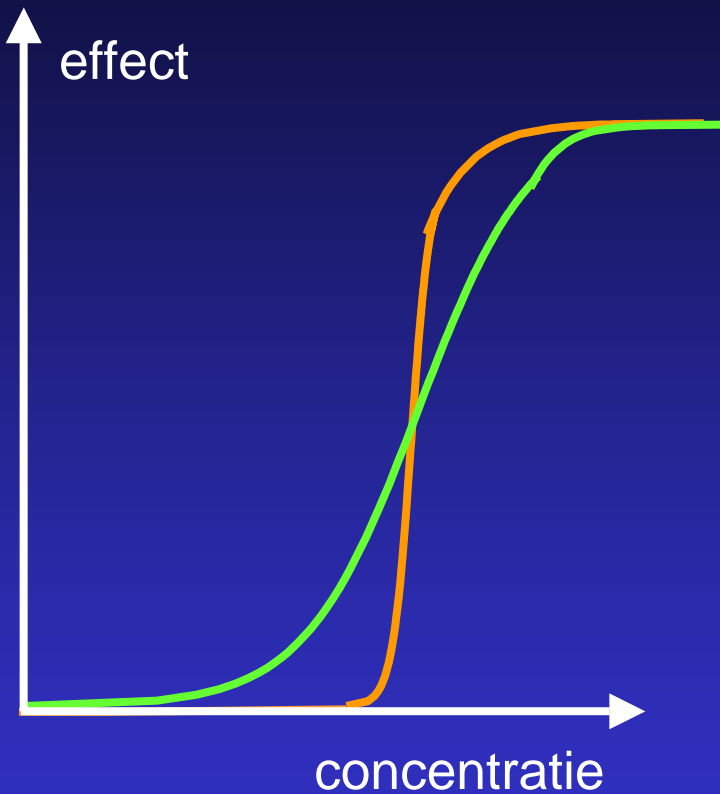


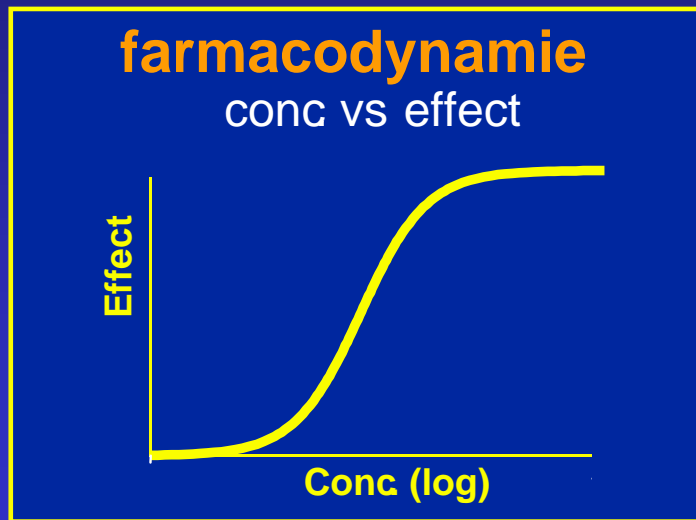
Farmacodynamie: het concept

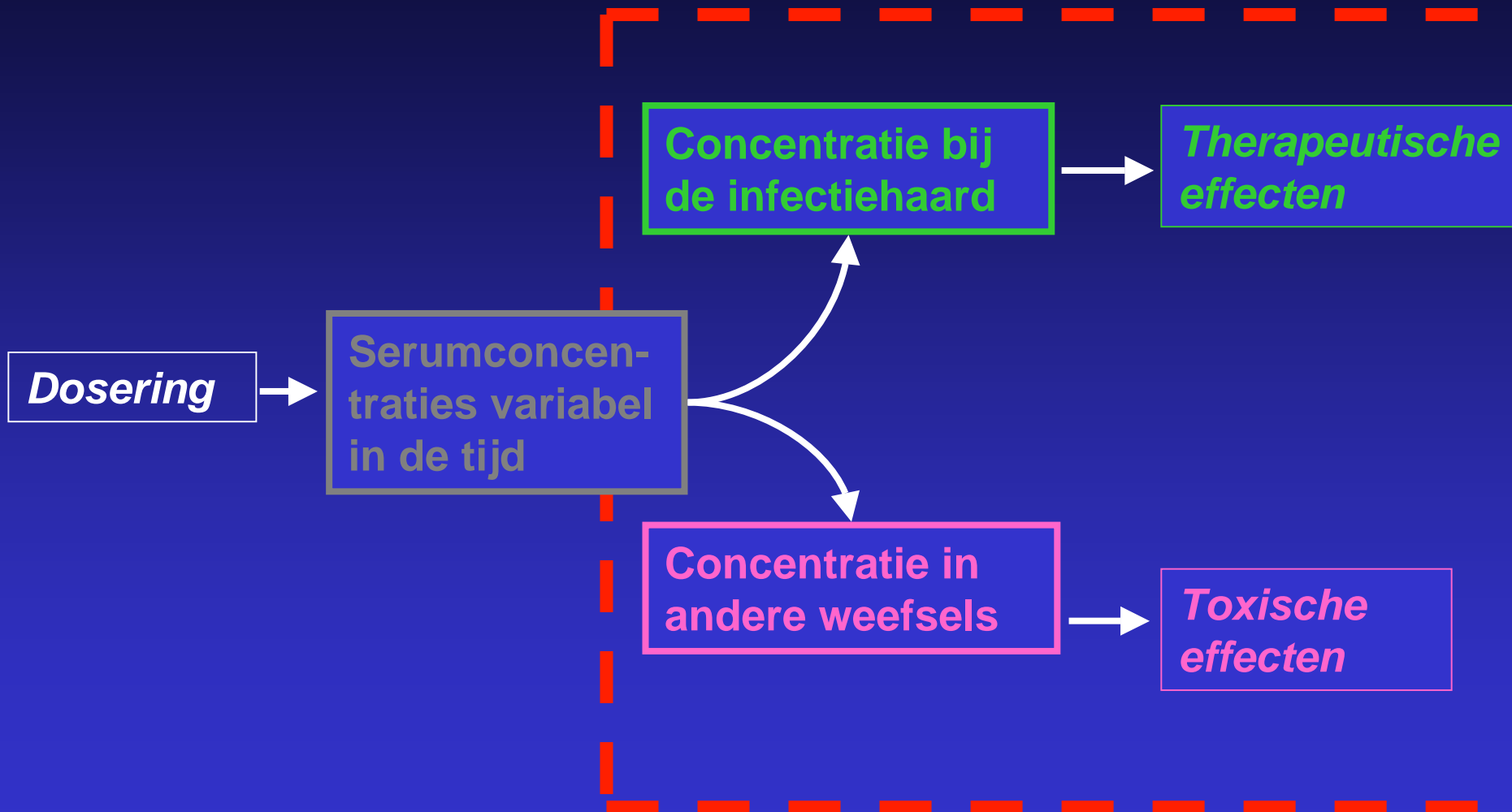


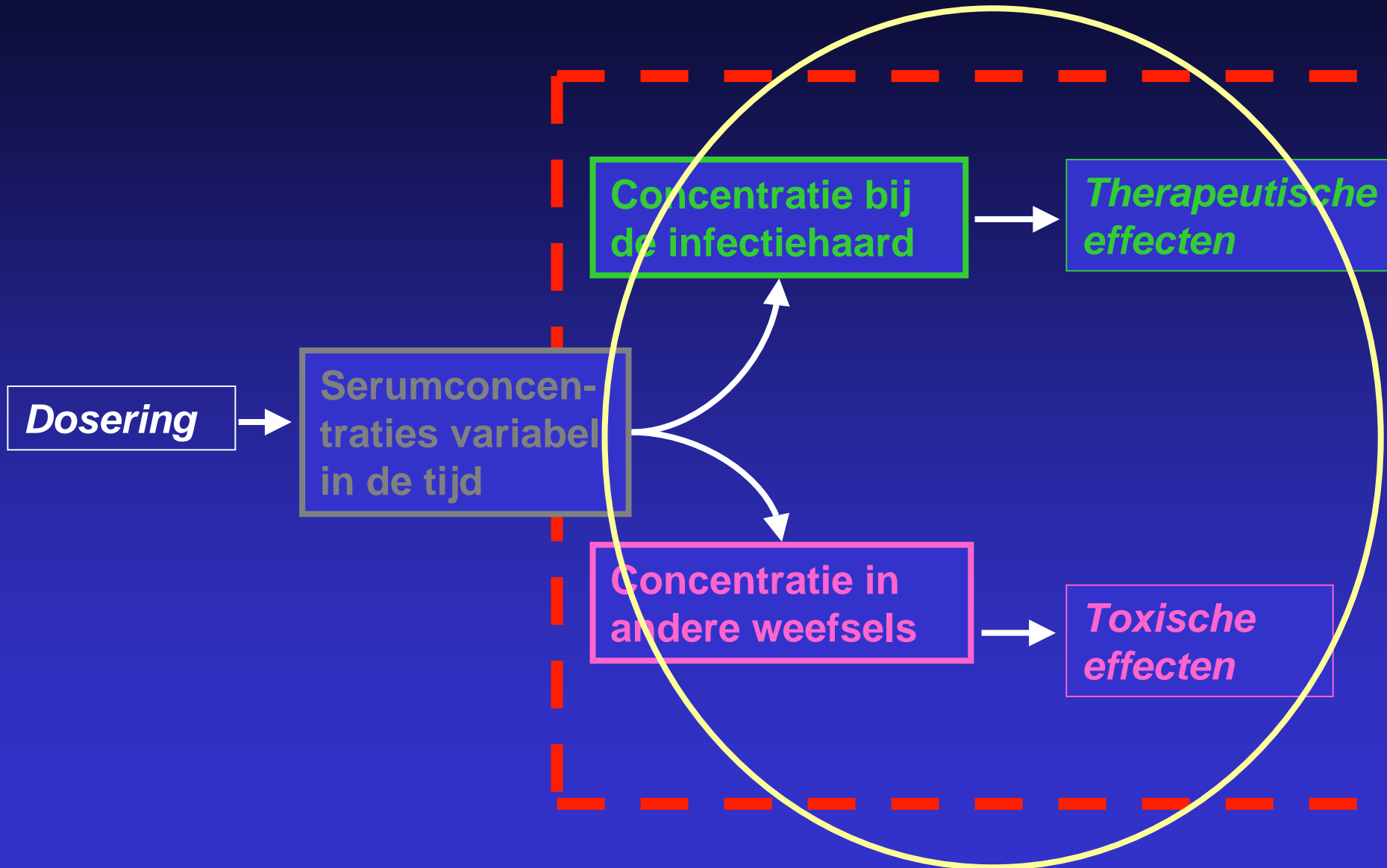
- Wat is farmacodynamie
- dosis-respons modellen
 - het "alles-of-niets" model
 - het lineair model
 - het sigmoïdaal model
- de invloed van de tijd

Wat is farmacodynamie ?

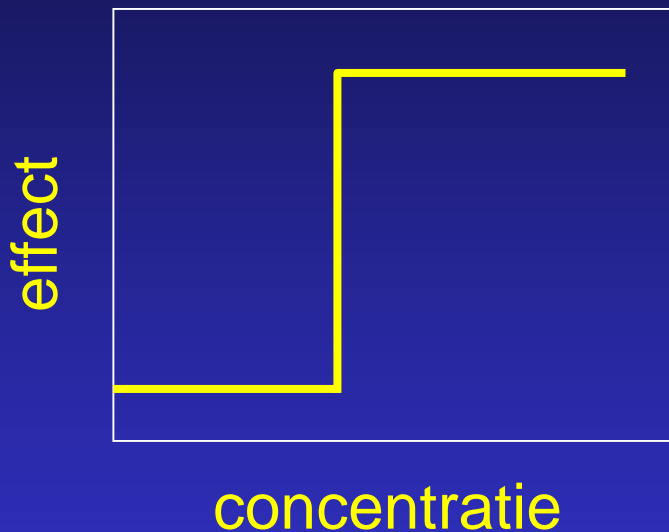
Wat het geneesmiddel met het lichaam doet ...







Farmacodynamie : het alles-of-niets model



- scherpe drempel
- maximaal effect, onmiddellijk waar te nemen

Dit is het model dat

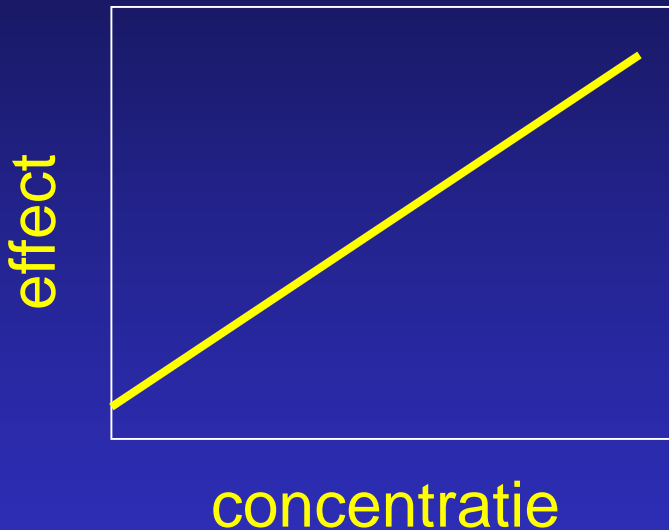
verondersteld wordt in de

- "breekpunten" benadering (S - R)
- genezen-niet genezen klinische eindpunten !!

MAAR kan men **zwart of wit** zijn?

Farmacodynamie : het lineair model ...

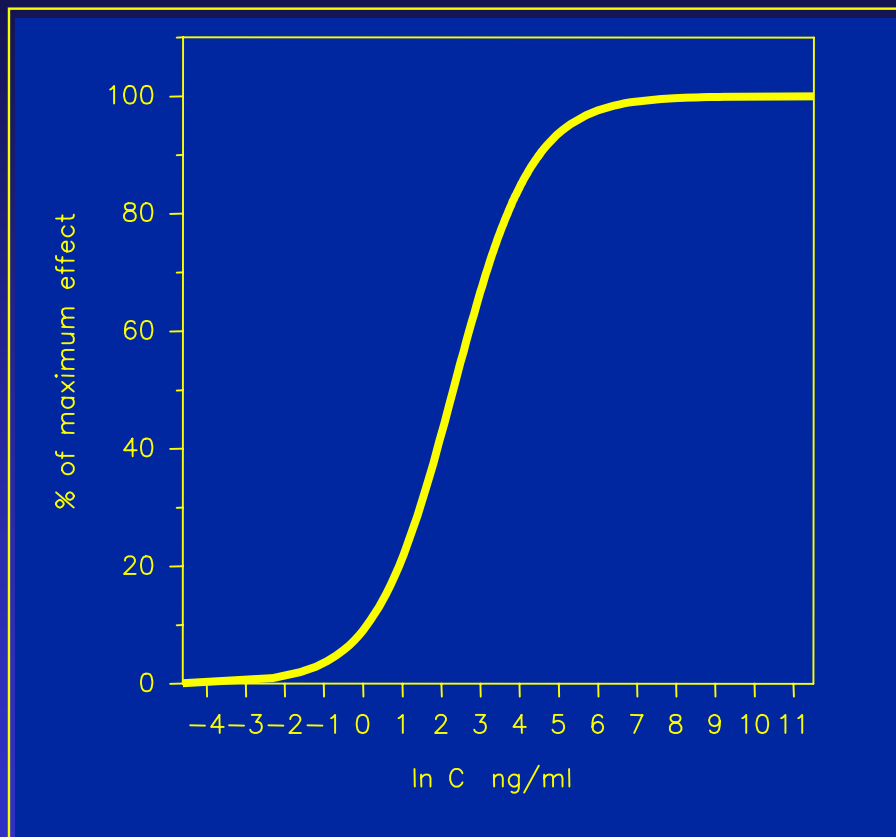
- Een continue toename van het effect
- Het effect is evenredig met de dosering



**Dit model hoort bij de aanpak
“hoge dosering bij ernstige
infecties” ...**

**→ *Hoe meer je geeft, hoe meer
het werkt... nietwaar ?***

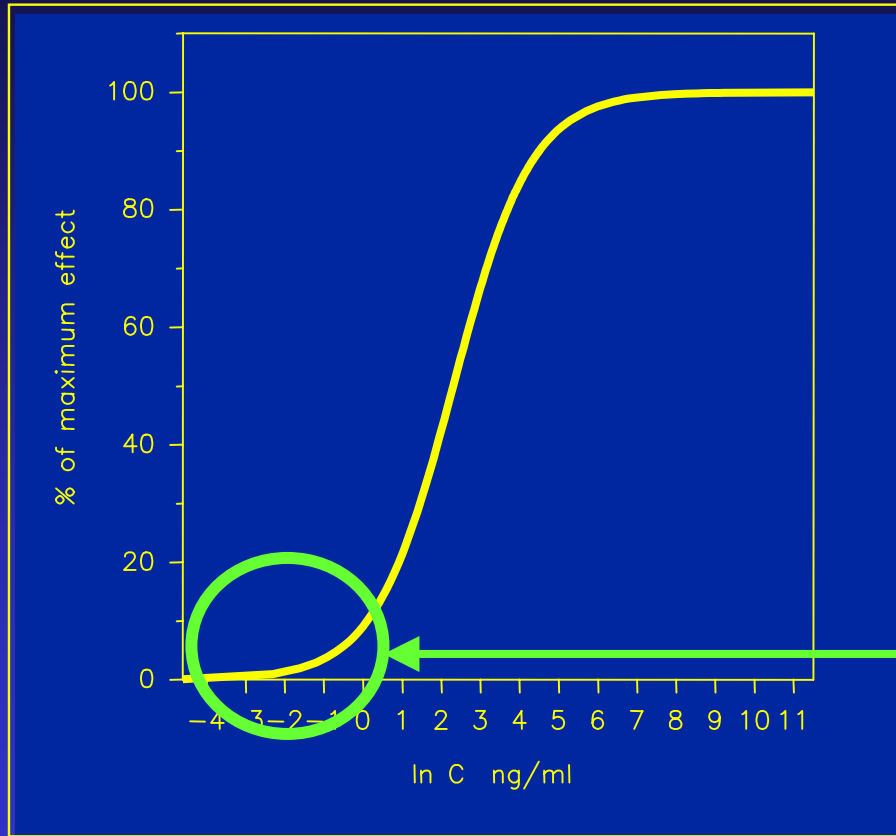
Farmacodynamie : het sigmoidaal dosis-respons-model



- minimale concentratie drempel
- respons op de dosis in een welbepaalde zone
- het maximum is bereikt

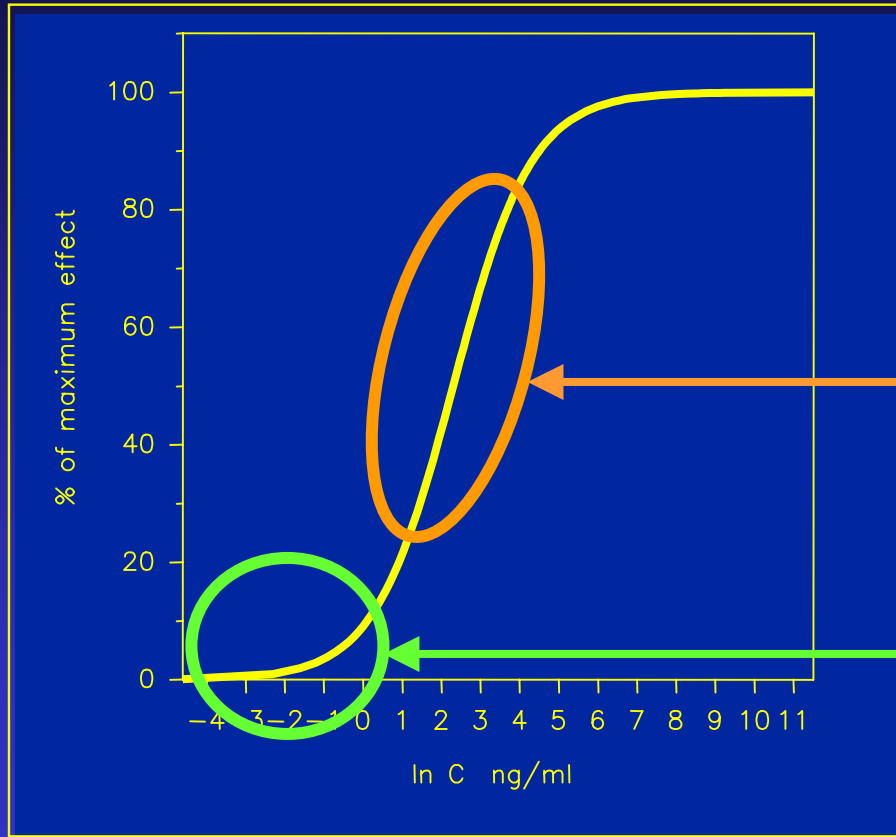
Dit is het klassiek farmacologisch model en benadert het meest de realiteit

Farmacodynamie : het sigmoïdaal dosis-respons-model



Laagste limiet voor actie

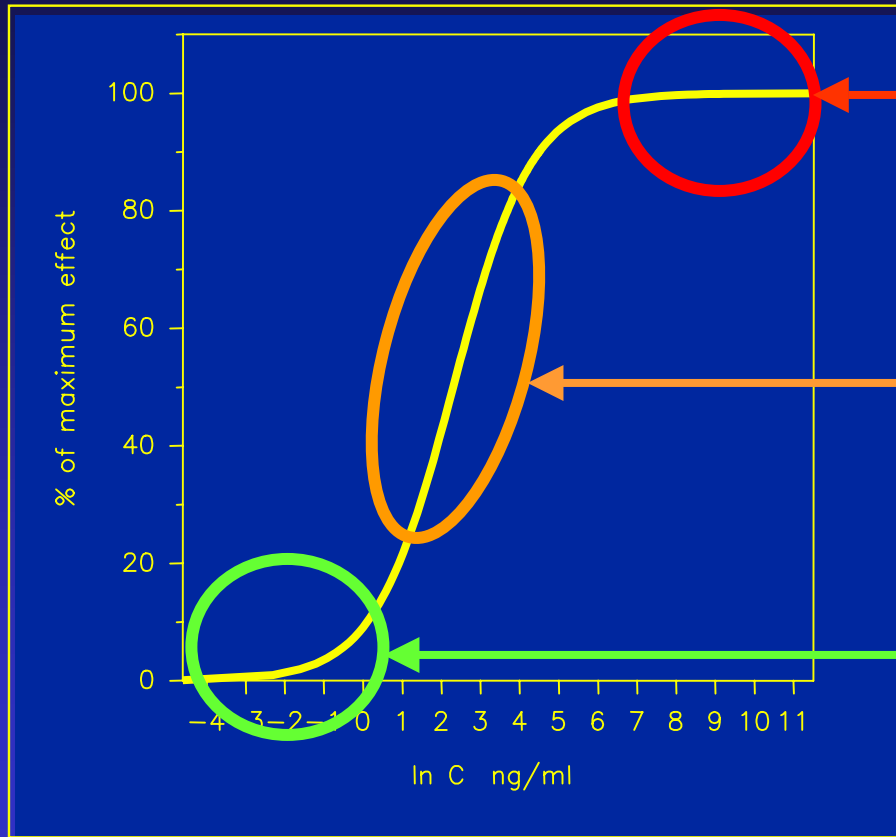
Farmacodynamie : het sigmoïdaal dosis-respons-model



Vanaf hier wordt een dosisverhoging ook nuttig

Laagste limiet voor actie

Farmacodynamie : het sigmoïdaal dosis-respons-model

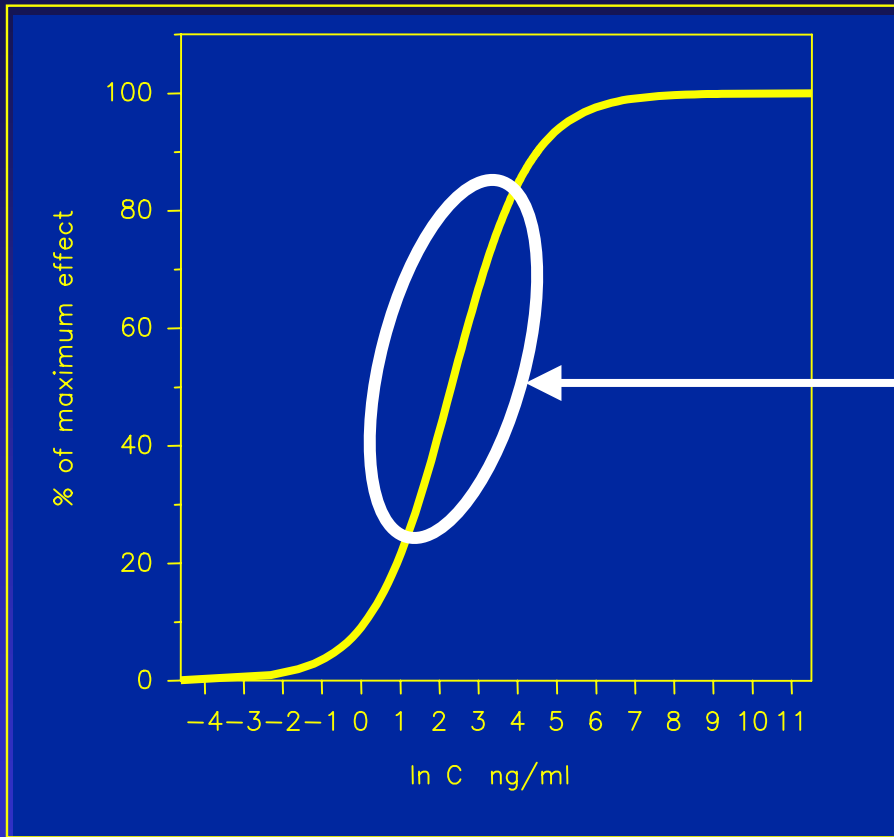


Hier verkrijgt u het maximaal effect

Vanaf hier wordt een dosisverhoging ook nuttig

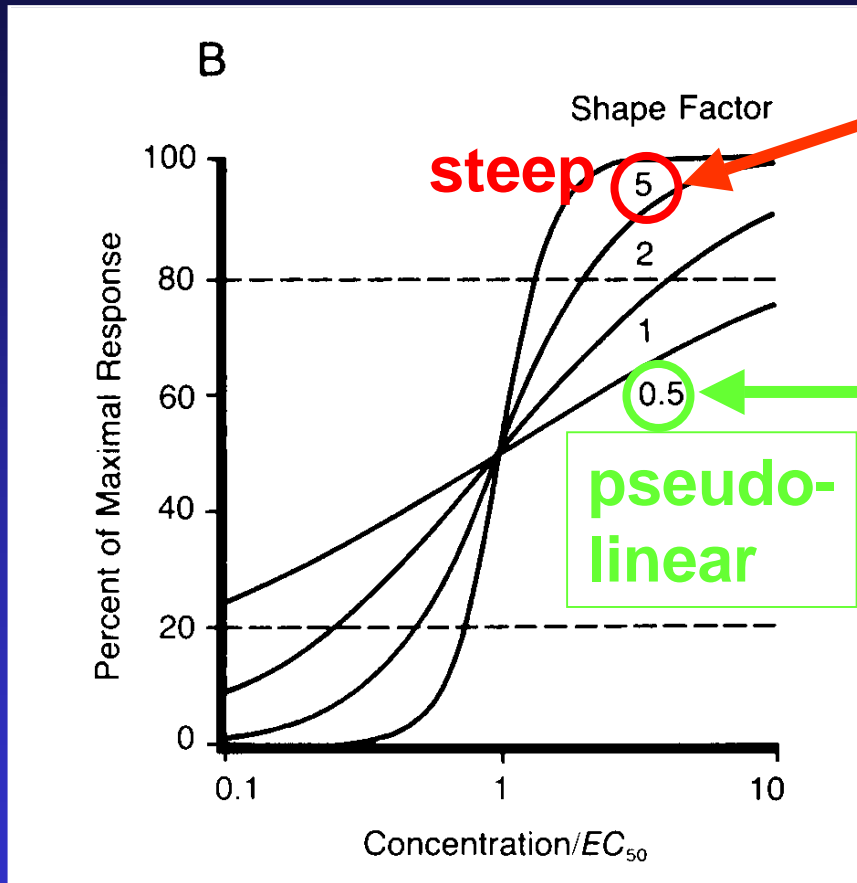
laagste limiet voor actie

Sigmoidale respons: het belang van de vorm van de curve



Uit de vorm van de curve
kan u de snelheid van
toename van de respons
afleiden ...

Sommige curves zijn scherper dan anderen...



β -lactams, vancomycine, ...

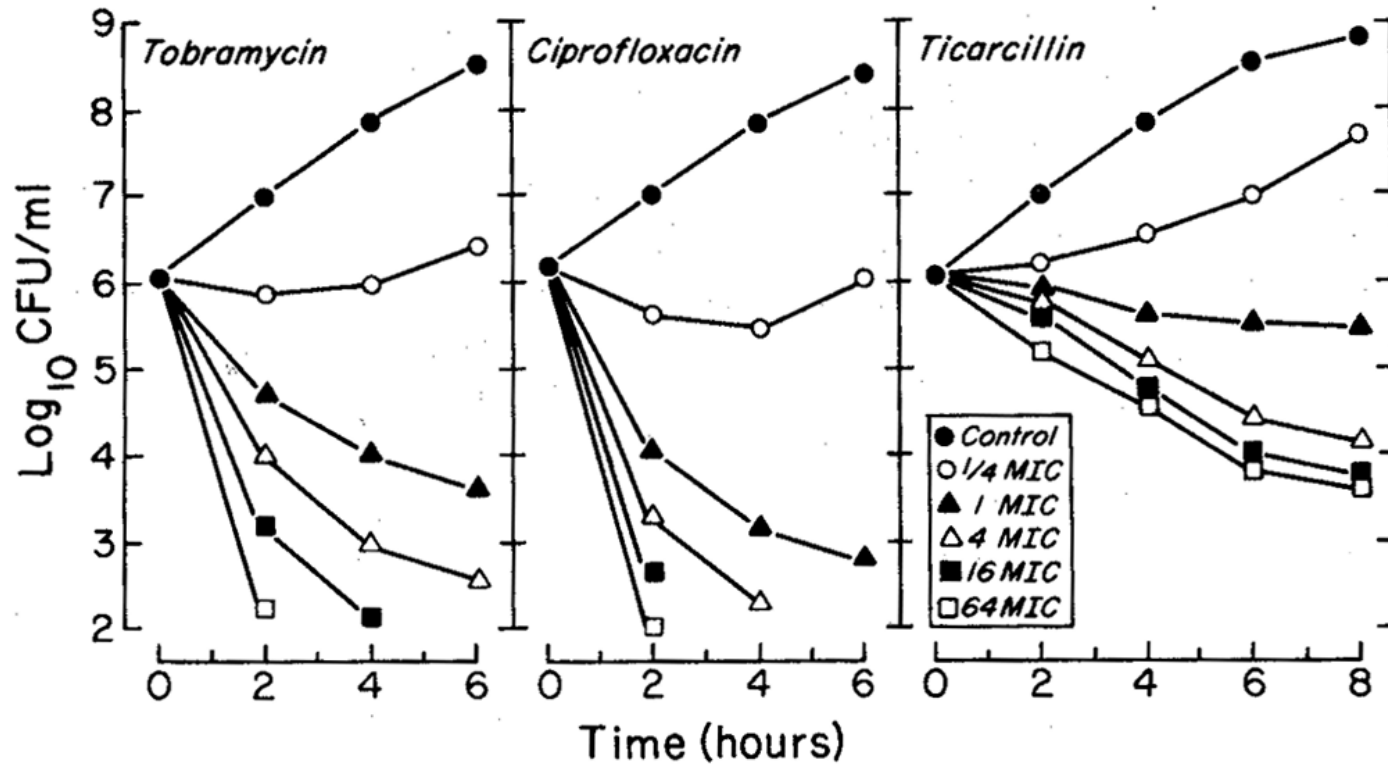
- beperkte dosis-responszone
- neigt naar een alles-of-niets situatie

aminoglycosiden,
fluoroquinolonen

- brede dosis-responszone
- de concentratie verhogen doet het effect toenemen

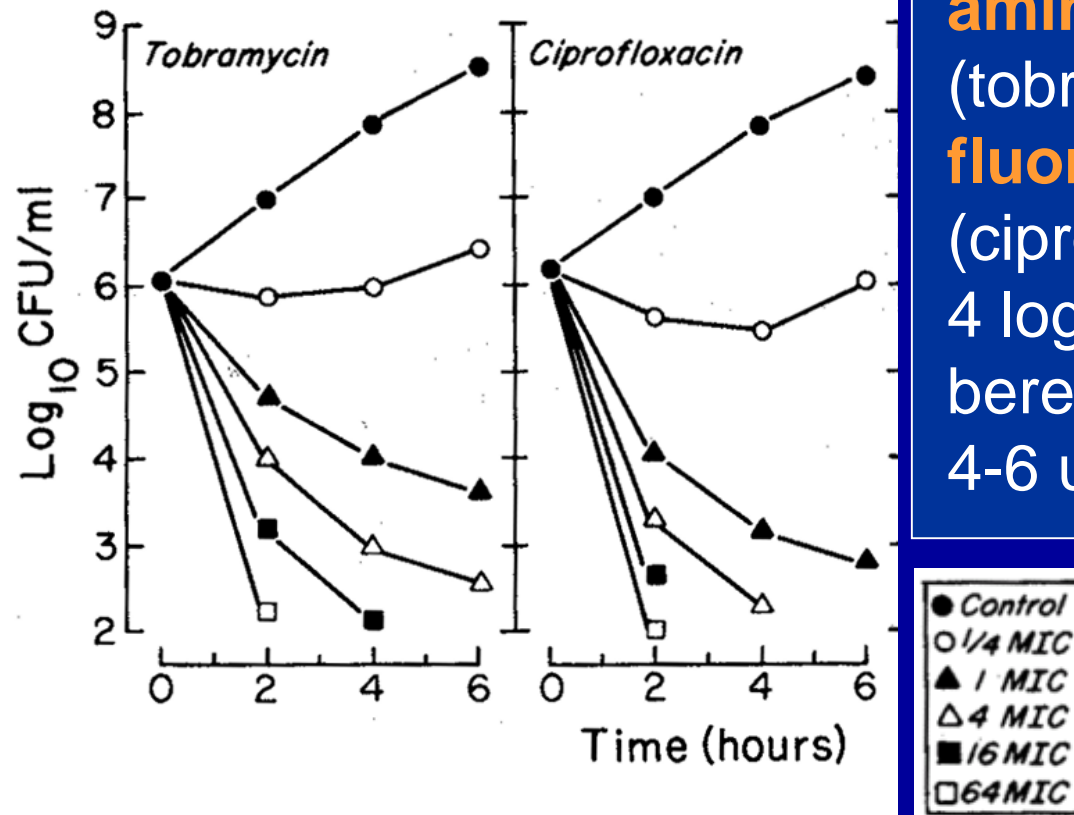
Farmacodynamie : de invloed van tijd ...

Alle antibiotica zijn gevoelig voor tijd ...



Farmacodynamie : het belang van de tijd ...

Maar sommigen doden zo snel dat tijd onbelangrijk wordt!



Met een **aminoglycoside** (tobramycin), of een **fluoroquinolone** (ciprofloxacin) kan een 4 log reductie worden bereikt in minder dan 4-6 u bij 4 X MIC

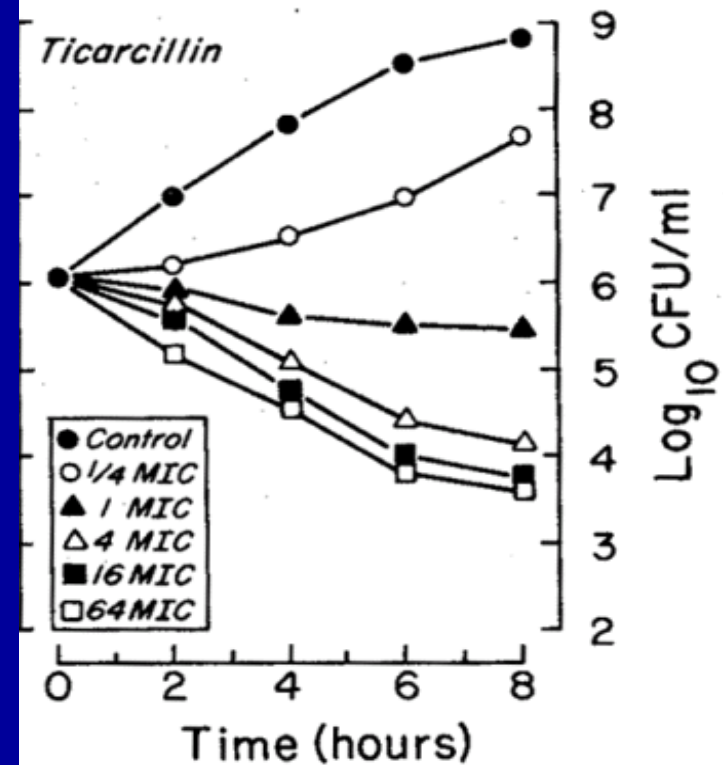


Farmacodynamie : het belang van tijd ...

Maar sommigen doden zo snel dat tijd onbelangrijk wordt!

Maar met een **β -lactam**,
bekomt men enkel een
2 log reductie in 6 u,

... en het zal niet veel
sneller gaan met een
dosisverhoging boven
4 X de MIC



Farmacodynamie : concentratie x tijd

antibiotica

dosis
respons

invloed
van tijd

klinische
consequenties

- β -lactams (allen)
- glycopeptiden *
- macroliden
- tetracyclinen

gering

kritiek

- Blootstelling aan geneesmiddel moet hoger
- Zeer hoge concentraties zijn onbelangrijk

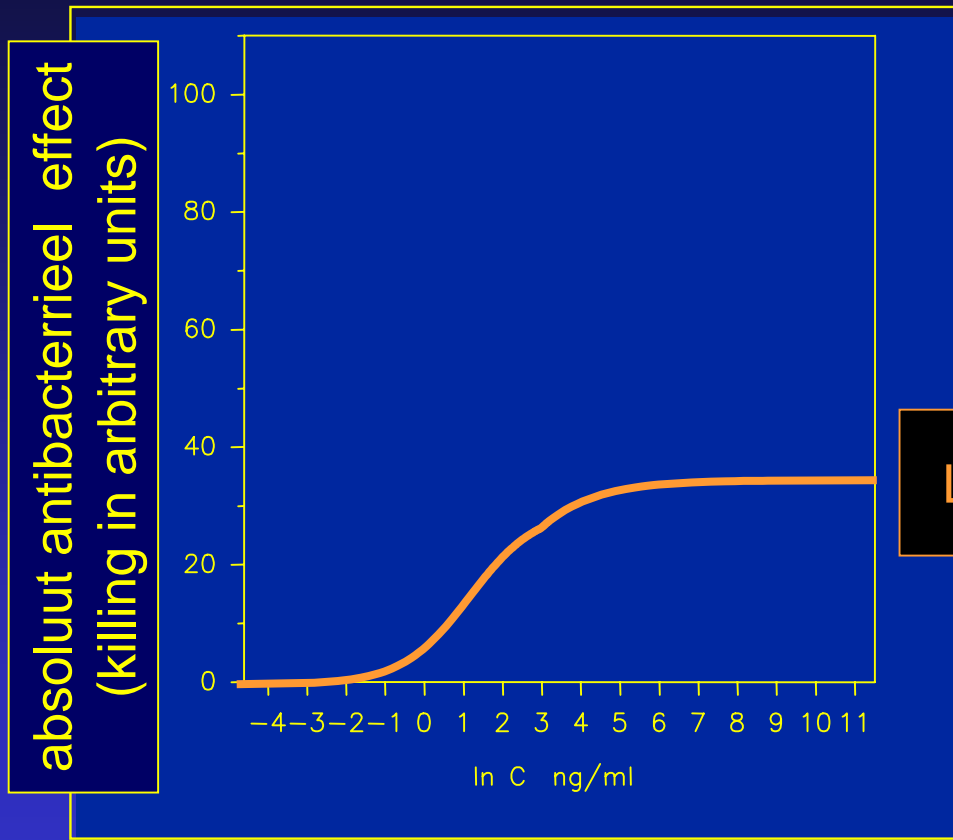
- aminoglycosiden
- fluoroquinolonen

breed

beperkt

- Concentraties zijn wel belangrijk
- Tijdsduur niet bepalend

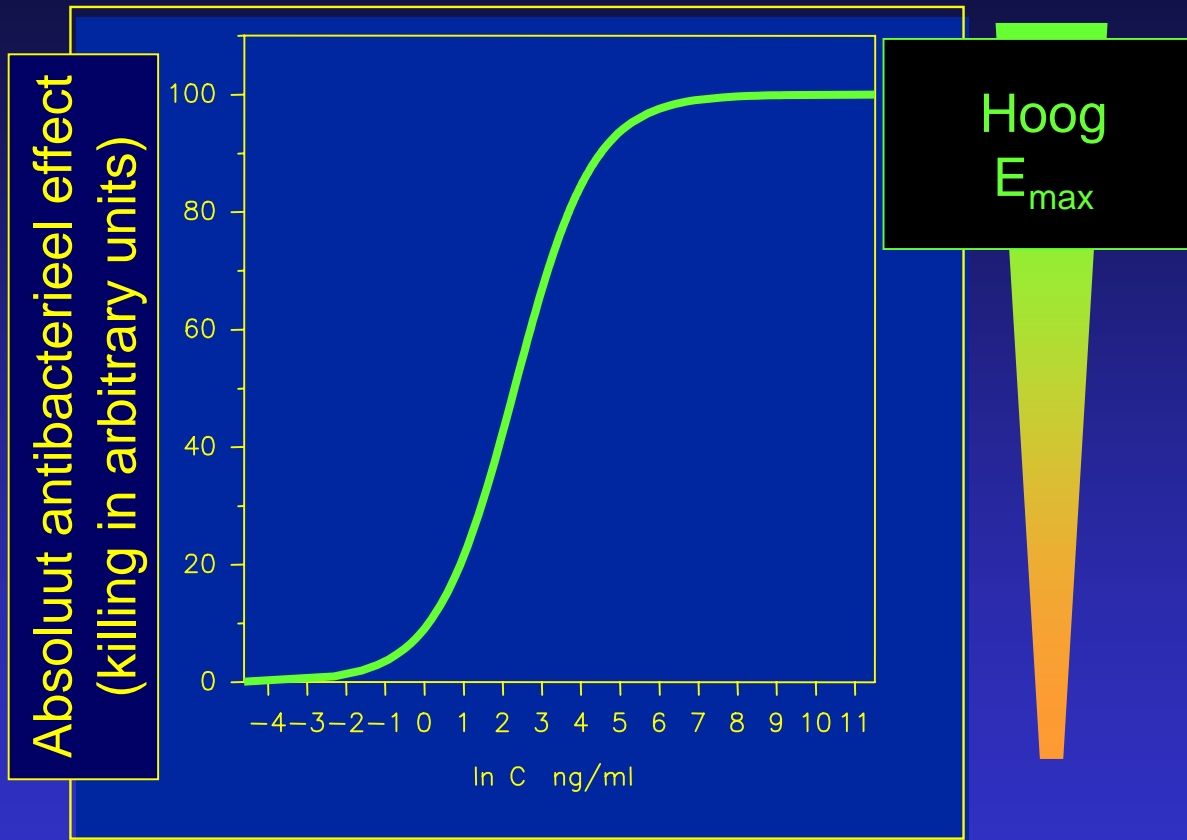
Sommige antibiotica zijn krachtiger dan anderen : kijk naar E_{max}



Laag E_{max}

- gering bactericide effect
- vancomycine
 - macroliden
 - tetracyclinen

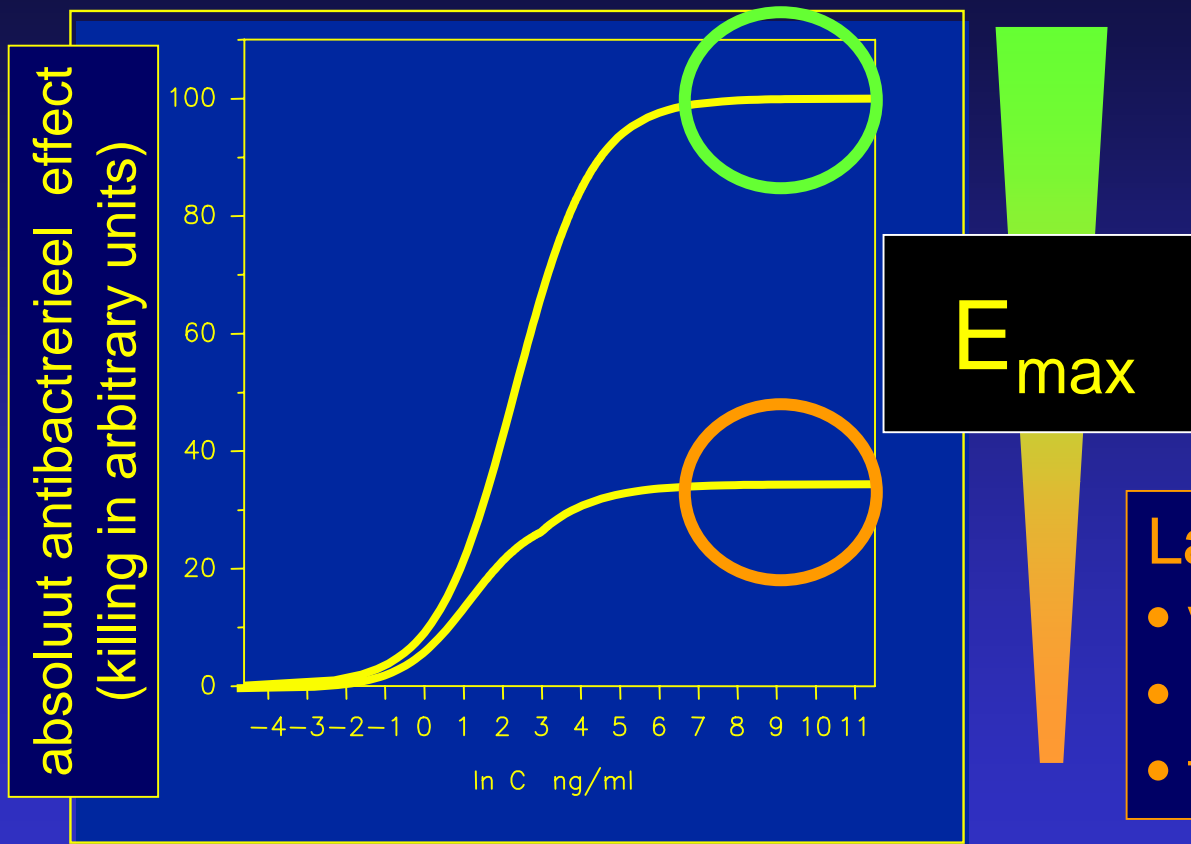
Sommige antibiotica zijn krachtiger dan anderen: kijk naar E_{max}



Hoog bactericide effect

- fluoroquinolonen
- aminoglycosiden

De E_{max} geeft het activiteitsniveau weer



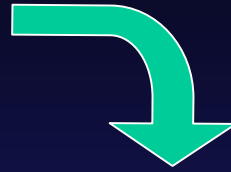
Hoog bactericide effect

- fluorochinolonen
- aminoglycosiden

Laag bactericide effect

- vancomycine
- macroliden
- tetracyclinen

Hier zijn we nu ...



Hier zijn we nu ...



We gaan nu de verschillende methodes overlopen ...



Sectie 3 B

Farmacodynamie: methoden



- In vitro modellen
- Dierenmodellen
- Klinische studies
- Populatiestudies

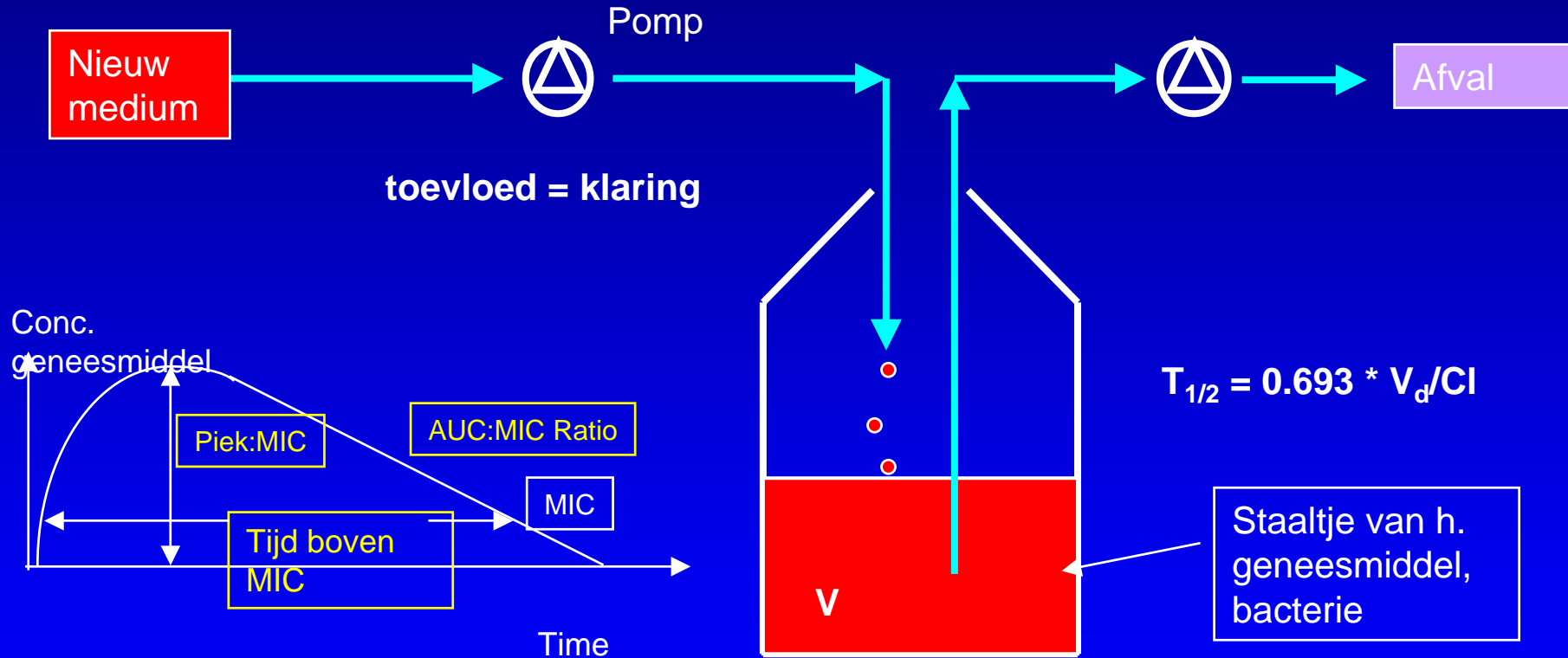


In vitro dynamische modellen

- Verdunningsmodellen
- Diffusiemodellen
- Hybride modellen
- Fysiologische modellen

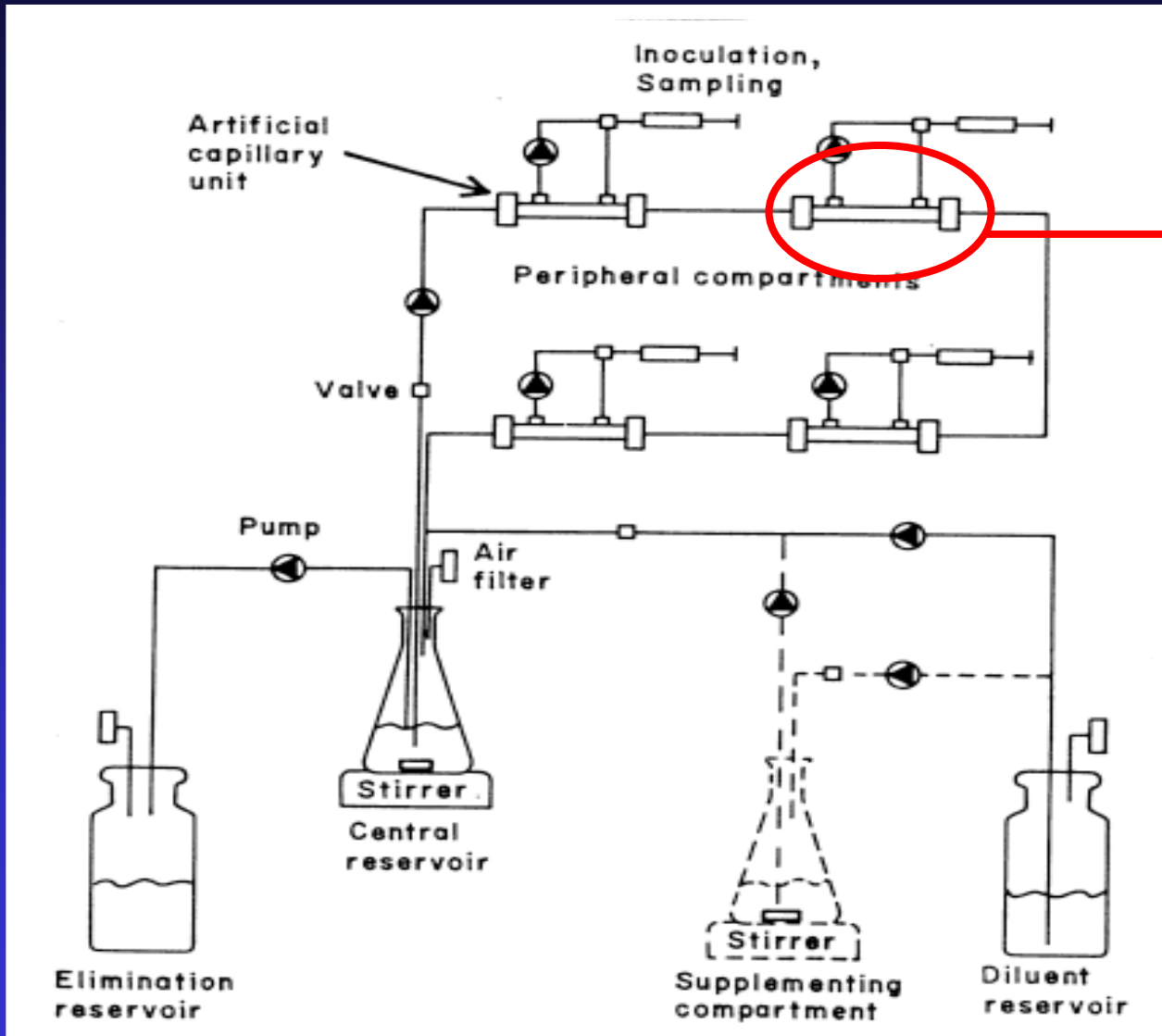
Adapted from J. Mouton, 4th ISAP Educational Workshop, 2001

Verdunningsmodellen: een eenvoudig, nuttig systeem ...



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

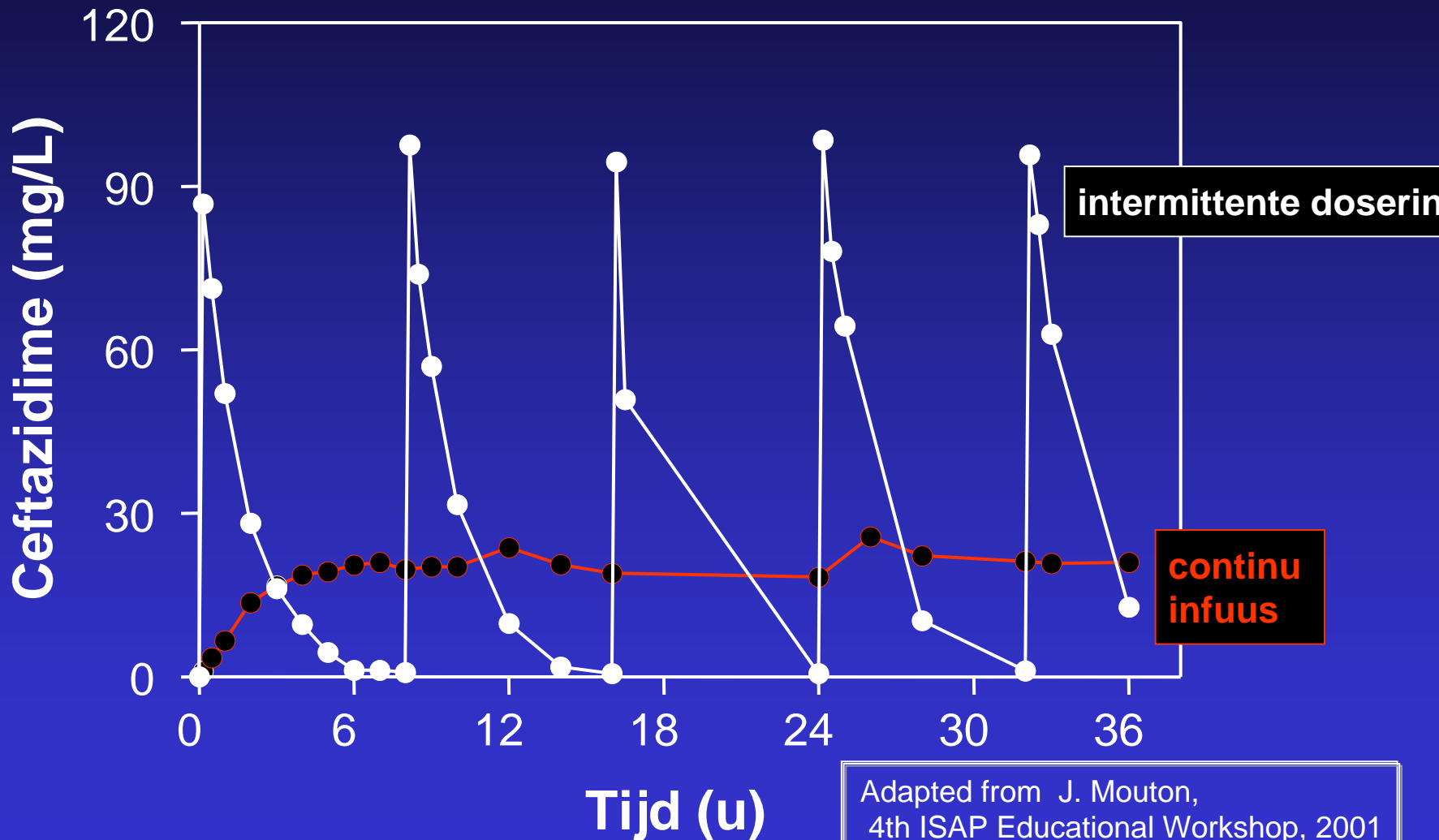
Diffusiemodellen



- **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

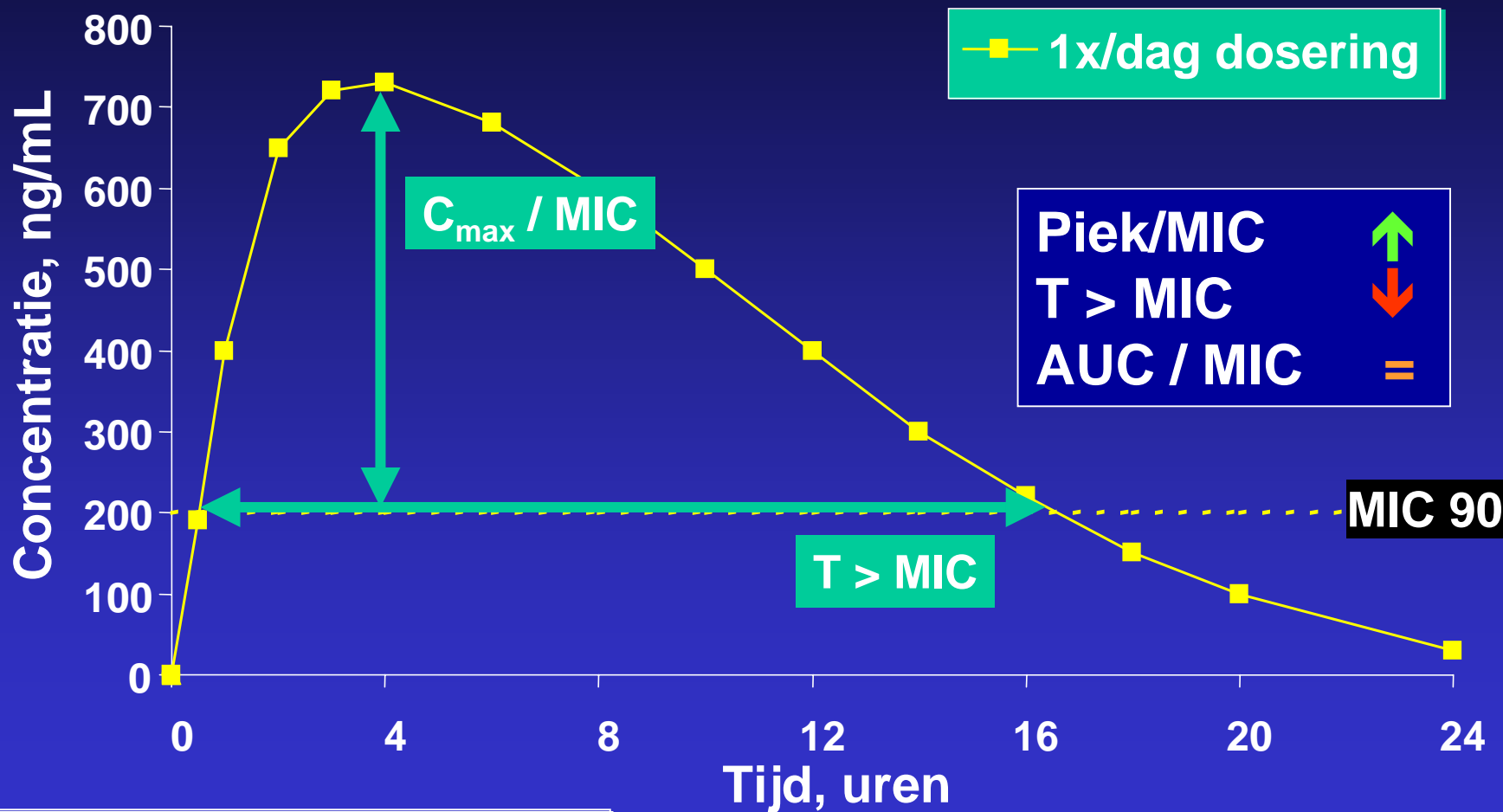
- Neutropene muis
- konijn (endocarditis)
- rat, cavia, ...

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"**

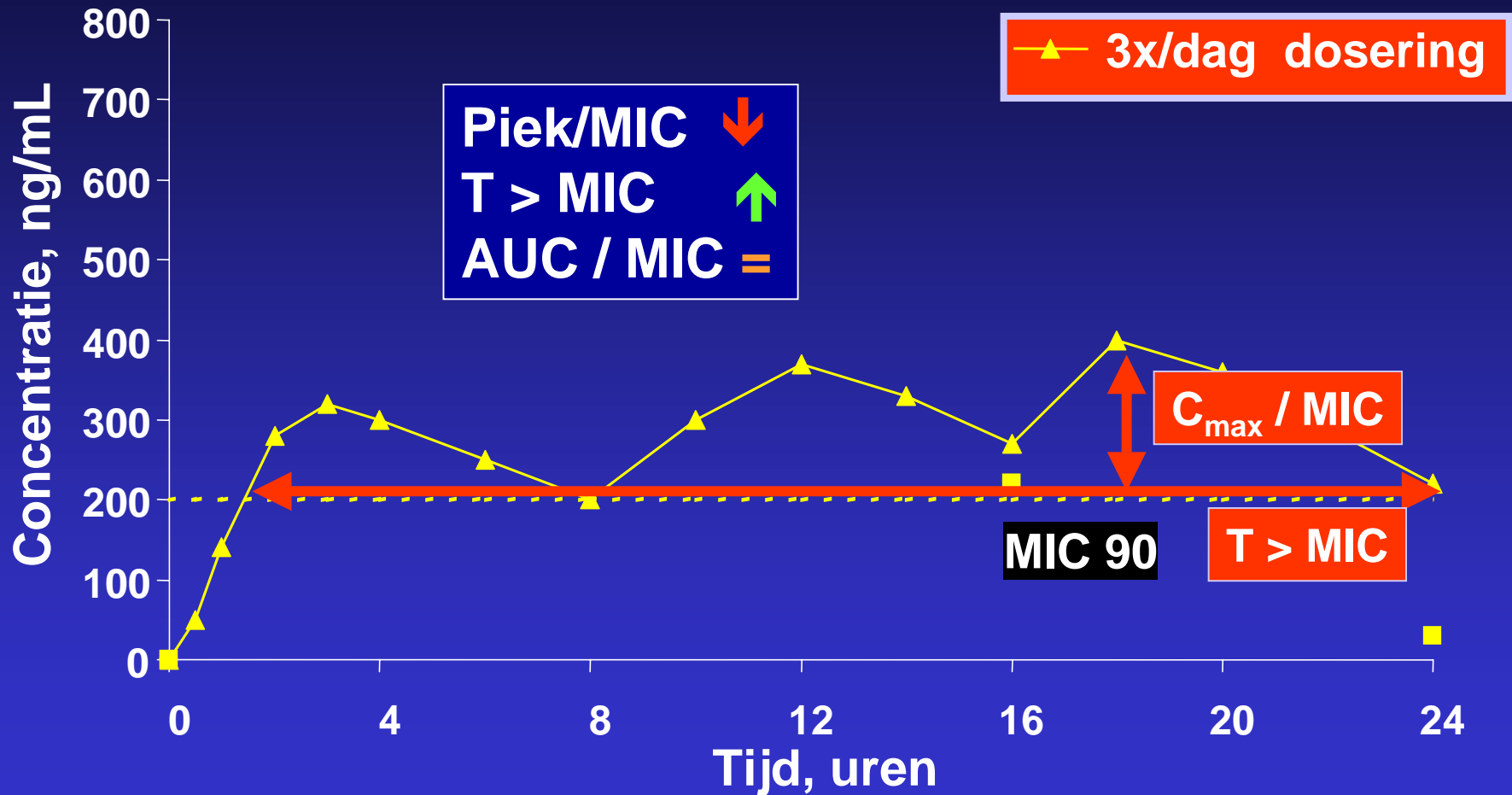
Adapted from W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

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 ...



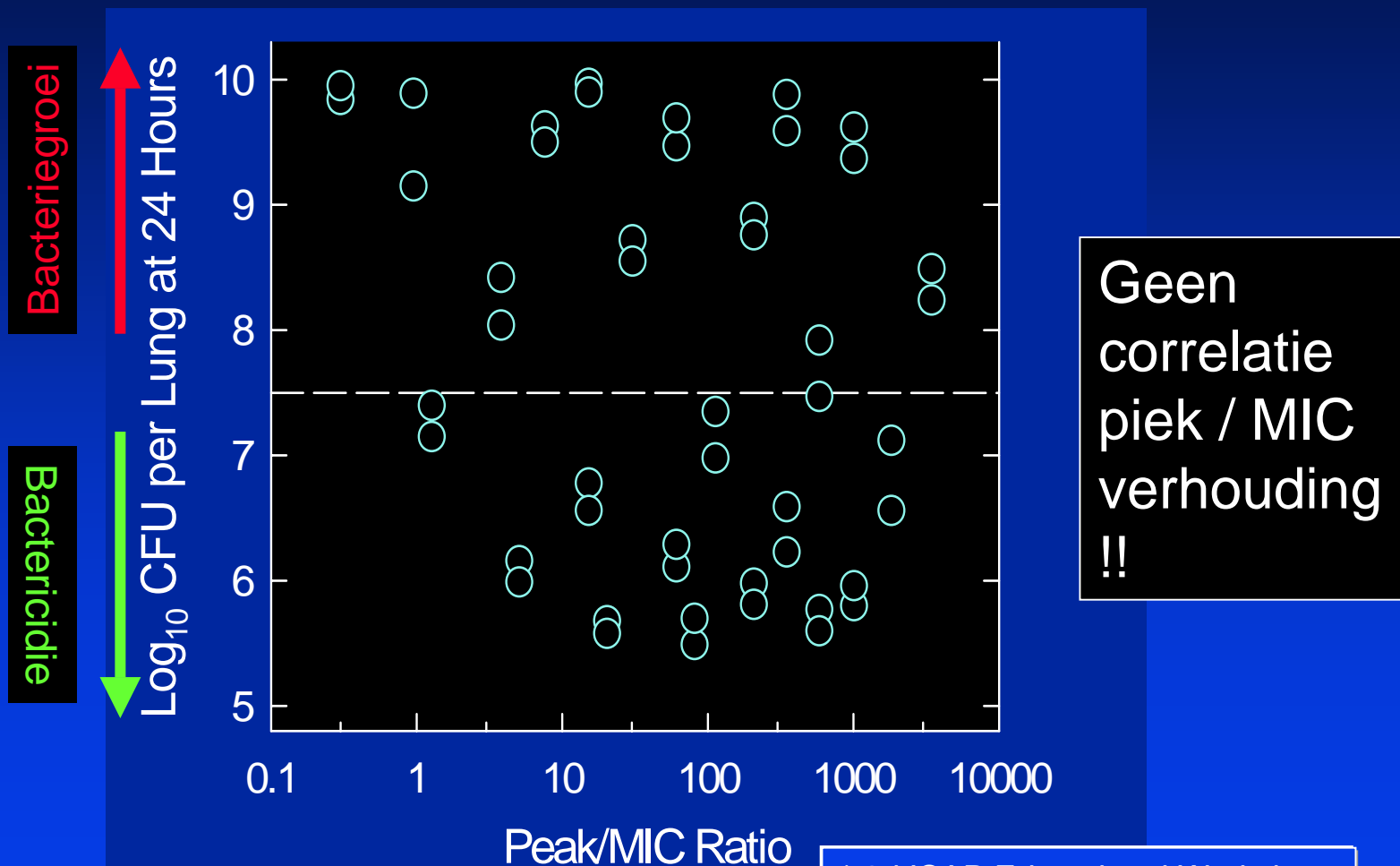
Naar F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

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 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)**

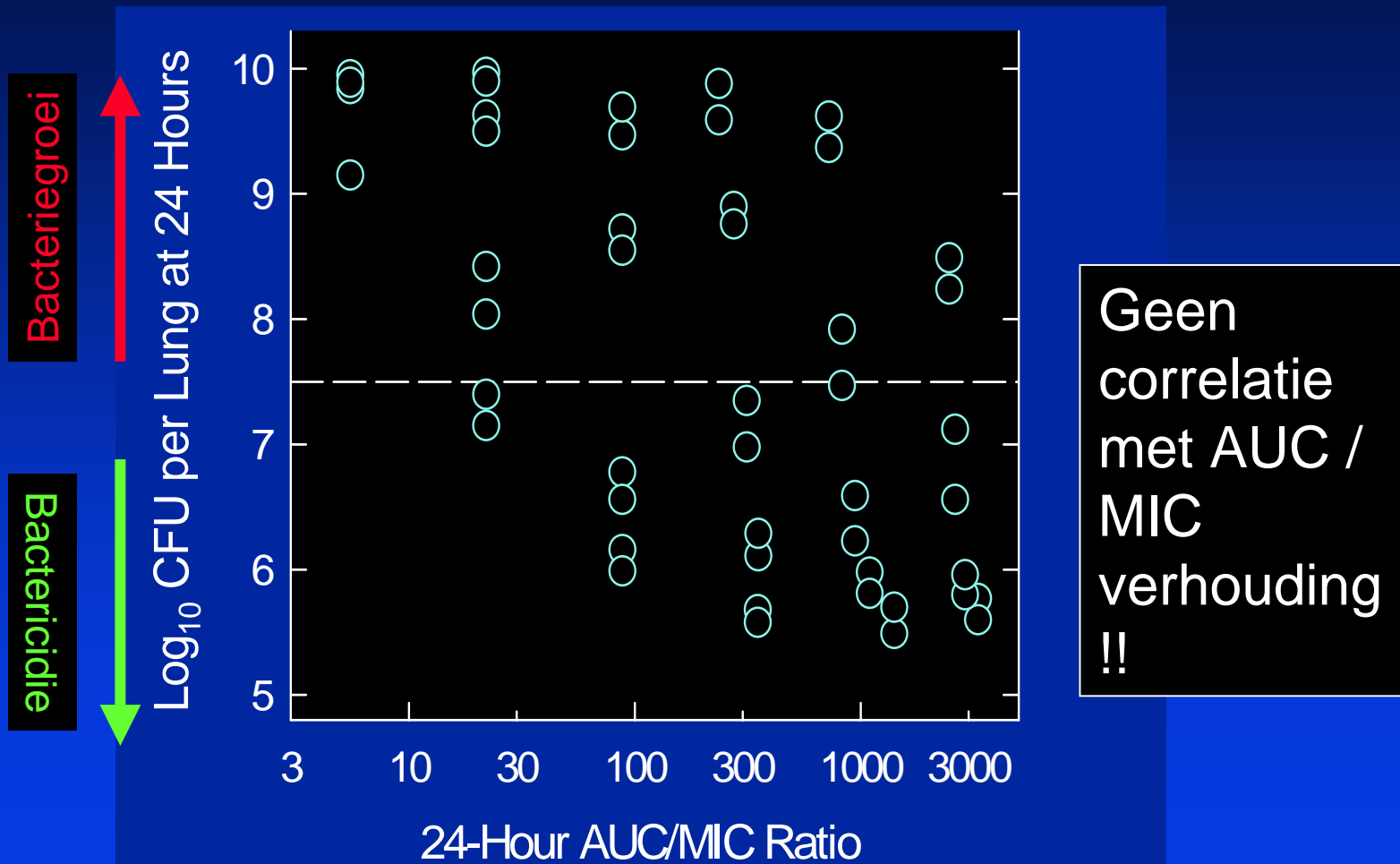
Naar W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

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



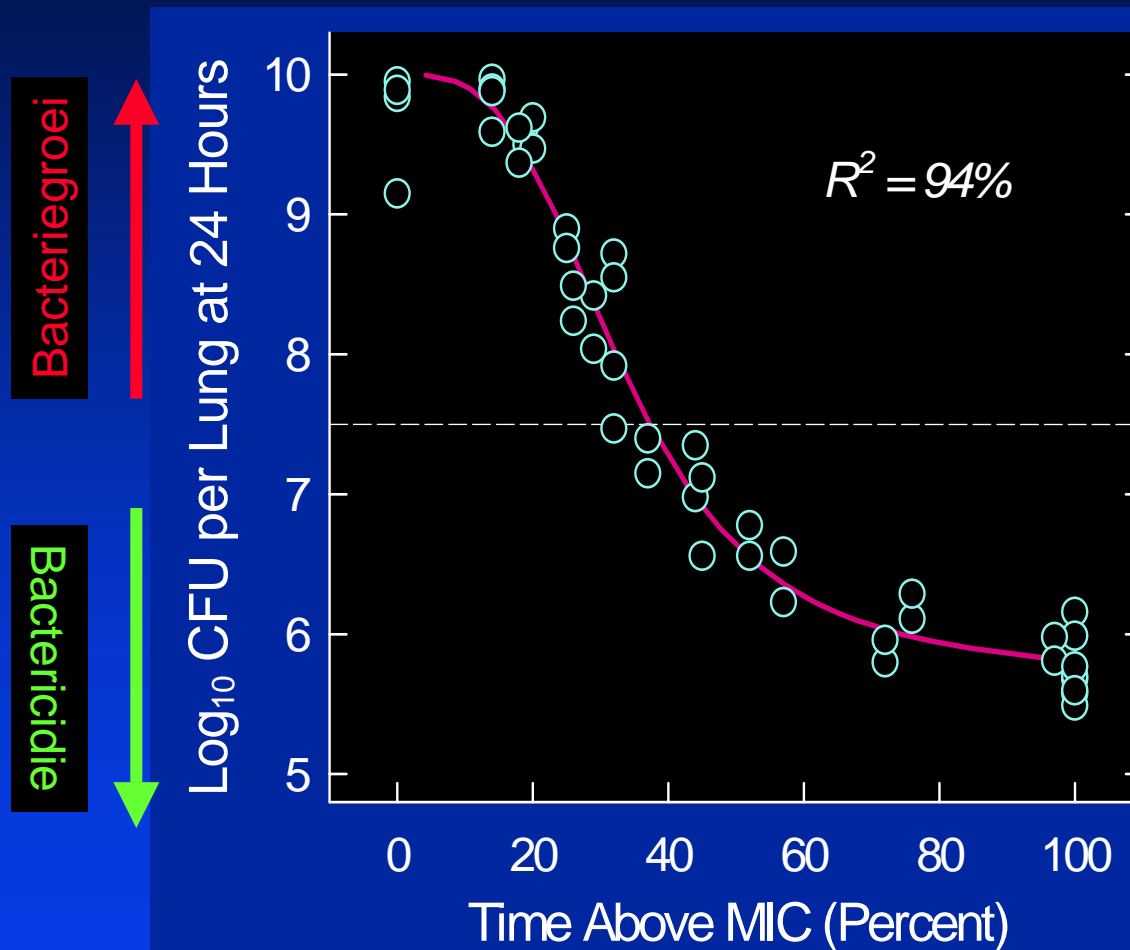
* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Verband tussen 24-uur AUC/MIC en doeltreffendheid van **Cefotaxime** bij *Klebsiella pneumoniae* in een Muizen 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 *)



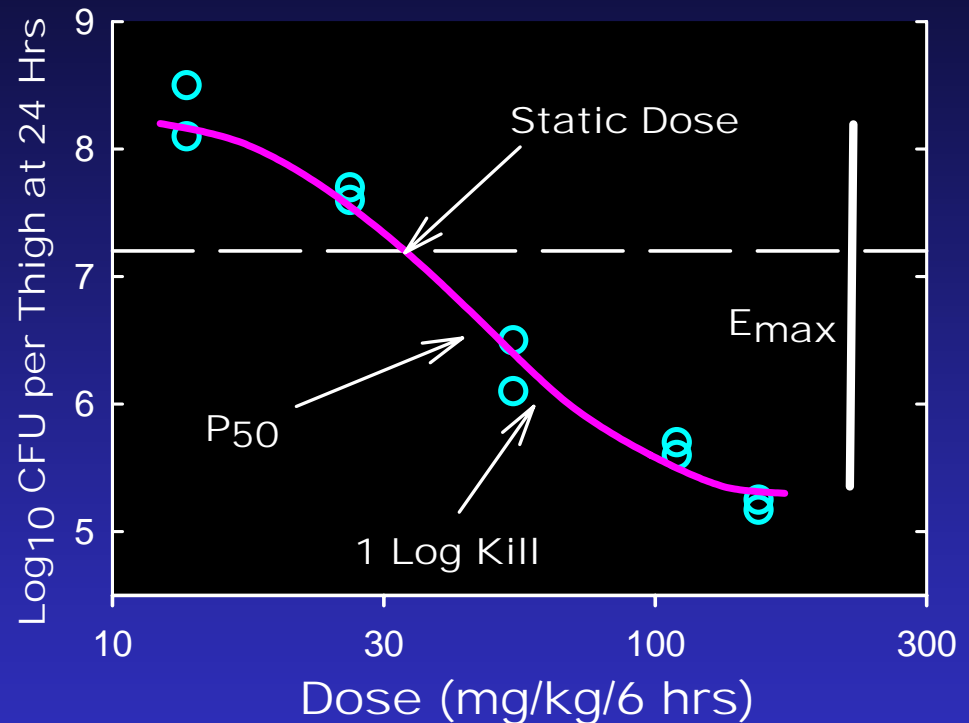
Zeer goede correlatie tijd boven MIC !!

* 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

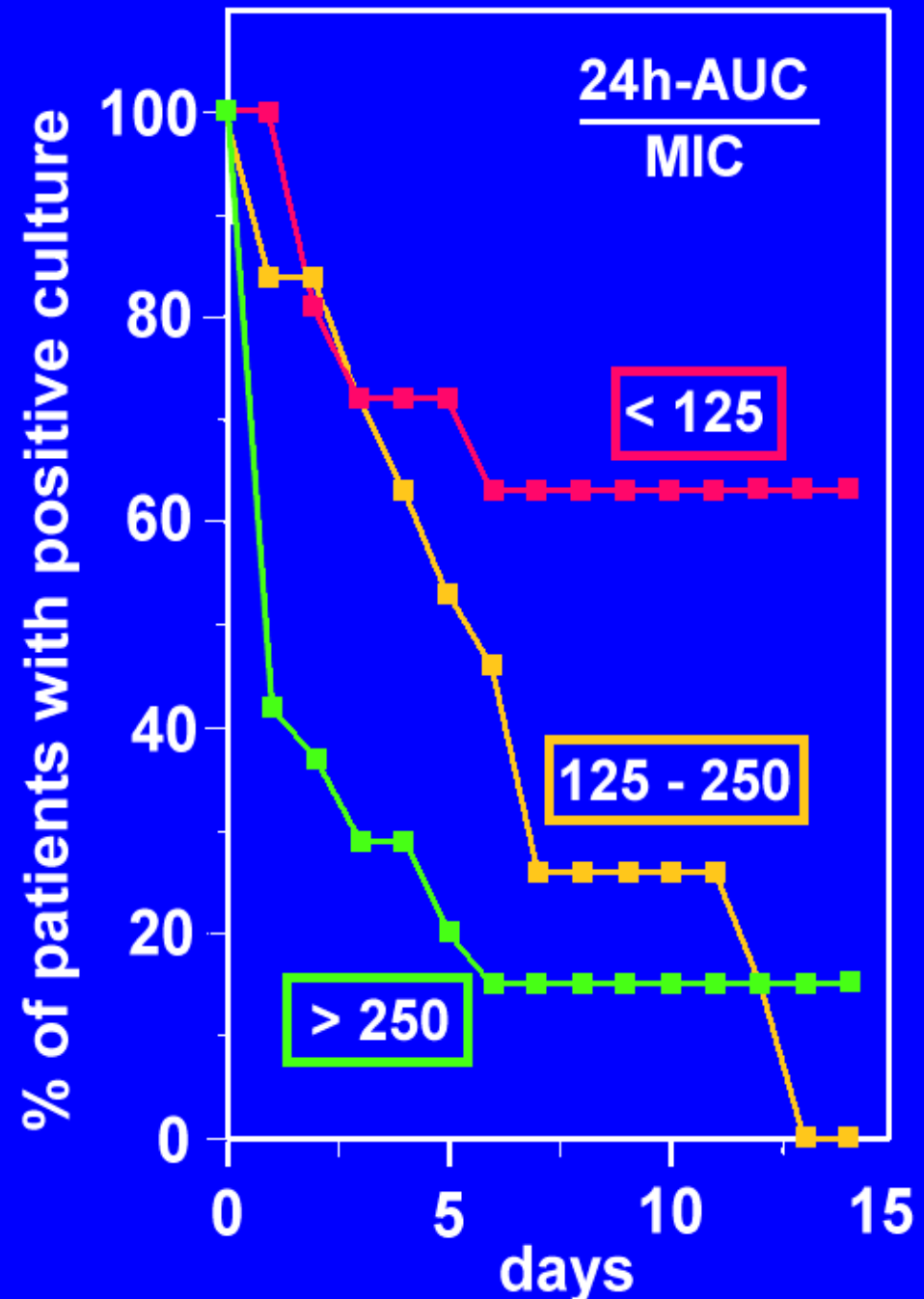
PK/PD van fluorochinolonen in het ziekenhuis

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

Veroorzaakt door

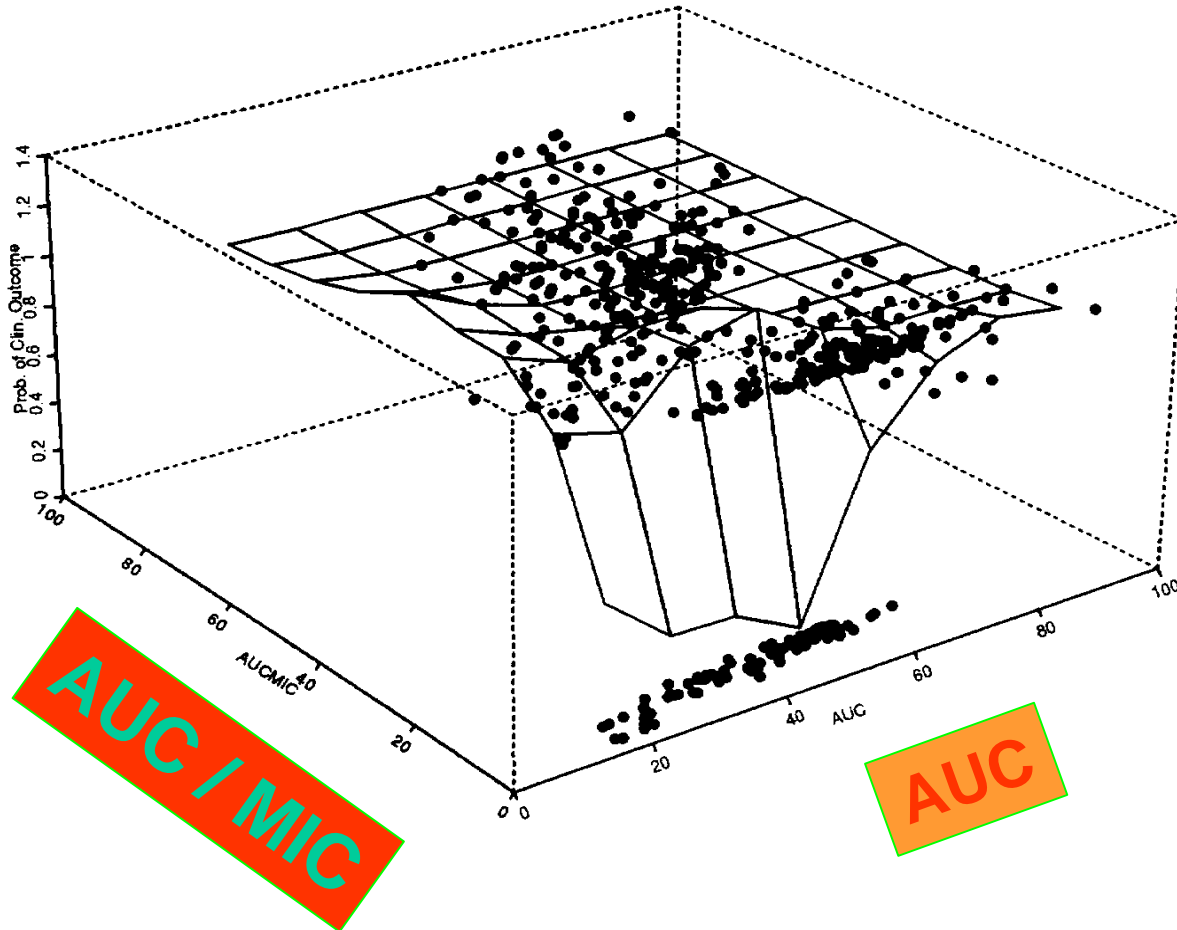
- *P.aeruginosa* (n=25; 6+azlocilline),
- andere gram (-)-aëroben (n=36),
- *S. aureus* (n=11)

Forrest et al., AAC, 1993



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

Klinisch resultaat



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

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

Parameter	No.Pat.	% CureMicrob.		% CureClinical
MIC (mg/L)				
<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
24h AUC / MIC				
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)



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

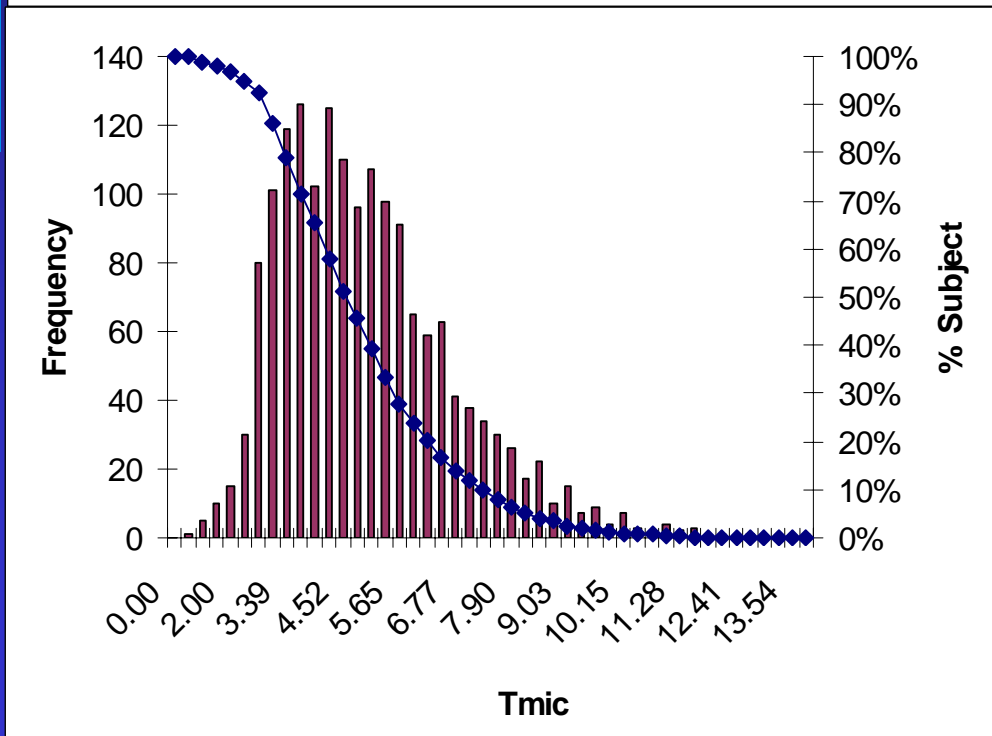
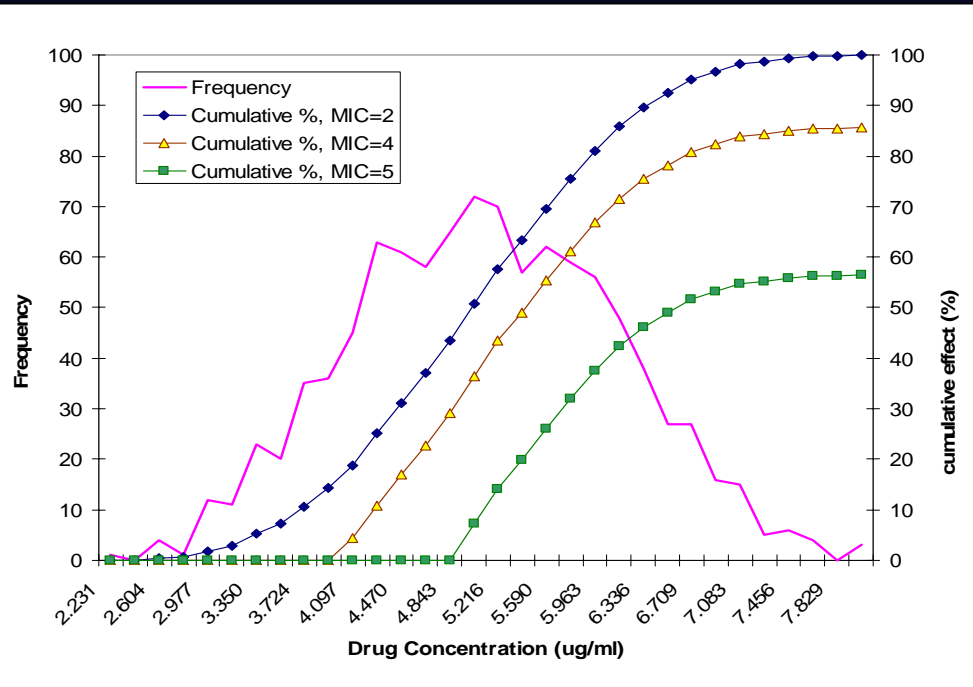
H. Sun, ISAP-FDA Workshop, 1999

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.

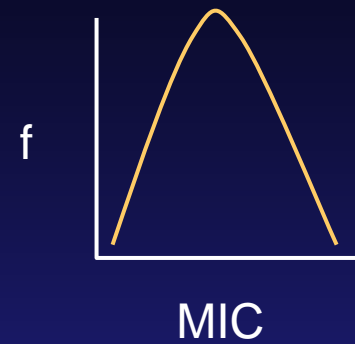
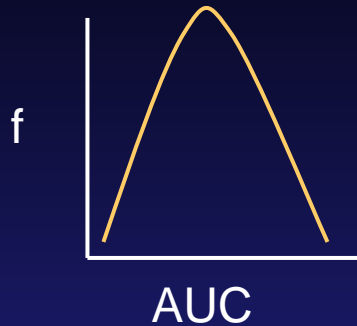
Monte Carlo-simulatie ...

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

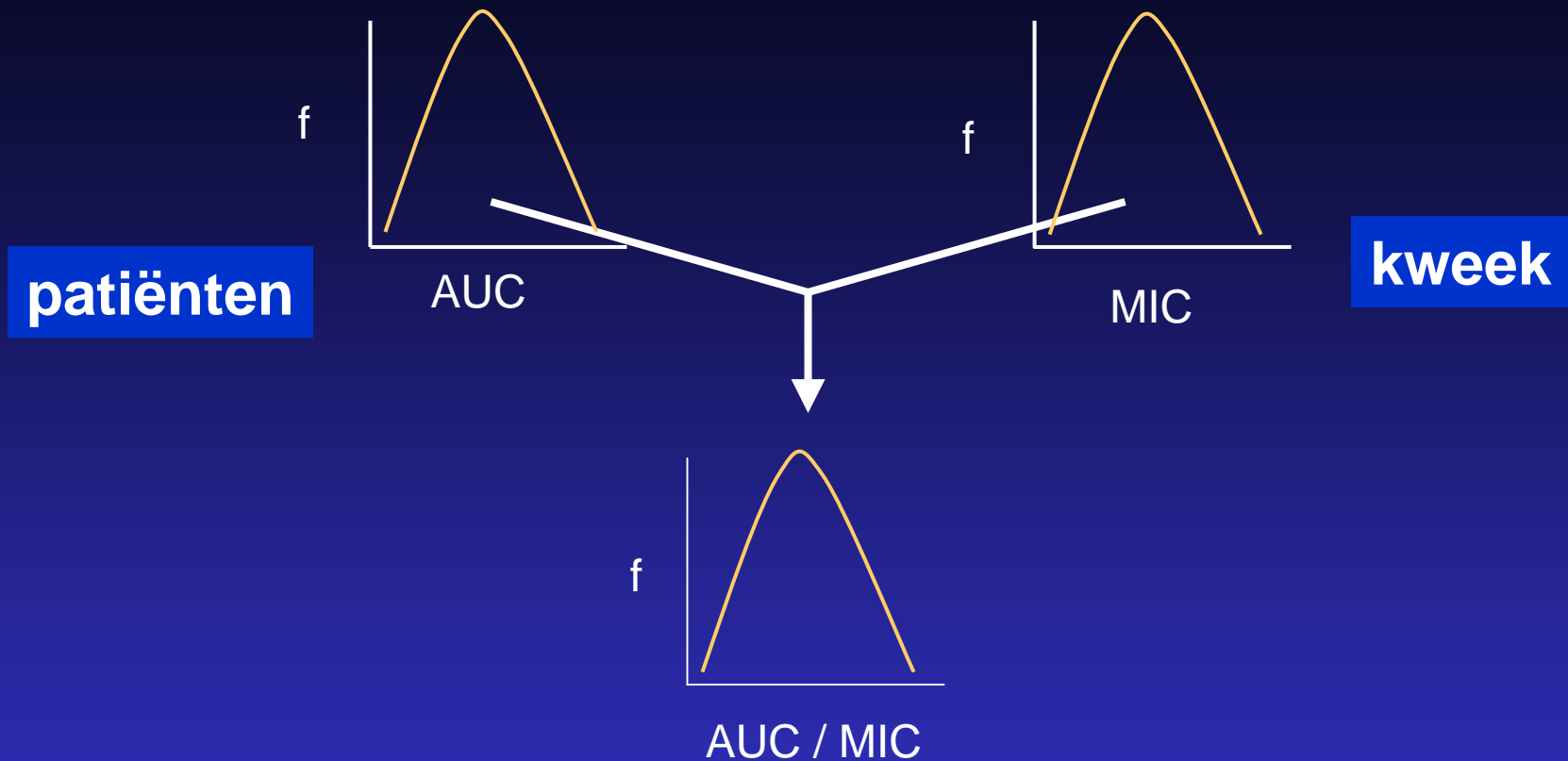
“Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)



1. PK-verdeling bij de patiënten

2. MIC-verdeling van de bacteriën

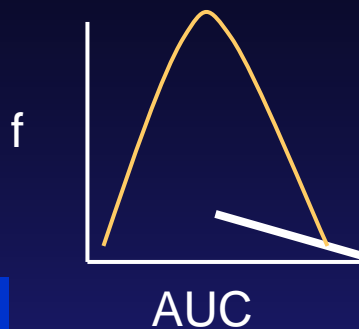
“Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)



3. Simulatie van AUC/ MIC-verdeling

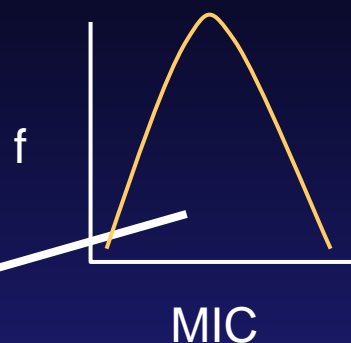
“Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)

1. patiënten



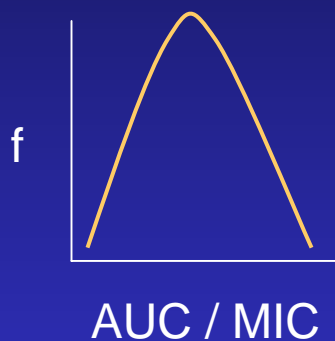
AUC

2. kweek



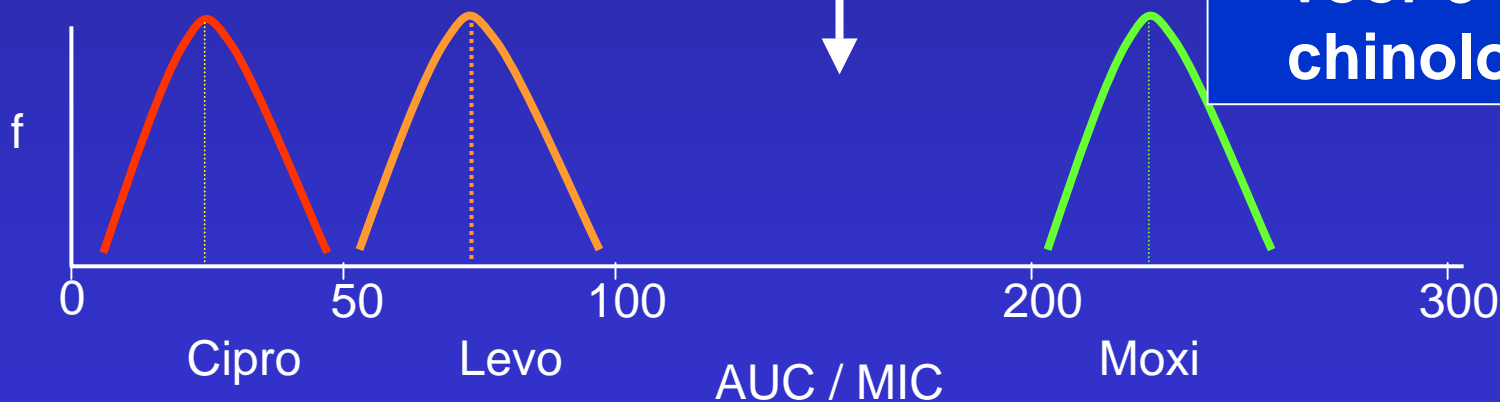
MIC

3. Simulatie ...



AUC / MIC

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



Cipro

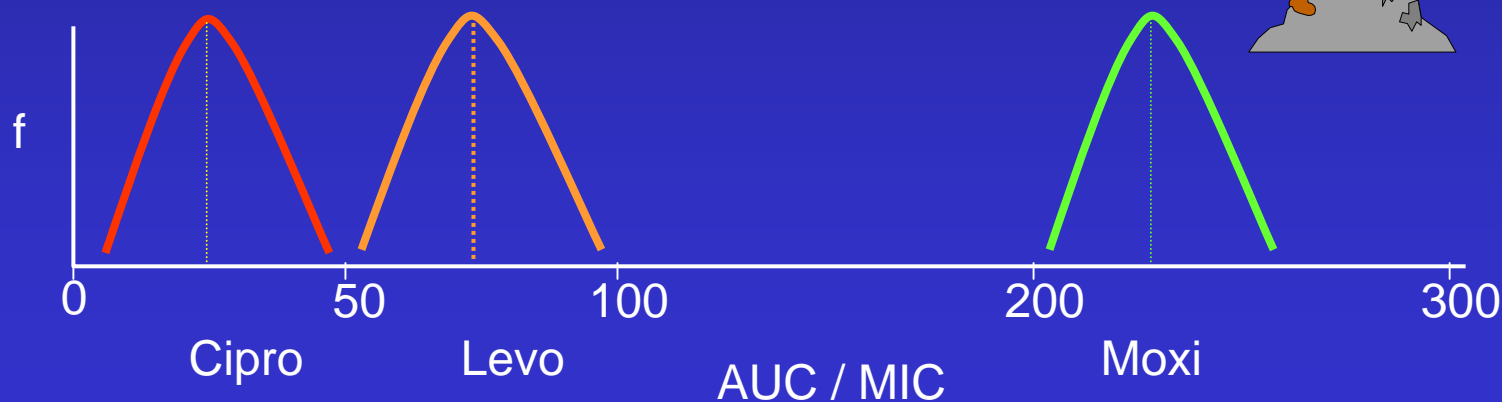
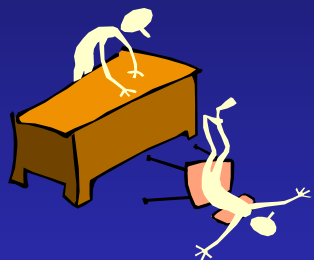
Levo

AUC / MIC

Moxi

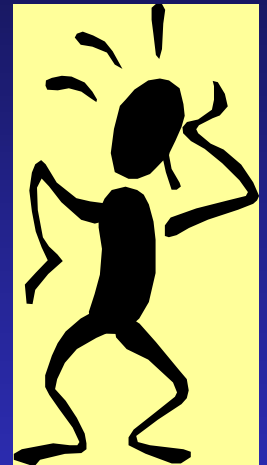
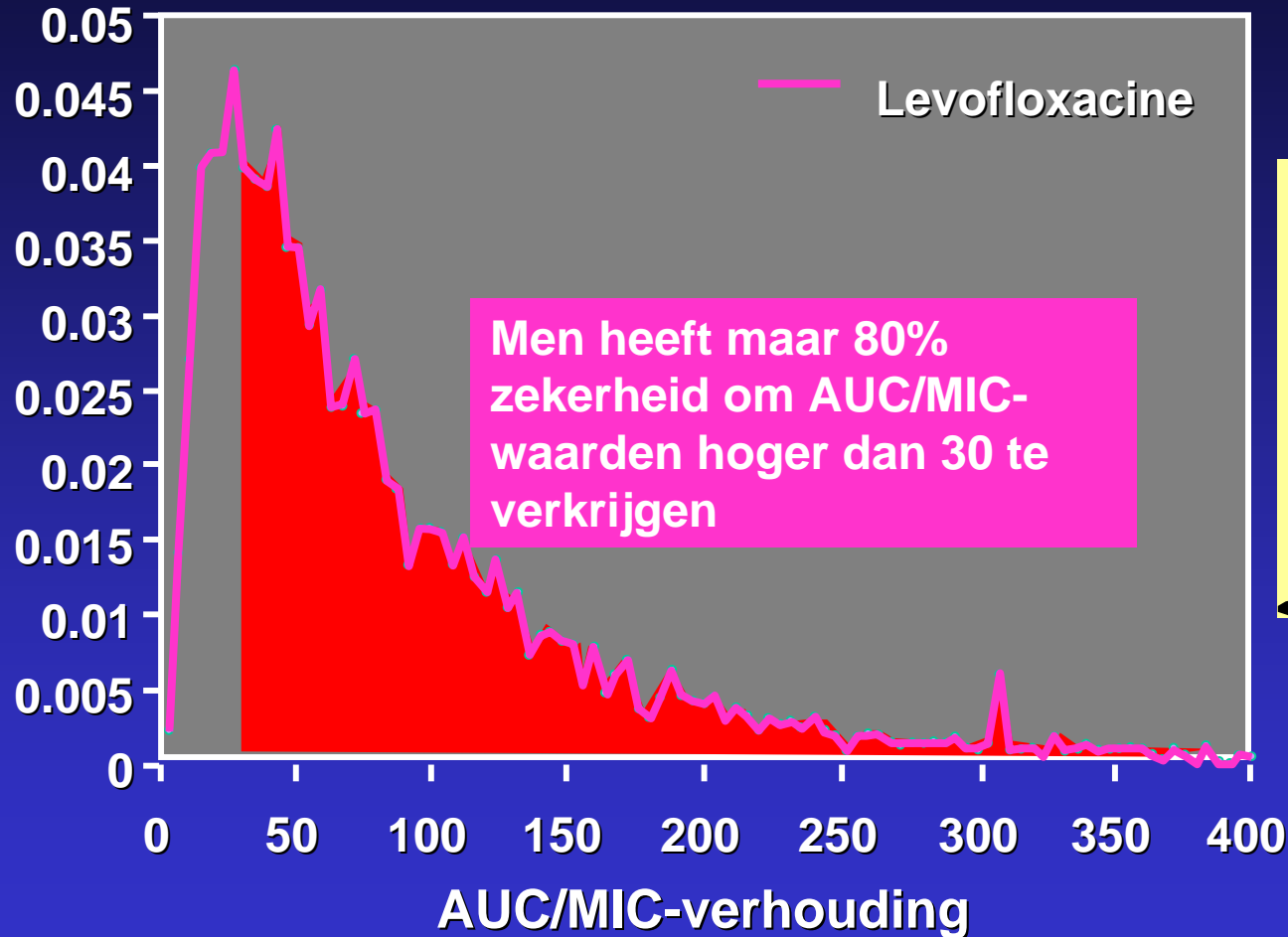
“Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)

Het resultaat is duidelijk ...



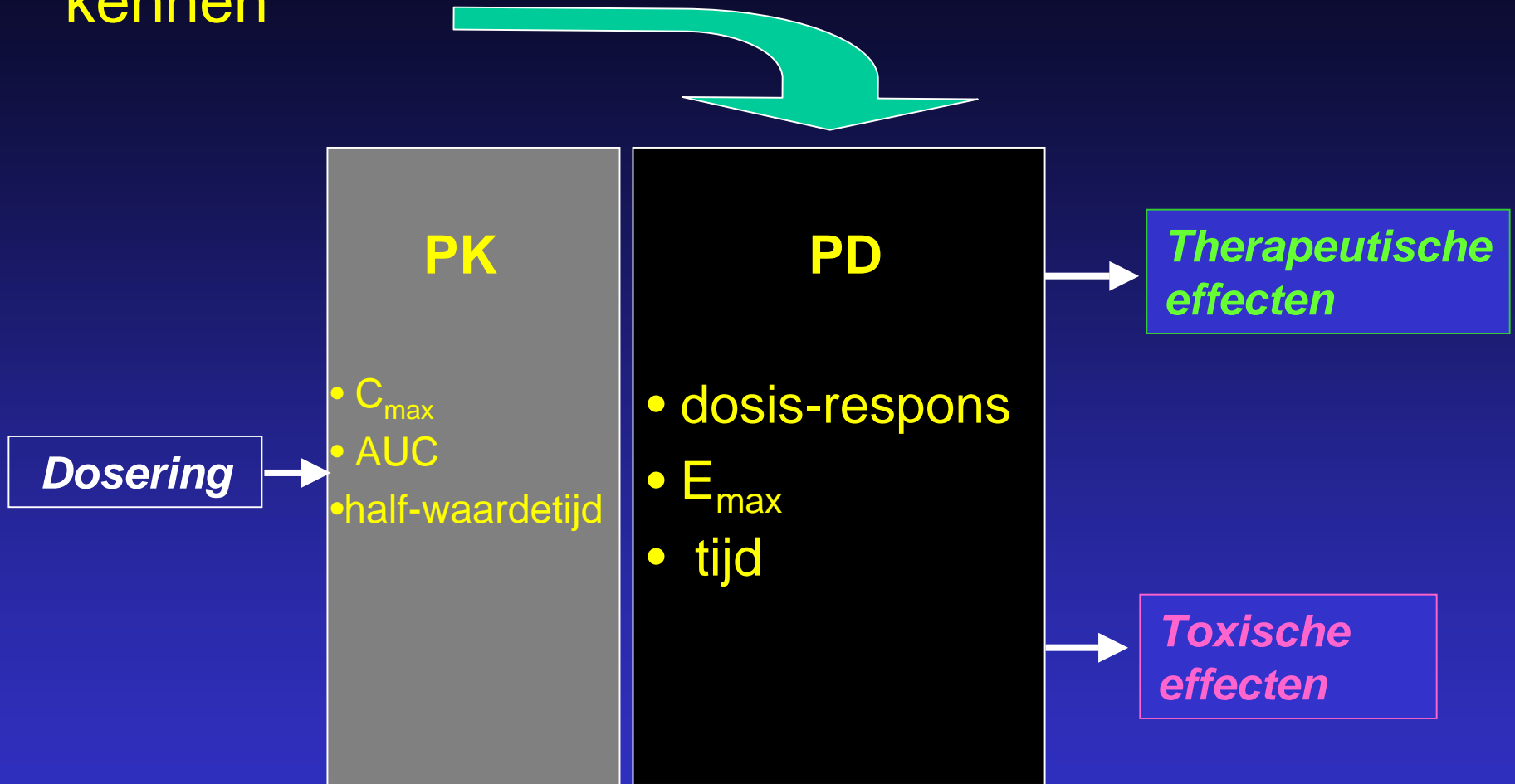
Een andere kijk op de Monte-Carlo-simulatie : Levofloxacin Vs *S. pneumoniae*

waarschijnlijkheid

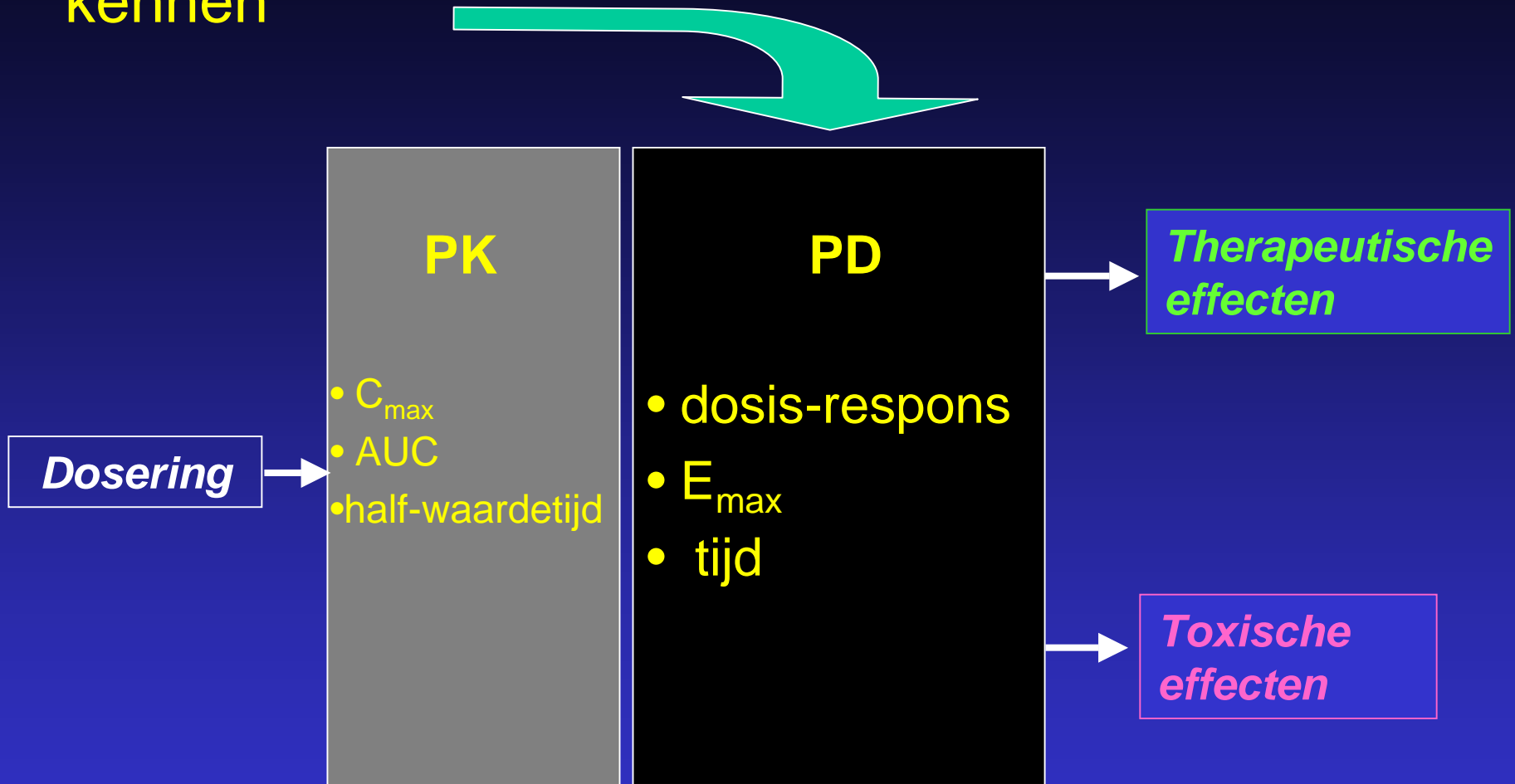


Preston SL, Drusano GL et al. AAC 1998;42:1098-1104; Ambrose PG, Grasela D. ICAAC 1999
Ambrose PG et al Chapter 17 in Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice, eds Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG. 2002. Marcel Decker, NY

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