

Farmacokinetiek en farmacodynamie van antibiotica (l.h.b. fluoroquinolonen) : oplossingen voor een beter gebruik van antibiotica en preventie van resistentievorming

P. M. Tulkens, Dr méd.

F. Van Bambeke, Pharm., Dr Sc. Pharm.

Anne Spinewine, Pharm. Ms Clin. Pharm.

*Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire
Université Catholique de Louvain (UCL), Bruxelles, Belgique*

&

International Society of Anti-infective Pharmacology



De overheid schiet in actie ...



Een initiatief van de Federale Overheidsdienst
"Volksgezondheid, Veiligheid Voedselketen en Leefmilieu"

antibiotica
minder vaak
en
beter
gebruiken

laatste herziening op december 2002

toegang brochure Om meer te weten

TV spot



Met de steun van de volgende wetenschappelijke verenigingen:
Belgische Vereniging voor Kindergeneeskunde
Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen
Belgische Vereniging voor Pneumologie
Koninklijke Belgische Vereniging voor Oto-Rhino-Laryngologie

www.red-antibiotica.org

Le Monde interactif : Recherche - Netscape

File Edit View Go Bookmarks Tools Window Help

http://www.lemonde.fr/recher

Le Monde.fr mercredi 9 octobre 2002

Recherche antibiot depuis 7 jours ok

Vous identifier Vous inscrire

Créer gratuitement vos newsletters et a

ACTUALITES

à la une

international

europa

france

société

régions

carnet

horizons

analyses & forums

entreprises

communication

aujourd'hui

météo

sports

sciences

culture

nuit blanche

version texte

EDITION ABONNES

le desk

les dépêches

les dossiers

les fiches pays

les thématiques

la check-list

les portfolios

CHAINES

LE MONDE | 07.10.02 | 16h43

MIS A JOUR LE 07.10.02 | 17h04

Mobilisation contre la surconsommation d'antibiotiques

L'assurance-maladie lance une campagne d'information afin de limiter une pratique chère et nocive.

Alexander Fleming, inventeur de la pénicilline en 1929, n'en reviendrait pas. Moins d'un siècle après que ce médecin britannique a ouvert la voie au traitement des maladies infectieuses (tuberculose, diphtérie, choléra, etc.) par les antibiotiques, ces médicaments sont aujourd'hui dangereusement surconsommés.

Pour promouvoir le "bon usage" des antibiotiques et limiter le phénomène de résistance des bactéries, la Caisse nationale d'assurance-maladie (CNAM) lance, en ce mois d'octobre, une vaste campagne d'information et de sensibilisation auprès des médecins et du grand public, conformément au calendrier du plan pluriannuel pour "préserver l'efficacité des antibiotiques" lancé en novembre 2001 par Bernard Kouchner, l'ancien ministre de la santé.

Imprimer Envoyer par email

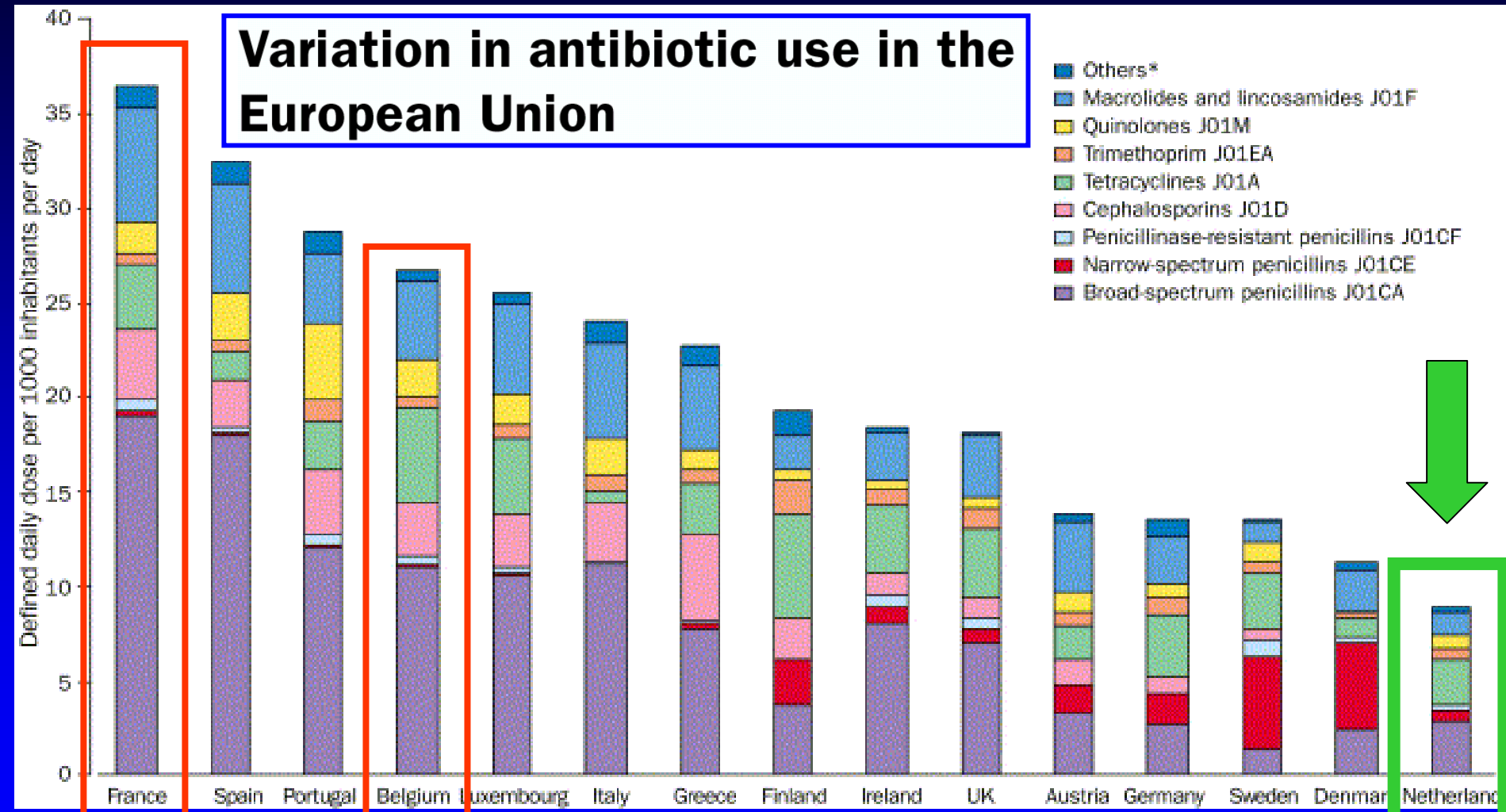
voir séquence Société

in Frankrijk

Verkoopcijfers van antibiotica voor ambulante patiënten binnen de Europese Unie ...

Variation in antibiotic use in the European Union

- Others*
- Macrolides and lincosamides J01F
- Quinolones J01M
- Trimethoprim J01EA
- Tetracyclines J01A
- Cephalosporins J01D
- Penicillinase-resistant penicillins J01CF
- Narrow-spectrum penicillins J01CE
- Broad-spectrum penicillins J01CA



Cars & Mölsted, Lancet, 357, 2001

De boodschap ...

le.11 mercredi 9 octobre 2002

Envoyez METEO

depuis 7 jours

[Vous identifier](#) [Vous inscrire](#) Créez gratuitement vos newsletters

LE MONDE | 07.10.02 | 16h43
MIS A JOUR LE 07.10.02 | 17h04

Mobilisation contre la surconsommation d'antibiotiques

L'assurance-maladie lance une campagne d'information afin de limiter une pratique chère et nocive.

Alexander Fleming, inventeur de la pénicilline en 1929, n'en reviendrait pas. Moins d'un siècle après que ce médecin britannique a ouvert la voie au traitement des maladies infectieuses (tuberculose, diphtérie, choléra, etc.) par les antibiotiques, ces médicaments sont aujourd'hui dangereusement surconsommés.

Pour promouvoir le "bon usage" des antibiotiques et limiter le phénomène de résistance des bactéries, la Caisse nationale d'assurance-maladie (CNAM) lance, en ce jour d'octobre, une vaste campagne d'information et de sensibilisation auprès des médecins et du grand public, conformément au calendrier du plan pluriannuel pour "préserver l'efficacité des antibiotiques" lancé en novembre 2001 par Bernard Kouchner, l'ancien ministre de la santé.

[Imprimer](#) [Envoyer par email](#)

[voir séquence](#) Société

.be HEALTH

Een initiatief van de Federale Overheidsdienst "Volksgezondheid, Veiligheid Voedselketen en Leefmilieu"

antibiotica minder vaak en beter gebruiken

Nieuw! Tegengangbrochure Om meer te weten

TV spot

folder

ANTIBIOTICA
minder vaak
en
beter
gebruiken

Met de steun van de volgende wetenschappelijke verenigingen:
Belgische Vereniging voor Kindergeneeskunde
Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen
Belgische Vereniging voor Pneumologie
Koninklijke Belgische Vereniging voor Oto-Rhino-Laryngologie

**Antibiotica correct
gebruiken ...**

De boodschap van Bayer ...

LIBRA - Netscape
File Edit View Go Bookmarks Tools Window Help
http://www.librainitiative.com/index.html

LIBRA
Search · Site Map
Contact · About · Deutsch

Protecting Health & Life
Appropriate Use of Antibiotics
Surveillance
Activities

Because our future needs effective antibiotics.

New Section:
LIBRA Symposia offers an abstract book and symposium presentations from ECCMID, April 2002. →

Protecting Health & Life
Appropriate Use of Antibiotics
Surveillance

September 30, 2002
Determinants of Co-Colonization with Group B Streptococcus Among Heterosexual College Couples
Shannon D. Manning et al.
Epidemiology, 13: 533-539 (2002)

September 16, 2002
Inhibition, Resistance Development and Increased Antibiotic and Antimicrobial Resistance Caused by Nutraceuticals
Ward PM, Fasitsas S, Katz SE
Journal of Food Protection 65 (3):528-533 (2002)

Inquiry of the week

Which is the predominant pathogen accounting for 70-95% of urinary tract infection (UTI) cases?

Escherichia coli
 Staphylococcus saprophyticus
 Proteus mirabilis

GO

www.librainitiative.com

Disclaimer
© Copyright Bayer AG 2001

Antibiotica
correct
gebruiken
...

www.librainitiative.com

Een persoonlijke presentatie ...

Affiliatie



Université catholique de Louvain (Brussel)

- Onderwijs in Farmacologie/Farmacotherapie
- Cursus in de 3de cyclus over de ontwikkeling van het geneesmiddel
- **Creatie van de cursus Klinische farmacie (Farmaceutische zorgen)**

PHARMACIE

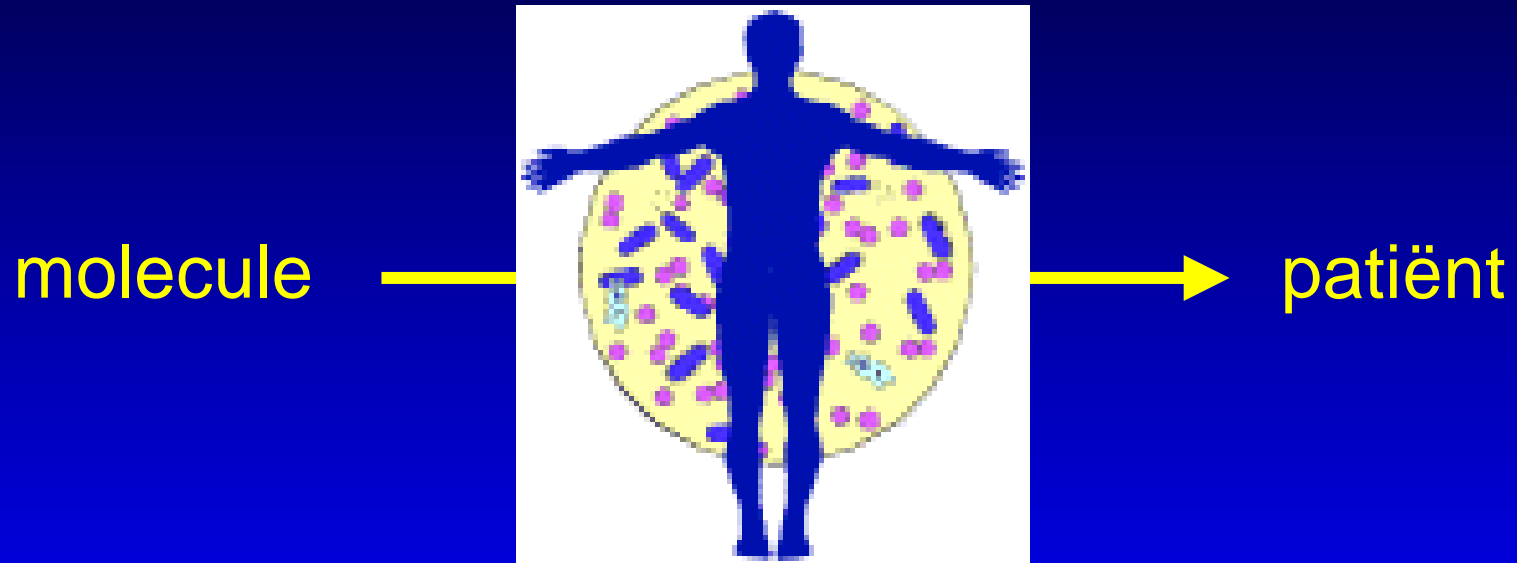
La Pharmacie clinique ...
Un nouveau programme de formation continue à L'UCL

Programme complet (DES)
(accessible aux pharmaciens)

Certificat
(accessible aux pharmaciens hospitaliers)

<http://www.md.ucl.ac.be/pharma/pharmacie-clinique>

Een verstandig antibioticagebruik : de kern van het probleem ...



- Internetcursus over anti-infectieuze farmacologie

<http://www.antiinfectieux.org>

Het ideale antibioticum ...

De
molecule

Eenvoudige
en
doeltreffende
oplossingen

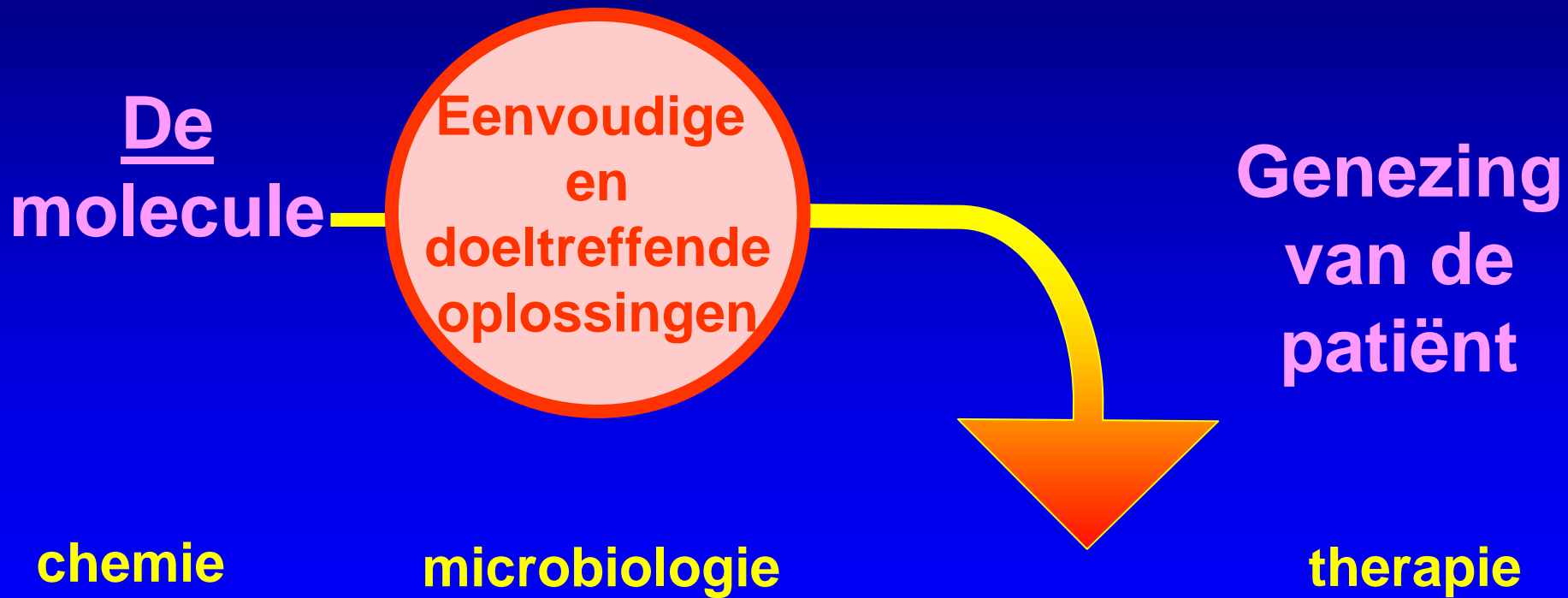
Genezing
van de
patiënt

chemie

microbiologie

therapie

Maar in de realiteit ?



Meest voorkomende oorzaken van een mislukte antibioticakuur ...

- **‘Schijn’-mislukking**

- verkeerde diagnose
- onderliggende ziekte, niet beïnvloedbaar door de antibiotica
- gebrek aan geduld
- inactivatie van het antibioticum

- **Mislukkingen gewijt aan de patiënt zelf**

- geen strikte naleving van de behandeling (in brede zin)
- inadequate toedieningsmethode (in brede zin)
- verminderde weerstand

Adaptatie van J.C. Pechère
(*In Schorderet et coll.*, 1988, 1993, 1998

- **Farmacologische mislukkingen**

- **te lage dosis geneesmiddel**
- **onvoldoende kennis van de farmacodynamische parameters**
- inactivatie *in situ* of onvoldoende drainage

- **Mislukkingen te wijten aan het micro-organisme**

- verkeerd pathoogeen
- **weerstandsvorming tijdens de behandeling**
- **onvoldoende bactericide activiteit en dus blijvende bacteriële besmetting**
- inoculum-effect

Structuur van deze uiteenzetting

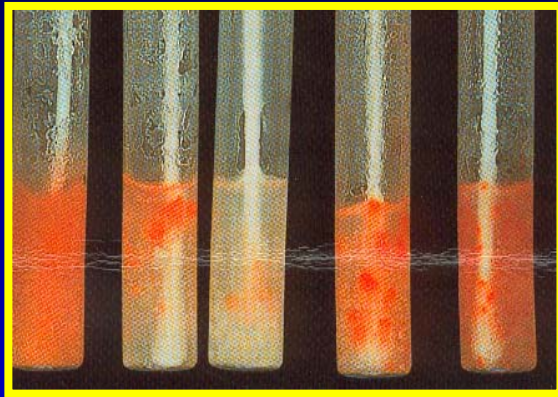
- **De farmacodynamische basiselementen van antibiotica**
 - Waarom ?
 - Hoe ?
 - Huidige beschikbare gegevens over de belangrijkste antibioticaklassen
 - Een oefening met ciprofloxacin [anti-Gram (-)]
-
-

- **farmacodynamie en resistentie ...**
 - Wat staat er op het spel ...
 - Werkingswijze ...
 - De verhoudingen tussen piek/MIC, MPC, ...
 - Een oefening met levofloxacin en moxifloxacin
[anti-Gram (+)]

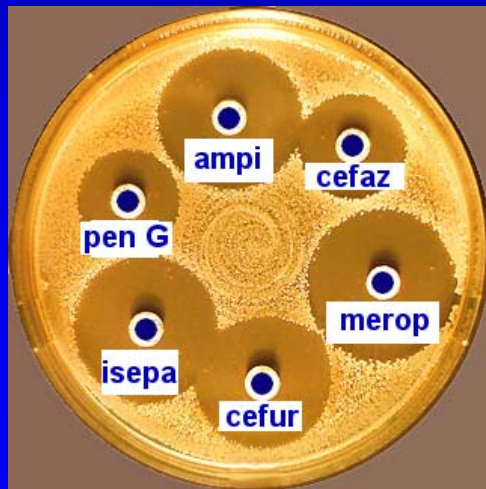
1ste deel ...

Het ABC van PK/PD ...

Een nieuw antibioticum komt op de markt ...



identificatie

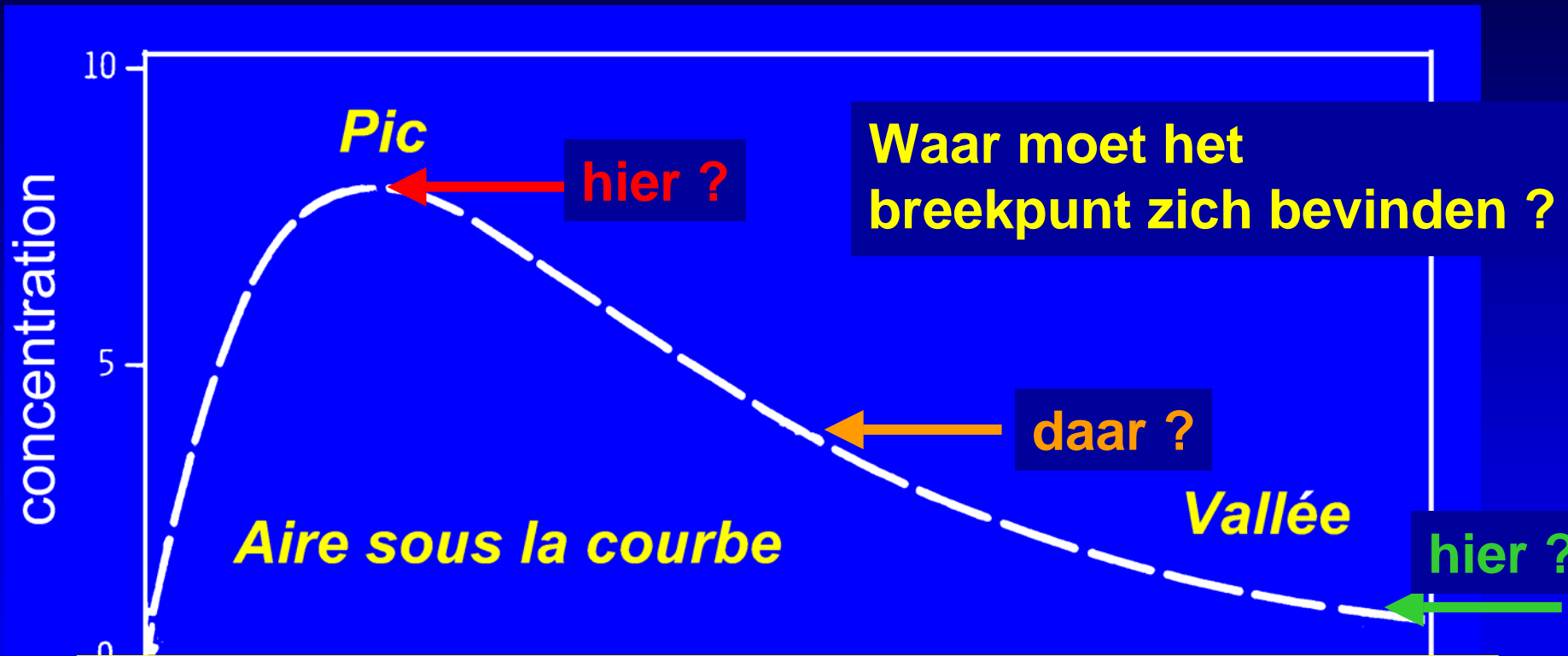


gevoeligheid  Breekpunt

**onveranderlijke
concentraties
in de tijd**

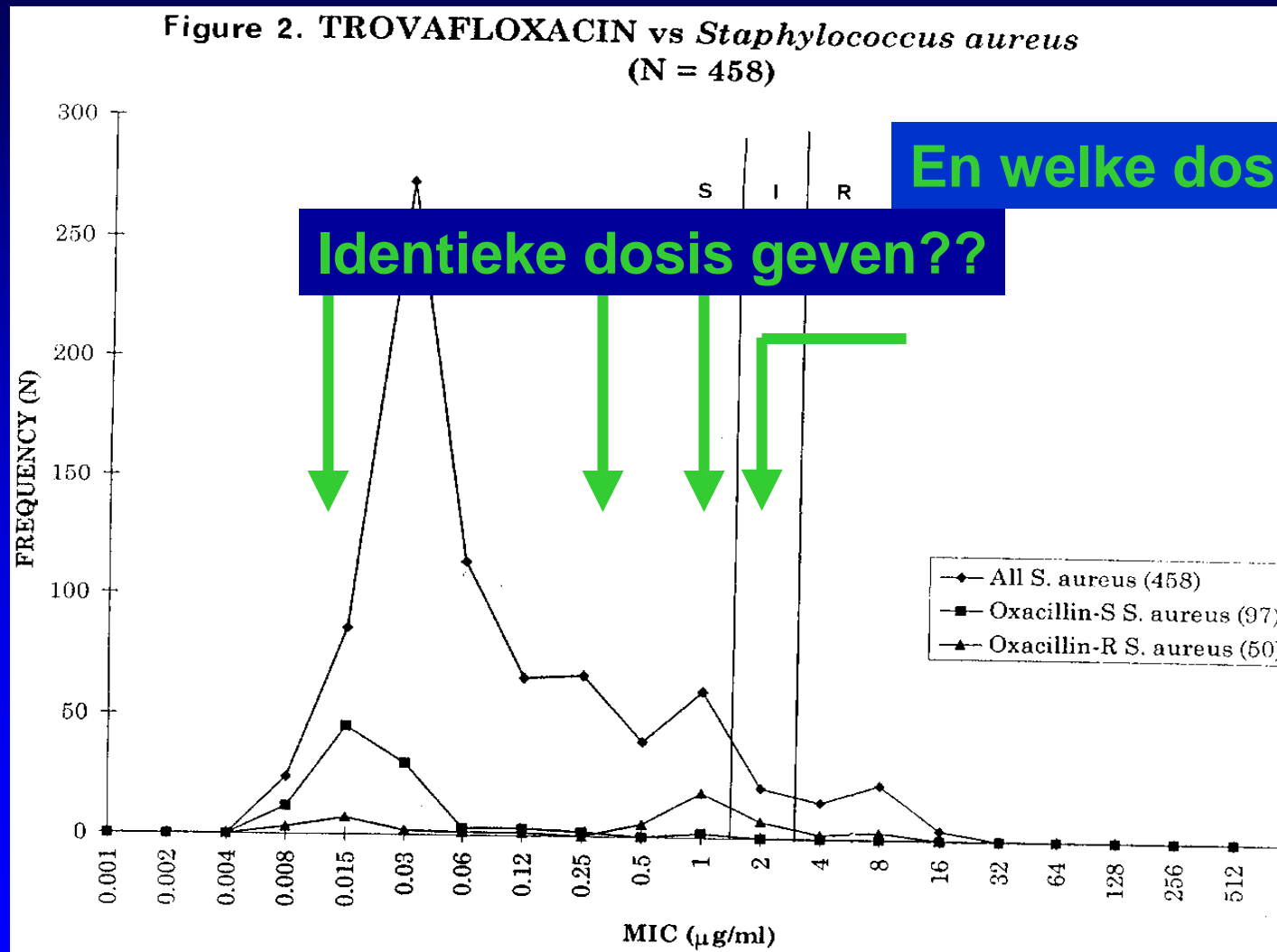
**Kwantum-
limiet
(ja / nee)**

De statische methodes zijn (meestal) niet geschikt om de *in vivo* gevoeligheidscondities te bepalen

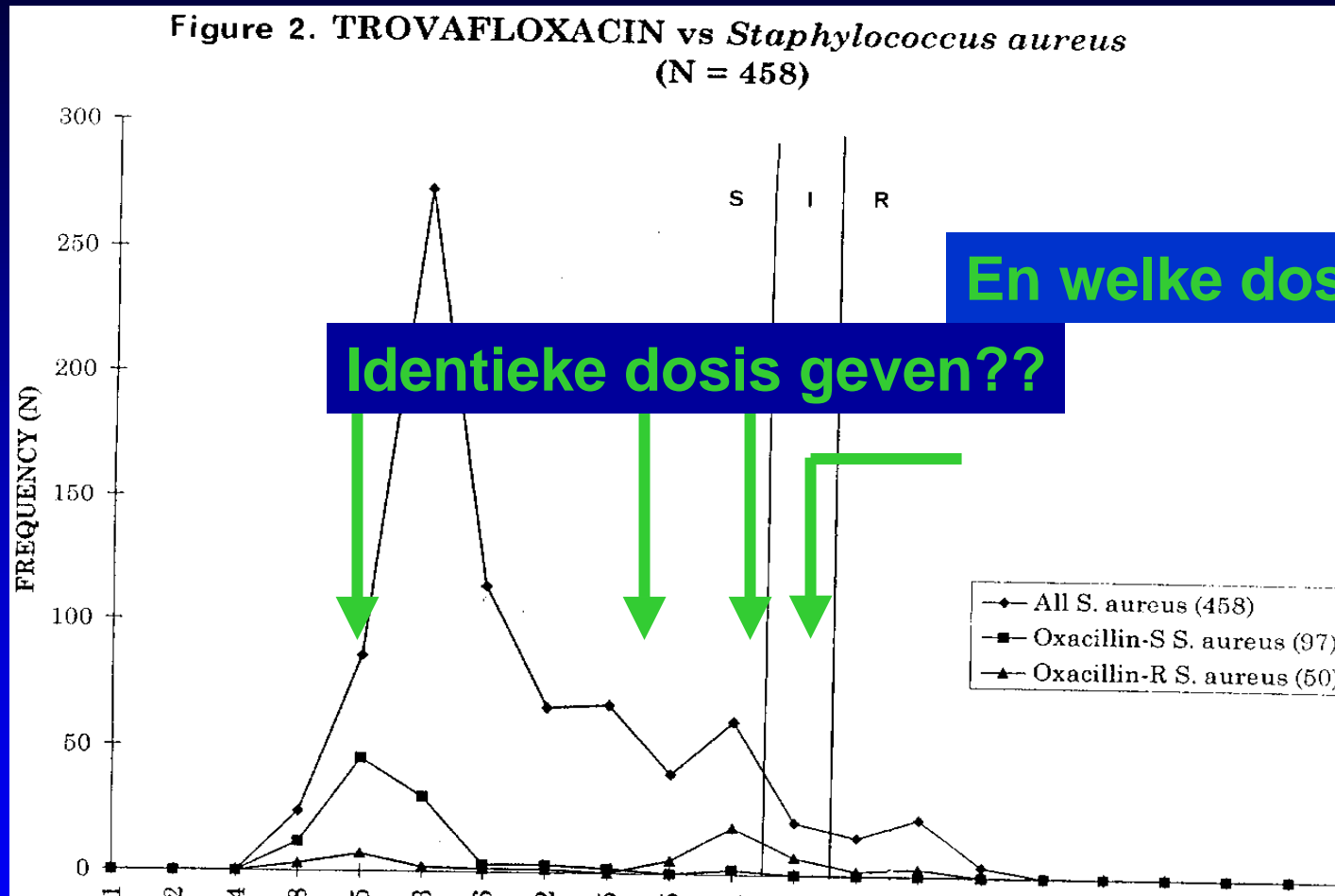


Eerste moeilijkheid:
breekpunten houden geen rekening met de variaties
in de tijd van de serumgehalten ...

De gevoeligheid van de micro-organismen volgt een - potentieel - complexe continue functie



De gevoeligheid van de micro-organismen volgt een - potentieel - complexe continue functie

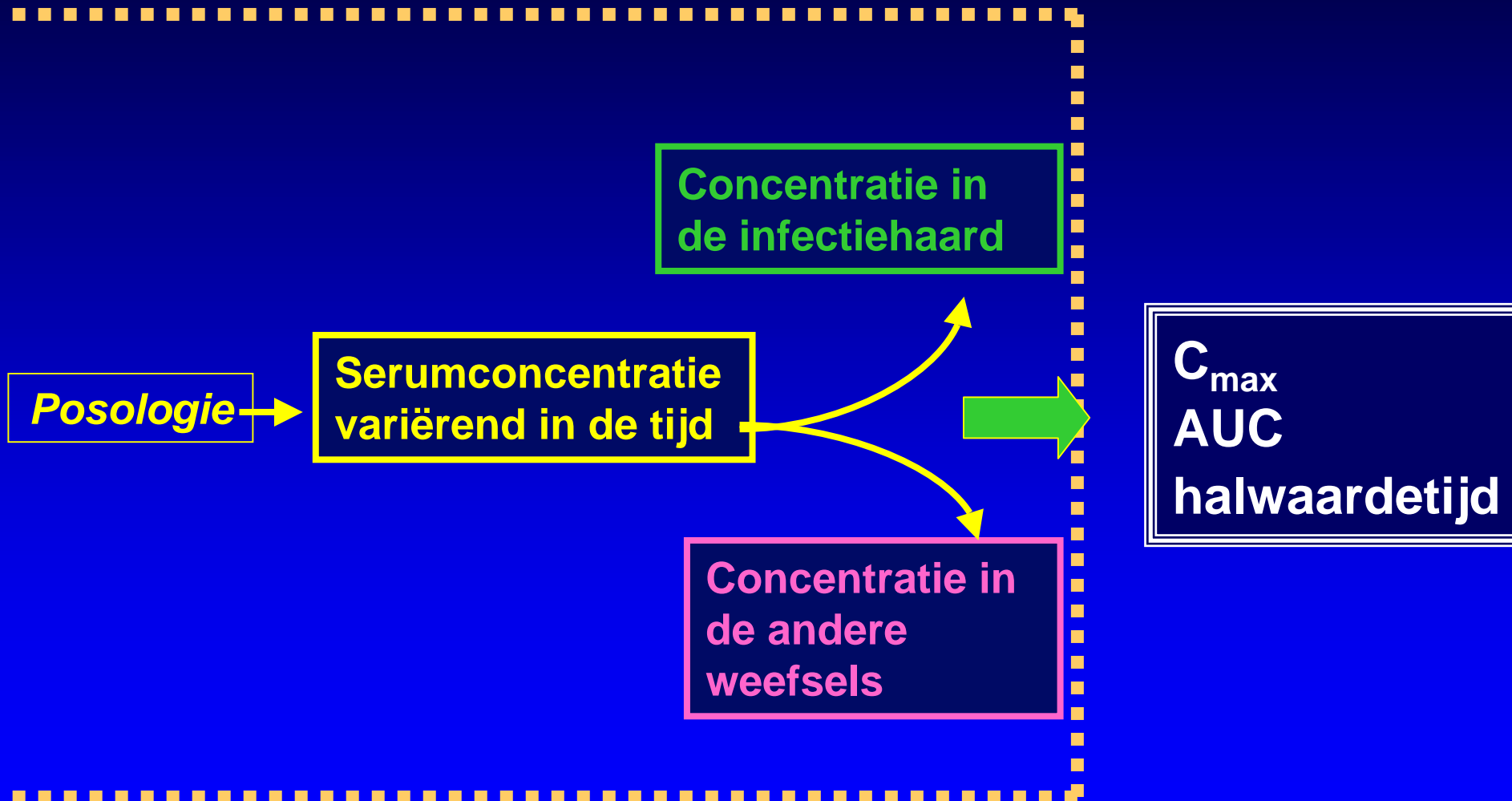


En welke dosis hier?

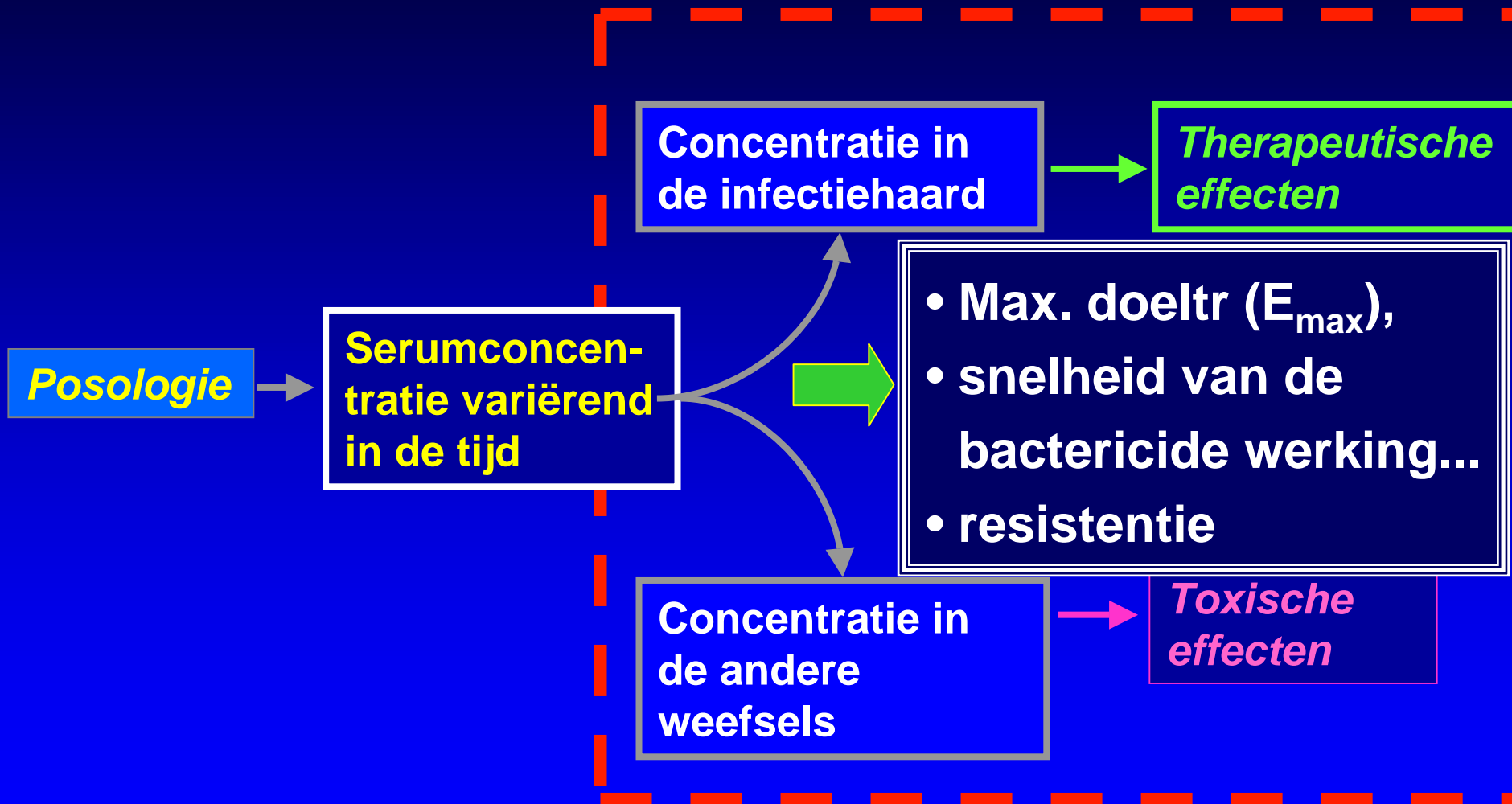
Identieke dosis geven??

Tweede moeilijkheid : de breekpunten brengen - soms tegenstrijdige - kwantumlimieten in een MIC-verdeling die in essentie continu is

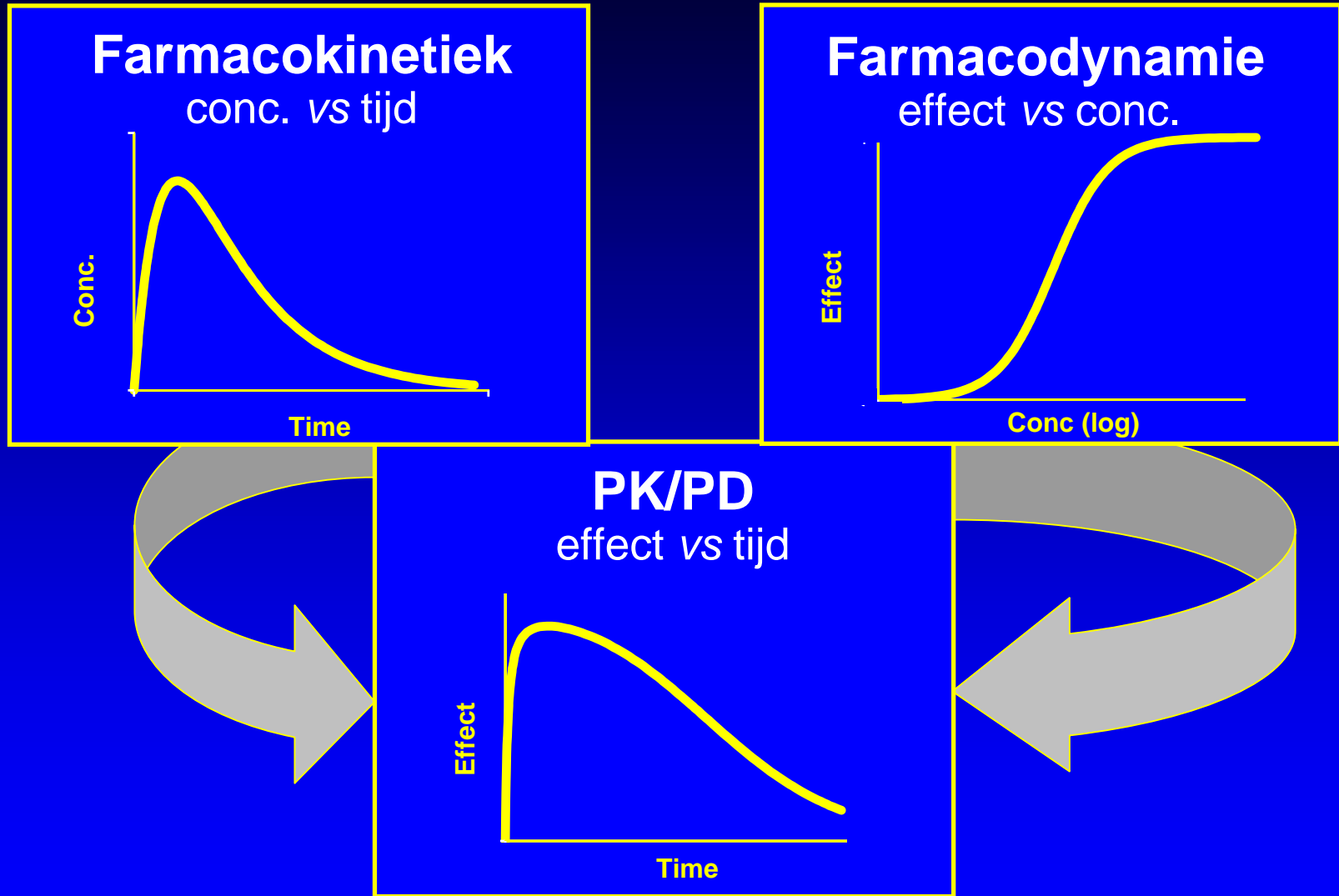
Farmacokinetiek



Farmacodynamie

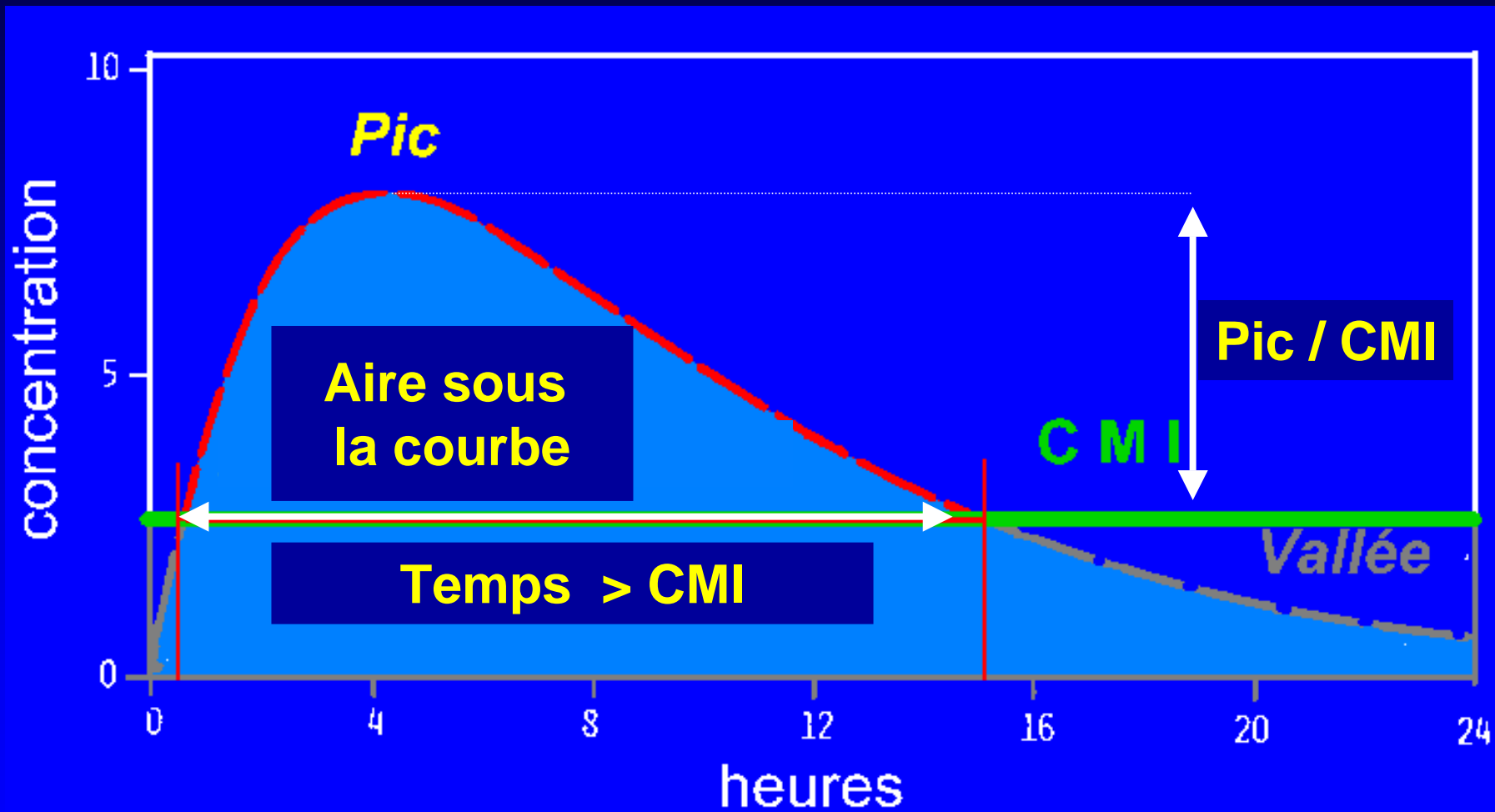


Van farmacokinetiek naar farmacodynamie ...



Adaptatie van H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

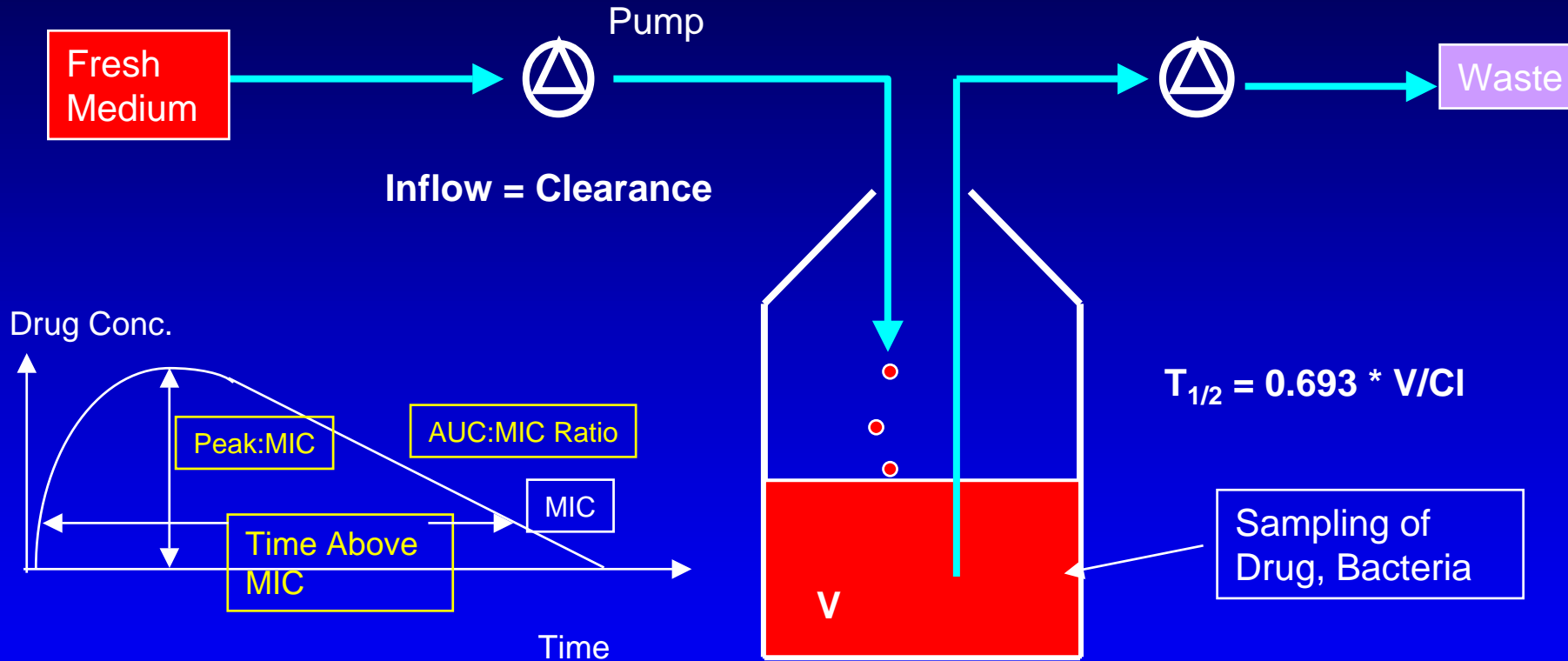
Farmacocinetiek → Pharmacodynamie



Vervolg van de uiteenzetting (1ste deel) ...

Een kleine toelichting over de
gebruikte methoden ...

Dynamische modellen in vitro:



Adaptatie van M.N. Dudley, ISAP / FDA Workshop, March 1st, 1999

Dierlijke modellen

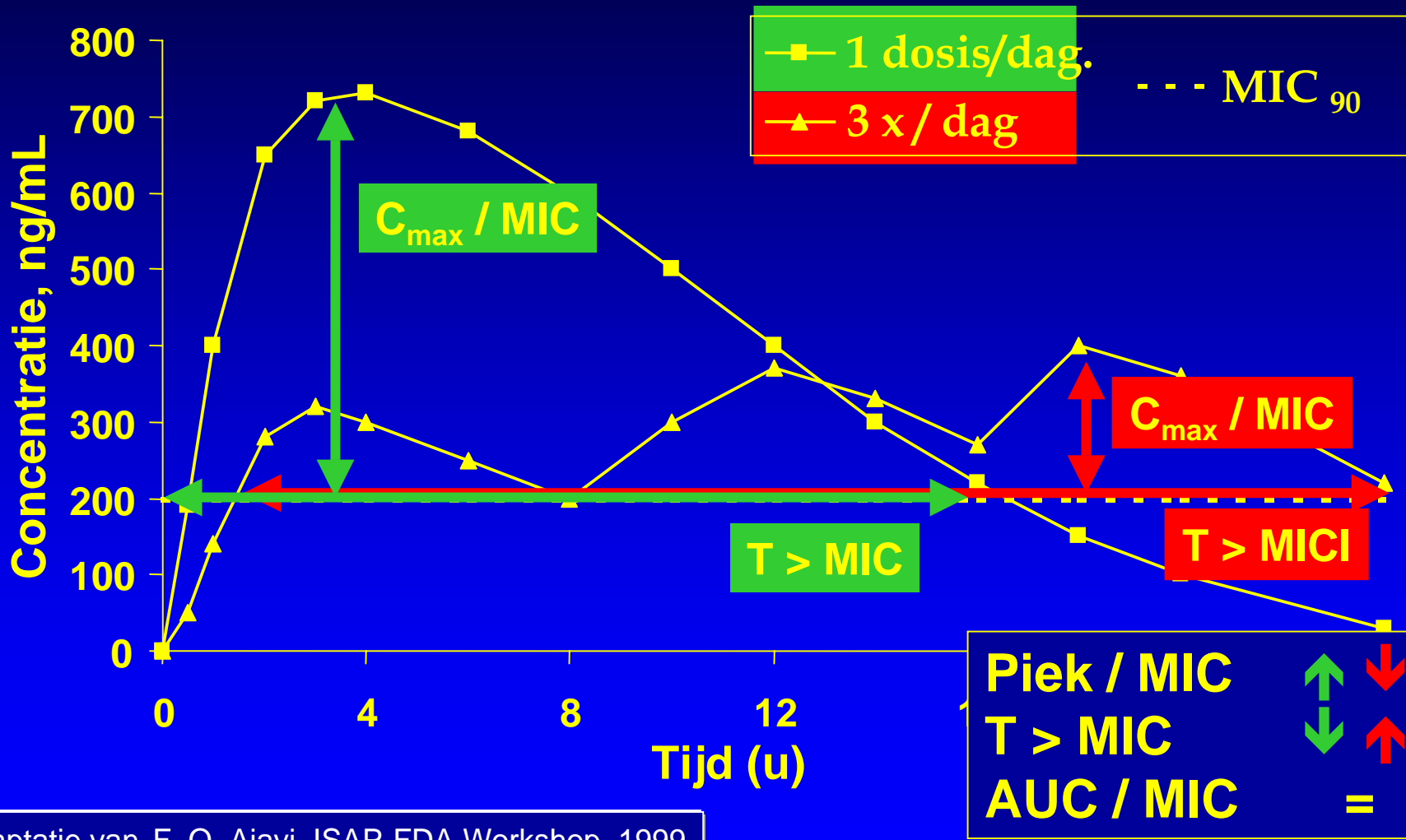
- Neutropenische muis
- konijnen (endocarditis, ...)
- ratten, enz...

Dankzij deze modellen kan men een ZEER breed gamma van toedieningsschema's bestuderen zodat men :

- **de covariante parameters kan dissociëren (C_{\max} vs AUC ...)**
- **de omstandigheden kan bestuderen die hebben geleid tot de mislukking van de antibioticakuur**

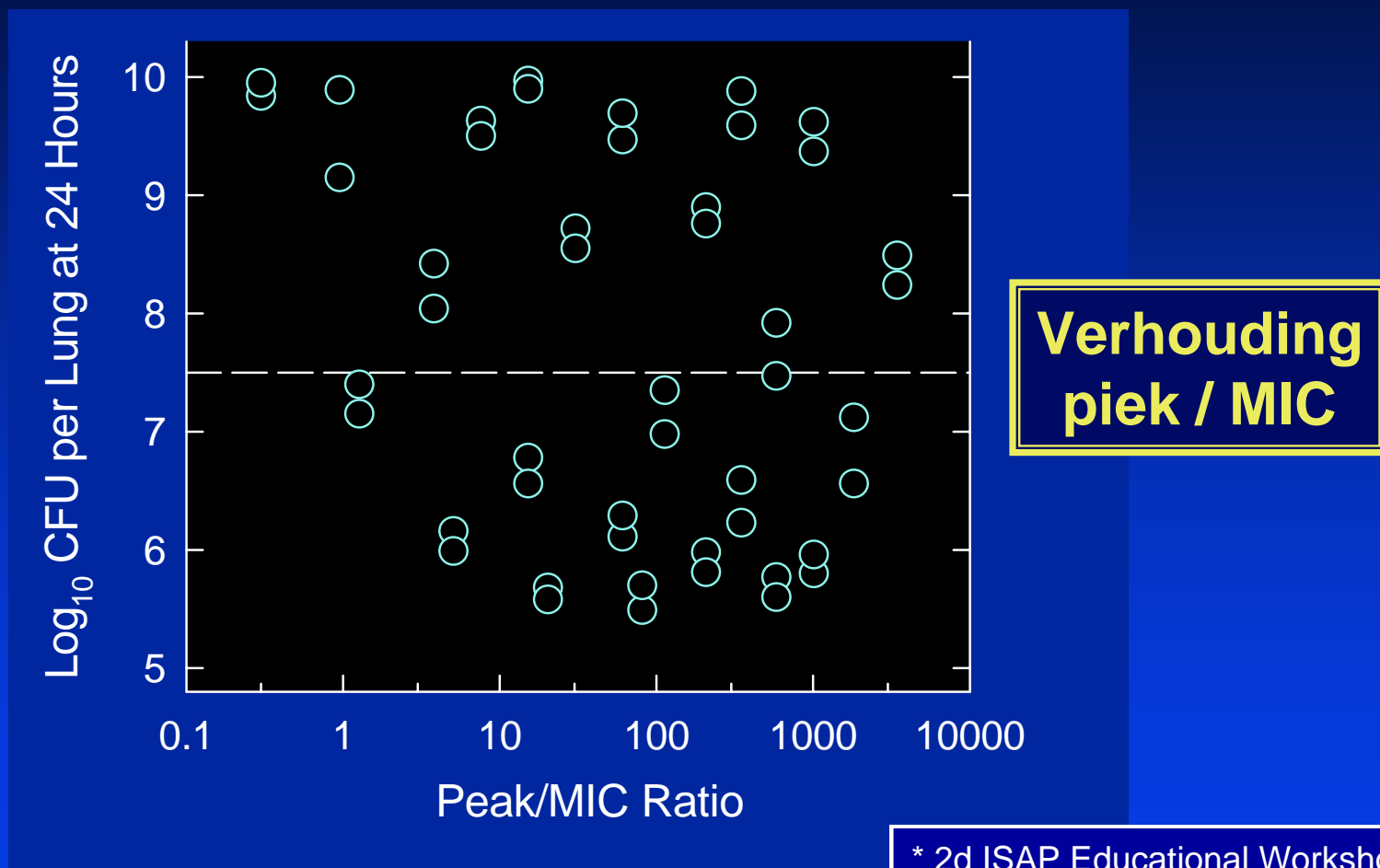
Adaptatie van W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

Farmacokinetische covariabelen dissociëren



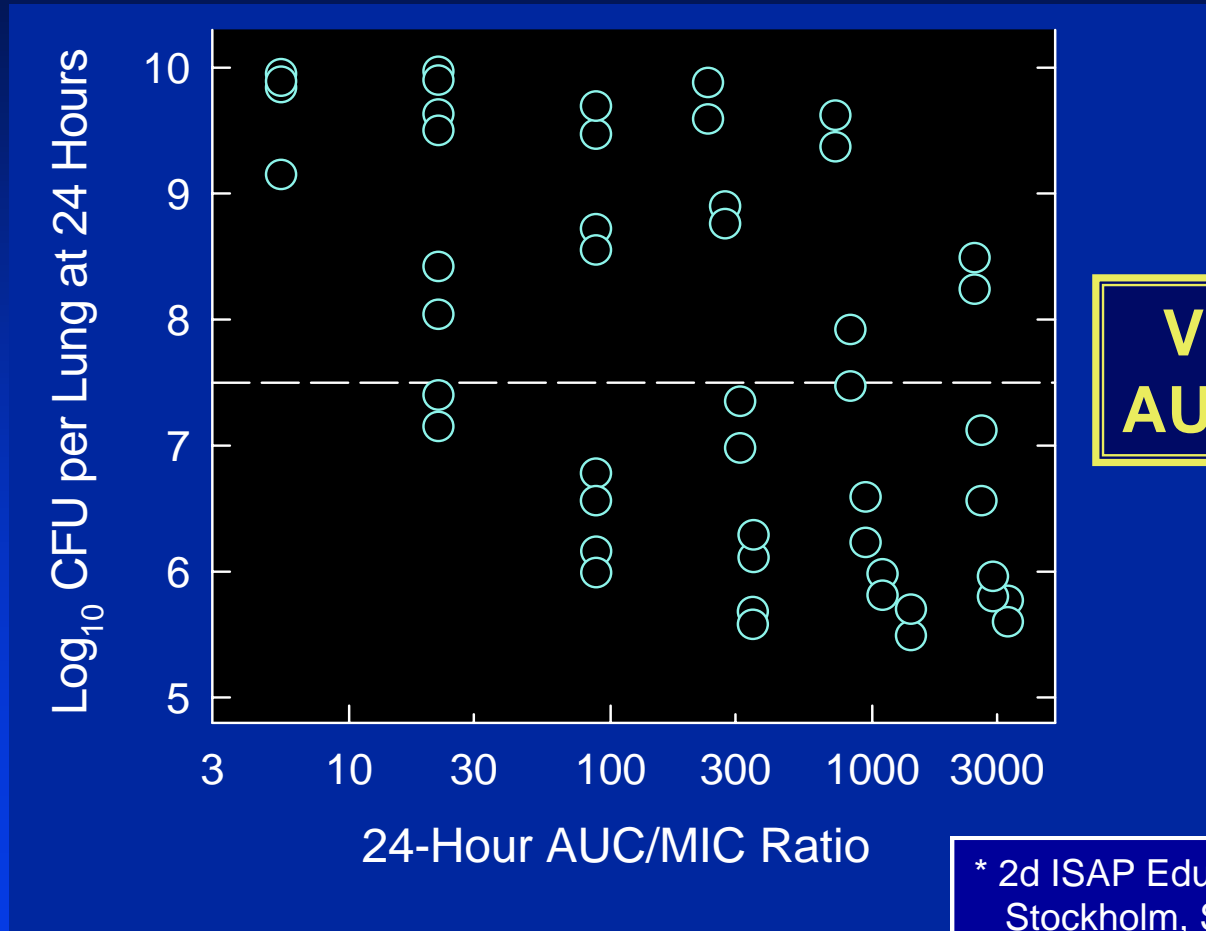
Adaptatie van F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

De farmacokinetische parameters opzoeken die de doeltreffendheid van een β -lactam voorspellen in een 'murine pneumonie'-model (*Klebsiella pneumoniae*) bij de neutropenische muis (volgens W.A. Craig *)

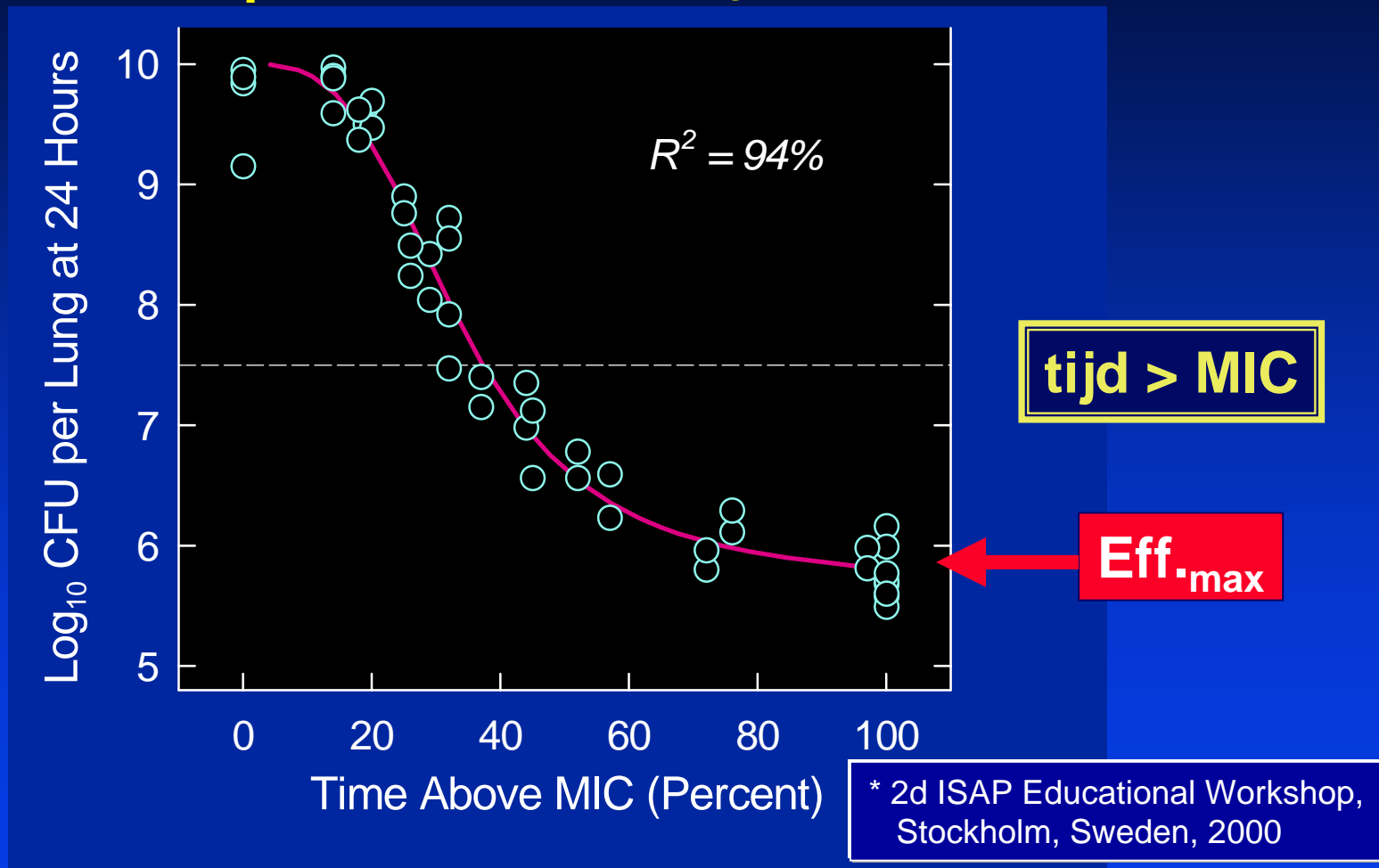


* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

De farmacokinetische parameters opzoeken die de doeltreffendheid van een β -lactam voorspellen in een 'murine pneumonie'-model (*Klebsiella pneumoniae*) bij de neutropenische muis (volgens W.A. Craig *)



De farmacokinetische parameters opzoeken die de doeltreffendheid van een β -lactam voorspellen in een 'murine pneumonie'-model (*Klebsiella pneumoniae*) bij de neutropenische muis (volgens W.A. Craig *)



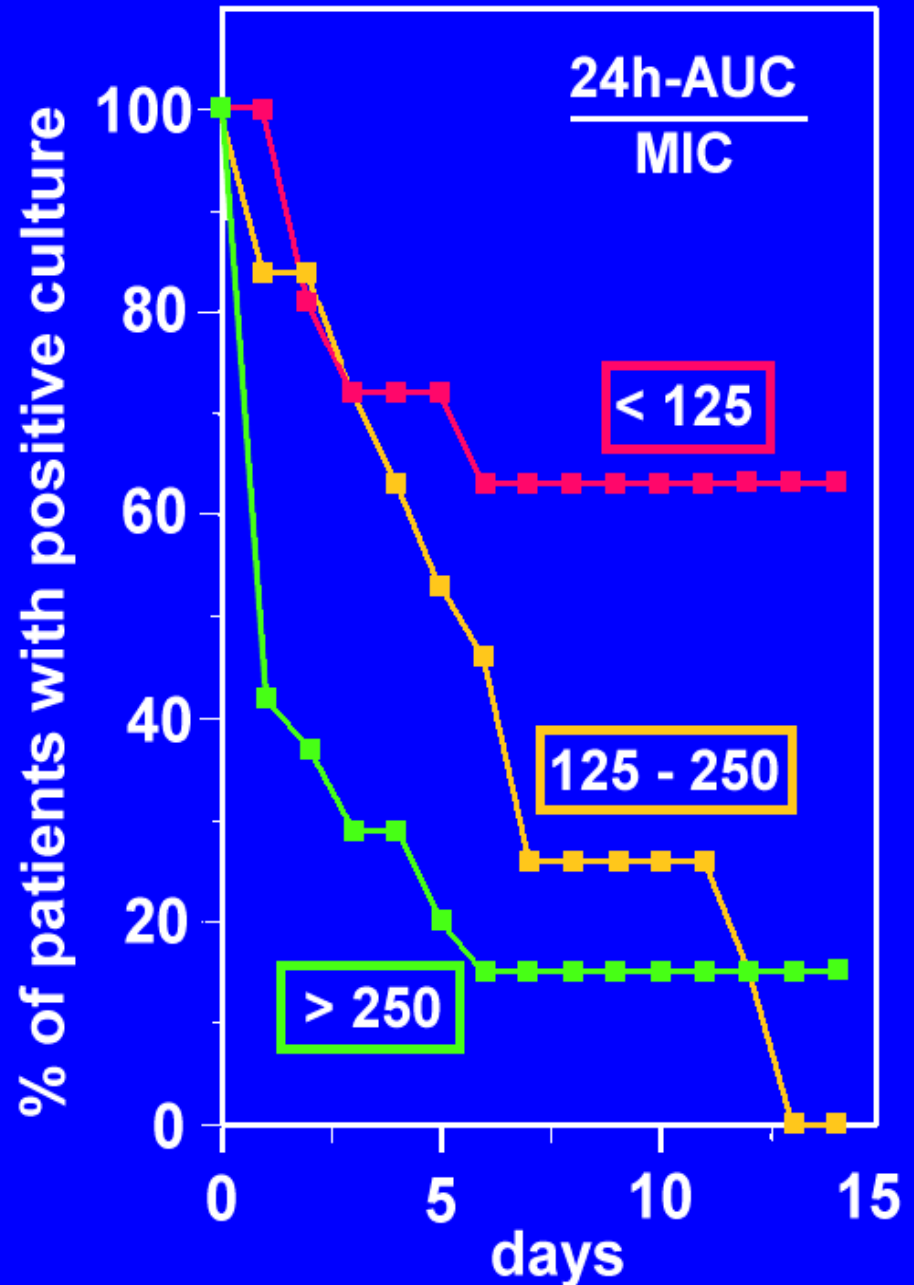
Methoden (vervolg)

Klinische proeven ...

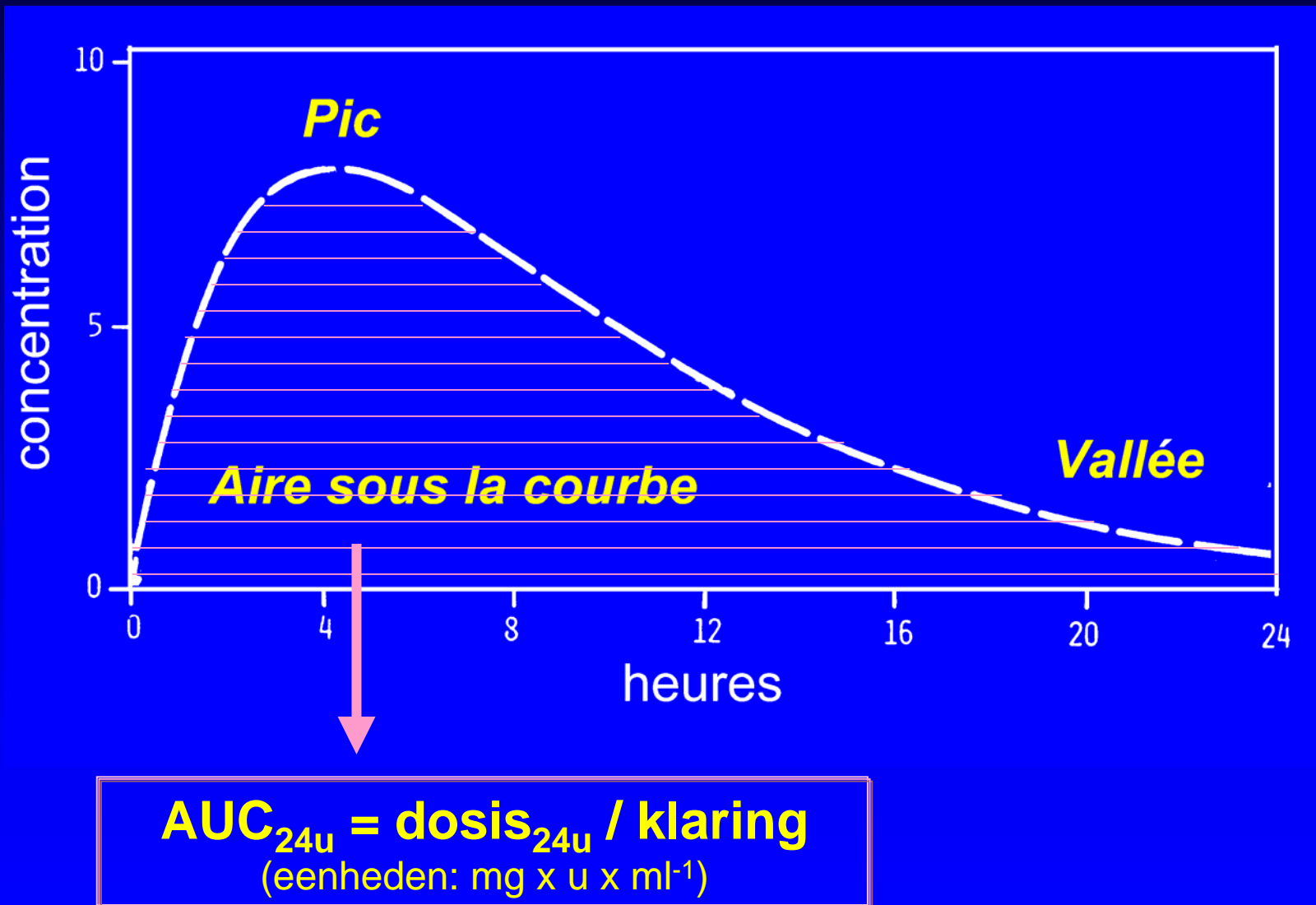
Fluoroquinolonen in de klinische praktijk

De rol van de
verhouding
24h AUC / MIC

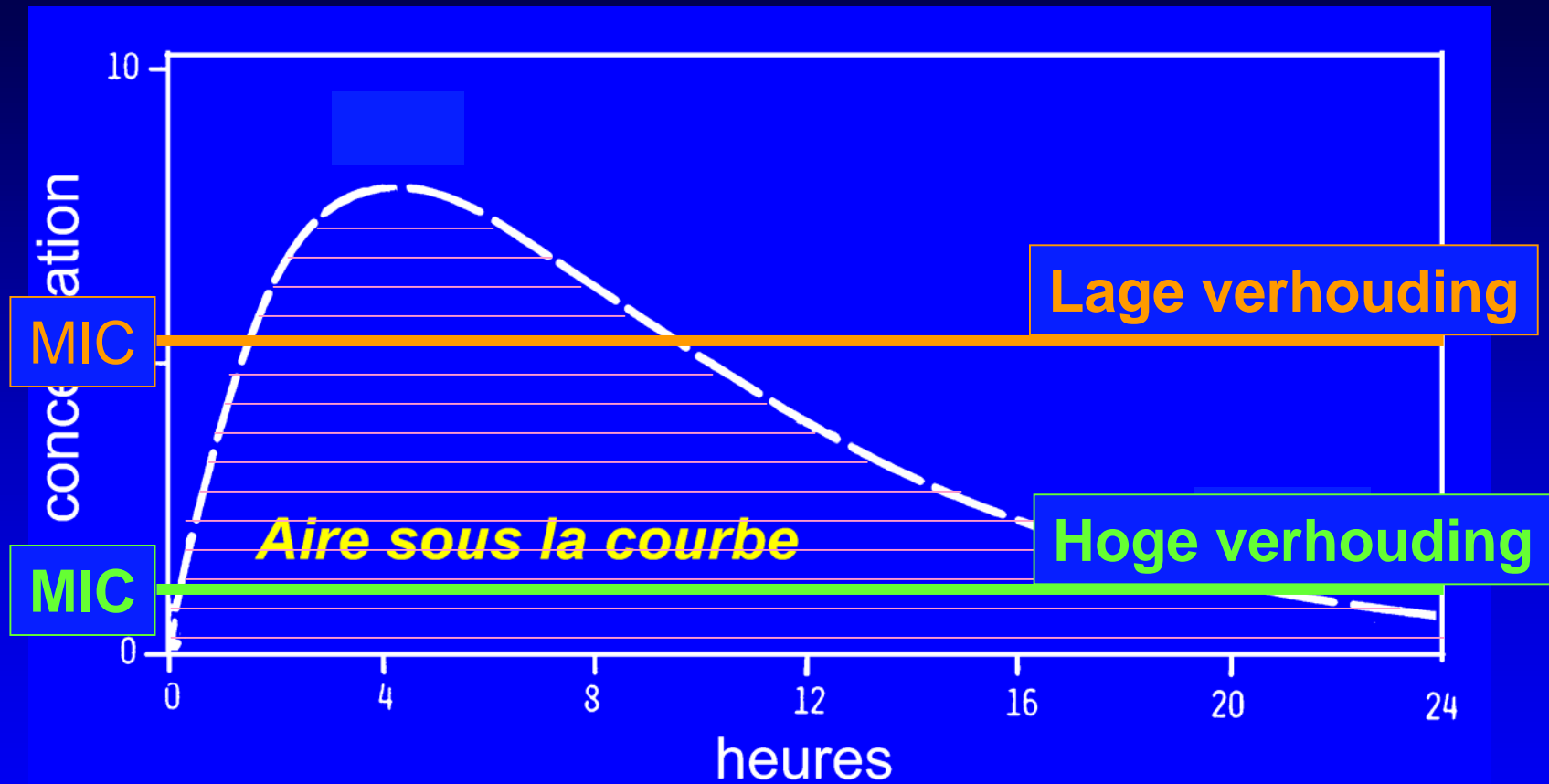
Forrest et al., AAC, 1993



De betekenis van een “24u AUC”



De rol van de verhouding “ 24u AUC / MIC ” (AUIC)



24h AUC / MIC = 125  **5 x MIC over 24u**
(eenheden: u)

Fluoroquinolonen ...

Is een verhouding AUC_{24u} / MIC
van 125 **HET** tovercijfer ?

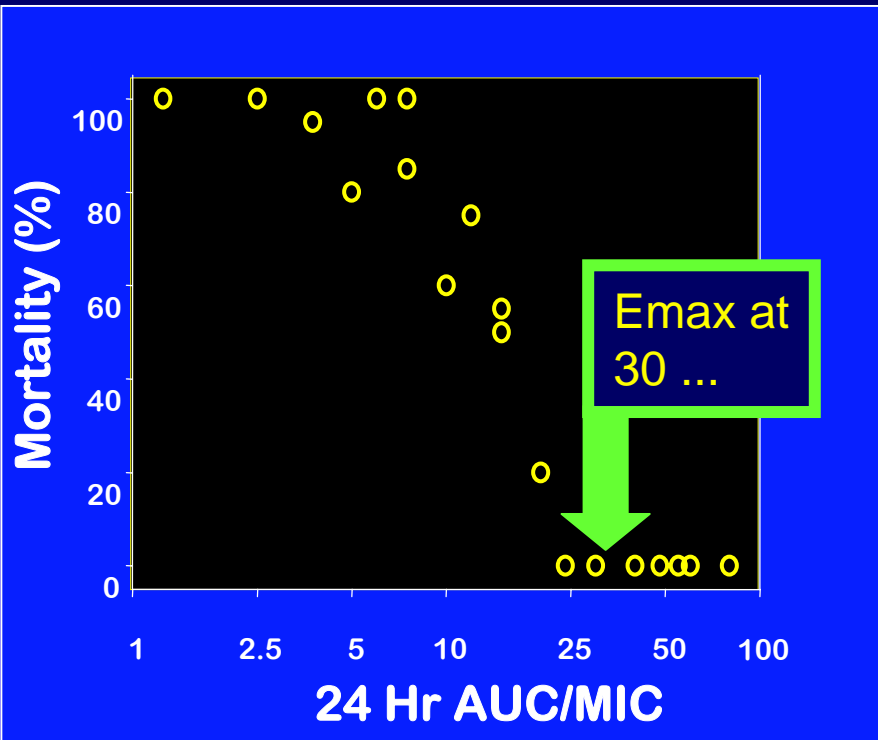


125 was de grens waaronder het aantal mislukkingen
onaanvaardbaar werd door :

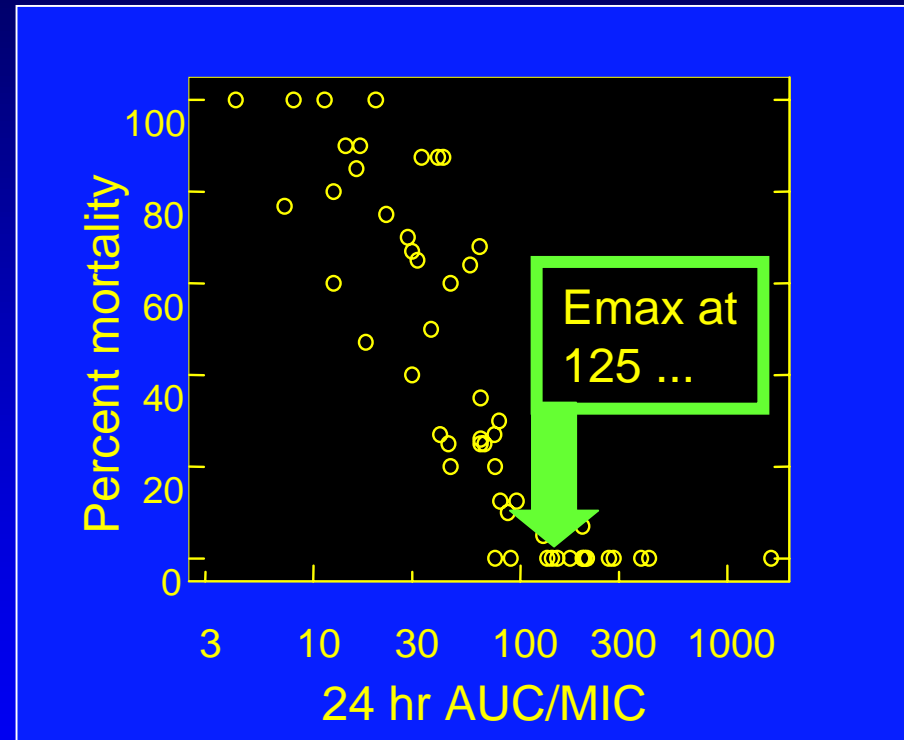
- een te hoge MIC
- een te lage dosering
(de AUC is evenredig met de dosis ...)

De weerstand van de gastheer beïnvloedt de vereiste AUC ...

Relationship Between 24 Hr AUC/MIC and Mortality for Fluoroquinolones against *S. pneumoniae* in Immunocompetent vs. Immunocompromised animal Models



niet-neutropenisch



neutropenisch

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

Beperkingen van de klinische proeven ...

- Problemen bij het zoeken naar de omstandigheden van de mislukking
 - **teveel verschillende behandelingen (en variabelen ...)**
- Wisselende pathologieën en comorbiditeiten
 - **een complexe experimentele basis**
- Monotone therapeutische schema's
 - **onvoldoende dissociatie van de covariabelen**

Schentag ... AUC/MIC

Drusano... piek /MIC

De klinische proeven zijn nuttig maar hun resultaten en de kwaliteit ervan zijn te nauw verbonden met de omstandigheden waarin de studie werd verricht ...

Methoden

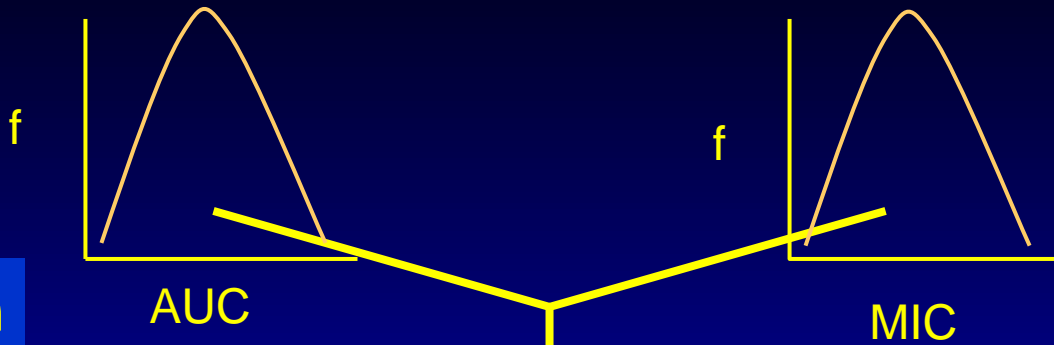
- Farmacokinetiek van de populatie en simulaties

Monte-Carlo-simulatie

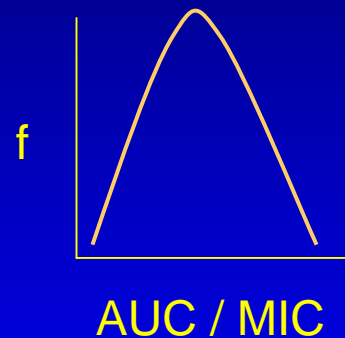


R. Wise, 11th ECCMID, 2001

patiënten

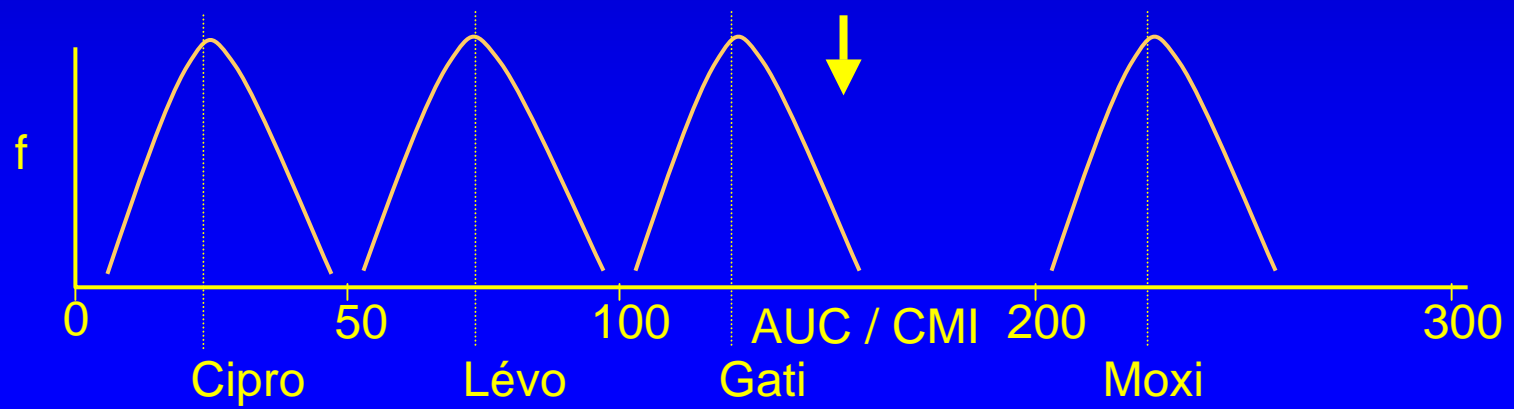


bouillon



**Monte-Carlo-simulatie
voor pneumokokken**

R. Wise, 11th ECCMID, 2001



" The heart of the matter "

PK/PD-parameters van de huidige
antibiotica en hun doeltreffendheid ...

Verschillende soorten antibiotica, opgedeeld volgens hun PK/PD-eigenschappen (van 1 naar 3)

(volgens WA. Craig, 2000; herzien in 2002)

1. Antibiotica met **tijdsafhankelijke** werking, weinig of geen invloed van de concentratiegraad en met weinig of geen blijvende werking

AB

β -lactamen
clindamycine
oxazolidinonen
flucytosine

PK/PD-parameter

Tijd boven de MIC

Doel:
De tijd
boven de
MIC
maximali-
seren

* 2d ISAP Educational Workshop,
Stockholm, Sweden, 2000;
revised accord. Craig, ICAAC 2002

Verschillende soorten antibiotica, opgedeeld volgens hun PK/PD-eigenschappen (van 2 naar 3) (volgens WA. Craig, 2000; herzien in 2002)

2. Antibiotica met **tijdsafhankelijke** werking, weinig of geen invloed van de concentratiegraad, maar met uitgesproken aanhoudende effecten

AB

glycopeptiden
tetracyclinen
macroliden
streptograminen
fluconazol

PK/PD- parameter

verhouding
 AUC_{24u} / MIC

Doel:

De toegediende
AB-doseringen
optimaliseren

* 2d ISAP Educational Workshop,
Stockholm, Sweden, 2000;
revised accord. Craig, ICAAC 2002

Verschillende soorten antibiotica, opgedeeld volgens hun PK/PD-eigenschappen (van 3 naar 3)
(volgens WA. Craig, 2000; herzien in 2002)

3. Antibiotica met een concentratie-afhankelijke bactericide werking en met aanhoudende nawerkingen (post-antibiotische werking)

AB

aminoglycosiden
fluoroquinolonen
daptomycin
ketoliden
amphotericine

PK/PD-parameter

**Piek
en
verhouding
 AUC_{4u} / MIC**

Doel :

**Piek en
toegedijende
AB-dosering
optimaliseren**

* 2d ISAP Educational Workshop,
Stockholm, Sweden, 2000;
revised accord. Craig, ICAAC 2002

Illustraties en oefeningen

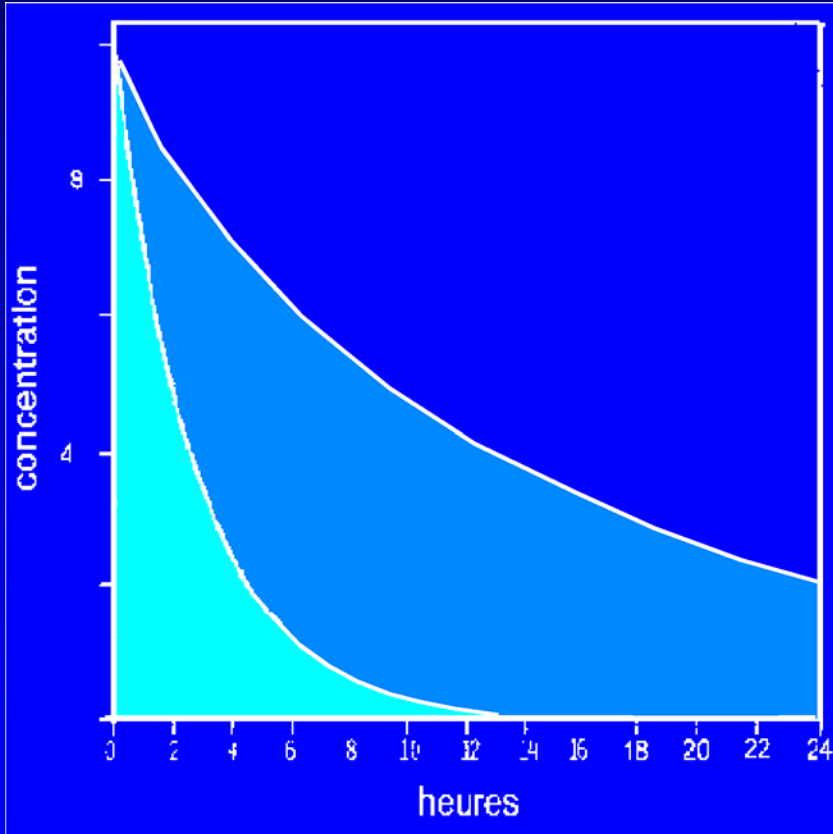
Doeltreffendheid ...

- **Ciprofloxacin**
voor Gram (-)

Doeltreffendheid en resistentie ...

- **levofloxacin** en
moxifloxacin ...
voor Gram (+)

De AUC optimaal gebruiken ...



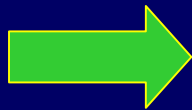
**AUC = integraal van de
concentratie in
verhouding met de tijd**

- **omgekeerd afhankelijk
van de
eliminatiesnelheid**

$$\text{AUC} = \text{Dosis} / \text{Klaring}$$

PK/PD in actie ...

De minimale verhouding AUC / MIC is 125



- De dosis bepalen
- De overeenstemmende AUC opzoeken
- de maximale MIC van de te behandelen ziekteverwekker bepalen

Fluoroquinolonen met standaarddoseringen

Product	Dosering (mg/24u)	AUC	MIC _{MAX}
norfloxacin	800	14	0.125
ciprofloxacin	400	17	0.125
ofloxacin	800	66	0.6
levofloxacin	500	45	0.4
pefloxacin	800	108	1

* op basis van normale halfwaardetijden en met dosissen berekend voor een volwassene van 60 kg

Fluoroquinolonen: de dosis aanpassen om hogere MIC-waarden te bereiken ...

Dagelijkse MIC-dosering voor ciprofloxacin	AUC	MIC voor $AUC_{24u}/MIC=125$
400	17	0.125
800	34	0.25
1200	51	0.5

* op basis van normale halfwaarde-tijden en met dosissen berekend voor een volwassene van 60 kg

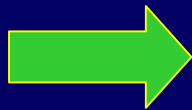
Kan men nog hogere MIC-waarden bereiken ?

Gevolgen van een verlaging in de klaring

ciprofloxacine	AUC vr CI		Toelaatbare MIC-waarden vr CI	
	nle	50%	nle	50%
400	17	34	0.125	0.25
800	34	68	0.25	0.5
1200	51	102	0.4	0.8

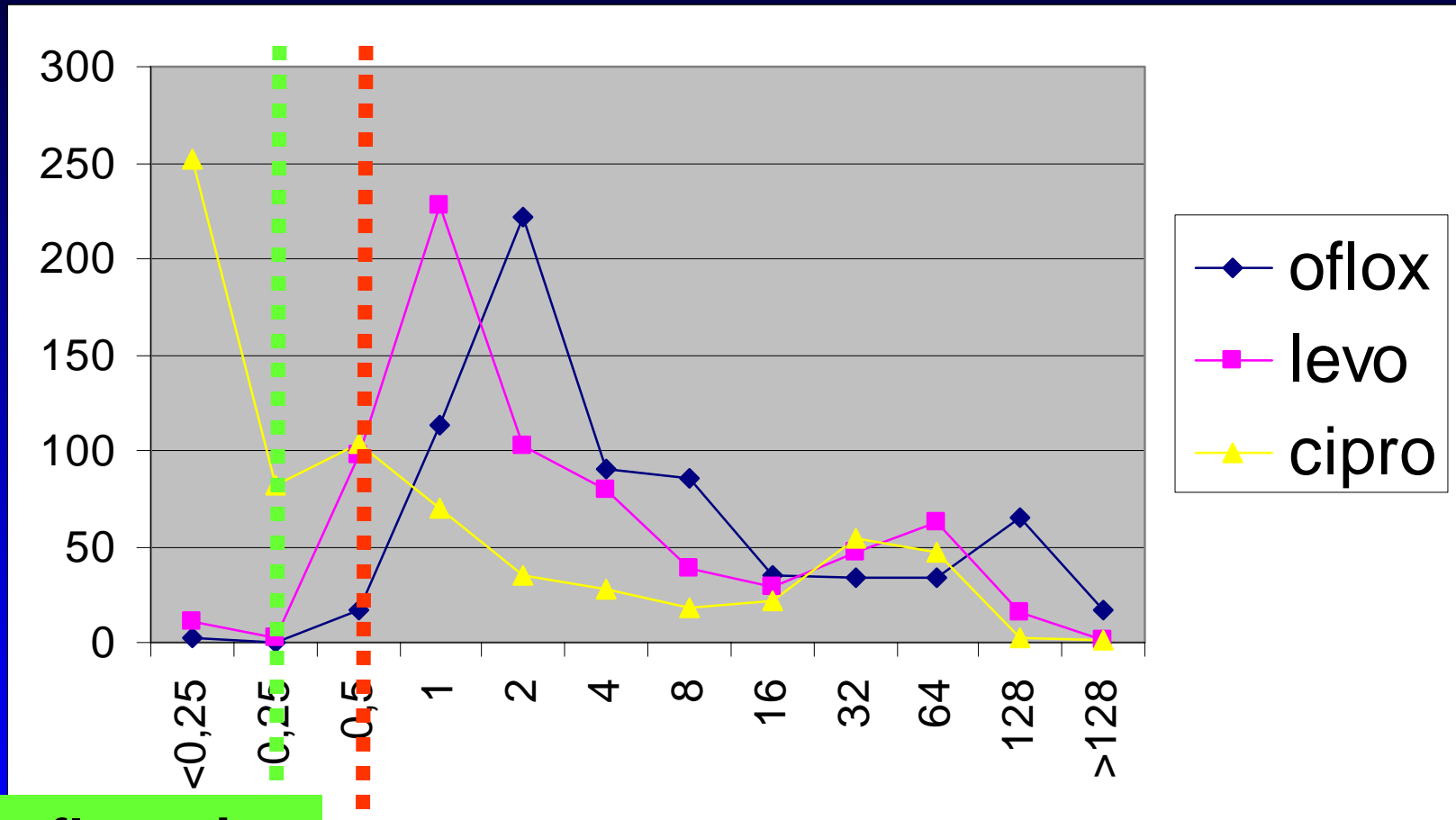
En omgekeerd ...

De minimale AUC / MIC-verhouding is 125



- De VERDELING van de MIC-waarden binnen de dienst of in het ziekenhuis opzoeken
- de dosis bepalen die beantwoordt aan de lokale noden

Het belang van de verdeling van de MIC voor *Ps. aeruginosa*: Ciprofloxacin in België

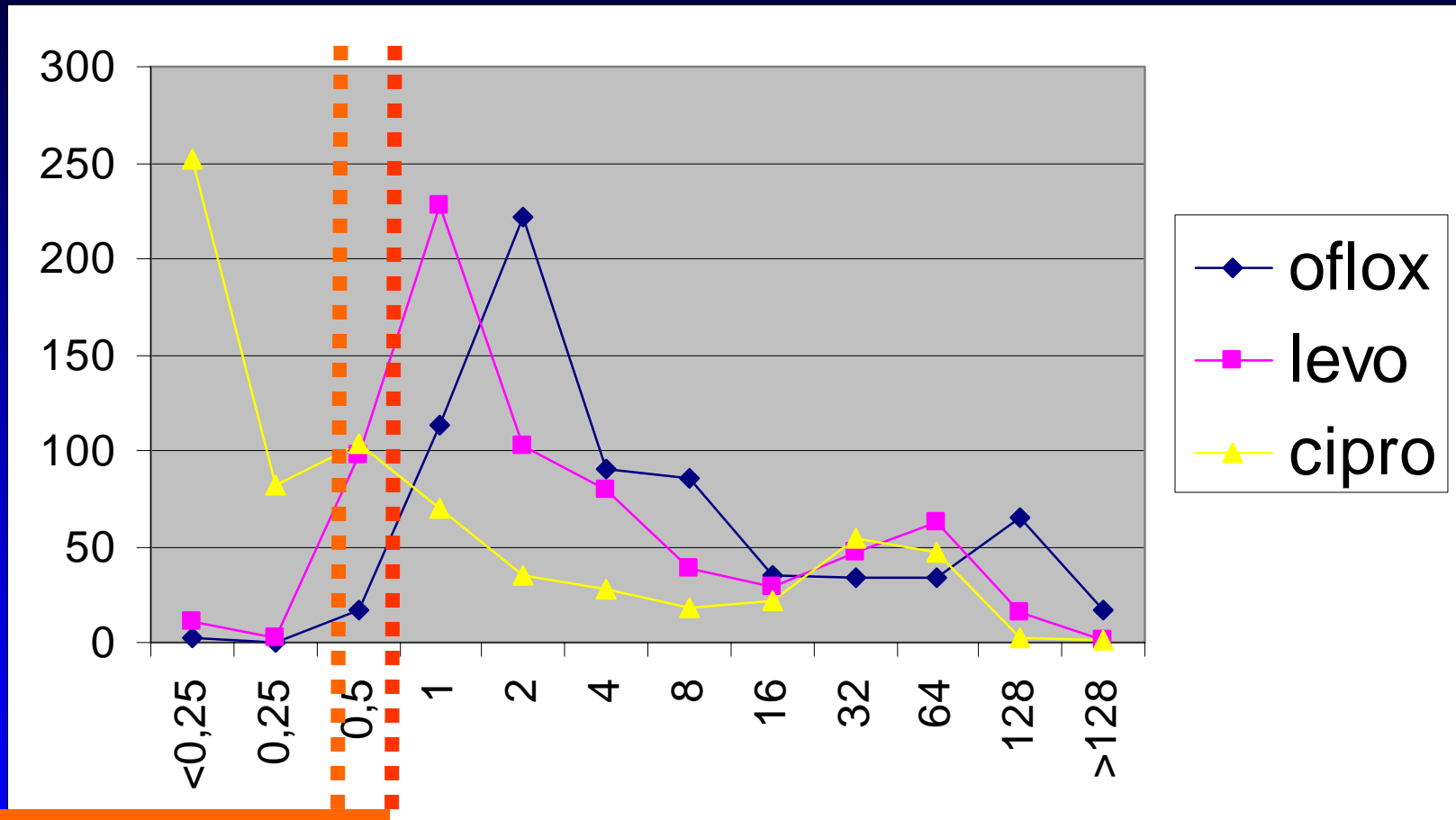


ciprofloxacin
aan 800 mg / d

En aan 1200 mg / d

J. Van Eldere, KU-Leuven, 2002

Het belang van de verdeling van de MIC voor *Ps. aeruginosa*: Ciprofloxacin in België



**levofloxacin
aan 500 mg / dag**

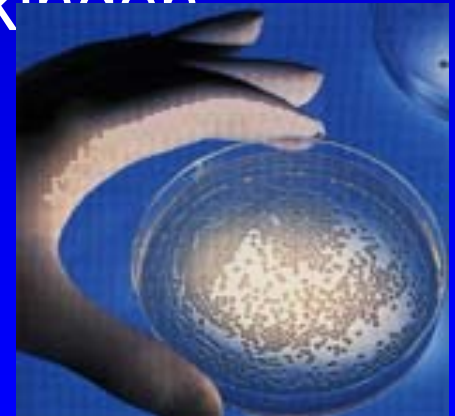
**ofloxacin
aan 800 mg / dag**

J. Van Eldere, KU-Leuven, 2002

Fluoroquinolonen en resistentie ...

Typerend voor fluoroquinolonen is hun lage resistentiegraad ... MAAR

- Snelle opmars naar een hogere resistentiegraad
- Onvoorziene therapeutische mislukkingen
- Kostenverhoging



Farmacokinetiek / Farmacodynamie en resistentie tegen antibiotica ...

“Inadequate dosing of antibiotics is probably an important reason for misuse and **subsequent risk of resistance.**”

A recommendation on proper dosing regimens for different infections would be an important part of a comprehensive strategy.

The possibility to produce such a **dose recommendation based on pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations** will be further investigated in one of the CPMP working parties...”

EMA discussion paper on Antimicrobial resistance,
January 3, 1999 -- EMA/9880/99



Gerichte mutaties ...

Toepassing van de principes van Darwin op een erg plastisch materiaal en op een groot aantal individuen



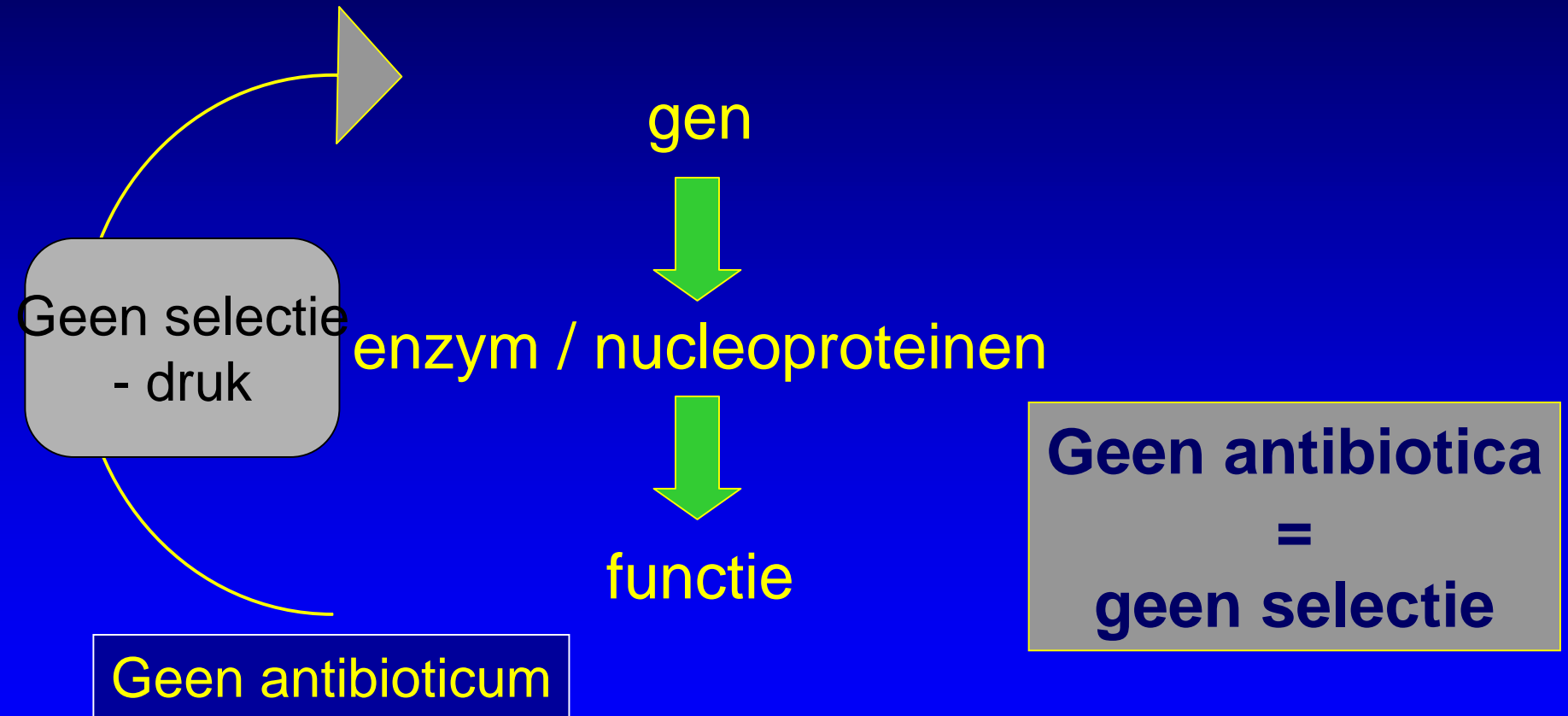
Wet van de sterkste

- een modale infectiehaard kan 10^6 - 10^9 organismen bevatten
- de meeste bacterieën en virussen vermenigvuldigen zich zeer snel (20 min...)
- bacterieën maken veel fouten in de lectuur van hun genen...

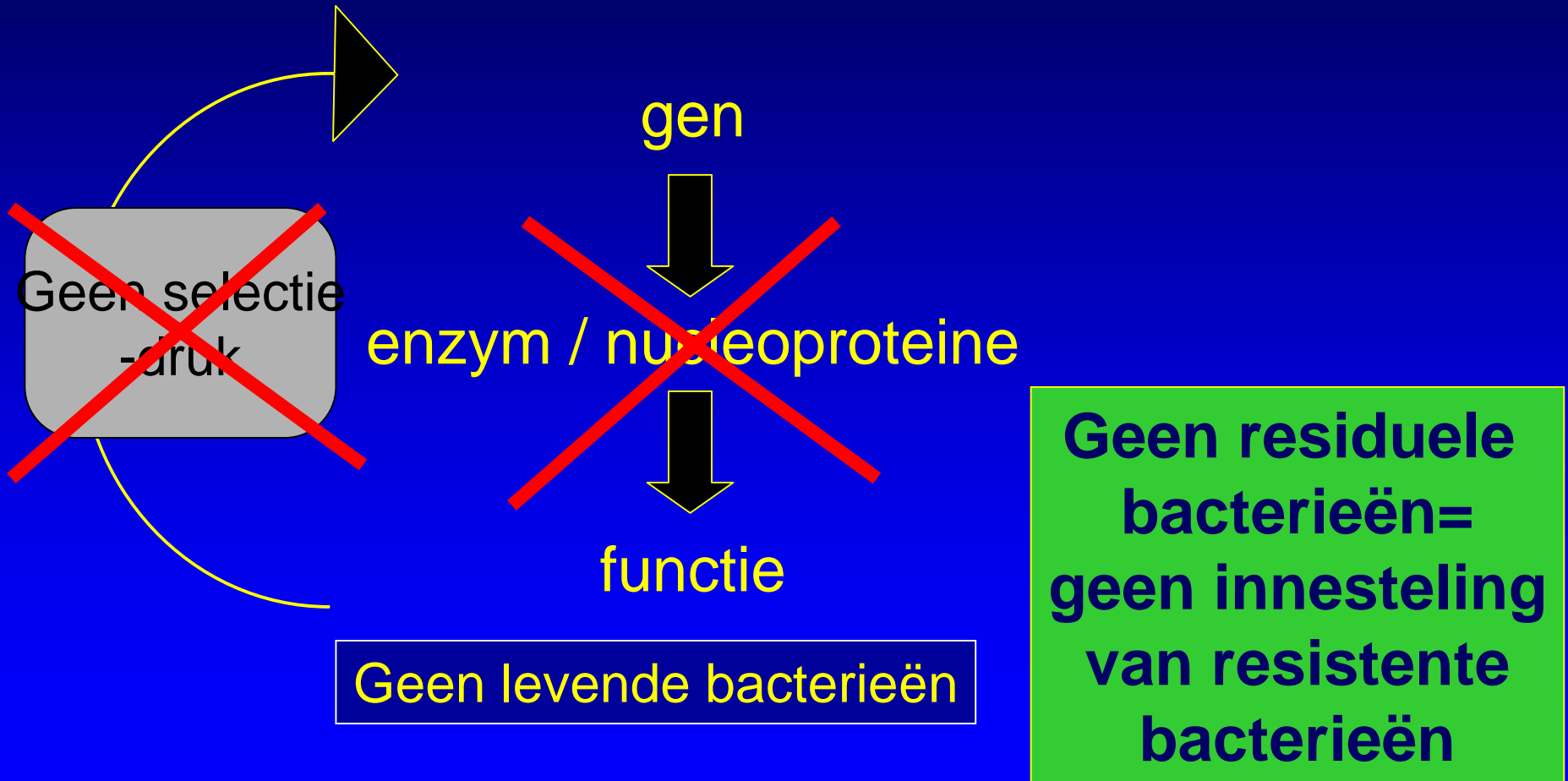


Gevolg : snelle groei van mutaties

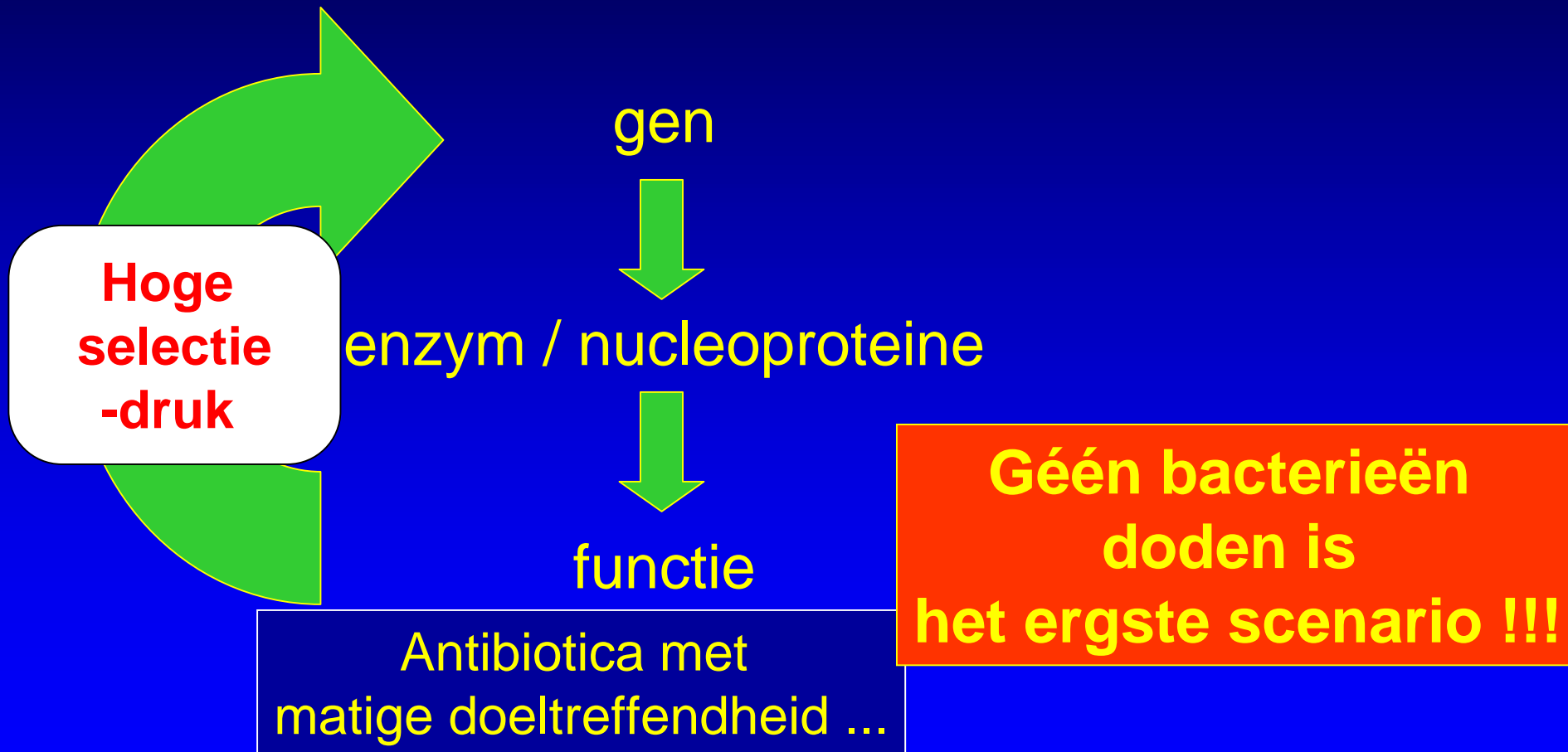
Selectie van mutanten : de rol van de antibiotica ...



Selectie van de mutanten : de rol van de antibiotica ...



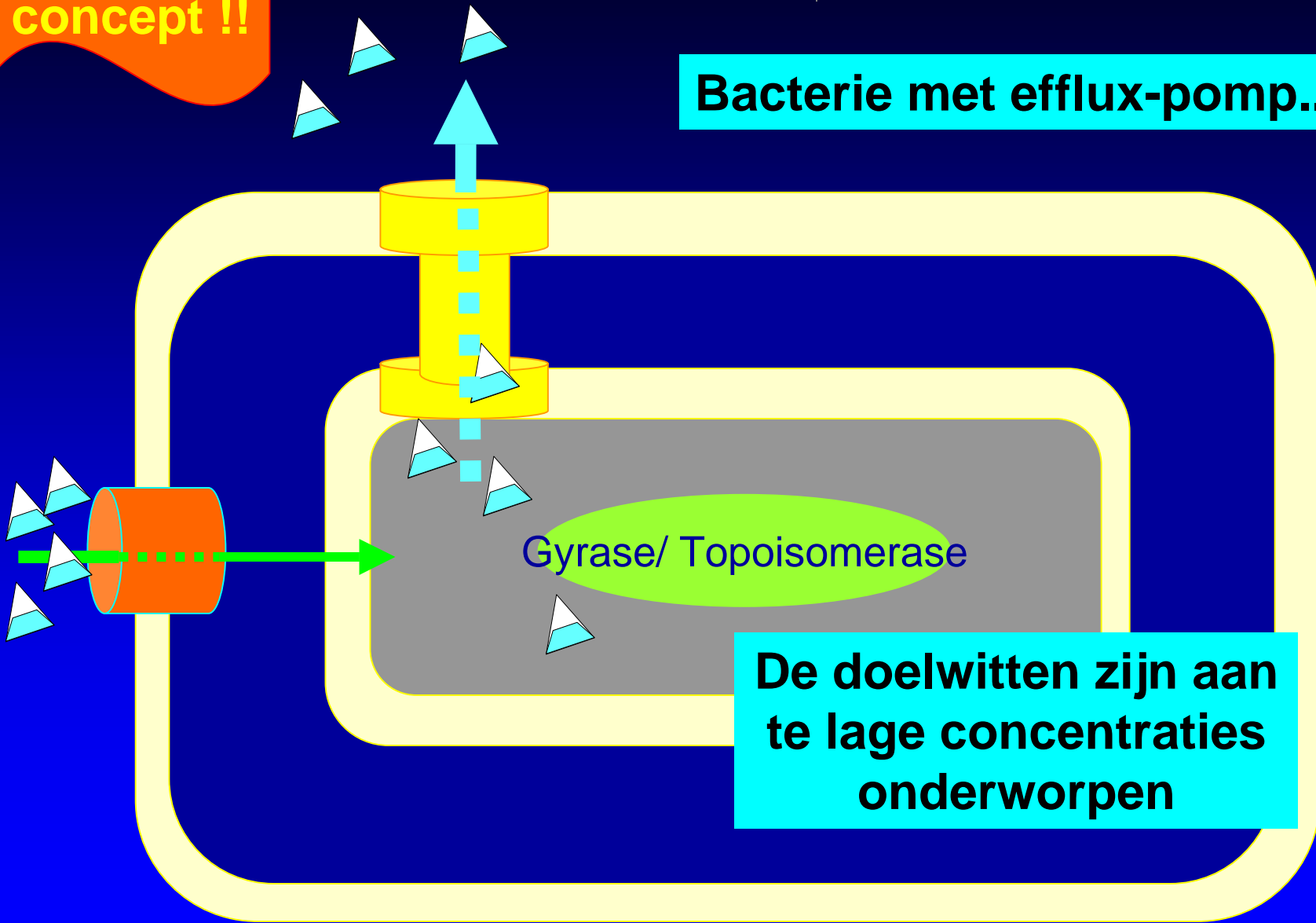
Selectie van de mutanten : de rol van de antibiotica ...



**Nieuw
concept !!**

Het belang van het efflux-mechanisme ...

Bacterie met efflux-pomp...



**De doelwitten zijn aan
te lage concentraties
onderworpen**

Efflux ...

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) **51**, 1055–1065

DOI: 10.1093/jac/dkg224

Advance Access publication 14 April 2003

JAC

Leading articles

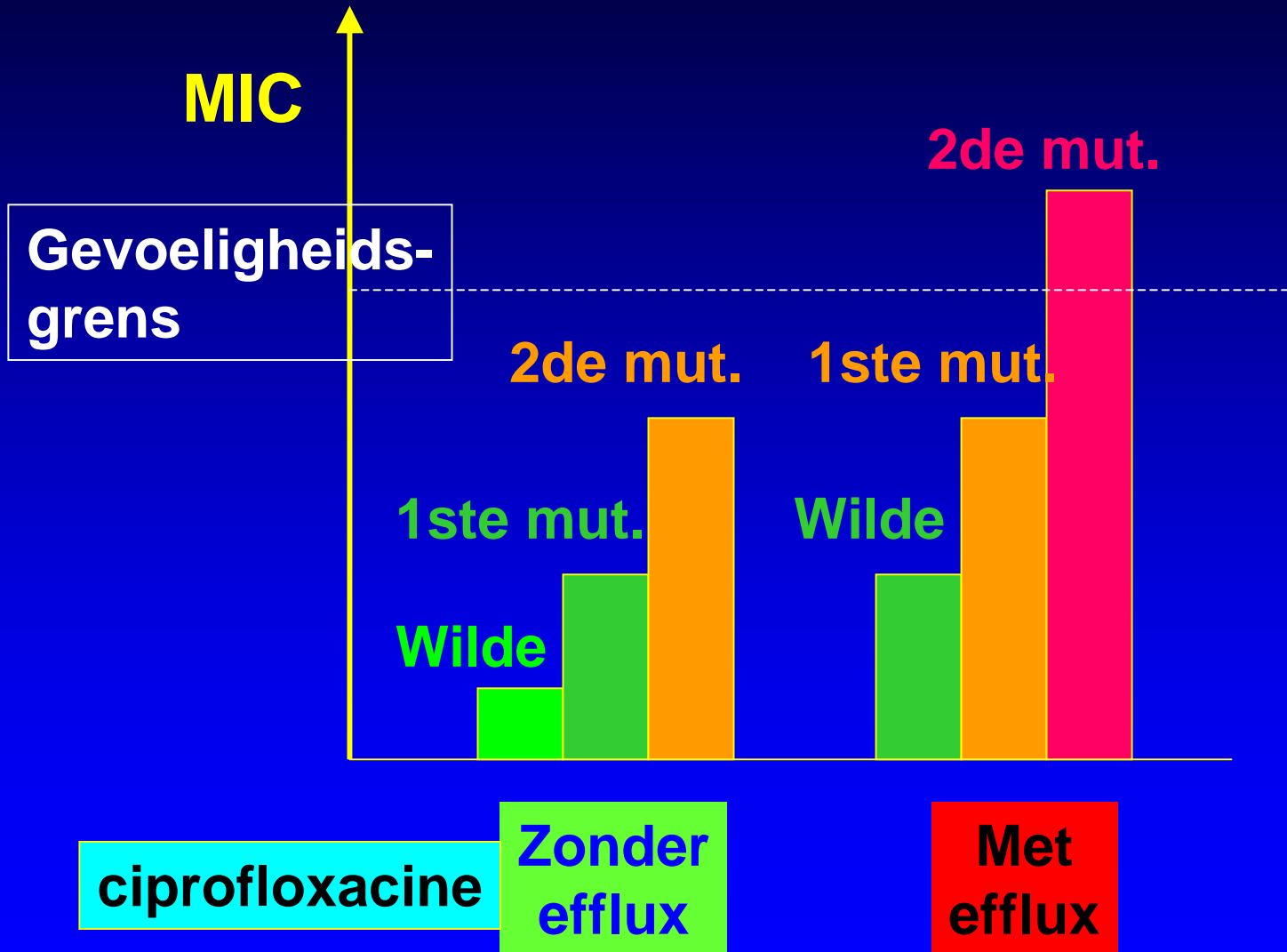
Antibiotic efflux pumps in prokaryotic cells: occurrence, impact on resistance and strategies for the future of antimicrobial therapy

F. Van Bambeke^{1*}, Y. Glupczynski², P. Plésiat³, J. C. Pechère⁴ and P. M. Tulkens¹

¹*Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, Brussels;* ²*Laboratoire de Microbiologie, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Université Catholique de Louvain, Yvoir, Belgium;* ³*Laboratoire de Bactériologie, Centre Hospitalier Universitaire Jean Minjoz, Besançon, France;* ⁴*Département de Microbiologie, Université de Genève, Geneva, Switzerland*

Keywords: antibiotic, efflux, transporters, prokaryotes, resistance

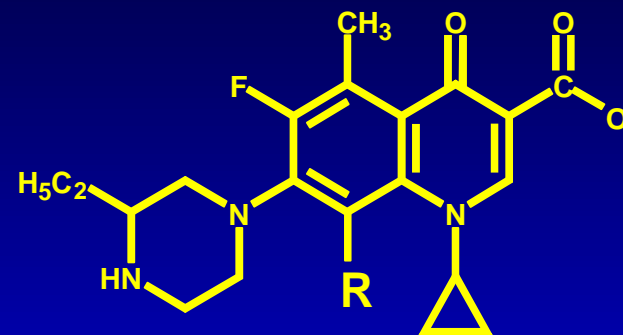
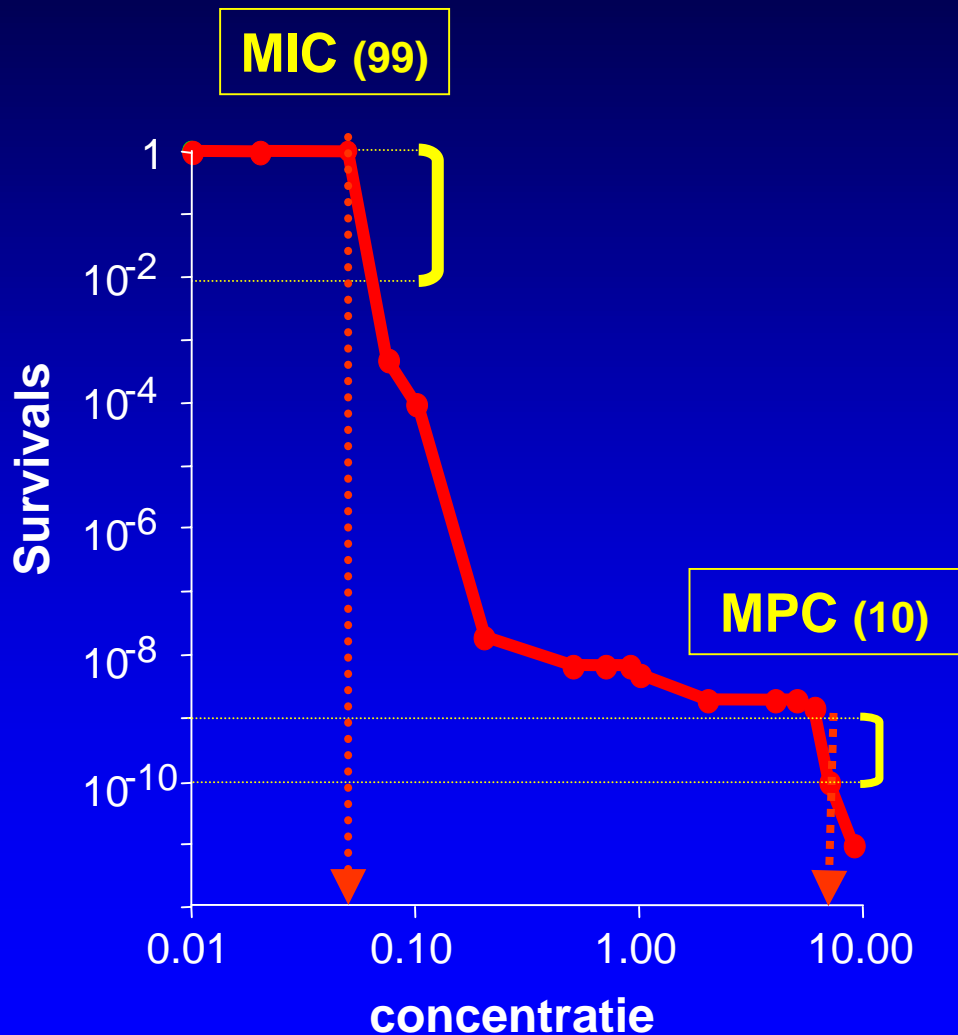
Efflux-pompen en mutaties werken samen om de gevoeligheidsgrens te overschrijden ...



Nieuw
concept !!

De concentratie die mutaties verhindert ...

Bactericidie van de FQ tegenover *Mycobacterium bovis*



PD161148

R = H

MIC 99 0.8






MPC 10 9

MPC/MIC ~ 12

Dong et al; AAC 43:1756-1758

Nieuw
concept !!

PK/PD en MPC: hoe kan men resistentievorming voorkomen ?

Drug	Dosering (per eenheid)	C _{max} (mg/L)	waargenomen MPC (mg/L)
norfloxacin	400	1.2 *	~ 2.0 
ciprofloxacin	500	2.4 *	~ 2.0 
ofloxacin	400	3-4.5 *, +	~ 5.0 
levofloxacin	500	5-6 *, +	~ 9.6 
moxifloxacin	400	4.5 *	~ 1.4 

- * farmacokinetische registratiegegevens; gebruikelijke dosissen in Frankrijk
- # literature data;
- + first dose to equilibrium

Aanwezigheid van C8-methoxy

Een tweede oefening met fluoroquinolonen...

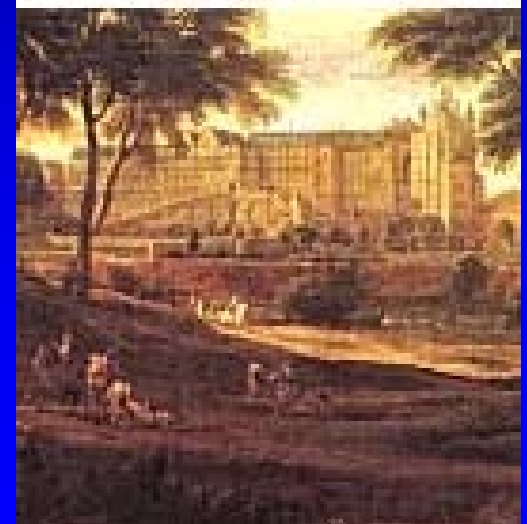
Preventie van
resistentievorming en
doeltreffendheid voor
Gram (+):

- $\text{piek} / \text{MIC} > 12$

en/of $> \text{MPC}$

- $\text{AUC} / \text{MIC} > 100$

(op een niet geheel
immunocompetent individu)



Gevoeligheidsgrens voor 'AUC_{24u} / MIC = 125' **EN** 'Piek / MIC > 10'

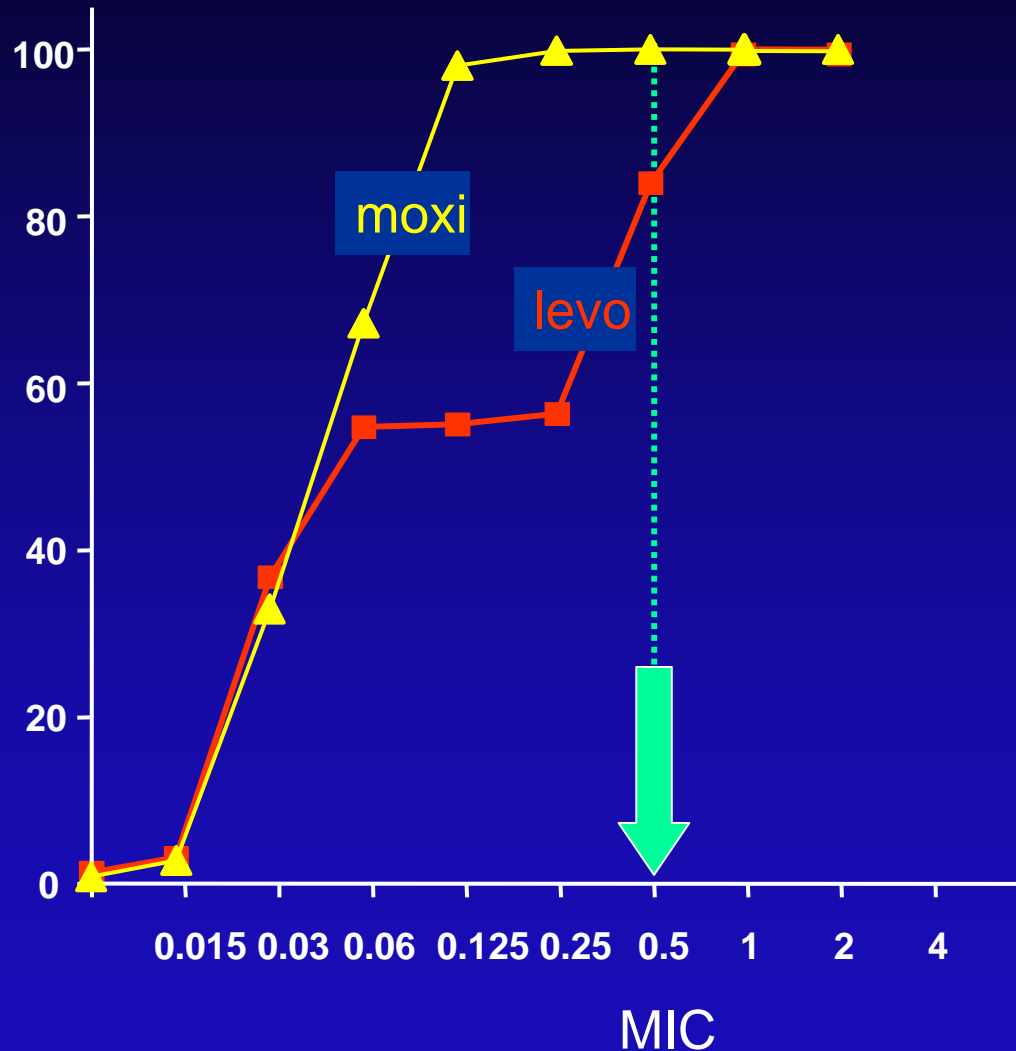
FQ	Dosis (mg/24u)	Pt crit. PK/PD (mg/L) op basis van de verhouding		NCCLS Bkpt (mg/L)
		AUC/CMI *	pic / CMI ‡	
norfloxacin	800	0.1	0.2	4
ciprofloxacin	1200	0.5	0.25	1
ofloxacin	400	0.2-0.4	0.3 - 0.4	2
levofloxacin	500	0.4	0.4 - 0.5	2
moxifloxacin	400	0.4	0.5	2

* Berekend op AUC die overeenstemmen met 24u-dosissen

‡ op basis van C_{max} overeenstemmend met de aanbevolen eenheidsdosissen

Toepassing op pneumokokken in België

% of sensitive strains



Levofloxacin 500 mg
1X /day

- AUC [(mg/l)xh] 47
- peak [mg/l] 5
- **MIC_{max}** < 0.5

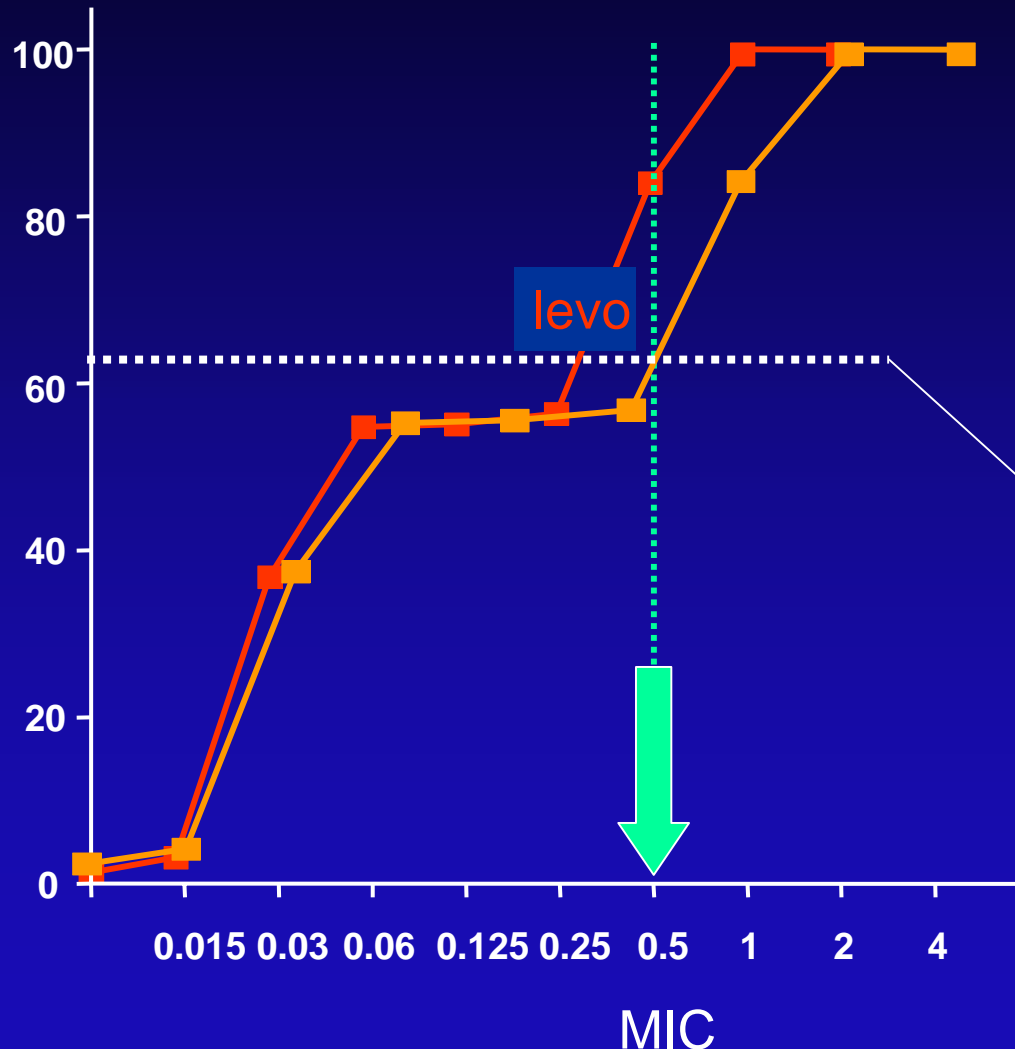
Moxifloxacin 400 mg
1X/day

- AUC [(mg/l)xh] 48
- peak [mg/l] 4.5
- **MIC_{max}** < 0.5

MIC data: J. Verhaegen et al., 2001

Waarom vrezen we een snelle opkomst van resistentie aan levofloxacin ?

% of sensitive strains



Resistance to FQ occurs easily and rapidly by

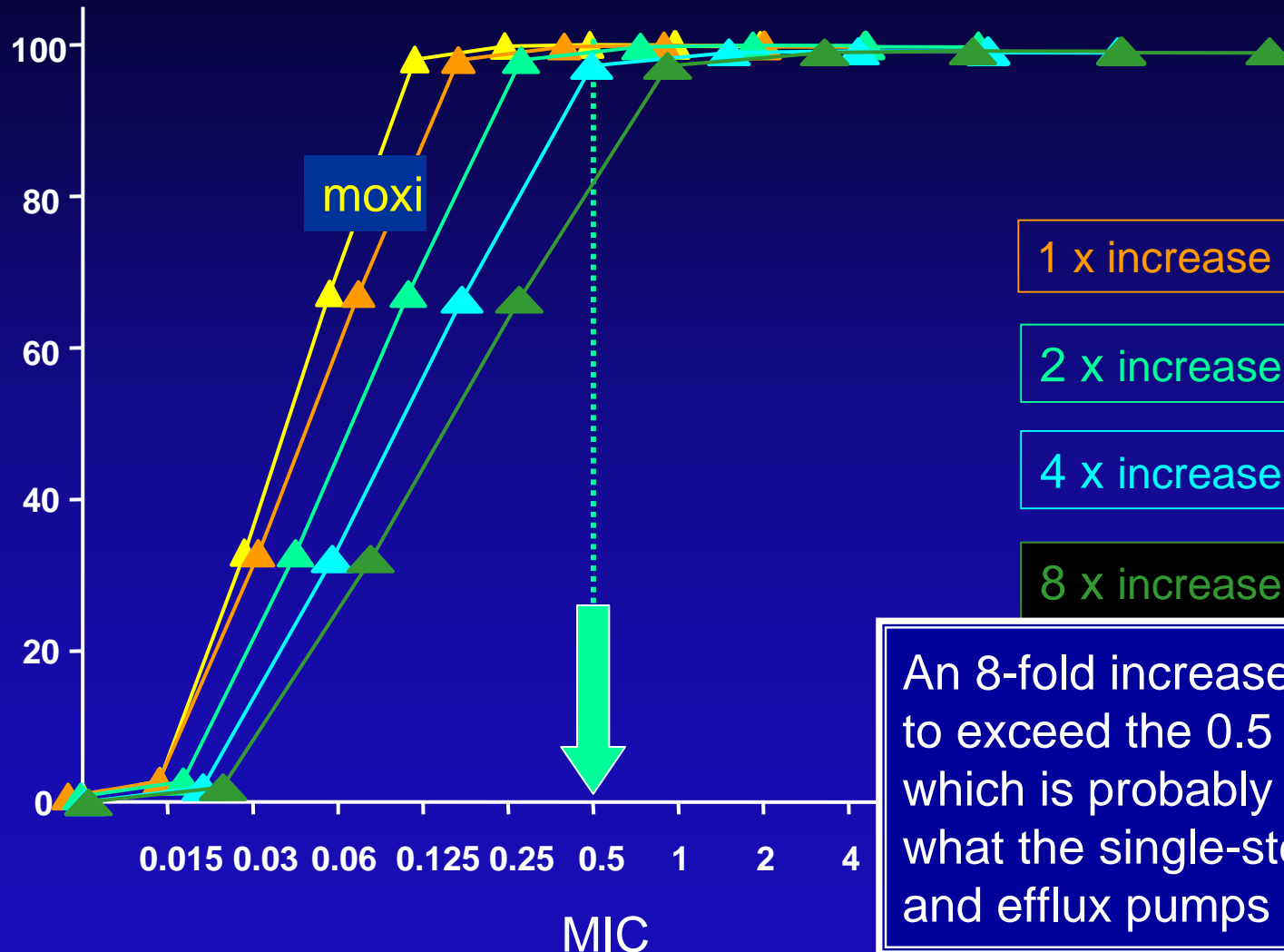
- single-step mutation
- express. of efflux pumps

➔ increase of MICs by 1 or 2 dilutions

One dilution increase will be enough to cause ~ 40 % of strains to have MICs > 0.5 mg/L for levofloxacin

Waarom kon moxifloxacin een grotere veiligheidsmarge tonen ?

% of sensitive strains



An 8-fold increase is necessary to exceed the 0.5 mg/L limit which is probably more than what the single-step mutations and efflux pumps can achieve

Faisons l'exercice en France pour le pneumocoque...

J.W. Decousser et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 20 (2002) 186-195

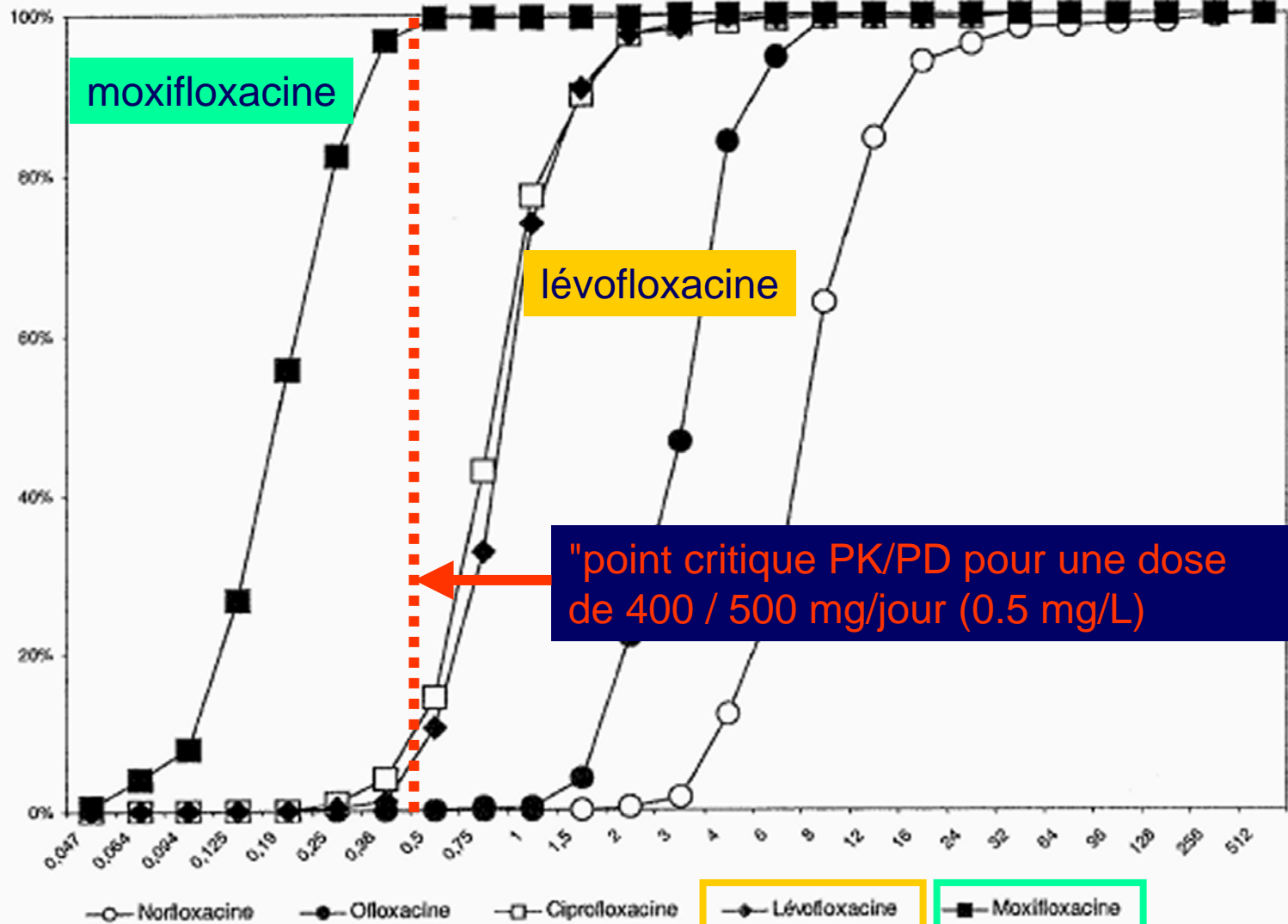


Fig. 1. Distribution of fluoroquinolone MICs for *S. pneumoniae* blood isolates.

Fluoroquinolones: les points critiques...

MOXIFLOXACINE

Les concentrations critiques séparant les souches sensibles des résistantes, sont les suivantes :

Sensibilité in vitro

Concentrations critiques : $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$.

LEVOFLOXACINE

Les concentrations critiques provisoires sont proposées ci-dessous. Elles séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 1 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$ pour toutes les bactéries,
excepté pour le pneumocoque dont les concentrations sont : $S \leq 2 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$.

Pharmacocinétique de la moxifloxacin et de la lévofloxacin

Levofloxacin 500 mg 1x /j

- **AUC [(mg/l)xh] 47**
- **peak [mg/l] 5**
- **MIC_{max} < 0.5**

Moxifloxacin 400 mg 1x/j

- **AUC [(mg/l)xh] 48**
- **peak [mg/l] 4.5**
- **MIC_{max} < 0.5**

Point critique à 2 mg/L ...

J.W. Decousser et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 20 (2002) 186-195

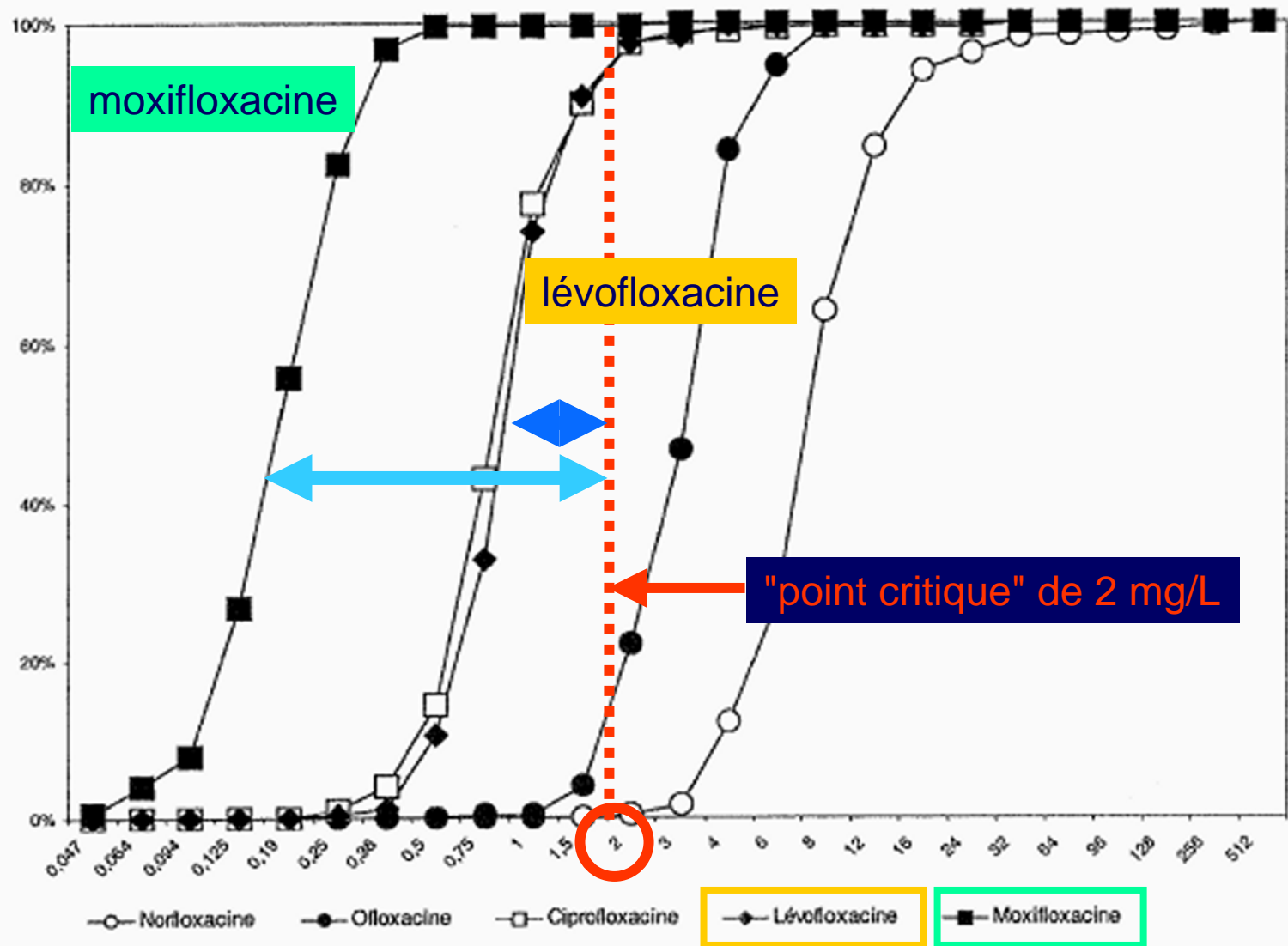


Fig. 1. Distribution of fluoroquinolone MICs for *S. pneumoniae* blood isolates.

PK/PD : de pluspunten

- Doeltreffend ?

Vast en zeker !

- Preventie tegen
resistentievorming?

**Ja, zeer
waarschijnlijk ...**

Naar een resistentievrije toekomst ?



Laten we de problemen
niet ontkennen ...



maar samen...



naar de toekomst kijken .
zonder de lessen uit het
verleden te vergeten.

Vandaag nog in actie schieten ...



Santé
Actualité / Presse

Actualité / Presse **Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques**



www.antiinfectieux.org

F. Van Bambeke, Pharm.
A. Spinewine, Pharm.
S. Carryn, Pharm.
H. Chanteux, Pharm.
H. Servais, Pharm.
...



Nederlands | Deutsch | English (for professionals)

le Institute de Médecine Publique des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement, avec le soutien des Communautés, Flandre, Wallonie et Région de Bruxelles-Capitale

les antibiotiques:
à utiliser
moins souvent
et **mieux**

Le contenu de ce site a été mis à jour en novembre 2001

accès brochure
pour en savoir plus
spot TV

Avec le soutien des sociétés scientifiques membres.



LIBRA

Protecting Health & Life Appropriate Use of Antibiotics Surveillance

Search · Site Map
Contact · About · Deutsch

Protecting Health & Life
Appropriate Use of Antibiotics
Surveillance
Activities

Become our future needs effective antibiotics.

Bayer

Inquiry of the week

Do antibiotics aid the treatment of a common cold or flu?
 yes, definitely
 no, not necessarily
 I don't know

GO

W.A. Craig, MD
MMM. Dudley, Pharm.
G.L. Drusano, MD
J.J. Schentag, Pharm.
A. McGowan, MD
X. Zao, PhD
V. Firsov, MD
S. Zinner, MD
A. Dalhoff, PhD
...



www.isap.org