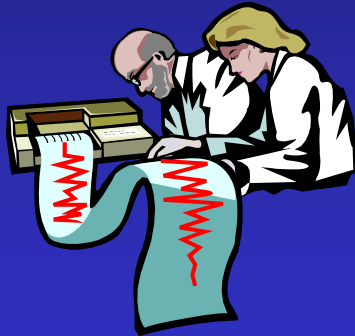


# Farmacodynamie: methoden



- In vitro modellen
- Dierenmodellen
- Klinische studies
- Populatiestudies



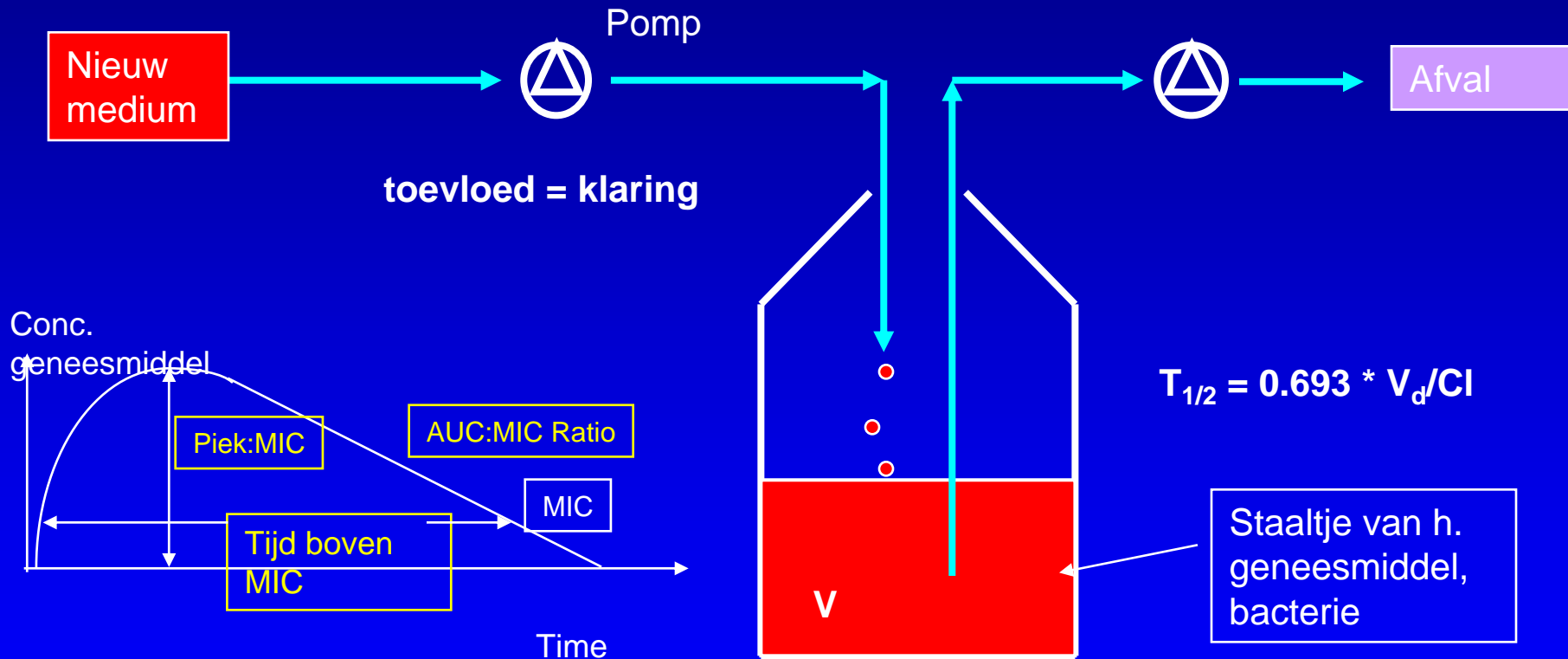
# In vitro dynamische modellen

---

- Verdunningsmodellen
- Diffusiemodellen
- Hybride modellen
- Fysiologische modellen

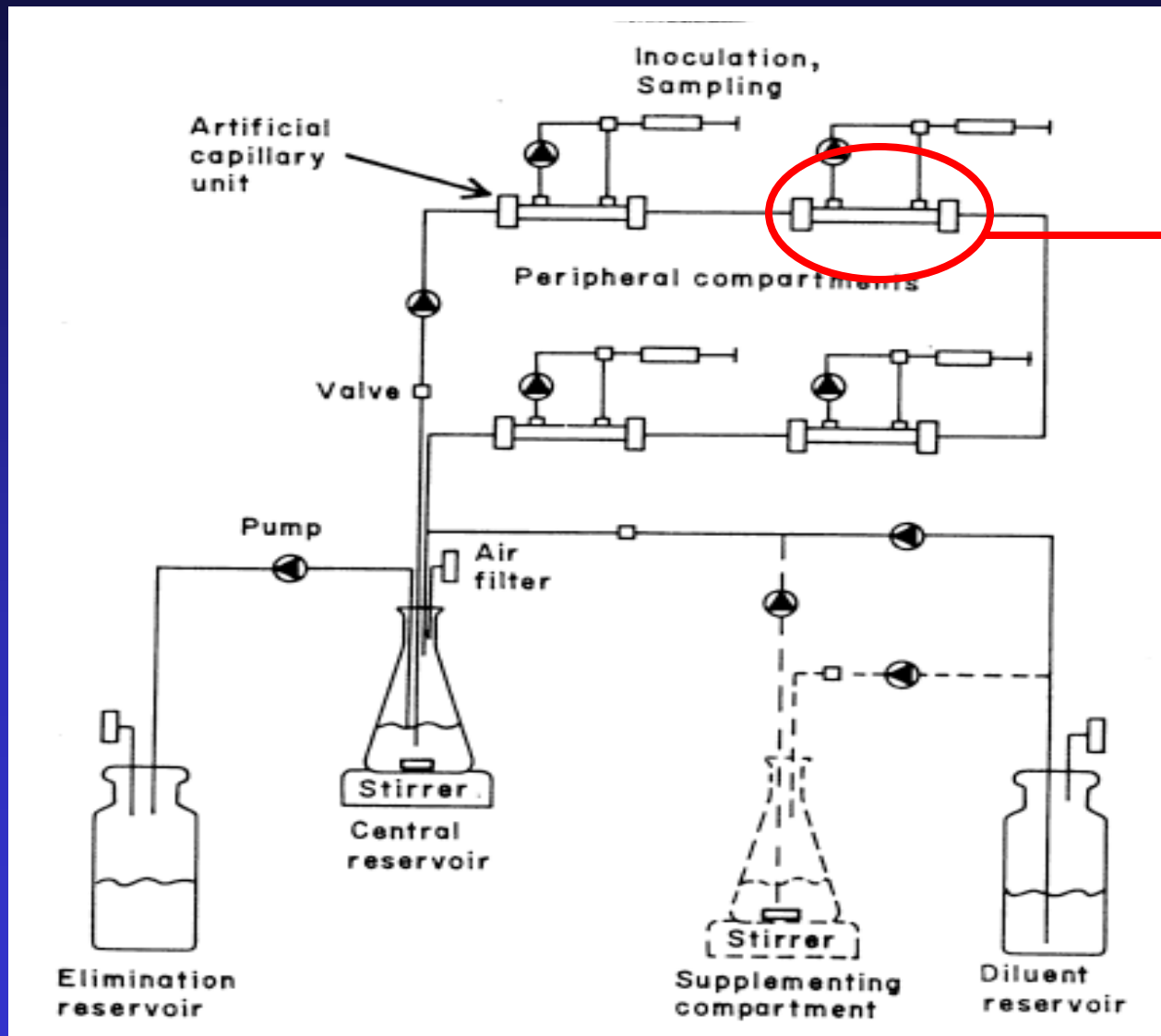
Adapted from J. Mouton, 4th ISAP Educational Workshop, 2001

# Verdunningsmodellen: een eenvoudig, nuttig systeem ...



Adapted from M.N. Dudley, ISAP / FDA Workshop, March 1st, 1999

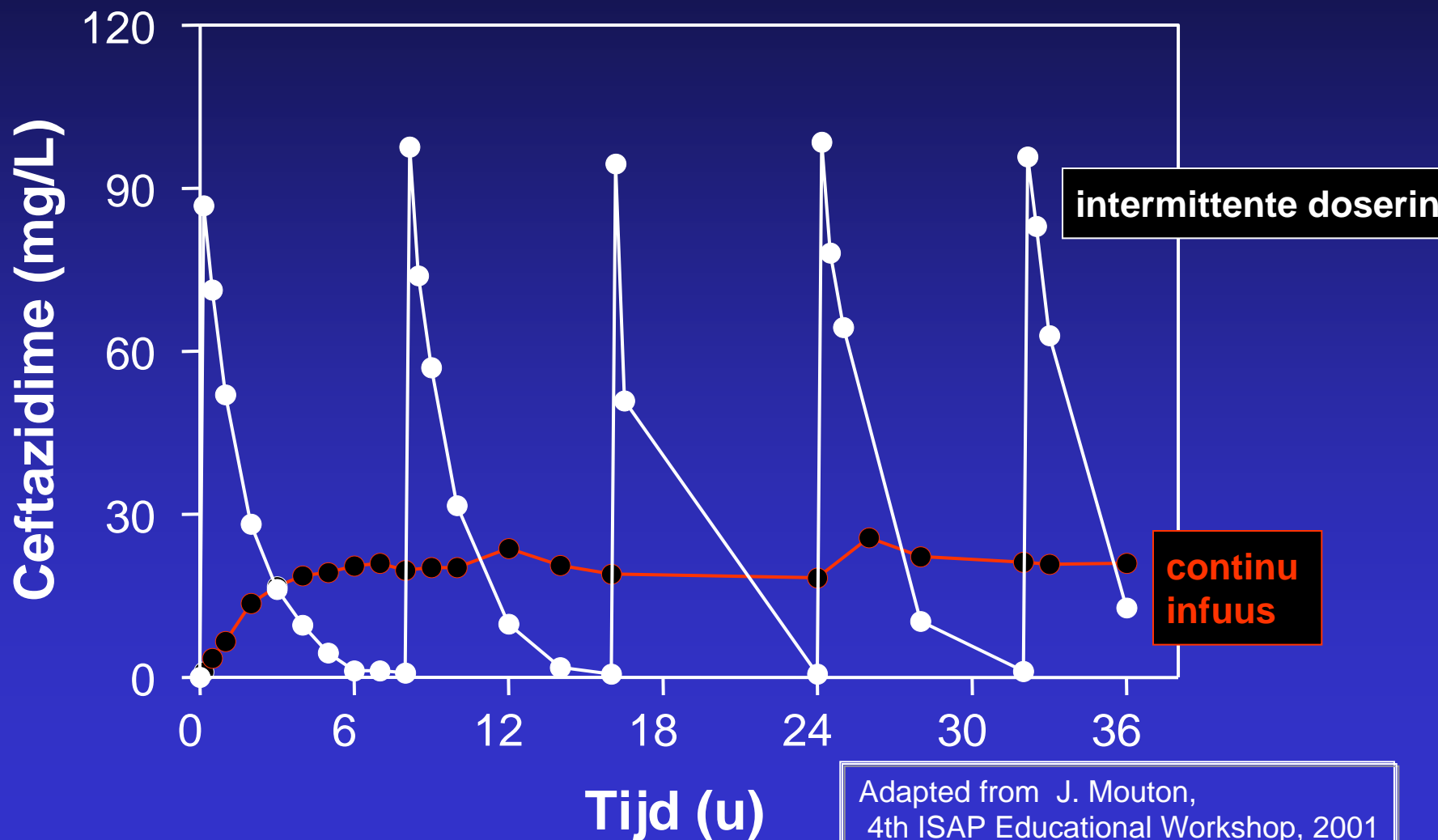
# Diffusiemodellen



- **Membranen**  
(holle vezels)
- **dialyseapparaten**  
(kunstnieren)

Adapted from M.N. Dudley,  
ISAP / FDA Workshop, 1999

# Potentieel bruikbare en uitvoerbare variaties in serumconcentraties nabootsen



Adapted from J. Mouton, 4th ISAP Educational Workshop, 2001

## Waarom *in vitro* dynamische modellen gebruiken ...

---

- **Elementaire verbanden bepalen tussen de blootstelling aan (PK) en het effect (PD) van geneesmiddelen**
  - PK:PD parameters ontwikkelen voor doeltreffendheid om toe te passen bij alle diersoorten, modellen, voor combinaties, enz. ...
  - Basis voor dosering in fase II trials
- **Beperkingen:**
  - Experimentele omstandigheden (arbeidsintensief; besmetting ; ...)
  - Meestal slechts 1 à 2 dagen ( het effect begint al te vervagen na 12-24 u)
  - Factoren eigen aan de gastheer ontbreken (incl. Proteïnebinding en metabolisme)
  - ...

# Dierenmodellen

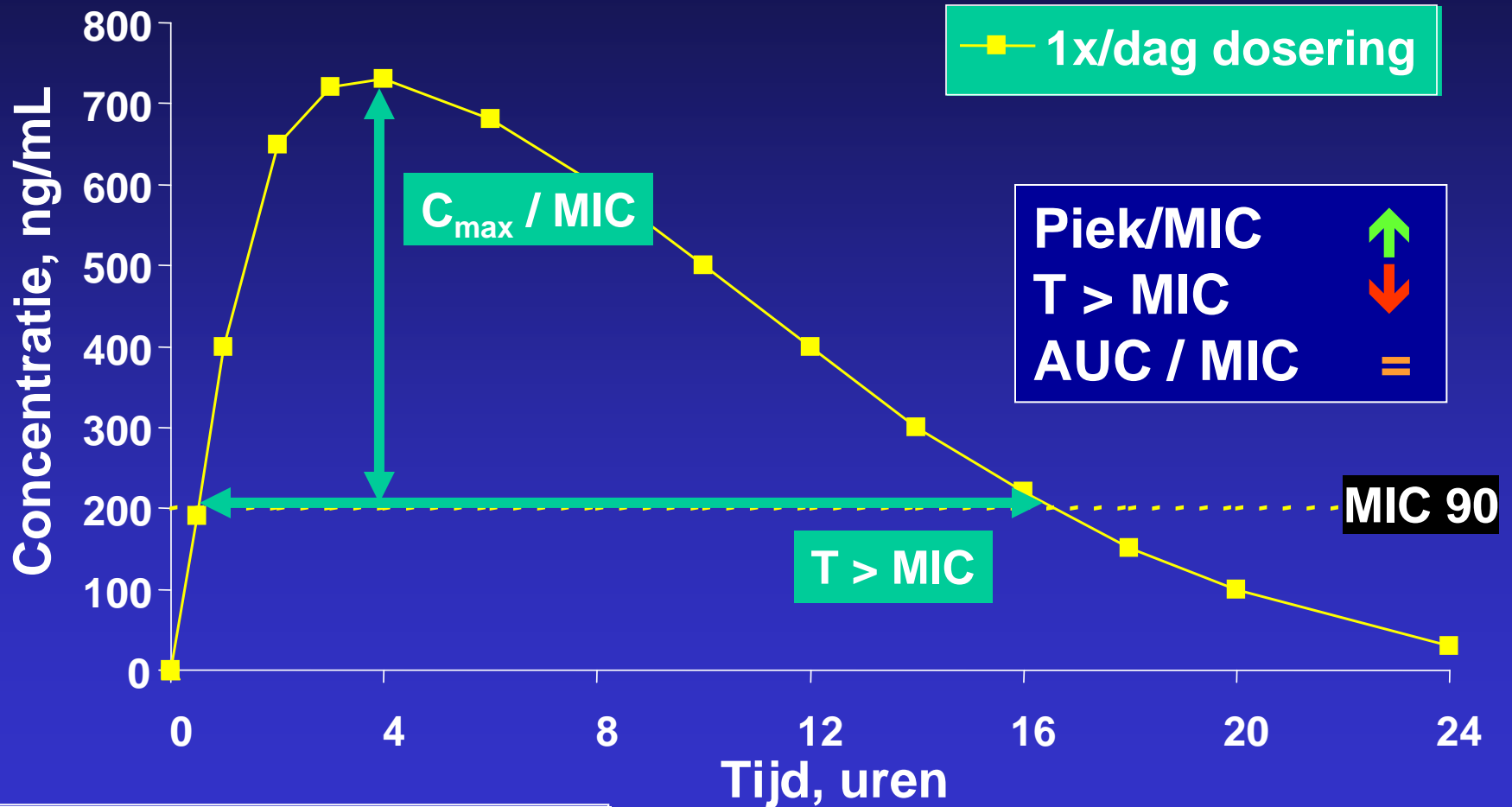
- Neutropene muis
- konijn (endocarditis)
- rat, cavia, ...

Het grootste voordeel bij dierenmodellen is de mogelijkheid om een ZEER grote reeks doseringsschema's te bestuderen zoals

- **PK-covariabelen dissociëren** ( $C_{\max}$  vs AUC ...)
- **PK "faalomstandigheden"**

Adapted from W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

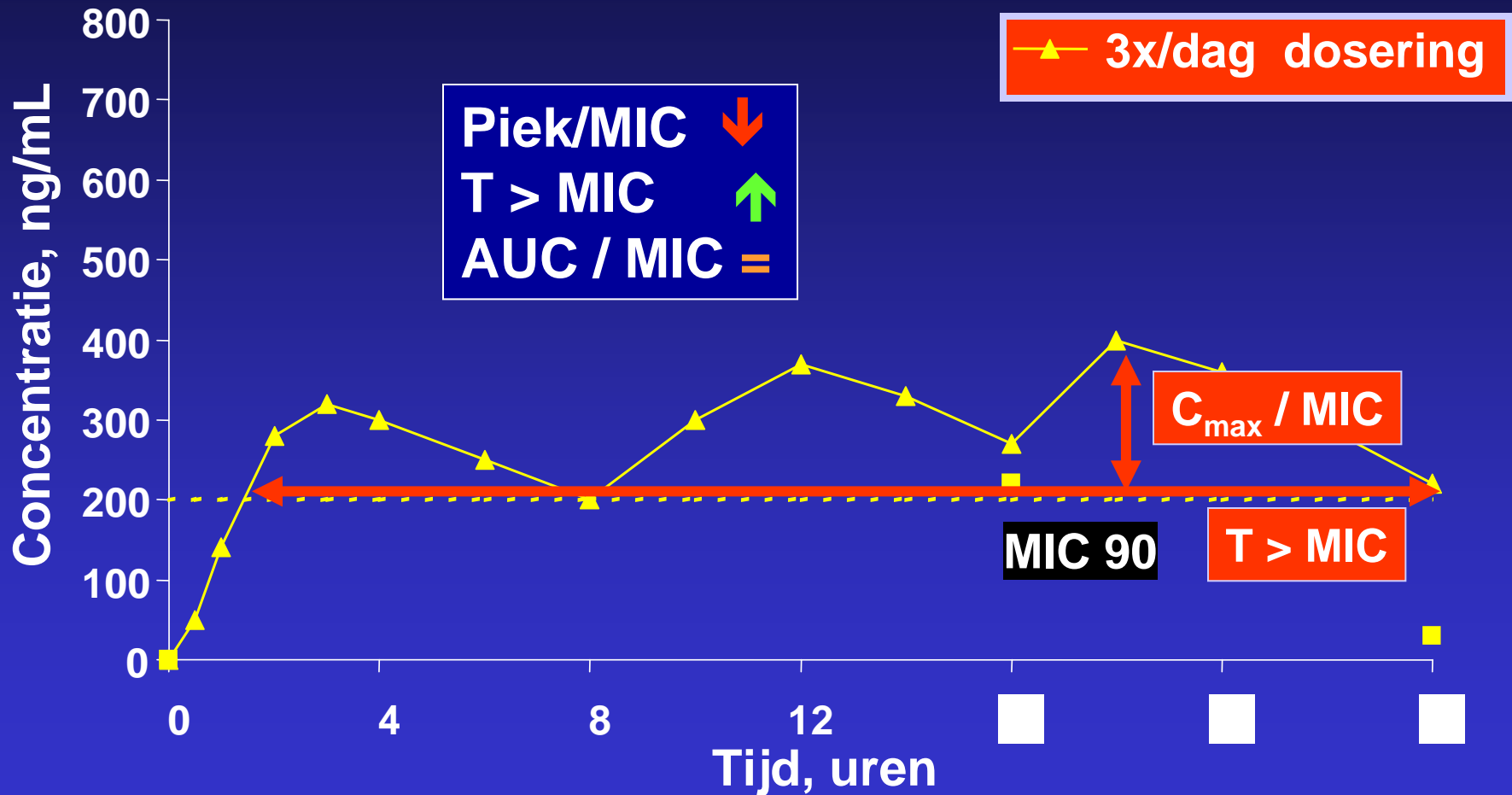
# PK-covariabelen dissociëren: kijk naar $C_{max}$ , tijd boven MIC en AUC once-a-day (qd) schema ...



Naar F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999



En kijk nu naar  $C_{max}$ , tijd boven MIC en AUC als dezelfde dagelijkse dosis over 3 toedieningen is verspreid ...



Naar F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

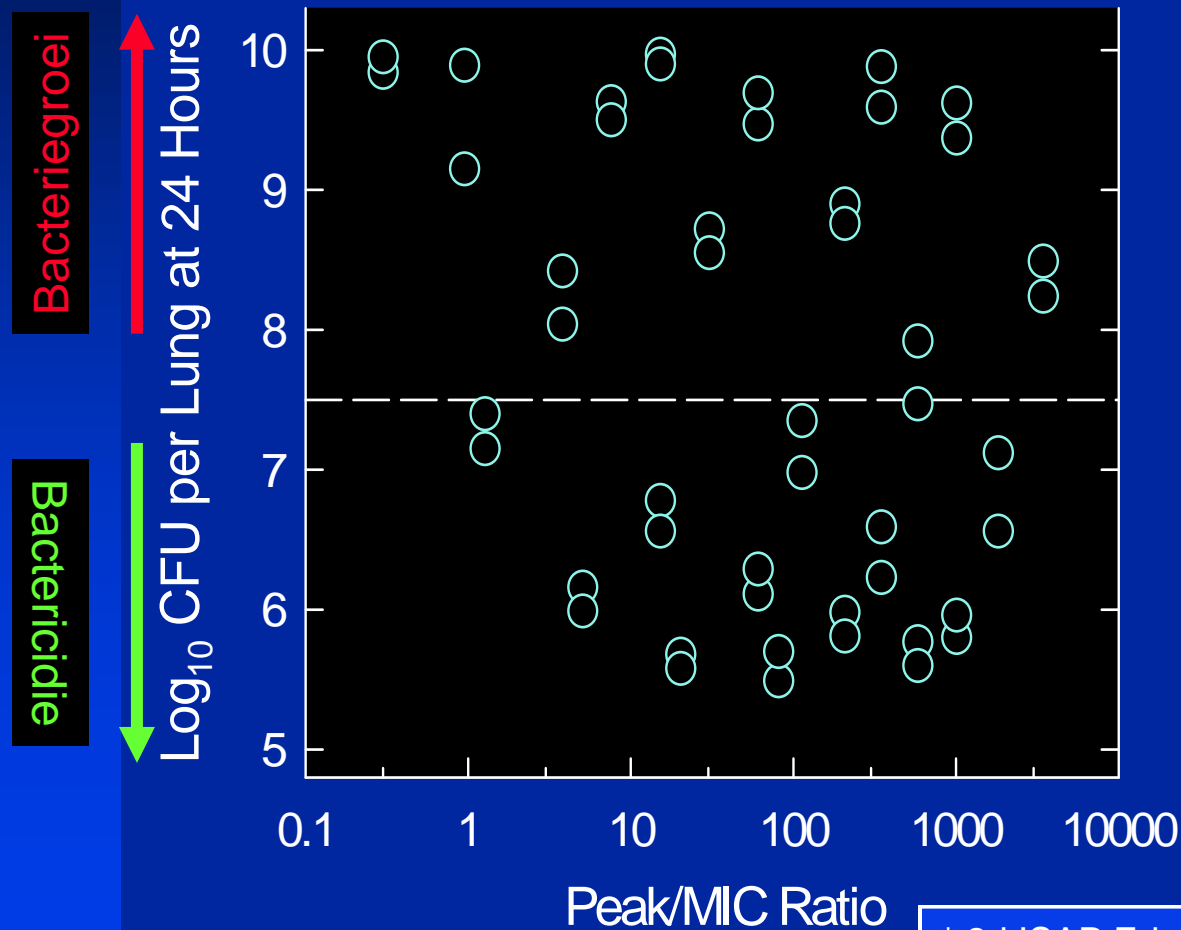
# Een typisch dierenmodel om te bepalen welke PK-parameter met doeltreffendheid kan geassocieerd worden

---

- **Gebruik modellen met neutropene muizen met een dij-en longontsteking**
- **Evalueer 20 à 30 verschillende doseringsschema's (5 verschillende totale dosissen gegeven aan 4 à 6 verschillende toedieningsintervallen)**
- **Meet de doeltreffendheid door de verandering in  $\text{Log}_{10}$  CFU per dij of long te meten aan het einde van een 24 uur durende therapie**
- **Correleer de doeltreffendheid met verschillende farmacodynamische parameters (Tijd boven MIC, piek/MIC, 24-uur AUC/MIC)**

Naar W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

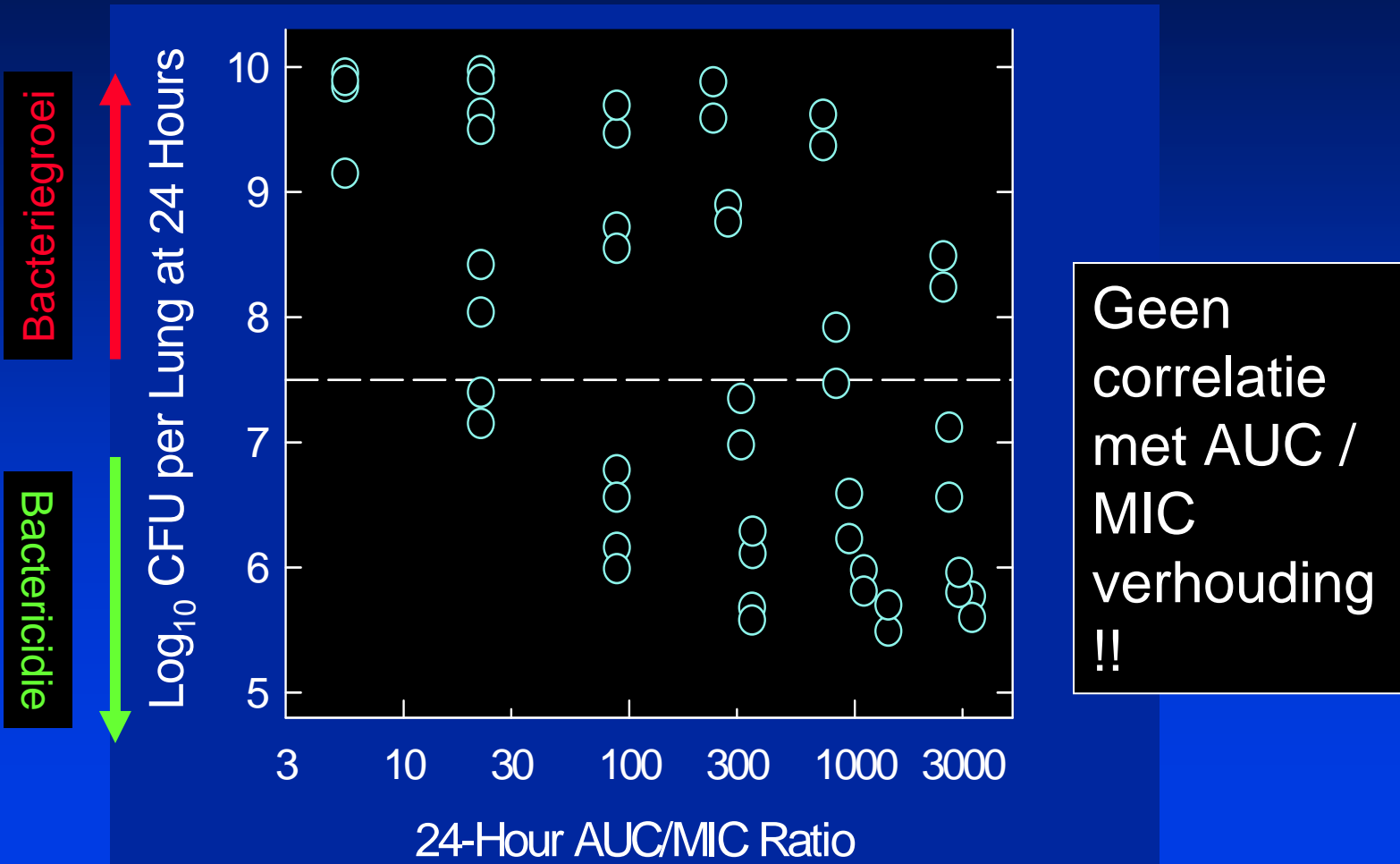
# Verband tussen de verhouding piek/MIC en de doeltreffendheid voor **Cefotaxime** bij *Klebsiella pneumoniae* in een Muizen Pneumonia Model (after W.A. Craig \*)



Geen  
correlatie  
piek / MIC  
verhouding  
!!

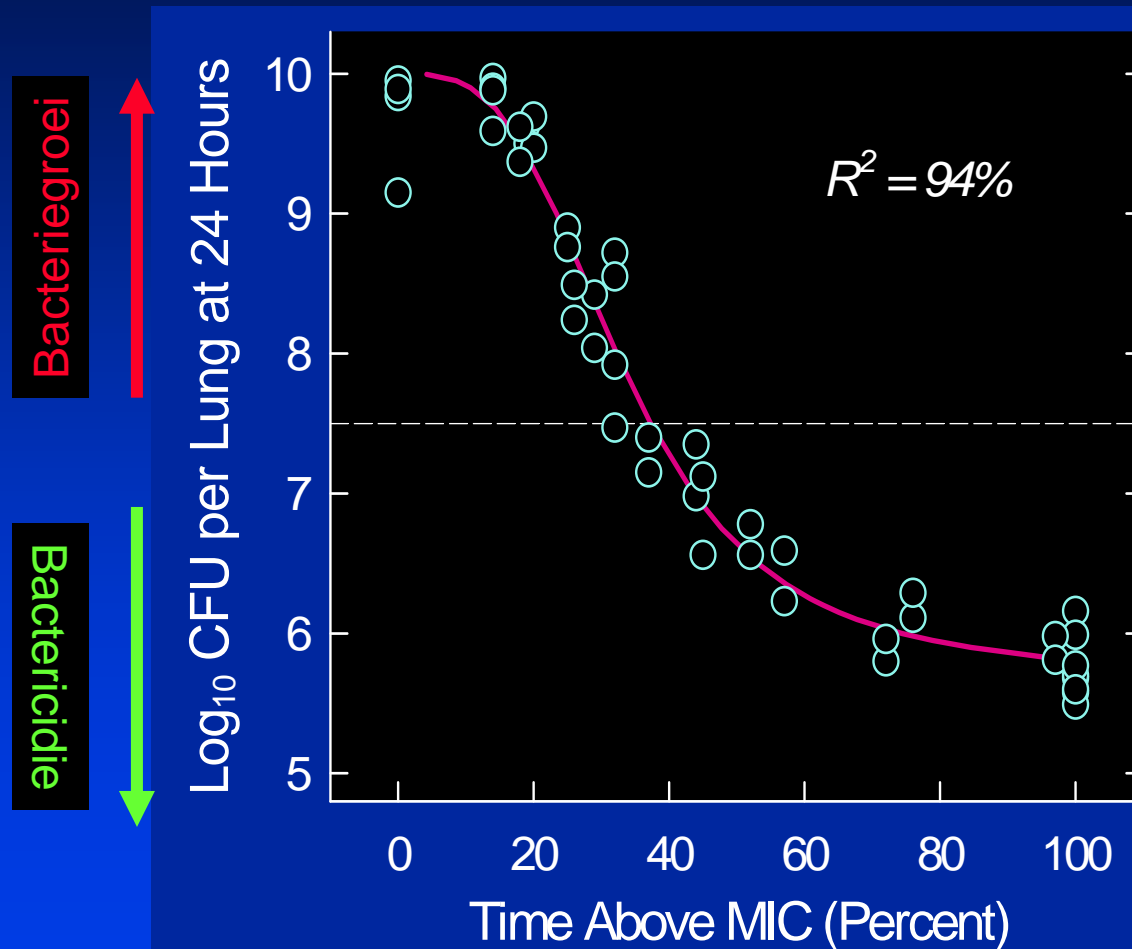
\* 2d ISAP Educational Workshop,  
Stockholm, Sweden, 2000

# Verband tussen 24-uur AUC/MIC en doeltreffendheid van **Cefotaxime** bij *Klebsiella pneumoniae* in een Muisen Pneumonia Model (after W.A. Craig \*)



\* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

# Relatie tussen Tijd boven MIC en doeltreffendheid voor **Cefotaxime** tegen *Klebsiella pneumoniae* in a Muizen Pneumonia Model (after W.A. Craig \*)

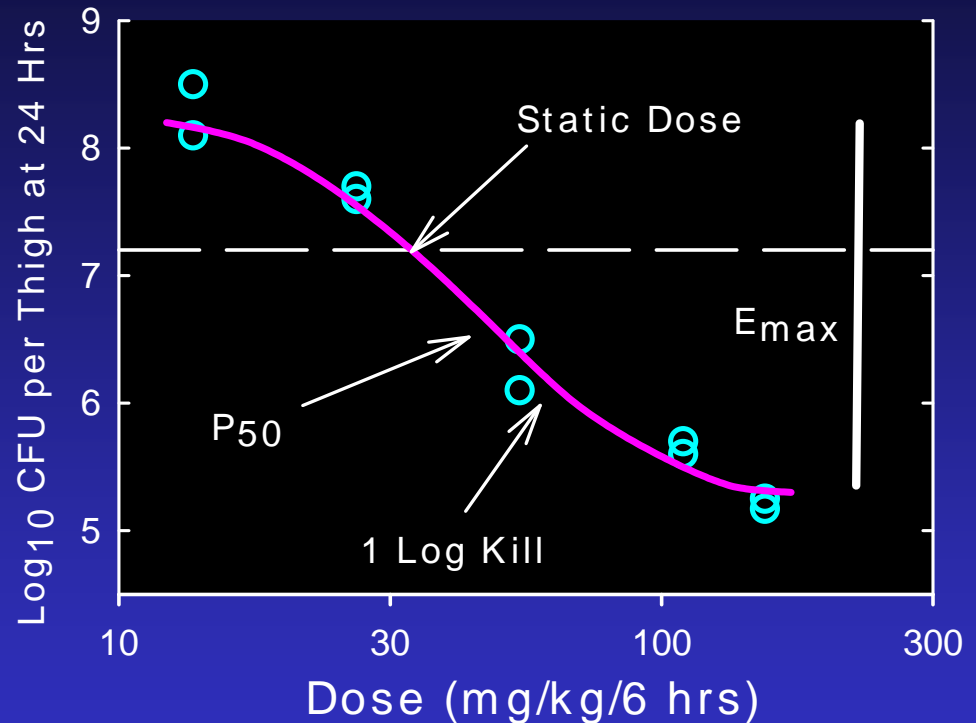


Zeer goede  
correlatie tijd  
boven MIC !!

\* 2d ISAP Educational Workshop,  
Stockholm, Sweden, 2000

# Eindpunten van dierenmodellen

- Aantal bacteriën
  - statische dosis
  - 50 % effect
  - $E_{max}$
- Mortaliteit
- Herstel van resistente bacteriën



\* 2d ISAP Educational Workshop,  
Stockholm, Sweden, 2000

## Bewezen voordelen van dierenmodellen

---

- Is de grootte van de parameter die nodig is voor de doeltreffendheid dezelfde in verschillende diersoorten?

**JA**

- Varieert de grootte van de parameter naargelang :
  1. Het doseringsschema? **NEEN**
  2. Verschillende antibiotica binnen dezelfde klasse ?  
**NEEN**
  3. Verschillende micro - organismen ? **Miniem**
  4. Verschillende infectiehaarden (bvb. bloed, longen, buikvlies, weefsels)? **NEE** maar ...

Naar W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

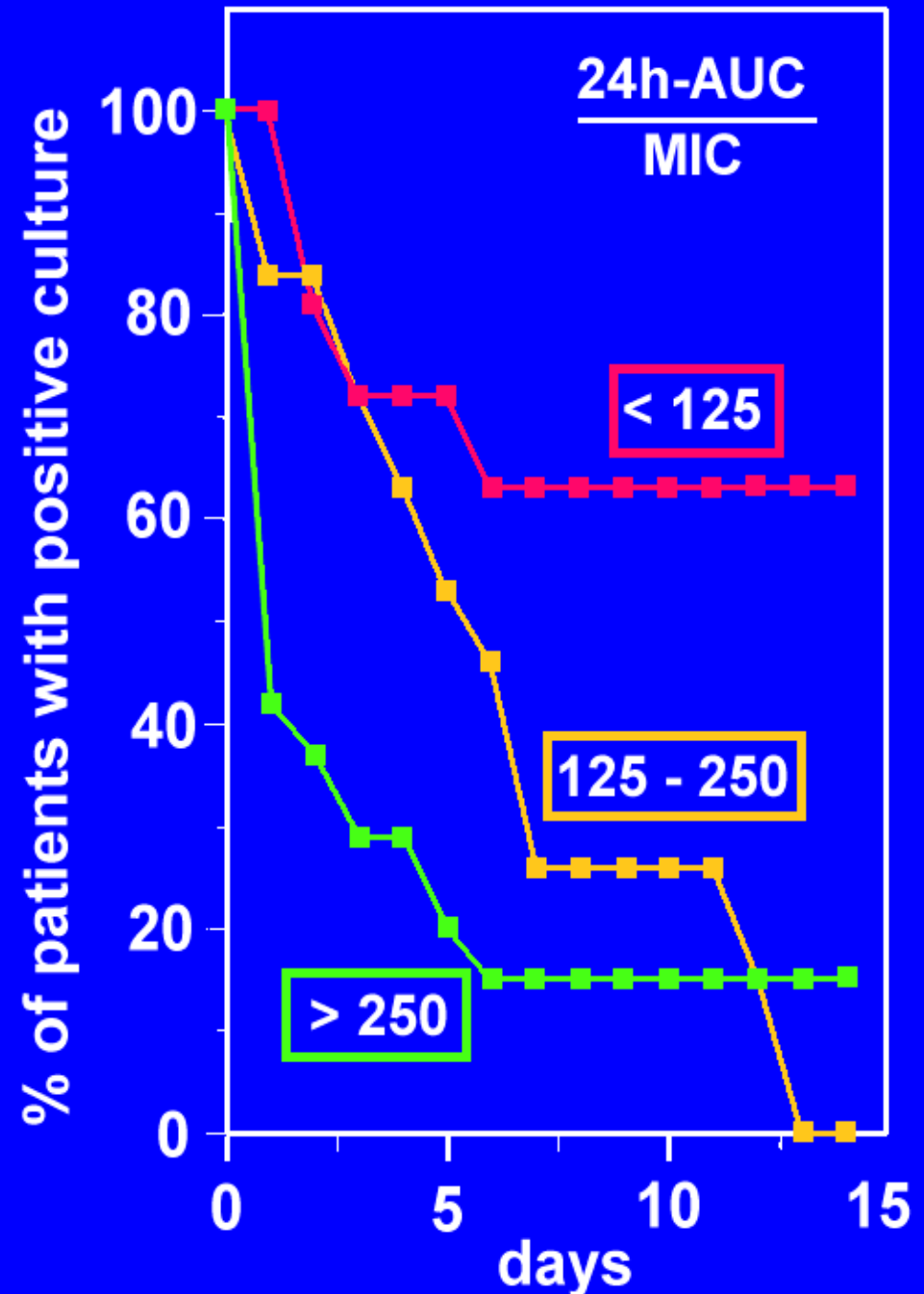
# PK/PD van fluorochinolonen in het ziekenhuis

Demonstratie van de rol  
die de verhouding  
AUC / MIC speelt bij  
nosocomiale pneumonie

Veroorzaakt door

- *P.aeruginosa* (n=25; 6+azlocilline),
- andere gram (-)-aëroben (n=36),
- *S. aureus* (n=11)

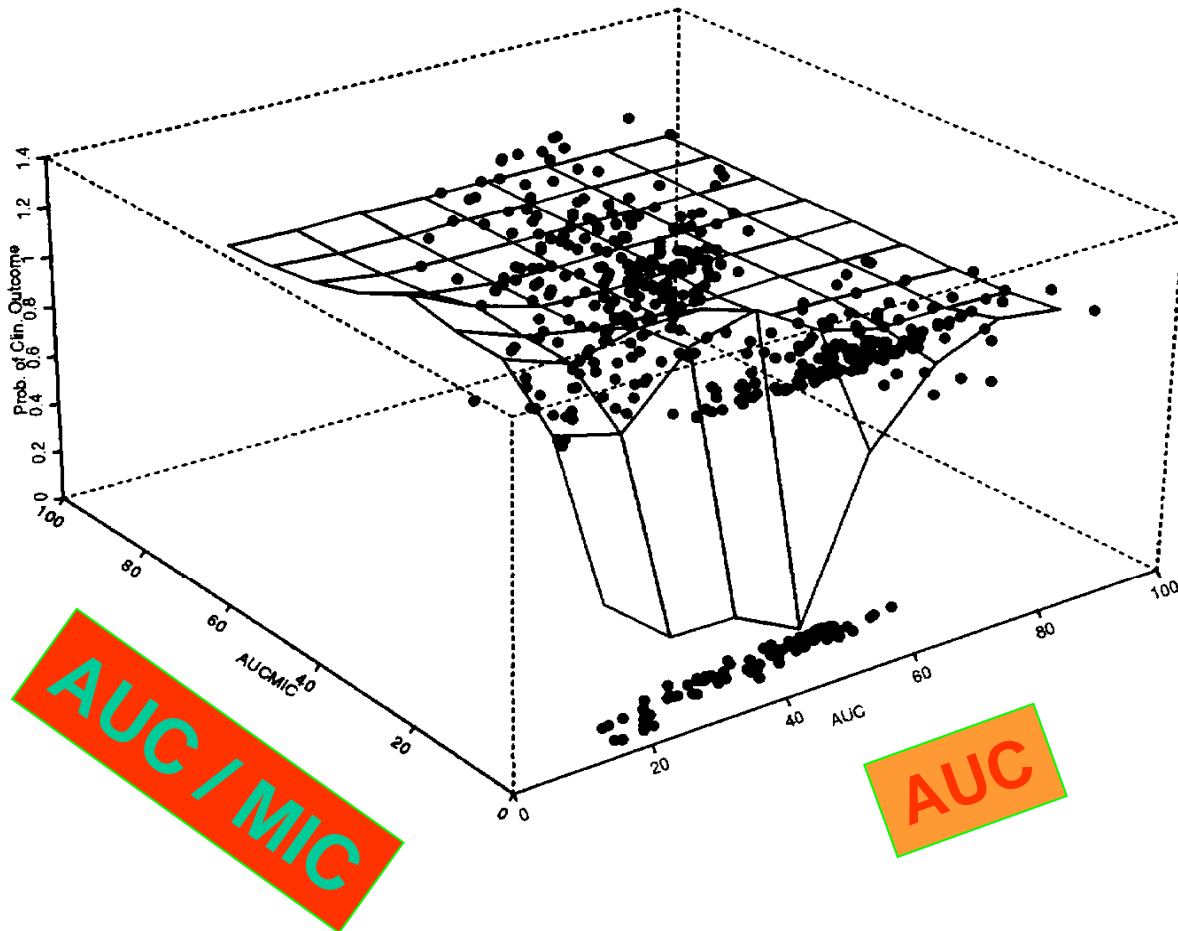
Forrest et al., AAC, 1993





# Link tussen de 24u-AUC /MIC en het klinisch succes ...

**Klinisch resultaat**



F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

# 24h AUC / MIC : de gegevens van de studie van Forrest et al's ?

Parameter	No.Pat.	% CureMicrob.		% CureClinical
<b>MIC (mg/L)</b>				
<0,125	28	82		79
0,125-0,25	13	75	succes	69
0.5	14	54		79
1	9	33	falen	44
2	2	0		0
<b>24h AUC / MIC</b>				
0-125	19	32	falen	42
125-250	16	81	succes	88
250-1000	14	79		71
1000-5541	15	87		80

Forrest et al., AAC, 1993

# 24 h AUC / MIC =125 : het tovernummer ??

125 was de limiet. “Faalwaarden”  
die hieronder lagen werden  
verworpen op basis van:

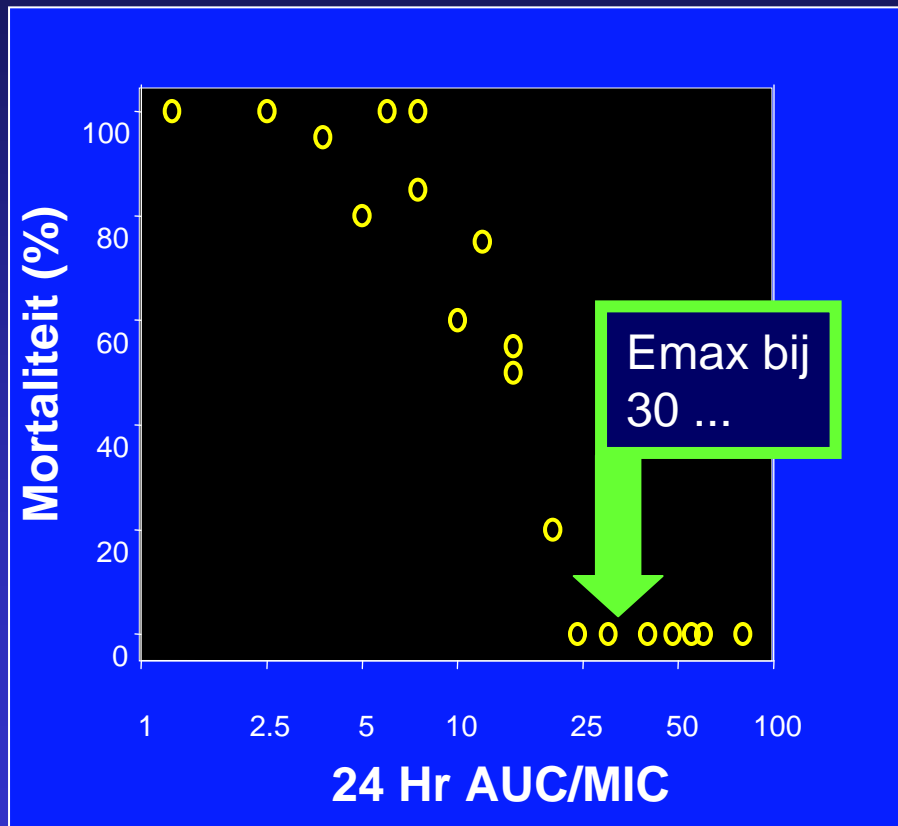
- een hoge MIC-waarde
- of een lage dosering  
(AUC is proportioneel met de dosis)



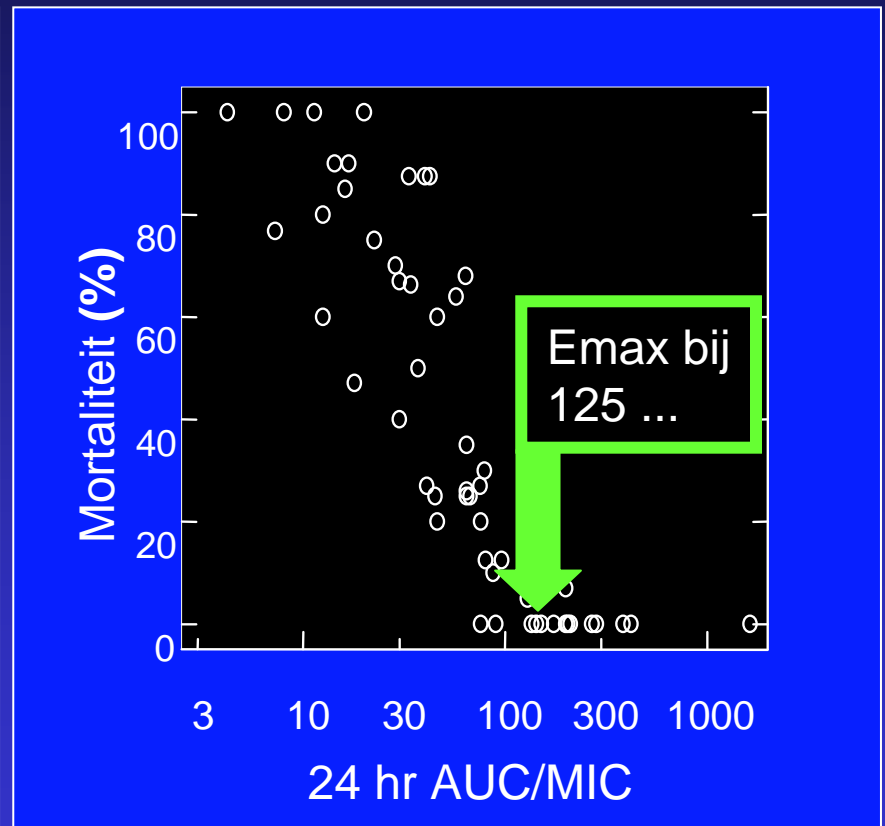
# Kan men 125 voor alles gebruiken ??



Voor *S. pneumoniae* hangt het af van uw immuniteitsstatus...



Niet-neutropene muis



Neutropene muis

# Waarom lijken de resultaten van de klinische studies soms tegenstrijdig te zijn ?

- **Onvoldoende scheiding van de covariabelen**
  - slechts één of enkele doseringsschema's
- **onvoldoende echt therapiefalen**
  - zelfbeperkende ziekten
  - design van de studie
- **variabelen die het resultaat beïnvloeden maar niet als dusdanig erkend worden**
- **onvoldoende of verkeerd verzamelen van PK gegevens**
  - enkel "pieken" en dalen ...

**Correct  
maar  
onvolledig  
resultaat**

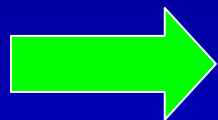
**Geen  
resultaat  
mogelijk**

**Resultaten met  
geringe waarde  
(verwarrend)**

# Populatie-benaderingen : Zorgverlener of Regelgever ?

---

- In de klinische praktijk geven we bij voorkeur de optimale dosis voor elke individuele patiënt en voor een welbepaalde ziekte



## Gepersonaliseerde therapie

- Bij de beoordeling/ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel willen we de globale waarschijnlijkheid van de respons van een populatie op een bepaald geneesmiddel, toegediend volgens een vooropgesteld schema, meten



## Populatiegebaseerde aanbevelingen

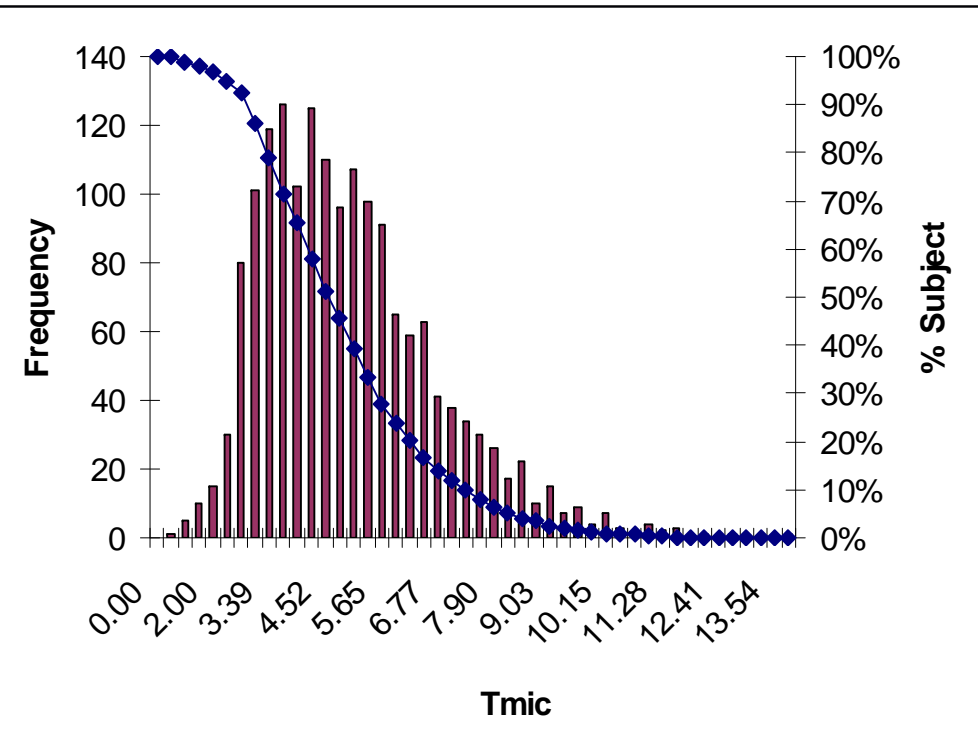
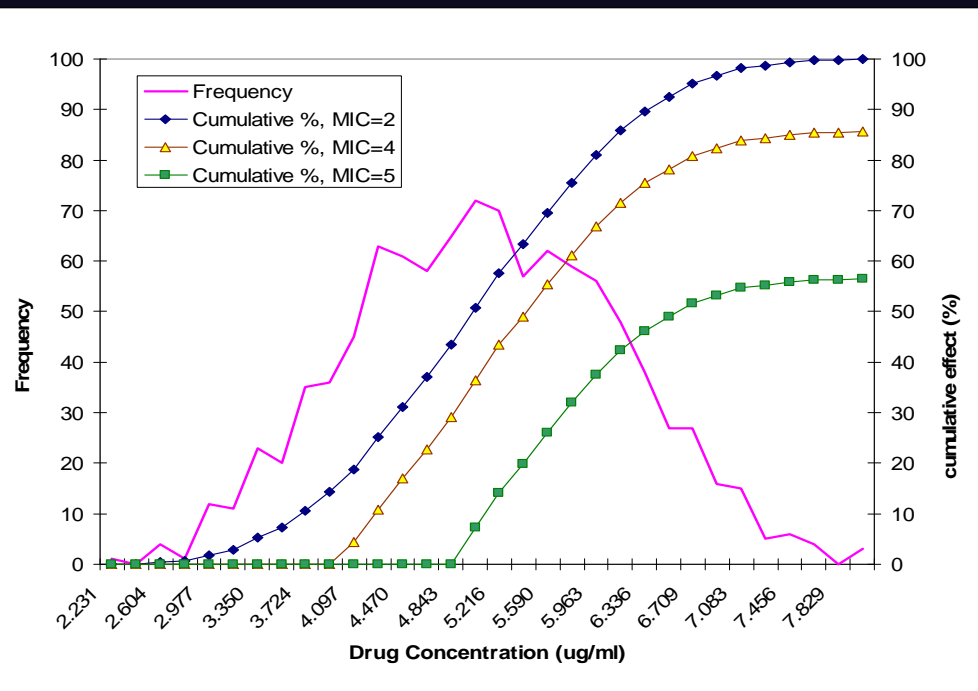
H. Sun, ISAP-FDA Workshop, 1999

# Cumulatieve frequenties populatie verzamelen

quantal  
geneesmiddelconcentratie  
effect

Hoelang  $T > MIC$   
curve

H. Sun, ISAP-FDA Workshop, 1999



# “Monte Carlo”-simulatie






# Monte Carlo-simulatie : een beetje uitleg ...

- Men kan zo 10.000 willekeurige scenarios creëren van PK- en PD-parameters die men bij individuen, zowel gezonde vrijwilligers als patiënten, zou kunnen waarnemen
- Bepalen wat die PK/PD-waarden zouden zijn bij elk van deze 10.000 scenario's
- Een histogram maken van deze resultaten. Dit histogram geeft een voorzichtige benadering van de waarschijnlijkheidsverdeling van de gegevens.

➤ De Monte Carlo-simulatie laat ons toe gebruik te maken van oudere informatie over de wijze waarop een doelpopulatie op een welbepaald geneesmiddel reageert. Zo kan men berekenen hoe dit geneesmiddel zal reageren in klinische testen aan de gekozen dosis.

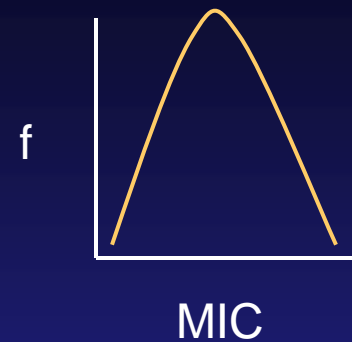
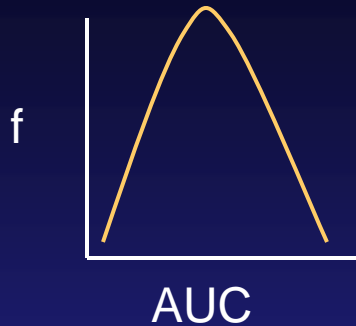
# Monte Carlo-simulatie ...

## *Hoe gaat het in zijn werk ?*

- Door het gebruik van gegevens van een PK-populatiestudie wordt een steekproefverdeling opgesteld
-  *Beeldt u zich in dat u alle mensen (die allen hun PK-parameters kennen) op deze wereld in een emmer stopt om er vervolgens een willekeurig groot aantal eruit te halen.*
- Zo kunt u de juiste PK-parameters berekenen voor alle proefpersonen
- En moet u enkel nog uw relevante PD-parameter toepassen !!

Naar G. Drusano, Joint ISAP/ECCMID Symposium,  
Glasgow, UK, May 11th, 2003

# “Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)

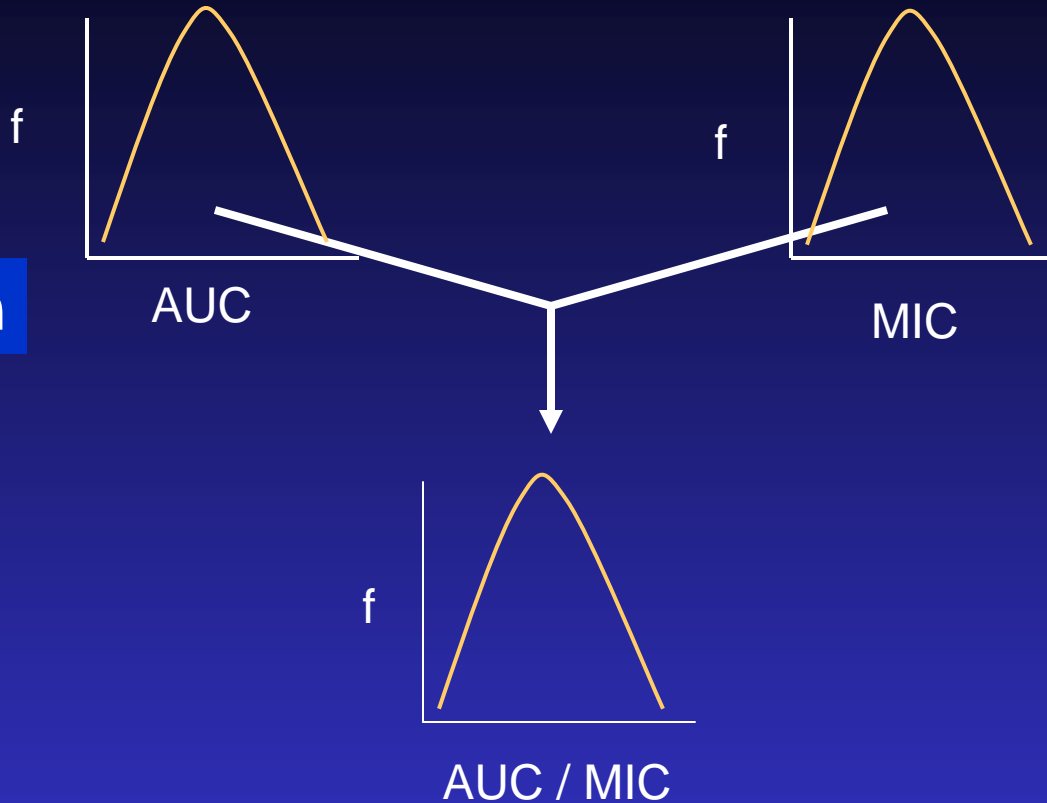


**1. PK-verdeling bij de patiënten**

**2. MIC-verdeling van de bacteriën**

# “Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)

patiënten

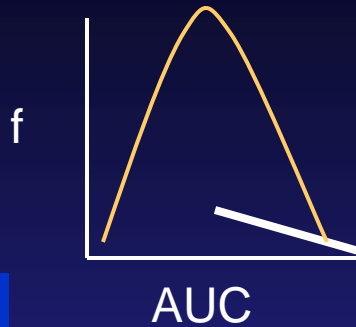


kweek

## 3. Simulatie van AUC/ MIC-verdeling

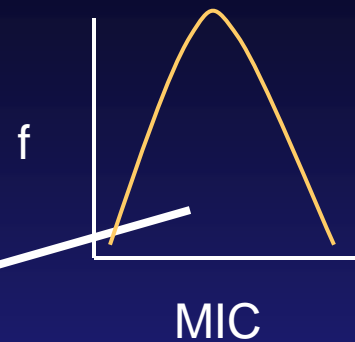
# “Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)

1. patiënten



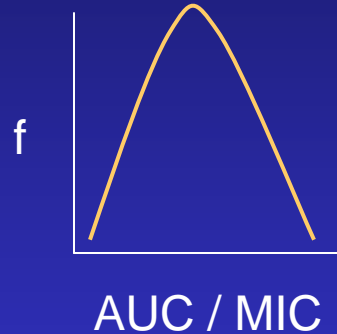
AUC

2. kweek



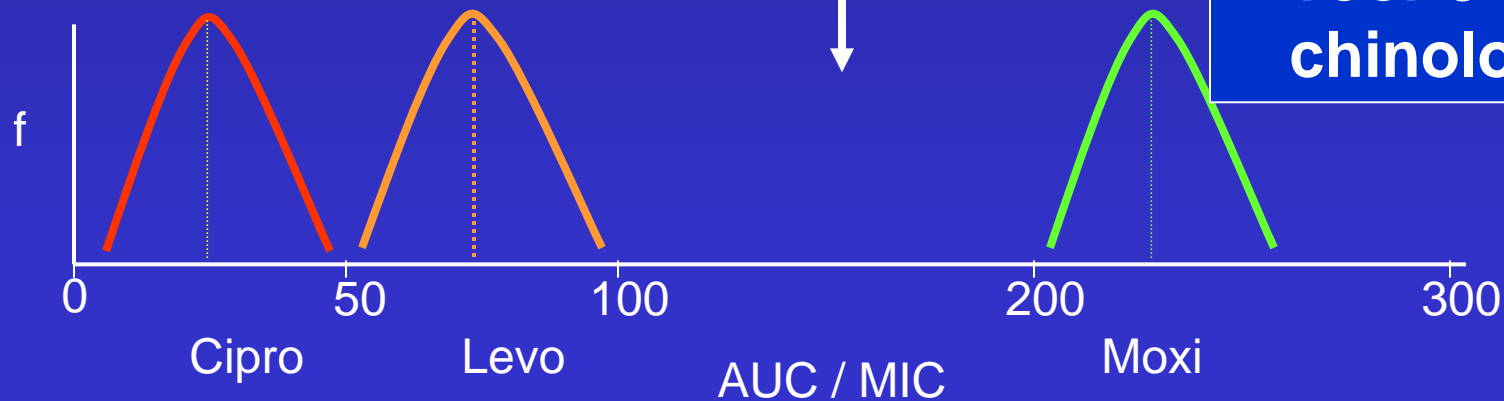
MIC

3. Simulatie ...



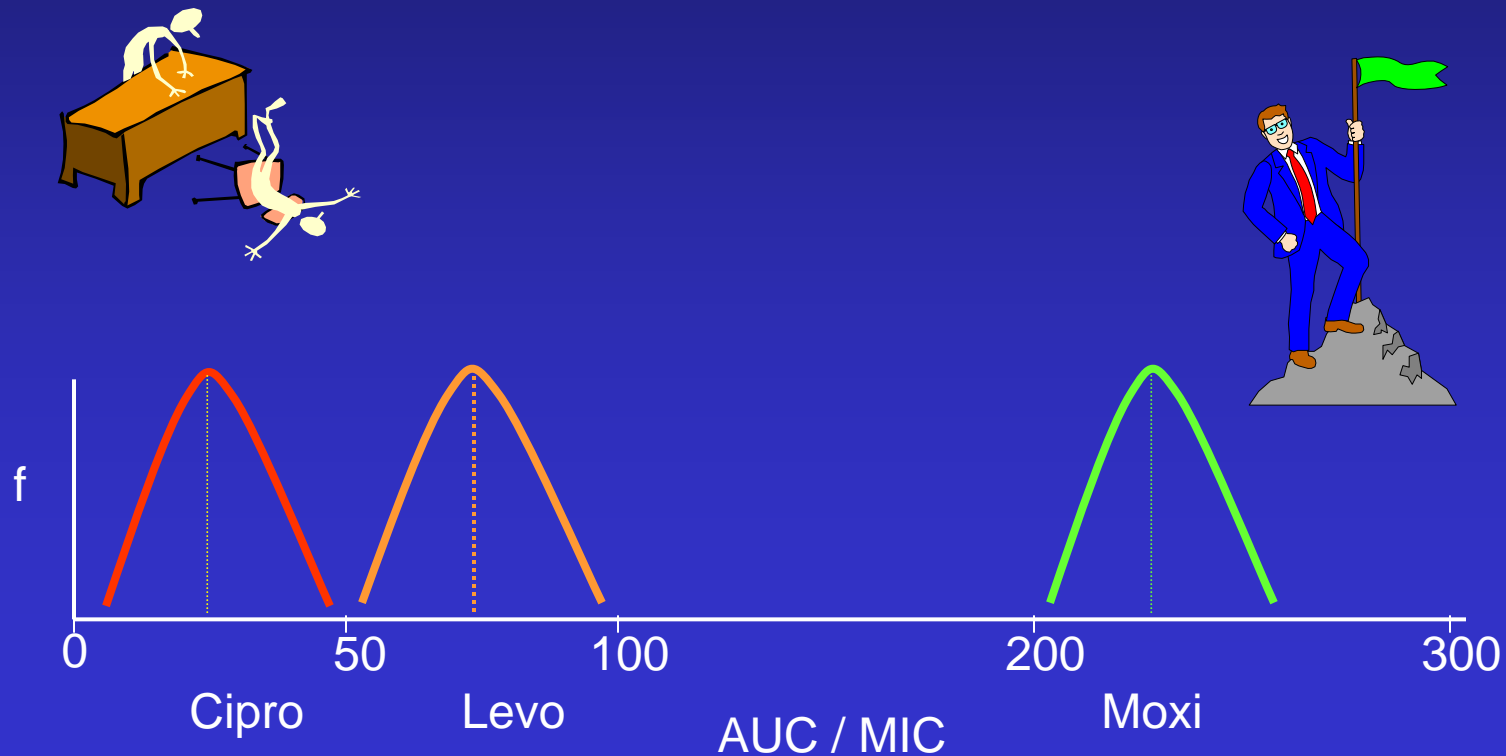
AUC / MIC

4. Los de vergelijkingen op voor de AUC-waarden voor 3 chinolonen ...



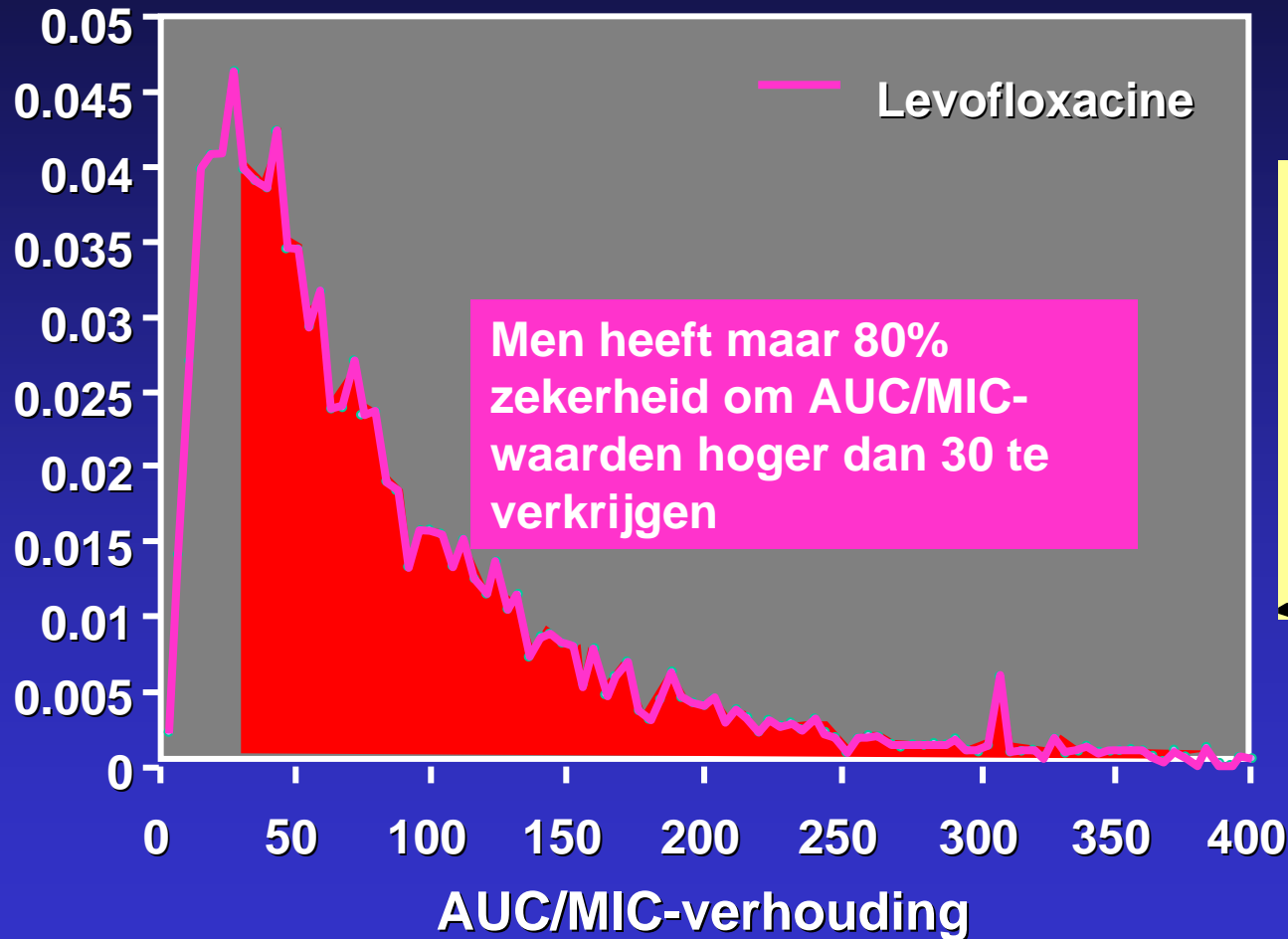
# “Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)

Het resultaat is duidelijk ...



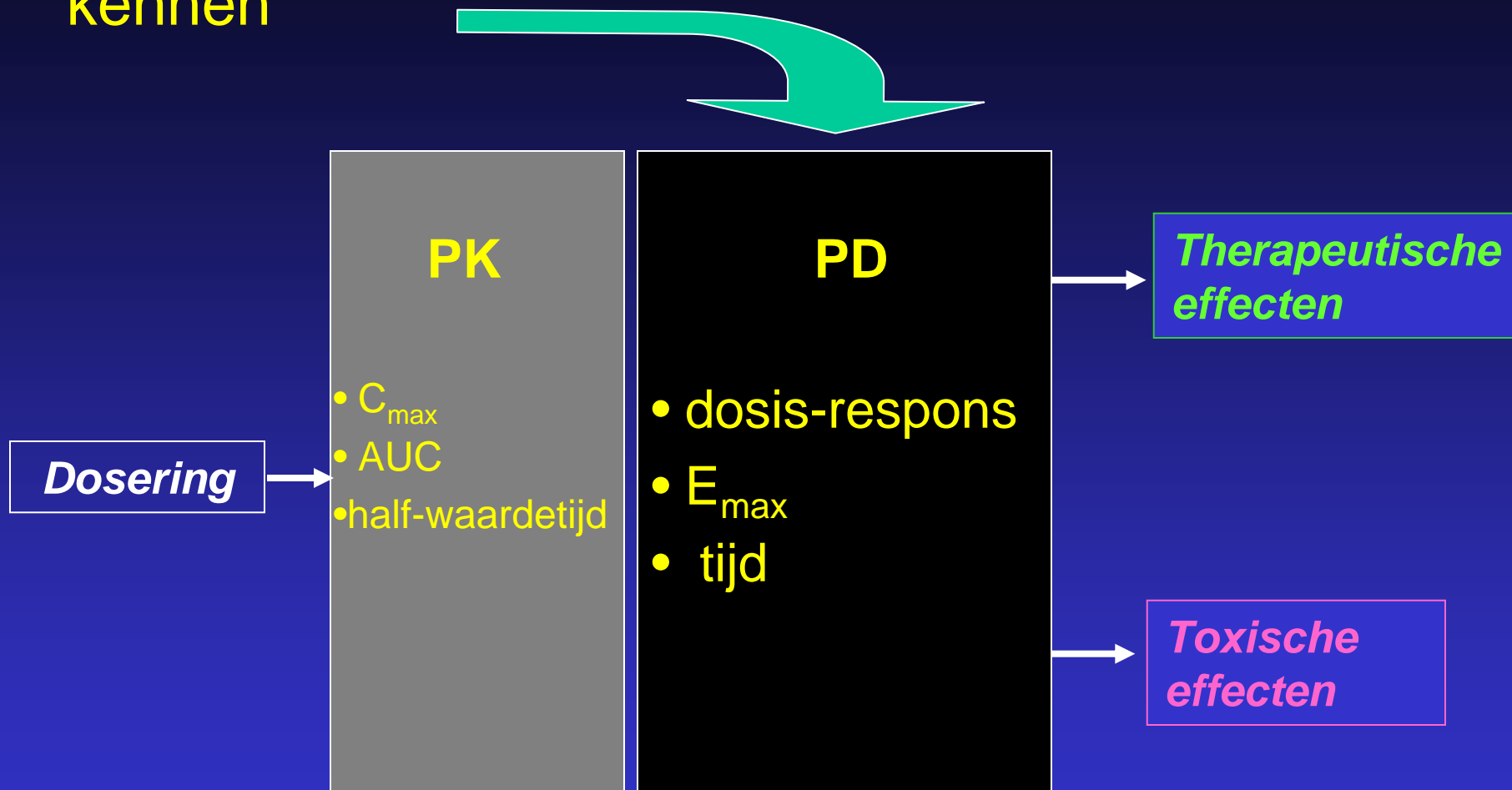
# Een andere kijk op de Monte-Carlo-simulatie : Levofloxacin Vs *S. pneumoniae*

waarschijnlijkheid



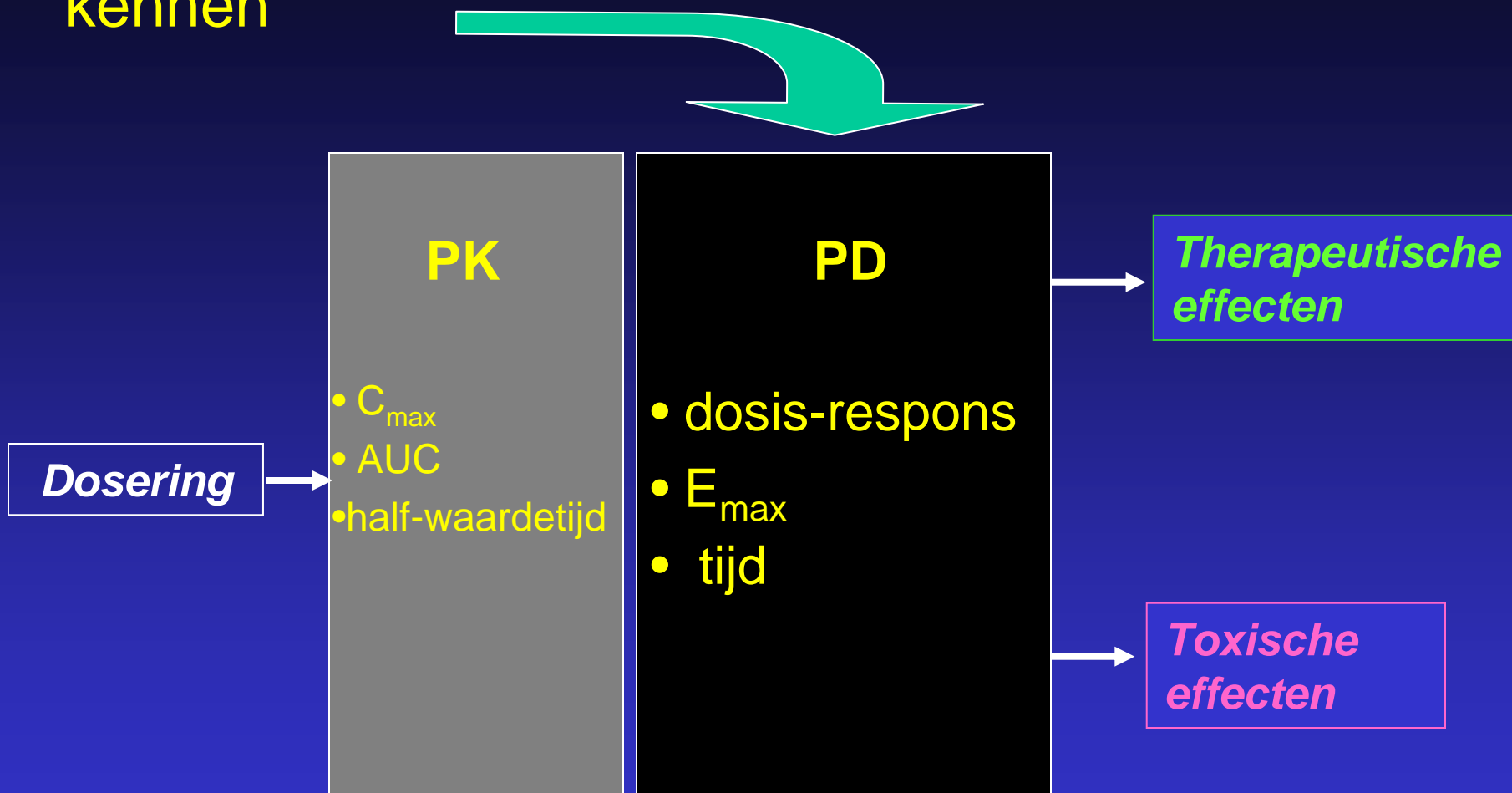
Preston SL, Drusano GL et al. AAC 1998;42:1098-1104; Ambrose PG, Grasela D. ICAAC 1999  
Ambrose PG et al Chapter 17 in Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice, eds Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG. 2002. Marcel Dekker, NY

# Met deze methoden kan men dit voor alle antibiotica kennen





# Met deze methoden kan men dit voor alle antibiotica kennen



In volgend hoofdstuk leest u wat deze methoden ons leren ....



Sectie 3 C