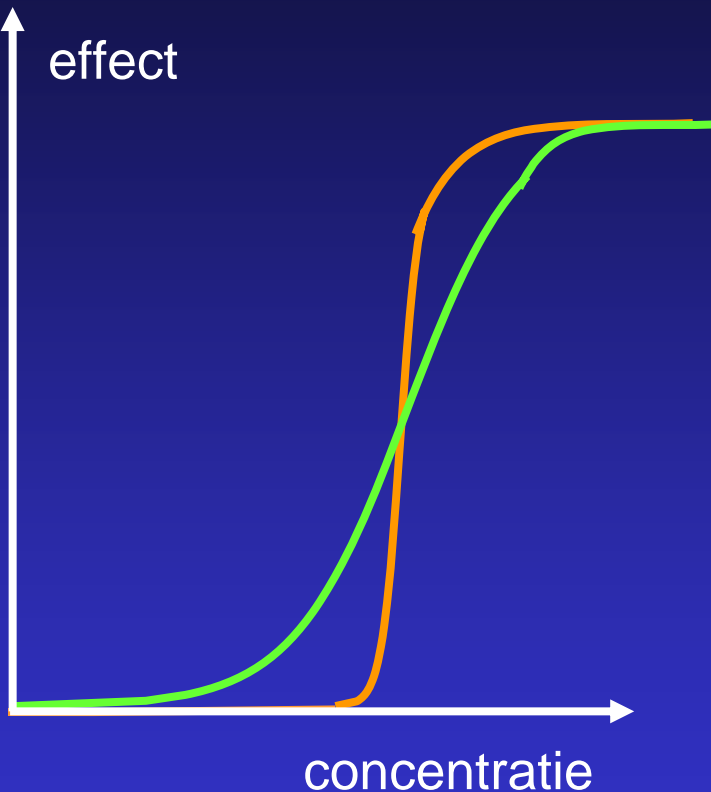


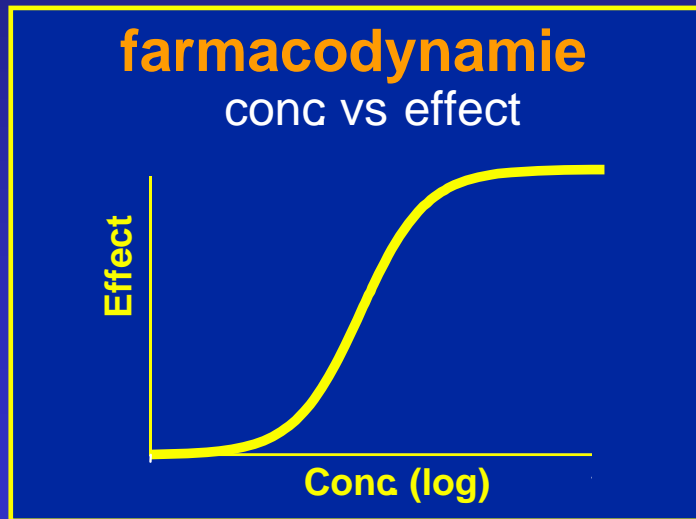
Farmacodynamie: het concept

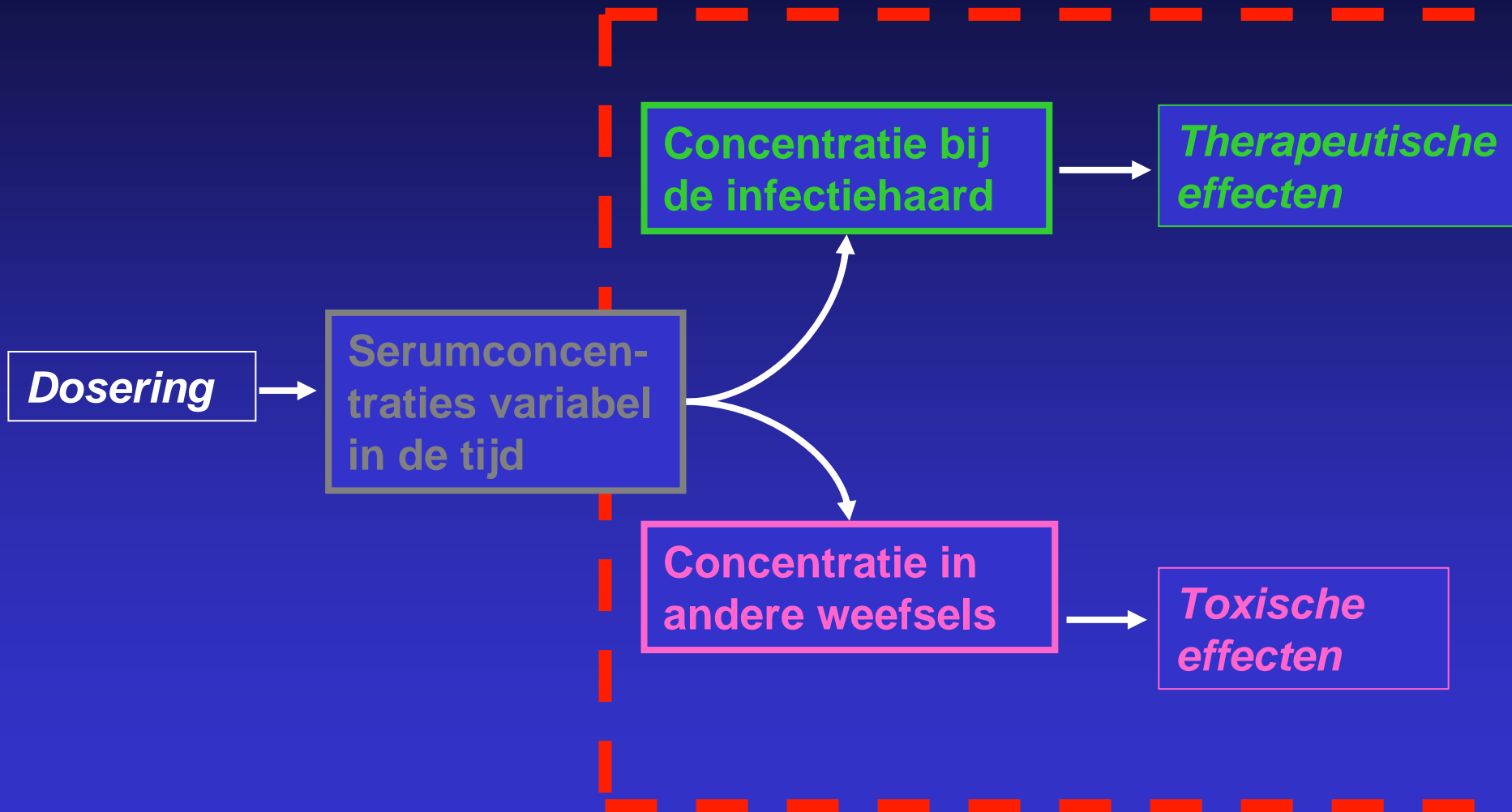


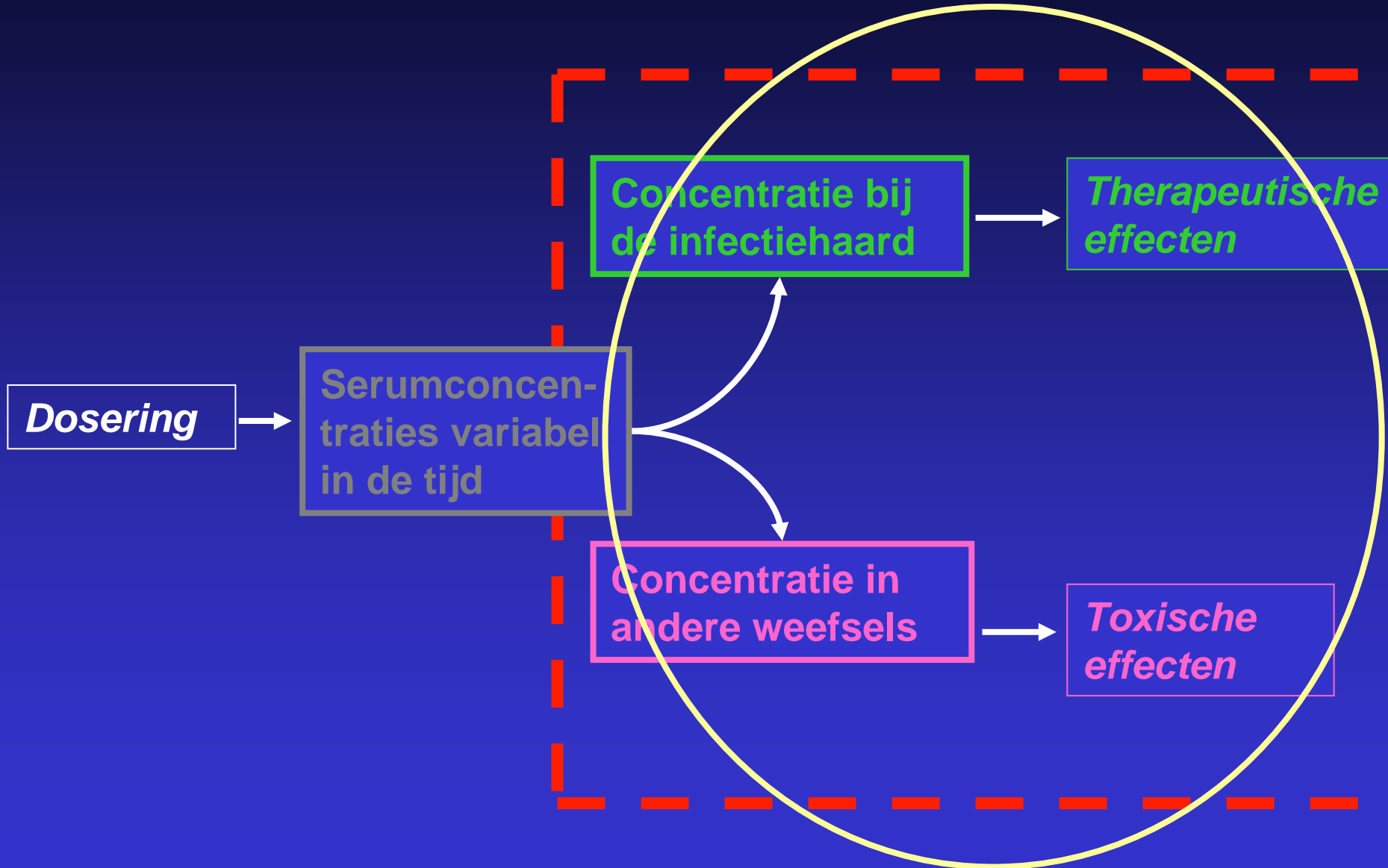
- Wat is farmacodynamie
- dosis-respons modellen
 - het "alles-of-niets" model
 - het lineair model
 - het sigmoïdaal model
- de invloed van de tijd

Wat is farmacodynamie ?

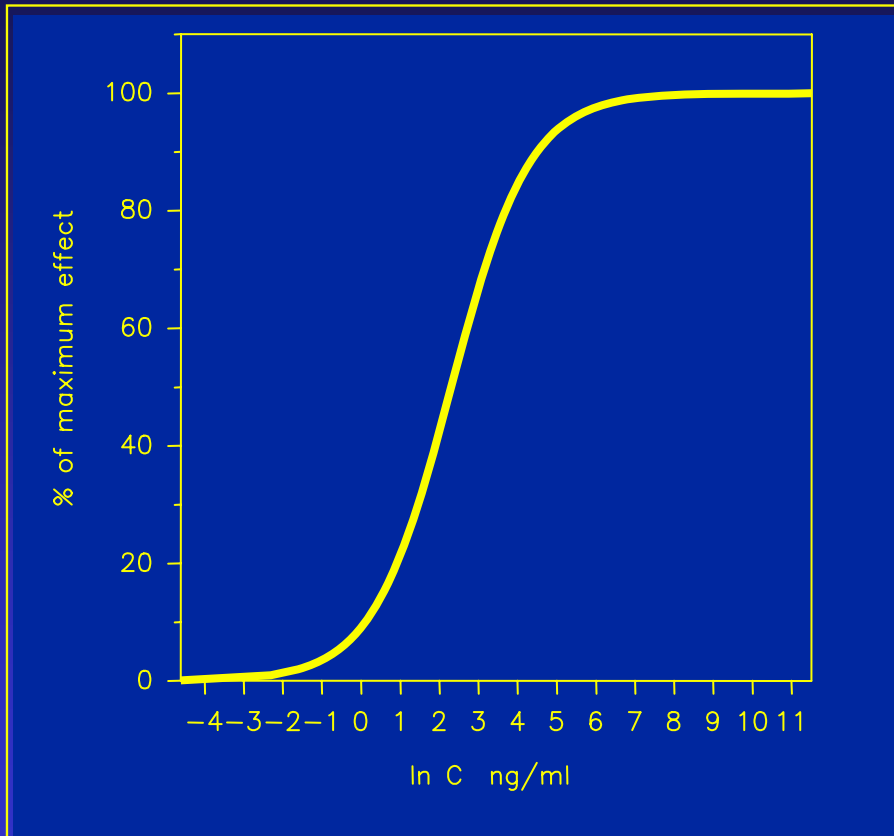
Wat het geneesmiddel met het lichaam doet ...







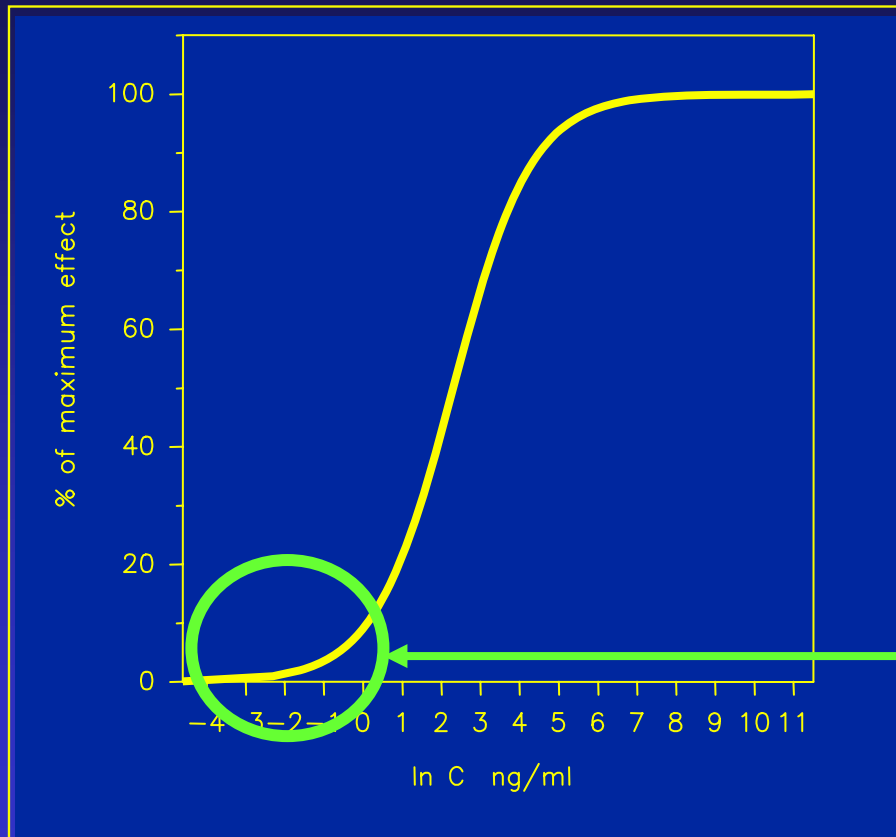
Farmacodynamie : het sigmoïdaal dosis-respons-model



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

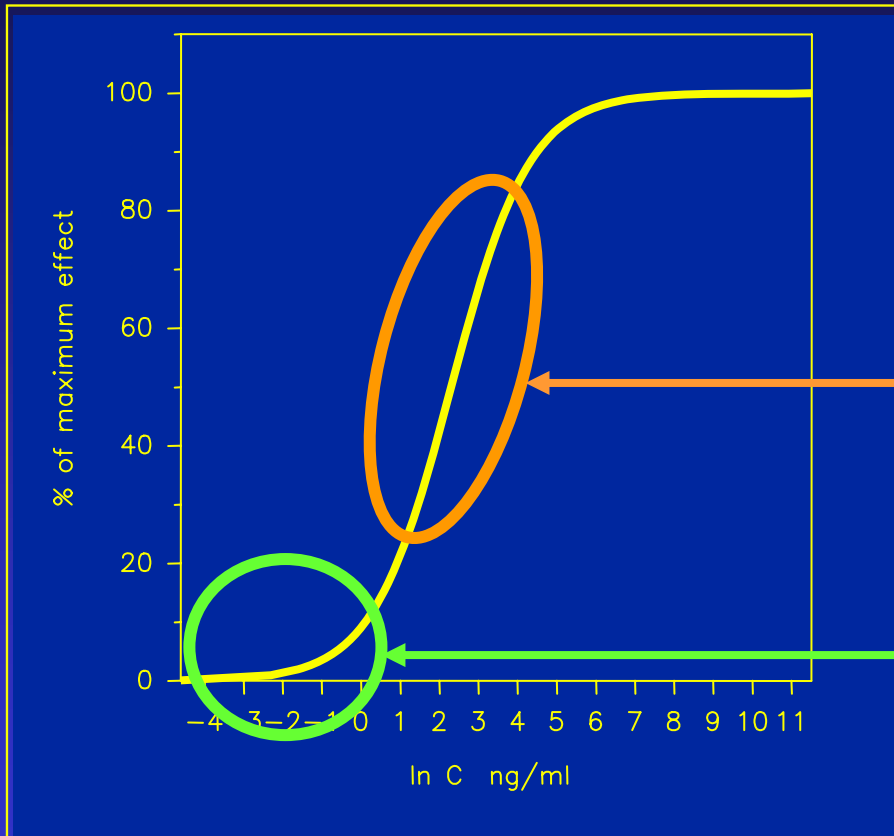
Dit is het klassiek farmacologisch model en benadert het meest de realiteit

Farmacodynamie : het sigmoidaal dosis-respons-model



Laagste limiet voor actie

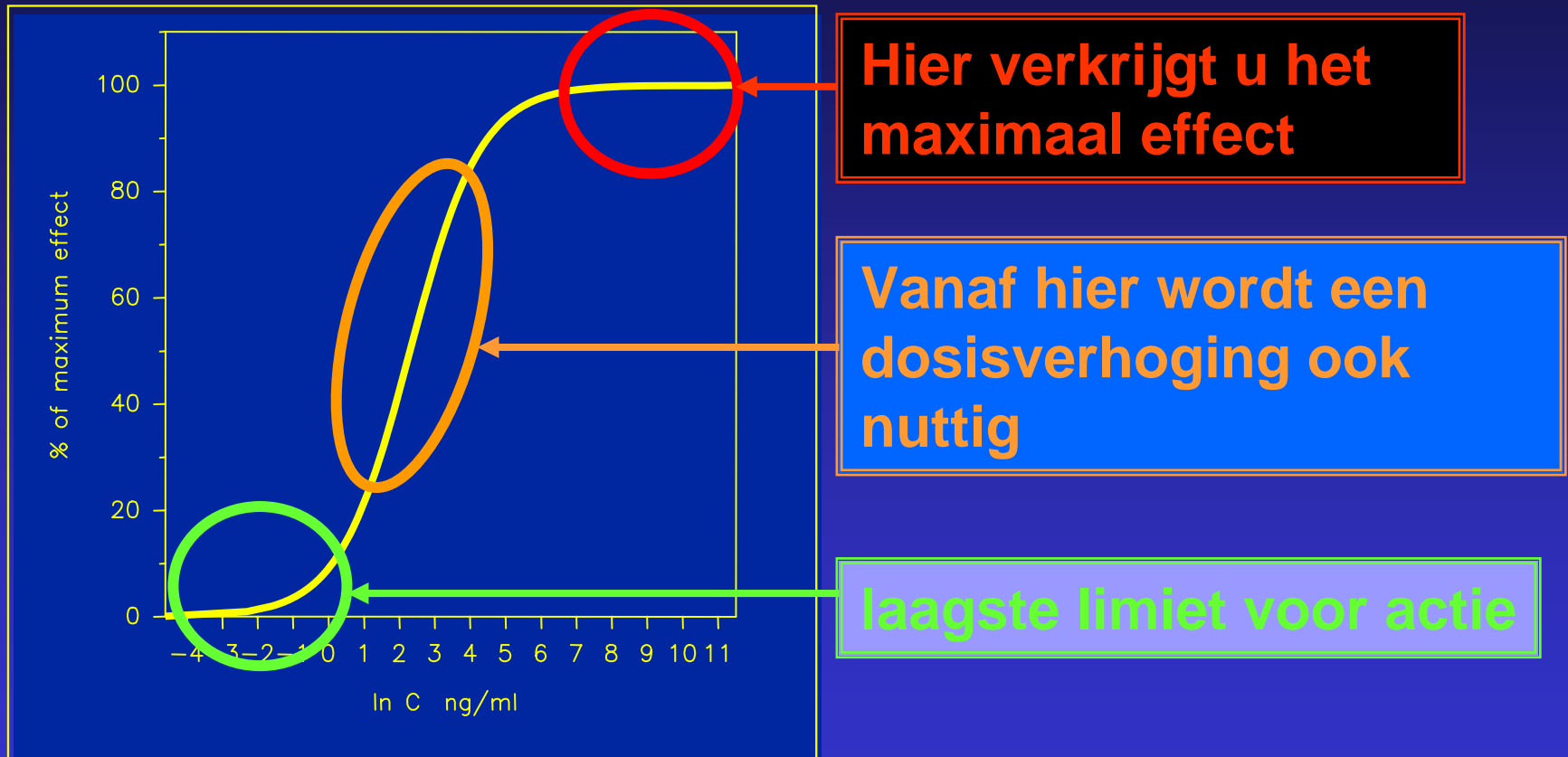
Farmacodynamie : het sigmoïdaal dosis-respons-model



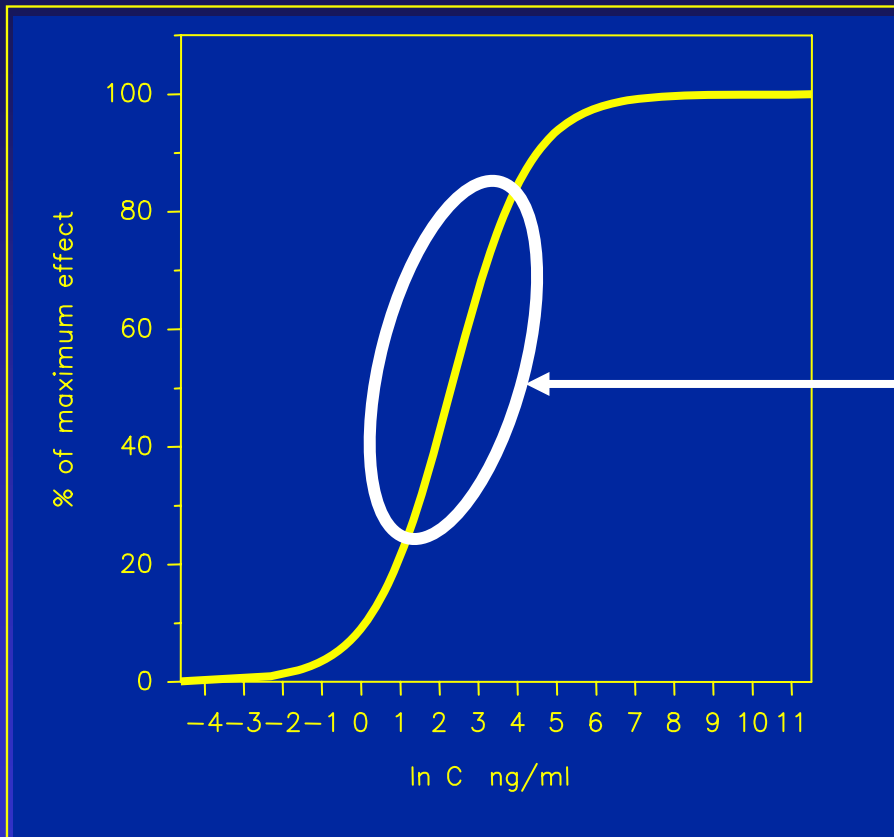
Vanaf hier wordt een dosisverhoging ook nuttig

Laagste limiet voor actie

Farmacodynamie : het sigmoïdaal dosis-respons-model

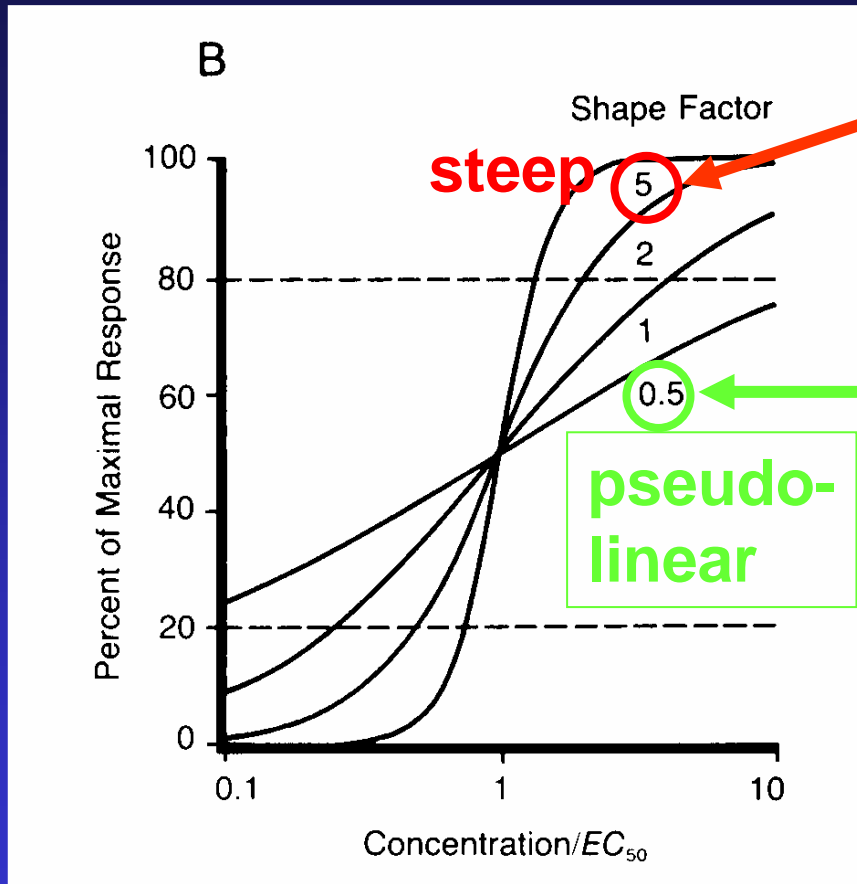


Sigmoidale respons: het belang van de vorm van de curve



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, ...

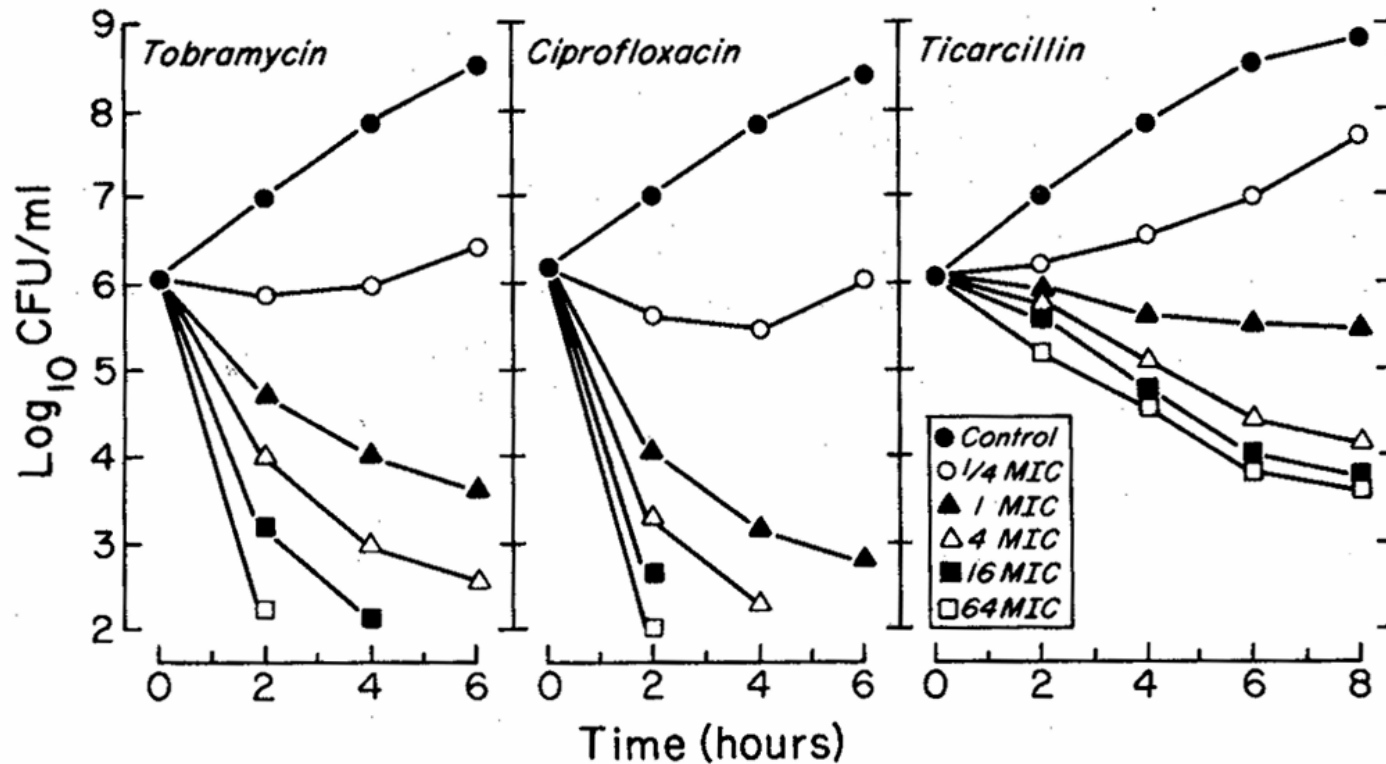
- beperkte dosis-responszone
- neigt naar een alles-of-niets situatie

aminoglycosiden,
fluoroquinolonen

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

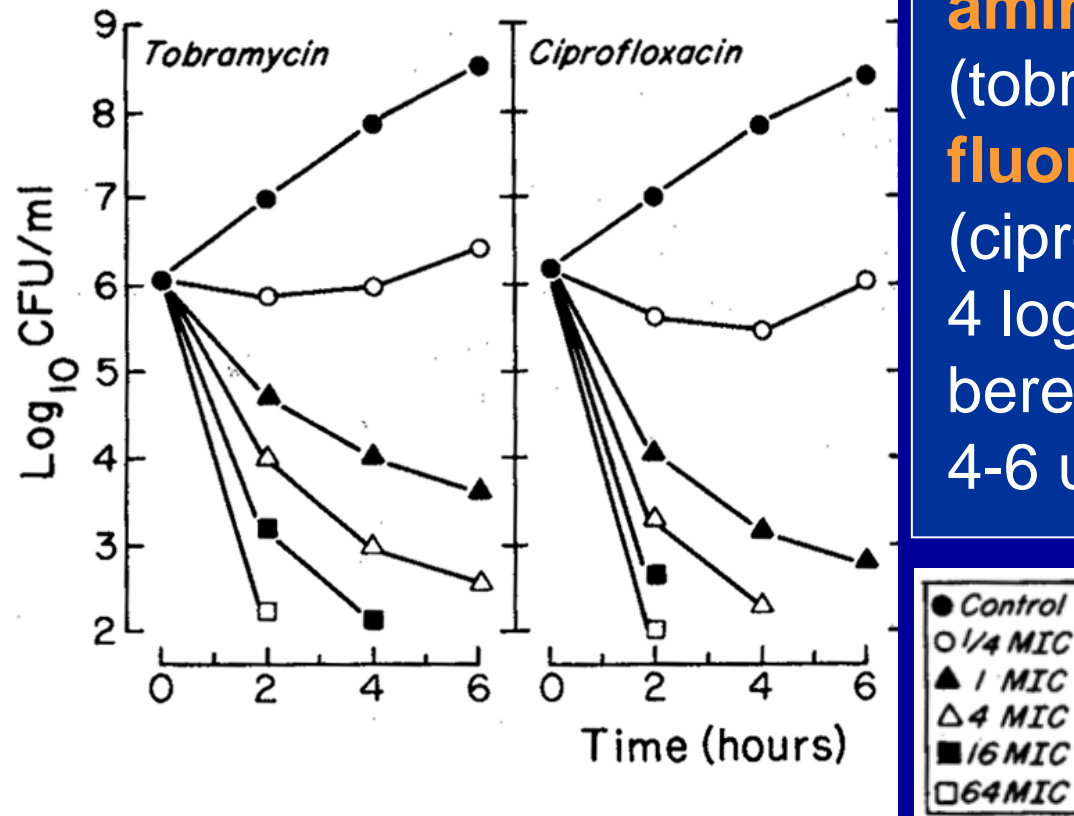
Farmacodynamie : de invloed van tijd ...

Alle antibiotica zijn gevoelig voor tijd ...

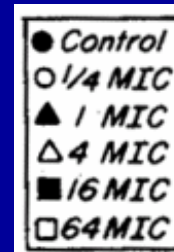


Farmacodynamie : het belang van de tijd ...

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

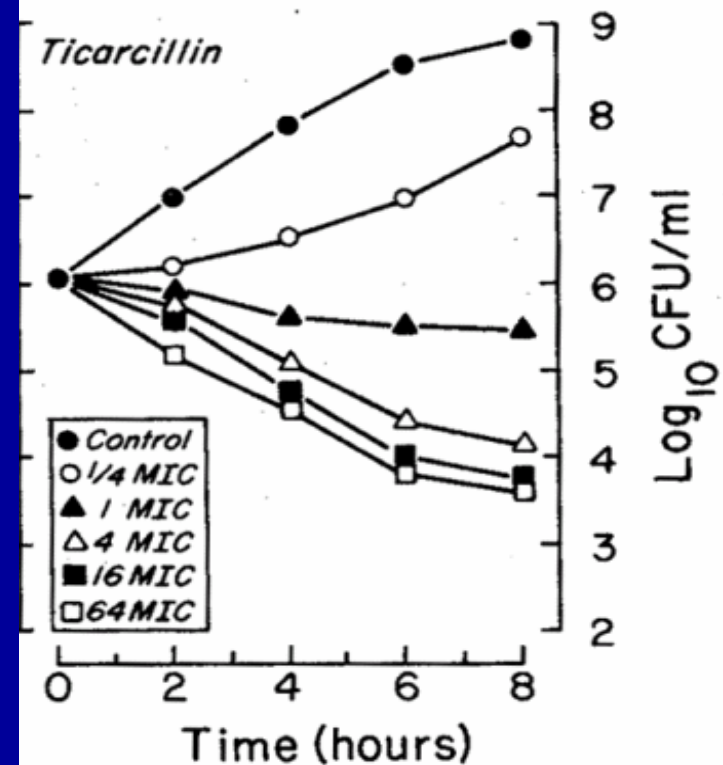


Farmacodynamie : het belang van tijd ...

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

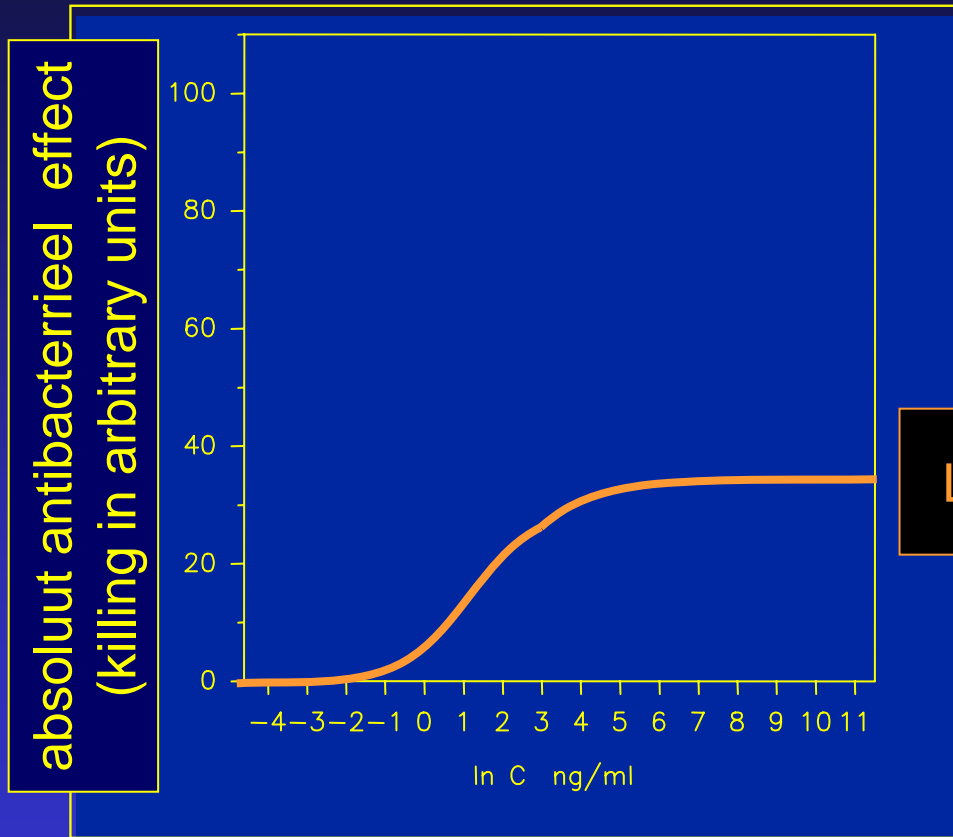
- aminoglycosiden
- fluoroquinolonen

breed

beperkt

- Concentraties zijn wel belangrijk
- Tijdsduur niet bepalend

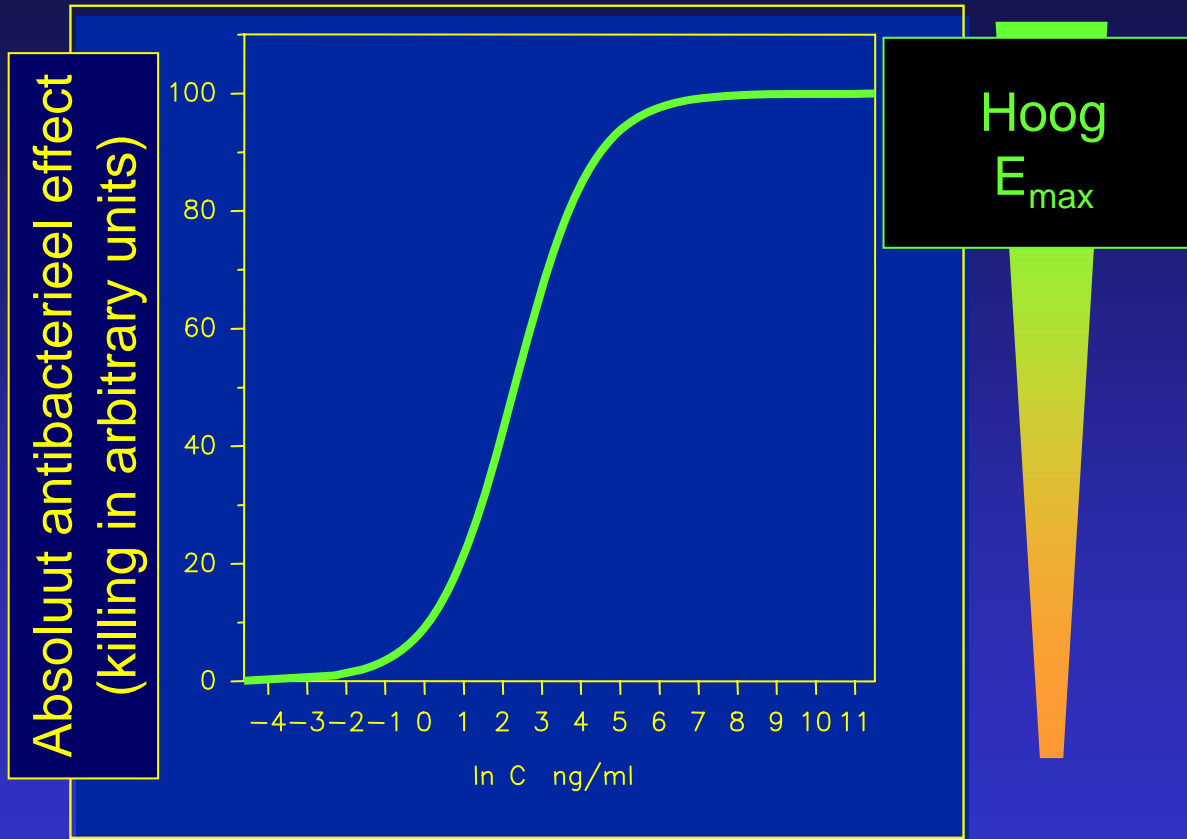
Sommige antibiotica zijn krachtiger dan anderen : kijk naar E_{\max}



Laag E_{\max}

- gering bactericide effect
- vancomycine
 - macroliden
 - tetracyclinen

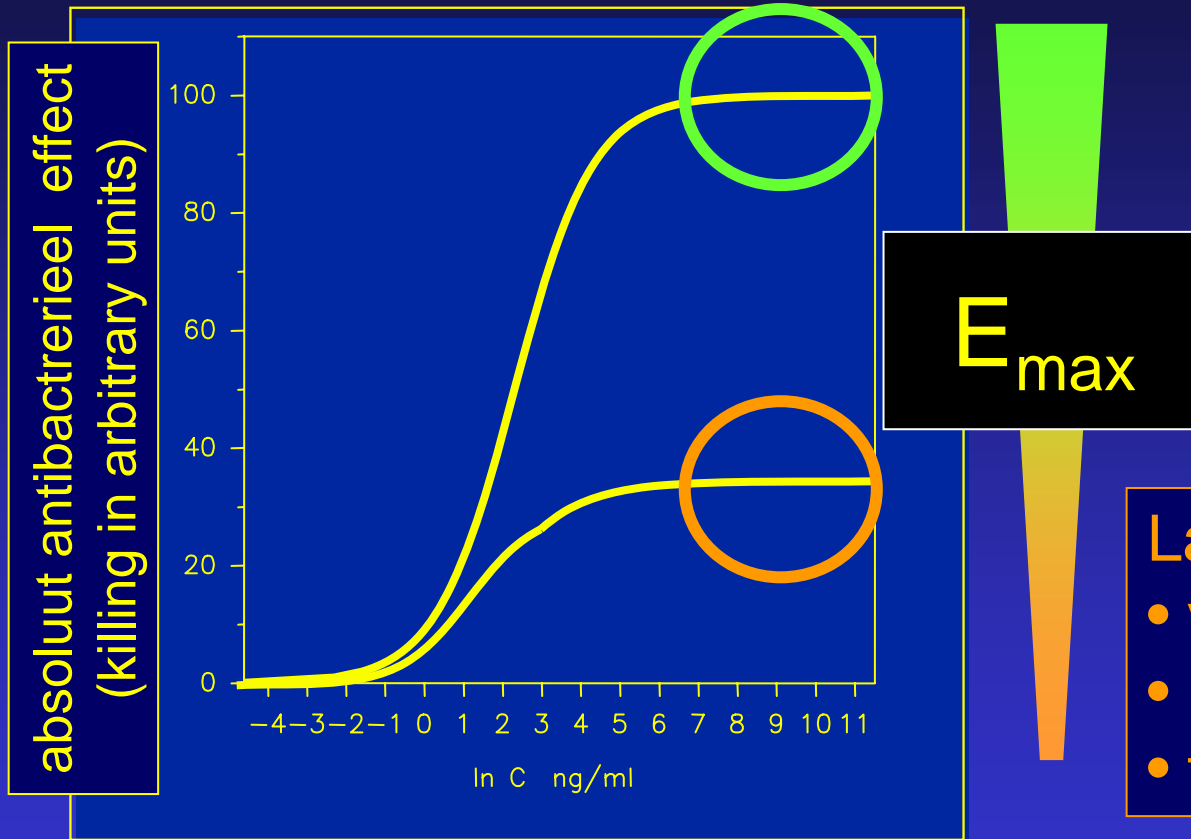
Sommige antibiotica zijn krachtiger dan anderen: kijk naar E_{max}



Hoog bactericide effect

- fluorochinolonen
- aminoglycosiden

De E_{max} geeft het activiteitsniveau weer



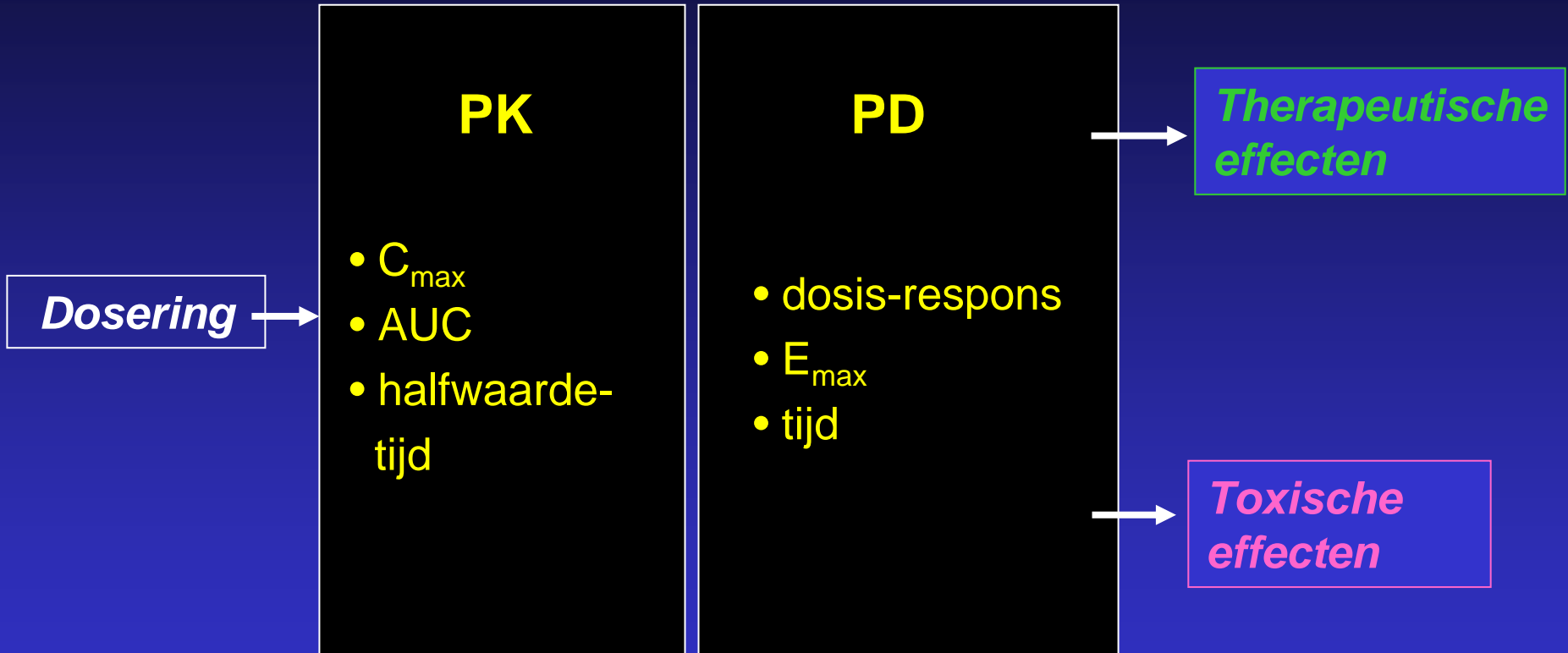
Hoog bactericide effect

- fluoroquinolonen
- aminoglycosiden

Laag bactericide effect

- vancomycine
- macroliden
- tetracyclinen

Hier zijn we nu ...



Hier zijn we nu ...

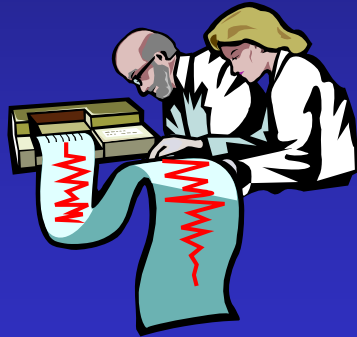


We gaan nu de verschillende methodes overlopen ...



Sectie 3 B

Farmacodynamie: methoden



- In vitro modellen
- Dierenmodellen
- Klinische studies
- Populatiestudies

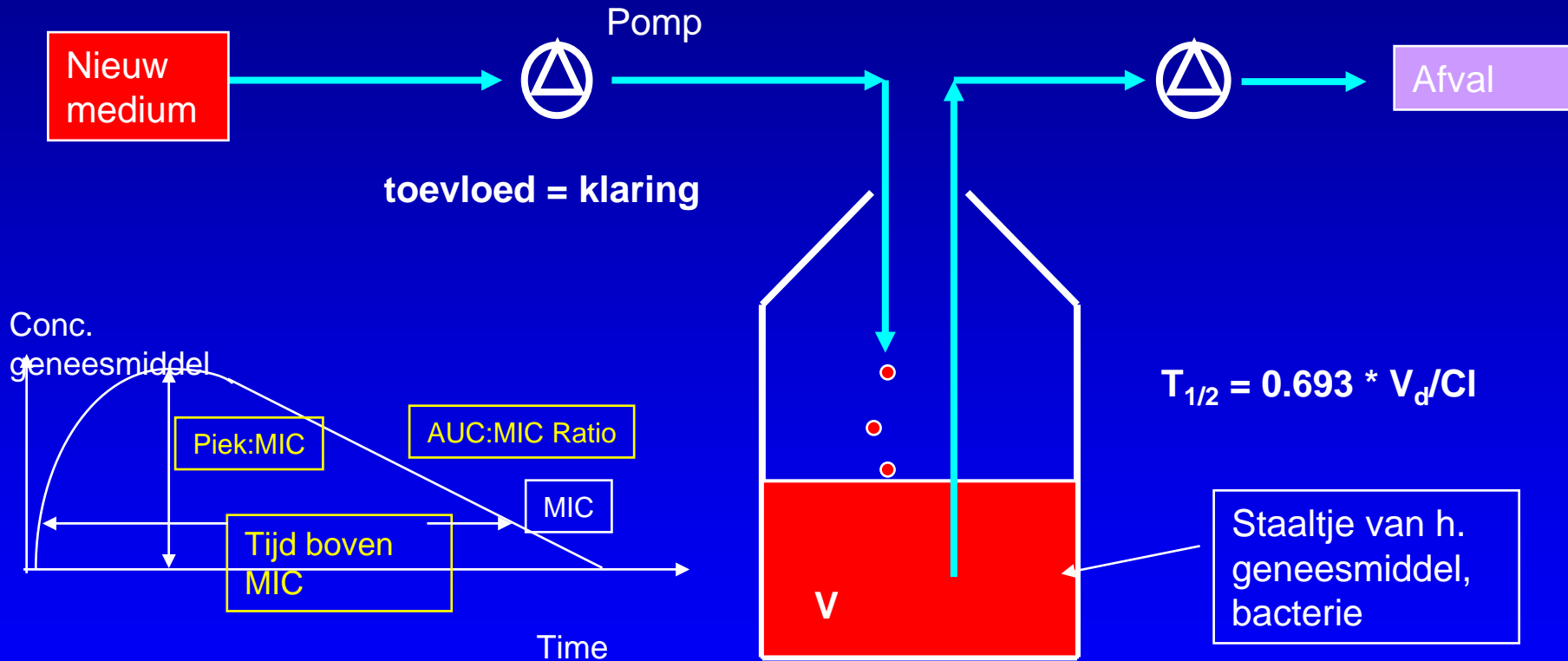


In vitro dynamische modellen

- Verdunningsmodellen
- Diffusiemodellen
- Hybride modellen
- Fysiologische modellen

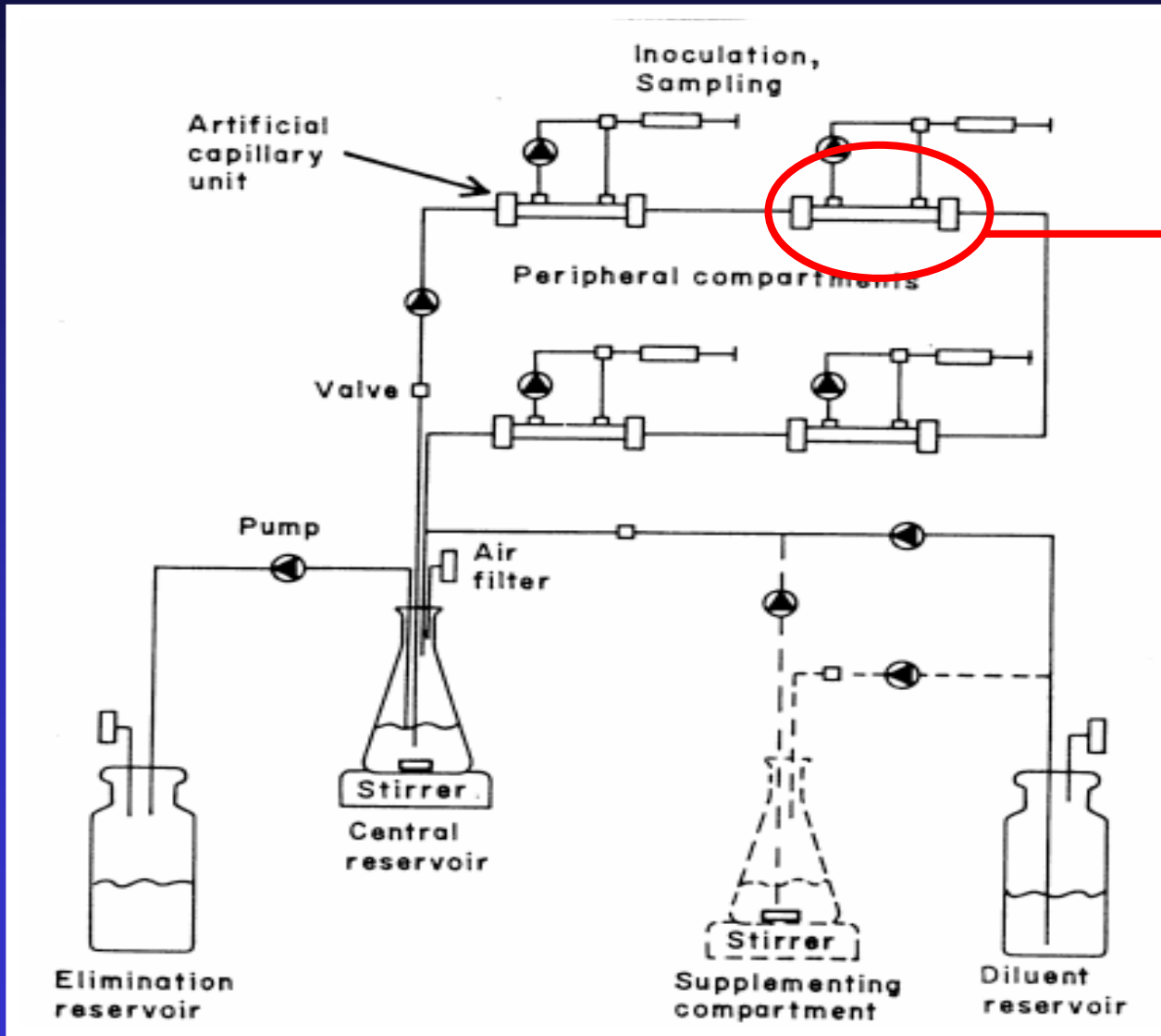
Adapted from J. Mouton, 4th ISAP Educational Workshop, 2001

Verdunningsmodellen: een eenvoudig, nuttig systeem ...



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

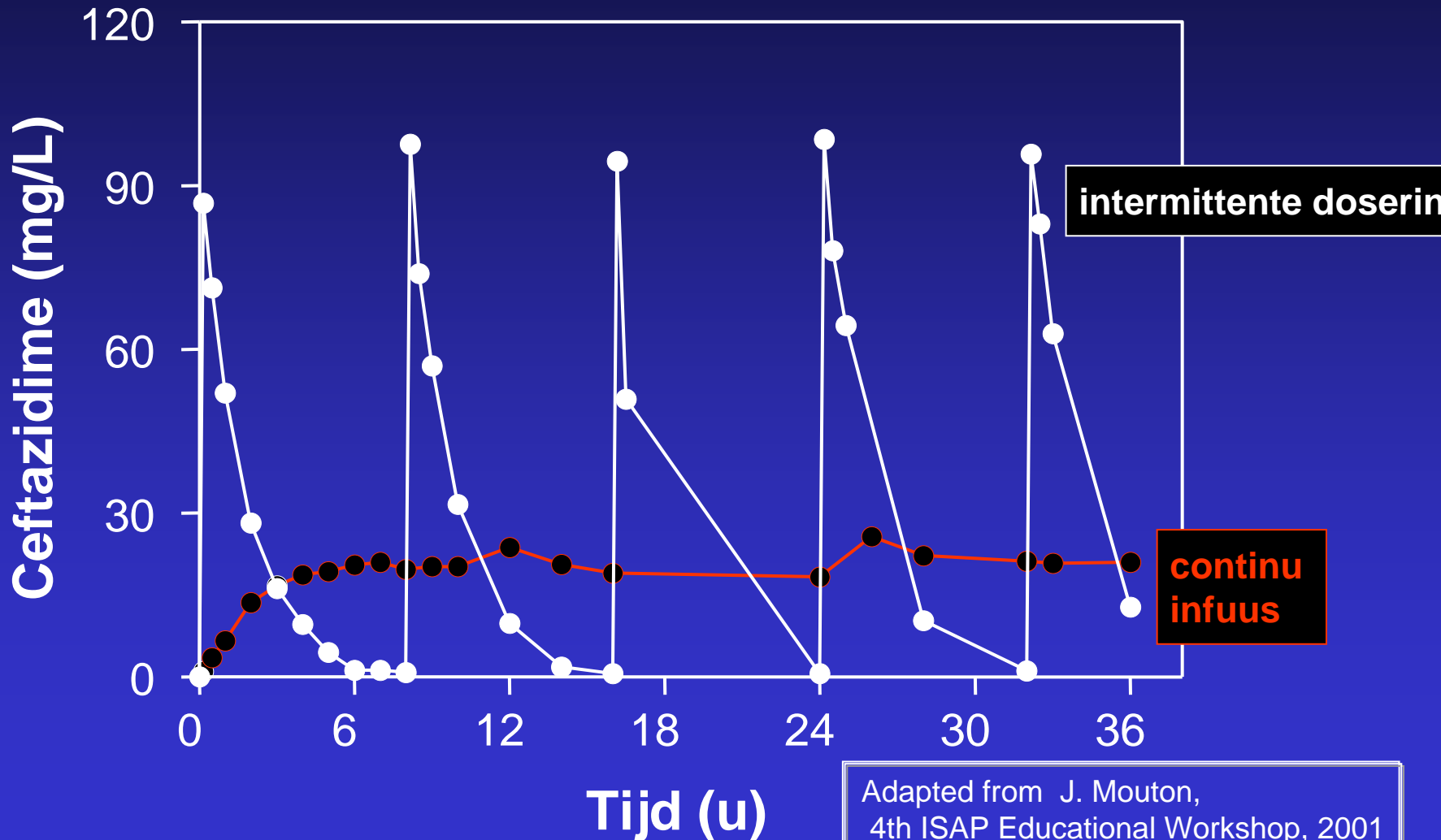
Diffusiemodellen



- **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

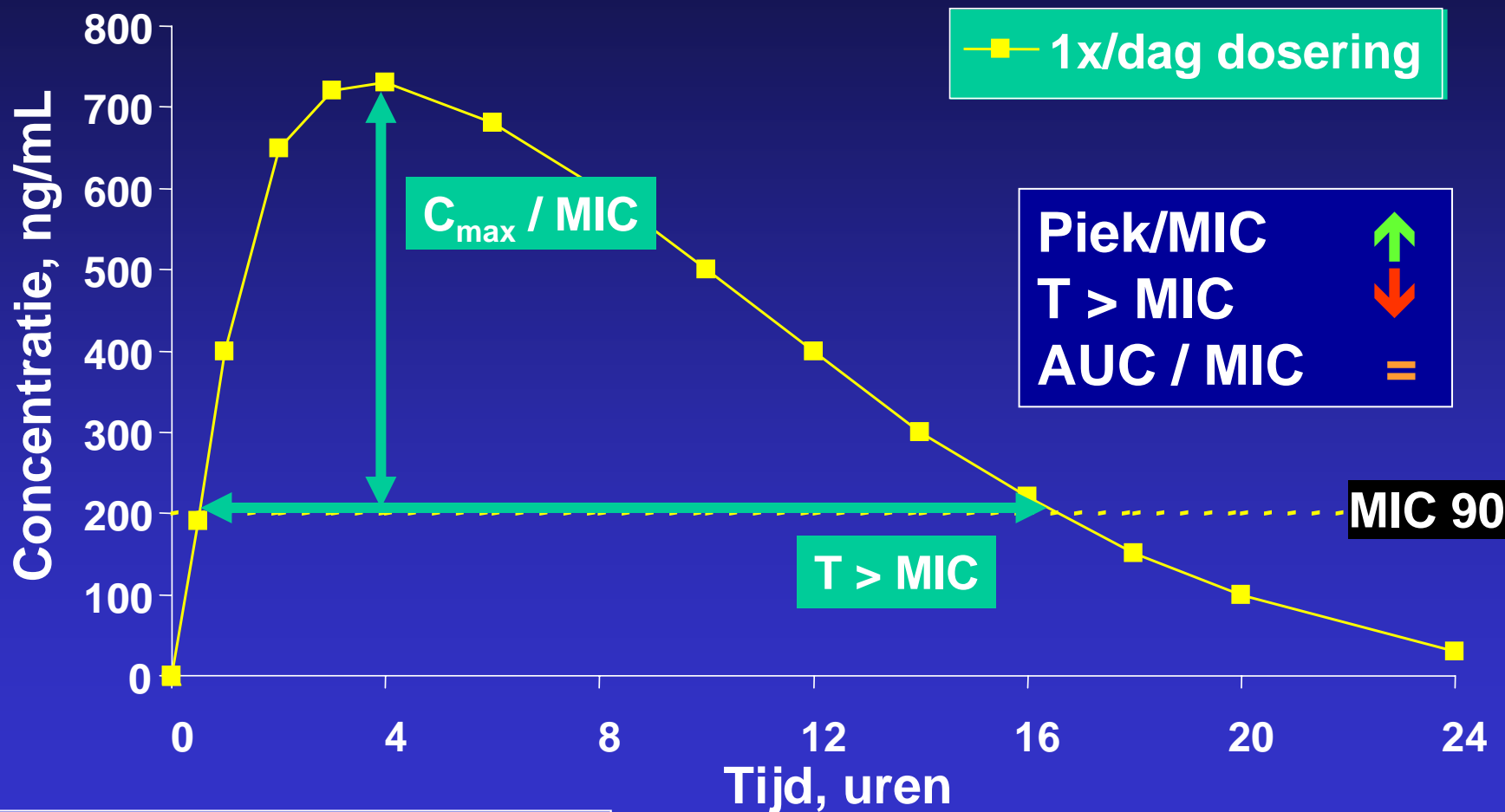
- Neutropene muis
- konijn (endocarditis)
- rat, cavia, ...

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"**

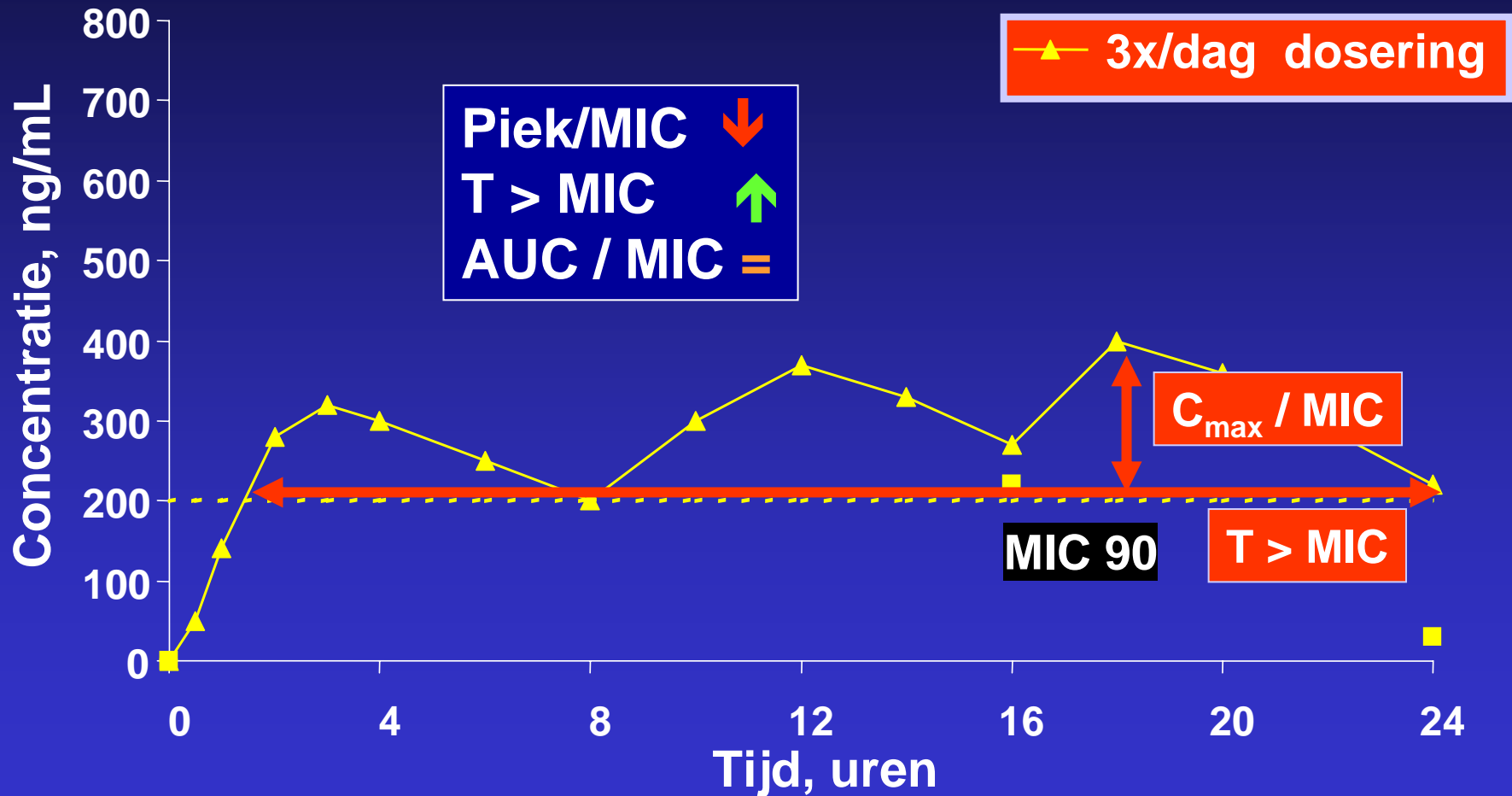
Adapted from W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

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 ...



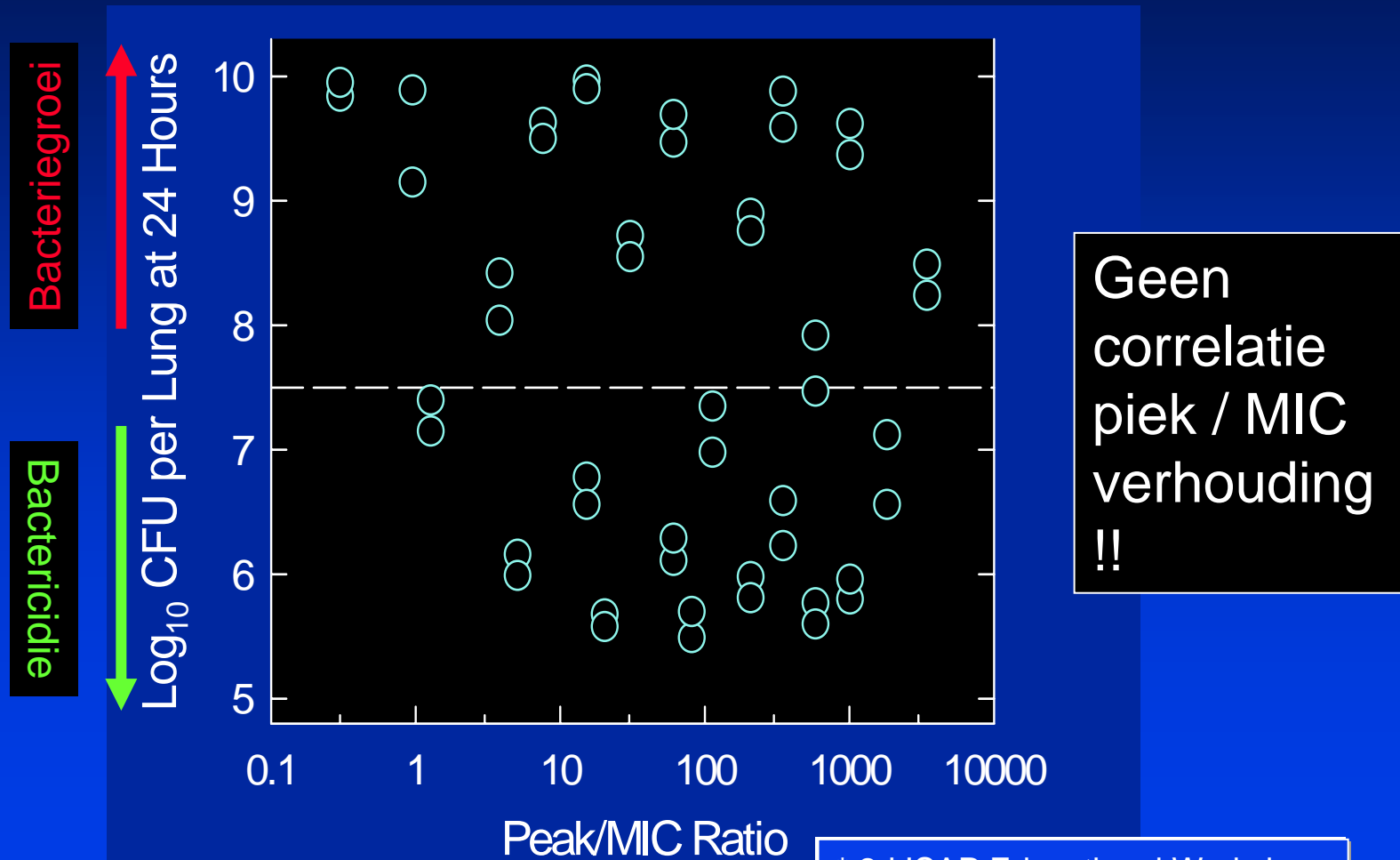
Naar F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

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)**

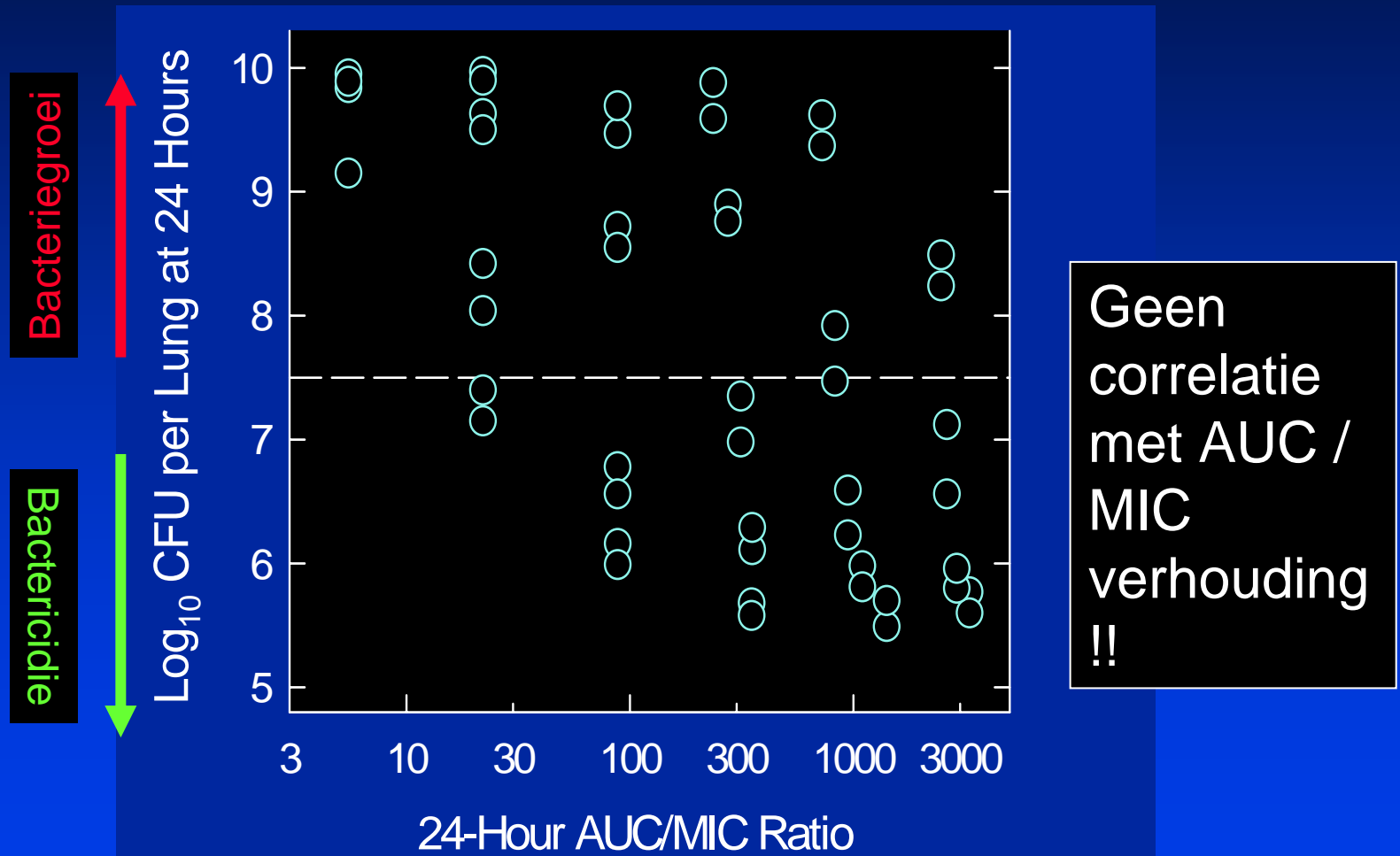
Naar W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

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



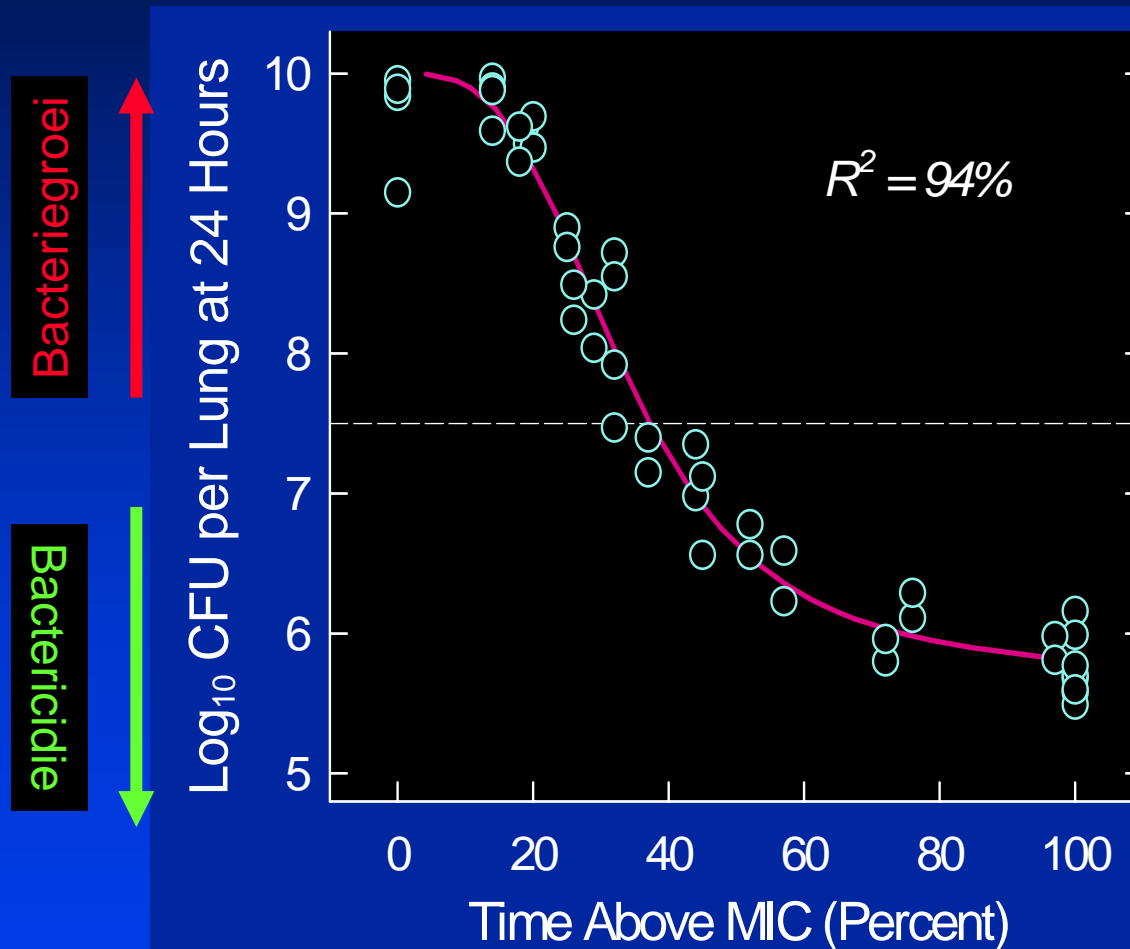
* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

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 *)



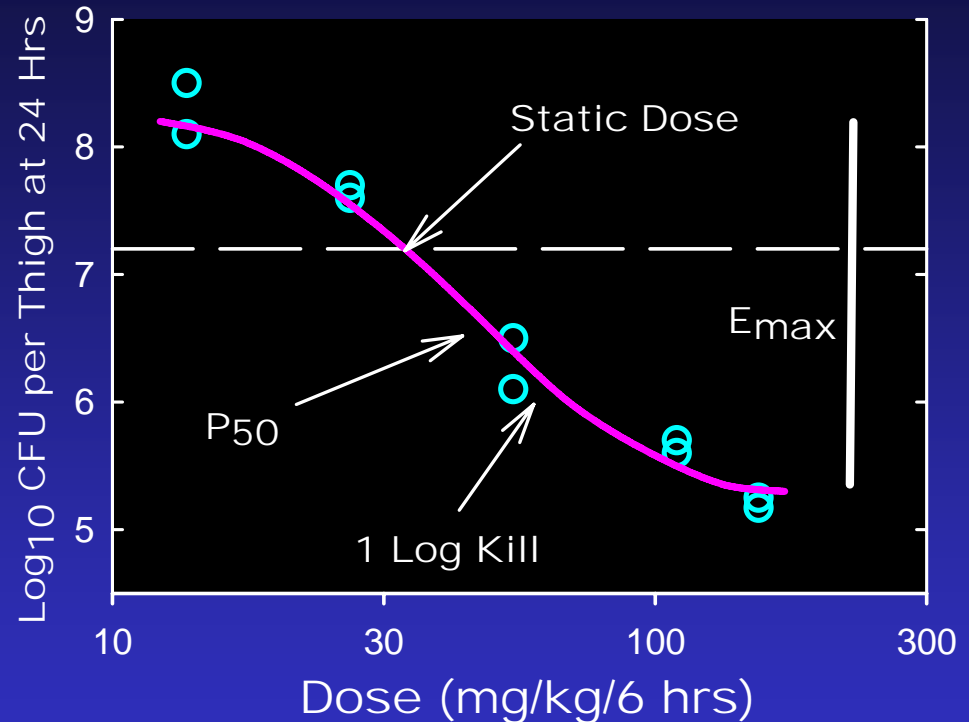
Zeer goede correlatie tijd boven MIC !!

* 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 ? **Minim**
 4. Verschillende infectiehaarden (bvb. bloed, longen, buikvlies, weefsels)? **NEE** maar ...

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

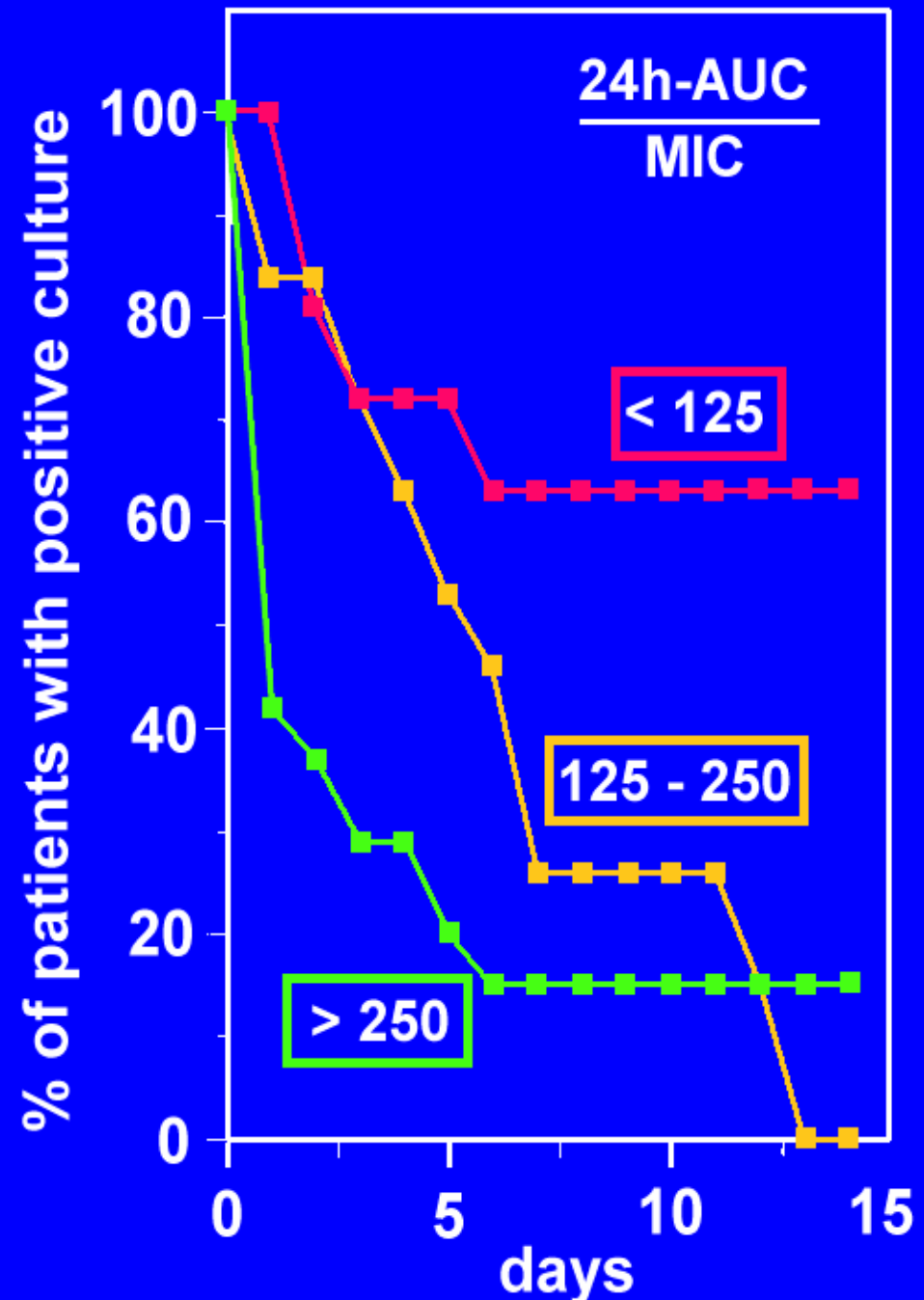
PK/PD van fluorochinolonen in het ziekenhuis

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



24 h AUC / MIC =125 :
het tovernummer ??

125 was de limiet. “Faalwaarden”
die hieronder lagen werden
verworpen op basis van:

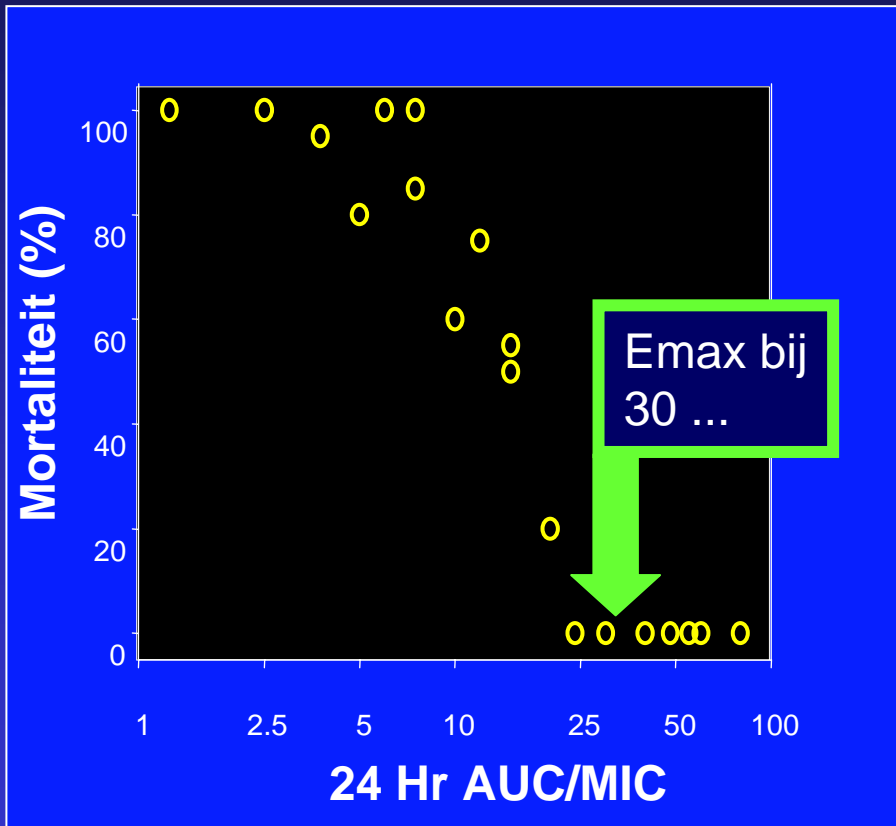
- een hoge MIC-waarde
- of een lage dosering
(AUC is proportioneel met de dosis)



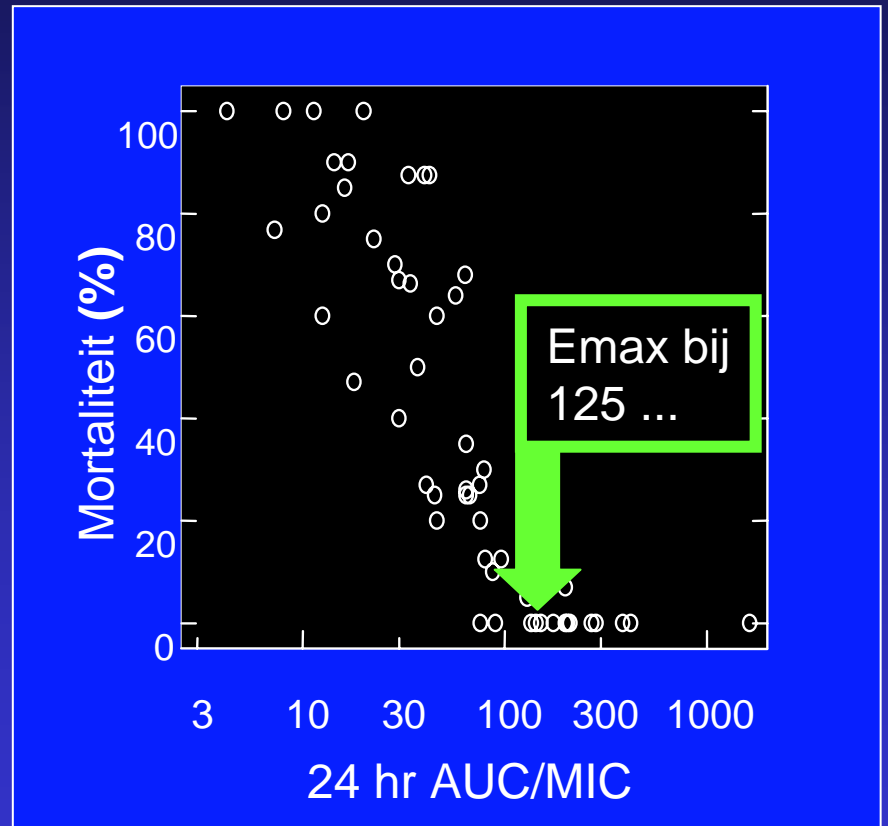
Kan men 125 voor alles gebruiken ??



Voor *S. pneumoniae* hangt het af van uw immuniteitsstatus...



Niet-neutropene muis

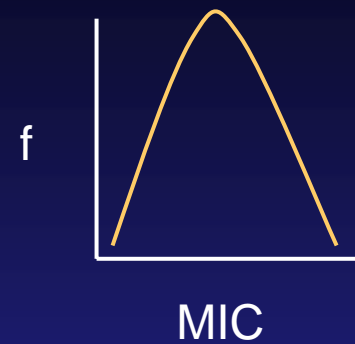
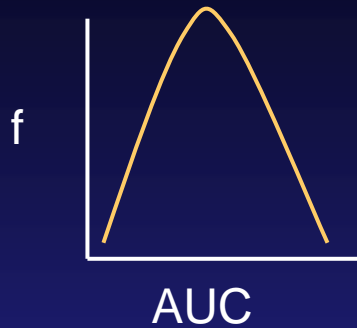


Neutropene muis

“Monte Carlo”-simulatie



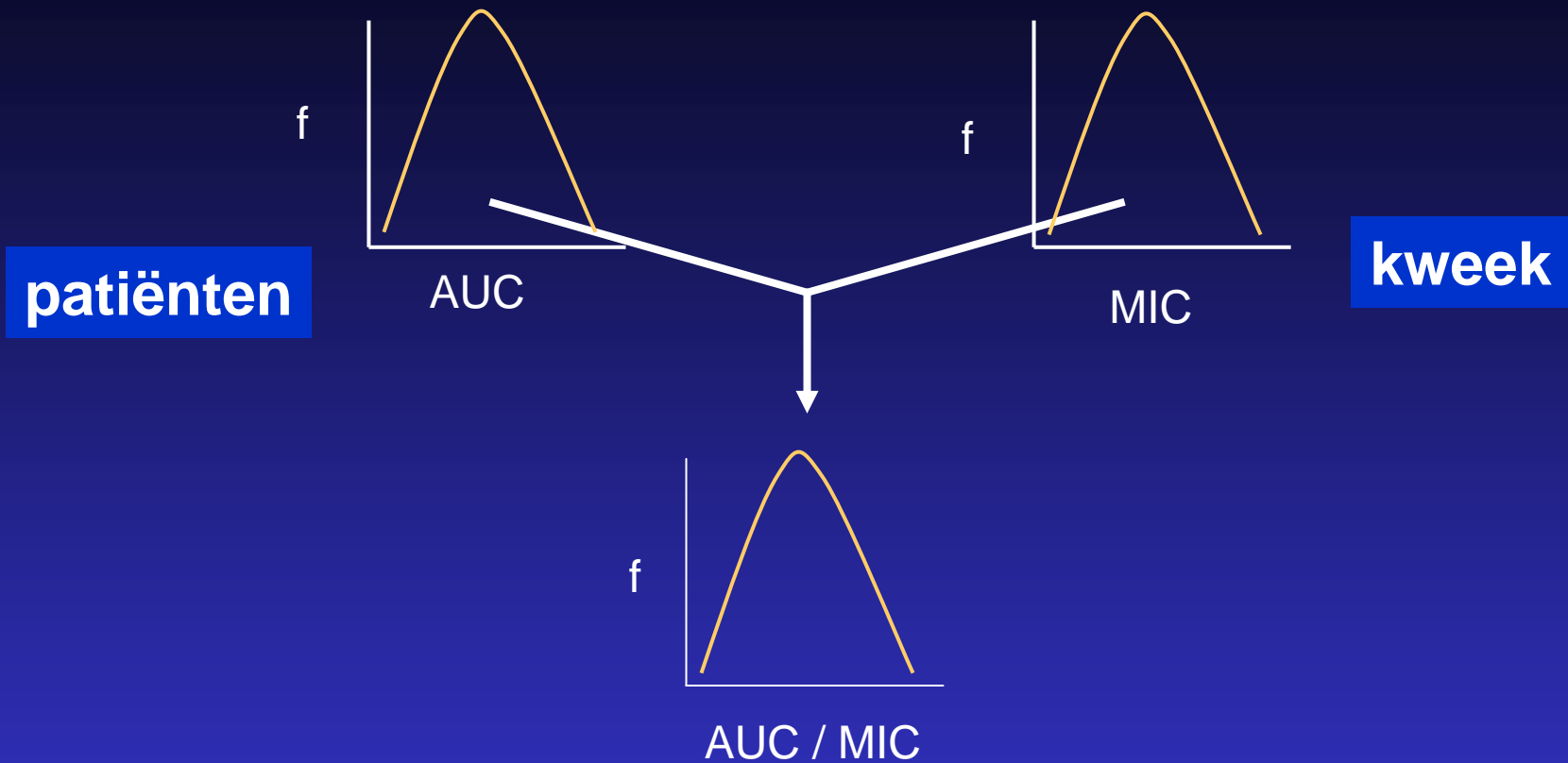
“Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)



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

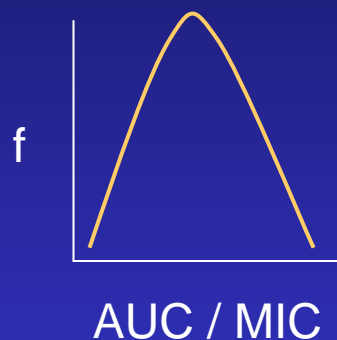
“Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)

1. patiënten

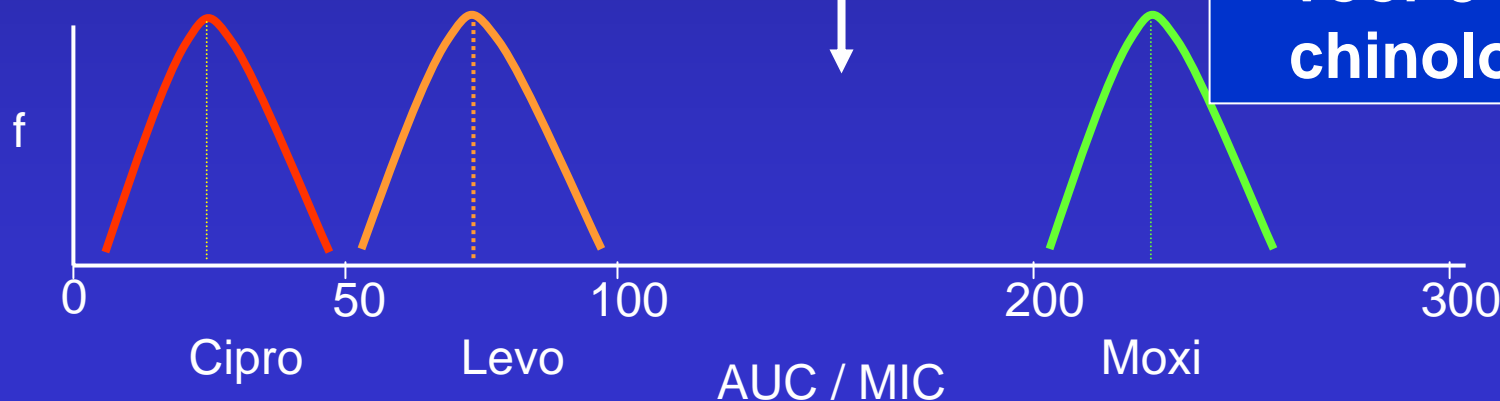


2. kweek

3. Simulatie ...

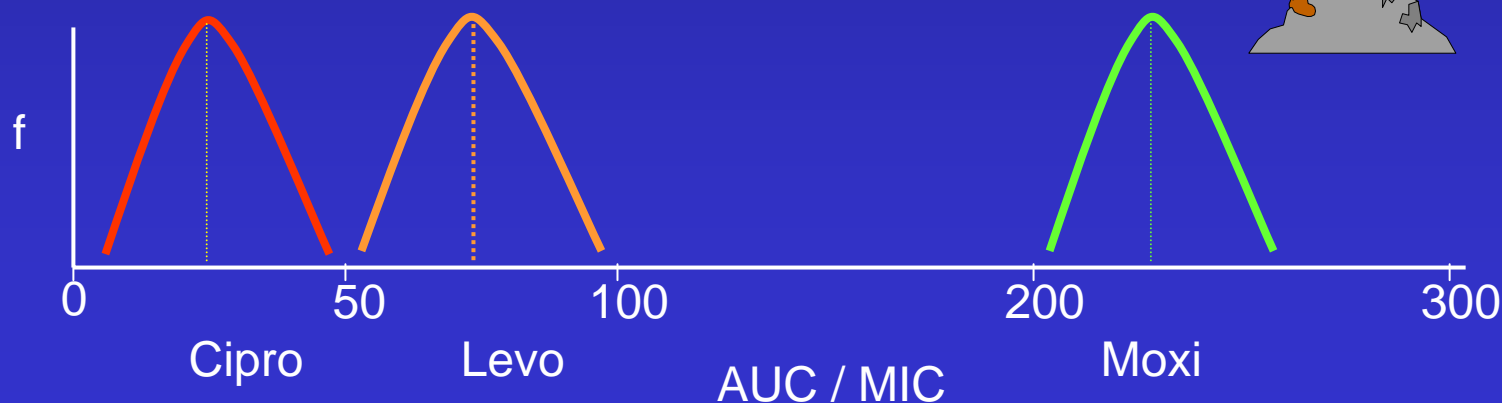
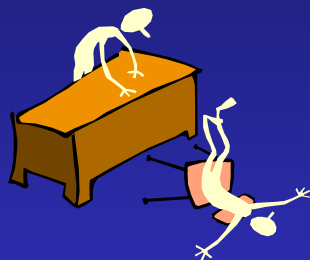


4. Los de vergelijkingen op voor de AUC-waarden voor 3 chinolonen ...



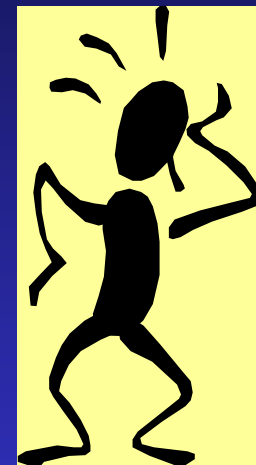
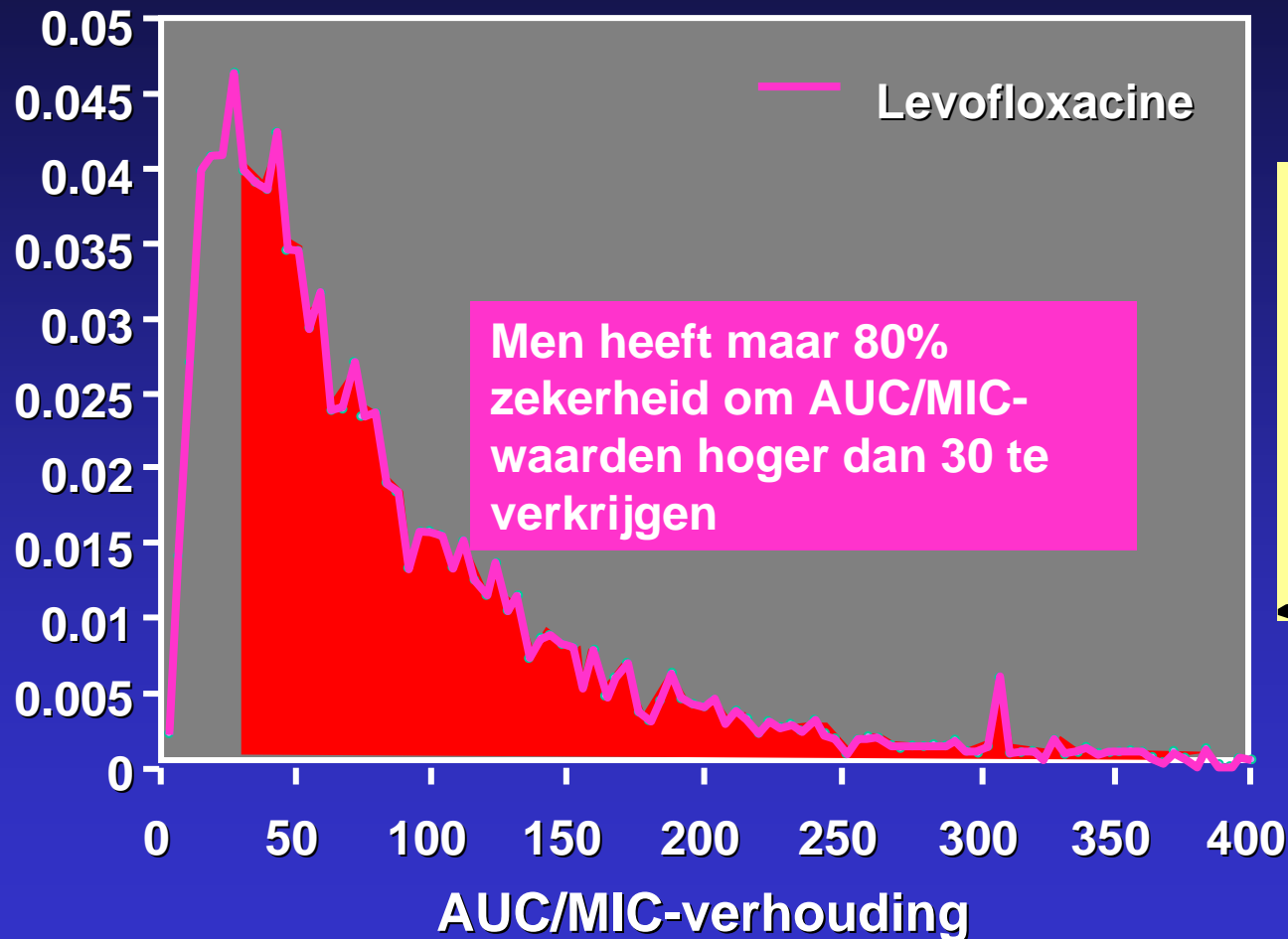
“Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)

Het resultaat is duidelijk ...



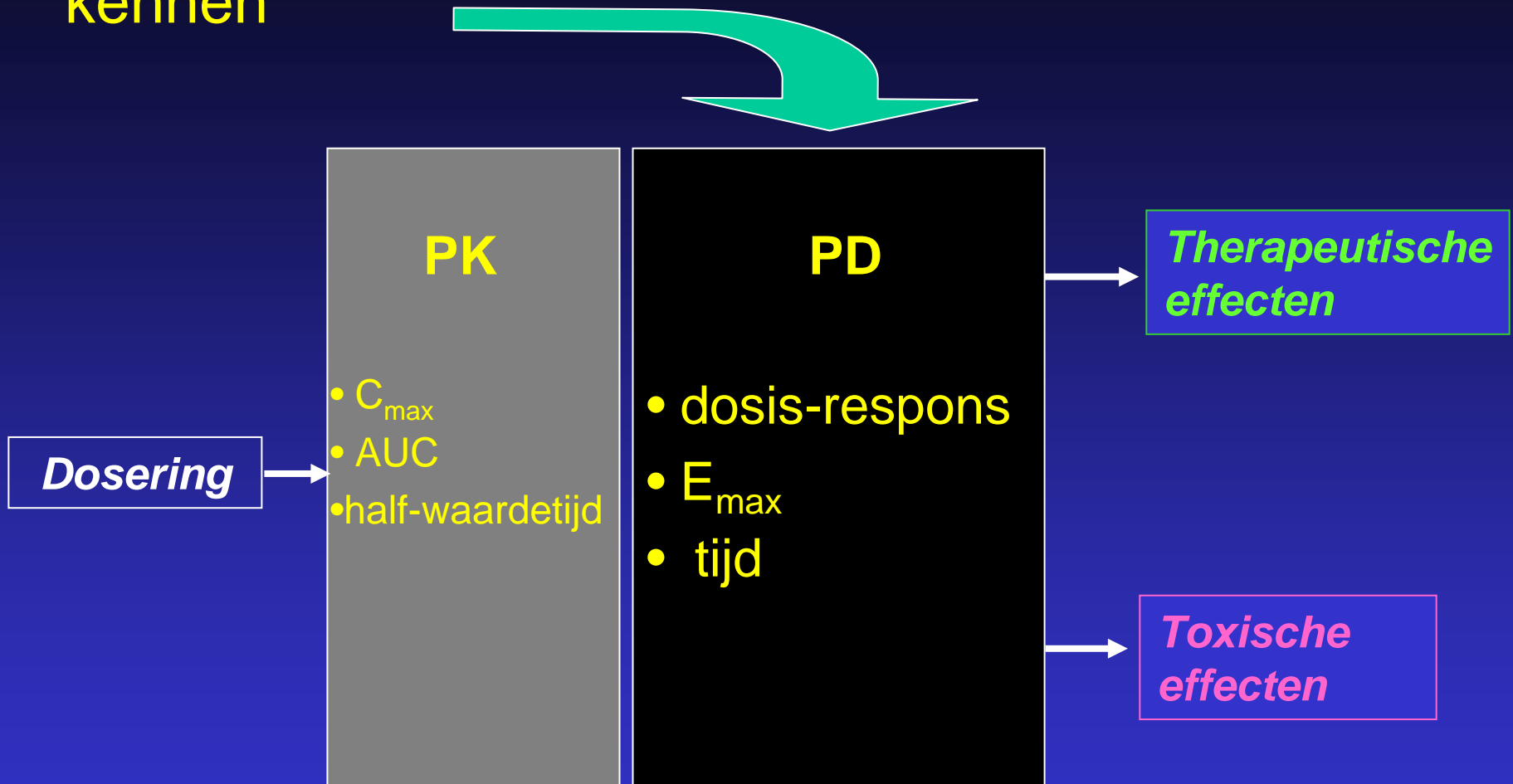
Een andere kijk op de Monte-Carlo-simulatie : Levofloxacin Vs *S. pneumoniae*

waarschijnlijkheid

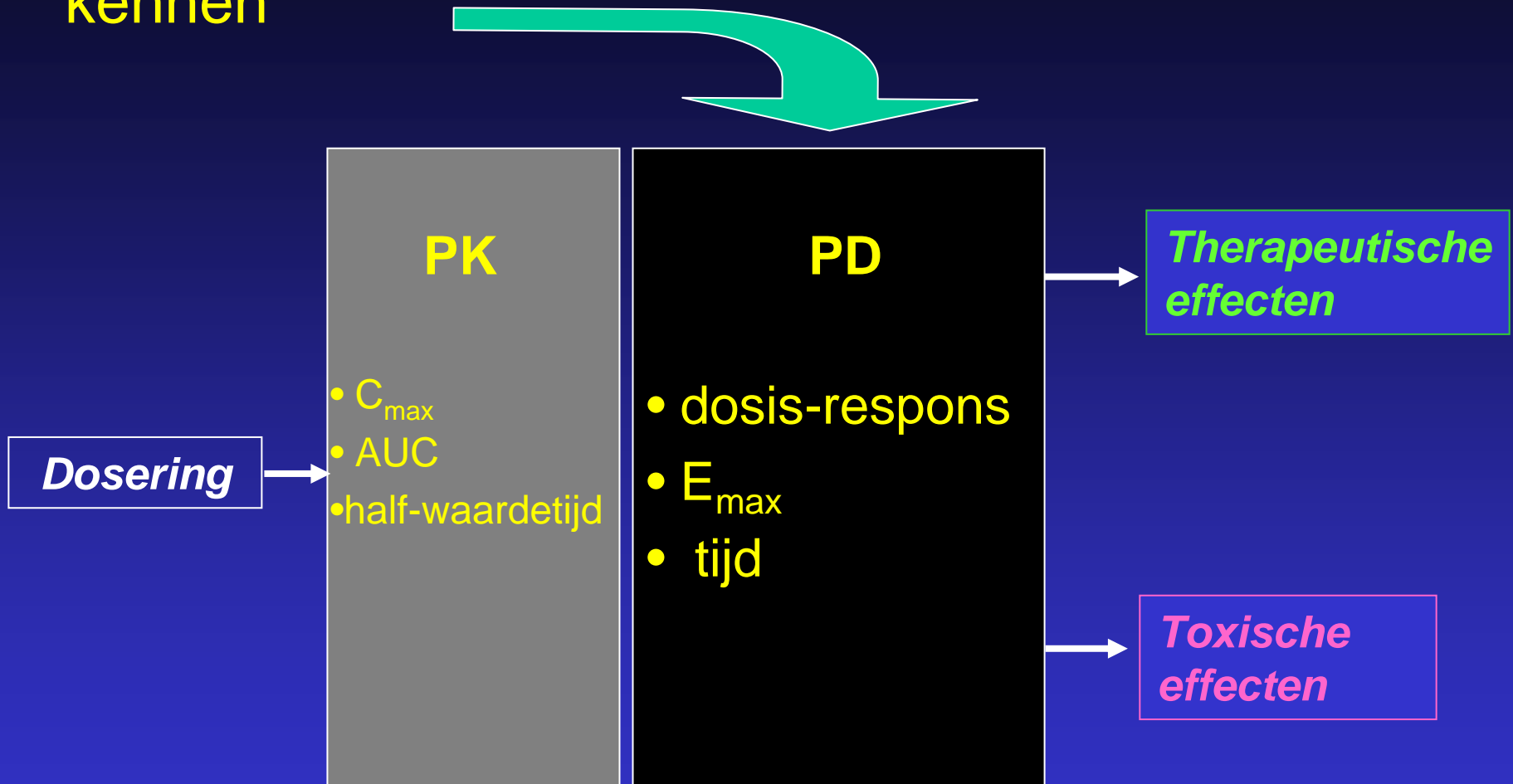


Preston SL, Drusano GL et al. AAC 1998;42:1098-1104; Ambrose PG, Grasela D. ICAAC 1999
Ambrose PG et al Chapter 17 in Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice, eds Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG. 2002. Marcel Decker, NY

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