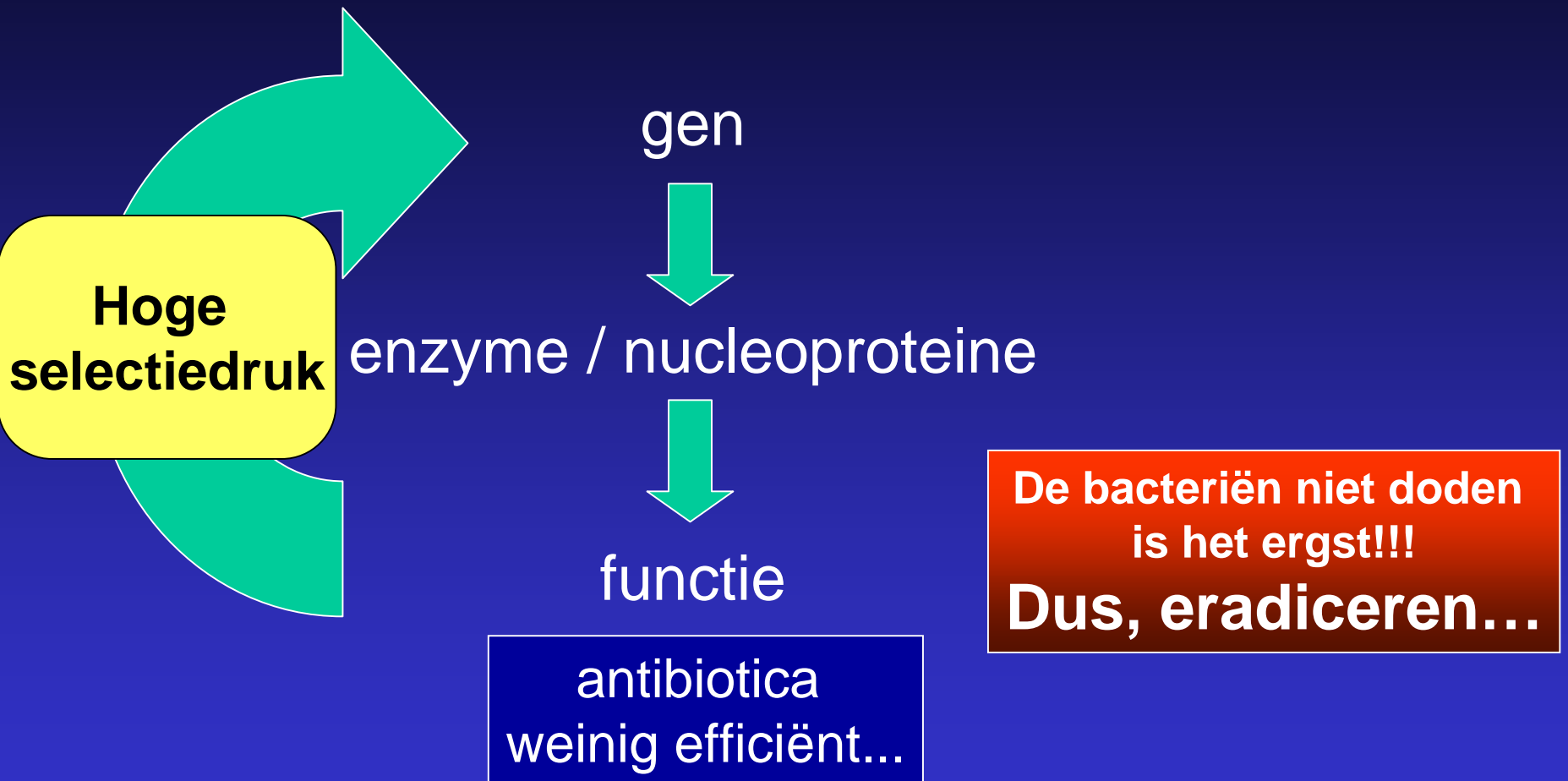


PK/PD en resistentie: Hoe kunnen we er tegen vechten



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

Selectie van mutanten: de rol van antibiotica...



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

NOTES

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

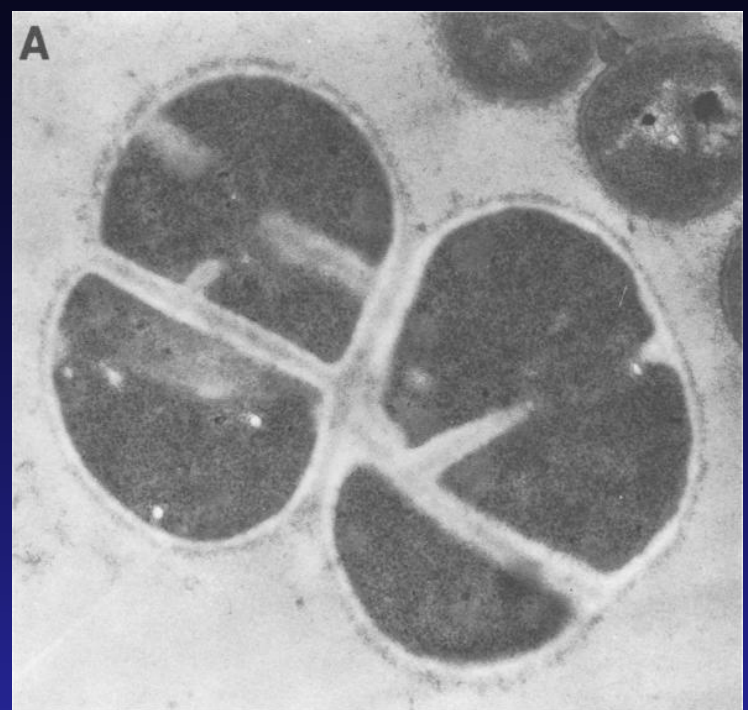
VICTOR LORIAN,* ALEXANDRA WALUSCHKA, AND YEHUD KIM

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

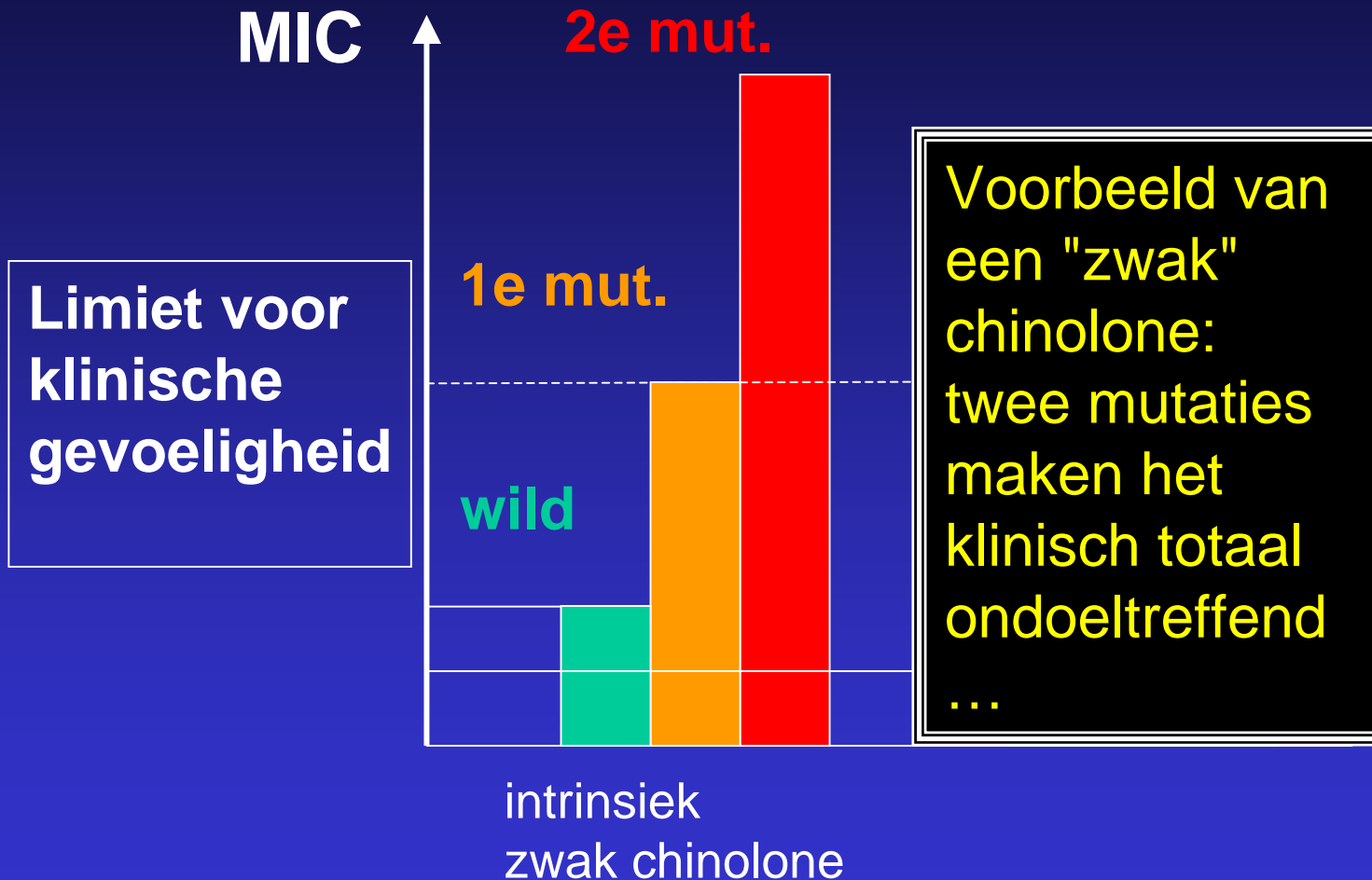
Filaments of *Klebsiella pneumoniae* were observed by Gram stain in the sputum of a patient with a respiratory infection who was treated with half the usual dose of cefazolin. Identical filaments were observed in vitro when this strain was incubated with subminimum inhibitory concentrations of cefazolin. 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...

MIC



Voorbeeld van een "sterk" chinolone: Na 2 mutaties is het nog steeds actief...

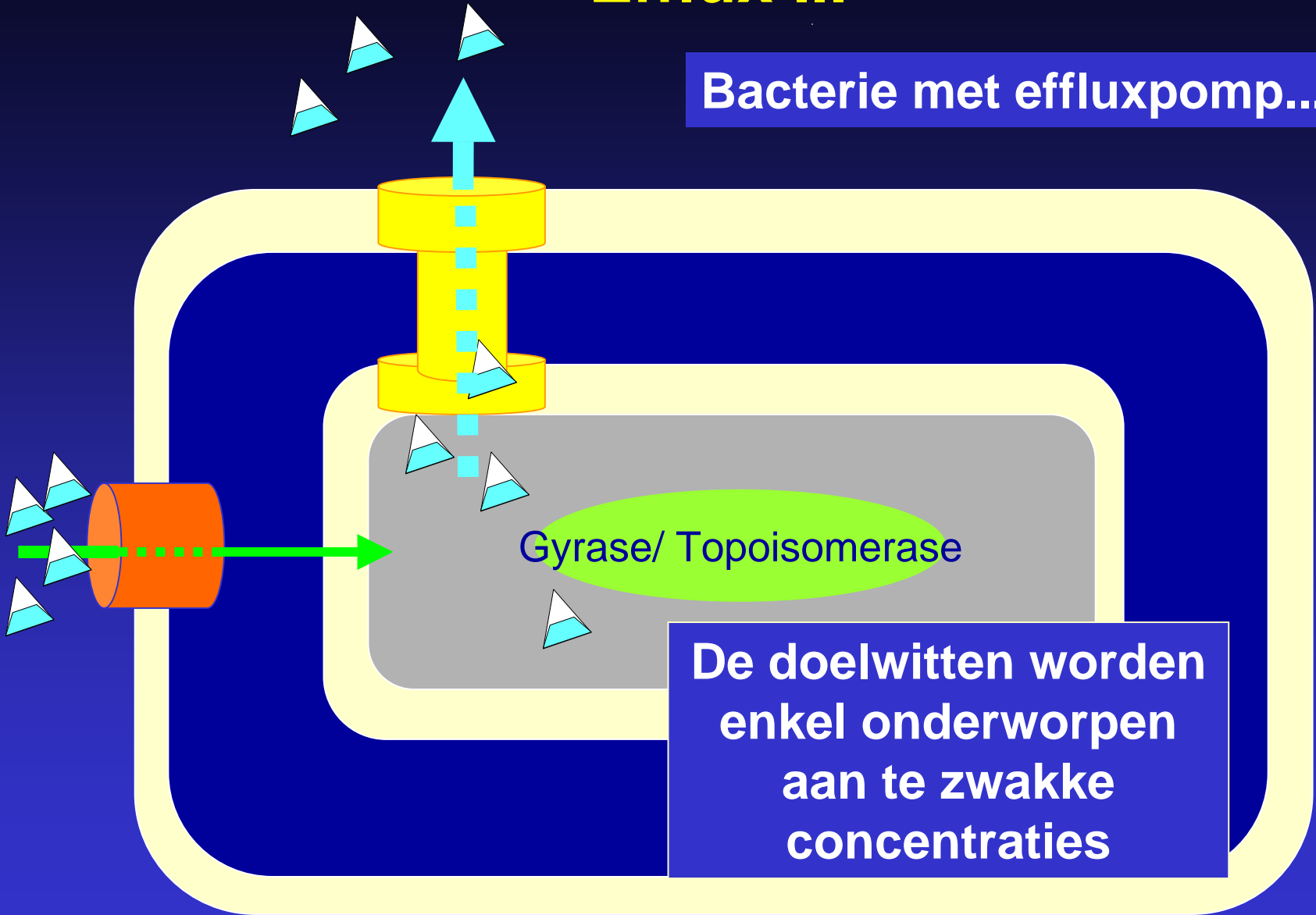
Limiet voor gevoeligheid



Intrinsiek sterk FQ

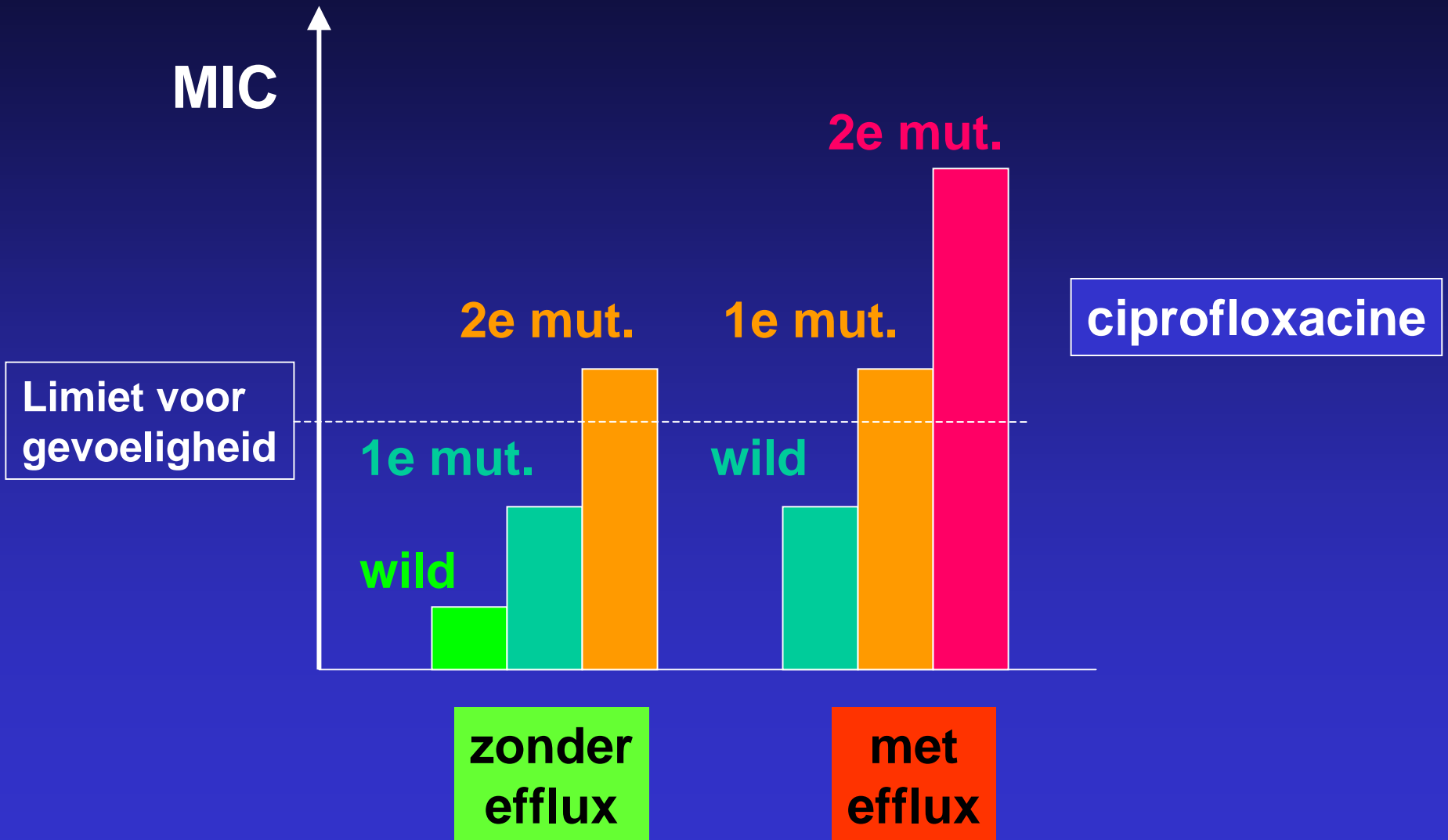
Efflux ...

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...

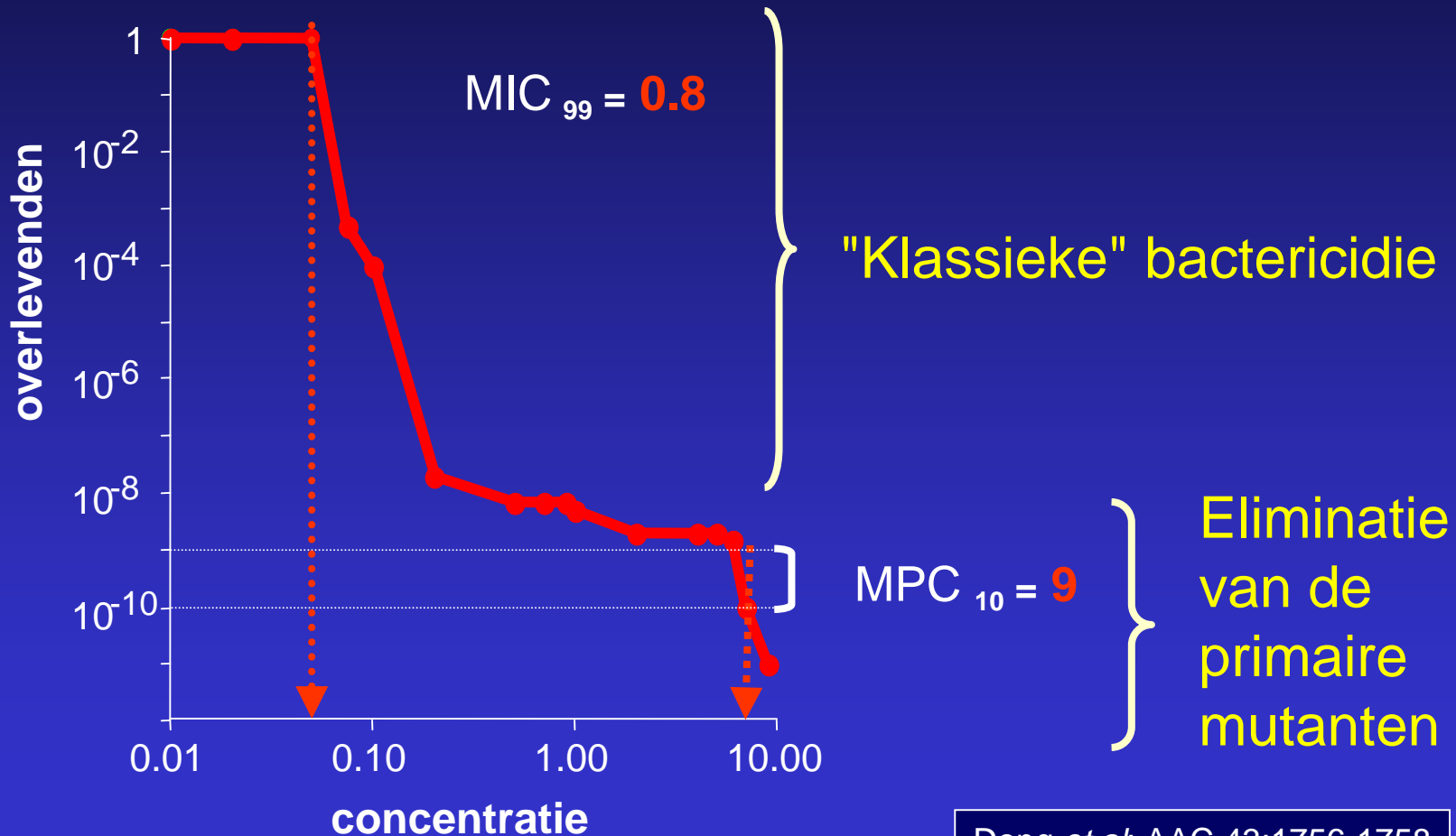


De vier redenen om te eradiceren...

- 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)

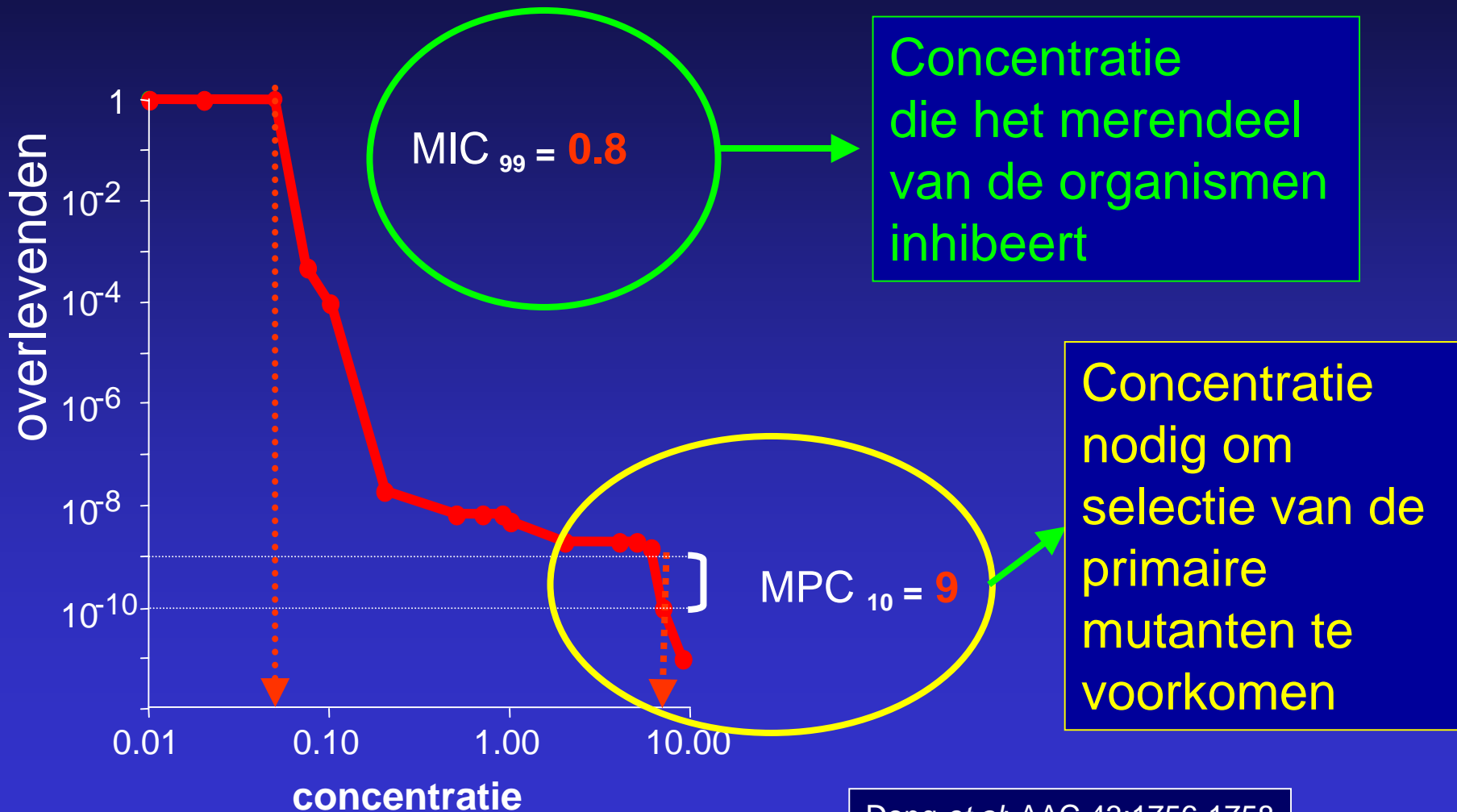
Concentratie die mutaties voorkomt... (Mutation Preventing Concentration [MPC])

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



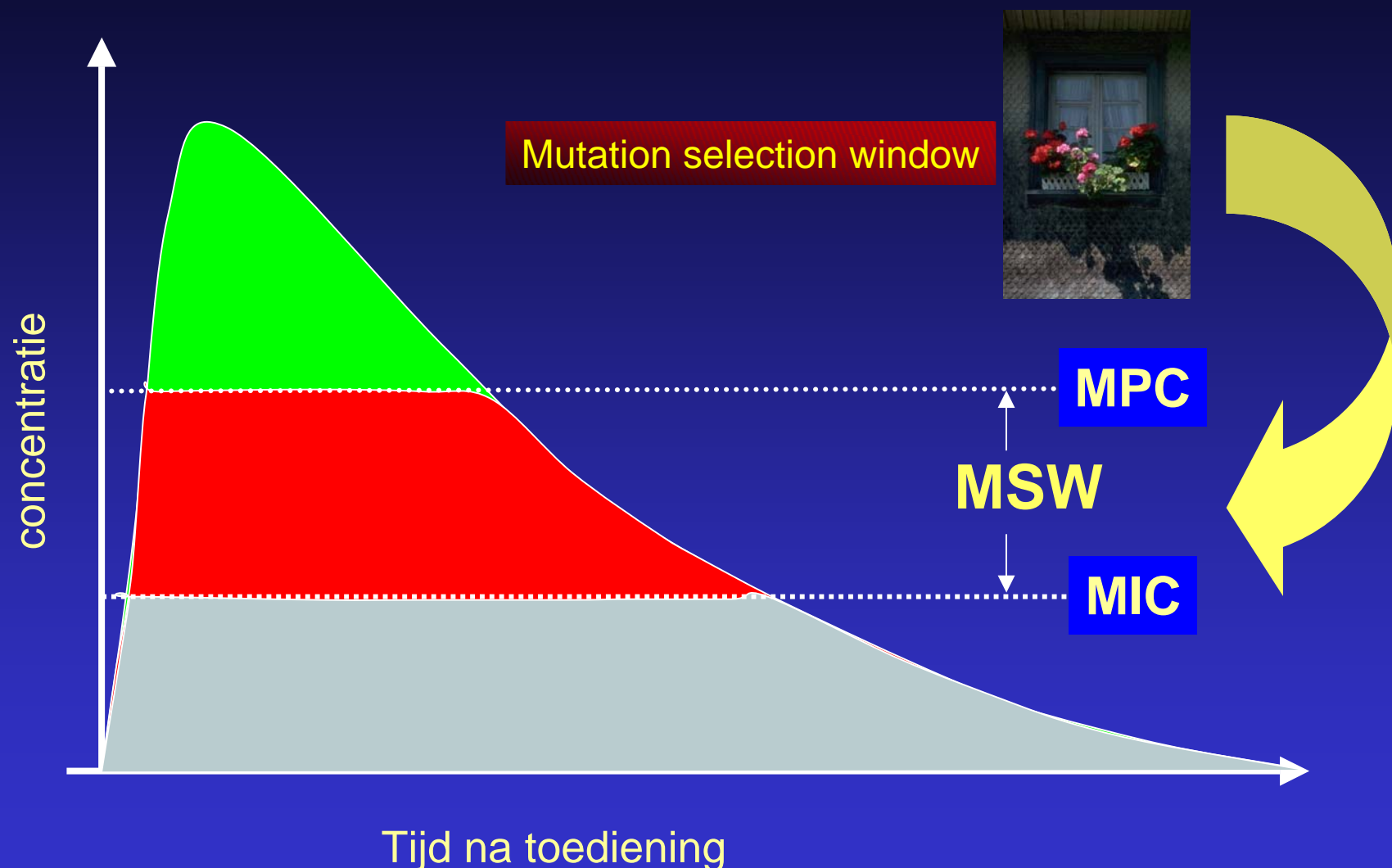
Dong et al; AAC 43:1756-1758

Concentratie die mutaties voorkomt...



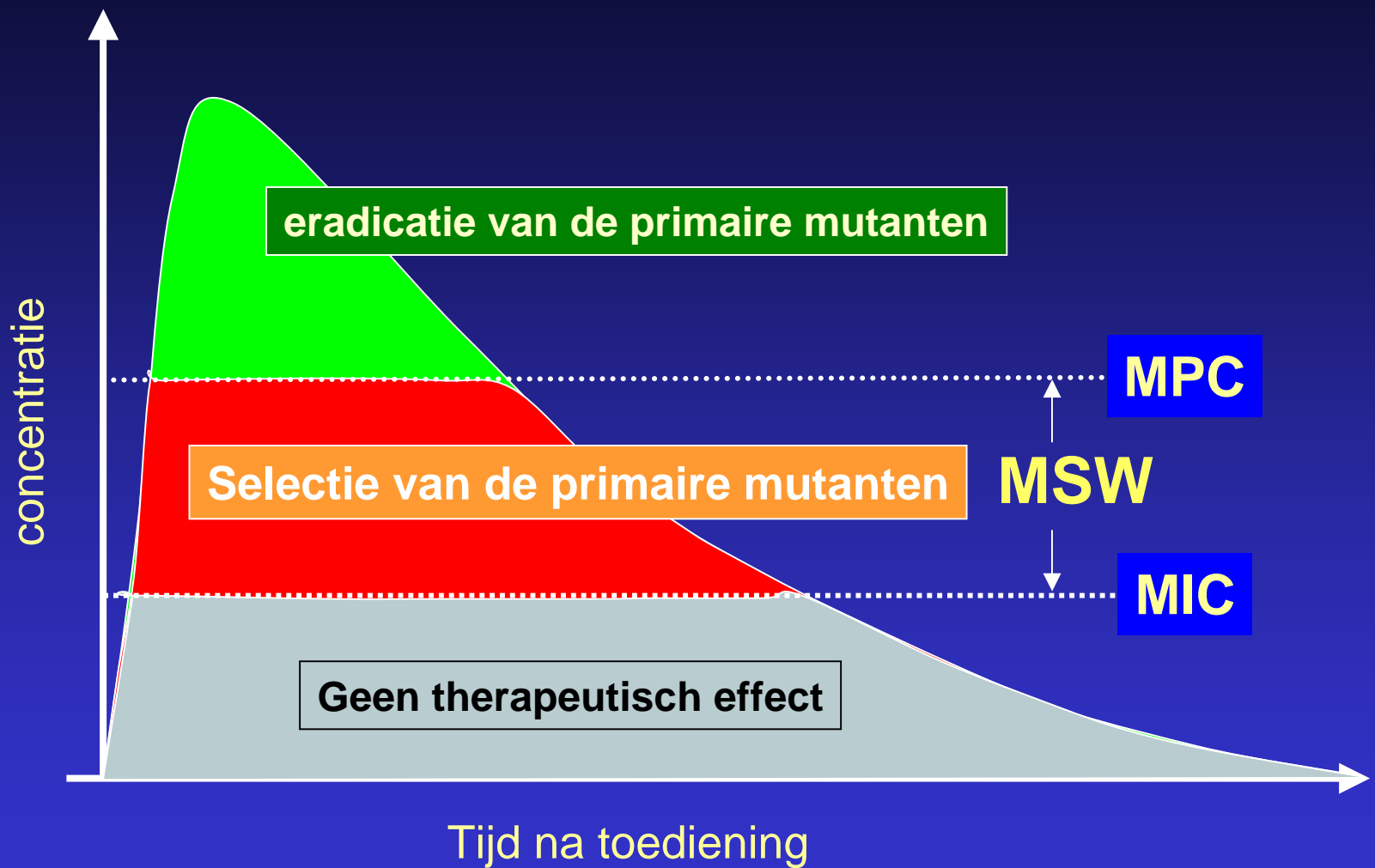
Dong *et al*; AAC 43:1756-1758

Venster waarbinnen selectie van mutaties plaatsvindt...



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

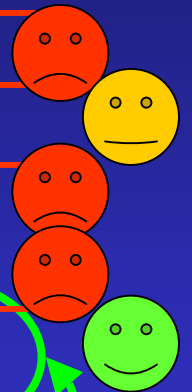
Venster waarbinnen selectie van mutaties plaatsvindt...



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

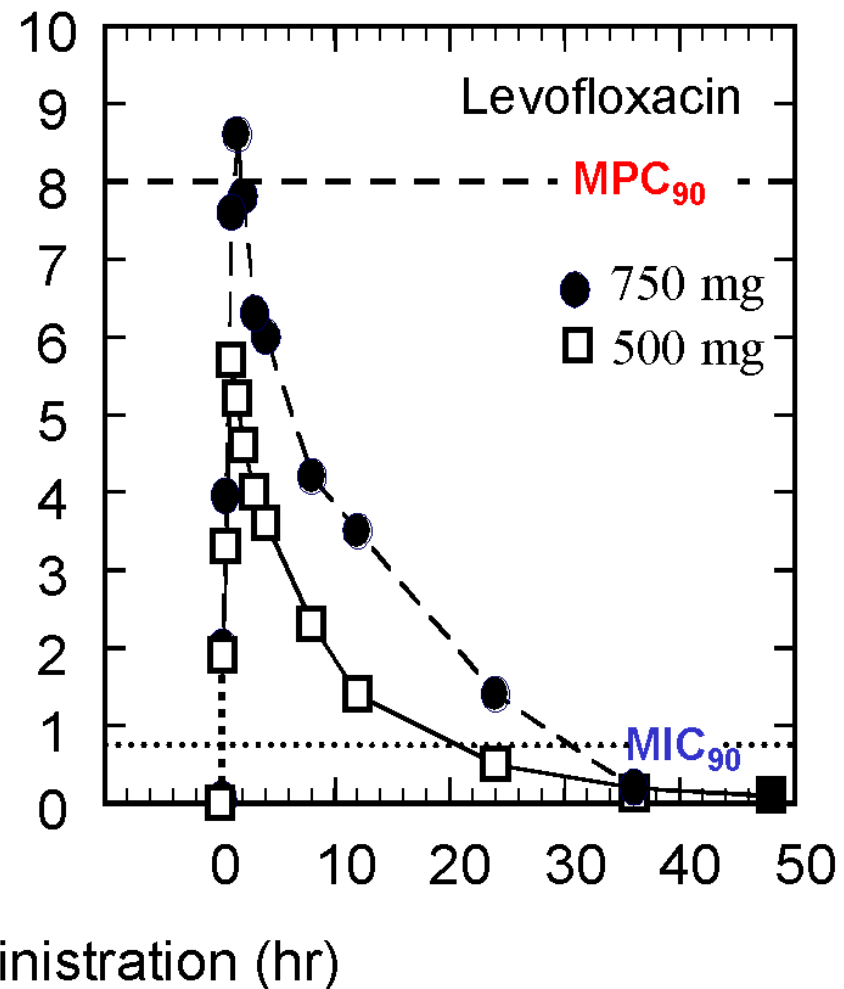
Door C8-methoxy

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 !**



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 $Piek / MIC > 10$ 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 $Piek / MIC > 10$ als limietwaarden voor de gevoeligheid aan FQ

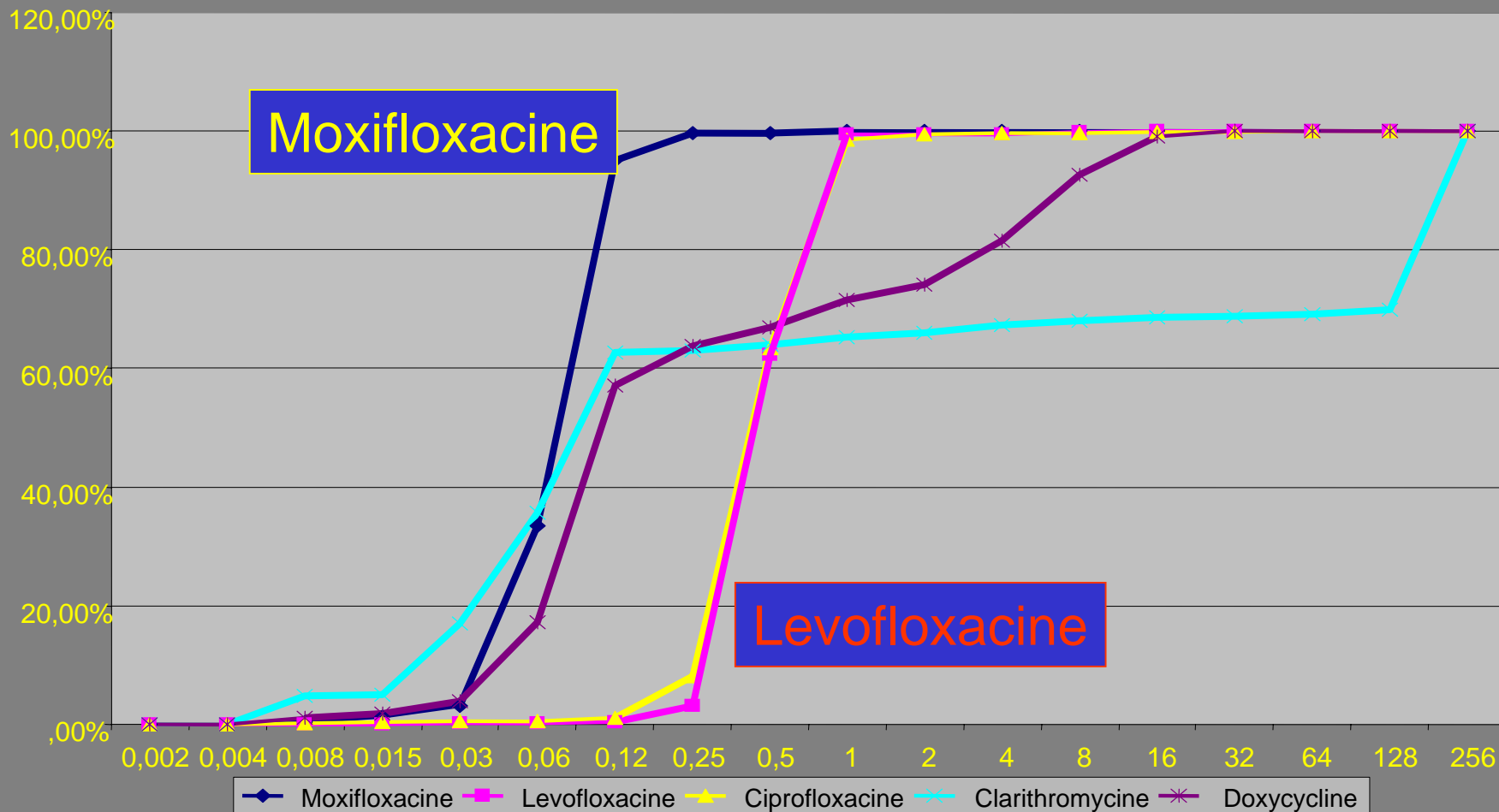
FQ	Dosis (mg/24h)	Krit. Pt. PK/PD (mg/L) op basis van het verband		NCCLS Bkpt (mg/L)
		AUC/MIC *	piek / MIC ‡	
norfloxacin	800	0.1	0.2	4
ciprofloxacin	1000	0.4	0.2	1
ofloxacin	800	0.4-0.8	0.6 - 0.8	2
levofloxacin	500	0.5	0.4 - 0.5	2
moxifloxacin	400	0.5	0.5	2

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

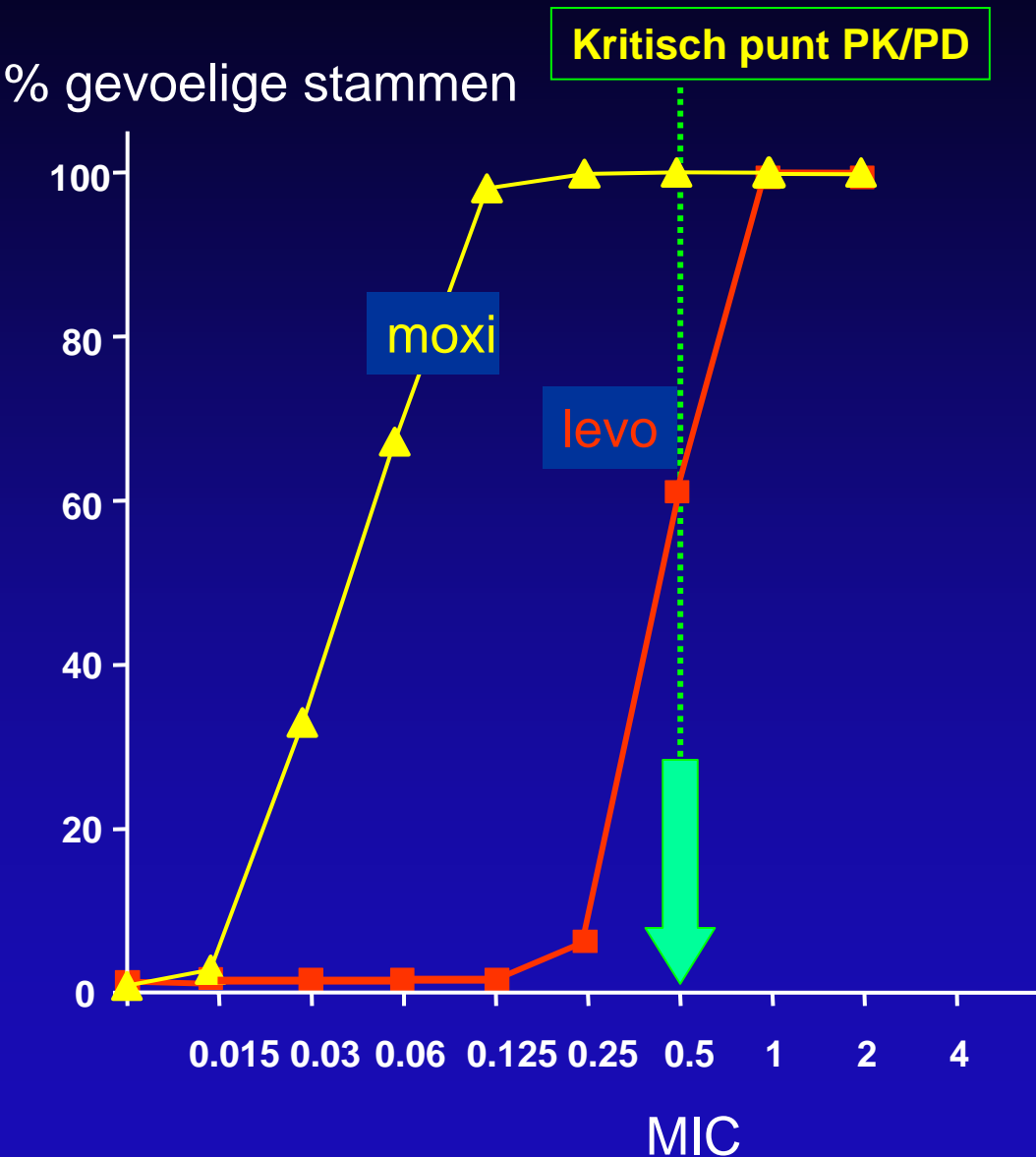
‡ Op basis van de C_{max} die overeenkomen met de aanbevolen eenheidsdosis

Cumulative 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

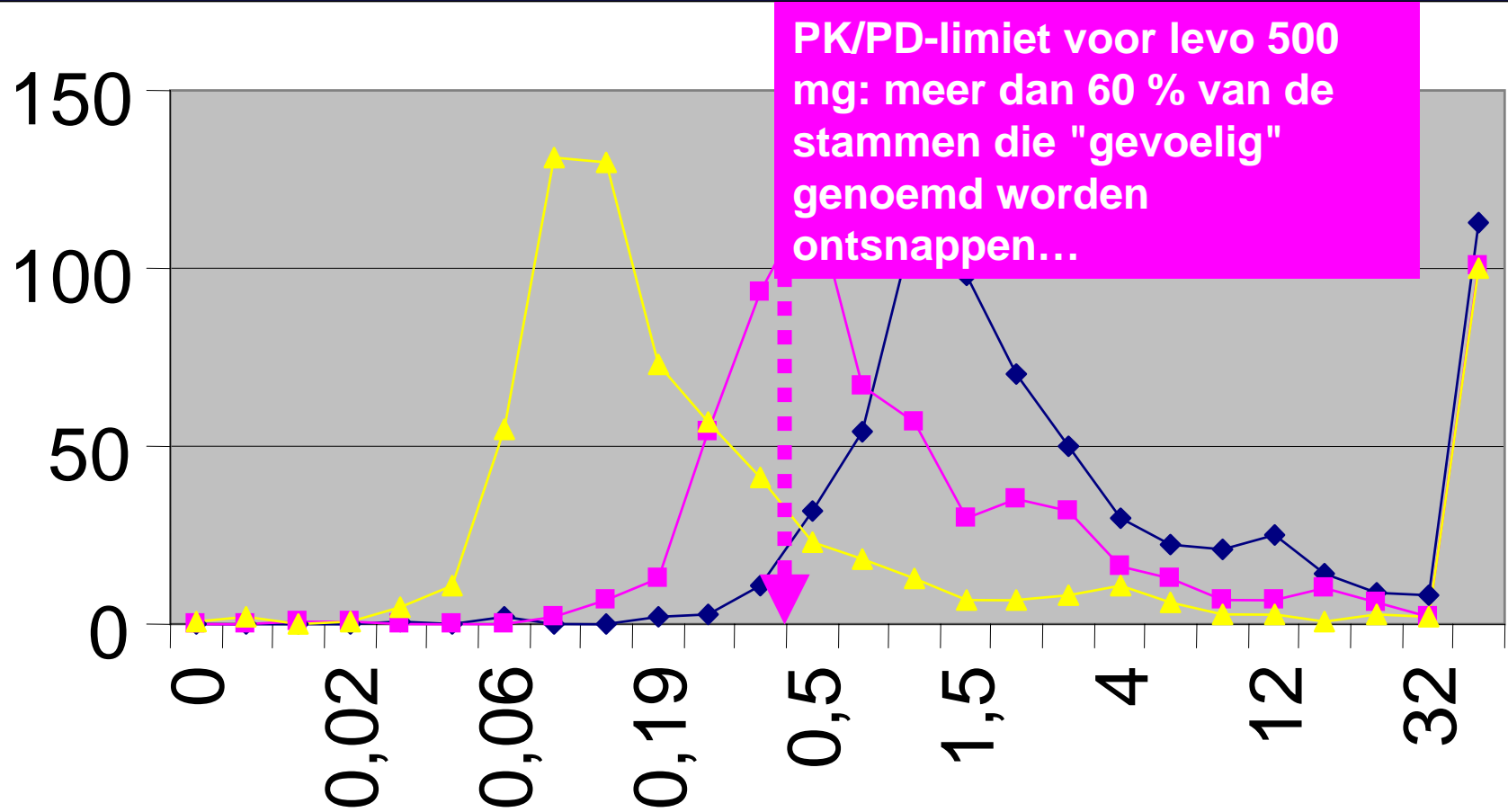
• piek [mg/l] 4.5

- MIC_{max} < 0.5

MIC data: J. Verhaegen et al., 2003

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

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

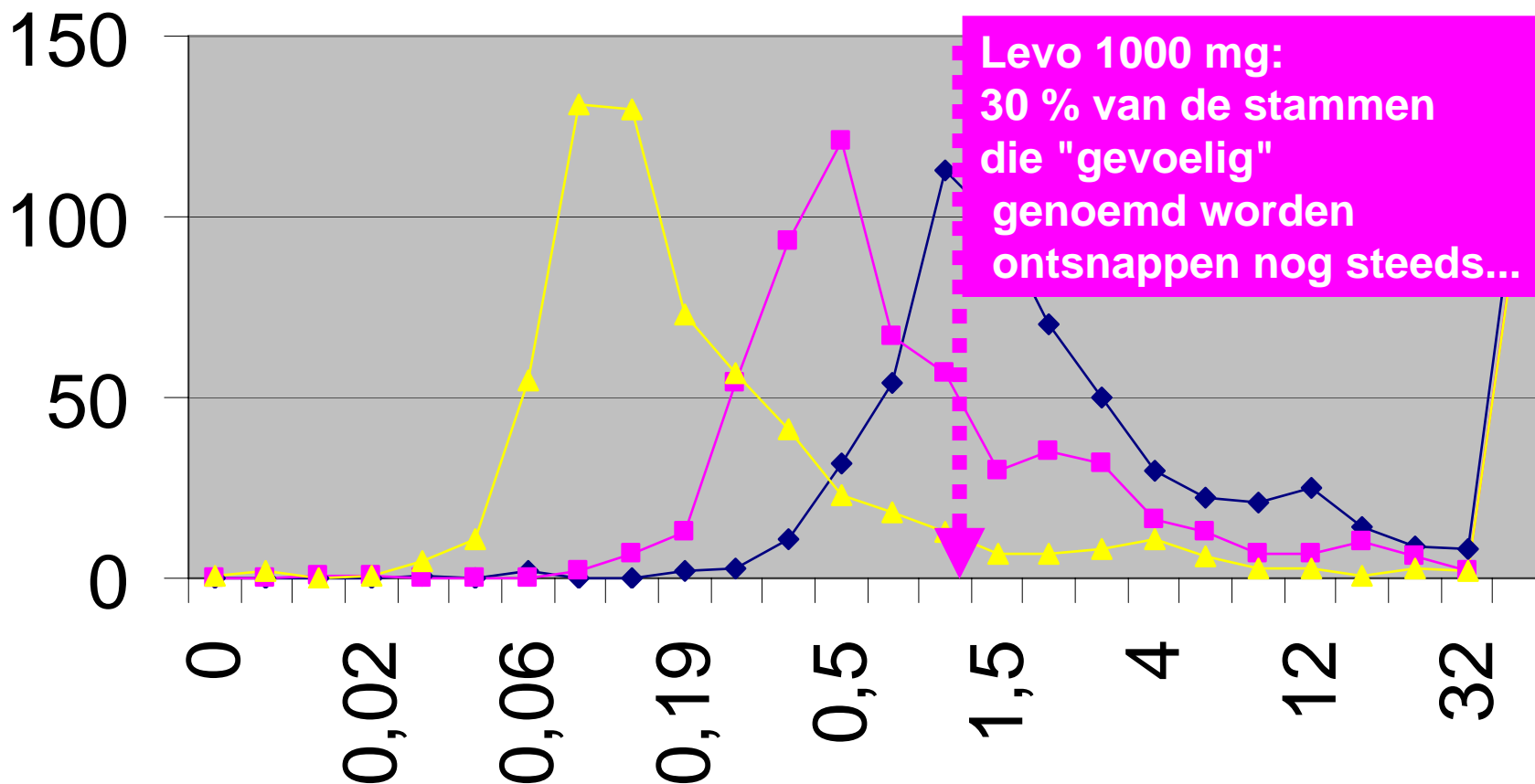


J. van Eldere, 2003



Kunnen we de oefening maken in België?

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

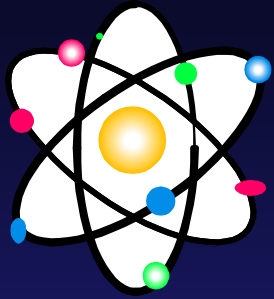


J. van Eldere, 2003

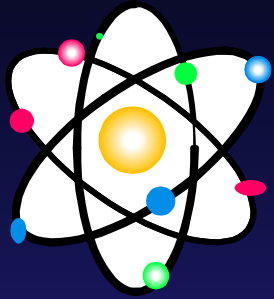
◆ oflox ■ levo ▲ cipro

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...



Voor de andere antibiotica, is meer wetenschap nodig...



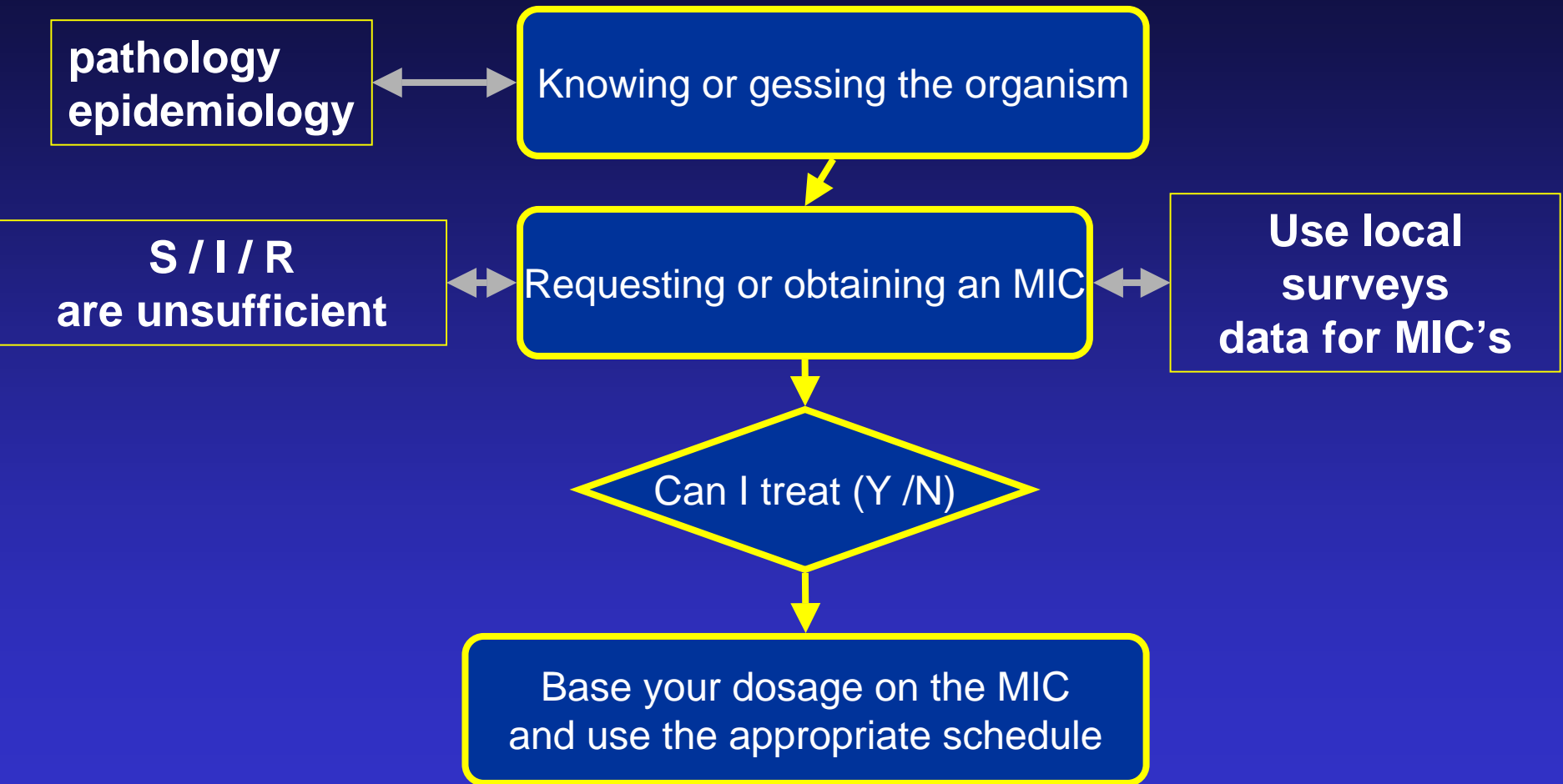
van de wetenschap naar de patient



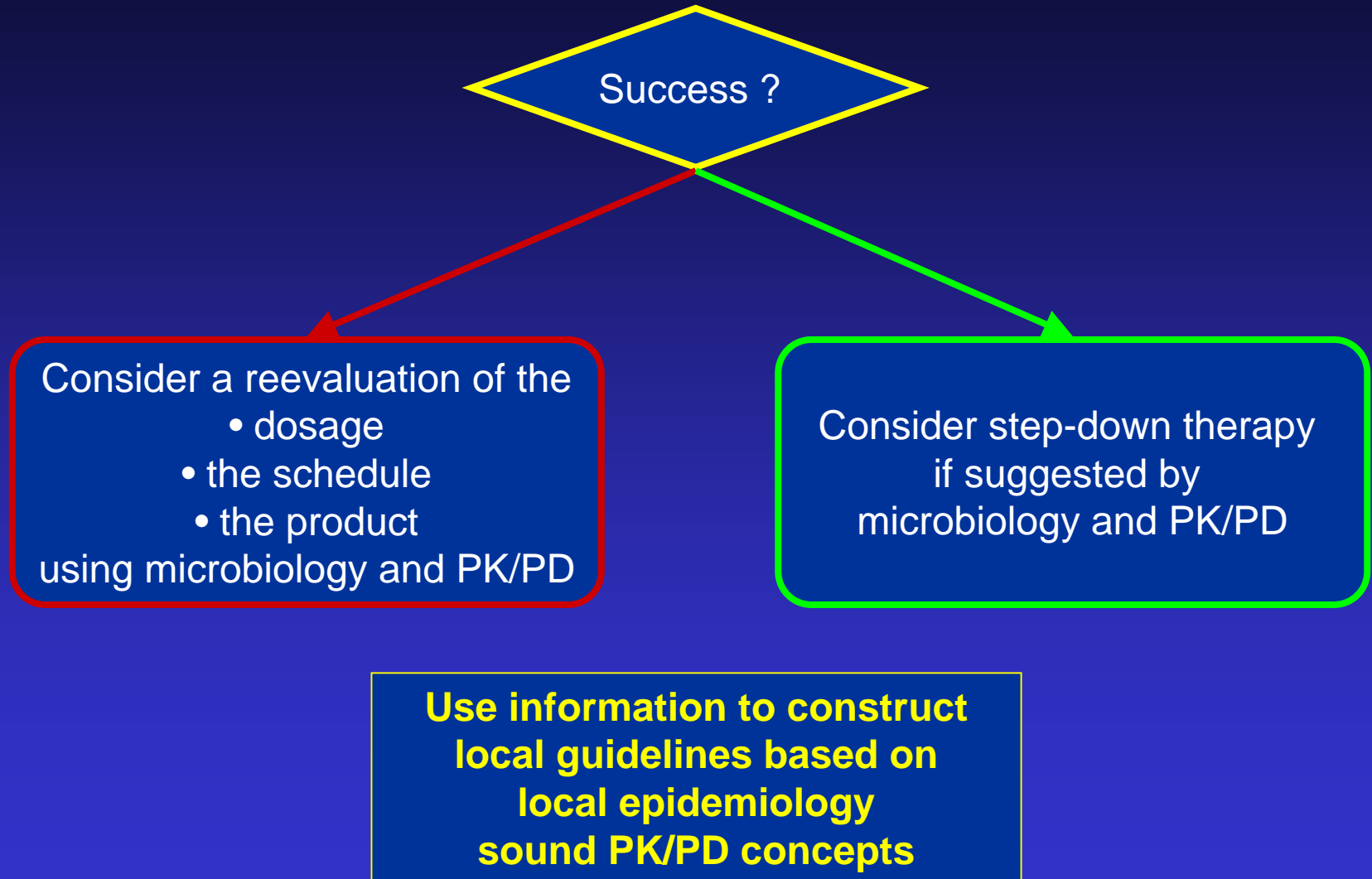
Where are we in 2004 ?

- Peak / MIC
 - aminoglycosides
 - fluoroquinolones
- AUC24h / MIC
 - fluoroquinolones
 - azithromycin and ketolides
 - glycopeptides
 - tetracyclines
- Time above MIC
 - β -lactams
 - oxazolidinones

PK / PD: do they help ?



PK / PD: do they help ?



PK / PD: do they help ?

But, in any case,
use antibiotics
appropriately ...

**and tell the doctors
do so, as far as
possible ...**