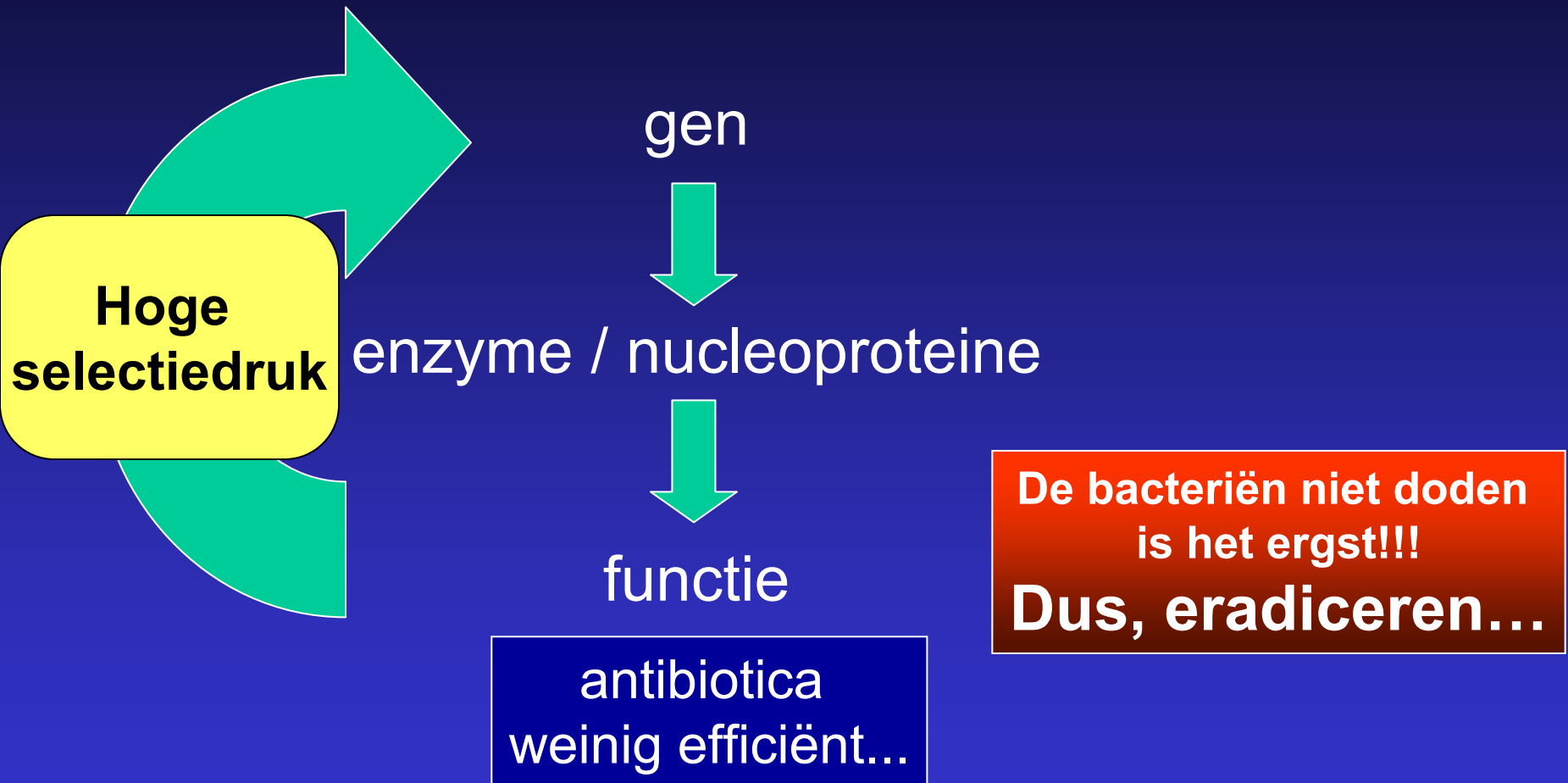


PK/PD en resistentie: Hoe kunnen we er tegen vechten



- Eradiceren
 - Abnormale bacteriën
 - Mutaties
 - Effluxpompen
- Concentratie die mutaties voorkomt
- kritische $T > MIC$ waarden
- En in de praktijk...

Selectie van mutanten: de rol van antibiotica...



NOTES

De overlevende bacteriën
zijn abnormaal...
en dat weet men al lang

Abnormal Morphology of Bacteria in the Sputa of Patients Treated with Antibiotics

VICTOR LORIAN,* ALEXANDRA WALUSCHKA, AND YEHUD KIM

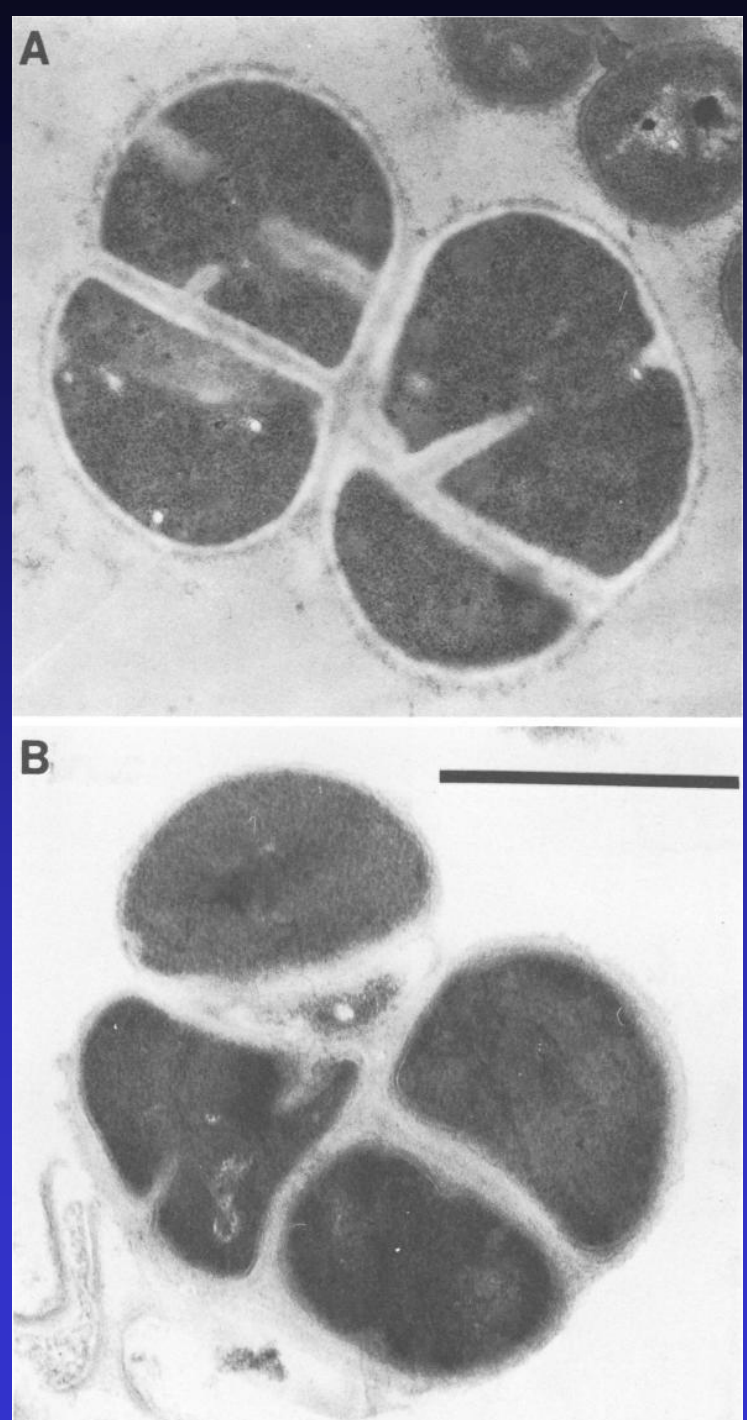
Division of Microbiology, Department of Pathology, The Bronx Lebanon Hospital Center and The Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York 10456

Received 13 January 1982/Accepted 2 April 1982

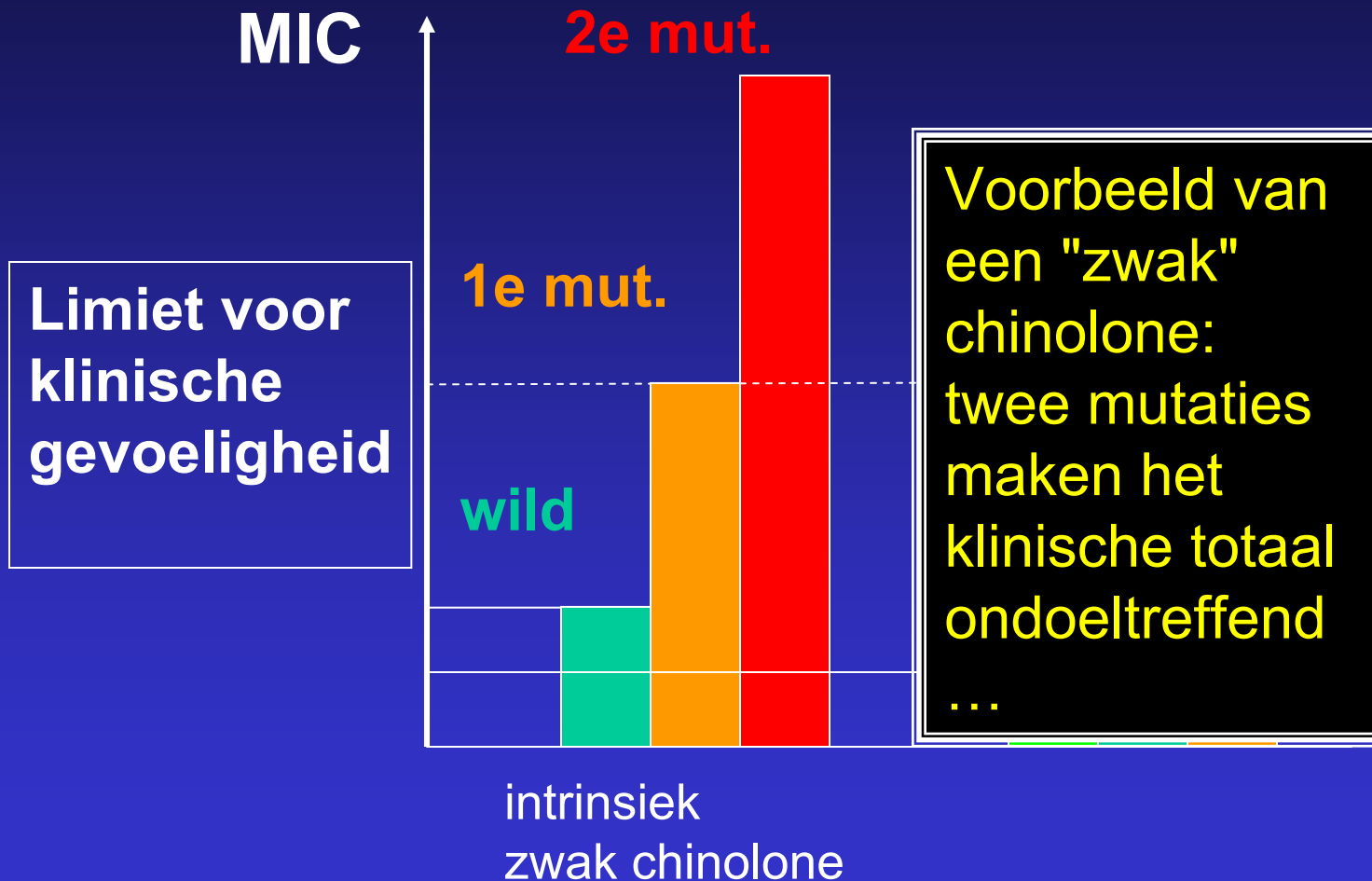
Filaments of *Klebsiella pneumoniae* were observed by Gram stain in the sputum of a patient with a respiratory infection who was treated with half the usual dose of cefazolin. Identical filaments were observed in vitro when this strain was incubated with subminimum inhibitory concentrations of cefazolin. Large gram-positive cocci containing multiple cross walls were observed by electron microscopy in the sputum of a patient with a respiratory infection who was treated with ampicillin and gentamicin. Antibiotic administration was suspended the night before the sputum was obtained. The ultrastructure of these cocci was very similar to the ultrastructure of *Staphylococcus aureus* incubated with subminimum inhibitory concentrations of cephaloridine or oxacillin. It was suspected that the low dose of cefazolin and the intermittent therapy with ampicillin resulted in a subminimum inhibitory concentration of antibiotic in the respiratory tract which induced the abnormal morphology of the bacteria observed in the sputum of both patients. The presence of abnormal forms of bacteria in the specimen of a patient, rather than in the culture of a specimen, has clinical significance.

**Afbeeldingen van
de abnormale
bacteriën na
blootstelling aan
subinhibitorische
concentraties...**

Lorian et al., J. Clin. Microbio. 16:382-386,1982



De minder krachtige antibiotica zijn veel gevoeliger aan activiteitsverlies bij mutaties van het doelwit...

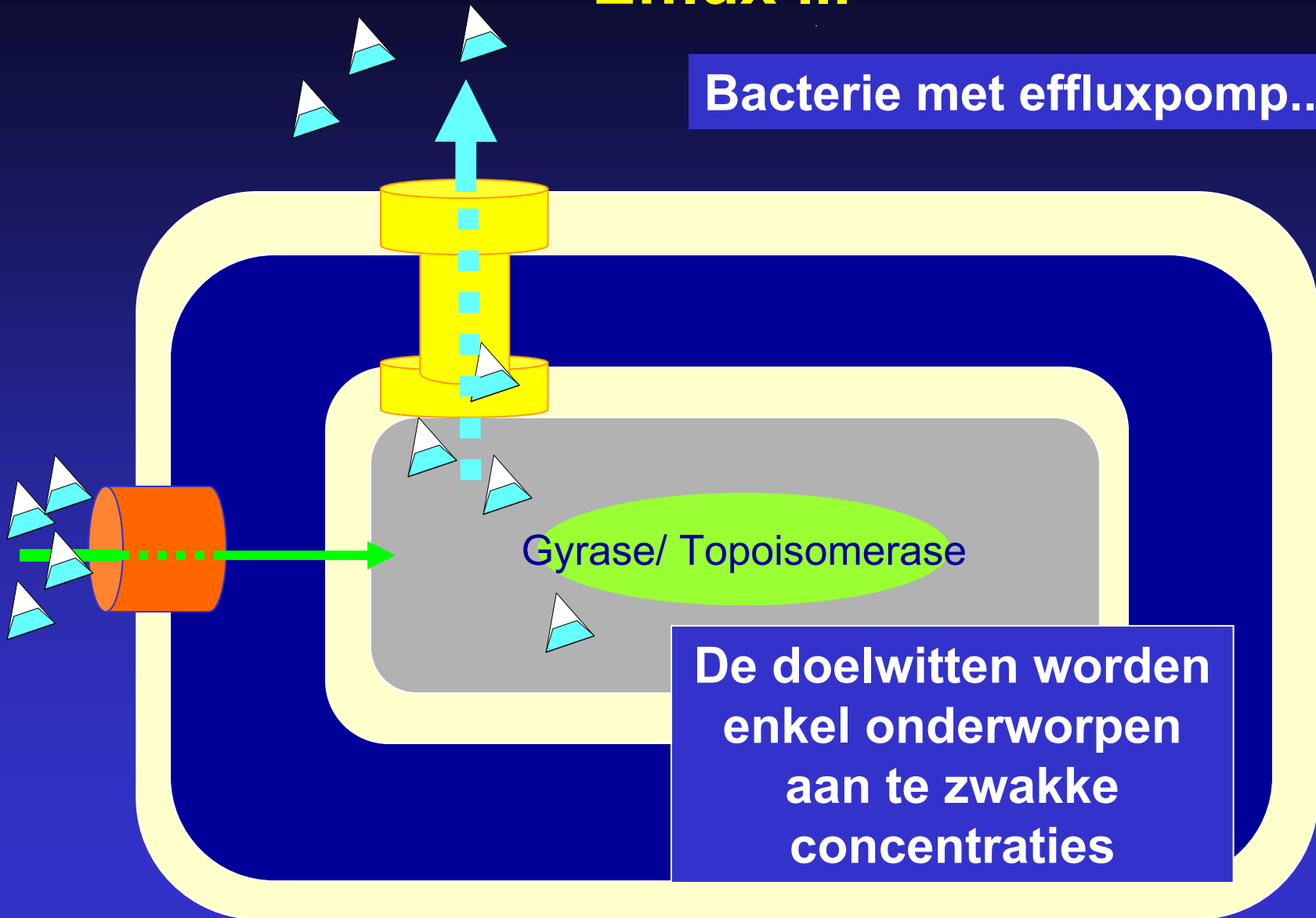


Krachtige antibiotica blijven daarentegen zelfs actief tegen reeds gemuteerde stammen...



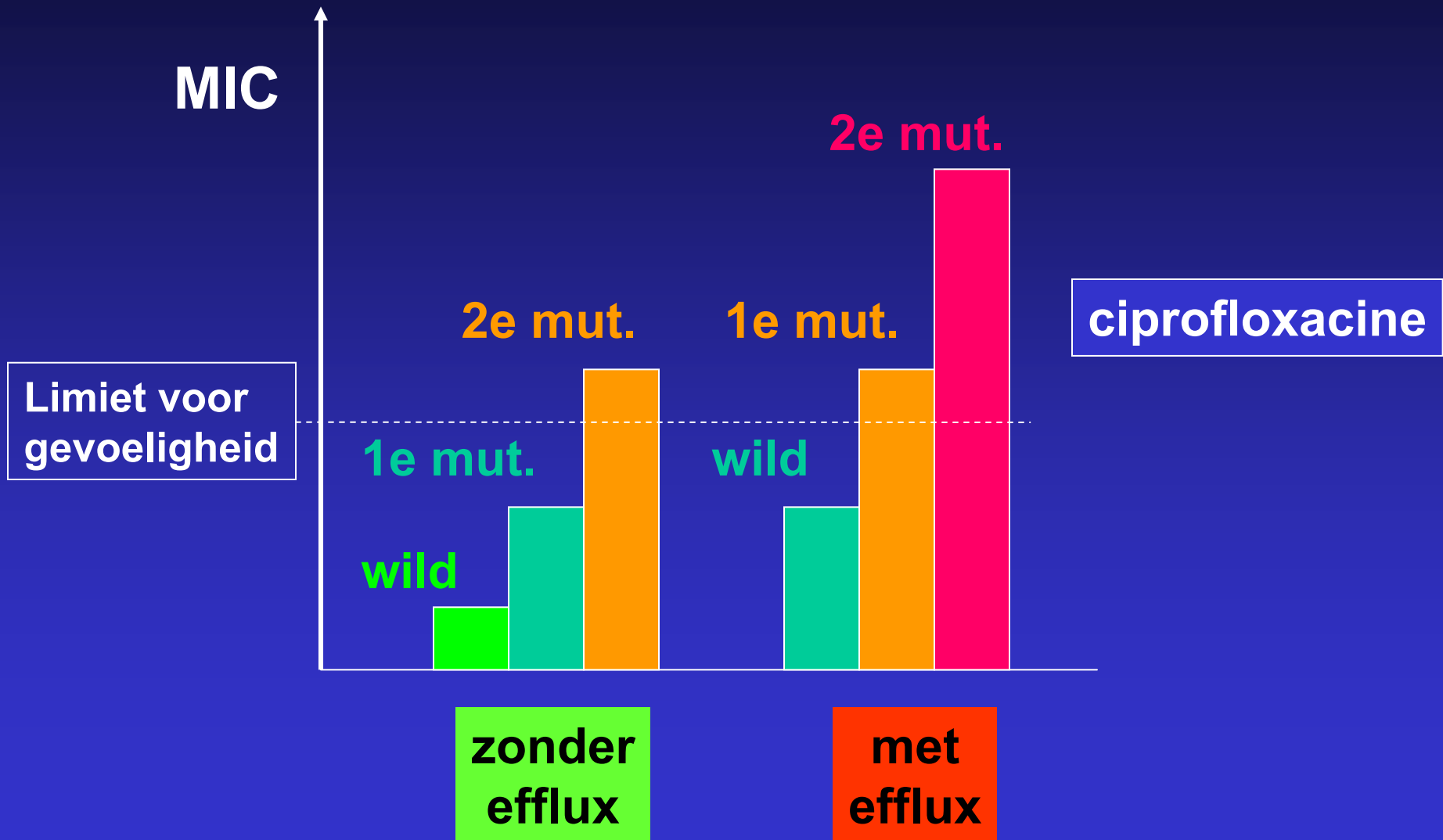
Efflux ...

Bacterie met effluxpomp...



De doelwitten worden enkel onderworpen aan te zwakke concentraties

Efflux en mutaties werken samen om voorbij de grens van gevoeligheid te geraken...

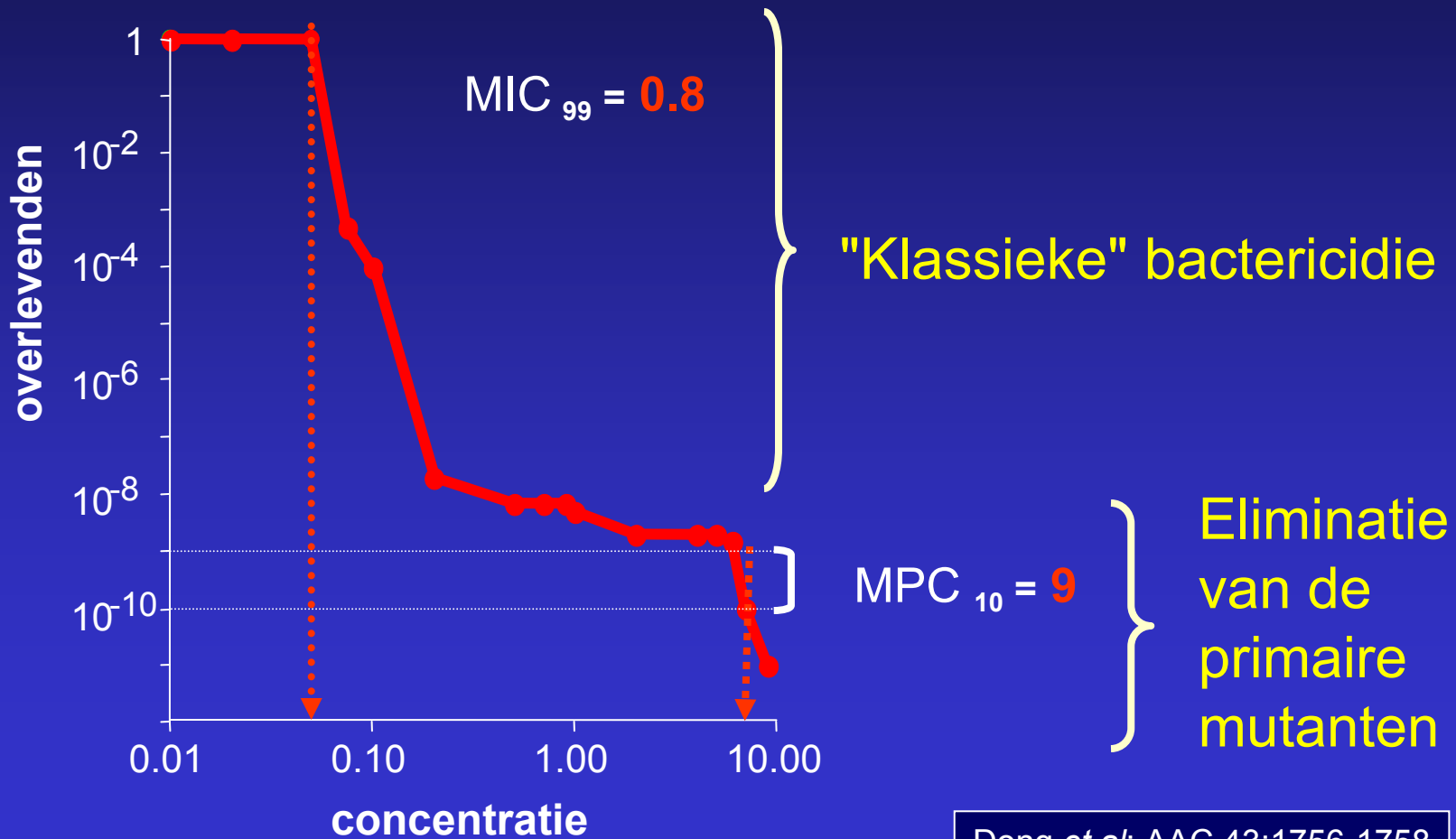


De vier reden om te eradiceren...

- Dode bacteriën muteren niet meer... **(eenvoudige toepassing op de principes van Darwin...)**
- Als ze dood zijn kunnen ze hun buur niet meer gaan contamineren... **(basisprincipe van acties in de epidemiologie...)**
- Hoe dan ook, als Pasteur gelijk heeft (en hij heeft gelijk...), moet men de ziekteverwekker niet uitschakelen om te genezen?
(fysiopathologisch principe van infectieziekten...)
- Wenst u niet dat uw patiënt veel sneller geneest en voor goed?
(een tevreden patient is er één die niet terugkomt... voor hetzelfde probleem)

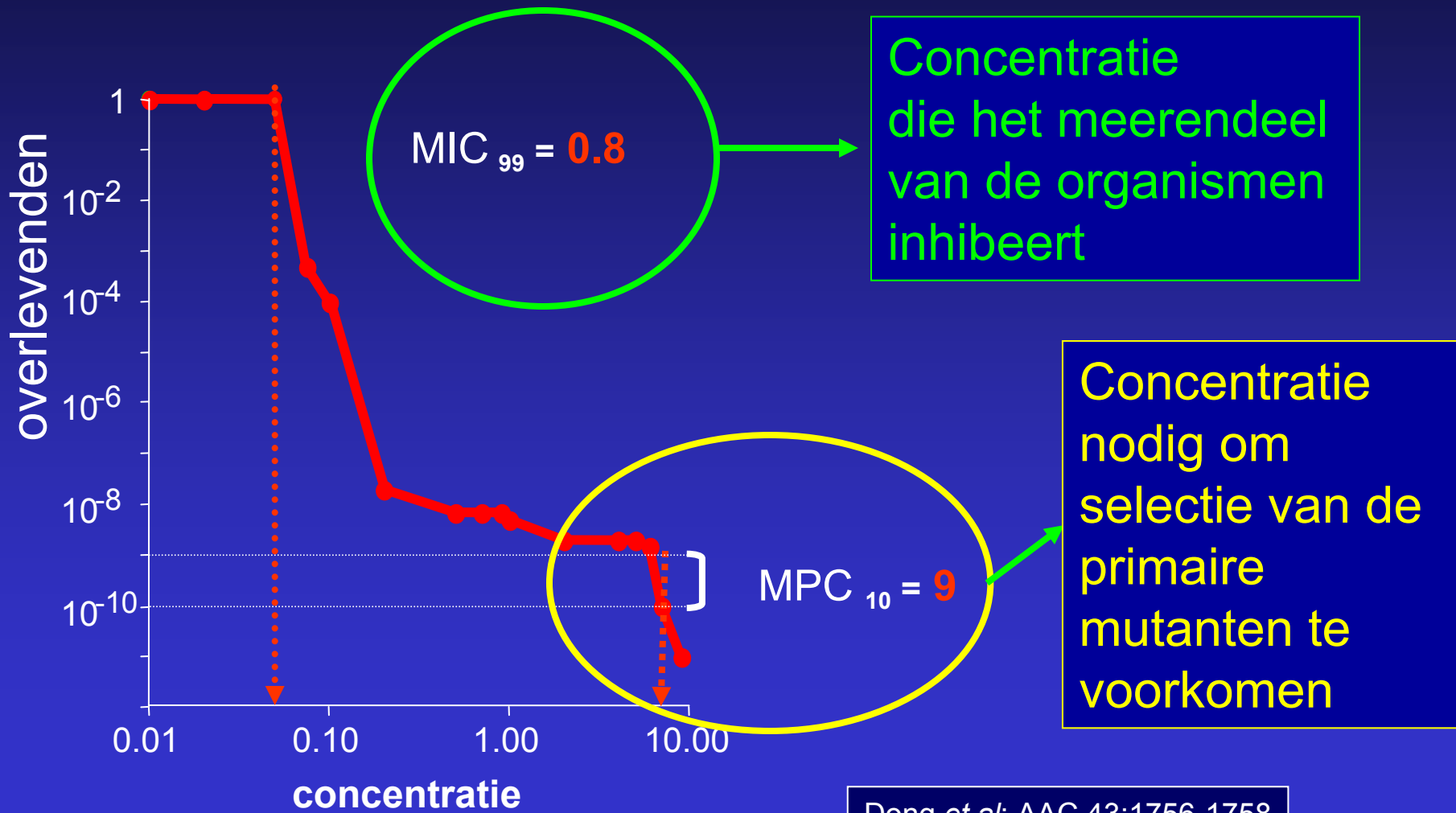
Concentratie die mutaties voorkomt... (Mutation Preventing Concentration [MPC])

Voorbeeld: bactericide werking van een FQ tegenover *Mycobacterium bovis*



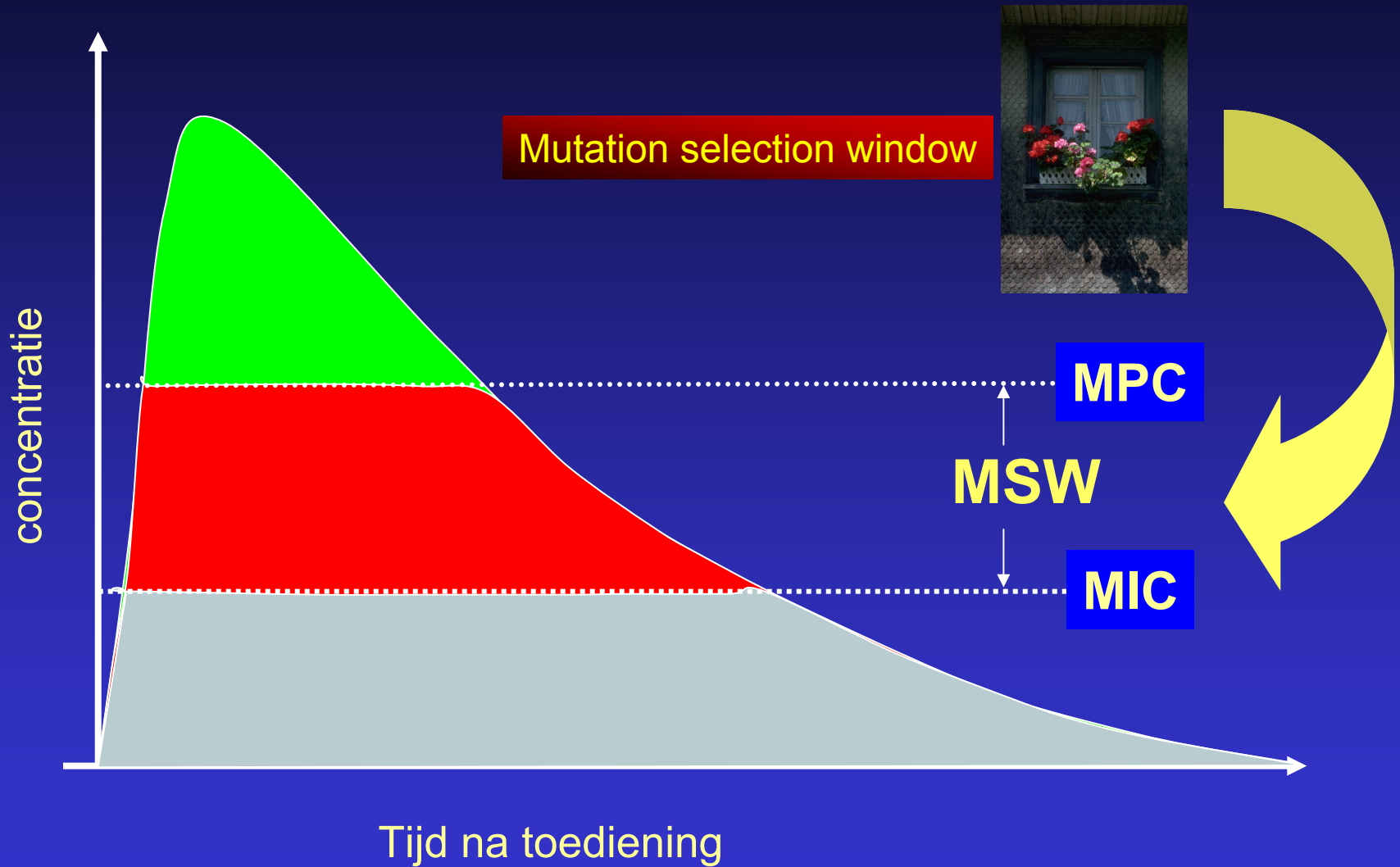
Dong et al; AAC 43:1756-1758

Concentratie die mutaties voorkomt...



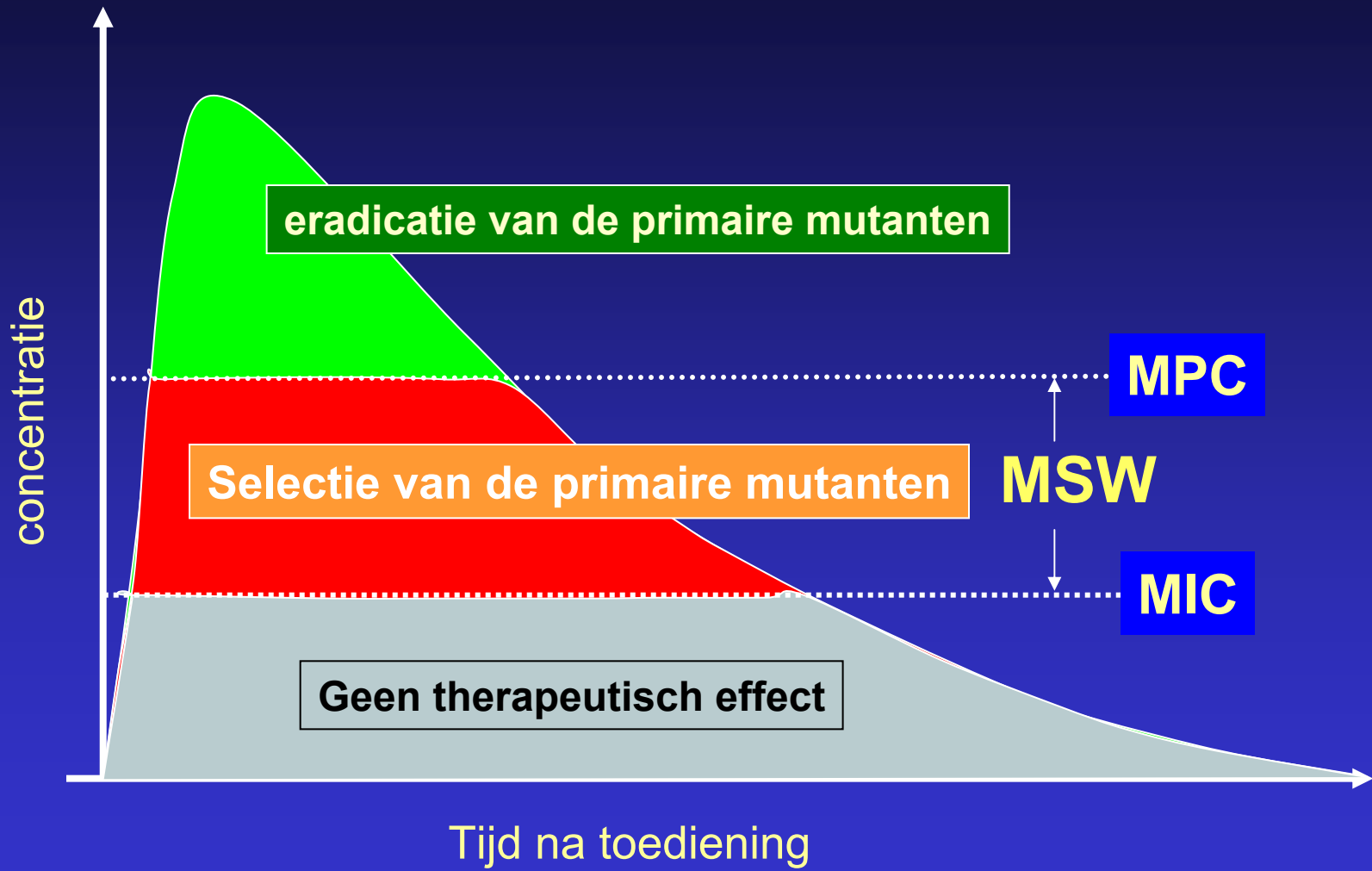
Dong et al; AAC 43:1756-1758

Venster waarbinnen selectie van mutaties plaatsvindt...



concept overgenomen van Drlca & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

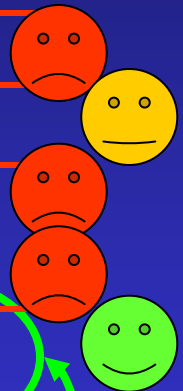
Venster waarbinnen selectie van mutaties plaatsvindt...



concept overgenomen van Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

PK/PD et MPC: boven de MPC blijven om selectie van mutanten te voorkomen

Geneesmiddel	Dosis (per keer)	C _{max} (mg/L)	MPC waargenomen (mg/L)
norfloxacin	400	1.2 *	~ 2.0
ciprofloxacin	500	2.4 *	~ 2.0
ofloxacin	200	1.5-3 *, +	~ 5.0
levofloxacin	500	5-6 *, +	~ 8.0
moxifloxacin	400	4.5 *	~ 2.0



- * farmacokinetische gegevens voor registratie
- # literatuurgegevens;
- + eerste dosis en evenwicht

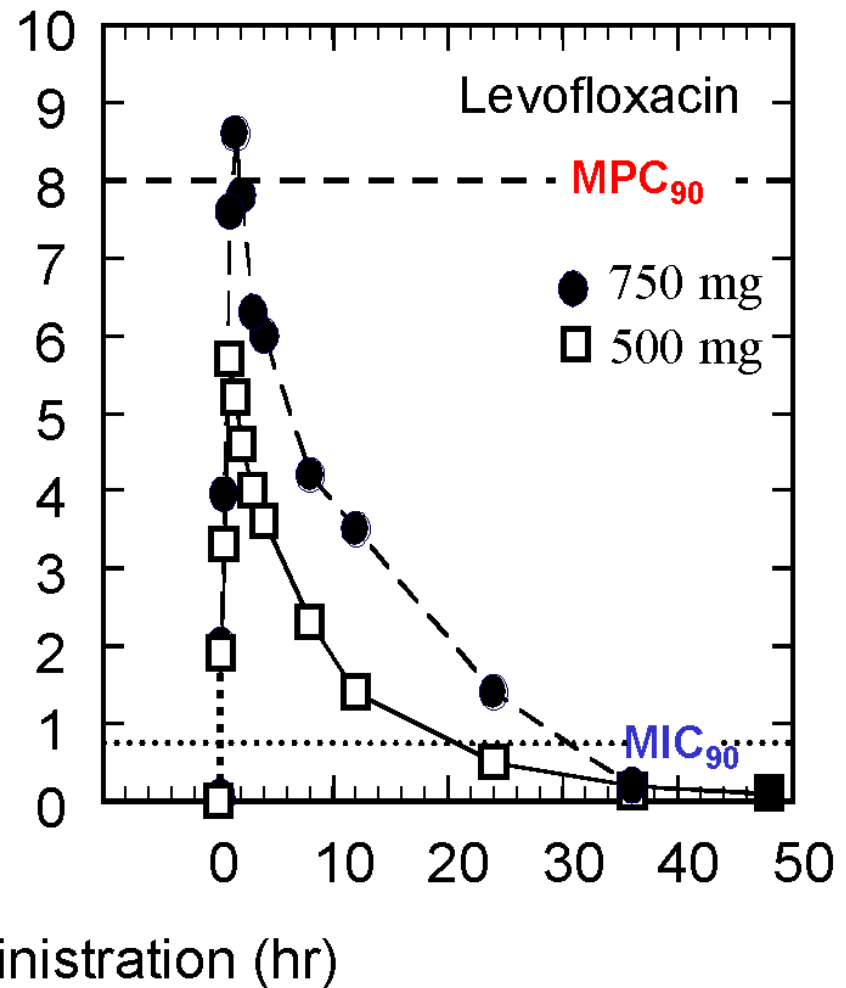
Door C8-methoxy

MPC en levofloxacin in de praktijk...

De serumconcentratie van levofloxacin blijft
> MIC gedurende 20 h
MAAR is nog altijd < MPC
voor de pneumococ

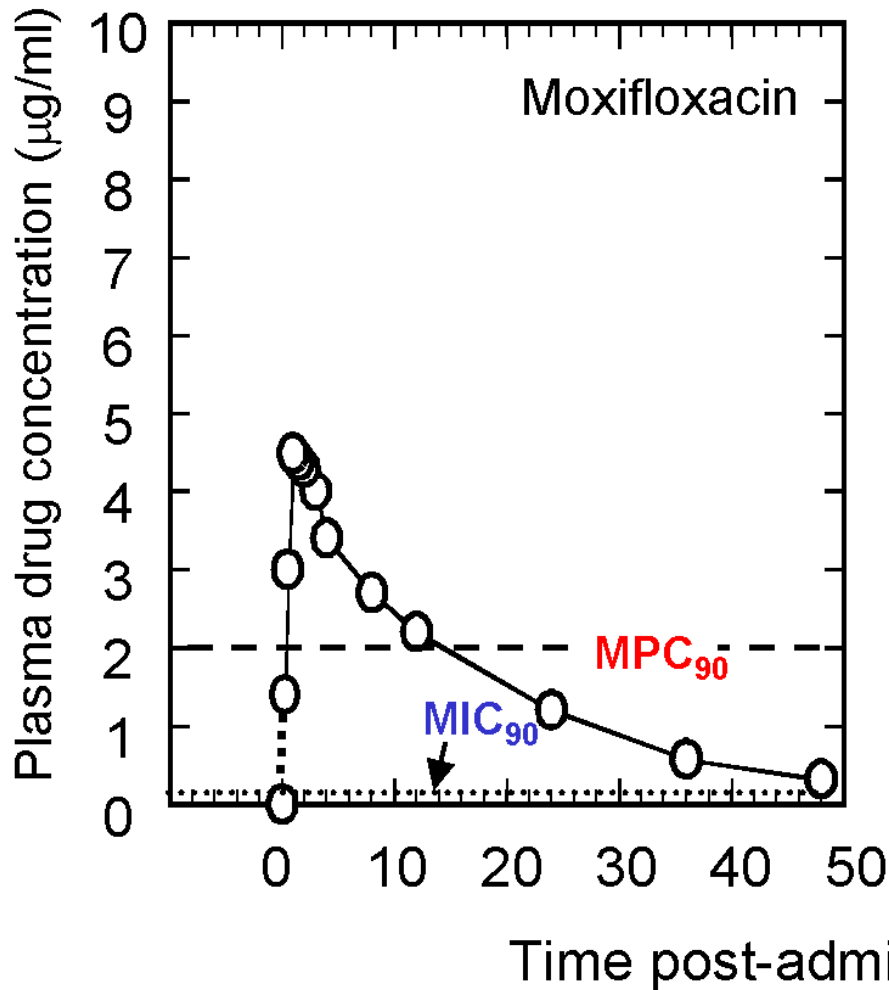


**Belangrijk risico op selectie
van resistenten !**



Time post-administration (hr)

MPC en moxifloxacin in de praktijk ...



Het serumgehalte van moxifloxacin daarentegen ligt gedurende minstens 14u boven de MPC voor de pneumococ



Minder risico op selectie van resistenten

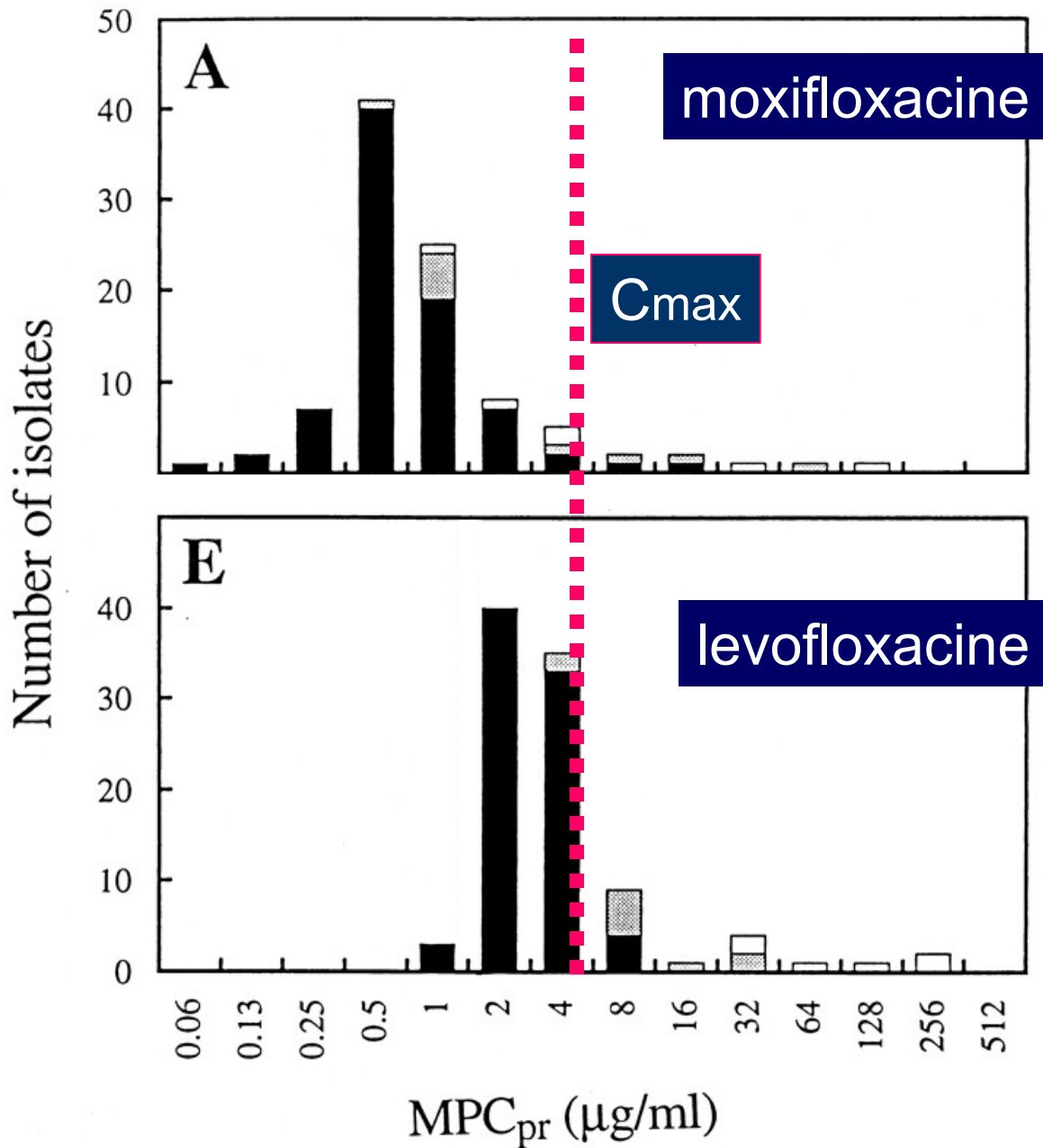
PK/PD et MPC: toegepast op de *pneumococci*

De C_{max} van
moxifloxacin zit
ver boven de MPC

Distributie van *S. pneumoniae*
stammen in functie van de
MPC.

Witte opp.: culturen die parC
mutaties bevatten om de
resistentie te vergelijken;
Zwarte opp.: niet
gesequenceerde culturen
figuren: A, moxifloxacin; E,
levofloxacin.

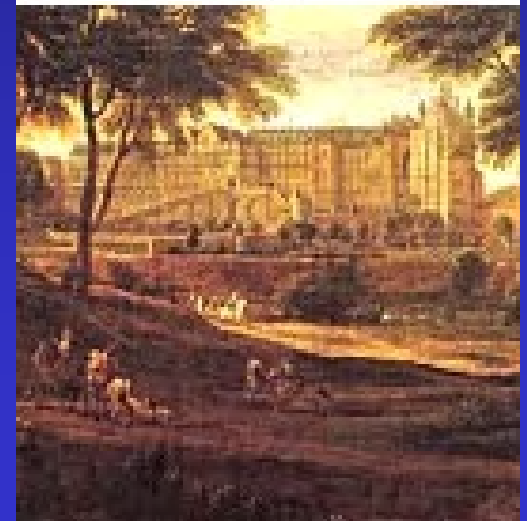
Uit Blondeau et al., AAC, 2001, 45:433-8.



Een oefening met de fluorochinolonen...

Preventie van resistentie
en doeltreffendheid:

- $\text{piek} / \text{MIC} > 10$
en/of $> \text{MPC}$
- $\text{AUC} / \text{MIC} > 100$
(niet volledig
immuuncompetente patiënt)



$AUC_{24h} / MIC = 125$ En $\text{Piek} / MIC > 10$ als limietwaarden voor de gevoeligheid aan FQ

FQ	Dosis (mg/24h)	Krit. Pt. PK/PD (mg/L)	
		<u>op basis van het verband</u> AUC/MIC *	piek / MIC ‡
norfloxacin	800	0.1	0.2
ciprofloxacin	1000	0.4	0.2
ofloxacin	800	0.4-0.8	0.6 - 0.8
levofloxacin	500	0.5	0.4 - 0.5
moxifloxacin	400	0.5	0.5

* Op basis van de AUC's die overeenkomen met de dosis/24h

‡ Op basis van de C_{max} die overeenkomen met de aanbevolen eenheidsdosis

$AUC_{24h} / MIC = 125$ En $\text{Piek} / MIC > 10$ als limietwaarden voor de gevoeligheid aan FQ

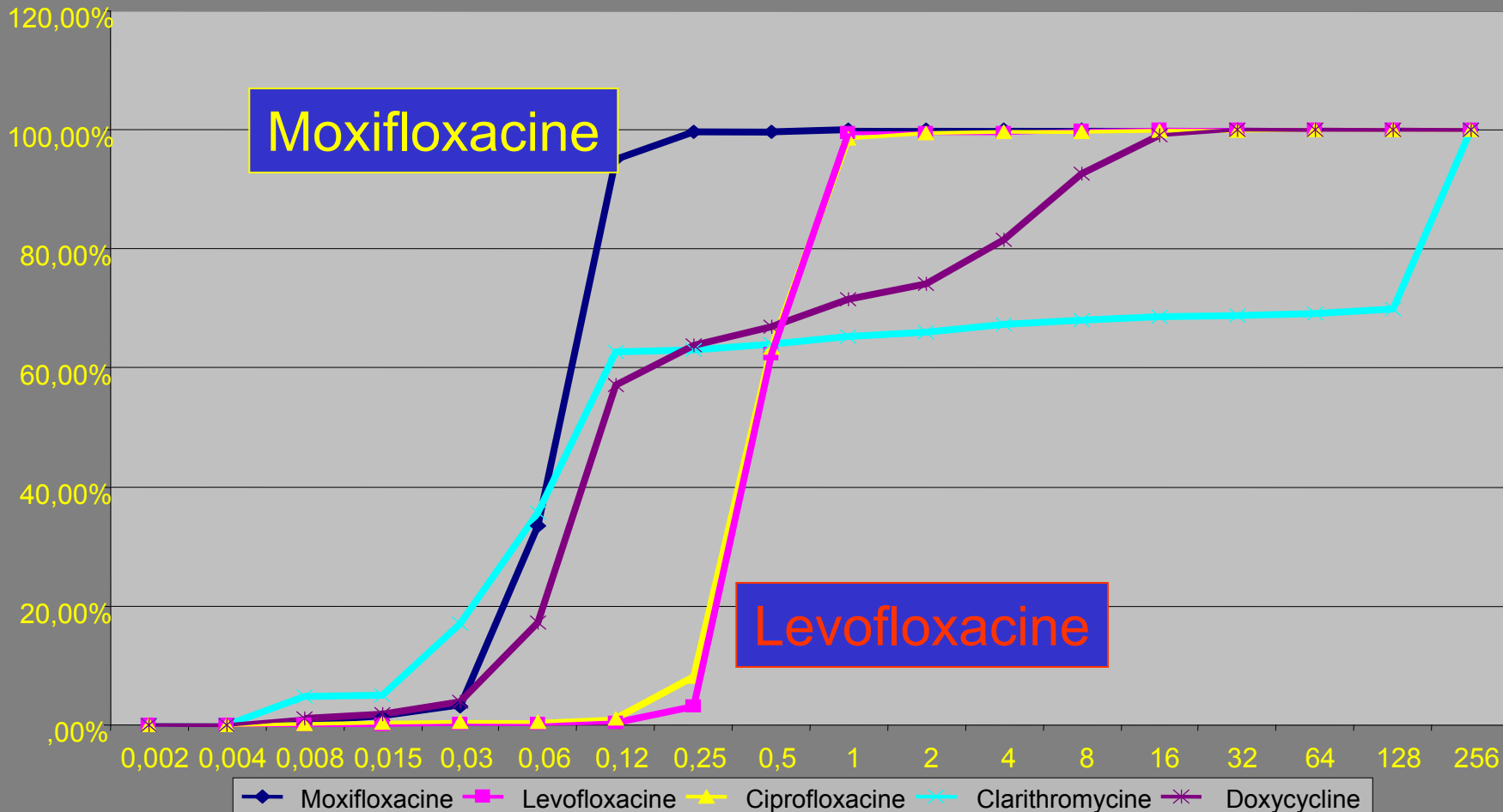
FQ	Dosis (mg/24h)	Krit. Pt. PK/PD (mg/L) op basis van het verband		NCCLS Bkpt (mg/L)
		AUC/MIC *	piek / MIC ‡	
norfloxacin	800	0.1	0.2	4
ciprofloxacin	1000	0.4	0.2	1
ofloxacin	800	0.4-0.8	0.6 - 0.8	2
levofloxacin	500	0.5	0.4 - 0.5	2
moxifloxacin	400	0.5	0.5	2

* Op basis van de AUC's die overeenkomen met de dosis/24h

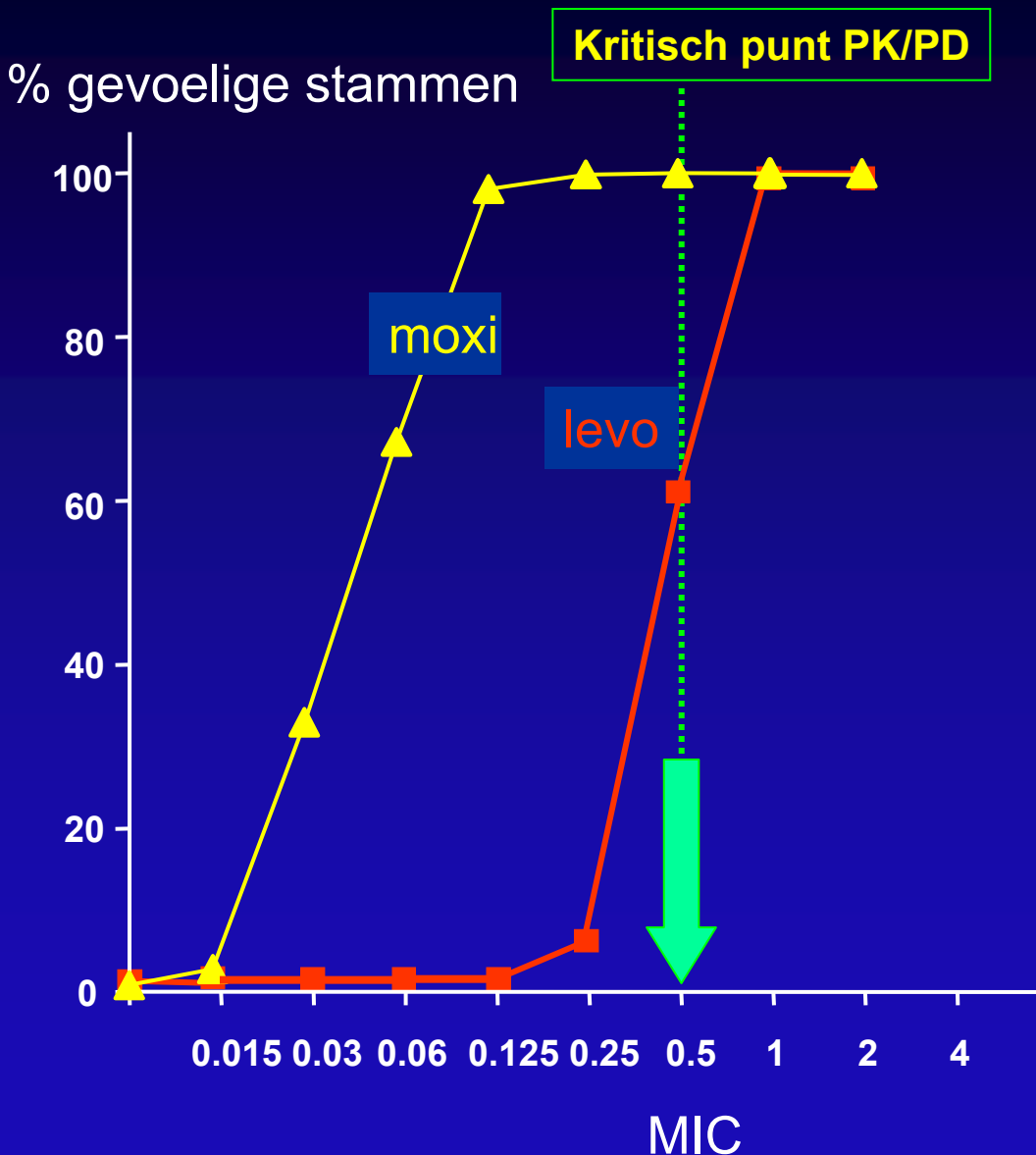
‡ Op basis van de C_{max} die overeenkomen met de aanbevolen eenheidsdosis

Cumulatieve distributie van de MIC-waarden van *S. pneumoniae* in België

S. pneumoniae 2a



Toegepast op de pneumococcen in België



Levofloxacin 500 mg

1X /dag

• AUC [(mg/l)xh] 47

• piek [mg/l] 5

- MIC_{max} < 0.5

Moxifloxacin 400 mg

1X/dag

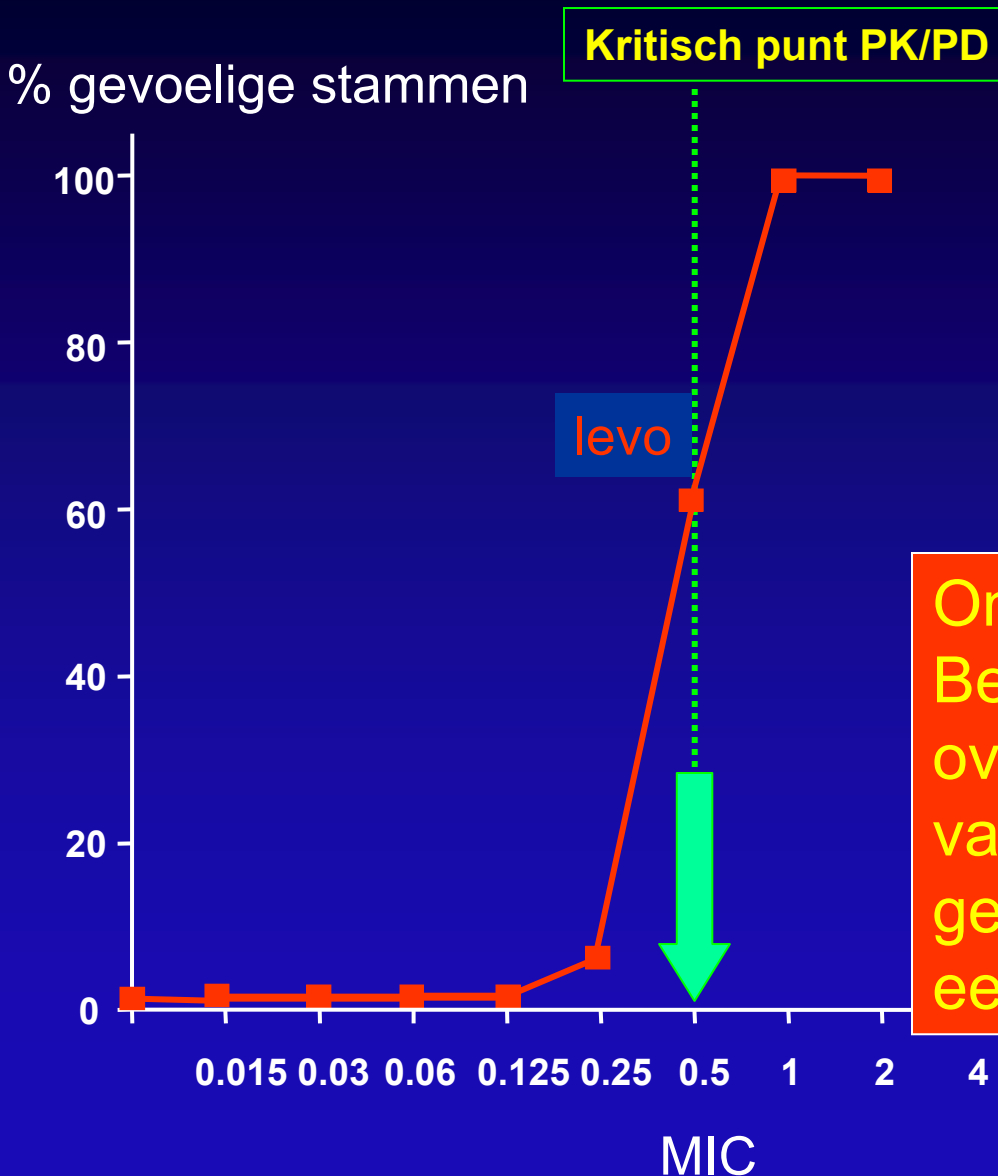
• AUC [(mg/l)xh] 48

• piek [mg/l] 4.5

- MIC_{max} < 0.5

MIC data: J. Verhaegen et al., 2003

Toegepast op de pneumococcen in België



Levofloxacin 500 mg

1X /dag

• AUC [(mg/l)xh] 47

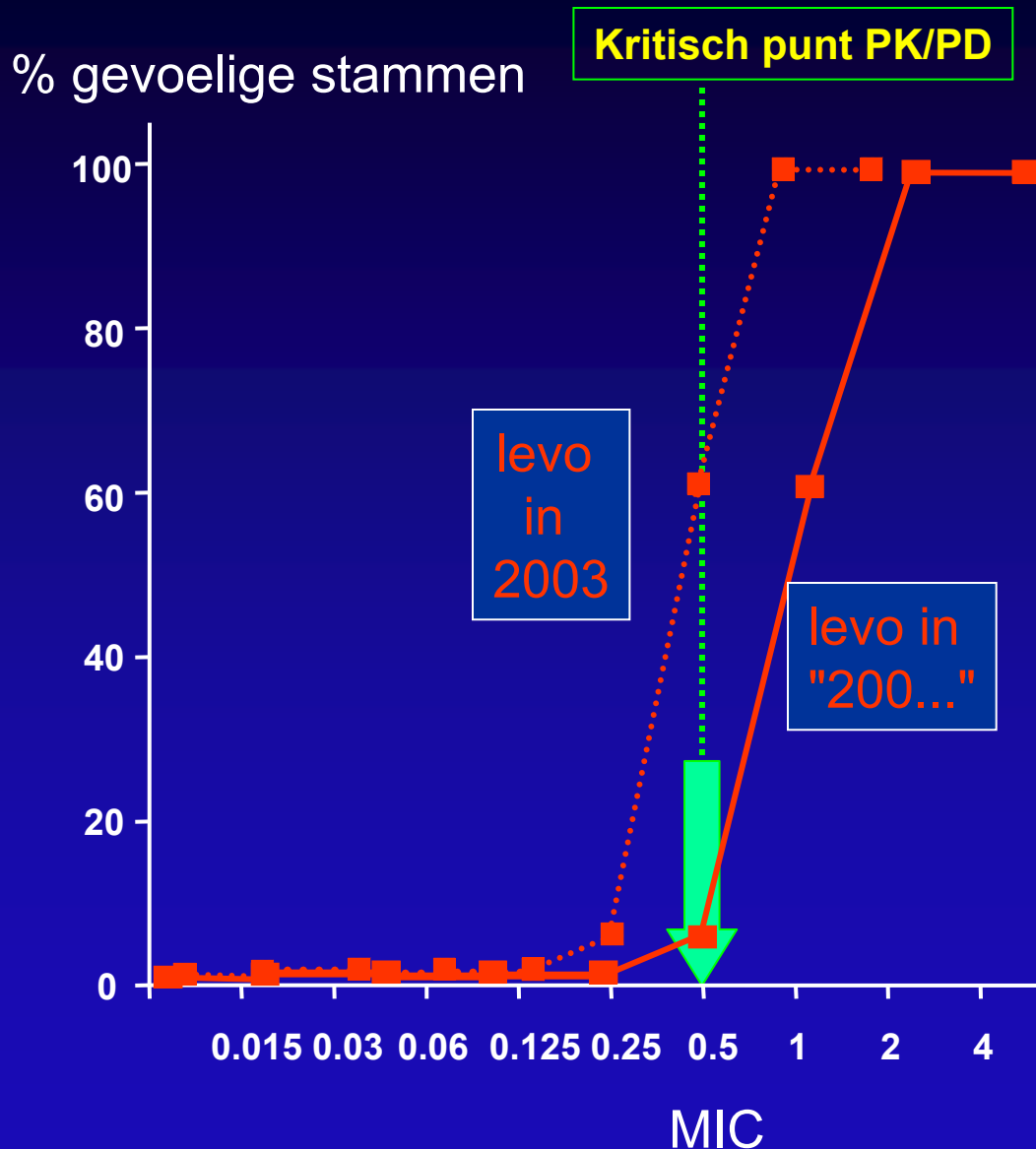
• piek [mg/l] 5

- MIC_{max} < 0.5

Ongeveer 40% van de Belgische stammen overschrijden het kritisch punt van de PK/PD in 2003 bij gebruik van levofloxacin aan een dosis van 500 mg

MIC data: J. Verhaegen et al., 2003

Waarom vrezen we een snelle toename van de resistentie van de pneumococ aan levofloxacin in België?



Levofloxacin 500 mg

1X /dag

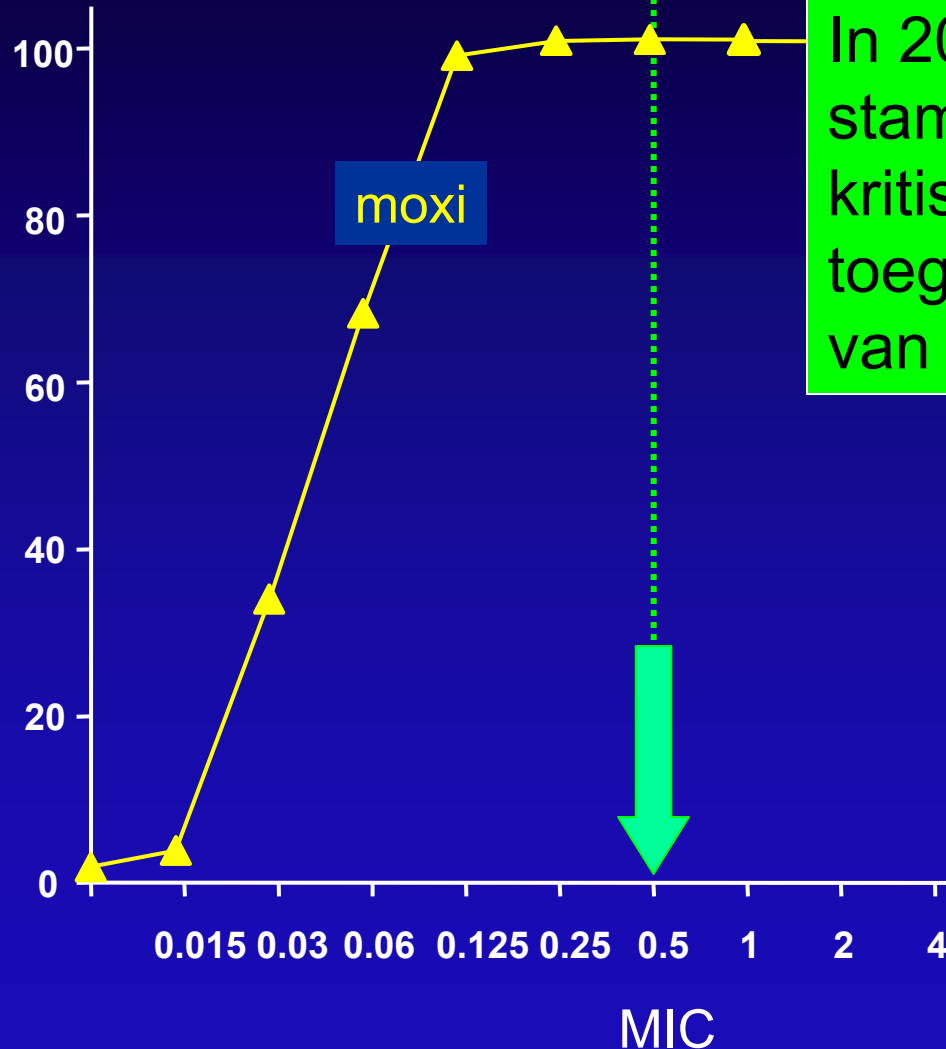
- AUC [(mg/l)·h] 47
- piek [mg/l] 5
- MIC_{max} < 0.5

Stel dat de MIC 1 dilutie zou toenemen ten opzicht van de waarden van 2003, dan zouden 95% van de stammen over het PK/PD kritisch punt zitten...
Tenzij de dosis verdubbeld wordt...

Toegepast op de pneumococcen in België...

Kritisch punt PK/PD

%gevoelige stammen



In 2003 zitten alle Belgische stammen onder het PK/PD kritisch punt als moxifloxacine toegediend wordt aan een dosis van 400 mg

Moxifloxacine 400 mg
1X/dag

• AUC [(mg/l)xh] 48

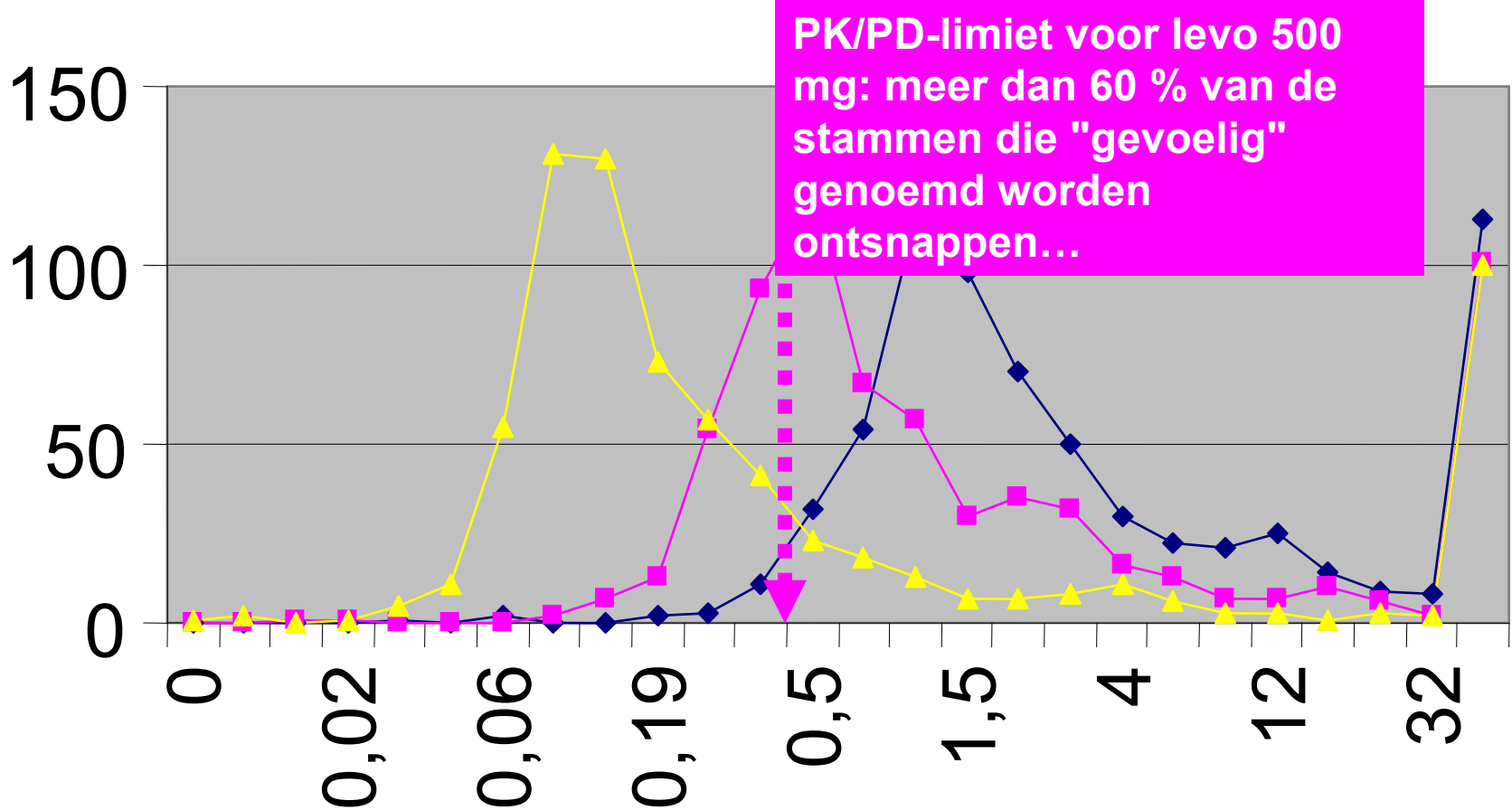
• piek [mg/l] 4.5

- MIC_{max} < 0.5

MIC data: J. Verhaegen et al., 2003

Kunnen we de oefening maken voor *P. Aeruginosa*?

Verdeling van de MIC-waarden van *P. aeruginosa*

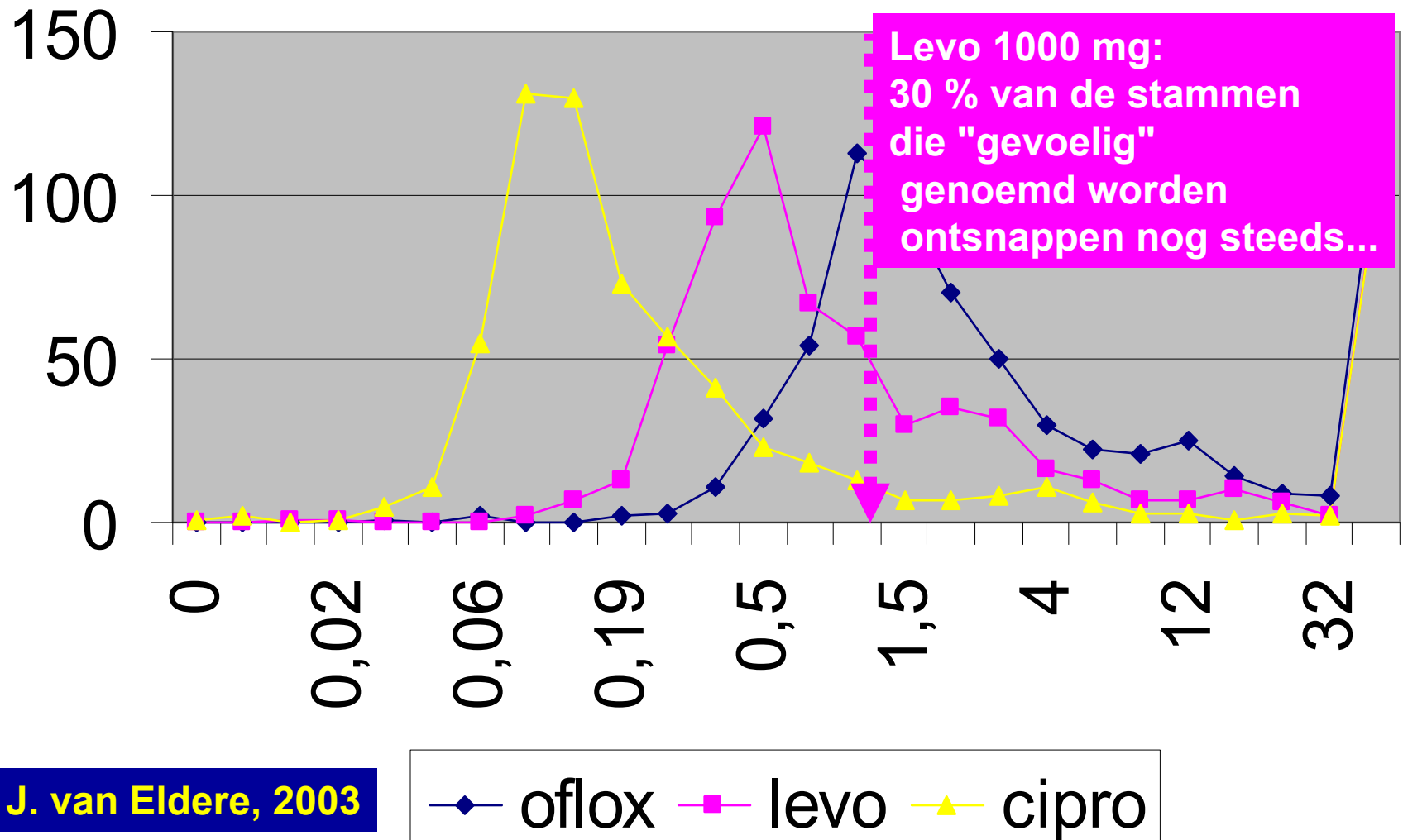


J. van Eldere, 2003

◆ oflox ■ levo ▲ cipro

Kunnen we de oefening maken in België?

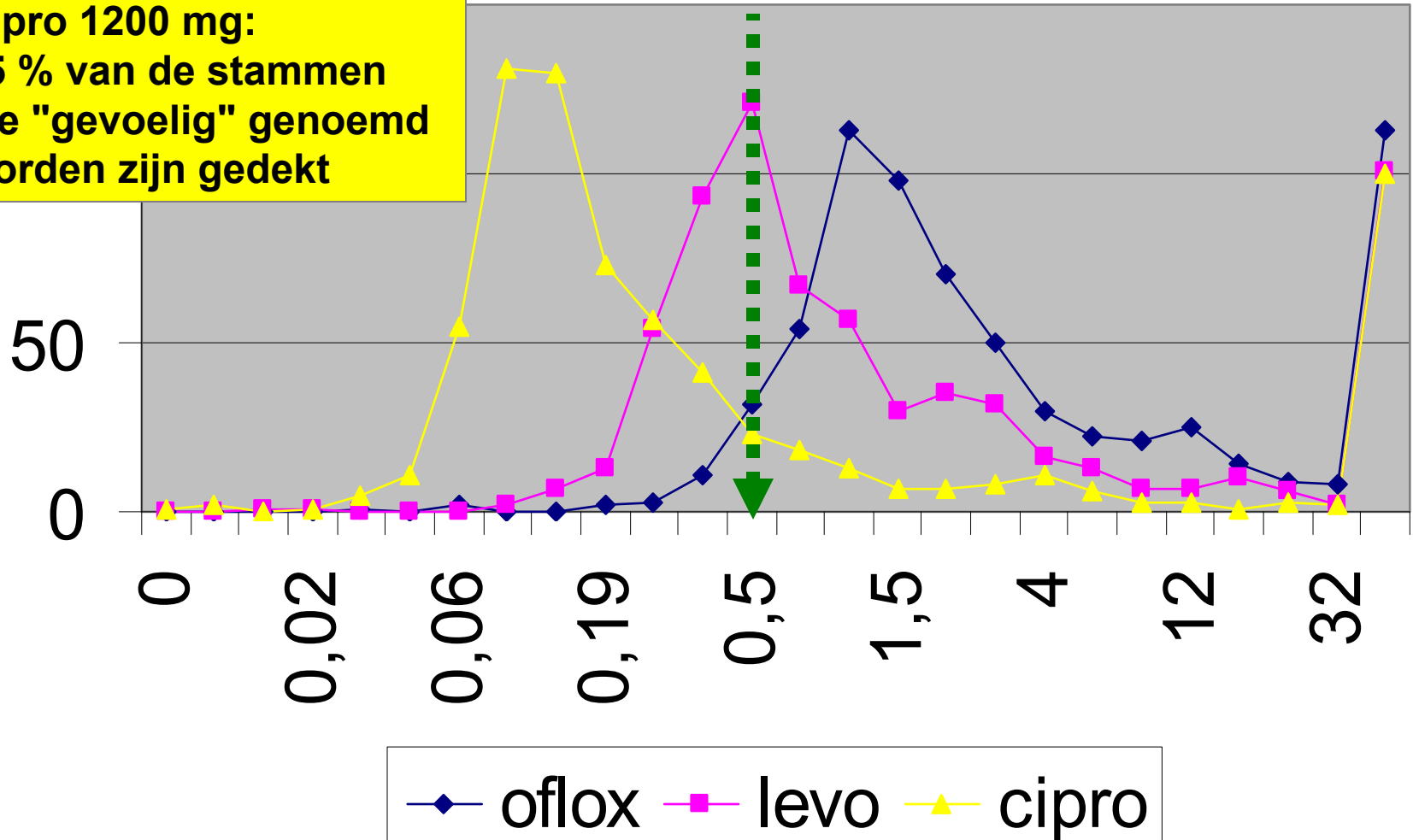
Verdeling van de MIC-waarden van *P. aeruginosa*



Kunnen we de oefening maken in België?

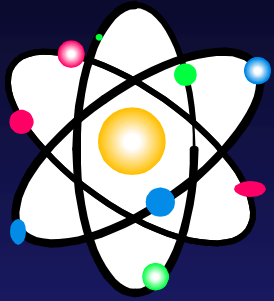
Verdeling van de MIC-waarden van *P. aeruginosa*

Cipro 1200 mg:
85 % van de stammen
die "gevoelig" genoemd
worden zijn gedekt

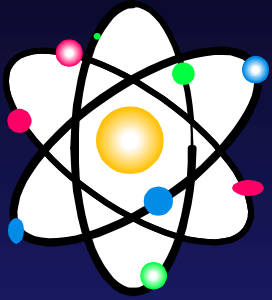


Rationele principes bij de keuze van een chinolone...

- Ken de lokale epidemiologie...
 - **distributie van de MIC-waarden ...**
- Bereken het PK profiel dat men nodig heeft voor een optimale activiteit tegenover > 90 % van de beoogde kiemen (in termen van AUC en piek)
 - **neem een veiligheidsmarge in acht (MPC ...)**
- Vergelijk de verschillende voorstellen...



van de wetenschap naar...



van de wetenschap naar de patient



Sectie 5 A

