

# Breekpunten (en EUCAST)

## Continu infuus ( $\beta$ - lactamen, vancomycine)

## Tigecycline (waar en waarom ...)

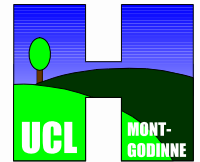
Paul M. Tulkens<sup>1</sup>

Els Ampe<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup>Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire  
Université catholique de Louvain, Brussel

<sup>2</sup> Cliniques universitaires UCL de Mont-Godinne, Yvoir



Lokeren, 14 november 2007

De dias zijn op <http://www.facm.ucl.ac.be> beschikbaar  
(volg "*Lectures*")

# Wat is een breekpunt ?

- Een 'magisch getal' dat *in vitro* bepaald wordt door de microbioloog en dat tot doel heeft te voorspellen of het antibioticum doeltreffend zal zijn *in vivo*.
- De in vitro verkregen waarden vormen een continue functie. Het verkregen cijfer wordt echter als volgt geïnterpreteerd...

– gevoelig ... **(S)**

– intermediair... **(I)**

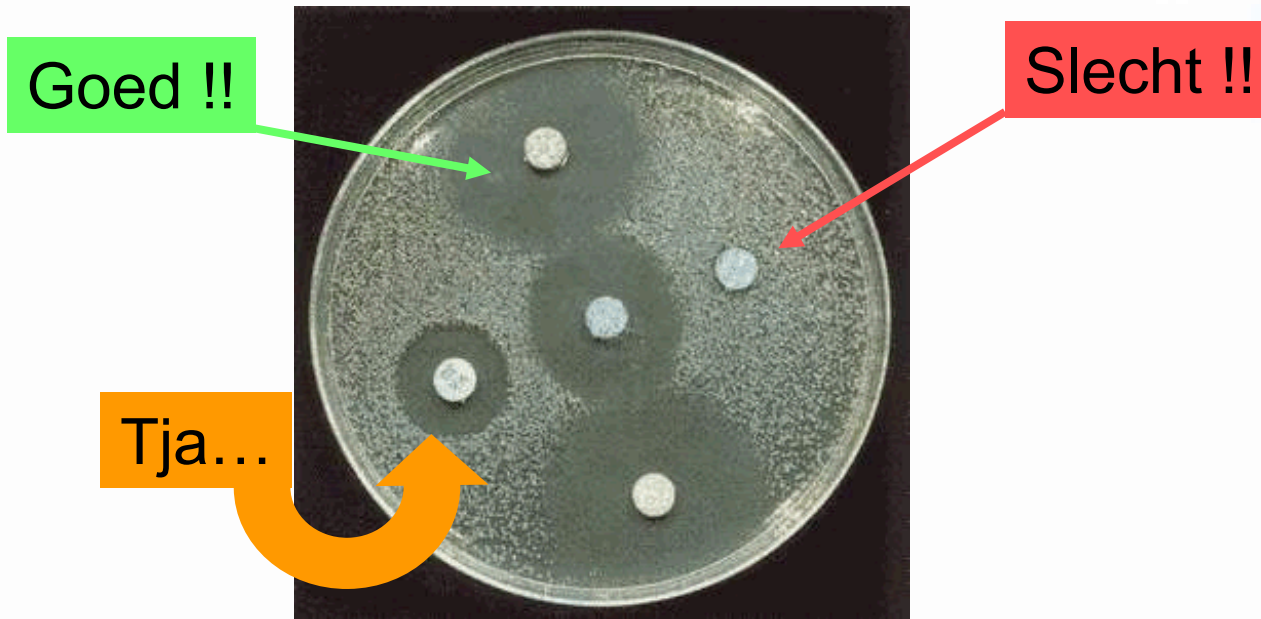
– resistent ... **(R)**



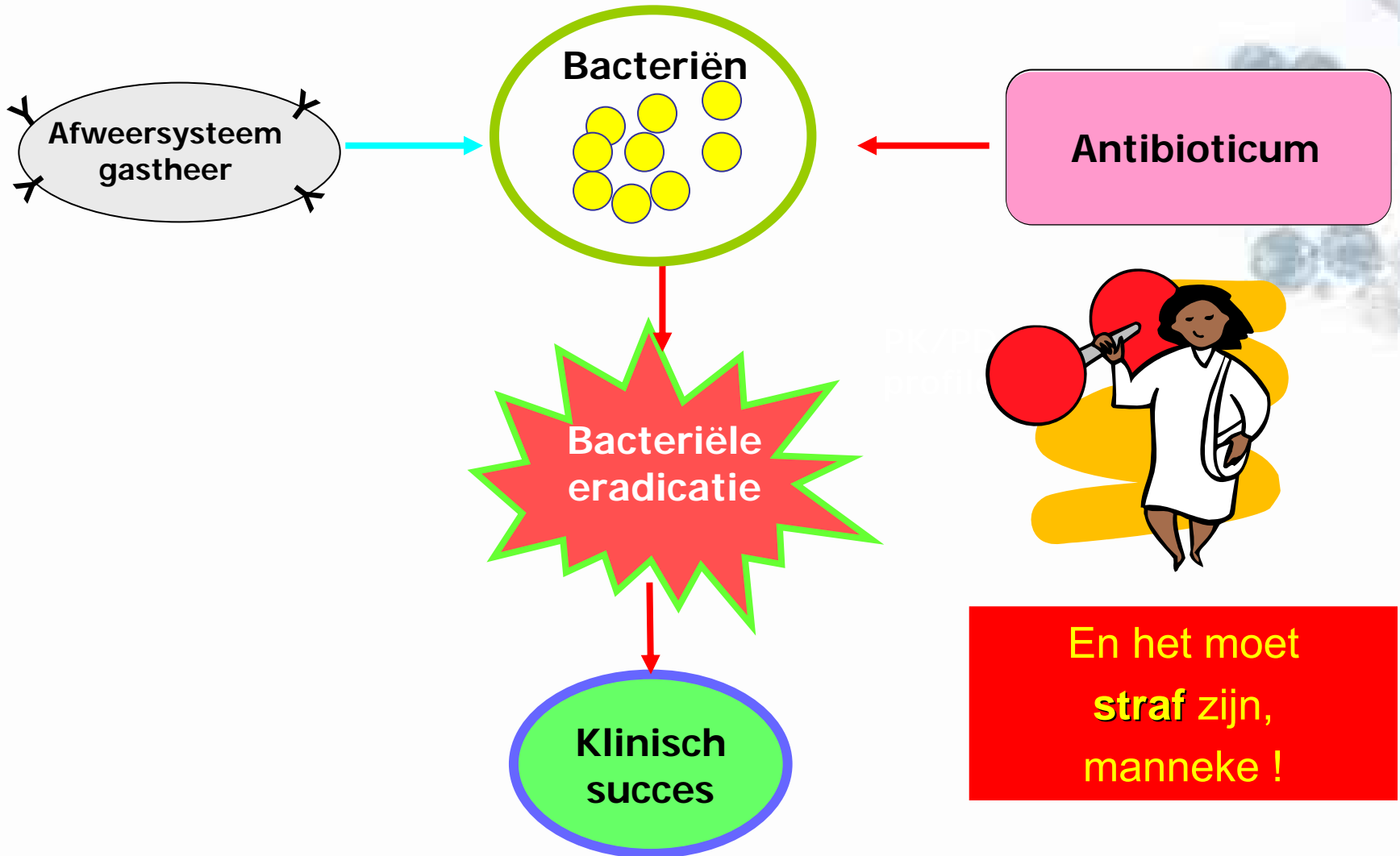
en dit is wat de **clanicus** zal krijgen

<sup>1</sup> kan omgezet worden in een MIC (zie verder); geautomatiseerde systemen gebruiken groeisnelheid...

# Eenvoudige antwoorden ...



# Maar hoe moet het nu verder ?

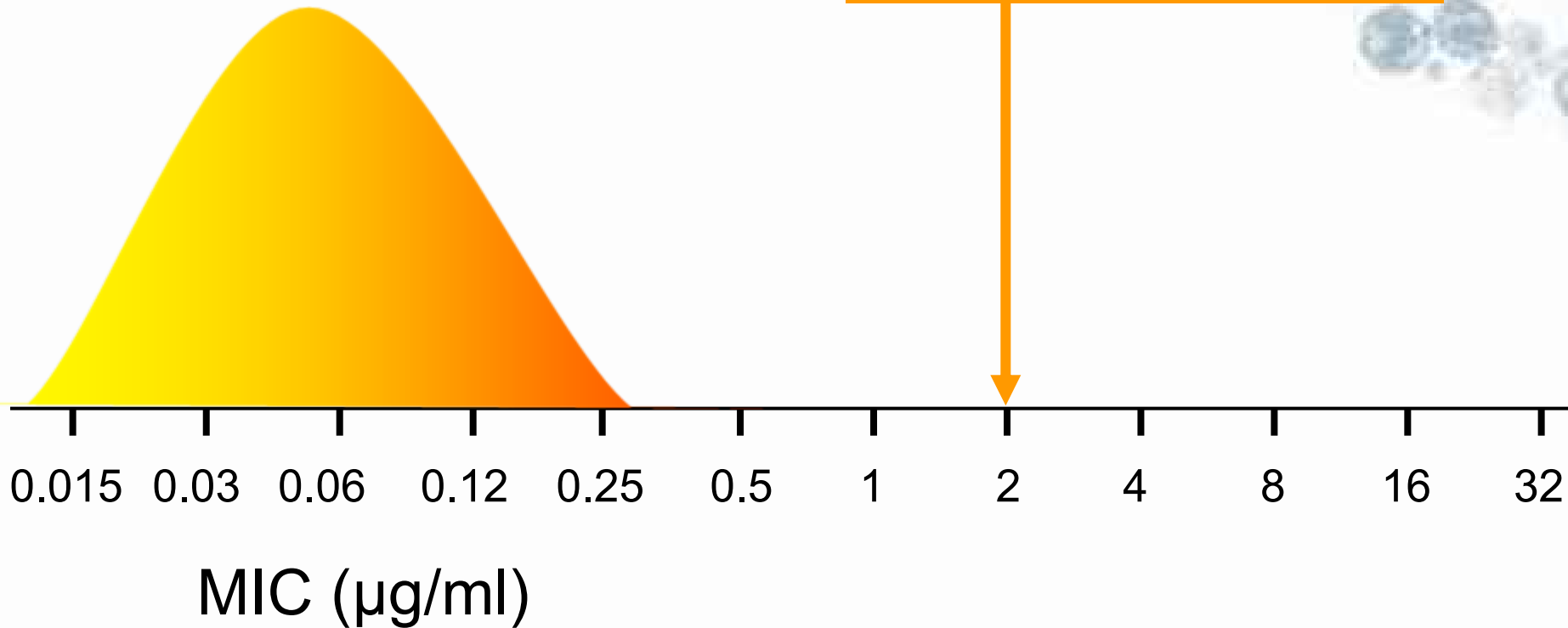


# Maar, wat is straf ?

Goed !!

Easy!!!

serumspiegel (concentratie)



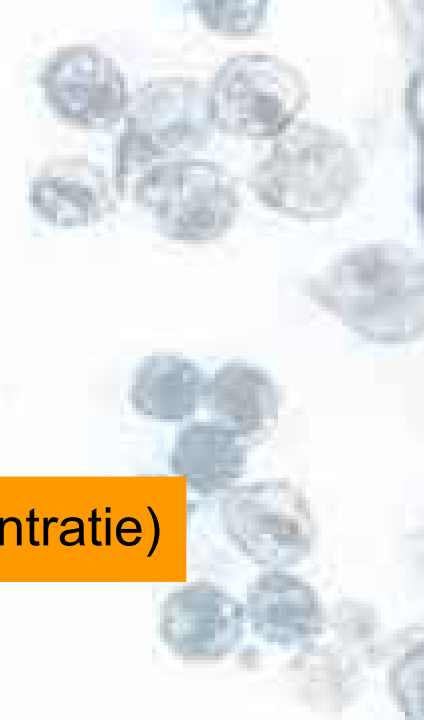
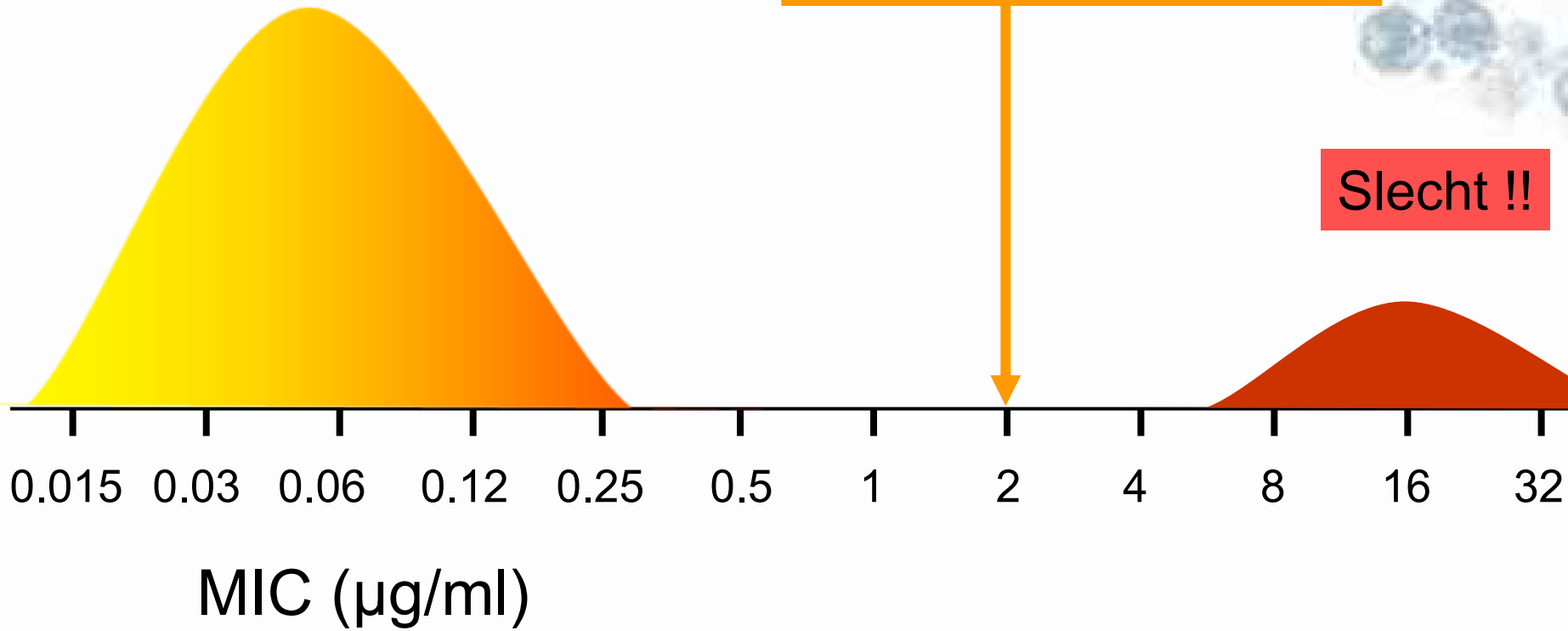
# Is dit nog straf ?

**Still Easy!!!**

**Goed !!**

serumspiegel (concentratie)

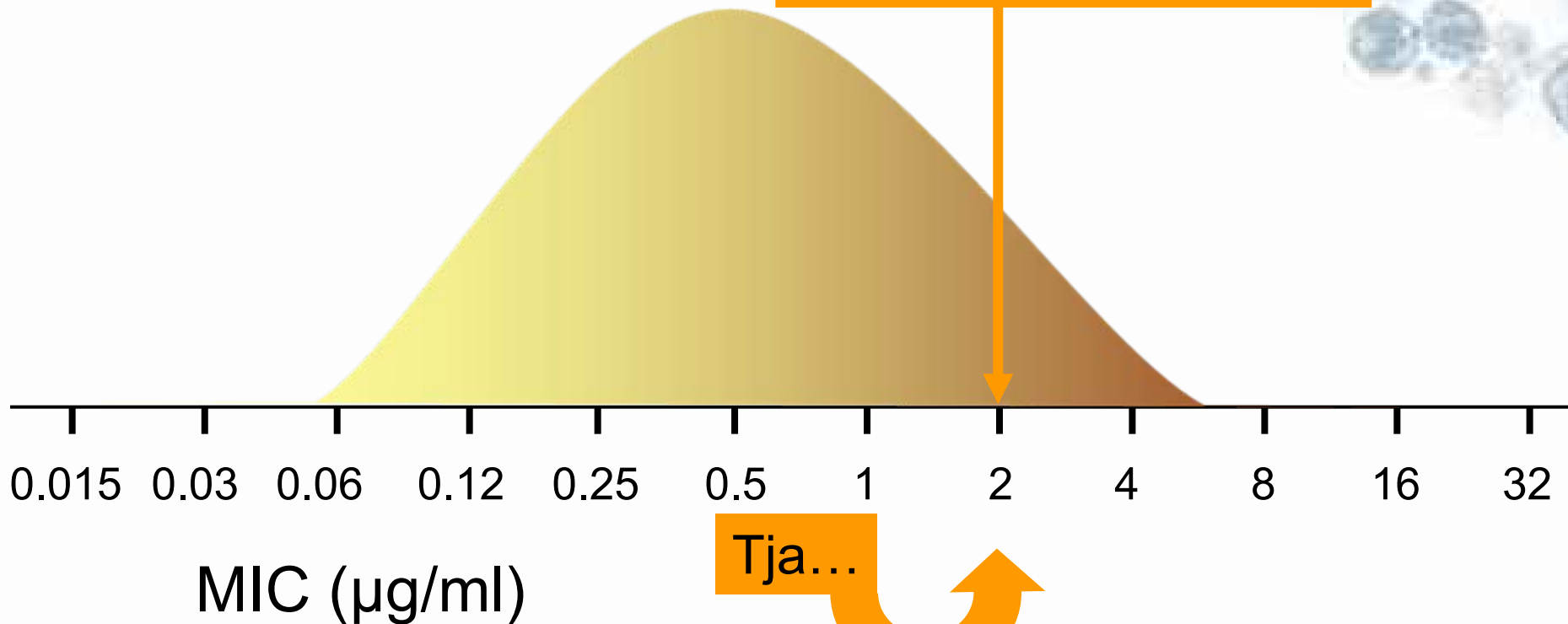
**Slecht !!**



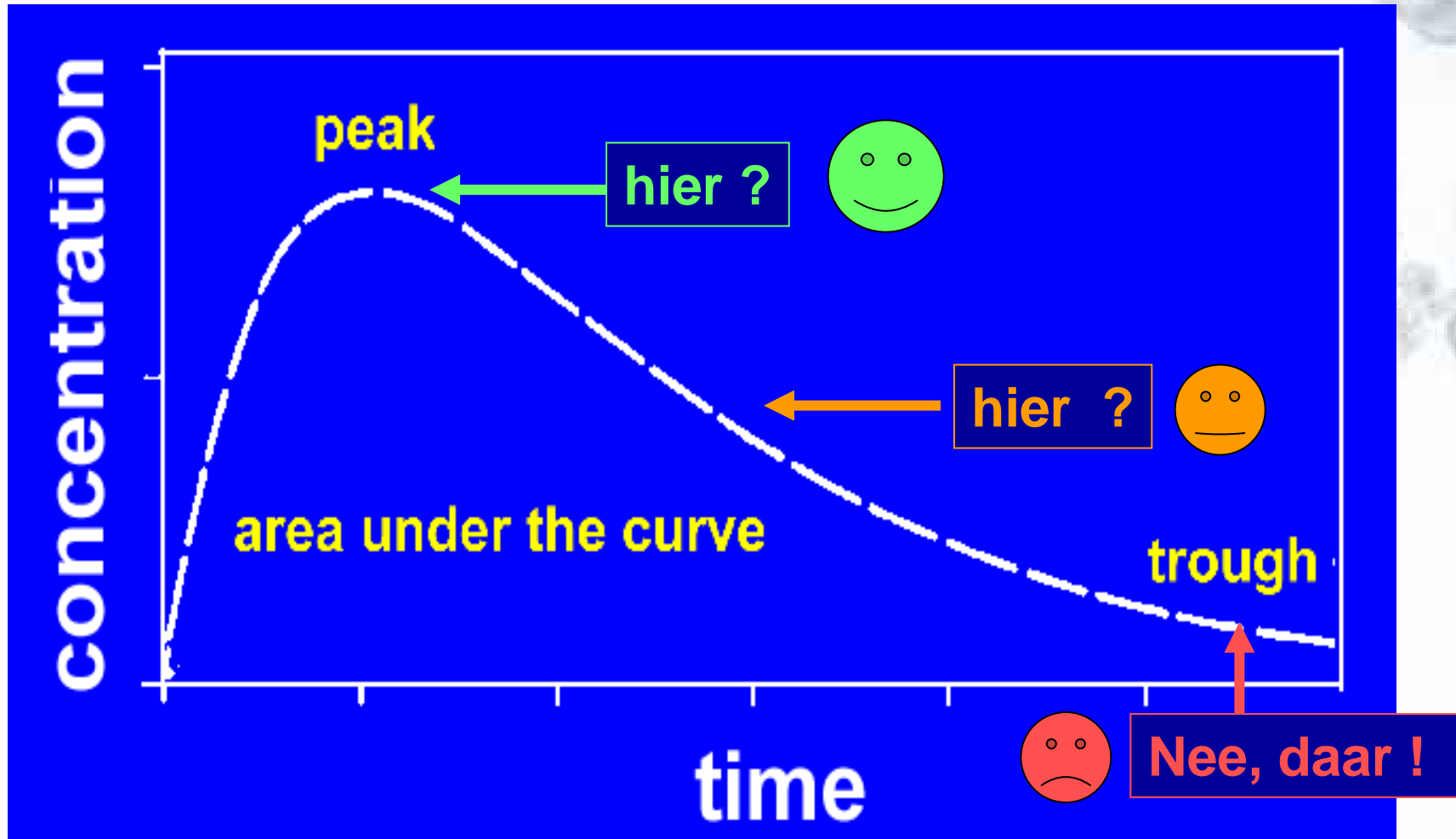
En is dit ook nog straf ?

**No longer so easy...**

serumspiegel (concentratie)



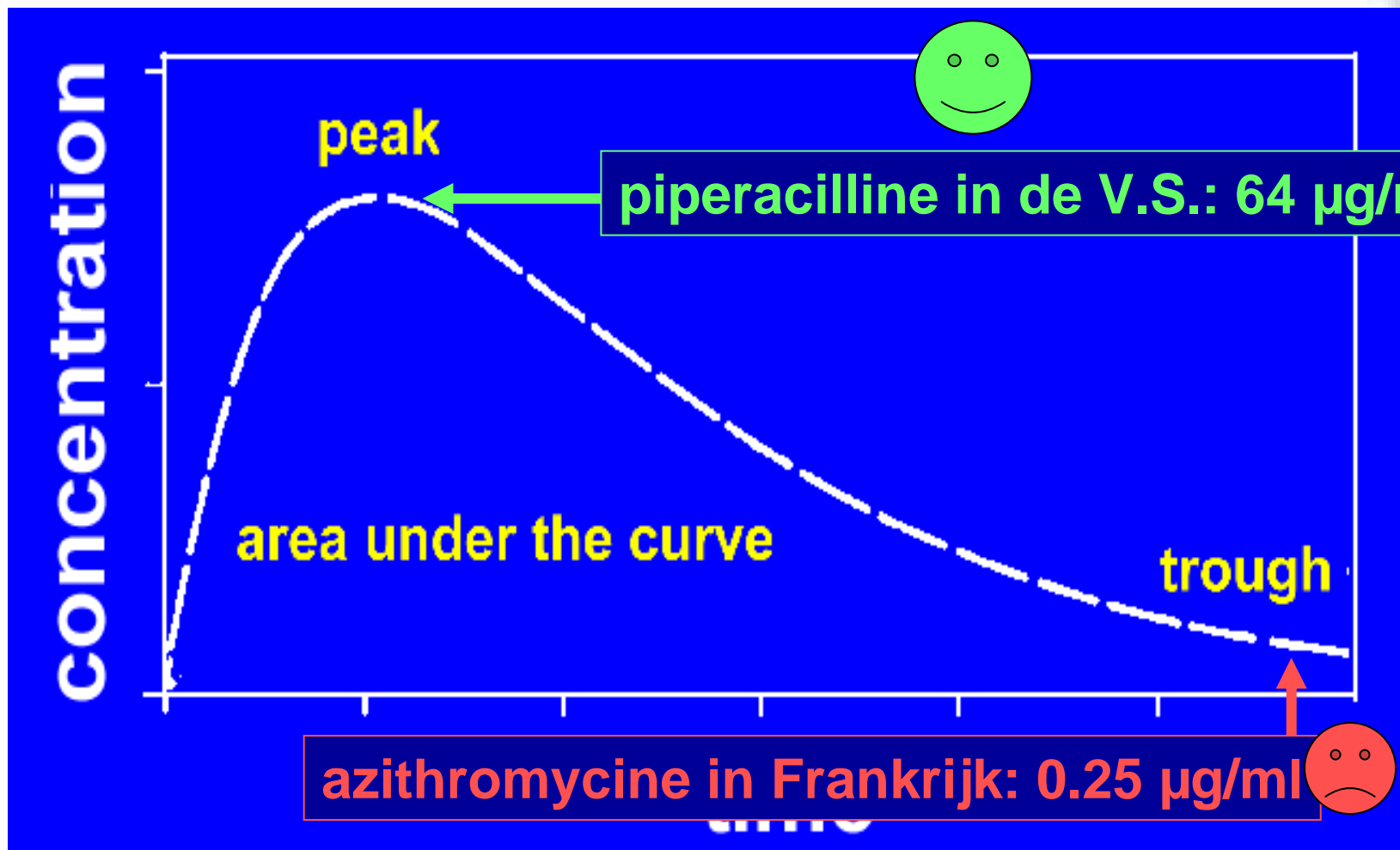
# Waar moet het breekpunt liggen ?





# Piek of Dal ?

Nog een voorbeeld van de verschillen tussen Amerikanen en Fransen !



# Maar ook tussen de Europeanen onderling ...



Naar Mouton, 8th ISAP symposium, Nijmegen, 2001

# Wat was HET probleem ?

- Europa had verschillende nationale breekpuntcommissies ... en daardoor verschillende breekpunten voor eenzelfde antibioticum... \*
- De Amerikaanse breekpunten werden door het NCCLS\*\* vastgesteld. Maar deze waren:
  - niet (altijd) rationeel en realistisch.
  - beïnvloed door de specifieke Amerikaanse situatie (dosering, resistentiepatronen, industrie, enz...)
  - en ... verschillend van de nationale breekpunten in Europa

---

\* Bij gebrek aan een nationale commissie, gebruikten Belgische microbiologen meestal de NCCLS breekpunten ...

\*\* *National (US) Committee for Clinical Laboratory Standards*

# Een eenvoudig voorbeeld

cefotaxime vs. <i>E.coli</i>		$S_{\leq} / R$
BSAC	Verenigd Koninkrijk	2 / $\geq 4$
CA-SFM	Frankrijk	4 / $> 32$
CRG	Nederland	4 / $> 16$
DIN	Duitsland	2 / $\geq 16$
NWGA	Noorwegen	1 / $\geq 32$
SRGA	Zweden	0.5 / $\geq 2$
NCCLS	V.S.	8 / $\geq 64$

Niettemin werden deze breekpunten dagelijks gebruikt door de microbiologen om clinici in te lichten over de gevoeligheid van de bacteriën die zij moesten bestrijden

# Wat is EUCAST ?

## *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

- in 1997 opgestart
- met steun van
  - *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*
  - *Nationale Breekpuntcommissies in Europa (GB, F, D, NL, N, S)*
- gefinancierd door
  - ESCMID
  - *Nationale Breekpunten Commissies*
  - *DG-SANCO van de Europese Unie (E-CDC vanaf 2008)*





# Doelstellingen van EUCAST

- **In Europa**
  - **gemeenschappelijke** breekpunten opstellen voor de opvolging/surveillance van antibioticaresistentie
  - de **klinische breekpunten** voor bestaande antibiotica en nieuwe moleculen **harmoniseren**
  - **standaardisatie** van de gebruikte **methoden** bevorderen
  - **samenwerken** met de groepen die zich buigen over gevoeligheidsbepalingen en epidemiologie van de resistentie
  - de **Europese Unie adviseren** i.v.m. de gebruikte methoden en de interpretatie van de genomen maatregelen
- **In de wereld**
  - met andere groepen (bv. CLSI [nieuwe naam van het NCCLS]) samenwerken teneinde een internationale consensus te bereiken over de methoden voor gevoeligheidsbepaling en, indien mogelijk, ook voor de breekpunten



# EUCAST 1<sup>ste</sup> stap: definitie van epidemiologische "cut off" waarden

(Wild type)

- Een micro-organisme wordt als "wild-type" beschouwd bij afwezigheid van een resistentiemechanisme (mutationeel of verworven) tegen het antibioticum in kwestie
- De verdeling van de MIC-waarden van de "wild-type" micro-organismen is opgesteld op basis van gegevens afkomstig van laboratoria die met EUCAST samenwerken (alle laboratoria kunnen samenwerken)
- Dit maakt het mogelijk om een **epidemiologische "cut-off" waarde** te bepalen
- Een micro-organisme wordt als "wild-type" of "non wild-type" gecatalogeerd in functie van zijn plaats binnen of buiten de wild type distributie

Epidemiologische "cut-off" waarden veranderen **niet** naargelang de omstandigheden ...

Eucast2 - Mozilla Firefox

File Edit View History Bookmarks Tools Help

http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Middif=mic&NumberI

EUCAST Eucast2

Menu Login

### Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Search

Method:  MIC  Disc diffusion

Antimicrobial: Antimicrobial... Species: Escherichia coli

Elements per page: 50

Species: Escherichia coli (Method: MIC)

<http://www.eucast.org>

- **Kies een antibioticum of een micro-organisme... en na enkele seconden verschijnt een tabel met de verdeling van de MIC-waarden.**



Eucast2 - Mozilla Firefox

File Edit View History Bookmarks Tools Help

http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdf=mic&NumberI

EUCAST Eucast2

Menu Login

## Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Search

Method:  MIC  Disc diffusion

Antimicrobial: Antimicrobial... Species: Escherichia coli

Elements per page: 50

Species: Escherichia coli (Method: MIC)

Show All Graphs

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
<a href="#">Amikacin</a>	0	0	0	1	0	0	0	16	129	1338	4008	1825	426	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Aztreonam</a>	0	0	0	0	0	60	17	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Cefepime</a>	0	0	10	68	282	823	129	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Cefotaxime</a>	0	5	20	133	732	1857	1111	146	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Cefoxitin</a>	0	0	0	0	0	0	2	74	1420	4546	22698	24499	8360	2488	0	0	0	0	0
<a href="#">Cefpodoxime</a>	0	0	0	0	0	0	12	28	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ceftazidime</a>	0	0	5	26	172	1051	2672	2354	475	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ceftibuten</a>	0	0	0	0	0	367	756	1107	225	49	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ceftibuten</a>	0	0	0	0	0	268	224	84	19	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ceftiofur</a>	0	0	0	0	0	0	5	568	1920	236	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ceftriaxone</a>	0	0	5	23	51	49	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Cefuroxime</a>	0	0	1	1	1	5	88	206	1926	6448	26389	58851	18523	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Chloramphenicol</a>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	239	3962	3857	307	0	0	0	0	0
<a href="#">Ciprofloxacin</a>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Colistin</a>	0	0	0	0	0	242	35	493	1794	430	82	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32				
<a href="#">Enrofloxacin</a>	0	0	0	0	798	1689	105	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ertapenem</a>	0	124	882	417	184	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Florfenicol</a>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	335	4503	4260	319	0	0	0	0	0
<a href="#">Flumequine</a>	0	0	0	0	0	0	1	37	1651	446	31	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Fosfomycin</a>	0	0	0	0	0	0	0	0	348	611	576	346	200	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Gentamicin</a>	0	0	4	3	18	40	386	5857	16128	9077	1774	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Imipenem</a>	0	0	3	15	64	6202	41814	10539	12263	575	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Kanamycin</a>	0	0	0	0	0	0	0	126	332	365	562	465	166	0	0	0	0	0	0

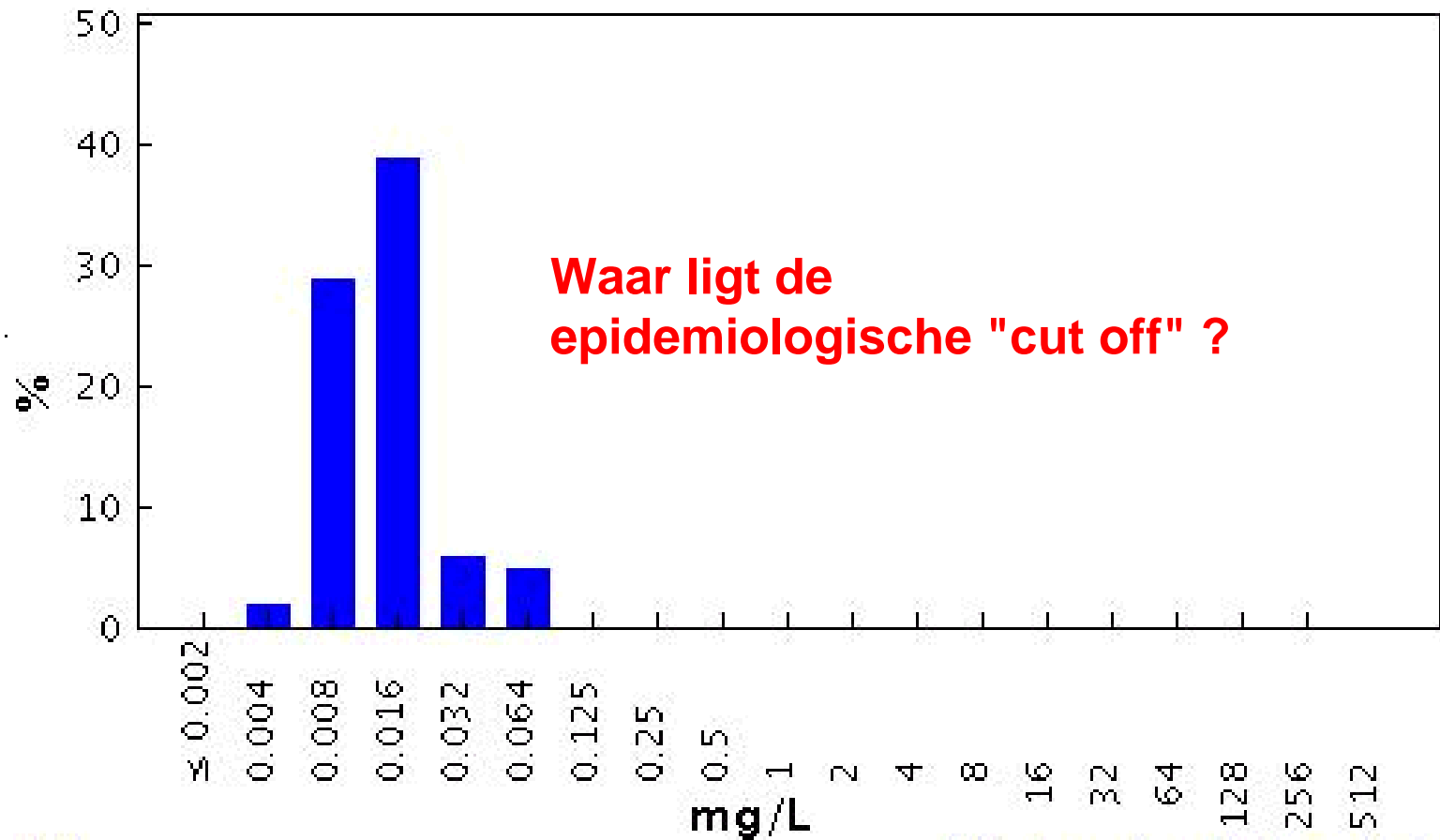
De blauwe kadertjes stemmen met de wild-type stammen overeen.

- Door op een van de antibiotica te klikken, verkrijgt u de verdeling van de MIC-waarden van "wild-type" isolaten

## Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

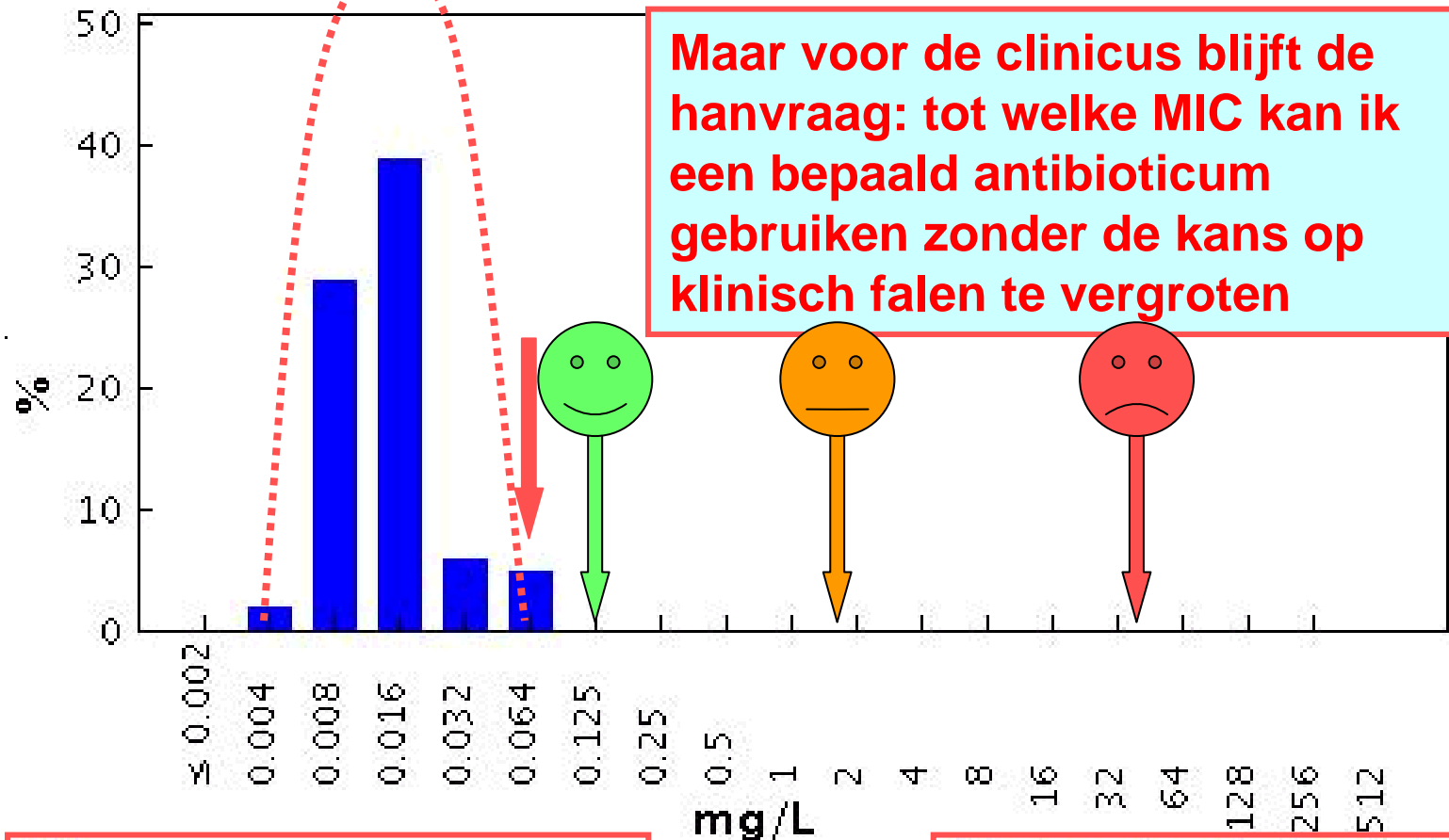
EUCAST



# Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



MIC  
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

6423 observations (9 data sources)

# EUCAST bepaling van klinische breekpunten

## Klinisch gevoelig (S)

- Niveau van antibacteriële doeltreffendheid met hoge kans op therapeutische succes

## Klinisch intermediair (I)

- Niveau van antibacteriële doeltreffendheid dat geen eenduidige conclusie over de kans op therapeutisch succes toelaat...noch mossel noch vis...☺

## Klinisch resistent (R)

- Niveau van antibacteriële doeltreffendheid met hoge kans op therapiefalen

**Klinische breekpunten kunnen aangepast worden aan wijzigende omstandigheden (verandering van dosering, bv.)**

## Hoe bepaalt EUCAST de klinische breekpunten voor bestaande antibiotica ? (in het kort)

- 1. Evaluatie van dosering, formulering, klinische indicaties en doelwit-organismen**
- 2. Bepaling van de epidemiologische cut-off van de "wild-type" stammen**
- 3. Inzameling en evaluatie van PK/PD parameters en PK gegevens**
  - doeltreffendheidsparameters ( $C_{max}/MIC$ ;  $AUC/MIC$ ,  $f t > MIC$ ):  
*in vitro* en *in vivo* modellen gevalideerd in klinische studies
  - farmacokinetiek: meestal van patiënten (met behulp van populatiefarmacokinetische modellen indien nodig)
- 4. Grondige evaluatie van klinische gegevens aan de hand van PK/PD**
- 5. Discussies met experts, industrie, nationale breekpuntcommissies en met iedereen die geïnteresseerd is via het forum van de EUCAST website**
- 6. Publicatie van de breekpunten op de EUCAST website**

# Het resultaat...



## Fluoroquinolones - EUCAST clinical MIC breakpoints

2006-06-20 (v 2.2)

Fluoroquinolone <sup>2</sup>		Species-related breakpoints (S</R>)											Non-species related breakpoints <sup>1</sup> S</R>
		<i>Entero-bacteriaceae</i> <sup>3</sup>	<i>Pseudo-monas</i>	<i>Acineto-bacter</i>	<i>Staphylo-coccus</i>	<i>Entero-coccus</i>	<i>Strepto-coccus A,B,C,G</i>	<i>S.pneu-moniae</i> <sup>5</sup>	<i>H.influenzae M.catarrhalis</i>	<i>N.gonorrhoeae</i>	<i>N.menin-gitidis</i> <sup>6</sup>	<i>Gram-negative anaerobes</i>	
<a href="#">Ciprofloxacin</a>	RD	0.5/1	0.5/1	1/1 <sup>4</sup>	1/1 <sup>5</sup>	--	--	0.125/2	<i>0.5/0.5</i> <sup>7</sup>	0.03/0.06	0.03/0.06	--	0.5/1
<a href="#">Levofloxacin</a>	RD	1/2	1/2	1/2	1/2	--	1/2	2/2	<i>1/1</i> <sup>7</sup>	IE	IE	--	1/2
<a href="#">Moxifloxacin</a>	RD	0.5/1	--	--	0.5/1	--	0.5/1	0.5/0.5	<i>0.5/0.5</i> <sup>7</sup>	IE	IE	IE	0.5/1
<a href="#">Norfloxacin</a>	RD	0.5/1	--	--	--	--	--	--	--	IE	--	--	0.5/1
<a href="#">Ofloxacin</a>	RD	0.5/1	--	--	1/1 <sup>3</sup>	--	--	0.125/4	<i>0.5/0.5</i> <sup>7</sup>	0.12/0.25	IE	--	0.5/1

1. Non-species related breakpoints have been determined mainly on the basis of PK/PD data and are independent of MIC distributions of specific species. They are for use only for species that have not been given a species-specific breakpoint and not for those species where susceptibility testing is not recommended (marked with -- or IE in the table).
2. For breakpoints for other fluoroquinolones (eg. **pefloxacin** and **enoxacin**) - refer to breakpoints determined by national breakpoint committees.
3. *Salmonella* spp - there is clinical evidence for ciprofloxacin to indicate a poor response in systemic infections caused by *Salmonella* spp with low-level fluoroquinolone resistance (MIC>0.064 mg/L). The available data relate mainly to *S.typhi* but there are also case reports of poor response with other *Salmonella* species.
4. The S/I breakpoint has been increased from 0.5 to 1 mg/L to avoid dividing the wild type MIC distribution. Thus there is no intermediate category for *Acinetobacter* species
5. *Staphylococcus* spp - breakpoints for ciprofloxacin and ofloxacin relate to high dose therapy.
6. *Streptococcus pneumoniae* - wild type *S.pneumoniae* are not considered susceptible to ciprofloxacin or ofloxacin and are therefore categorized as intermediate. For ofloxacin the I/R breakpoint was increased from 1.0 to 4.0 mg/L and for levofloxacin the S/I-breakpoint from 1.0 to 2.0 to avoid dividing the wild type MIC distribution. The breakpoints for levofloxacin relate to high dose therapy.
7. Strains with MIC values above the S/I breakpoint are very rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC above the current resistant breakpoint (in italics) they should be reported resistant. *Haemophilus/Moraxella* - fluoroquinolone low-level resistance (ciprofloxacin MIC:s of 0.125 - 0.5 mg/L) may occur in *H.influenzae*. There is no evidence that low-level resistance is of clinical importance in respiratory tract infections with *H.influenzae*.
8. *Neisseria meningitidis* - breakpoints apply to the use of ciprofloxacin in the prophylaxis of meningococcal disease.

-- = Susceptibility testing not recommended as the species is a poor target for therapy with the drug.  
 IE = There is insufficient evidence that the species in question is a good target for therapy with the drug.  
 RD = Rationale document listing data used for setting EUCAST breakpoints.

#### Clinical breakpoints

- Penicillins (2007)
- **Cephalosporins**
- **Carbapenems**
- **Monobactams**
- **Fluoroquinolones**
- **Aminoglycosides**
- **Glycopeptides**
- **Oxazolidones**
- Macrolides, ketolides & clindamycin, dalfopristine/-quinopristine (2007/08),
- Tetracyclines (2008), **Tigecycline**
- Chloramphenicol (2008),
- **Daptomycin**,
- Fusidic acid (2008),
- Rifampicin (2008)
- Trimethoprim, sulfamethoxazole, co-trimoxazole (2008),
- Nitrofurantoin (2008)
- Fosfomicin (2008).

## Voor welke antibiotica zijn breekpunten beschikbaar ?

- **in blauw:** breekpunten zijn beschikbaar !
- **in zwart:** breekpunten nog niet beschikbaar maar voorzien voor de aangegeven datum.



## Hoe zullen de EUCAST breekpunten in de praktijk gebruikt worden ?

- Breekpunten van EUCAST kunnen onmiddellijk door iedereen gebruikt worden...
- De nationale commissies hebben zich ertoe verbonden om de breekpunten van EUCAST in hun land (GB, F, NL, D, N, S) te implementeren...
- Het merendeel van de geautomatiseerde systemen kan vanaf nu geherprogrammeerd worden om de EUCAST breekpunten te gebruiken (**vraag dit aan uw leverancier**)... en elk systeem zal in 2008 automatisch ge-update worden...
- Dankzij een overeenkomst tussen EUCAST en EMEA, zal EUCAST de breekpunten bepalen voor elk nieuw antibioticum tijdens de registratieprocedure. **De Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) zal uitsluitend deze breekpunten vermelden.**



## Hoe zullen de EUCAST breekpunten in de praktijk gebruikt worden ?

- Breekpunten van EUCAST kunnen onmiddellijk door iedereen gebruikt worden...
- De nationale commissies hebben zich ertoe verbonden om de breekpunten van EUCAST in hun land (GB, F, NL, D, N, S) te implementeren...
- Het merendeel van de geautomatiseerde systemen kan vanaf nu geherprogrammeerd worden om de EUCAST breekpunten te gebruiken (**vraagt dit aan uw leverancier**)... en elk systeem zal in 2008 automatisch geüpdate worden...

**From EUCAST, October 9<sup>th</sup>, 2007:**

- **Each national committee has pledged that the EUCAST breakpoints will be part of their respective systems January the year after the decision was made. This means that any decision that goes down 2008 will be implemented into the systems January 2009.**
- **The manufacturers of devices (BM and BD) have both said that it is realistic that their machines will have EUCAST breakpoints January 2009.**

# Hoe zullen de EUCAST breekpunten in de praktijk gebruikt worden ?

- Breekpunten van EUCAST kunnen onmiddellijk door iedereen gebruikt worden...
- De nationale autoriteiten hebben zich verbonden om de breekpunten van EUCAST te implementeren in de praktische laboratoria



**Nog een SCOOP**

- In België worden geanimeerde discussies gevoerd ...

**Sensibiliseringscampagnes en het verzamelen van informatie starten in november 2007... en lopen verder in 2008 ...**

- De uiteindelijke bedoeling is de verandering in België te introduceren op 1 januari 2009

**Franstaligen en Nederlandstaligen gaan akkoord !!**

C)

# Continu infuus



Infusion will push music to its limits

- Waarom ?
- Met welke antibiotica ?
- Problemen en voorzorgsmaatregelen
- In het praktijk ...

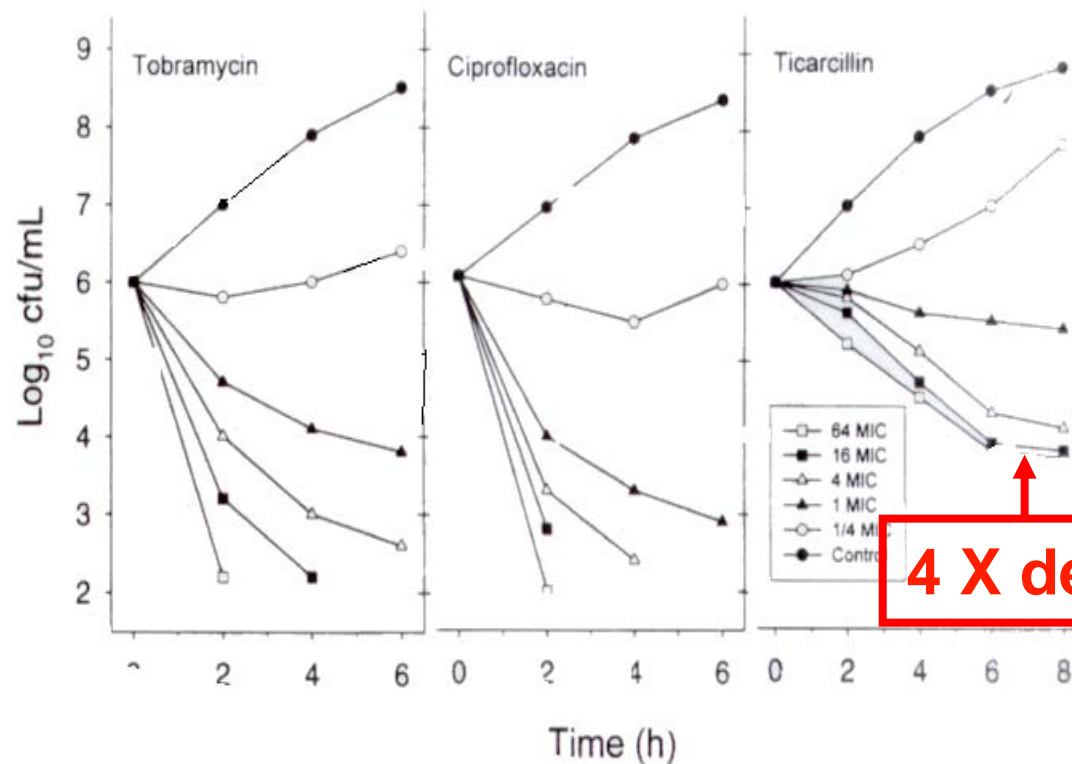


# Continu infuus: waarom ?



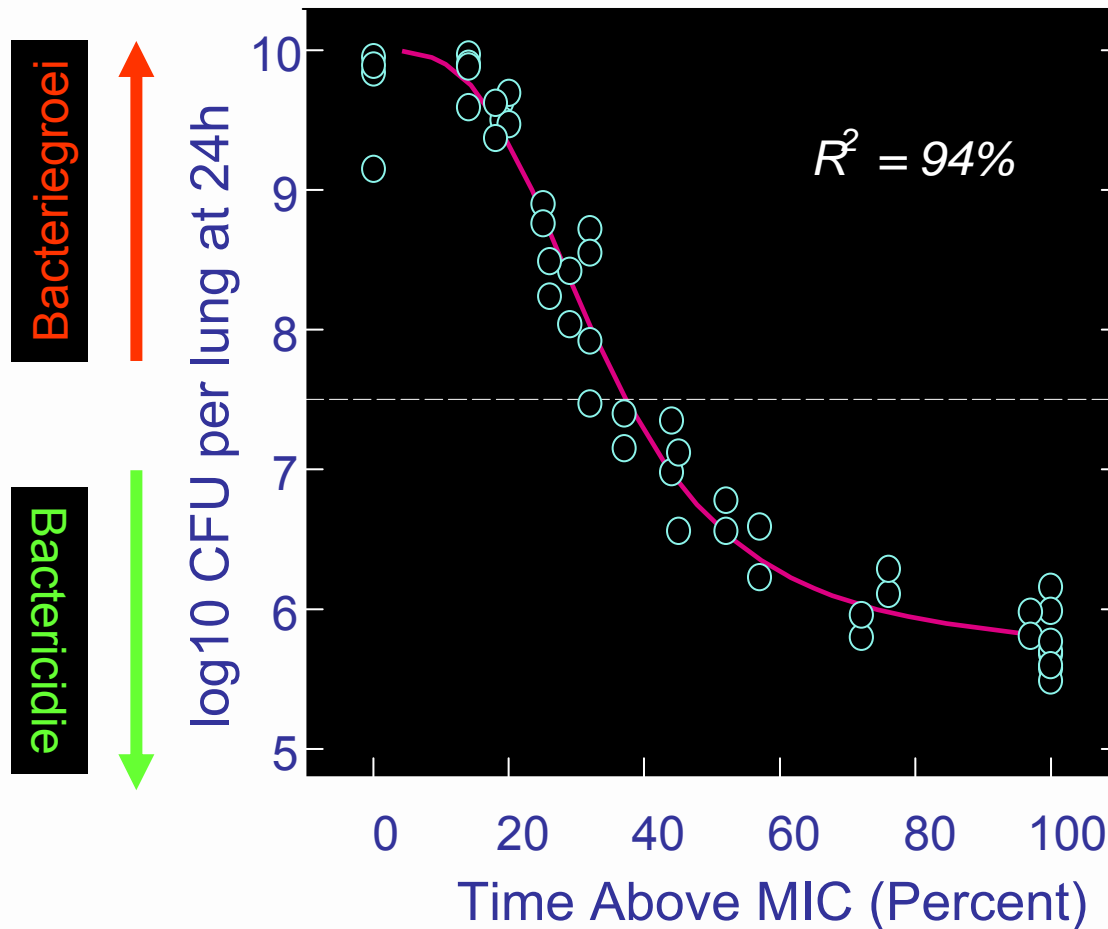
antibiotica	dosis-respons	invloed van tijd	klinische consequenties
<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\beta</math>-lactams</li><li>• glycopeptiden</li><li>• macroliden</li><li>• tetracyclinen</li></ul>	} <b>gering</b>	<b>kritiek</b>	} <ul style="list-style-type: none"><li>• Blootstelling aan geneesmiddel is belangrijk</li><li>• Zeer hoge concentraties zijn onbelangrijk</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• aminoglycosiden</li><li>• fluoroquinolonen</li></ul>			

4 X de  
MIC is  
optimaal  
voor  
 $\beta$ -lactam  
antibiotica



**Figure 2.** Time-kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one-fourth to 64 times the MIC. Reprinted with permission from *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* [3].

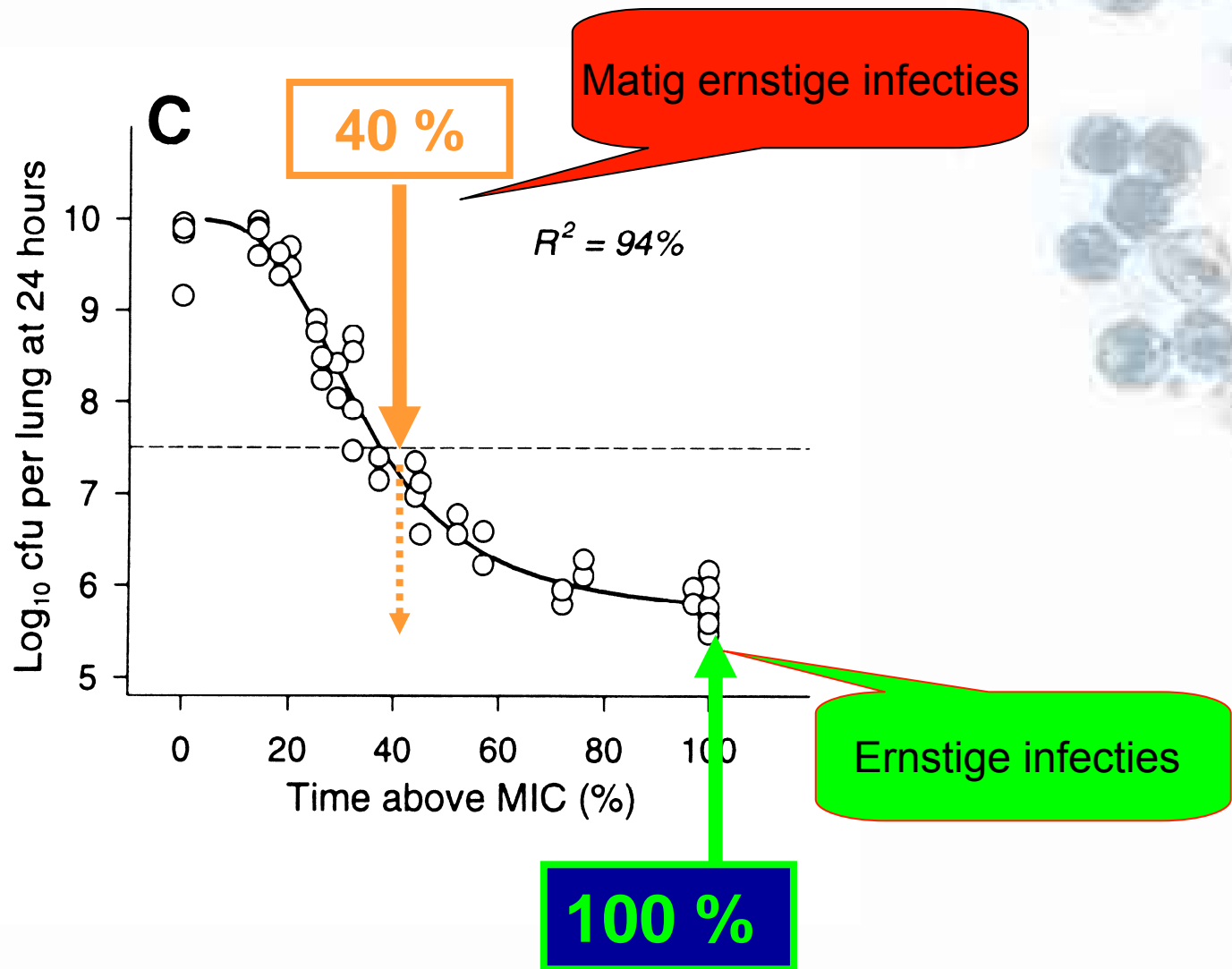
# Relatie tussen tijd boven de MIC en doeltreffendheid voor cefotaxime tegen *Klebsiella pneumoniae* in murine pneumonie model (naar W.A. Craig \*)



Zeer goede  
correlatie  
 $f t > MIC$  voor  
 $\beta$ -lactams !!

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

# Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



# Continu infuus van $\beta$ -lactam antibiotica: persoonlijke ervaringen...



## Continuous Infusion (CI) of Ceftazidime (4 g/day) vs Conventional Schedule (CA; 3 X 2 g/day) for Treatment of Ventilator-associated Pneumonia in Intensive Care Units.

P.F. Laterre, N. Baririan, H. Spapen, T. Dugernier, M. Simon, D. Pierard, H. Servais, C. Seral and P.M. Tulkens  
Cliniques universitaires St-Luc & Université catholique de Louvain, Brussels; Akademische Ziekenhuis, Vrije Universiteit Brussel, Brussels; Clinique St-Pierre, Ottignies; Clinique St Joseph, Arlon; Belgium.

- ICAAC 2002 Poster no. A1 1402



## Continuous versus Intermittent Infusion of Temocillin in Intensive Care Patients



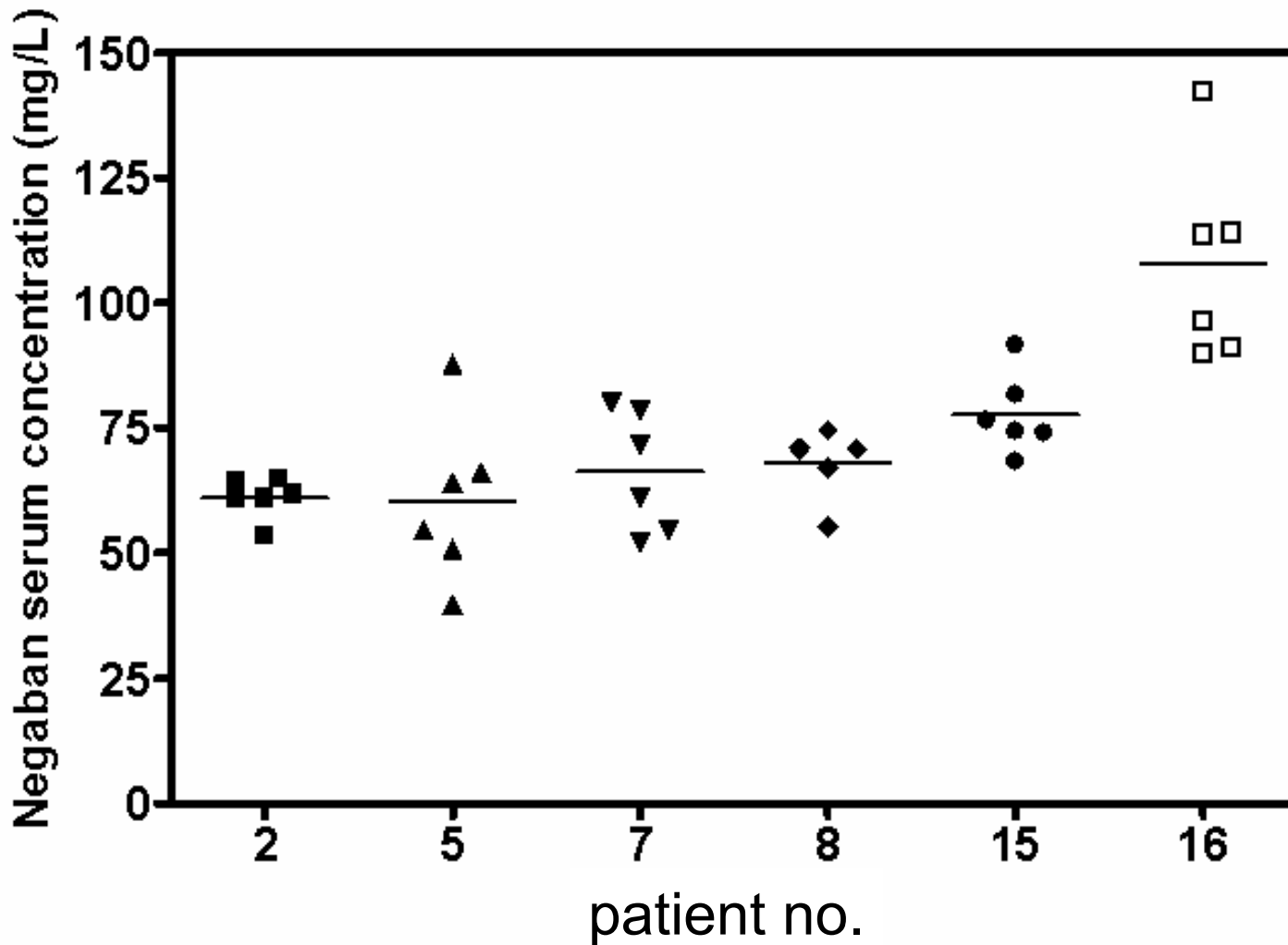
V. Basma, R. de Jongh, F. Van Bambeke, M.P. Mingeot-Leclercq, P.M. Tulkens  
(Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;  
Dienst voor intensieve zorgen, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk; Belgium)

- RICAI, Paris, Frankrijk (december 2004)
- J. Antimicrob. Chemother. *in press*





Geeft continu infuus dezelfde serumpiegels voor elke patient ?



J. Antimicrob. Chemother. *in press*



# Continu infuus van $\beta$ -lactams: een overzicht...

International Journal of Antimicrobial Agents 30 (2007) 11–18

Review

## Continuous infusion of $\beta$ -lactam antibiotics in severe infections: a review of its role

Jason A. Roberts<sup>a,b</sup>, Jennifer Paratz<sup>a,b</sup>, Elizabeth Paratz<sup>a</sup>,  
Wolfgang A. Krueger<sup>c</sup>, Jeffrey Lipman<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> *Burns Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, Brisbane, Australia*

<sup>b</sup> *Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia*

<sup>c</sup> *Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Tübingen University Hospital, Tübingen, Germany*

Received 16 January 2007; accepted 23 January 2007

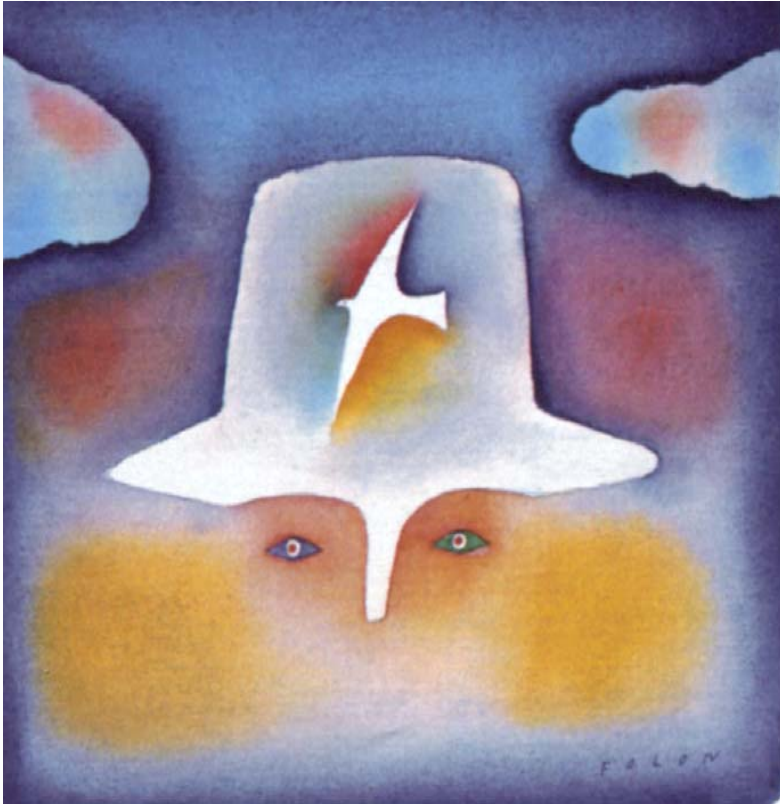


# Continu infuus van $\beta$ -lactams: een overzicht...

- The exact role of continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics in the treatment of severe infections remains unclear...
- However, increasing evidence is emerging that suggests potential benefits
  - better attainment of pharmacodynamic targets for these drugs
  - More reliable pharmacokinetic parameters in seriously ill patients
  - when the MIC of the pathogen is  $\geq 4$  mg/L (empirical therapy where the susceptibility of the pathogen is unknown)
- Clinical data supporting continuous administration are less convincing, but
  - Some studies have shown improved clinical outcomes from continuous infusion
  - none have shown adverse outcomes.
  - clinical and bacteriological advantage are visible in seriously ill patients requiring at least 4 days of antibiotic therapy.
- Seriously ill patients with severe infections requiring significant antibiotic courses ( $\geq 4$  days) may be the subgroup that will achieve better outcomes with continuous infusion.

Roberts et al., Intern. J. Antimicrob. Agents 30 (2007):11-18

# $\beta$ - lactams en continu infuus



**EEN BRILJANT IDEE....**



Maar vergeet de problemen niet...

# Continu infuus van $\beta$ - lactams in de praktijk: doeltreffendheid ...

Probleem:

Hoe hoog moet de bloedspiegel zijn ?

voorstel : 4 x het MIC

redenen : (a) het effect is bijna maximaal

(b) AUC / MIC is 96 (4 x 24...)

⇒ **risico op resistentie vermindert**



# Continu infuus van $\beta$ - lactams in de praktijk: farmaceutische aspecten ...

Probleem:

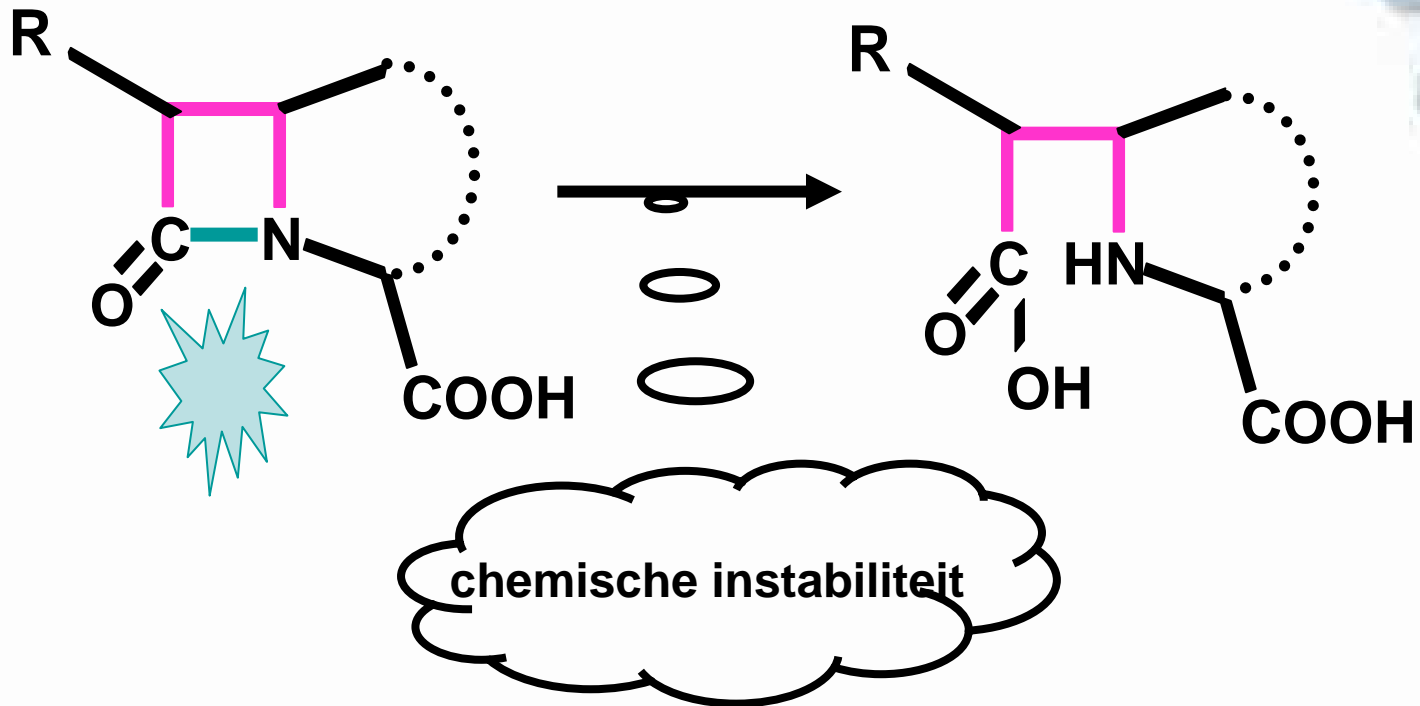
Zijn ze chemisch stabiel genoeg?

antwoord : testen is de boodschap

reden : een  $\beta$  lactamring kan spontaan  
ontbinden !



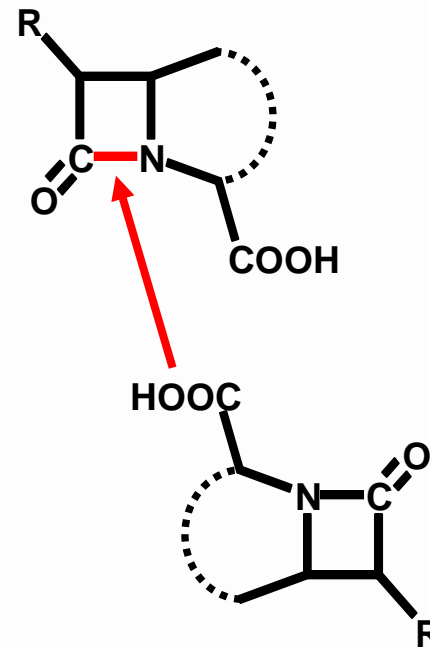
# De $\beta$ -lactamring is zeer reactief





# De $\beta$ -lactamring is zeer gevoelig voor een intermoleculaire reactie

De kans op een intermoleculaire reactie is groter bij **GECONCENTREERDE** oplossingen !



# Welke $\beta$ -lactam antibiotica zijn stabiel ?

(24 u in 8-12% oplossing)

	molecule	stabiliteitsgrens	referentie
voldoende	temocilline	> 24 u op 37°C	De Jongh et al. submitted
	aztreonam	> 30 u op 37°C	Chanteux et al. (abstract)
	piperacilline	24 u op 37°C	Viaene et al. 2002
matig	ceftazidime	24 u op 25°C / 8 u op 37°C	Servais et al. 2001
problematisch	cefepime	verkleuring binnen 6 u	Baririan et al. 2003
onvoldoende	imipenem	< 5 u	Viaene et al. 2002
	meropenem	< 5u	Viaene et al. 2002

# Continu-infuus van $\beta$ -lactams in de praktijk: veiligheid

Probleem:

Zijn er te voorzienene neveneffecten ?

antwoord : Ja, convulsies

reden :  $\beta$ -lactam bereikt het CZS !  
(serumspiegels > 80-100 mg/L)



# Compatibiliteitsstudies : principes

Simuleer het beoogde klinisch gebruik om de volgende punten in detail te bestuderen :

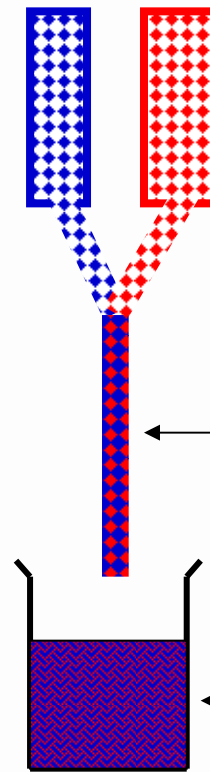
- stabiliteit → HPLC
- gebrek aan fysische interactie → Viewer
- gebrek aan chemische interactie → HPLC

# Compatibiliteitsstudies: methodes

(met ceftazidime als voorbeeld)

**Ceftazidime**  
**8 g %**

**Geneesmiddel X**  
**in infusieset**



**1<sup>ste</sup> contact bij 37°C en  
aan hoge concentraties  
(10 min)**

**2<sup>de</sup> contact bij 37°C en  
aan lagere  
concentraties (1u)**

# Compatibiliteitsstudies: gegevens voor ceftazidime

## Verenigbaar:

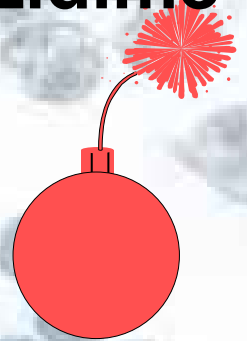
- **antiinfectiva**
  - **aminoglycosiden, macroliden** (verdunde oplossingen), **fluconazole**
- **sedativa / anticonvulsiva**
  - **ketamine, valproïnezuur, sufentanil, remifentanil, morfine**
- **antihypertensiva / diuretica**
  - **urapidil, furosemide**
- **diversen**
  - **oplossingen van aminozuren (VAMIN)**
  - **insuline, methylprednisolone**
  - **isosorbidedinitraat (CEDOCARD)**
  - **dopamine, adrenaline**

Servais & Tulkens, AAC, 2001 Sep; 45(9):2643-7.  
Baririan et al., JAC, 2003 Mar; 51:651-8.

# Compatibiliteitstudies: gegevens voor ceftazidime

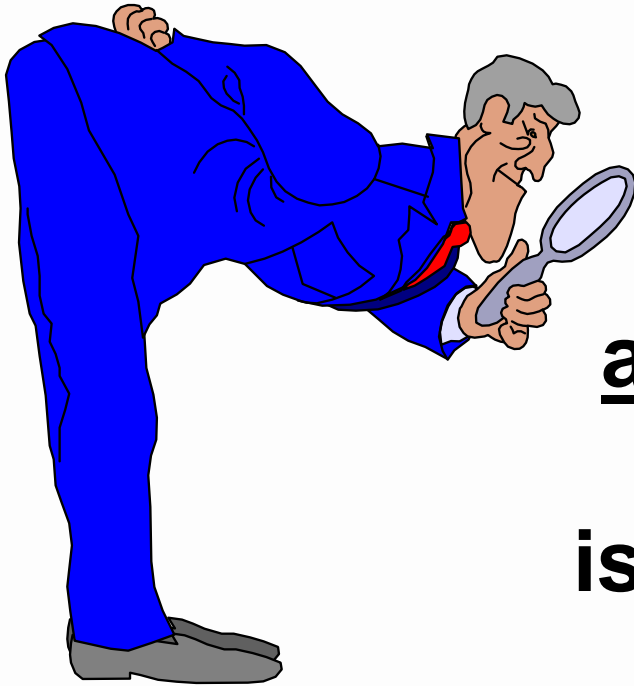
## Onverenigbaar

- antibiotica
  - **vancomycine** (precipitatie); **macroliden** (geconcentreerd)
- sedativa
  - **propofol** (in emulsie); **midazolam** (precipitatie)
  - **piritramide** (precipitatie), **phenytoïne** (precipitatie)
- antihypertensiva
  - **nicardipine** (precipitatie)
- Diversen
  - **N-acetylcysteïne** (chemische reactie)
  - **dobutamine** (geconcentreerd)
  - **euphyllin** (chemische reactie)



Servais & Tulkens, AAC, 2001 Sep; 45(9):2643-7.  
Baririan et al., JAC, 2003 Mar; 51:651-8.\$

# Is continu infuus van $\beta$ - lactam antibiotica mogelijk ?



**Elke molecule**  
**afzonderijk testen**  
**is de boodschap ! \***

\* Ik heb gegevens voor ceftazidime, cefepime en temocillin, en ook voor vancomycine (stuur maar me een e-mailtje...)



# En met vancomycine ?

## Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study

MARC WYSOCKI,<sup>1\*</sup> FREDERIQUE DELATOUR,<sup>2</sup> FRANÇOIS FAURISSON,<sup>2</sup> ALAIN RAUSS, YVES PEAN,<sup>4</sup>  
BENOIT MISSET,<sup>5</sup> FRANK THOMAS,<sup>6</sup> JEAN-FRANÇOIS TIMSIT,<sup>7</sup> THOMAS SIMILOWSKI,<sup>8</sup>  
HERVE MENTEC,<sup>9</sup> LAURENCE MIER,<sup>10</sup> DIDIER DREYFUSS,<sup>10</sup>  
AND THE STUDY GROUP†

*Medico-Surgical Intensive Care Unit<sup>1</sup> and Microbiology,<sup>4</sup> Institut Mutualiste Montsouris, Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital Saint-Joseph,<sup>5</sup> Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital de Diaconesses,<sup>6</sup> INSERM U13<sup>2</sup> and Infectious Diseases Critical Care Unit,<sup>7</sup> Hôpital Bichat-Claude Bernard, and Respiratory Intensive Care Unit, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,<sup>8</sup> Paris, Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital V. Dupouy, Argenteuil,<sup>9</sup> and Medical Intensive Care Unit, Hôpital Louis Mourier, Colombes,<sup>10</sup> France*

Received 28 June 2000/Returned for modification 2 January 2001/Accepted 5 June 2001

AAC 45:2460-2467, 2001

- 119 kritisch zieke patiënten met MRS infectie (bacteriëmie, 35%; pneumonie, 45%).
- Microbiologische en klinische outcomes,
- Veiligheid, farmacokineties, gemak bij dosisaanpassing, kost
  - klinische outcome en veiligheid equivalent
  - doelwitconcentraties (20-25 mg/L) sneller bereikt
  - minder staalnames vereist voor therapieopvolging
  - AUC24h minder variabel
  - kosten 23% lager





## Vancomycin Penetration of Uninfected Pleural Fluid Exudate after Continuous or Intermittent Infusion

Baudouin Byl,<sup>1\*</sup> Frédérique Jacobs,<sup>1</sup> Pierre Wallemacq,<sup>2</sup> Camelia Rossi,<sup>1</sup>  
Philippe de Francquen,<sup>3</sup> Matteo Cappello,<sup>3</sup> Teresinha Leal,<sup>2</sup>  
and Jean-Pierre Thys<sup>1</sup>

*Infectious Diseases Clinic<sup>1</sup> and Thoracic Surgery Department,<sup>3</sup> Erasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles, and Clinical Chemistry Department, Saint-Luc University Hospital, Université Catholique de Louvain,<sup>2</sup> Brussels, Belgium*

Received 18 July 2002/Returned for modification 30 December 2002/Accepted 4 March 2003

Blood and pleural exudate samples were obtained from 16 patients receiving intermittent or continuous infusions of vancomycin after lung surgery. The areas under the concentration-time curves for blood and pleural exudates were identical for both administration schedules, while continuous infusion allowed the concentrations in pleural exudates to be more sustained (mean concentration, 12 mg/liter).

**15 mg/kg BID  
vs  
30 mg/kg/24h CI**

AAC 47:2015-2017, 2003

# Serumspiegels en penetratie in pleuravocht

TABLE 1. Blood and pleural fluid vancomycin concentration during intermittent and continuous infusion

Time after administration	Concn (mg/liter)			
	Intermittent infusion		Continuous infusion	
	Blood	Pleural fluid	Blood	Pleural fluid
0	4.1 ± 1.4	5.5 ± 2.0	14.0 ± 3.8	11.8 ± 2.7
30 min		5.8 ± 2.0		
1 h	48.3 ± 14.9	9.4 ± 3.0		
1 h 30 min		15.3 ± 3.7		
2 h	22.4 ± 5.2	19 ± 4.8		
4 h	14.4 ± 4.9	16 ± 4.5	14.0 ± 4.3	12.1 ± 2.9
6 h	10.3 ± 3.8	13 ± 3.6		
8 h	8.6 ± 3.3	9.8 ± 3.0	14.7 ± 4.3	13.0 ± 3.6
12 h	5.6 ± 2.1	6.6 ± 2.3	16.0 ± 4.5	13.7 ± 3.5
AUC <sub>0-12</sub>	172 ± 40	145 ± 35	178 ± 52	152 ± 37
AUC <sub>0-12</sub> for pleural fluid/AUC <sub>0-12</sub> for blood		0.88 ± 0.07		0.86 ± 0.14

# Continu infuus in de praktijk ...

- ladingsdosis

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

$$\text{Dosis} = C_t \times V_d$$



0.2 l / kg



0.7 l / kg

## Ceftazidime: doelwitconcentratie 27 µg/ml

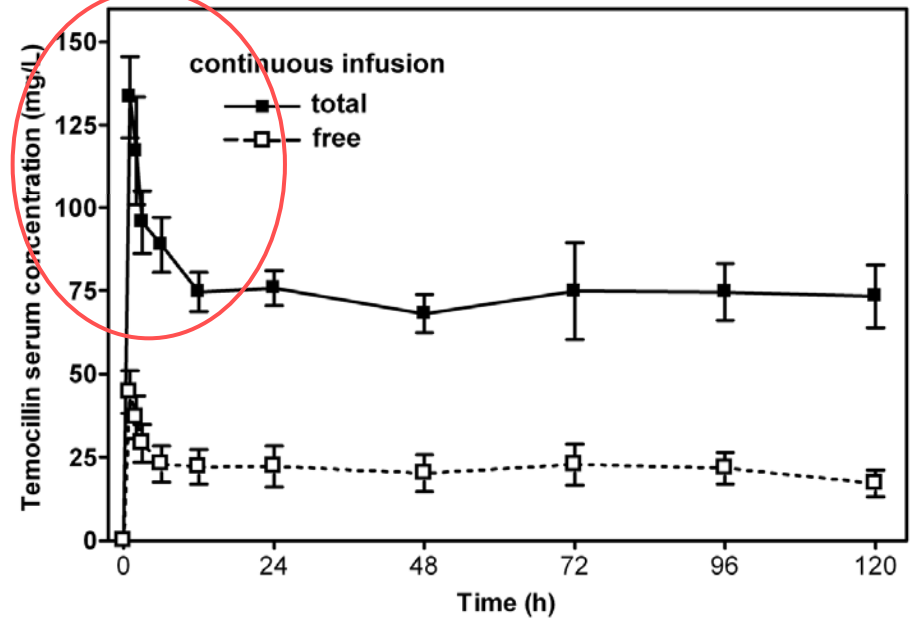
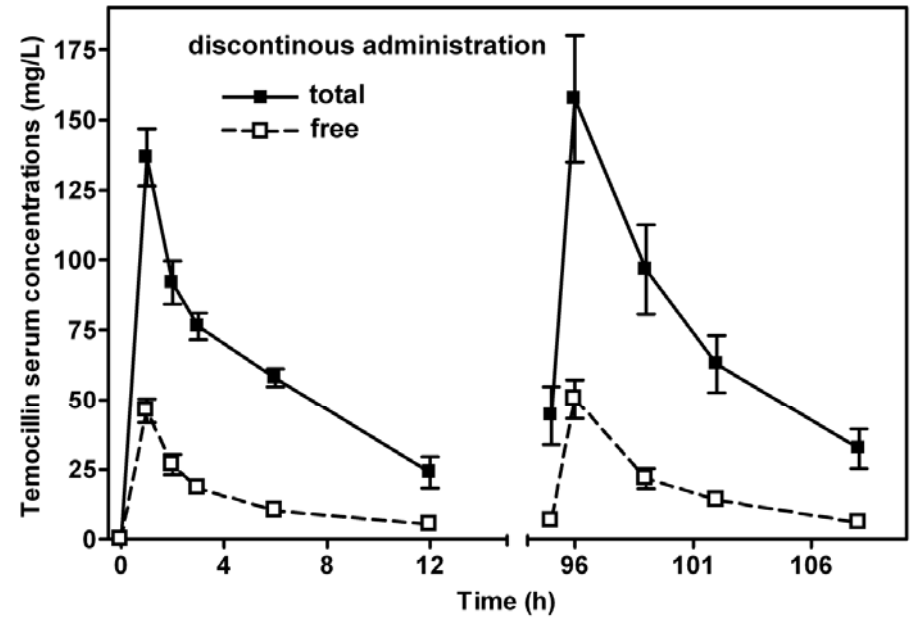
Vd (L/kg):	0.2 *	0.3	<b>0.4 **</b>	0.5
	↓	↓	↓	↓
dosis (mg/kg):	5.4	8.1	<b>10.8</b>	13.5

\* vrijwilligers; \*\* intensieve zorgen patiënten

# Farmacokinetiek van temocilline

Dr De Jongh heeft een dosis van 2 g ( $\approx 33$  mg/kg) toegediend !!

J. Antimicrob. Chemother. *in press*



# Continu infuus in de praktijk ...

- ladingsdosis

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

$$\text{Dosis} = C_t \times V_d$$



0.2 l / kg



0.7 l / kg

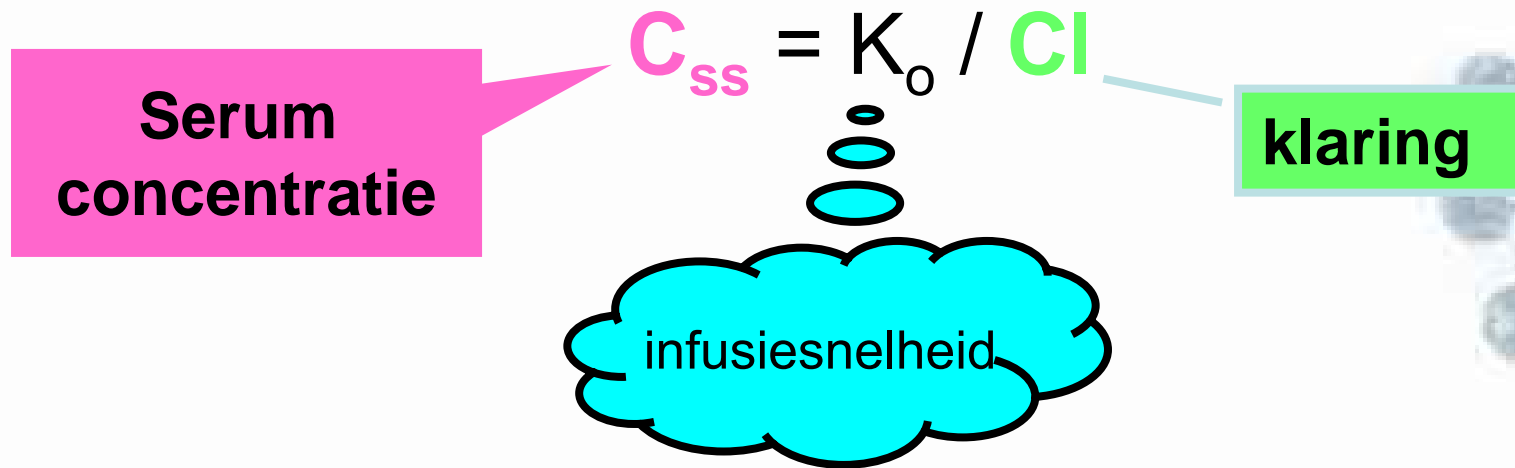
## Vancomycine: doelspiegel 25 µg/ml

Vd (L/kg):	0.5	0.6	<b>0.7 *</b>	0.8
	↓	↓	↓	↓
dosis (mg/kg):	12.5	15.0	<b>17.5</b>	20.0

\* Het "steady-state" distributie volume ( $V_{dss}$ ) van vancomycin varieert tussen 0.39 tot 0.97 L/kg

Matzke et al. Clin Pharmacokinet. 1986 Jul-Aug;11(4):257-82.

# Continu infuus in de praktijk: infuussnelheid

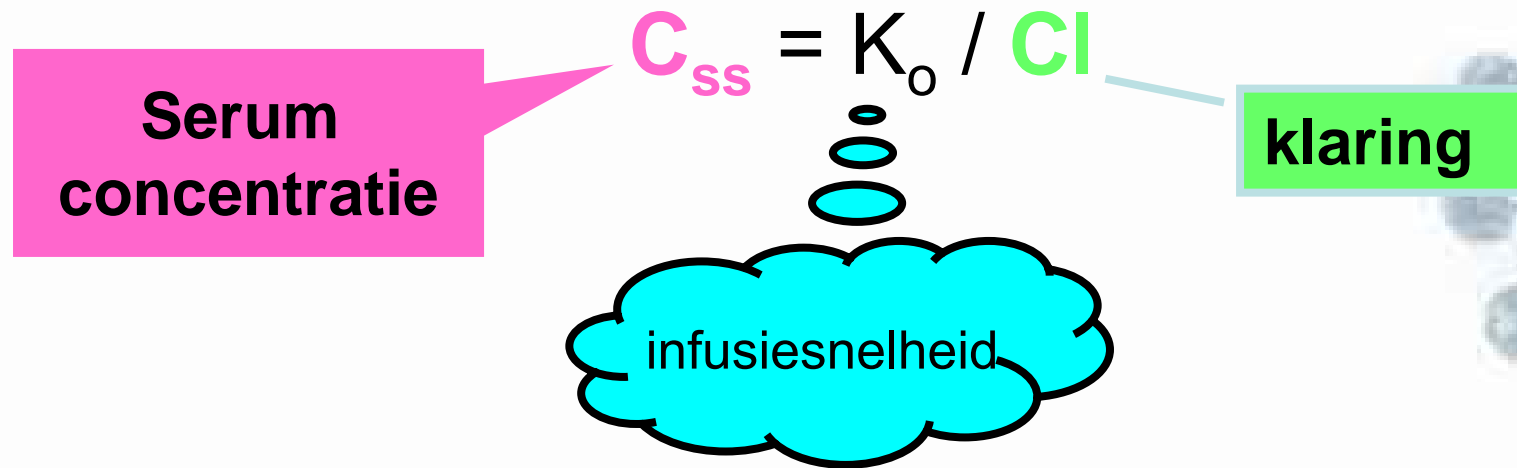


## ceftazidime:

- **4 g / dag** \* voor een patiënt met klaring van 100 ml /min zal **27 mg/L** geven (2.77 [mg/min] / 100 [ml/min])
- **6 g / dag** \* ... **41 mg/L**, enz....

\* dosis is niet per kg !! (Het gewicht is niet van belang, wel de klaring)

# Continu-infuus in het praktijk: infusie snelheid



## Vancomycine:

- **3 g / dag** voor een patiënt met klaring van 100 ml /min zal **20 mg/L** geven
- **4 g / dag ... 27.7 mg/L**, enz....

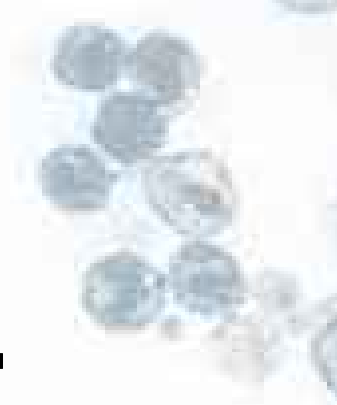
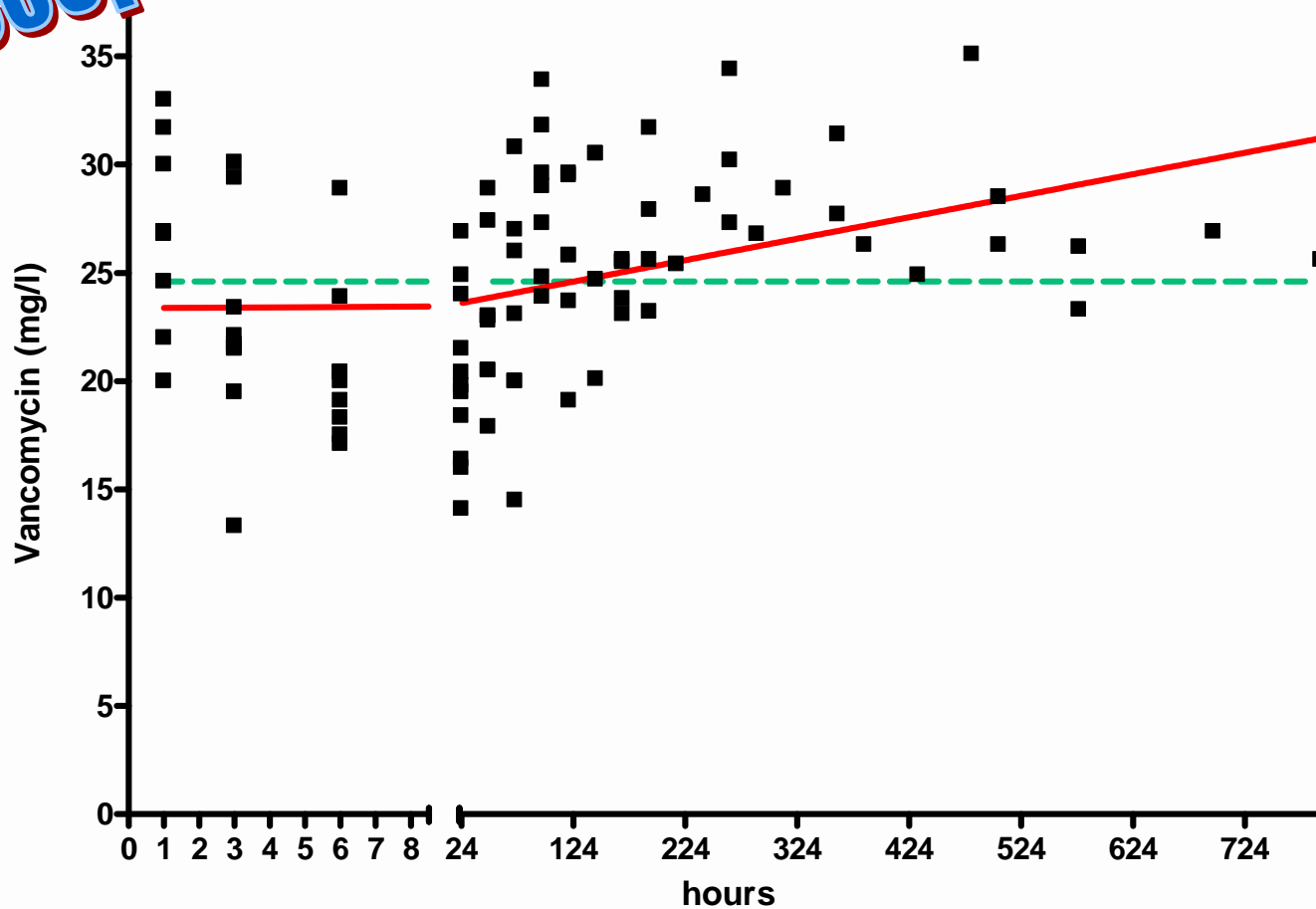
\* dosis is niet per kg !! (Het gewicht is niet van belang, wel de klaring)



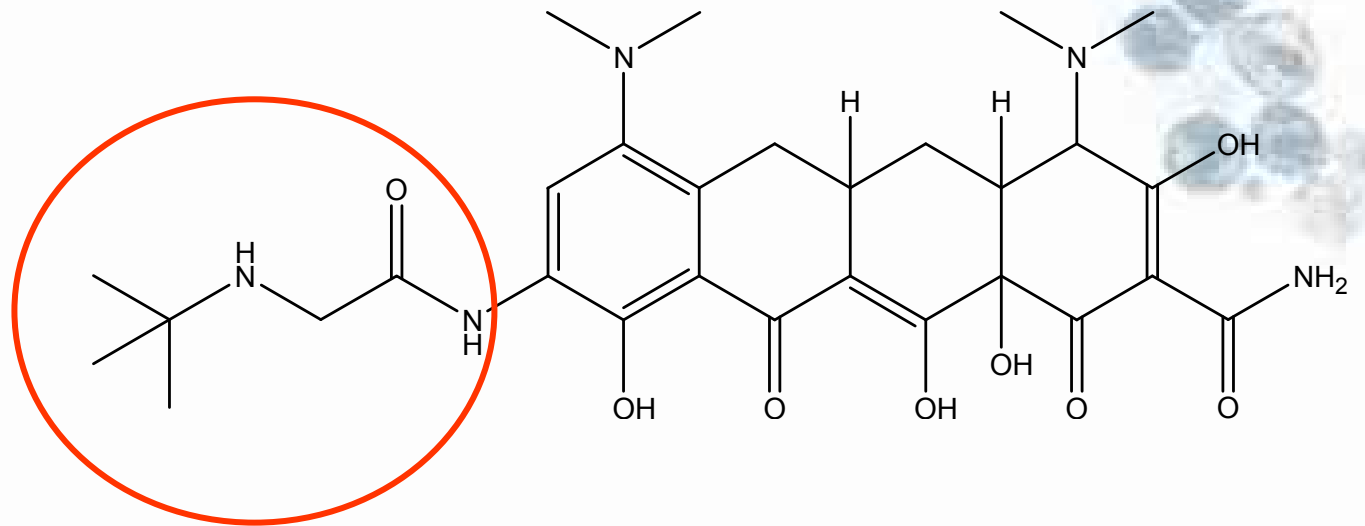
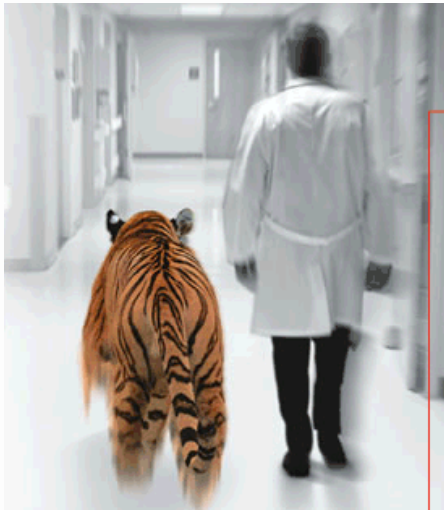
# Continu-infuus in het praktijk: resultaten van Els voor vancomycine (11 patiënten)

**SCOOP**

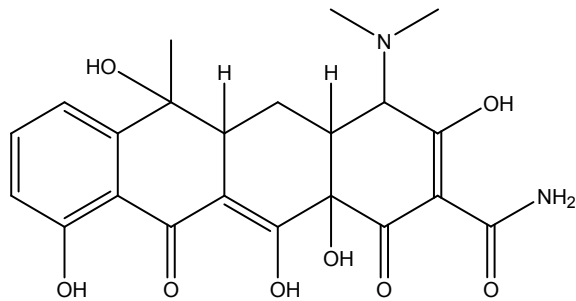
all-patients- with mean and time regression line



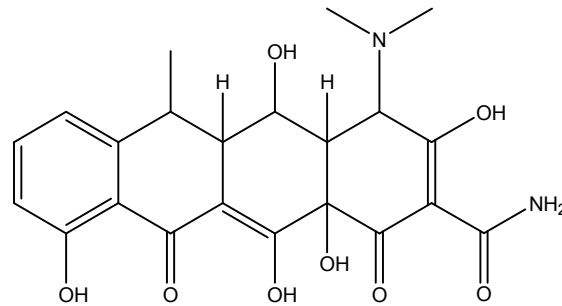
# Tigecycline



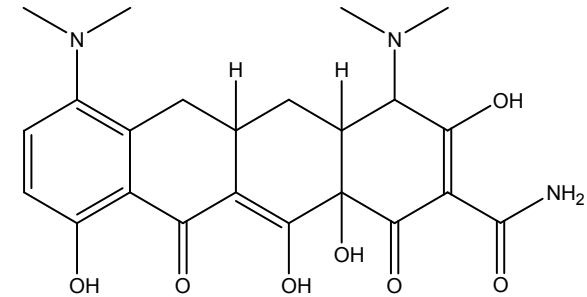
# Tetracyclinen



tetracycline



doxycycline



minocycline

- ontdekt in de jaren 1950 in de V.S. door L. Conner in de laboratoria van Pfizer ...
- eerst **tetracycline**\* later **doxycycline** en **minocycline** met verbeterde farmacokinetiek en licht verbeterde activiteit
- maar vandaag **groot probleem** van resistentieontwikkeling (porines, ribosomale protectie en efflux) voor alle belangrijke "klassieke" pathogenen...

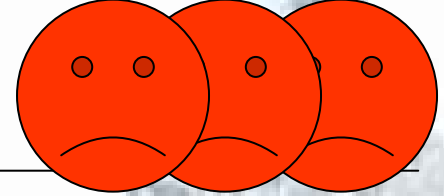
\* In België gecommercialiseerd als lymecycline (tetracyclinemethylene lysine; TETRALYSAL®)

# Infecties waarvoor gewone tetracyclinen nog eerstelijns-antibiotica blijven

- *Anaplasma* (formerly *Ehrlichia*) *phagocytophila* infection
- Anthrax inhalation,
- cutaneous postexposure Bacillary angiomatosis in HIV patients (*Bartonella henselae* and *Bartonella quintana*)
- *Balantidium coli* infection (infectious colitis)
- Bartonellosis: Oroya fever and *Verruga peruana* (*Bartonella bacilliformis*)
- Brucellosis (plus rifampin, streptomycin, or gentamicin)
- Cat-scratch fever (*B. henselae*)
- Cervicitis due to *Chlamydia trachomatis*
- Cholera Community-acquired pneumonia
- *Ehrlichia chaffeensis* infection
- Peptic ulcer (with other agents) (*Helicobacter pylori*)
- Granuloma inguinale (*Calymmatobacterium granulomatis*)
- Inclusion conjunctivitis (*C. trachomatis*)
- Lyme disease (*Borrelia burgdorferi*)
- Lymphogranuloma venereum (*C. trachomatis*)
- Mycobacterial infections caused by *Mycobacterium marinum* and some isolates of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae*
- Nongonococcal urethritis
- Pneumonia caused by *Chlamydophila pneumoniae*
- Pelvic inflammatory disease
- Periodontitis
- Psittacosis and ornithosis (*Chlamydia psittaci*)
- Q fever (*Coxiella burnetii*)
- Relapsing fever, both louse- and tick-borne Rickettsial infections (spotted fever group and rickettsialpox)
- Scrub typhus (*Orientia tsutsugamushi*)
- Trachoma (*C. trachomatis*)
- Trench fever (*B. quintana*)
- Urethral infections caused by *C. trachomatis* or *Ureaplasma urealyticum*
- *Vibrio vulnificus* infection

Meyers & Salvatore (2006) Tetracyclines and Chloramphenicol Principles and Practice of Infectious Diseases  
Mandell, Bennet, Dolin, eds. -- on line edition ([www.ppidonline.com](http://www.ppidonline.com))

# Tetracyclinen en efflux



*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
Vol. 77, No. 7, pp. 3974–3977, July 1980  
Biochemistry

## **Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli***

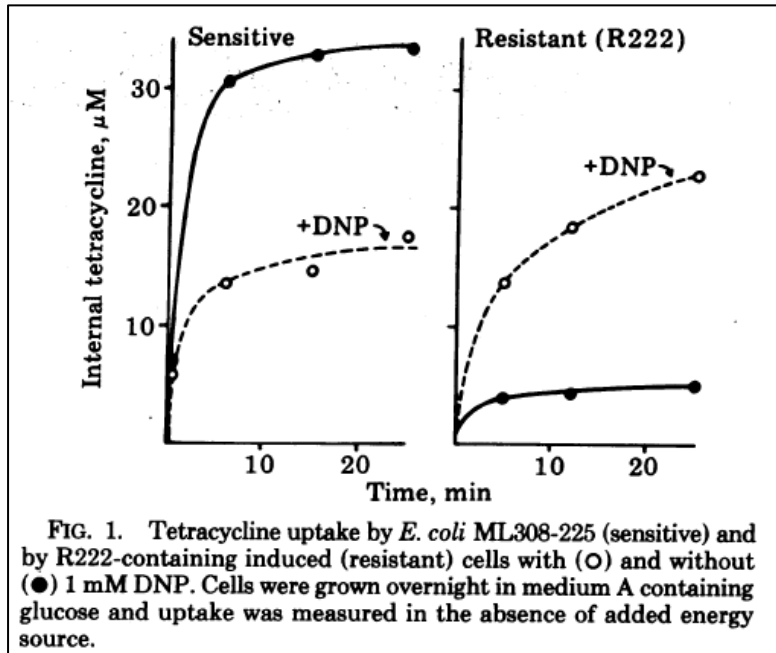
(everted membrane vesicles/tetracycline transport/transposon Tn10/plasmids)

**LAURA MCMURRY, RICHARD E. PETRUCCI, JR., AND STUART B. LEVY\***

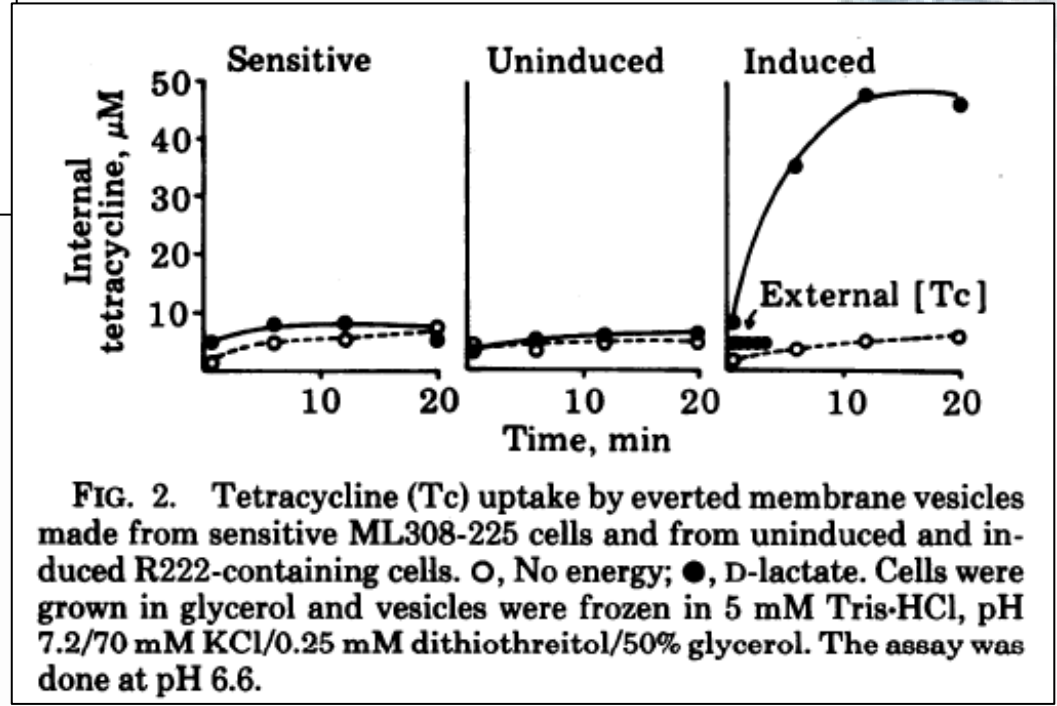
Department of Molecular Biology and Microbiology and Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts 02111

*Communicated by Boris Magasanik, April 21, 1980*

# Tetracyclinen en efflux: het historische bewijs



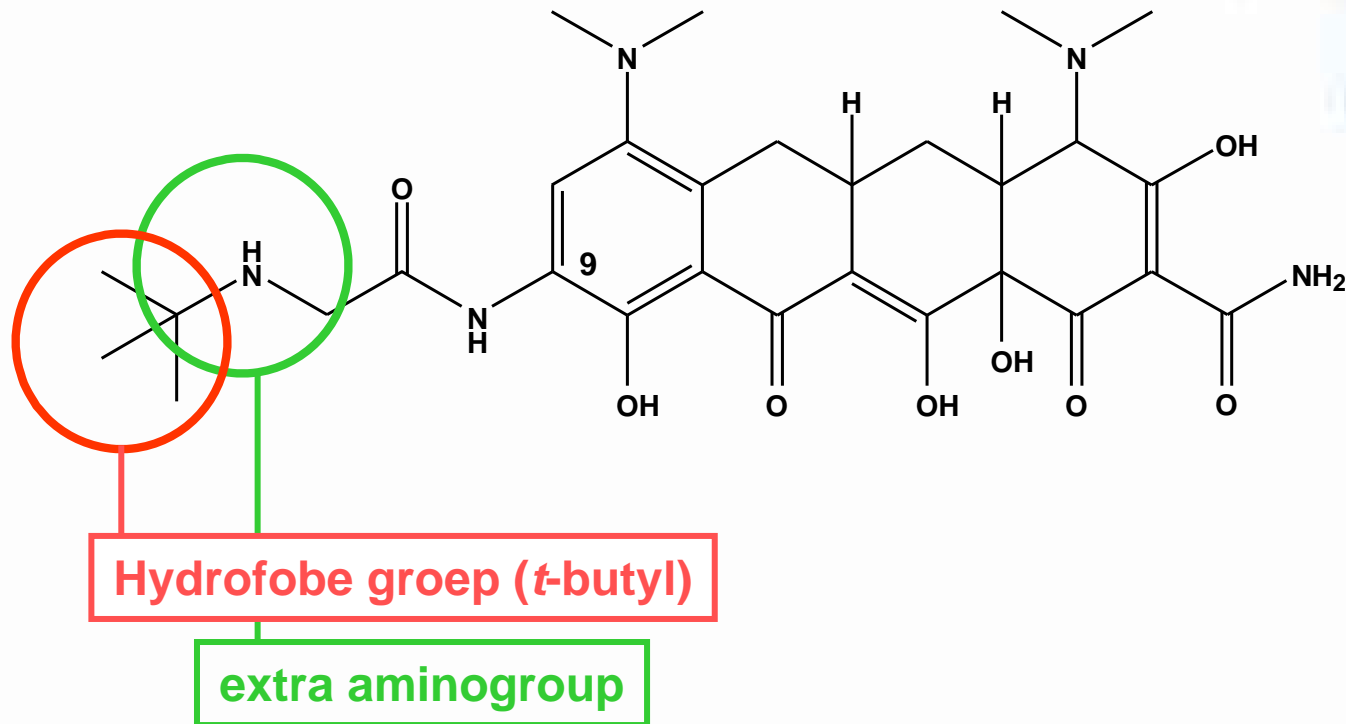
← Hele bacteriën



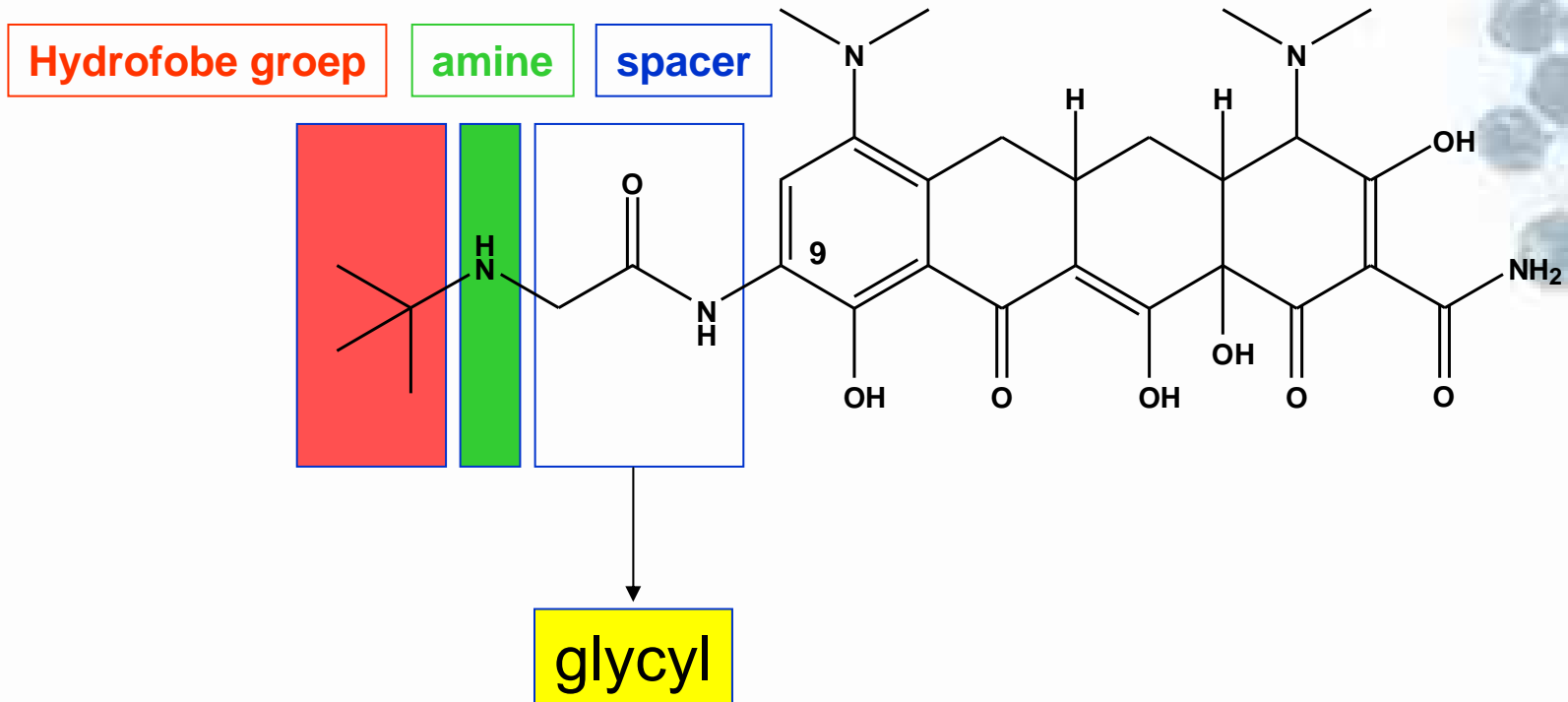
Omgekeerde membranen →

McMurry et al., PNAS 1980; 77:3974-3977

# Tigecycline werd speciaal ontworpen om te ontsnappen aan efflux

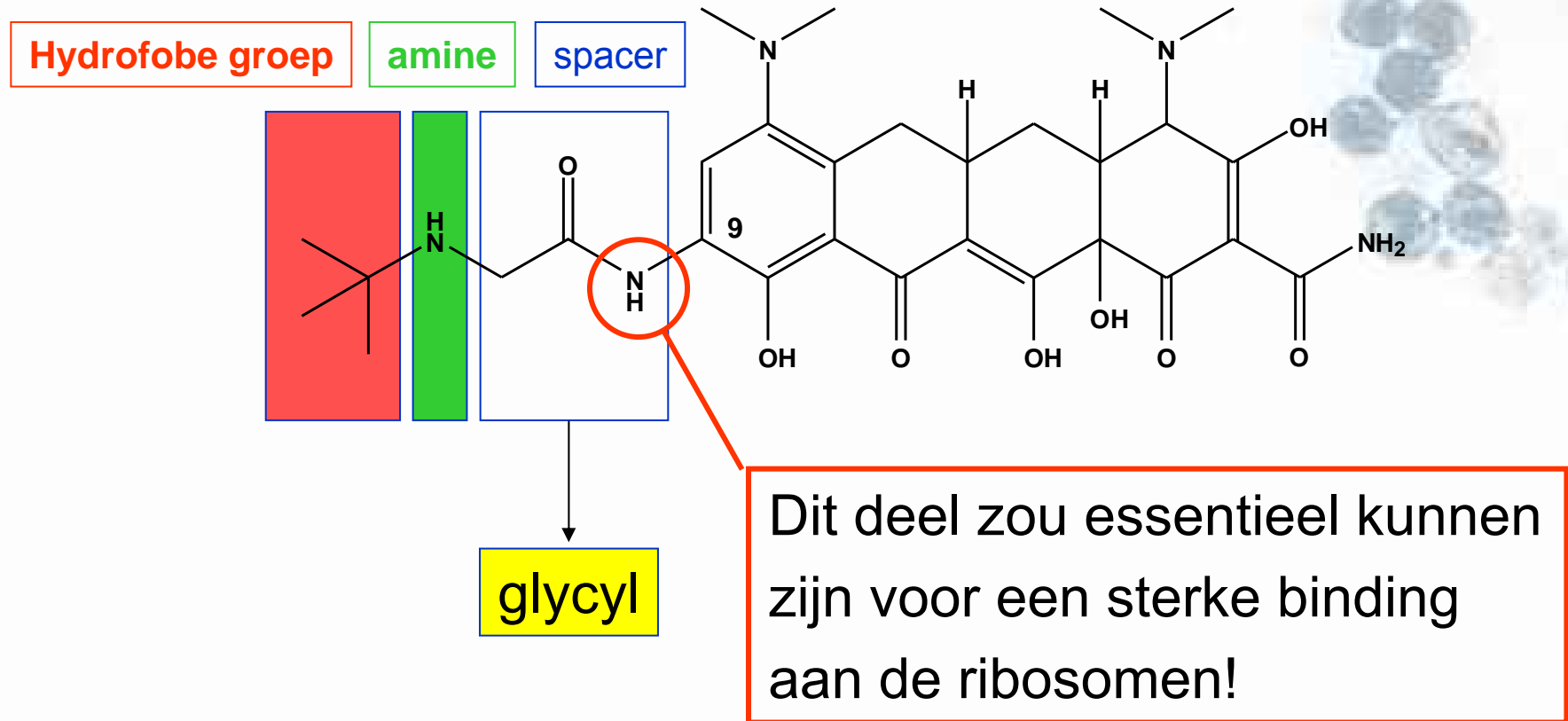


# De naam van glycylycine komt van de "spacer"

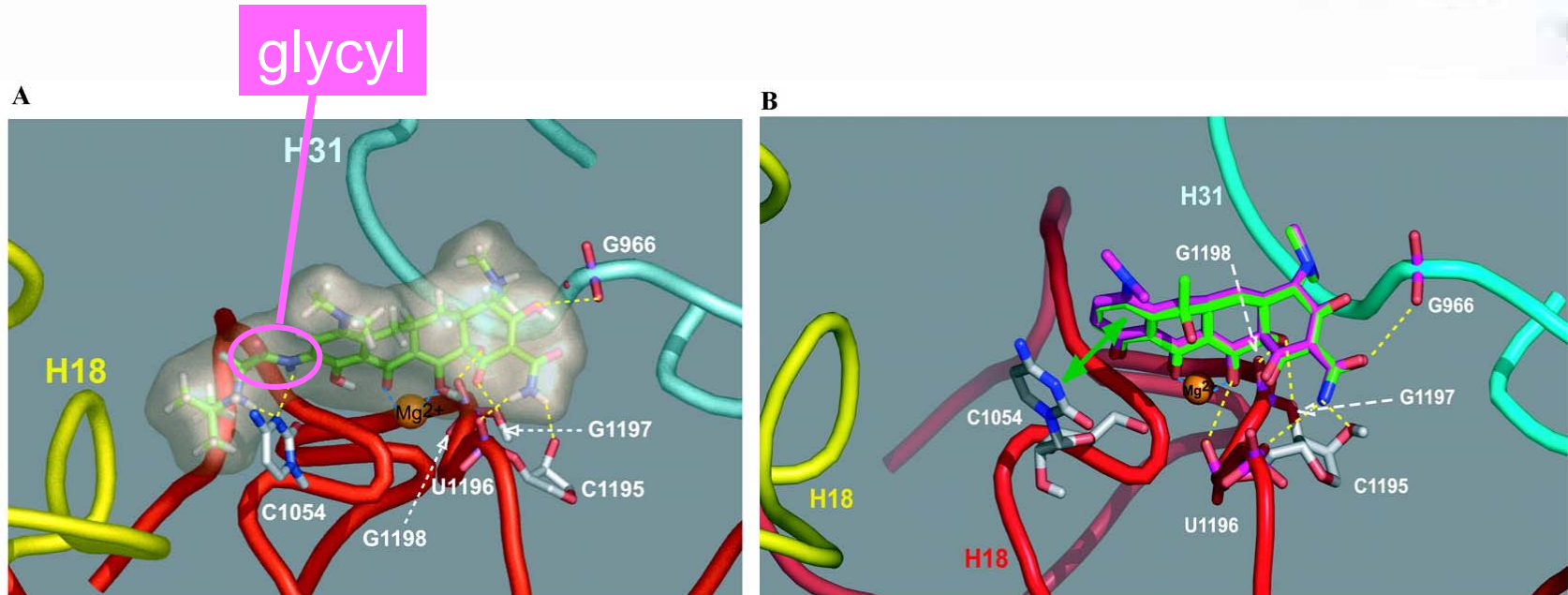




# En het N-atoom in glycyl zorgt voor een beter binding aan het ribosoom



# Kortom, tigecycline is zowel bestand tegen efflux (behalve *Proteaeae* en *P. aeruginosa* \*) als tegen ribosoom-protectie resistentiemechanismen



Computational docking of tigecycline (A) and minocycline [pink] / tetracycline [green] (B). It clearly appears that only molecules such as tigecycline (because of their 9-N-substituent) are able to closely approach C1054 (through the NH group of the **glycyl** moiety), explaining thereby their increased affinity for the target.

From Olson et al., 2006; Antimicrob Agents Chemother 50: 2156-2166

\* tigecycline is gevoelig voor chromosomaal gecodeerde multidrug effluxpompen van *Proteaeae* (non-specifieke AcrAB multi-drug efflux pomp) en *P. aeruginosa* (MexXY-OprM).

# In vitro activiteit van tigecycline tegen *S. aureus* met expressie van Tet resistentiegenen

Organism Group	[N]	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus tet(M)</i>	11	Tigecycline	0.12-0.25	0.12	0.25
		Tetracycline	32->64	64	>64
		Minocycline	4-8	8	8
<i>S. aureus tet(K)</i>	46	Tigecycline	0.12-0.5	0.25	0.25
		Tetracycline	0.25->64	32	64
		Minocycline	0.12-4	0.25	0.25
<i>S. aureus tet(M), tet(K)</i>	5	Tigecycline	0.25-0.25	NA	NA
		Tetracycline	>64	NA	NA
		Minocycline	4-16	NA	NA

Jones et al, AAC 50:505-510, 2006

# *E. coli* - multiple *tet* determinants - MIC<sub>90</sub>

Agent	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)			
	Tet determinant [N]			
	<i>tet(A), tet(B)</i> [13]	<i>tet(A), tet(D)</i> [23]	<i>tet(B), tet(D)</i> [29]	<i>tet(B), tet(E)</i> [49]
<b>Tigecycline</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>0.5</b>	<b>0.25</b>
Minocycline	16	16	64	32
Tetracycline	>64	>64	>64	>64

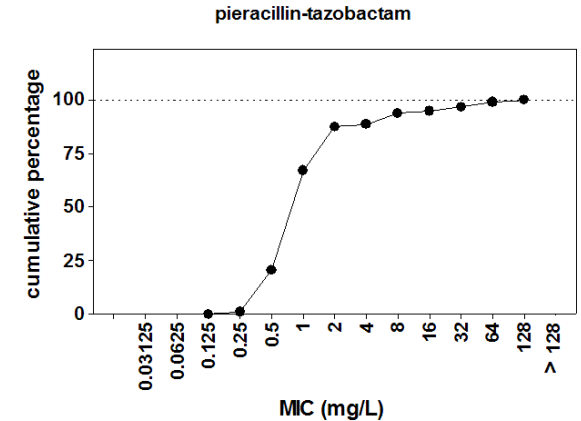
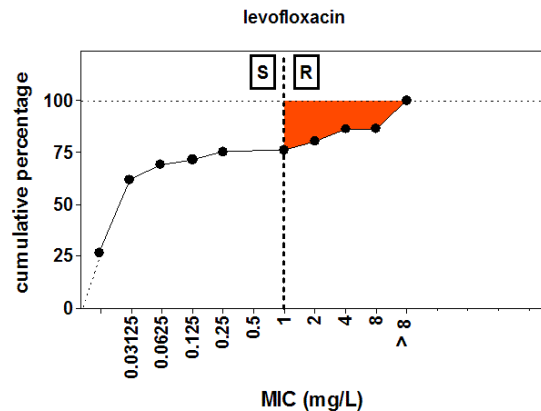
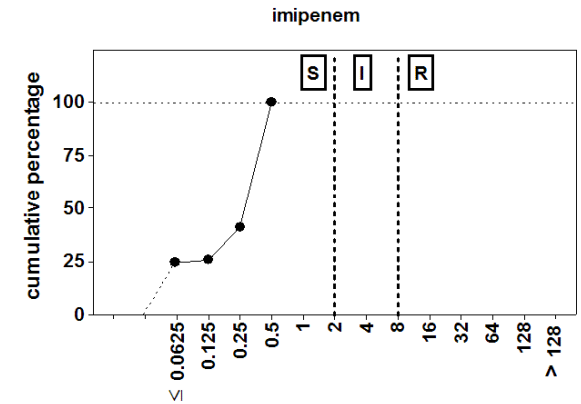
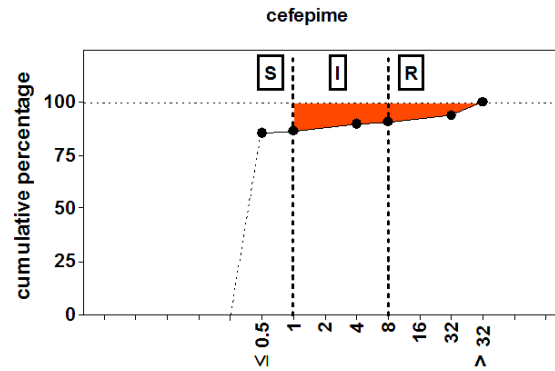
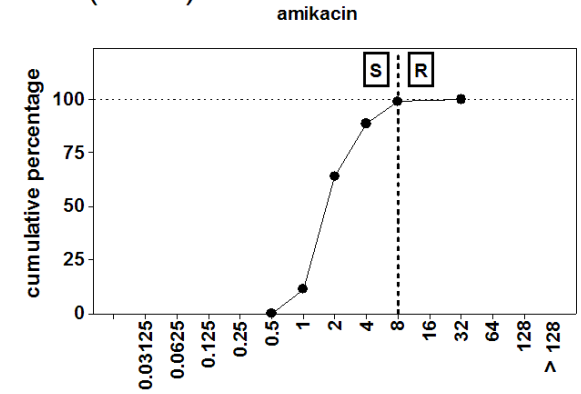
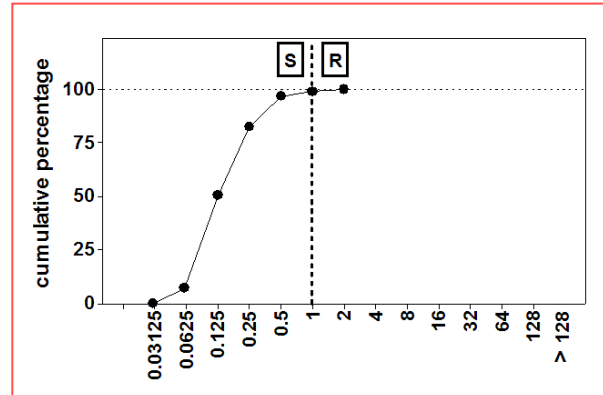
Eight isolates carried *tet(B)*, *tet(D)* and *tet(E)* determinants; all were susceptible to tigecycline

Jones et. al., 2007 AAC submitted

Activiteit van tigecycline vs. andere antibiotica in België op basis van EUCAST breekpunten:

1. *E. coli* (alles)

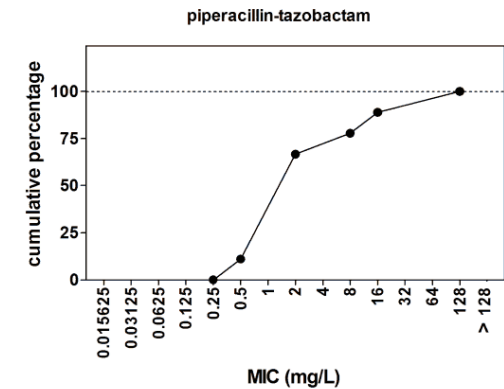
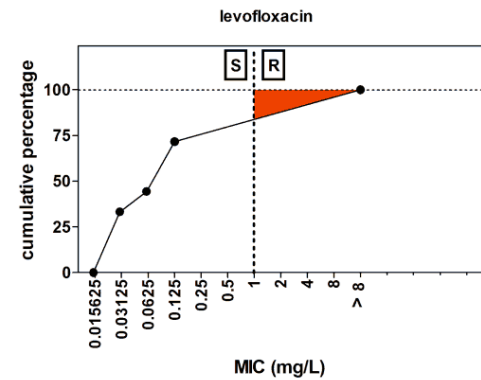
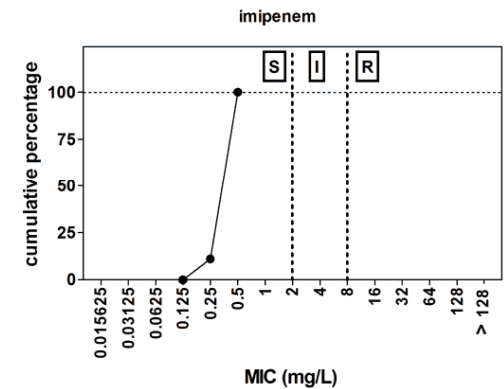
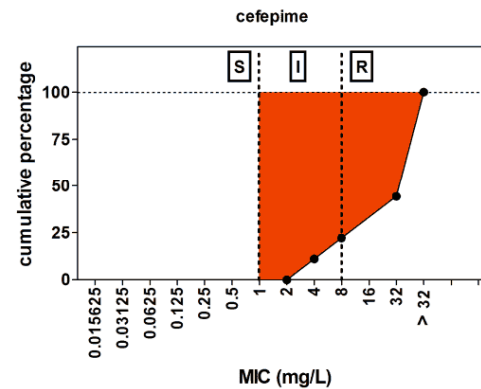
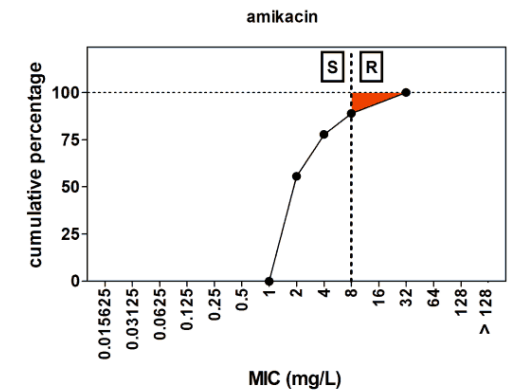
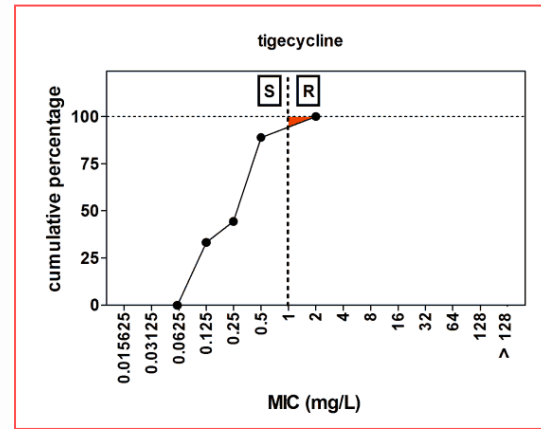
*Escherichia coli* (n=97)



Activiteit van tigecycline vs. andere antibiotica in België op basis van EUCAST breekpunten:

2. *E. coli* (ESBL)

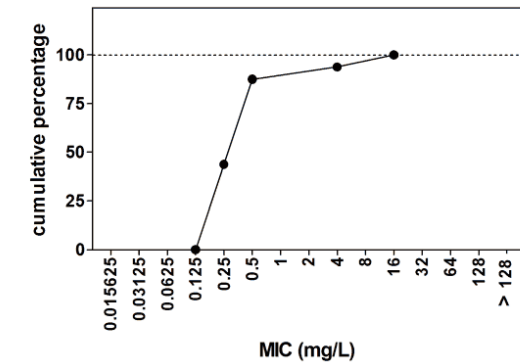
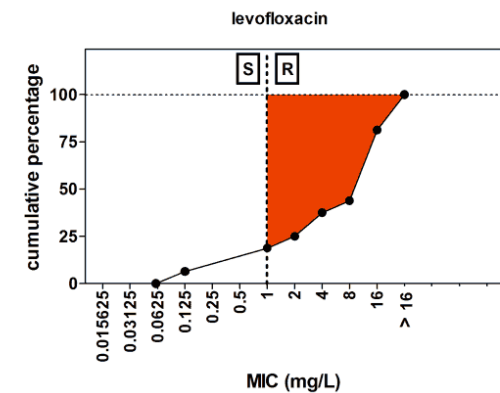
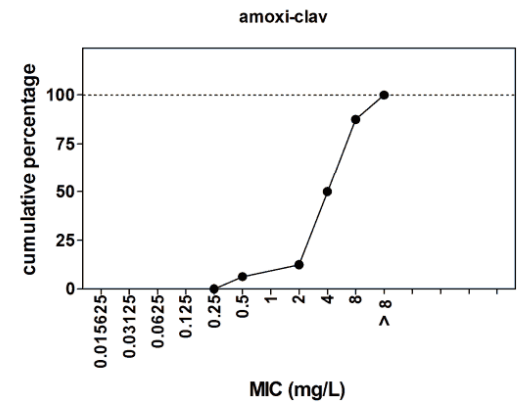
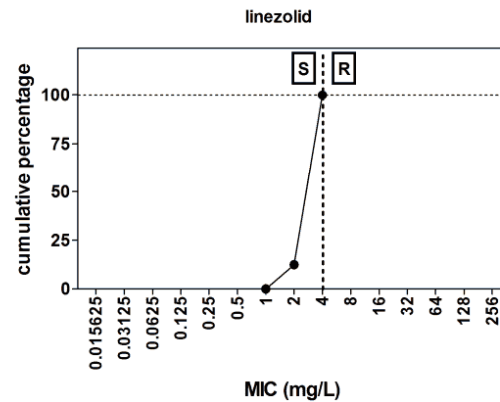
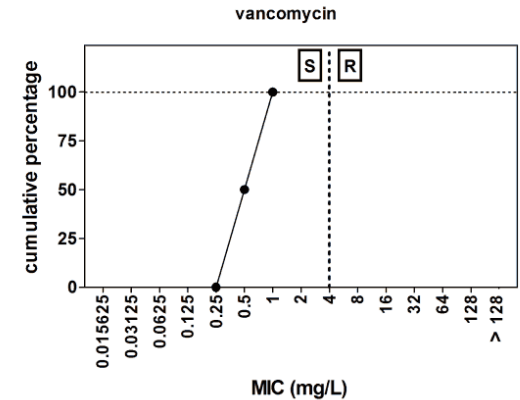
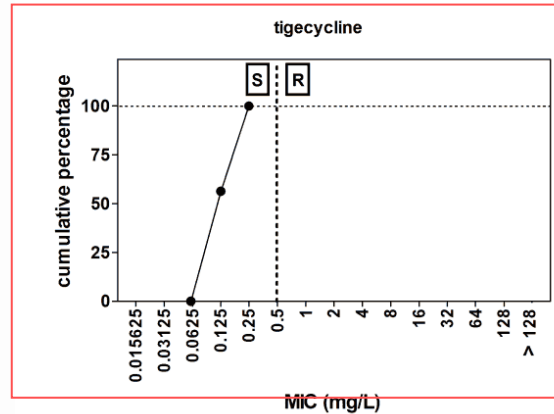
*Escherichia coli* -ESBL (n=9)



Activiteit van tigecycline vs. andere antibiotica in België op basis van EUCAST breekpunten:

3. *S. aureus* (MRSA)

MRSA (n=16)



# Waar kan tigecycline nuttig zijn ?

- **in het ziekenhuis**  
(orale vorm niet beschikbaar en waarschijnlijk onmogelijk)
- **voor 2 indicaties:**
  - Gecompliceerde\* infecties van huid en weke delen
  - Gecompliceerde\* intra-abdominale infecties
- **voor organismen waarvan de gevoeligheid niet boven de breekpunten ligt (zoals vastgesteld door (EUCAST):**
  - *Staphylococcus* spp.  $S \leq 0,5$  mg/l en  $R > 0,5$  mg/l
  - *Streptococcus* spp. behalve *S. pneumoniae*  $S \leq 0,25$  mg/l en  $R > 0,5$  mg/l
  - *Enterococcus* spp.  $S \leq 0,25$  mg/l en  $R > 0,5$  mg/l
  - *Enterobacteriaceae*  $S \leq 1$  mg/l en  $R > 2$  mg/l
- met **aanbevolen dosering voor volwassenen:** startdosis van 100 mg gevolgd door 50 mg elke 12 uur gedurende 5 tot 14 dagen

---

\* infecties die een chirurgische ingreep vereisen



# Waar kan tigecycline niet gebruikt worden ?

- **toxiciteit**
  - bij kinderen jonger dan 8 jaar  
(vanwege verkleuring van de tanden)
  - gedurende de zwangerschap  
(vertraging foetale van de botontwikkelingsprocessen)
- **populaties**
  - bij adolescenten jonger dan 18 jaar  
(gebrek aan gegevens met betrekking tot veiligheid en doeltreffendheid)
- **organismen:**
  - *P. aeruginosa* infecties
  - voorzichtigheid met *Acinetobacter...*



# Tigecycline in a nutshell ...

*Kort samengevat behoort tigecycline tot de meest veelbelovende recent ontwikkelde antibiotica en zijn prestaties in klinische studies zouden ons aan het denken moeten zetten over de plaats van tetracycline derivaten.*

*Naast het empirisch gebruik bij wondinfecties waar we MRSA en/of enterobacteriaceae kunnen verwachten, zou tigecycline een plaats moeten hebben in de behandeling van gedocumenteerde infecties door ESBL producerende micro-organismen, pan-resistente Acinetobacter spp. en multiresistente Gram-positieve coccen.*

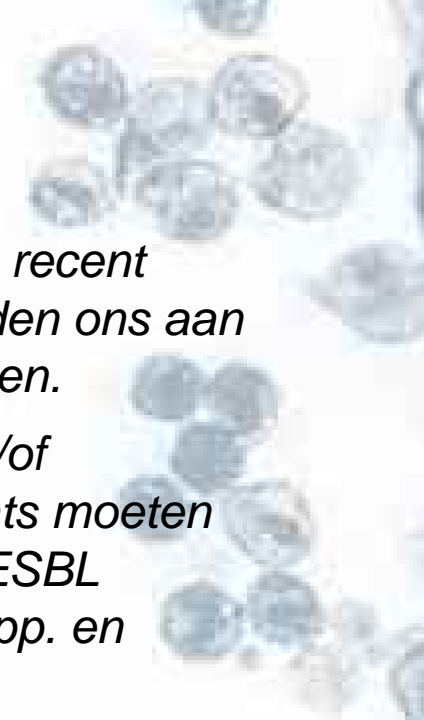
*Vanzelfsprekend moet het vermogen tot resistentie-selectie nauw opgevolgd worden ...*

*Hoe dan ook of er nu resistentie zal ontstaan of niet (en gewoonlijk is het vroeg of laat zover), het is fantastisch nieuws dat we over een nieuw molecule beschikking met een verbeterde activiteit tegen zowel Gram-negatieve als Gram-positieve bacteriën\*. Er zullen er weinig volgen de komende 10 jaar.*

*D. Livermore, 2005*

---

\* dit zal het overmatig gebruik van carbapenems en glycopeptiden helpen in te dijken (mijn visie)



# En danken voor het uitnodiging te Lokeren ...

