys in unchanged form, and only about 25% is metabolized by renal dehydropeptidase I to an inactive open β -lactam metabolite
- Inhibits: Acylpeptide hydrolase (valproic acid)





המרכז הרפואי
הלל יפה

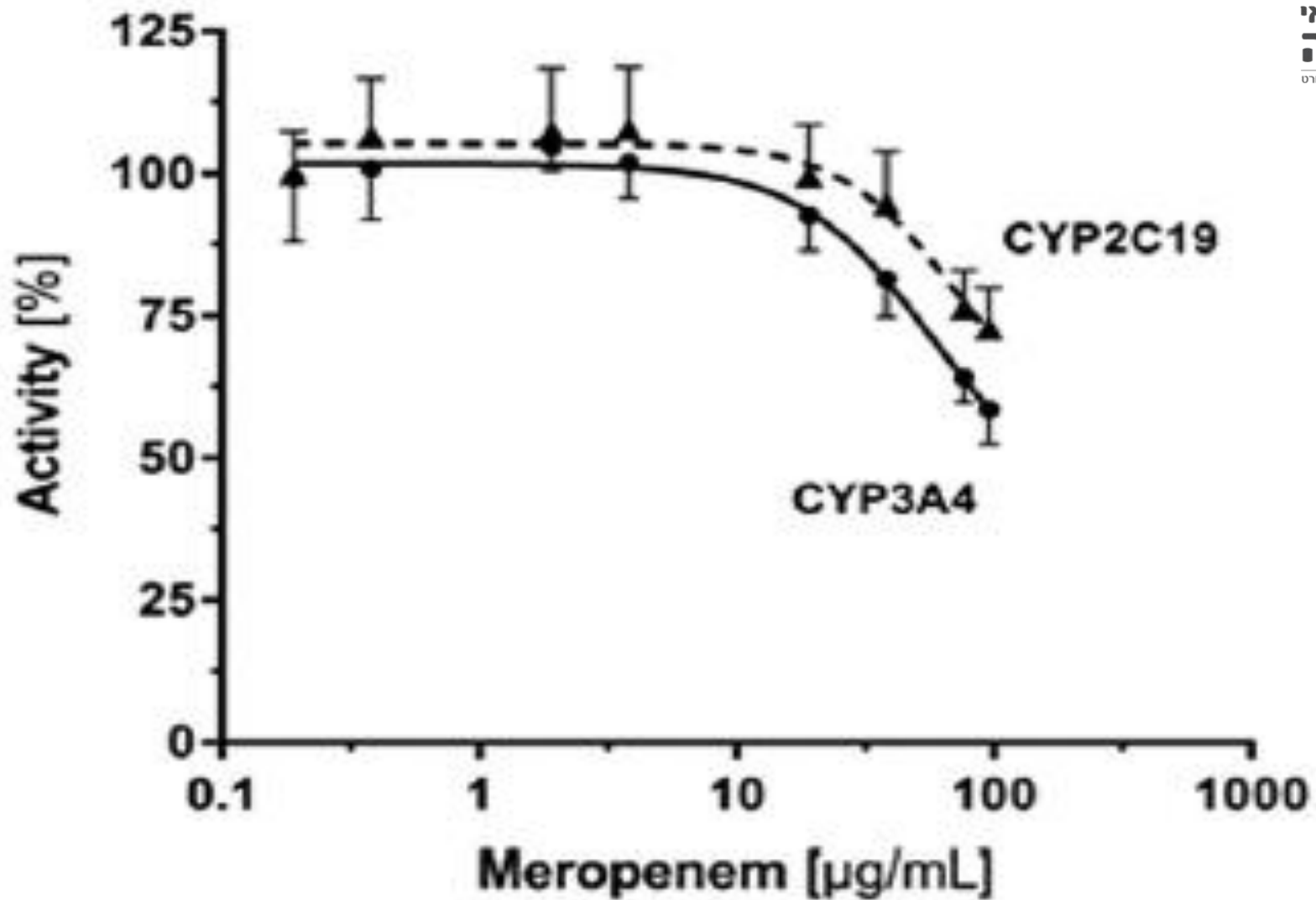
מסונף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
התכנין, חיפה





המרכז הרפואי
הלל יפה

מסונף לפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
התכנין, חיפה



מסקנות



➤ האינטראקציה בין VPA ל- Carbapenems יש לה משמעות קלינית אשר מחייבת זהירות, בכך שיתכן עליה בתדירות הפרכוסים וירידה ברמות VPA למרות עליה במינון של התרופה

➤ רמות VPA ירדו ב- 60-95% בימים הראשונים לשילוב, כאשר בערך 20% יחוו פרכוסים חוזרים

➤ רמות VPA עולות רק אחרי הפסקת טיפול ב- Carbapenems

➤ יש **להימנע** ככל האפשר מהשילוב הזה במיוחד בחולים עם טיפול כרוני ב- VPA לשליטה בפרכוסים, להשתמש באנטיביוטיקה אחרת. להתייעץ עם נוירולוג או זיהומולוג לגבי חלופות



➤ יש **להימנע** מאנטיביוטיקות שעלולות להיות בעצמן אפילפטוגניות

➤ **להימנע** ככל האפשר משילוב Raltegravir עם Carbapenems במיוחד כאשר משך הטיפול ב- Carbapenems ל- 7 ימים או יותר

