

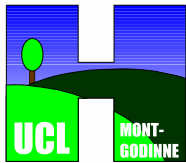
# PK/PD van antibiotica...

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

### EUCAST breekpunten...

Paul M. Tulkens<sup>1,3</sup>

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



- 1 Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire & Centre de Pharmacie clinique, Université catholique de Louvain, Brussel
- 2 Cliniques universitaires UCL de Mont-Godinne, Yvoir
- 3 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (member of the Steering Committee)



Dendermonde (AZ St Blasius)

16 april 2008



# Zijn de antibiotica op hol geslagen?



ze werden ontdekt uit de natuur ...



# Zijn de antibiotica op hol geslagen?



... kenden een weelderige  
bloei van derivaten allerhande  
dankzij de scheikunde ...



# Zijn de antibiotica op hol geslagen?



... en we dachten dat de oogst binnen was.



# Zijn de antibiotica op hol geslagen?



**Maar...**



# Antibiotica en optimaal gebruik ...

## Vragen ...

- Hebben we antibiotica op een **rationele** manier gebruikt ?
- Wat moeten we doen met de gevoeligheidsvermindering ?
- Kunnen we de kosten drukken?

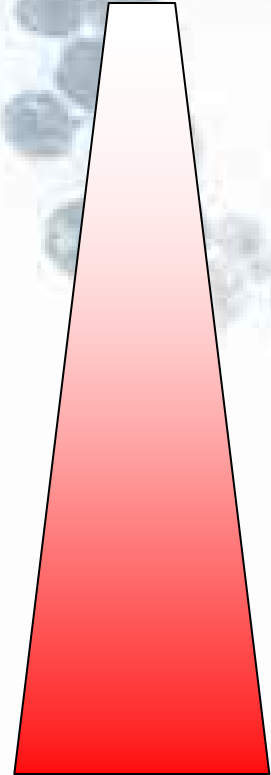
# Maar hoe krijgt u betere resultaten?

- door een verhoogde doeltreffendheid

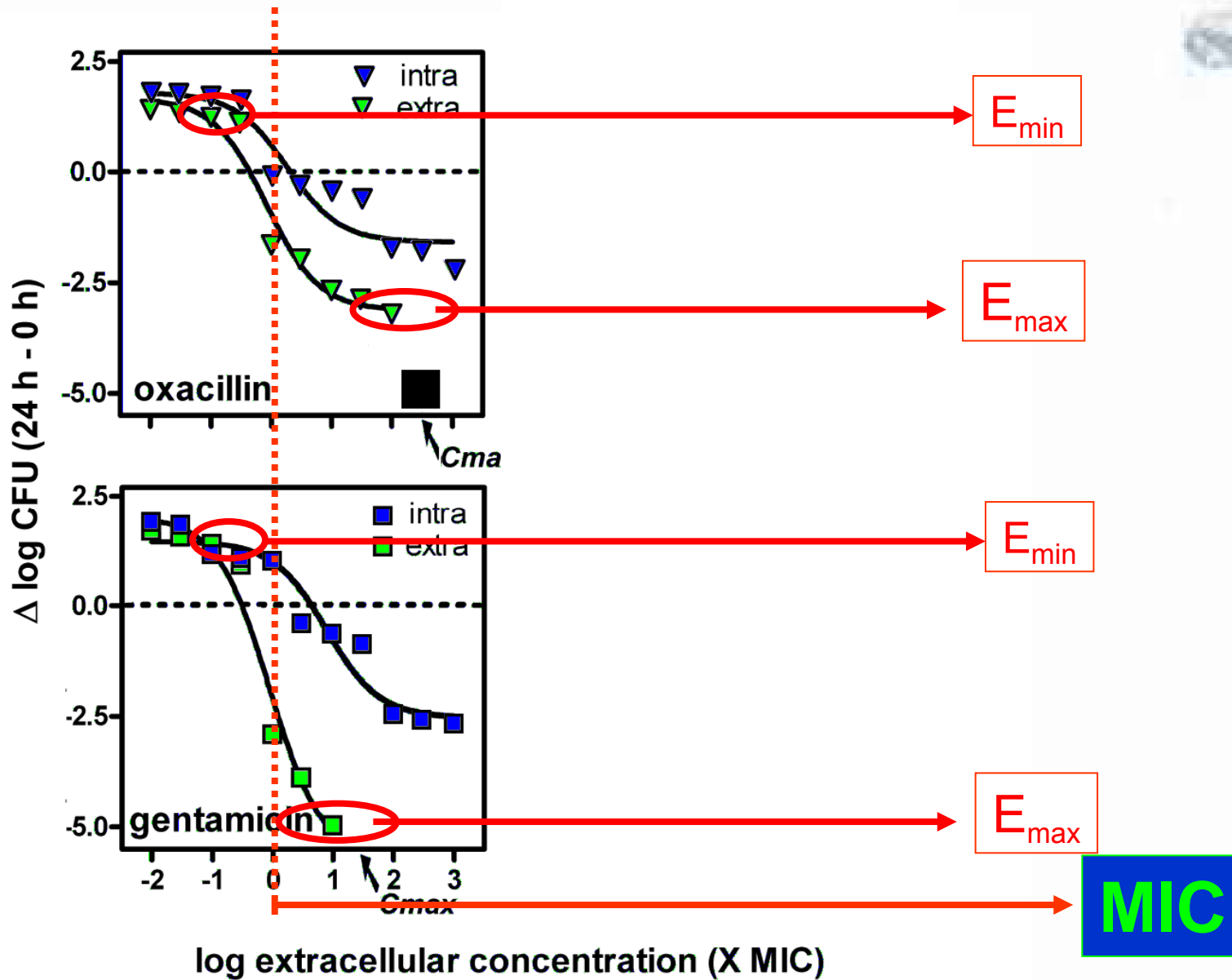
→ **pharmacodynamie (PK/PD)**

→ **optimale toediening**

→ **beter kennis van de limitaties  
(breekpunten)**

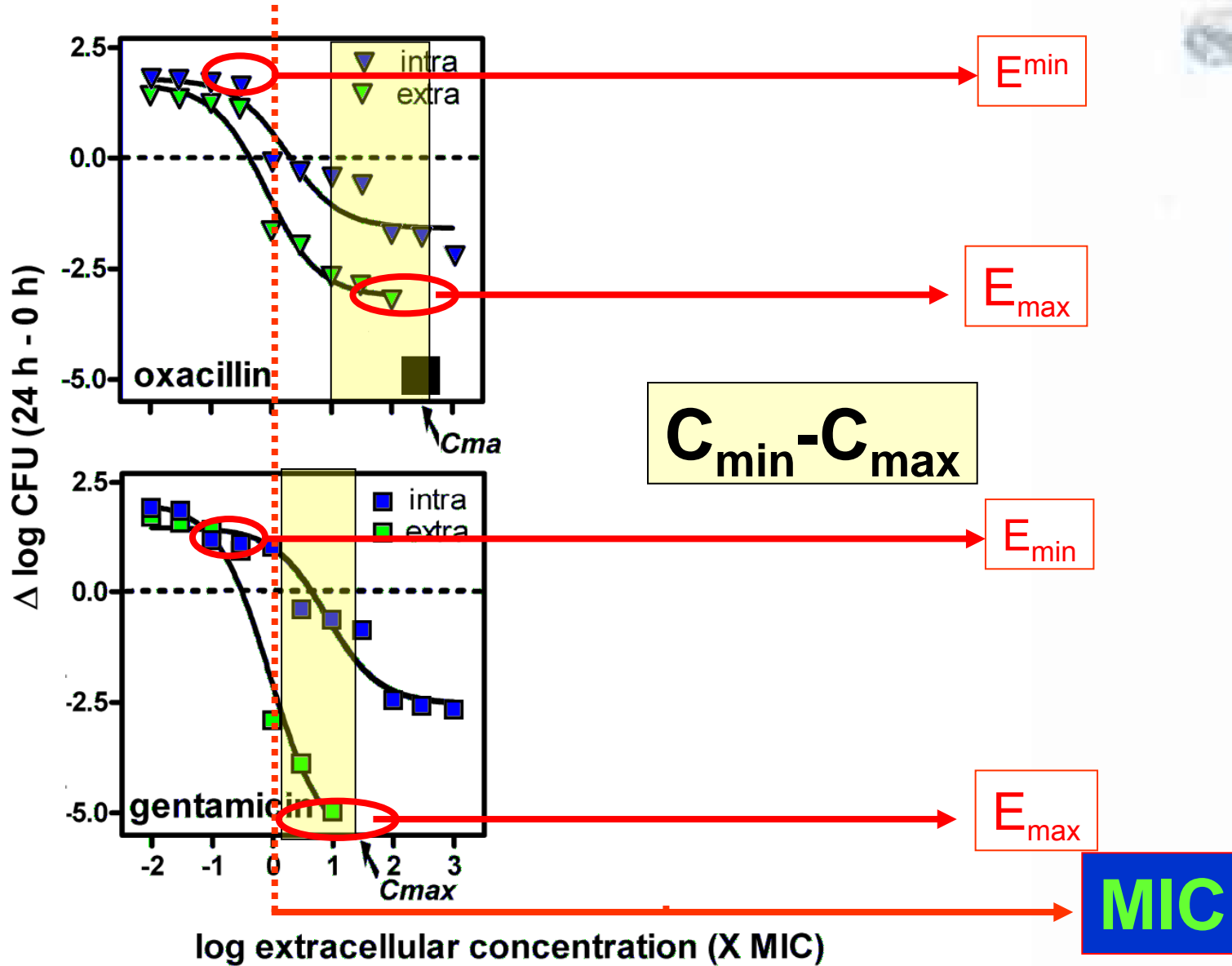


# Over doeltreffendheid gesproken...

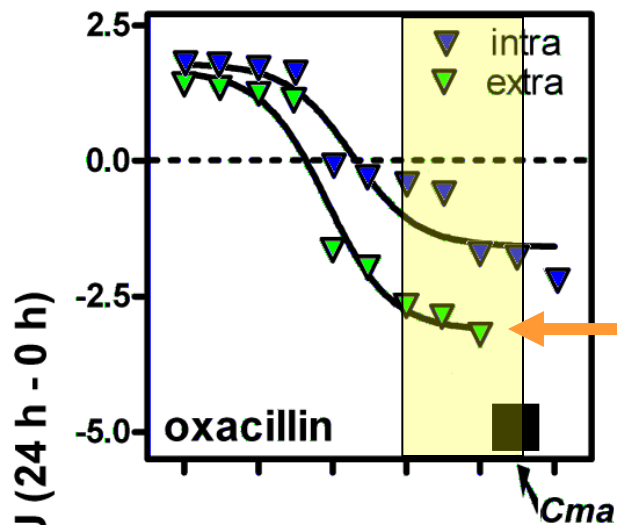




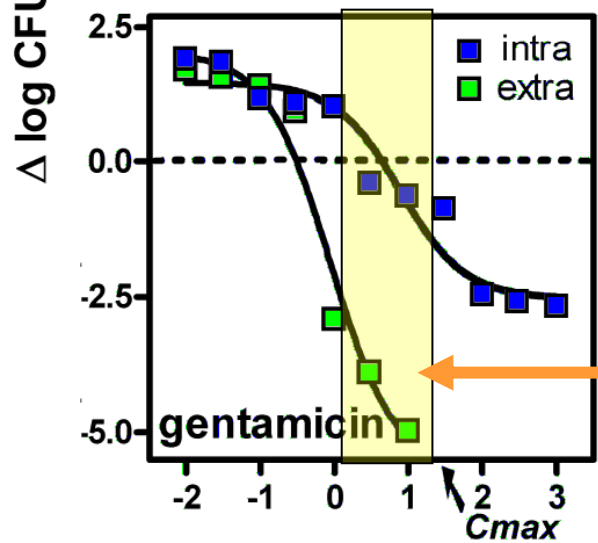
# En de farmacokinetiek ?



# En de farmacokinetiek ?



geringe concentratie-afhankelijkheid



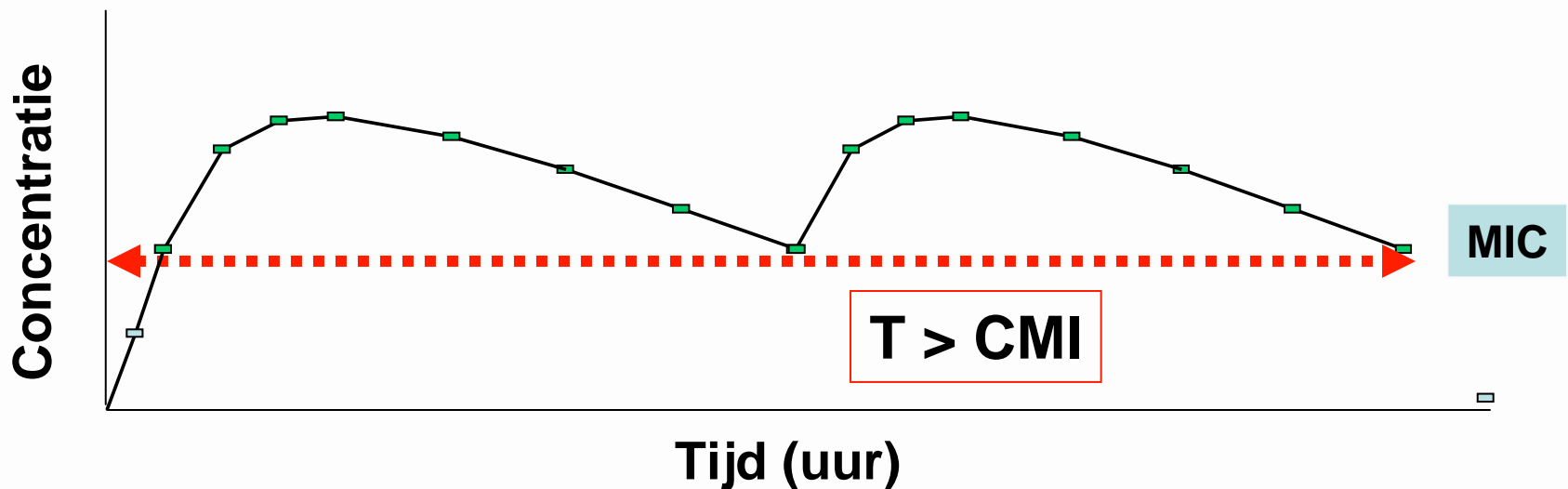
hoge concentratie-afhankelijkheid

$C_{min} - C_{max}$

log extracellular concentration (X MIC)

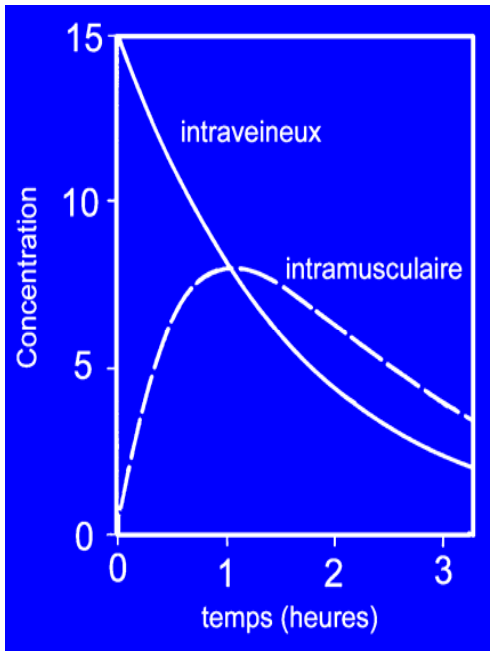
# Eerste conclusies (1 of 3)...

- Alle antibiotica zijn in principe concentratie-afhankelijk ...
- **MAAR:** voor  $\beta$ -lactamen is de activiteit reeds optimaal vanaf een concentratie hoger dan 3-4 de MIC. Dit kan al met gewone posologieën bereikt worden ... en er is geen post-antibiooca effect
  - ➔ Daarom worden de  **$\beta$ -lactamen** in de klinische praktijk nu voornamelijk beschouwd als **tijd-afhankelijk** ... (➔ **tijd boven de MIC**)



# Eerste conclusies ... (2 of 3)

- De situatie is verschillen voor antibiotica voor wie activiteit afhankelijk van de concentratie is binnen de gewone serum spiegel venster ... en er is een belangrijke post-antibiotica effect
  - Daarom worden **aminoglycosiden concentratie-afhankelijk...** (→ **piek concentratie**)

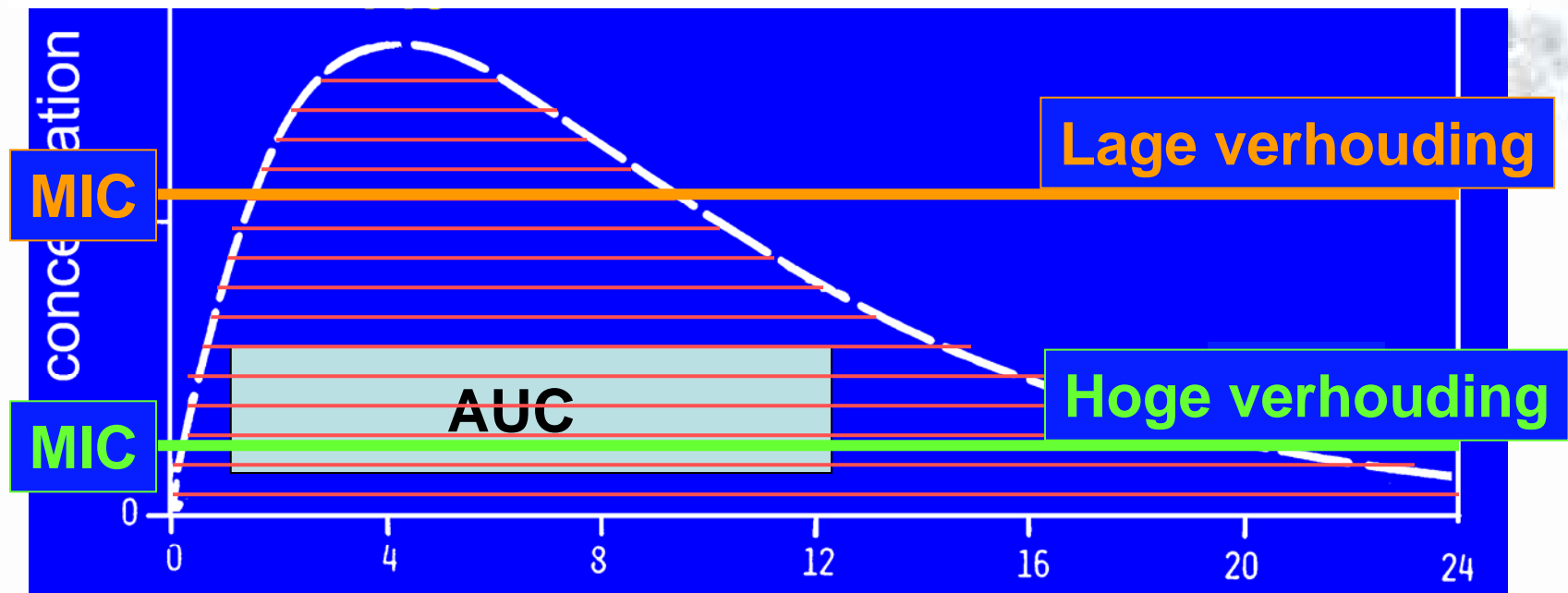


Naar Schorderet, 1998

1. Gepast toedieningsmethode (IV)
  2. Berekening van de gewenste piek (8 X MIC)
  3. Berekening van de gewenste dosis (8 x MIC x Vd)
- gentamicin, tobramycin : 4-6 mg/kg → **MIC tot 2 mg/L**
  - amikacin: 15 mg/kg → **MIC tot 4 mg/L**

# Eerste conclusies ... (3 of 3)

- Voor meest van de andere antibiotica is de situatie gemengd (**tijd- en concentratie afhankelijk**), met matig tot belangrijk post-antibiotica effect
  - Daarom worden deze antibiotica meestal **AUC-afhankelijk**\*



\* AUC is dosis/klaring !! → hogere unitaire dosis meent hoger piek, hoger AUC en langer tijd > MIC

# Dus voor fluorochinolonen ...



Drug	Typical daily dosage <sup>a</sup>	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity (µg/ml) for	
		C <sub>max</sub> in mg/L total/free (dose)	AUC <sub>24 h</sub> (mg × 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

# 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

- $\beta$ -lactams
- glycopeptiden (\*)
- macroliden (\*)
- tetracyclinen (\*)



**gering kritiek**



- Blootstelling aan geneesmiddel is belangrijk
- Zeer hoge concentraties zijn onbelangrijk

\* globaal AUC afhankelijk maar met gering post-antibiotica effect

- aminoglycosiden
- fluoroquinolonen (\*\*)



**belangrijk beperkt**

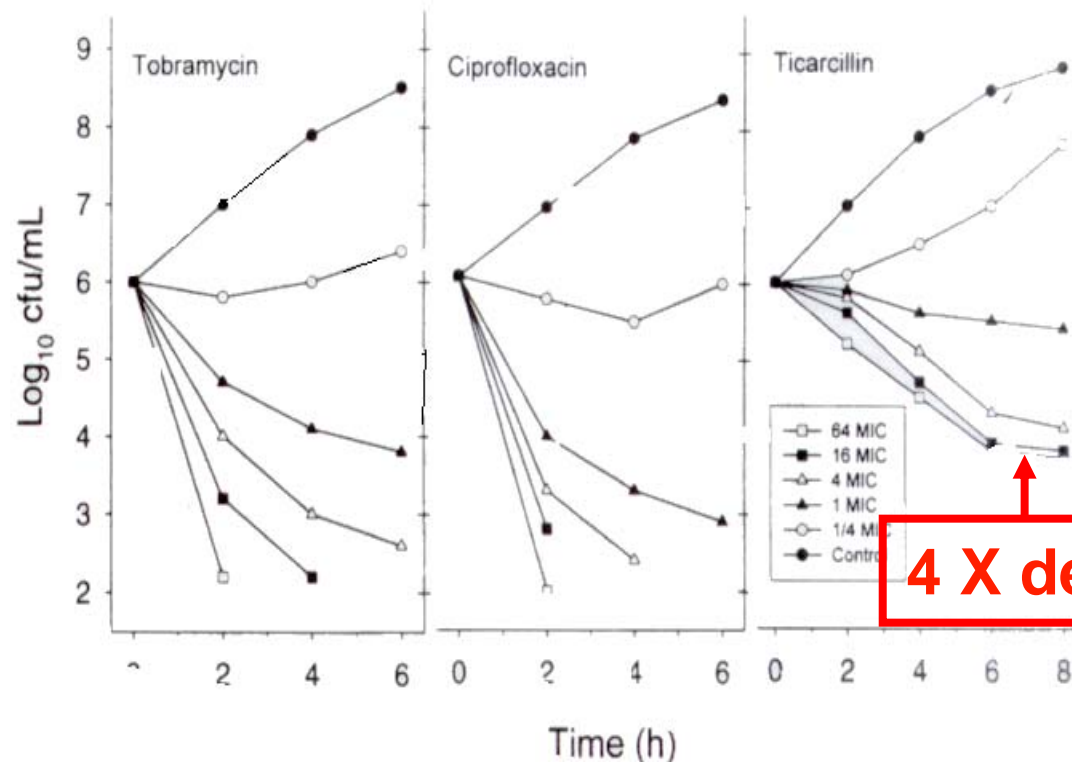


- Concentraties zijn wél belangrijk
- Tijdsduur is niet bepalend

\* piek is ook belangrijk voor preventie van resistentie

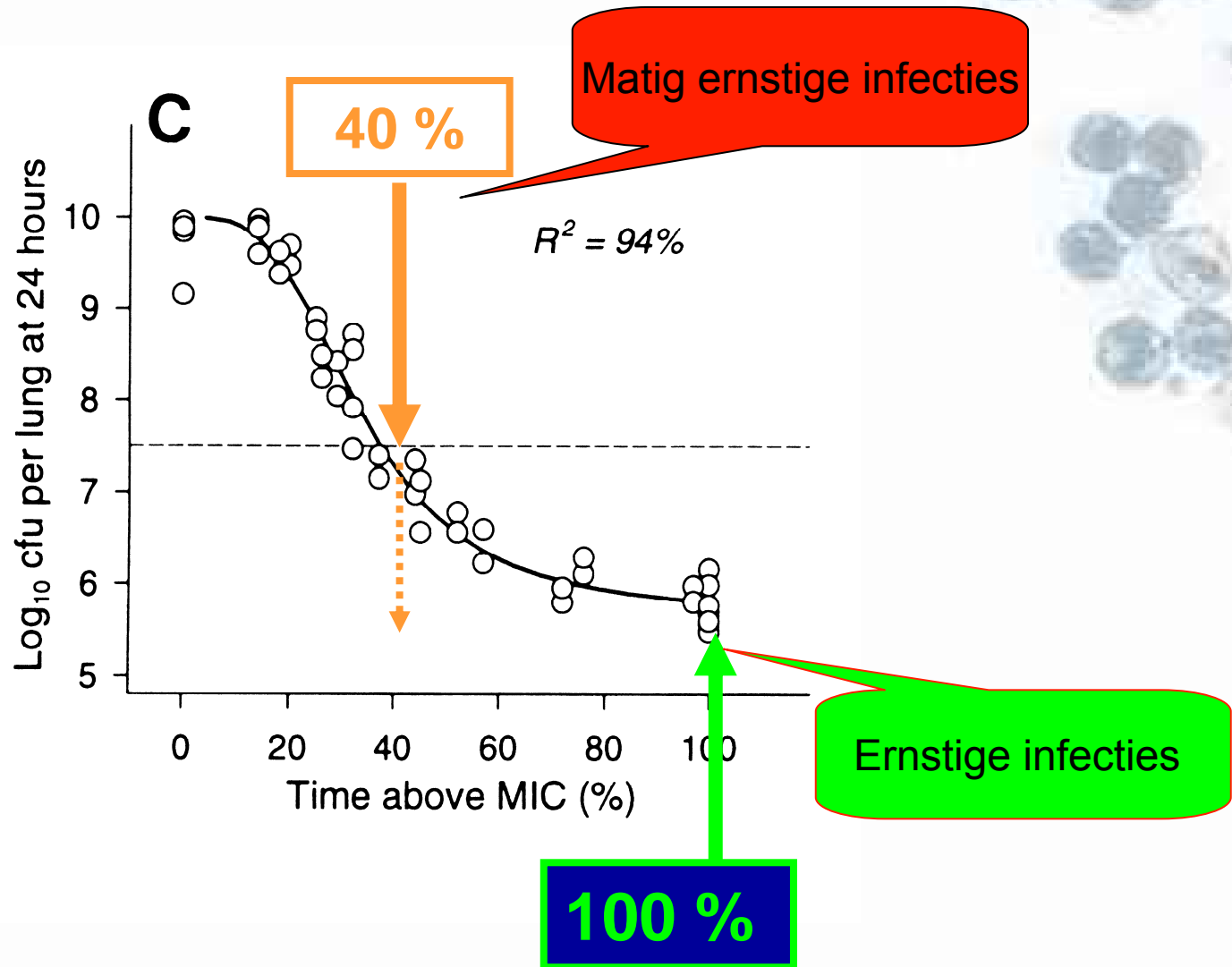


4 X de  
MIC is  
optimaal  
voor  
 $\beta$ -lactam  
antibiotica



**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].

# 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



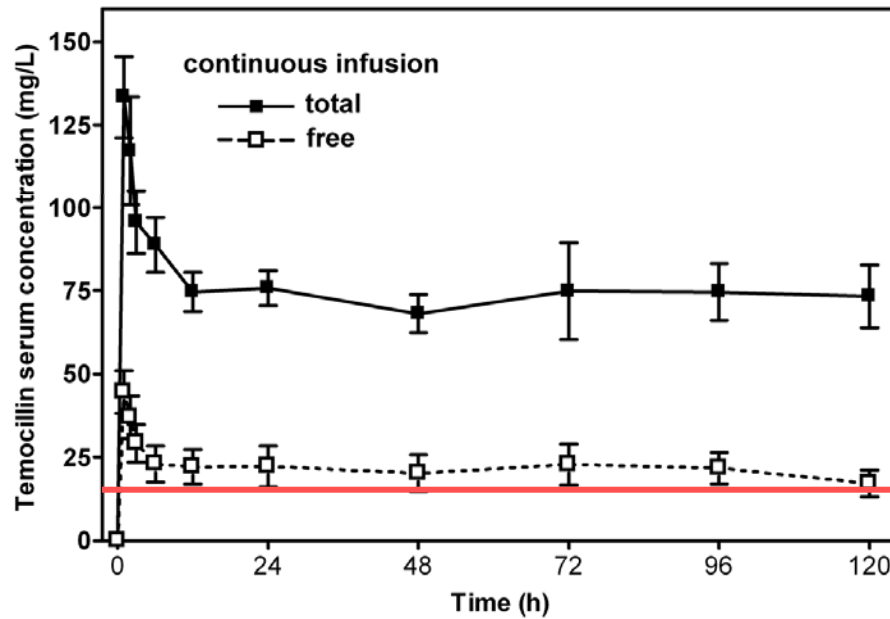
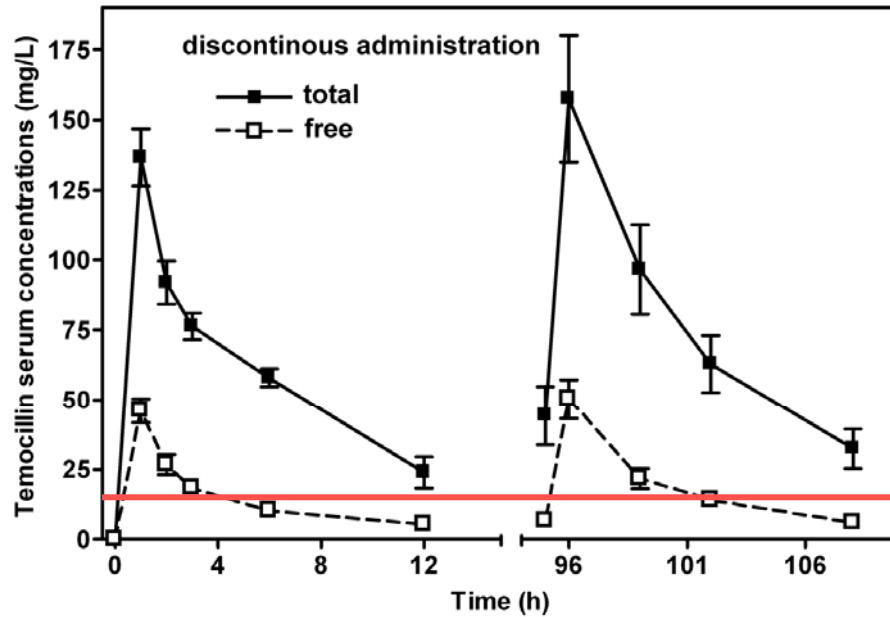
## Continuous versus Intermittent Infusion of Temocillin in Intensive Care Patients



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. 2008 Feb;61(2):382-8

# Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag



J. Antimicrob. Chemother. 2008 Feb;61(2):382-8



# 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

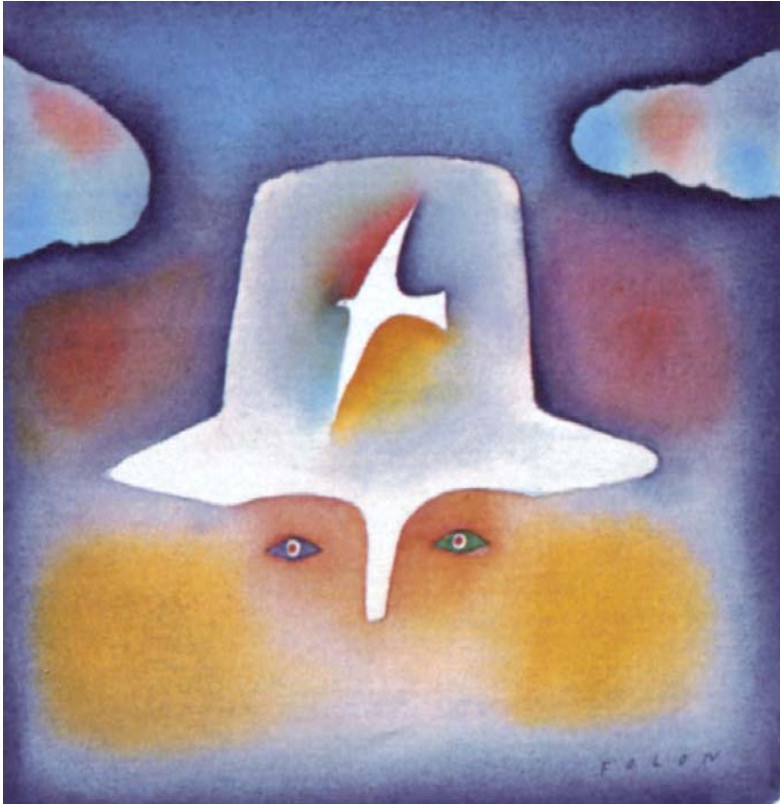


# Continu infuus van $\beta$ -lactams: een overzicht...

- 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:

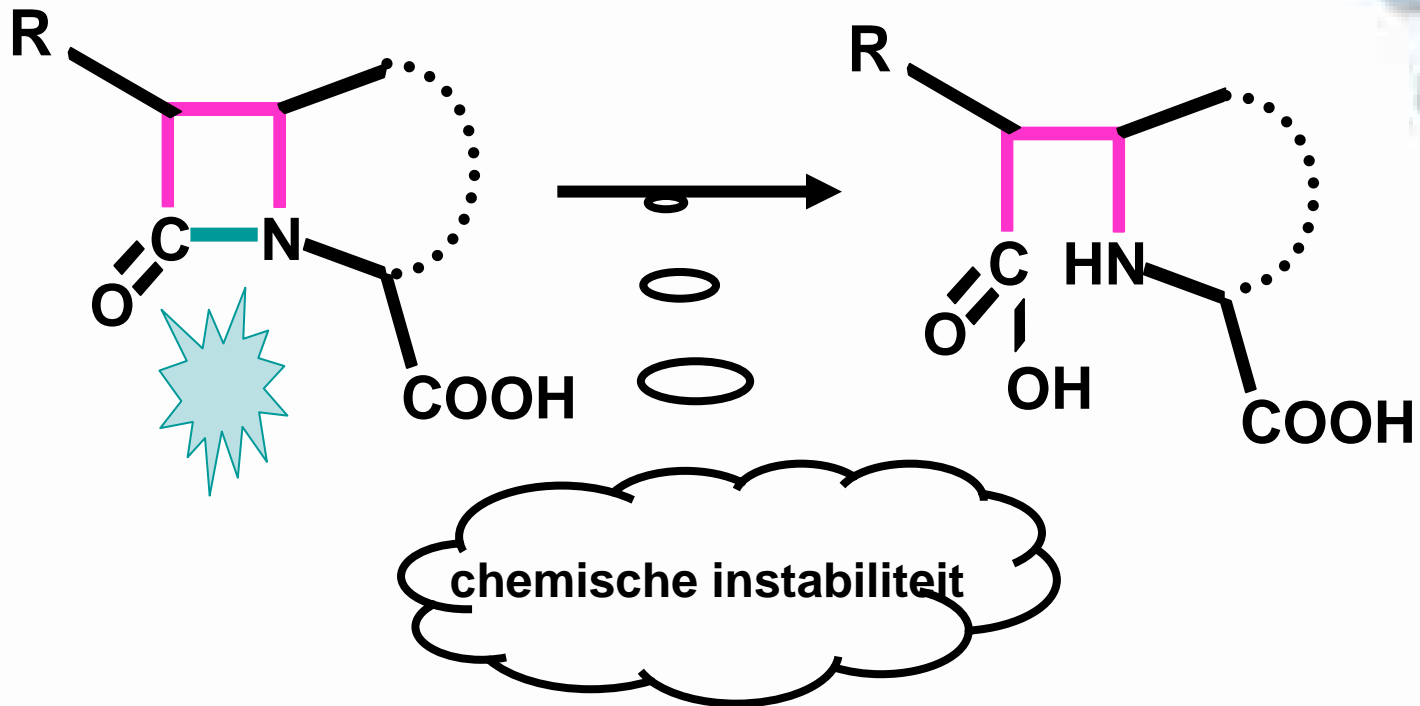
Zijn ze chemisch stabiel genoeg?

antwoord : testen is de boodschap

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



# De $\beta$ -lactamring is zeer reactief

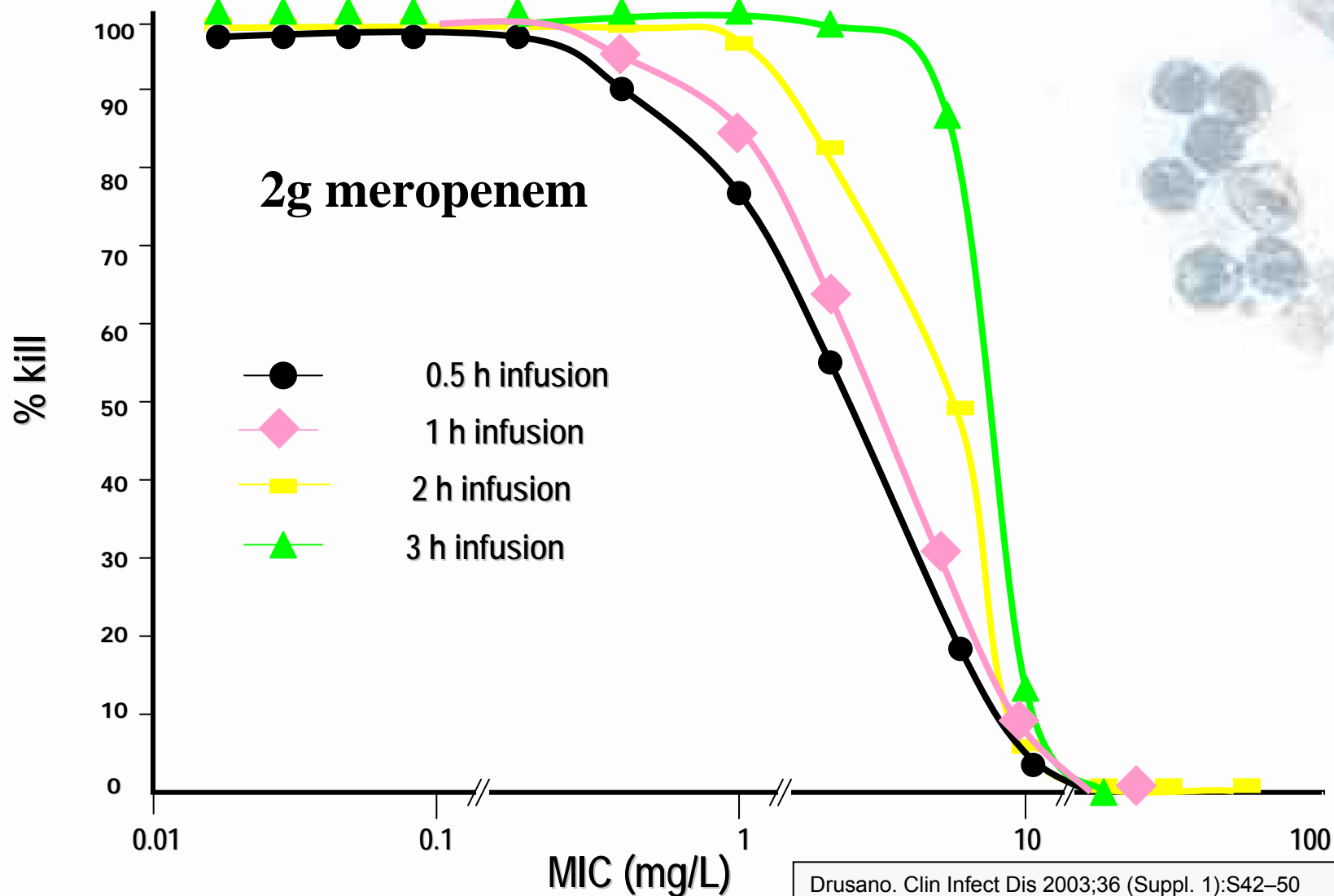


# Welke $\beta$ -lactam antibiotica zijn stabiel ?

(24 u in 8-12% oplossing)

	molecule	stabiliteitsgrens	referentie
voldoende	temocilline	> 24 u op 37°C	De Jongh et al. JAC 2008
	aztreonam	> 30 u op 37°C	Chanteux et al. (abstract)
	piperacilline	24 u op 37°C	Viaene et al. AAC 2002
matig	ceftazidime	24 u op 25°C / 8 u op 37°C	Servais et al. AAC 2001
problematisch	cefepime	verkleuring binnen 6 u	Baririan et al. JAC 2003
onvoldoende	imipenem	< 5 u	Viaene et al. AAC 2002
	meropenem	< 5u	Viaene et al. AAC 2002

# Use a "long infusion" of meropenem vs. *P. aeruginosa*



# 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 :

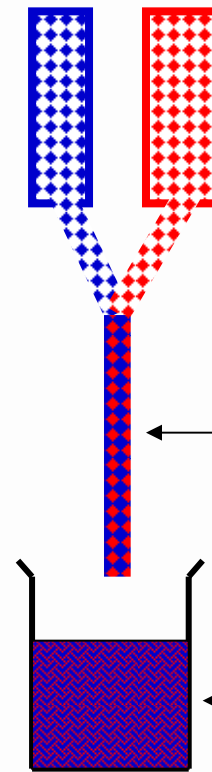
- stabiliteit → HPLC
- gebrek aan fysische interactie → Viewer
- gebrek aan chemische interactie → HPLC

# Compatibiliteitsstudies: methodes

(met ceftazidime als voorbeeld)

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

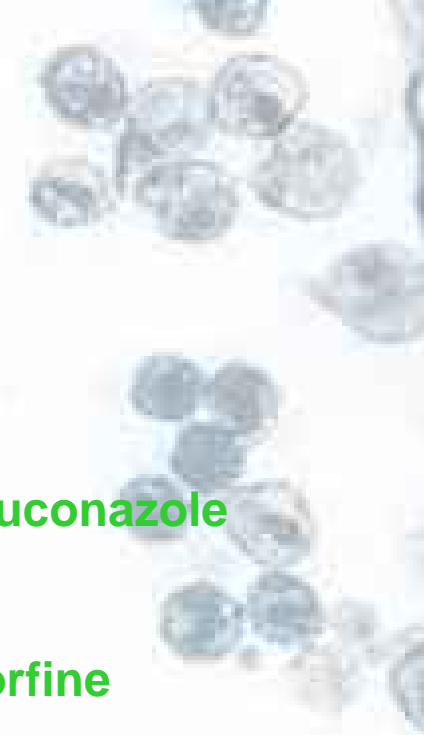
**Geneesmiddel X**  
**in infusieset**



**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**

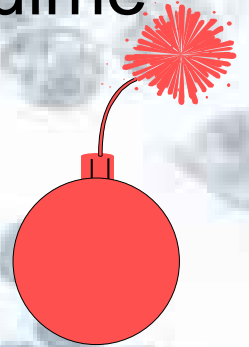
Servais & Tulkens, AAC, 2001 Sep; 45(9):2643-7.  
Baririan et al., JAC, 2003 Mar; 51:651-8.



# Compatibiliteitstudies: gegevens voor ceftazidime

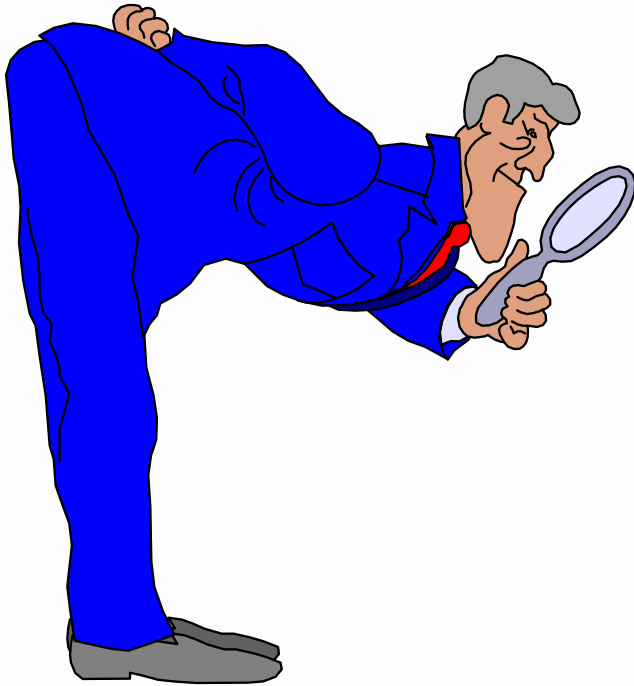
## Onverenigbaar

- **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 ! \*

\* Gegevens zijn gepubliceerd voor **ceftazidime** (AAC 2001;45:2643-7), **cefepime** (JAC 2003; 51:651-8) en **temocillin** (JAC 2008;61:382-8) en zijn beschikbaar 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
  - ➔ AUC<sub>24h</sub> minder variabel
  - ➔ kosten 23% lager



# Continu infuus in de praktijk ...

- ladingsdosis

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

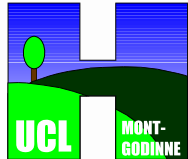
$$\text{Dosis} = C_t \times V_d$$



0.2 l / kg



0.7 l / kg



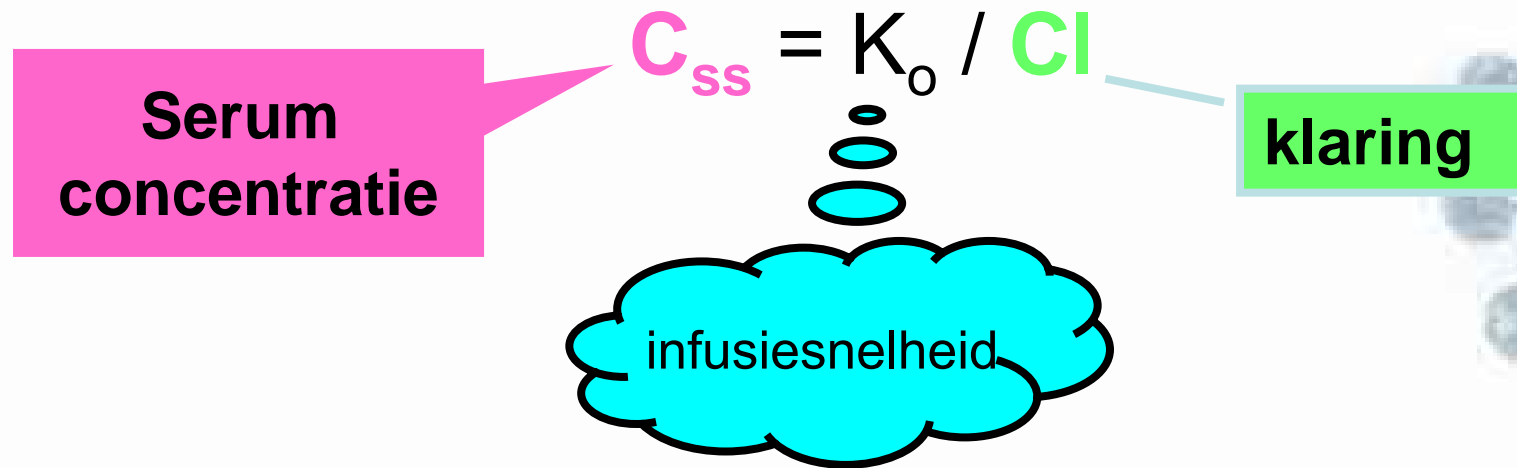
## Vancomycine: doelspiegel 25 µg/ml

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 (Vdss) 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 het praktijk: infusie snelheid

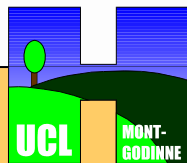


## Vancomycine:

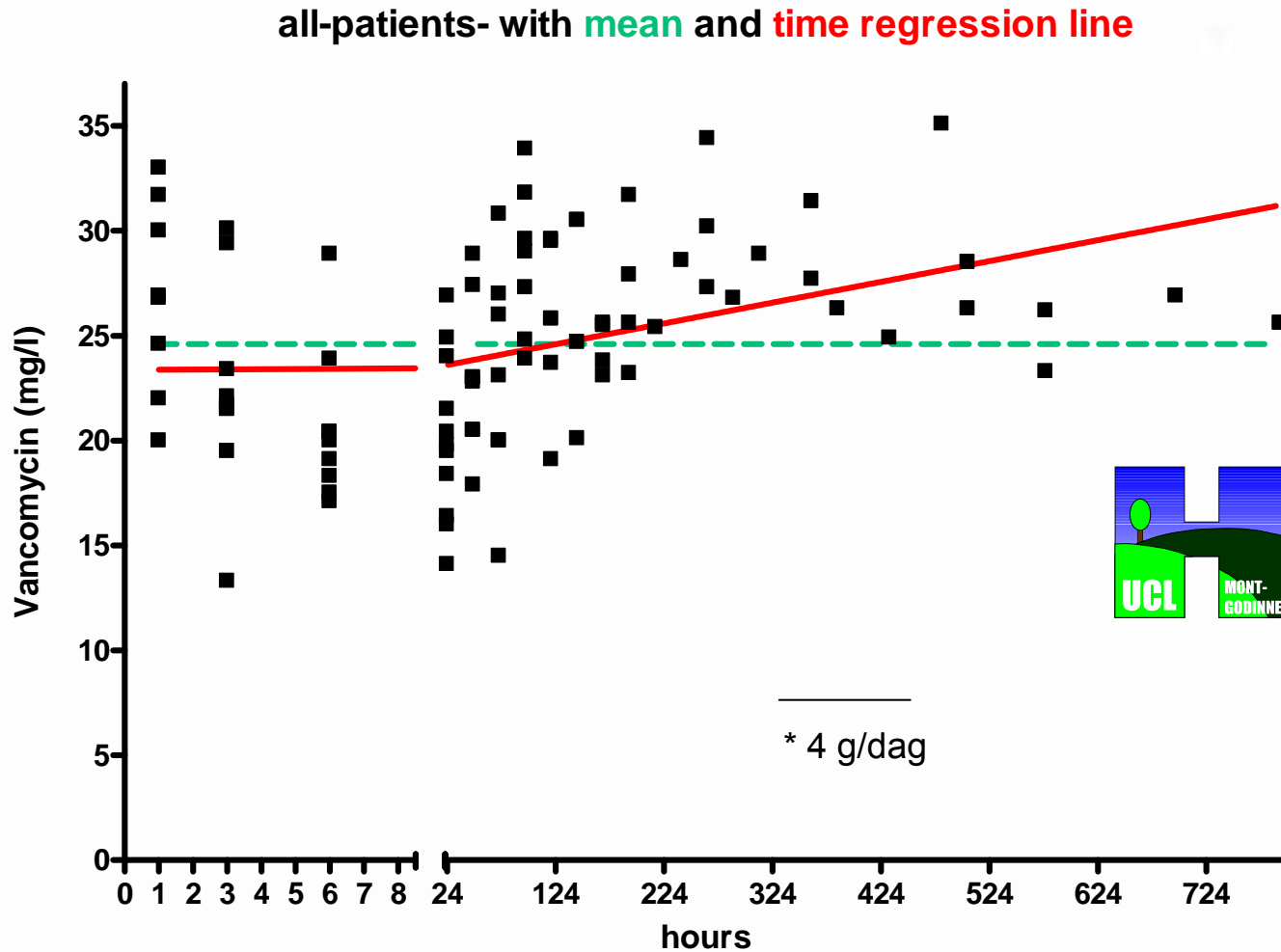
- 3 g / dag voor een patiënt met klaring van 100 ml /min zal 20 mg/L geven
- 4 g / dag ... 27.7 mg/L, enz....

\* infusie dosis is niet per kg !!

Het gewicht is niet van belang (na de lading dosis), wel de klaring



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



# En nu komen wij tot breekpunten aan...



Vérité en-deçà des Pyrénées, erreur au-delà.

The frontispiece of Geert Hofstede's influential book, *Culture's consequences: Comparing values, behaviors, institutions, and organizations across nations* (Hofstede, 2001) includes the following quote: "Vérité en-deçà des pyrénées, erreur au-delà". Written about 350 years ago by the French mathematician and physicist Blaise Pascal and included in his *Pensées*, Hofstede's translation is "There are truths on this side of the Pyrenees that are falsehoods on the other."

# Waartoe dienen breekpunten?

Om eerlijk te zijn, heb ik het mij al dikwijls afgevraagd...





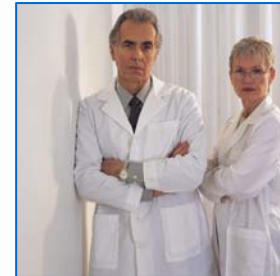
# Wat is een breekpunt ?

- 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)**

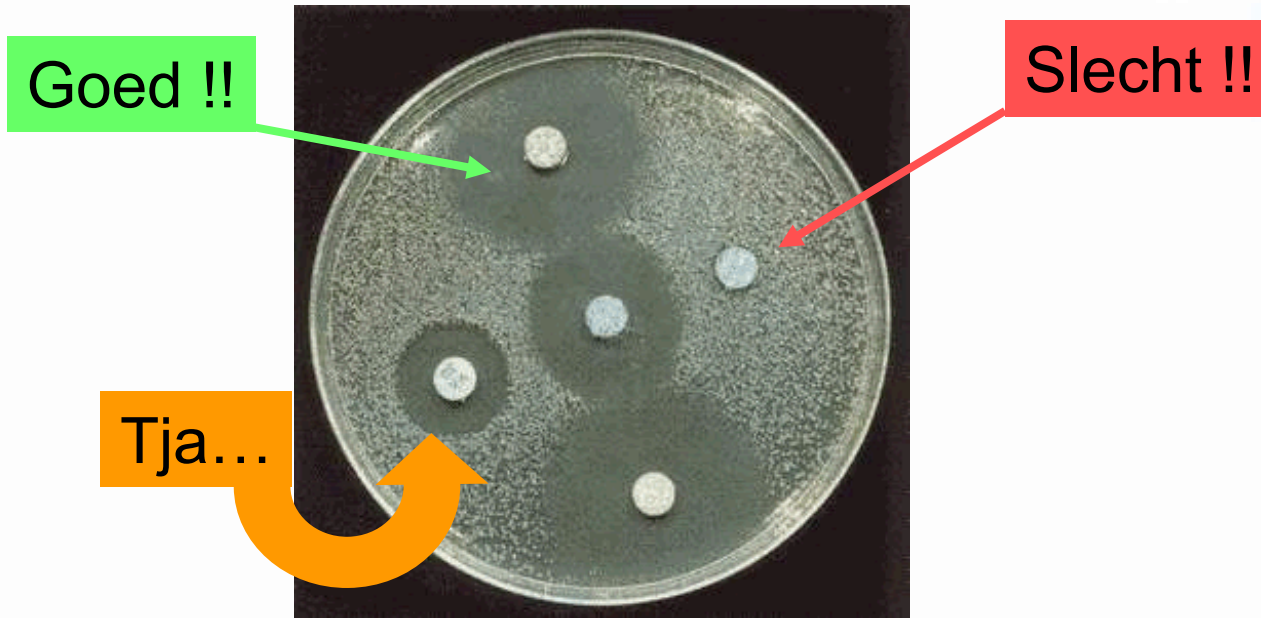
– resistent ... **(R)**



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 ...

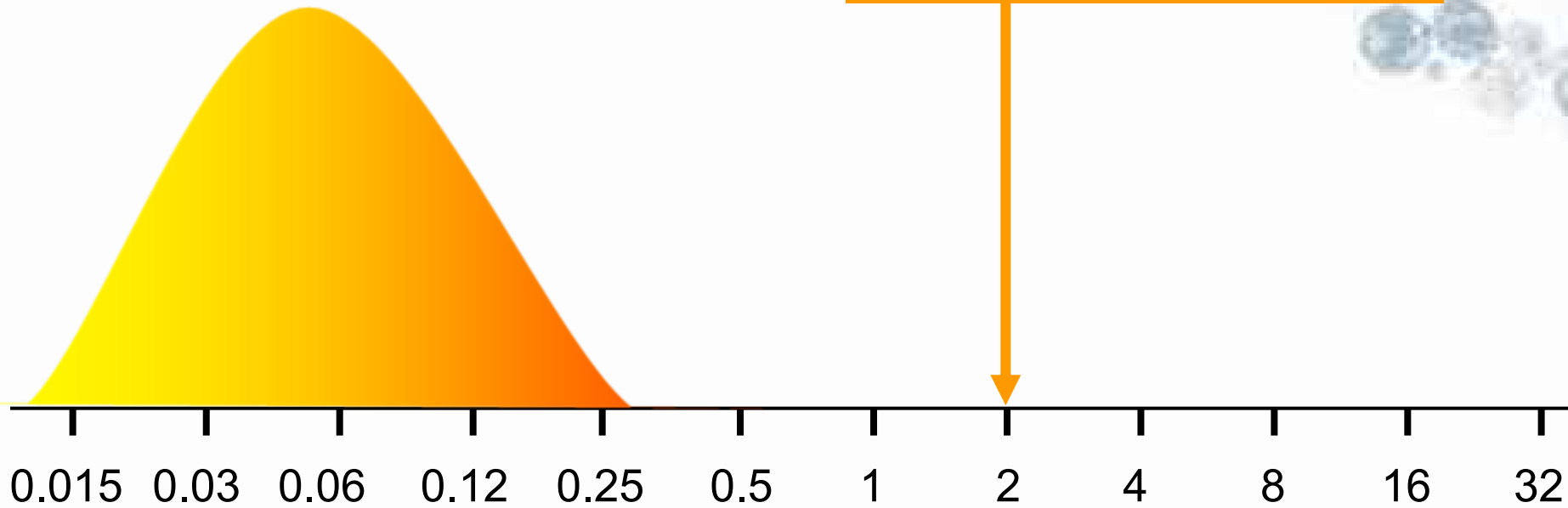


# Maar, wat is straf ?

Goed !!

Easy!!!

serumspiegel (concentratie)



MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )



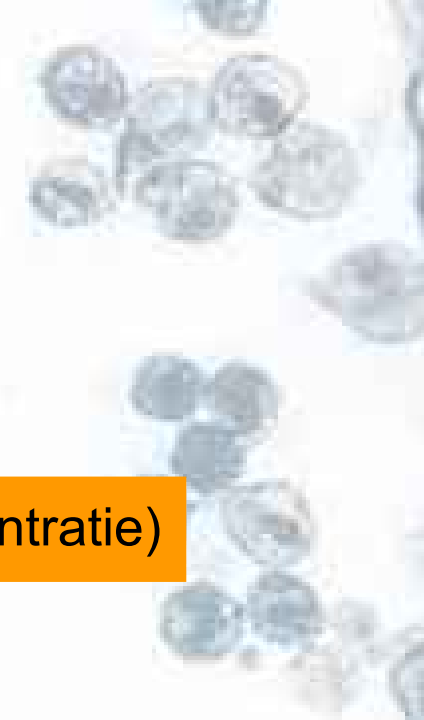
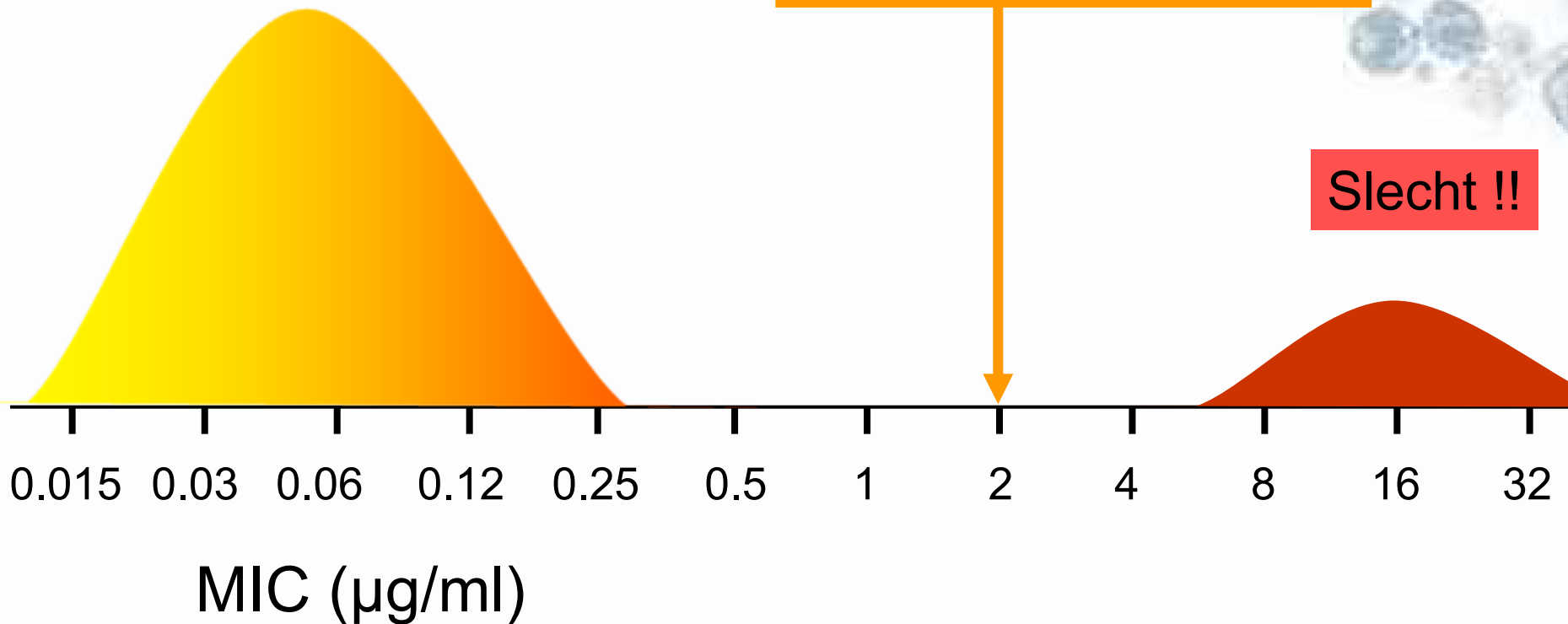
# Is dit nog straf ?

**Still Easy!!!**

**Goed !!**

serumspiegel (concentratie)

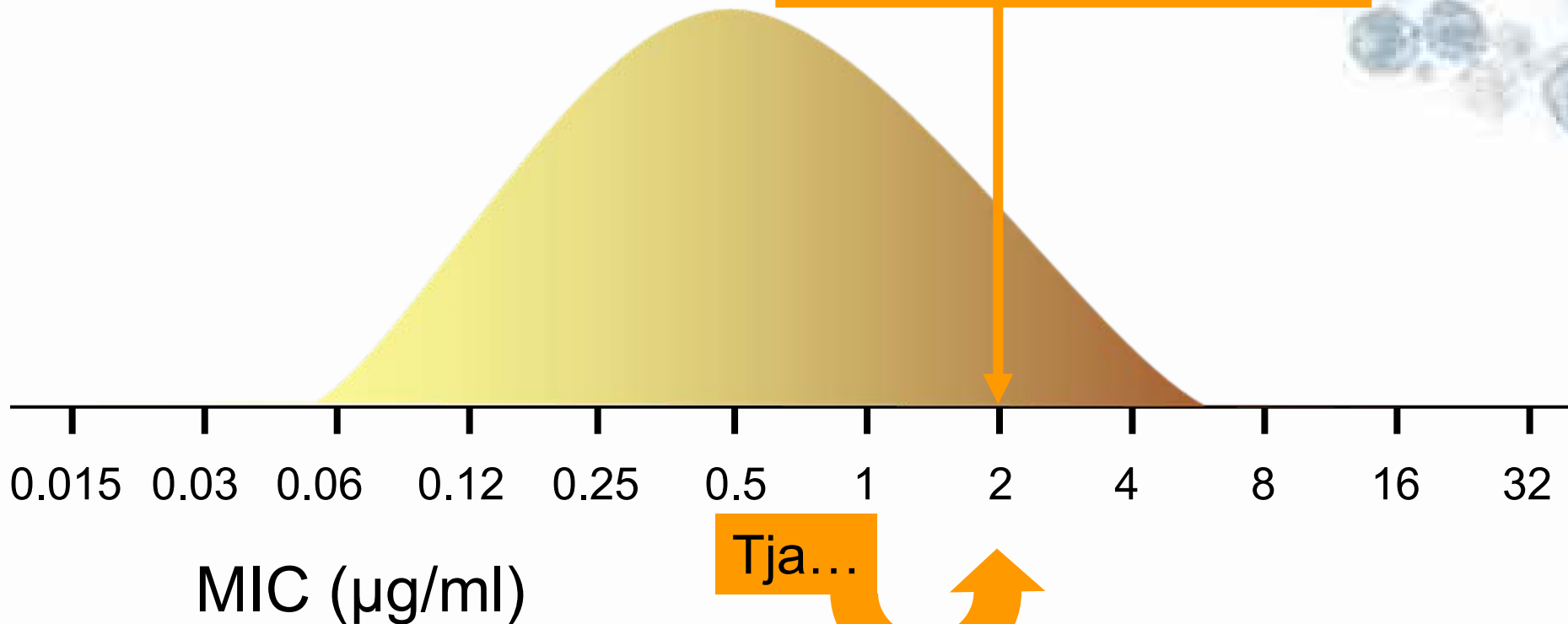
**Slecht !!**



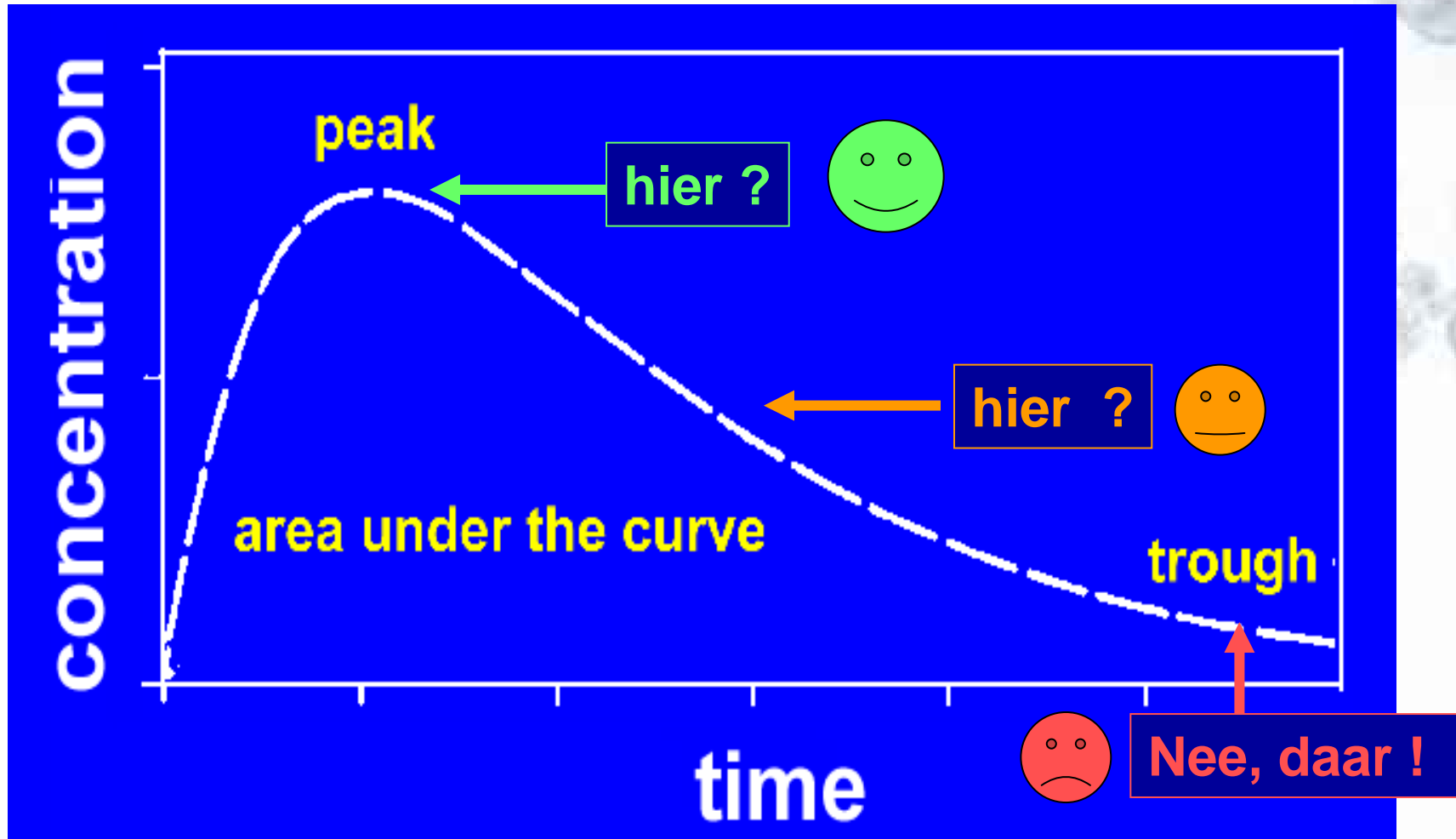
En is dit ook nog straf ?

**No longer so easy...**

serumspiegel (concentratie)

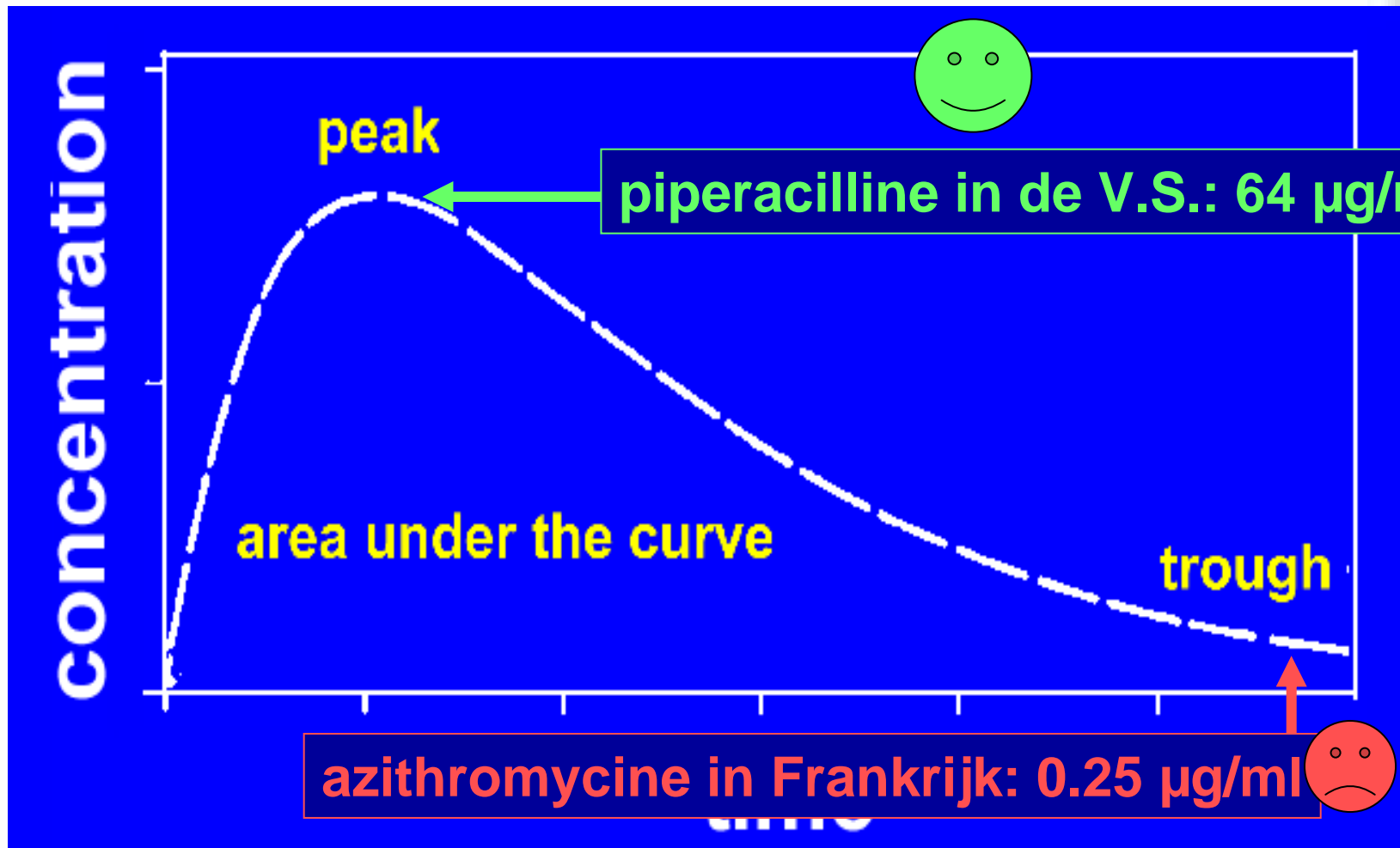


# Waar moet het breekpunt liggen ?



# 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

<b>cefotaxime vs. <i>E.coli</i></b>		<b><math>S_{\leq} / R</math></b>
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

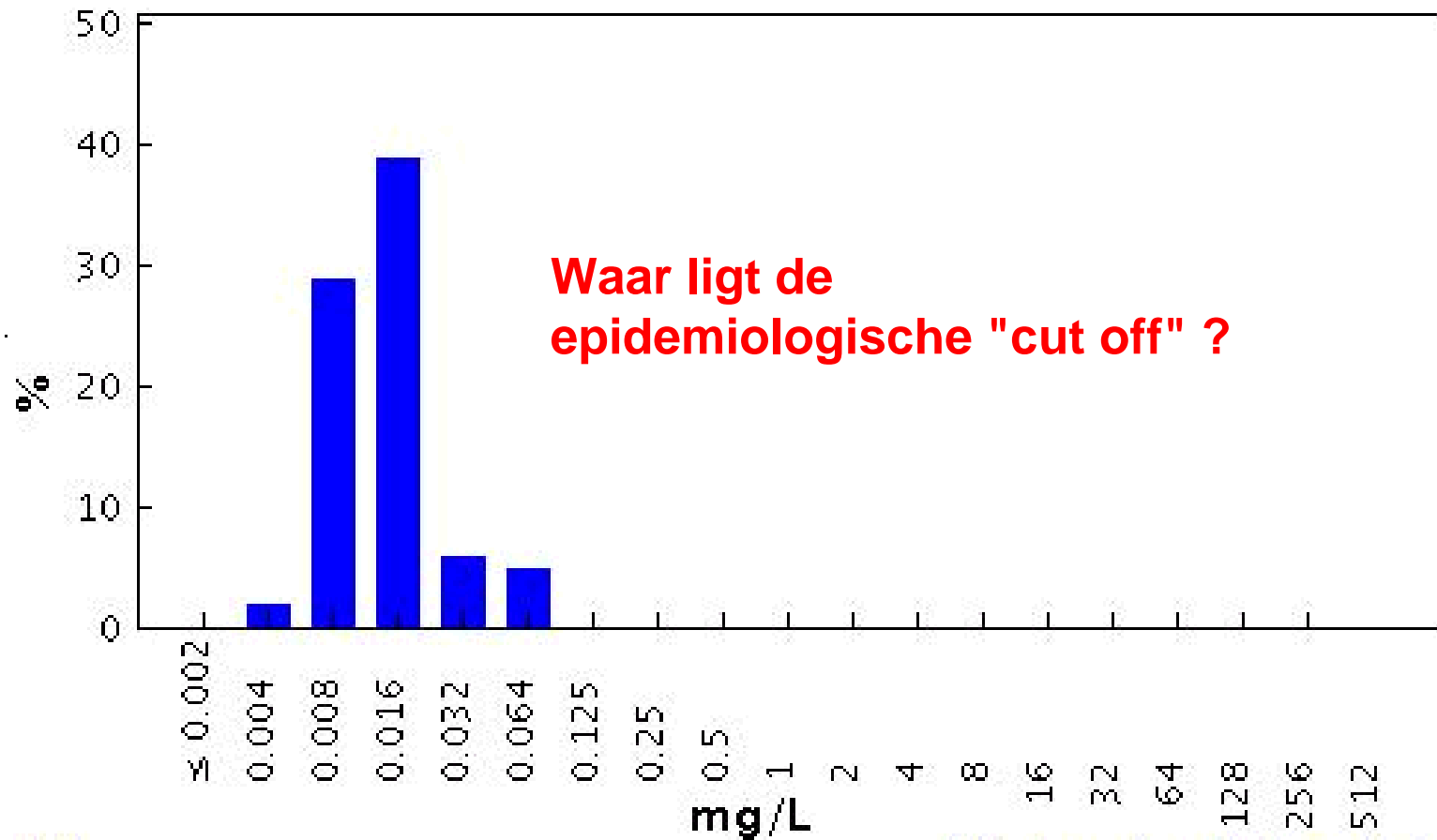
Done en-US Now: Partly Sunny, 12° C Mon: 13° C Tue: 15° C

16-04-2008 Dendermonde

## Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST

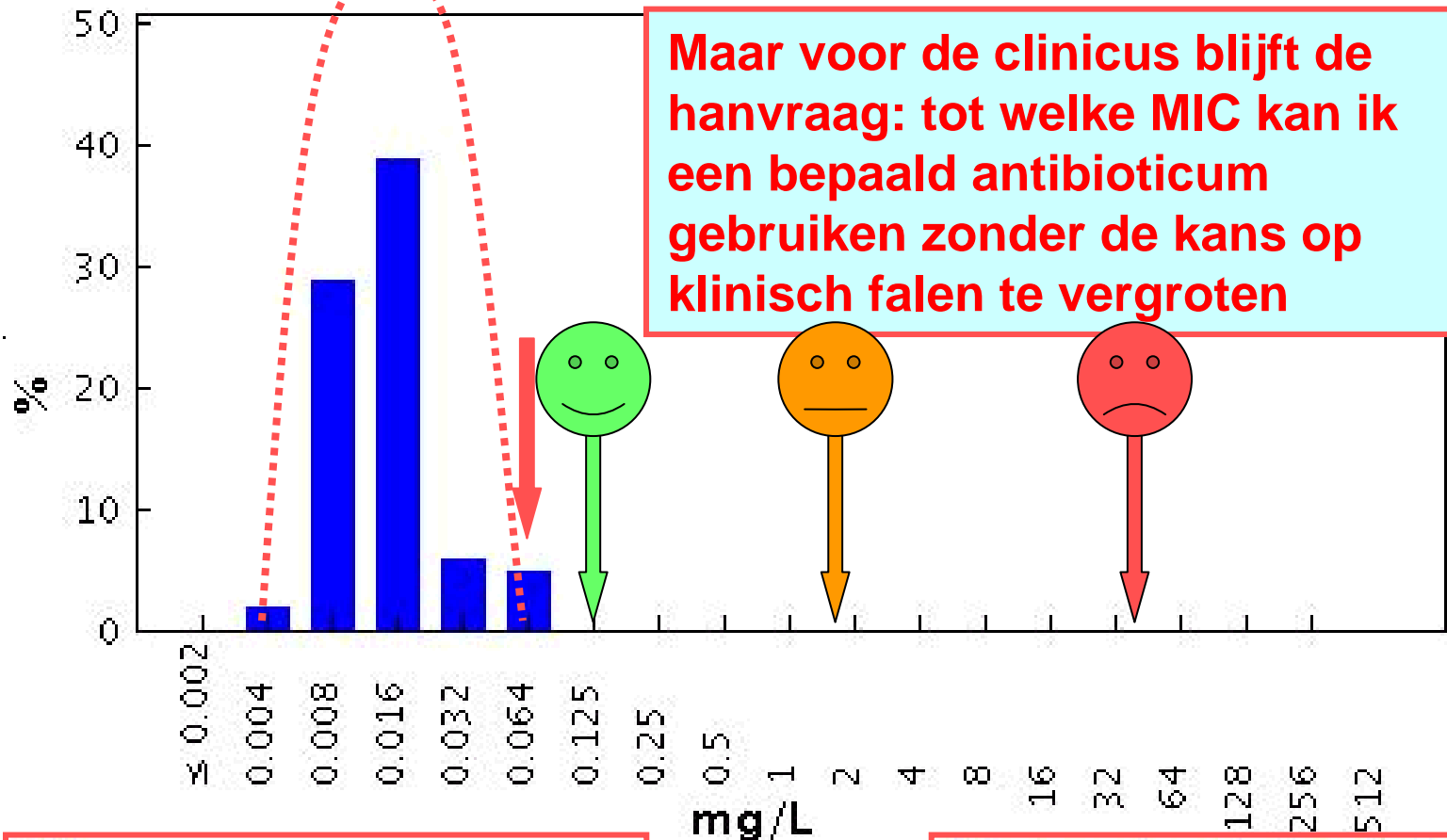




# Ciprofloxacin / Escherichia coli

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<I/R>)											Non-species related breakpoints <sup>1</sup> S<I/R>
		<i>Entero-bacteriaceae</i> <sup>3</sup>	<i>Pseudo-monas</i> <sup>4</sup>	<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	0.5/0.5 <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	1/1 <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	0.5/0.5 <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	0.5/0.5 <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.

# Dicht van de PK/PD breekpunten...

Drug	Typical daily dosage <sup>a</sup>	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity (µg/ml) for	
		C <sub>max</sub> in mg/L total/free (dose)	AUC <sub>24 h</sub> (mg × 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

EUCAST beekpunten zijn **veel lager** dan deze van CLSI (NCCLS)

Drug	Typical daily dosage <sup>a</sup>	Breakpoints (mg/L) <sup>d</sup>	
		EUCAST (S/R)	NCCLS (S/I/R)
Ciprofloxacin	1000 mg	≤0.5/>1 <sup>f</sup>	≤1/2/>4 <sup>k</sup>
Ofloxacin	400 mg	≤0.5/>1 <sup>f</sup>	≤2/4/8 <sup>l</sup>
Levofloxacin	500 mg	≤1/>2 <sup>f</sup>	≤2/4/8 <sup>l</sup>

<sup>f</sup>For most Gram-negative organisms, including *Pseudomonas*.  
<sup>k</sup>*Staphylococcus aureus*, Enterobacteriaceae and *P. aeruginosa*.  
<sup>l</sup>*Strep. pneumoniae*, *Staph. aureus*, Enterobacteriaceae and *P. aeruginosa*.

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



EUCAST  
EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

## Clinical Breakpoints

### Clinical breakpoints

- Penicillins (2008 April)
- Cephalosporins
- Carbapenems
- Monobactams
- Fluoroquinolones
- Aminoglycosides
- Glycopeptides
- Macrolides, ketolides & clindamycin, dalfopristine/-quinopristine,
- Tetracyclines (2008-03-03)
- Miscellaneous (2008-03-03)
  
- Fluconazole
- Voriconazole (2008)
- Itraconazole (2008)
- Caspofungin (2008)

# Voor welke antibiotica zijn breekpunten beschikbaar ?

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

Alle breekpunten zijn **vrij**  
beschikbaar op  
<http://www.eucast.org>

## 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 2009 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** (dit is nu het geval voor tigecycline, b.v. ...)



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

- Breekpunten van EUCAST kunnen onmiddellijk door iedereen gebruikt worden...
- De nationale autoriteiten hebben zich gebonden om de implementatie van EUCAST breekpunten te ondersteunen en de actieve laboratoristen te informeren.



- **In België worden geanimeerde discussies gevoerd ...**

**Sensibiliseringscampagnes en het verzamelen van informatie loopt nu in 2008 ...**

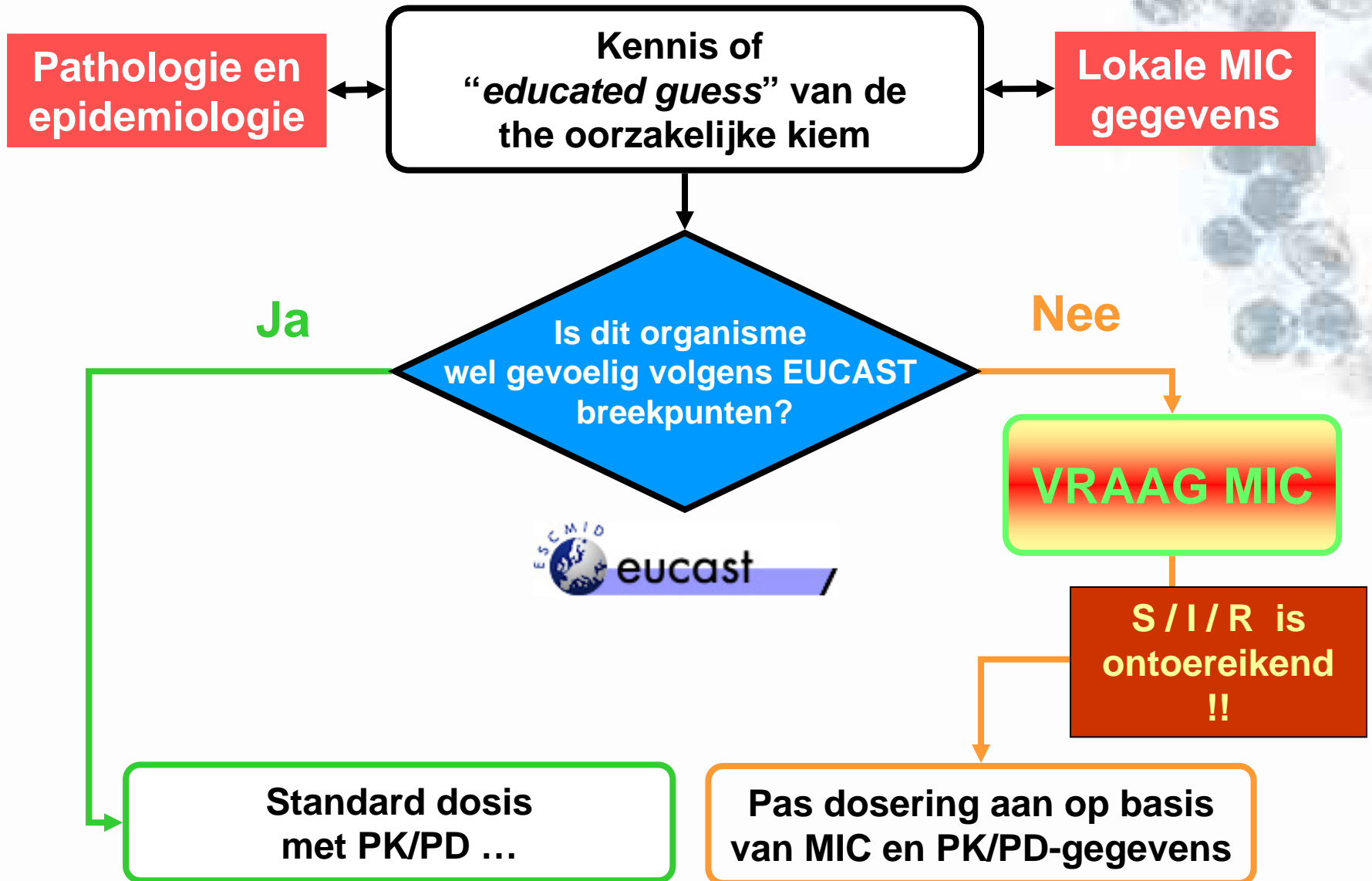
- **De uiteindelijke bedoeling is de verandering in België te introduceren op 1 januari 2009 ... of op 1 januari 2010 ...**

**Franstaligen en Nederlandstaligen gaan akkoord !!**

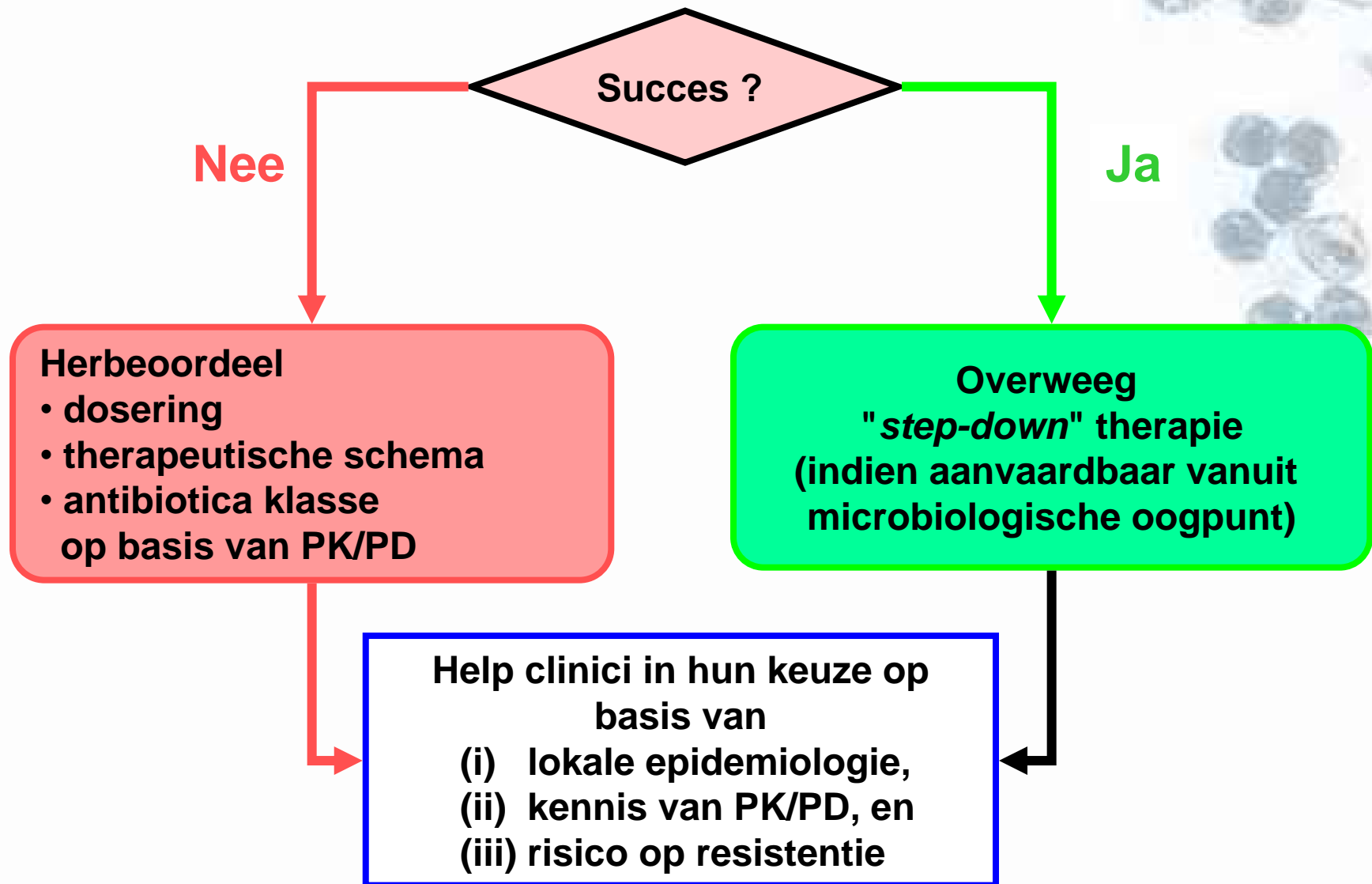
C)



# Een sleutel tot succes ...



# Een sleutel to succes (vervolg...)...



# Belangenconflicten ... en dankbetuigingen

- Belangenconflicten

- onderzoekstoelagen van Bayer, Pfizer, Wyeth, GSK, ...
- Vergoedingen voor voordrachten: AstraZeneca, Aventis, Bayer, ...
- Presentiegeld van RIZIV en FOD "Volksgezondheid"

- Dankbetuigingen

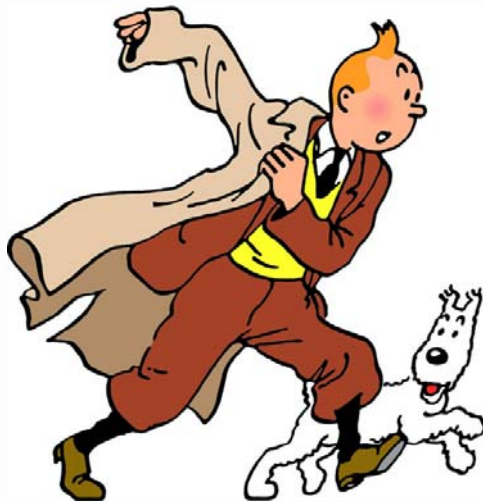
- Gunnar Kalhlmeter (voorzitter van EUCAST; voor slides en discussies)
- ISC (en JC Pechère) voor benoeming als afgevaardigde van ISC bij EUCAST
- Johan Mouton (voor inleiding tot de populatiefarmacokinetiek, slides, en discussies)
- Apoth. Els Ampe (UCL) en Dr. F. Surmont (Wyeth) voor discussies .. en nazicht van het Nederlands



# En om te besluiten...



Laat ons de moeilijkheden niet uit de weg gaan



Maar nu is er tijd ...

echte  
successen in Europa  
samen te bouwen

# En danken voor het uitnodiging te Dendermonde...



**Sint-Blasius, bisschop te Sebaste in Cappadocië ... Omdat hij volgens een legende een knaap redde die bijna gestikt was door een graat in zijn keel, werd hij door het volk vereerd als beschermheilige tegen keelpijn en kinderziekten.**

