

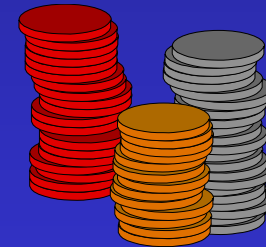
# Farmacodynamie: huidige gegevens

antibiotica :

In functie  
v.d. tijd

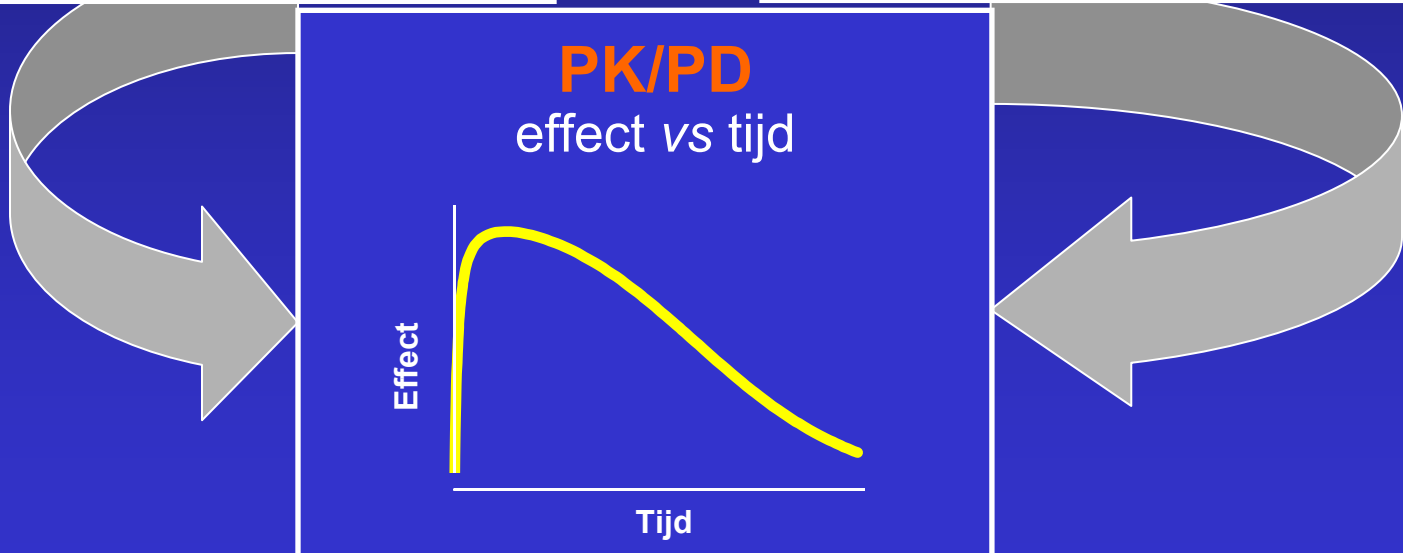
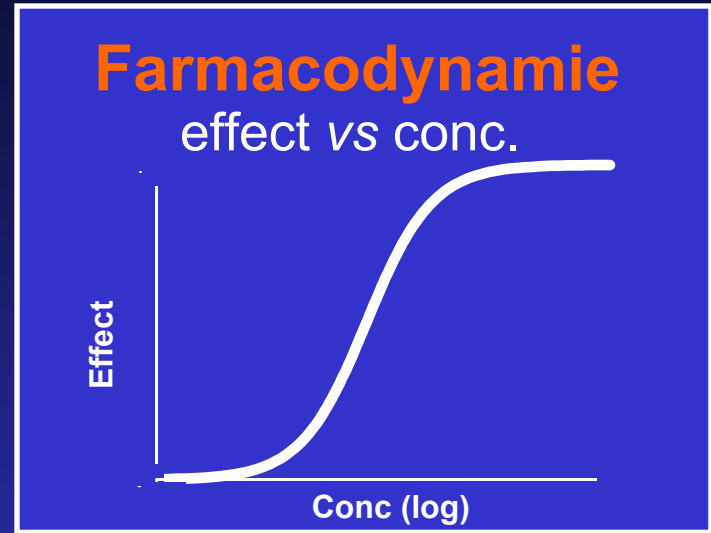
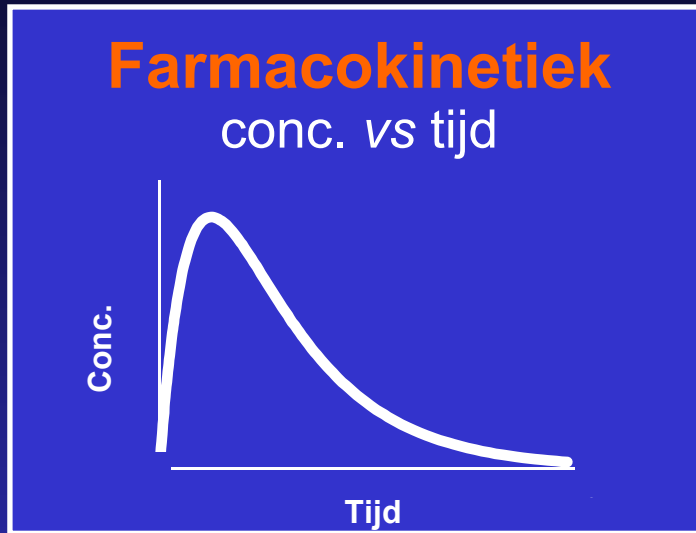


In functie v. d.  
concentratie

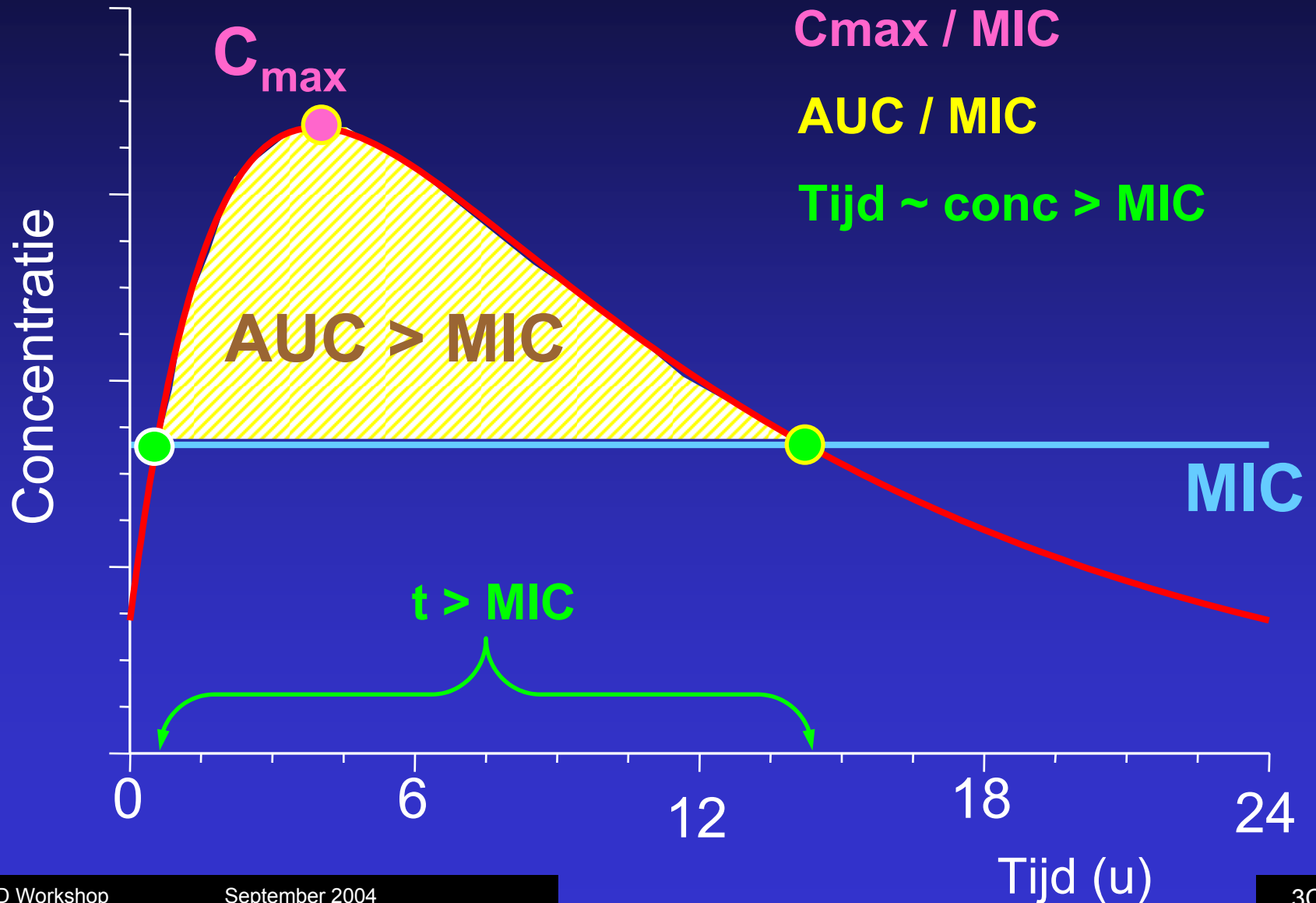


Hoe moet men doseren ?

# Van farmacokinetiek naar farmacodynamie ...



# Van farmacokinetiek naar farmacodynamie...



# Voornaamste PK/PD-kenmerken van antibiotica

De huidige antibiotica kunnen in  
3 groepen verdeeld worden :

- tijdsafhankelijk ( $T > MIC$ )
- AUC / MIC - afhankelijk
- tegelijkertijd AUC / MIC  
én piek / MIC -afhankelijk



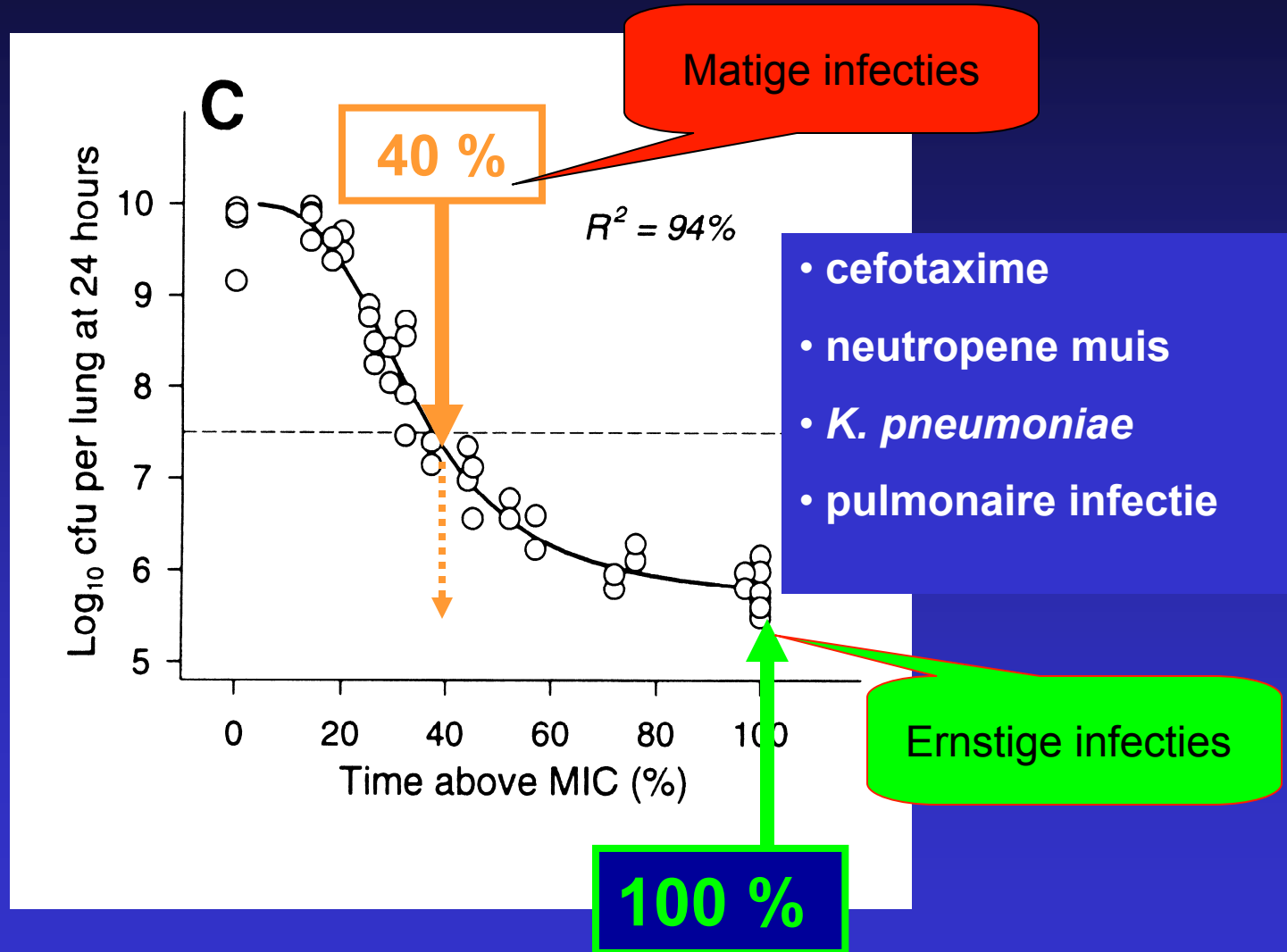
# Antibiotica van Groep # 1

(naar W.A. Craig, 2000; herzien in 2002)

## 1. Antibiotica met tijdsafhankelijke effecten en geen of weinig aanhoudende neveneffecten

AB	PK/PD-parameter	Doel
$\beta$ -lactams clindamycine oxazolidinonen flucytosine	Tijd > MIC	Duur van de blootstelling maximaliseren

# Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



# Meer experimentele gegevens met penicilline, cephalosporine en carbapenem ...

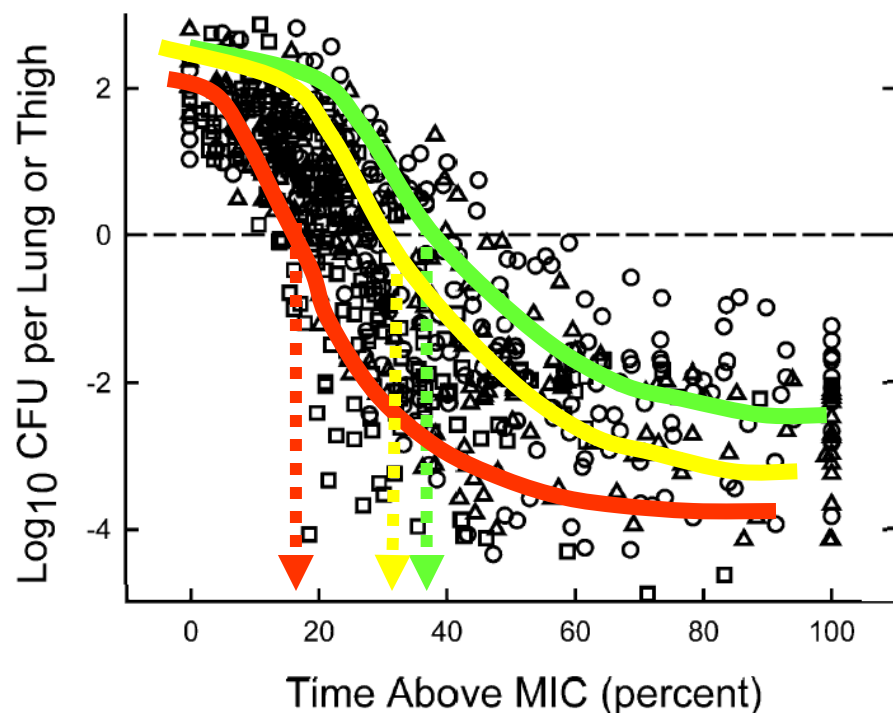


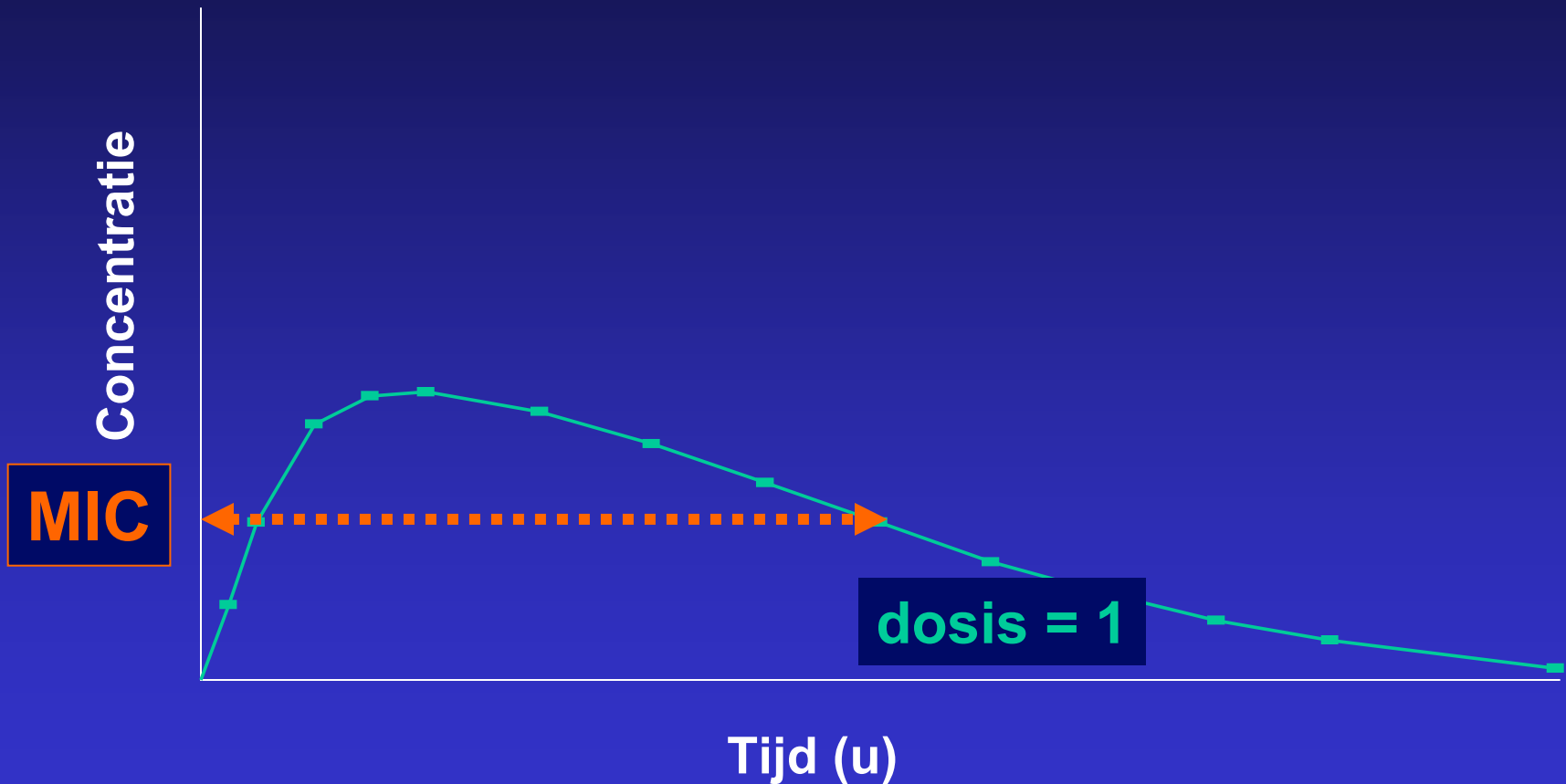
Fig. 7. Relationship between the change in log<sub>10</sub> CFU per thigh or lung for various pathogens following 24 h of therapy with different doses of penicillins ( $\Delta$ ), cephalosporins ( $\circ$ ), and carbapenems ( $\square$ )

## Verschillende pathogenen

- identiek dosis-respons model
- verschillend bij  $T > MIC$  voor een statisch effect (penicill. > carbap.)
- Verschillend  $E_{max}$  (penicill. < carbap.)

# Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

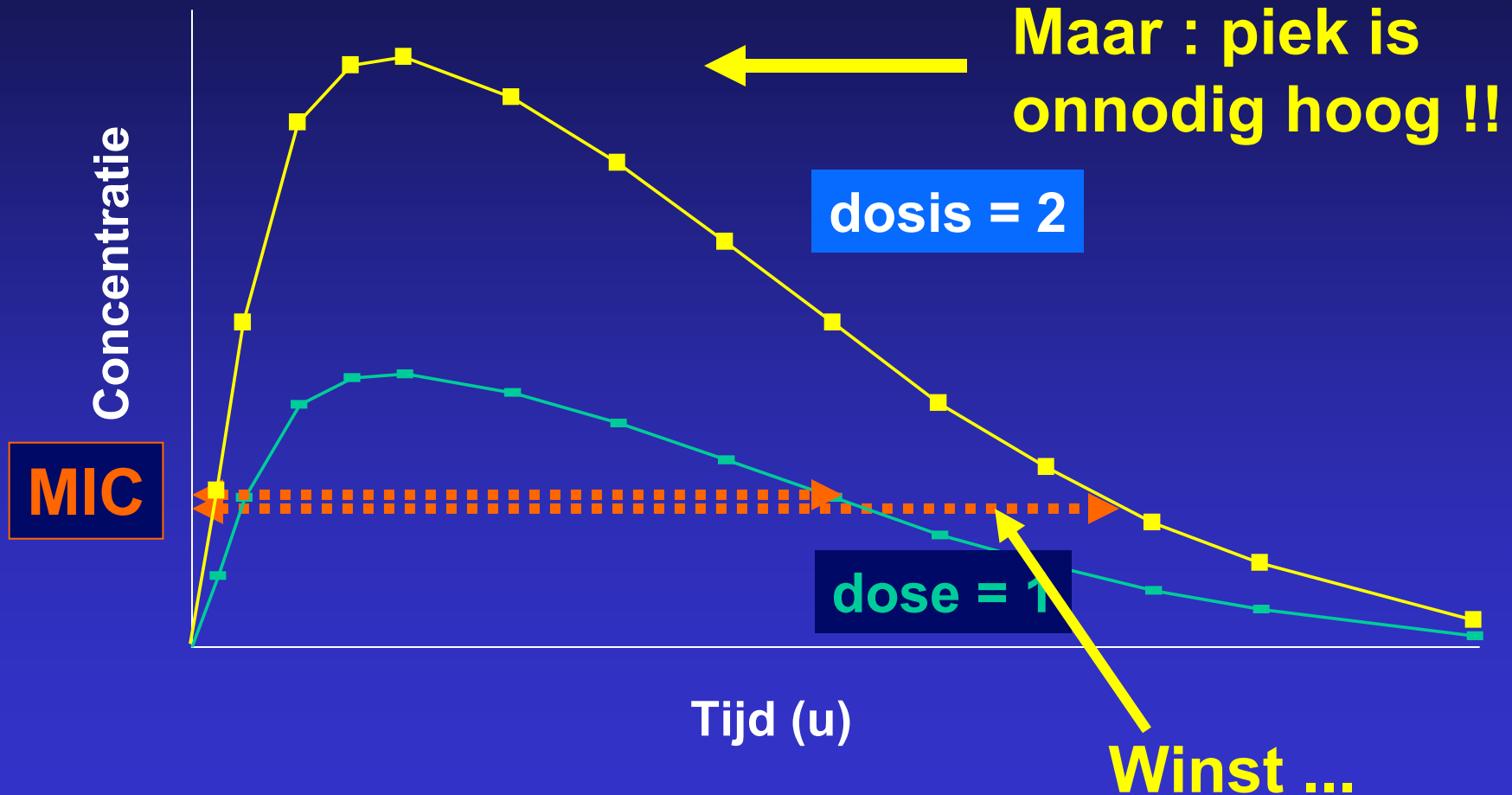
## 1. De eenheidsdosis verhogen ?





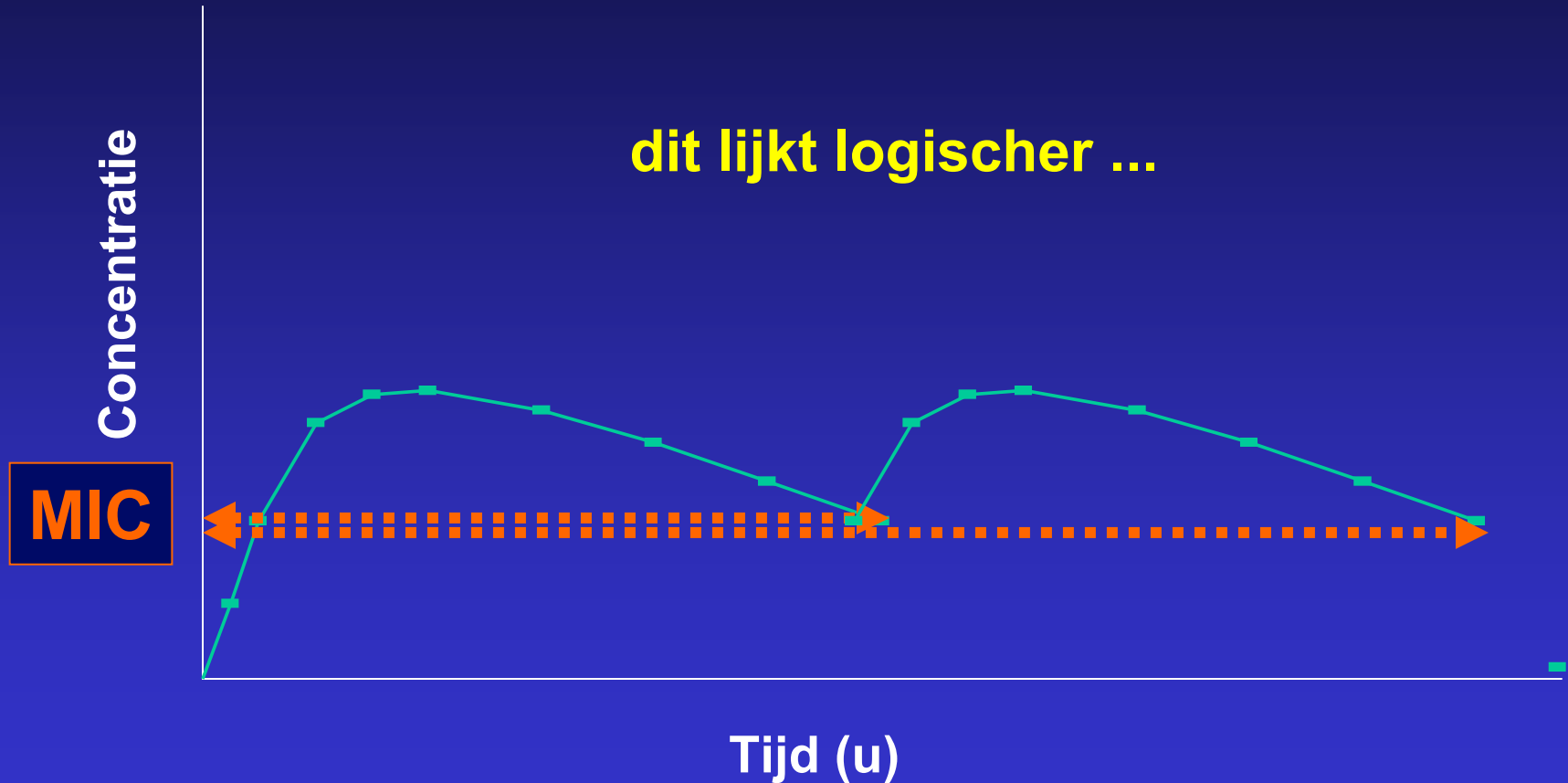
# Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

## 1. De eenheidsdosis verhogen ?



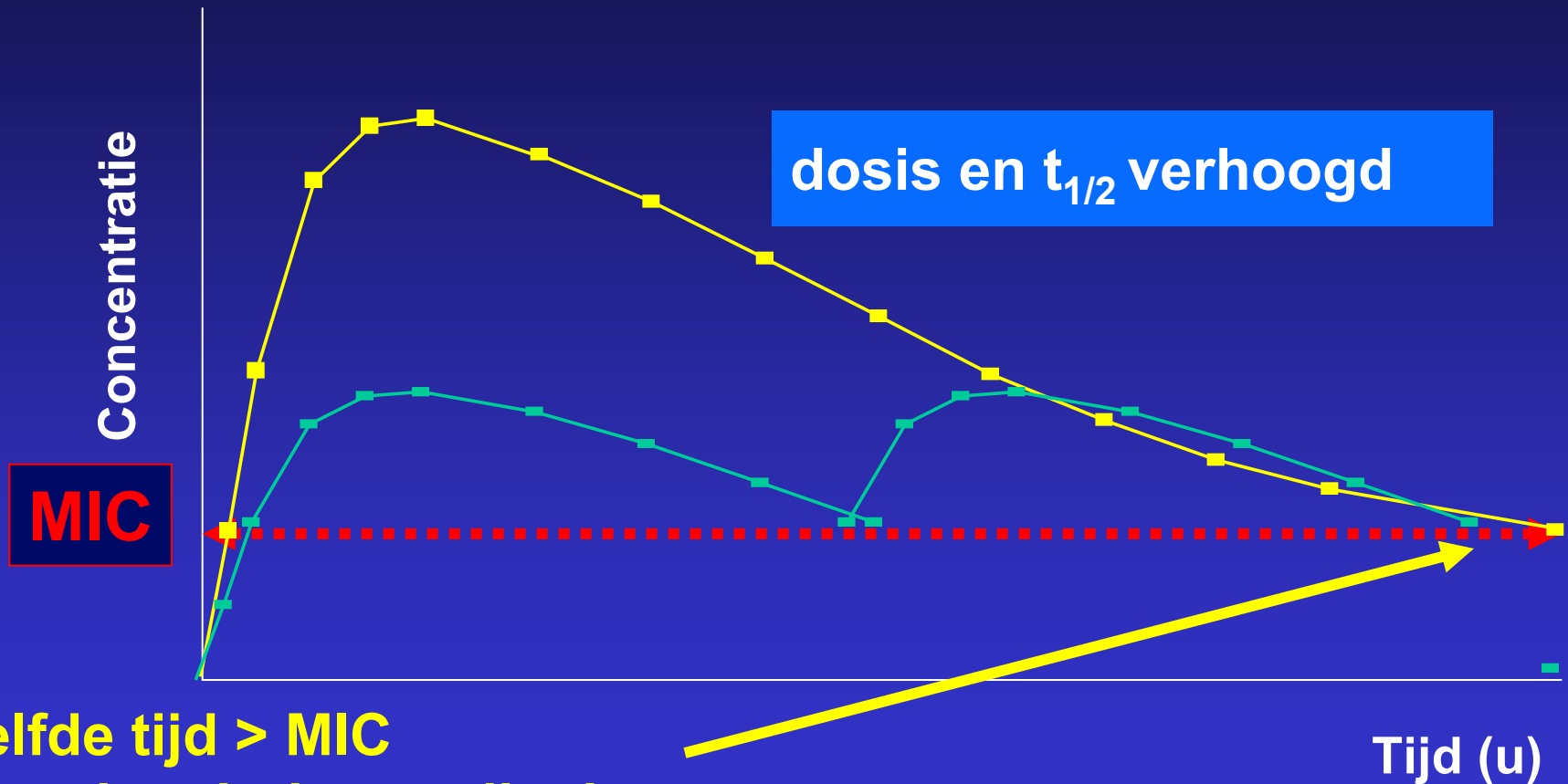
# Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

## 2. Het aantal toedieningen verhogen ?



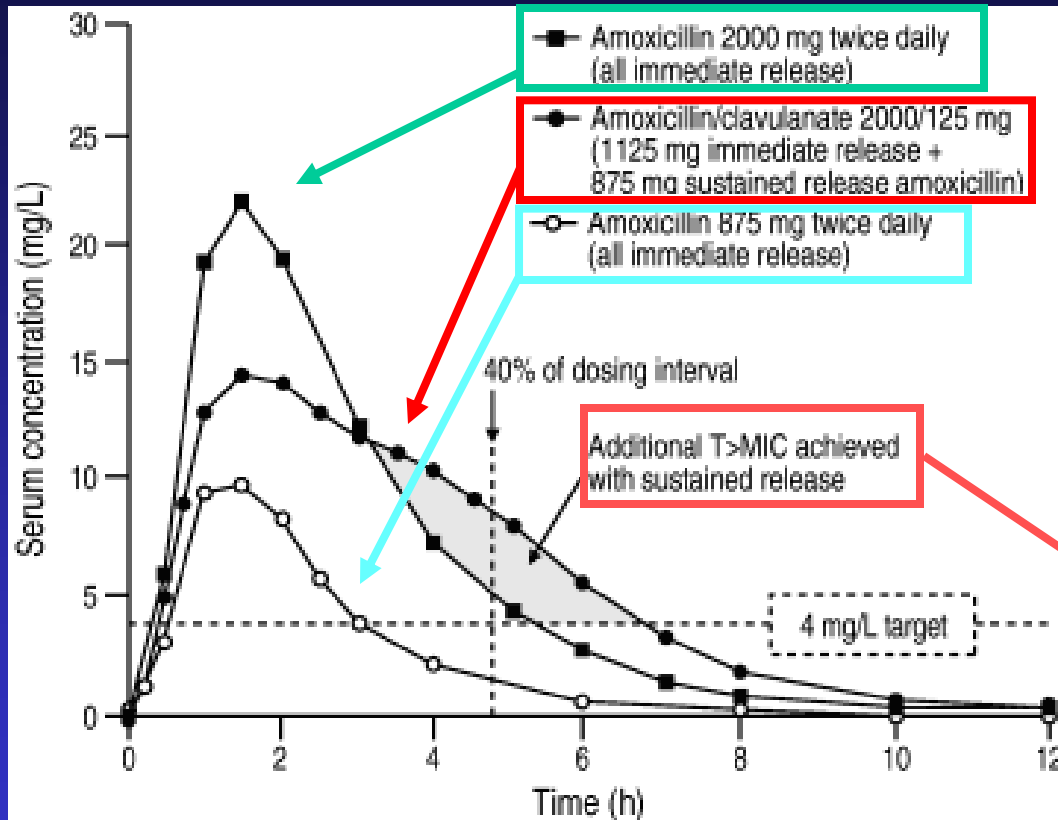
# Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

## 3. Een retardvorm met een hogere dosis ontwerpen ?



Zelfde tijd  $>$  MIC  
Maar in minder toedieningen...  
→ Betera therapietrouw

# Wat is een retardvorm ?



Jacobs, CMI (2004) 10 suppl 2 18-27

## Voorbeeld : Amoxicilline /clavulaanzuur

1125 mg amoxi  
+ 875 mg amoxi in een  
galenische vorm met  
verlengde werking  
+ 125 mg clavulaanzuur

Laat toe van:

- ↘ de piek (niet nuttig)
- ↗ t > MIC (nuttig)

in vergelijking met dezelfde dosis bij directe vrijgave

# $\beta$ -lactams : toepassingen...

- Respiratoire infecties (orale toediening)...

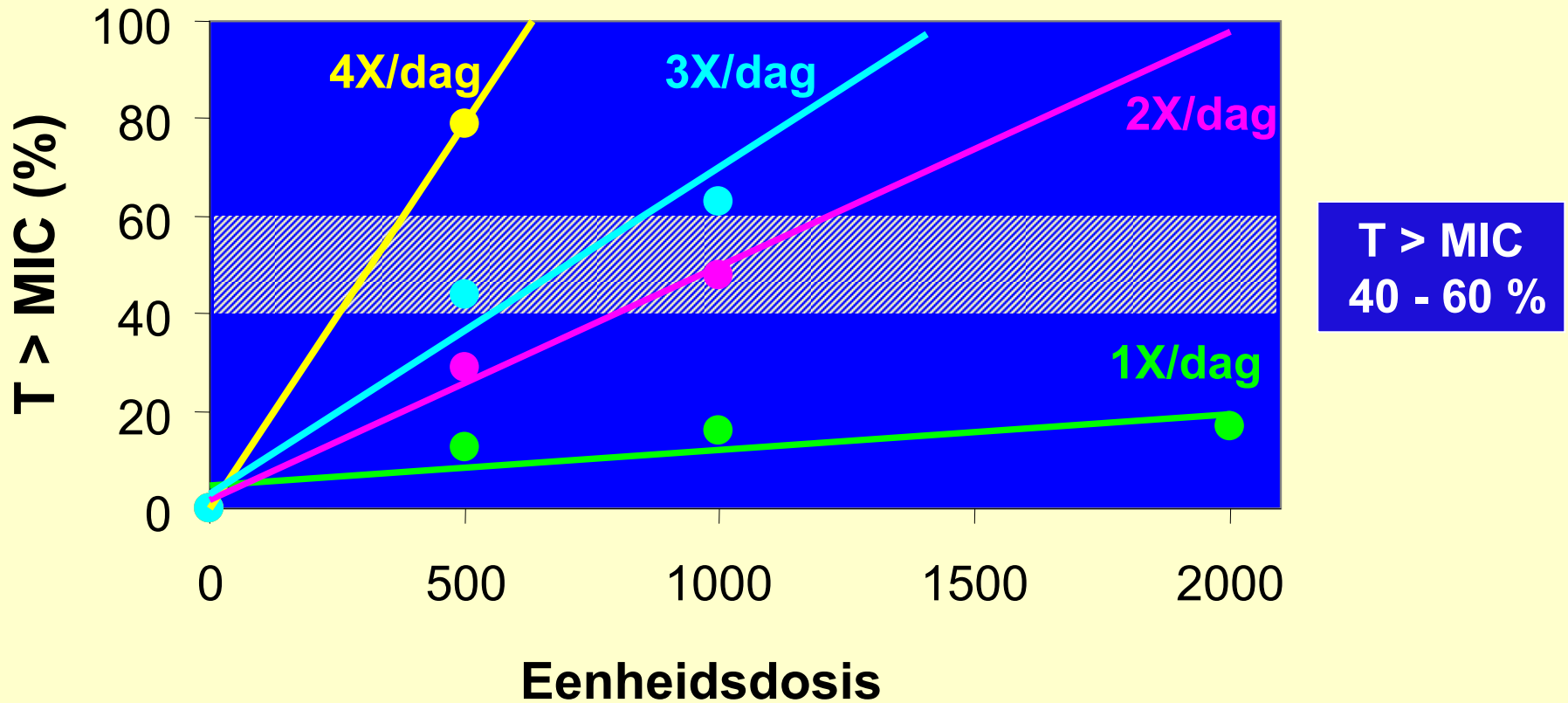


- Ernstige infecties (intraveneuze toediening)



# Optimalisatie van de dosering van amoxicilline

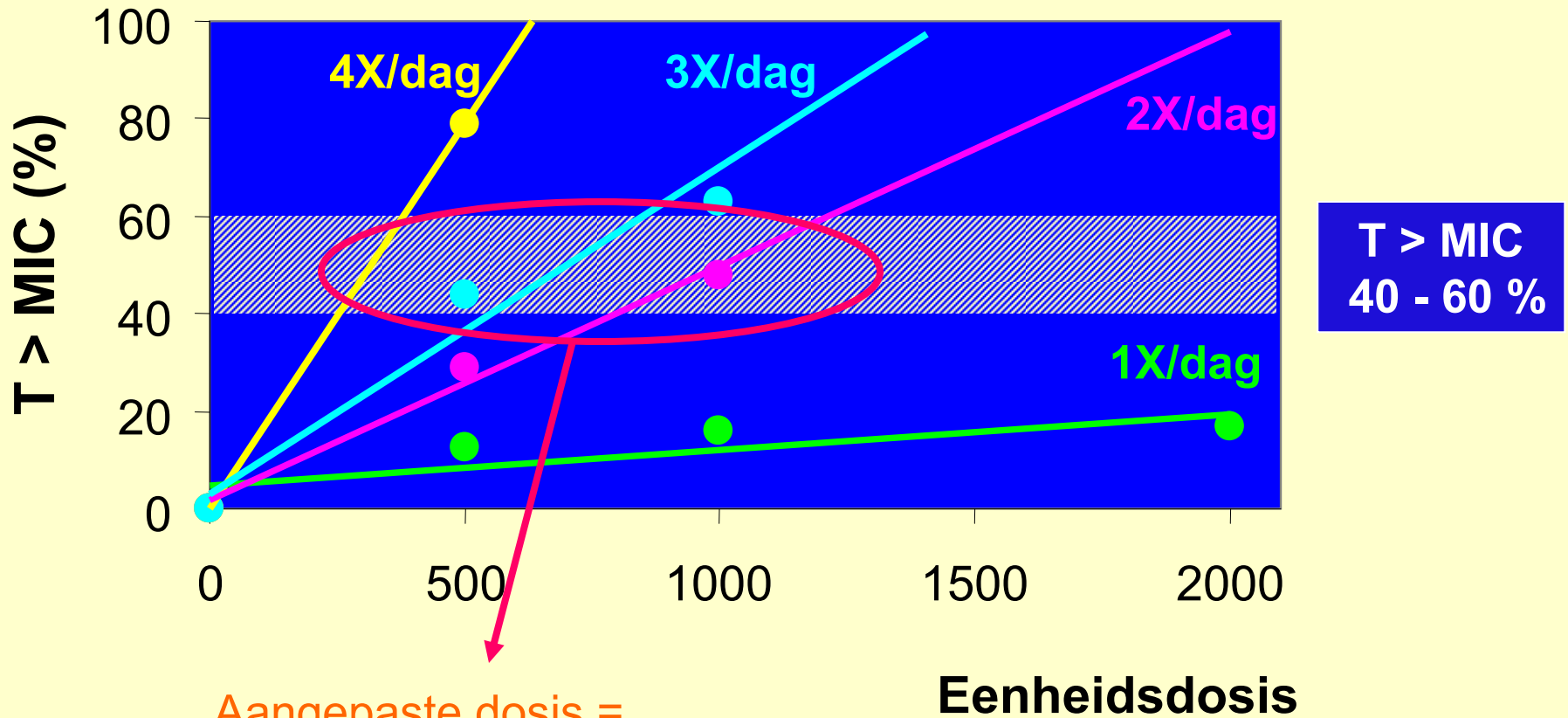
## Orale amoxicilline (MIC = 1 mg/l)



T > MIC  
40 - 60 %

# Optimalisatie van de dosering van amoxicilline

## Orale amoxicilline (MIC = 1 mg/l)



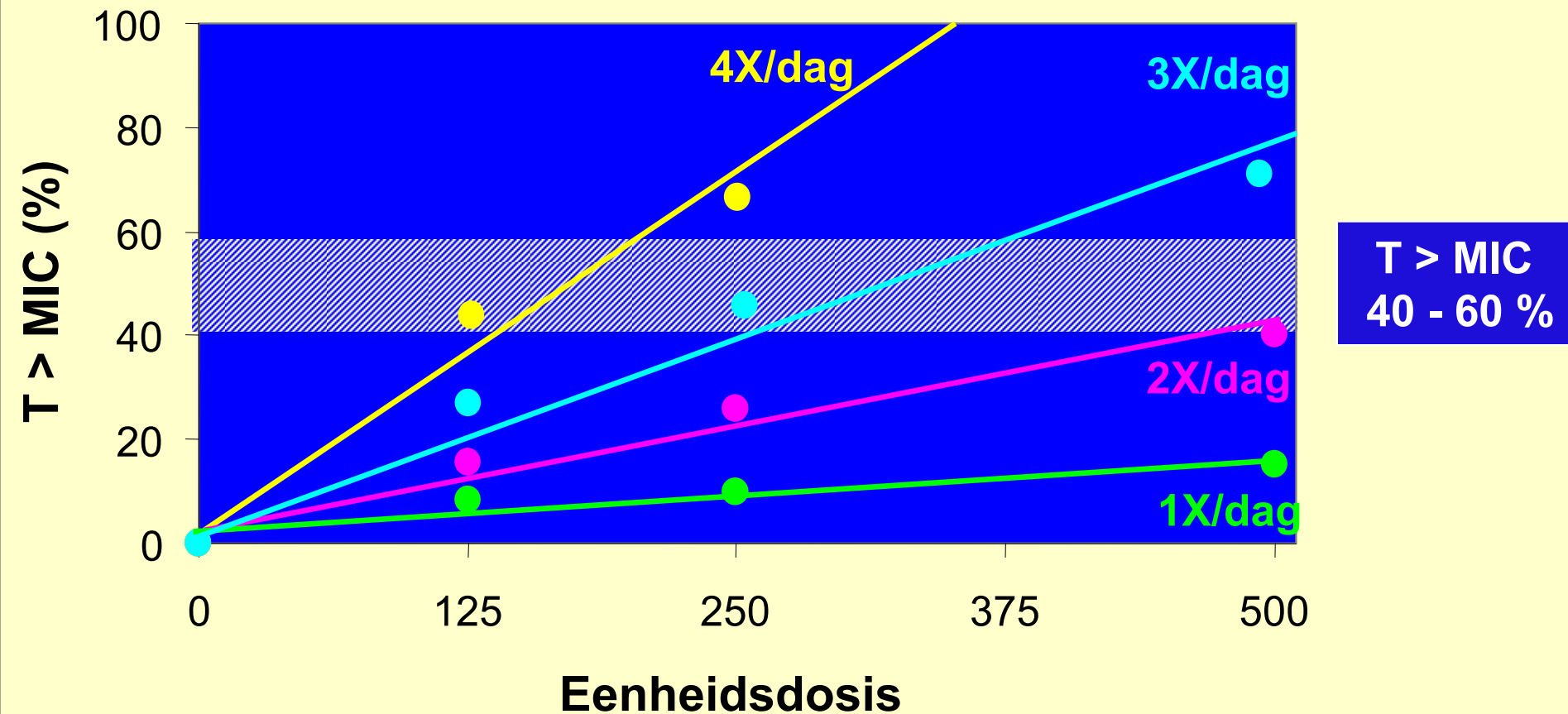
Aangepaste dosis =  
500 mg 3-4 X/d of 1000 mg 2 X/d

Eenhedsdosis

T > MIC  
40 - 60 %

# Optimalisatie van de dosering van cefuroxime

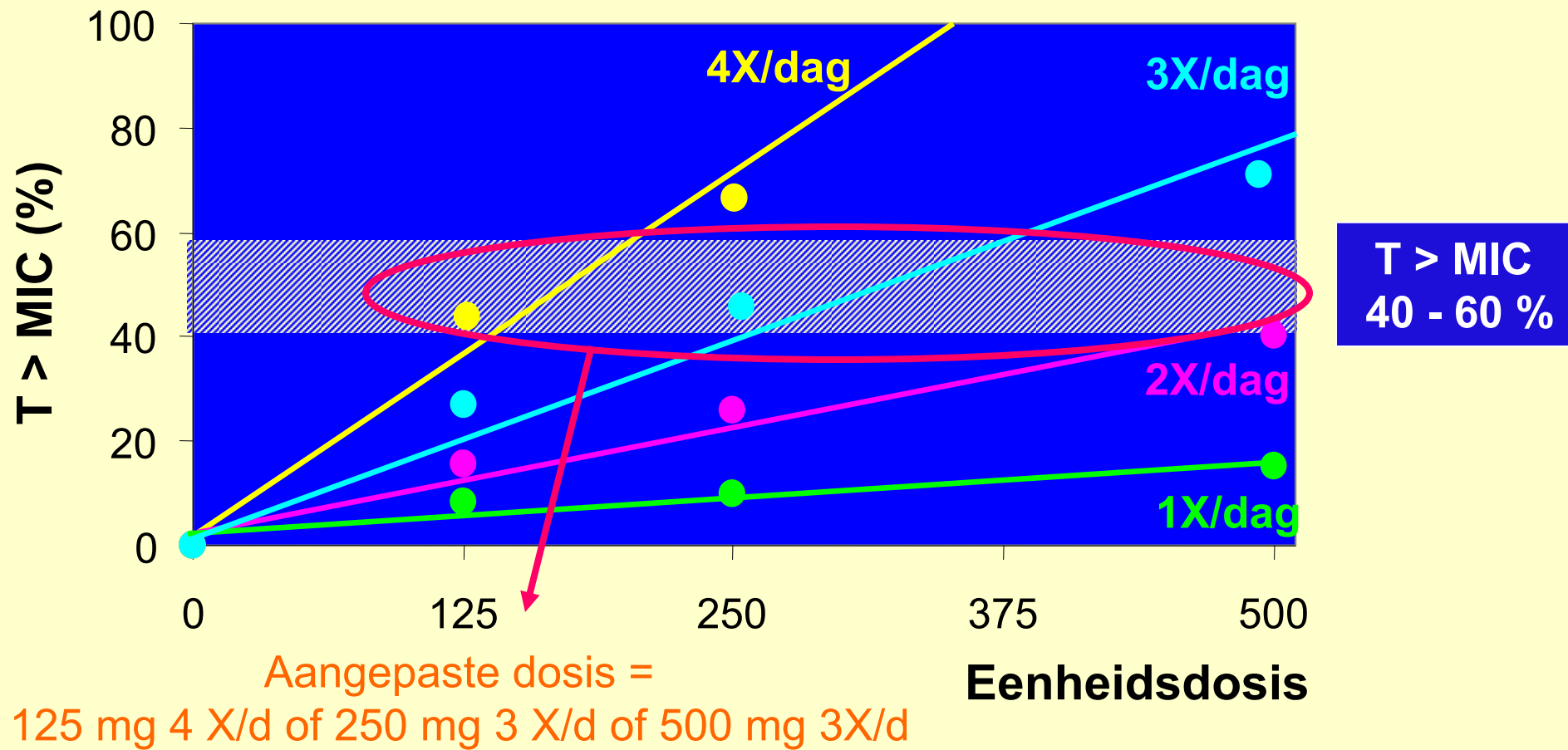
## Orale cefuroxime (MIC = 1 mg/l)





# Optimalisatie van de dosering van cefuroxime

## Orale cefuroxime (MIC = 1 mg/l)



## Orale $\beta$ - lactams en *S. pneumoniae*

Een MIC van  $\sim 2 \mu\text{g/ml}$  is het hoogste dat u kan bereiken onder optimale omstandigheden, d.w.z. 3x/dag en met een totale dagelijkse dosis van

- 3 g voor amoxicilline
- 1-1.5 g voor cefuroxime-axetil



**PK/PD kritisch punt voor  $\beta$ - lactam po:**

**MIC  $< 2 \mu\text{g/ml}$**

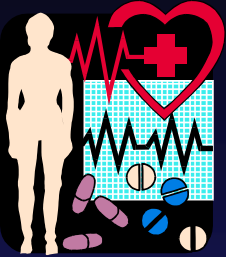
# $\beta$ -lactams : toepassingen...

- Respiratoire infecties (orale toediening)...



- Ernstige infecties (intraveneuze toediening)





# Typische farmacokinetiek van een $\beta$ -lactam IV \*

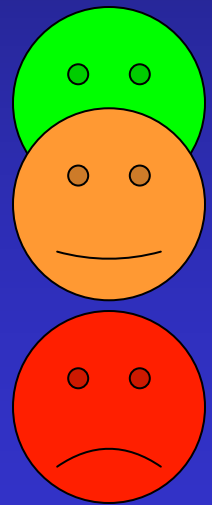
tijd (uren)	serumconcentratie voor :		
	0.5 g	1 g	2 g
2	25	50	100
4	12.5	25	50
6	6	12	25
8	3	6	12
10	1.5	3	6
12	0.75	1.5	3

\* Eénmalige toediening; halfwaardetijd van 2u ;  $V_d = 0.2$  l/kg

# Typische farmacokinetiek van een $\beta$ -lactam IV \*

tijd (uren)	serumconcentratie voor :		
	0.5 g	1 g	2 g
2	25		
4	12.5	25	50
6	6	12	25
8	3	6	12
10	1.5	3	6
12	0.75	1.5	3

Waar wilt u zitten ?



\* Eenmalige toediening, halfwaardetijd 2U,  $V_d = 0.2$  l/kg

# Optimalisatie van $\beta$ -lactams IV tegenover “hardnekkige” organismen

- 2 g elke 12u



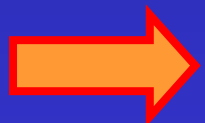
$T > MIC = 100\%$   
als  $MIC \leq 3 \text{ mg/L}$  !

- 2 g elke 8 u



$T > MIC = 100\%$   
als  $MIC \leq 12 \text{ mg/L}$

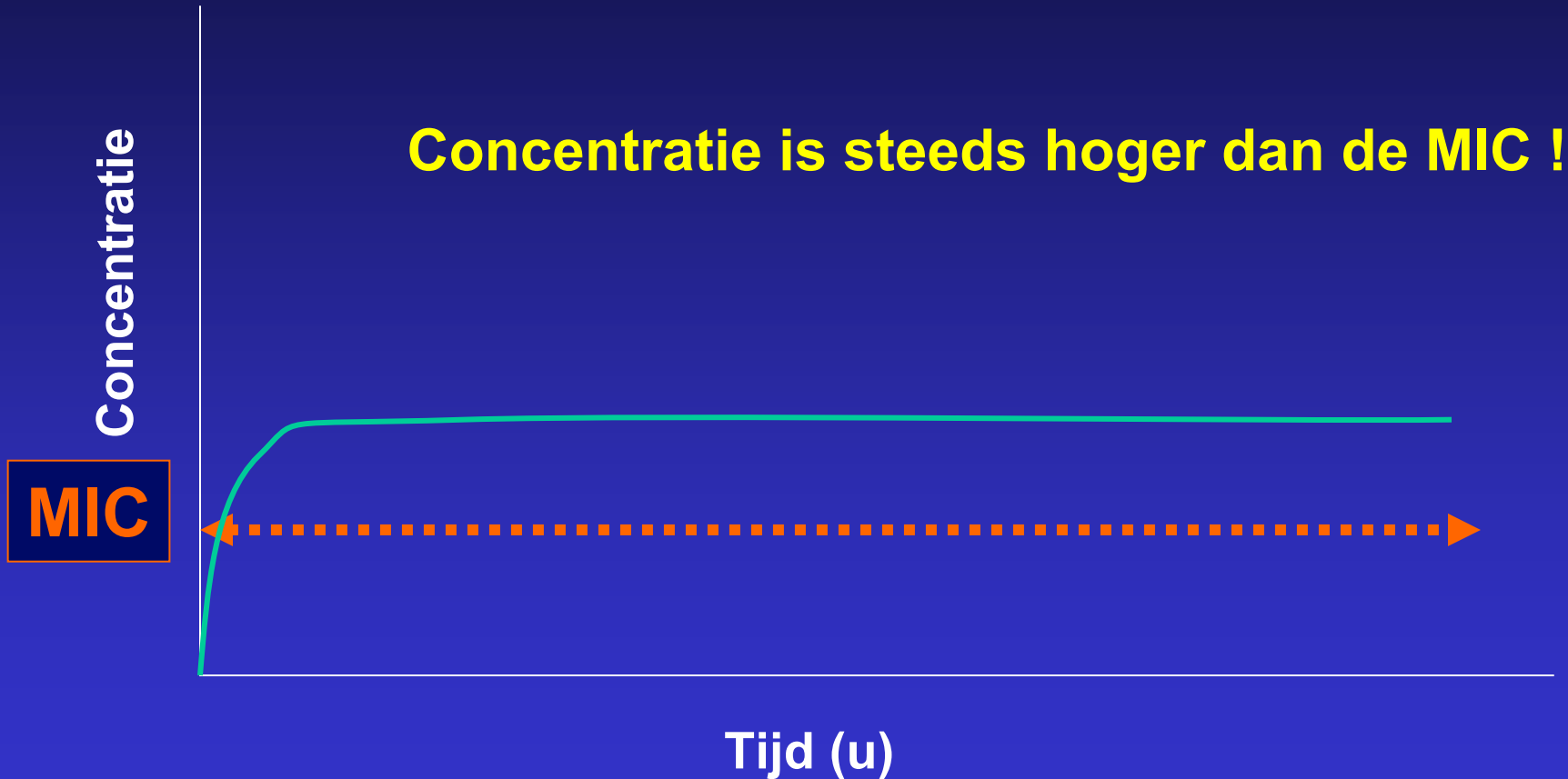
Een meer frequente toediening is een goede optie om de activiteitslimiet van  $\beta$ -lactams te verhogen bij de moeilijke gevallen ...



**PK / PD - kritisch punt voor een  $\beta$ -lactam IV:  $MIC < 8 \text{ } \mu\text{g/ml}$**

# Kan het nog beter ?

## 4. Continu infuus



# Is het continu infuus dan de oplossing ?

## JA:

- het is een geoptimaliseerde toedieningswijze
- men kan zo stabiele concentraties verkrijgen rond de 20 à 40 mg/L



## Maar opgelet ...

- de stabiliteit van de moleculen in het oog houden
  - de kern van een  $\beta$ -lactam is erg delicaat ...
    - temperatuur !!!
- Mogelijke incompatibiliteit met andere moleculen die eveneens in continu moeten toegediend worden



**Voorzichtigheidsregels in acht houden ....**



# Antibiotica van groep # 2

(naar W.A. Craig, 2000; herzien in 2002)

## 2. Tijdsafhankelijke antibiotica, weinig of niet beïnvloed door de concentratie, maar met langere nawerking (postantibiotisch effect)

AB	PK/PD Parameter	Doel
glycopeptiden tetracyclinen macroliden streptograminen fluconazole	AUC / MIC	De hoeveelheid antibioticum optimaliseren

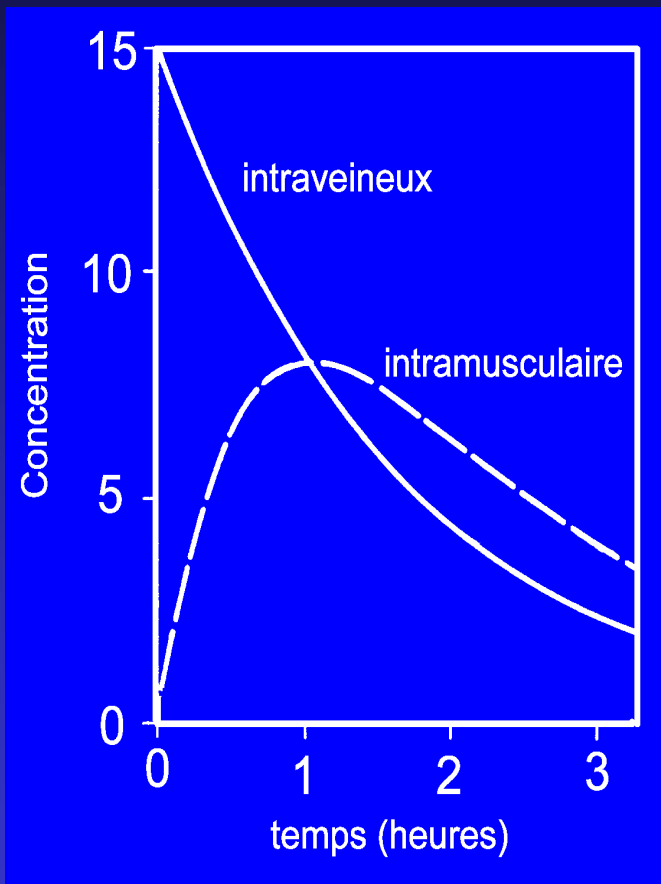
# Antibiotica van groep # 3

(naar W.A. Craig, 2000; herzien in 2002)

## 3. Bactericide antibiotica **concentratie-afhankelijk** en met postantibiotisch effect

AB	PK/PD parameter	Doel
aminoglycosiden fluoroquinolonen daptomycine ketoliden amphotericine	piek en AUC / MIC	Piek en hoeveelheid antibioticum optimaliseren

# Aminoglycosiden : hoe een piek verkrijgen



Naar Schorderet, 1998

1. **Gepast  
toedieningsmethode**

➡ **administratie IV**

2. **Berekening van de  
gewenste piek**

➡ **minimale piek = 8 X MIC**

3. **Berekening van de gewenste  
dosis**

➡ **piek = dosis / Vd**

➡ **dosis = piek x Vd**

➡ **dosis = 8 x MIC x Vd**

# Aminoglycosiden : welke dosis voor welke MIC ?

dosis (mg/kg)	piek (mg/L) voor $V_d = 0.25$ l/kg	piek/MIC als MIC =			
		4	2	1	0.5
1	4	1	2	4	8
2	8	2	4	8	16
3	12	3	6	12	24
4	16	4	8	16	32
6	24	6	12	24	48
8	32	8	16	32	64

# Optimalisatie van het gebruik van aminoglycosiden

Geen behandeling met aminoglycoside voor bacteriën met een MIC

- $> 2 \mu\text{g/ml}$  voor moleculen met max. dagelijkse dosis van 6 mg/kg
- $> 4 \mu\text{g/ml}$  voor moleculen met max. dagelijkse dosis van 15 mg/kg

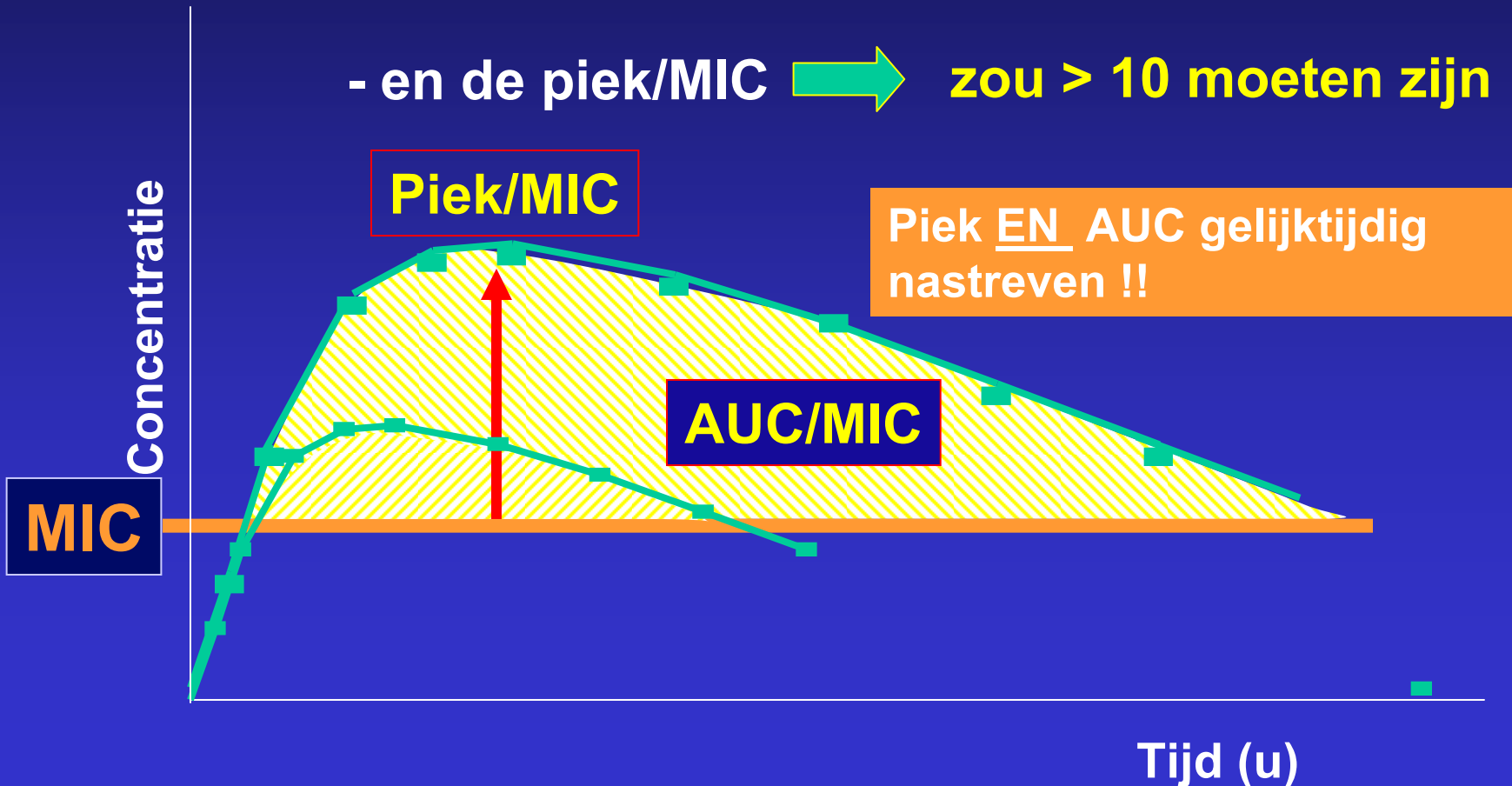
## Kritische PK / PD -punten voor AG

- Genta, Netil, Tobra :  $2 \mu\text{g} / \text{ml}$
- Amika / Isepa :  $4 \mu\text{g} / \text{ml}$

# Fluorochinolonen : een piek en een AUC verkrijgen

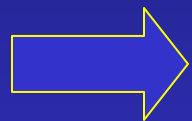
De toegediende dosis verhogen ter optimalisatie van :

- de AUC/MIC  $\rightarrow$  zou  $> 100$  moeten zijn
- en de piek/MIC  $\rightarrow$  zou  $> 10$  moeten zijn

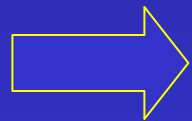


# Hoe kan men AUC/MIC optimaliseren ?

$$\text{AUC} = \text{dosis} / \text{CI}$$



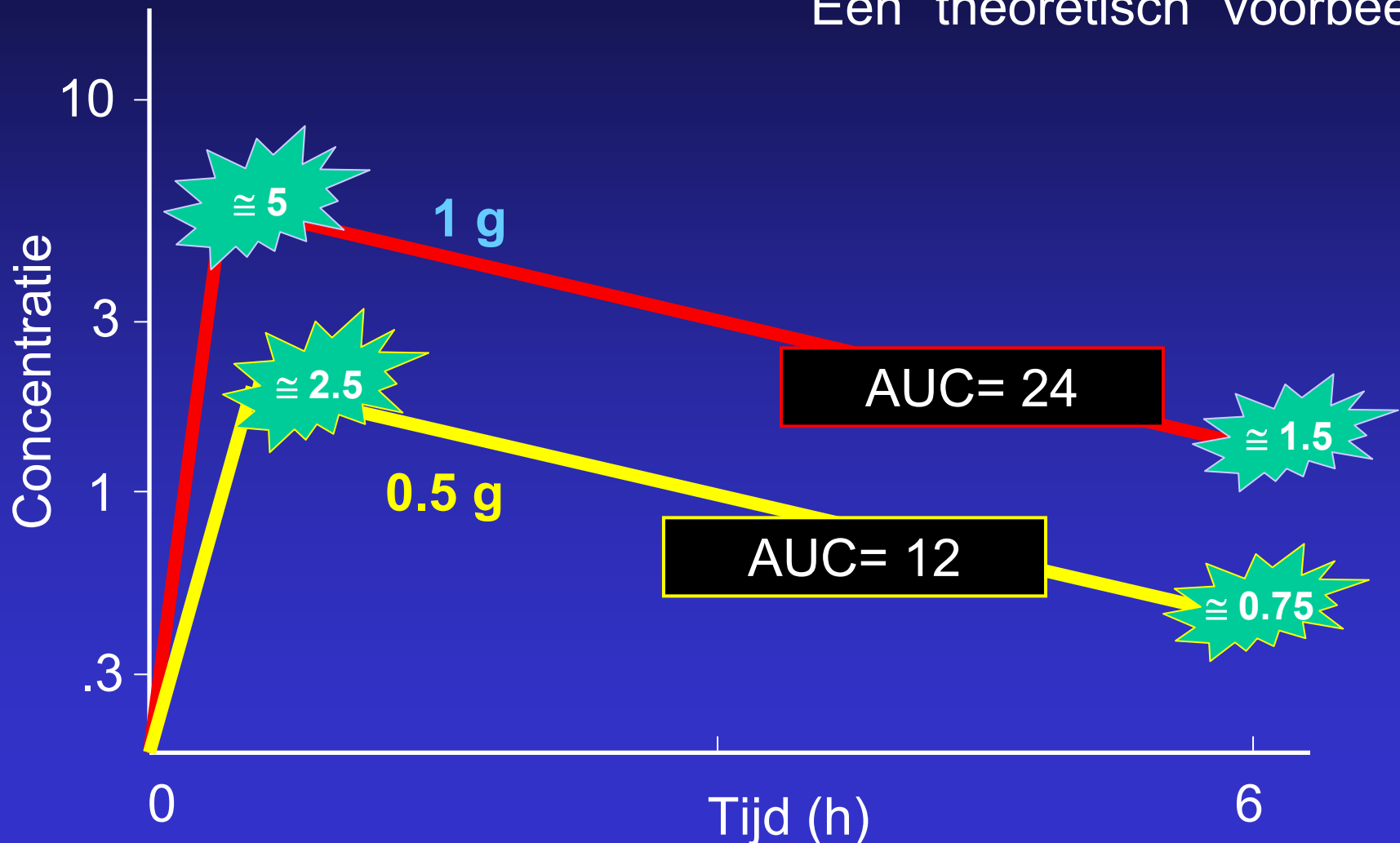
De dagelijkse dosis aanpassen  
~ beoogde AUC



Het aantal toedieningen aanpassen  
~ farmacokinetiek van de molecule

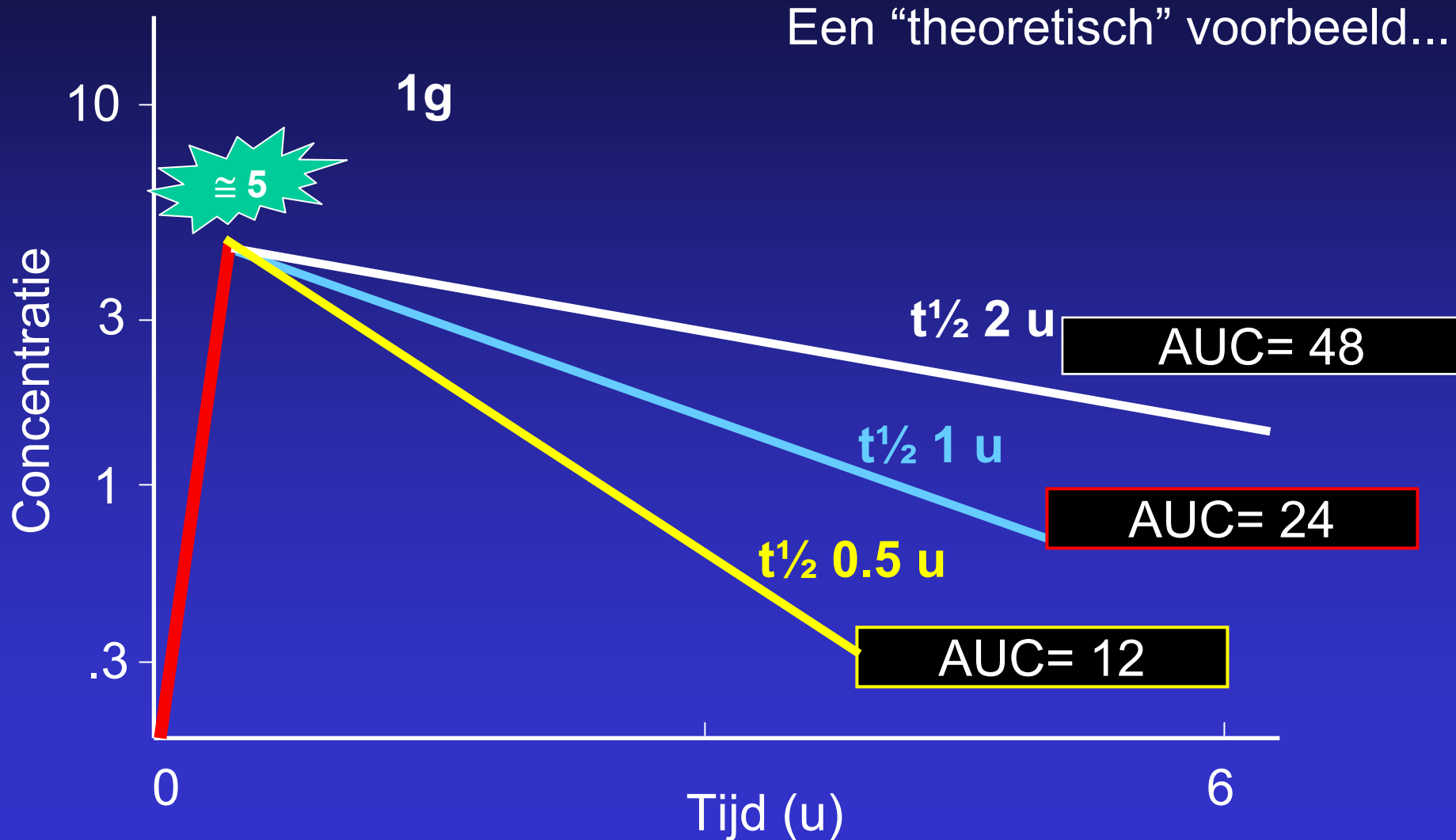
# De AUC en piek na en dosis zijn evenredig met deze dosis

Een "theoretisch" voorbeeld...



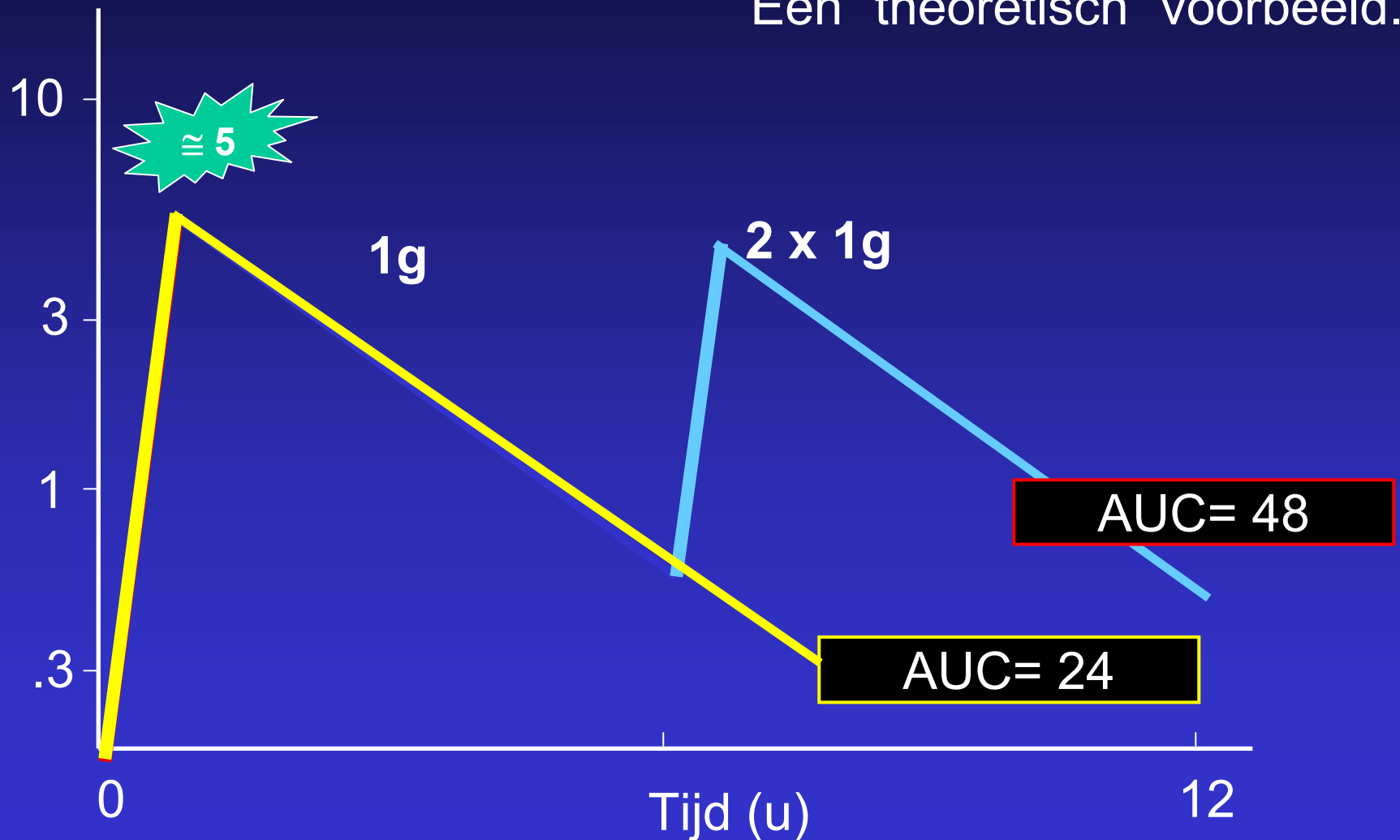


# De 24u-AUC (maar **NIET** de piek ...) is omgekeerd evenredig met de klaring



# De 24u-AUC (maar **NIET** de piek ...) is evenredig met het aantal toedieningen

Een "theoretisch" voorbeeld...



# PK/PD van de fluoroquinolonen in 2 woorden ...

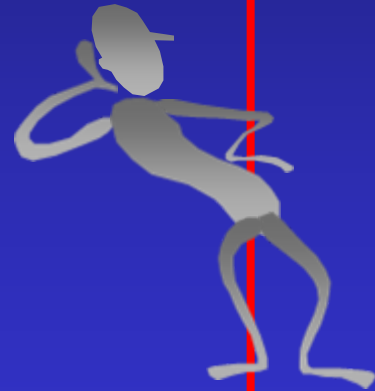
We herhalen :

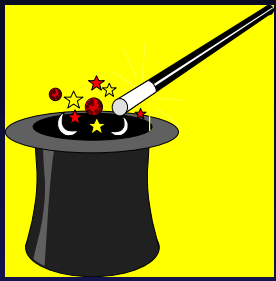
- De 24u-AUC is evenredig met de **dagelijkse dosis**
- de piek is evenredig met de **eenheidsdosis**

- een **24u-AUC / MIC > 125** behalen evenals
- een **piek / MIC > 10**

 doeltreffendheid

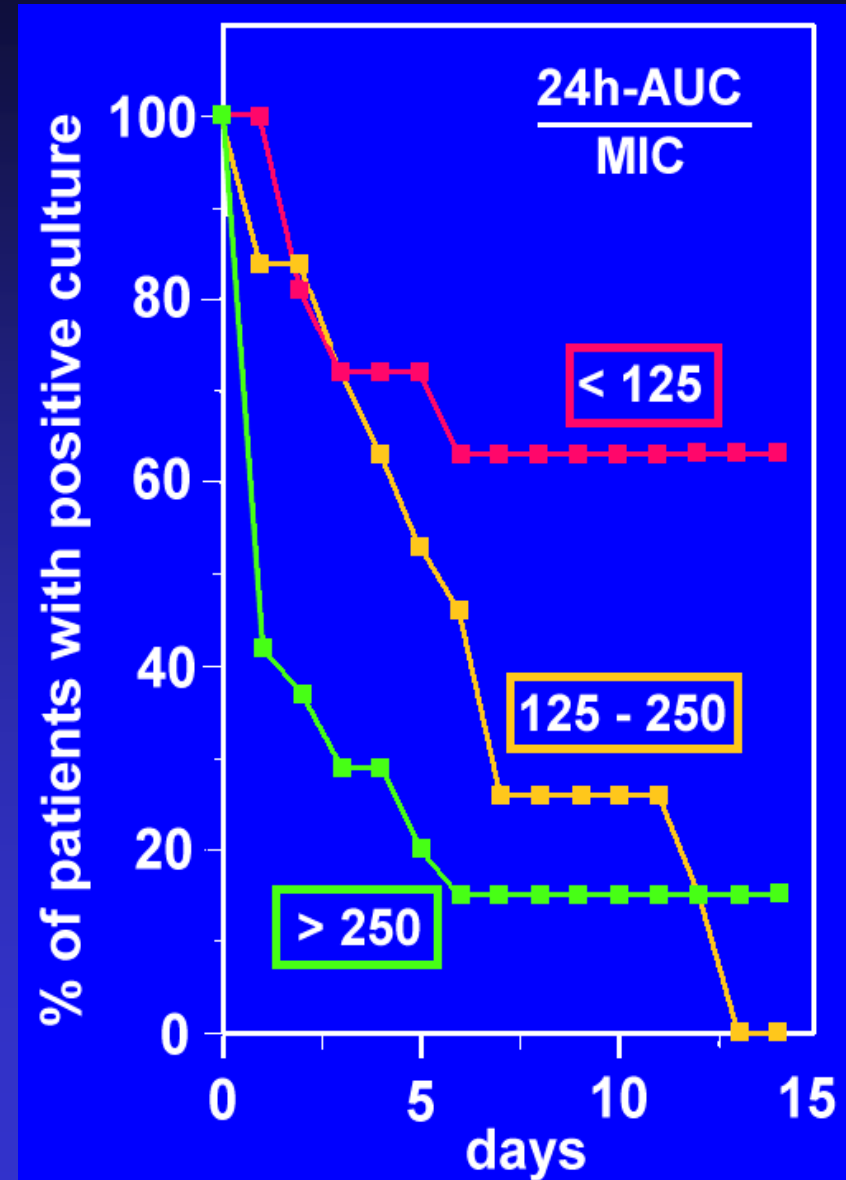
- en dus :
  - de totale dagelijkse dosis aanpassen
  - de eenheidsdosis aanpassen





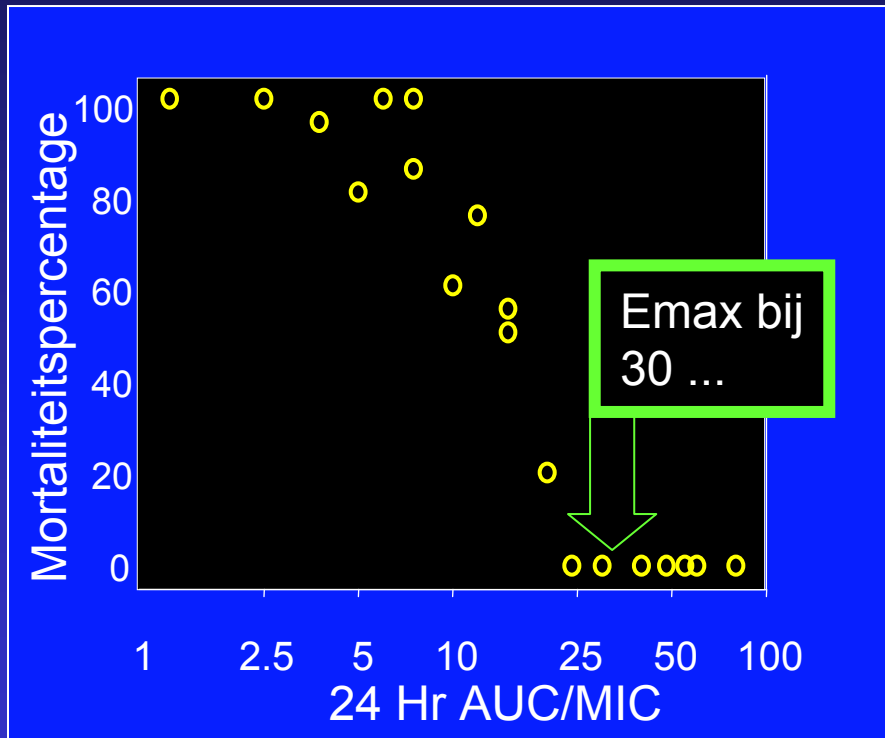
# AUC/MIC = 125 : een magisch getal ?

De patiënten geven respons aan de behandeling in functie van de 24u-AUC van de chinolonen die ze toegediend krijgen en de MIC van het infecterend organisme (ter voorbeeld de Gram (-) infecties; zie sectie "methoden")

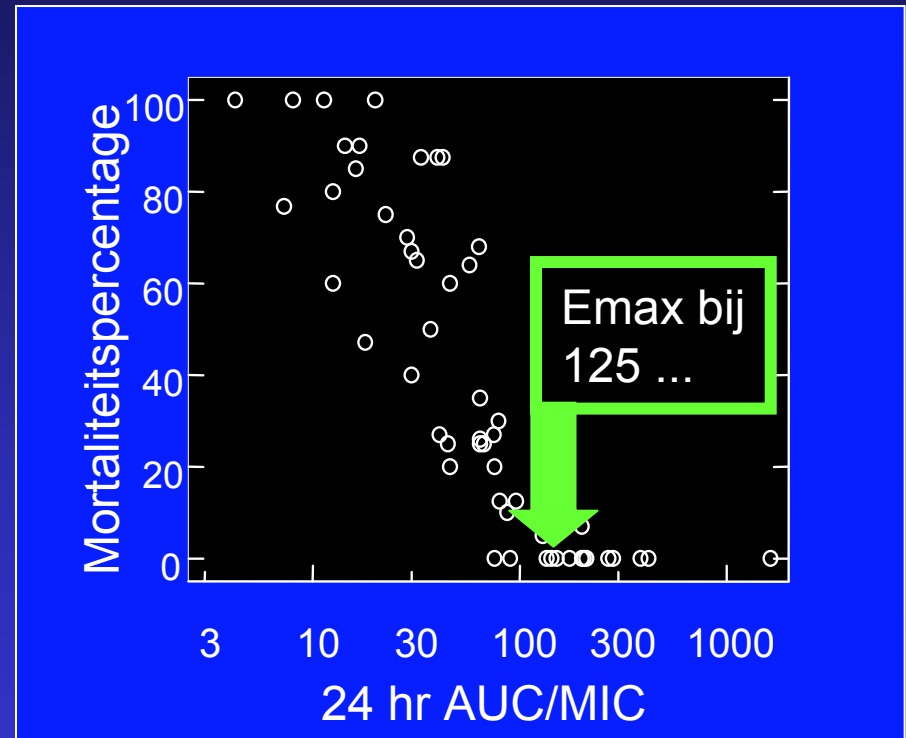


# Maar vergeet niet dat, voor infecties met Gram (+), het immuunstatus kritiek is (zie methoden)

Relatie tussen 24U AUC/MIC en mortaliteit van de fluoroquinolonen ten aanzien van *S. pneumoniae* in immunocompetente of immunogecompromitterende modellen



niet-neutropeen



neutropeen

Naar W.A. Craig : 7th ISAP Educational Workshop, San Diego, CA, 2002

# Definitie van de kritieke punten van PK/PD voor de fluorochinolonen

molecule	dosering (mg/24u)	kritieke punten PK/PD (mg/L)	
		AUC / MIC (24u)	piek / MIC
norfloxacin	800	0.1	0.2
ciprofloxacin	500	0.1	0.2
ofloxacin	400	0.2-0.4	0.3 - 0.4
levofloxacin	500	0.4	0.4 - 0.5
moxifloxacin	400	0.4	0.4

# Aanpassing van de dosis volgens de MIC

---

dagelijkse dosis de levofloxacine	AUC *	Grens MIC $AUC_{24h}/MIC = 125$
250	28	0.2
500	56	0.4
1000	112	0.8

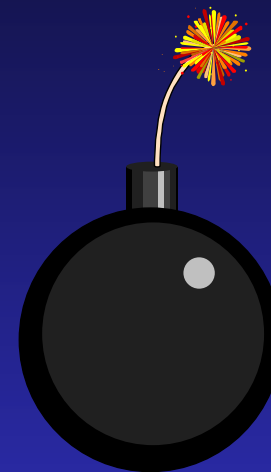
---

\* gebaseerd op een normale halfwaardetijd;  
CL ~ 100 mg/dl  
dosissen voor een volwassene van 65 kg

# Maar de eenheidsdosis moet binnen de toegestane grenzen gehouden worden ...



Neveneffecten die  
aan de piek verbonden zijn :



## Toxiciteit voor het CZS

Inhibitie van de cytochroom P450-enzymen  
chondrotoxiciteit  
fototoxiciteit



# De meest actieve molecule kiezen

molecule	Dosering (mg/24u)	AUC *	MIC voor AUC/ MIC = 125	MIC <i>S. pneumo</i>
ofloxacin	400	66	0.5	2
levofloxacin	500	73	0.4	1
ciprofloxacin	1000	40	0.3	0.5-2
moxifloxacin	400	48	0.4	0.01-0.5



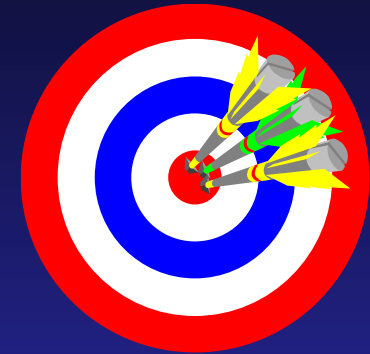
# PK/PD : wat moeten we onthouden ?

1. Voor elke antibioticum moeten we, **op basis van de PK/PD**
  - het toedieningsschema bepalen
  - de dagelijkse dosis bepalen
2. De dosering aanpassen aan de **gevoeligheid** van de bacterie
  - op basis van de MIC van geïsoleerde kiem
  - of, bij gebrek hieraan, op basis van de lokale epidemiologie

# farmacodynamie: op naar de toekomst ...

**vandaag :**

deze concepten toepassen  
kan bijdragen tot een optimale  
doeltreffendheid



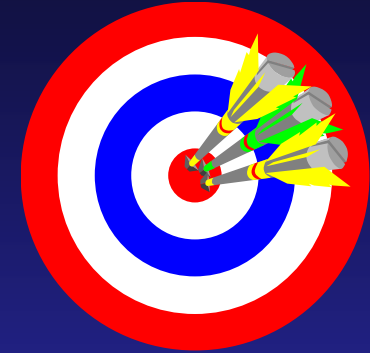
**Maar we moeten ook aan de toekomst werken:**

Hoe kan men deze kennis gebruiken om  
resistentievorming te voorkomen ?

# Farmacodynamie: op naar de toekomst ...

**vandaag :**

deze concepten toepassen  
kan bijdragen tot een optimale  
doeltreffendheid



**Maar we moeten ook aan de toekomst werken:**

Hoe kan men deze kennis gebruiken om  
resistentievorming te voorkomen ?



**Sectie 4 A**

