

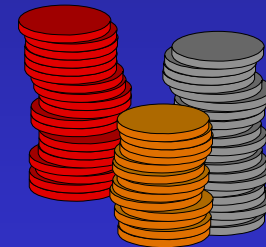
Farmacodynamie: huidige gegevens

antibiotica :

In functie
v.d. tijd



In functie v. d.
concentratie

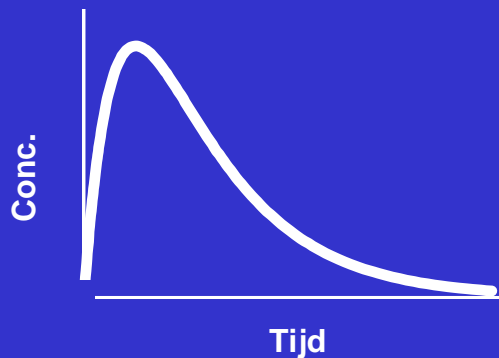


Hoe moet men doseren ?

Van farmacokinetiek naar farmacodynamie ...

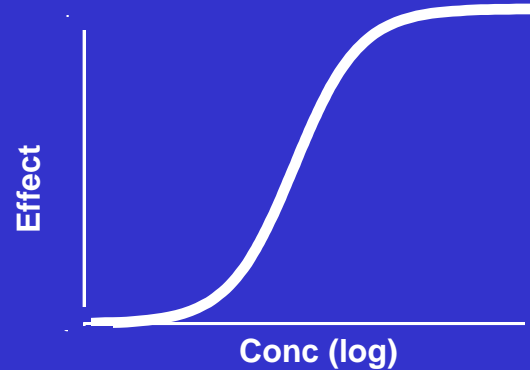
Farmacokinetiek

conc. vs tijd



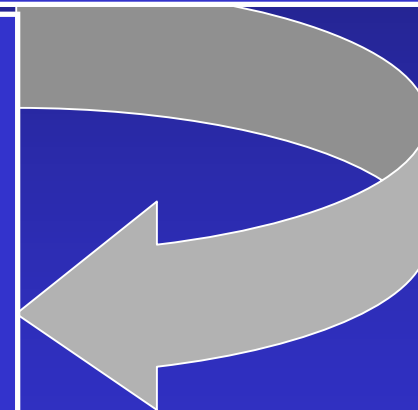
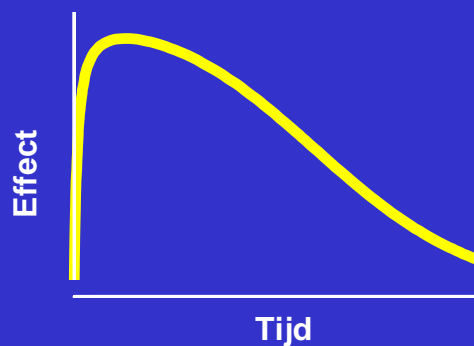
Farmacodynamie

effect vs conc.

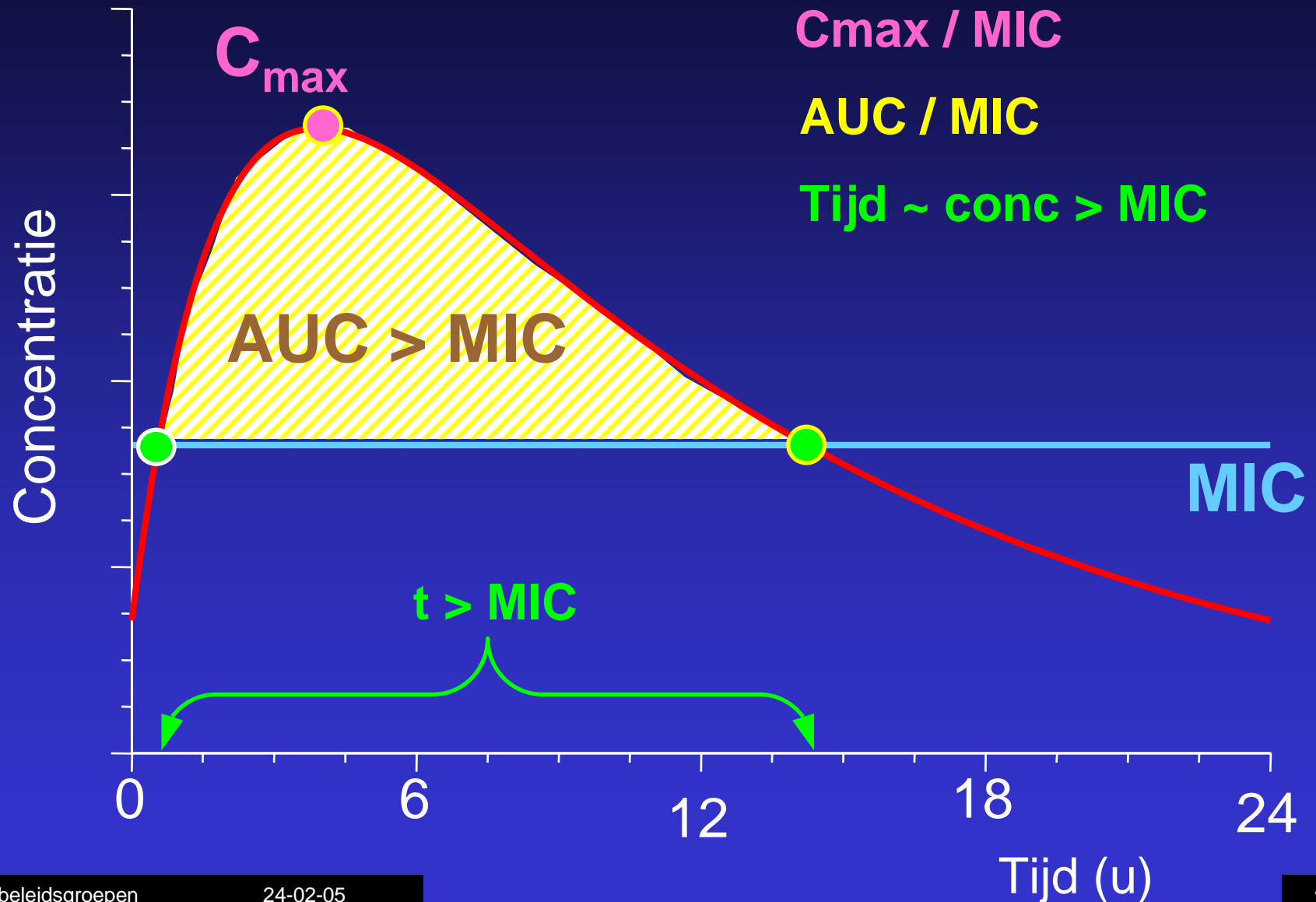


PK/PD

effect vs tijd



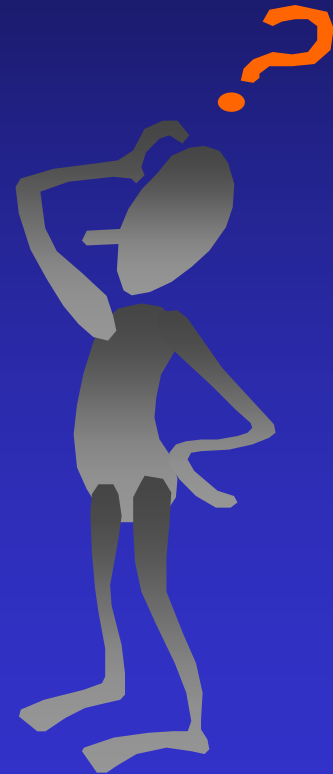
Van farmacokinetiek naar farmacodynamie...



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



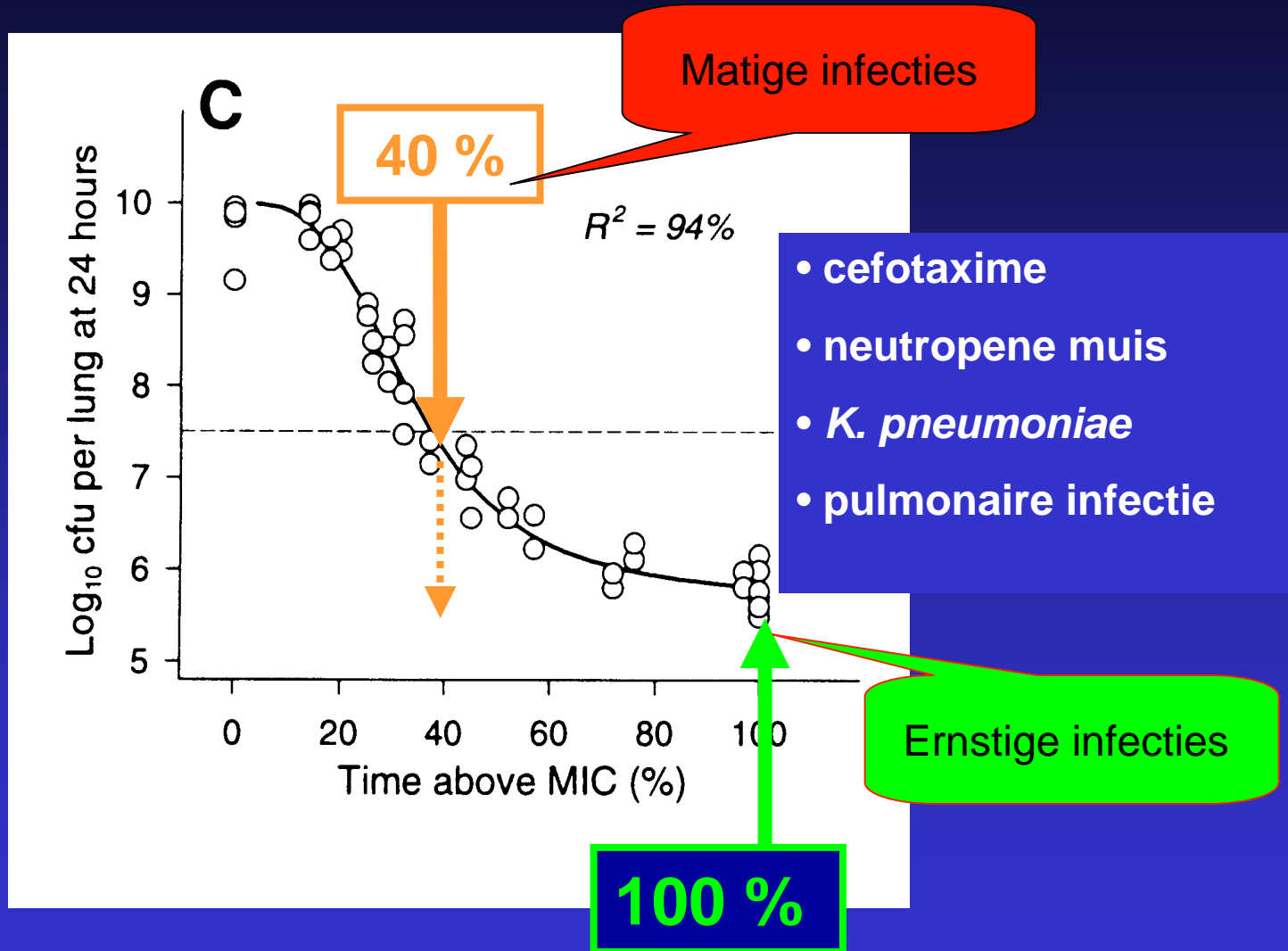
Antibiotica van Groep # 1

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

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

AB	PK/PD-parameter	Doel
β -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

...

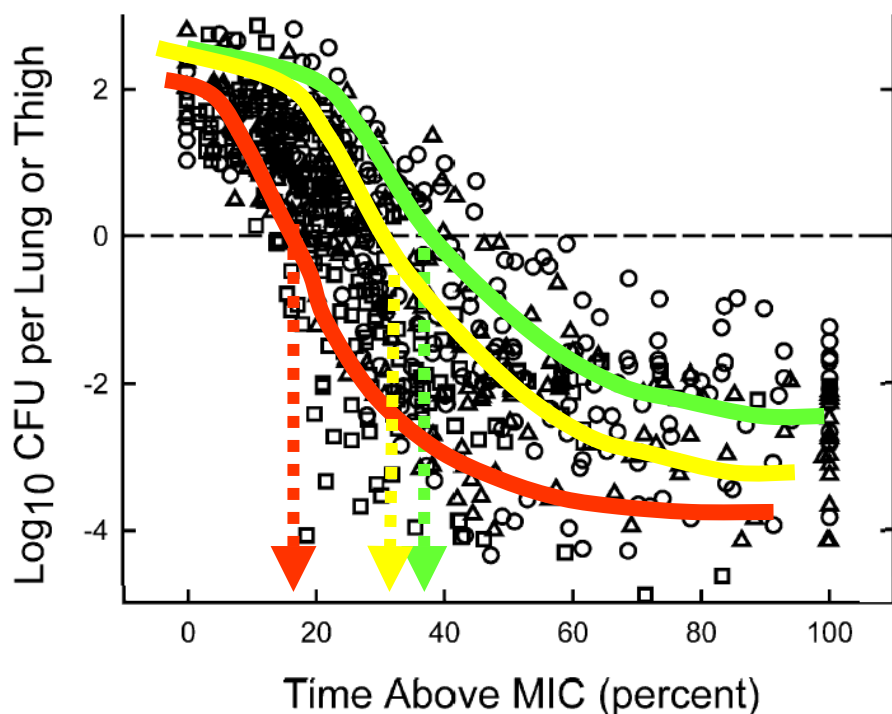


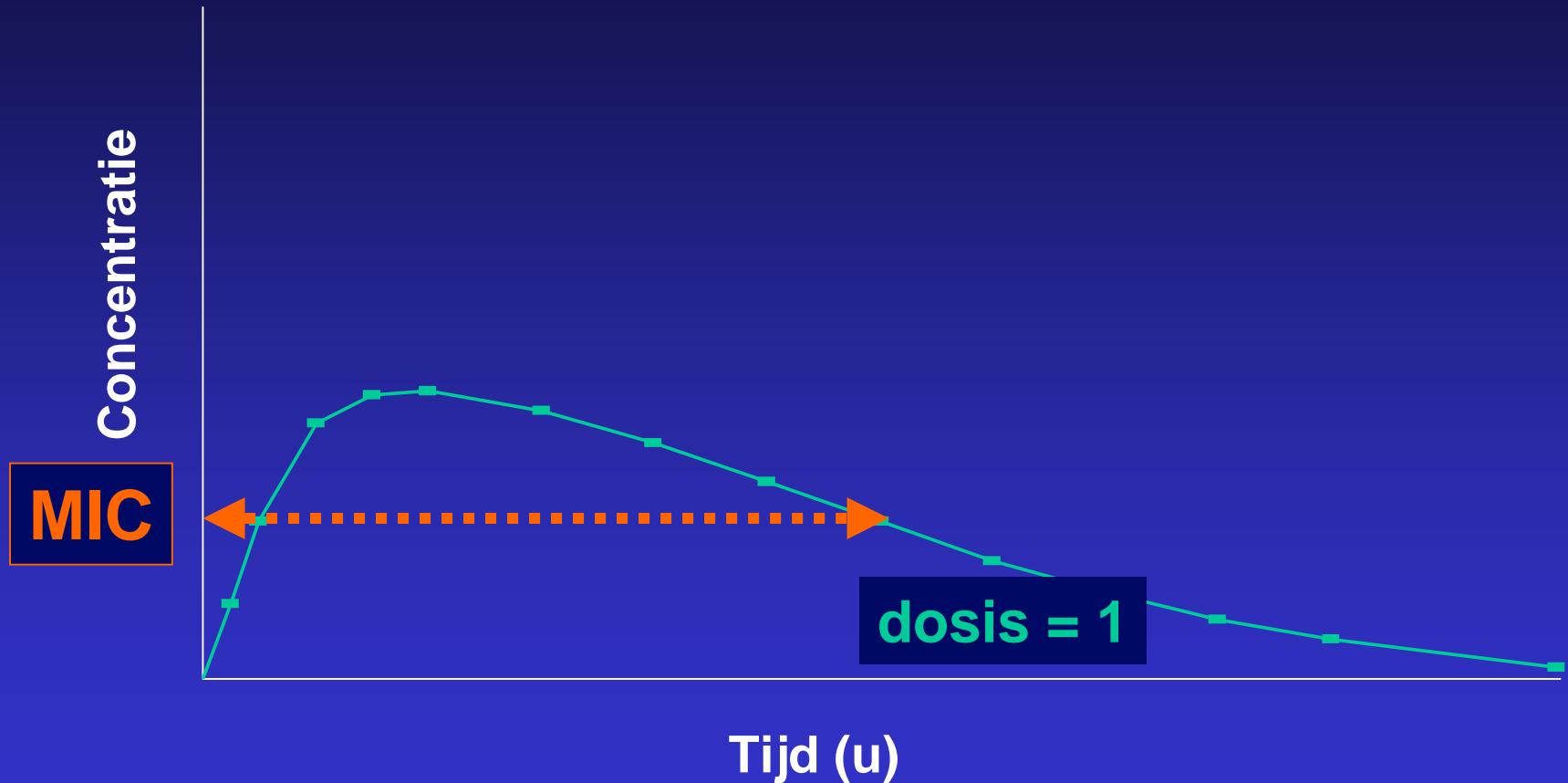
Fig. 7. Relationship between the change in \log_{10} CFU per thigh or lung for various pathogens following 24 h of therapy with different doses of penicillins (Δ), cephalosporins (\circ), and carbapenems (\square)

Verschillende pathogenen

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

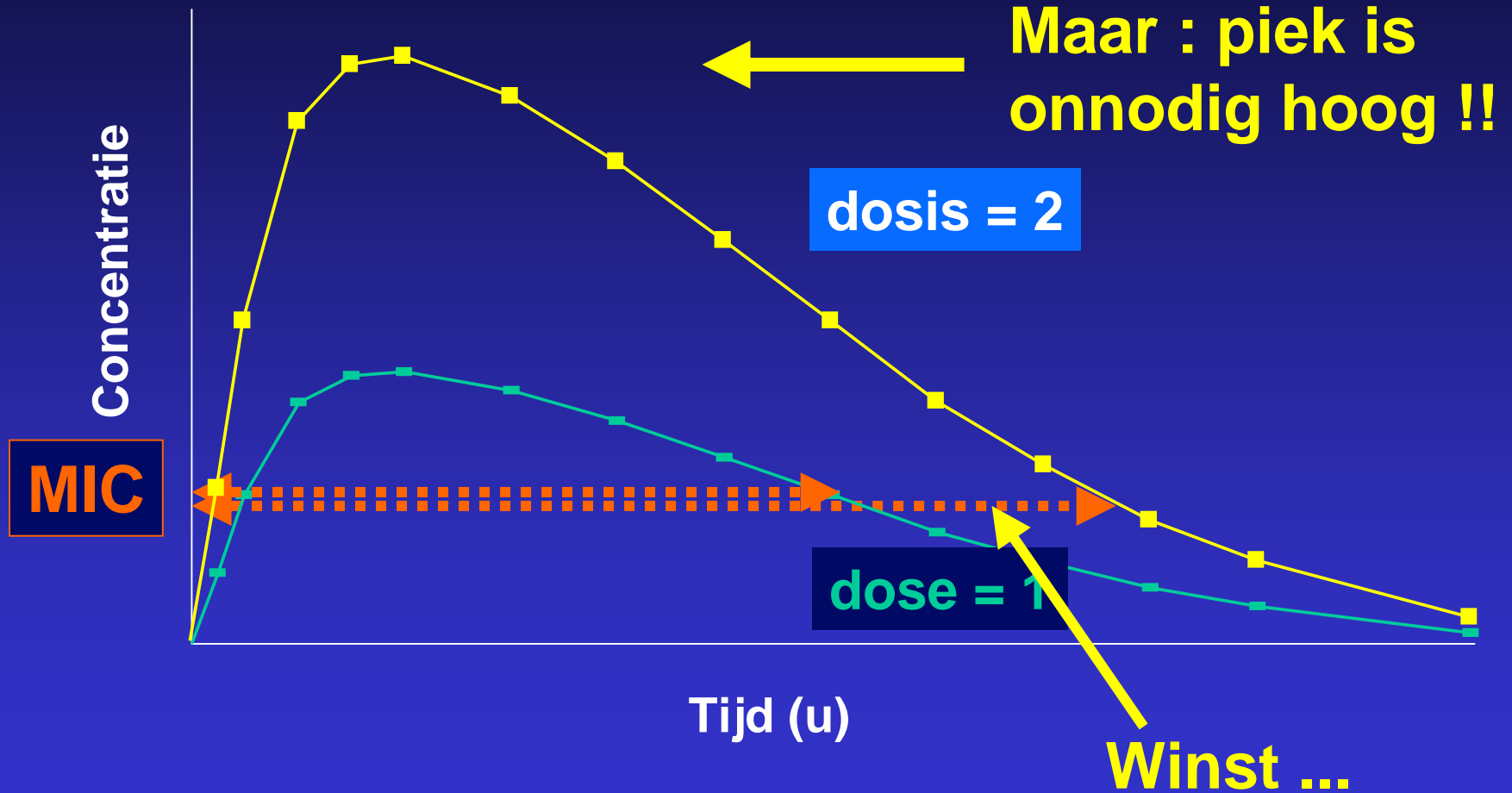
Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

1. De eenheidsdosis verhogen ?



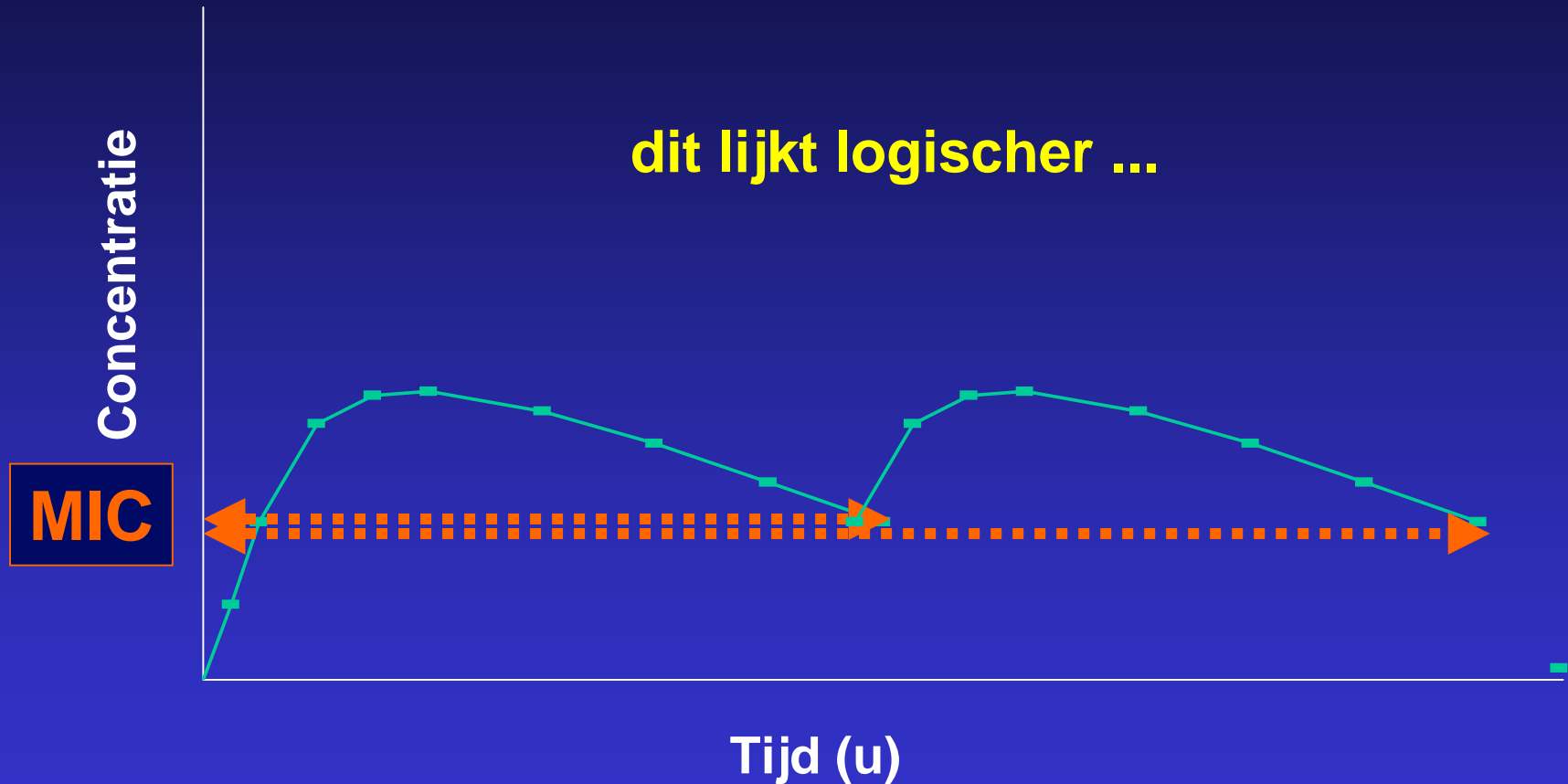
Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

1. De eenheidsdosis verhogen ?

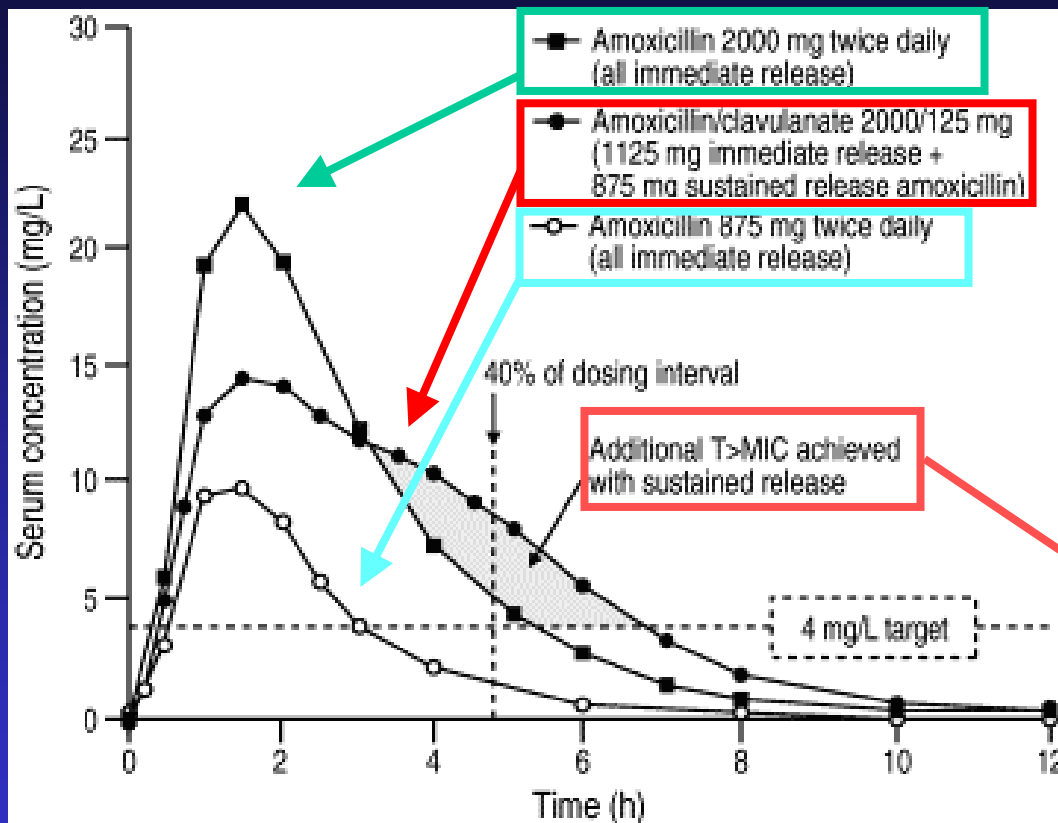


Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

2. Het aantal toedieningen verhogen ?



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)

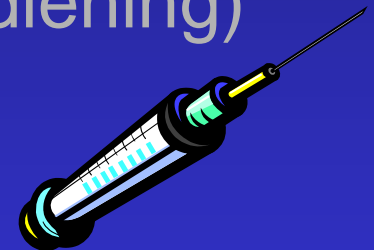
in vergelijking met dezelfde dosis bij directe vrijgave

β -lactams : toepassingen...

- Respiratoire infecties (orale toediening)...

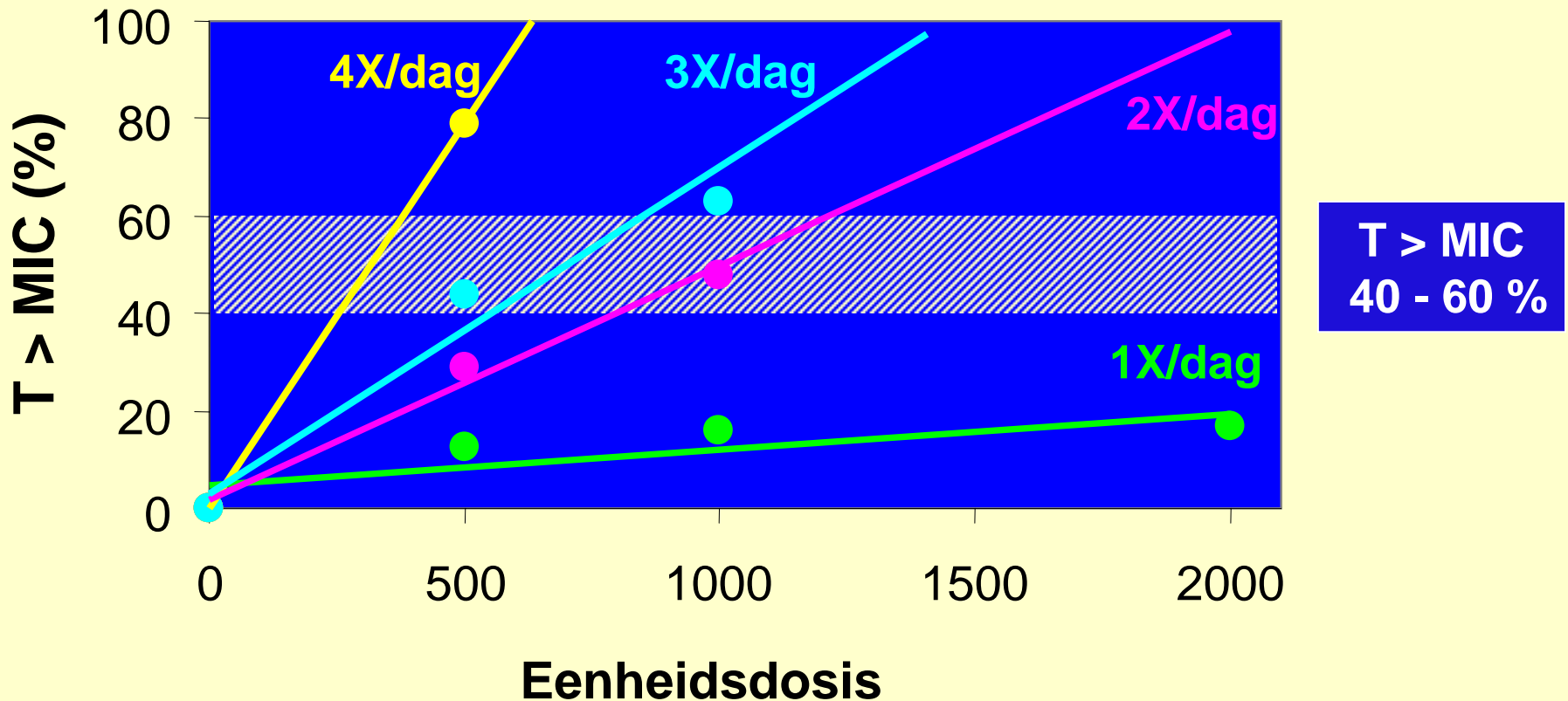


- Ernstige infecties (intraveneuze toediening)



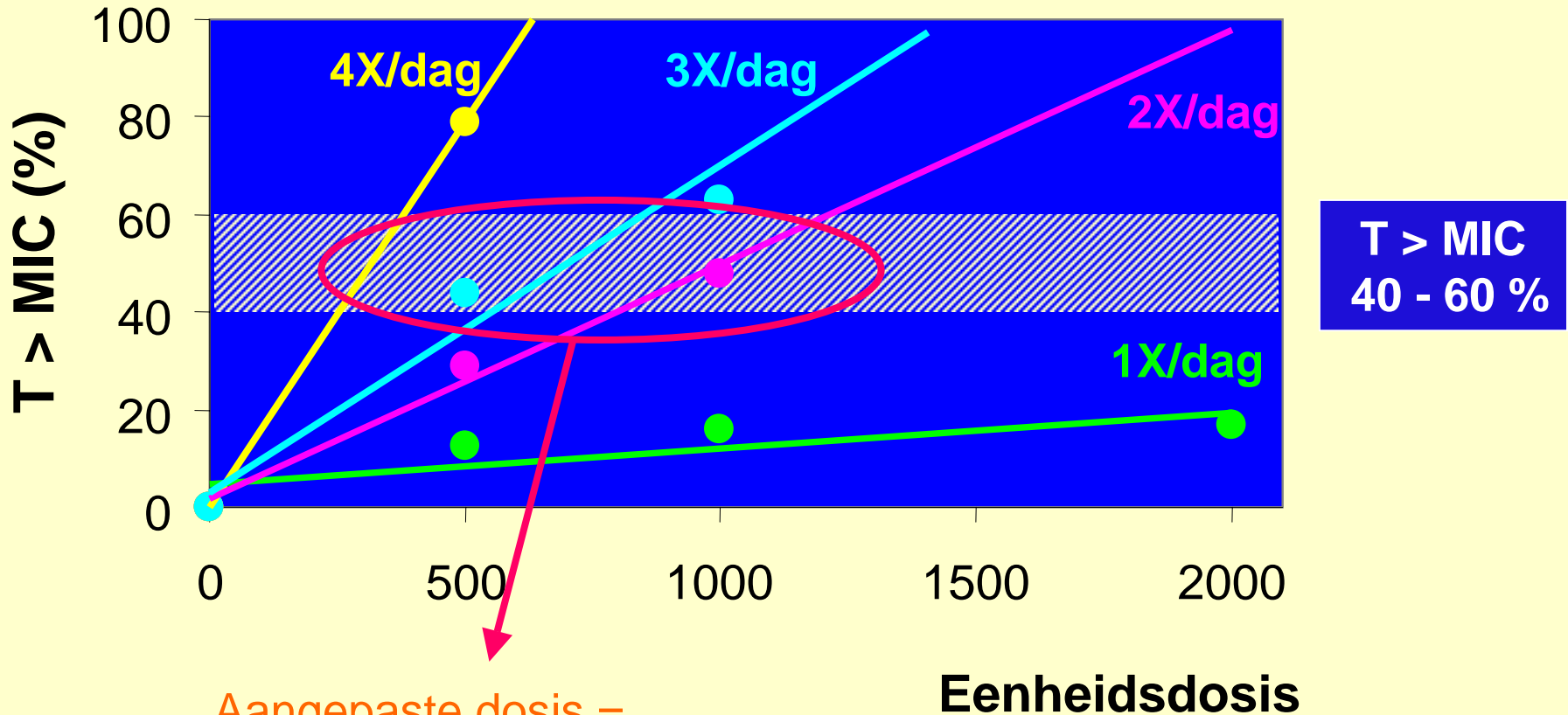
Optimalisatie van de dosering van amoxicilline

Orale amoxicilline (MIC = 1 mg/l)



Optimalisatie van de dosering van amoxicilline

Orale amoxicilline (MIC = 1 mg/l)

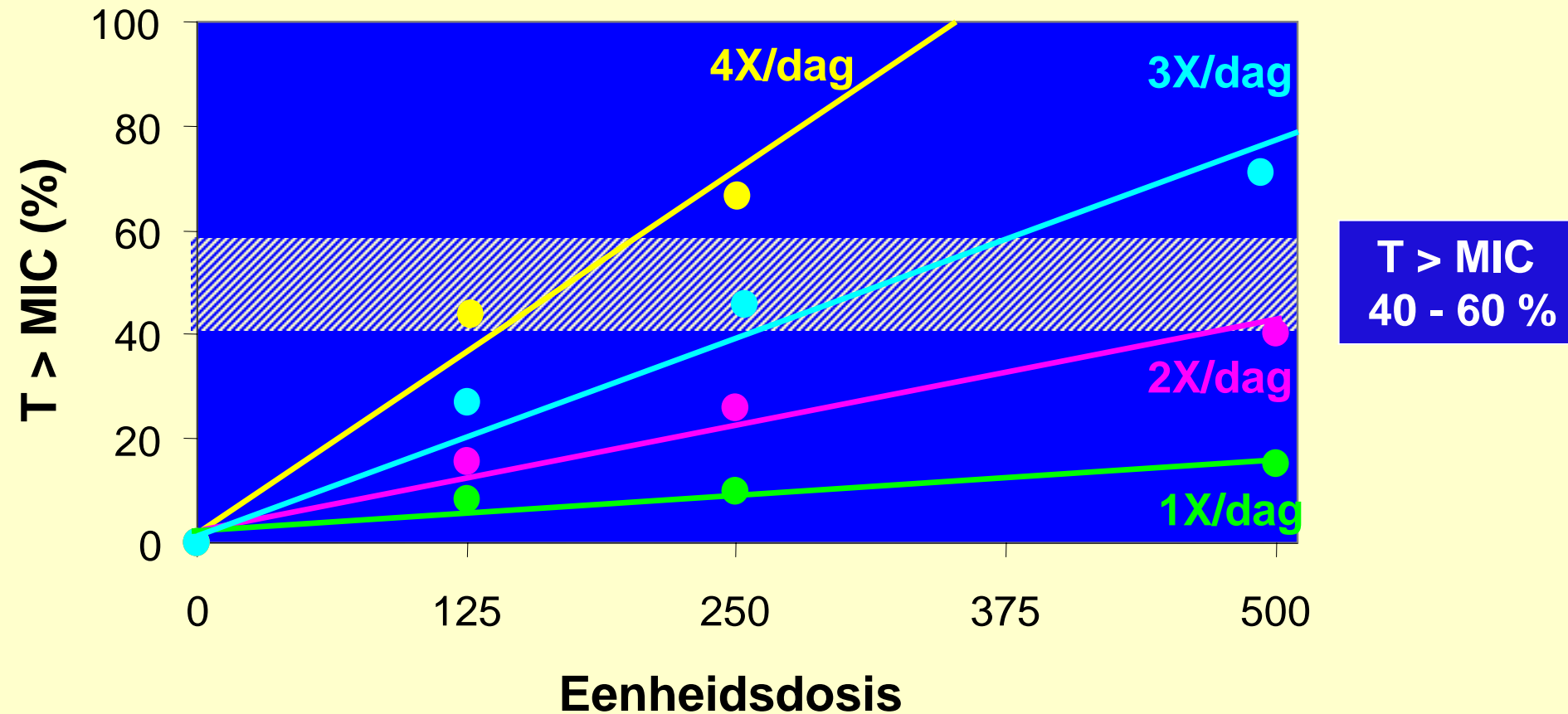


Aangepaste dosis =
500 mg 3-4 X/d of 1000 mg 2 X/d

T > MIC
40 - 60 %

Optimalisatie van de dosering van cefuroxime

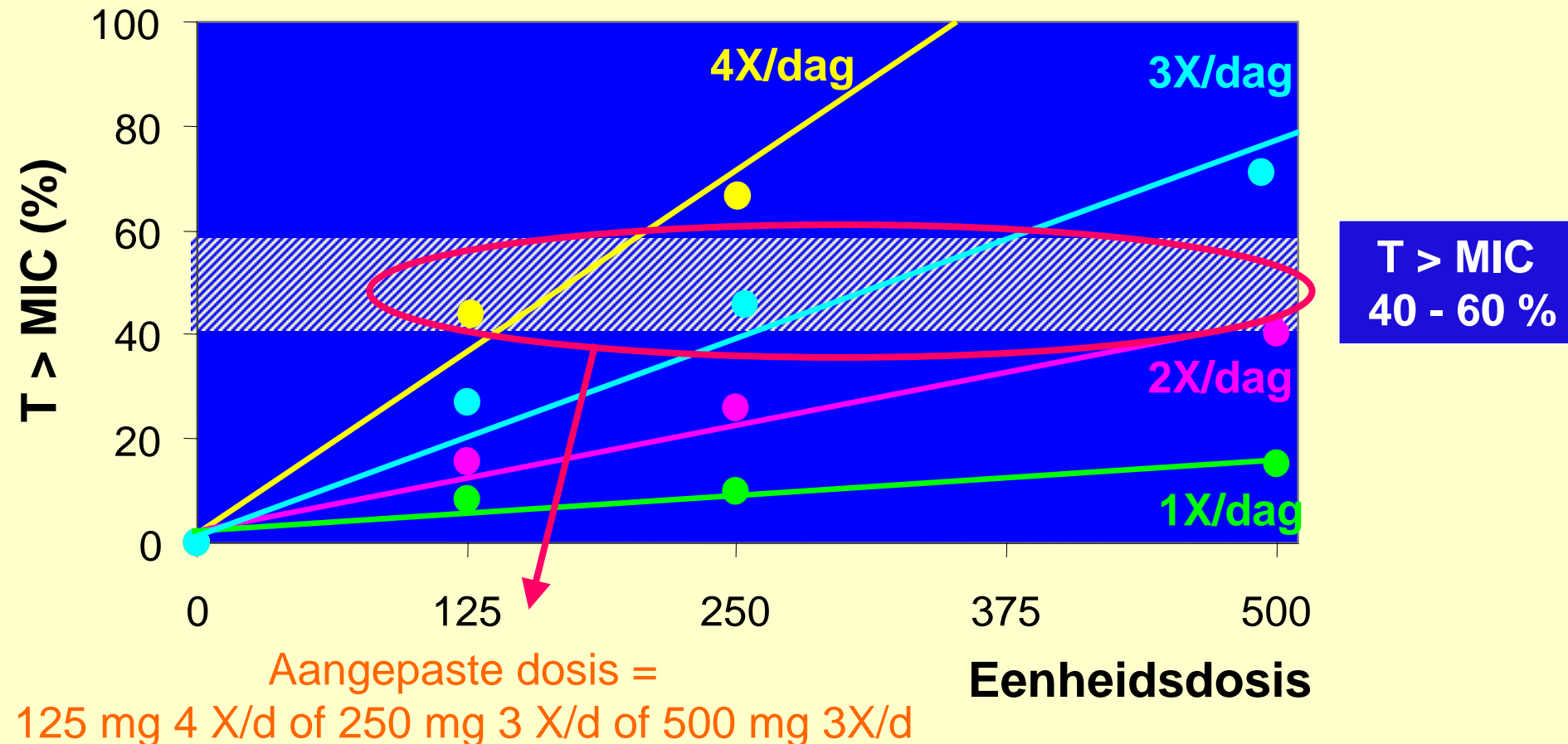
Orale cefuroxime (MIC = 1 mg/l)



**T > MIC
40 - 60 %**

Optimalisatie van de dosering van cefuroxime

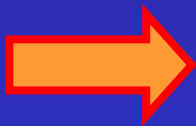
Orale cefuroxime (MIC = 1 mg/l)



Orale β - 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 β - lactam po:

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

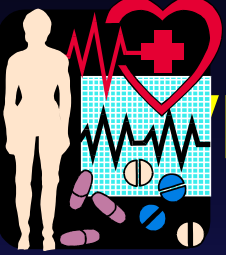
β -lactams : toepassingen...

- Respiratoire infecties (orale toediening)...



- Ernstige infecties (intraveneuze toediening)





Typische farmacokinetiek van een β -lactam I

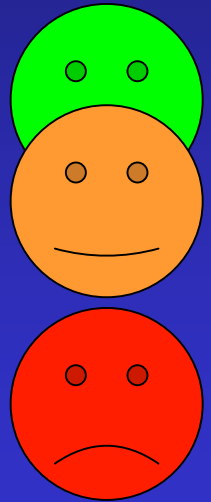
tijd (uren)	serumconcentratie voor :		
	0.5 g	1 g	2 g
2	25	50	100
4	12.5	25	50
6	6	12	25
8	3	6	12
10	1.5	3	6
12	0.75	1.5	3

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

Typische farmacokinetiek van een β -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 β -lactams IV tegenover “hardnekkige” organismen

- 2 g elke 12u



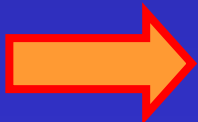
$T > MIC = 100\%$
als $MIC \leq 3 \text{ mg/L}$!

- 2 g elke 8 u



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

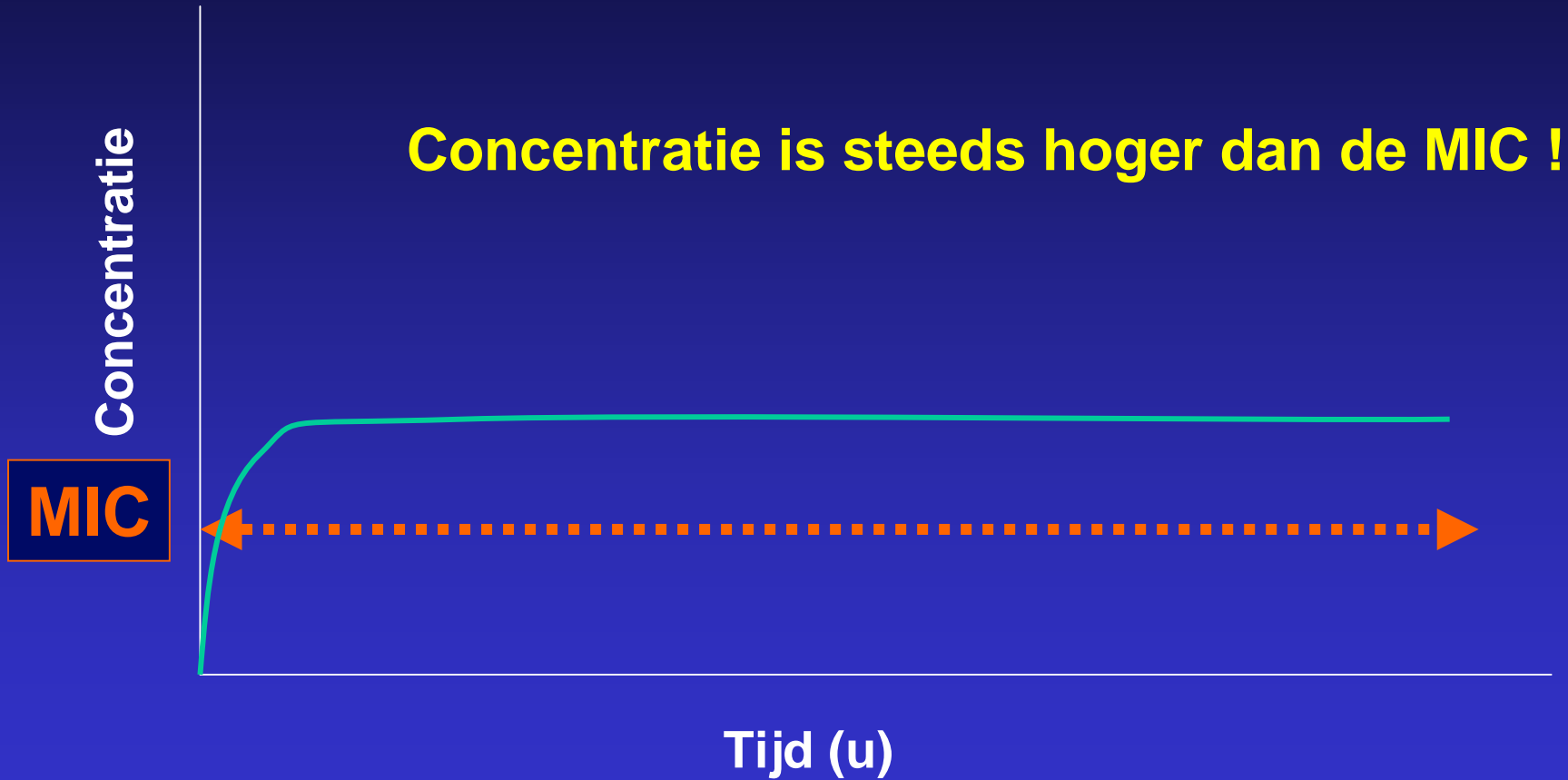
Een meer frequente toediening is een goede optie om de activiteitslimiet van β -lactams te verhogen bij de moeilijke gevallen ...



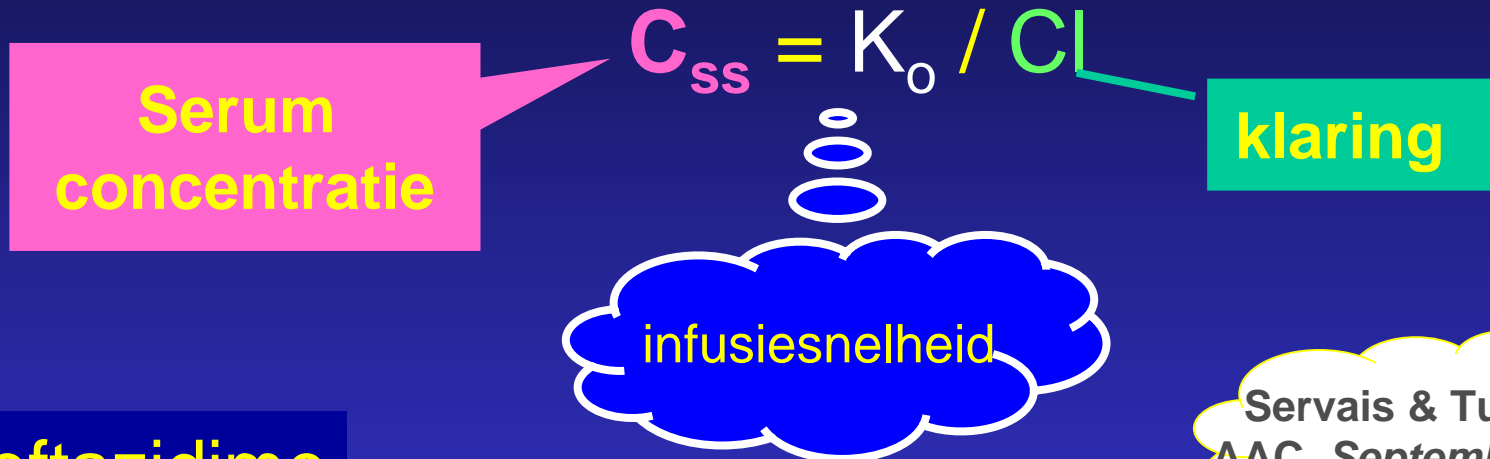
PK / PD - kritisch punt voor een β -lactam IV: $MIC < 8 \text{ } \mu\text{g/ml}$

Kan het nog beter ?

4. Continu infuus



β - lactam met continu-infuus



ceftazidime
aztreonam

Servais & Tulkens,
AAC, September 2001

Studies zijn momenteel aan de gang
stabiliteit en compatibiliteit vs

Nosocomial pneumonia,
cystic fibrosis, ...
in progress

Specifieke toepassingen ...

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

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



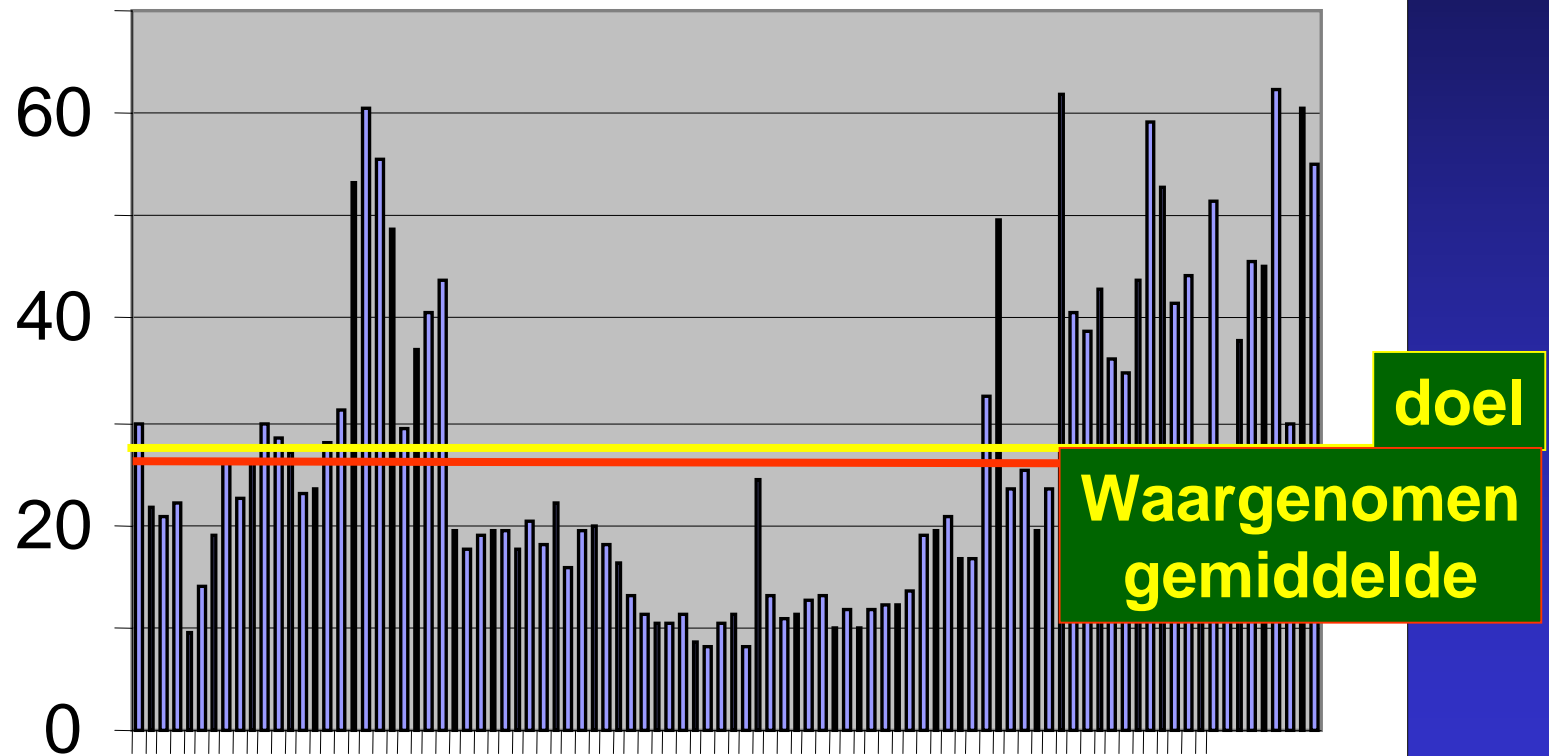
Maar opgelet ...

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



Voorzichtigheidsregels in acht houden

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



Servais, Laterre & Tulkens, unpublished

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

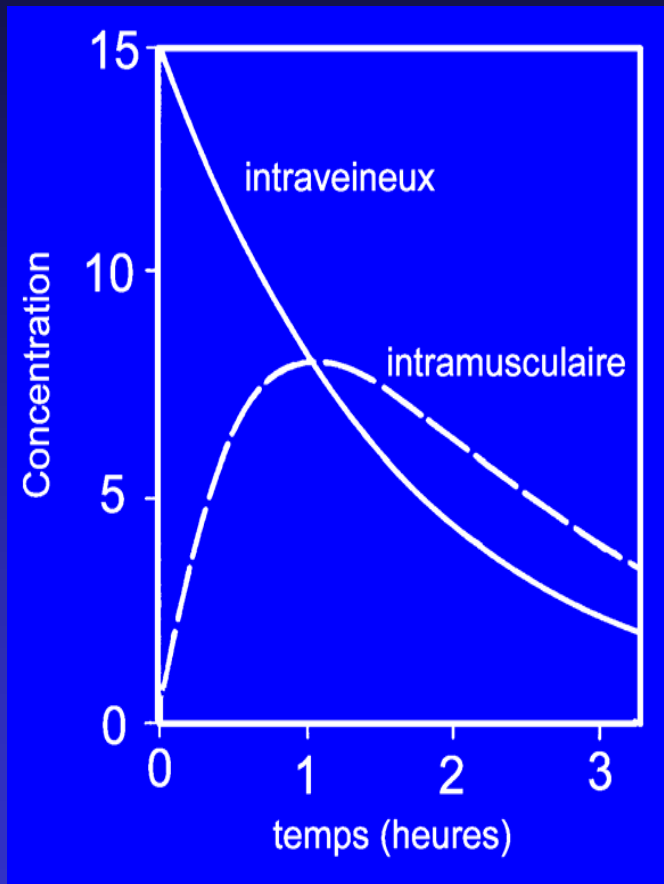
Antibiotica van groep # 3

(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

➡ $\text{piek} = \text{dosis} / V_d$

➡ $\text{dosis} = \text{piek} \times V_d$

➡ $\text{dosis} = 8 \times \text{MIC} \times V_d$

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

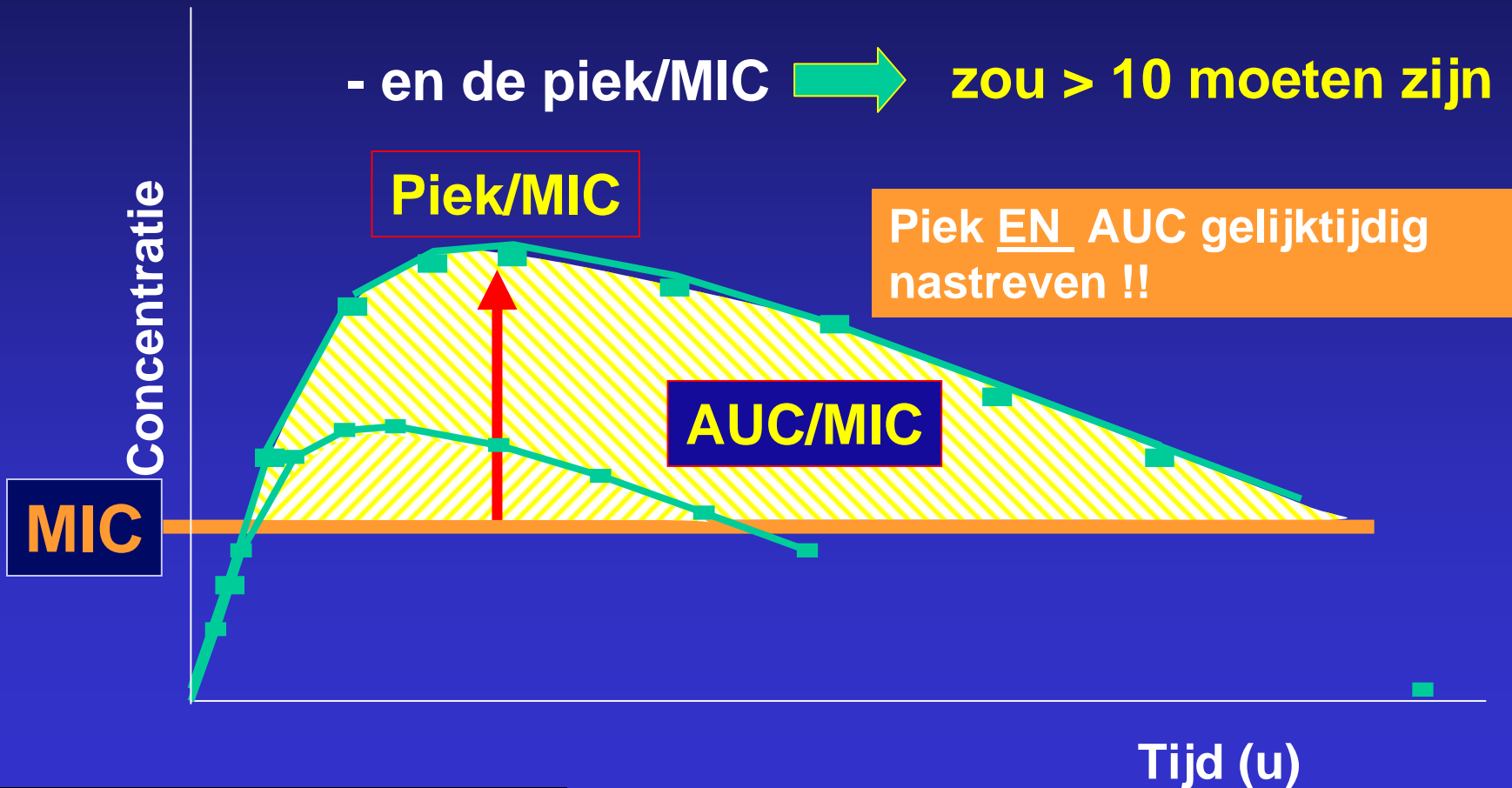
Kritische PK / PD -punten voor AG

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

Fluoroquinolonen : een piek en een AUC verkrijgen

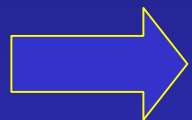
De toegediende dosis verhogen ter optimalisatie van :

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

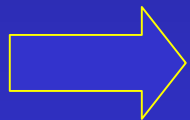


Hoe kan men AUC/MIC optimaliseren ?

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



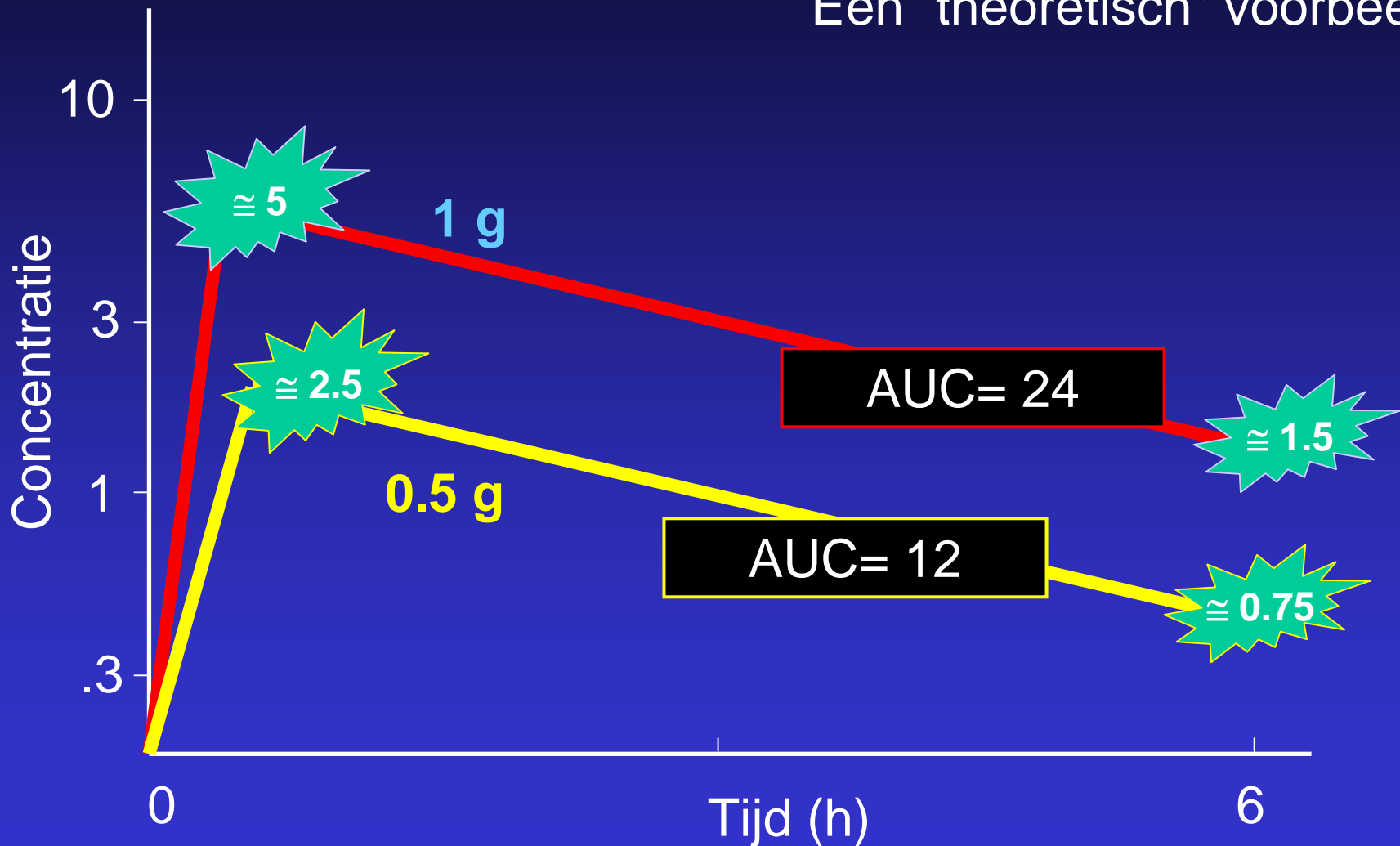
De dagelijkse dosis aanpassen
~ beoogde AUC



Het aantal toedieningen aanpassen
~ farmacokinetiek van de molecule

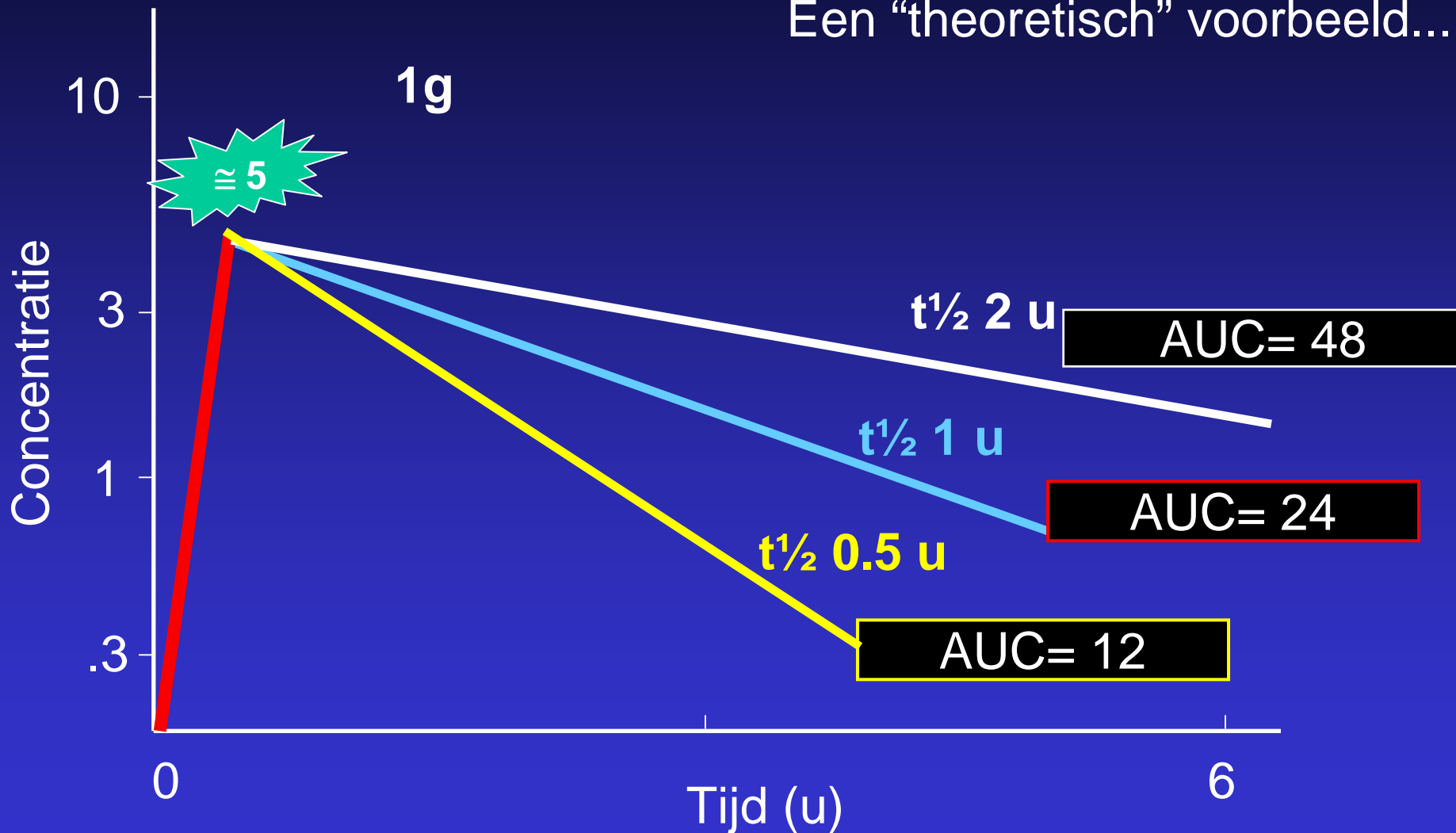
De AUC en piek na en dosis zijn evenredig met deze dosis

Een “theoretisch” voorbeeld...



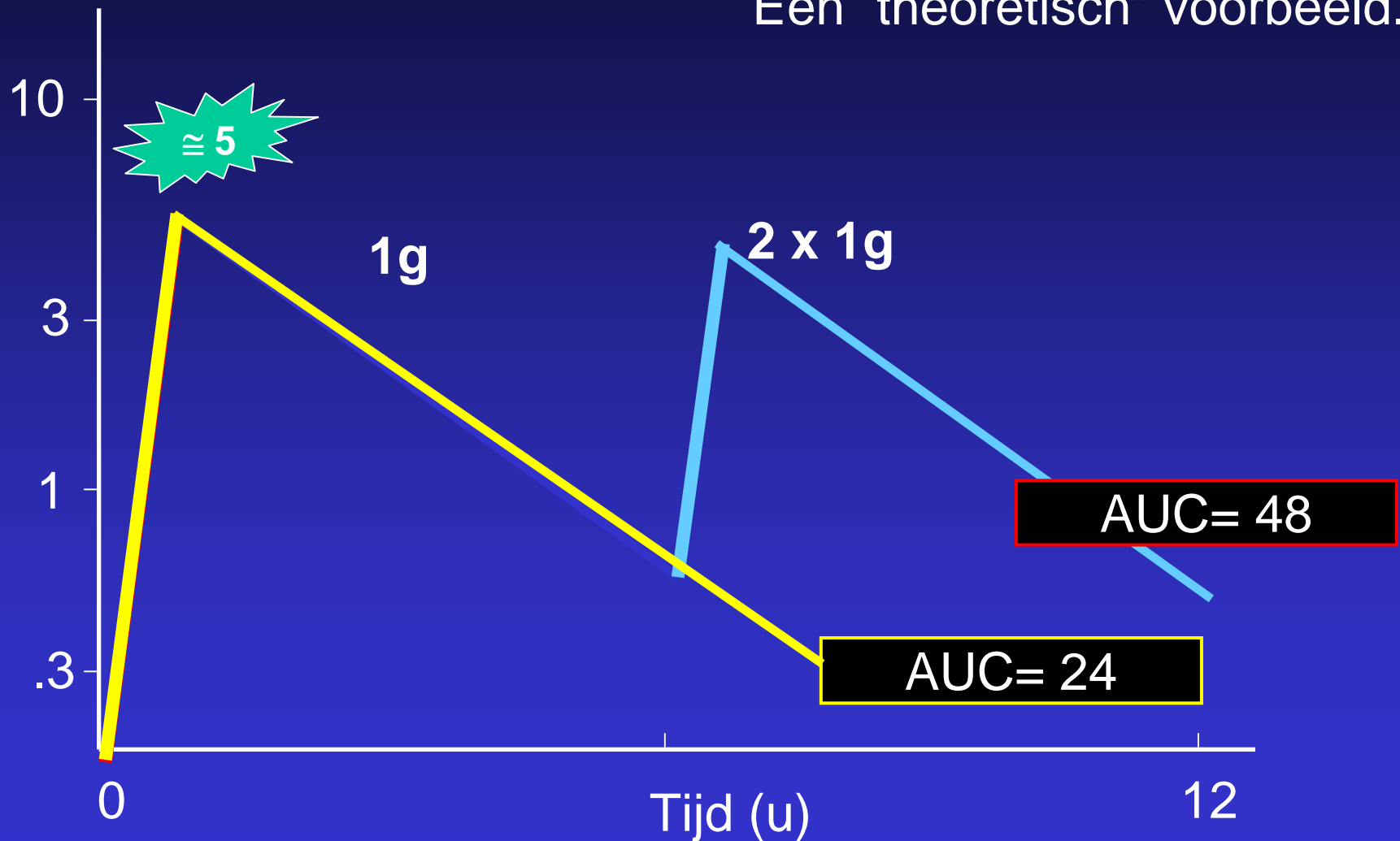
De 24u-AUC (maar **NIET** de piek ...) is omgekeerd evenredig met de klaring

Een "theoretisch" voorbeeld...



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

Een "theoretisch" voorbeeld...

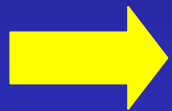


PK/PD van de fluorochinolonen in 2 woorden ...

We herhalen :

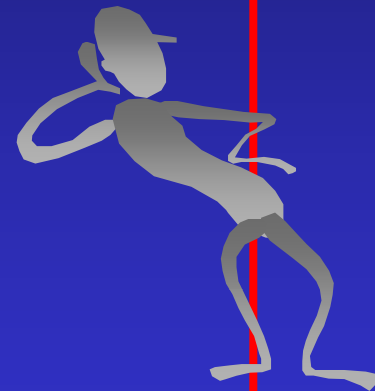
- De 24u-AUC is evenredig met de **dagelijkse dosis**
- de piek is evenredig met de **eenheidsdosis**

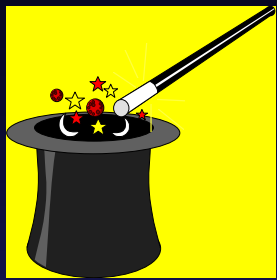
- een **24u-AUC / MIC > 125** behalen evenals
- een **piek / MIC > 10**



doeltreffendheid

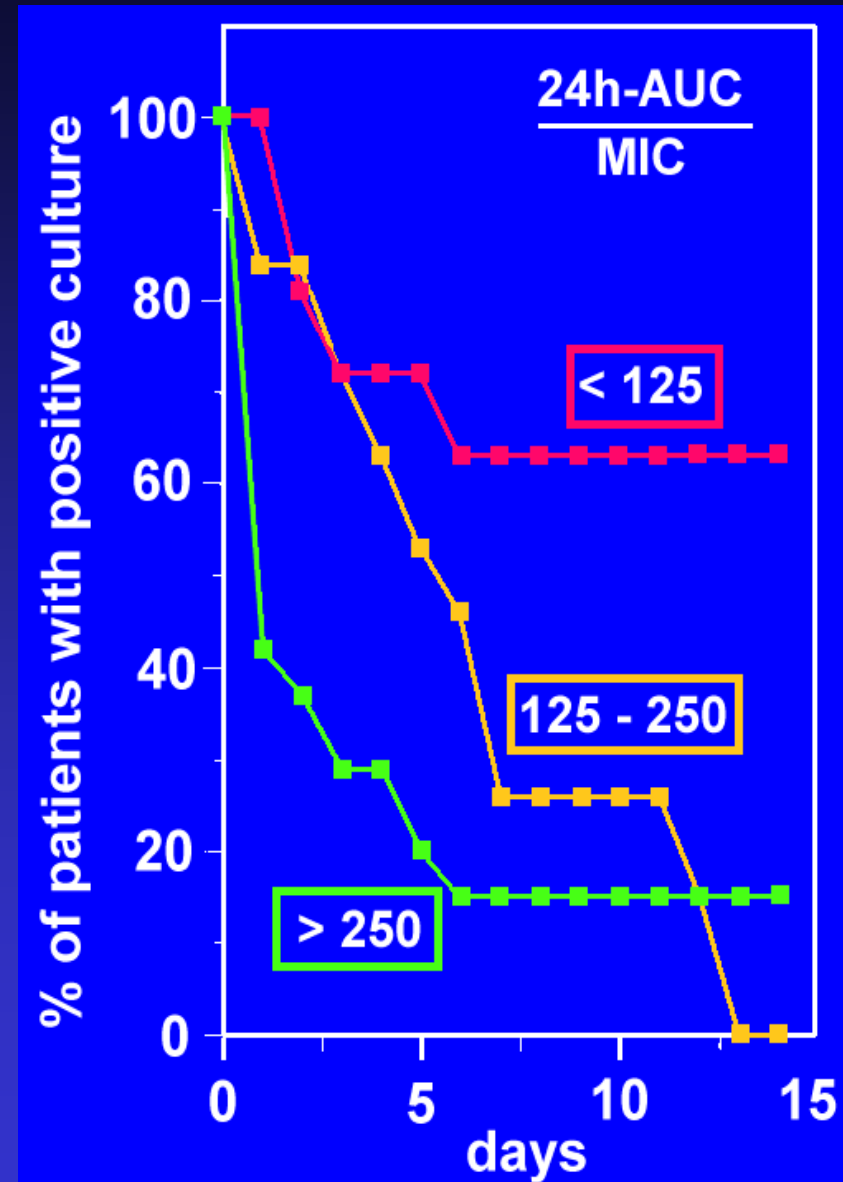
- en dus :
 - de totale dagelijkse dosis aanpassen
 - de eenheidsdosis aanpassen





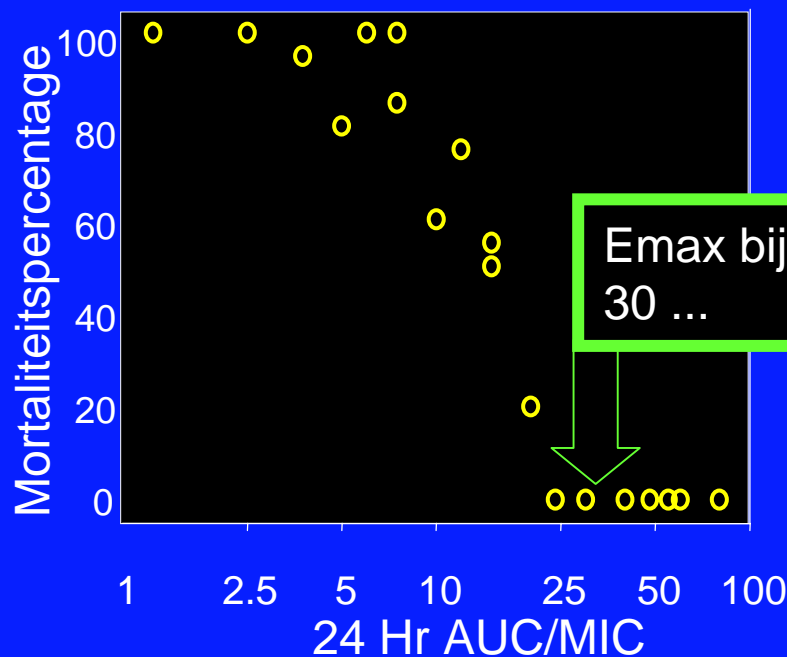
AUC/MIC = 125 : een magisch getal ?

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")

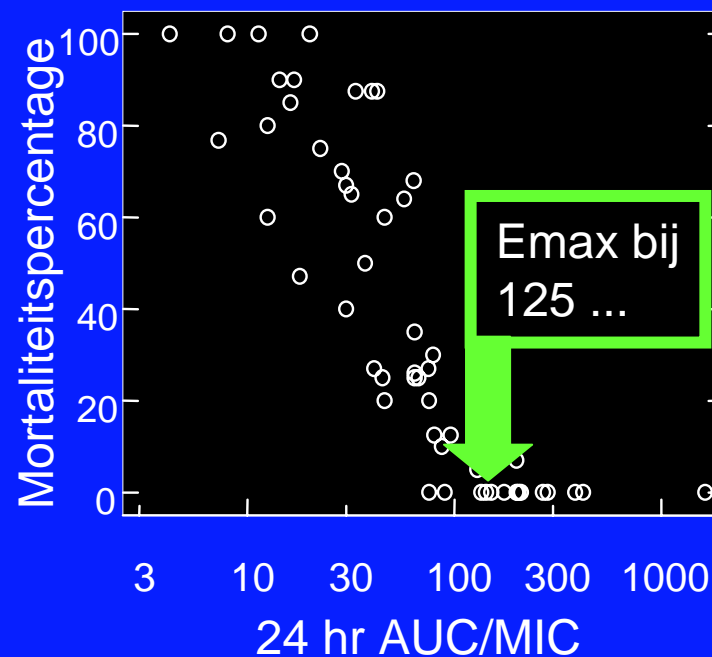


Maar vergeet niet dat, voor infecties met Gram (+), het immuunstatus kritiek is (zie methoden)

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 fluoroquinolonen

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

Dit zal binnekort gepubliceerd worden...

Table 2. Pharmacokinetic parameters used for proposing PK/PD based limits of sensitivity and conditions favouring the prevention of emergence of resistance for most common organisms and systemic infections, together with the breakpoints set by European and American *ad hoc* organisations

Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit		Breakpoints (mg/L) ^d	
		C _{max} in mg/L total/free (dose)	AUC _{24 h} (mg × h/L) total/free	Efficacy ^b	Prevention of resistance ^c	EUCAST (S-R)	NCCLS (S-I-R)
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.1	≤ 0.5 to >1 ^e	≤ 4–8 > 16 ^l
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (500 mg PO)	24/18	0.2–0.8	0.2	≤ 0.5 to >1 ^f (≤ 0.125 to >2) ^g	≤ 2–2 > 4 ^k
Ofloxacin	400 mg	4/3 (400 mg PO)	40/30	0.3–0.9	0.4	≤ 0.5 to >1 ^f (≤ 0.125 to >4) ^g	≤ 2–4 > 8 ^l
Levofloxacin	500 mg	4/2.8 (500 mg PO)	40/28	0.3–0.9	0.3	≤ 1 to >2 ^f (≤ 2 to >2) ^h	≤ 2–4 > 8 ^l
Moxifloxacin	400 mg	3.1/1.8 (400 mg PO)	35/21	0.2–0.7	0.2	≤ 0.5 to >1 ^e (≤ 5 to >0.5) ⁱ	≤ 1–4 > 4 ^m

EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (<http://www.eucast.org>) [241].

NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards (Clinical and Laboratory Standards Institute) (<http://www.nccls.org>).

S, susceptible; I, intermediately resistant; R, resistant.

Quinolones in 2005: an update

F. Van Bambeke¹, J.-M. Michot¹, J. Van Eldere² and P. M. Tulkens¹

C.M.I, 2005 (April Issue)

Aanpassing van de dosis volgens de MIC

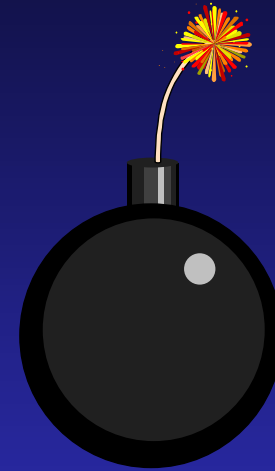
dagelijkse dosis de levofloxacine	AUC *	Grens MIC $AUC_{24h}/MIC = 125$
250	28	0.2
500	56	0.4
1000	112	0.8

* 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 ?

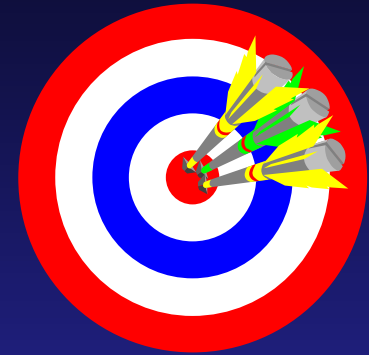
1. Voor elke antibioticum moeten we, **op basis van de PK/PD**
 - het toedieningsschema bepalen
 - de dagelijkse dosis bepalen
2. De dosering aanpassen aan de **gevoeligheid** van de bacterie
 - op basis van de MIC van geïsoleerde kiem
 - of, bij gebrek hieraan, op basis van de lokale epidemiologie

farmacodynamie: op naar de toekomst

...

vandaag :

deze concepten toepassen
kan bijdragen tot een optimale
doeltreffendheid



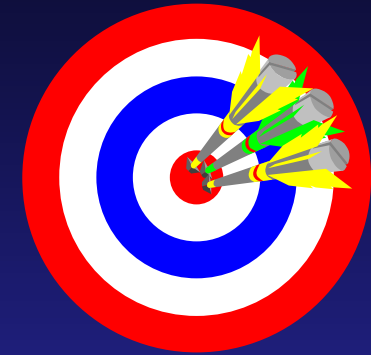
Maar we moeten ook aan de toekomst werken:

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

