

# Pharmacocinétique des nouvelles molécules et impact sur l'émergence de résistance

**Paul M. Tulkens \***

**Françoise Van Bambeke**

**Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire**

**Louvain Drug Research Institute**

**Université catholique de Louvain, Bruxelles**



\* Membre du comité de pilotage (steering committee) de l'EUCAST

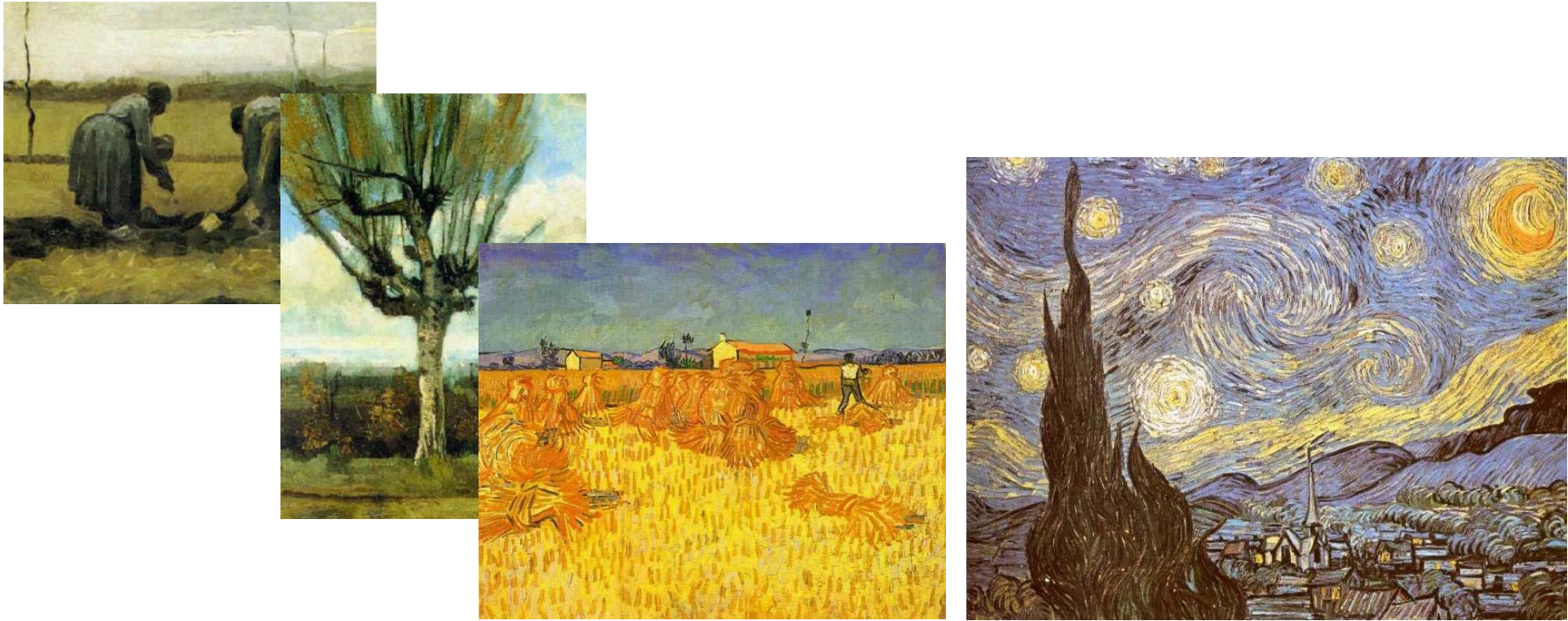
---

Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'Est Antenne Régionale de Franche-Comté,  
Besançon, France, 14 mai 2009



Les diapositives sont disponibles sur <http://www.facm.ucl.ac.be>

# Pourquoi devons nous intéresser à la pharmacinétique des antibiotiques ?



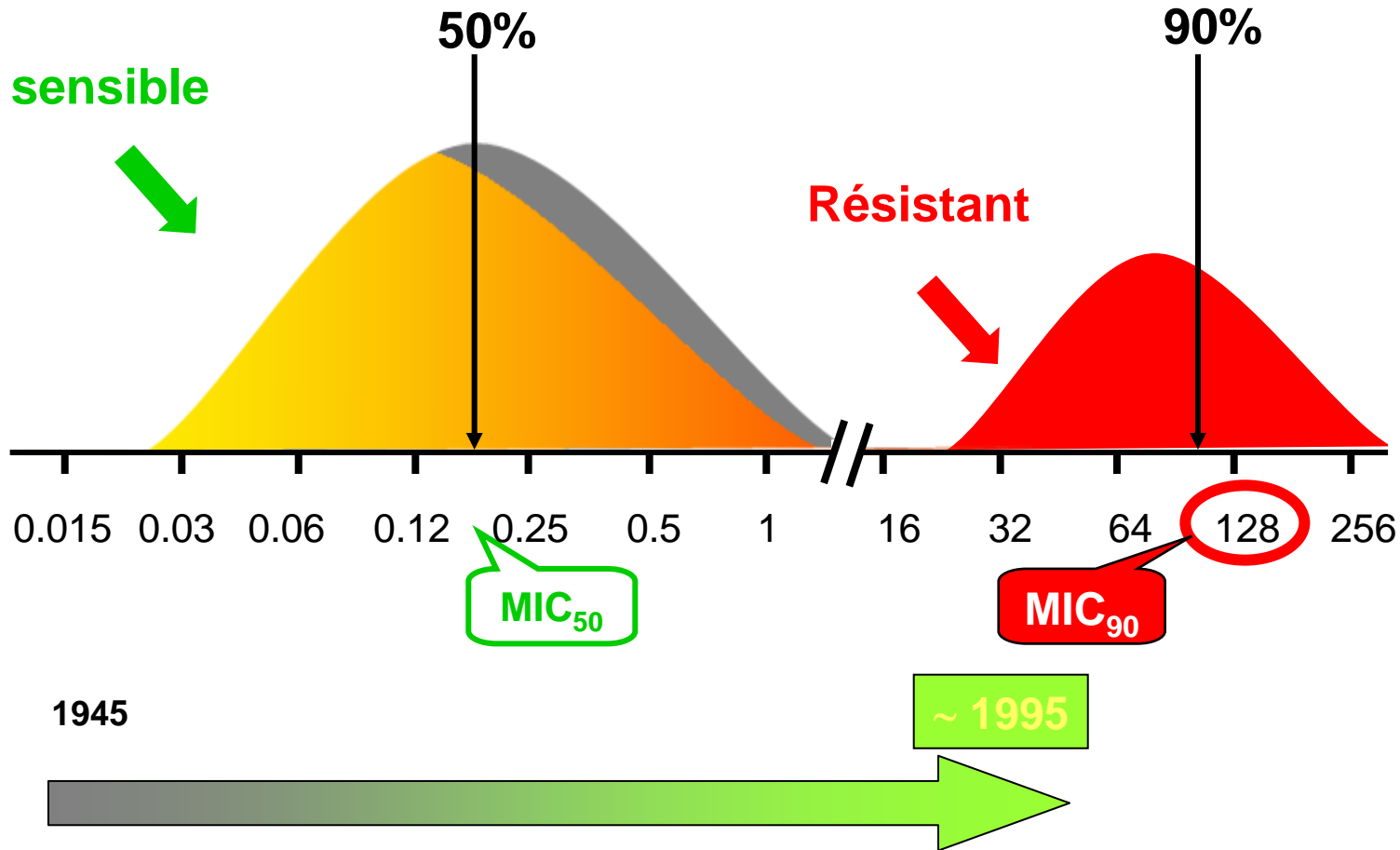
1945

~ 1995

2009



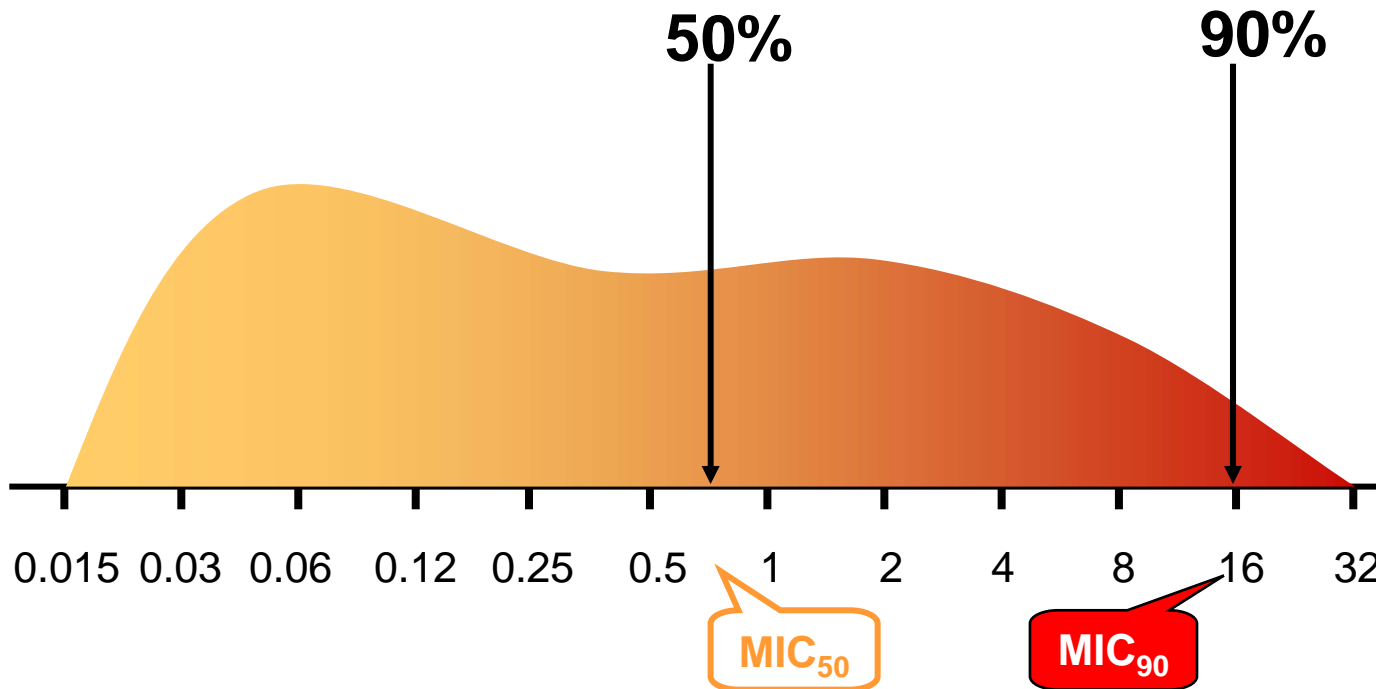
# La résistance facile ...



# La résistance sournoise ...



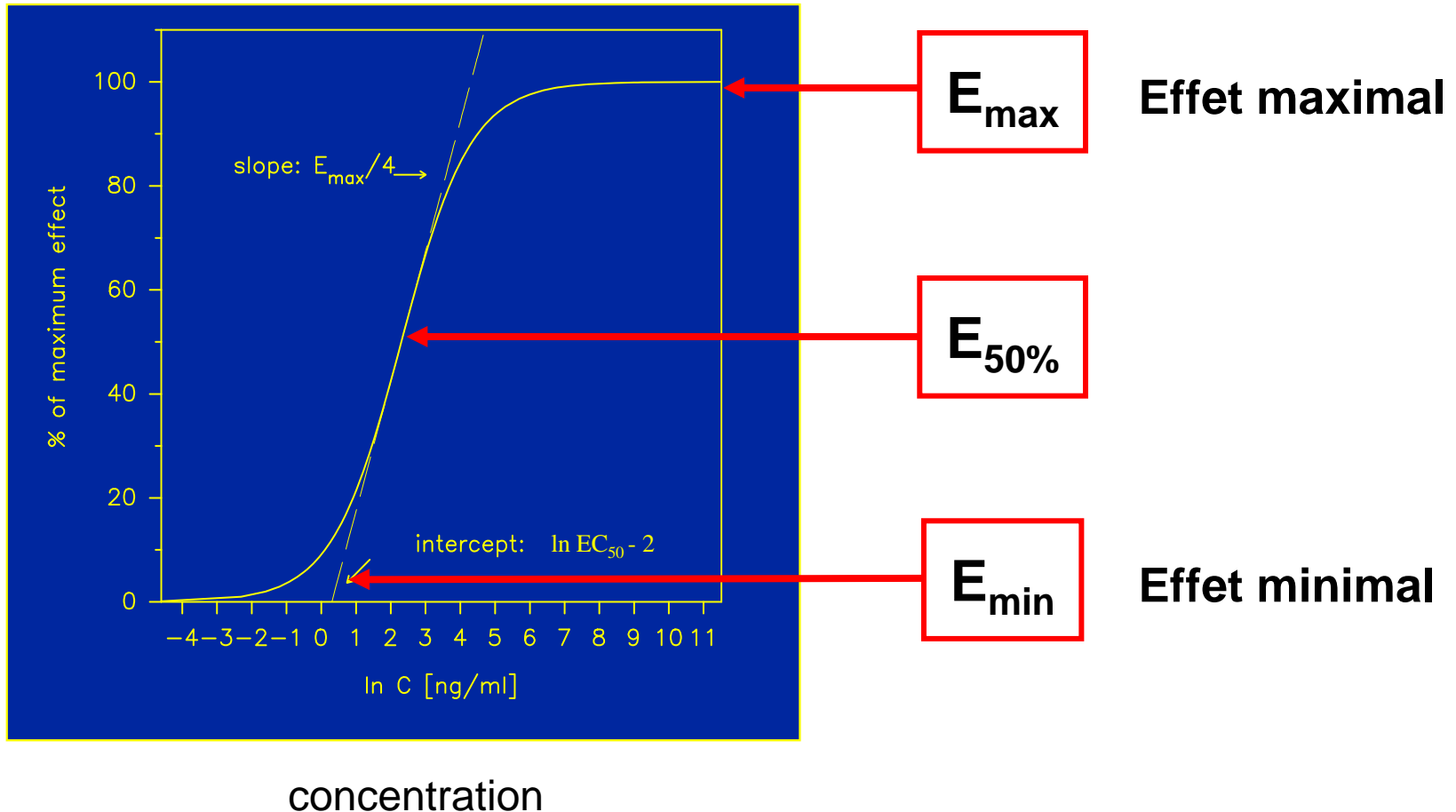
Multiplicité de mécanismes



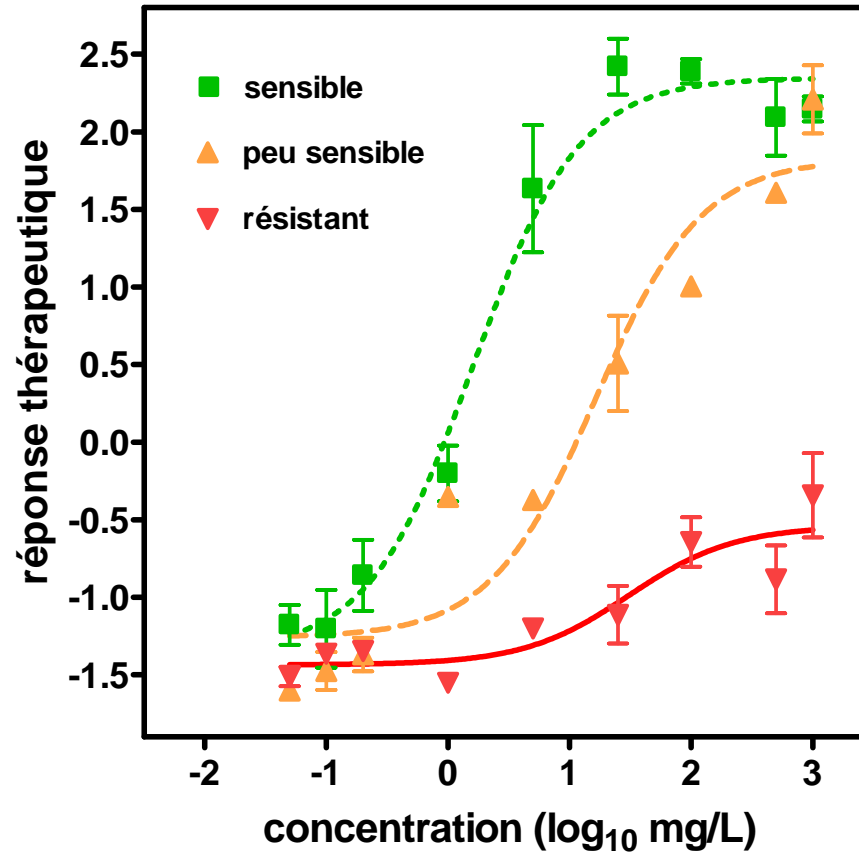
2009



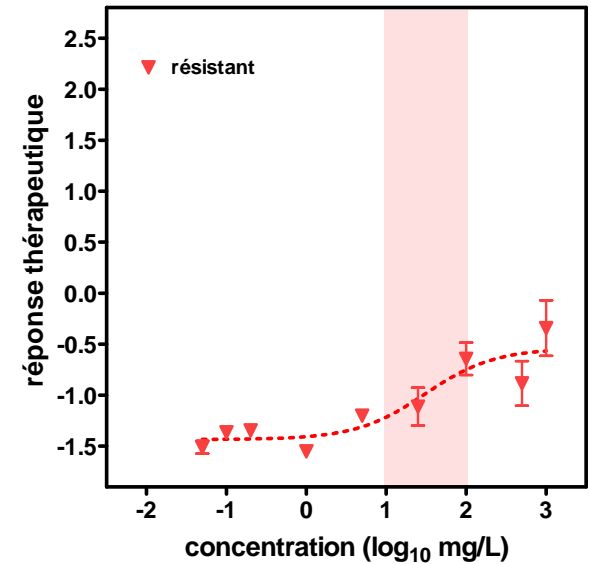
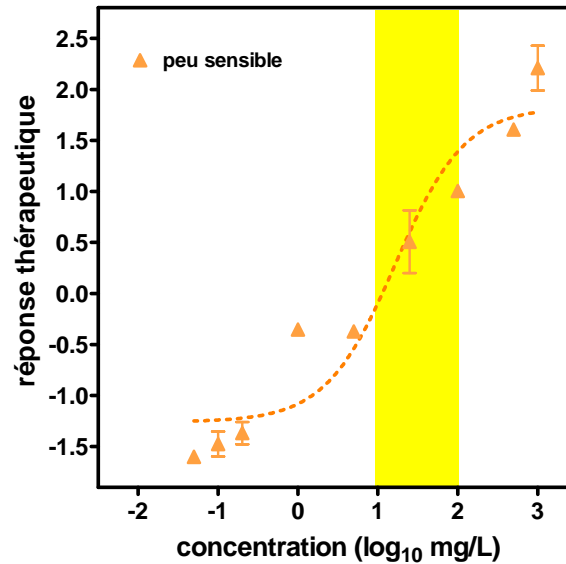
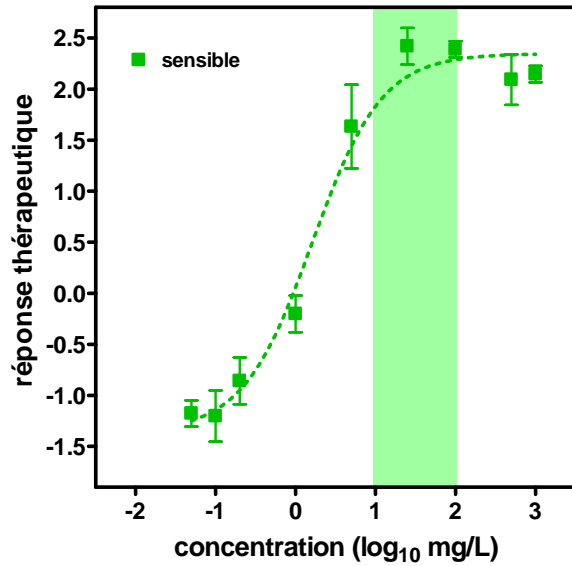
# Un antibiotique, comme tout médicament, suit la d'action des masses



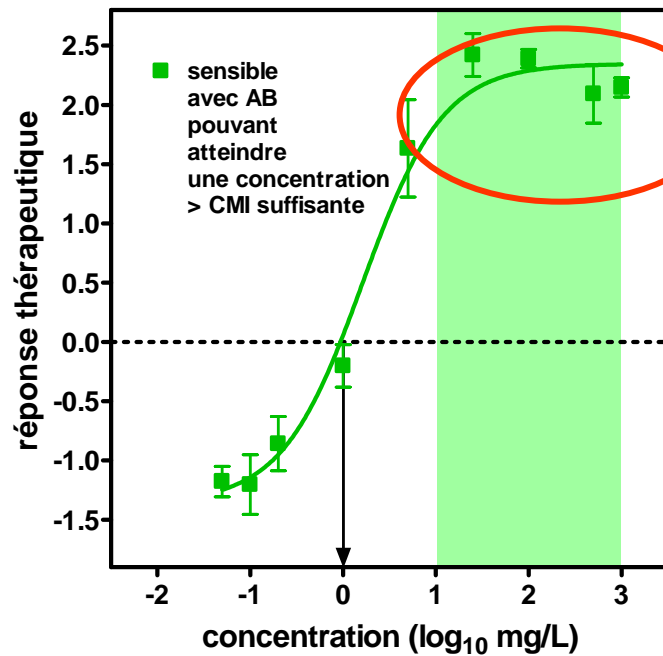
# Mais en rapport avec la sensibilité du germe en cause...



# Mais en rapport avec la sensibilité du germe en cause... et de la concentration

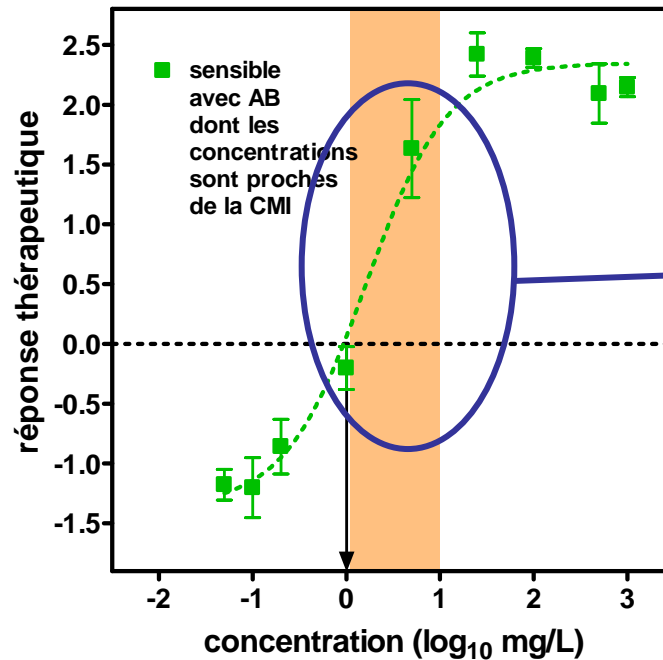


# Fenêtre pharmacocinétique et réponse thérapeutique



effet maximal d'emblée

- ➔ seul le temps peut devenir critique
- ➔ si c'est le cas, l'antibiotique devient temps-dépendant
- ☞ exemple: les  $\beta$ -lactames (effet max. si concentr. > 4 x la CMI)



effet variable selon la concentration

- ➔ la concentration ET le temps sont critiques
- ➔ antibiotique concentration x temps-dépendant
- ☞ exemple: les fluoroquinolones (concentr. > 10 x la CMI et ASC > 125)



# Réponse PK/PD pour l'efficacité: une vue d'ensemble applicable en clinique pour des germes sensibles

classe	paramètre	critère de succès PD	t <sub>1/2</sub> (PK)	applic. clinique
β-lactames	[ ] > CMI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-40 % &gt; CMI si admin. par bolus</li> <li>• 4 x CMI si infus. continue</li> </ul>	court (1-3h) (sauf ceftriaxone et ertapenème)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• administration fréquente (Q8h-6h)</li> <li>• infusion continue <sup>a</sup></li> </ul>
vancomycine	AUC / MIC	• AUC/MIC > 400	moyen (8h)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• admin. Q12h avec surveillance C<sub>min</sub></li> <li>• infusion continue <sup>b</sup></li> </ul>
fluoroquinolones	AUC / MIC Cmax /MIC	AUC / MIC > 125 Cmax /MIC > 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cipro: 2-3h</li> <li>• lévo/moxi: 6-8h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cipro: dose et fréq.</li> <li>• lévo/moxi: dose <sup>c</sup></li> </ul>
aminoglycosides	AUC/ MIC Cmax / MIC	Cmax / MIC > 8 <sup>d</sup>	court (2-3h)	• administration unquotidienne <sup>d</sup>

<sup>a</sup> si stabilité suffisante (pipéracilline ~ témocilline (24h ou +) > ceftazidime > céfépime (8-12h) >> carbapénèmes (max. 3-4h)

<sup>b</sup> attention à la toxicité si [ ] > 30 mg/L

<sup>c</sup> lévofloxacine: 2 x 500 mg en Europe – 1 x 750 mg aux E.U.

<sup>d</sup> la toxicité est liée aux Cmin élevés, ce qui implique de privilégier le Cmax (+ effet post-antibiotique)

# Un exemple de proposition pratique pour les fluoroquinolones: les points critiques PK/PD

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

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

# Une réponse plus globale pour l'efficacité: les concentrations critiques de l'EUCAST\*

Disponibles sur [www.eucast.org](http://www.eucast.org)

Repris par le CA-SFM: <http://www.sfm.asso.fr>

## Cephalosporins - EUCAST clinical MIC breakpoints 2006-03-31 (v 1.1)

Cephalosporins		Species-related breakpoints (S<I/R>)						Non-species related breakpoints <sup>1</sup> S<I/R>
		Enterobac- teriaceae <sup>2</sup>	Pseudo- monas <sup>3</sup>	Strepto- coccus A,B,C,G	S.pneu- moniae	H.influenzae M.catarrhalis	N.mening- itidis	
<a href="#">Cefazolin</a>	RD	--	--	--	--	--	--	1/2
<a href="#">Cefepime</a>	RD	1/8	8/8	0.5/0.5 <sup>6</sup>	1/2	0.25/0.25 <sup>6</sup>	--	4/8
<a href="#">Cefotaxime</a>	RD	1/2	--	0.5/0.5 <sup>6</sup>	0.5/2 <sup>6</sup>	0.12/0.12 <sup>6</sup>	0.12/0.12 <sup>6</sup>	1/2
<a href="#">Ceftazidime</a>	RD	1/8	8/8	--	--	--	--	4/8
<a href="#">Ceftriaxone</a>	RD	1/2	--	0.5/0.5 <sup>6</sup>	0.5/2 <sup>6</sup>	0.12/0.12 <sup>6</sup>	0.12/0.12 <sup>6</sup>	1/2
<a href="#">Cefuroxime</a>	RD	8/8 <sup>5</sup>	--	0.5/0.5 <sup>6</sup>	0.5/1	1/2	--	4/8



8 mg/L est ce que vous pouvez couvrir avec une ceftazidime

- discontinue de 3 x 2 g/jr
- infusion continue à 6 g/jr

([ ] cible: 32 mg/L)

# Une réponse plus globale pour l'efficacité: les concentrations critiques de l'EUCAST\*

Disponibles sur [www.eucast.org](http://www.eucast.org)

Repris par le CA-SFM: <http://www.sfm.asso.fr>

cipro: 3 x 400 mg  
lévo: 2 x 500 mg

cipro: 3 x 400 mg  
lévo: 2 x 500 mg

## Fluoroquinolones - EUCAST clinical MIC breakpoints 2009-04-07 (v 2.6)

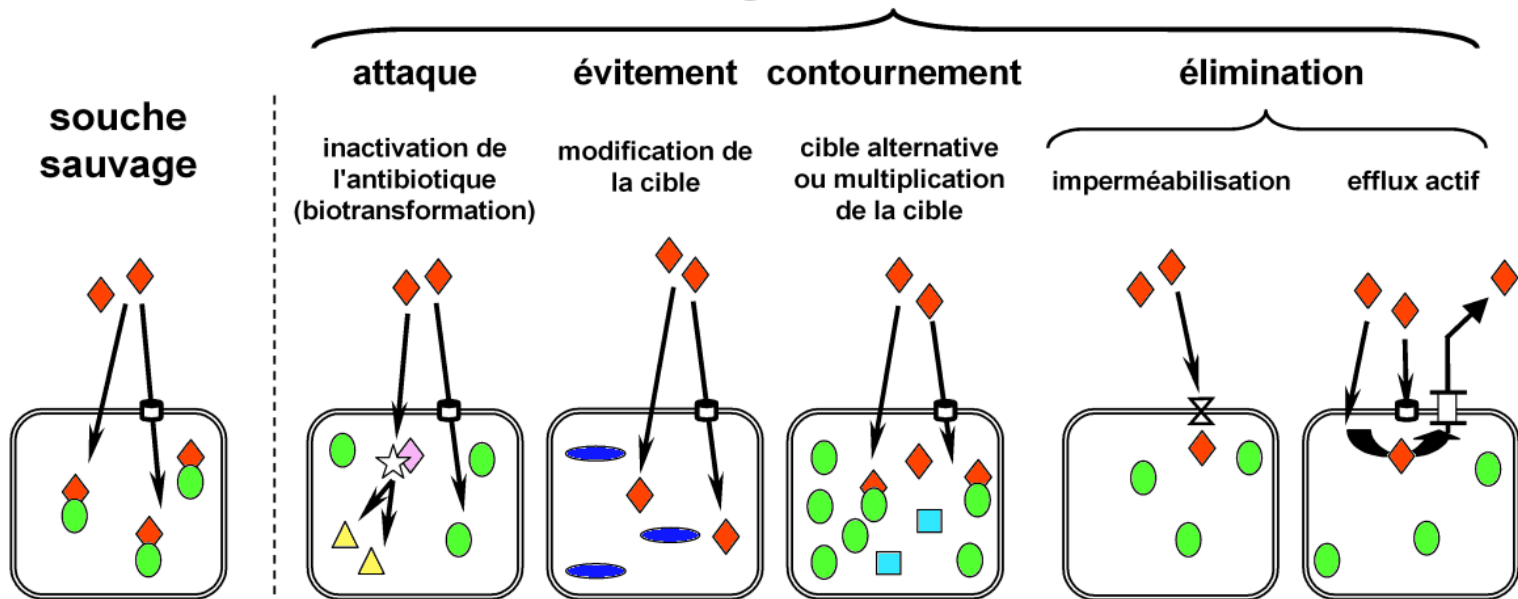
Fluoroquinolone <sup>B</sup>		Species-related breakpoints (S<sub>≤</sub>/R<sub>></sub>)					Non-species related breakpoints <sup>A</sup> S<sub>≤</sub>/R<sub>></sub>
		Entero-bacteriaceae <sup>C</sup>	Pseudo-monas	Acineto-bacter	Staphylo-coccus	S.pneu-moniae <sup>F</sup>	
<a href="#">Ciprofloxacin</a>	<a href="#">RD</a>	0.5/1	0.5/1	1/1 <sup>D</sup>	1/1 <sup>E</sup>	0.125/2	0.5/1
<a href="#">Levofloxacin</a>	<a href="#">RD</a>	1/2	1/2	1/2	1/2	2/2	1/2
<a href="#">Moxifloxacin</a>	<a href="#">RD</a>	0.5/1	--	--	0.5/1	0.5/0.5	0.5/1
<a href="#">Norfloxacin</a>	<a href="#">RD</a>	0.5/1	--	--	--	--	0.5/1
<a href="#">Ofloxacin</a>	<a href="#">RD</a>	0.5/1	--	--	1/1 <sup>E</sup>	0.125/4	0.5/1

Les concentrations critiques de l'EUCAST (dont fait partie le CA-SFM) sont très largement fondés sur le PK/PD et sont nettement plus basses que les "anciennes"...

# De l'efficacité à la résistance...

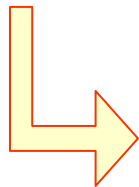


## stratégies de résistance



# Résistance et PK/PD

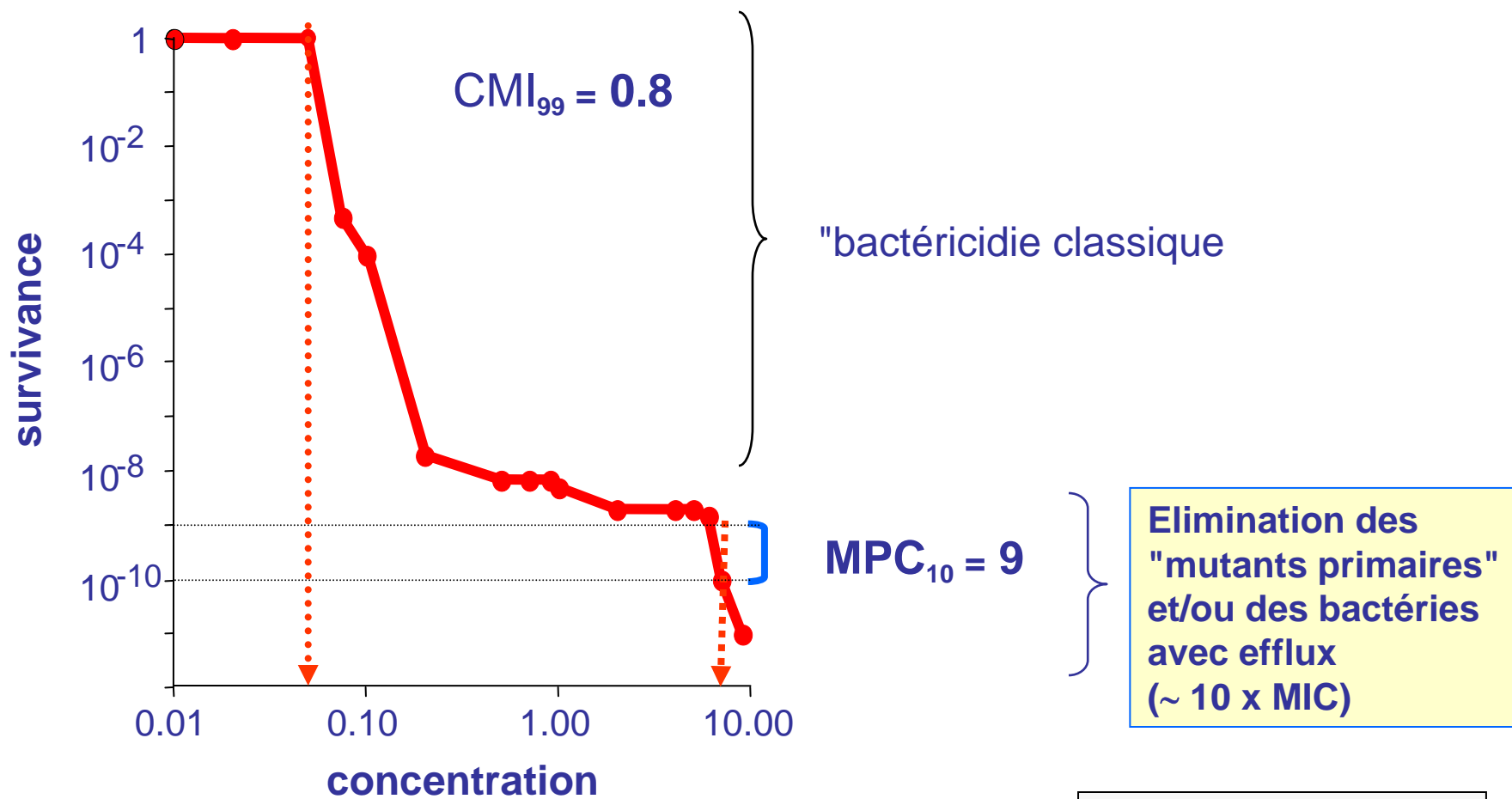
- Peu d'intérêt dans la résistance de haut niveau
  - $\beta$ -lactamases (ESBL ?)
  - modifications importantes de la cible (arm [aminoglycosides], erm [macrolides], van A [vancomycine], ...)
  - altération importante de la perméabilité (porines)
- Grand intérêt dans la résistance à bas niveau
  - mutations progressives de la cible (topoisomérase/gyrase, PBP2x, ...)
  - altération de la paroi (VISA) ou de la membrane
  - pompes à efflux



- peu ou mal détectée par les méthodes de microbiologie clinique conventionnelles (problème des S – I – R)
- peut mener à des additions de mécanismes conduisant à une résistance de haut niveau
- potentiellement contrôlable par l'ajustement des posologies.

## Nécessité d'atteindre les sous-populations de moindre sensibilité

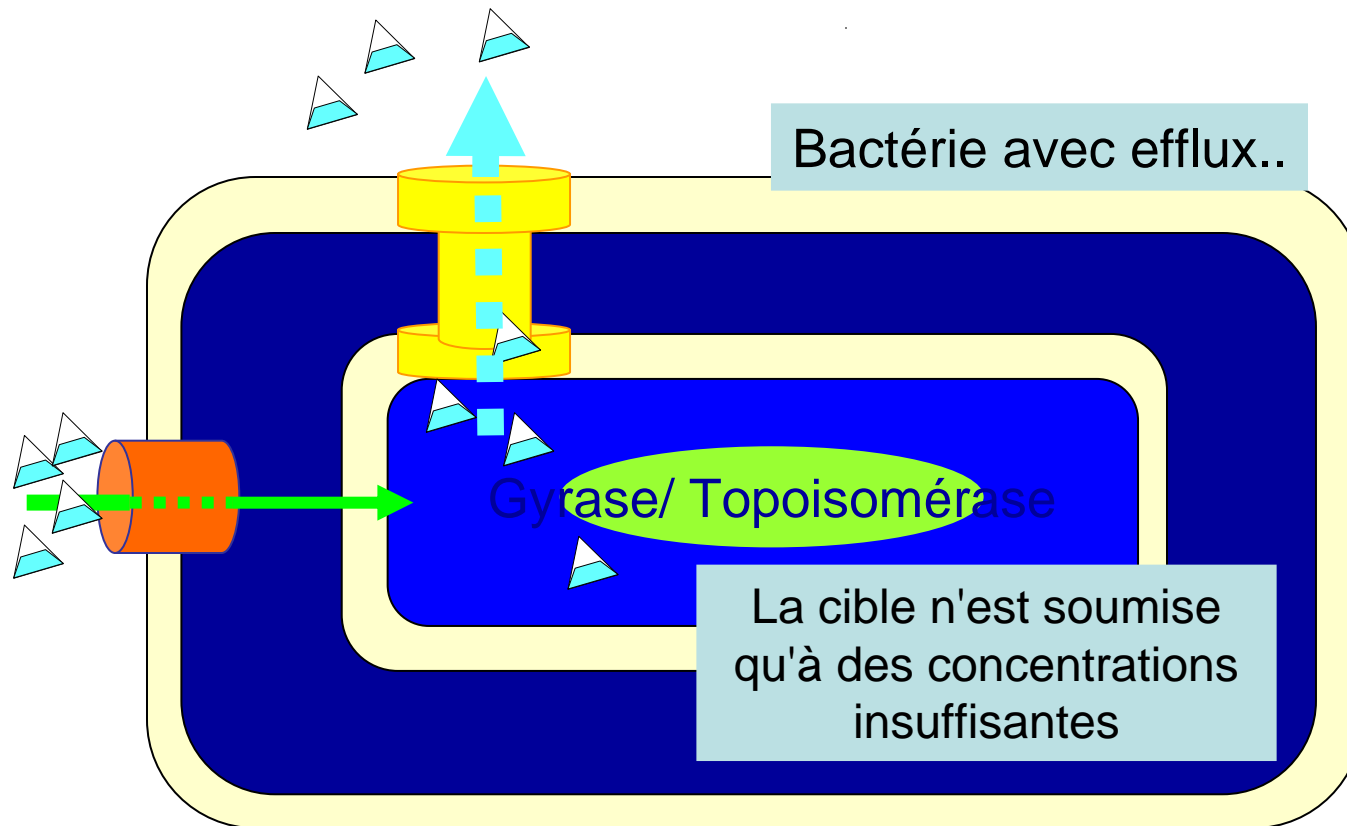
- Bien connu dans le cas des *S. pneumoniae*, et plus récemment des *S. aureus* (VISA)
- Redécouvert sous le terme de "MPC" (**M**utation **P**revention **C**oncentration) dans le cas de fluoroquinolones et de plusieurs espèces bactériennes



Dong et al; AAC 43:1756-1758

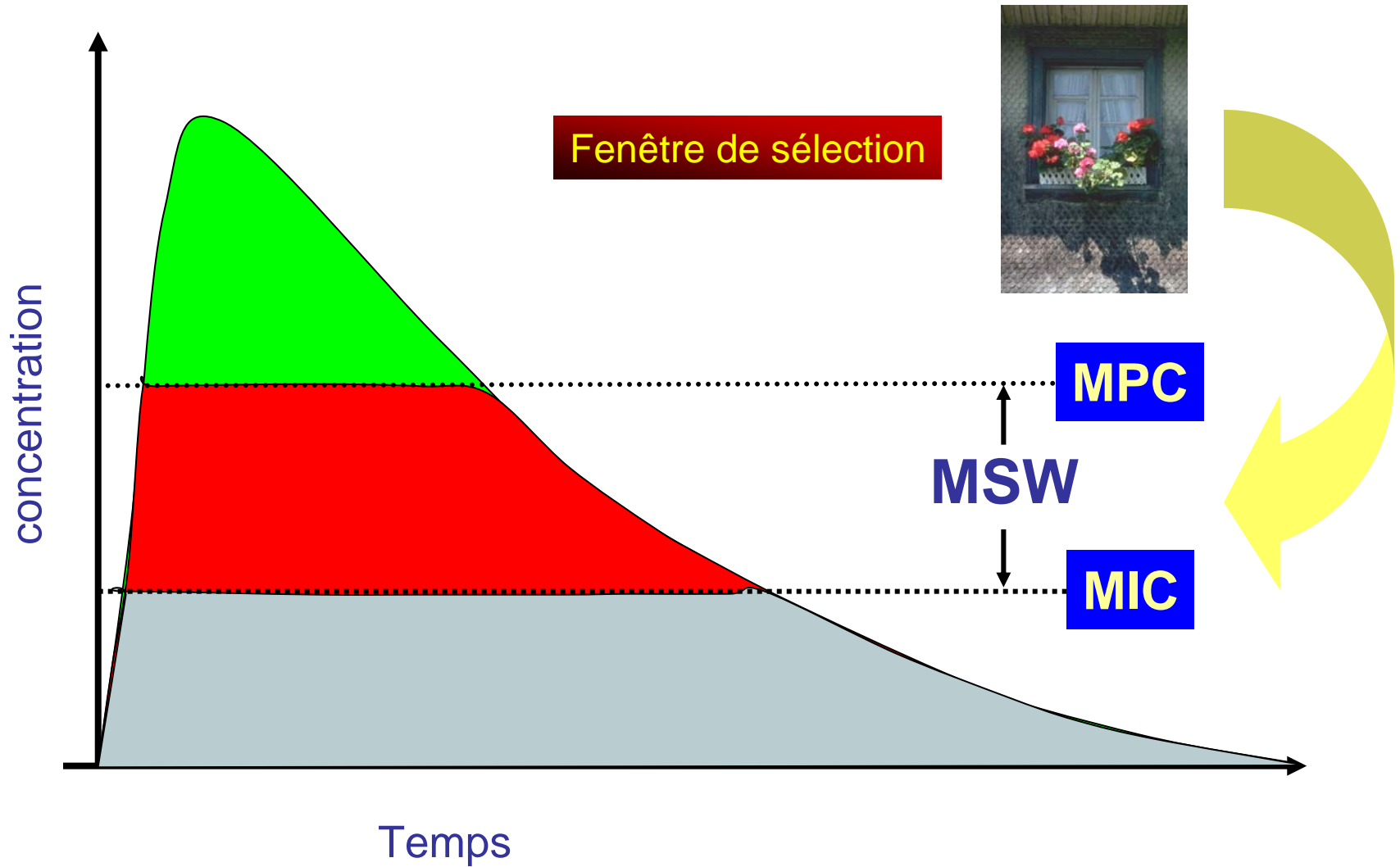
## Nécessité d'atteindre les sous-populations de moindre sensibilité

- Bien connu dans le cas des *S. pneumoniae*, et plus récemment des *S. aureus* (VISA)
- Redécouvert sous le terme de "MPC" (*Mutation Prevention Concentration*) dans le cas de fluoroquinolones et de plusieurs espèces bactériennes
- s'applique probablement aux pompes à efflux



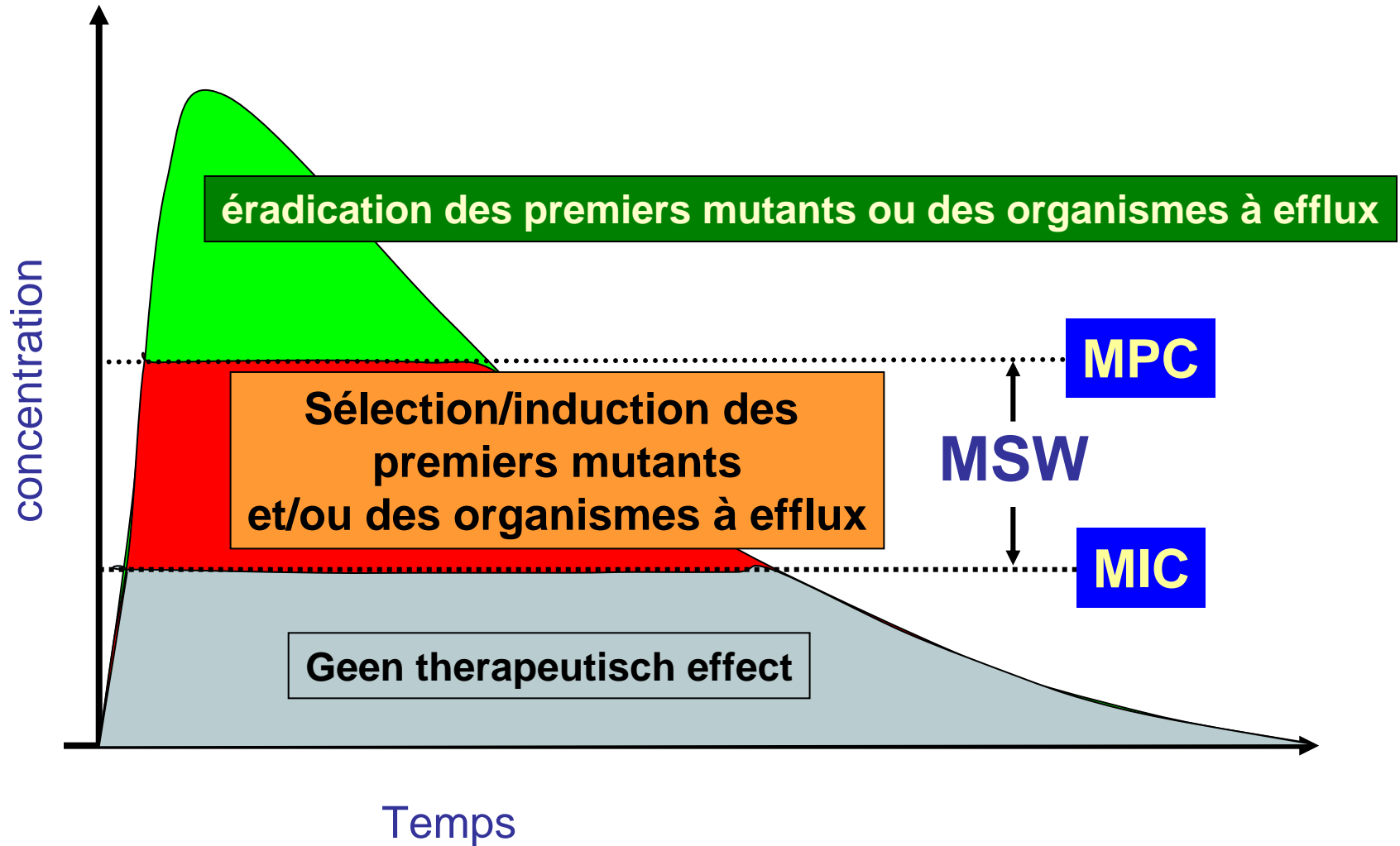


# Le concept de "fenêtre de sélection/induction"



concept repris de Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

# Le concept de "fenêtre de sélection/induction"



concept repris de Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

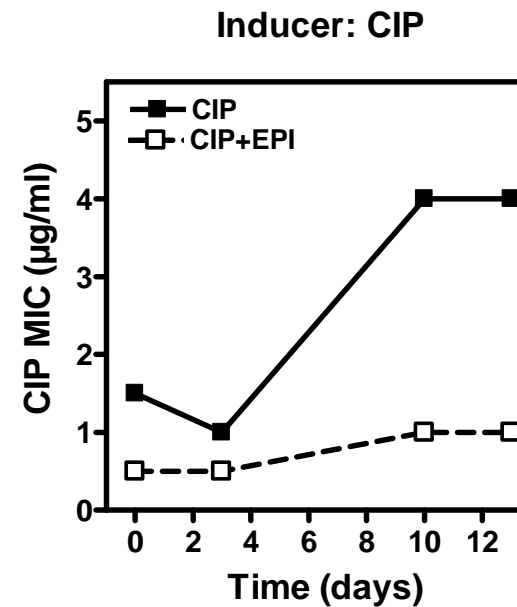
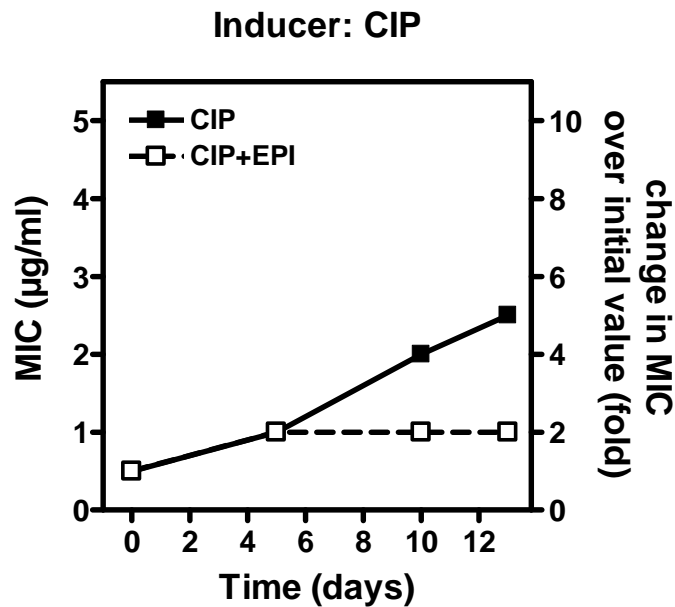
# Un exemple de proposition pratique pour les fluoroquinolones: points critiques et résistance

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

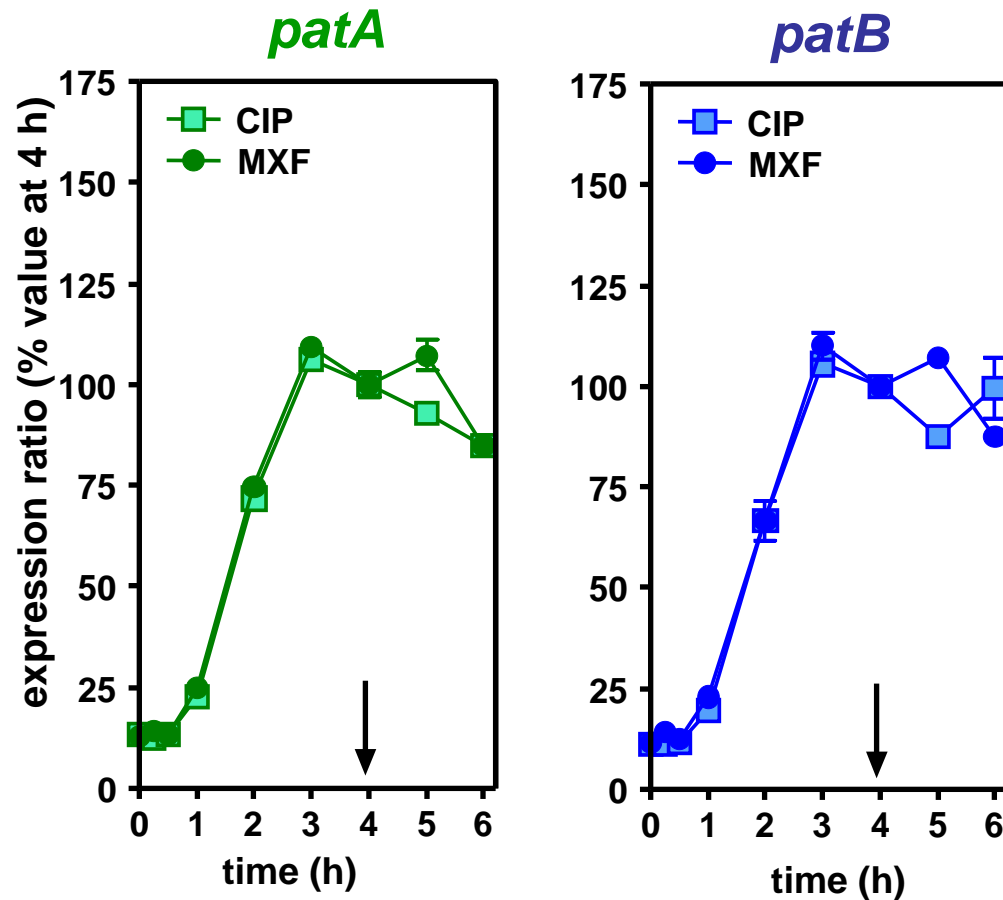
# Peut-on observer cette sélection ?

Modification de la CMI de *S. pneumoniae* soumis à des concentrations subinhibitrices de ciprofloxacine



Avrain et al. Selection of quinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* exposed *in vitro* to subinhibitory drug concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:965-72.

# Données récentes sur l'induction de l'efflux chez *S. pneumoniae*



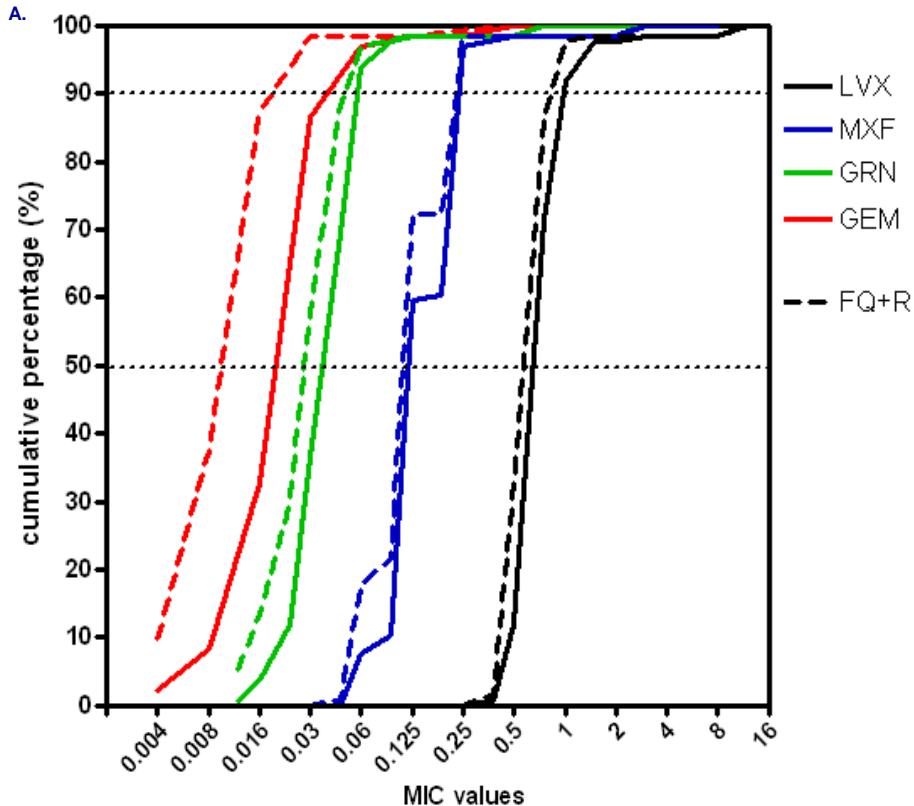
European Congress of  
Clinical Microbiology  
and Infectious Diseases

Helsinki, Finland  
16–19 May 2009

ECCMID

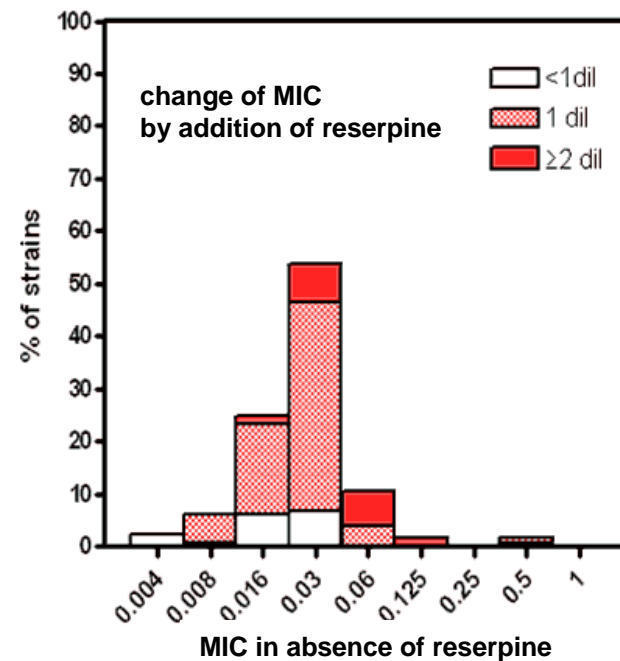
- **Inducibility of PatA/PatB efflux pumps by fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae***  
F. El Garch, A. Lismond, F. Van Bambeke, P.M. Tulkens  
**oral session** (Streptococci: mechanisms of resistance and epidemiology) Tuesday, 19 May 2009 starting at 13:30hr.

# Et sa présence spontanée pour des molécules non-encore en usage



Distribution de CMI pour 134 isolats de *S. pneumoniae* de patients souffrant de pneumonie acquise au domicile (communautaire)

Présence d'efflux vis-à-vis de la gémifloxacine (non utilisée en Europe)



**ECCMID** MIC distribution and efflux of 4 respiratory fluoroquinolones (gemifloxacin, garenoxacin, moxifloxacin, levofloxacin) towards *S. pneumoniae* isolated from patients with confirmed CAP in a country with large fluoroquinolone use (Belgium)  
 A. Lismond, S. Carboneille, F. Van Bambeke, P.M. Tulkens  
 poster Session III (Antimicrobial resistance in Gram-positive bacteria) Sunday, 17 May 2009 13:30-14:30

# Application aux nouveaux antibiotiques

## Enregistrés dans l'Union Européenne

- Daptomycine - <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cubicin/cubicin.htm>
- Tigécycline - <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tygacil/tygacil.htm>
- Doripenème - <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/doribax/doribax.htm>

## Non-encore enregistrés

- Ceftobiprole (Basilea / Johnson & Johnson)
- Télavancine (Theravance / Astellas)  
Oritavancine (The Medicines Company)



# Daptomycine: un peu d'histoire ....

1987

1993

1997

## Découverte de la daptomycine comme nouvel antibiotique lipopeptidique anti Gram +

**In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic.**  
Eliopoulos *et al*, 1986 *Antimicrob. Agents Chemother.* 30, 532-5

**Arrêt du développement**  
mauvaise efficacité  
toxicité

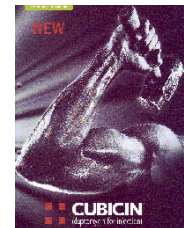
*"Lilly was not satisfied with the overall clinical results  
observed with the **twice-daily** dosing regimen  
utilized in these studies"*

## Reprise du produit par cubist

*ou "la pharmacodynamie en action ...."*

**Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety.**  
Oleson *et al*, 2000, *AAC.* 44:2948-53.

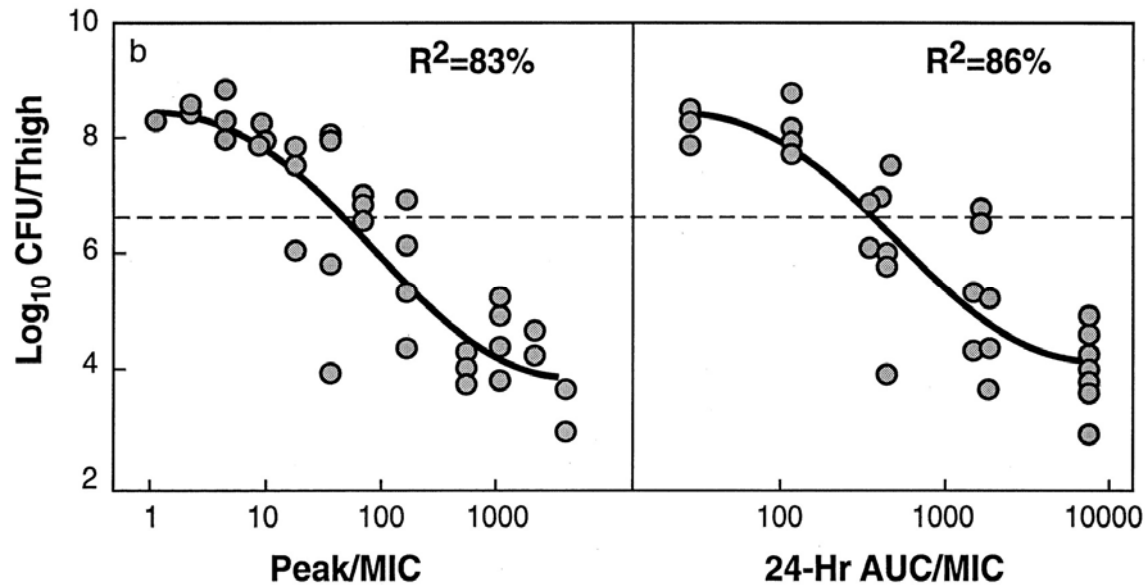
**Daptomycin dose-effect relationship  
against resistant gram-positive organisms.**  
Cha *et al*, 2003, *AAC* 47:1598-603





# PK/PD de la daptomycine - modèles animaux

## Modèle d'infection de la cuisse de la souris par *S. aureus*



Efficacité pour

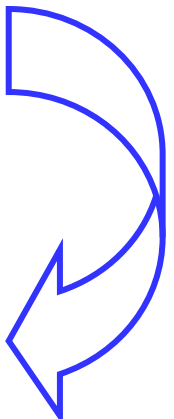
- Pic/MIC > 60-100
- AUC/MIC > 400-550  
(concentr. totales)

# PK/PD de la daptomycine - application à l'homme

dose et voie d'administr.	compartiment	AUC	AUC/MIC (1 mg/L)
4 mg/kg iv (dose enregistrée)	serum	417	417
	exsudat inflam.	318	318
6 mg/kg iv	serum	747	747

Ajustement de la dose  
si clairance créatinine < 30 ml/min

**Point critique  
EUCAST:  
1 mg/L**





# Daptomycine: le lancement...

1987

1993

1997

2003-2006

## Enregistrement

FDA : 2003

Europe : 2006

## Indications revendiquées en Europe

- infections compliquées de la peau et des tissus mous à Gram (+)

## Efficacité hautement probable jusqu'à une CMI de 1 mg/L

- bactériémies
- endocardites
- infections urinaires compliquées

## Inefficacité :

- pneumonie
- souches VISA (difficulté d'accès à la cible)



# Daptomycine: où allons nous ?

1987

1993

1997

2003-2006

2009...



While emerging resistance is rare, the scatter of reports in settings with high bacterial loads is of concern.<sup>32</sup>



To minimize the risk, three steps are advised:

first to explore the potential for higher dosage, guaranteeing levels above a 'mutant prevention concentration';

secondly, to recognize patients where surgical debridement is warranted;

and thirdly, to prevent cross-infection with resistant organisms.



Limited registry and volunteer data suggest that it may be possible to use daptomycin at significantly higher doses than the present 4–6 mg/kg, but side effects remain to be evaluated in large-scale clinical trials.

Livermore DM. J Antimicrob Chemother. 2008;62 Suppl 3:iii41-iii49.



# Tigécycline: un peu d'histoire ....

1993

1999

## Découverte des glycylicyclines comme nouvelle classe d'antibiotiques

*In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of the glycylicyclines,  
a new class of semisynthetic tetracyclines.

Testa *et al.* Antimicrob Agents Chemother. 1993 37:2270-7



## Démonstration du spectre d'activité et sélection du candidat pour le développement:

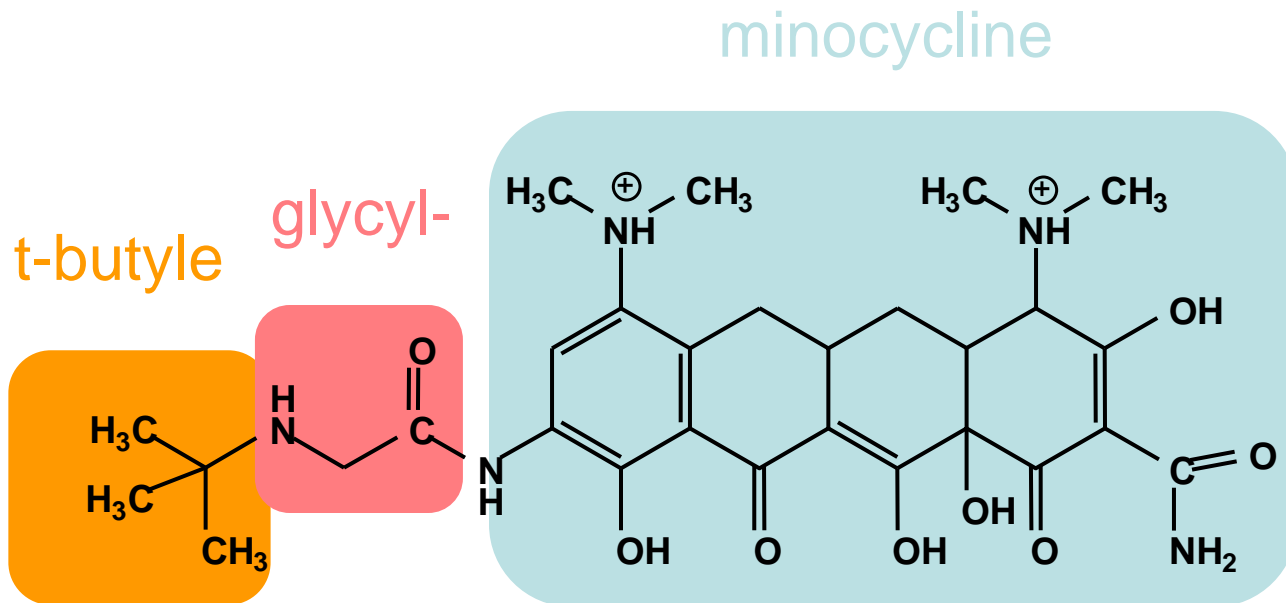
*In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a novel glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido  
derivative of minocycline (GAR-936).

Petersen *et al.* (1999) Antimicrob Agents Chemother. 43:738-44.

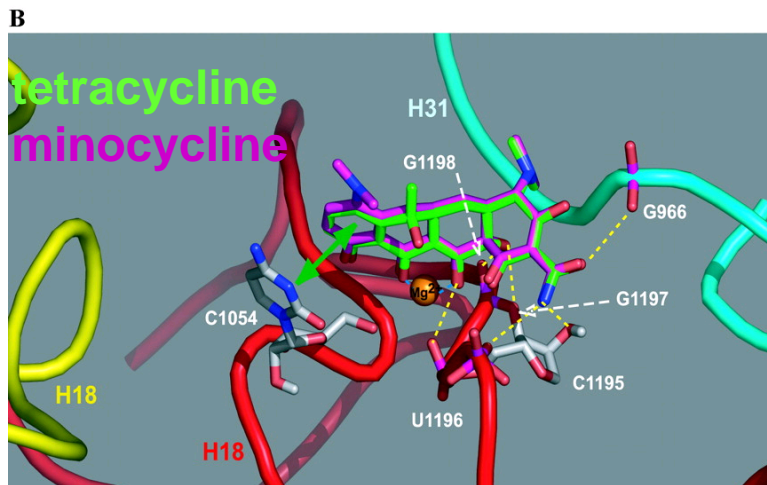
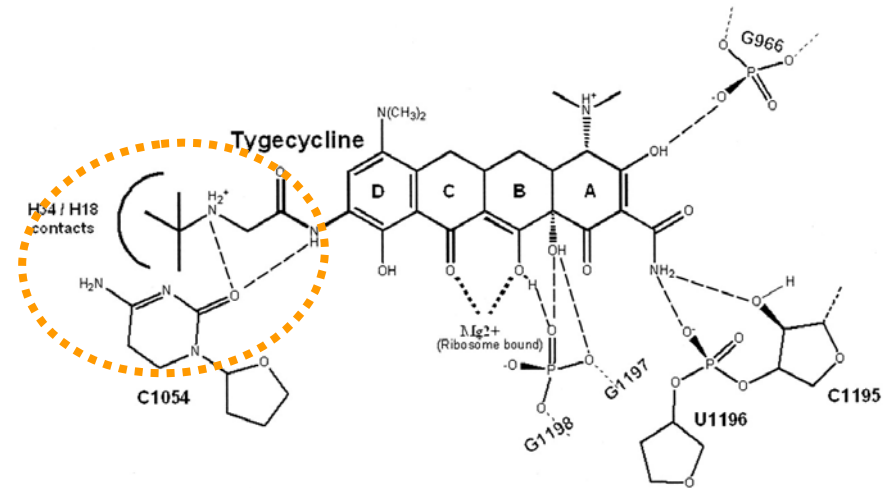
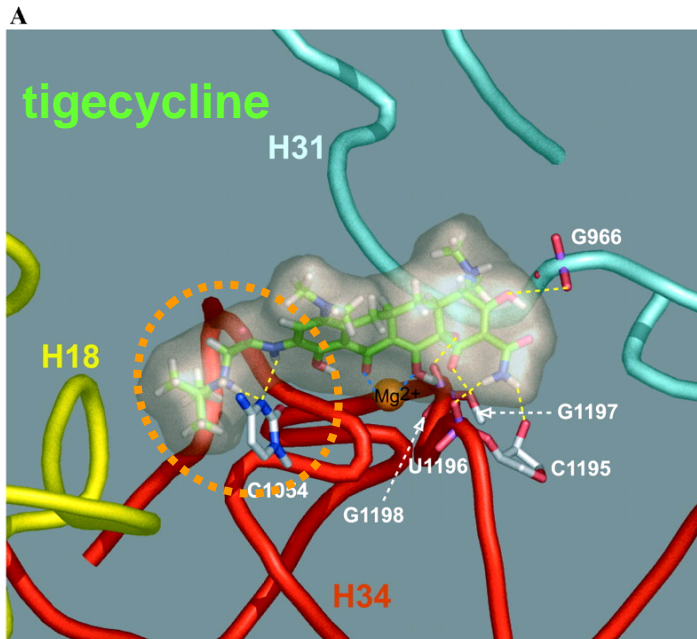


Wyeth

# Tigécycline: structure chimique



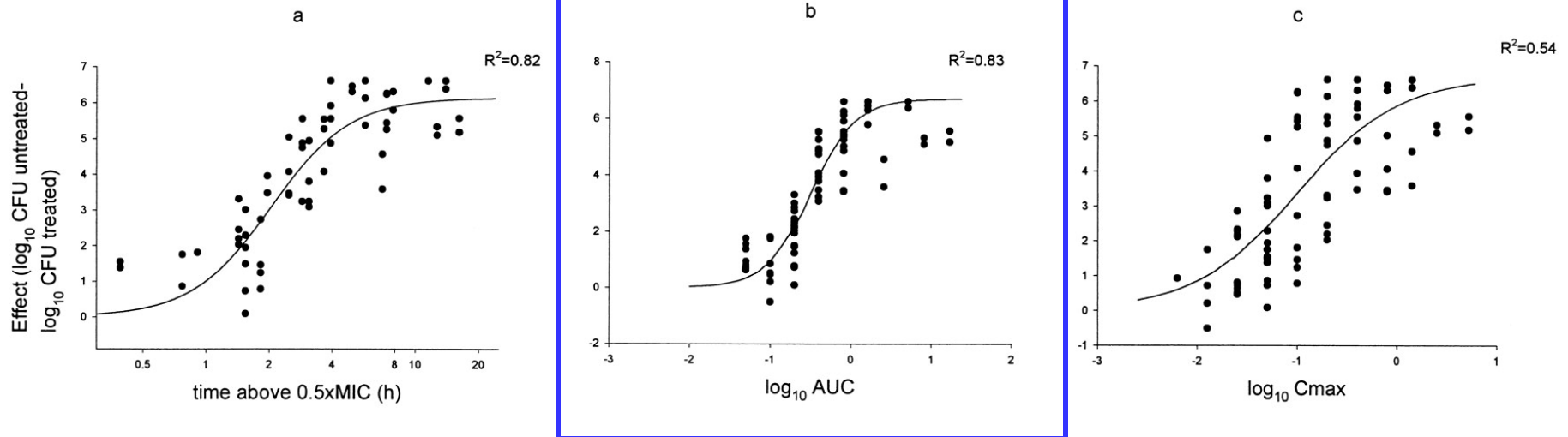
# Mode d'action de la tigécycline



- Même site de liaison que les tétracyclines (16S RNA du ribosome) **mais site d'interaction supplémentaire**
- permet d'éviter la résistance due à
  - **protection ribosomale**
  - **pompes à efflux spécifiques aux tétracyclines (Tet)**
- mais **reste sensible aux pompes à efflux large spectre (MexXY de *P. aeruginosa*)**

# PK/PD de la tigécycline - modèles animaux

## Modèle d'infection de la cuisse de la souris par un *S. pneumoniae*



Efficacité pour un AUC/MIC de

- 1-5 (fraction libre)
- ~ 10-50 (conc. totale)



# PK/PD de la tigécycline - application à l'homme

**Table 1.** Pharmacokinetic data for tigecycline \*

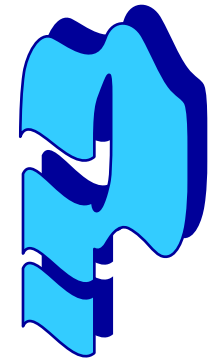
Parameter	Pharmacological studies		Efficacy studies 50 mg
	100 mg	50 mg	
$C_{\max}$ (mg/L)			
30-min infusion	1.45 ± 0.32	0.87 ± 0.23	0.80 ± 0.46
60-min infusion	0.90 ± 0.27	0.63 ± 0.10	0.49 ± 0.28
$C_{\min}$ (mg/L)	NA	0.13 ± 0.08	0.16 ± 0.09
Total body clearance (L/h)	21.8 ± 8.9	23.8 ± 7.8	19.9 ± 8.1
$T_{1/2}$ (h)	27.1 ± 14.3	42.4 ± 35.3	NA
<b>AUC<sub>24 h</sub> (mg/L.h)</b>	NA	4.70 ± 1.70	5.85 ± 2.48
AUC <sub>∞</sub> (mg/L.h)	5.19 ± 1.86	NA	NA
Fraction unbound (%)	13–29	13–20	NA
Volume of distribution (L)	568 ± 244	639 ± 307	NA

NA, not available.

\* données d'enregistrement (définition de la dose utile)

# PK/PD de la tigécycline - application à l'homme

dose et voie d'administr.	compartiment	AUC	AUC/MIC (0.5 mg/L)
100 mg iv (single dose *)	serum	5.2	10.4
	poumon	9.2	18.4
	os	2.1	4.2
	liquide synovial	1.7	3.4



quel point critique faut-il choisir ?

pas de modification en cas d'IR  
réduction de la dose en cas d'IH sévère

# Tigecycline EUCAST breakpoints

## Tetracyclines - EUCAST clinical MIC breakpoints

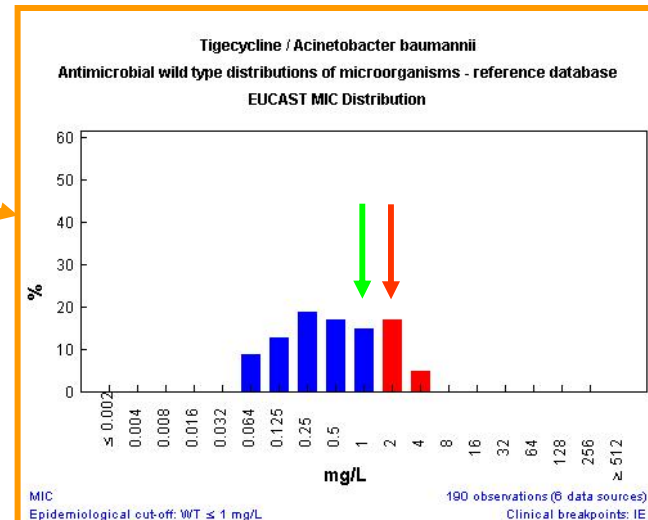
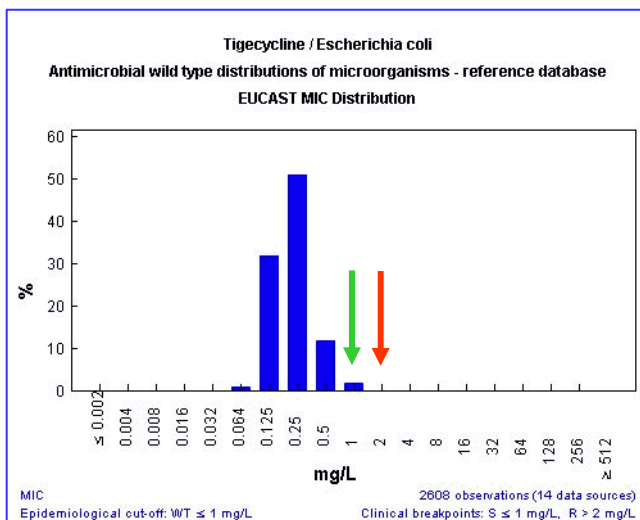
2008-06-19 (v 2.2)

Tetracyclines	Species-related breakpoints (S</R>)				
	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus A,B,C,G</i>
<a href="#">Tigecycline</a>	1/2 <sup>E</sup>	IE	0.5/0.5 <sup>F,G</sup>	0.25/0.5 <sup>G</sup>	0.25/0.5 <sup>G</sup>

E. The S/I and I/R breakpoints were increased to avoid dividing wild type MIC distributions of relevant species.

F. The S/I breakpoint was increased to avoid dividing wild type MIC distributions of relevant species.

G. Strains with MIC values above the S/I breakpoint are very rare or not yet reported.





# Tigécycline: le lancement ....

1993

1999

2005-6

## Découverte des glycylicyclines comme nouvelle classe d'antibiotiques

*In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of the glycylicyclines,  
a new class of semisynthetic tetracyclines.

Testa *et al.* Antimicrob Agents Chemother. 1993 37:2270-7

## Démonstration du spectre d'activité et sélection du candidat pour le développement:

*In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a novel glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido  
derivative of minocycline (GAR-936).

Petersen *et al.* (1999) Antimicrob Agents Chemother. 43:738-44.



### Enregistrement

FDA : 2005

Europe : 2006

### Indications revendiquées

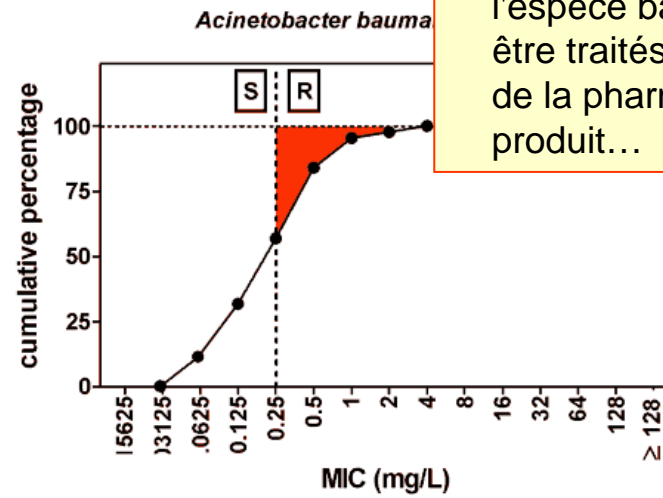
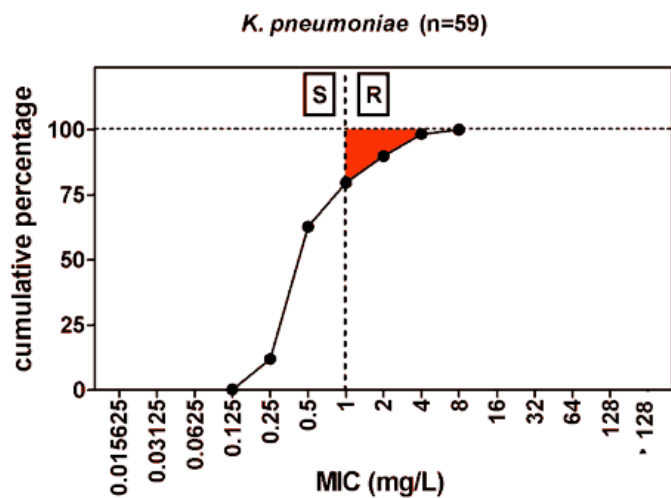
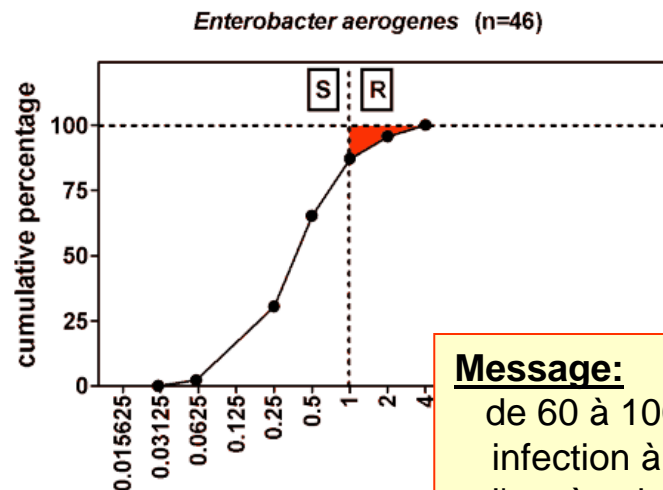
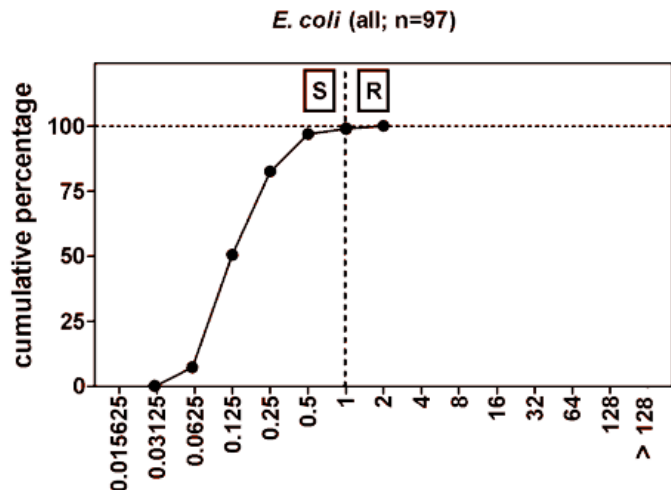
- infections compliquées de la peau et des tissus mous
- infections intra-abdominales

- ✓ Gram (+) jusqu' à un CMI de 0.5 mg/L
- ✓ Gram (-) jusqu'à une CMI de 1-2 mg/L (donc jamais *Pseudomonas*, *Proteus*, *Providencia* (résistance intrinsèque par efflux)
- ✓ Anaérobies

# Tigécycline: une histoire belge

## MIC distributions in Belgium \*

\*



**Message:**  
de 60 à 100 % des patients avec infection à Gram négatif (selon l'espèce bactérienne) pourront être traités efficacement sur base de la pharmacocinétique du produit...

\* données soumises à la Commission de remboursement (2006)



# Tigécycline: où allons nous ?

1993

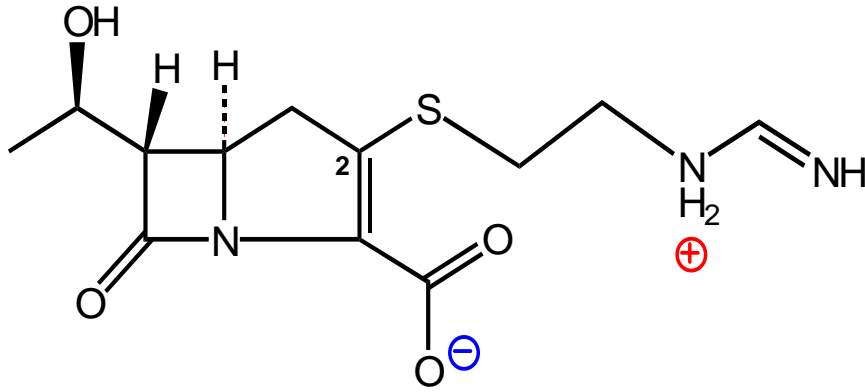
2005-6

2009...

- seul agent a réellement améliorer notre arsenal contre les Gram (-) et, dans l'attente d'autres agents que la daptomycine, les MRSA
- succès cliniques dans les infections abdominales (si absence de *P. aeruginosa* et /ou *Proteus*) et cutanées (MRSA)
  - ➔ surveillance des susceptibilités !  
(↗ de l'expression de pompes à efflux)
  - ➔ possibilité d'usage dans les infections à entérobactériacées ESBL +  
(mais forte élimination biliaire plutôt que rénale !)
- échec dans la pneumonie nosocomiale
  - ➔ pharmacocinétique défavorable ?

**☞ Une arme dans l'arsenal thérapeutique hospitalier...  
mais une émergence de résistance rapide est probable...**

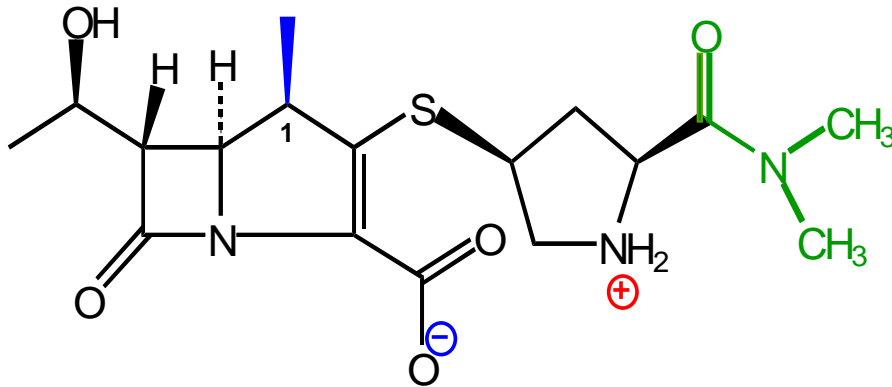
# Doripenème...



## imipenème (MSD 1977)

C2-(aminomethylideneamino)ethylsulfanyl

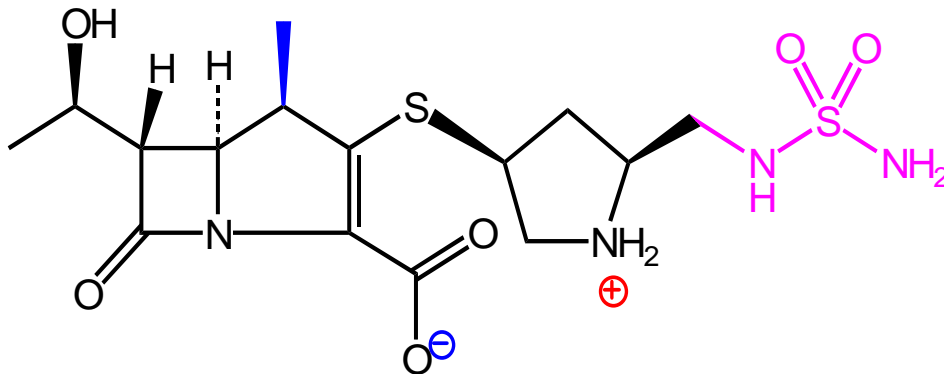
doit être associée à la cilastatine pour cause de sensibilité à une déhydropeptidase rénale



## méropenème (Sumimoto 1987)

1β-méthyl, C2-pyrrolidylthio-diméthylcarbamoyl

protection contre la déhydropeptidase rénale par addition d'un méthyl en position 1



## doripenème (Shionogi 1993)

1β-méthyl, C2-pyrrolidylthio-sulfamoylaminométhyl

# Les $\beta$ -lactames sont temps-dépendent...

mais  
combien  
de  
temps?

un peu de tout...

various pathogens

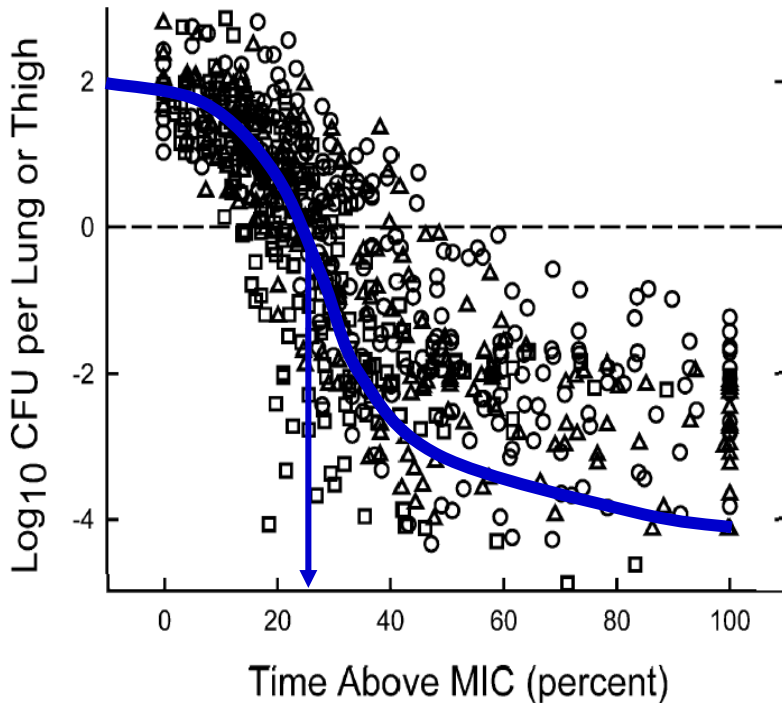


Fig. 7. Relationship between the change in  $\log_{10}$  CFU per thigh or lung for various pathogens following 24 h of therapy with different doses of penicillins ( $\Delta$ ), cephalosporins ( $\circ$ ), and carbapenems ( $\square$ ).

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

doripenème

Gram-Negative Bacilli

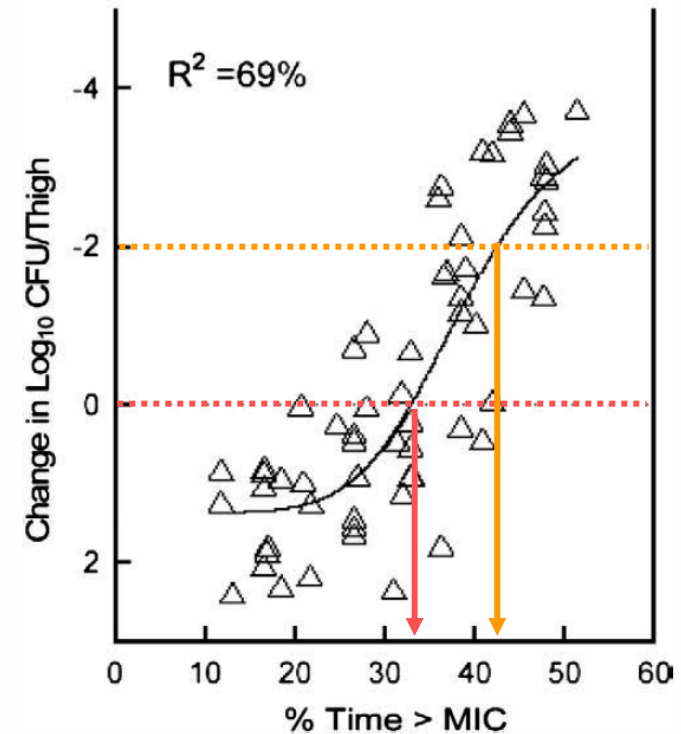


Fig. 4. Relationship between doripenem exposure, as measured by % Time > MIC, and response in a neutropenic murine-thigh infection model involving Gram-negative bacteria.

Van Wart et al., Diagn Microbiol Infect Dis. (2009) 63:409-414



# Profil pharmacocinétique chez les volontaires

## Dose unique

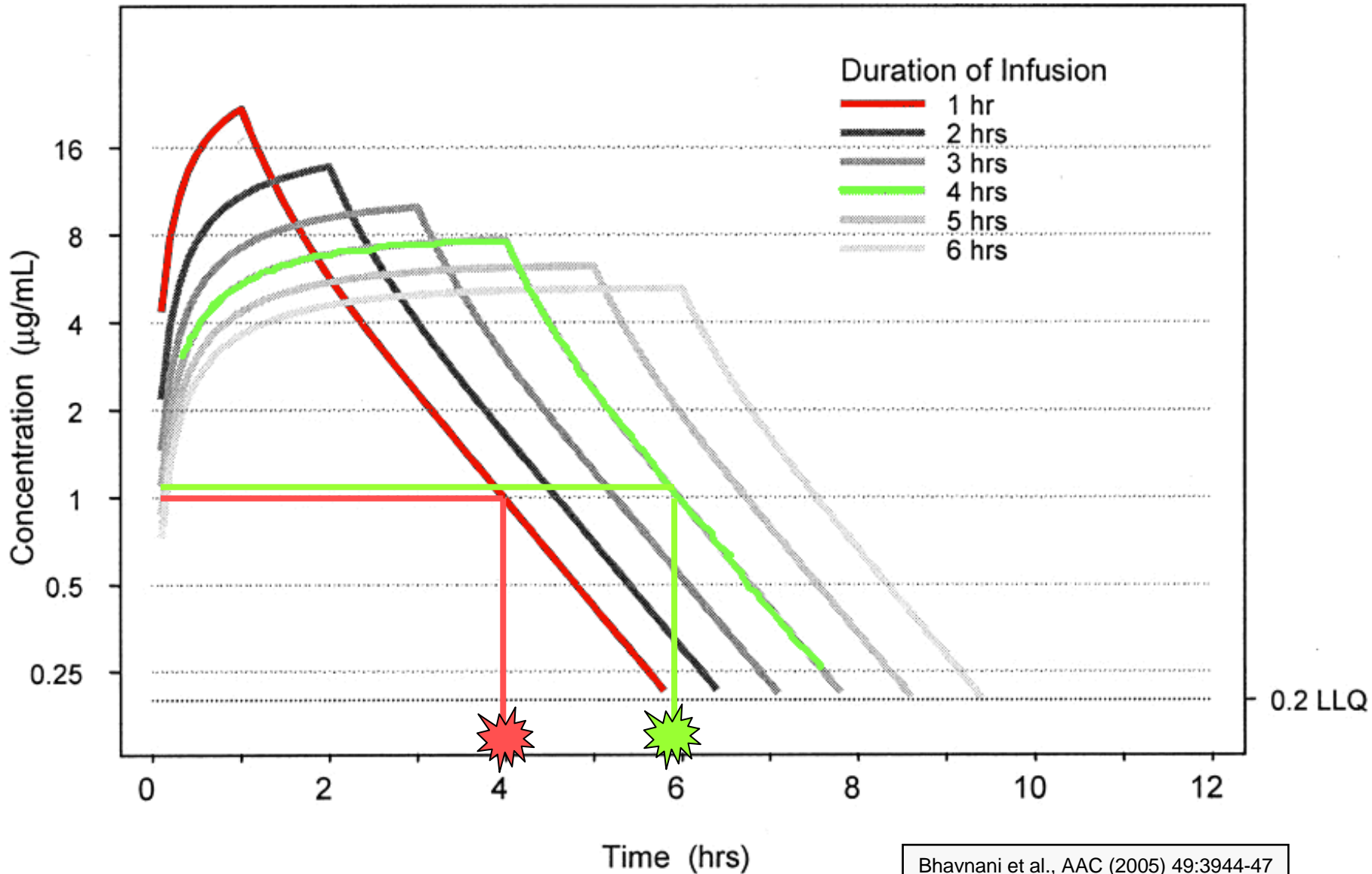
parametre	DOR	MEM	
	(500 mg)	(500 mg)	(1g)
$C_{max}$ (mg/L)	20.2	26	50-60
Liaison prot. (%)	8.9	2	
AUC (mg.h/L) – 8 h	44.1	27.2-32.4	66.9-77.5
$t_{1/2}$ (h)	0.93	1	

Elimination principalement par voie rénale

- réajustement en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère
- pas d'influence de l'insuffisance hépatique

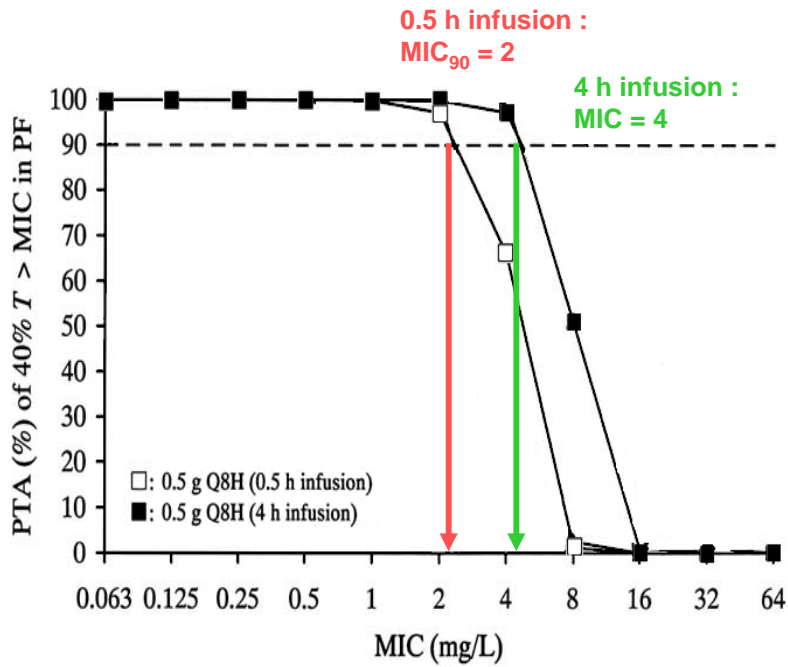
Zhanel et al., *Drugs* (2007) 67:1027-52

# Amélioration du "temps > CMI" utilisation d'une "infusion prolongée"



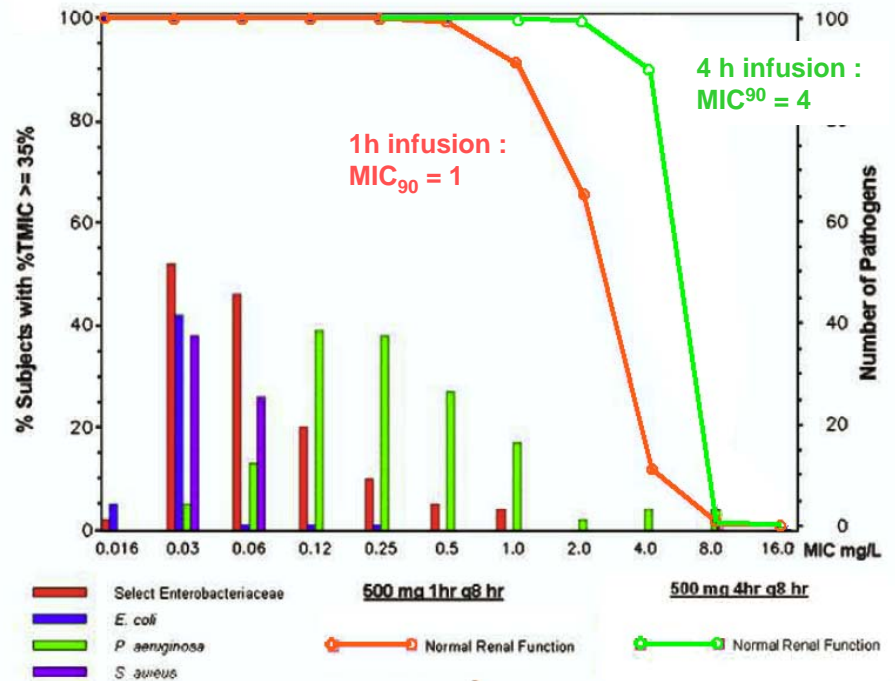
Bhavnani et al., AAC (2005) 49:3944-47

# Doripenem: probabilité d'atteindre la cible (target attainment rate) après simulation Monte-Carlo



Ikawa et al., Diagn Microbiol Infect Dis. (2008) 62:292-7  
Japanese patients after IA surgery...

Van Wart et al., Diagn Microbiol Infect Dis. (2009) 63:409-414  
Patients from clinical trials ...



# EUCAST PK/PD evaluation

## 5. Pharmacodynamics

As with other carbapenems the animal model studies demonstrated that  $T > MIC$  is the best predictor of microbiologic outcome (key pharmacodynamic index) for doripenem.

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	Gram-negatives
% $fT > MIC$ for bacteriostasis <sup>a</sup>	12.4+/-6.2	29+/-5.3	<b>29+/-5.3</b>
% $fT > MIC$ for 1 log drop	21.1+/-8.9	32.3+/-6.7	<b>36.1+/-7.4</b>
% $fT > MIC$ for 2 log drop	27.3+/-11.9	35.4+/-5.0	<b>43.3+/-7.1</b>
<b>References</b>	Andes and Craig. ICAAC.2003	Andes and Craig. ICAAC.2003	Andes and Craig. ICAAC.2003
<b>Comments</b>	a.Data from neutropenic mouse thigh infection model: 6 strains of <i>S. pneumoniae</i> , 3 strains of <i>S. aureus</i> , 3 strains of <i>E. coli</i> , 4 strains <i>K. pneumoniae</i> , 2 strains of <i>E. cloacae</i> , and 1 strain <i>P. aeruginosa</i> for stasis and 1 log drop (one strain of <i>E.coli</i> and one strain of <i>K. pneumoniae</i> not done for 2 log drop)		
<b>References</b> 1. Andes DR, Craig WA. Presented at: 43rd ICAAC Conference; Chicago, IL; Sept 14-17, 2003; A-308 2. Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. Int J Antimicrob Agents 2002;19(4):261-8. 3. Kuti JL, Ong C, Lo M, Melnick D, Soto N, Nicolau DP. Comparison of probability of target attainment calculated by Monte Carlo simulation with meropenem clinical and microbiological response for the treatment of complicated skin and skin structure infections. Int J Antimicrob Agents 2006;28(1):62-8. 4. Burgess DS, Frei CR. Comparison of beta-lactam regimens for the treatment of gram-negative pulmonary infections in the intensive care unit based on pharmacokinetics/pharmacodynamics. J Antimicrob Chemother 2005;56(5):893-8. 5. Data on file. Andes D, Craig WA. DORI-M-002: The pharmacodynamic activities of doripenem. Madison, WI; 2002.			

*In press – not final*

# EUCAST PK/PD evaluation

## Specific target attainment rates for organisms obtained in the phase 3 clinical studies

### Dosing regimens used

Species specific target attainment	500 mg, q8h, 1 h infusion			500 mg, q8h, 4 h infusion		
	25% T>MIC	30% T>MIC	35% T>MIC	25% T>MIC	30% T>MIC	35% T>MIC
<b>Enterobacteriaceae</b>	99.88	99.82	<b>99.72</b> ←	100.01	99.9	99.9
Non-Enterobacteriaceae	92.34	90.13	87.83	93.96	93.69	93.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	91.42	88.96	86.41	93.25	92.95	92.51
<i>Acinetobacter</i> spp.	82.13	80.95	78.99	82.26	82.2	82.16
<b>Other gram-negative</b>	99.43	98.01	<b>96.06</b> ←	100.02	100.02	100.01
<b><i>Haemophilus</i> spp.</b>	100	99.97	<b>99.88</b> ←	100	100	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	76.79	62.42	50.79	90.61	89.4	87.18
<b><i>S. aureus</i> Oxa-S</b>	100	100	<b>99.99</b> ←	100	100	100
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	100	99.91	<b>99.7</b> ←	100.	100.	100.
<i>Streptococcus</i> spp. (other than <i>S. pneumoniae</i> )	99.81	99.66	99.54	99.96	99.96	99.93
Other gram-Positive	90.13	89.74	89.02	90.08	90.05	90.03
All Anaerobes	97.75	97.26	96.66	98.09	98	97.89

*In press – not final*

# EUCAST PK/PD evaluation

## Specific target attainment rates for organisms obtained in the phase 3 clinical studies

**Dosing regimens used**

Species specific target attainment	500 mg, q8h, 1 h infusion			500 mg, q8h, 4 h infusion		
	25% T>MIC	30% T>MIC	35% T>MIC	25% T>MIC	30% T>MIC	35% T>MIC
Enterobacteriaceae	99.88	99.82	99.72	99.91	99.9	99.9
Non-Enterobacteriaceae	92.34	90.13	87.83	93.96	93.69	93.3
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<b>91.42</b>	<b>88.96</b>	<b>86.41</b>	<b>93.25</b>	<b>92.95</b>	<b>92.51</b>
<i>Acinetobacter</i> spp.	82.13	80.95	78.99	82.26	82.2	82.16
Other gram-negative	99.43	98.01	96.06	100.02	100.02	100.01
<i>Haemophilus</i> spp.	100	99.97	99.88	100	100	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	76.79	62.42	50.79	90.61	89.4	87.18
<i>Staphylococcus aureus</i> Oxa-S	100	100	99.99	100	100	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100	99.91	99.7	100.	100.	100.
<i>Streptococcus</i> spp. (other than <i>S. pneumoniae</i> )	99.81	99.66	99.54	99.96	99.96	99.93
Other gram-Positive	90.13	89.74	89.02	90.08	90.05	90.03
All Anaerobes	97.75	97.26	96.66	98.09	98	97.89



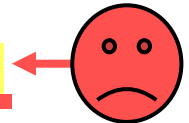
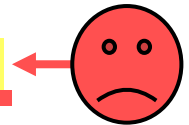
*In press – not final*

# EUCAST PK/PD evaluation

## Specific target attainment rates for organisms obtained in the phase 3 clinical studies

### Dosing regimens used

Species specific target attainment	500 mg, q8h, 1 h infusion			500 mg, q8h, 4 h infusion		
	25% T>MIC	30% T>MIC	35% T>MIC	25% T>MIC	30% T>MIC	35% T>MIC
Enterobacteriaceae	99.88	99.82	99.72	99.91	99.9	99.9
Non-Enterobacteriaceae	92.34	90.13	87.83	93.96	93.69	93.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	91.42	88.96	86.41	93.25	92.95	92.51
<b><i>Acinetobacter spp.</i></b>	82.13	80.95	78.99	82.26	82.2	82.16
Other gram-negative	99.43	98.01	96.06	100.02	100.02	100.01
<i>Haemophilus spp.</i>	100	99.97	99.88	100	100	100
<b><i>Enterococcus faecalis</i></b>	76.79	62.42	50.79	90.61	89.4	87.18
<i>Staphylococcus aureus</i> Oxa-S	100	100	99.99	100	100	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100	99.91	99.7	100.	100.	100.
<i>Streptococcus spp.</i> (other than <i>S. pneumoniae</i> )	99.81	99.66	99.54	99.96	99.96	99.93
Other gram-Positive	90.13	89.74	89.02	90.08	90.05	90.03
All Anaerobes	97.75	97.26	96.66	98.09	98	97.89



*In press – not final*

# Enregistrement Européen

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Les posologies recommandées ainsi que les modalités d'administration en fonction du type d'infection sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Infection	Dose	Fréquence	Durée de la perfusion
Pneumonies nosocomiales, incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique	500 mg	toutes les 8 heures	1 ou 4 heures*
Infections intra-abdominales compliquées	500 mg	toutes les 8 heures	1 heure
Infections des voies urinaires compliquées, incluant les pyélonéphrites	500 mg	toutes les 8 heures	1 heure

\* Sur la base principalement de considérations de pharmacocinétique-pharmacodynamie, une perfusion de 4 heures peut être plus appropriée pour le traitement des infections dues à des agents pathogènes de sensibilité diminuée (voir rubrique 5.1). Ce schéma posologique doit être aussi pris en compte, dans le traitement des infections particulièrement sévères.



## Doripenème: concentrations critiques

### Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Non liée à l'espèce	S ≤ 1 mg/L et R > 4 mg/L
Staphylocoques	déduite de la sensibilité à la méticilline
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 1 mg/L et R > 4 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/L et R > 4 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 1 mg/L et R > 4 mg/L
<i>Streptococcus</i> spp. autres que <i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/L et R > 1 mg/L
<i>S. pneumoniae</i>	S ≤ 1 mg/L et R > 1 mg/L
Entérocoques	« cible non appropriée »
<i>Haemophilus</i> spp.	S ≤ 1 mg/L et R > 1 mg/L
<i>N. gonorrhoeae</i>	DI (données insuffisantes)
Anaérobies	S ≤ 1 mg/L et R > 1 mg/L

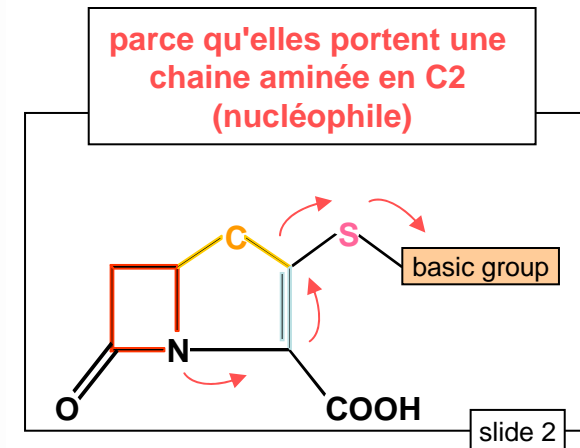
# Pourquoi limiter l'infusion à 4h ?

TABLE 3. Time during which  $\beta$ -lactams remains  $>90\%$  stable at the highest concentration tested (see Table 1)

Drug(s)	Time (h, min) <sup>a</sup> at:	
	37°C	25°C
Aztreonam	>24	ND
Piperacillin	21, 40	~30
Piperacillin + tazobactam	>24	$\geq 72^b$
Azlocillin	>24	$\geq 72^b$
Mezlocillin	14	46, 30
Ceftazidime	8	24
Cefepime	13	20, 30
Cefpirome	7, 15	23, 40
Imipenem + cilastatin	2, 45	3, 30
<b>Meropenem</b>	<b>1, 50</b>	<b>5, 15</b>
Faropenem	>24	~80

<sup>a</sup> Decays were monitored for 24 h; the slope was calculated by linear regression and used to determine the 90% stability time point. All data were rounded to the closest 15-min value. ND, not determined.

<sup>b</sup> 90% stability for at least 72 h, but the slope was too weak to calculate the 90% intercept value with accuracy from the 24-h decay data.



les carbapénèmes sont nettement moins stables que les autres  $\beta$ -lactames !

# Que faire en pratique ?

Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 11, 2008

## Stability of Doripenem in Vitro in Representative Infusion Solutions and Infusion Bags

Petros A. Psathas, PhD<sup>1</sup>; Andrew Kuzmission, PhD<sup>1</sup>; Kaori Ikeda, PhD<sup>2</sup>; and Shiho Yasuo, BS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Raritan, New Jersey; and <sup>2</sup>Shionogi & Co., Ltd., Discovery Research Laboratories, Toyonaka, Osaka, Japan

**Votre pharmacien  
peut vous aider**

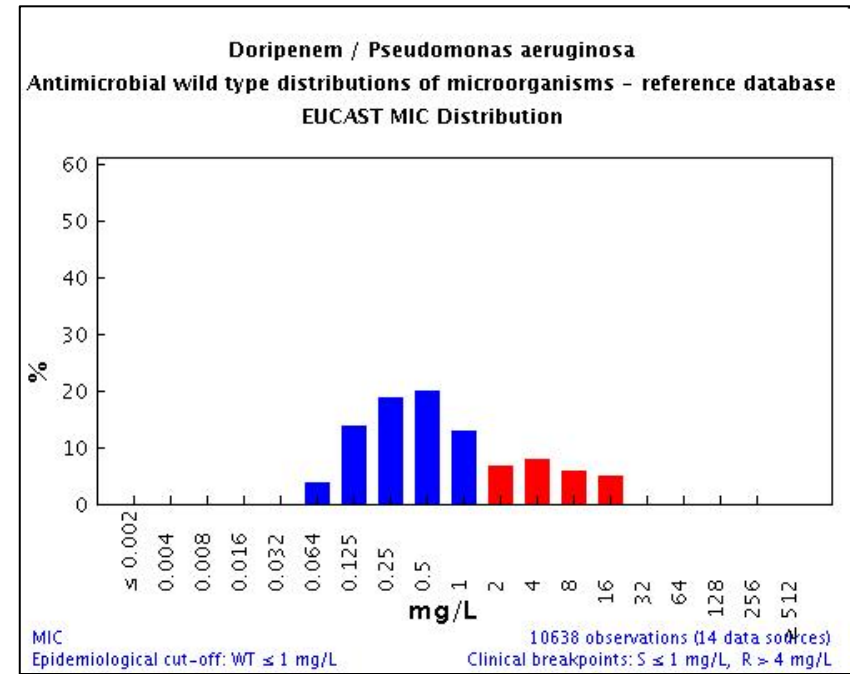
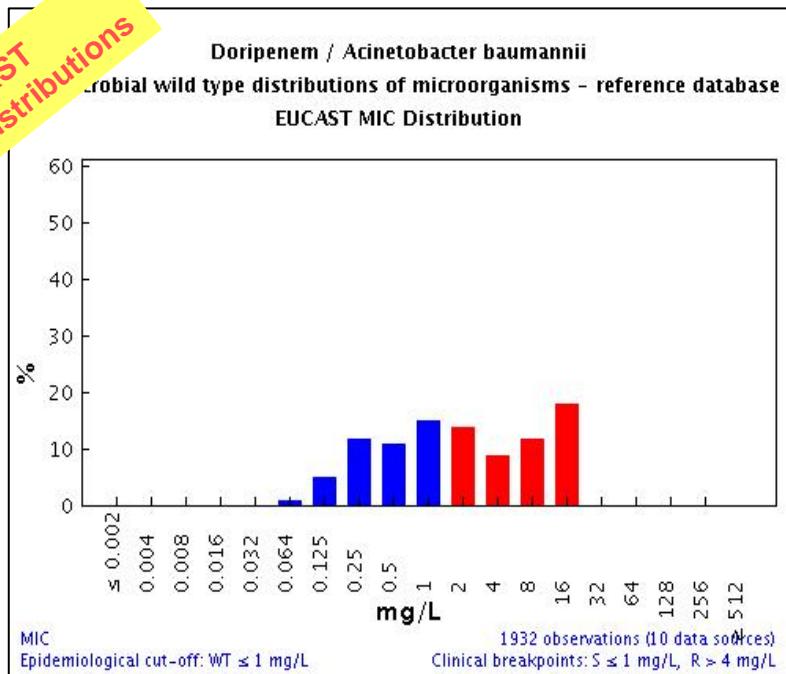


**Conclusions:** Doripenem 5 mg/mL was stable for up to 12 hours in vitro in 0.9% sodium chloride at room temperature. Therefore, doripenem can be constituted, mixed with infusion fluids in the pharmacy, stored, delivered, and infused into a patient within a time frame suitable for 4-hour extended infusions. (*Clin Ther.* 2008;30:2075–2087) © 2008 Excerpta Medica Inc.

# Doripenème: les limites...

- organismes avec CMI > 4 mg/L

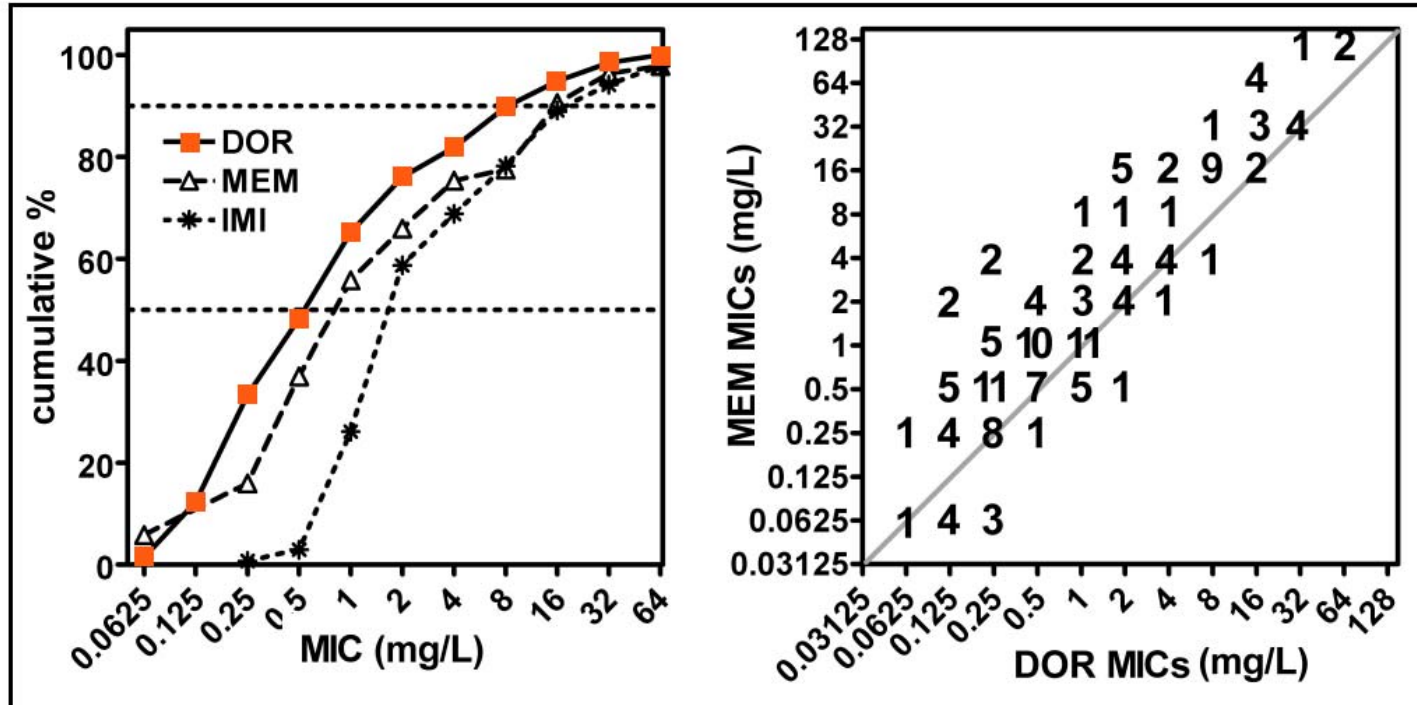
**EUCAST**  
**full MIC distributions**



# Doripenème: une évaluation à faire dans chaque hôpital !

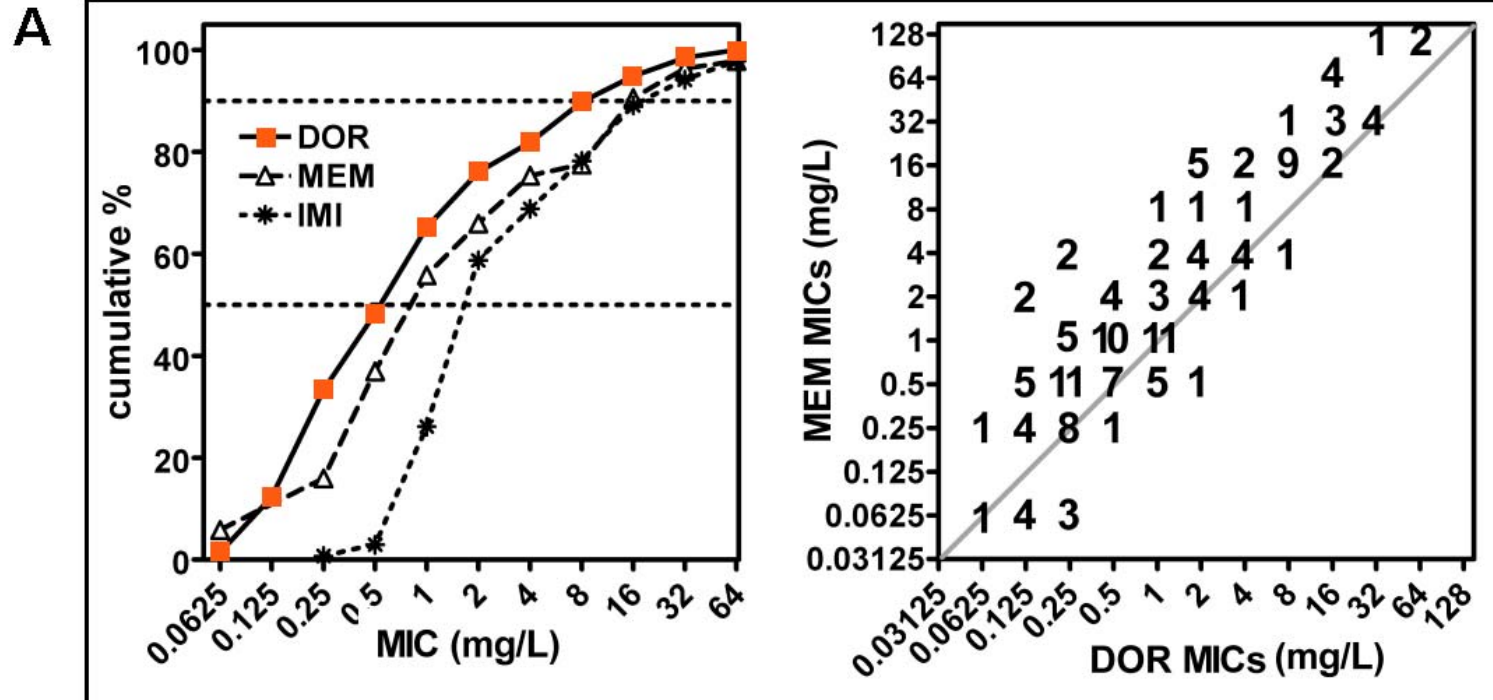
Comparative Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to Doripenem, Meropenem, Imipenem in Isolates Obtained from Patients Suffering from Nosocomial Pneumonia in 5 Belgian Teaching Hospitals in 2004-2008.  
M. Riou, F. Van Bambeke, P.M. Tulkens, submitted

A



# Doripenème: une évaluation à faire dans chaque hôpital !

Comparative Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to Doripenem, Meropenem, Imipenem in Isolates Obtained from Patients Suffering from Nosocomial Pneumonia in 5 Belgian Teaching Hospitals in 2004-2008.  
M. Riou, F. Van Bambeke, P.M. Tulkens, submitted



**B**

Bkpts ( $\leq S / R >$ )	susceptibility (%) accord. to								
	EUCAST		CLSI / FDA						
	EUCAST	CLSI / FDA	S	I	R	S	I	R	
DOR	1 / 4	2	65.2	16.7	18.1	76.1			
MEM	2 / 8	4 / 16	64.9	12.9	22.5	75.4	2.2	22.5	
IMI	4 / 8	16 / 64	68.8	9.4	21.7	89.1	5.1	5.8	

➔

# Application du PK/PD aux nouveaux antibiotiques enregistrés en Europe

- Daptomycine → alternative à la vancomycine ... (mais CMI  $\leq 1$ )  
à utiliser en univoquotidien (réduction de la toxicité)  
augmentation des doses non-étudié  $> 6$  mg/kg
- Tigécycline → à mettre dans le groupe des "possibles"
  - surveillance des CMI ...
  - pas de possibilité d'augmentation des doses...
  - émergence de résistance probablement rapide...
  - donc développer les méthodes disagnostiques...
- Doripenème → une alternative à l'imipenème (et au méropenème)
  - sans avantage démontré vis-à-vis du méropenème (mais sans doute l'imipenème)
  - autorisé pour l'infusion prolongée (CMI  $> 1$  ...)
  - pas d'évidence de profil de résistance différent du méropenème (mais bien de l'imipenème [porines vs. efflux])

# Application du PK/PD aux nouveaux antibiotiques à l'enregistrement

- **Ceftobiprole** (Basilea / Johnson & Johnson)
  - première céphalosporine anti-MRSA ayant également une activité antipseudomonale
  - 2 X 750 mg ou 3 x 500 mg ... (limitée probablement pas la toxicité)
  - "*target attainment rate*" sur base PK/PD: CMI de 4 mg/L (mais discuté...) et accepté comme concentration critique par l'EUCAST
  - seule l'indication "peau et tissus mous" est revendiquée mais enregistrement suspendu à la FDA et l'EMA (inspection complémentaire des sites cliniques)
  - échec dans la pneumonie nosocomiale (pharmacocinétique ?)
- **Télavancine** (Theravance / Astellas)
  - premier lipoglycopeptide à obtenir un enregistrement aux E.U.
  - très bactéricide (mais uniquement Gram positif); administration unique quotidienne
  - tendance à la supériorité dans les infections "peau et tissus mous" compliquées
  - succès dans la pneumonie hospitalière (*S. aureus*)
  - situation incertaine en Europe (questions à propos du rapport bénéfice / risque) mais concentration critique probable de 1/1 sur base PK/PD et "*target attainment rate*" (voir CMI observées à la dia suivante)
- **Oritavancine** (The Medicines Company)
  - lipopeptide très bactéricide (uniquement Gram positif)
  - seul ayant démontré une activité sur le biofilm et les SCV
  - longue durée de vie et forte accumulation intracellulaire (administration toutes les 48 h ?)
  - situation incertaine (demande d'une nouvelle étude de phase 3 par la FDA et dossier à l'examen à l'EMA) mais concentration critique probable de 0.125/0.25 sur base PK/PD et du "*target attainment rate*" (voir dia suivante).



# CMI des nouveaux anti-Gram (+) au regard de leurs concentrations critiques EUCAST (établies sur une base PK/PD)

organism	ceftobiprole (4/4)	telavancin (1/1)	oritavancin (0.125/0.25)	vancomycin (2/8)**
MSSA	0.12-1	0.25/0.5	0.25/0.5	1/1
MRSA	0.25-4	0.25/0.25	0.25/0.5	1/1
VISA	0.5-2	0.5-1	1/1	<b>4/4</b>
VRSA	1-2	<b>2-4</b>	0.5	<b>16</b>
S. pneumo Pen non-S	0.25-1 *	≤ 0.06/≤ 0.06	≤0.002/0.004	≤ 0.25/≤ 0.5
Enteroc. Van S	0.064-16 *	0.12/0.5	0.12/0.5	1/2
Enteroc. Van R	*	<b>4-16</b>	0.03	<b>16</b>

\* évidence insuffisante pour fixer une concentration critique par l'EUCAST

\*\* nouvelles concentrations critiques (soumises à approbation)

# Et les nouveaux antibiotiques "au cimetière" ou au parking ?

- Fluoroquinolones
  - **gémifloxacine**: CMI très basses mais pharmacocinétique défavorable ... avec des concentrations critiques très basses (0.12 mg/L ?)  
enregistrement en discussion (EMA; soumis par Ménarini)
  - **garénoxacine**: problèmes de tolérance et conflit commercial aux E.-U.  
peut-être en Europe ? mais points critiques non fixés  
indécision du titulaire de licence (Schering-Plough)
  - **gatifloxacine**: bonne pharmacocinétique mais très limitée aux E.U. pour raison de toxicité; **enregistrement européen (soumis par Grünenthal) très compromis**  
(rapport risque / bénéfice incertain).
- $\beta$ -lactames anti-MRSA
  - **ceftaroline**: probablement CMI plus basses que le ceftobiprole mais pharmacocinétique peut-être moins favorable ( $t_{1/2}$   $\blacktriangledown$ ); évidences cliniques à encore renforcer
  - carbapénèmes: en développement
- glycopeptides
  - **dalbavancine**: pharmacocinétique exceptionnelle ( $t_{1/2} \sim 7$  jours); pas d'activité sur les VRSA et douteuse sur les VISA  
procédure d'enregistrement (Pfizer) arrêtée
- dérivés du triméthoprim
  - **iclaprim**: pharmacocinétique "impossible" ( $C_{max}$  très bas en relation avec une forte accumulation cellulaire)  
rejeté par la FDA pour insuffisance de preuves cliniques  
enregistrement européen incertain

L'enregistrement des nouveaux antibiotiques n'est pas un long fleuve tranquille ..



# Pour conclure ...

- Tous les nouveaux antibiotiques sont aujourd'hui étudiés et proposés à l'enregistrement en tenant compte de leurs propriétés PK/PD, et celles-ci servent à fixer les concentrations critiques EUCAST (intégrées dans l'enregistrement)
- Pour le laboratoire et le clinicien, les concentrations critiques de l'EUCAST peuvent donc, aujourd'hui servir de point de repère pour l'**efficacité** d'une molécule dans une situation épidémiologique donnée
- Pour tous les nouveaux antibiotiques analysés, la concentration critique PK/PD utile et les concentrations critiques sont à peine supérieure aux CMI<sub>99</sub> observées en clinique.  
**Une émergence de résistance (probable si mauvais usage) risque donc de rendre rapidement ces nouvelles molécules inefficaces...**
- pour les antibiotiques plus anciens, les limites d'efficacité PK/PD traduites en termes de CMI (mg/L) et pour des posologies normales sont
  - $\beta$ -lactames: 8 ( $fT > CMI = 40\%$ )
  - fluoroquinolones: 0.5-2 (ASC/CMI > 100;  $C_{max}/CMI > 10$ )
  - vancomycine: 2 (ASC/CMI > 400)
  - aminoglycosides: 2-4 ( $C_{max}/CMI > 8$ )
- Il est essentiel de connaître l'épidémiologie locale en termes de CMI afin d'adopter des politiques rationnelles de choix d'antibiotique, de posologie et de schéma thérapeutique

# Conflit d'intérêt (potentiels) et remerciements

- Apports financiers (en rapport avec les sujets abordés)
  - Crédits de recherche: Fonds (belge) de la Recherche Scientifique; Wyeth, Theravance, Targanta, Johnson & Johnson
  - Advisory Boards: Targanta, Janssen Pharmaceutica
  - Honoraires de conférences: AstraZeneca
  - Jetons de présence: Service public fédéral belge "Santé Publique"
  - Frais de voyage: Union européenne (EUCAST)
- Remerciements (et emprunts de diapositives)
  - W. Craig, J.J. Schentag, G. Drusano, K. Drlica (PK/PD et résistance)
  - Gunnar Kalhlmeter et Johan Mouton (EUCAST)



Les diapositives sont disponibles sur <http://www.facm.ucl.ac.be>