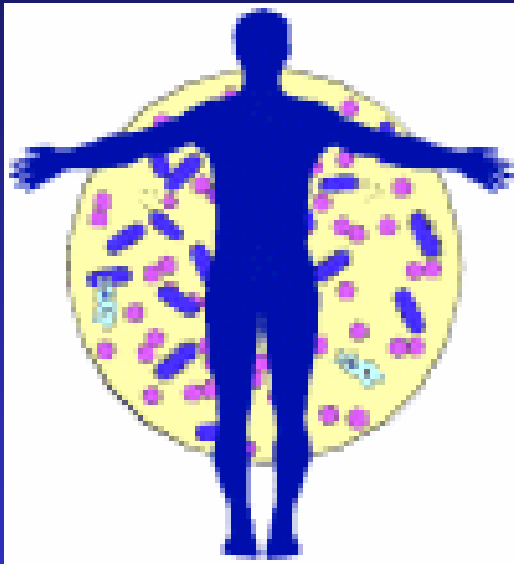


PK/PD van antibiotica

Welcome



- Waarom is PK/PD zo belangrijk ?
- 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 10 jaar geleden algemeen “*terra incognita*”

PK/PD sedert 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

**EMA
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

PK / PD in het ziekenhuis

Bacterial eradication in the treatment of otitis media

Ron Dagan and Eugene Leibovitz

Drugs differ in their ability to eradicate various pathogens from the middle-ear cavity during acute otitis media (AOM), and these differences clearly affect clinical outcome. Outcome is derived from differences in the association between concentrations of the drugs at the site of infection and the antimicrobial effect (termed pharmacodynamics). These differences are even more marked in the present era of antimicrobial resistance. However, since AOM is a self-limiting disease in most cases, difference in clinical outcome is more difficult to ascertain than that of bacteriological outcome, which is measured within 3–5 days. A favourable clinical outcome regardless of the bacteriological effect of the drug can result in false optimism when less-effective antibiotic drugs are used. Inappropriate study design and manipulation of clinical results add to this confusion. In this review we attempt to highlight the evidence regarding bacteriological response to antibiotics in AOM and to draw attention to potential flaws that may mislead clinicians.

Lancet Infect Dis 2002; 2: 593–604

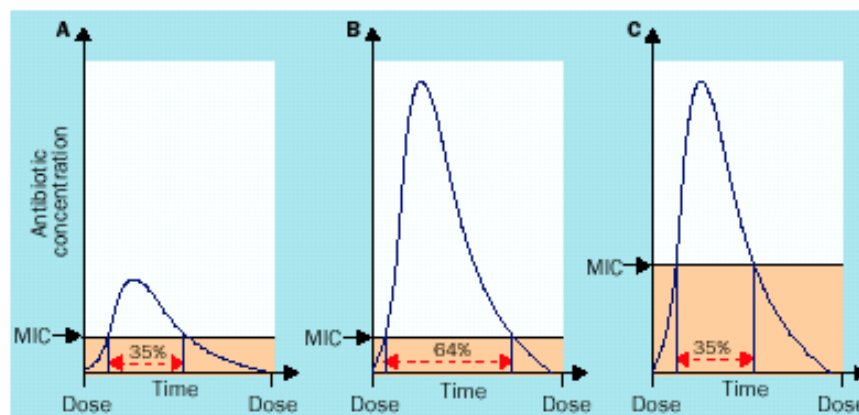


Figure 1. Relation of the free drug concentration at the site of infection to the minimal inhibitory concentration of the drug to the pathogen. (A) A β -lactam drug that achieves concentration above the MIC for <40% of the dosing interval is predicted to have a high rate of failure. (B) Another drug, if administered against the same organisms as in curve A, will show a high rate of eradication, since its concentration at the site of infection exceeds 40–50% of the dosing interval. (C) By increasing the MIC, the pathogen that was easily eradicated under the condition presented in curve B will not be eradicated if the concentrations of the same drug as in curve B does not exceed 40% of the dosing interval.

exudates worldwide and causes roughly 40% of episodes of otitis media.² However, in some recent studies, *H influenzae* was more common than *S pneumoniae* in AOM.^{10–12} *S pneumoniae* may be a more virulent pathogen than non-typable *H influenzae* and *M catarrhalis*.^{13–18} Altogether, *S pneumoniae* and non-typable *H influenzae* constitute in most studies more than 80% of all AOM pathogens, and thus bacterial eradication of these two organisms is the key

Resistentie
en
eenvoudige
klinische
situaties ...

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



www.antiinfectieux.org

Maar in samenwerking met ISAP...

File Edit View Go Bookmarks Tools Window Help

http://www.isap.org/

ISAP International Society of Anti-Infective Pharmacology
Founded in 1991

The International Society of Anti-Infective Pharmacology is an interdisciplinary scientific society for the study of pharmacodynamics and pharmacokinetics and for the improvement of dosing of anti-infectives. The Society efforts are focused on expanding basic and applied knowledge in this area of chemotherapeutics through the organization of **symposia**, **discussion workshops**, and **educational workshops** with international participation, in connection with major scientific meetings dealing with the chemotherapy of infectious diseases (ICAAC, ICC, ECCMID ...), and other scientific societies with common interests, and Regulatory Authorities (FDA, EMEA). The current membership of the Society is about 120 worldwide.

Last update: February 13th, 2005 ... see items marked with NEW ...

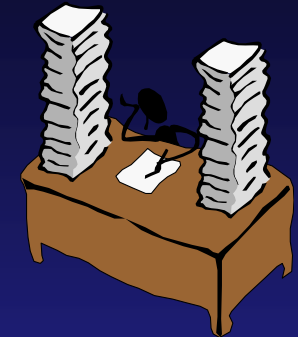
- ◆ Slides of the Aventis-Sanofi lecture delivered by Prof. W.A. Craig at the 44th ICAAC : see slides
- ◆ 14th ISAP Symposium (post-ECCMID meeting) on April 5/6th, 2004: see next meetings

Next meetings...	Organization	Activities	Membership/Services
<p>12th ISAP Educational Workshop Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Infective Agents</p> <p>April 2d; 14:00-17:30 (in cooperation with the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ECCMID])</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Officers Bylaws ◆ History of the Society ◆ Electronic Newsletter 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Future Meetings and Symposia ◆ Future Workshops ◆ Publications 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Membership List (wait for loading !!) ◆ Membership ◆ Meeting fellowships

www.isap.org



Het programma alstublieft ...



1. Basisinleiding in de microbiologische parameters
2. Farmacokinetiek (PK) : de basis

Pause



3. Farmacodynamie (PD)

- A. het concept
- B. de methode

C. up-to-date informatie over de verschillende antibioticaklassen

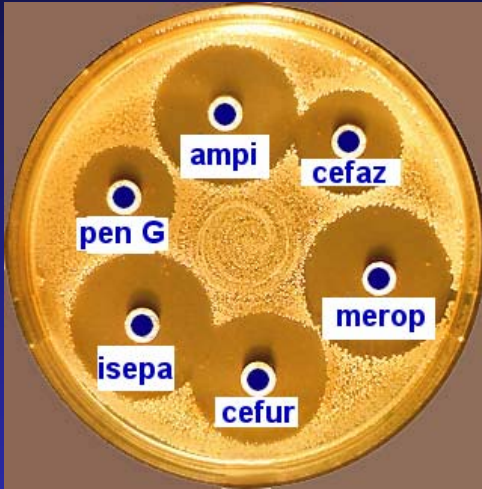
4. Resistentie : PK/PD om resistentie tegen te gaan

Referenties

Wat u altijd al wilde weten maar niet durfde te vragen omdat het zo elementair lijkt...

Wat u altijd al wilde weten ... maar niet wist waar te beginnen in deze complexe materie ...

1. Microbiologie



S-I-R

MIC

Welke eigenschappen moeten in acht worden genomen om de therapiekeuze te optimaliseren ?

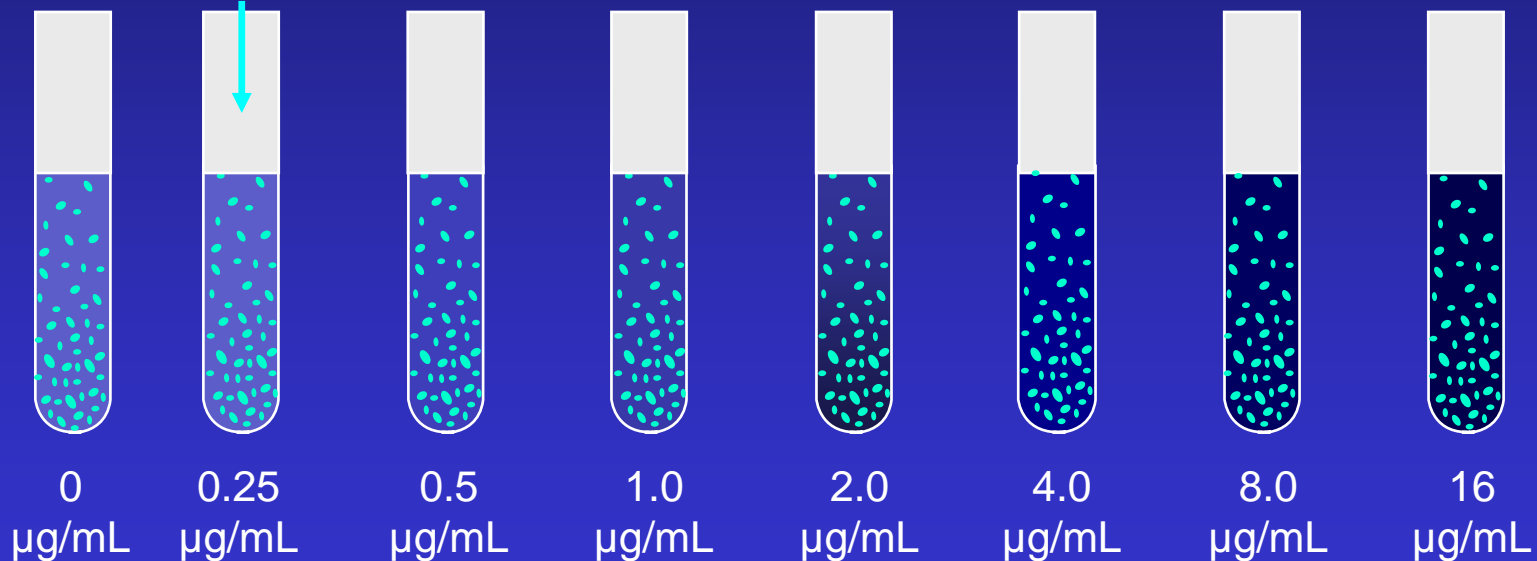
In vitro bepaling van de activiteit van een antibioticum : MIC

⇒ kwantitatieve bepaling

Minimal inhibitory concentration

1. inoculatie

Gekende hoeveelheid bacteriën

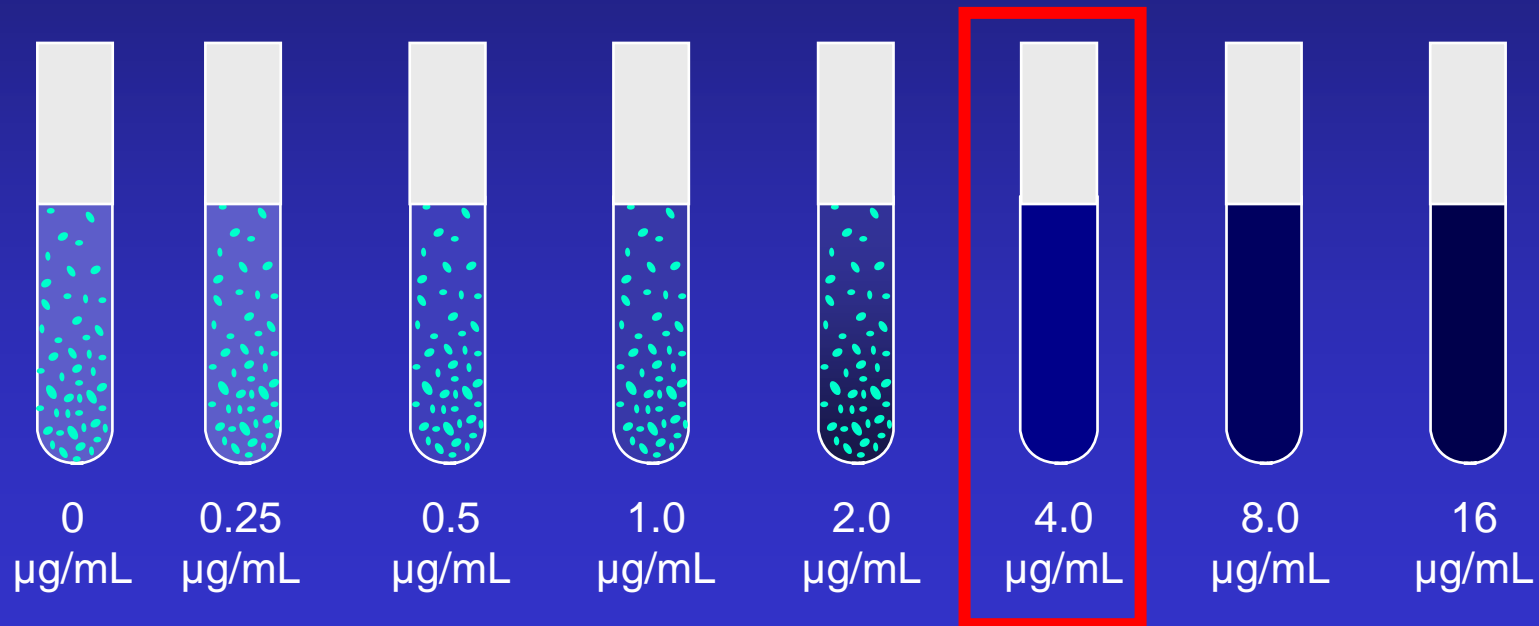


Steeds hogere concentraties antibioticum

In vitro bepaling van de activiteit van een antibioticum : MIC

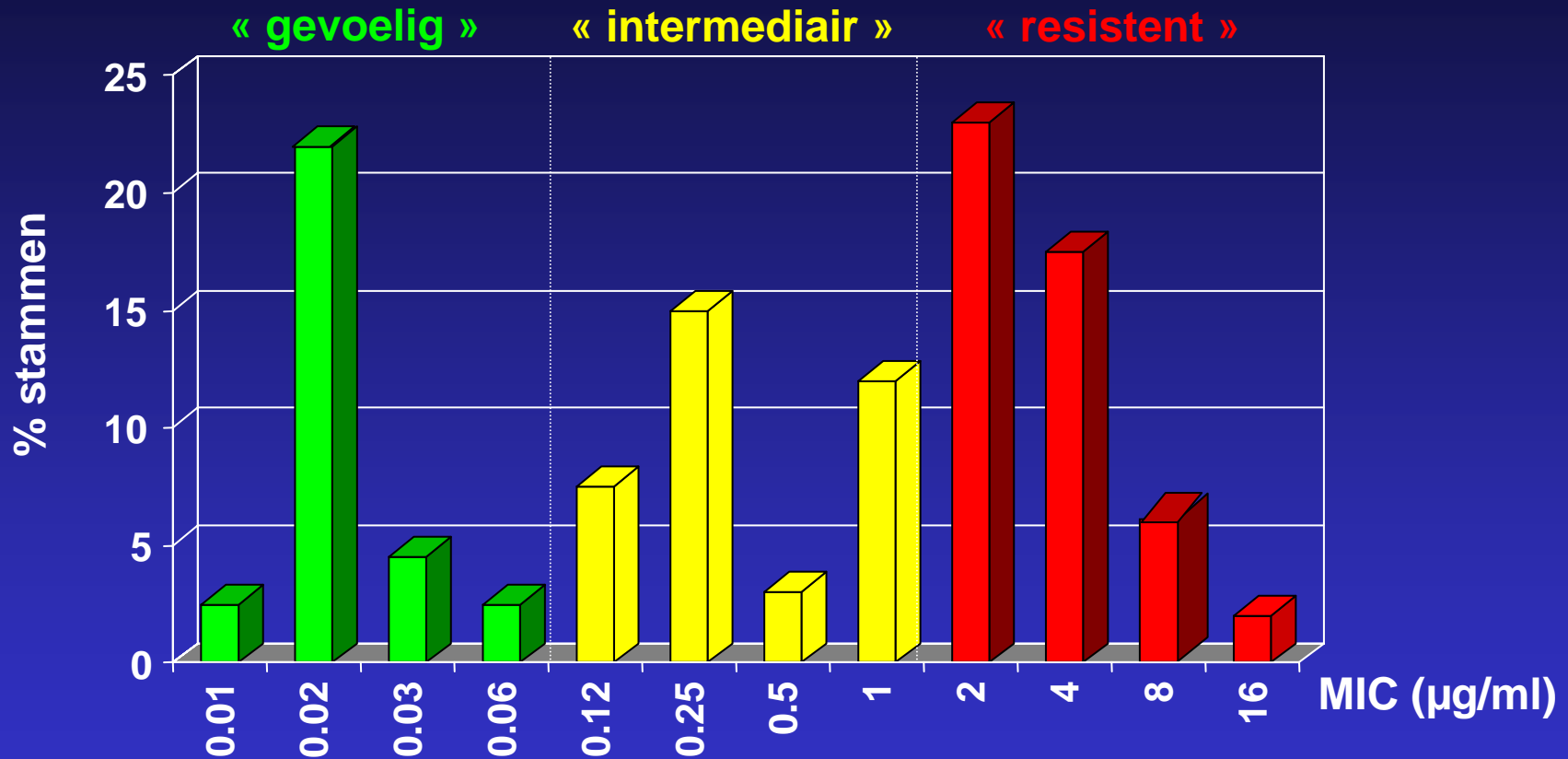
⇒ Kwantitatieve bepaling

2. incubatie 37°C - 18-24 u

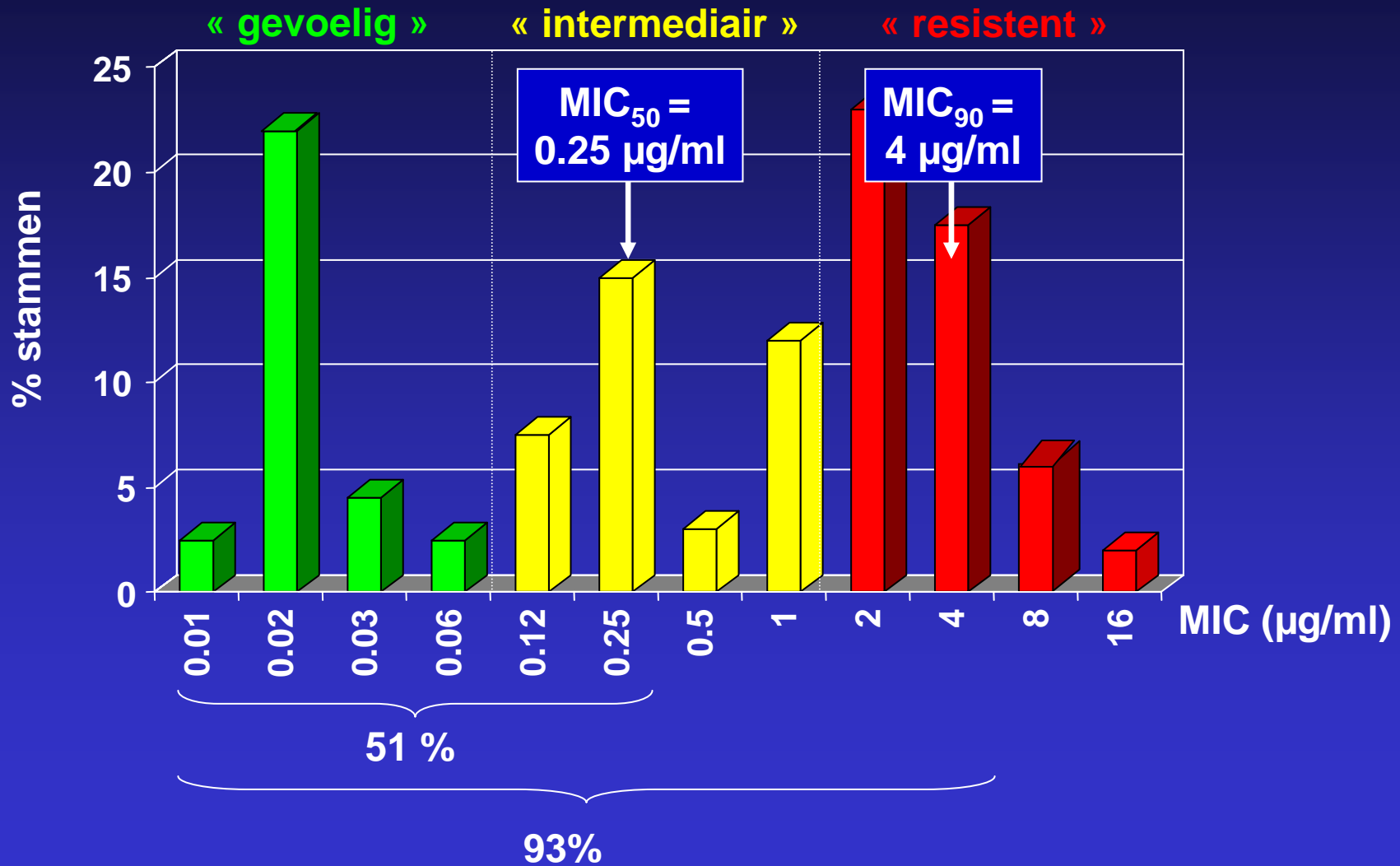


MIC = de laagste antibioticum- concentratie die de bacteriegroei verhindert

Gevoeligheid van de bacteriepopulaties : MIC₅₀ en MIC₉₀

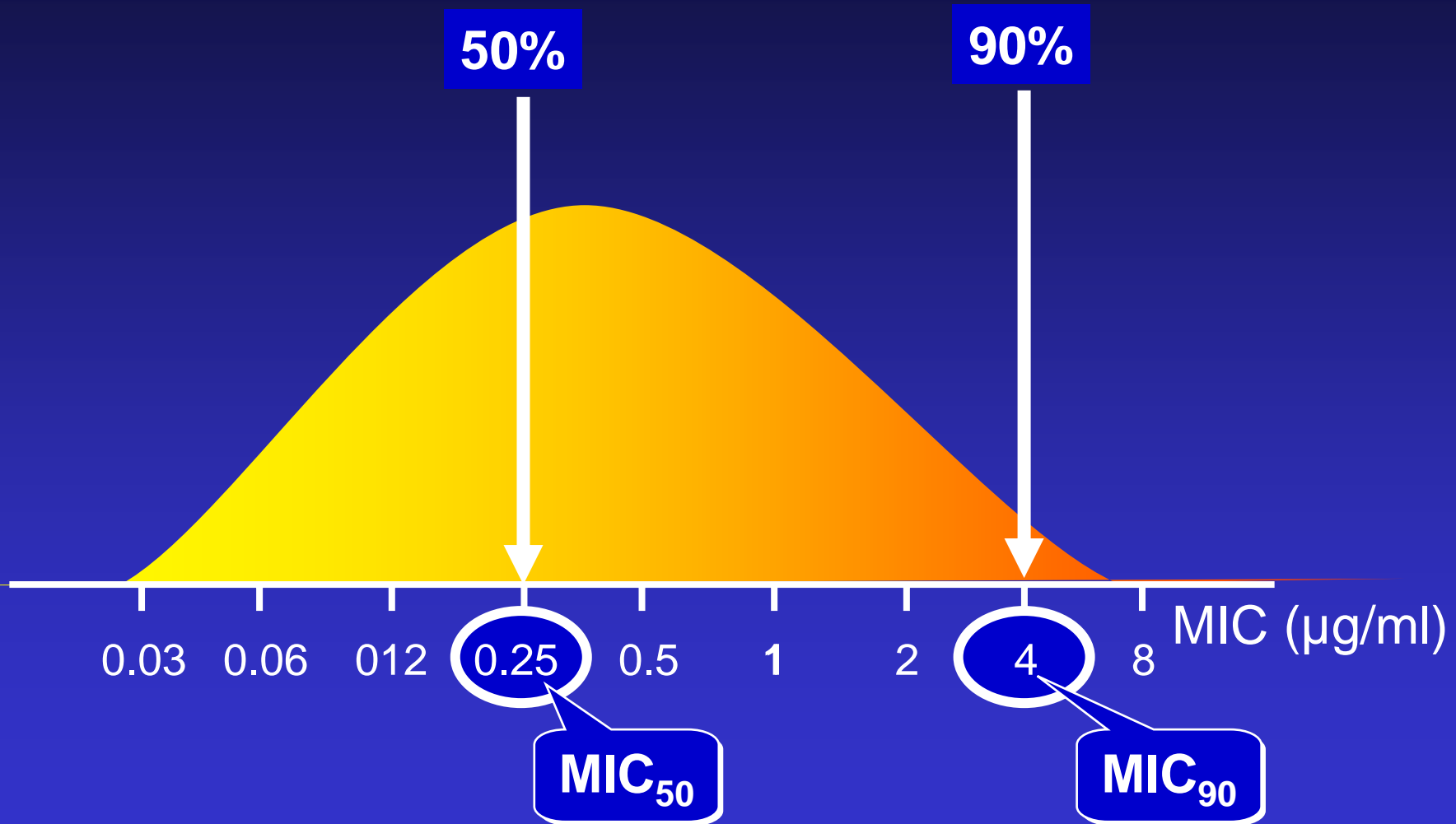


Gevoeligheid van de bacteriepopulaties : MIC₅₀ et MIC₉₀



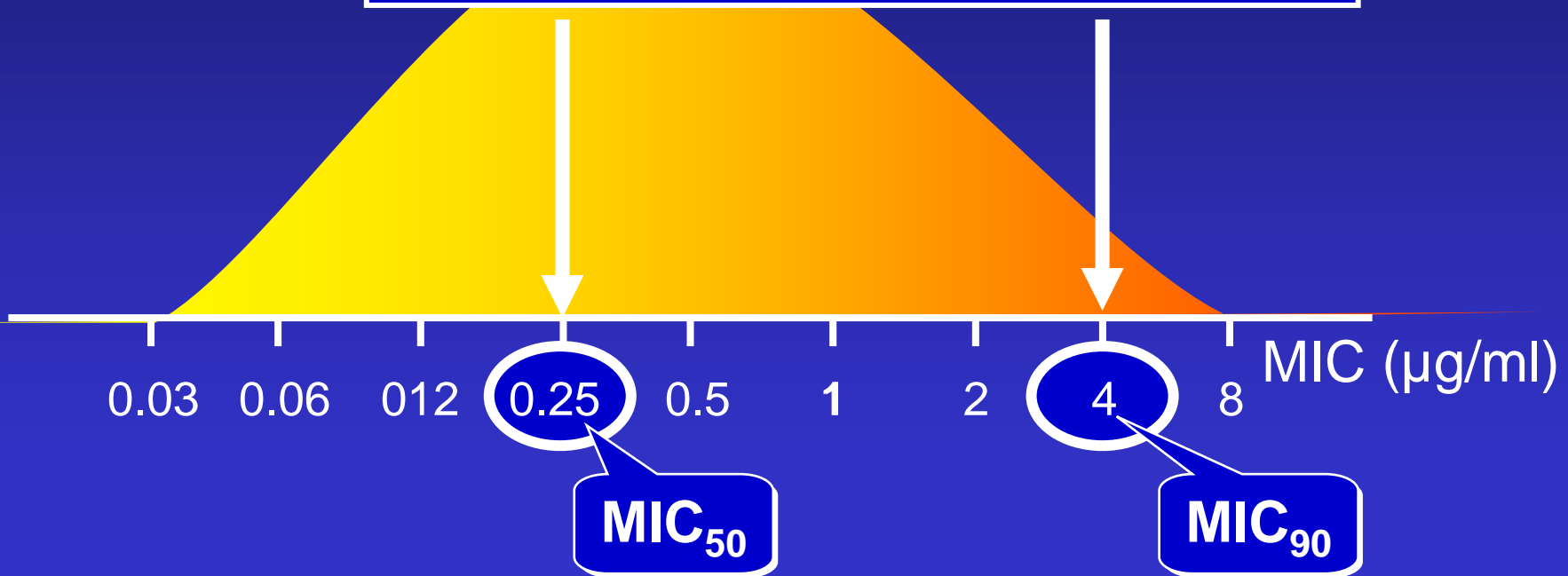
Verdeling van de MIC : unimodale populaties

➔ Geen resistentiemechanismen

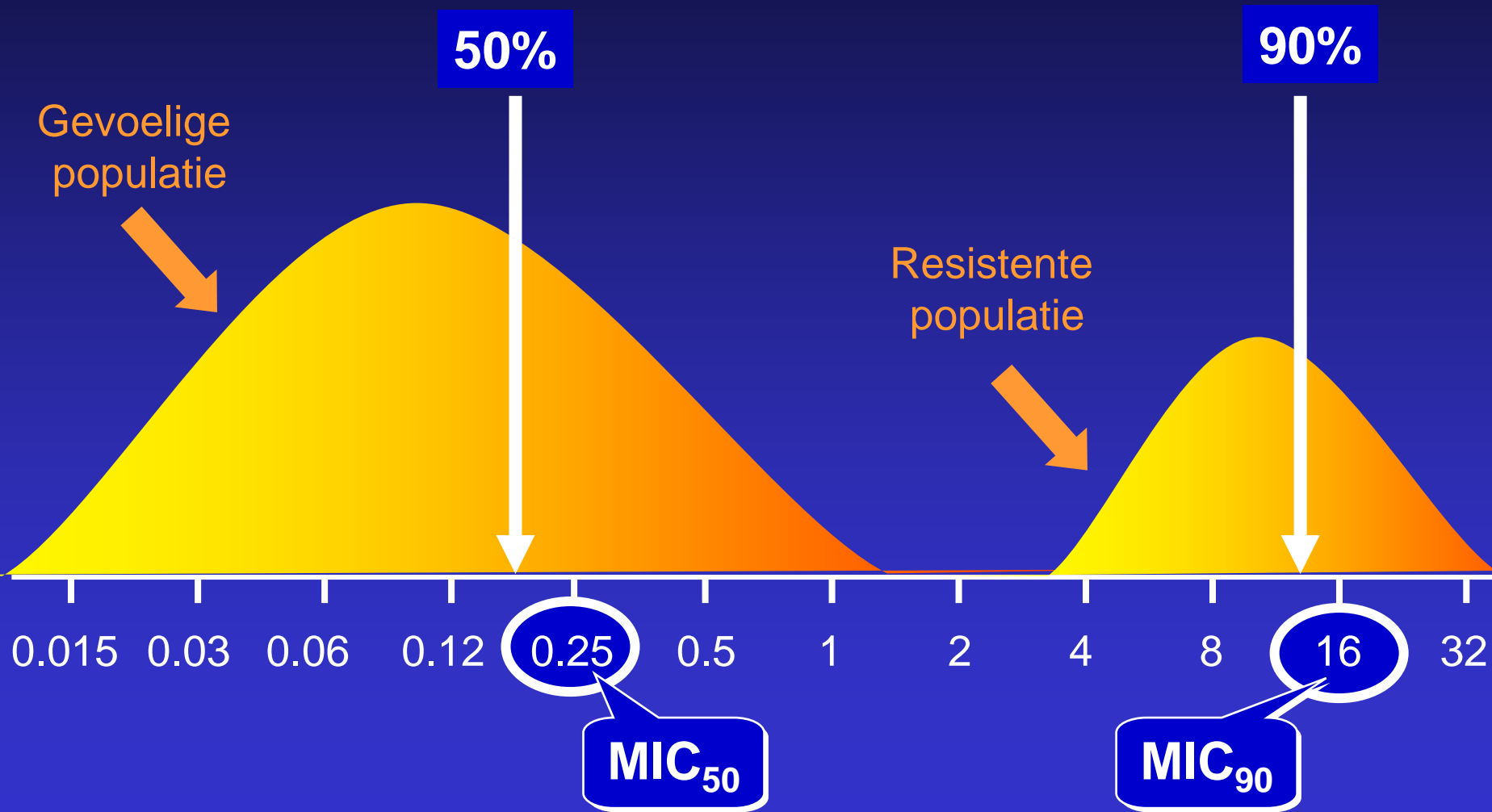


Verdeling van de MIC : unimodale populaties

Maar heeft men dezelfde hoeveelheid antibioticum nodig om de twee bacteriën te eradiceren?

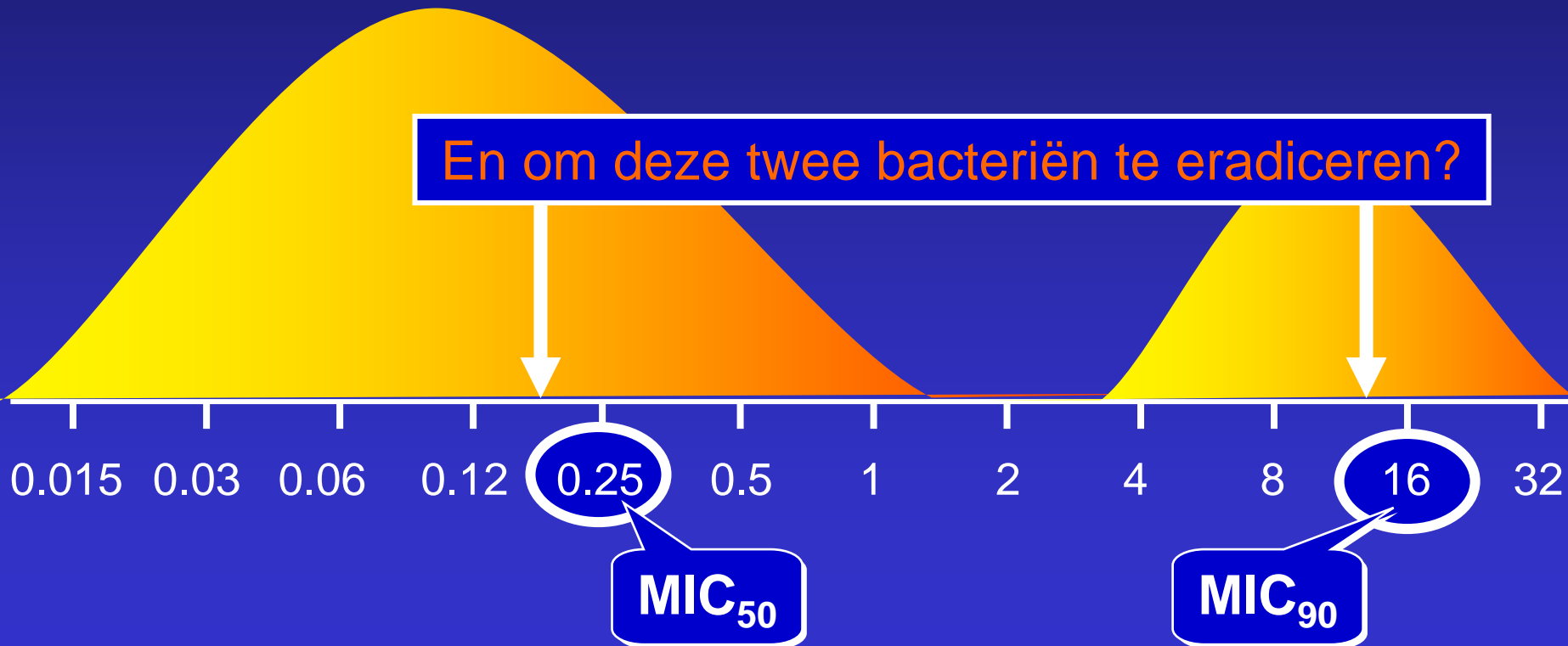


Verdeling van de MIC : bimodale populaties



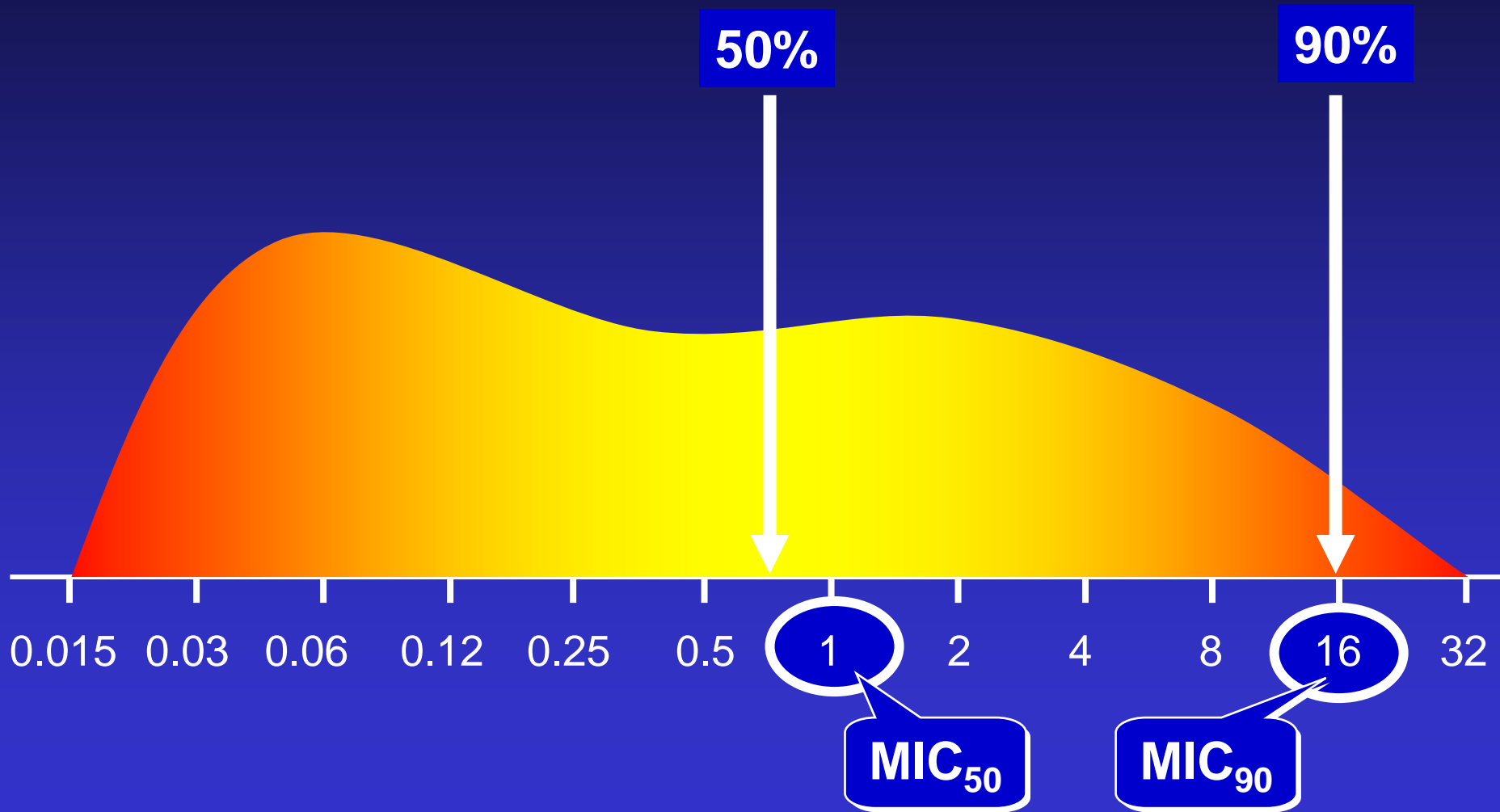
Verdeling van de MIC : bimodale populaties

En om deze twee bacteriën te eradiceren?



Verdeling van de MIC : bimodale populaties met continuüm

➔ Meerdere resistentiemechanismen



Meer Europese gegevens...



- ▶ EUCAST Constitution and Organisational Bodies
- ▶ EUCAST Meetings
- ▶ EUCAST Clinical Breakpoints and Epidemiological Cut-off Values
- ▶ EUCAST Antimicrobial wild type distributions of microorganisms
- ▶ EUCAST Documents
- ▶ EUCAST Presentations
- ▶ EUCAST Links

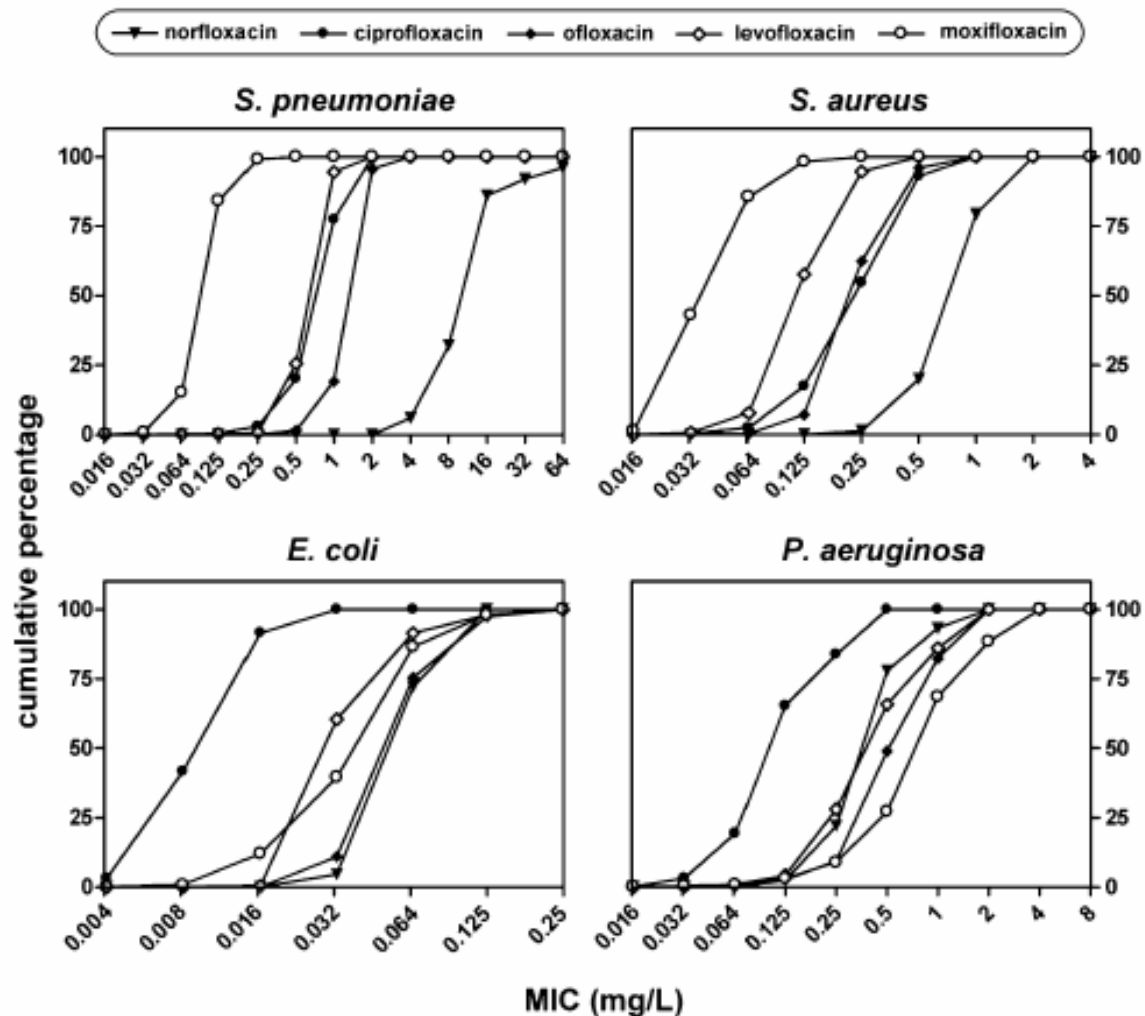
EUCAST - the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) is a standing ESCMID committee, which was set up to standardise susceptibility testing in Europe so that comparable results and interpretations are produced. It was formed in 1996 and restructured at ECCMID in Milan 2002 and consists of a General Committee with representatives from all European countries, from the pharmaceutical industry, and from in vitro media and device industries. EUCAST is led by an ESCMID-appointed Steering Committee, which consists of: a Chairman, a Scientific Secretary, and six National Breakpoint Committee representatives as well as by two representatives of the EUCAST General Committee (see EUCAST Organisation). Decisions are made by the Steering Committee after consultation with the General Committee.

www.eucast.org

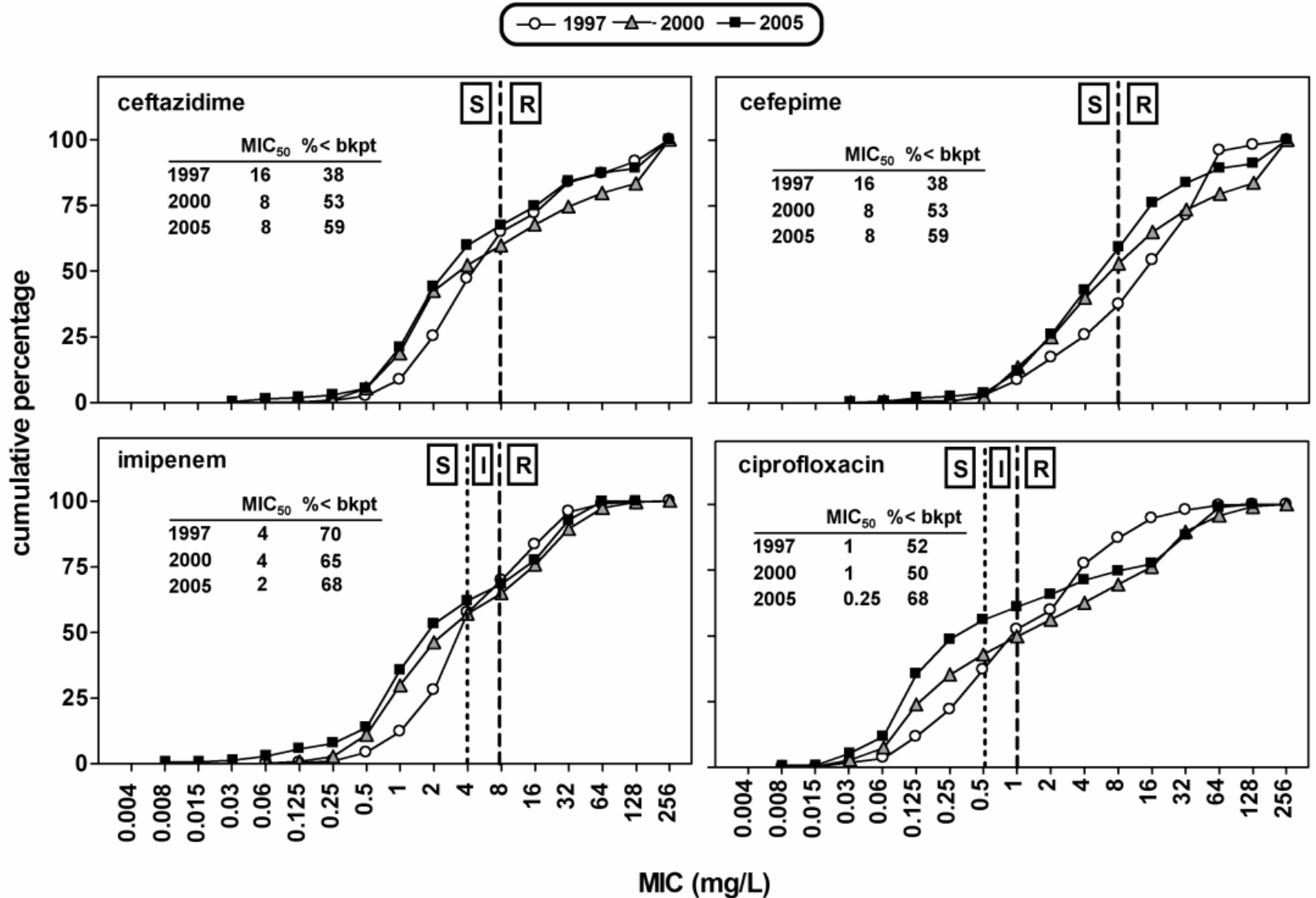
Een voorbeeld met chinolonen

Fig. 3. Cumulative MIC distributions for wild-type populations of four major pathogens (redrawn from data obtained and made publicly available by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST); see <http://www.eucast.org>). Each reference distribution is the result of aggregated MIC data obtained from publications in international journals, national breakpoint committees, reference laboratories, international antimicrobial surveillance systems, such as EARSS (<http://www.earss.rivm.nl>) or those sponsored by pharmaceutical companies, and antimicrobial susceptibility testing device manufacturers. As such, the data are meant to represent the natural variability in the susceptibility of organisms without specific, acquired resistance mechanisms to the corresponding drugs.



Van Bambeke et al., CMI 2005; 11:256-280

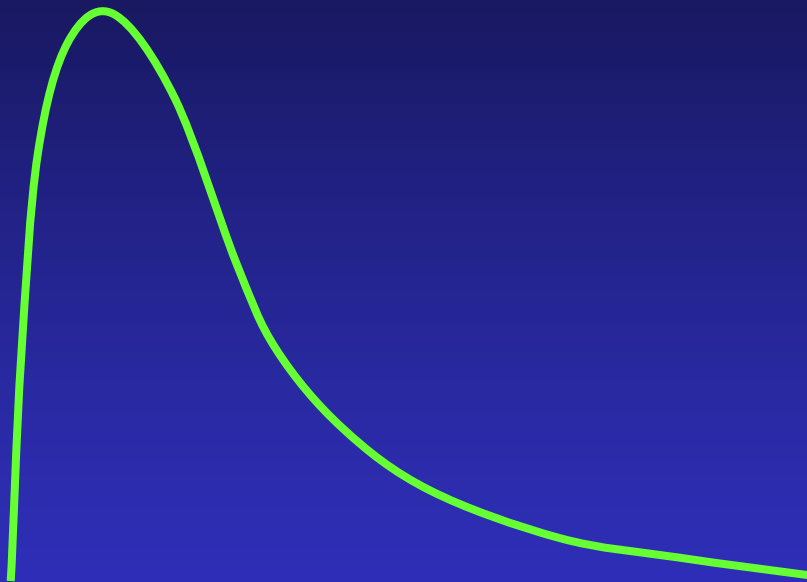
Een voorbeeld met *P. aeruginosa*



Eerste les ...

- MIC
- MIC distributie...

2. Farmacokinetiek



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

Wat is dit jargon ?

Is dit belangrijk voor mij ?

Algemene kennis over farmacokinetiek (PK)



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

Let us travel together !!

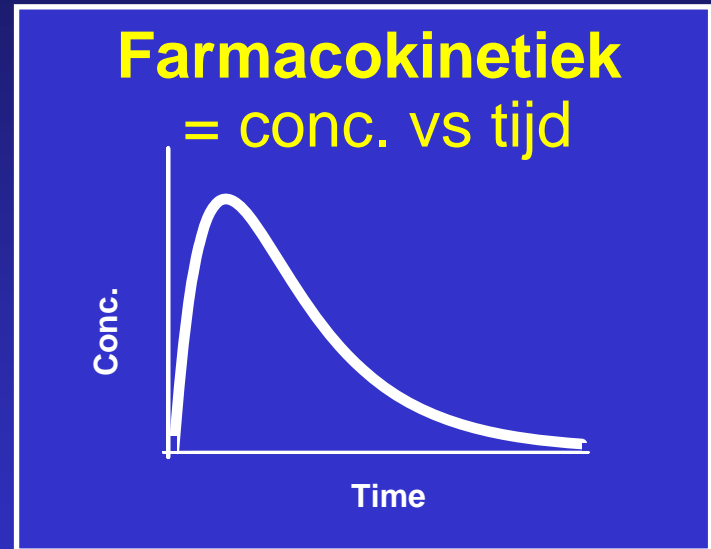
Wat is farmacokinetiek ?

- " wat het lichaam met het geneesmiddel doet "
- het lot van het geneesmiddel doorheen de verschillende stadia
 - Absorptie
 - Distributie
 - Metabolisme
 - Uitscheiding
- concentratie van het geneesmiddel en zijn metabolieten in het lichaam in de loop van de tijd

Wat is farmacokinetiek ?

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

- Absorptie
- Distributie
- Metabolisme
- Uitscheiding



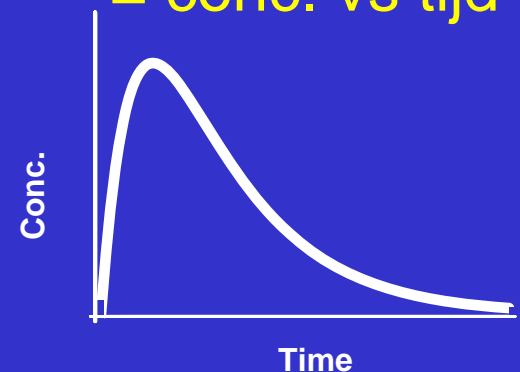
- concentratie van het geneesmiddel en zijn metabolieten in het lichaam : een koers tegen de tijd ...

Wat is het belang van PK ?

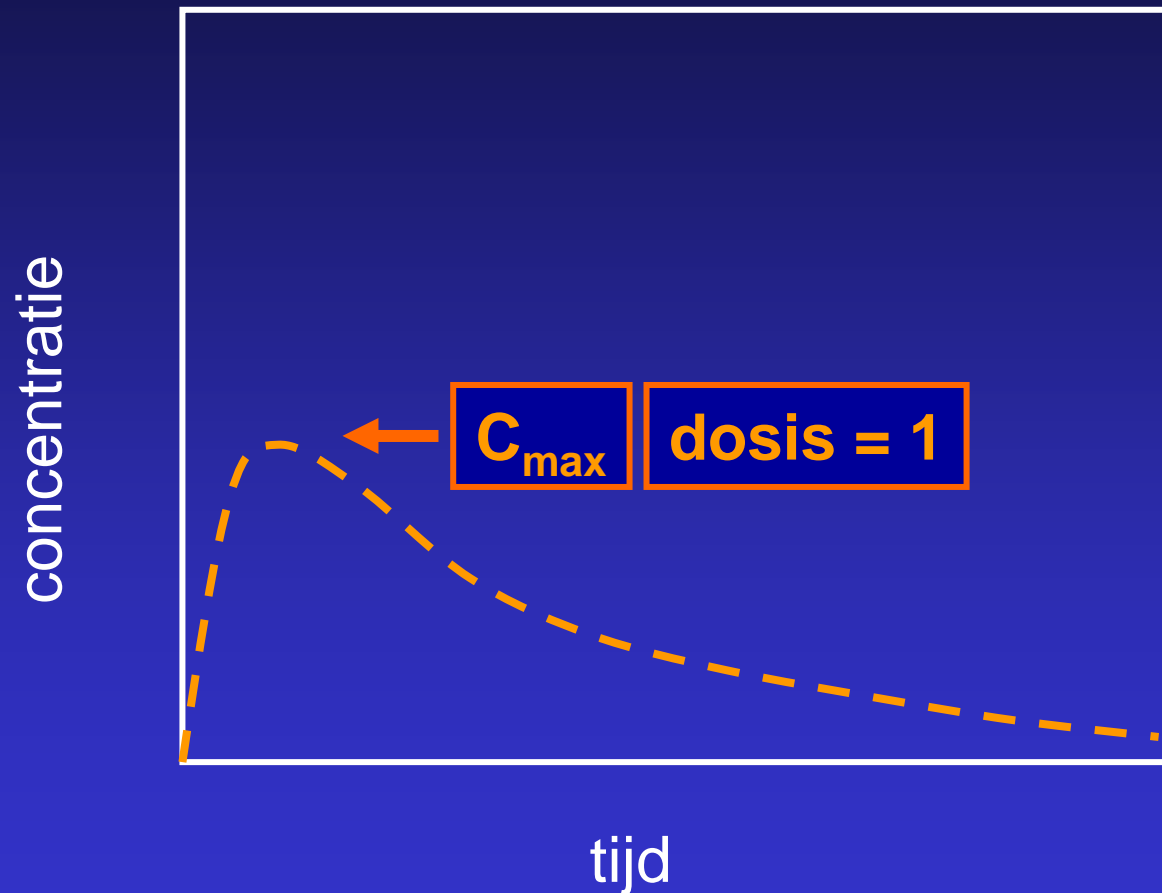
PK helpt om het geneesmiddel zo doeltreffend mogelijk te maken ...

- bereikt het middel zijn **doelwit** en wel in voldoende **hoeveelheden** ?
- en **lang genoeg** ?
- Bereikt het ook **ongewenste doelwitten** ?

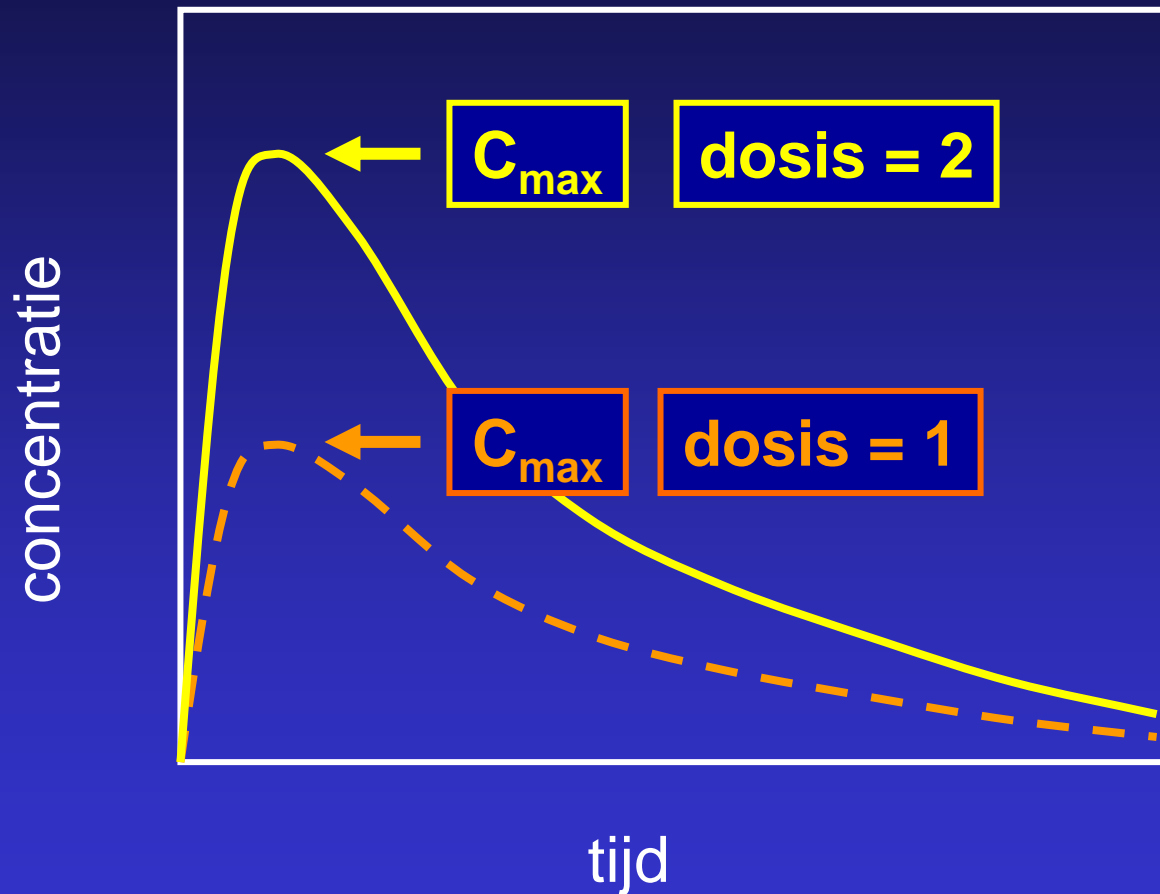
Farmacokinetiek
= conc. vs tijd



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



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

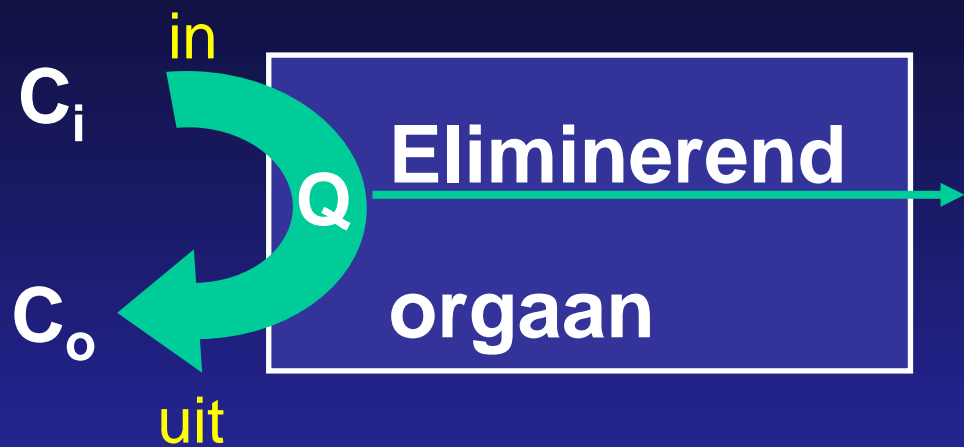




Wat is het belang van de C_{max} ?

- 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 !

Klaring (Cl)



Geëlimineerde hoeveelheid per tijdseenheid

$$\rightarrow C_o < C_i$$

De snelheid waarmee het geneesmiddel geëlimineerd wordt is afhankelijk van :

- de bloedcirculatie in het eliminerend orgaan (Q)
- de hoeveelheid geneesmiddel die het orgaan kan extraheren (E)

→ De klaring is bijgevolg $Q \times E$ (= L/u of ml/min)



Waarom is de klaring zo belangrijk ?

- Een geneesmiddel met een snelle klaring zal niet lang in het lichaam blijven ... en vereist dus één of meerdere toedieningen ...
- Een geneesmiddel kan echter ook een trage klaring vertonen omdat het zich aan proteïnen bindt en bijgevolg minder beschikbaar is (zie verder ...)
- Als de klaring tijdens de behandeling daalt (of abnormaal laag is bij het begin van de behandeling), zal de patiënt een overdosering krijgen !!

Verdelingsvolume (V_d)

- Kwantificeert op welke wijze het geneesmiddel de verschillende delen van het lichaam bereikt
- Geeft het verband weer tussen de geneesmiddelconcentratie in het bloed en de hoeveelheid toegediend geneesmiddel (= dosis)

$$V_d = \text{Dosis} / \text{serumconcentratie}$$

Enkele typische verdelingsvolumes van antibiotica

	L/kg
• dicloxacillin (enkel serum)	0.1
• gentamicin (serum + extracellulair vocht)	0.25
• ciprofloxacin (lichaamsvocht + matige weefselopstapeling)	1.8
• azithromycine (uitgesproken weefselopstapeling)	31



Wat is het klinisch belang van het V_d ?

- Een geneesmiddel met een lage V_d zal hoge initiële serumconcentraties hebben maar zal de weefsels niet bereiken...
- Een geneesmiddel met een hoge V_d zal lage initiële serumconcentraties veroorzaken ...
 - ligt de oorzaak bij de patiënt, dan zal er een hogere dosis van het geneesmiddel toegediend moeten worden (vb. brandwondenpatiënten)
 - ligt de oorzaak bij het geneesmiddel, dan kunnen de serumspiegels subtherapeutisch worden

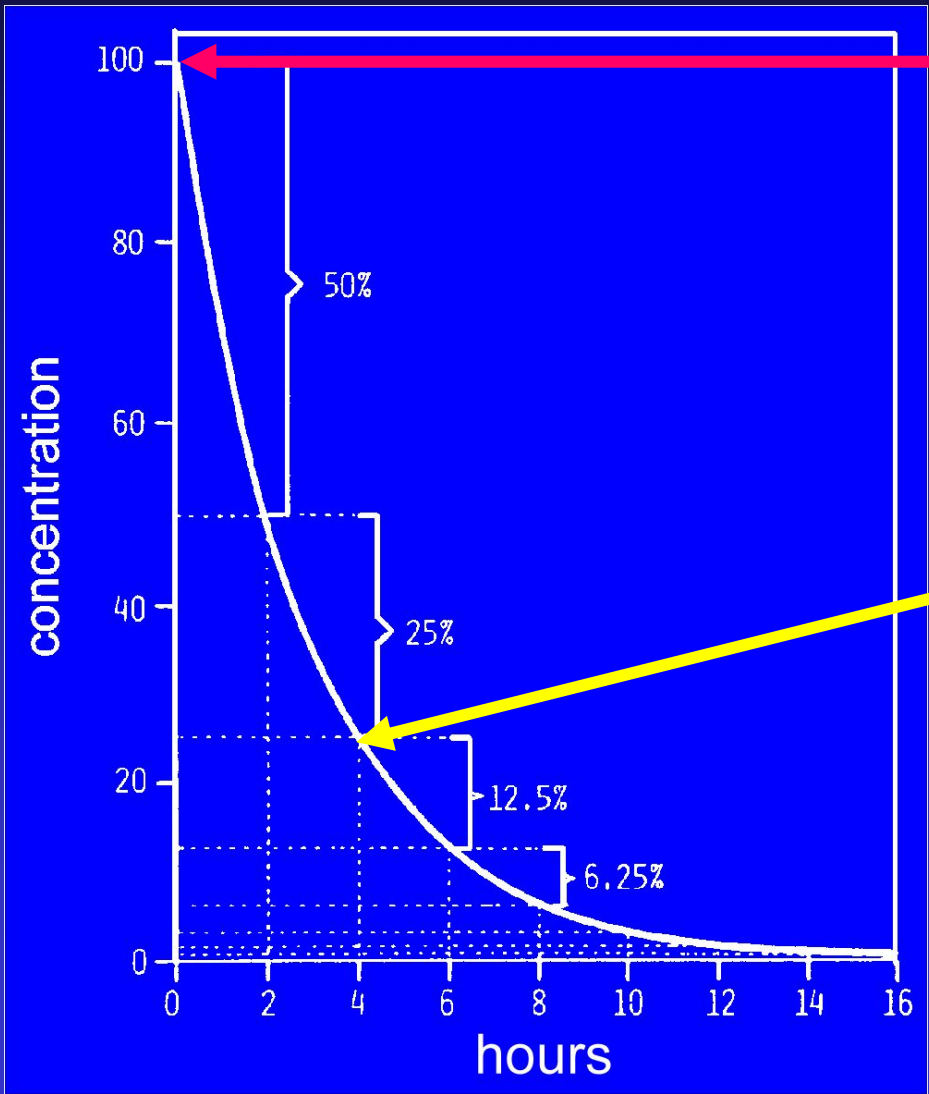
Halfwaardetijd ($t_{1/2}$)

- 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

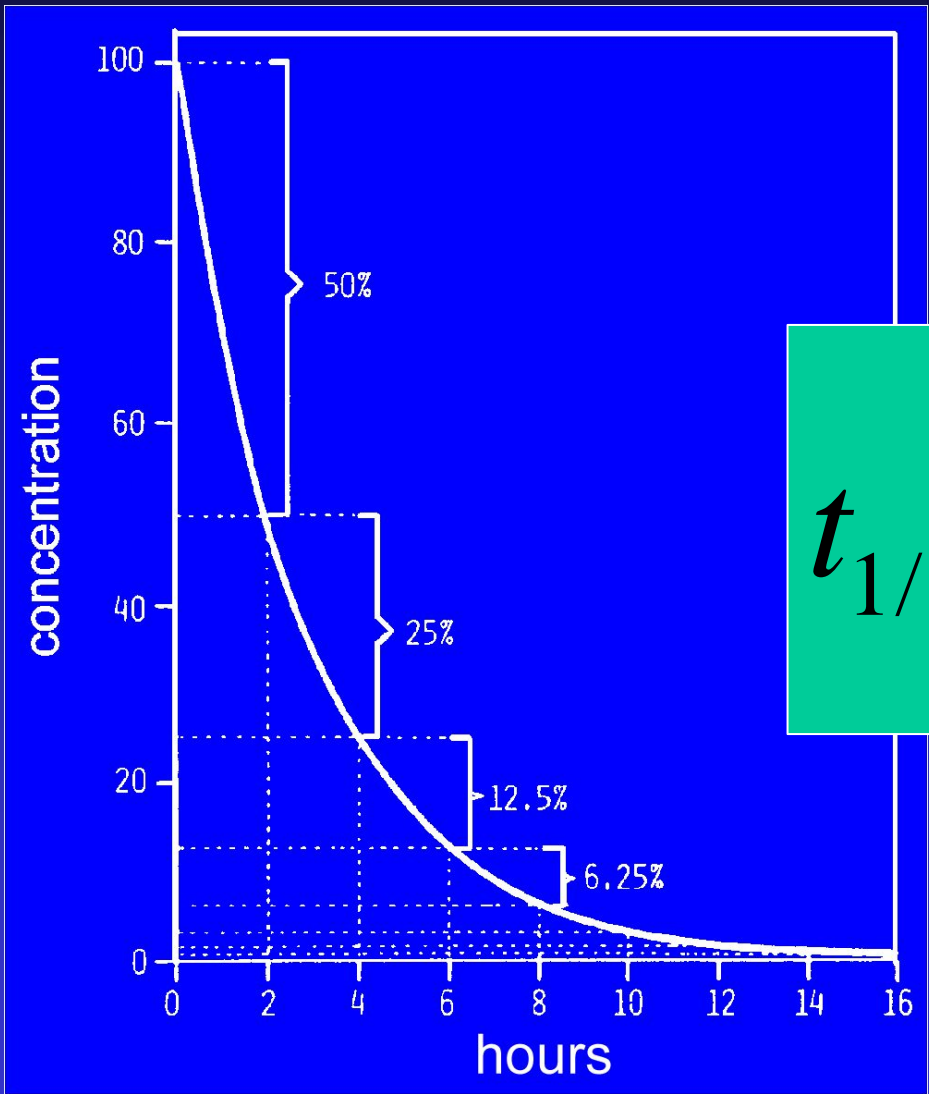
Waarom is de halfwaardetijd slechts een secundaire parameter ?



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 ?

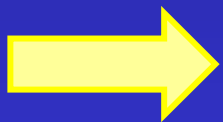


$$t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot Vd}{CL}$$



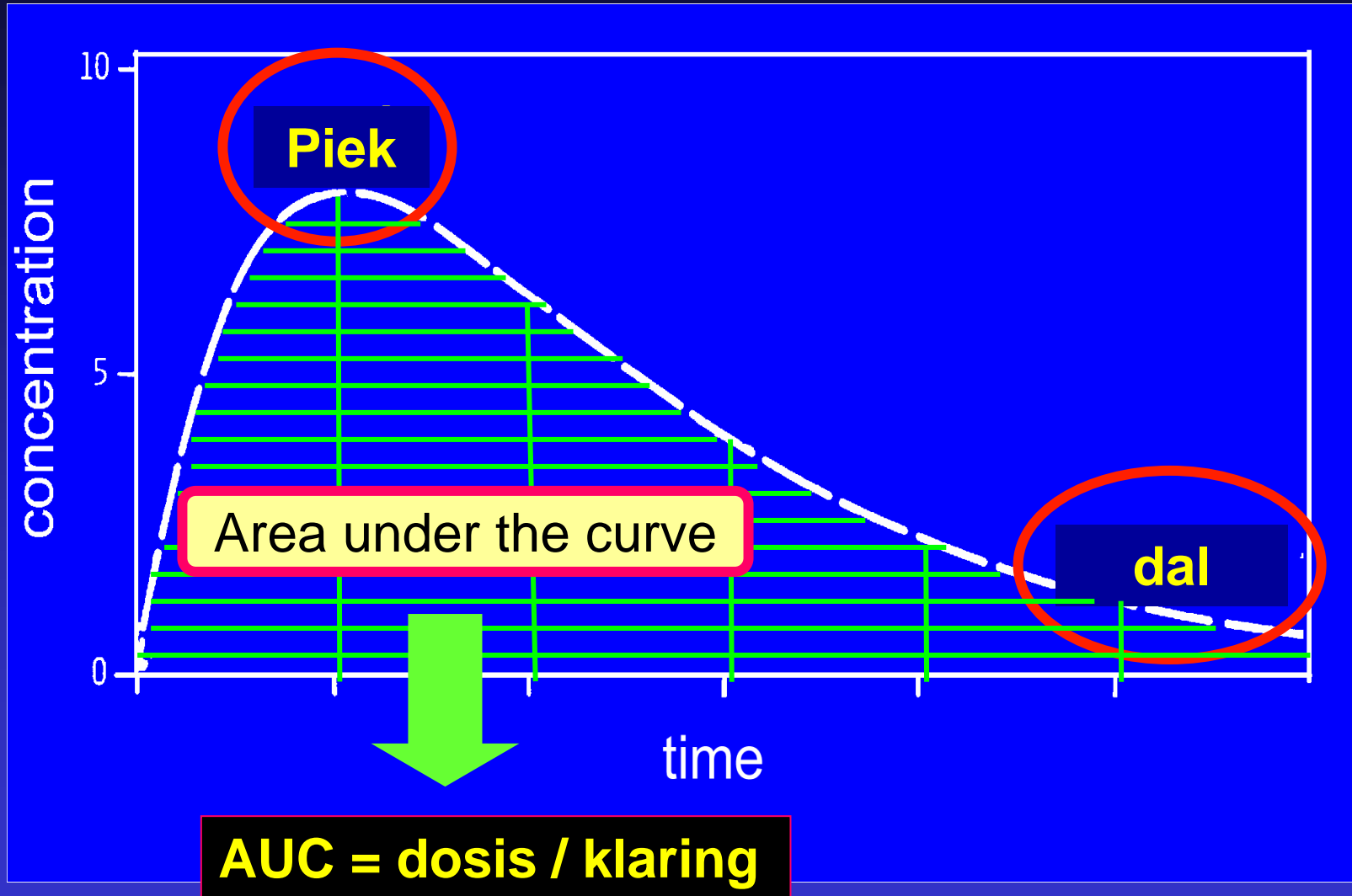
Wat kan de clinicus uit de halfwaardetijd aflezen?

- U krijgt directe informatie over de manier waarop de serumconcentratie daalt in de loop van de tijd ... en een voorafbepaalde drempel bereikt ... als u de C_{max} kent (= uw startpunt)
- Snelle, praktische vergelijkingen tussen geneesmiddelen ... als ze hetzelfde V_d hebben ...



U kan β -lactams onderling vergelijken wat betreft de halfwaardetijd, ...
MAAR bvb. β -lactams (laag V_d) en azithromycine (hoog V_d) kunnen NIET met elkaar vergeleken worden !

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 [*]	

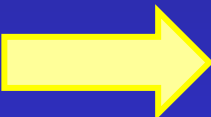
* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, and AVELOX®

literature data

+ first dose to equilibrium

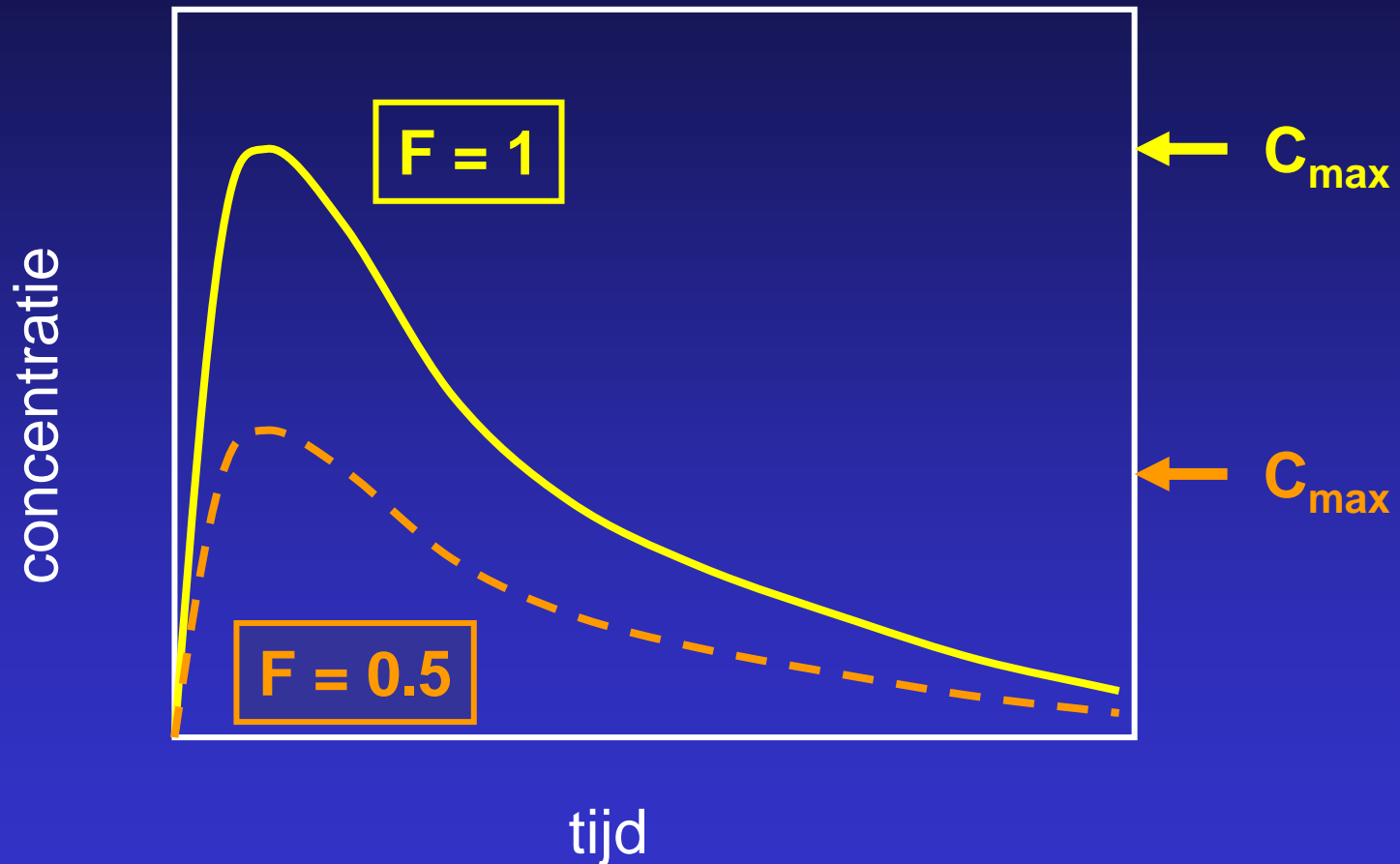
Biologische beschikbaarheid

- 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



Fluoroquinolonen : 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 *

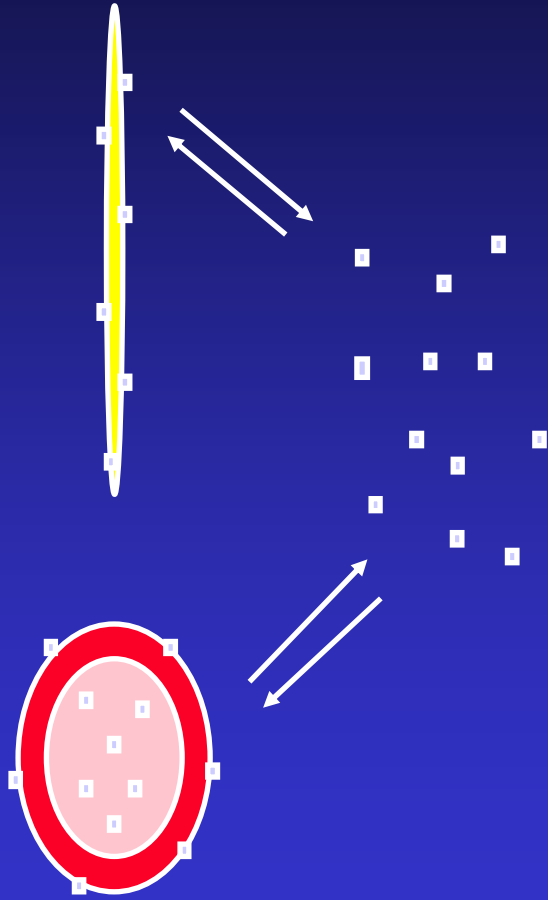
* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, and AVELOX®

+ first dose to equilibrium

Proteïnebinding: meestal is het het de vrije fractie van het geneesmiddel die actief is ...

Intravasculair gebied

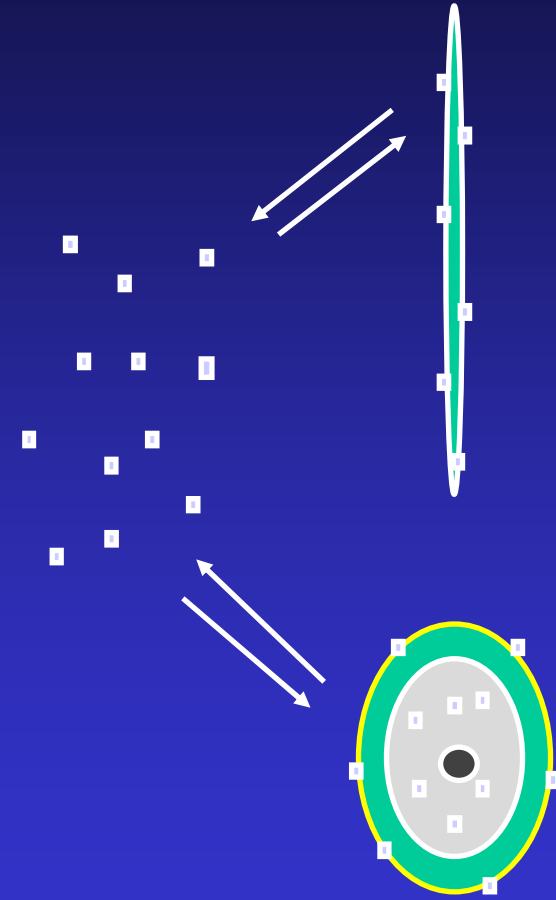
plasma
proteïne
binding



Binding met
bloedcellen,
diffusie in
bloedcellen,
binding met
intracellulair
biologisch
materiaal

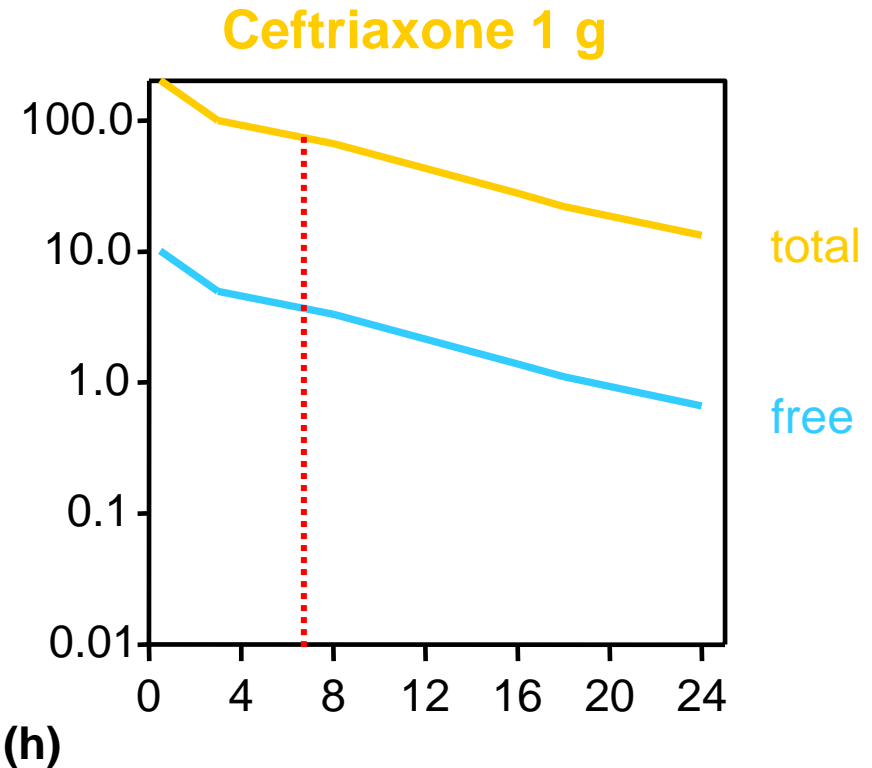
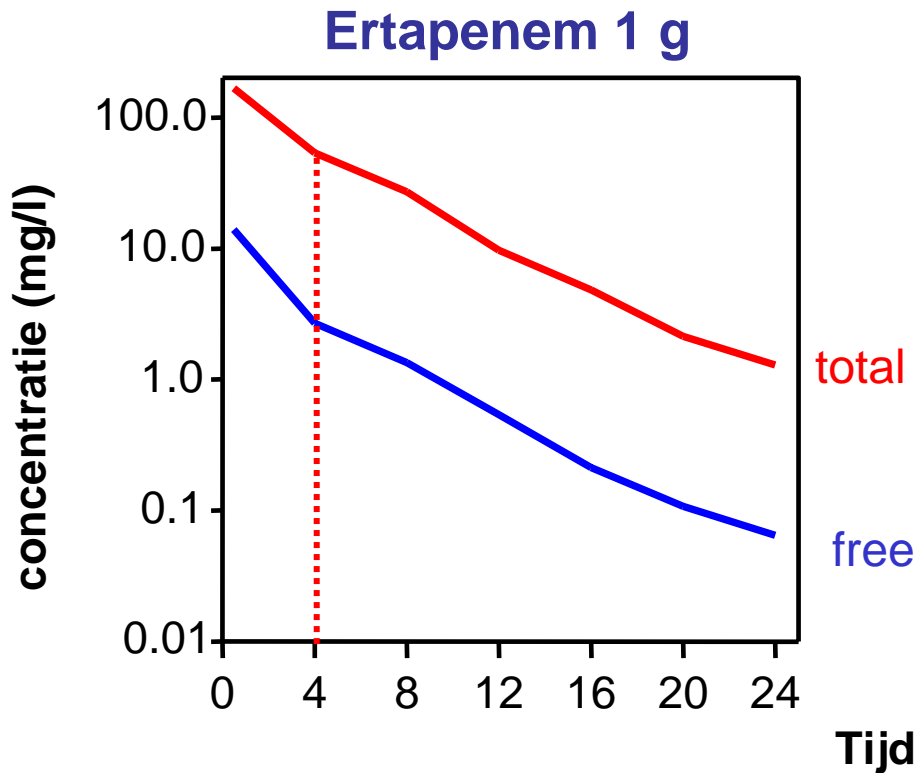
Extravasculair gebied

Binding met
extracellulair
biologisch
materiaal



Binding met
weefselcellen,
diffusie in
weefselcellen,
binding met
intracellulair
biologisch
materiaal

Protein binding vertraagt de eliminatie ... maar alleen de vrije fractie van de antibioticum is actief !



ceftriaxone data: Paradis *et al*, AAC 1992, 36: 2085-2092
Perry & Schentag, Clin Pharmacokinet. 2001, 40: 685-694

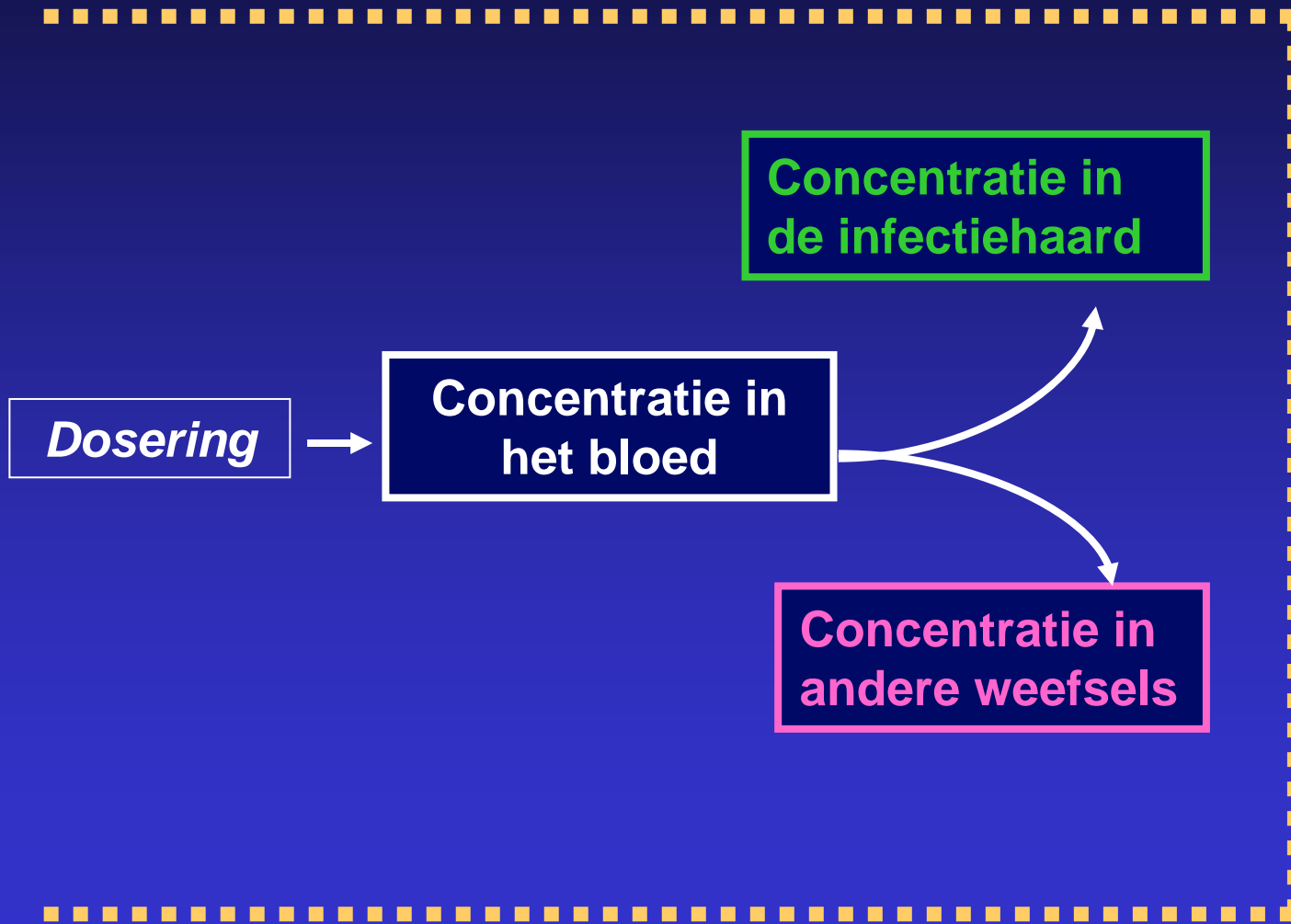
Les 2 ...

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



Zover staan we ...

Farmacokinetiek



Nog mee ?



Volgende step...