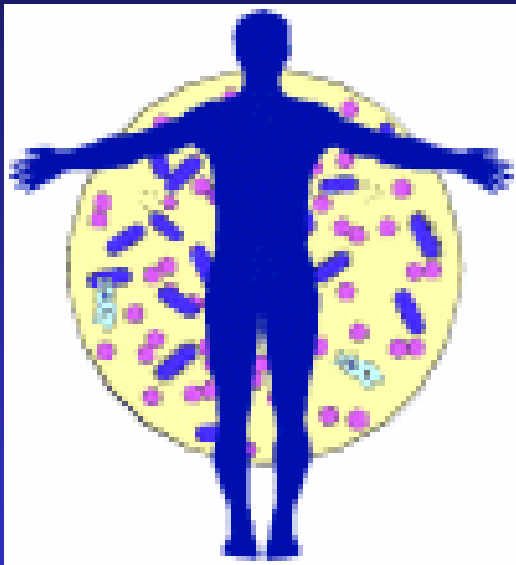


PK/PD van antibiotica : een educatieve workshop

Welcome



- Waarom is PK/PD zo belangrijk ?
- Wie zijn wij ?
- Programma van de workshop

PK / PD van antibiotica : van waar komen we ?

Oorsprong:

- farmacodynamisch gezien is de anti-infectieuze therapie lange tijd irrationeel en wetenschappelijk niet gefundeerd geweest
 - toediening van lage dosissen uit vrees voor toxiciteit
 - “fouten” in de dosering bij de registratie
 - verkeerd interpreteren van “optimale toedieningsschema’s”
- farmacokinetiek werd eerder gebruikt om de aanwezigheid van het geneesmiddel te staven dan om de doeltreffendheid te verbeteren door dosisaanpassing



Farmacodynamie van antibiotica was 15 jaar geleden algemeen “*terra incognita*”

PK/PD sinds 1989 ...

- Het gebruik van bestaande geneesmiddelen werd verbeterd
 - aminoglycosiden once-daily
 - AUC en fluoroquinolonen
 - β -lactams in continu infuus
- Optimalisatie van het gebruik van nieuwe geneesmiddelen
 - registratie van nieuwe antibiotica
 - bepaling van de optimale dosis in terugbetalingschema's
- Resistentie tegengaan ...

PK /PD in actie in de europese reglementering

**EMEA
July 1999**



" **Foutieve dosering**" van antibiotica is waarschijnlijk een belangrijke oorzaak van het slecht gebruik van antibiotica en dus **risico op resistentie**.

Richtlijnen i.v.m. doseringsschema's voor verschillende infecties vormen een belangrijk onderdeel van een rationele strategie

De mogelijkheid om de dosering aan te passen op basis van **farmacokinetische** en **farmacodynamische** overwegingen, zal verder onderzocht worden in één van de CPMP* werkgroepen... "

* Committee for Proprietary Medicinal Products

Maar eerst, wie zijn wij ?

Françoise Van Bambeke, Pharm, PhD

Els Ampe, Pharm.

Paul M. Tulkens, MD, PhD

Professoren Farmacologie, Farmacotherapie, en
Geneesmiddelen ontwikkeling

Département des
Sciences Pharmaceutiques
Université catholique de Louvain,
Bruxelles, België



Algemene kennis over farmacokinetiek (PK)



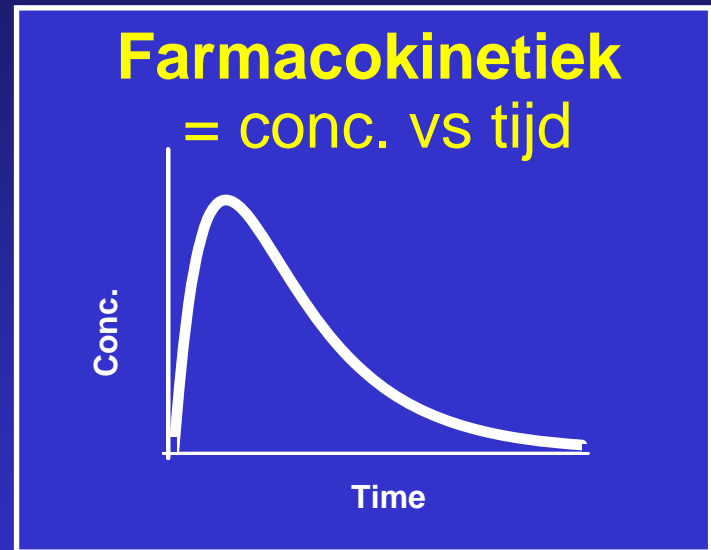
- C_{max} ,
- klaring,
- V_d ,
- halfwaardetijd,
- AUC,
- biologische beschikbaarheid,
- proteïnebinding

Let us travel together !!

Wat is farmacokinetiek ?

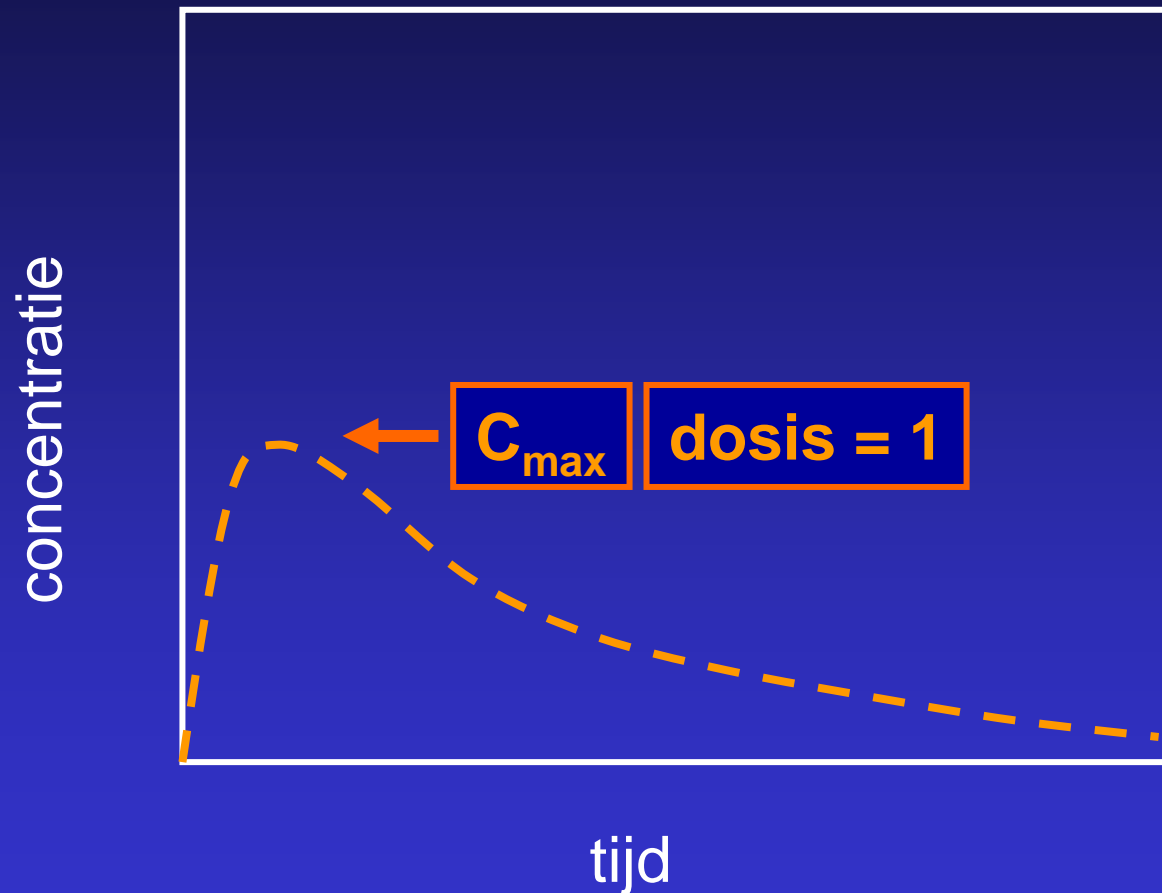
- " wat het lichaam met het geneesmiddel doet "
- het lot van het geneesmiddel doorheen de stadia :

- Absorptie
- Distributie
- Metabolisme
- Uitscheiding

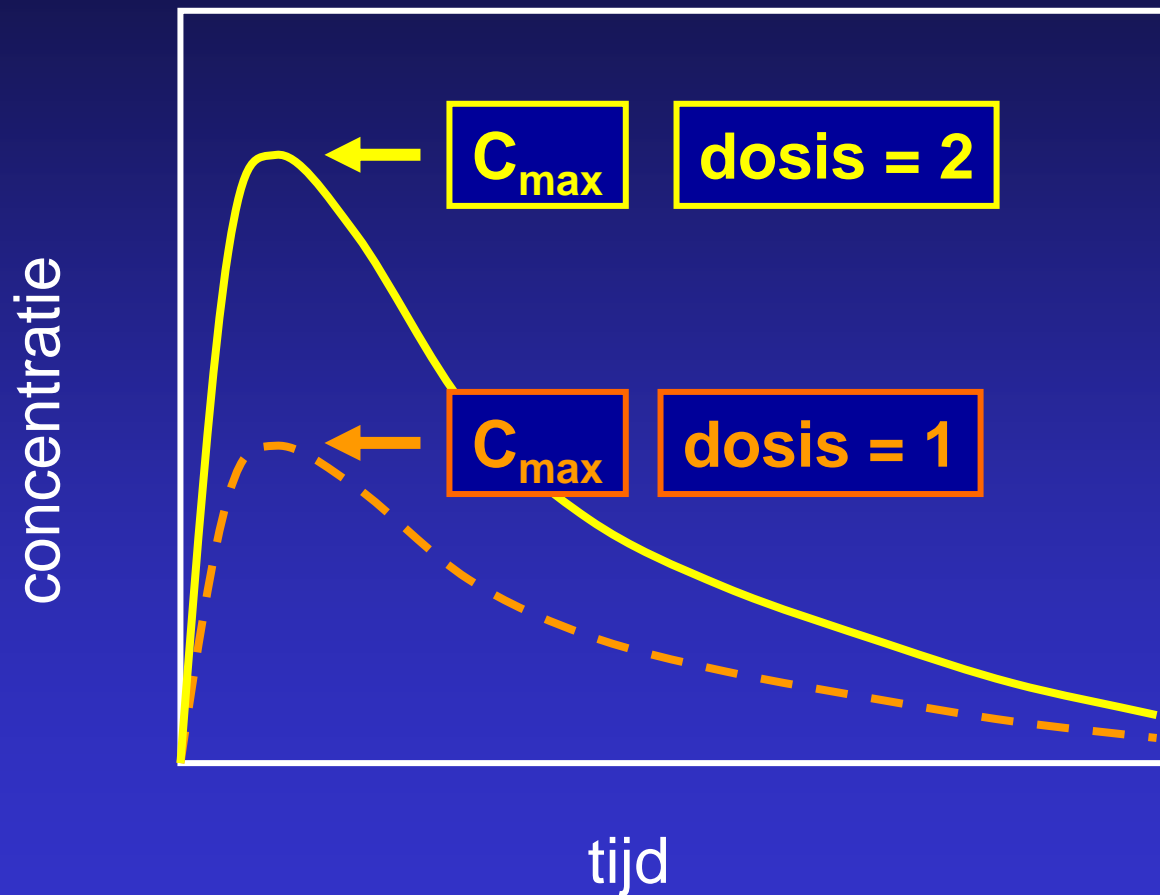


- concentratie van het geneesmiddel en zijn metabolieten in het lichaam : een koers tegen de tijd ...

De C_{max} is de hoogste concentratie in het plasma na toediening van het geneesmiddel...



C_{max} ... is evenredig met de dosis ...





Wat is het belang van de C_{\max} ?

- Een geneesmiddel met een (te) lage C_{\max} kan inactief zijn als zijn werking concentratie-afhankelijk is
- Een geneesmiddel met een (te) hoge C_{\max} kan toxisch worden als zijn toxiciteit afhankelijk is van de C_{\max} wat NIET altijd het geval is ...!
- Daarom moet u de dosis aanpassen om de meest optimale C_{\max} te verkrijgen !

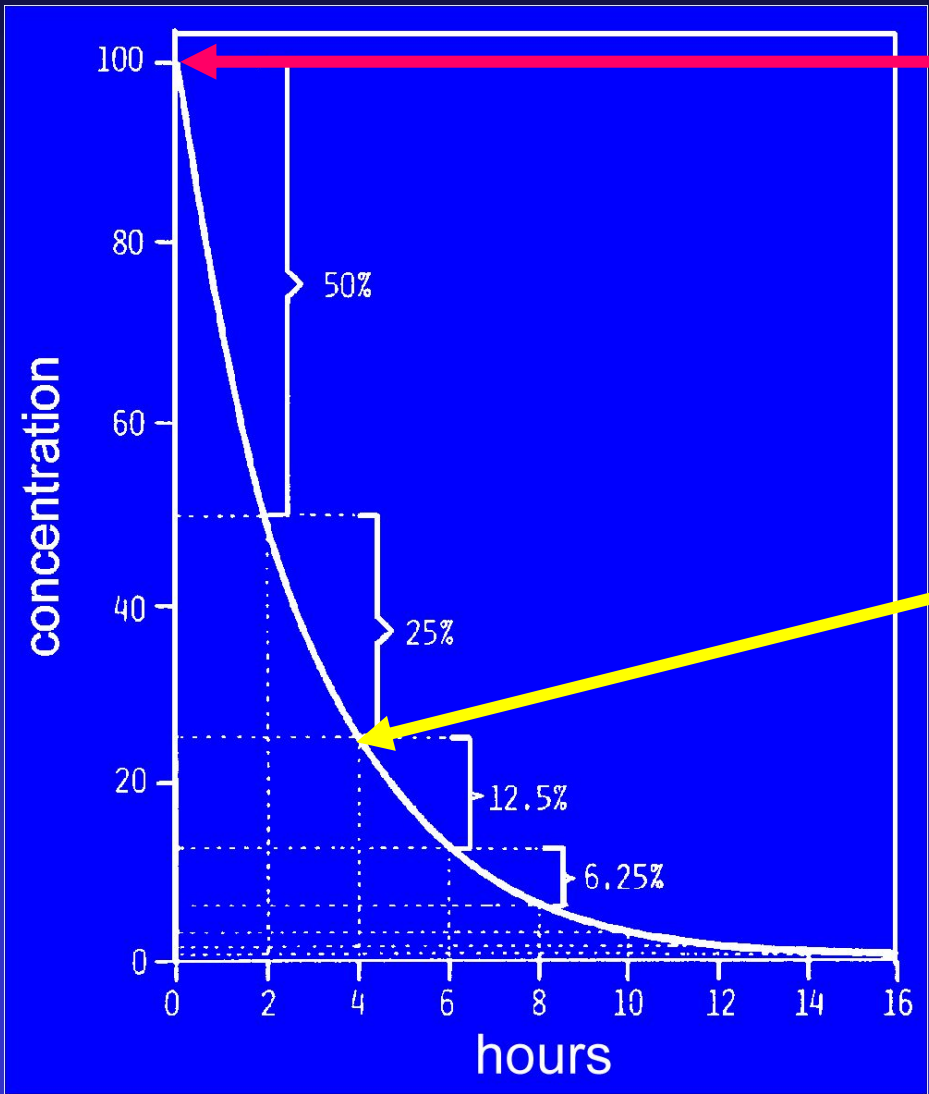
Halfwaardetijd ($t_{1/2}$)

- Onder halfwaardetijd verstaan we de tijdsduur die nodig is om de concentratie tot de helft van zijn oorspronkelijke waarde te reduceren
- Deze parameter is eenvoudig op te meten (enkele bloedstaaltjes afnemen volstaat...)

MAAR ...

- Het blijft een **secundaire** farmacokinetische parameter omdat deze parameter afhankelijk is van de klaring EN het verdelingsvolume

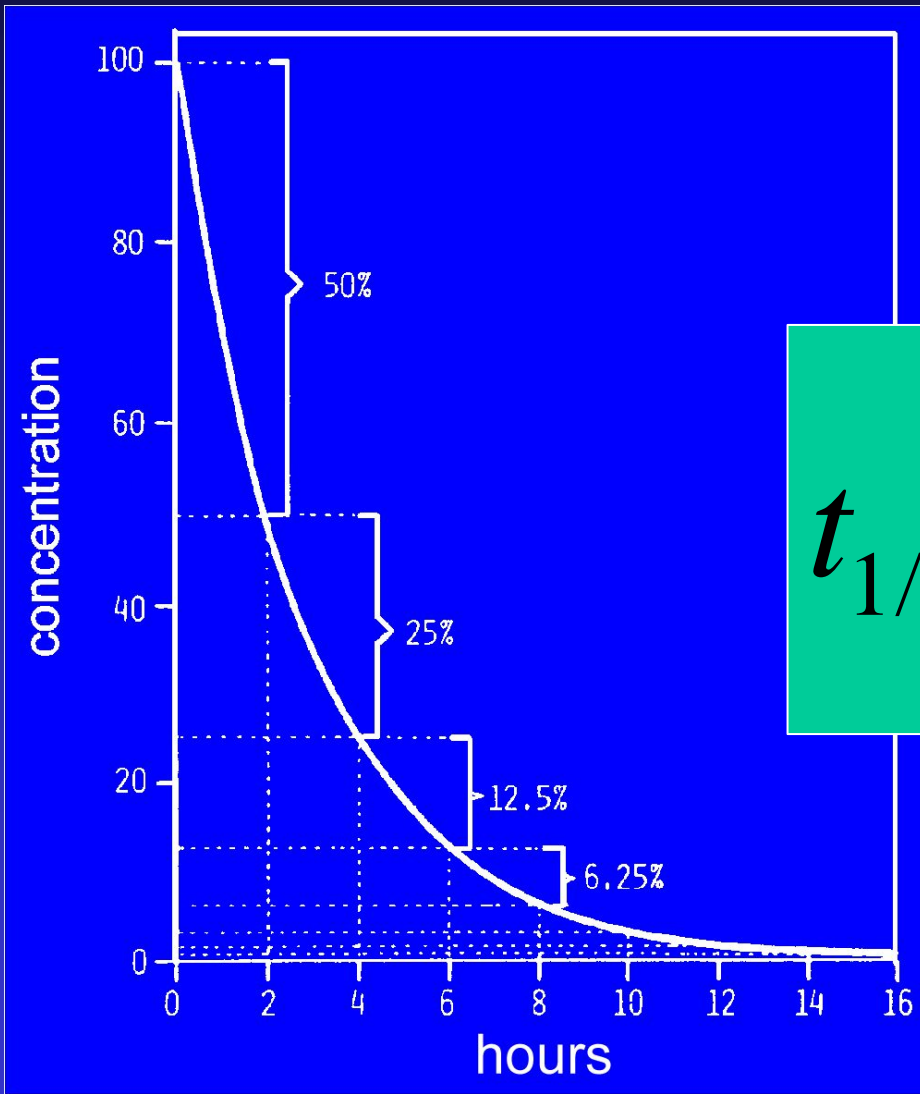
Waarom is de halfwaardetijd slechts een secundaire parameter ?



U begint vanaf hier, maar ...
dit is C_{max} ,
d.w.z. $Dosis / Vol_{dis}$

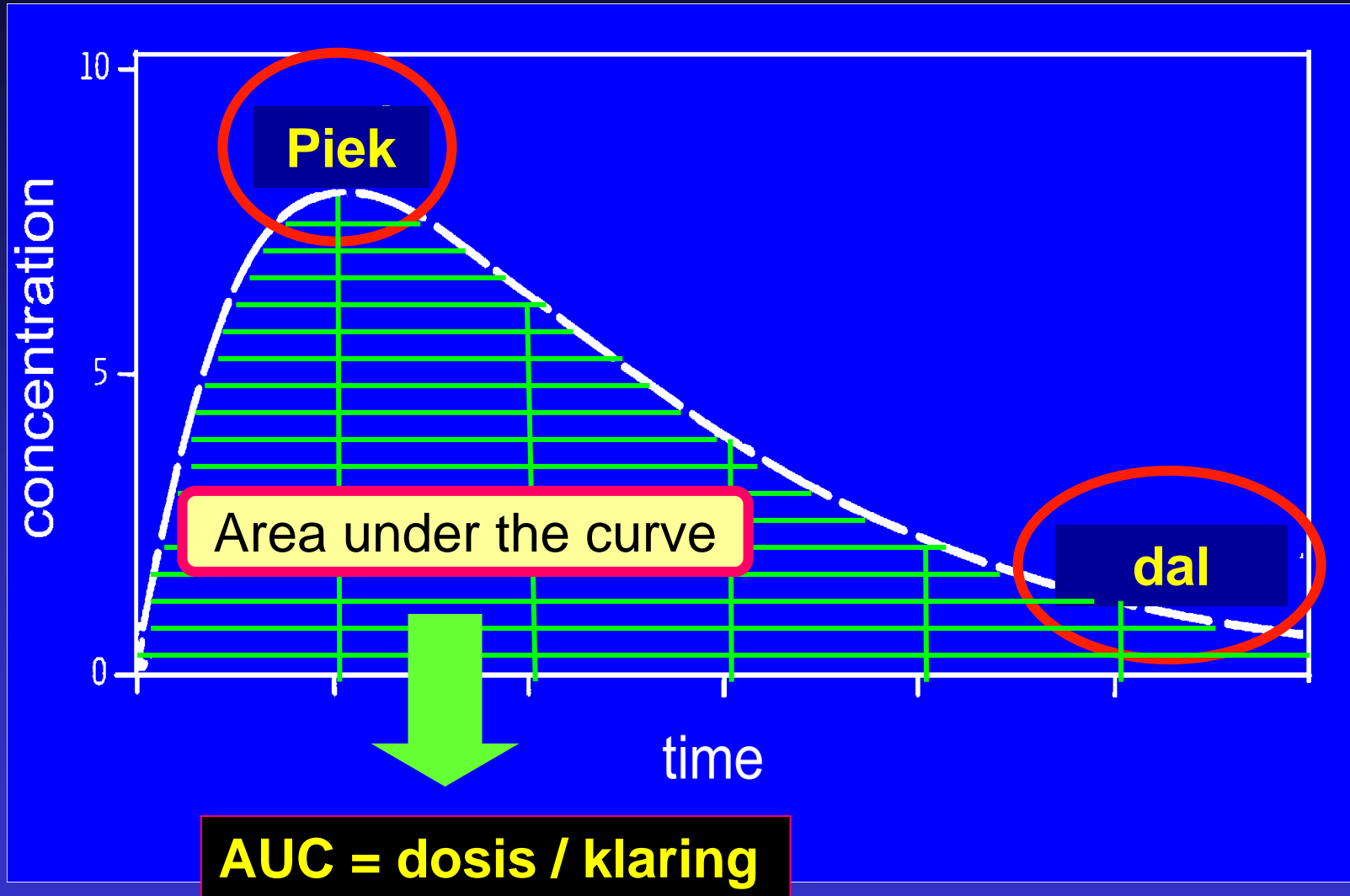
En u volgt een dalende lijn, welke bepaald is door de eliminatiegraad van het geneesmiddel, m.a.w. de totale lichaamsklaring

Waarom is de halfwaardetijd slechts een secundaire parameter ?



$$t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot Vd}{CL}$$

Area under the curve (AUC)



Area under the curve (AUC)

- Wordt bepaald door :
 - een parameter die rechtstreeks gelinkt is aan een medische beslissing: **de dosis van het geneesmiddel**
 - een parameter die gelinkt is aan het geneesmiddel EN de patiënt: **de klaring ...**
- De waarde is afhankelijk van de gekozen toedieningswijze ...
- Nuttig om de totale blootstelling aan het geneesmiddel vast te stellen

24u-AUC / MIC van fluoroquinolonen (p.o.)

Geneesmiddel (mg/24h)	Dosering (mg/L x h)	24h-AUC
--------------------------	------------------------	---------

norfloxacin	800	14 ^{*, #}	laag bij ↑ MIC
ciprofloxacin	500	12 [*]	
ofloxacin	400	31 to 66 ^{*, +}	
levofloxacin	500	47 [*]	Veel beter!!
moxifloxacin	400	48 [*]	

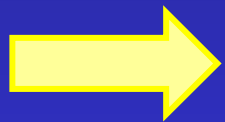
* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, and AVELOX®

literature data

+ first dose to equilibrium

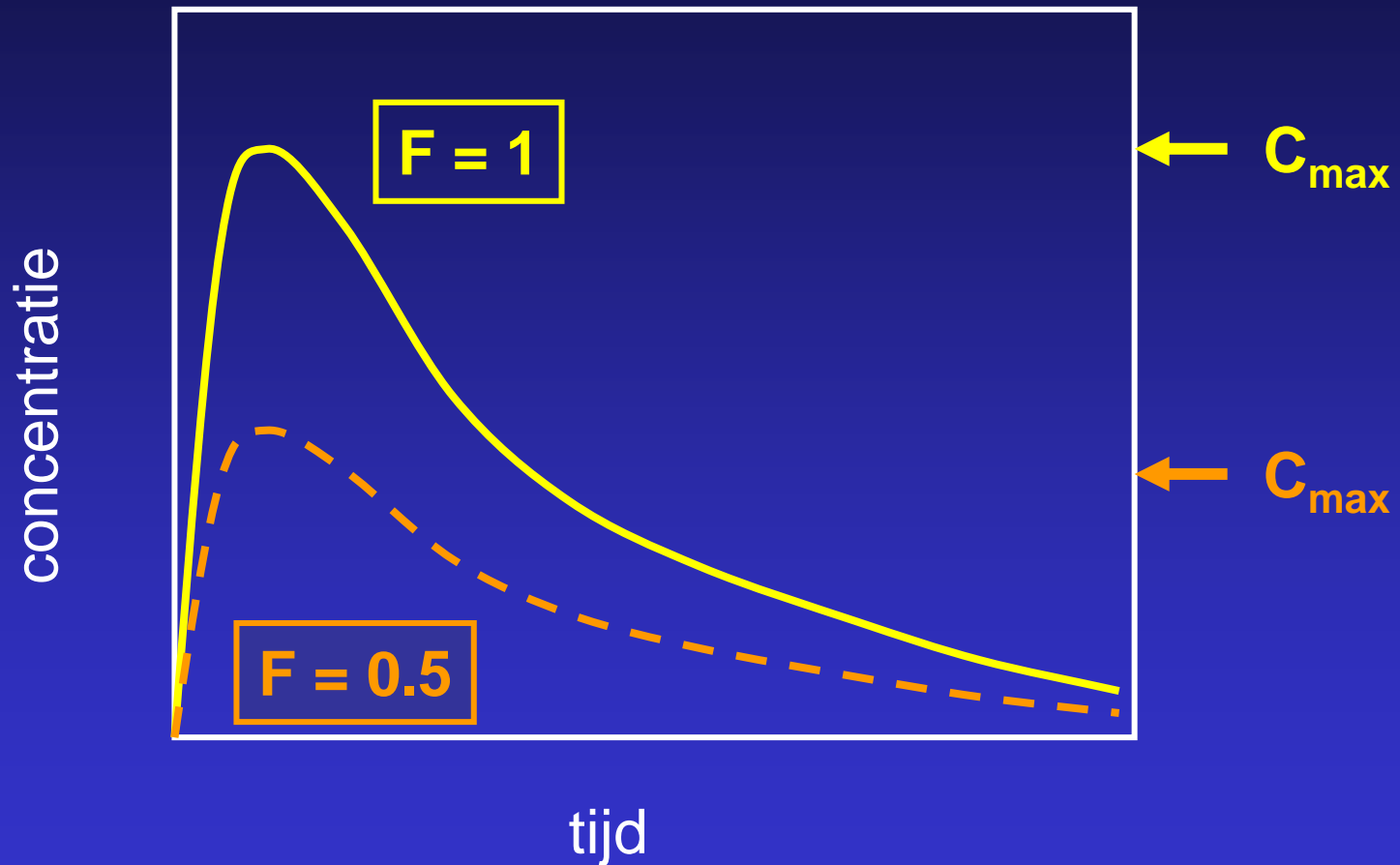
Biologische beschikbaarheid

- Kwantificeert de **ABSORPTIEGRAAD** vanuit de plaats van toediening **naar het bloed**
- word gemeten door de orale toediening (of een andere toedieningswijze) te vergelijken met intraveneuze toediening



Een gebrekkige biologische beschikbaarheid vermindert zowel de C_{\max} als de AUC ... waardoor de effectiviteit sterk afneemt !!!

Een lage biologische beschikbaarheid (F) reduceert de C_{\max} en de AUC



Fluorochinolonen : biologische beschikbaarheid (p.o.) en C_{max}

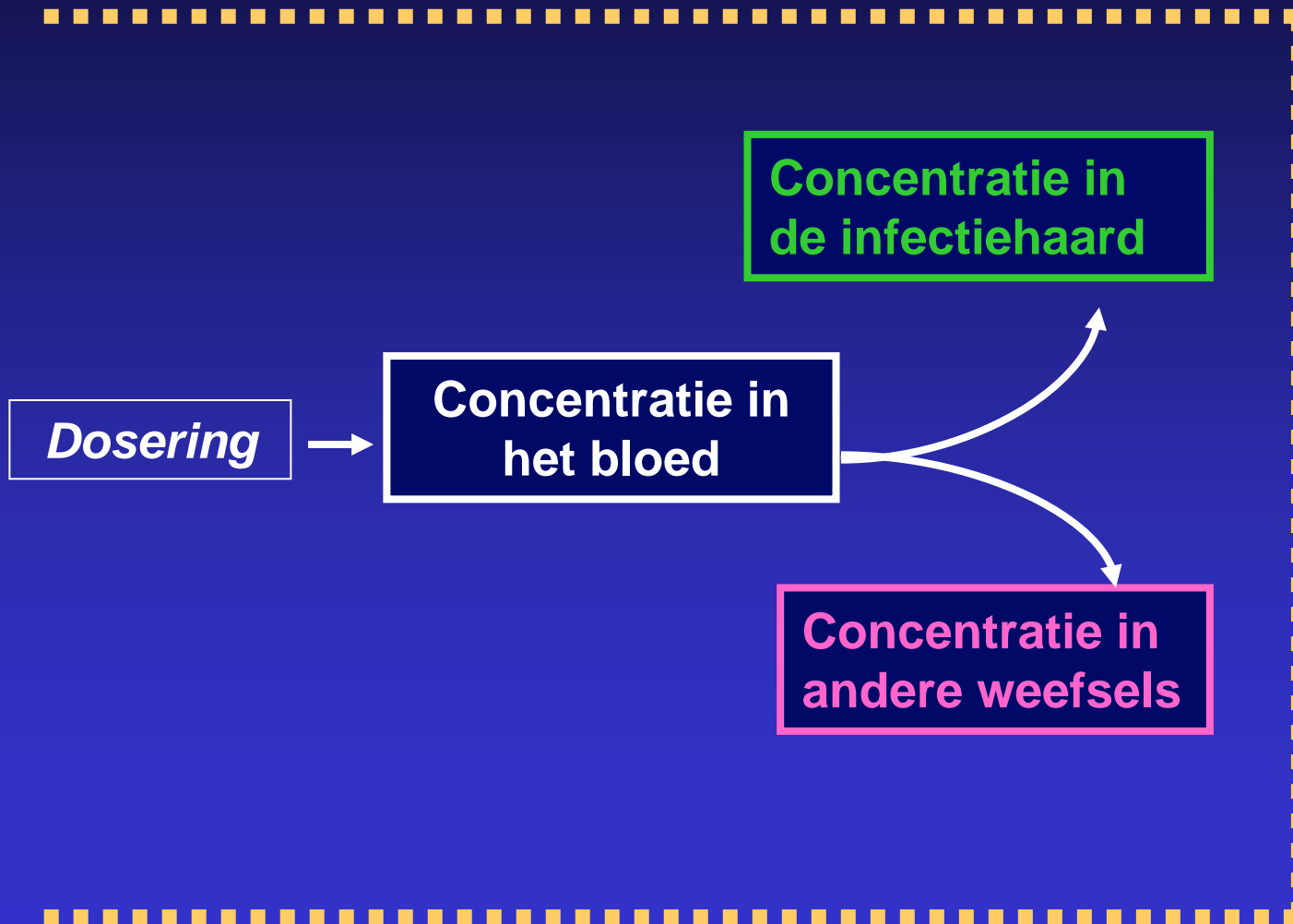
Geneesmiddel	Dosering (mg/24h)	B.B. (%)	C_{max} (mg/L)
norfloxacin	800	~ 35	2.4 *
ciprofloxacin	500	~ 70	2.4 *
ofloxacin	400	~ 95	3-4.5 *, +
levofloxacin	500	~ 99	5-6 *, +
moxifloxacin	400	~ 90	4.5 *

* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, and AVELOX®

+ first dose to equilibrium

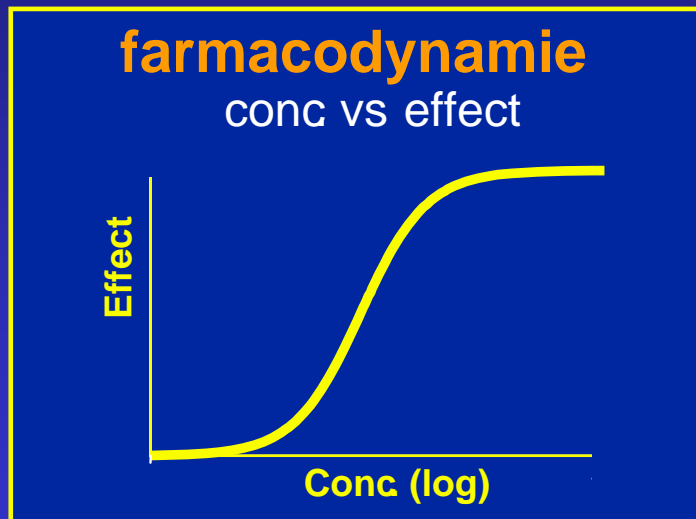
Zover staan we ...

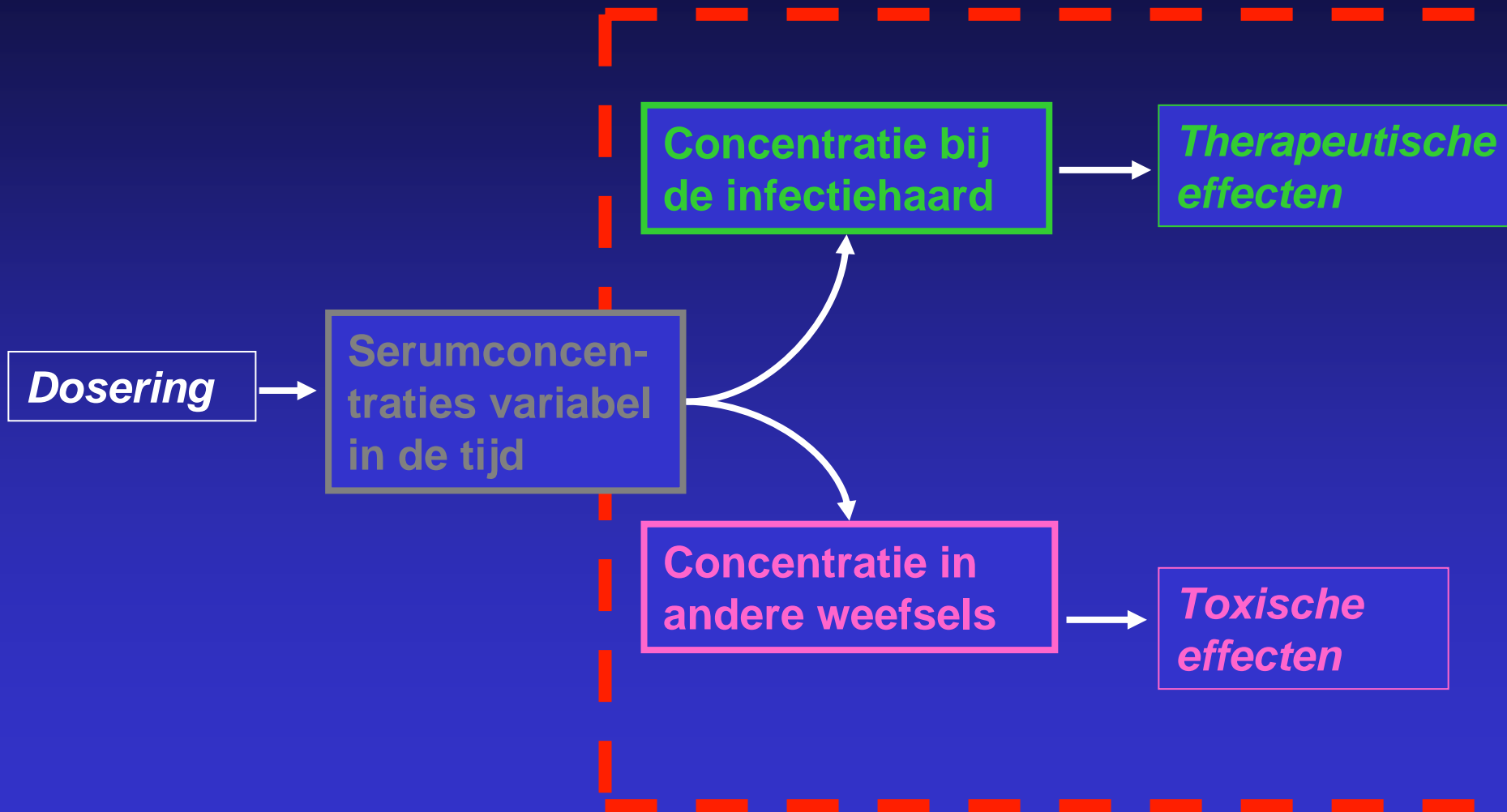
Farmacokinetiek

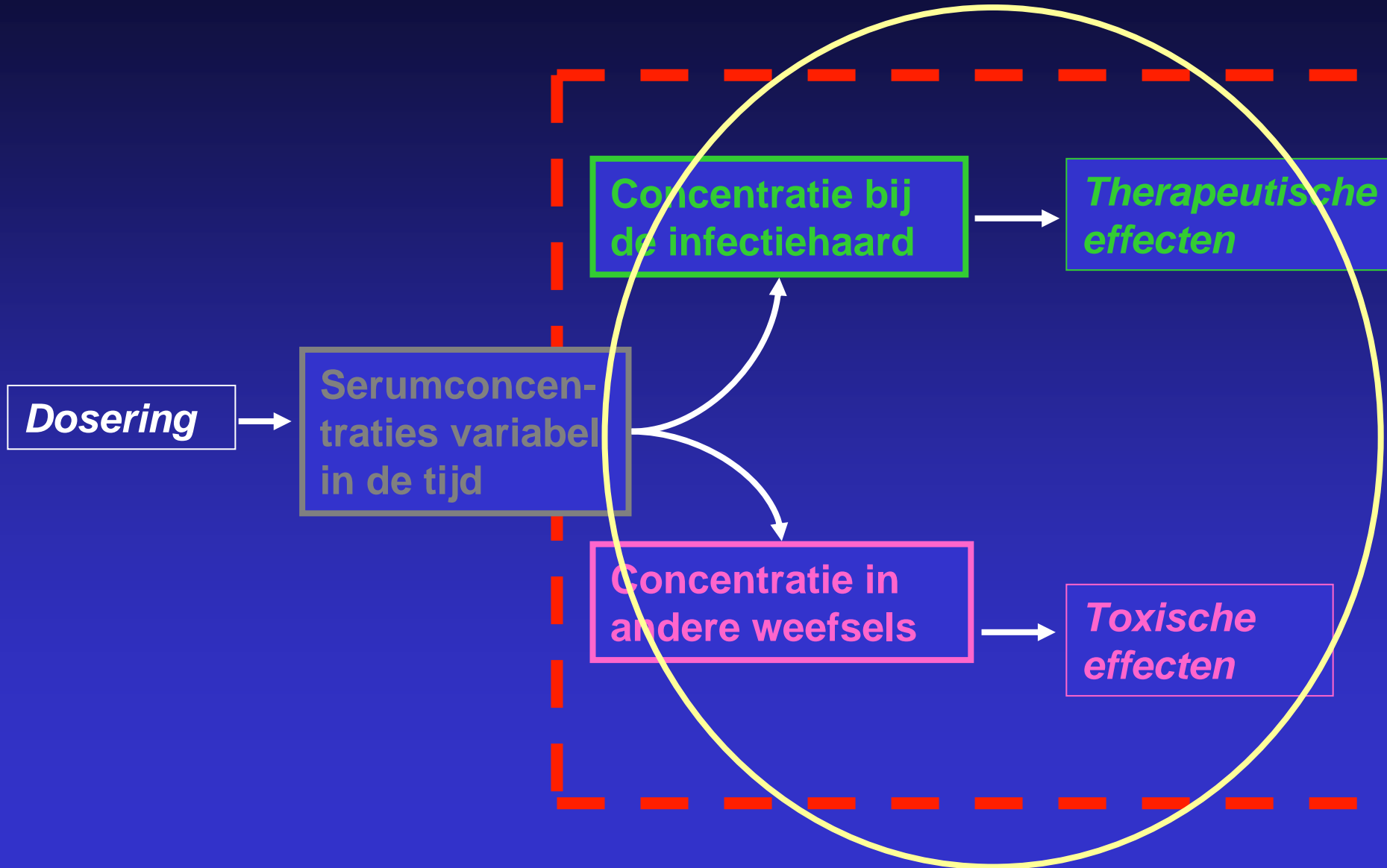


Wat is farmacodynamie ?

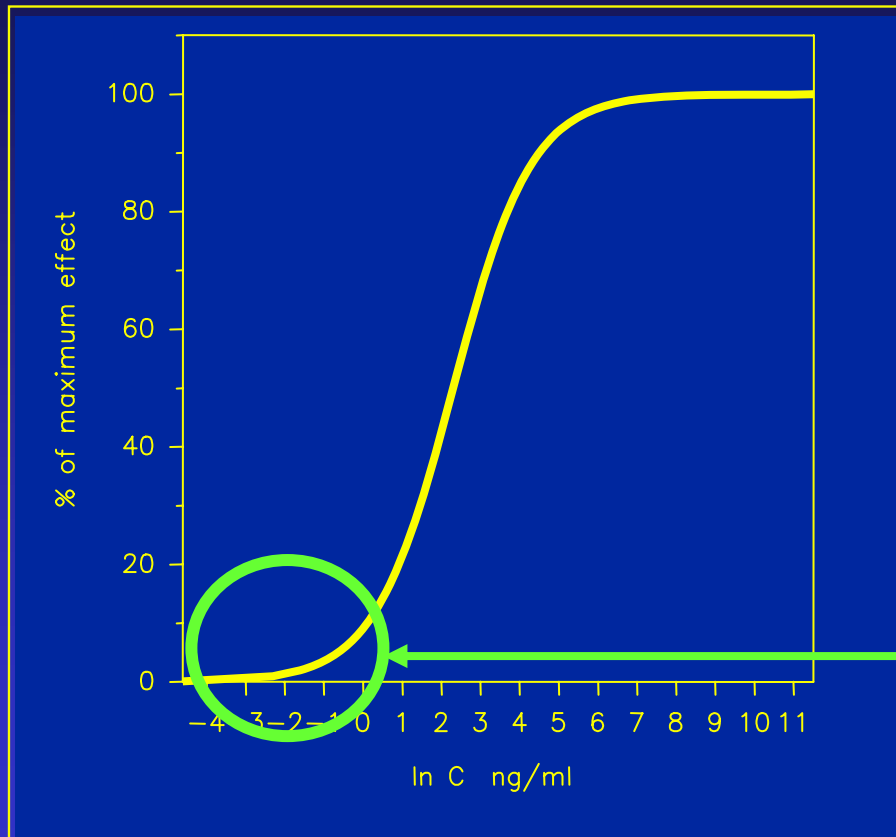
Wat het geneesmiddel met het lichaam doet ...





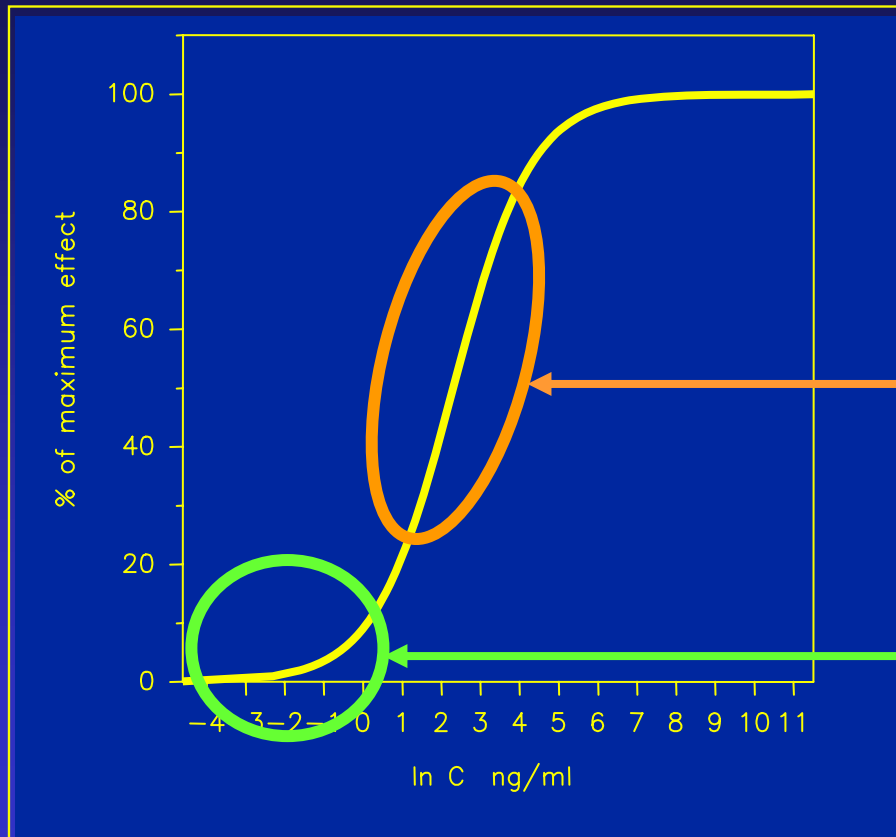


Farmacodynamie : het sigmoidaal dosis-respons-model



Laagste limiet voor actie

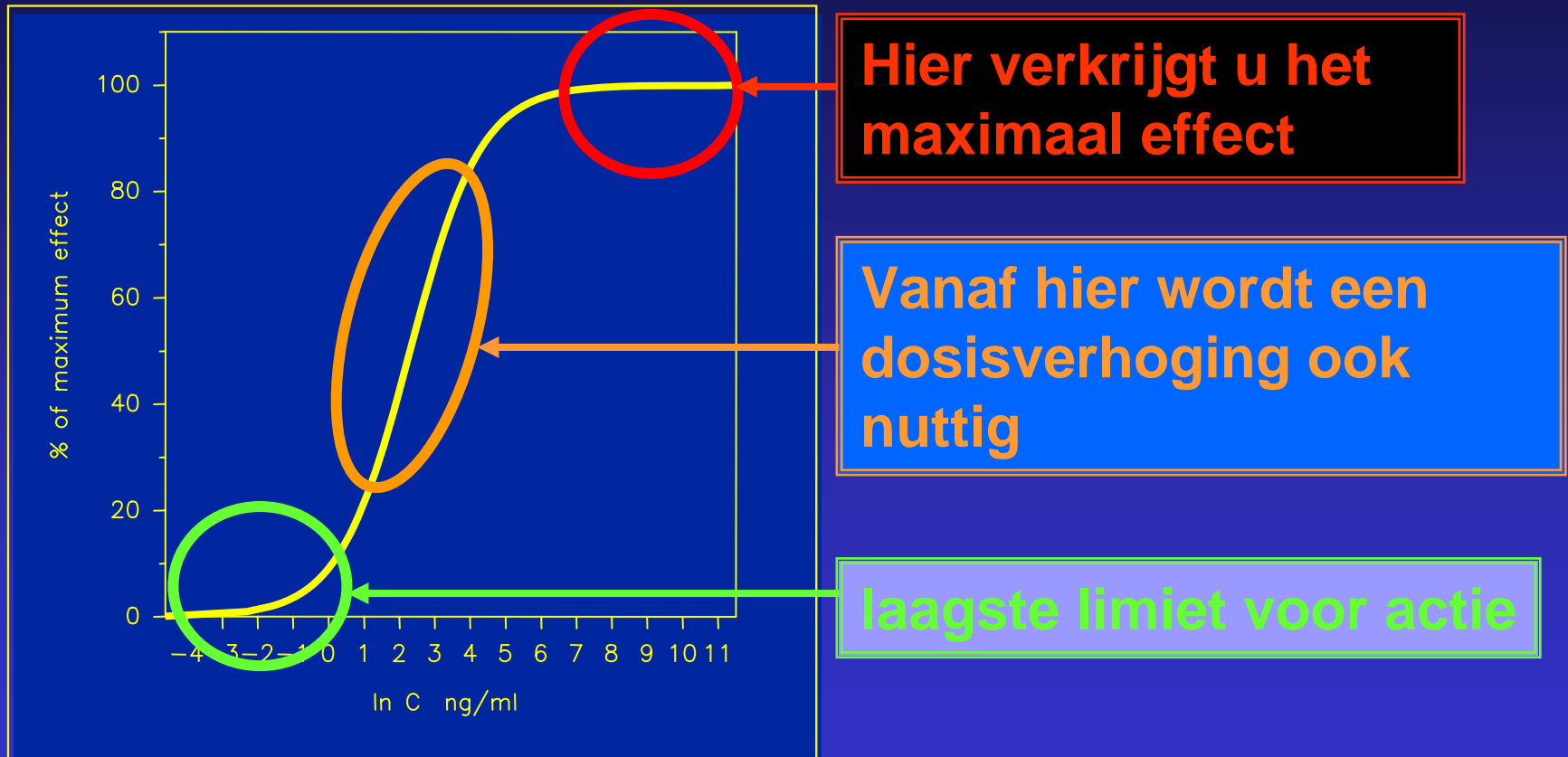
Farmacodynamie : het sigmoidaal dosis-respons-model



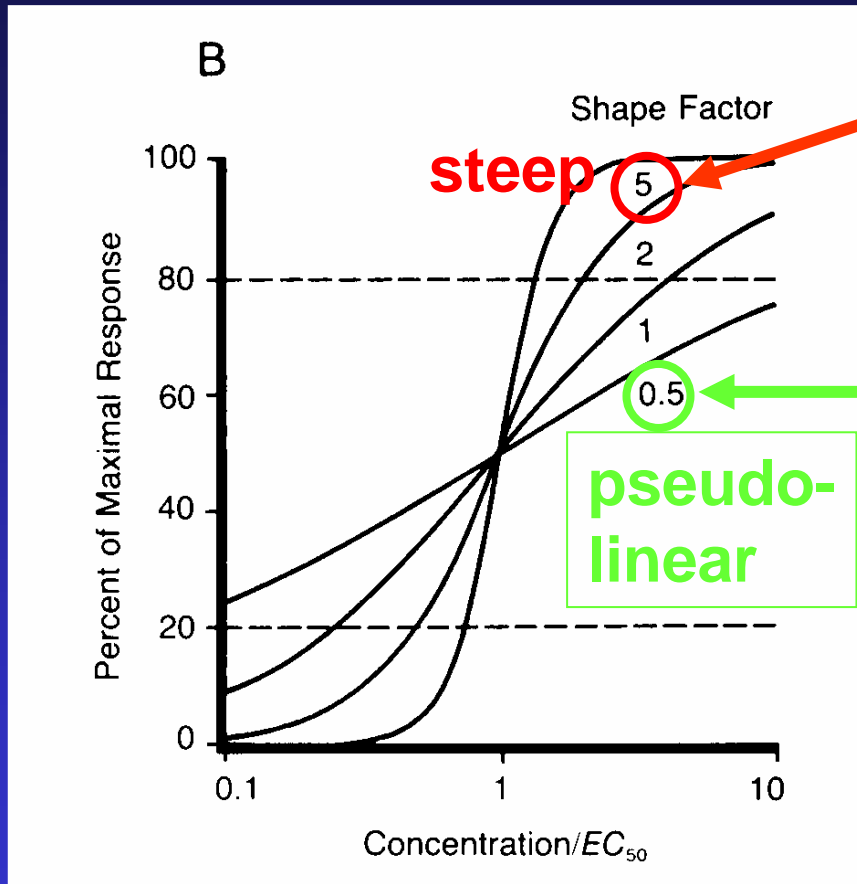
Vanaf hier wordt een dosisverhoging ook nuttig

Laagste limiet voor actie

Farmacodynamie : het sigmoidaal dosis-respons-model



Sommige curves zijn scherper dan anderen...



β -lactams, vancomycine, ...

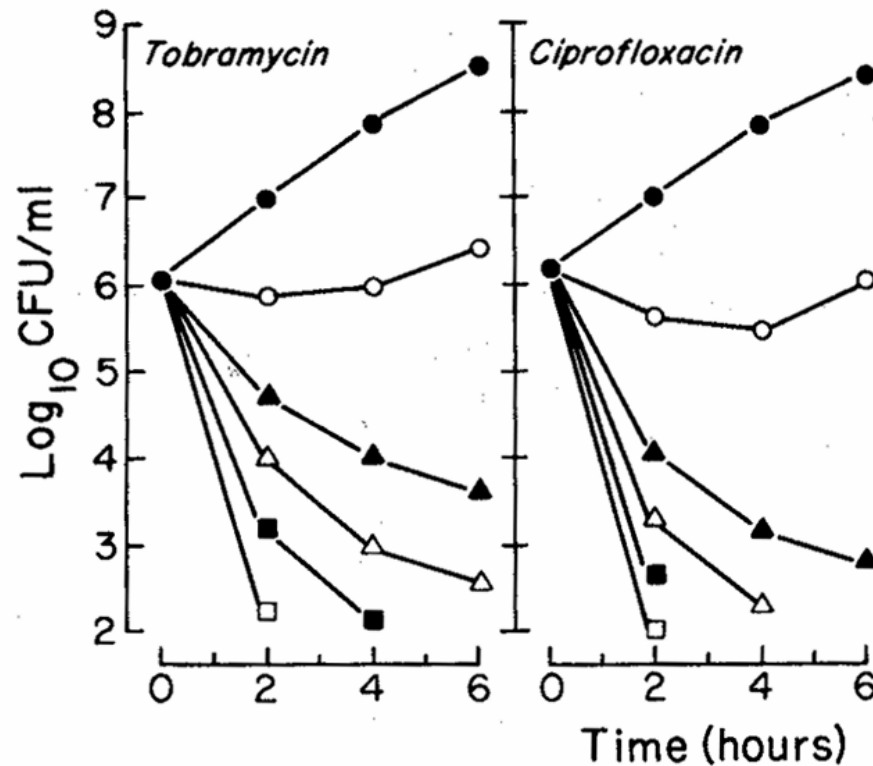
- beperkte dosis-responszone
- neigt naar een alles-of-niets situatie

aminoglycosiden,
fluoroquinolonen

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

Farmacodynamie : 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

● Control
○ 1/4 MIC
▲ 1 MIC
△ 4 MIC
■ 16 MIC
□ 64 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

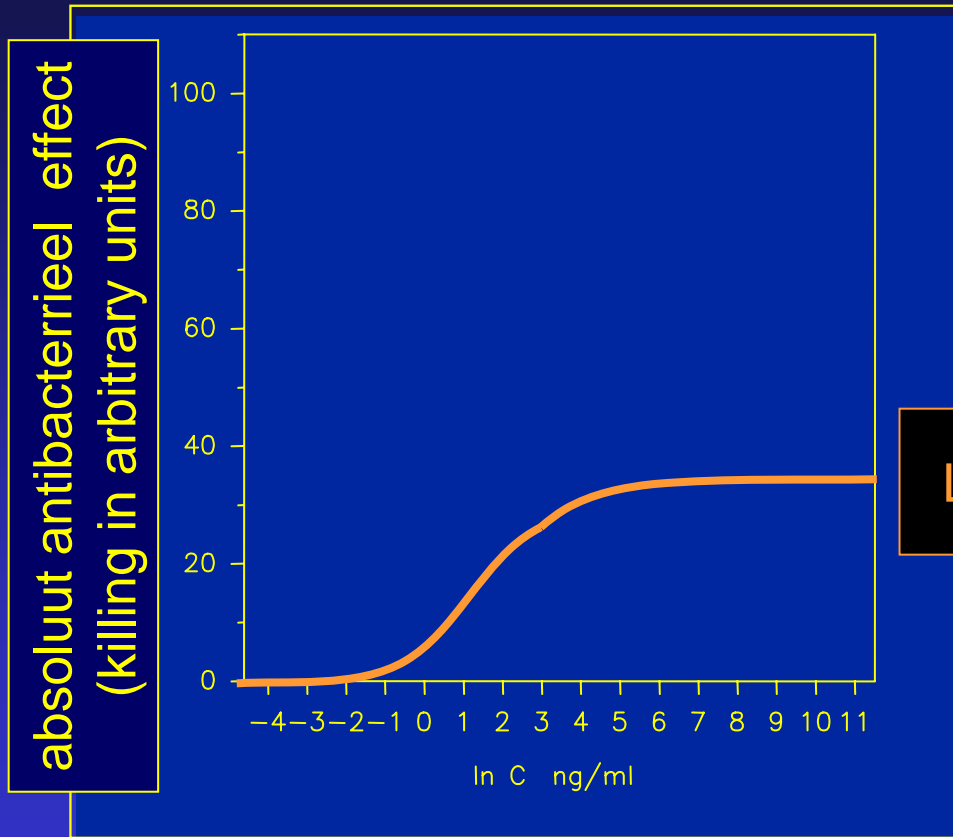
- aminoglycosiden
- fluoroquinolonen

breed

beperkt

- Concentraties zijn wel belangrijk
- Tijdsduur niet bepalend

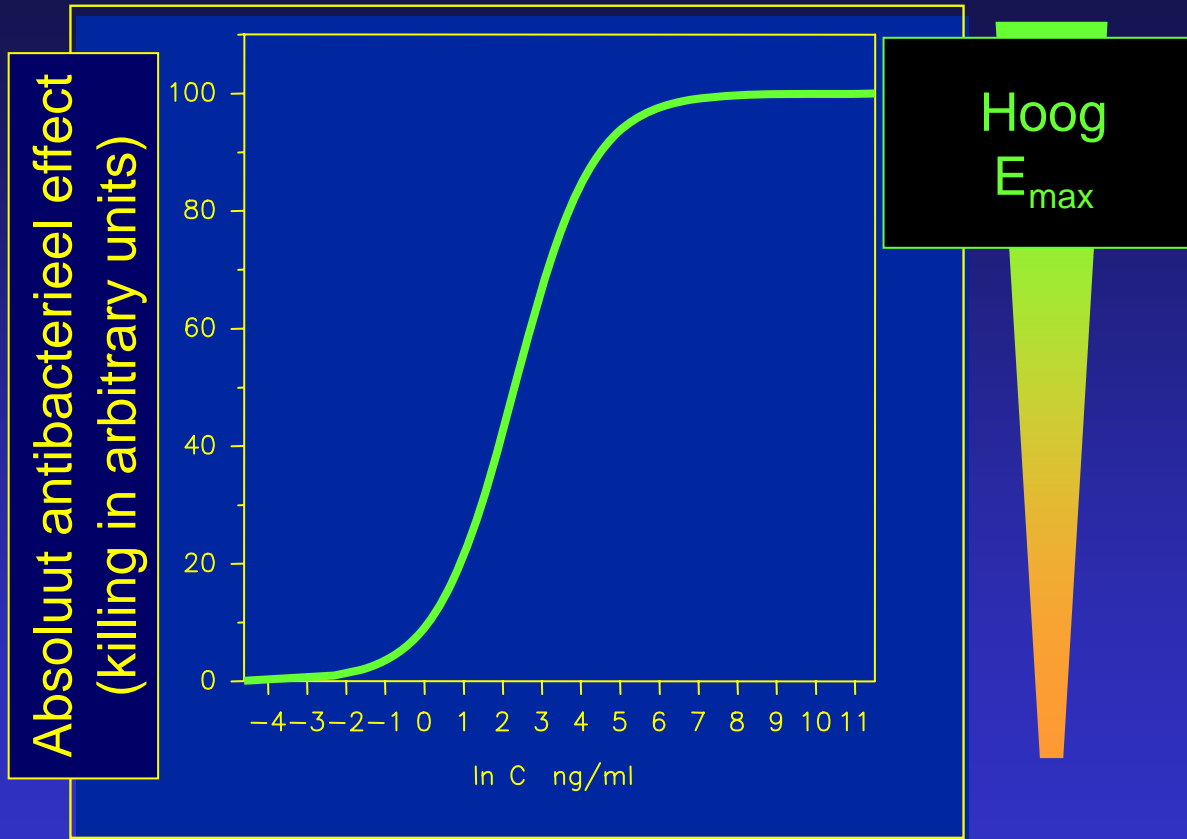
Sommige antibiotica zijn krachtiger dan anderen : kijk naar E_{\max}



Laag E_{\max}

- gering bactericide effect
- vancomycine
 - macroliden
 - tetracyclinen

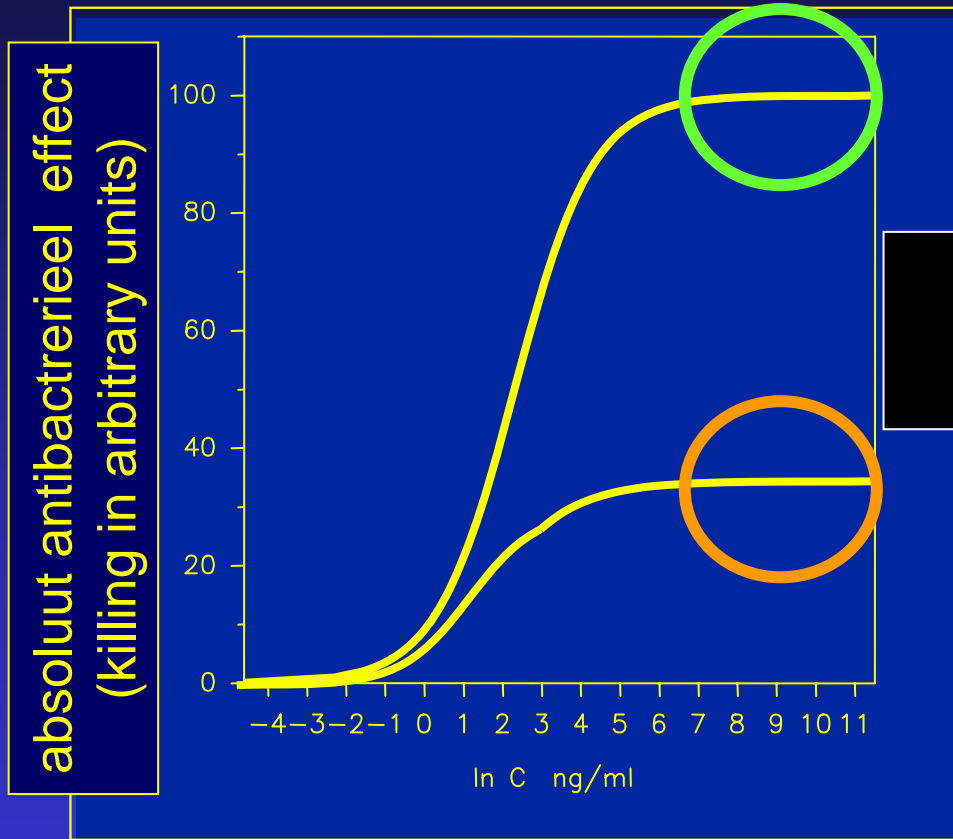
Sommige antibiotica zijn krachtiger dan anderen: kijk naar E_{max}



Hoog bactericide effect

- fluoroquinolonen
- aminoglycosiden

De E_{max} geeft het activiteitsniveau weer



E_{max}

Hoog bactericide effect

- fluoroquinolonen
- aminoglycosiden

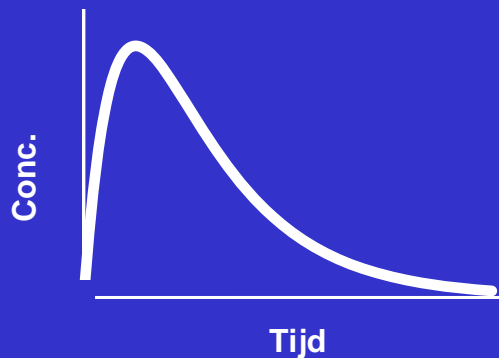
Laag bactericide effect

- vancomycine
- macroliden
- tetracyclinen

Van farmacokinetiek naar farmacodynamie ...

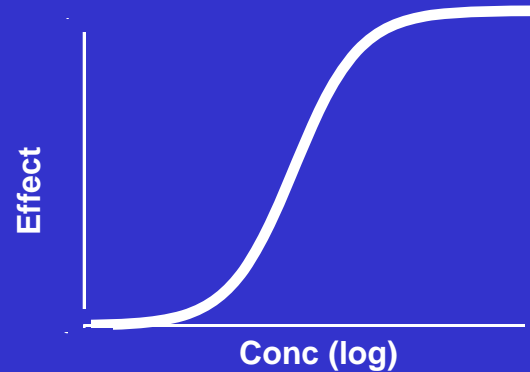
Farmacokinetiek

conc. vs tijd



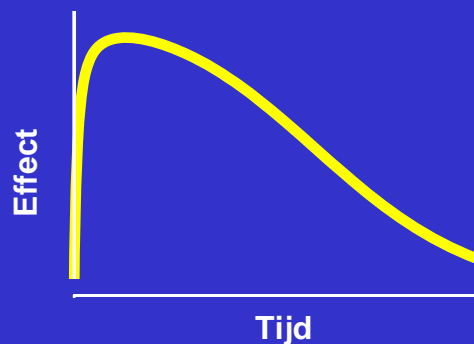
Farmacodynamie

effect vs conc.

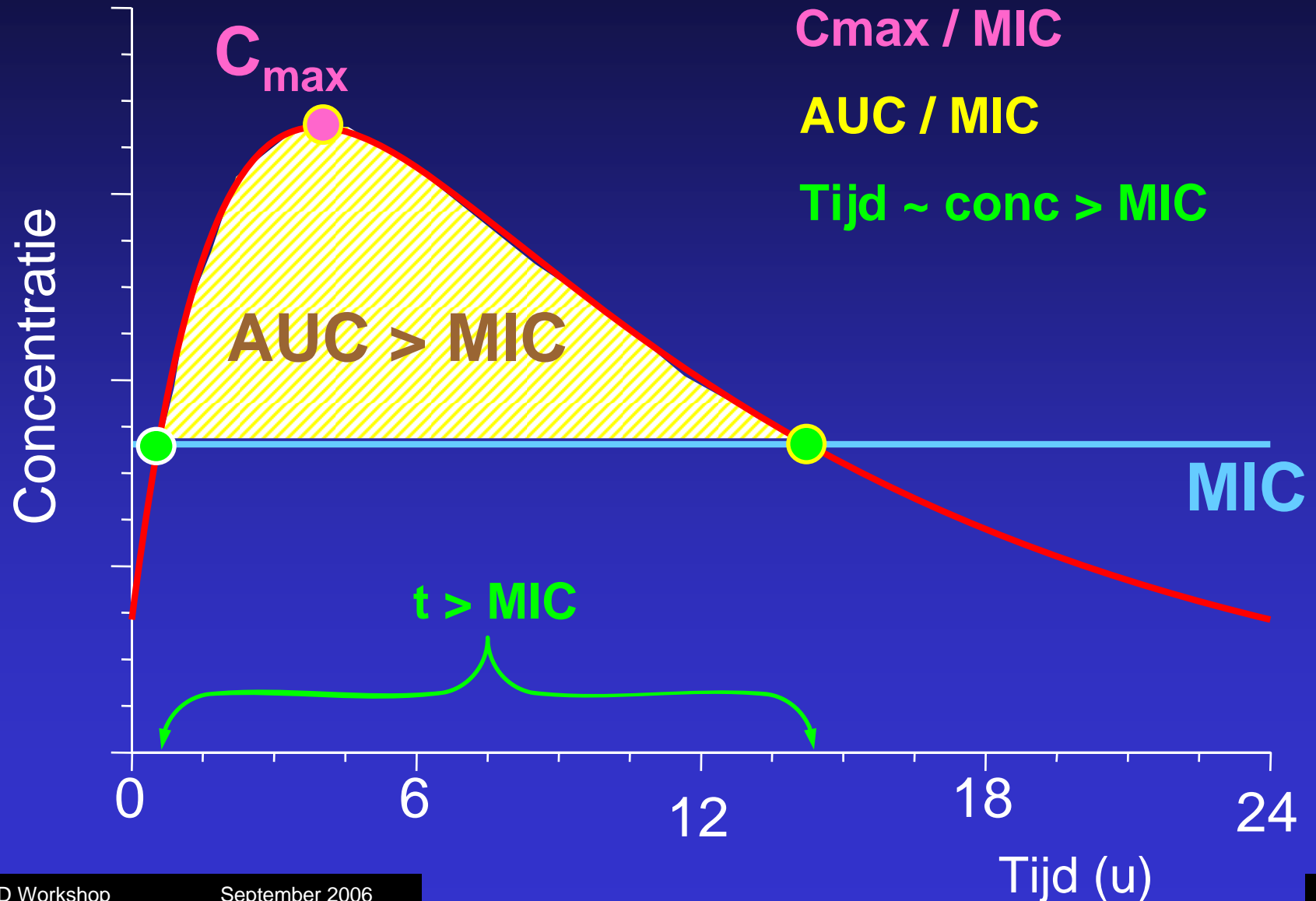


PK/PD

effect vs tijd



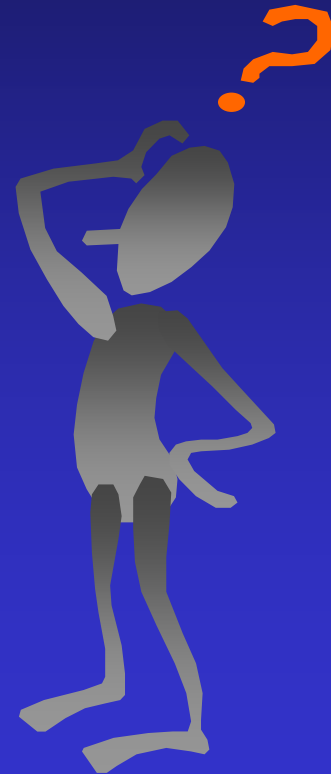
Van farmacokinetiek naar farmacodynamie...



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



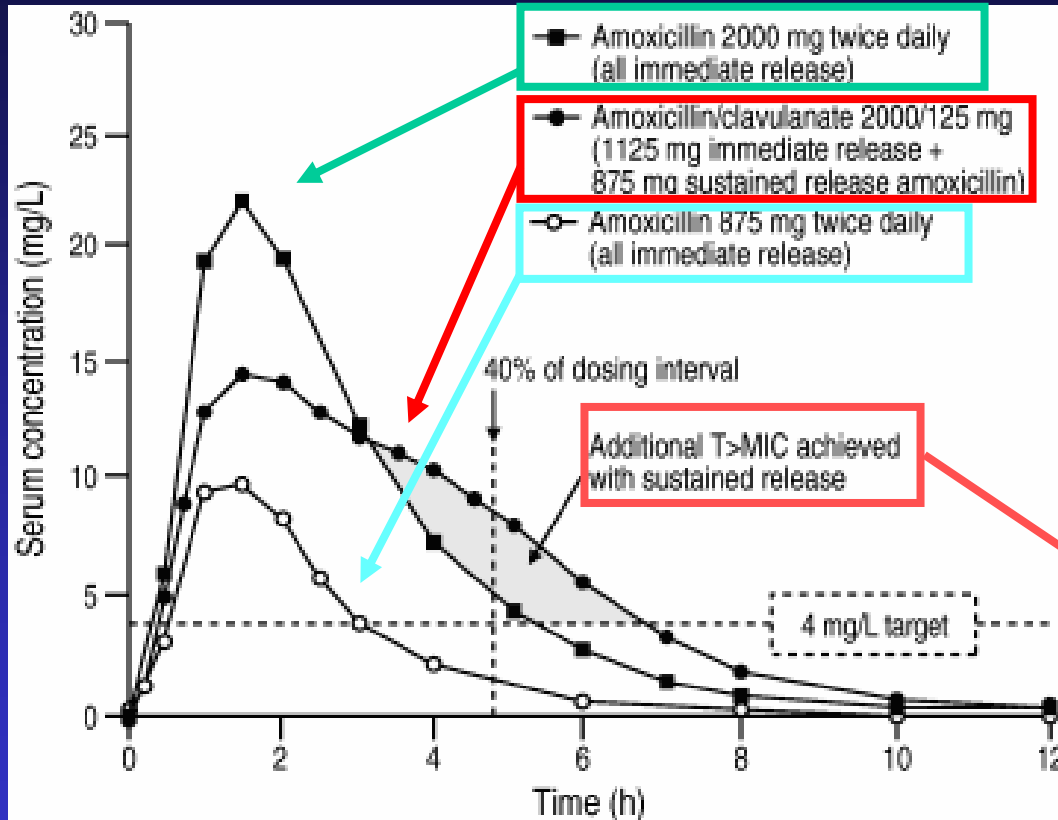
Antibiotica van Groep # 1

(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

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:

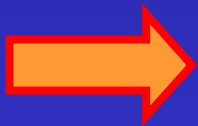
- ↘ de piek (niet nuttig)
- ↗ t > MIC (nuttig)

in vergelijking met dezelfde dosis bij directe vrijgave

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

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)

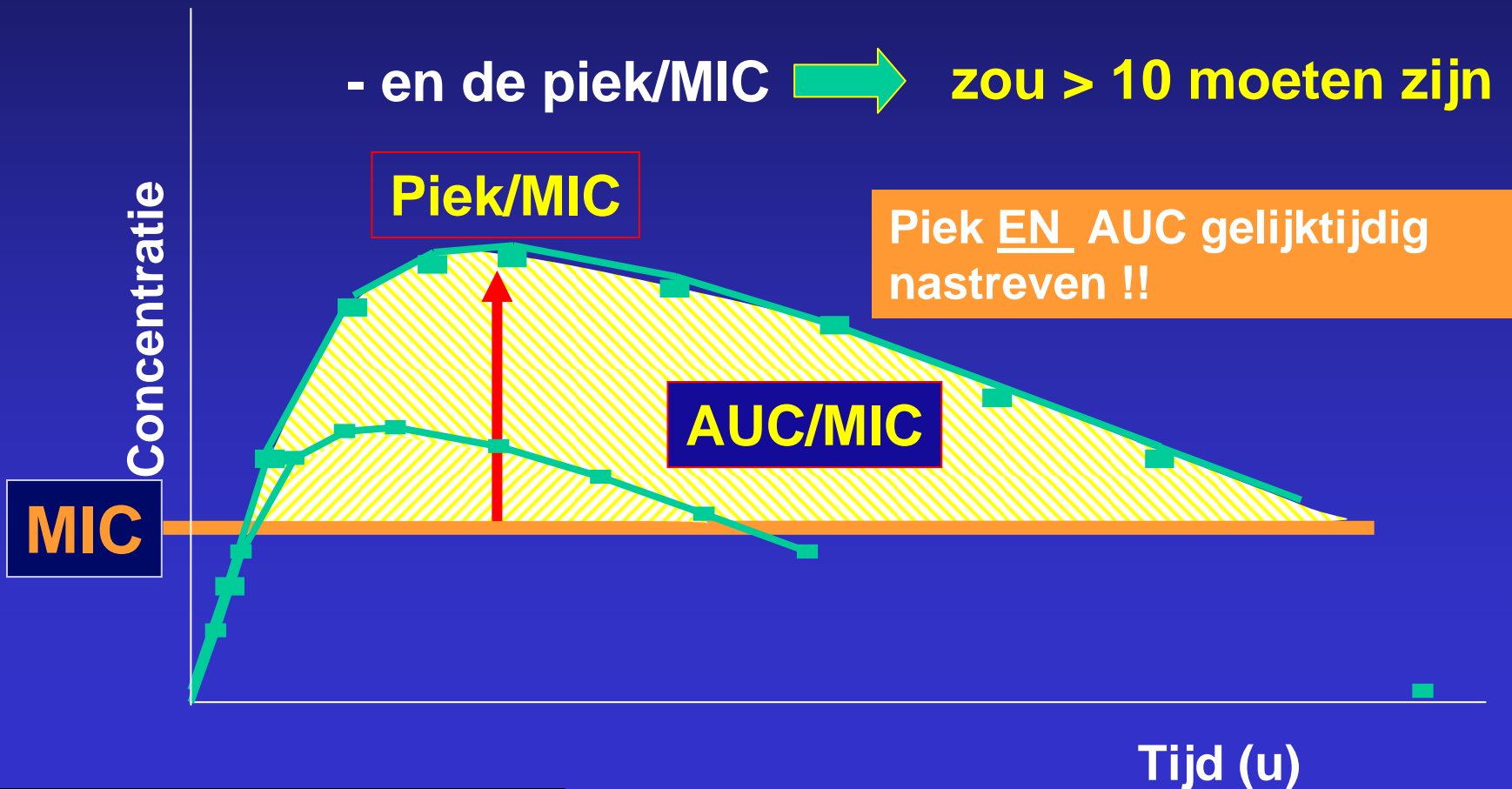
3. Bactericide antibiotica **concentratie-afhankelijk** en met postantibiotisch effect

AB	PK/PD parameter	Doel
aminoglycosiden fluoroquinolonen daptomycine ketoliden amphotericine	piek en AUC / MIC	Piek en hoeveelheid antibioticum optimaliseren

Fluorochinolonen : een piek en een AUC verkrijgen

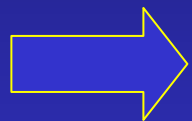
De toegediende dosis verhogen ter optimalisatie van :

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

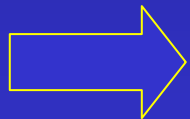


Hoe kan men AUC/MIC optimaliseren ?

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



De dagelijkse dosis aanpassen
~ beoogde AUC



Het aantal toedieningen aanpassen
~ farmacokinetiek van de molecule

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

We herhalen :

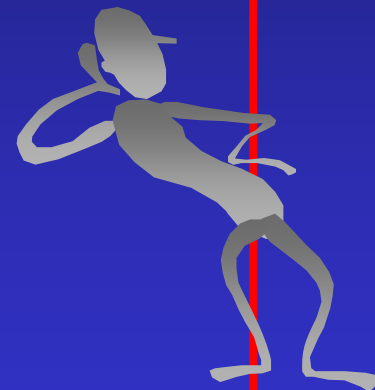
- De 24u-AUC is evenredig met de **dagelijkse dosis**
- de piek is evenredig met de **eenheidsdosis**

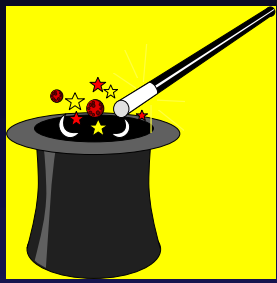
- een **24u-AUC / MIC > 125** behalen evenals
- een **piek / MIC > 10**



doeltreffendheid

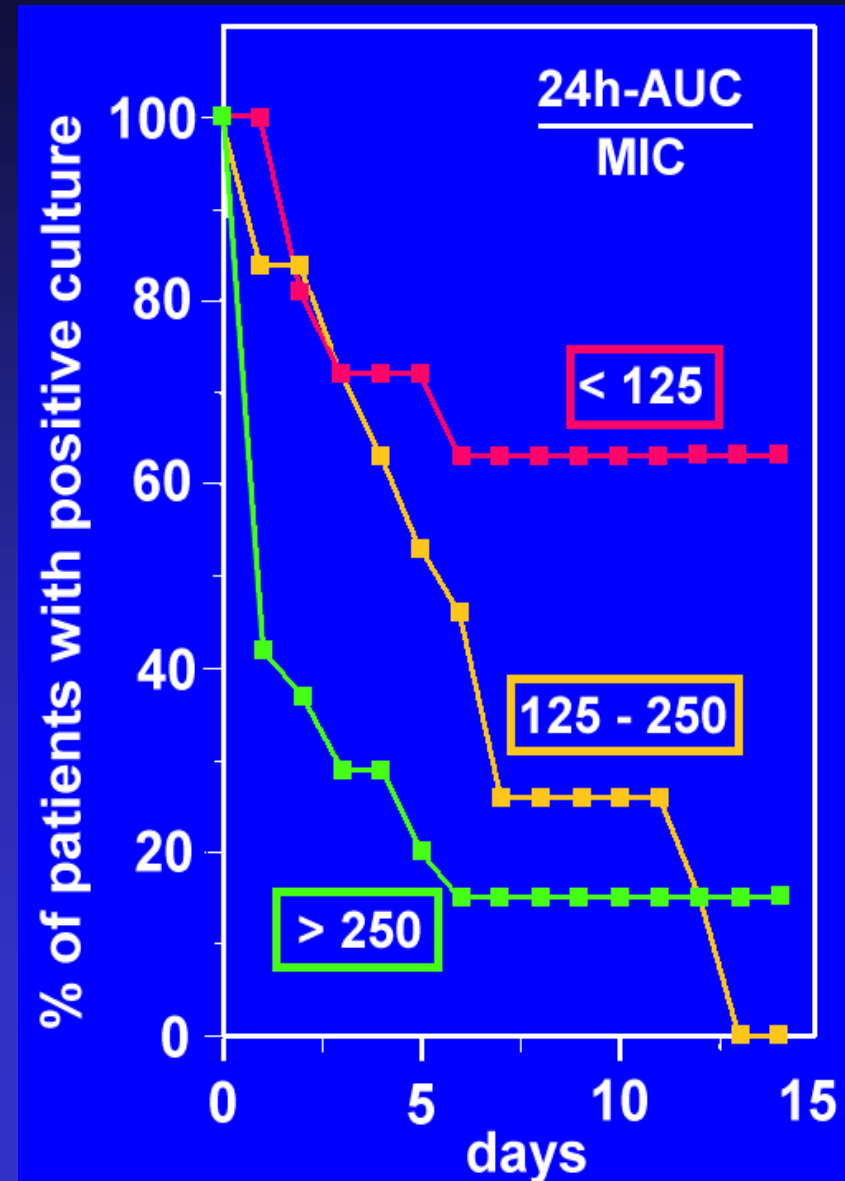
- en dus :
 - de totale dagelijkse dosis aanpassen
 - de eenheidsdosis aanpassen





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")



Definitie van de kritieke punten van PK/PD voor de fluorochinolonen

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

De meest actieve molecule kiezen

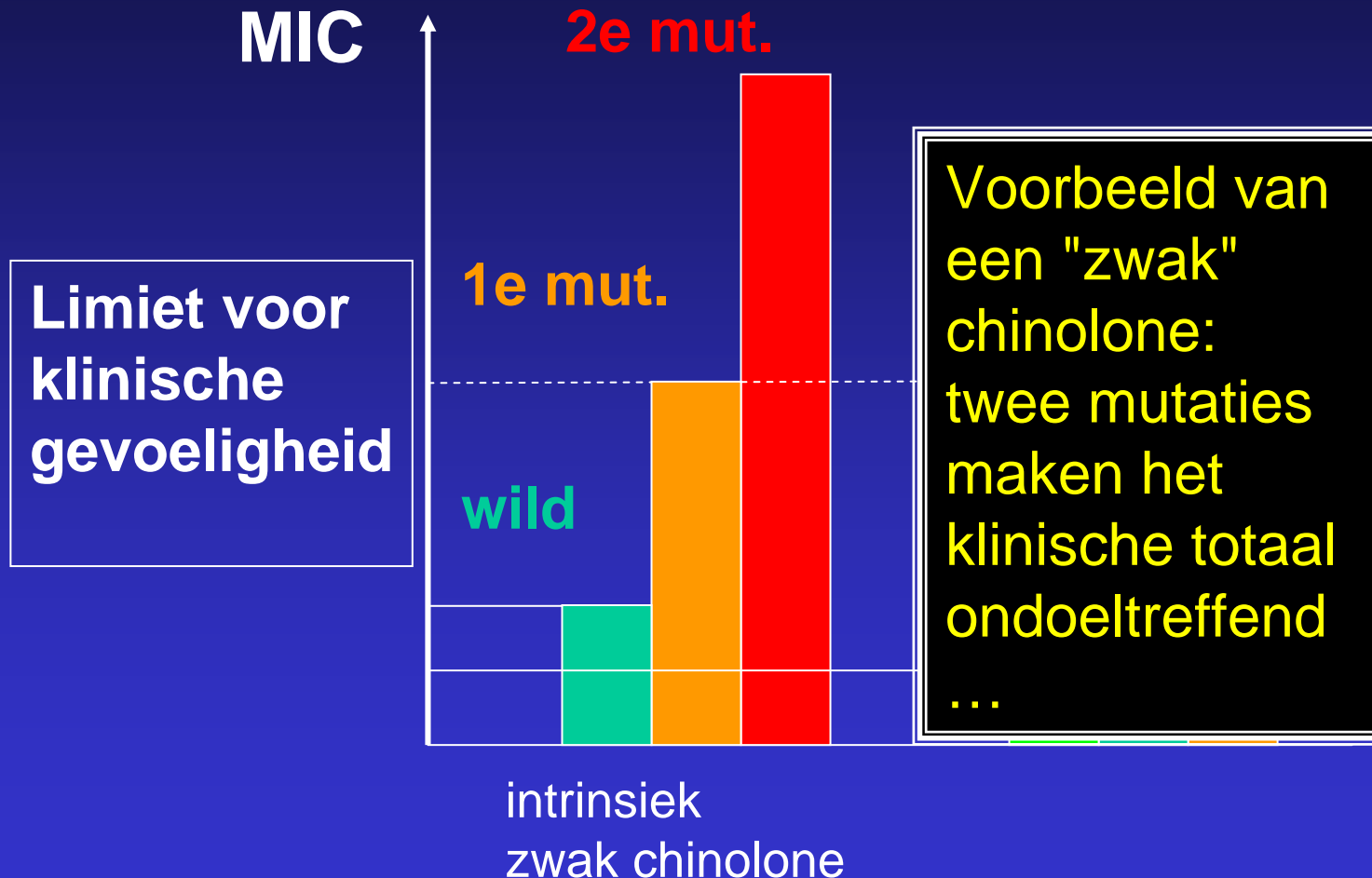
molecule	Dosering (mg/24u)	AUC *	MIC voor AUC/ MIC = 125	MIC <i>S. pneumo</i>
ofloxacin	400	66	0.5	2
levofloxacin	500	73	0.4	1
ciprofloxacin	1000	40	0.3	0.5-2
moxifloxacin	400	48	0.4	0.01-0.5

PK/PD 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...

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

Limiet voor gevoeligheid

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



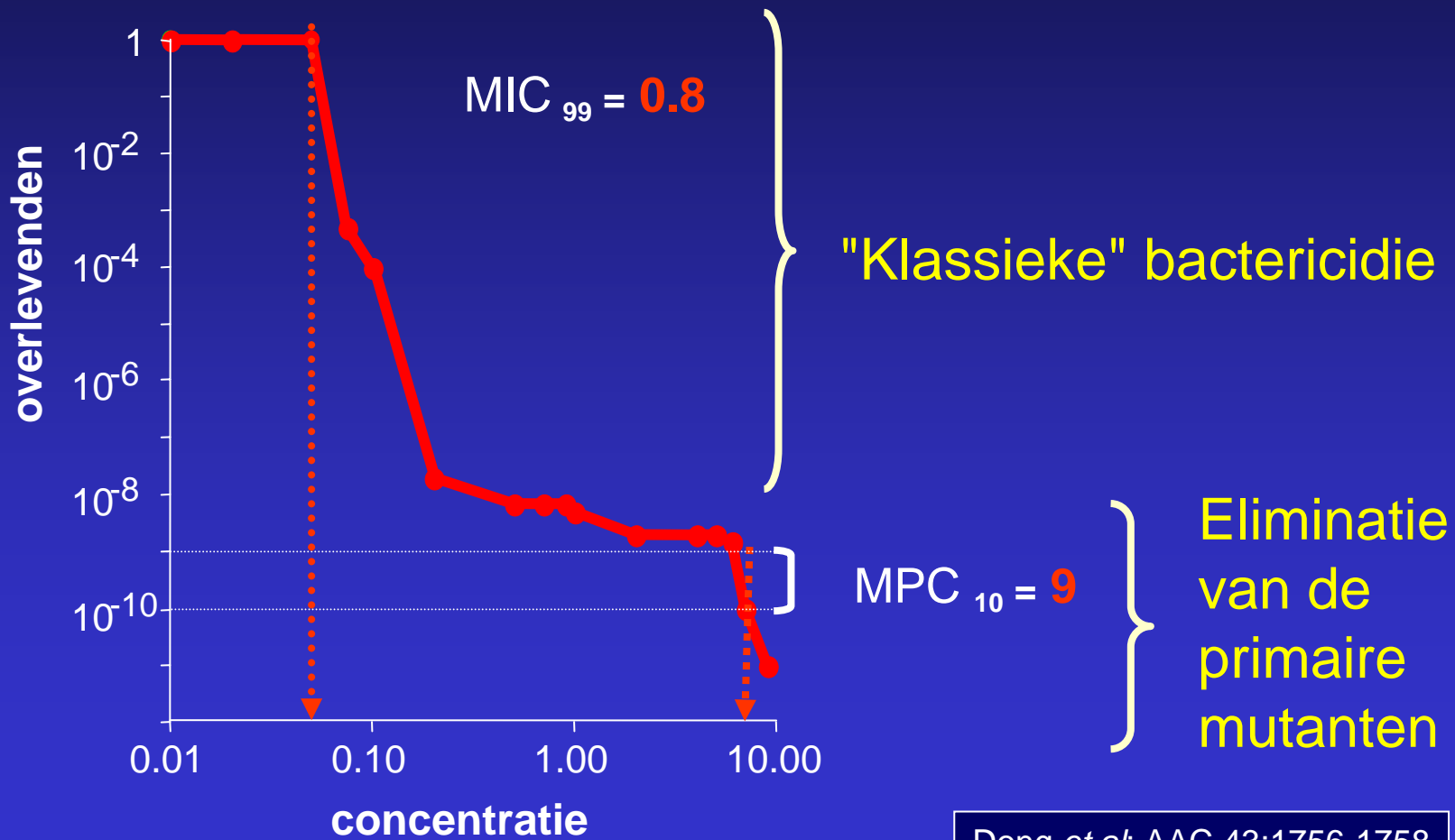
Intrinsiek sterk FQ

De vier reden 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)

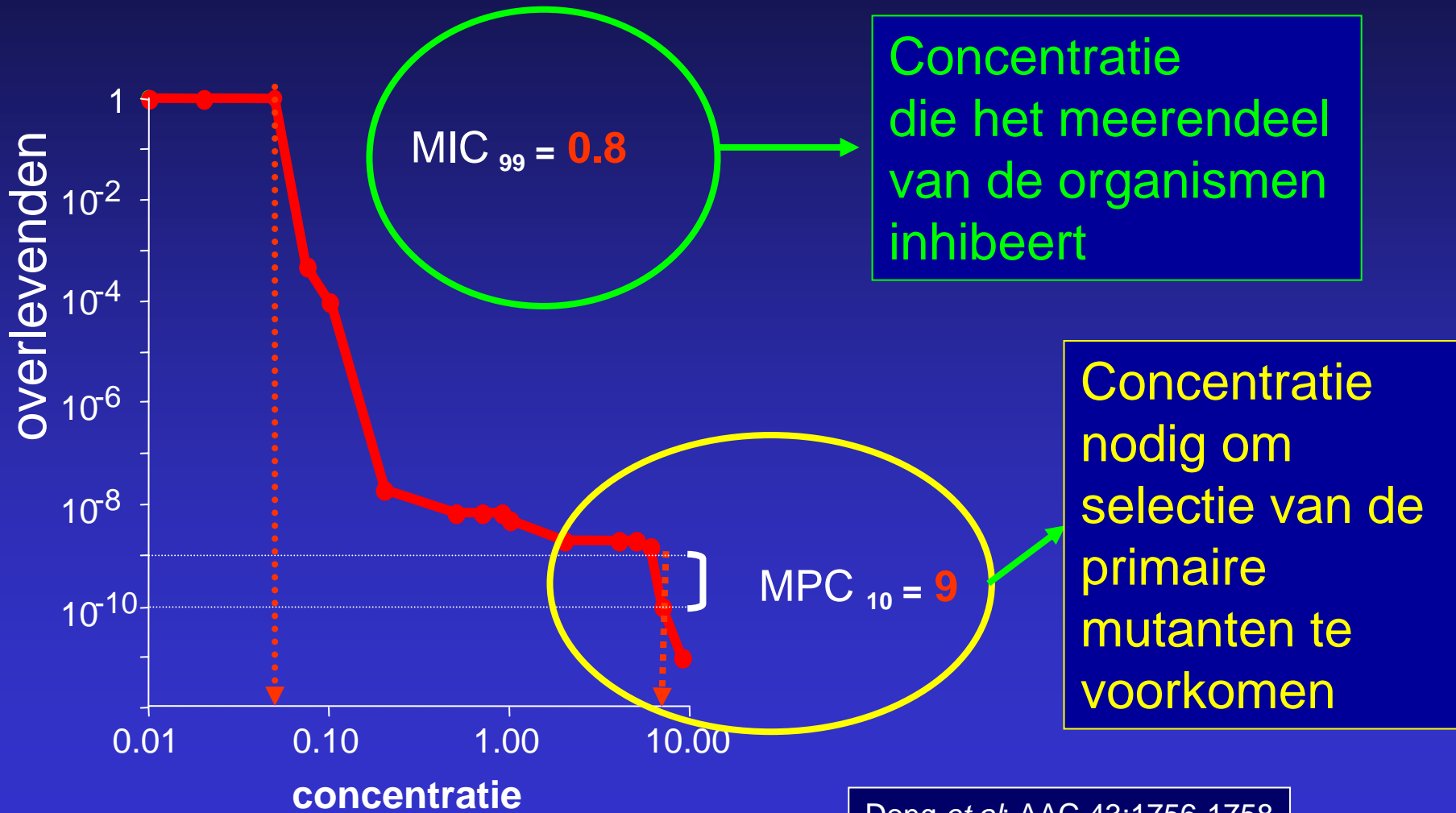
Concentratie die mutaties voorkomt... (Mutation Preventing Concentration [MPC])

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



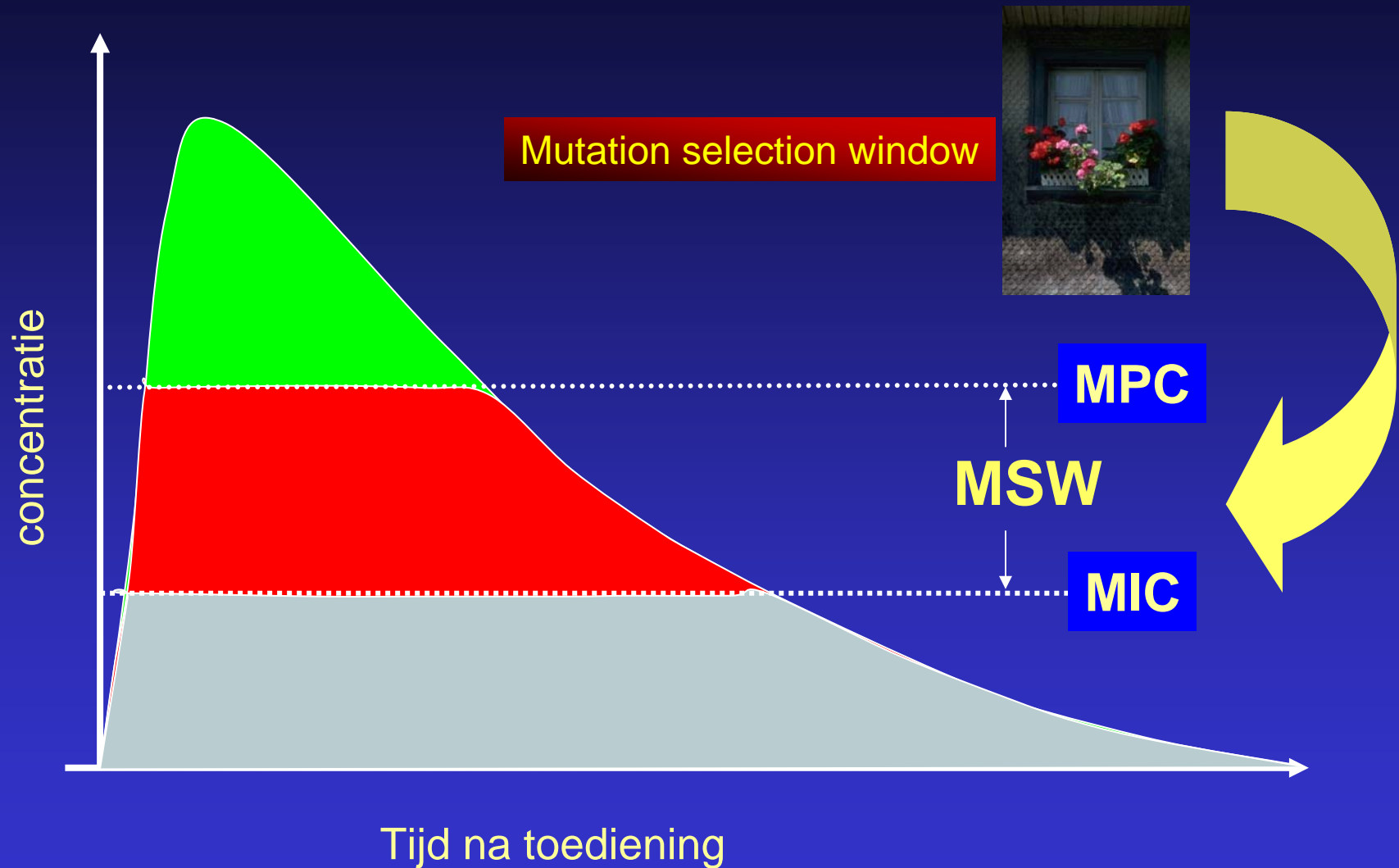
Dong *et al*; AAC 43:1756-1758

Concentratie die mutaties voorkomt...



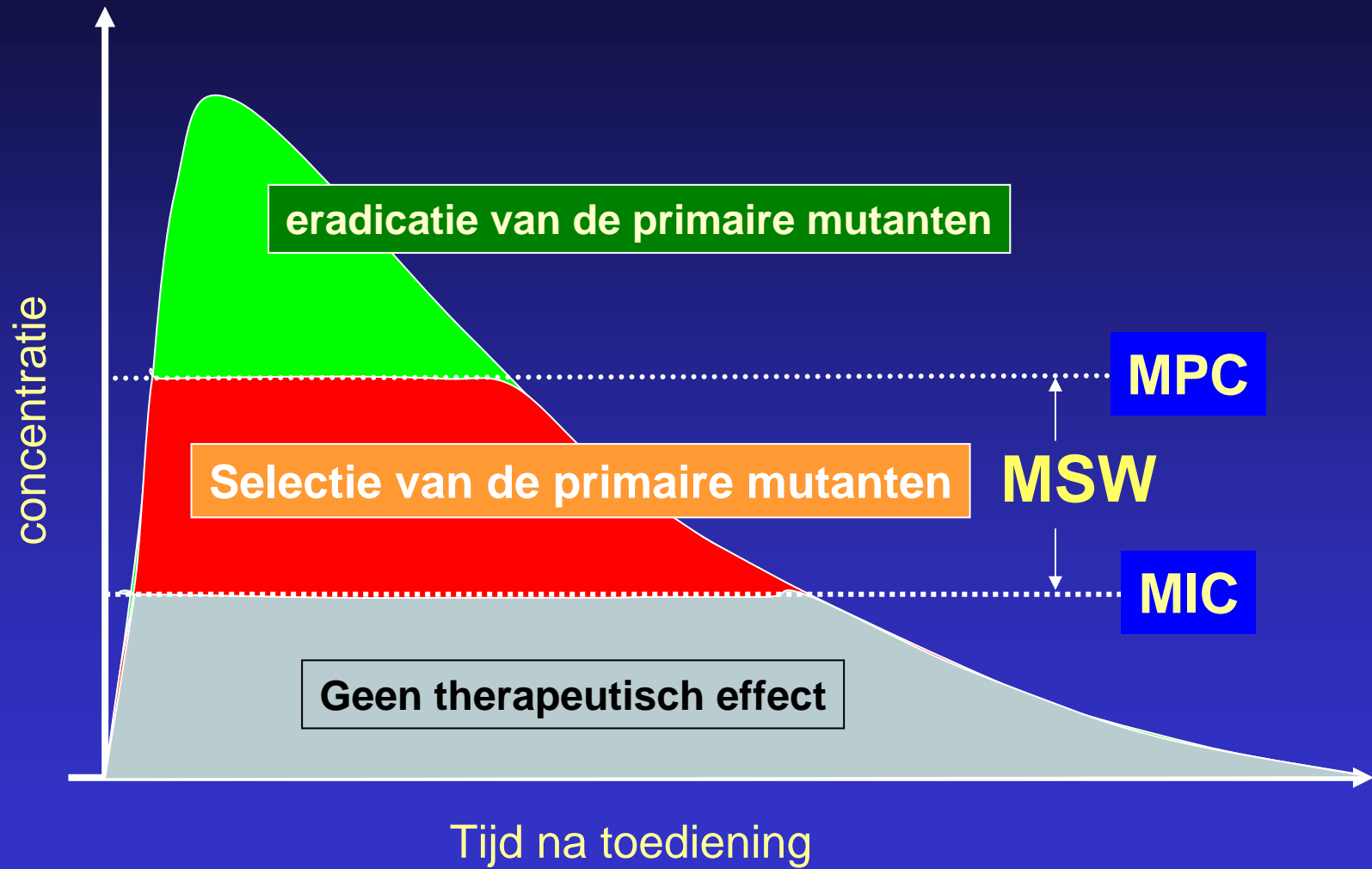
Dong *et al*; AAC 43:1756-1758

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

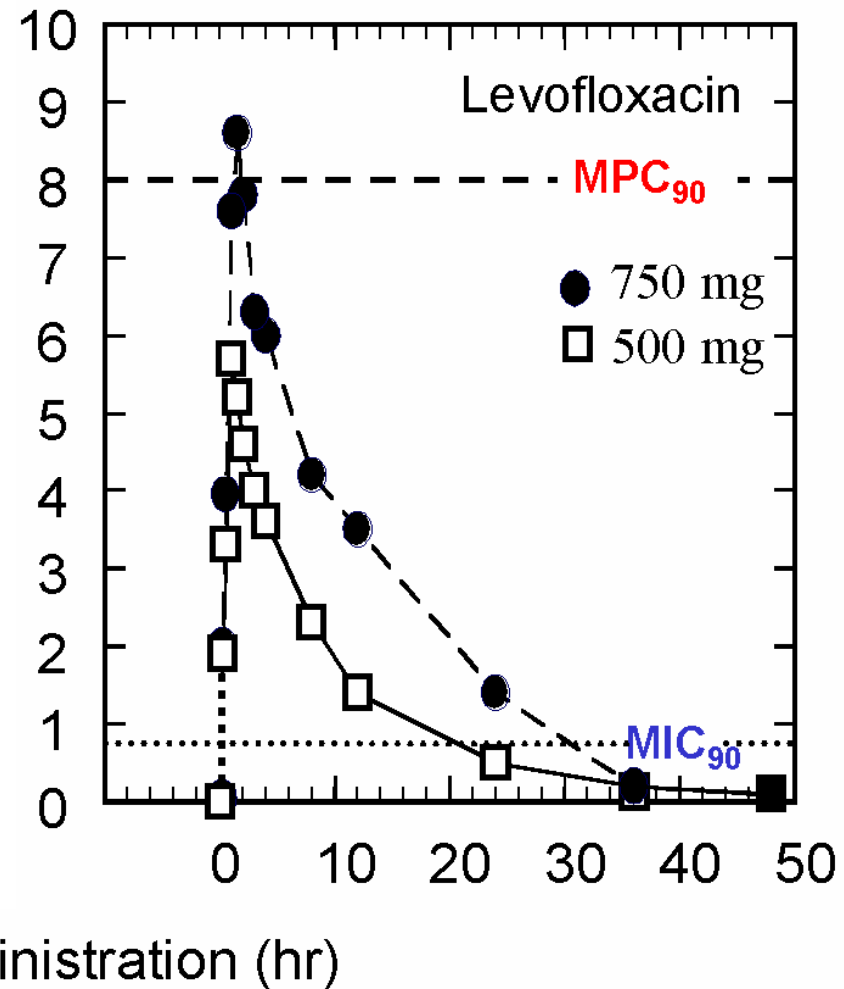
Door C8-methoxy

MPC en levofloxacin in de praktijk...

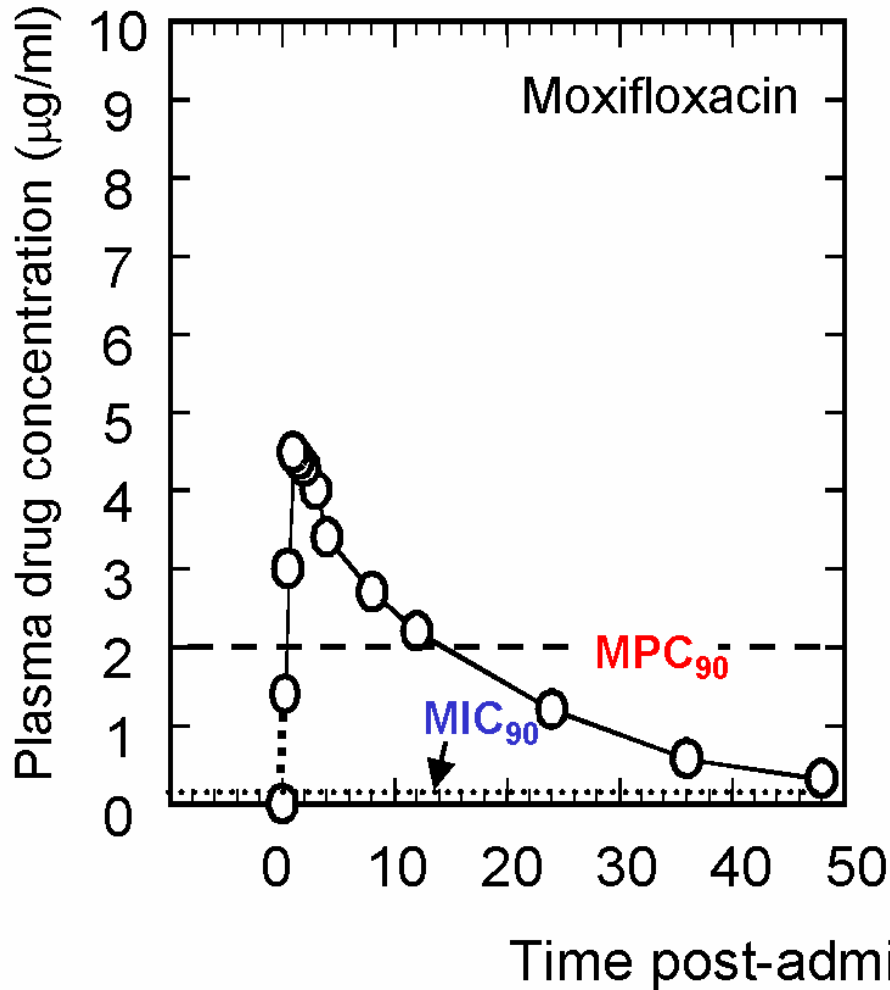
De serumconcentratie van levofloxacin blijft $> \text{MIC}$ gedurende 20 h
MAAR is nog altijd $< \text{MPC}$ voor de pneumococ



Belangrijk risico op selectie van resistenten !



MPC en moxifloxacin in de praktijk ...



Het serumgehalte van moxifloxacin daarentegen ligt gedurende minstens 14u boven de MPC voor de pneumococ



Minder risico op selectie van resistenten

$AUC_{24h} / MIC = 125$ **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

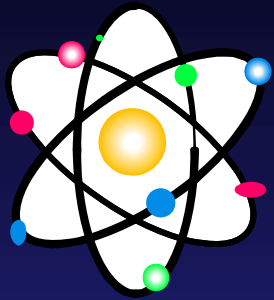
FQ	Dosis (mg/24h)	Krit. Pt. PK/PD (mg/L) op basis van het verband		NCCLS Bkpt (mg/L)
		AUC/MIC *	piek / MIC ‡	
norfloxacin	800	0.1	0.2	4
ciprofloxacin	1000	0.4	0.2	1
ofloxacin	800	0.4-0.8	0.6 - 0.8	2
levofloxacin	500	0.5	0.4 - 0.5	2
moxifloxacin	400	0.5	0.5	2

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

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

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...



van de wetenschap naar de patient

