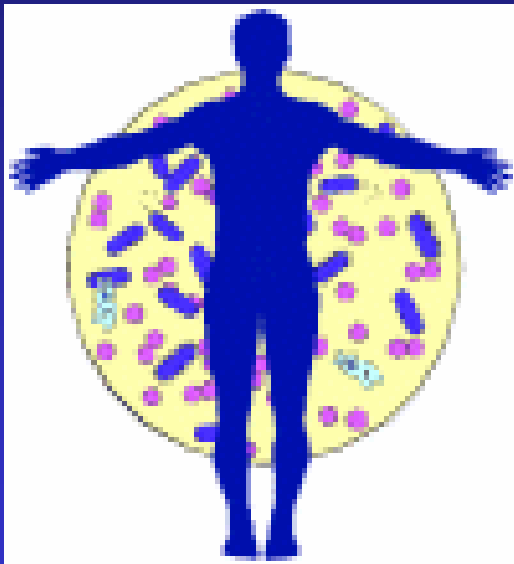


PK/PD van antibiotica of Wat u altijd al wilde weten maar niet durfde te vragen ...



- 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 15 jaar geleden algemeen “*terra incognita*”

PK/PD sedert 1989 ...

- Het gebruik van bestaande geneesmiddelen werd verbeterd
 - aminoglycosiden "once-daily"
 - AUC-gebaseerd fluoroquinolonen gebruik
 - 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 ...

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 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

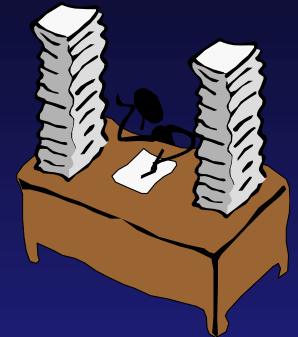
www.isap.org



Het programma alstublieft ...

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

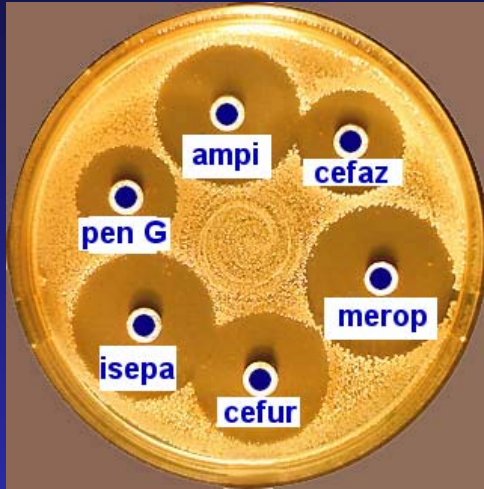
Referenties



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 ?

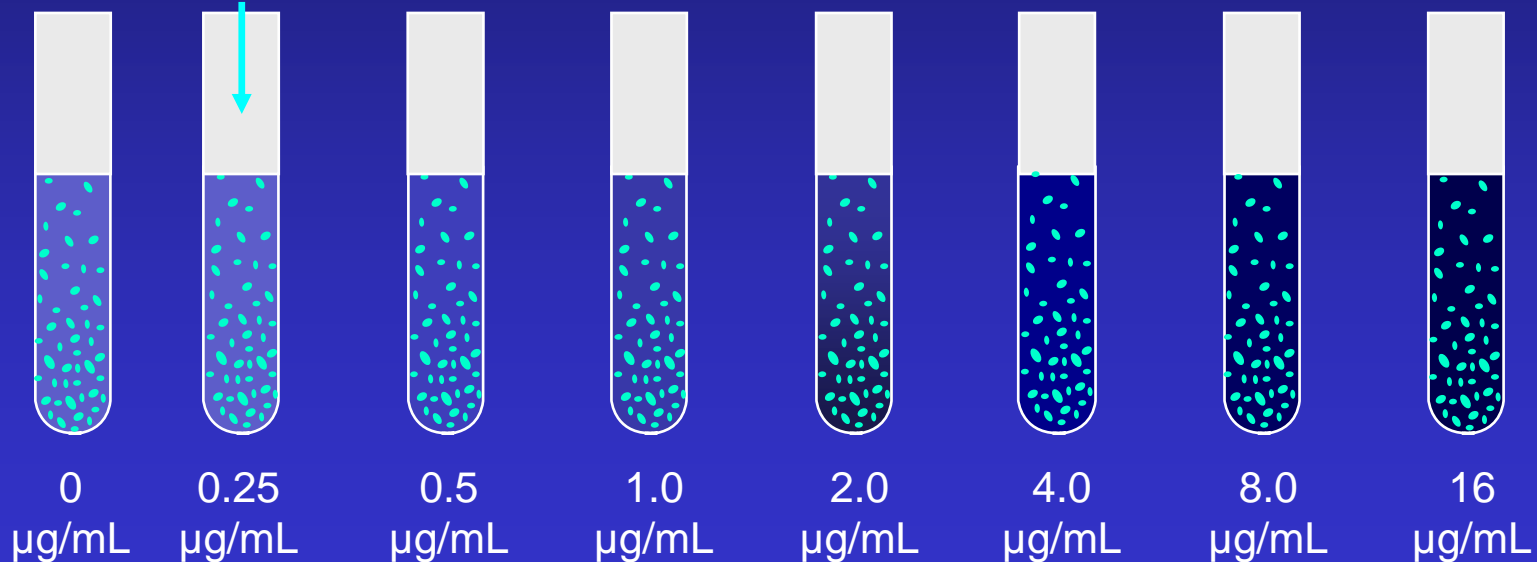
In vitro bepaling van de activiteit van een antibioticum : MIC

⇒ kwantitatieve bepaling

Minimal inhibitory concentration

1. inoculatie

Gekende hoeveelheid bacteriën

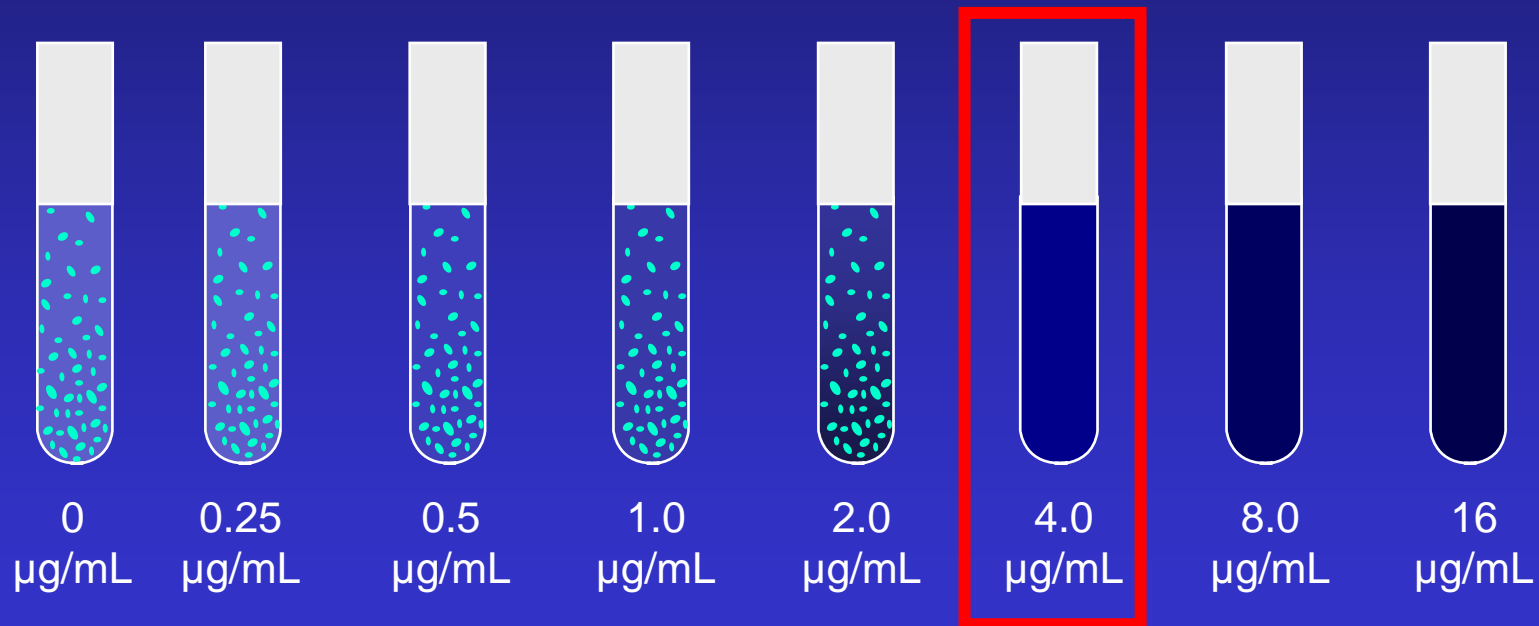


Steeds hogere concentraties antibioticum

In vitro bepaling van de activiteit van een antibioticum : MIC

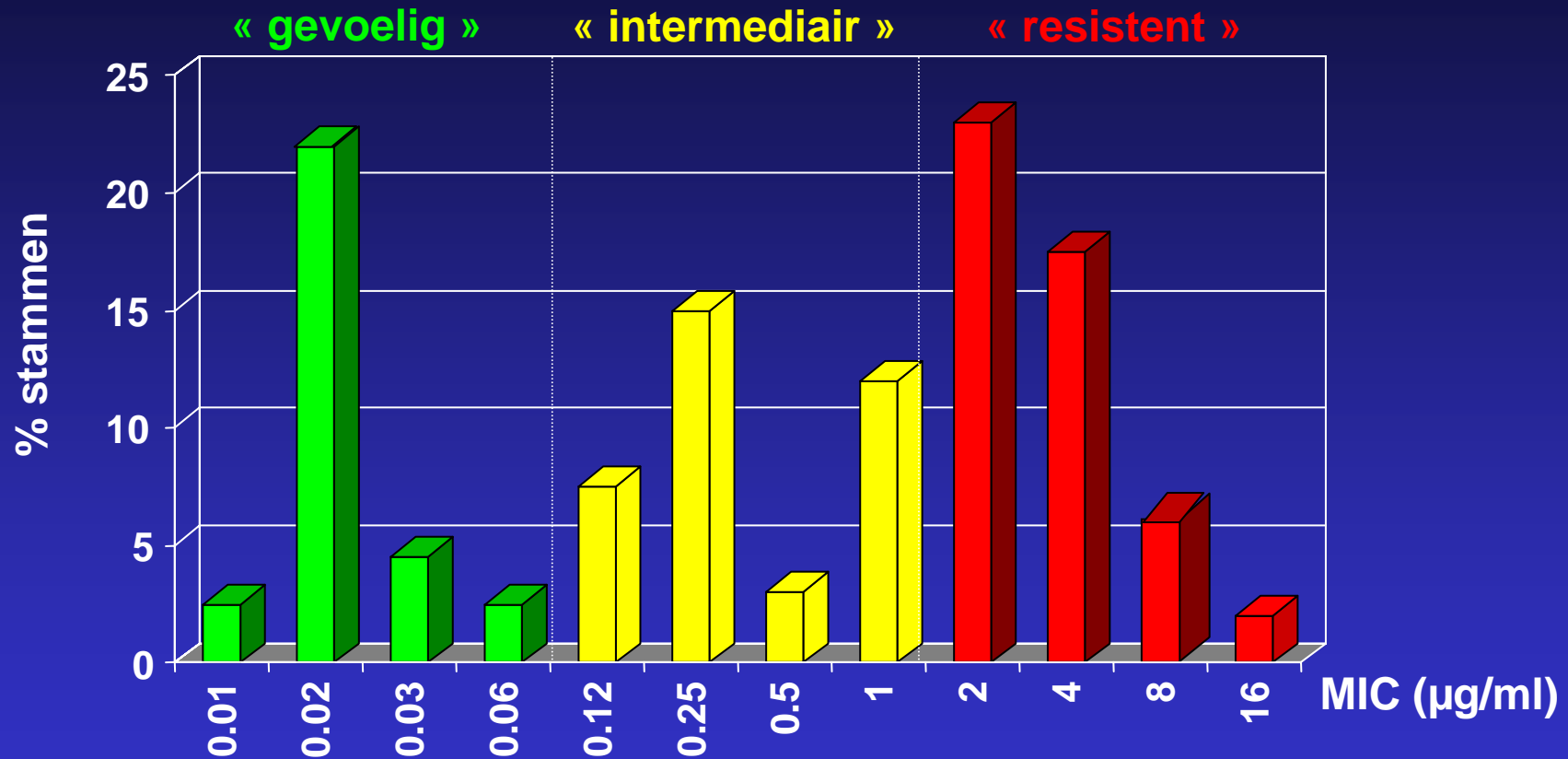
⇒ Kwantitatieve bepaling

2. incubatie 37°C - 18-24 u

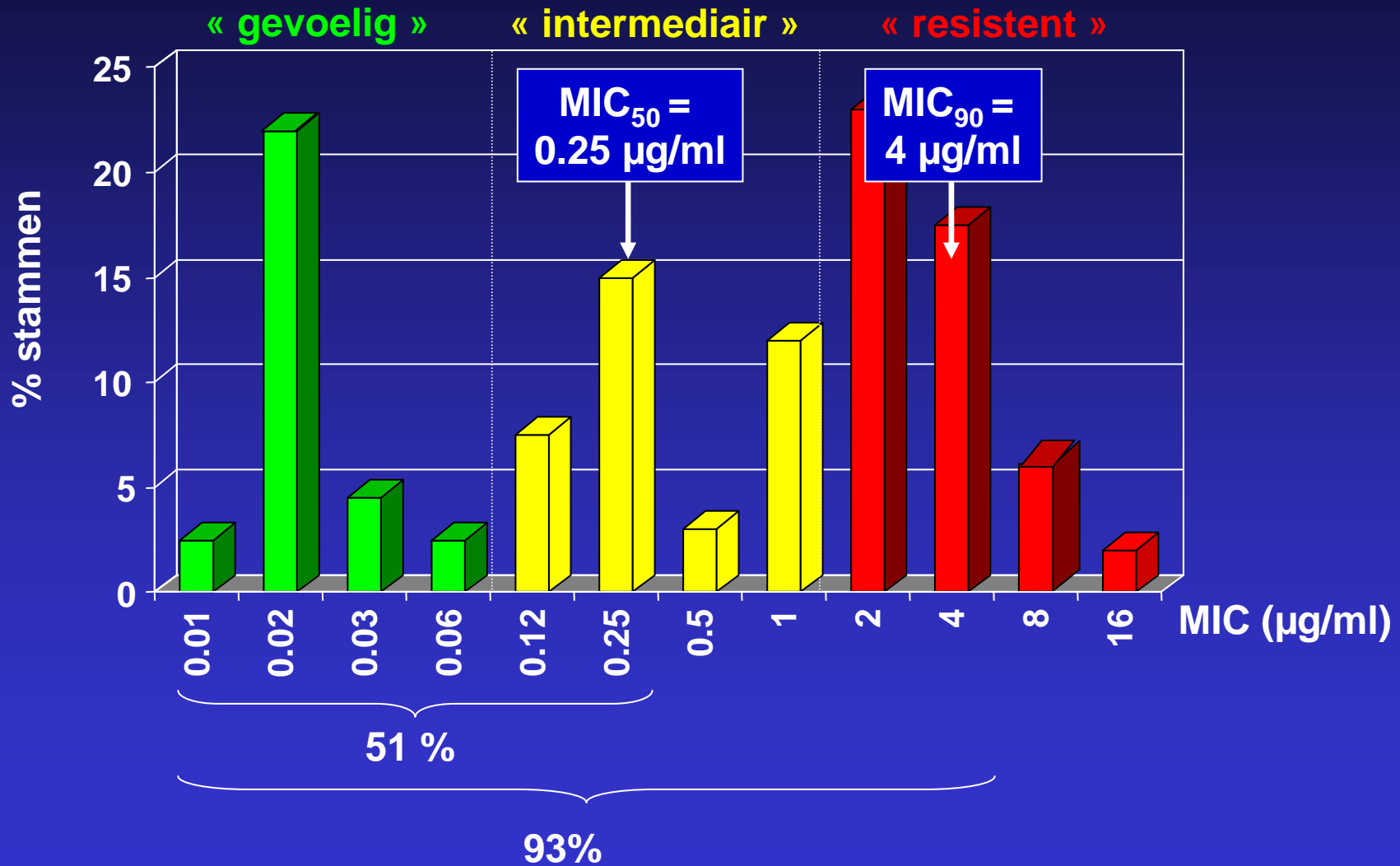


MIC = de laagste antibioticum- concentratie die de bacteriegroei verhindert

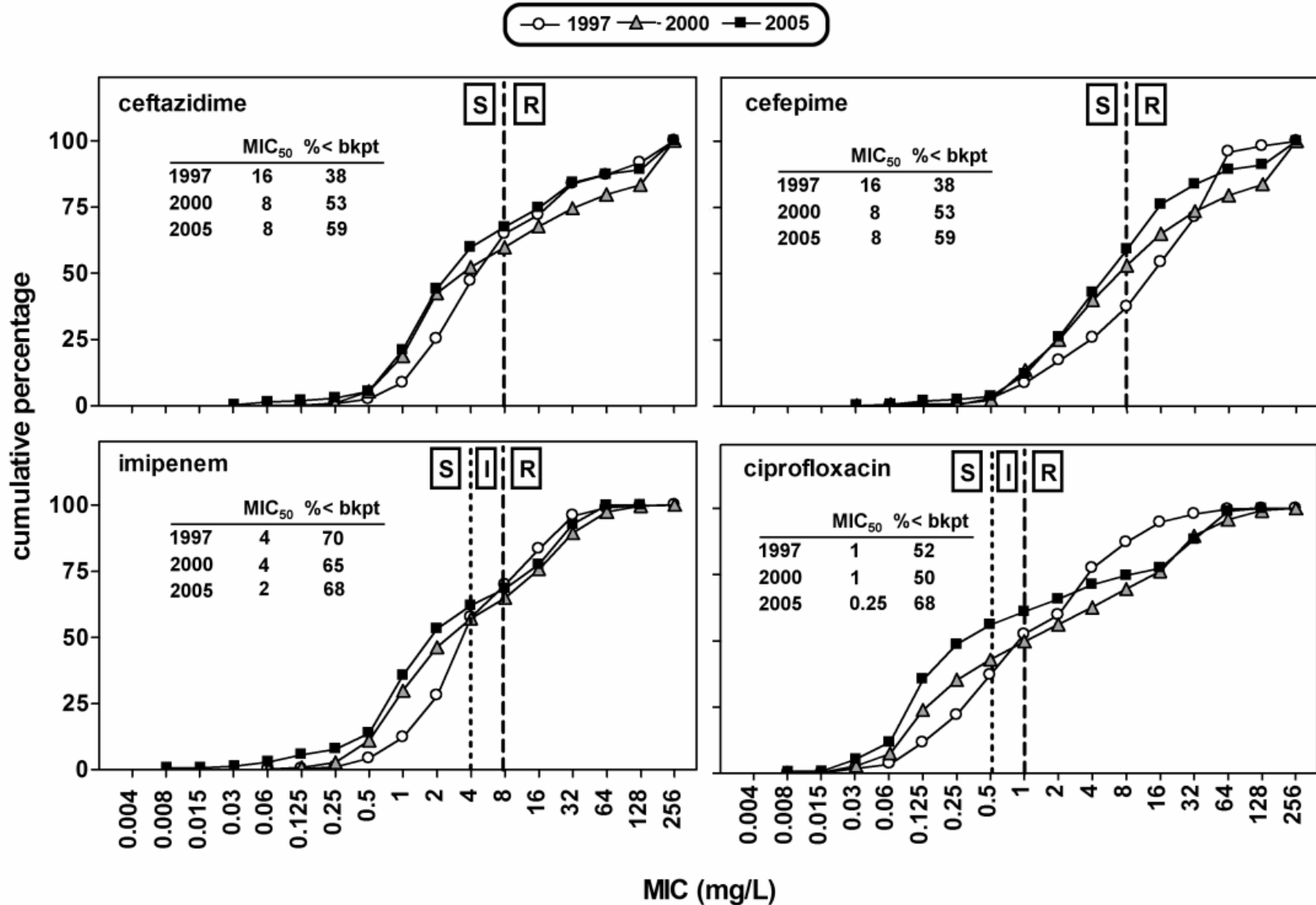
Gevoeligheid van de bacteriepopulaties : MIC₅₀ en MIC₉₀



Gevoeligheid van de bacteriepopulaties : MIC₅₀ et MIC₉₀



Een voorbeeld met *P. aeruginosa*



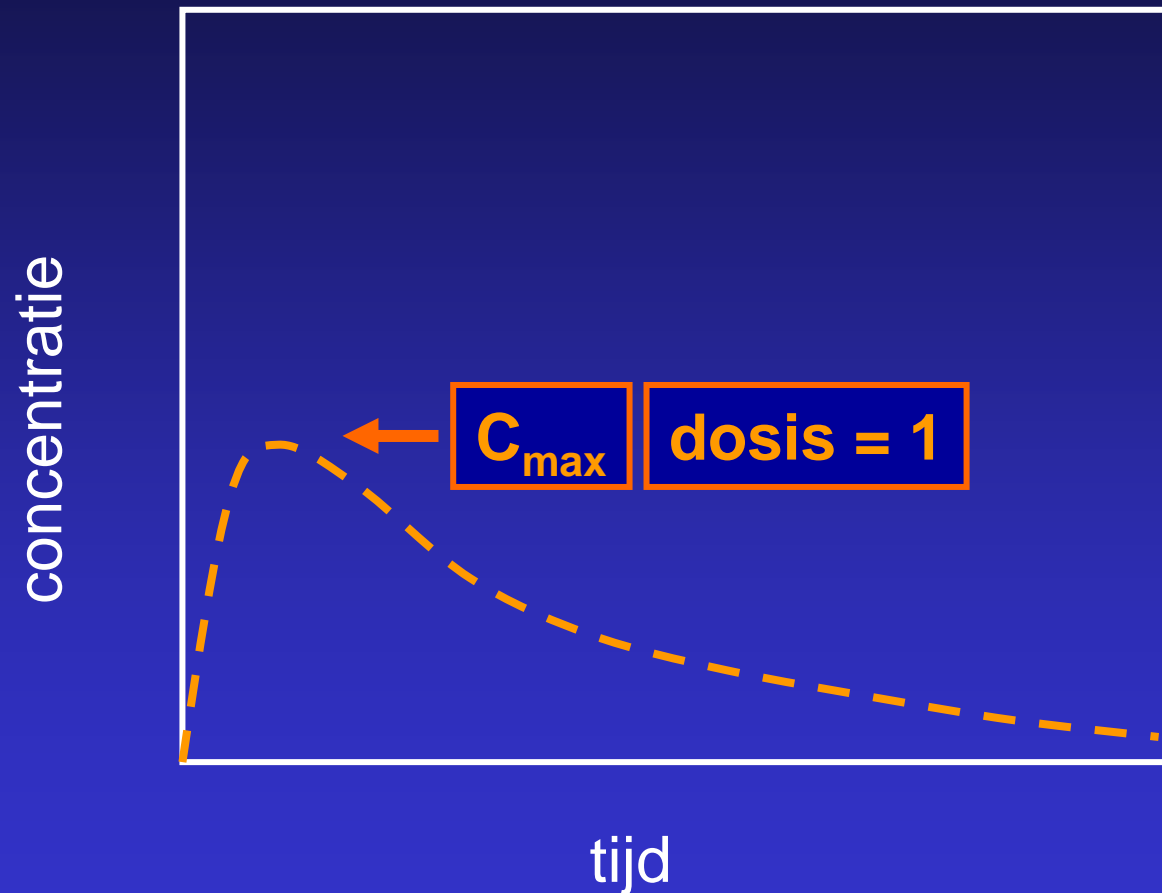
Algemene kennis over farmacokinetiek (PK)



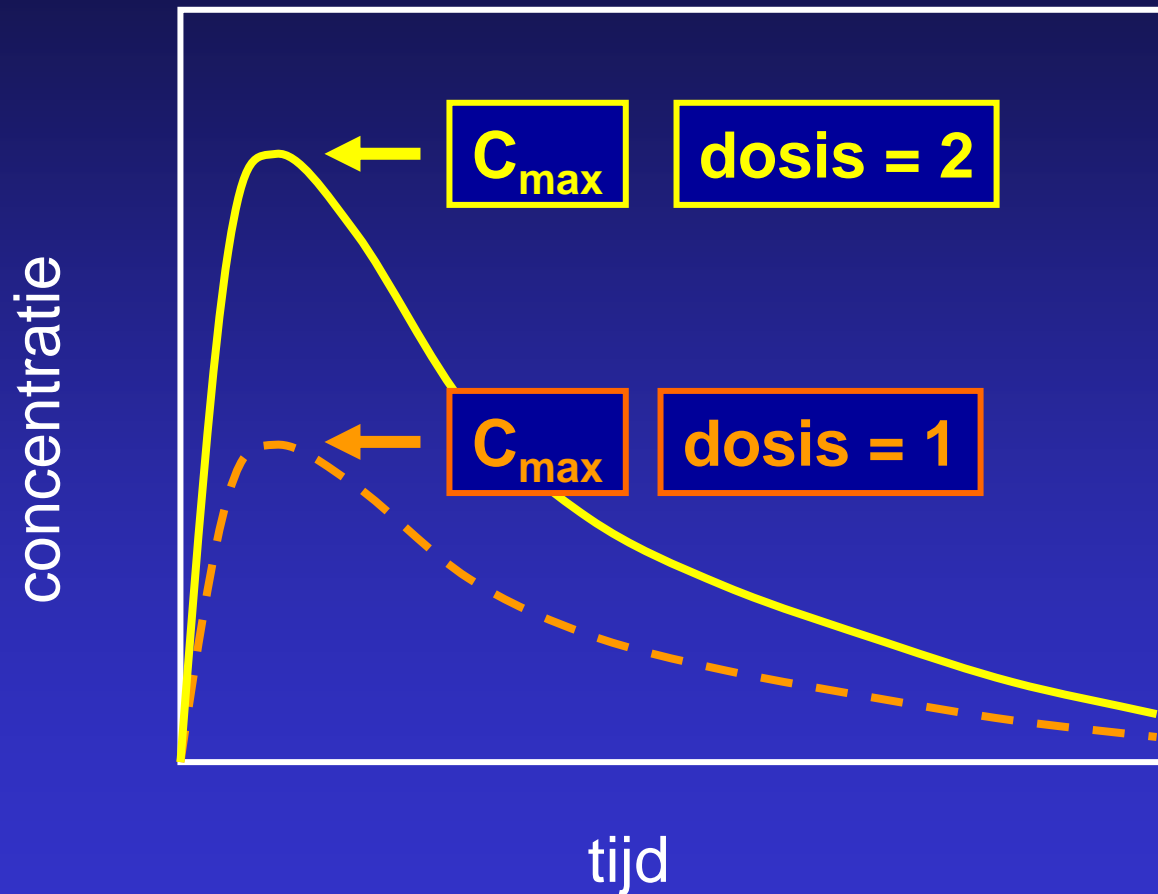
- C_{max} ,
- klaring,
- V_d ,
- halfwaardetijd,
- AUC,
- biologische beschikbaarheid,
- proteïnebinding

Let us travel together !!!

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 !

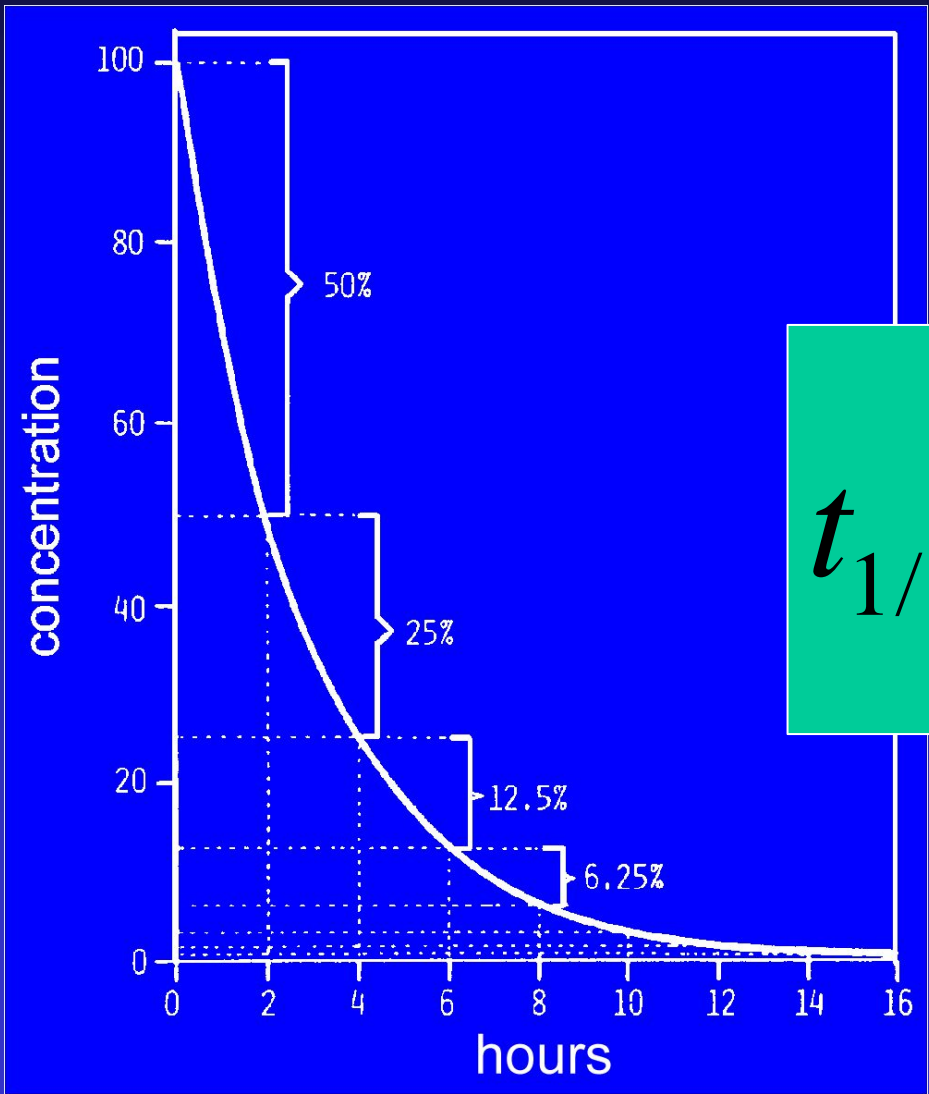
Halfwaardetijd ($t_{1/2}$)

- 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 ...

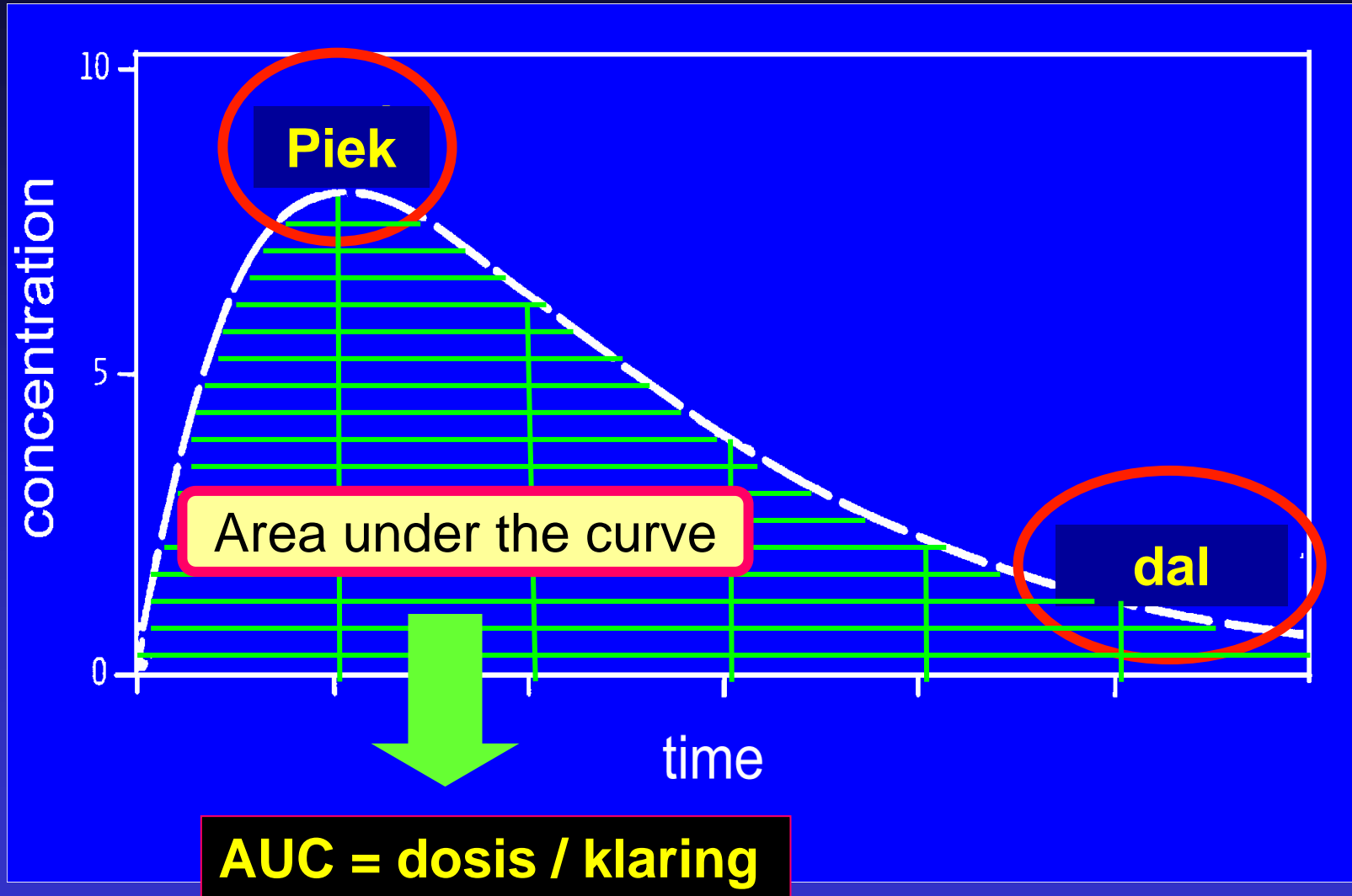
- Het blijft een **secundaire** farmacokinetische parameter omdat deze parameter afhankelijk is van de klaring EN het verdelingsvolume

Waarom is de halfwaardetijd slechts een secundaire parameter ?



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

Area under the curve (AUC)



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

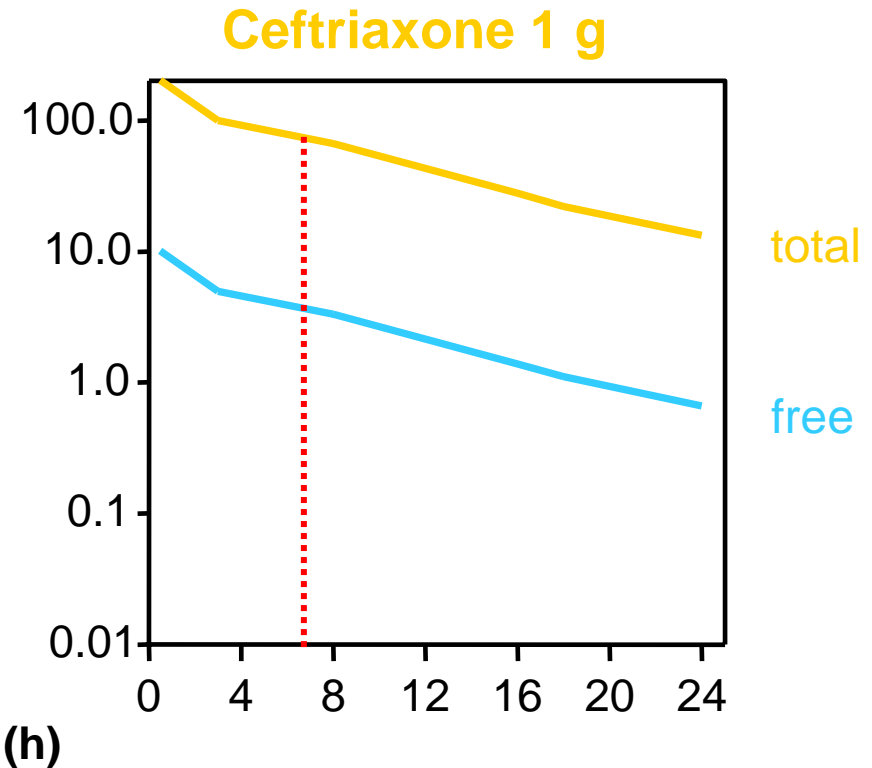
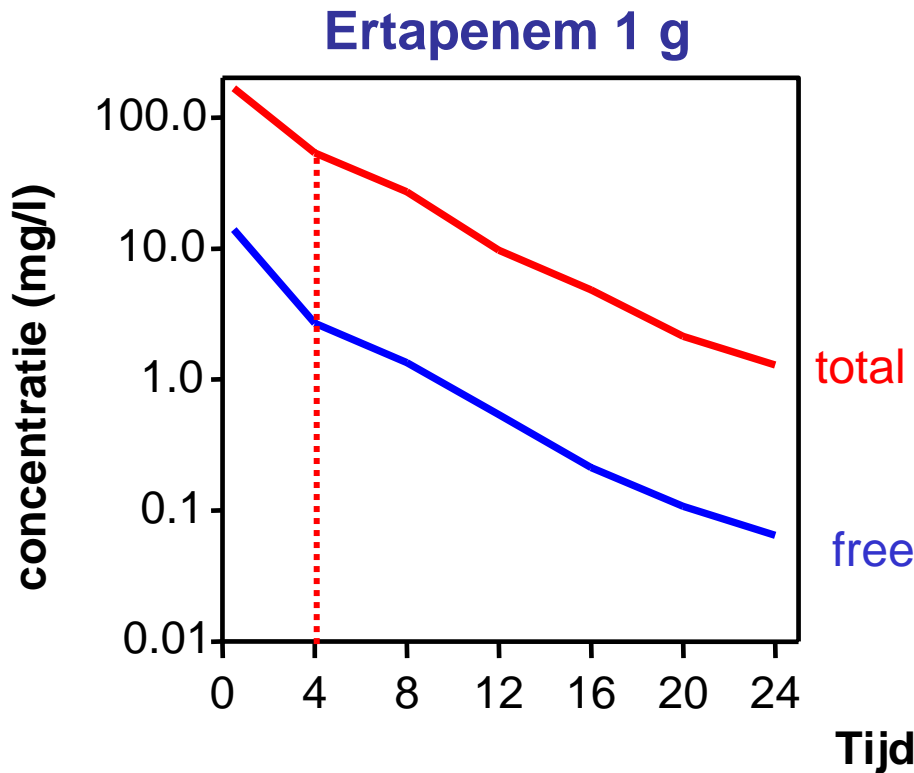
Fluoroquinolonen : biologische beschikbaarheid (p.o.) en C_{max}

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

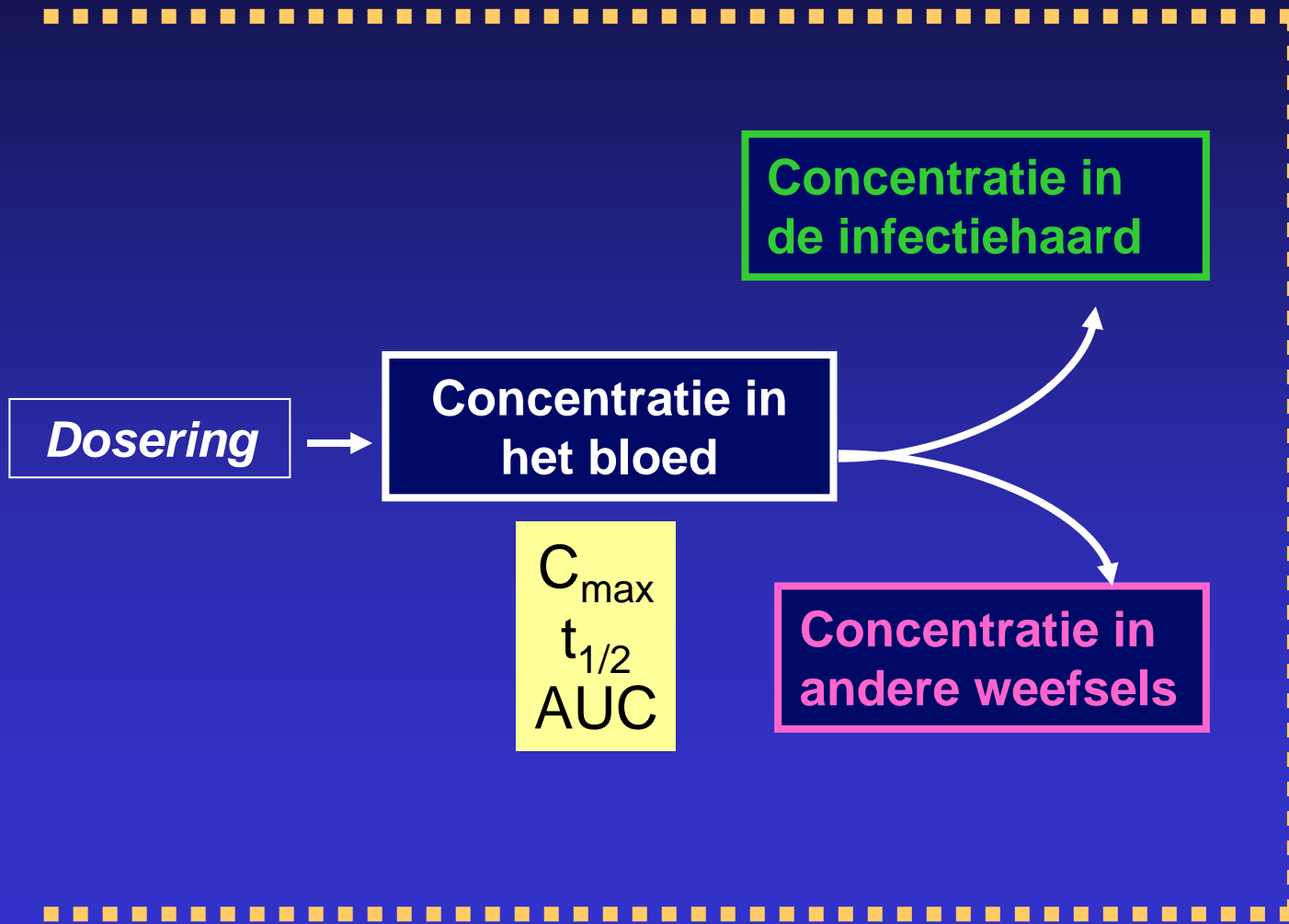
Protein binding vertraagt de eliminatie ... maar alleen de vrije fractie van de antibioticum is actief !



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

Zover staan we ...

Farmacokinetiek



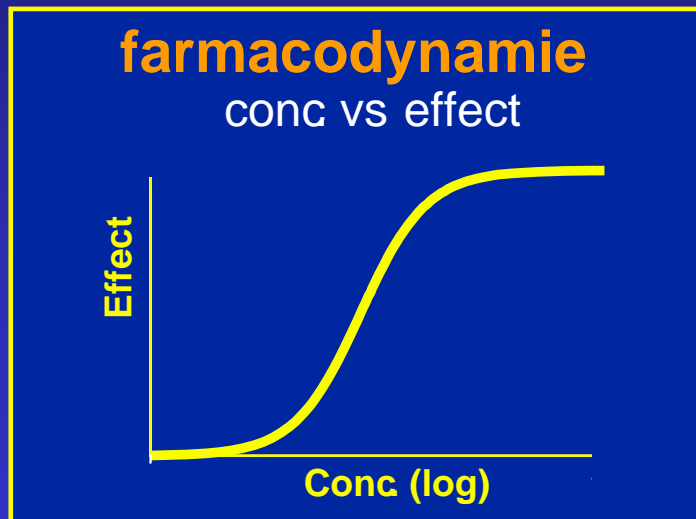
Nog mee ?

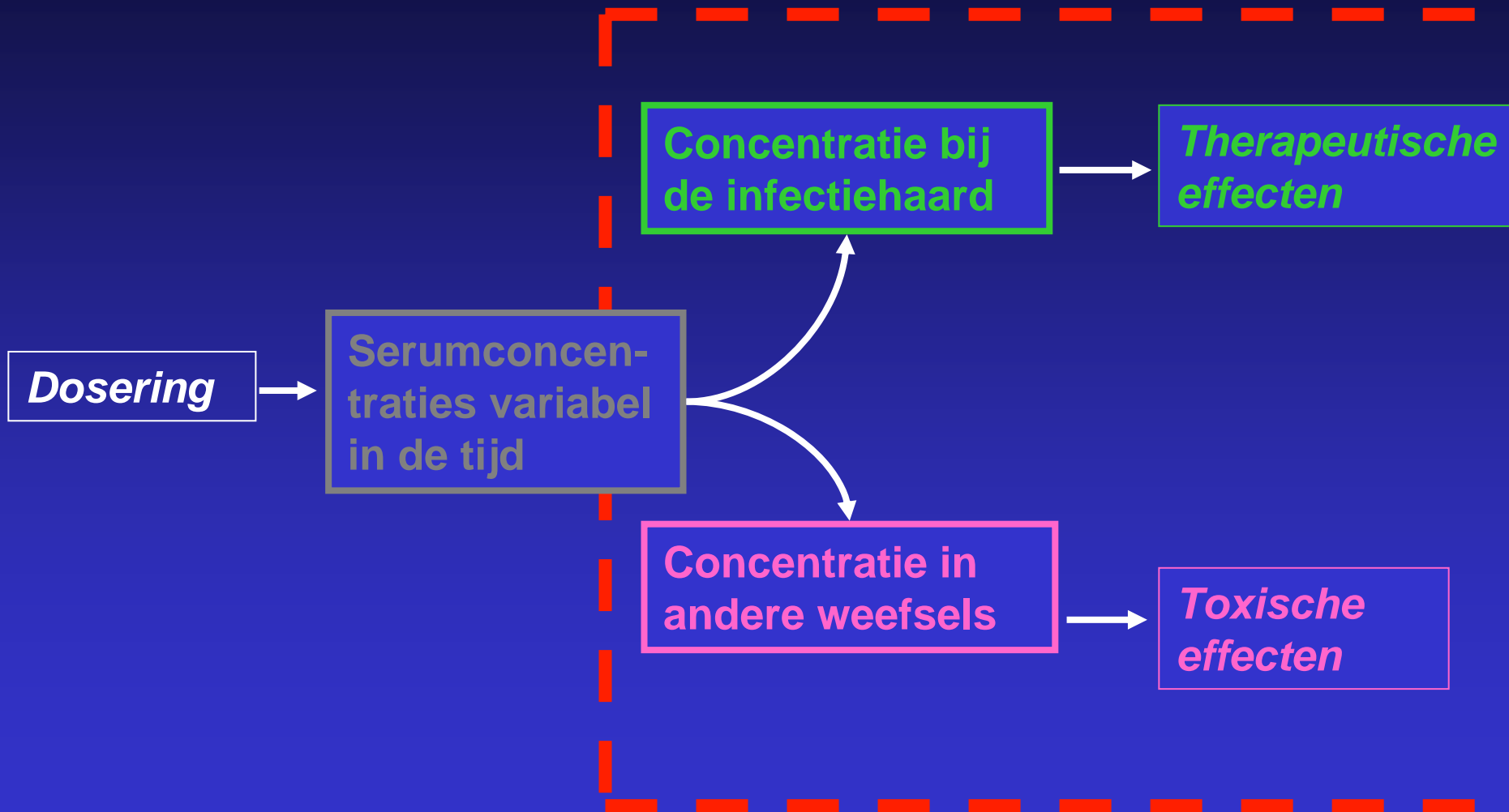


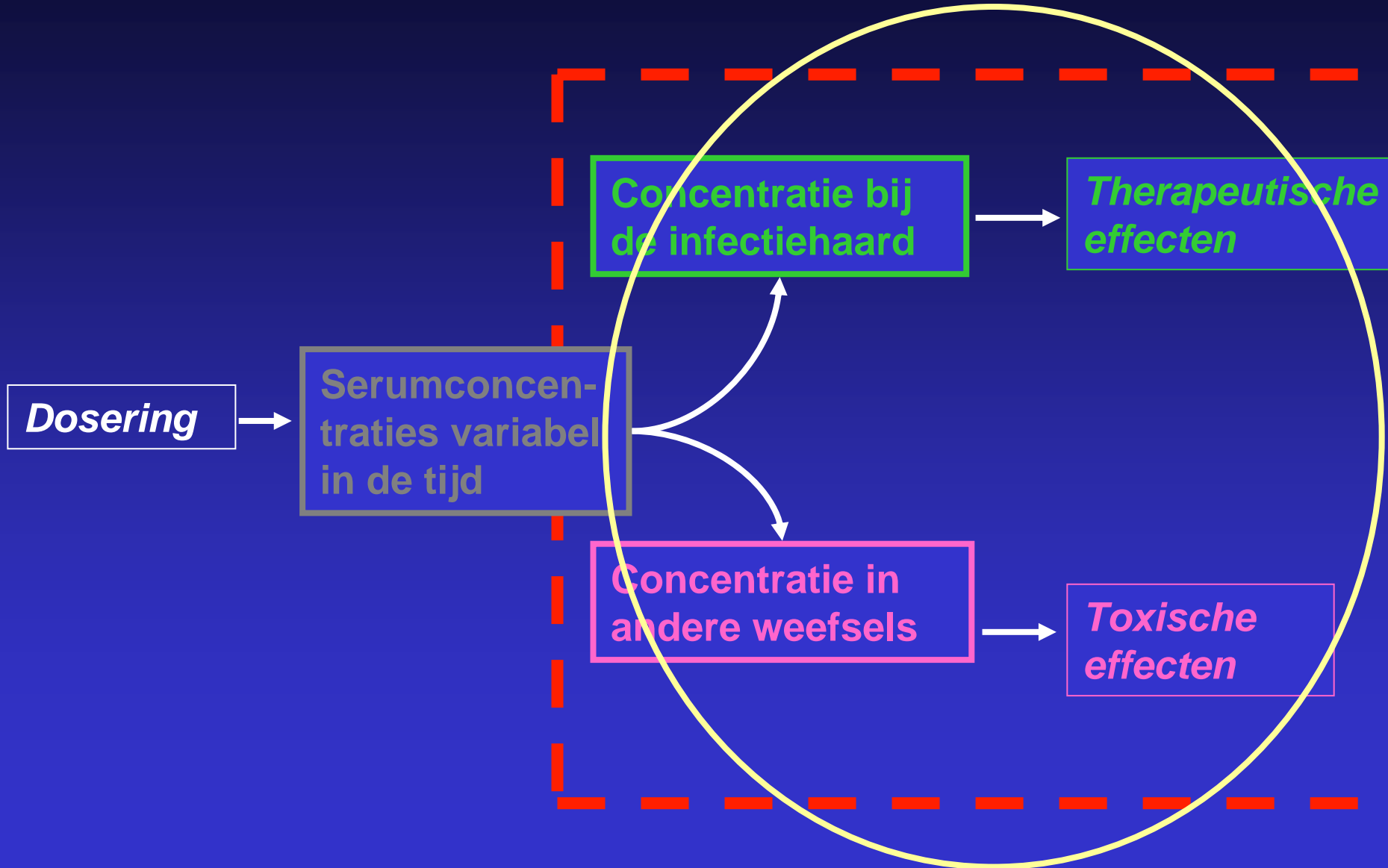
Volgende step...

Wat is farmacodynamie ?

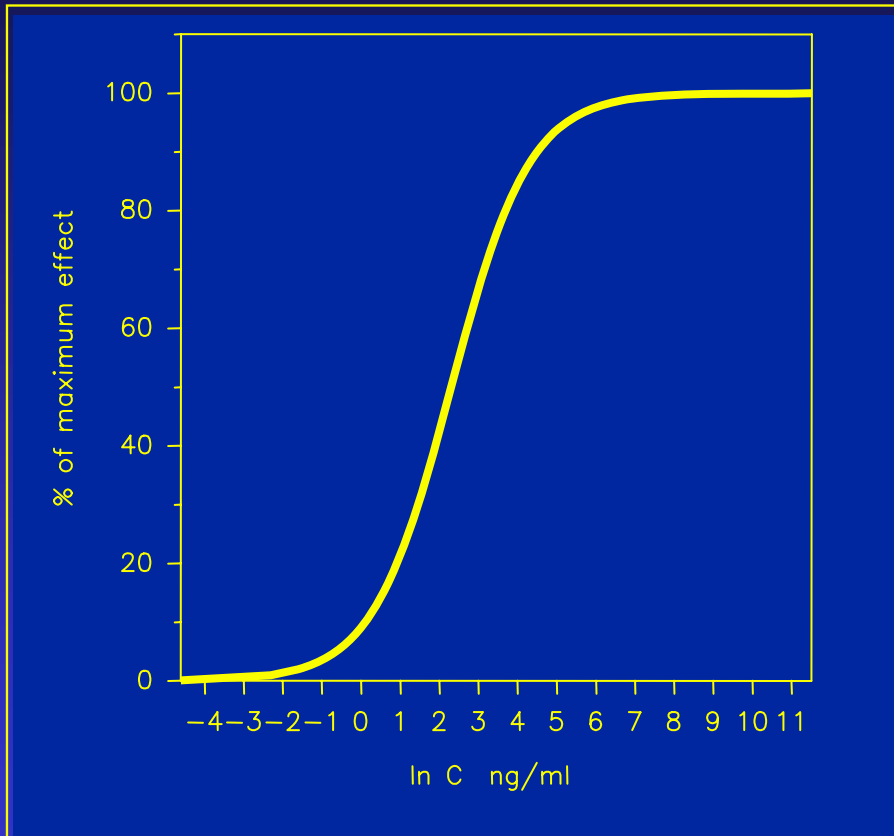
Wat het geneesmiddel met het lichaam doet ...







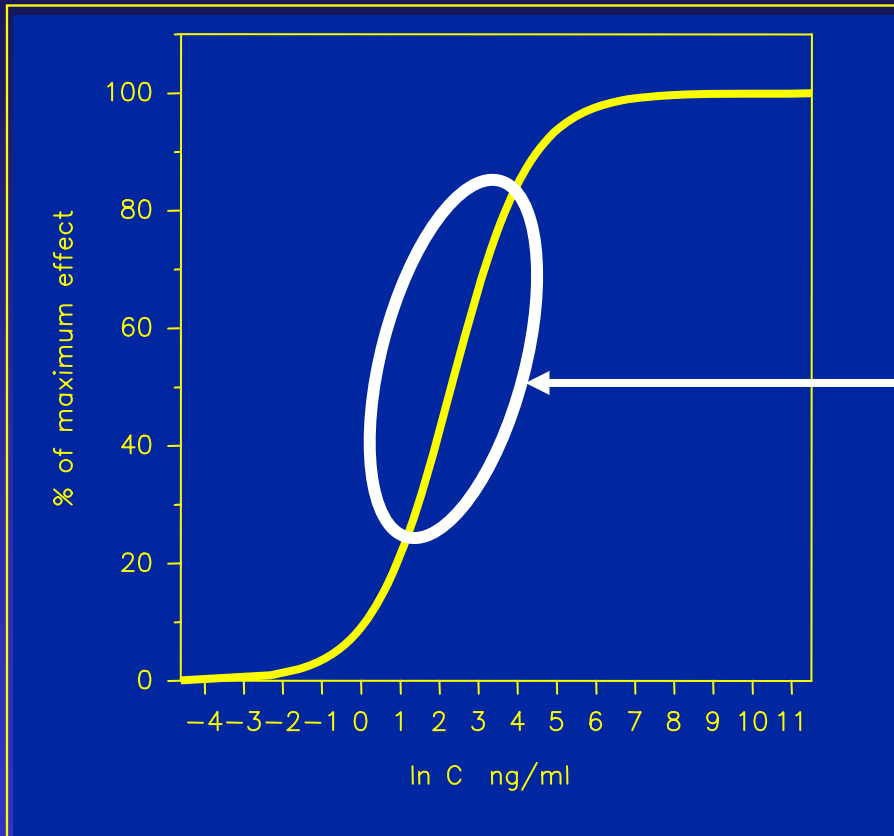
Farmacodynamie : het sigmoïdaal dosis-respons-model



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

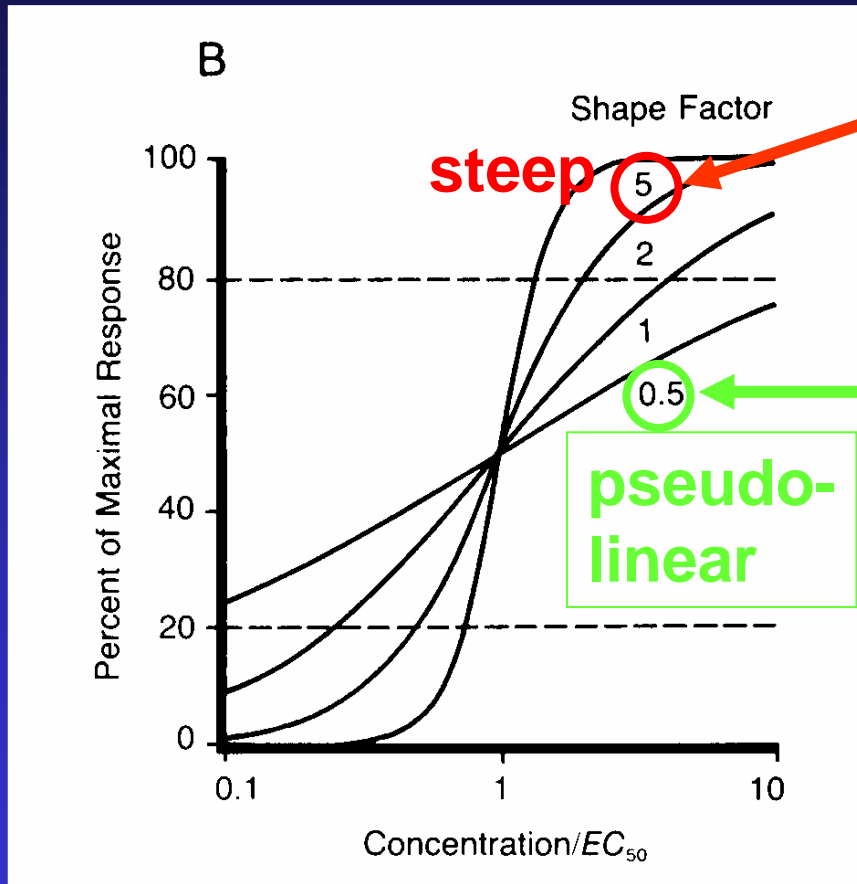
Dit is het klassiek farmacologisch model en benadert het meest de realiteit

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, ...

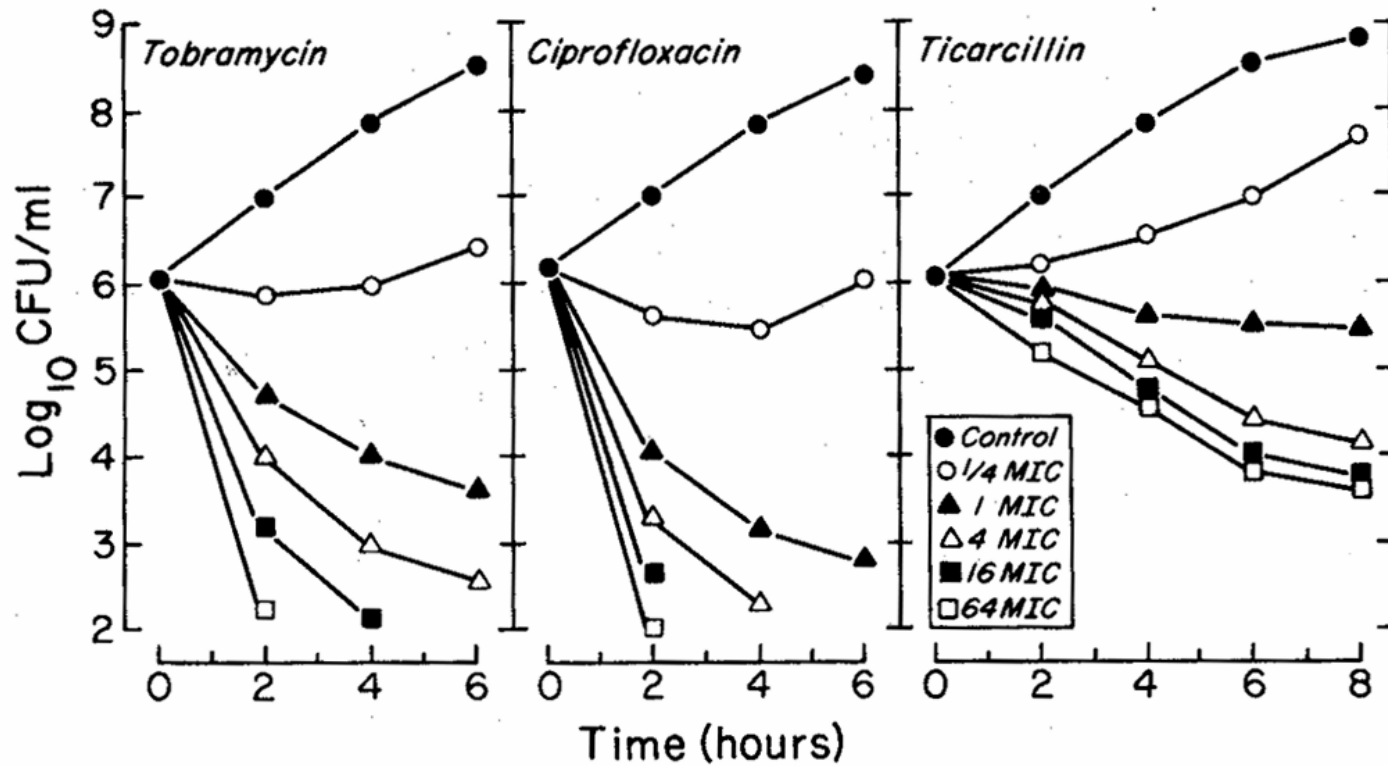
- beperkte dosis-responszone
- neigt naar een alles-of-niets situatie

aminoglycosiden,
fluoroquinolonen

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

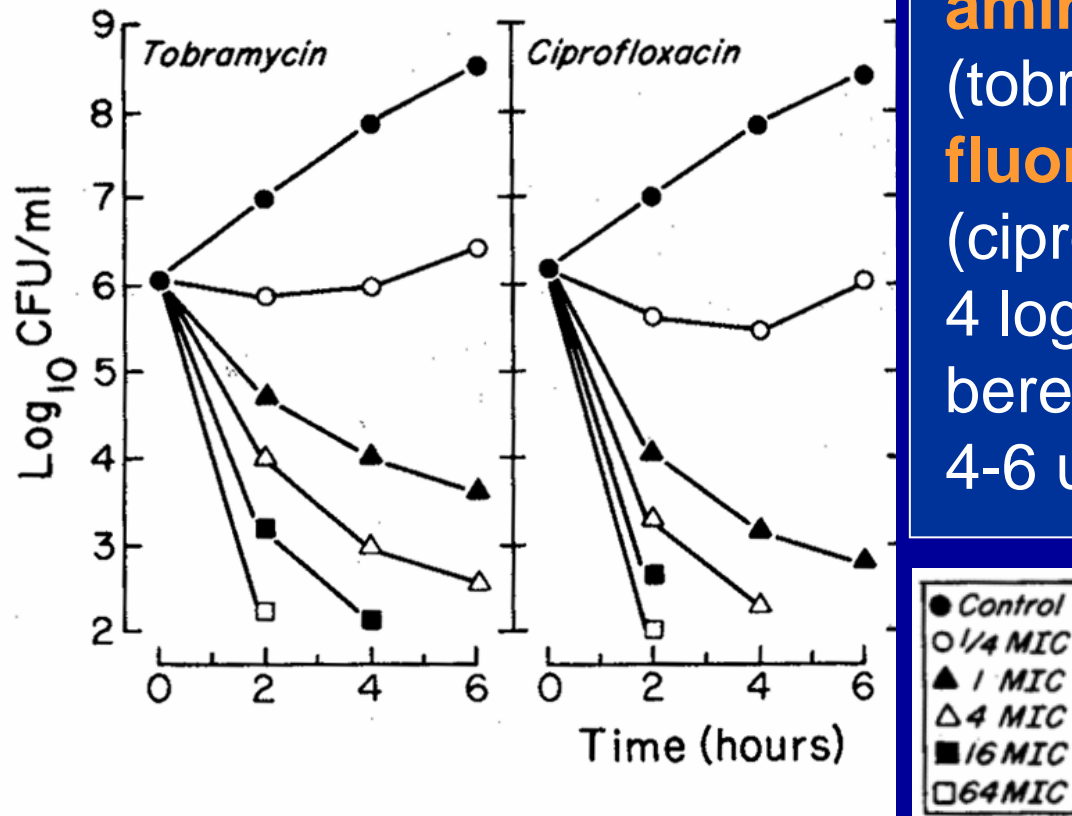
Farmacodynamie : de invloed van tijd ...

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

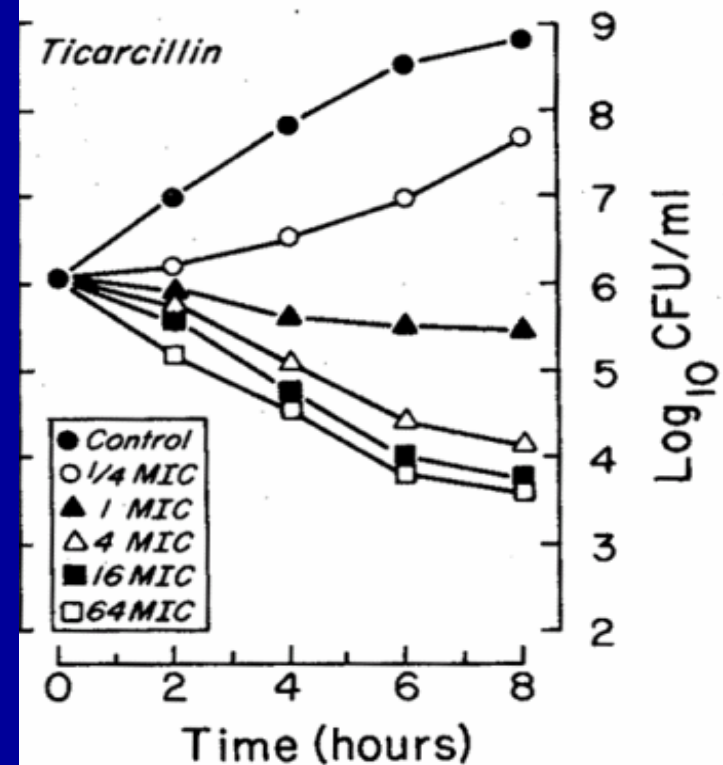
● Control
○ 1/4 MIC
▲ 1 MIC
△ 4 MIC
■ 16 MIC
□ 64 MIC

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

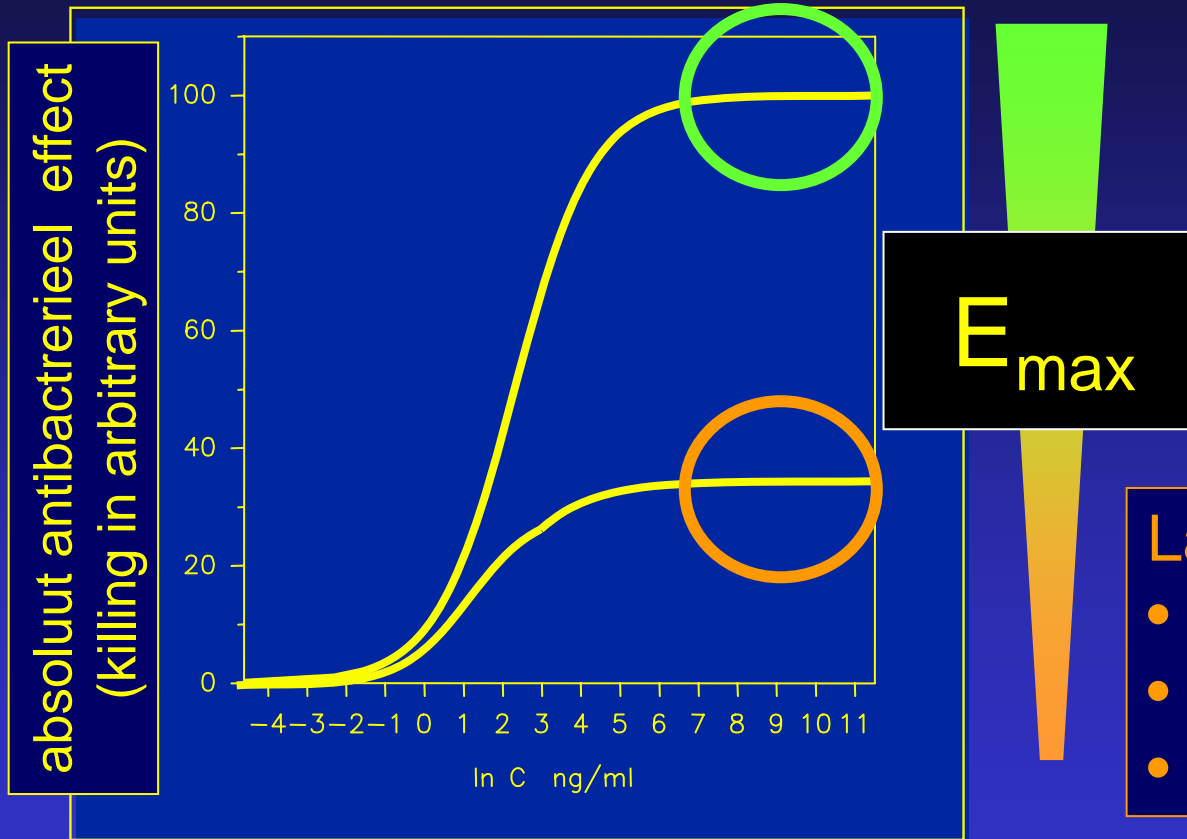
- aminoglycosiden
- fluoroquinolonen

breed

beperkt

- Concentraties zijn wel belangrijk
- Tijdsduur niet bepalend

De E_{max} geeft het activiteitsniveau weer



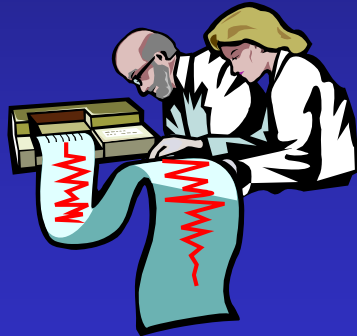
Hoog bactericide effect

- fluorochinolonen
- aminoglycosiden

Laag bactericide effect

- vancomycine
- macroliden
- tetracyclinen

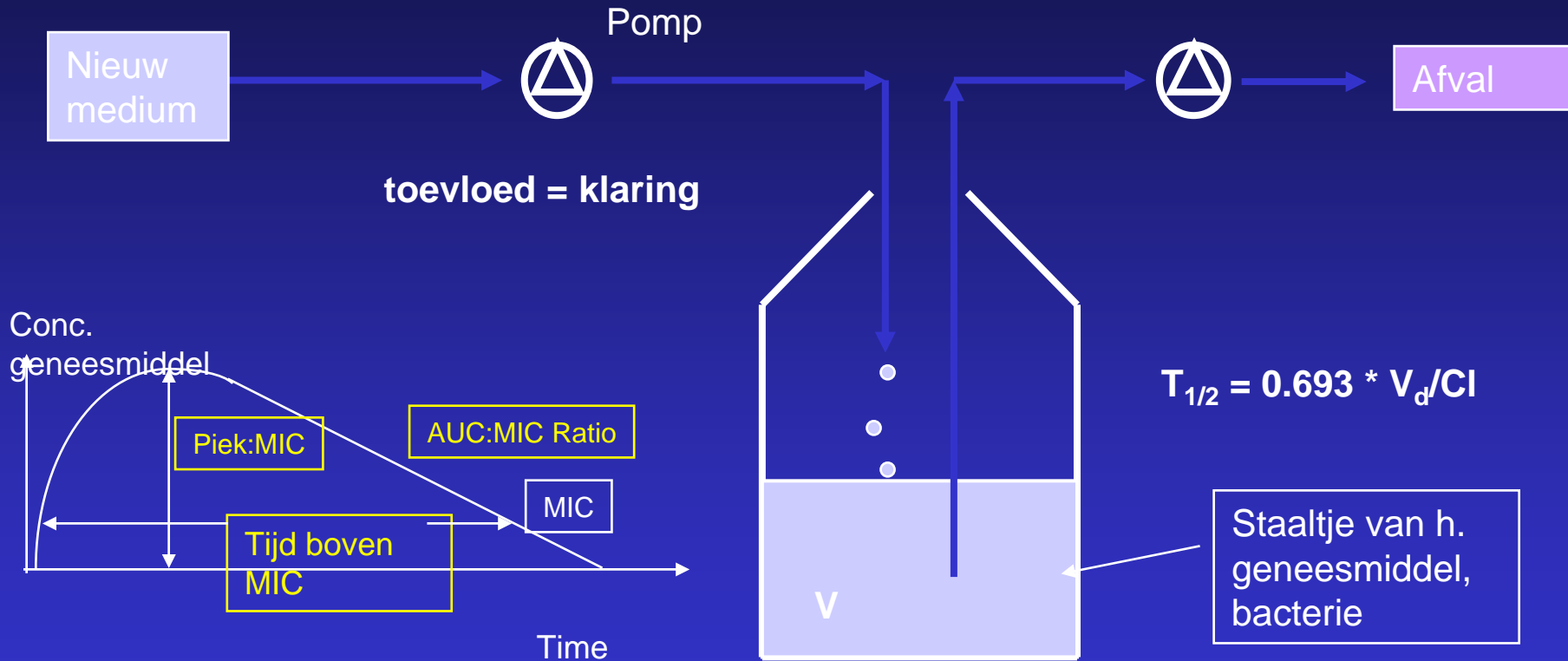
Farmacodynamie: methoden



- In vitro modellen
- Dierenmodellen
- Klinische studies
- Populatiestudies

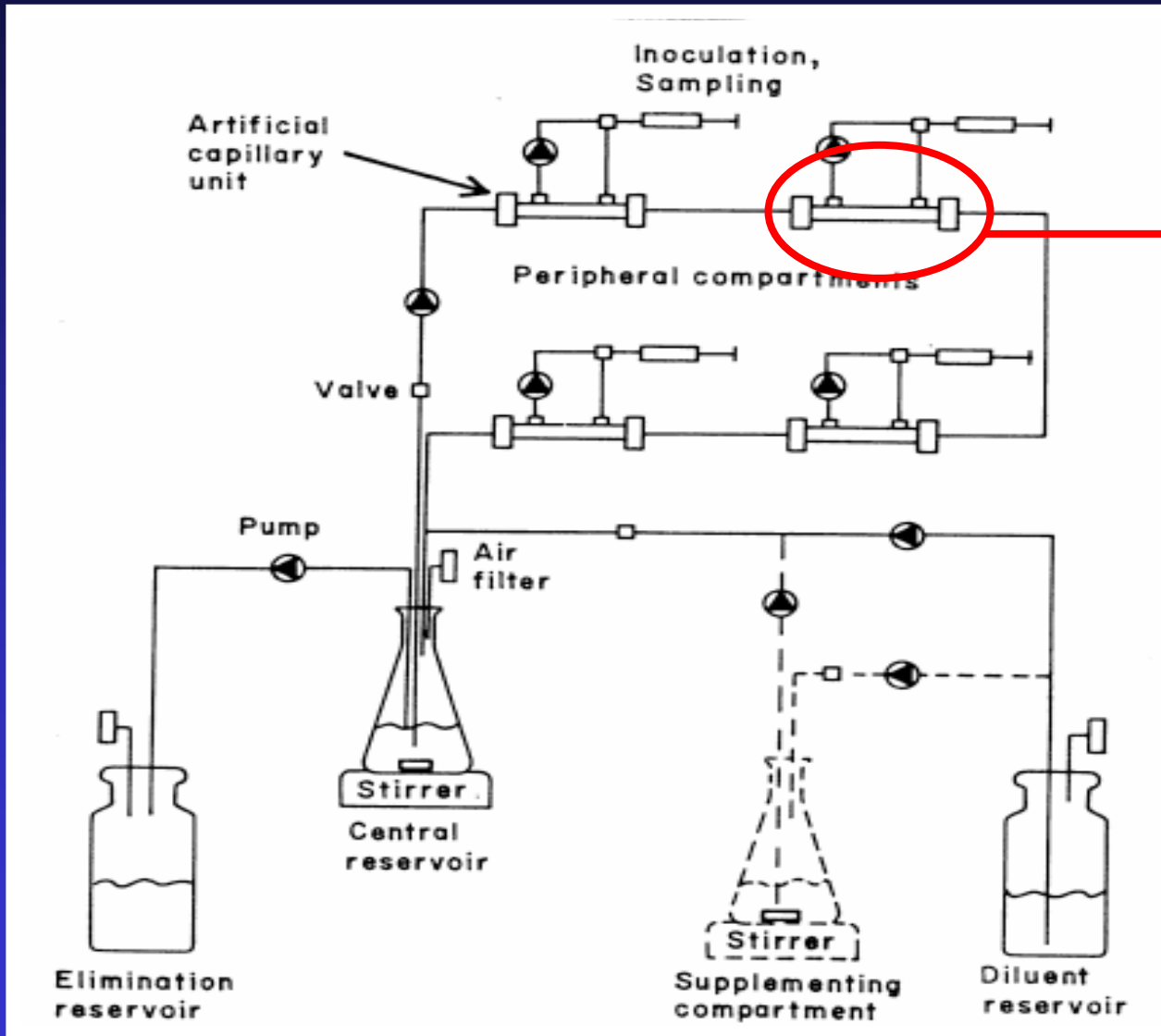


Verdunningsmodellen: een eenvoudig, nuttig systeem ...



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

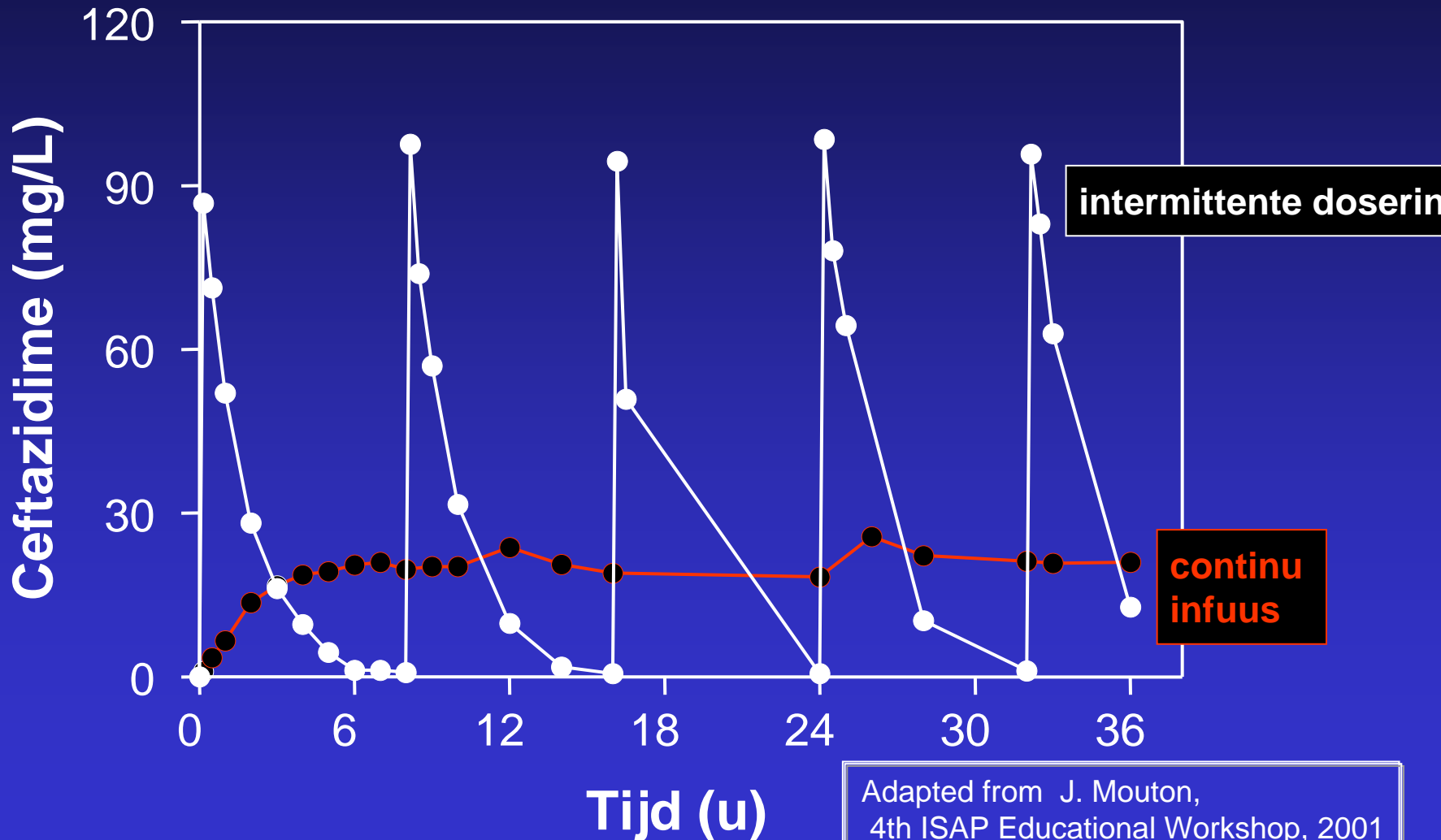
Diffusiemodellen



- **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

Dierenmodellen

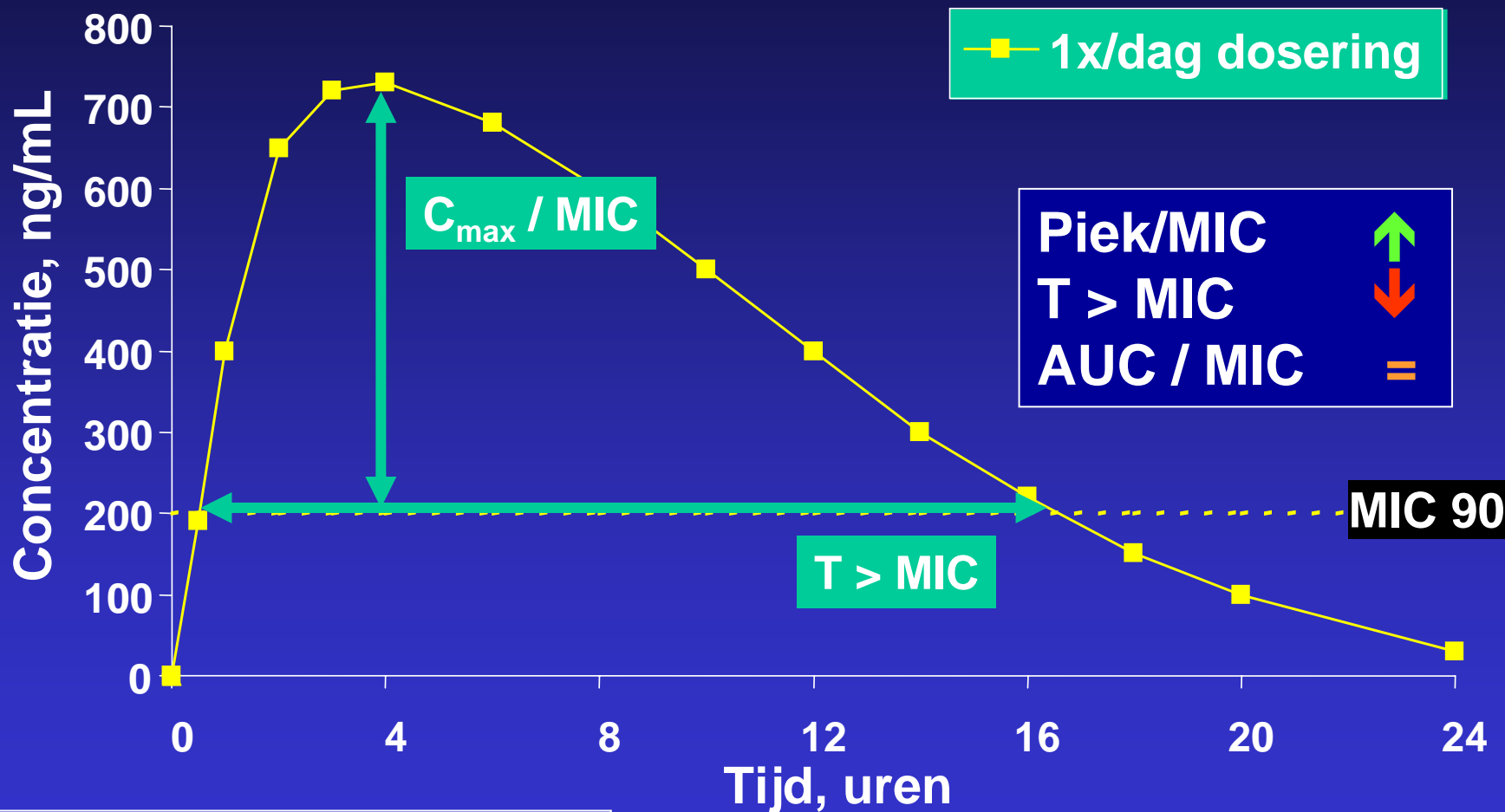
- Neutropene muis
- konijn (endocarditis)
- rat, cavia, ...

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"**

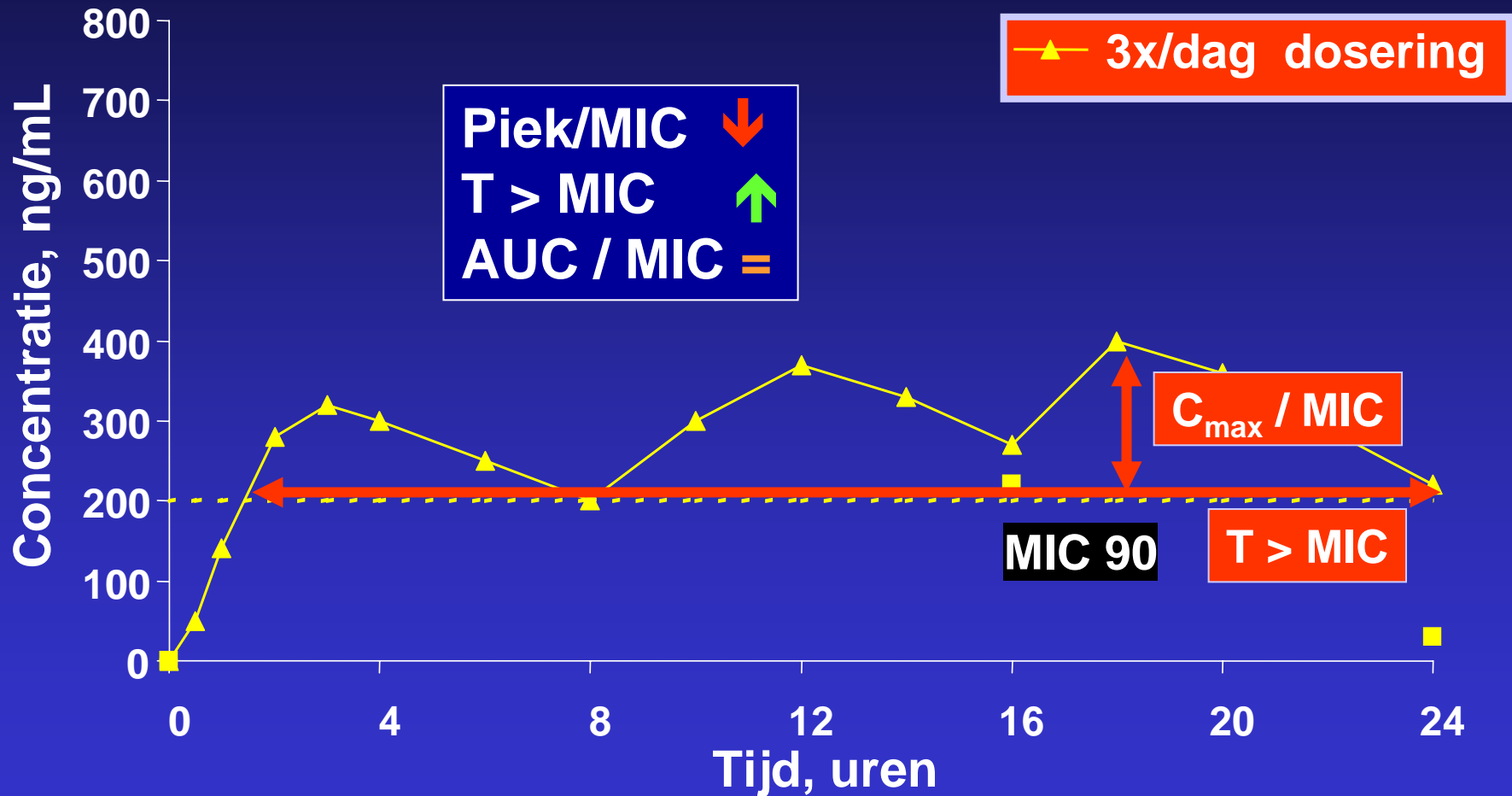
Adapted from W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

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 ...



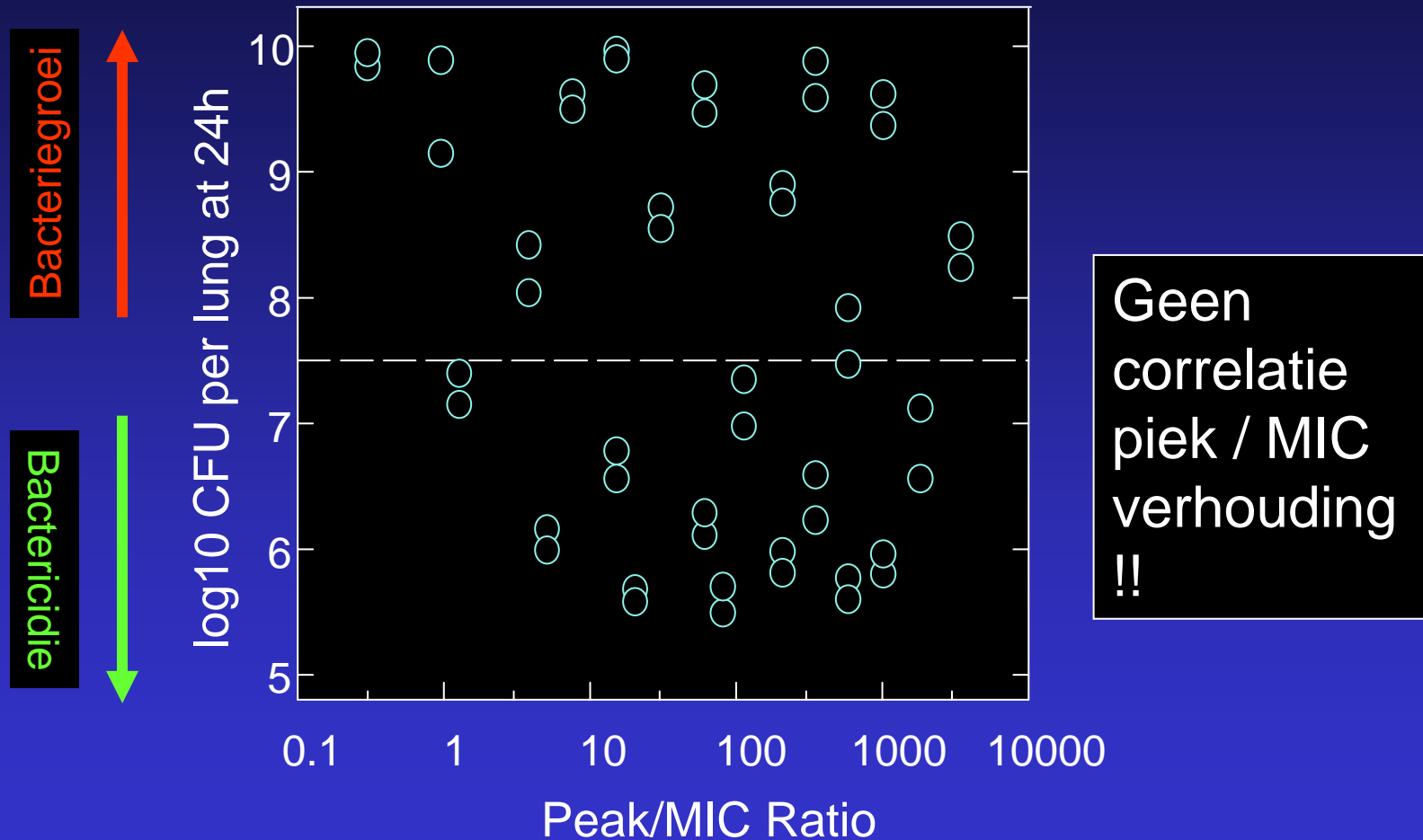
Naar F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

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)**

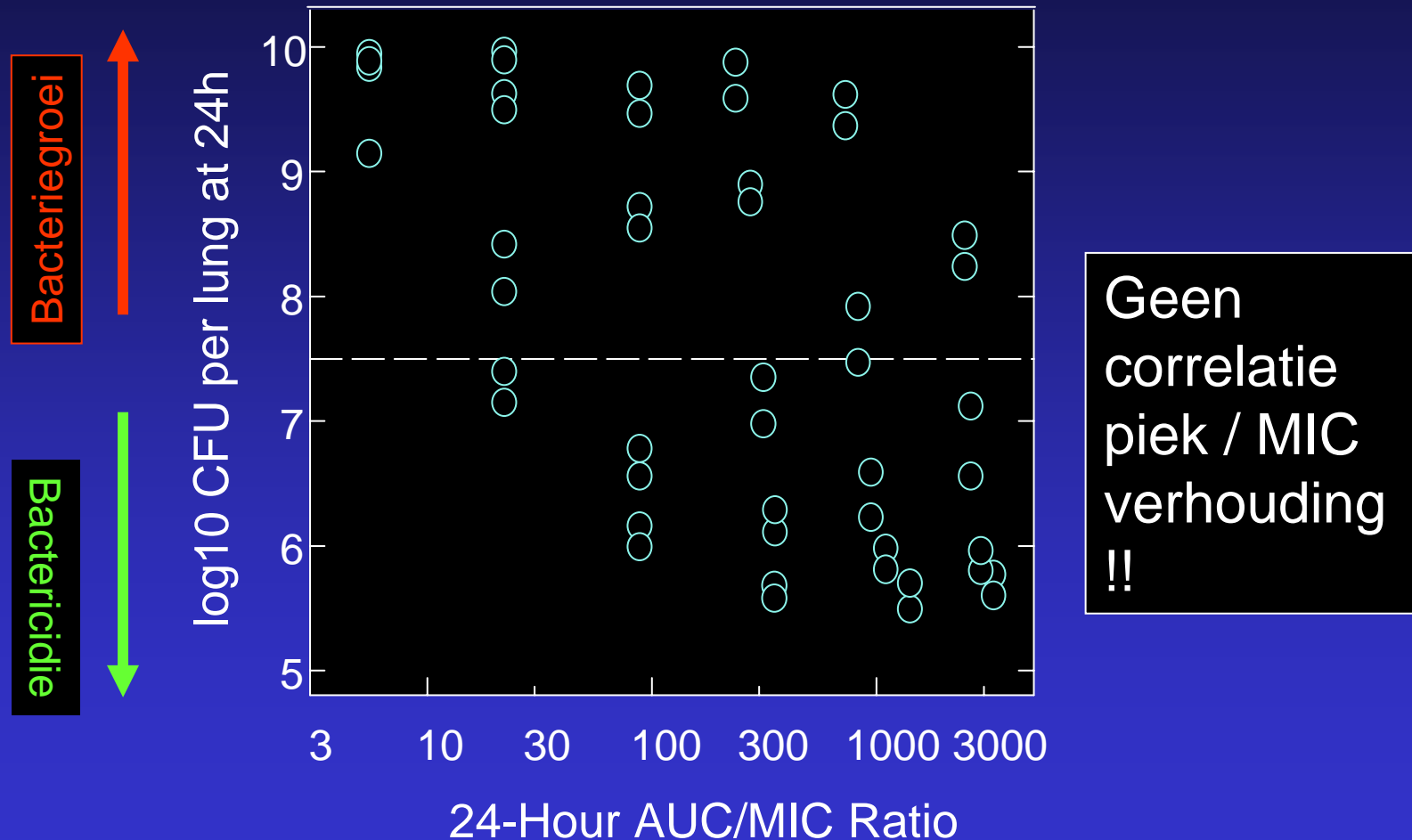
Naar W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

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



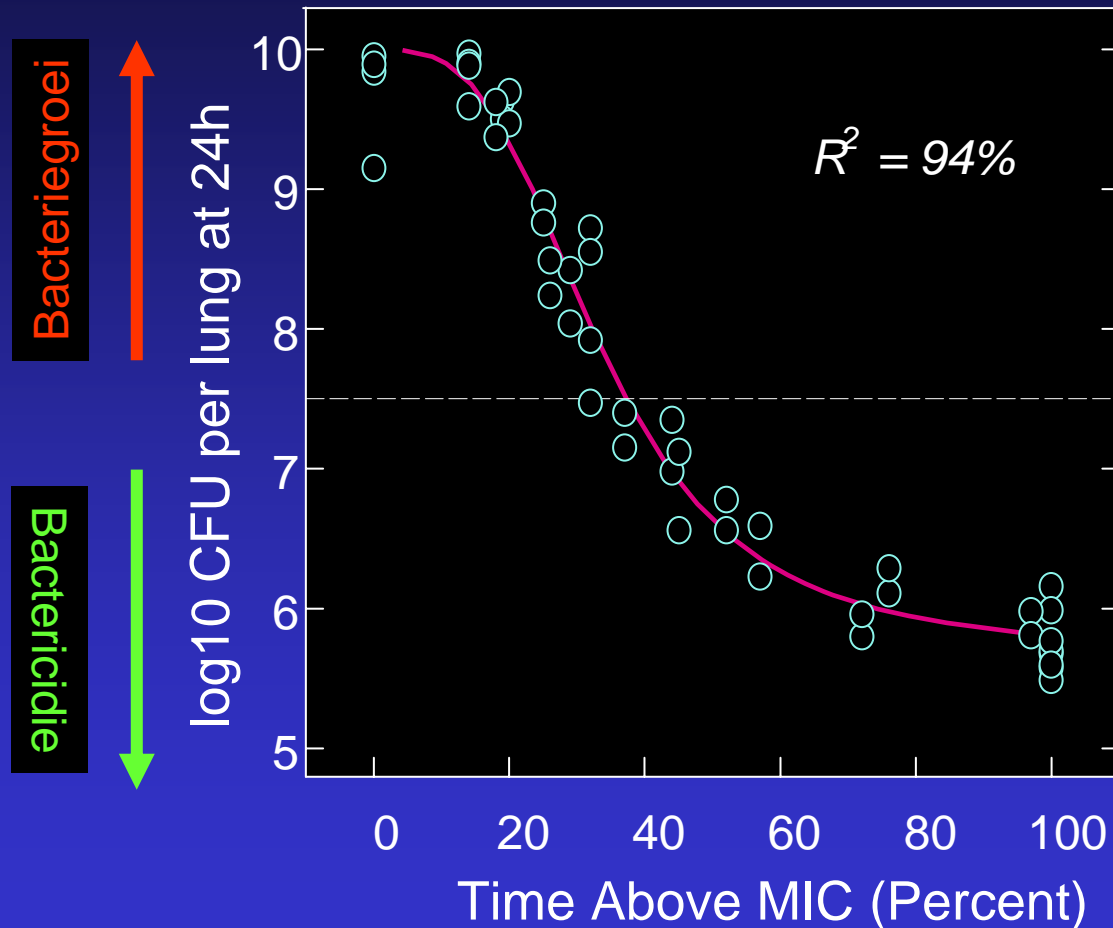
* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Verband tussen 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

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

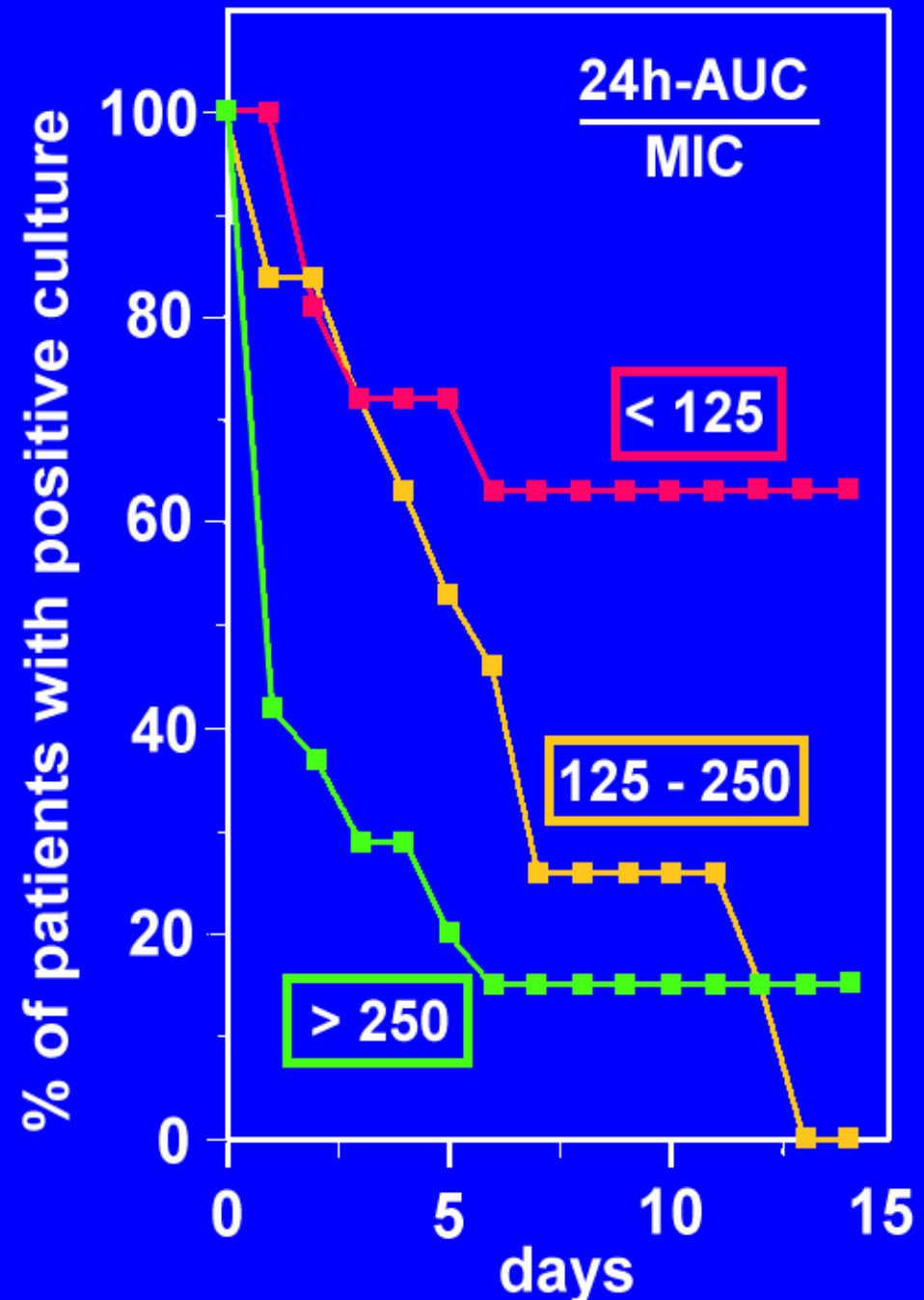
PK/PD van fluorochinolonen in het ziekenhuis

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:

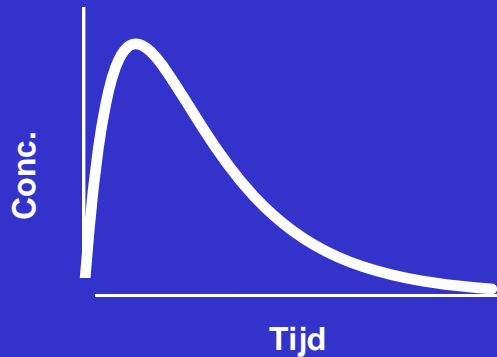
- een hoge MIC-waarde
- of een lage dosering
(AUC is proportioneel met de dosis)



Van farmacokinetiek naar farmacodynamie ...

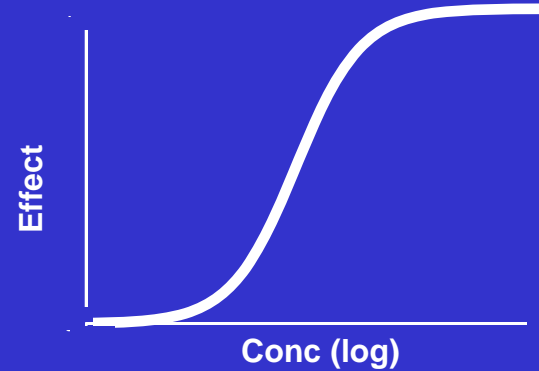
Farmacokinetiek

conc. vs tijd



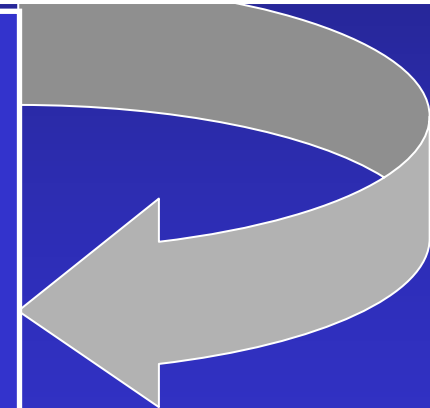
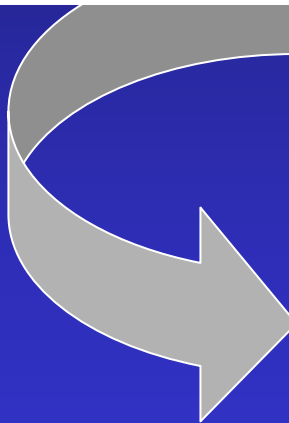
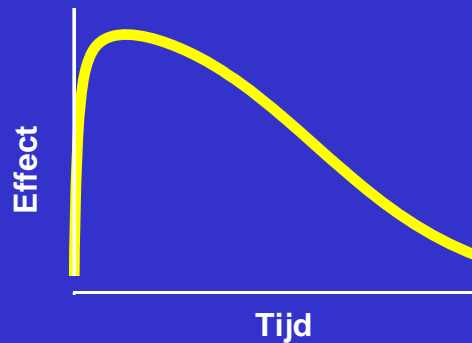
Farmacodynamie

effect vs conc.



PK/PD

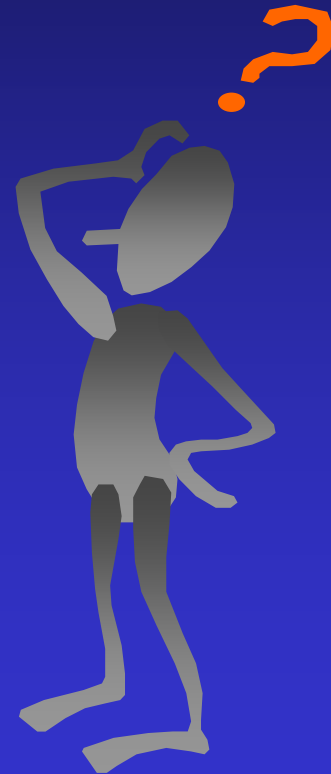
effect vs tijd



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



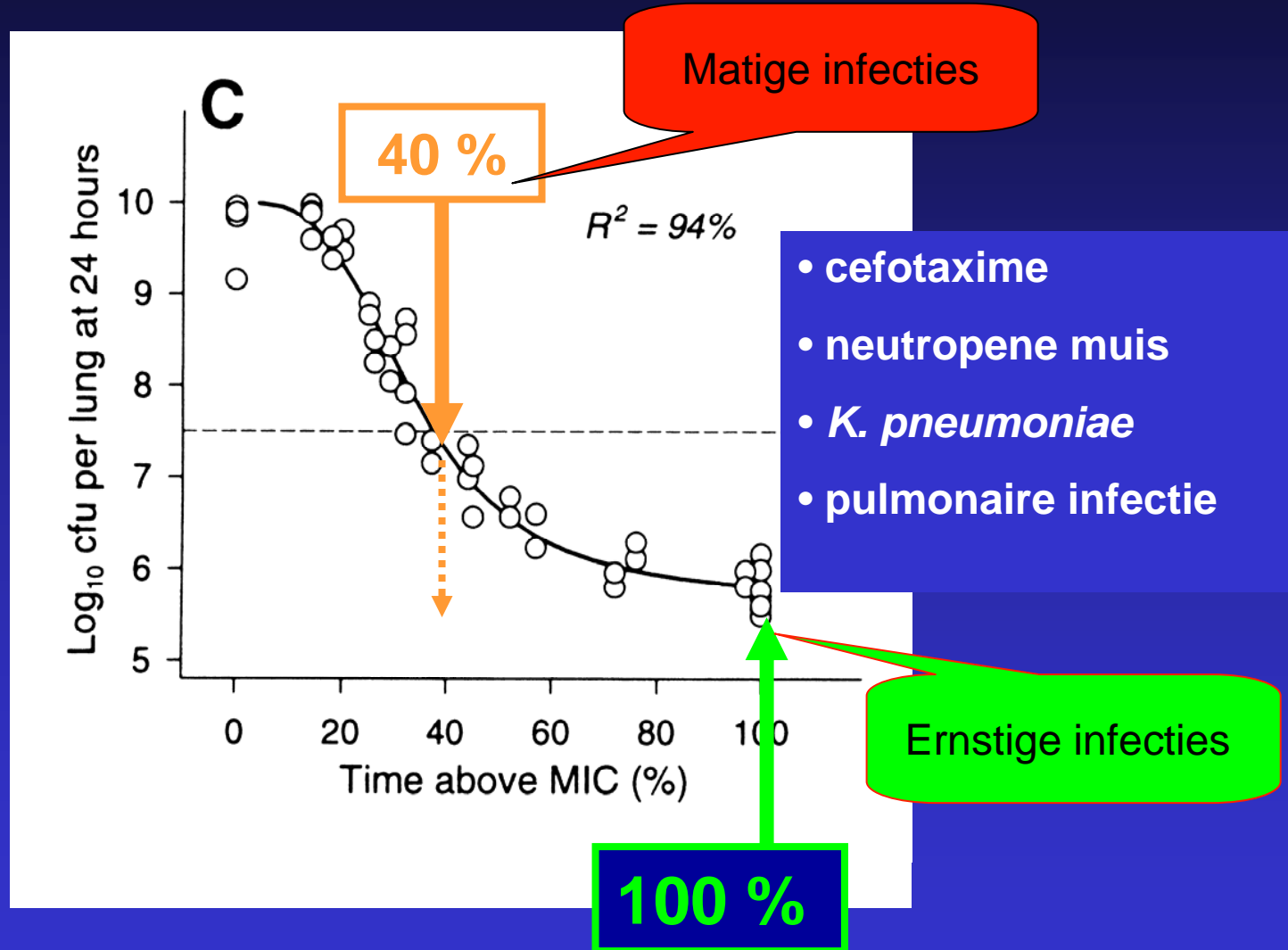
Antibiotica van Groep # 1

(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
β -lactams flucytosine	Tijd > MIC	Duur van de blootstelling maximaliseren

Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



Meer experimentele gegevens met penicilline, cephalosporine en carbapenem

...

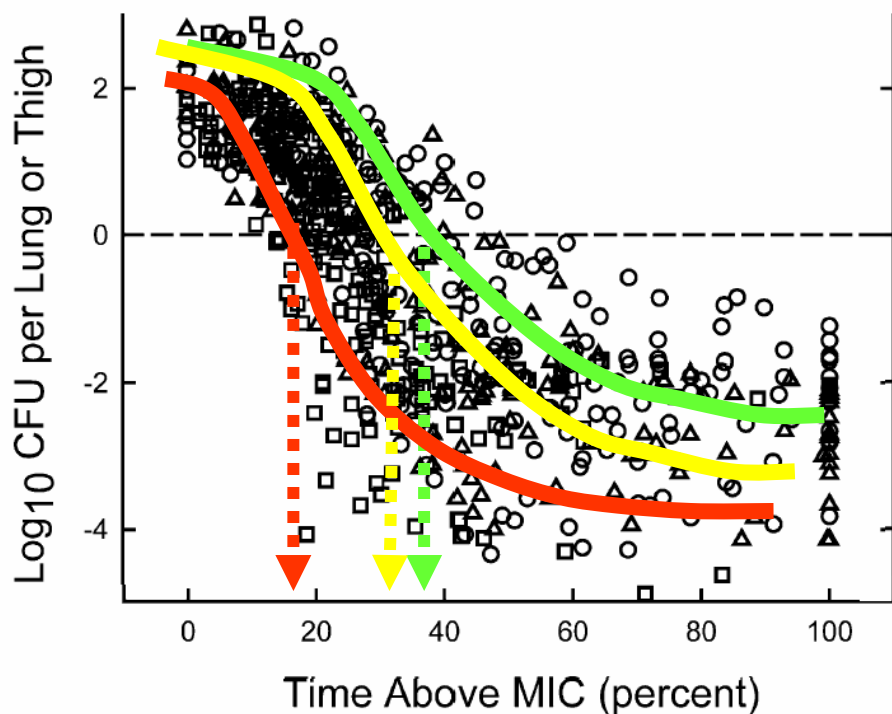


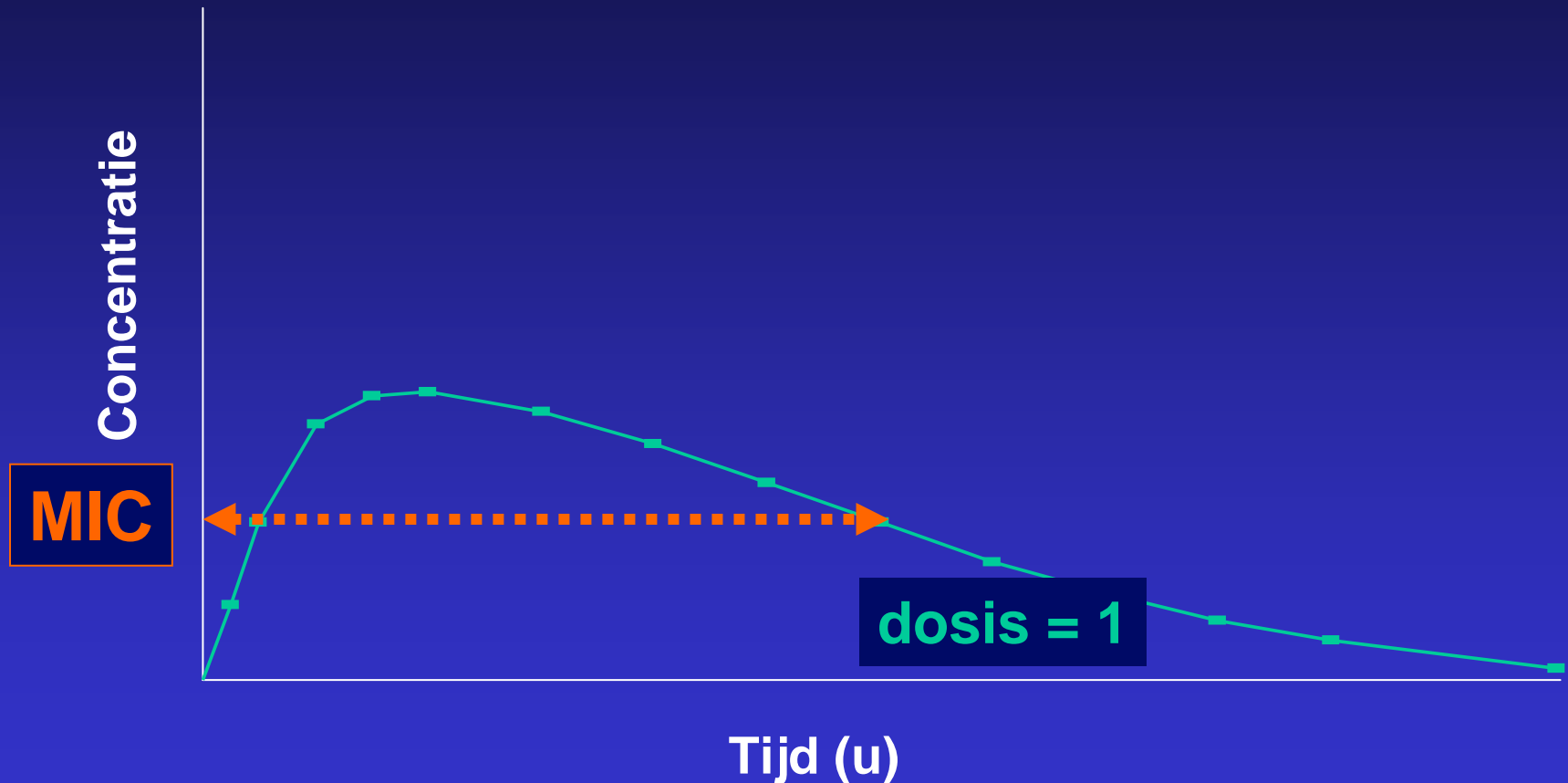
Fig. 7. Relationship between the change in \log_{10} CFU per thigh or lung for various pathogens following 24 h of therapy with different doses of penicillins (Δ), cephalosporins (\circ), and carbapenems (\square)

Verschillende pathogenen

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

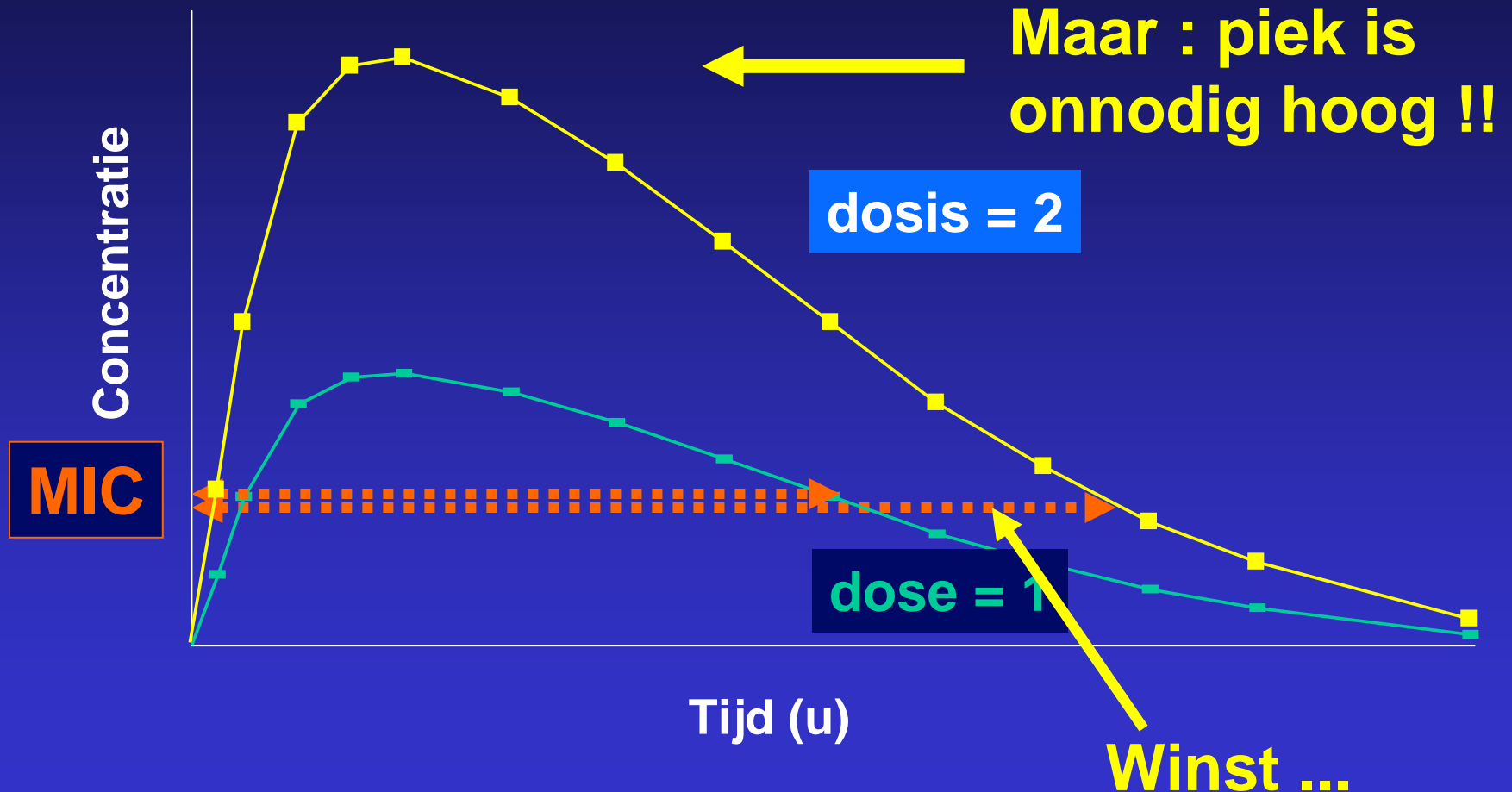
Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

1. De eenheidsdosis verhogen ?



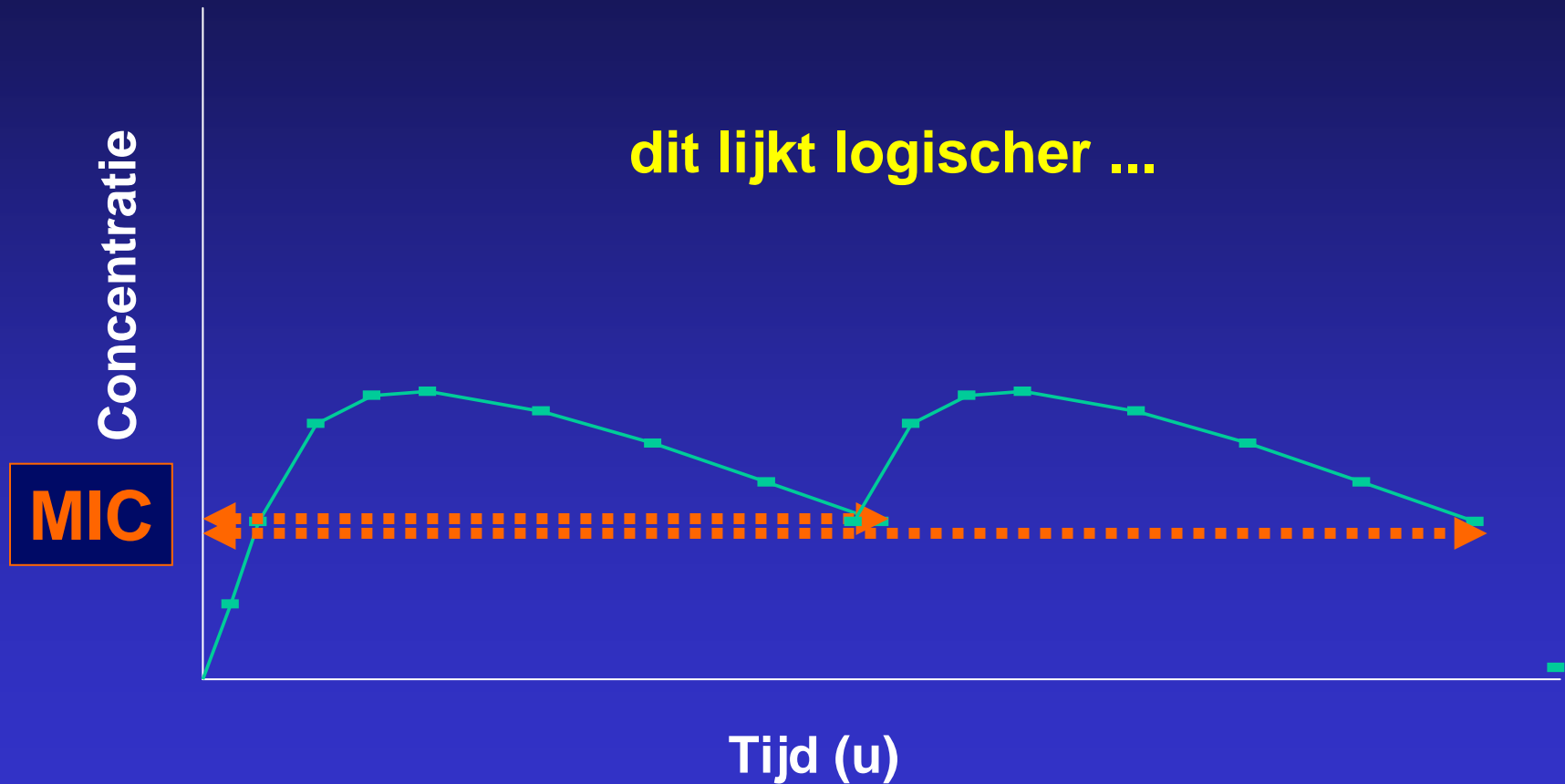
Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

1. De eenheidsdosis verhogen ?



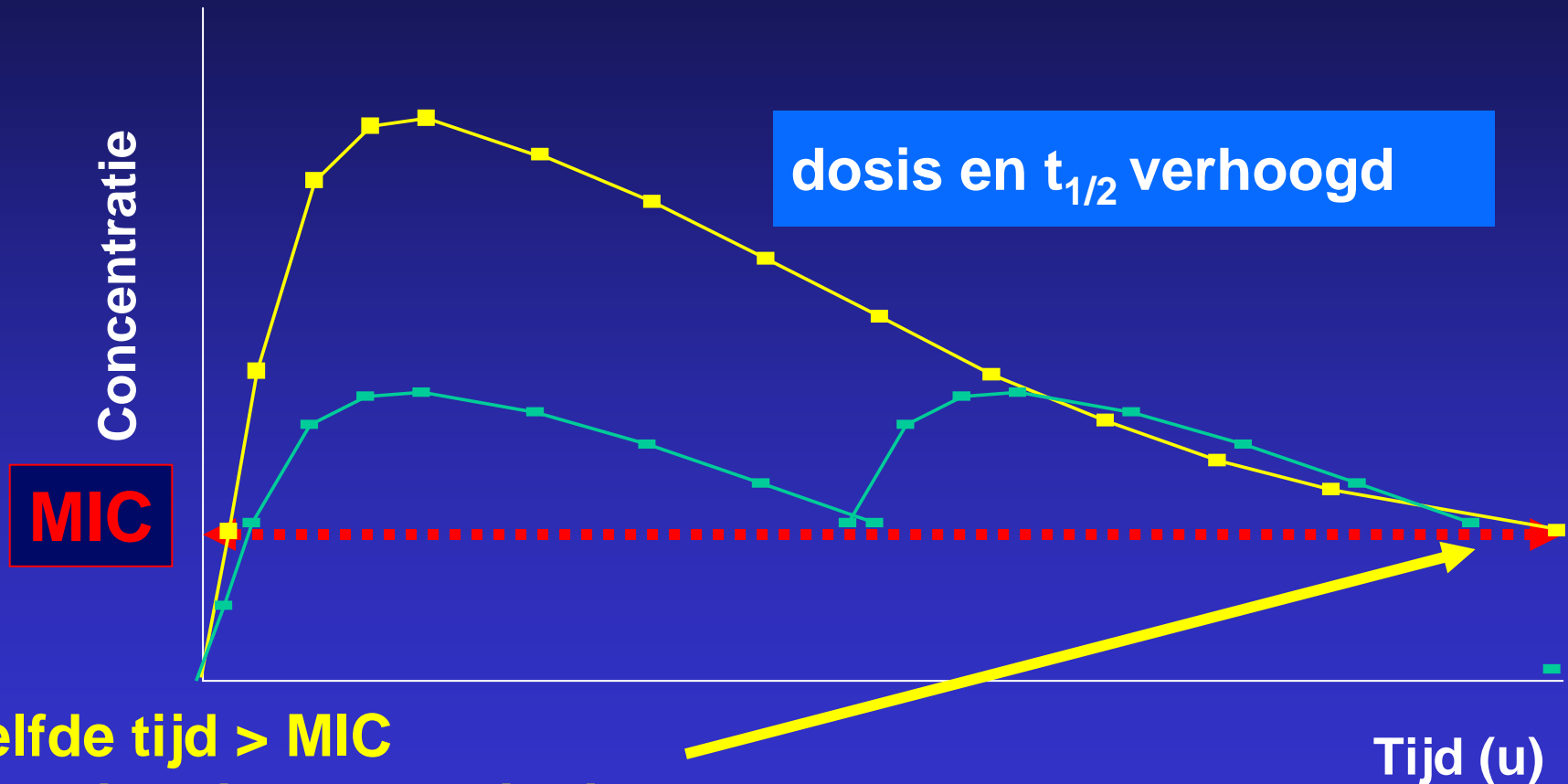
Hoe kan men $T > MIC$ optimaliseren ?

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

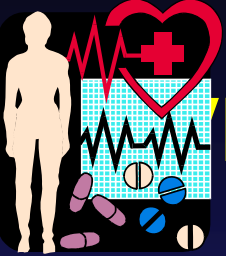
β -lactams : toepassingen...

- Respiratoire infecties (orale toediening)...



- Ernstige infecties (intraveneuze toediening)





Typische farmacokinetiek van een β -lactam I

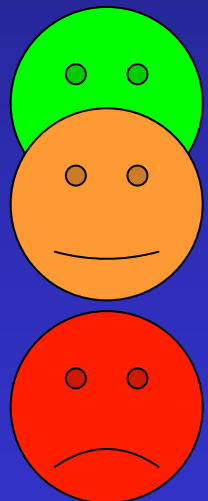
tijd (uren)	serumconcentratie voor :		
	0.5 g	1 g	2 g
2	25	50	100
4	12.5	25	50
6	6	12	25
8	3	6	12
10	1.5	3	6
12	0.75	1.5	3

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

Typische farmacokinetiek van een β -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 β -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 β -lactams te verhogen bij de moeilijke gevallen ...

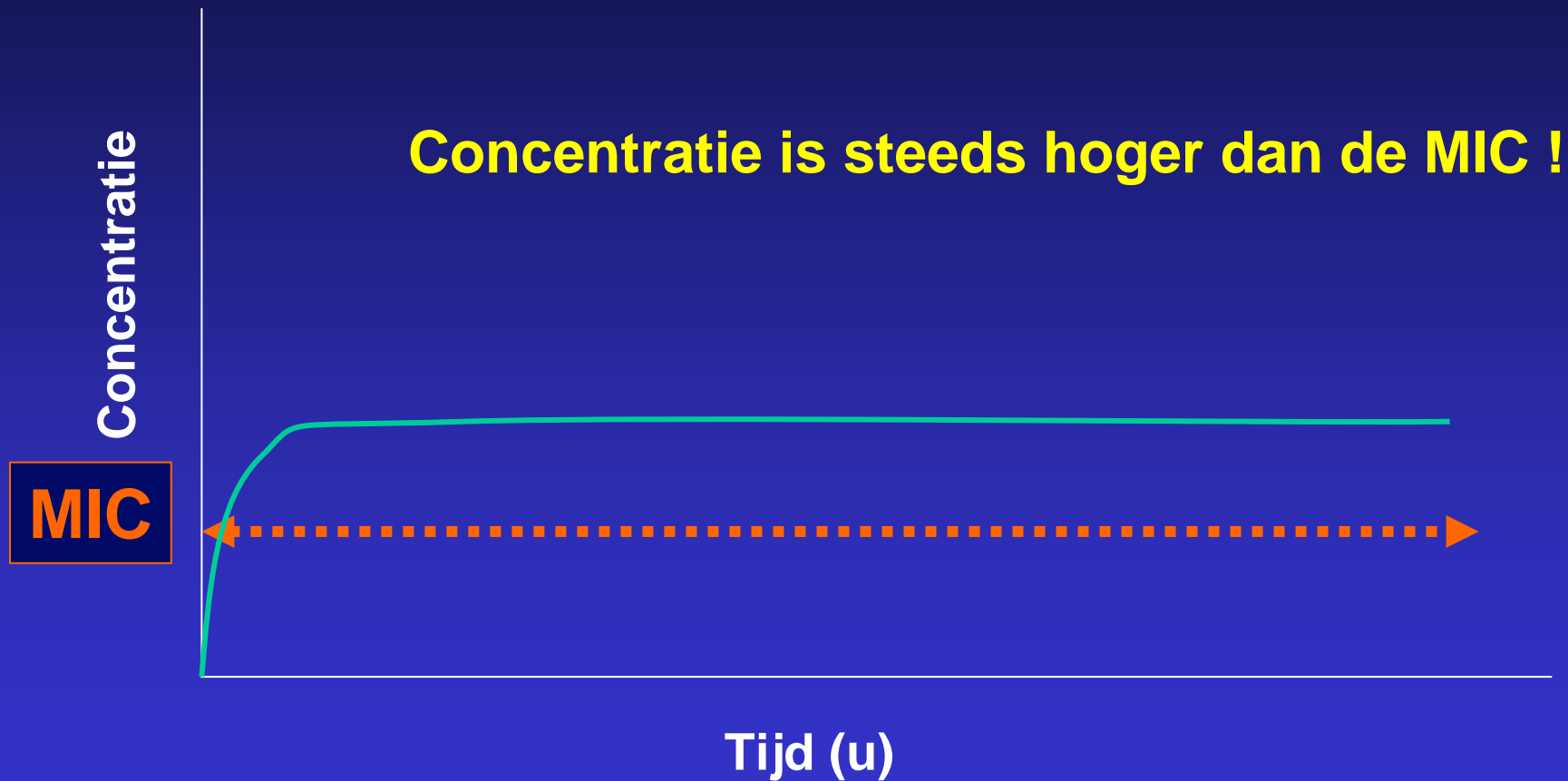


PK / PD - kritisch punt voor een β -lactam

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 β -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)

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

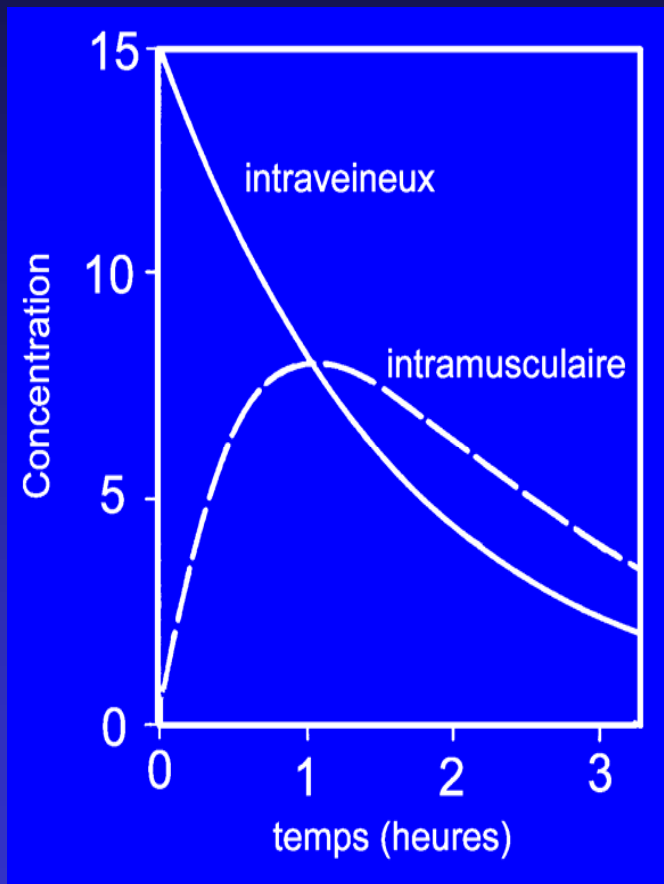
Antibiotica van groep # 3

(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

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

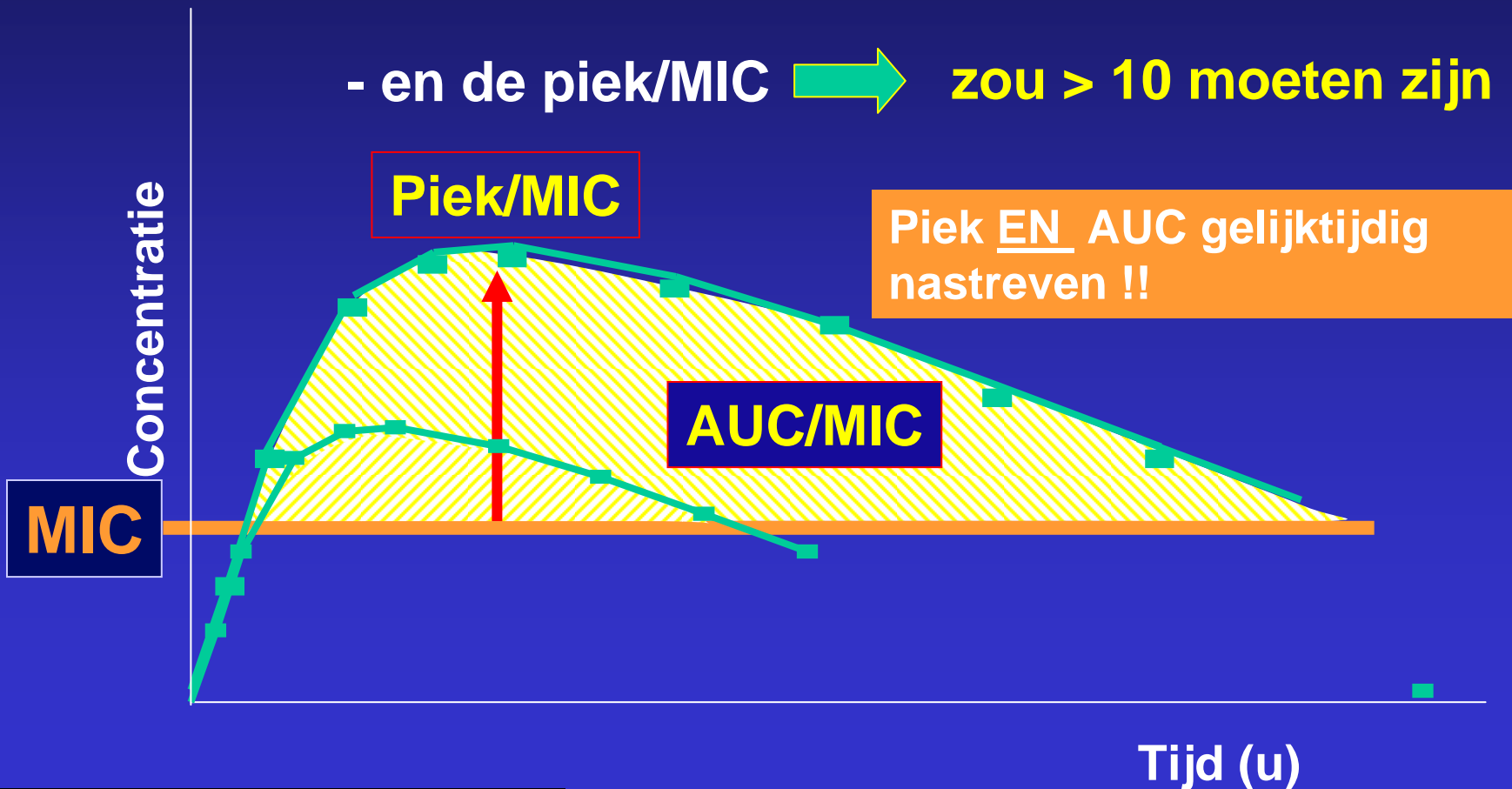
Kritische PK / PD -punten voor AG

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

Fluorochinolonen : een piek en een AUC verkrijgen

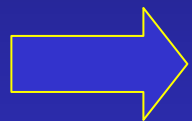
De toegediende dosis verhogen ter optimalisatie van :

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

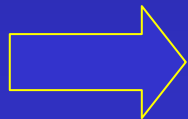


Hoe kan men AUC/MIC optimaliseren ?

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



De dagelijkse dosis aanpassen
~ beoogde AUC



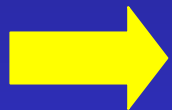
Het aantal toedieningen aanpassen
~ farmacokinetiek van de molecule

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

We herhalen :

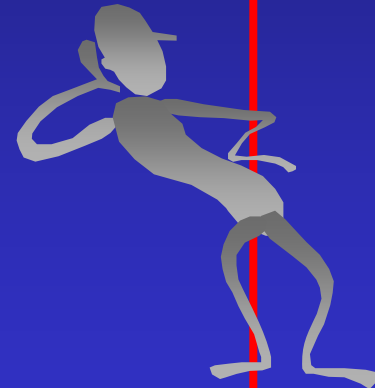
- De 24u-AUC is evenredig met de **dagelijkse dosis**
- de piek is evenredig met de **eenheidsdosis**

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



doeltreffendheid

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



PK/PD breekpuntend voor fluoroquinolonen

Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity ($\mu\text{g/ml}$) for	
		C_{max} in mg/L total/free (dose)	$\text{AUC}_{24 \text{ h}}$ ($\text{mg} \times \text{h/L}$) total/free	Efficacy ^b	Prevention of resistance ^c
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 ml/dl
dosissen voor een volwassene van 65 kg

PK/PD : wat moeten we onthouden ?



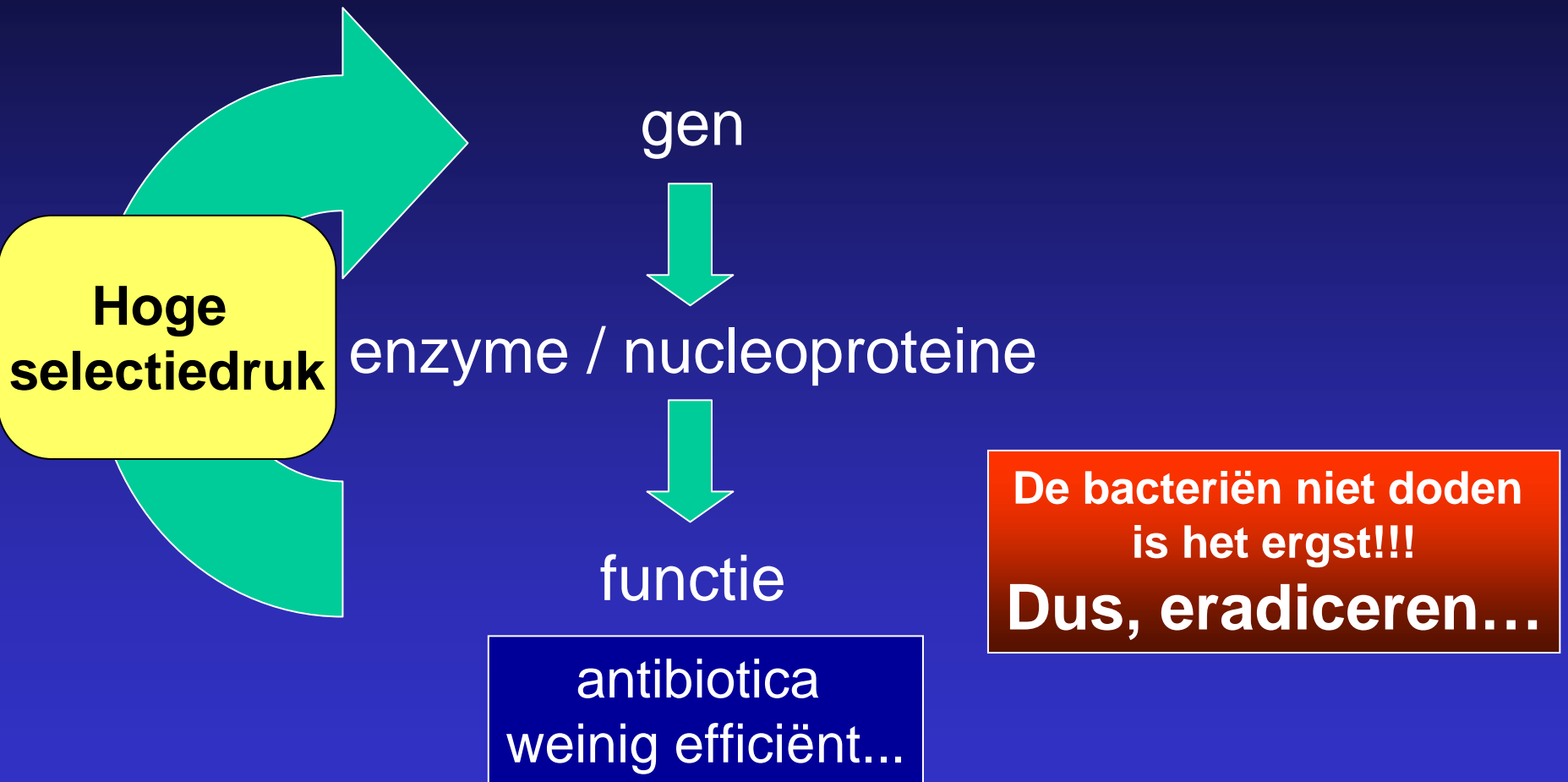
1. Voor elke antibioticum moeten we, **op basis van de PK/PD**
 - het toedieningsschema bepalen
 - de dagelijkse dosis bepalen
2. De dosering aanpassen aan de **gevoeligheid** van de bacterie
 - op basis van de MIC van geïsoleerde kiem
 - of, bij gebrek hieraan, op basis van de lokale epidemiologie

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



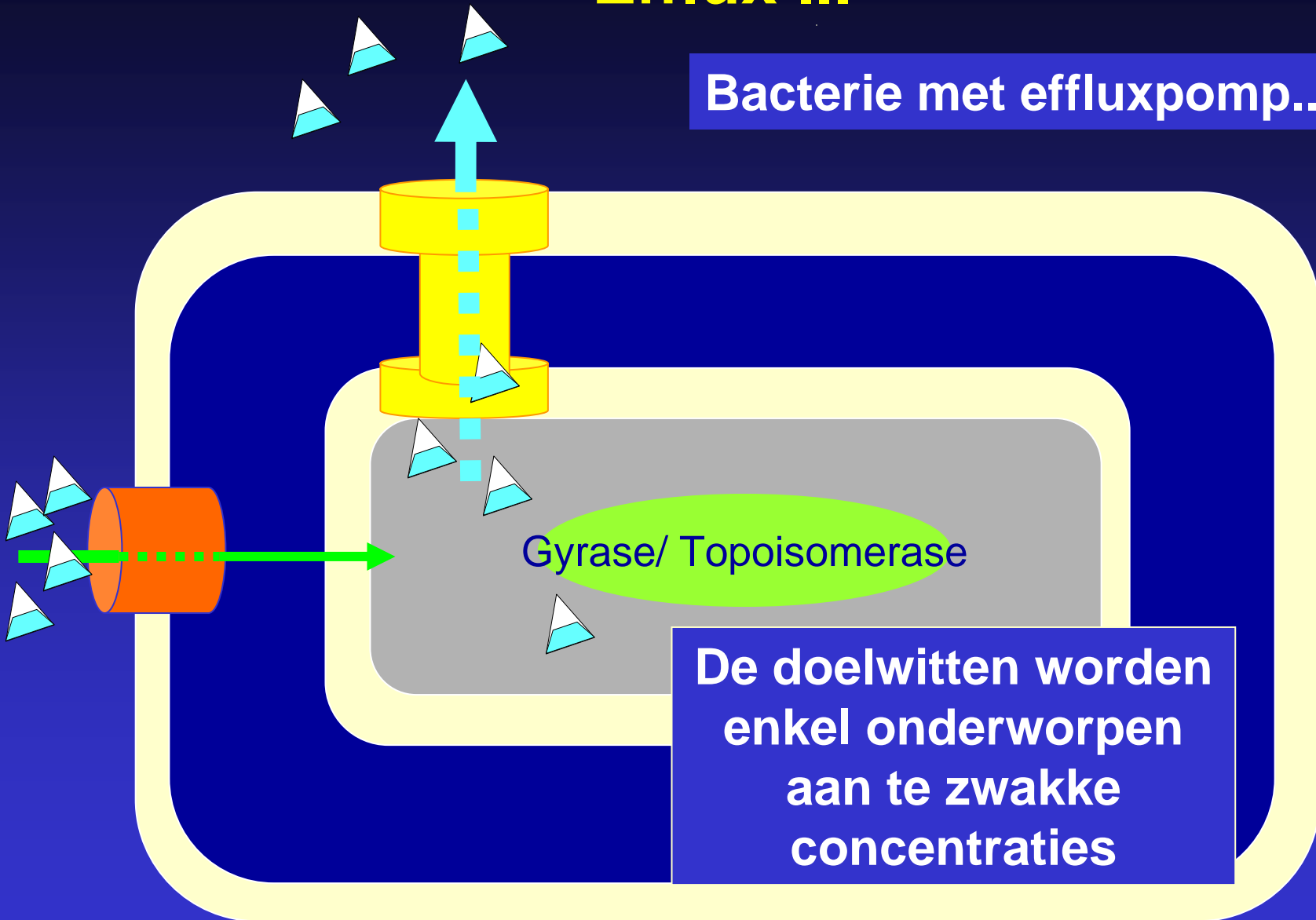
- Eradiceren
 - Abnormale bacteriën
 - Mutaties
 - Effluxpompen
- Concentratie die mutaties voorkomt
- kritische $T > MIC$ waarden
- En in de praktijk...

Selectie van mutanten: de rol van antibiotica...



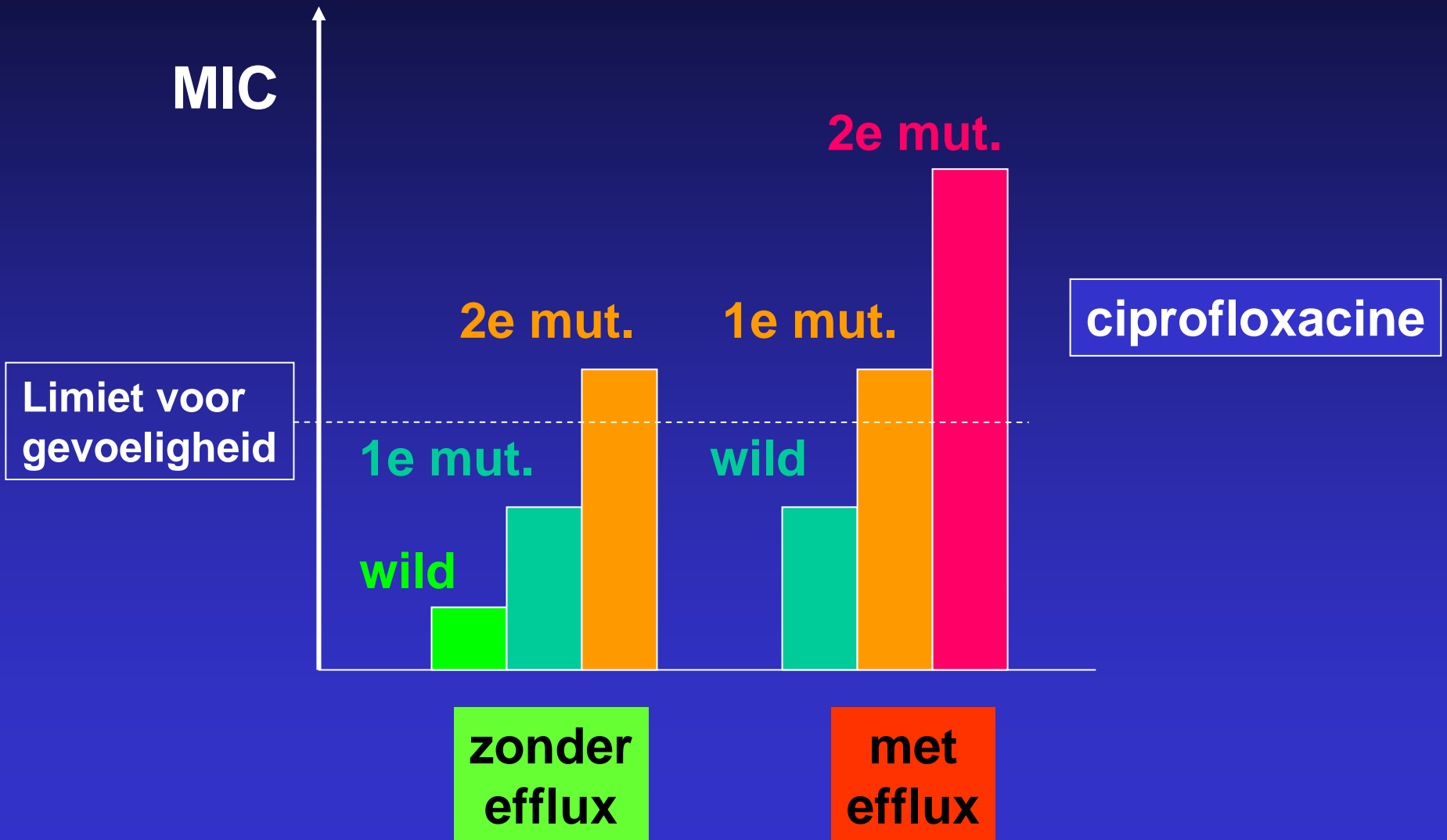
Efflux ...

Bacterie met effluxpomp...



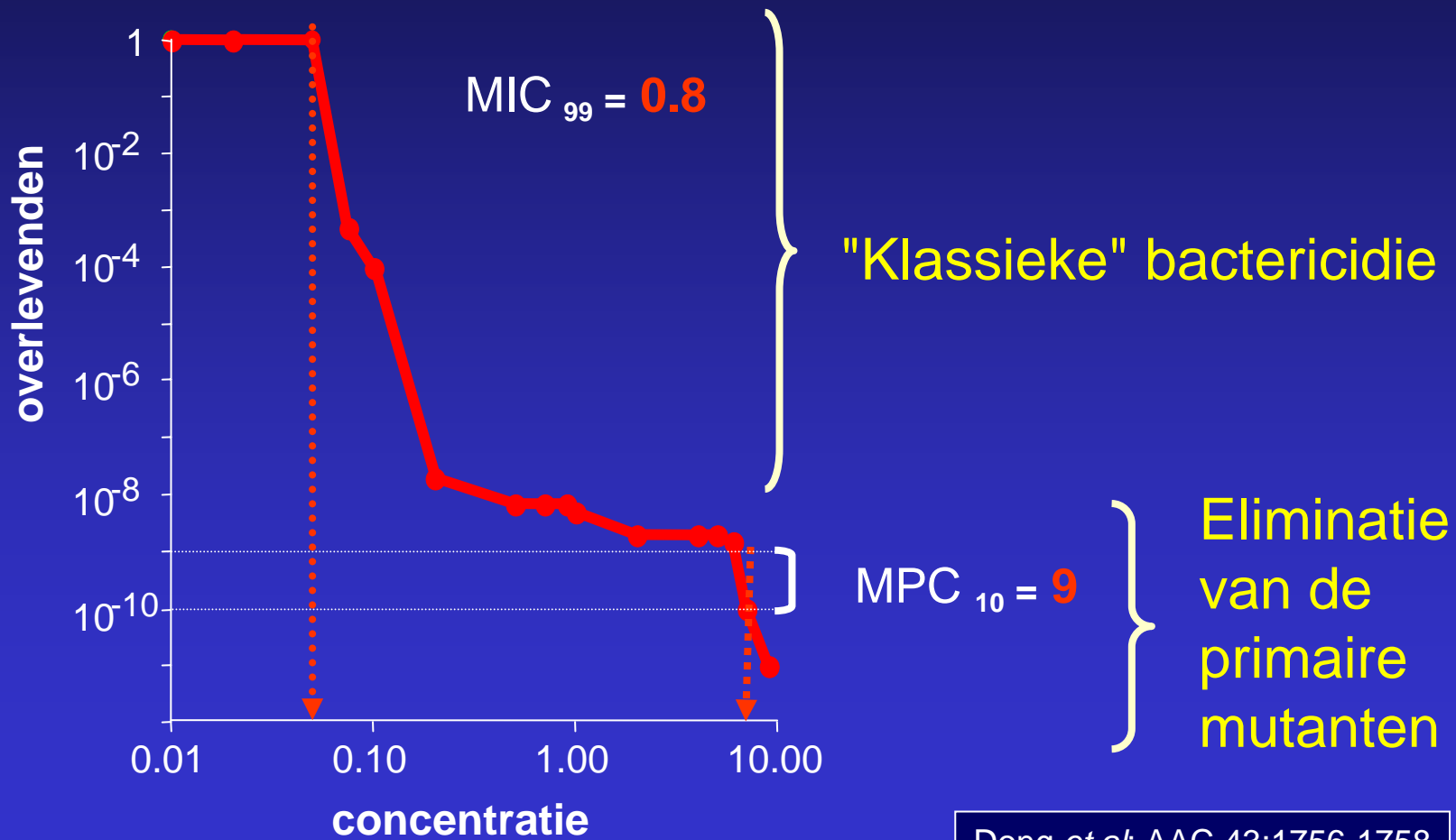
De doelwitten worden enkel onderworpen aan te zwakke concentraties

Efflux en mutaties werken samen om voorbij de grens van gevoeligheid te geraken...



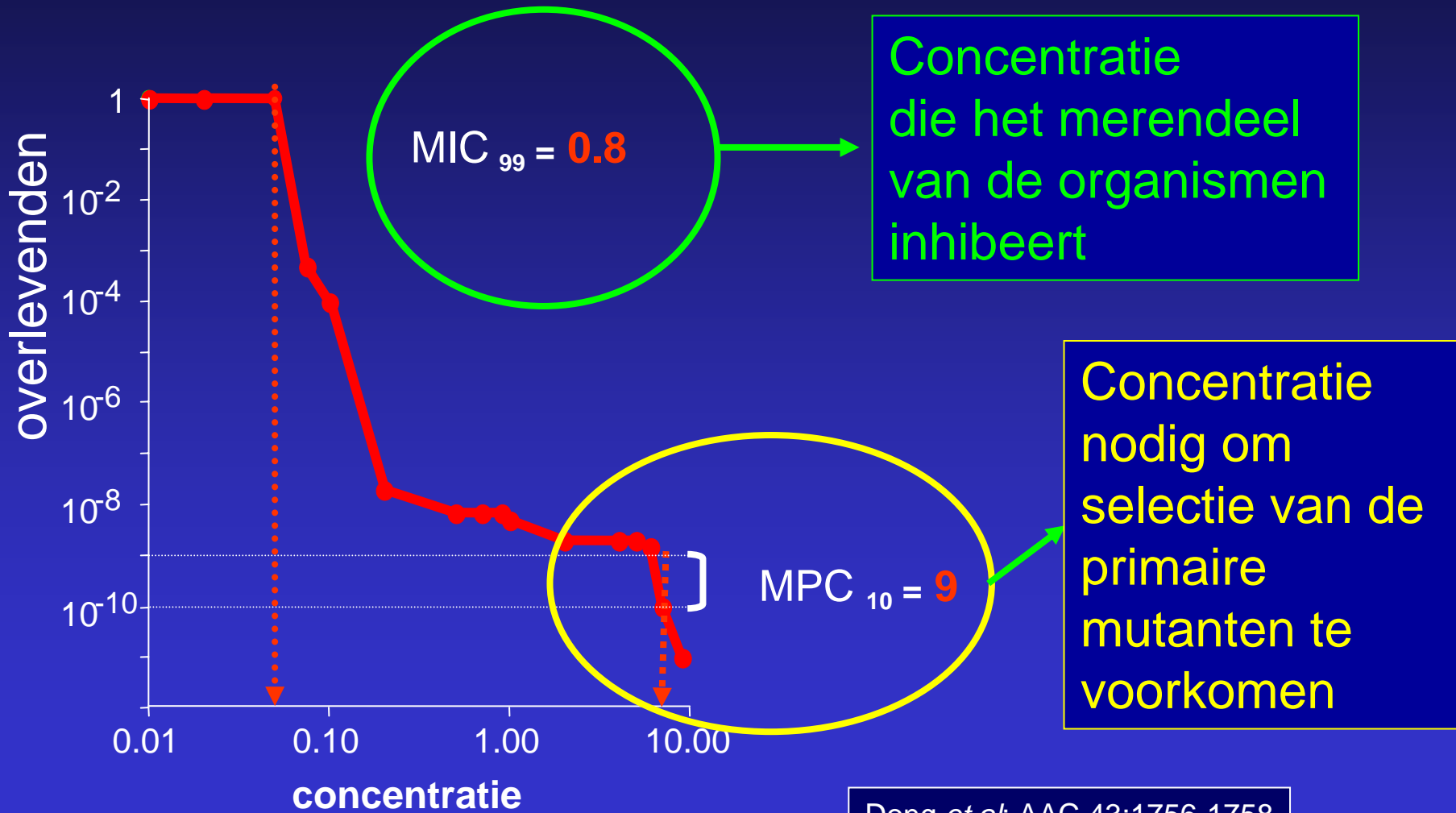
Concentratie die mutaties voorkomt... (Mutation Preventing Concentration [MPC])

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



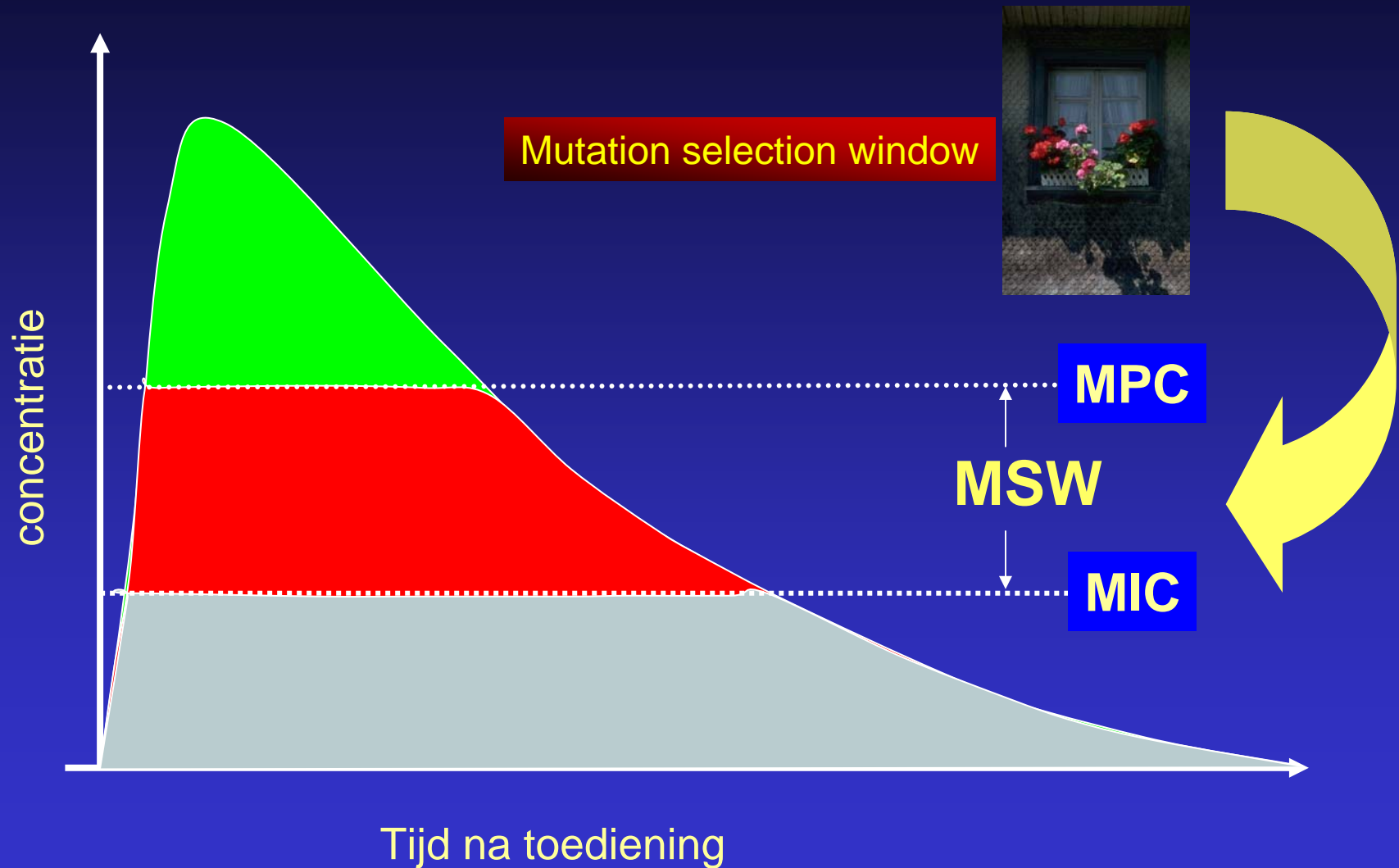
Dong et al; AAC 43:1756-1758

Concentratie die mutaties voorkomt...



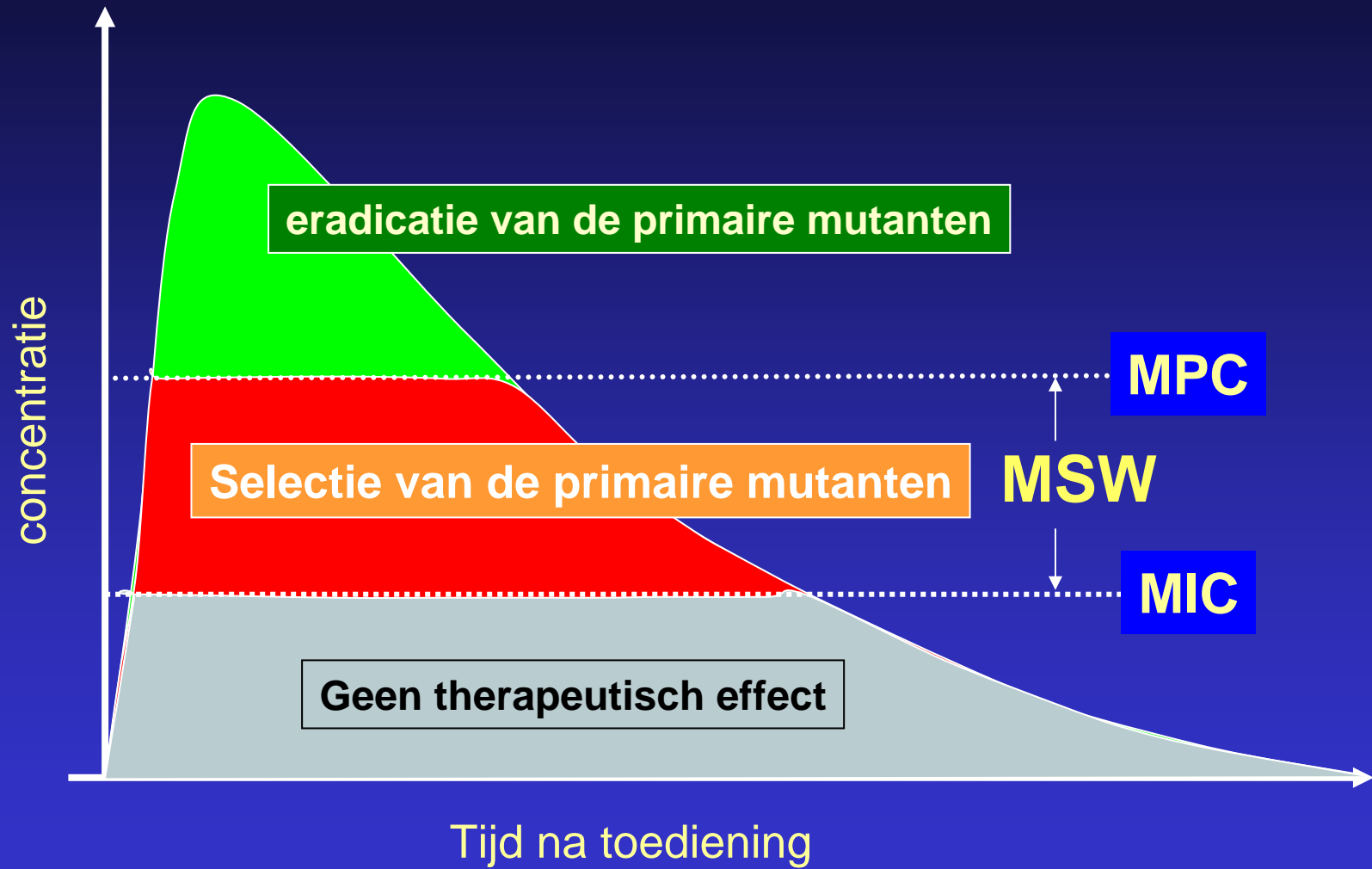
Dong *et al*; AAC 43:1756-1758

Venster waarbinnen selectie van mutaties plaatsvindt...



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

Venster waarbinnen selectie van mutaties plaatsvindt...

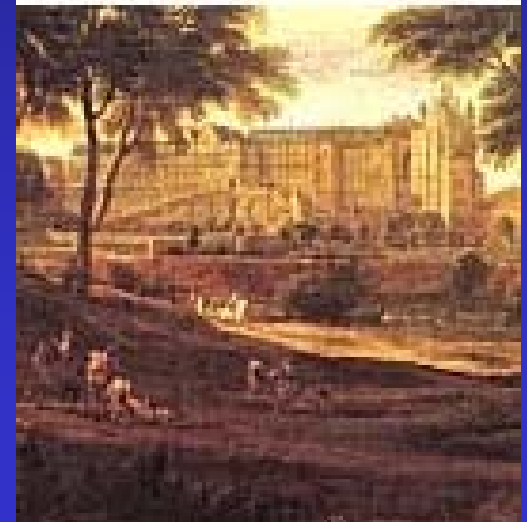
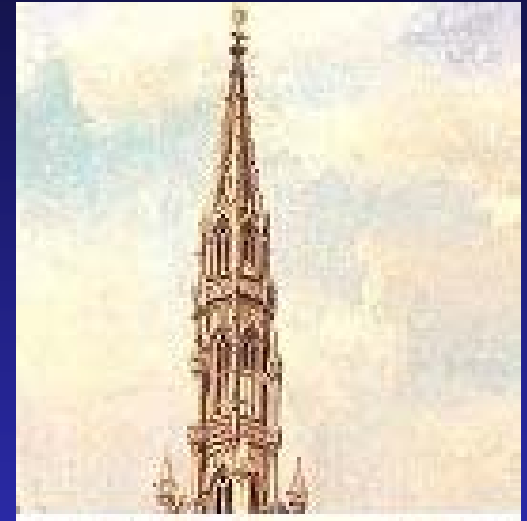


concept overgenomen van Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

Nog een oefening met de fluorochinolonen...

Preventie van resistentie
en doeltreffendheid:

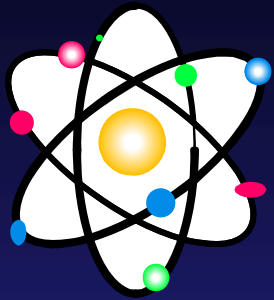
- $\text{piek} / \text{MIC} > 10$
en/of $> \text{MPC}$
- $\text{AUC} / \text{MIC} > 100$
(niet volledig
immuuncompetente patiënt)



$AUC_{24h} / MIC = 125$ En $Piek / MIC > 10$ als limietwaarden voor de gevoeligheid aan FQ

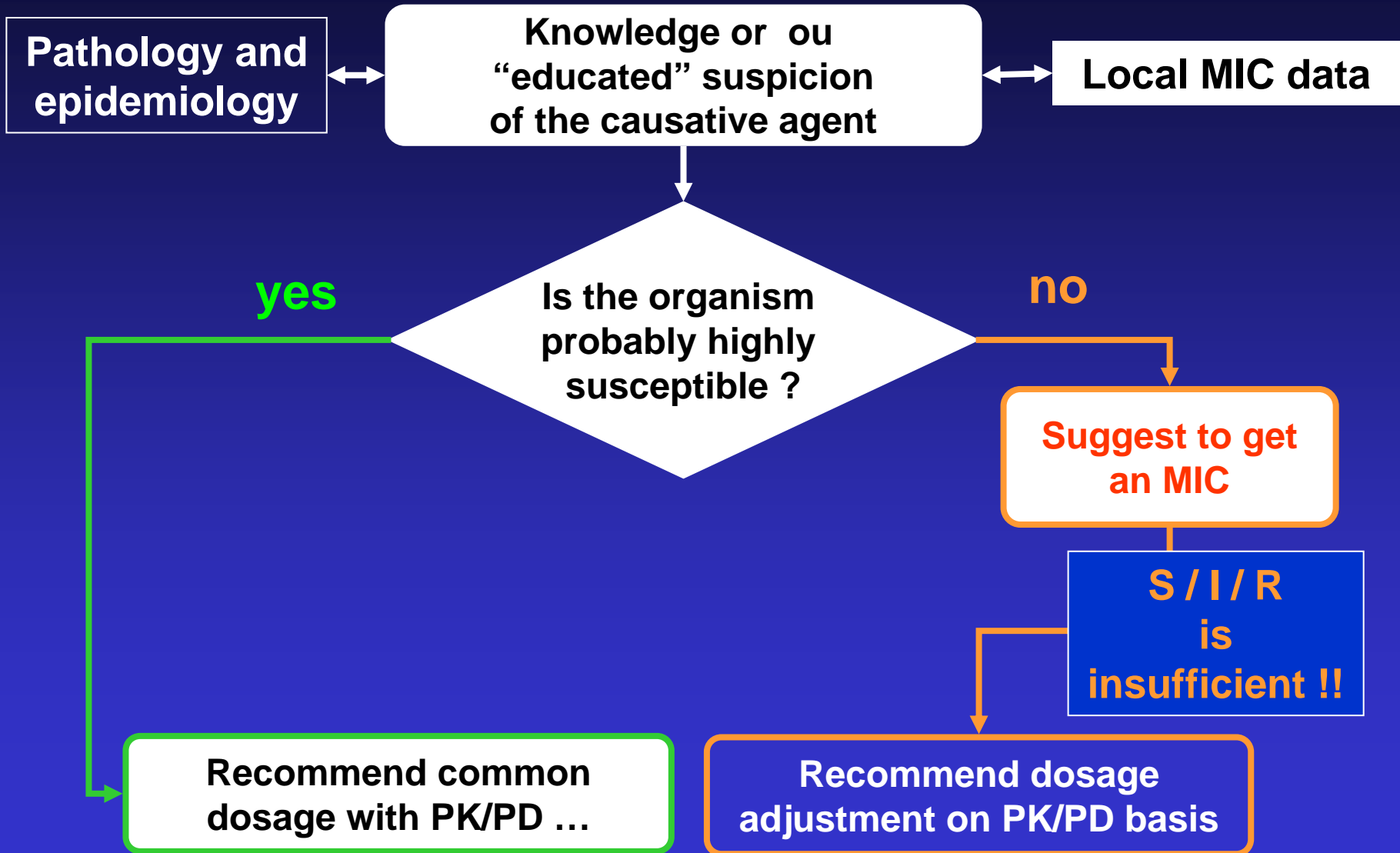
Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity ($\mu\text{g/ml}$) for	
		C_{max} in mg/L total/free (dose)	$AUC_{24\text{ h}}$ (mg \times h/L) total/free	Efficacy ^b	Prevention of resistance ^c
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.1
Ciprofloxacin	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



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

Maar dit is altijd mogelijk ...



En wanneer U een antibioticum moet kopen ...



- 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 tijd boven de MIC, AUC en/of piek)
 - **neem een veiligheidsmarge in acht (MPC ...)**
- Vergelijk de verschillende voorstellen...
- koopjes zijn goed zo lang ze echter goedkoper in het praktijk blijven ...