

# Farmacodynamie: huidige gegevens

antibiotica :

In functie  
v.d. tijd



In functie v. d.  
concentratie

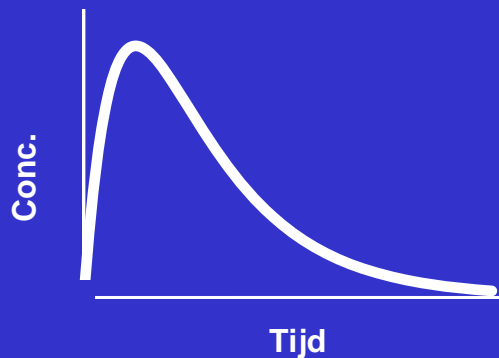


Hoe moet men doseren ?

# Van farmacokinetiek naar farmacodynamie ...

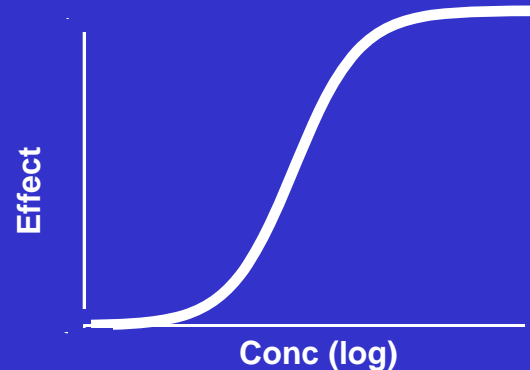
## Farmacokinetiek

conc. vs tijd



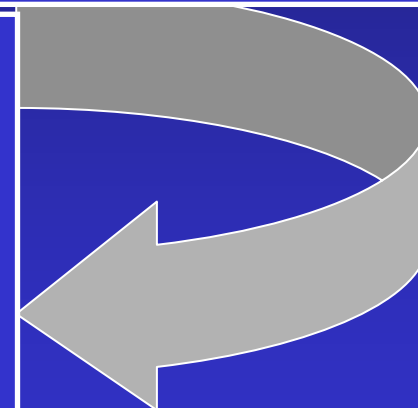
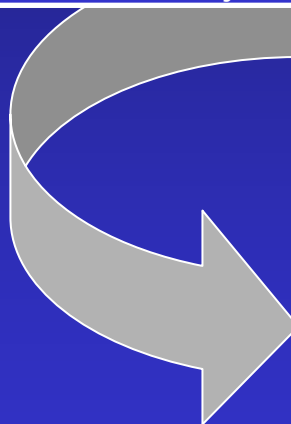
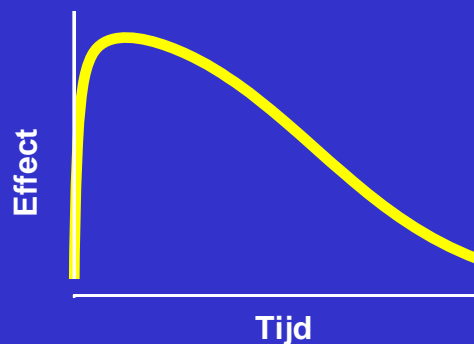
## Farmacodynamie

effect vs conc.

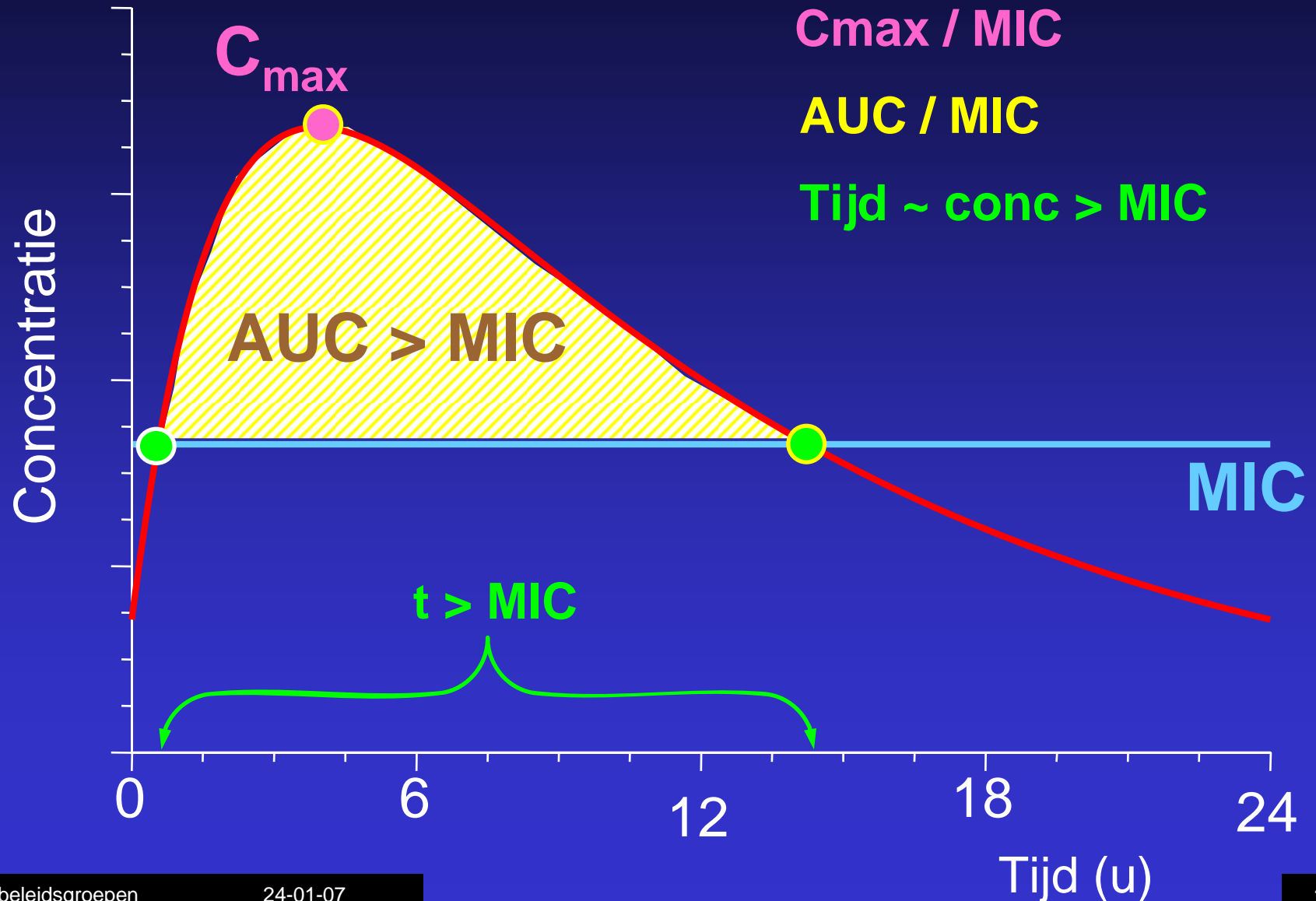


## PK/PD

effect vs tijd



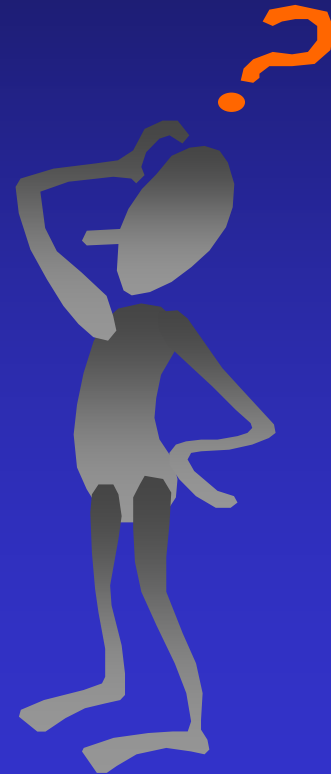
# Van farmacokinetiek naar farmacodynamie...



# 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



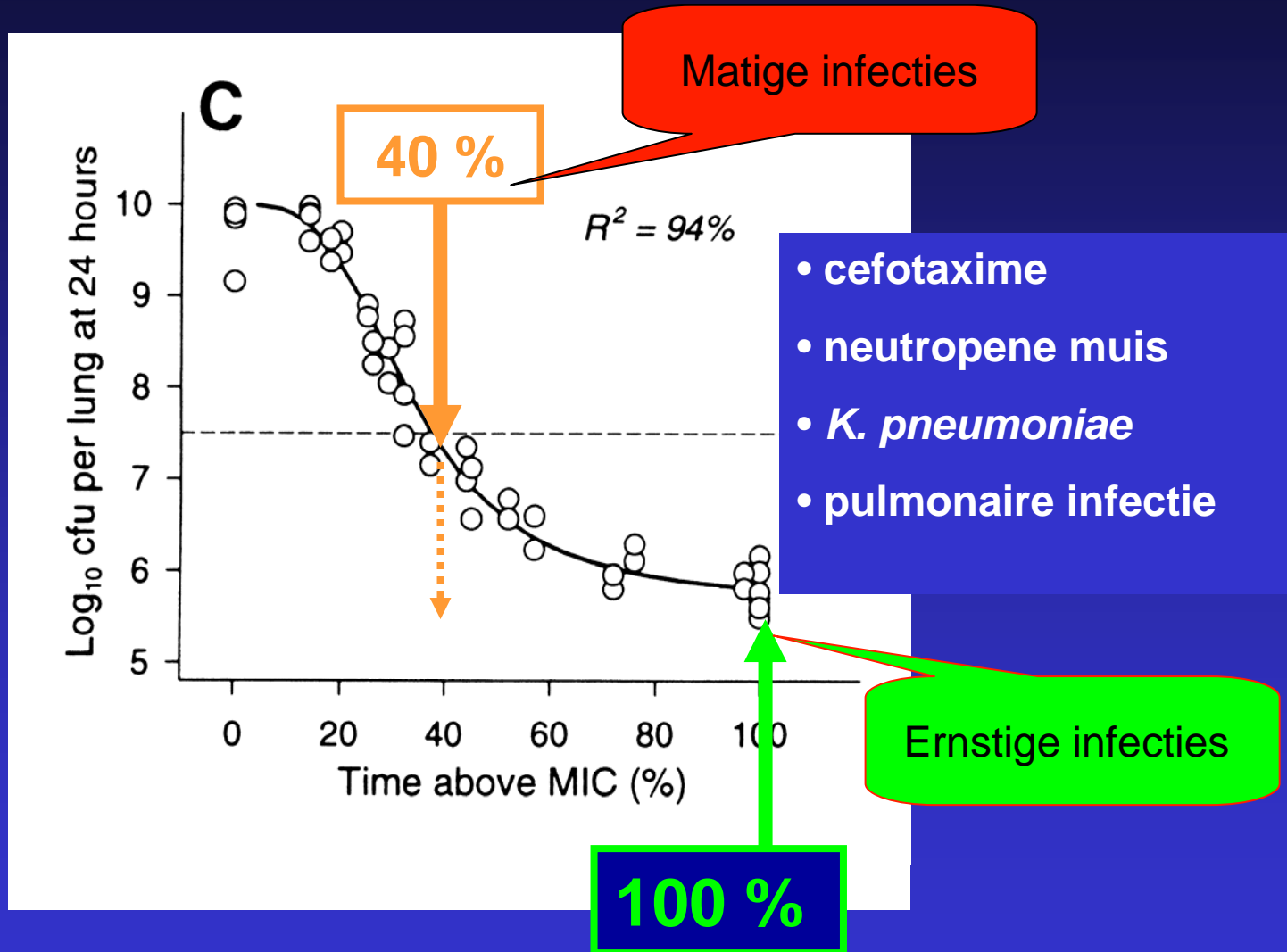
# Antibiotica van Groep # 1

(naar W.A. Craig, 2000; herzien in 2002-2005)

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

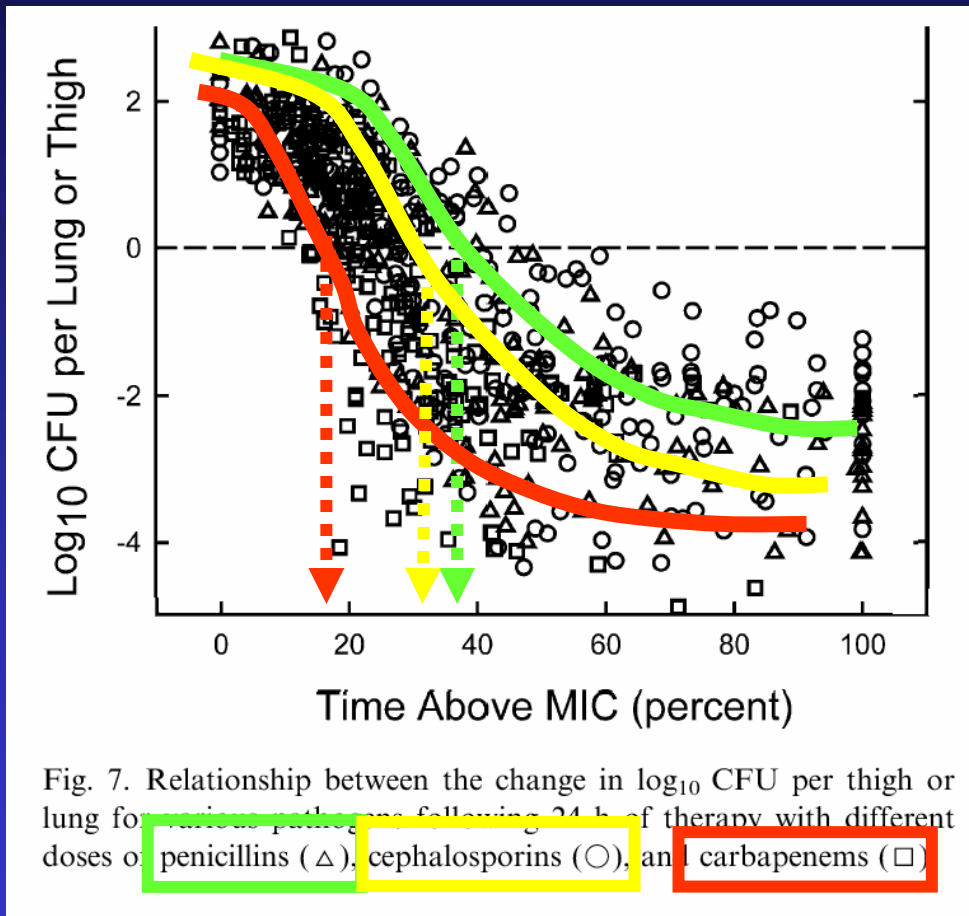
AB	PK/PD-parameter	Doel
$\beta$ -lactams flucytosine	Tijd > MIC	Duur van de blootstelling maximaliseren

# Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



# Meer experimentele gegevens met penicilline, cephalosporine en carbapenem

...



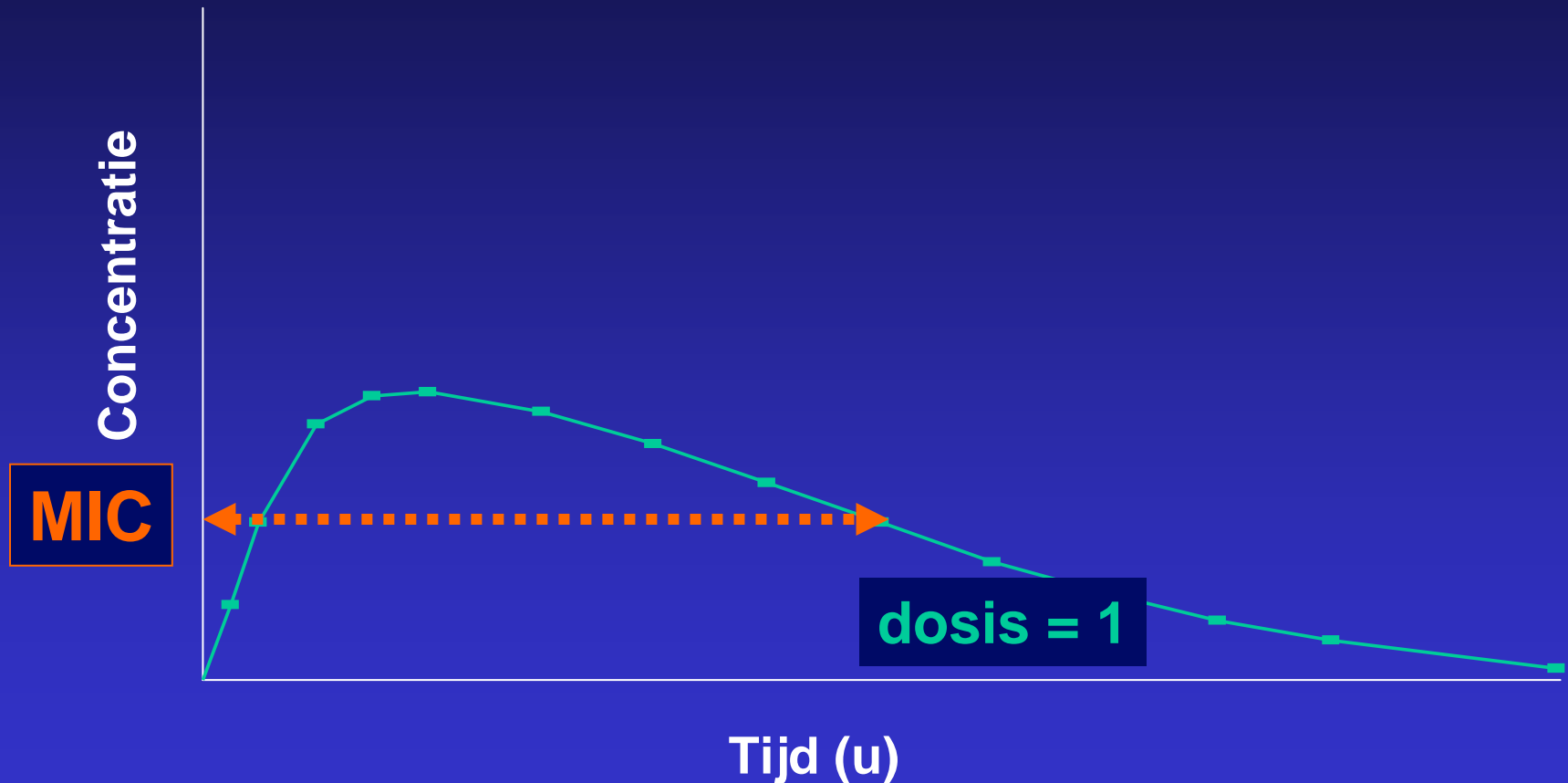
Verschillende pathogenen

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

Andes & Craig Int. J. Antimicrob. Agents 2002, 19: 261-268

# Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

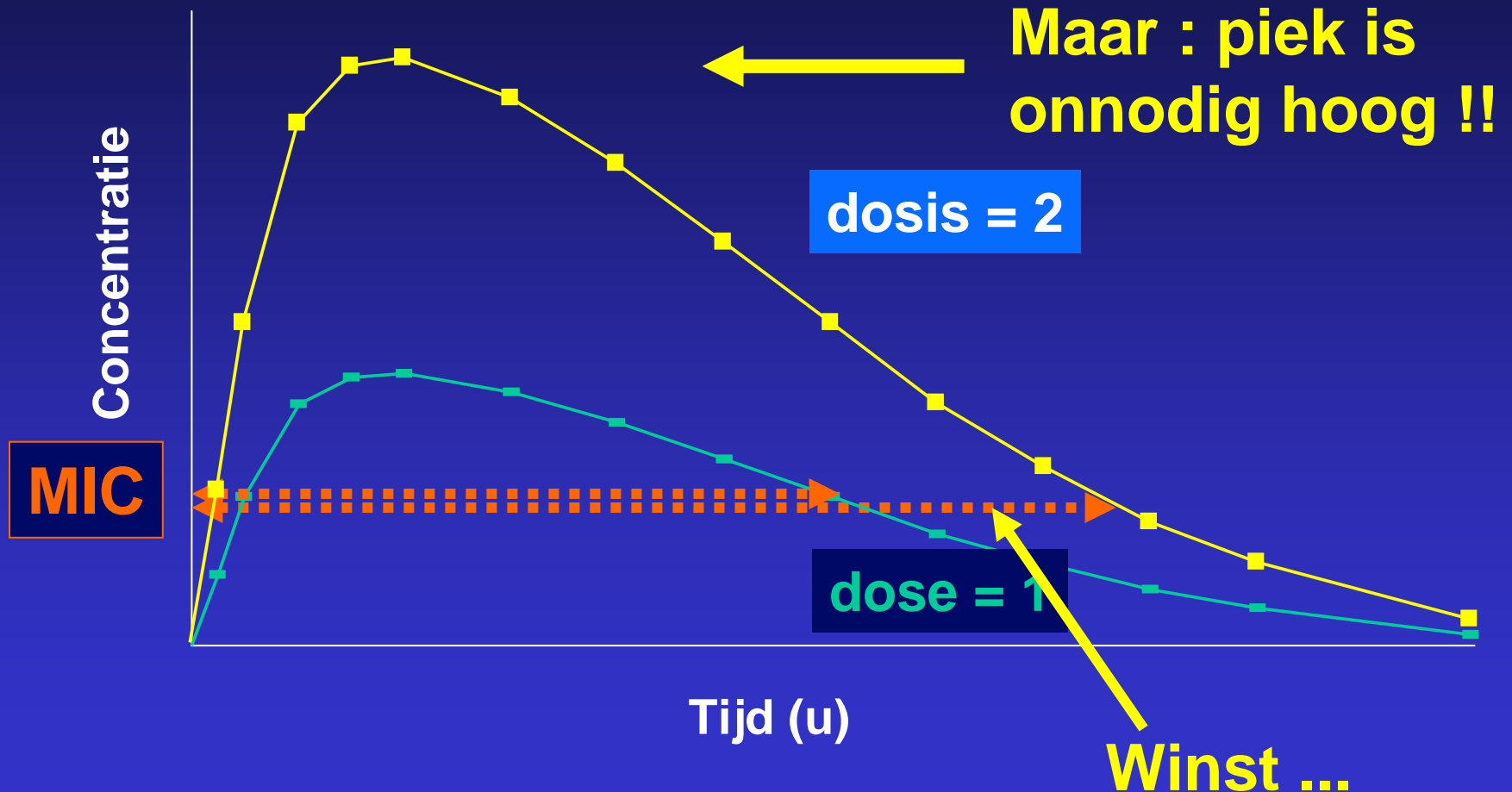
## 1. De eenheidsdosis verhogen ?





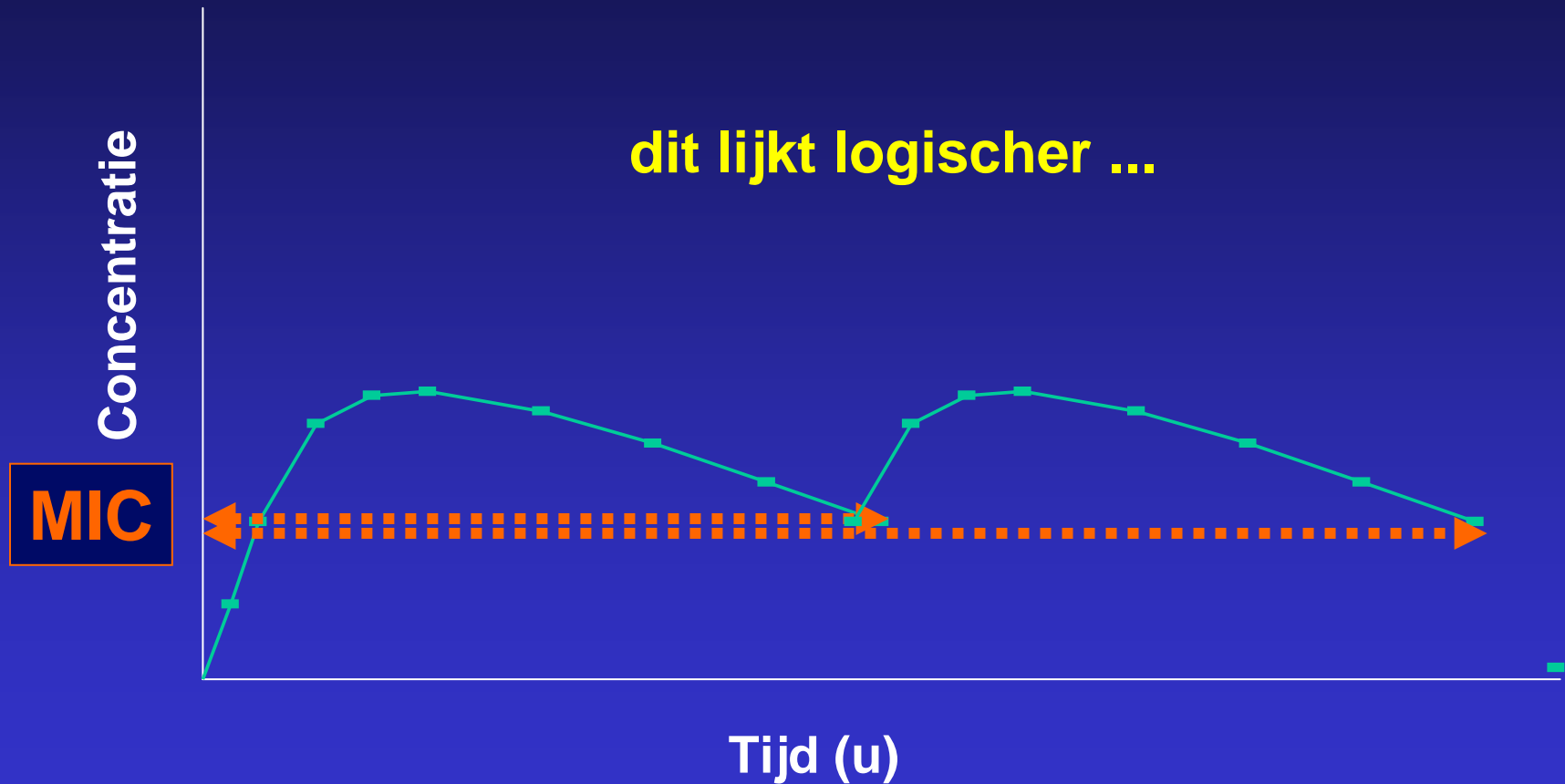
# Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

## 1. De eenheidsdosis verhogen ?



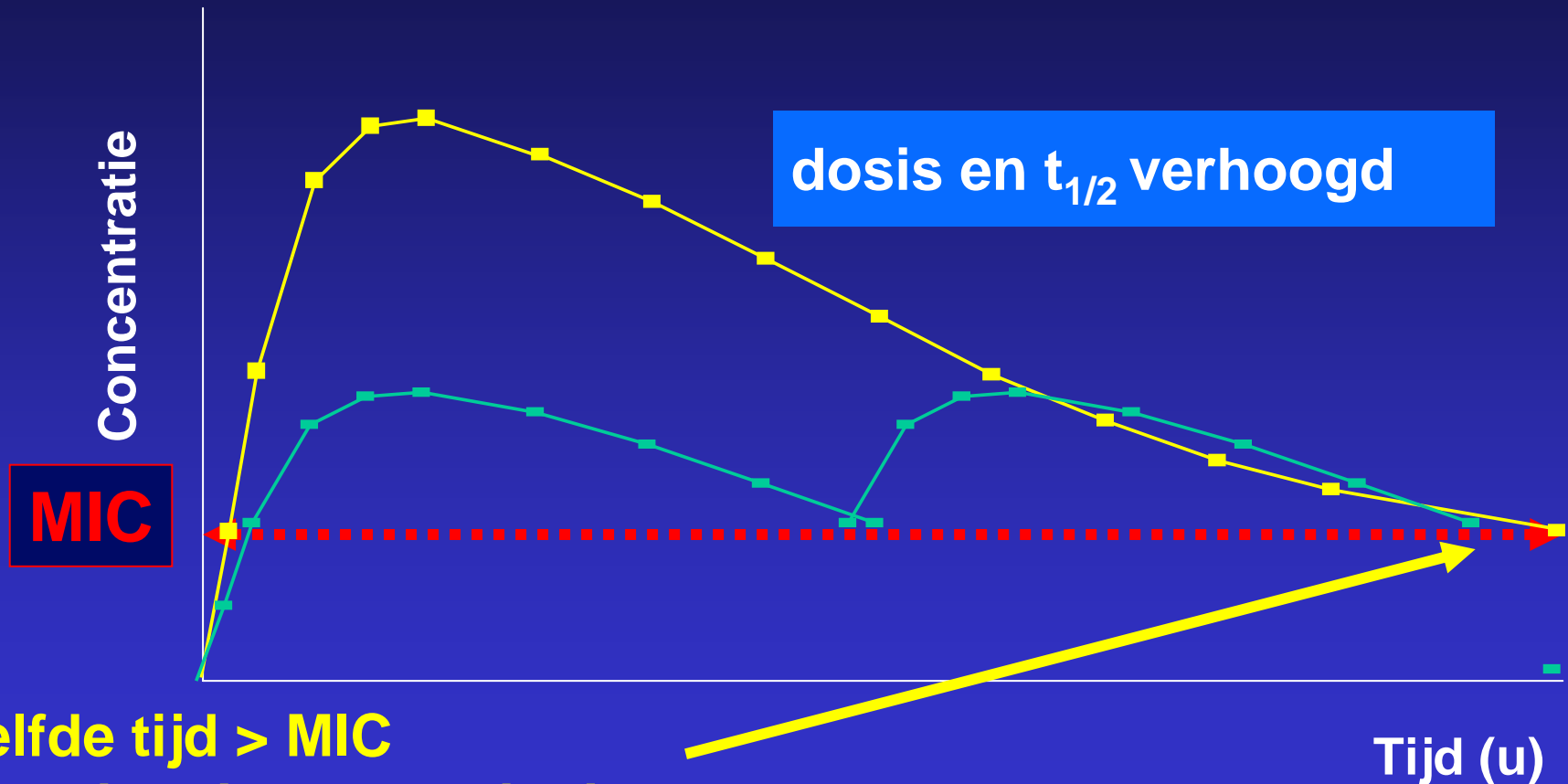
# Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

## 2. Het aantal toedieningen verhogen ?



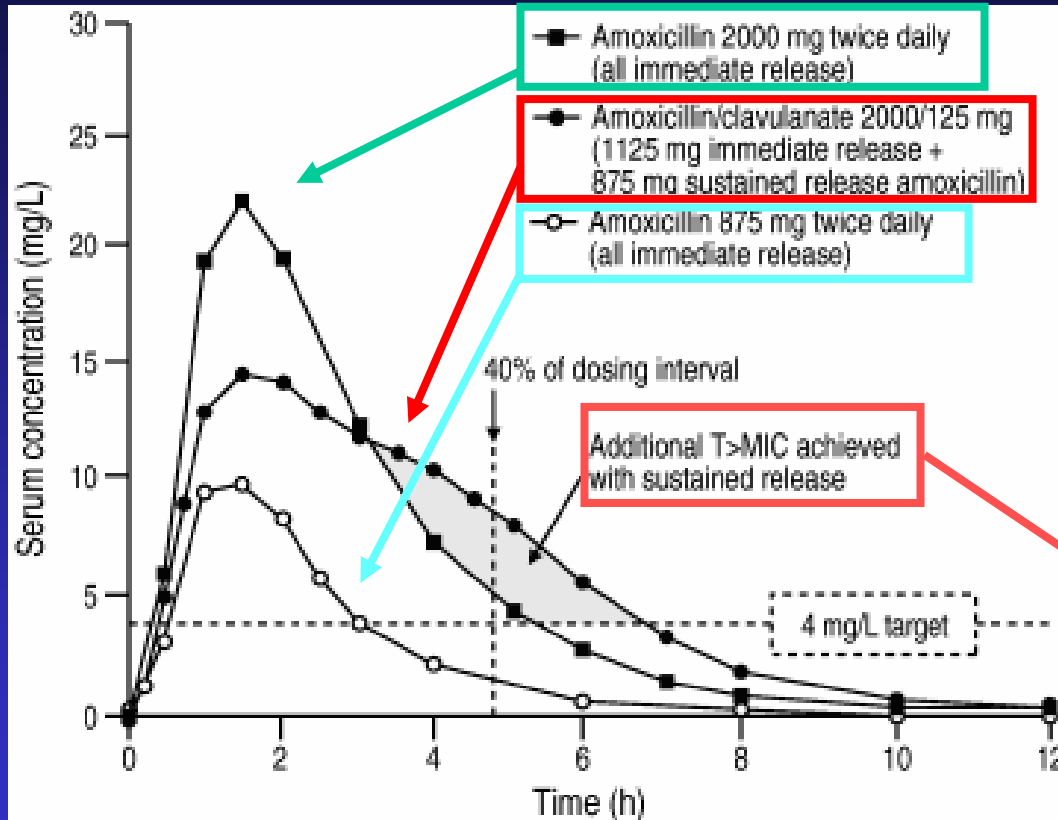
# Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

## 3. Een retardvorm met een hogere dosis ontwerpen ?



Zelfde tijd  $>$  MIC  
Maar in minder toedieningen...  
→ Betere therapietrouw

# 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

# $\beta$ -lactams : toepassingen...

- Respiratoire infecties (orale toediening)...



- Ernstige infecties (intraveneuze toediening)



# Orale $\beta$ - lactams en *S. pneumoniae*

Een MIC van  $\sim 2-4 \mu\text{g/ml}$  is het hoogste dat u kan bereiken onder optimale omstandigheden, d.w.z. 3x/dag en met een totale dagelijkse dosis van

- 4 g voor amoxicilline
- 1.5 g voor cefuroxime-axetil



**PK/PD kritisch punt voor  $\beta$ - lactam po:**

**MIC  $< 4 \mu\text{g/ml}$**

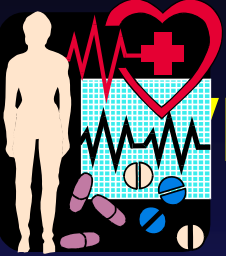
# $\beta$ -lactams : toepassingen...

- Respiratoire infecties (orale toediening)...



- Ernstige infecties (intraveneuze toediening)





# Typische farmacokinetiek van een $\beta$ -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

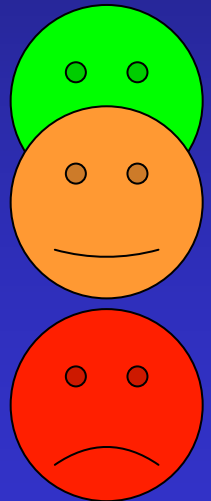
\* Eénmalige toediening; halfwaardetijd van 2u ;  $V_d = 0.2$  l/kg



# Typische farmacokinetiek van een $\beta$ -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 $\beta$ -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  $\beta$ -lactams te verhogen bij de moeilijke gevallen ...

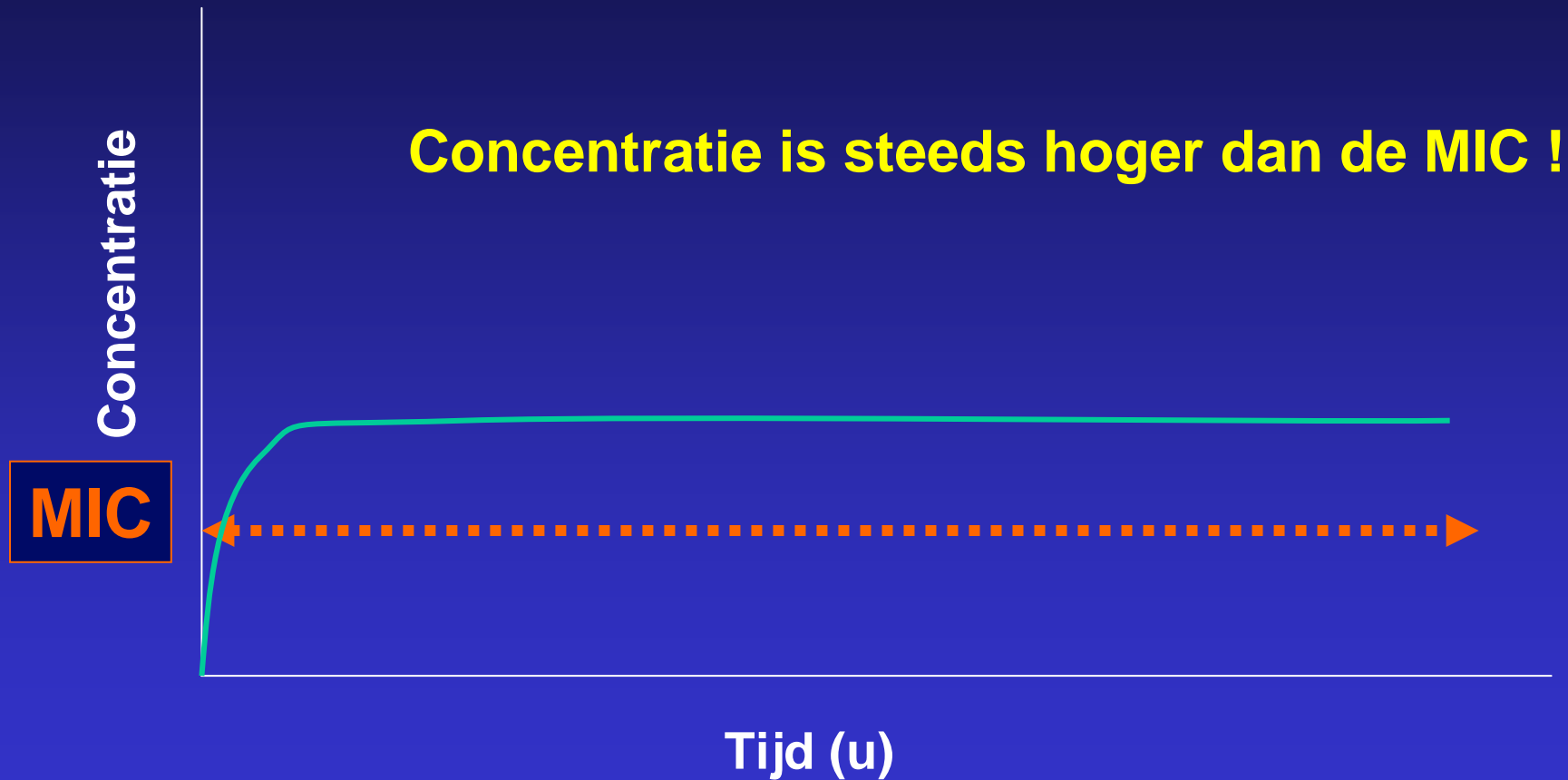


**PK / PD - kritisch punt voor een  $\beta$ -lactam**

**IV:  $MIC < 8 \text{ } \mu\text{g/ml}$**

# Kan het nog beter ?

## 4. Continu infuus



# 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  $\beta$ -lactam is erg delicaat ...
    - temperatuur !!!
- Mogelijke incompatibiliteit met andere moleculen die eveneens in continu moeten toegediend worden



**Voorzichtigheidsregels in acht houden ....**

# Antibiotica van groep # 2

(naar W.A. Craig, 2000; herzien in 2002-2005)

- 2. Tijdsafhankelijke antibiotica,**  
weinig of niet beïnvloed door de concentratie,  
maar met langere nawerking (postantibiotisch  
effect)

<b>AB</b>	<b>PK/PD Parameter</b>	<b>Doel</b>
glycopeptiden tetracyclinen macroliden linezolidum streptograminen	<b>AUC / MIC</b>	<b>De hoeveelheid antibioticum optimaliseren</b>

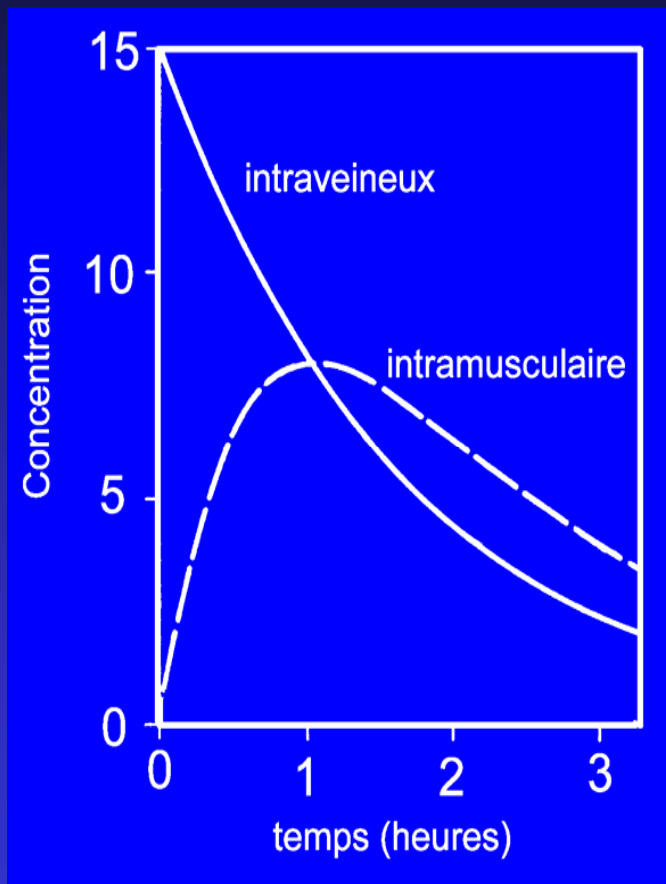
# Antibiotica van groep # 3

(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

⇒  $\text{piek} = \text{dosis} / V_d$

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

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

# 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

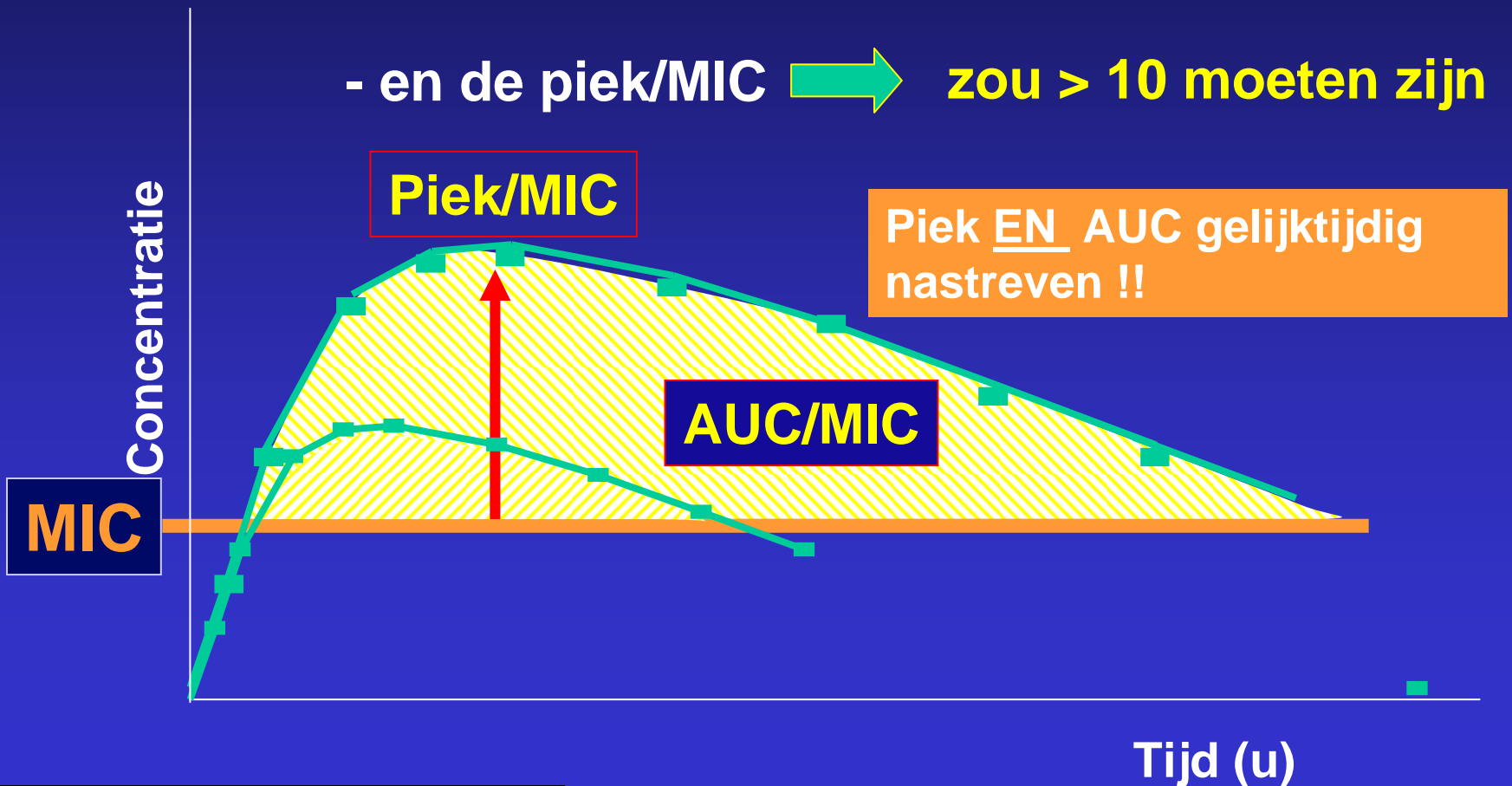
- Genta, Netil, Tobra :  $2 \mu\text{g} / \text{ml}$
- Amika / Isepa :  $4 \mu\text{g} / \text{ml}$



# Fluoroquinolonen : een piek en een AUC verkrijgen

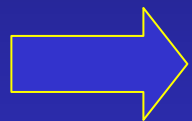
De toegediende dosis verhogen ter optimalisatie van :

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

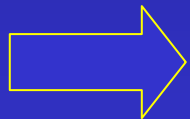


# Hoe kan men AUC/MIC optimaliseren ?

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



De dagelijkse dosis aanpassen  
~ beoogde AUC



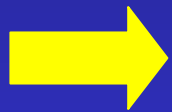
Het aantal toedieningen aanpassen  
~ farmacokinetiek van de molecule

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

We herhalen :

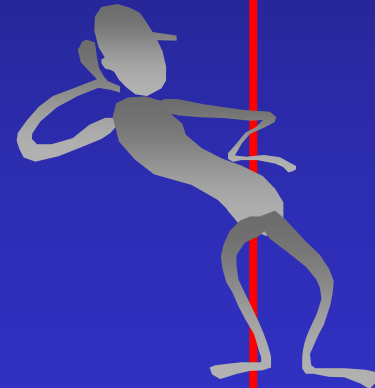
- De 24u-AUC is evenredig met de **dagelijkse dosis**
- de piek is evenredig met de **eenheidsdosis**

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



doeltreffendheid

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



# PK/PD breekpuntend voor fluoroquinolonen

Drug	Typical daily dosage <sup>a</sup>	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity ( $\mu\text{g/ml}$ ) for	
		$C_{\text{max}}$ in mg/L total/free (dose)	$\text{AUC}_{24 \text{ h}}$ ( $\text{mg} \times \text{h/L}$ ) total/free	Efficacy <sup>b</sup>	Prevention of resistance <sup>c</sup>
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.1
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (500 mg PO)	24/18	0.2–0.8	0.2
Ofloxacin	400 mg	4/3 (400 mg PO)	40/30	0.3–0.9	0.4
Levofloxacin	500 mg	4/2.8 (500 mg PO)	40/28	0.3–0.9	0.3
Moxifloxacin	400 mg	3.1/1.8 (400 mg PO)	35/21	0.2–0.7	0.2

Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM.  
 Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005 Apr;11(4):256-80. PMID: 15760423

# 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

# PK/PD : wat moeten we onthouden ?



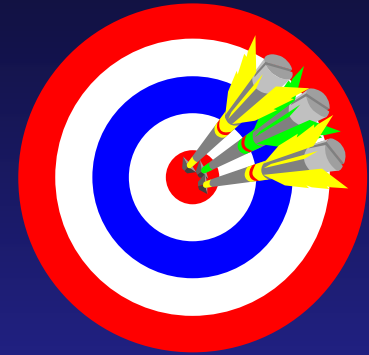
1. Voor elke antibioticum moeten we, **op basis van de PK/PD**
  - het toedieningsschema bepalen
  - de dagelijkse dosis bepalen
2. De dosering aanpassen aan de **gevoeligheid** van de bacterie
  - op basis van de MIC van geïsoleerde kiem
  - of, bij gebrek hieraan, op basis van de lokale epidemiologie

# farmacodynamie: op naar de toekomst

...

**vandaag :**

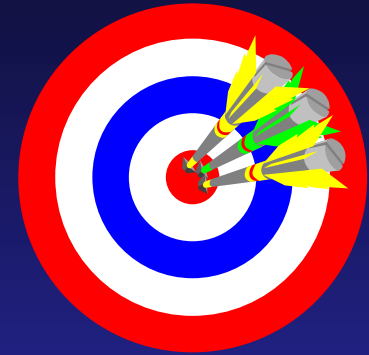
deze concepten toepassen  
kan bijdragen tot een optimale  
doeltreffendheid



# 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

