

β -lactams: van farmacodynamie tot toepassingen in het wereld van Intensieve Zorgen

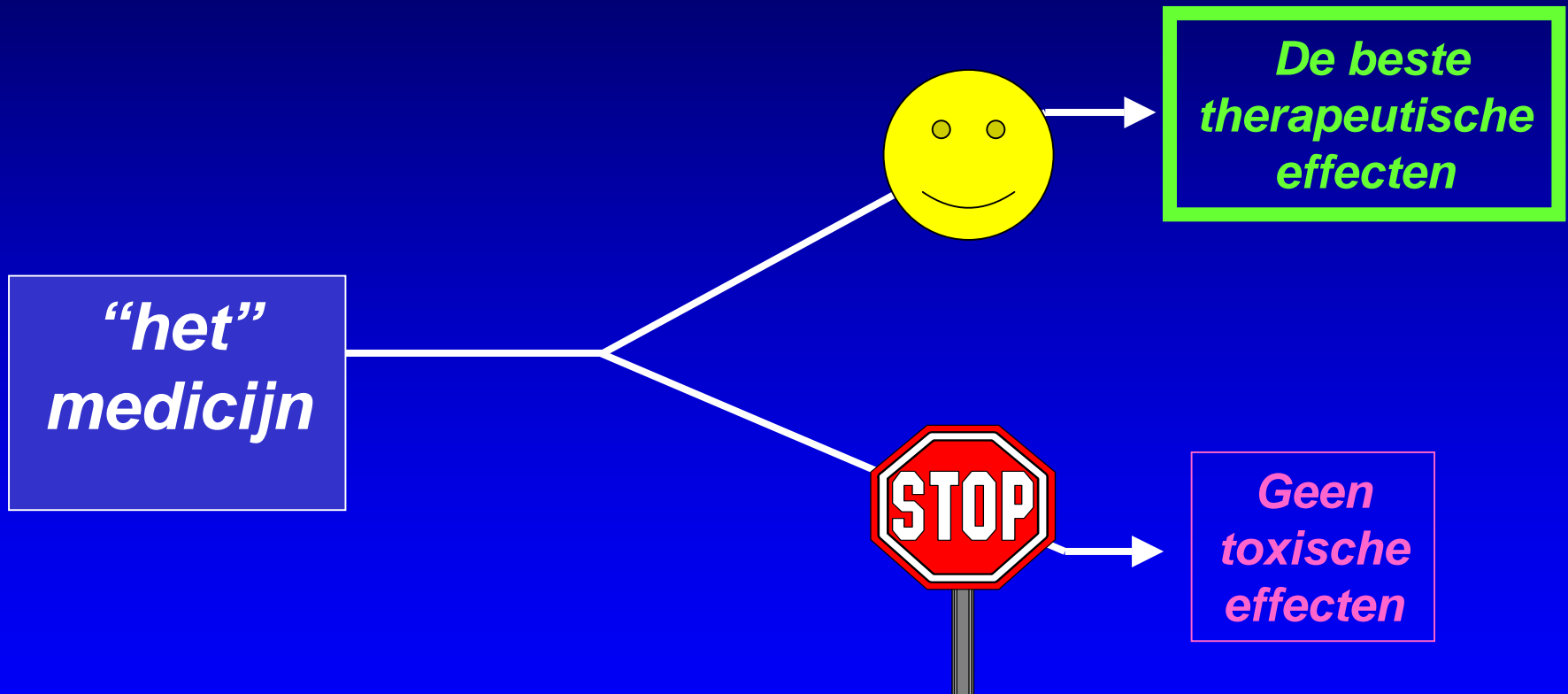
Paul M. Tulkens

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire
Université catholique de Louvain, Brussel

International Society of Antiinfective Pharmacology



Antibioticabehandeling: Wat wil de clinicus ?



Het ideale antibioticum ...

de
molecule

briljante
en
klare
oplossingen

genezing
van de patiënt

chemie

microbiologie

therapie

Is de molecule altijd ideaal ?

de
ideale
molecule

briljante
en
klare
oplossingen

genezing
van de
patiënt

chemie

microbiologie

therapie

Voornaamste oorzaken van het mislukken van de antibioticakuur ...

Adapted from Pechère J.C., 1988, 1993, 1998

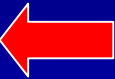
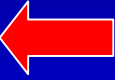
- **Het falen was onterecht**

- verkeerde diagnose
- onderliggende en niet door antibiotica beïnvloedbare ziekte
- te weinig geduld
- inactivatie van het antibioticum

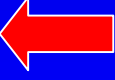
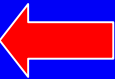
- **Het falen is te wijten aan de patiënt**

- gebrek aan betrouwbaarheid (algemeen gesproken)
- verkeerde toedieningswijze (algemeen gesproken)
- immunogecompromiteerde patiënt

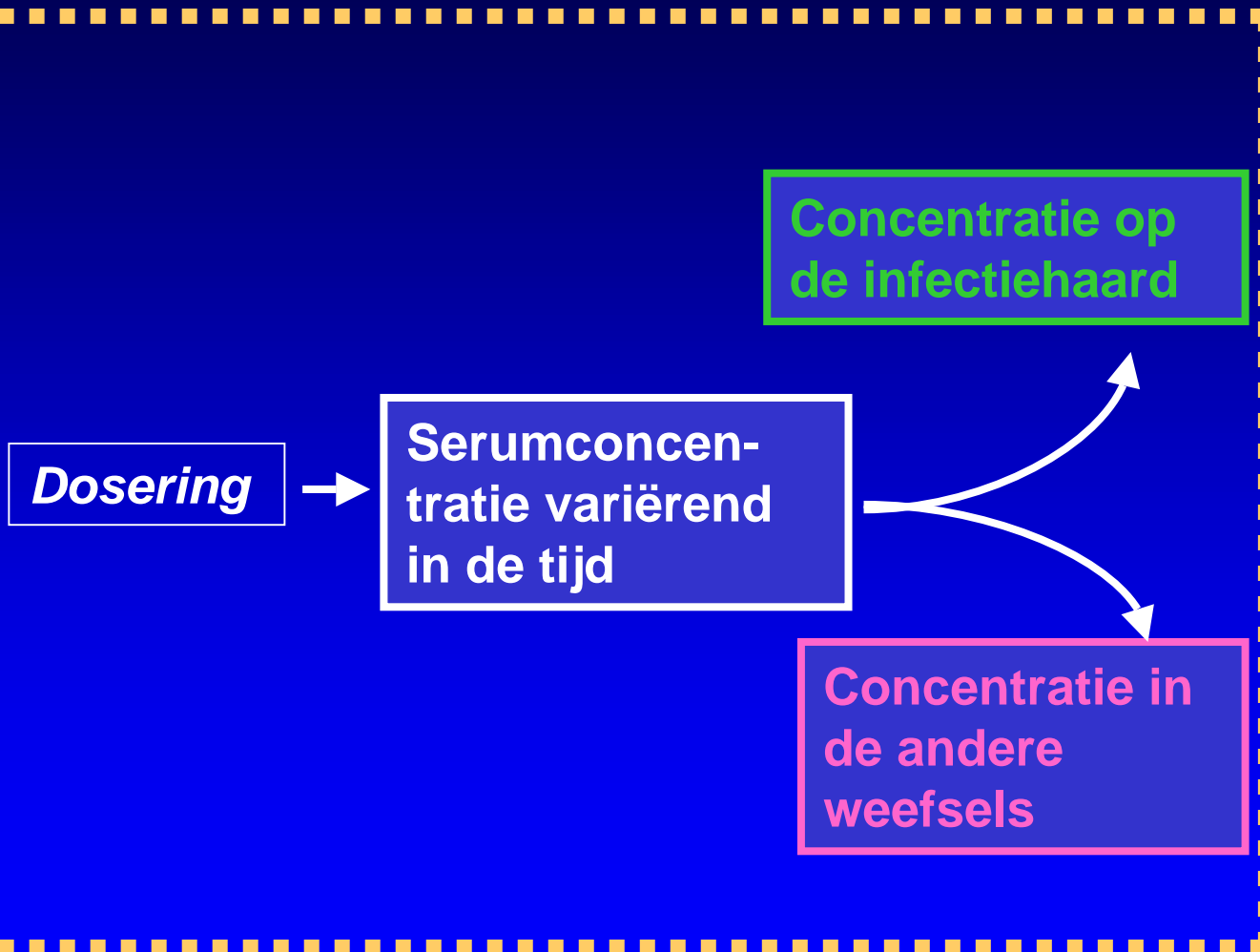
- **Falen te wijten aan farmacologische redenen**

- **geneesmiddel werd in onvoldoende hoeveelheden of verkeerd toegediend** 
- **geen aandacht besteed aan farmacodynamische parameters** 
- **in situ inactivatie of gebrek aan drainage**

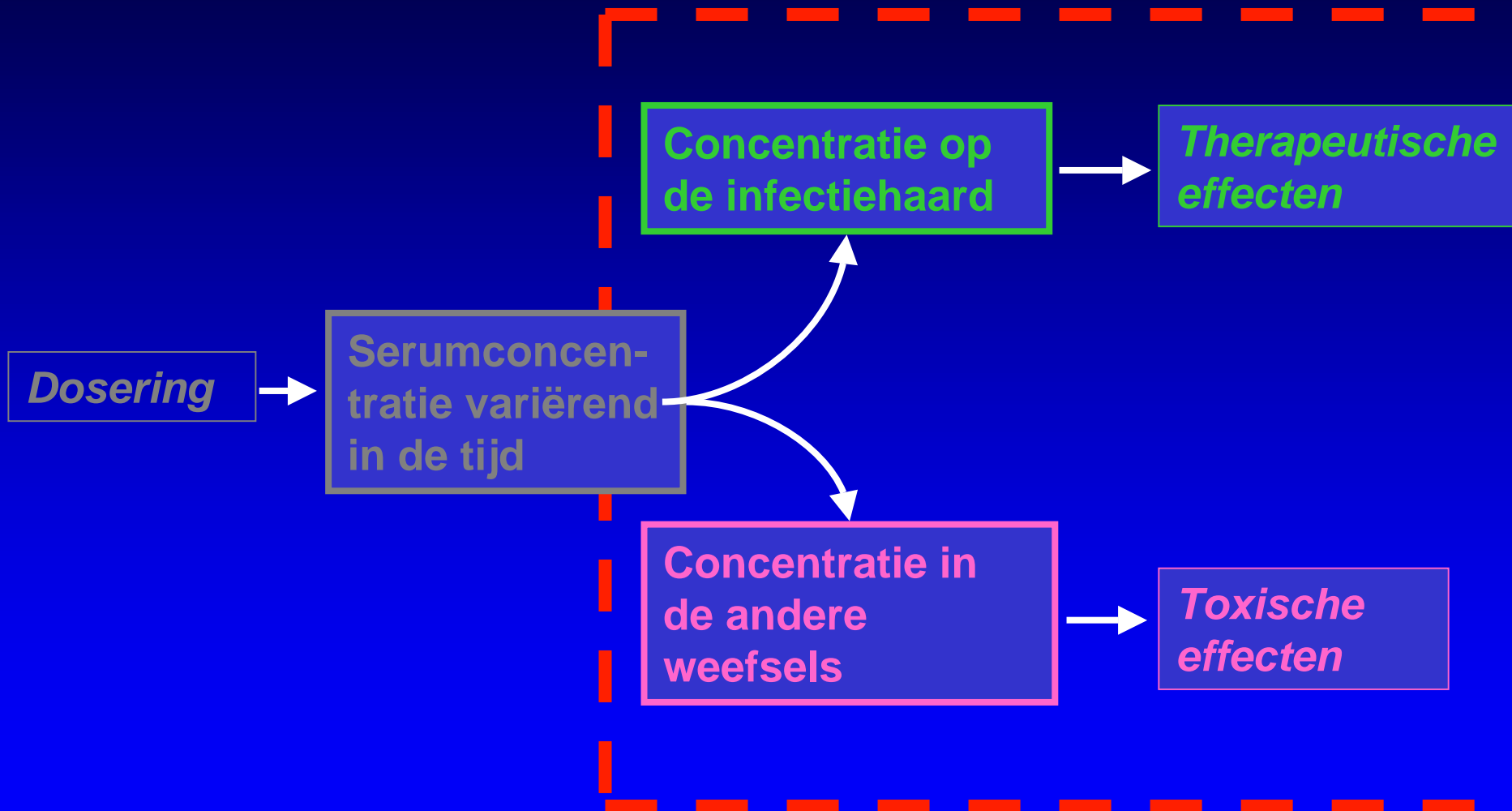
- **Falen te wijten aan micro-organismen**

- **verkeerd pathogeen**
- **resistentie verworven tijdens de behandeling** 
- **onvoldoende bacteriële activiteit** 
- **inoculum effect**

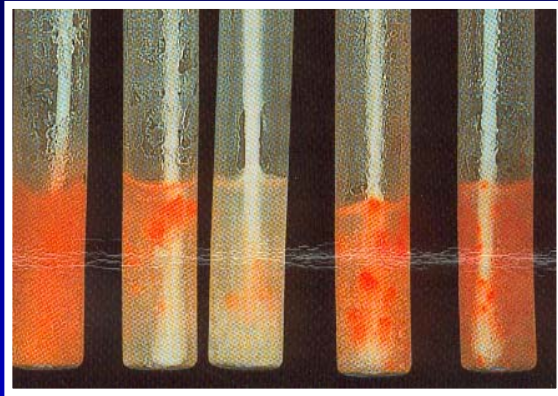
Farmacokinetiek



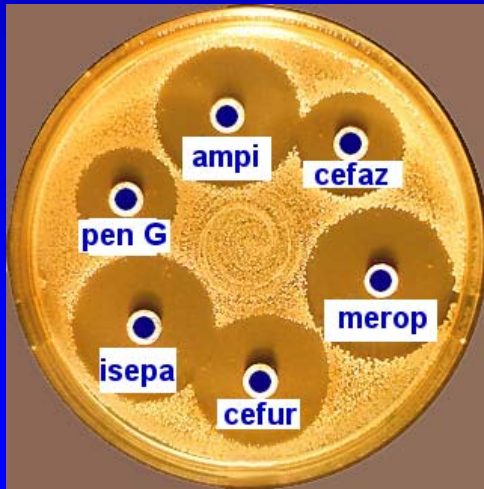
Farmacodynamie



Microbiologie



identificatie



gevoeligheid
bij statische
technieken

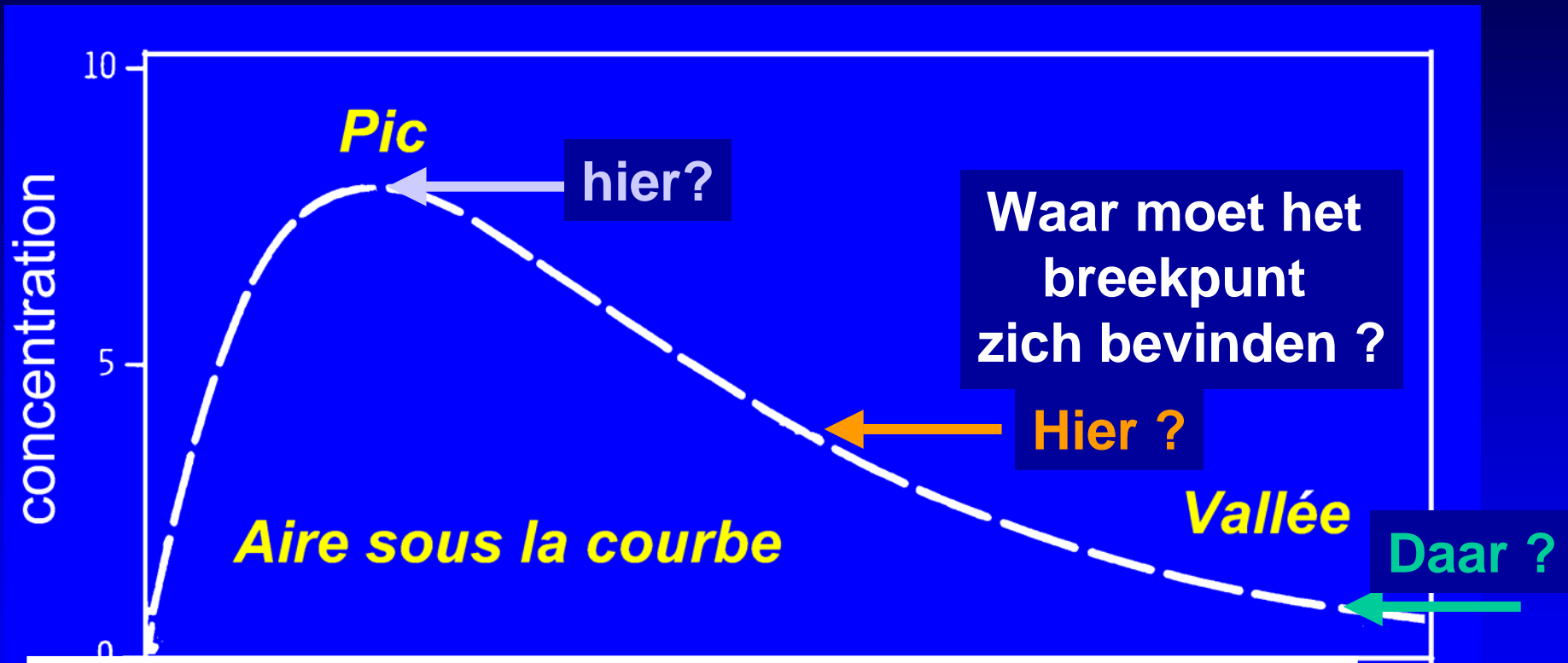


antibioticum
concentratie
blijft constant

Wat vermelden de tekstboeken over dosering en behandelingschemas's voor antibiotica in de jaren 70 ?

1. Blijf boven de MIC... **Maar hoeveel ?**
2. Blijf een beetje geven... **Maar hoelang ?**
3. Hopelijk werkt het... **Tegen alles ?**
4. Hopelijk is het niet toxisch... **Kan weinig kwaad ...**

De statische methodes zijn (vaak) onaangepast om de gevoeligheidscondities *in vivo* te definiëren



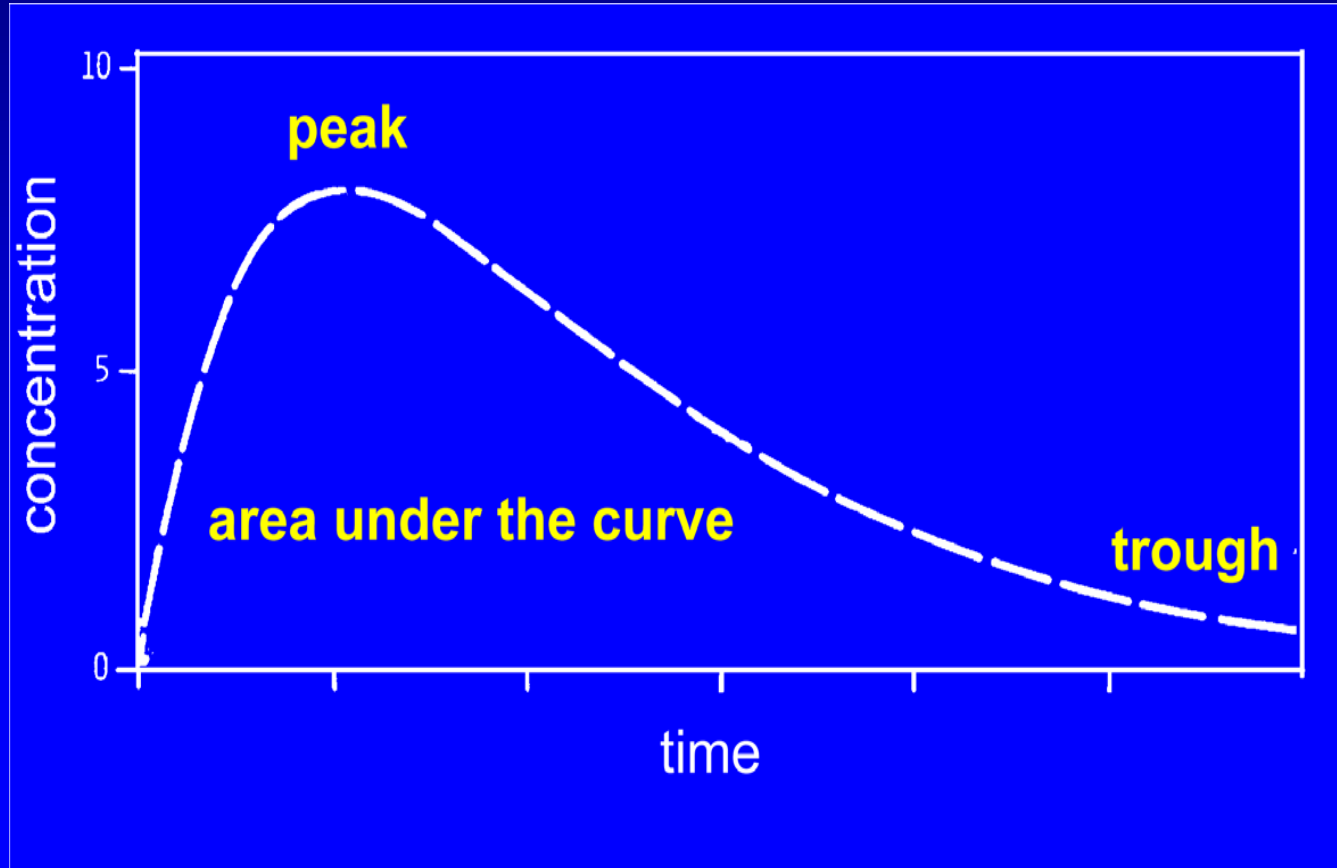
Eerste moeilijkheid : de breekpunten negeren het dynamisch karakter van het serumgehalte in het antibioticum

Farmacokinetiek parameters

**Serumconcentratie
variërend in de tijd**



- **Piek**
- **Dal**
- **Oppervl. /o. de curve (AUC)**

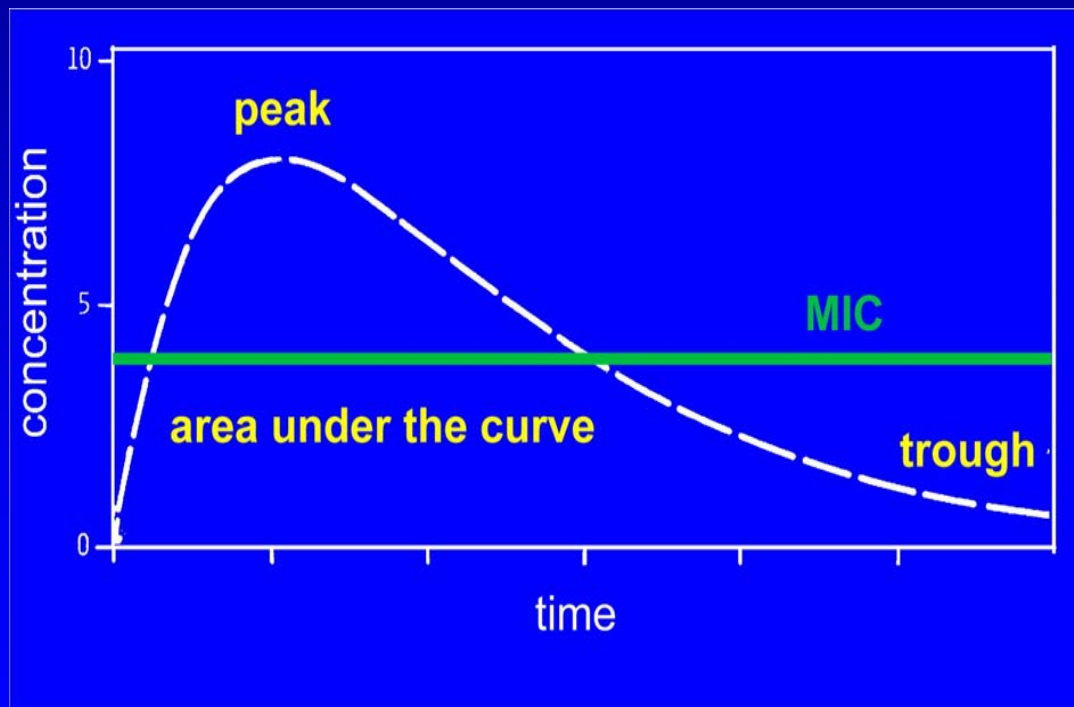


Farmacokinetische parameters en microbiologie ...

Piek / Dal / AUC



Min. Remmende Conc.
(MIC)



Farmacodynamie

Invloed van het concentratiegehalte op de werking van de antibiotica

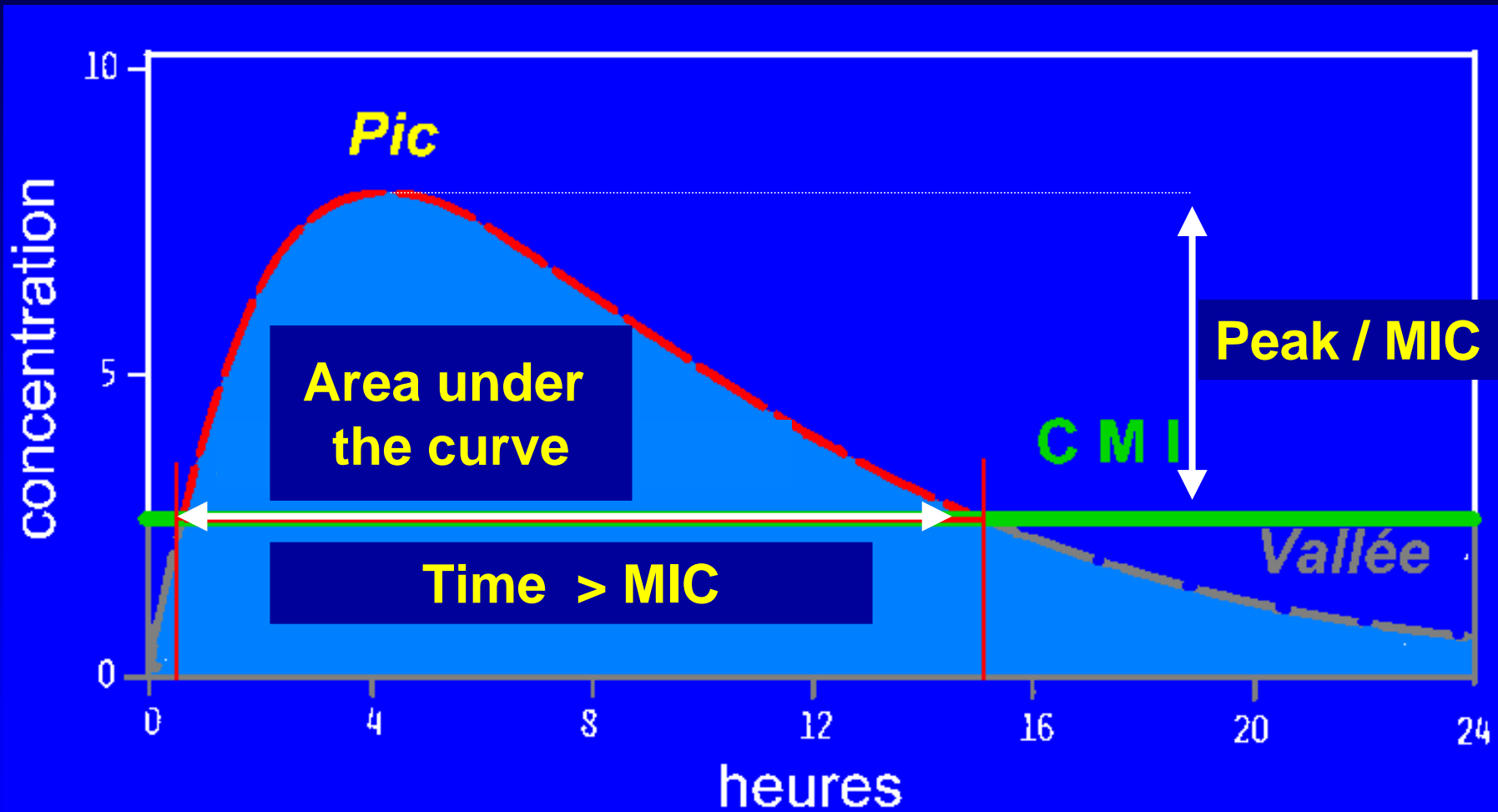
Uitgesproken effect

aminoglycosiden
fluorochinolonen
metronidazole

Zwak effect

β -lactamen (alles)
glycopeptiden (alles)
macroliden (alles)
clindamycine
tetracyclinen

Farmacokinetiek → Farmacodynamiek



PK/PD basiseigenschappen van antibiotica

De huidige verkrijgbare antibiotica kunnen ingedeeld worden in 3 grote groepen, hun PK/PD-eigenschappen in acht nemend betreffende hun doeltreffendheid

- TIME-dependent (“ $T > MIC$ “)
- AUC / MIC - dependent (AUC_{24h} / MIC)
- Peak / MIC - dependent (C_{max} / MIC)

“Time-dependent” antibiotica

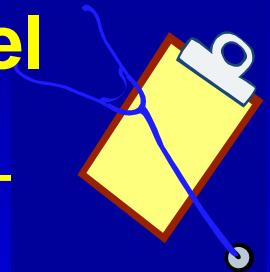
(after WA. Craig, 2000)

- geen of bescheiden concentratie-effect (if $>$ MIC)
- geen of weinig aanhoudende effecten

AB

**PK/PD
parameter**

Uw doel



β -lactamen
clindamycinen
oxazolidinone
macroliden
flucytosinen

**Tijd boven
de MIC**

- Maximaliseer tijd
- Besteed geen aandacht aan de piek

Hoe weten we of $\text{time} > \text{MIC}$ de voornaamste PK/PD parameter is voor β - lactamen

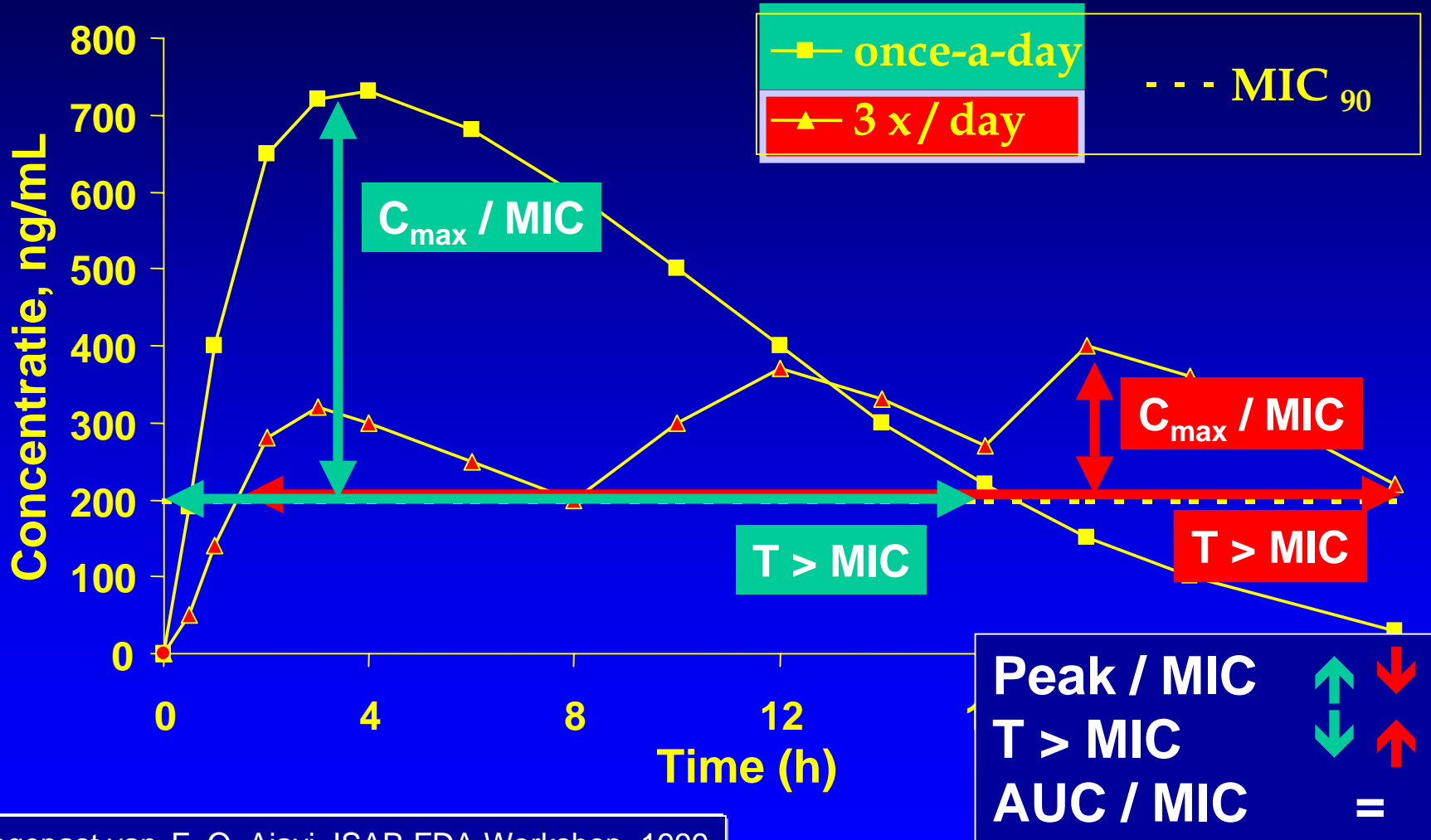
- Dynamische In vitro modellen
- Dieren modellen
- Klinische studies

Vraag de farmaceutische bedrijven naar een volledige uitleg gebaseerd op officiële documenten en kopies van officiële documenten

Deze zijn allen

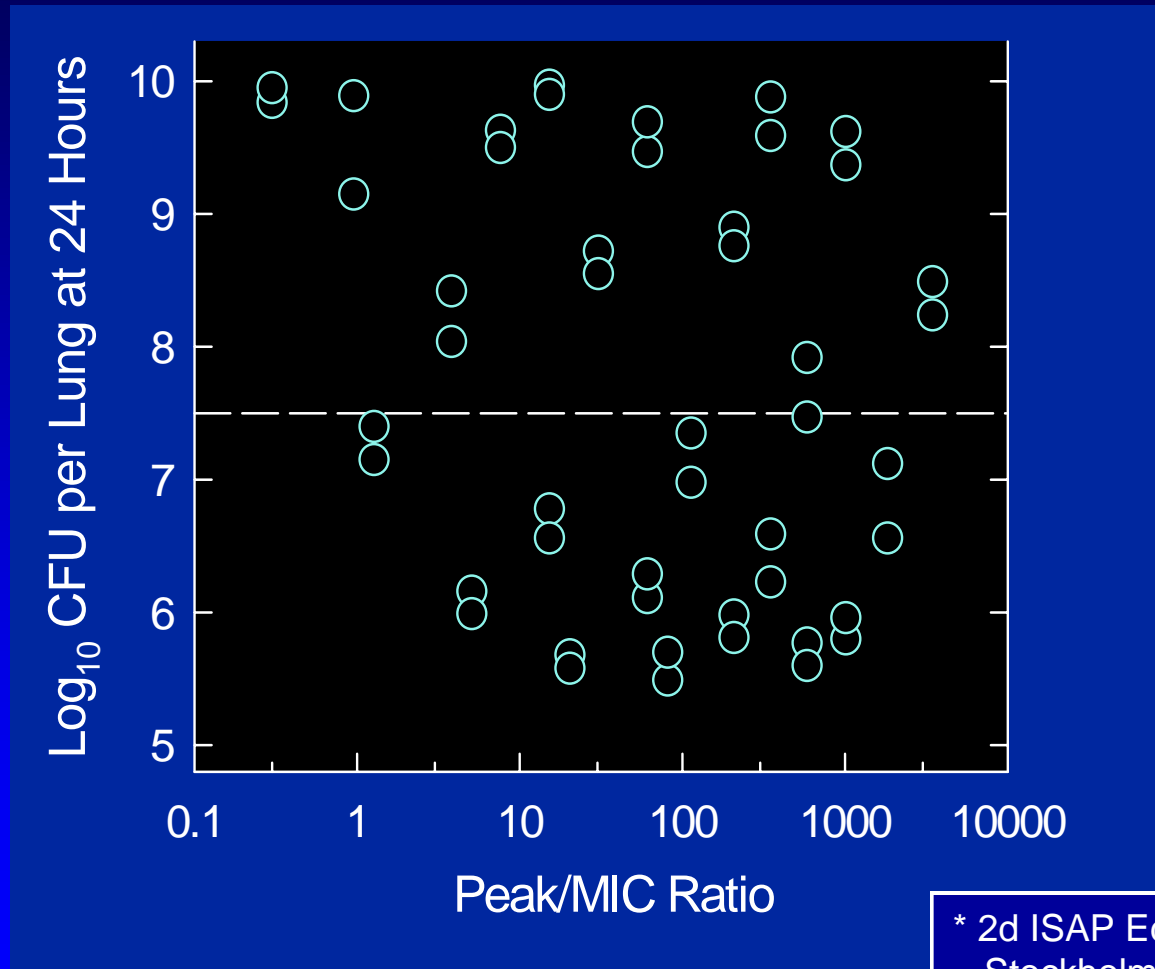
- vereist door FDA, EMEA, ... voor registratie
- onderzocht door de bevoegdheden voor terugbetaling (Doorzichtigheidscommissie / RIZIV)

Dissocieer de farmacokinetische co-variabelen



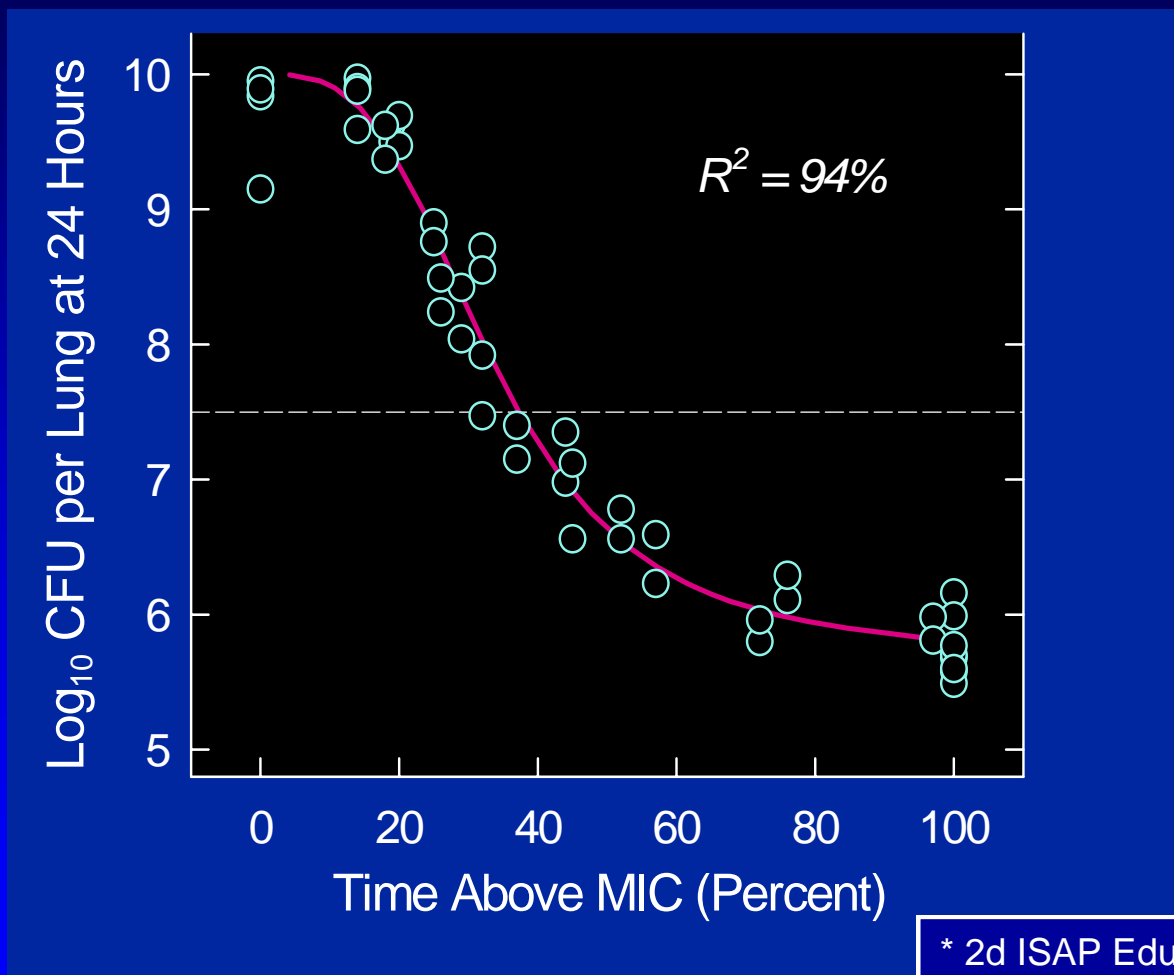
Aangepast van F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

Relatie tussen peak/MIC en doeltreffendheid van cefotaxime versus *Klebsiella pneumoniae* in pneumonie bij de muis (after W.A. Craig *)



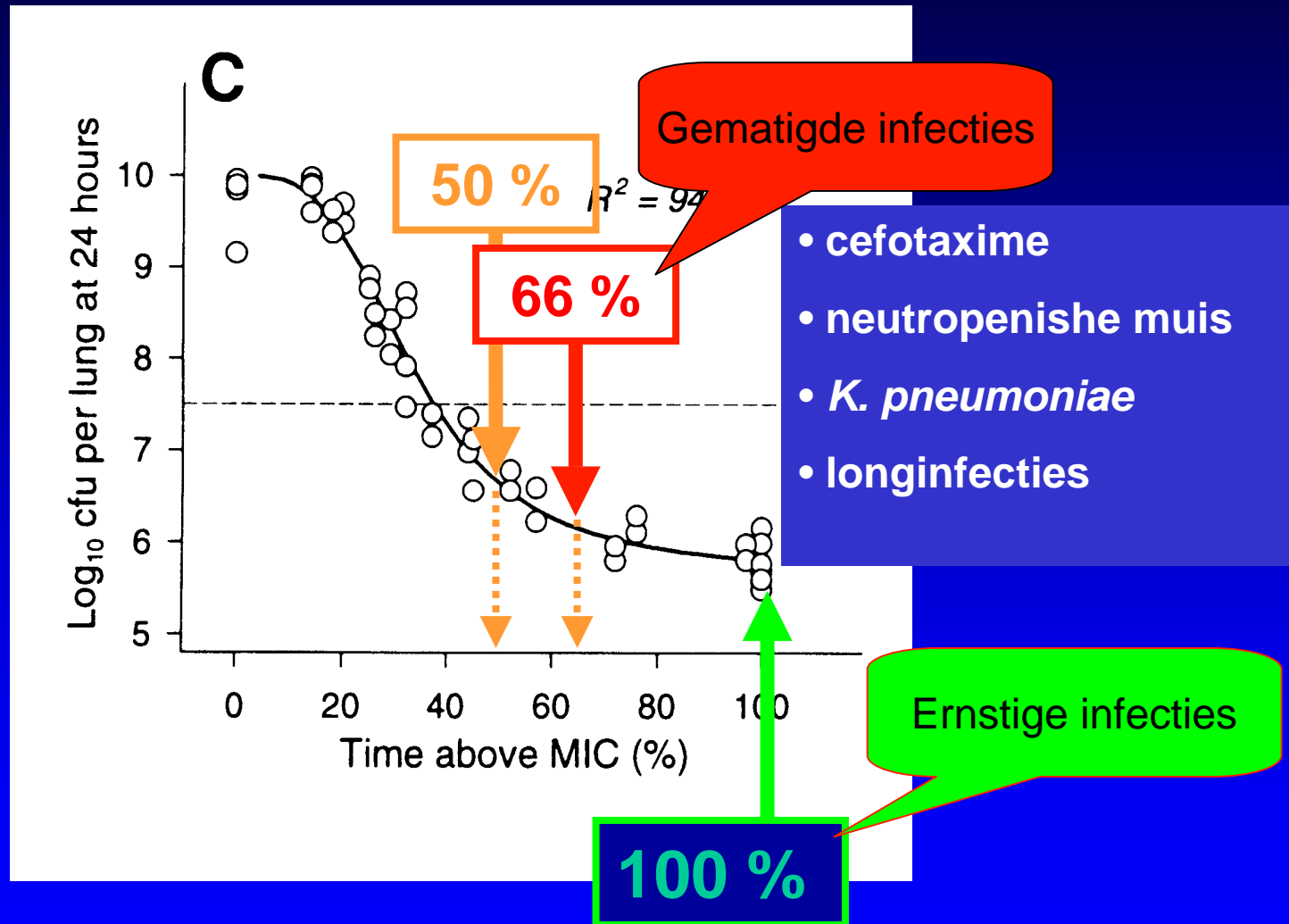
* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Relatie tussen “time above MIC” (T>MIC) en doeltreffendheid van cefotaxime versus *Klebsiella pneumoniae* in pneumonie bij de muis (after W.A. Craig *)

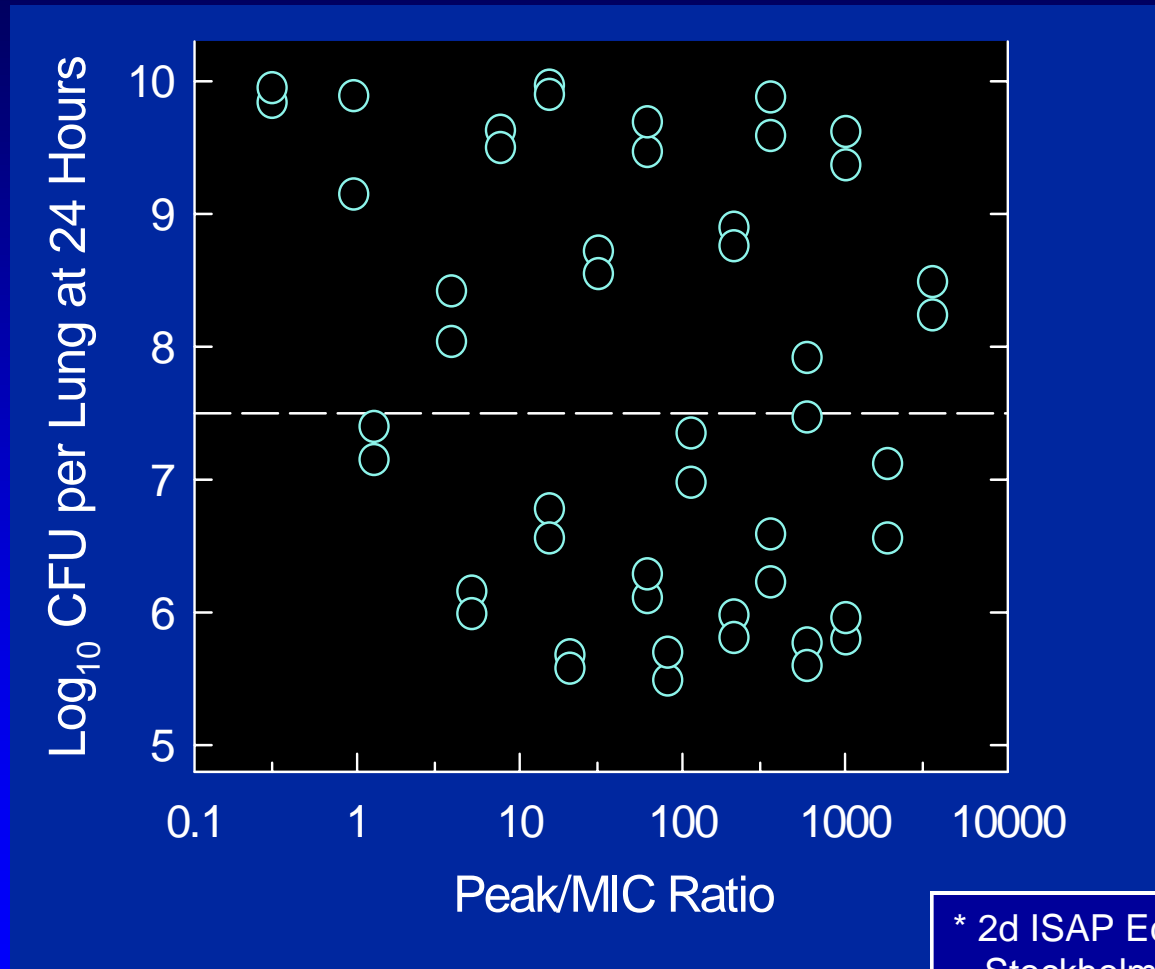


* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Hoe lang moet u boven de MIC blijven ?

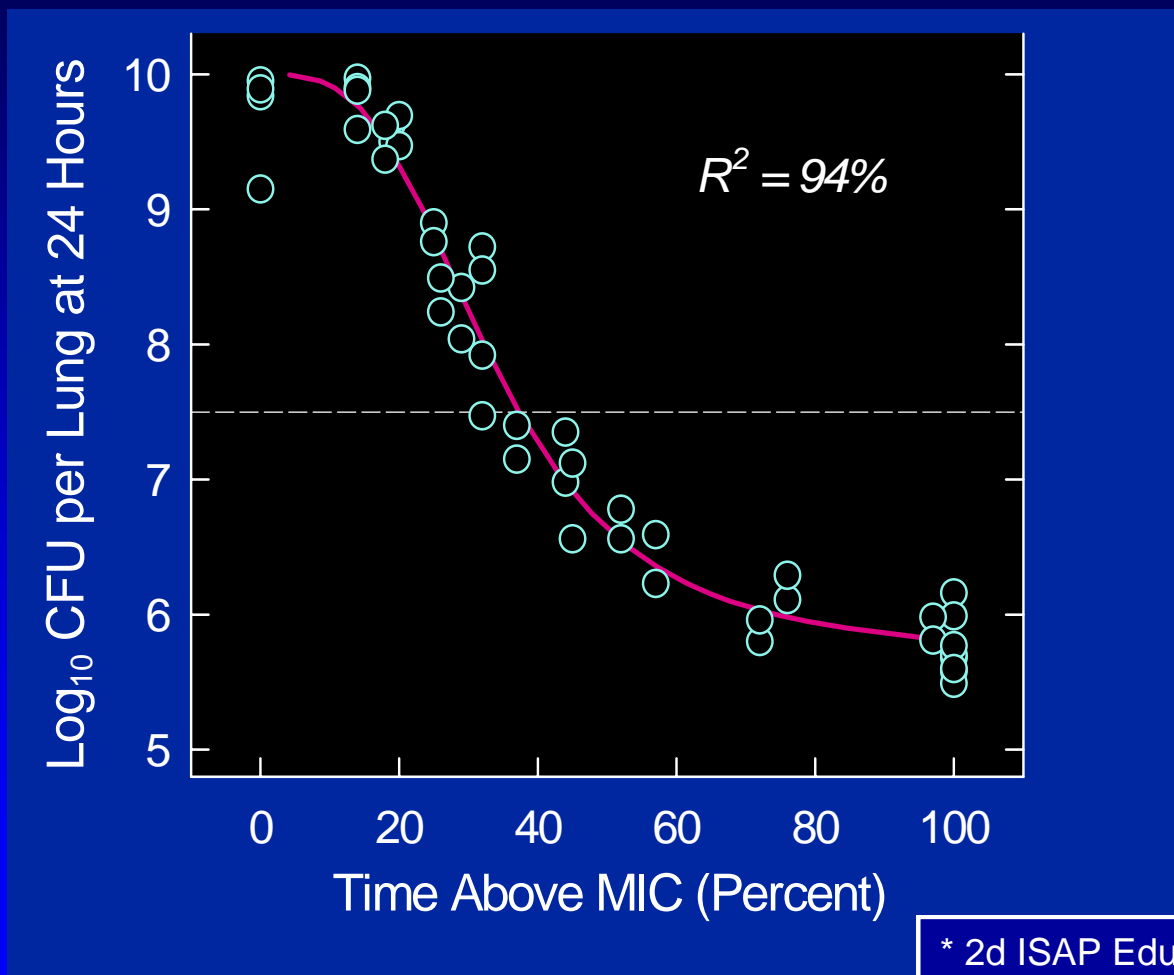


Relatie tussen peak/MIC en doeltreffendheid van cefotaxime versus *Klebsiella pneumoniae* in pneumonie bij de muis (after W.A. Craig *)



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

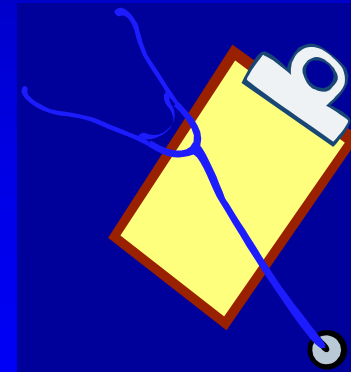
Relatie tussen time above MIC (T>MIC) en doeltreffendheid van cefotaxime versus *Klebsiella pneumoniae* in pneumonie bij de muis (after W.A. Craig *)



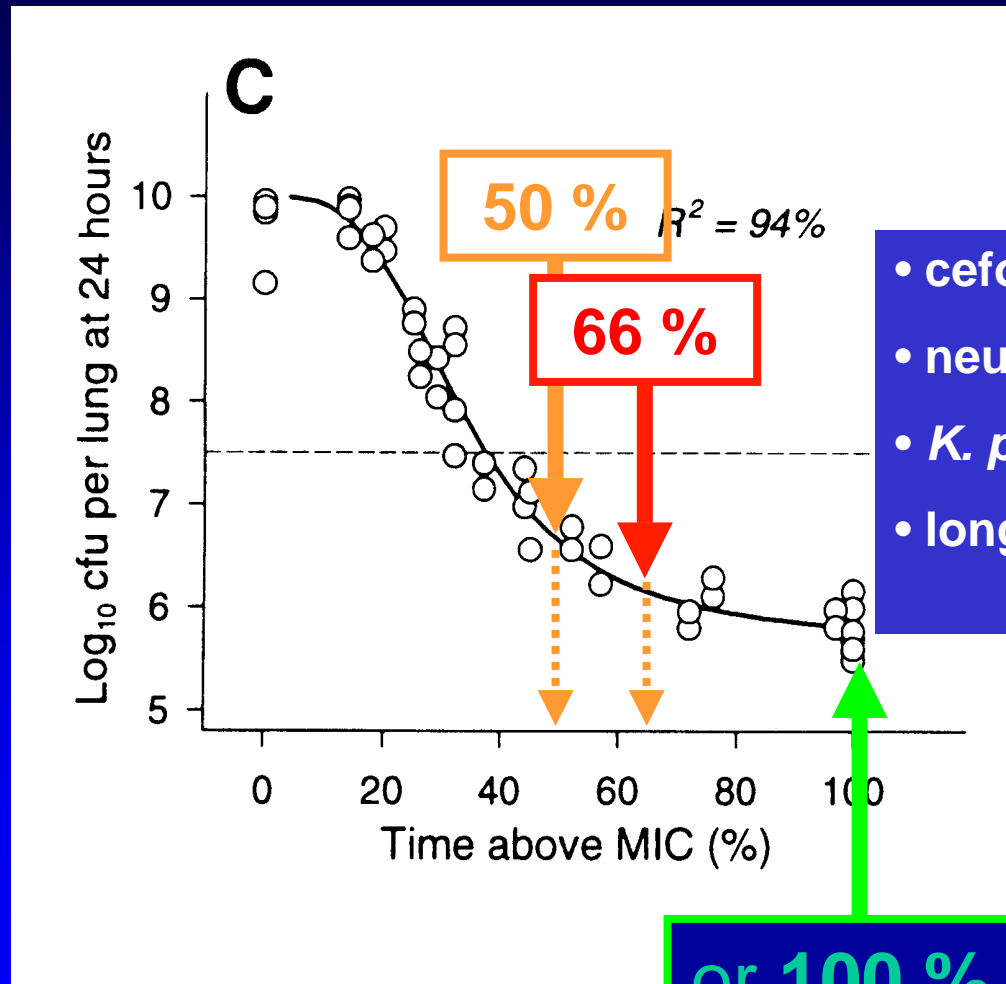
* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Farmacokinetiek/ Farmacodynamiek in actie ...

Wat kan (en moet) de clinicus weten ?



Hoe lang moet u boven de MIC blijven ?



- cefotaxime
- neutropenische muis
- *K. pneumoniae*
- longinfecties

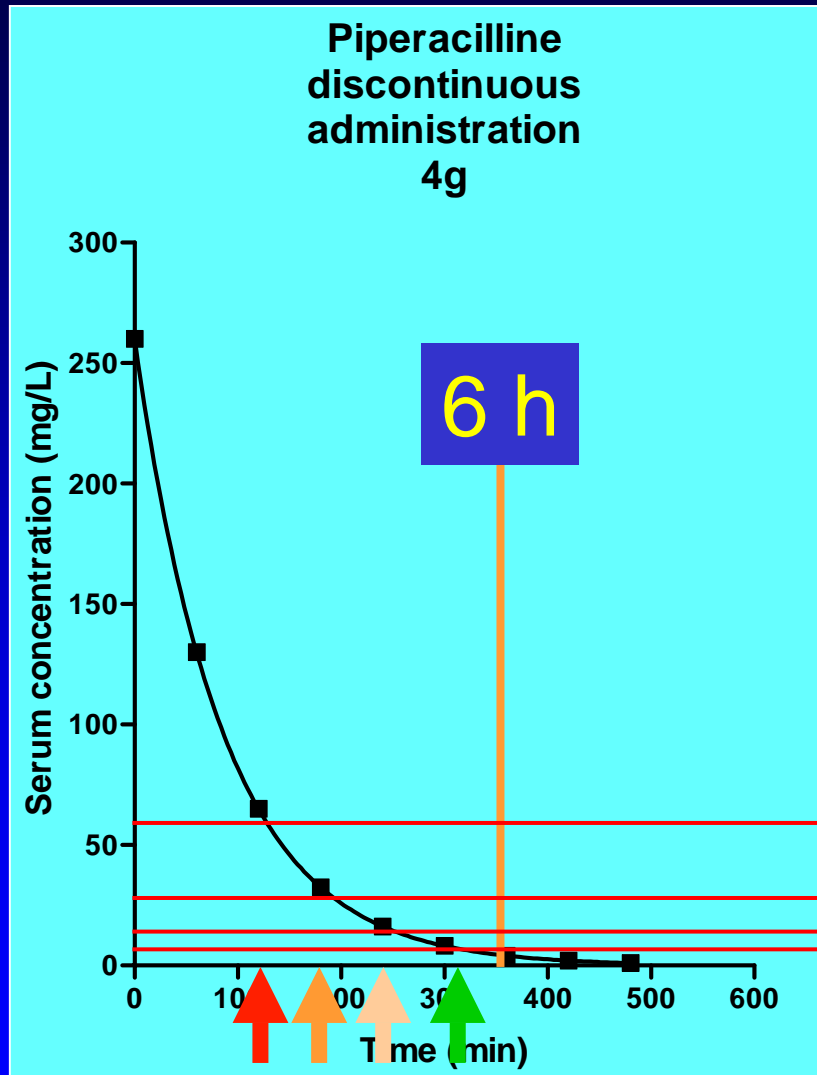
Typische farmacokinetiek van een β -lactam model *

Hoeveel wenst U om 8 uur ?

tijd	serumconcentratie (mg/L) voor		
	0.5 g	1 g	2 g
	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

* eenmalige toediening; 2h half-life; $V_d = 0.2$ l/kg

Toepassing op piperacillin q8h



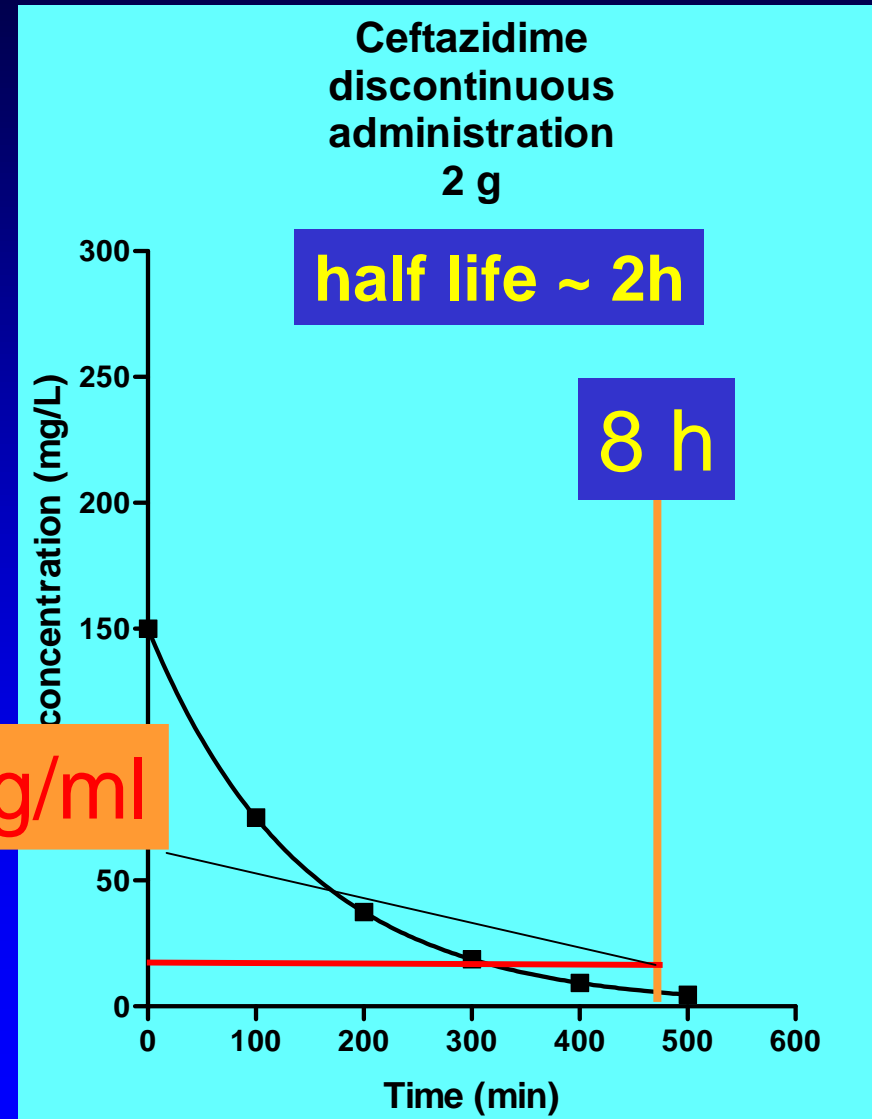
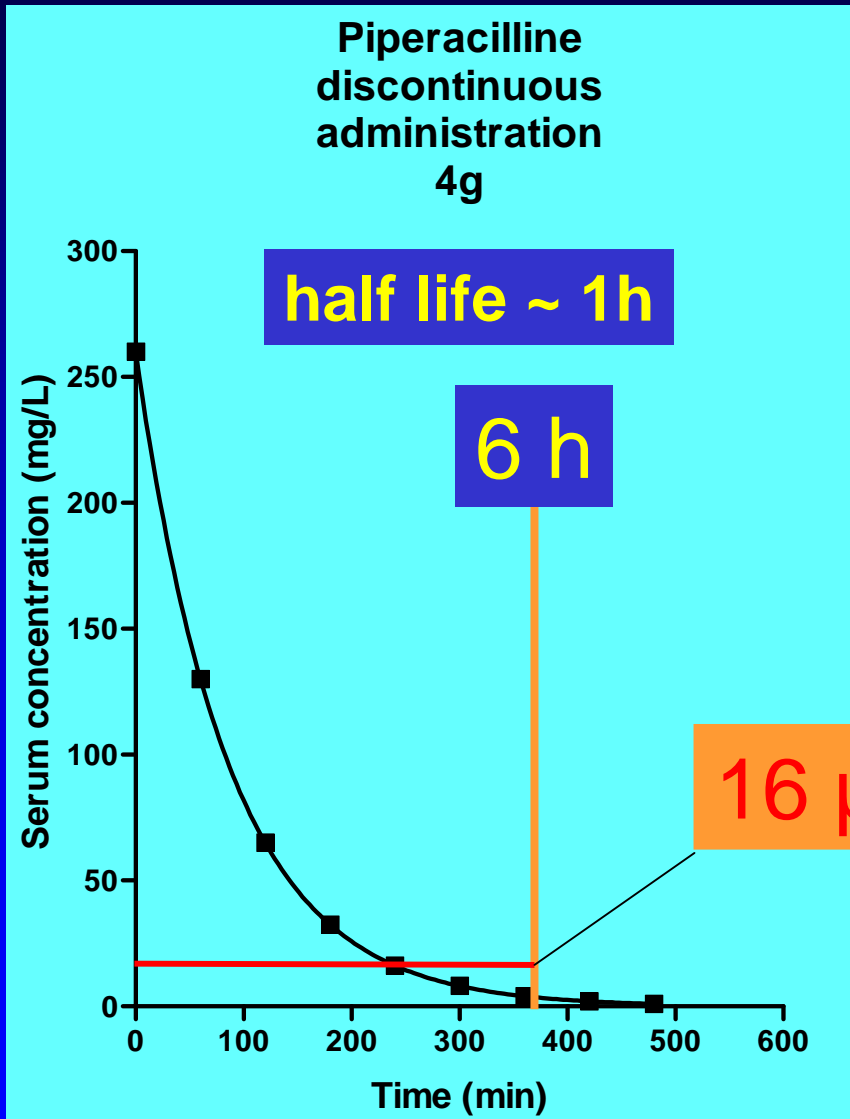
Waar moet het breekpunt zijn ?

Een breekpunt conflict?



From Mouton, 8th ISAP symposium, Nijmegen, 2001

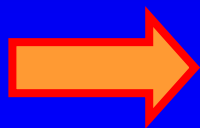
Vergelijking tussen piperacillin en ceftazidime



Farmacokinetiek / Farmacodynamiek in actie ...

β - lactamen : wat kan u echt doen ?

Bij een optimaal gebruik (2 tot 3 x/dag met een totaal van 4 tot 6 g / dag ...) vermoed ik dat een organisme met MIC $\sim 10 \mu\text{g/ml}$ de limiet is



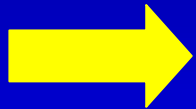
PK / PD breekpunten voor β -lactamen:

8 $\mu\text{g/ml}$

Farmacokinetiek / Farmacodynamiek in actie ...

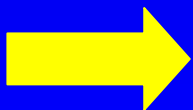
β - lactamen: als u de limiet bereikt heeft ...

- Verhoog de toedieningsfrequentie om genoeg **tijd > MIC** te bekomen :



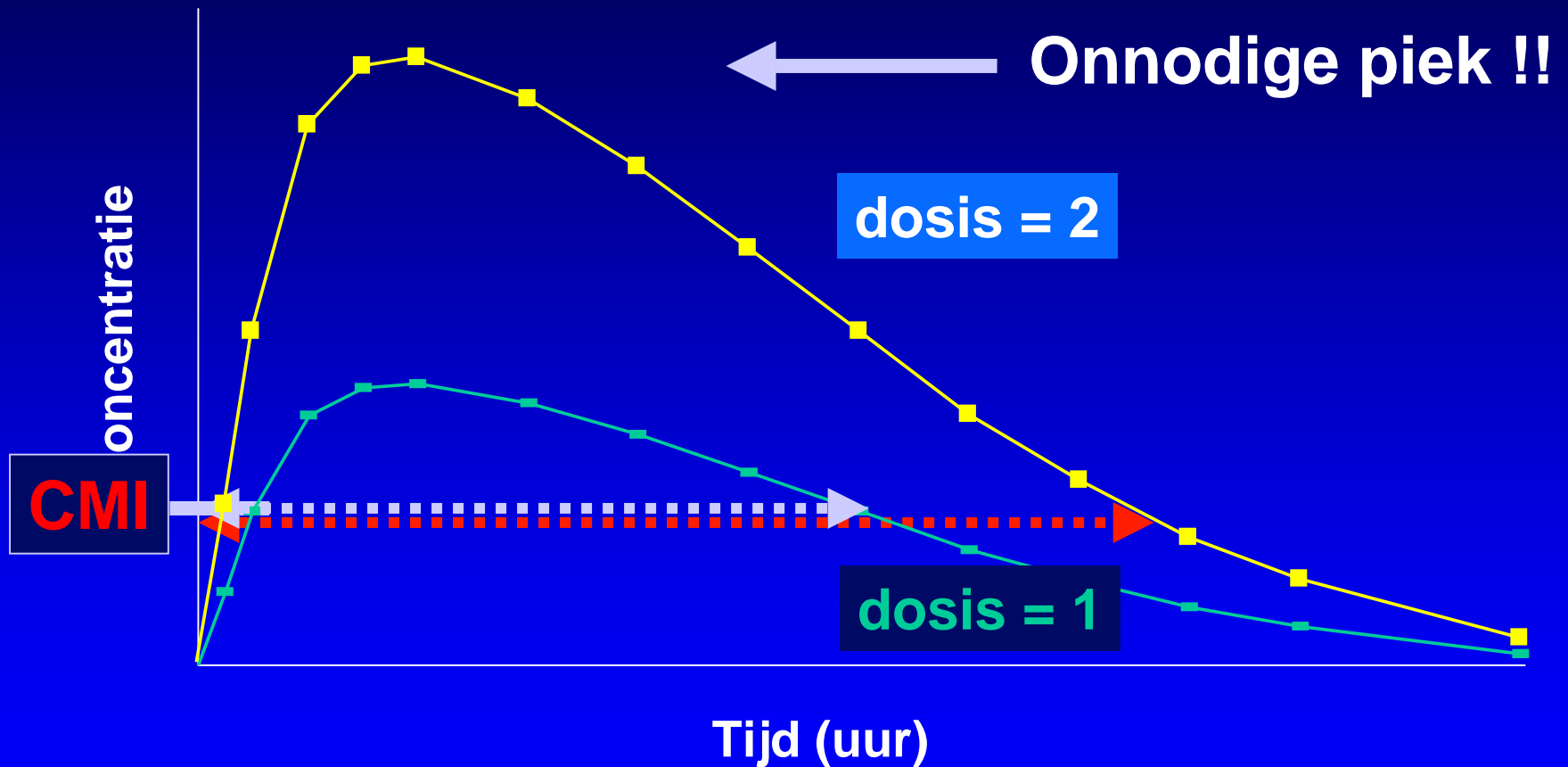
efficiëntie

- hoge pieken zijn onnodig en kunnen de oorzaak zijn van :



toxiciteit

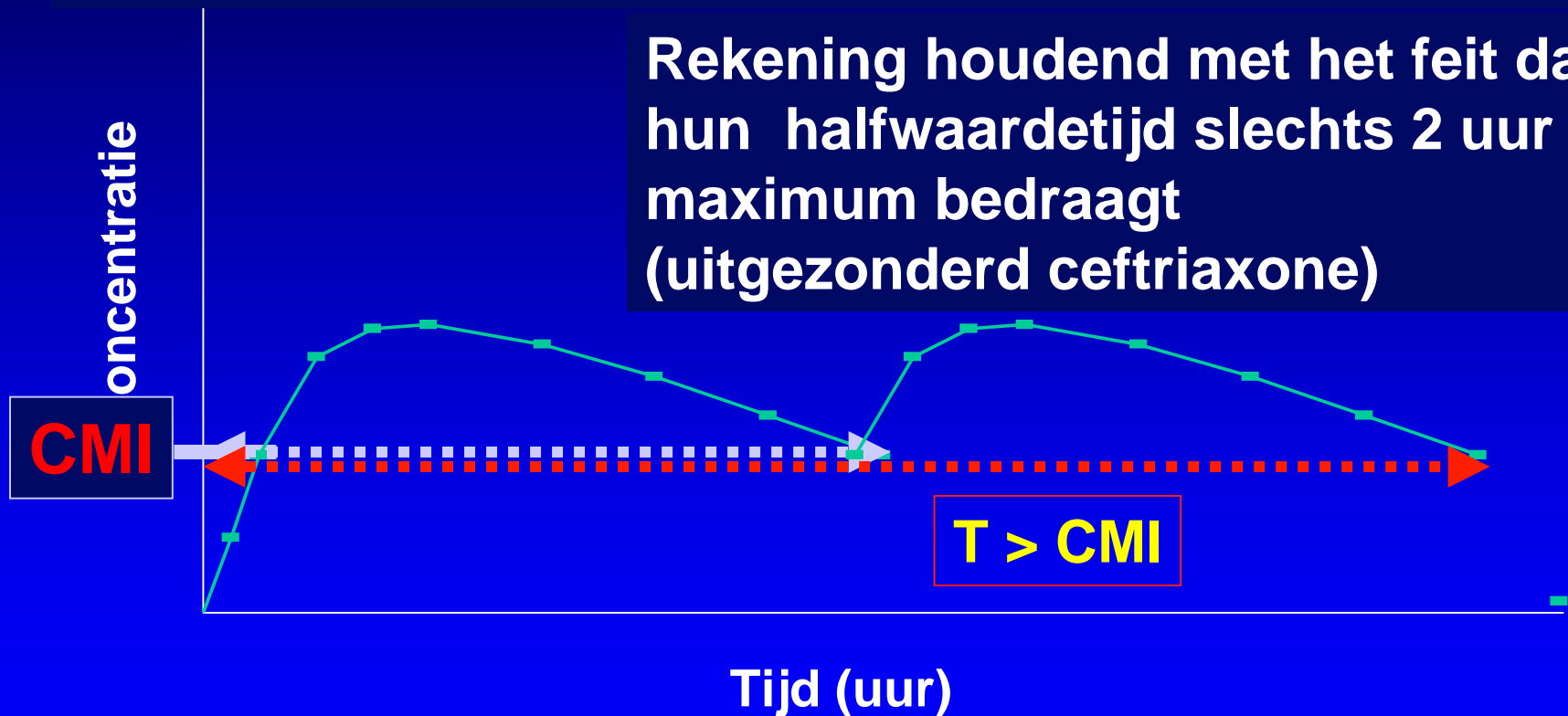
De eenmalige dosis verhogen ...



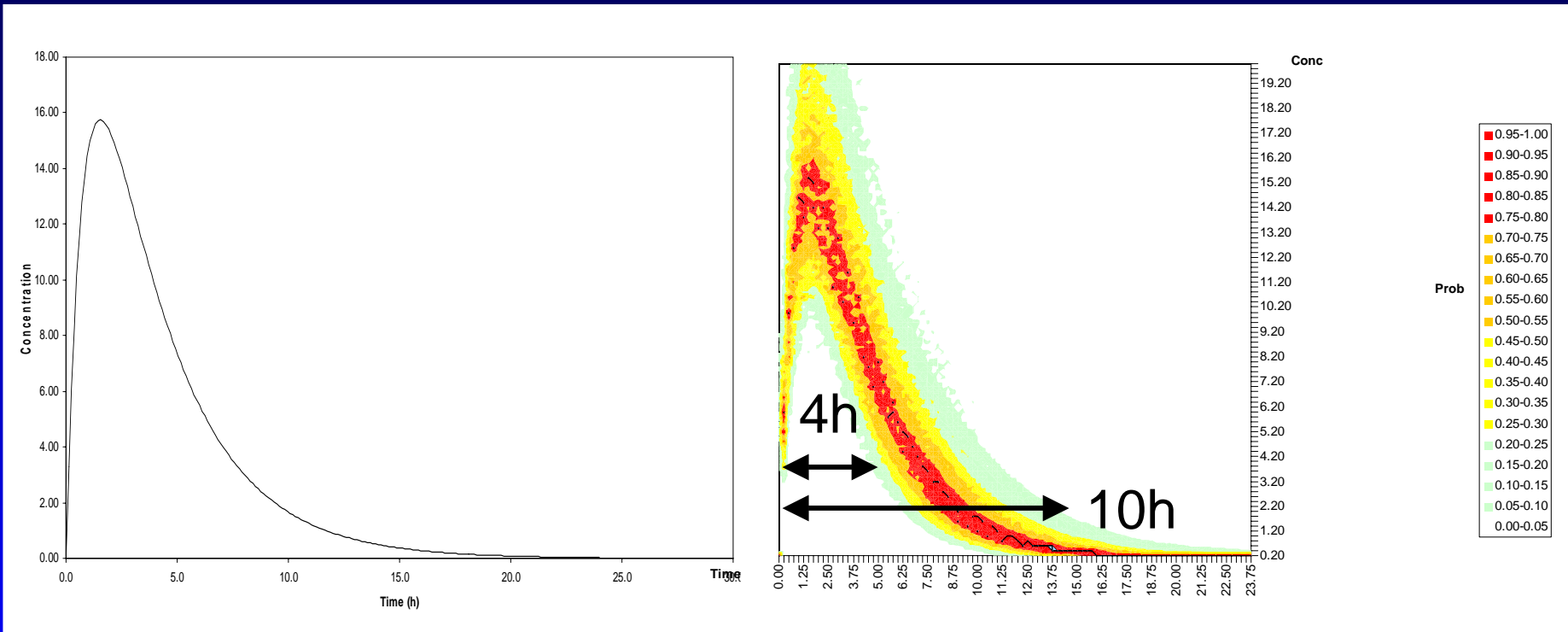
De toedieningsfrequentie verhogen ...

De verhoging van de toedieningsfrequentie van β -lactam lijkt veel logischer ...

Rekening houdend met het feit dat hun halfwaardetijd slechts 2 uur maximum bedraagt (uitgezonderd ceftriaxone)



Het probleem is dat patiënten noch farmacokinetische modellen noch muizen zijn...

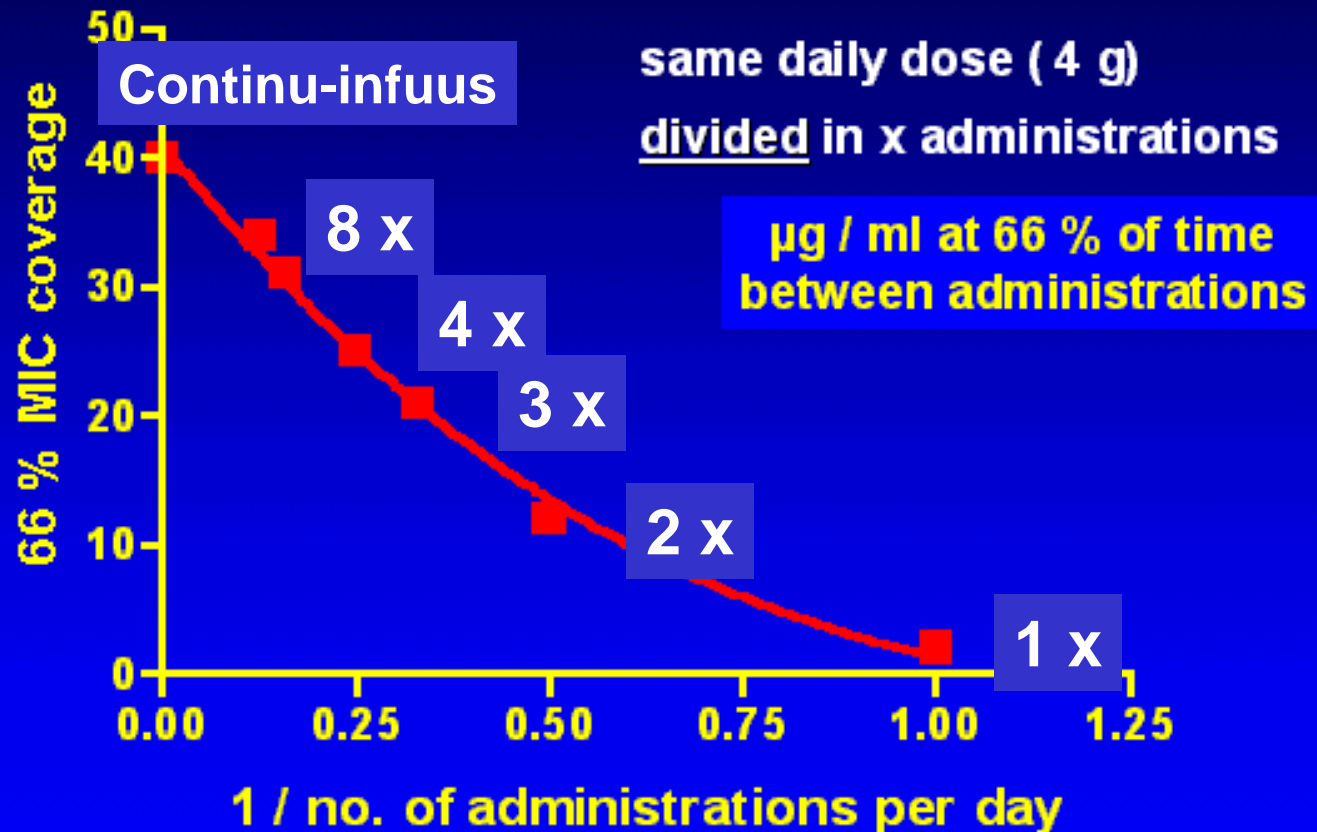


Concentration-time profile of beta-lactam
 $V_d = 20 \text{ L}$, $K_a = 1.2 \text{ h}^{-1}$, $K_e = 0.3 \text{ h}^{-1}$

Monte Carlo Simulation of beta-lactam
in patients with the same "basic parameters"

From Mouton, 8th ISAP symposium, Nijmegen, 2001

Het β - lactameninterval reduceren: welke richting kan men nemen ?



β - lactam met continu-infuus

Serum
concentratie

$$C_{ss} = K_0 / CL$$

klaring

infusiesnelheid

ceftazidime
aztreonam

Servais & Tulkens,
AAC, September 2001

Studies zijn momenteel aan de gang
stabiliteit en compatibiliteit v...

Specifieke toepassingen ...

Nosocomial pneumonia,
cystic fibrosis, ...
in progress

Continu-infuus van ceftazidime in intensieve zorgen: een Amerikaanse studie... (3 g/dag)

	<i>Intermittent</i> <hr/> <i>(n=17)</i>	<i>Continuous</i> <hr/> <i>(n=17)</i>
C max (mg/ml)	106.5 (34.6)	18.2 (6.5)
C min (mg/ml)	10.3 (16.0)	16.5 (5.7)
C mean (mg/ml)		17.4 (6.1)
t^{1/2}(h)	3.2 (2.5)	
AUC_{0-24h}	777.4 (474.6)	419.7 (141.5)
Cl(ml/min)	142.5 (58.7)	133.2 (37.0)

-Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of continuous and intermittent ceftazidime during the treatment of nosocomial pneumonia. D.P. Nicolau et al. *Clin Drug Invest* 1999;18(2):133-139.

Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. Nicolau DP et al. *Int J Antimicrob Agents* 2001 Jun;17(6):497-504

Continu-infuus: nog meer studies...

- **suspected Gram (-) infections in critically-ill patients**
Benko et al., AAC 1996
- **severe infections in Intensive Care patients (5 studies)**
Domenig et al., Transplantation, 2000
- **septicemia (2)**
Angus et al., Brit. J. Clin. Pharmacol. 2000
- **severe sepsis**
Leder et al., JAC, 1999
- **cystic Fibrosis (3 25).**
Rapaz et al., Eur. J. Ped. 2000

β -lactamen en continu-infuus



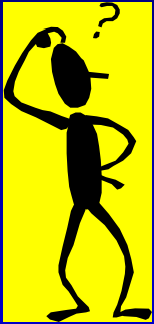
EEN BRILJANT IDEE....



Maar maak jezelf niets wijs...

Continu infuus van β - lactamen in de praktijk: doeltreffendheid ...

Probleem:



Hoe hoog moet de bloedspiegel staan ?

voorstel : 4 x het MIC

reden : (a) effect is bijna maximaal

(b) AUC / MIC is 96

⇒ risico op resistentie vermindert

4 X de
MIC is
optimaal
voor β -
lactamen

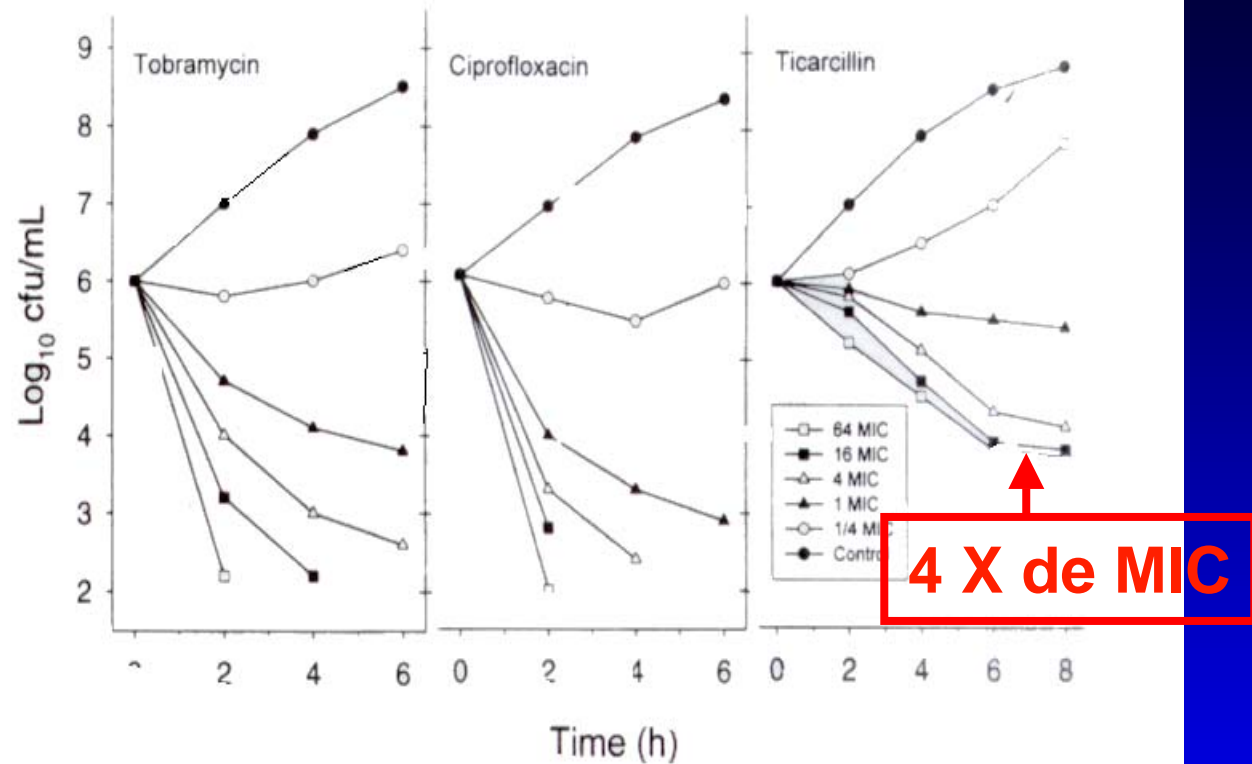
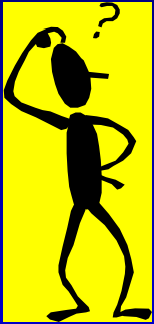


Figure 2. Time-kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one-fourth to 64 times the MIC. Reprinted with permission from *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* [3].

Continu infuus van β - lactamen in de praktijk: farmaceutische aspecten ...

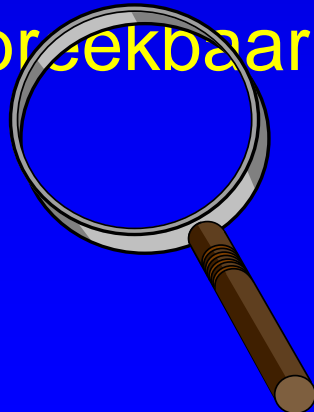
Probleem:



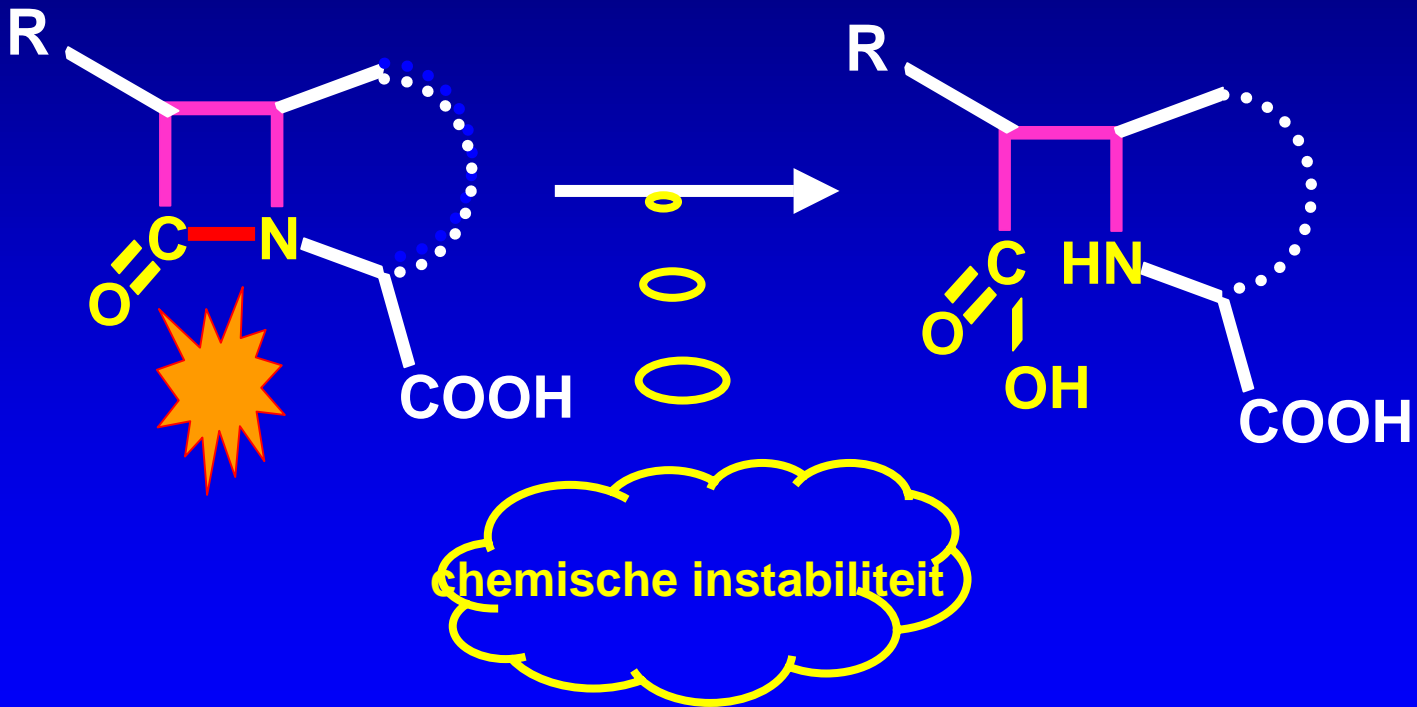
Is de molecule stabiel genoeg ?

antwoord : u moet dit specifiek testen

reden : de β -lactame ring is spontaan
breekbaar !

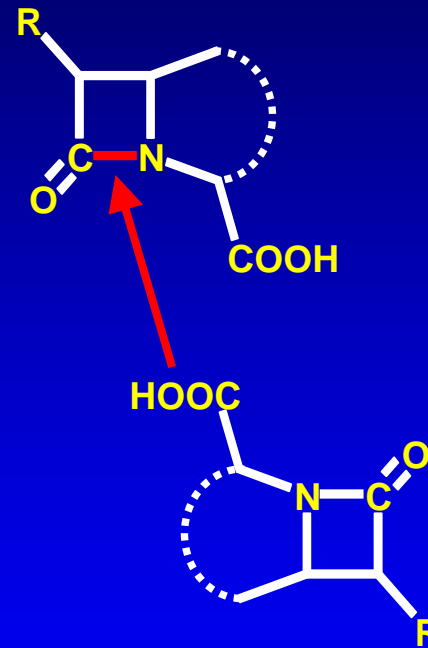


De β -lactame ring is zeer reageerbaar

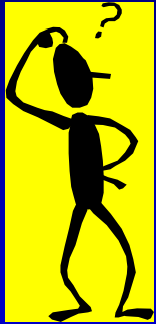


De β -lactame ring is zeer reageerbaar

De aanval van een β -lactam molecule door een andere wordt gefavoriseerd bij **GECONCENTREERDE** oplossingen !



Continu infuus in de praktijk: veiligheid



Probleem:

Zijn er voorzienbare neveneffecten ?

antwoord : Ja, convulsies

reden : als het β -lactam in het CZS
zou gaan!

Is continu-infuus mogelijk ?



Elke β - lactam

moet individueel

bestudeerd worden !

Continu-infuus van β - lactamen in mucoviscidose

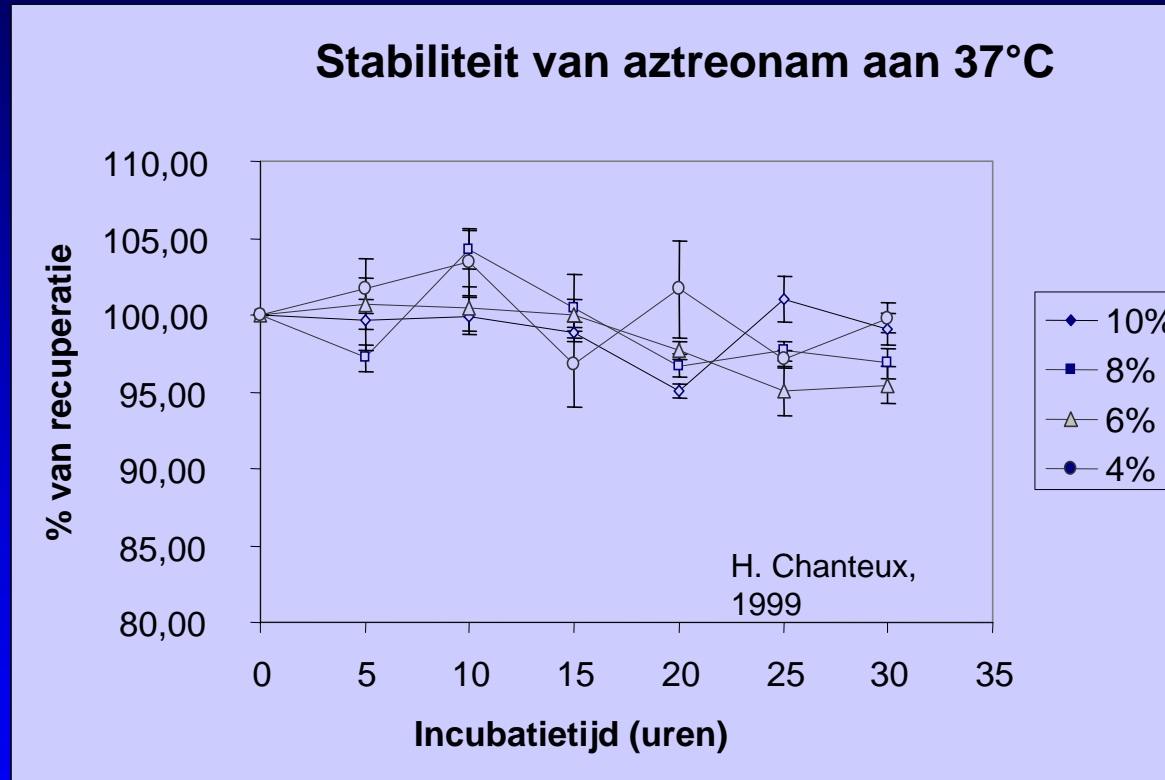
Farmacokinetische / klinische studie met aztreonam (AZACTAM[®])

opgericht in samenwerking met AZ-VUB

- *doel*: huis-therapie
- *middel*: infusie-pompen van 125 ml
(te vernieuwen één keer per dag)
- *programma*:
 - stabiliteit van de molecule
 - "fase I"-studie met vrijwilligers
 - klinische studie met patiënten

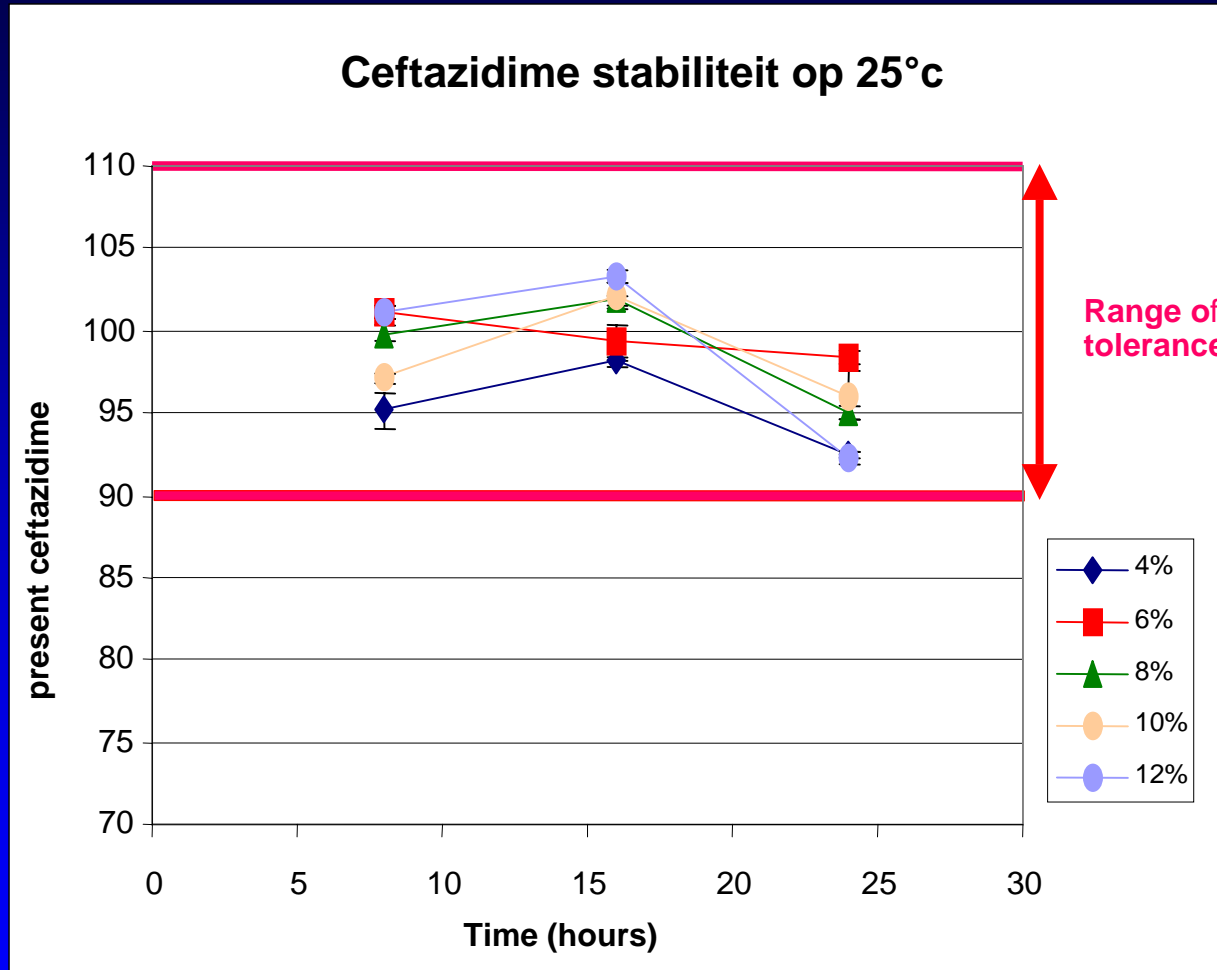
in progress

Continu-infuus van β - lactamen in mucoviscidose: stabiliteitstudies



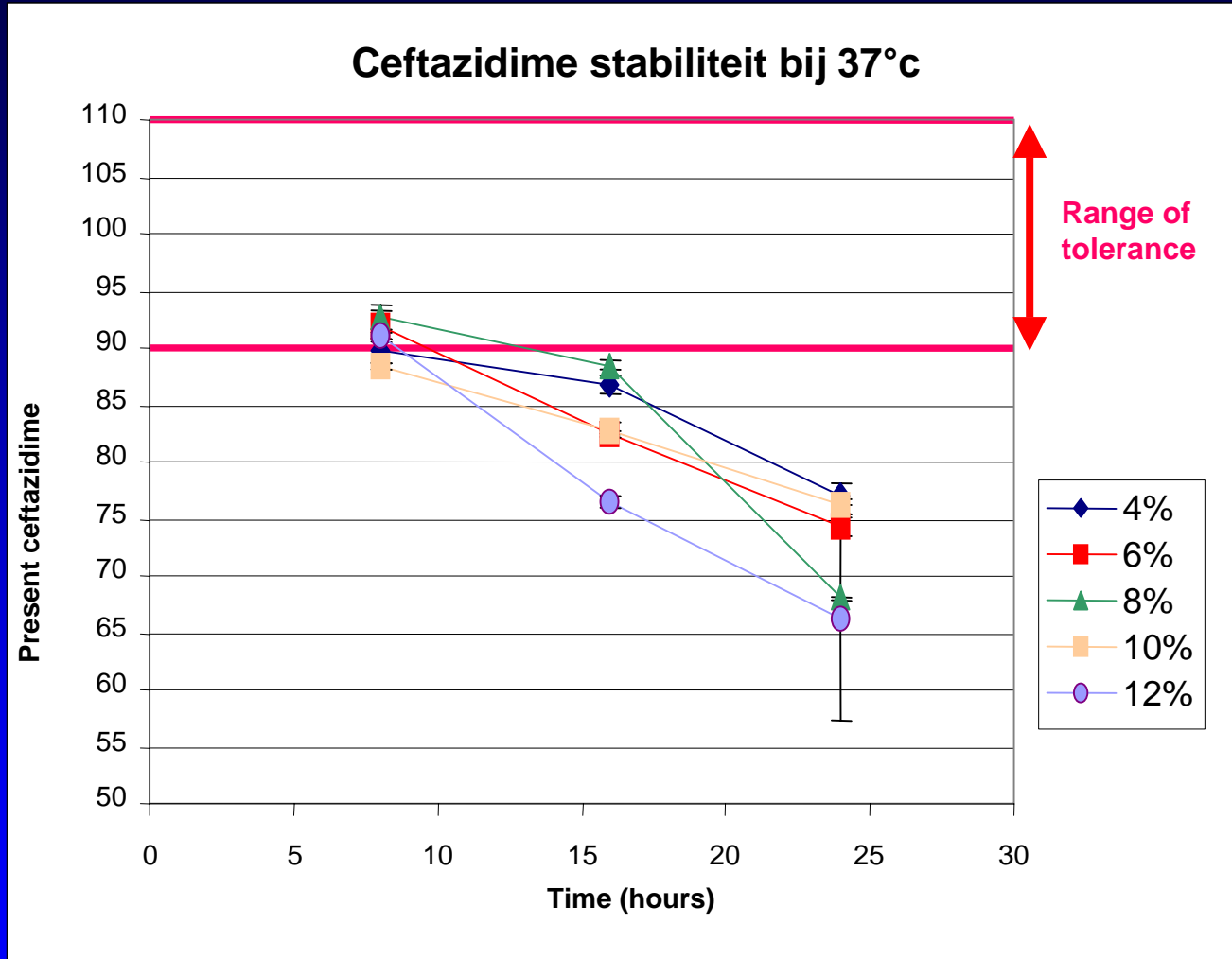
Maar is dit veilig ?

Ceftazidime stabiliteitstudies ... 25°C



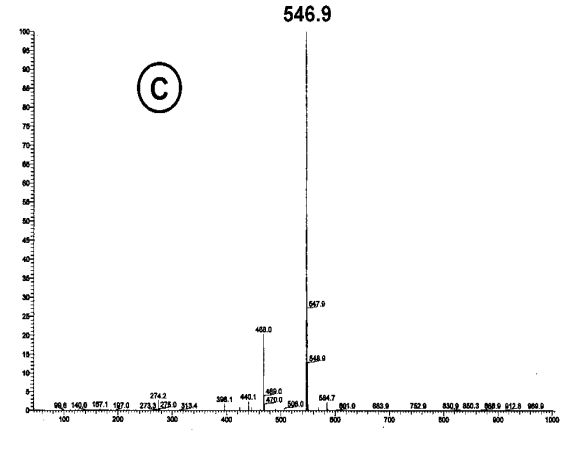
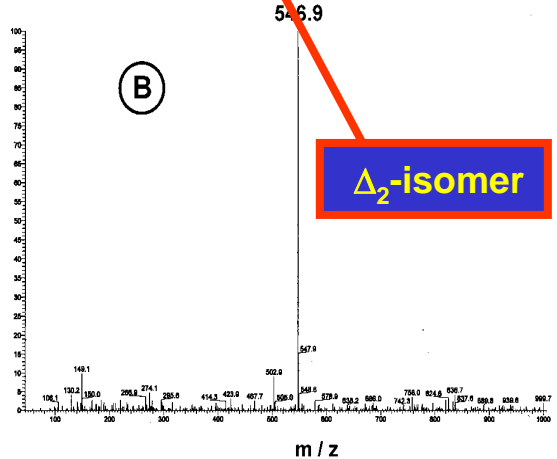
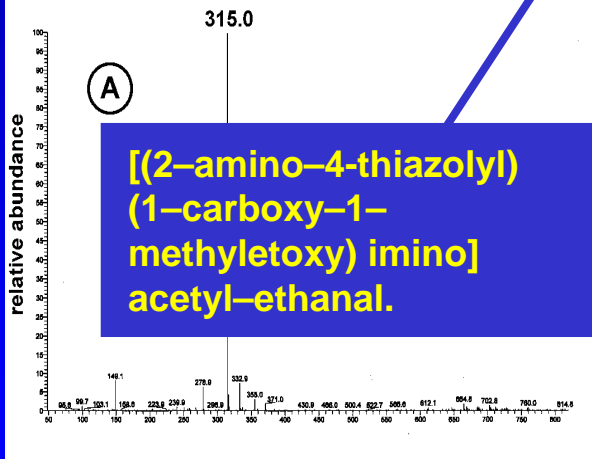
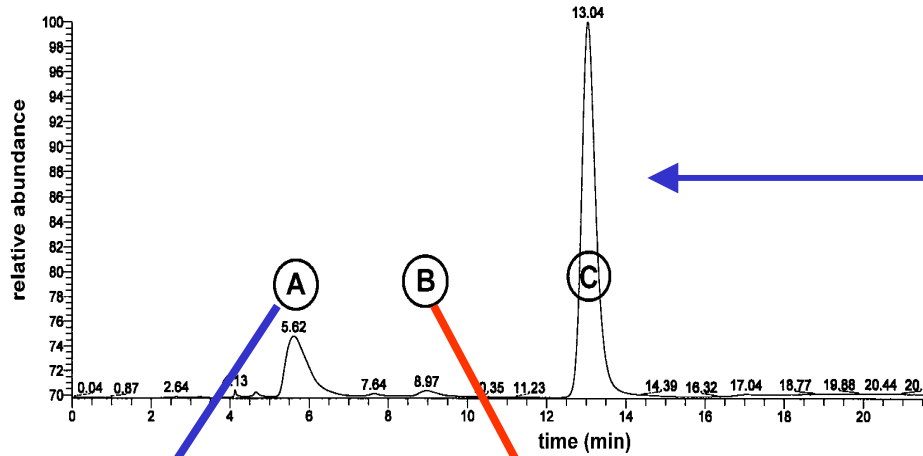
Servais & Tulkens, AAC, in press

Maar is dit veilig ? Ceftazidime stabiliteitstudies ... 37°C

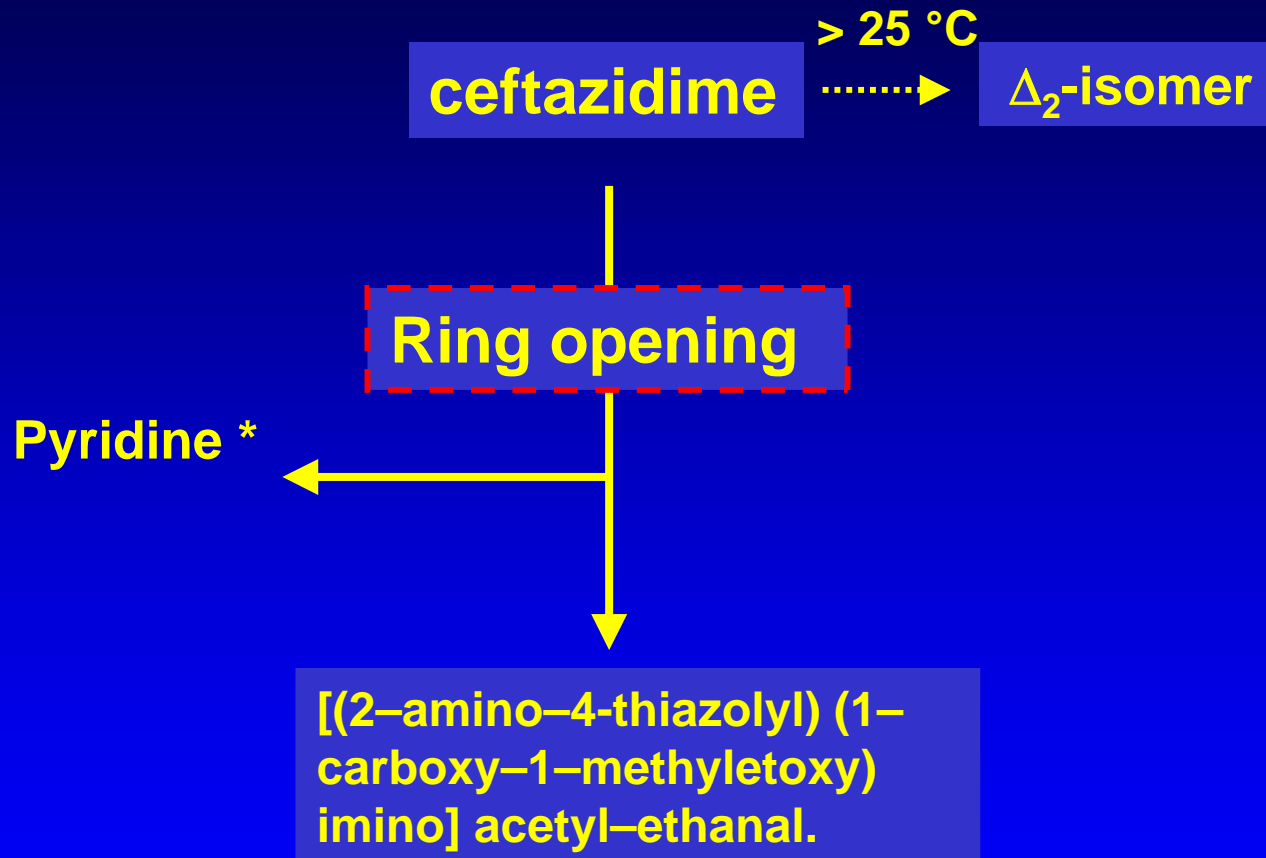


Servais & Tulkens, AAC, in press

Degradatieproducten van ceftazidime

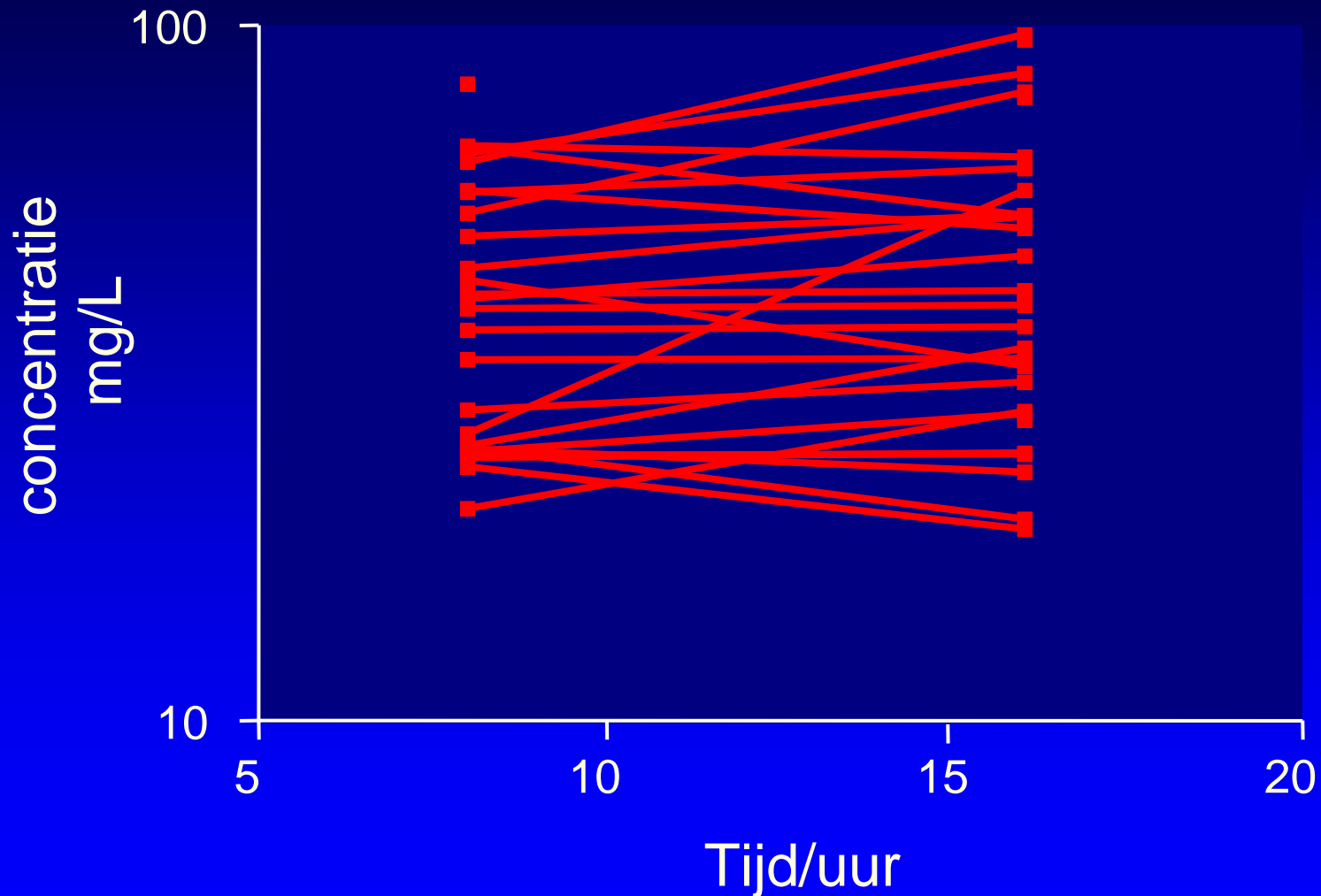


Degradatiewegen bij ceftazidime (24u in water)



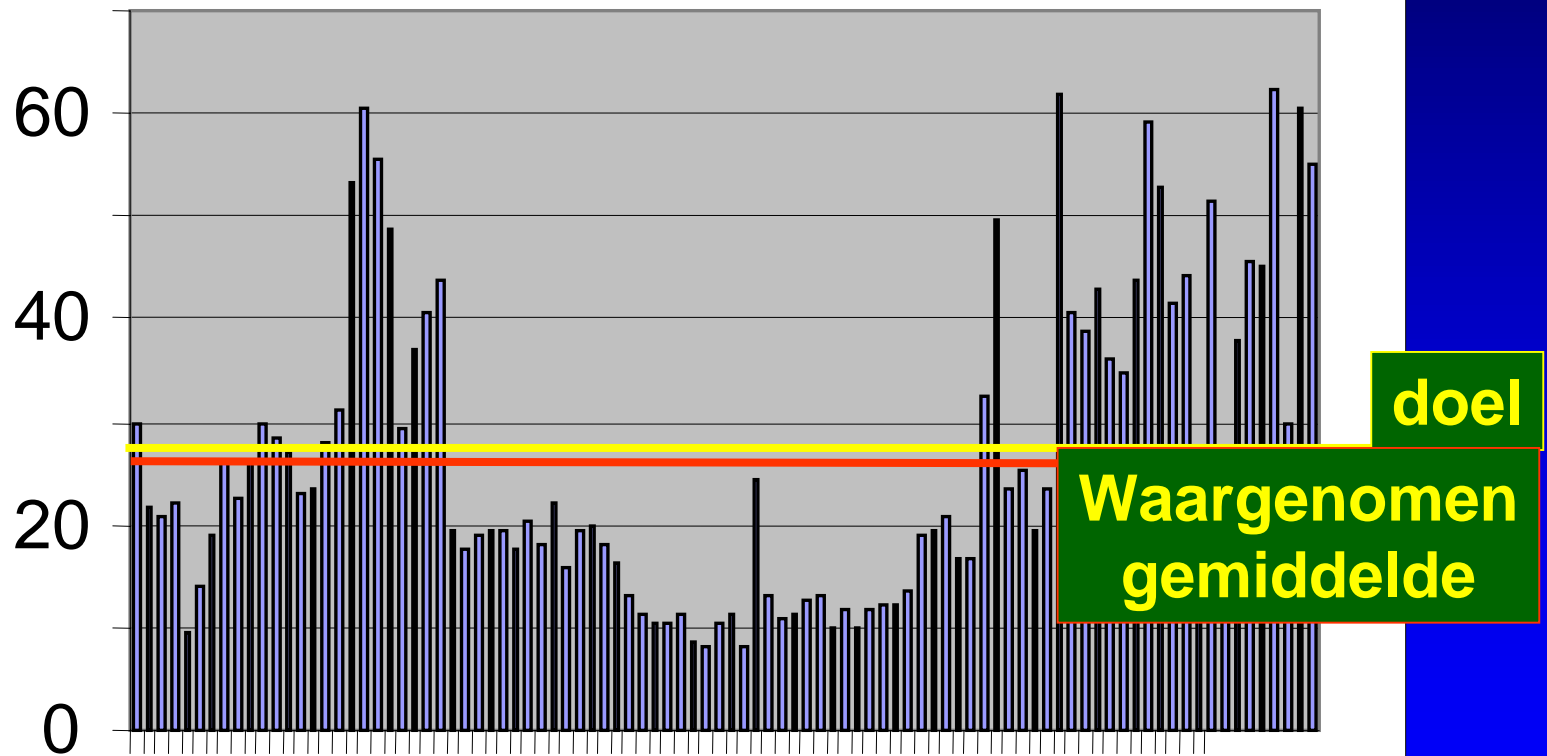
* < 50 mg van een hoeveelheid van 4 g in 24u bij temp. < 25°C

variaties in ceftazidime concentraties bij ICU-patiënten



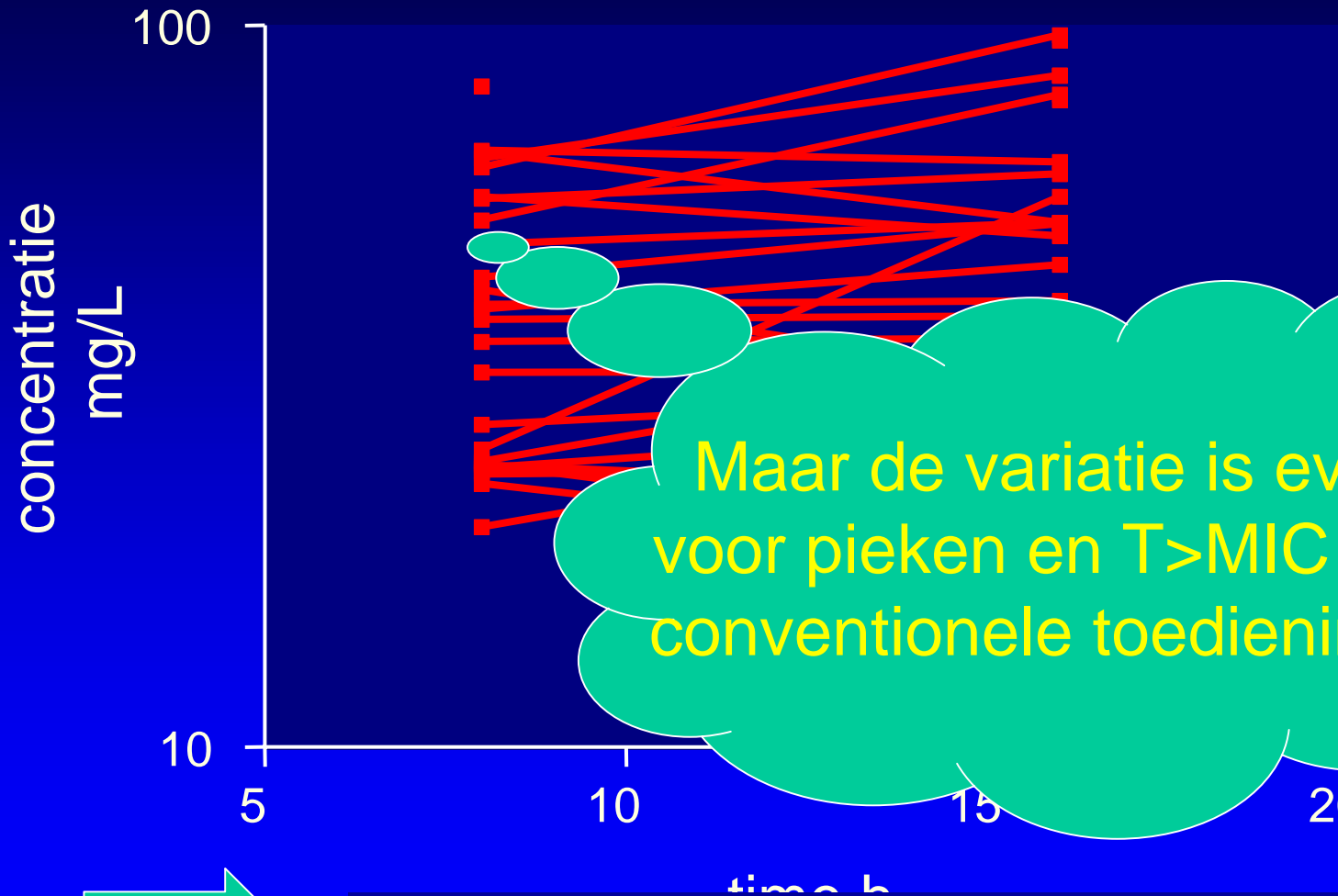
From Mouton, 8th ISAP symposium, Nijmegen, 2001

PK / PD in actie ...
continu infusie met β -lactamen :
Ceftazidime (4g / dag) bij Intensieve Zorgen



Servais, Laterre & Tulkens, unpublished

Variaties in ceftazidime concentraties bij ICU-patiënten



Maar de variatie is even groot voor pieken en $T > MIC$ met conventionele toedieningen

β-lactamen bloedspiegels opvolgen ?

001

Nog meer recente gegevens ...

- J Chemother 2001 Aug;13(4):395-401
Temporary interruption of ceftazidime continuous infusion without reduction of activity: a computer-assisted simulation. Castagnola E et al.

A 2-hour interruption of CI ceftazidime up to 3 times a day is likely to represent a safe and efficacious administration regimen that may enhance the management of the treatment of infectious complications in critically ill patients such as neutropenic cancer patients.

- Pharmacotherapy 2001 May;21(5):549-55
Cost-effectiveness of ceftazidime by continuous infusion versus intermittent infusion for nosocomial pneumonia. McNabb JJ et al.

**Costs associated with continuous infusion, \$627 +/- 388, were significantly lower ($p < \text{or} = 0.001$) than with intermittent infusion, \$1007 +/- 430.
CONCLUSIONS: Continuous infusion of ceftazidime is a cost-effective alternative to intermittent infusion for nosocomial pneumonia in the ICU**

Farmacokinetiek / Farmacodynamiek van anti-infectieuzen

Ik hou van ingewikkelde modellen...

AUIC voor iedereen goed...

Weefsels zijn niet belangrijk ...

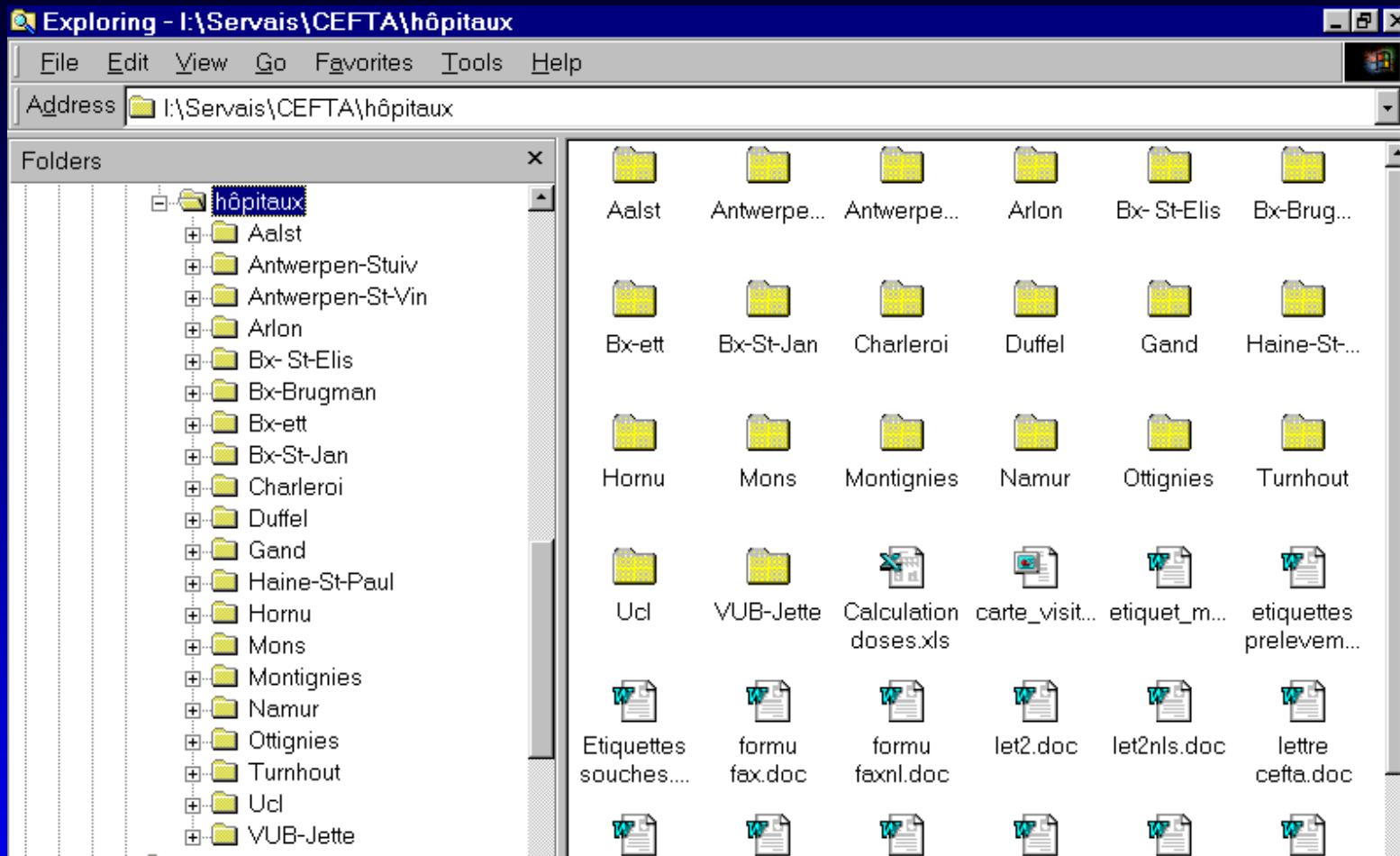
Hoe dan ook, de klinische studie zal toch mislukken

Het post-antibiotisch effect zal alles verklaren...

Ik had moeten blijven bij de aminoglycosiden



<http://www.isap.org>



...en aan de klinische medewerking

- 1 mucoviscidose;
- 2 concepten en algemene hulp;
- 3 farmacokinetische parameters van CF patiënten
- 4 ceftazidime studie