

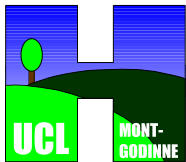
Principes van farmacokinetiek en dynamiek bij antibiotica



Françoise Van Bambeke, Pharm, PhD

Els Ampe, Pharm.*

Paul M. Tulkens, MD, PhD



Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire
& Centre de Pharmacie clinique
Université catholique de Louvain, Bruxelles

Clinique universitaire UCL de Mont-Godinne, Yvoir

* doctorandus UCL (Klinische Farmacie)

De dias zijn beschikbaar op

<http://www.facm.ucl.ac.be/facm-conferences-nl.htm>

PK / PD van antibiotica : van waar komen we ?

Oorsprong:

- farmacodynamisch gezien was de antiinfectieuze therapie lange tijd irrationeel en wetenschappelijk niet gefundeerd...
 - toediening van lage dosissen uit vrees voor toxiciteit
 - “fouten” in de dosering bij de registratie
 - verkeerd interpreteren van “optimale toedieningschema’s”
- farmacokinetiek werd eerder gebruikt om de aanwezigheid van het geneesmiddel te staven dan om de doeltreffendheid te verbeteren door dosisaanpassing



Farmacodynamie van antibiotica was 10 jaar geleden algemeen “*terra incognita*”

PK/PD sedert 1989 ...

- Het gebruik van bestaande geneesmiddelen werd verbeterd
 - aminoglycosiden once-daily (sedert 1995...) *
 - AUC-gebaseerd dosis van fluoroquinolonen **
 - β -lactams in continu infuus en/of "extended infusion" **NEW**
 - vancomycine PK/PD en in continu infuus **NEW**
- Optimalisatie van het gebruik van nieuwe geneesmiddelen
 - registratie van nieuwe antibiotica (EMA) **NEW**
 - nieuwe breekpunten (EUCAST) voor oude antibiotica en nieuwe moleculen **NEW**
 - bepaling terugbetalingsschema's en forfait op basis van optimale dosis
- Resistentie tegengaan ...

* eerste studies in België in 1980-1985 ...

** Forrest et al., AAC (1993)



Het programma alstublieft ...

1. Basis microbiologische parameter: MIC



2. Farmacokinetiek (PK) en Farmacodynamie (PD)
het concept en de methode
het gebruik van de grootste antibioticaklassen



3. Toepassingen
EUCAST breekpunten – continu infuus



4. Resistentie

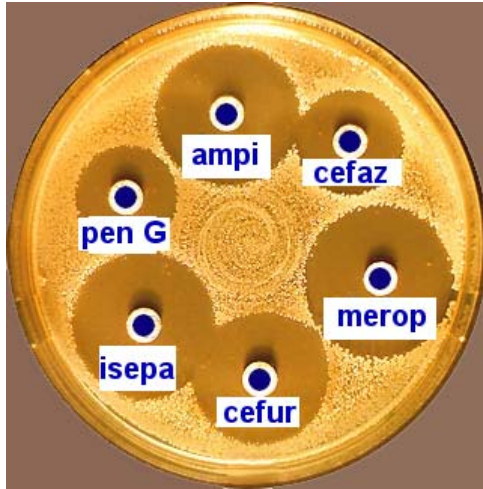


5. Geselecteerde referenties



Wat u altijd al wilde weten maar niet durfde te vragen

1. Microbiologie



S-I-R

MIC

Welke eigenschappen moeten in acht worden genomen om de therapiekeuze te optimaliseren ?

In vitro bepaling van de activiteit van een antibioticum:

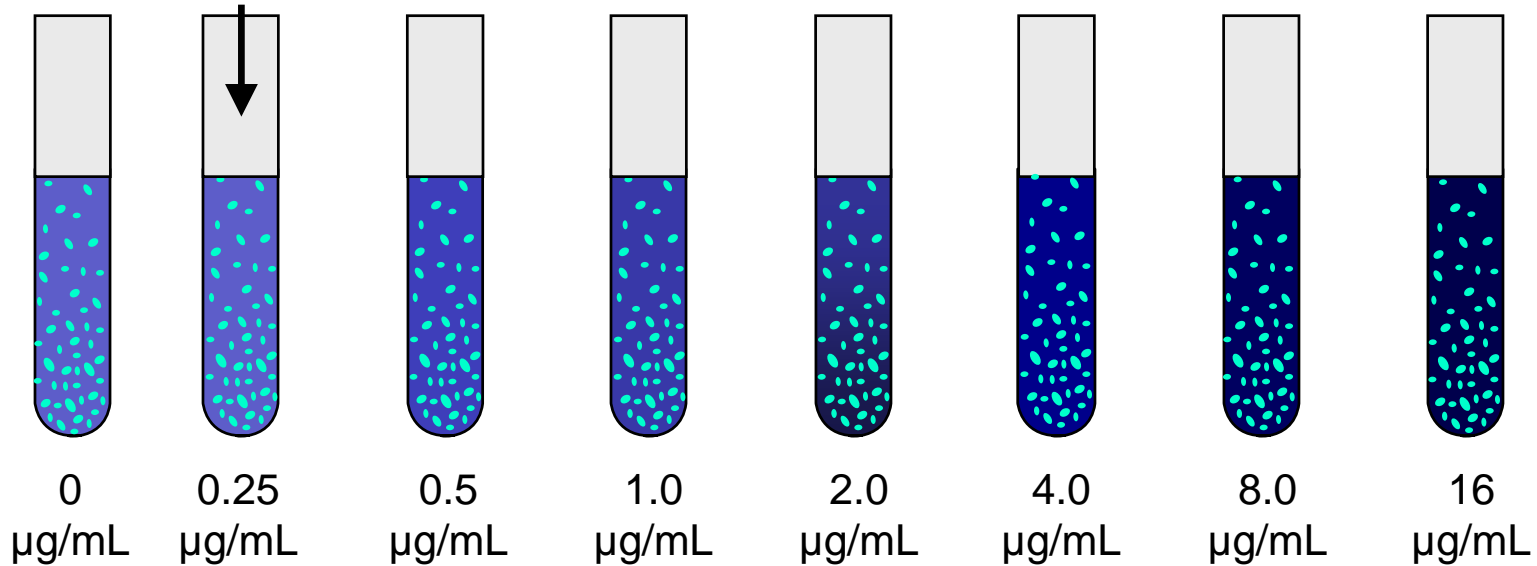
MIC

⇒ kwantitatieve bepaling

*Minimal
inhibitory
concentration*

1. inoculatie

Gekende hoeveelheid
bacteriën



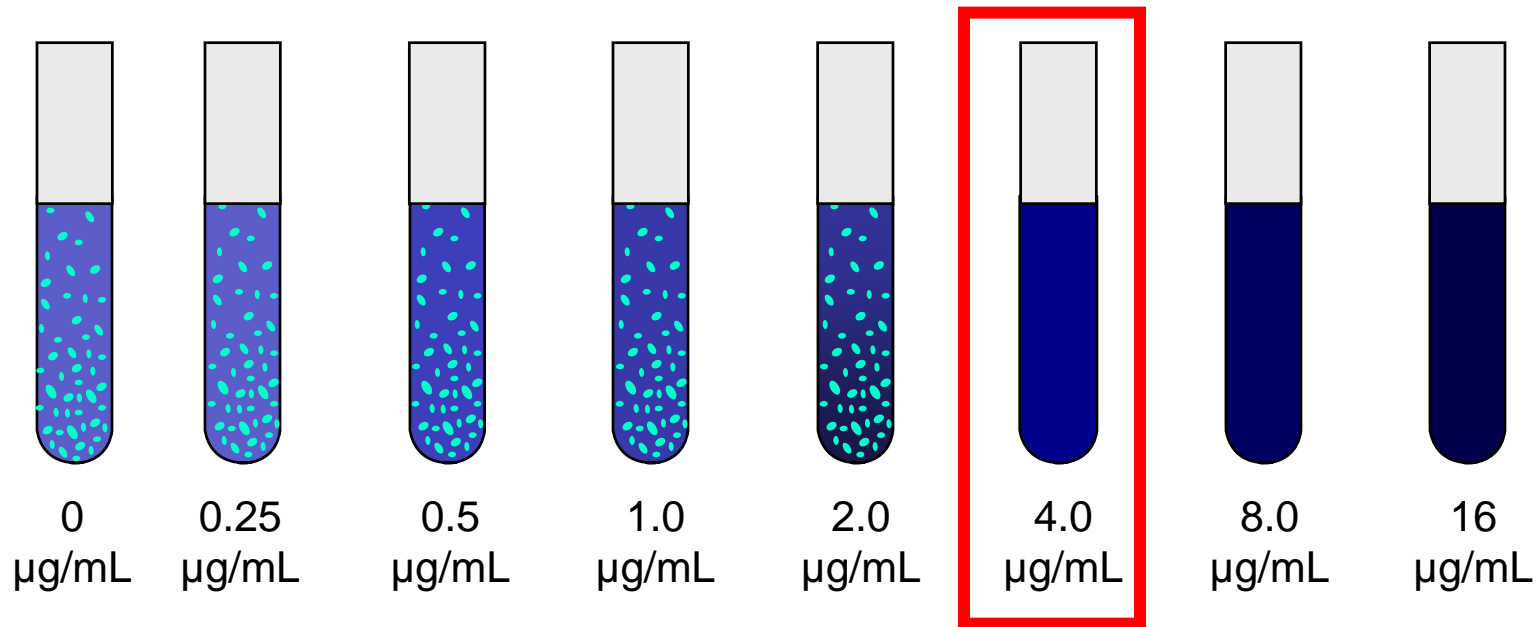
Steeds hogere concentraties
antibioticum



In vitro bepaling van de activiteit van een antibioticum : **MIC**

⇒ kwantitatieve bepaling

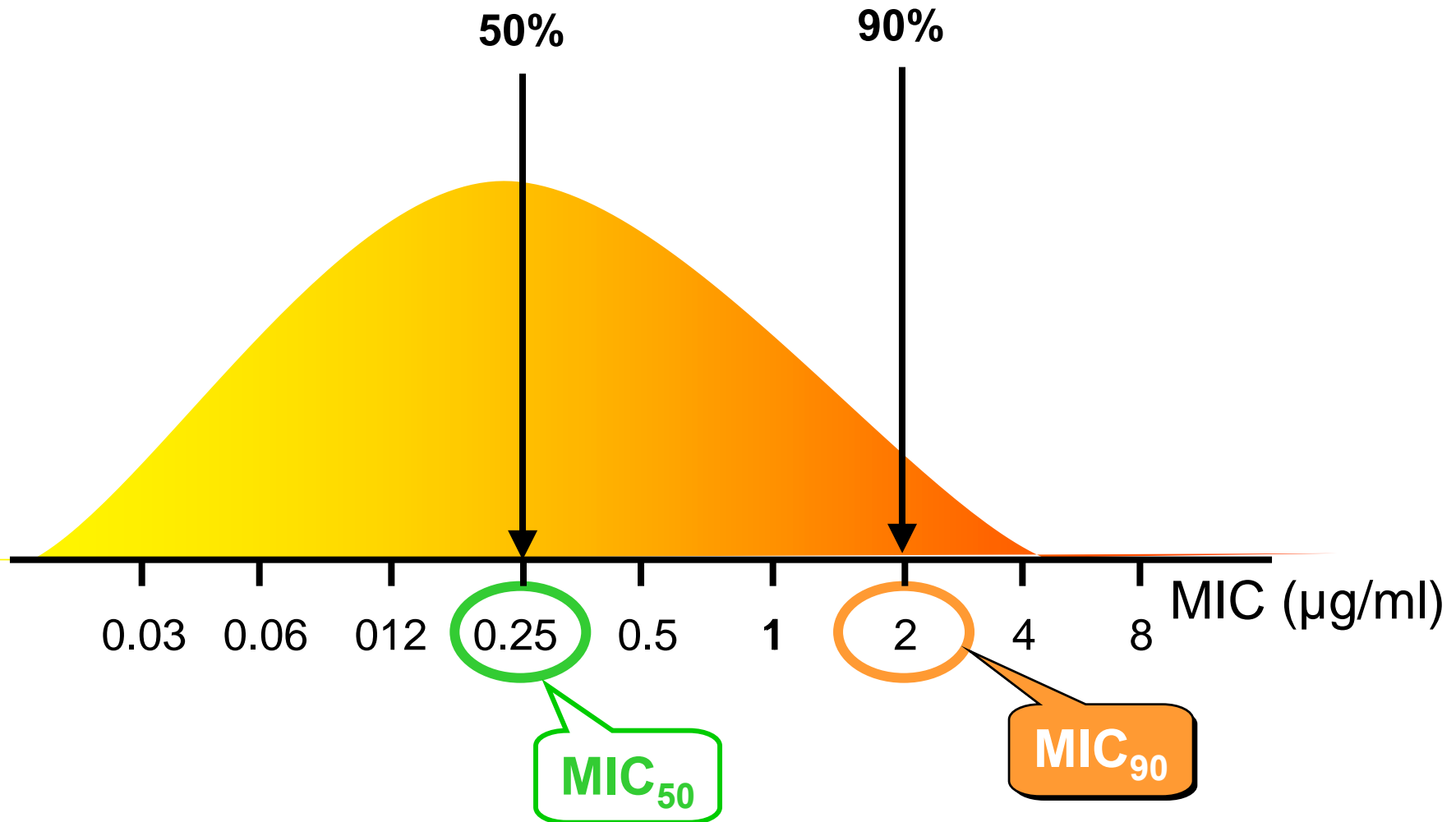
2. incubatie 37°C - 18-24 u



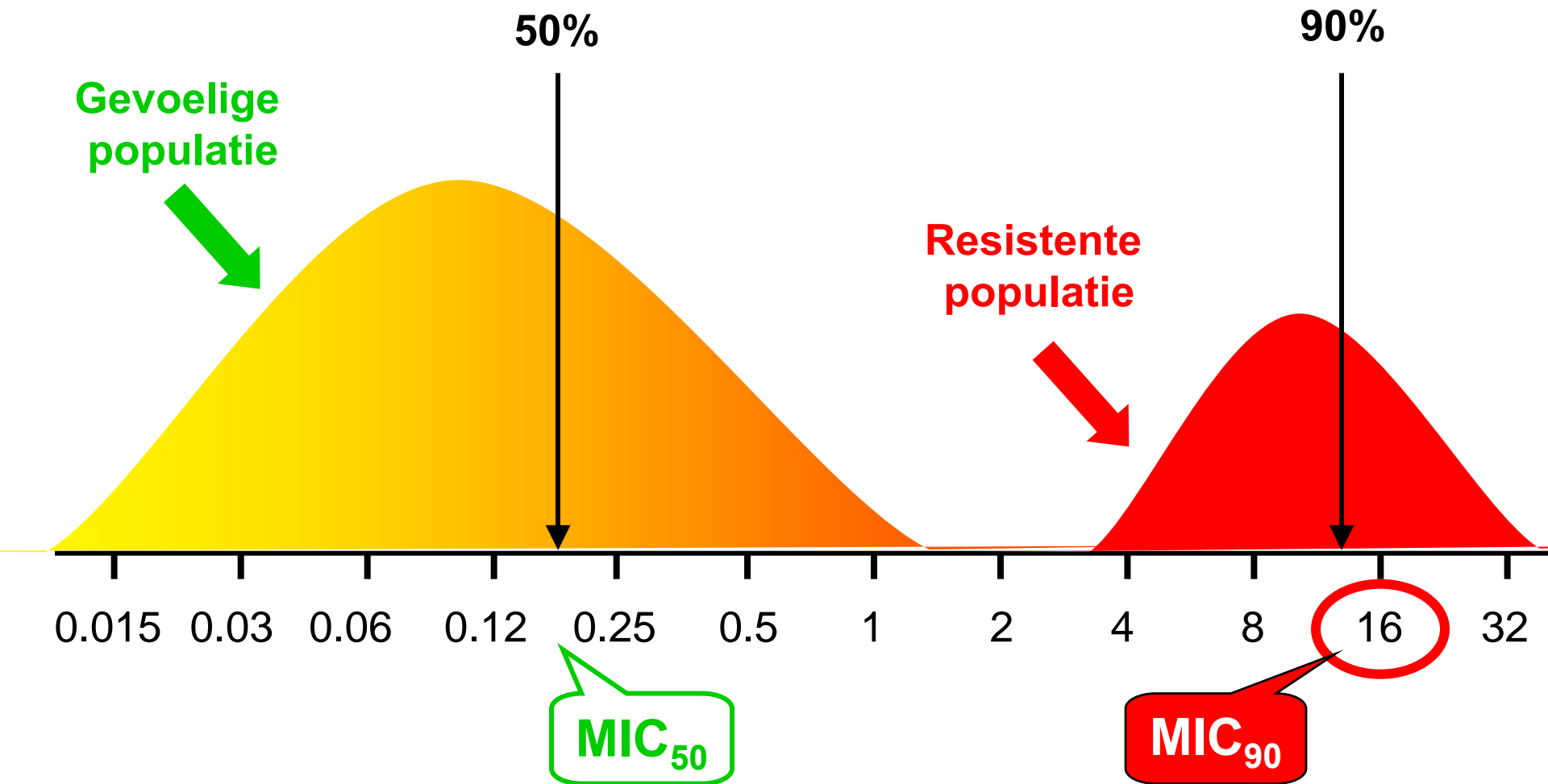
MIC = de laagste antibioticum- concentratie die de bacteriegroei verhindert

Verdeling van de MIC : unimodale populaties

➔ Geen resistentiemechanismen

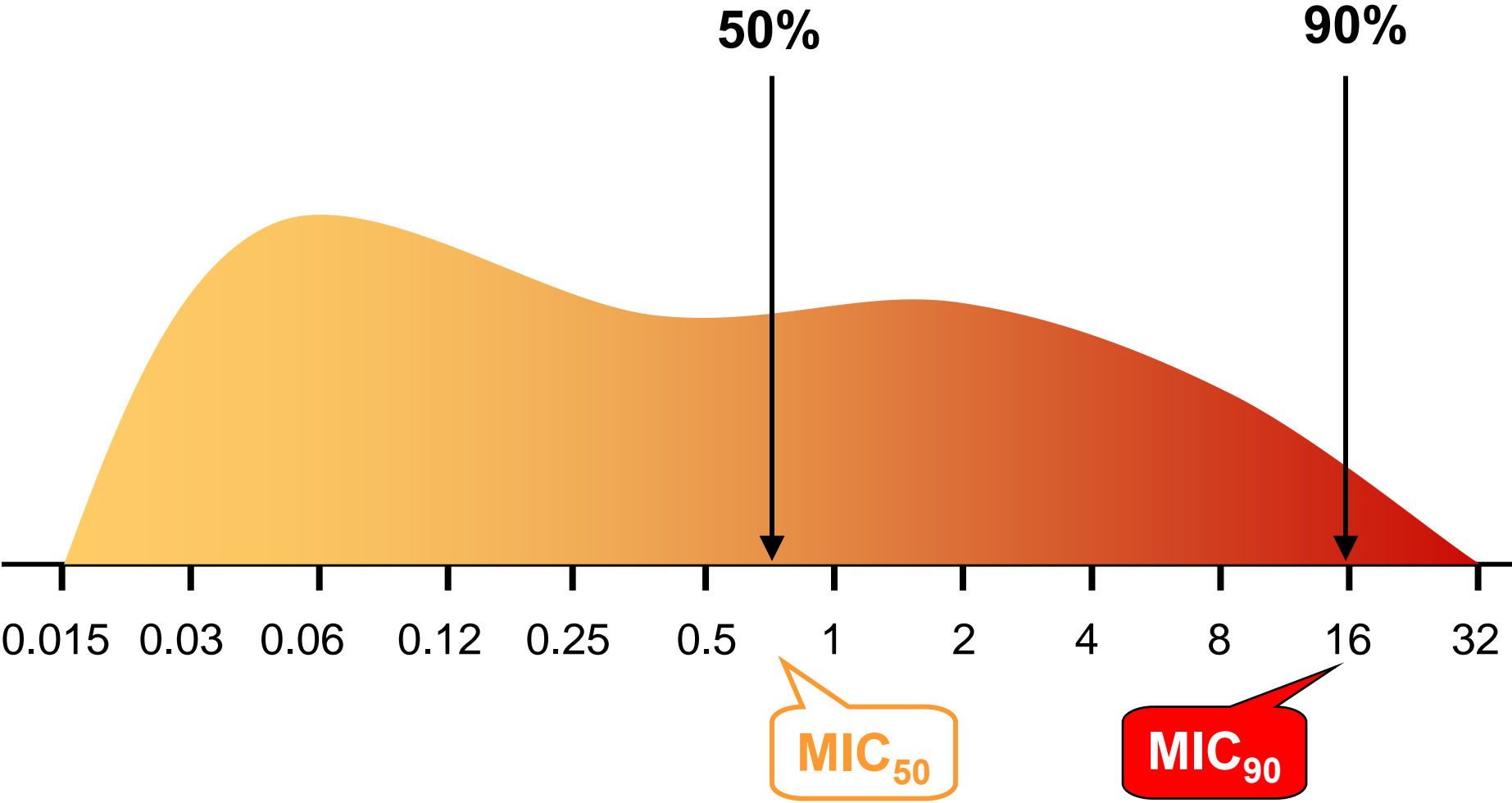


Verdeling van de MIC : bimodale populaties



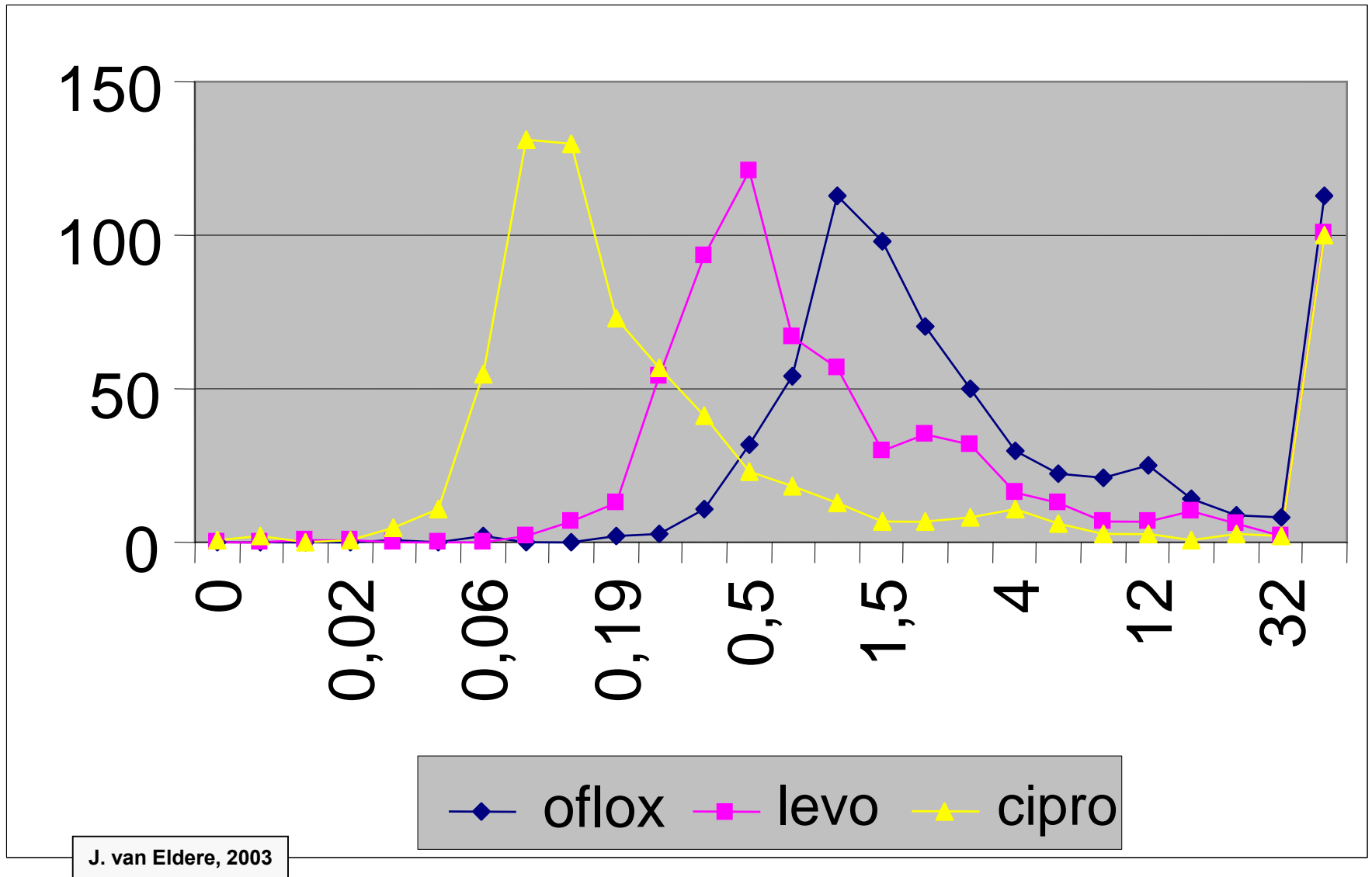
Verdeling van de MIC : populaties met continuüm

➔ Meerdere resistentiemechanismen



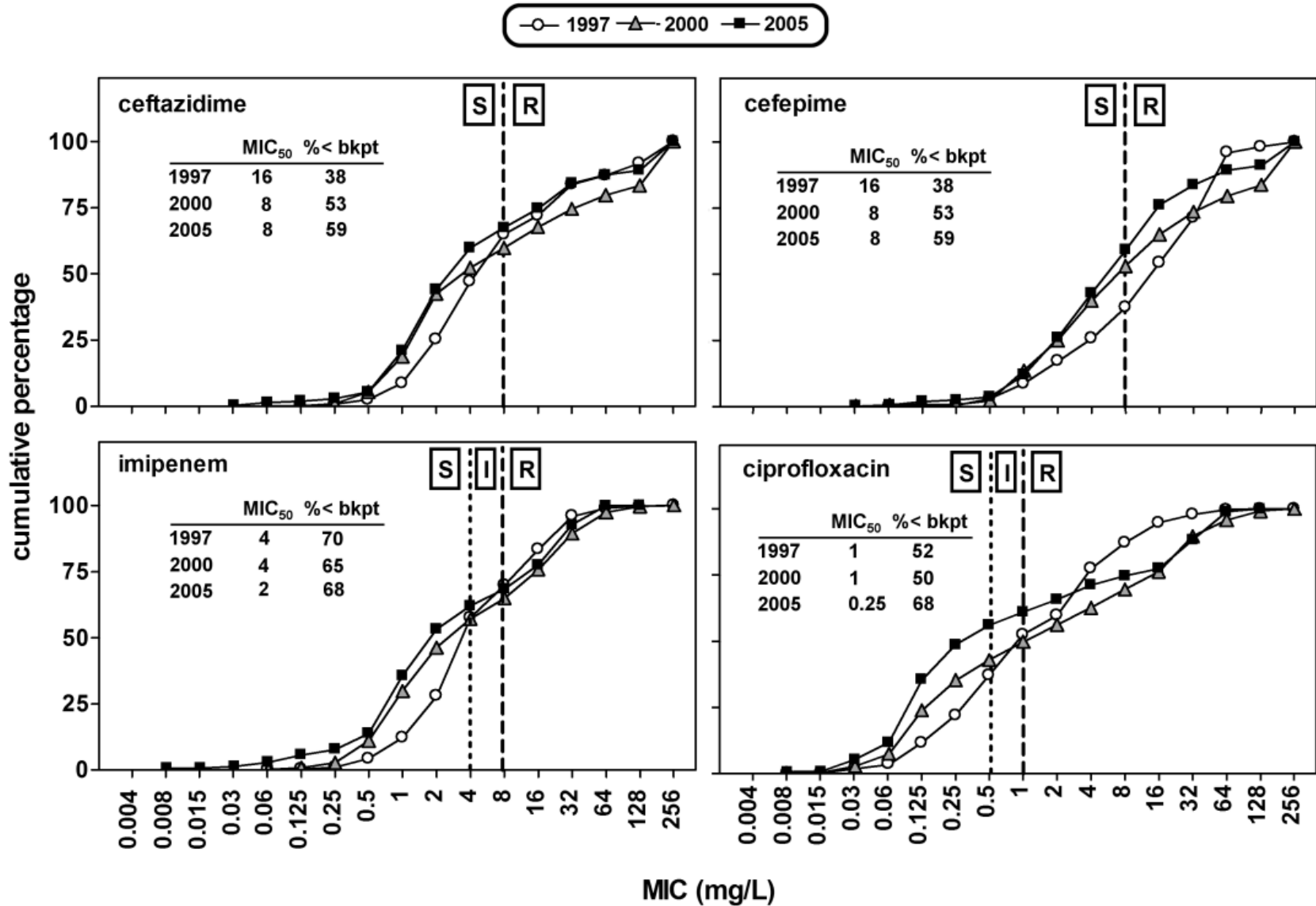
Een voorbeeld...

Verdeling van de MIC-waarden van *P. aeruginosa* te Leuven



J. van Eldere, 2003

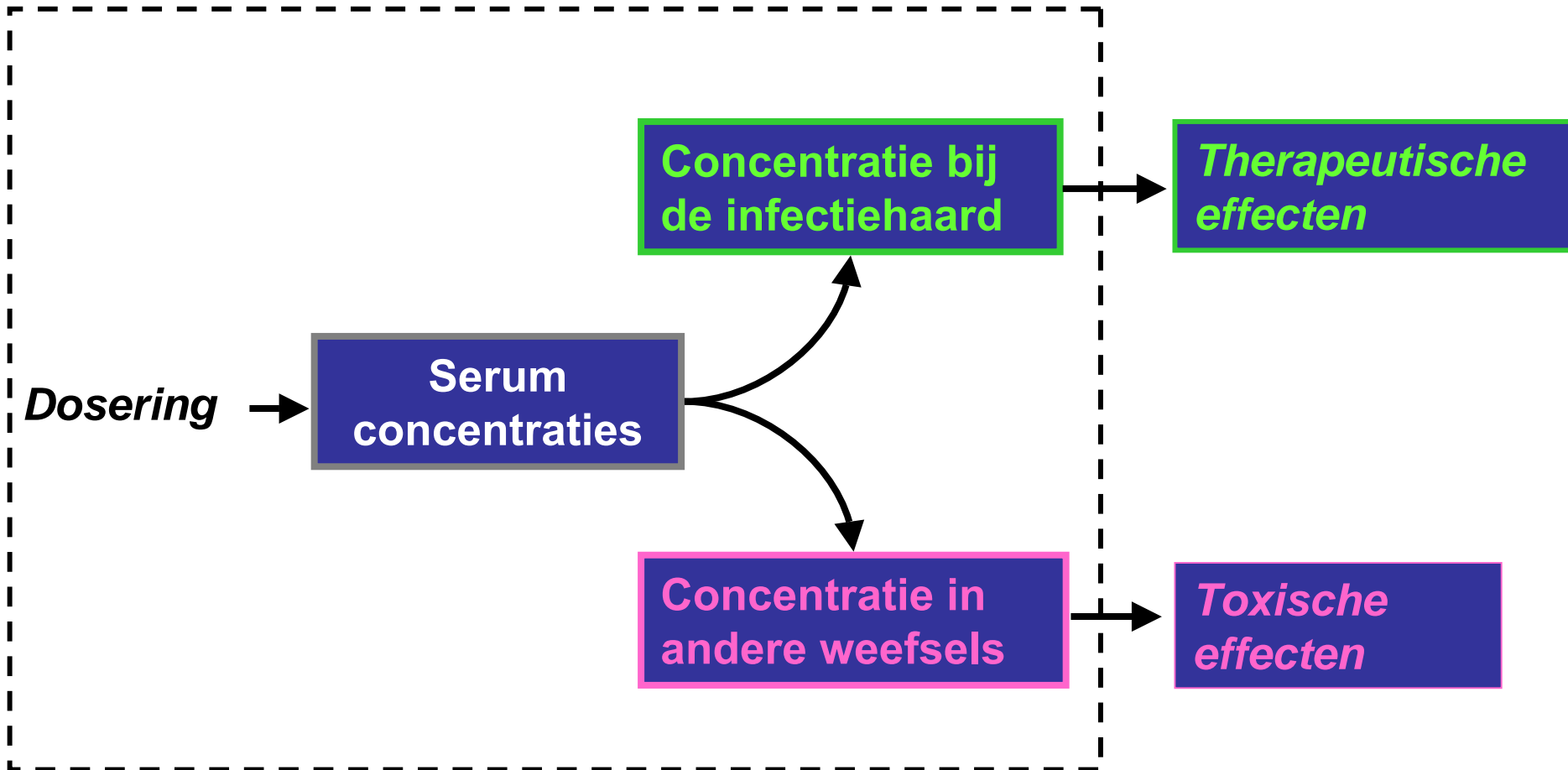
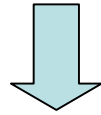
P. aeruginosa in Europa tussen 1997 en 2005



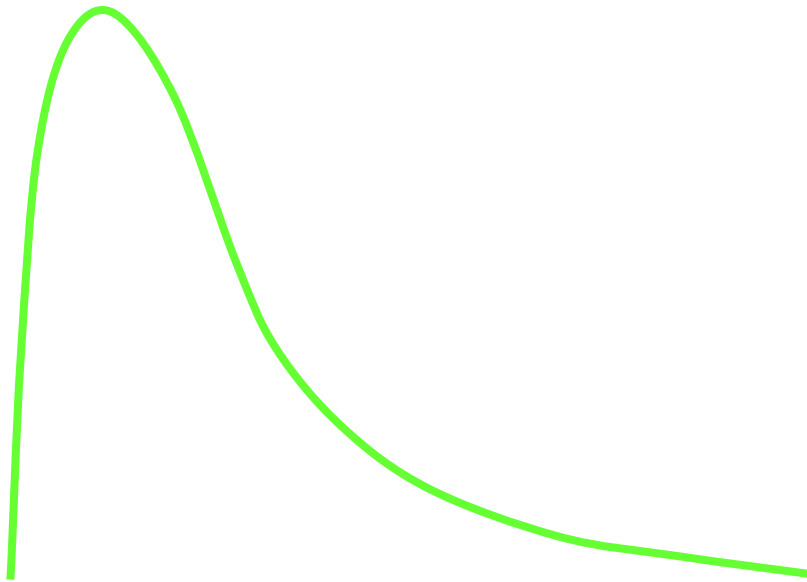
Eerste aandachtspunten ...

- **MIC₅₀** en **MIC₉₀** zijn nuttig... maar hebben beperkingen...
(later zullen we spreken over **breekpunten** en "**S - I - R**")
- **Actuele MIC waarden** voor specifieke bacteriën zijn belangrijk op individuele patiënt niveau (in ernstige situaties zoals intensive zorgen, recidiverende infecties, ...)
- **MIC verdelingen** zijn nog belangrijker om een correcte zicht te krijgen om de gevoeligheid te bepalen in een gegevende omgeving (zoals een dienst, een ziekenhuis, een regio ...)

2. Farmacokinetiek / Farmacodynamie (PK/PD)



2.1. Farmacokinetiek



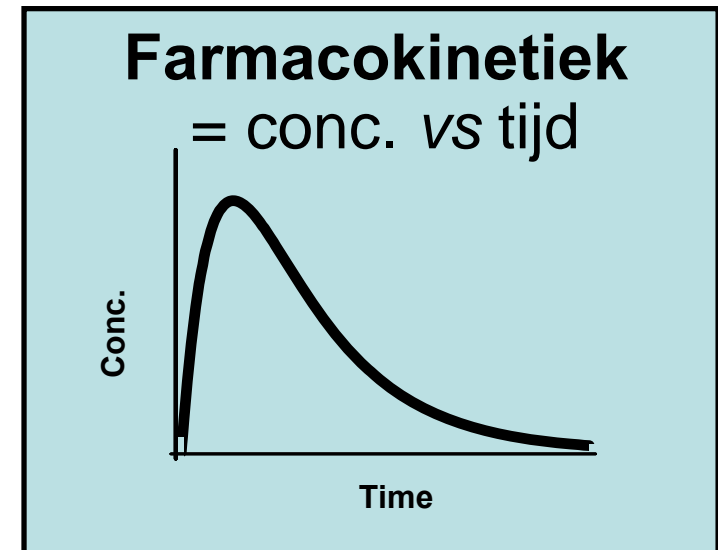
- C_{\max}
- klaring
- V_d
- halfwaardetijd
- AUC
- biologische beschikbaarheid
- proteïnebinding

Wat is dit jargon ?
Is dit belangrijk voor mij ?

Wat is het belang van PK ?

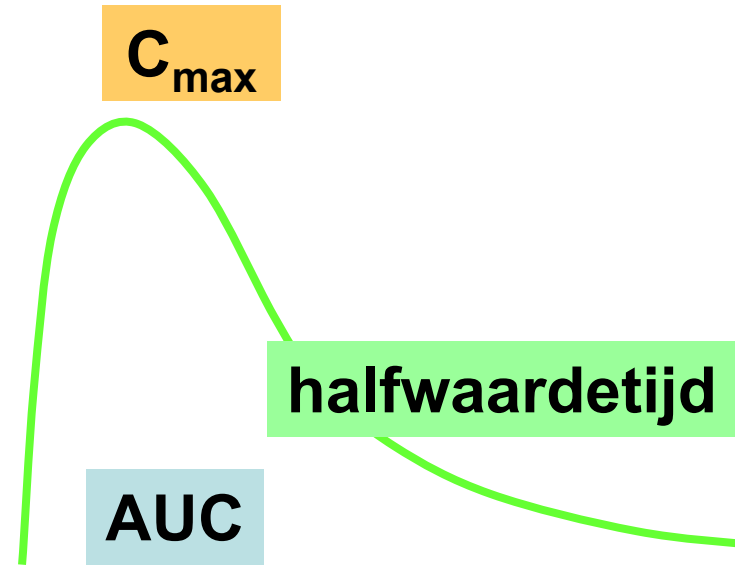
PK helpt om het geneesmiddel zo doeltreffend mogelijk te maken ...

- bereikt het middel zijn **doelwit** en wel in **voldoende hoeveelheden** ?
- en **lang genoeg** ?
- bereikt het ook **ongewenste doelwitten** ?



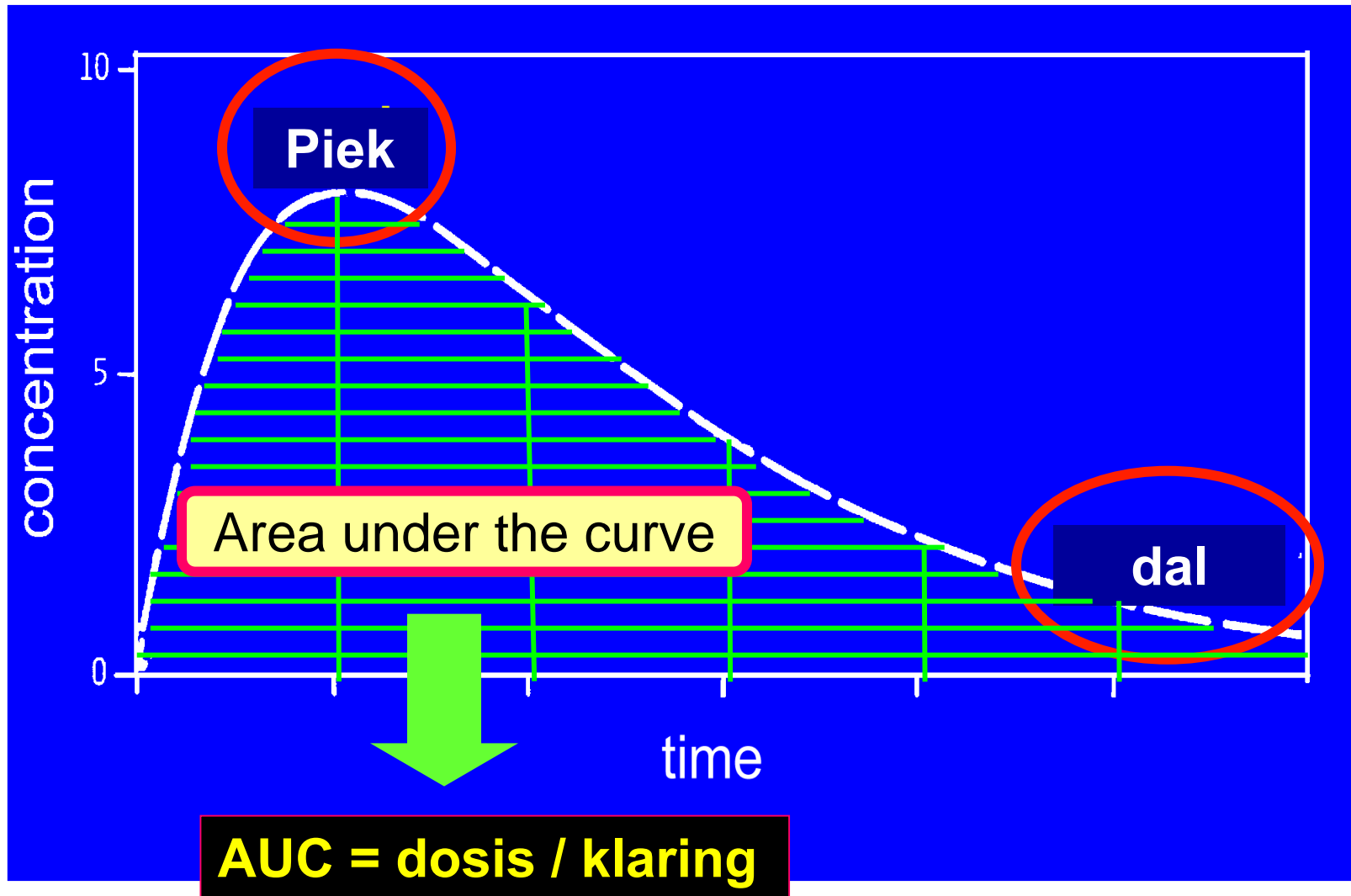
Welke zijn de belangrijkste farmacokinetische parameters (en hun betekenissen) voor uw praktijk

parameter	what is het ?	wordt bepaald door
C_{max}	dosis / V_d	eenheids dosis
$t_{1/2}$	$0.693 \times V_d / Cl$	klaring (en V_d)
AUC	dosis / Cl	dosis en klaring



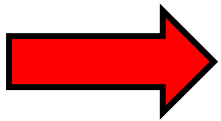
- **dosis:** wat **U** aan de patiënt geeft ..
- **klaring:** afhankelijk van het **antibioticum** en de **patiënt**

Area under the curve (AUC)



Een ander belangrijk parameter:
Biologische beschikbaarheid

- Kwantificeert de **ABSORPTIEGRAAD** vanuit de plaats van toediening **naar het bloed**
- word gemeten door de orale toediening (of een andere toedieningswijze) te vergelijken met intraveneuze toediening



Een gebrekkige biologische beschikbaarheid vermindert zowel de C_{\max} als de AUC ... waardoor de werkzaamheid sterk afneemt !!!

Biologische beschikbaarheid van antibiotica: IV naar perorale switch

molecule	% beschikbaarheid		gevolgen
ampicilline	50	} →	amoxicillin is 1ste keus
amoxicilline	89		
cefuroxime-axetil	37-52	→	dosis is <u>zéér</u> belangrijk *

ciprofloxacine	70-80	} →	dosis van cipro vs. levo is essentieel **
levofloxacine	99		

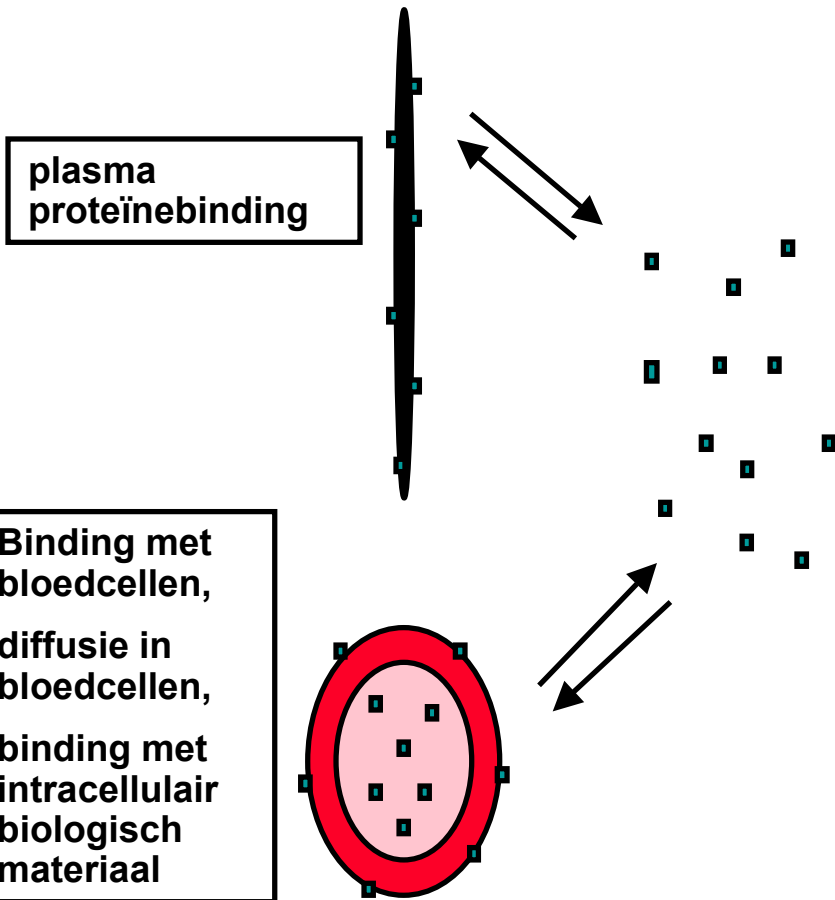
vancomycine	0	→	nooit voor system. infecties
linezolid	100	→	perfect voor per-orale switch

* met een maaltijd om beschikbaarheid te verhogen

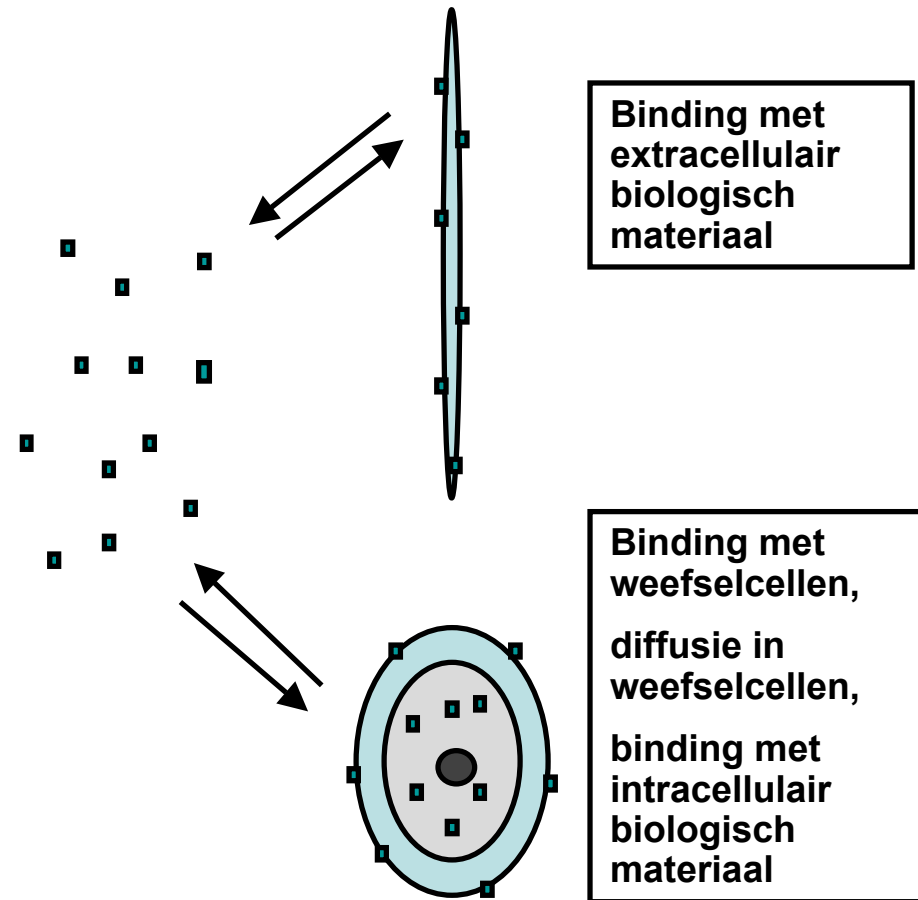
** voor of 2 u na een maaltijd , en niet met Ca^{++} , Mg^{++} , Al^{+++} , of Fe^{++} bevattende medicaties (vorming van onoplosbare complexen).

Proteïnebinding: meestal is het de vrije fractie van het geneesmiddel die actief is ...

Intravasculair gebied

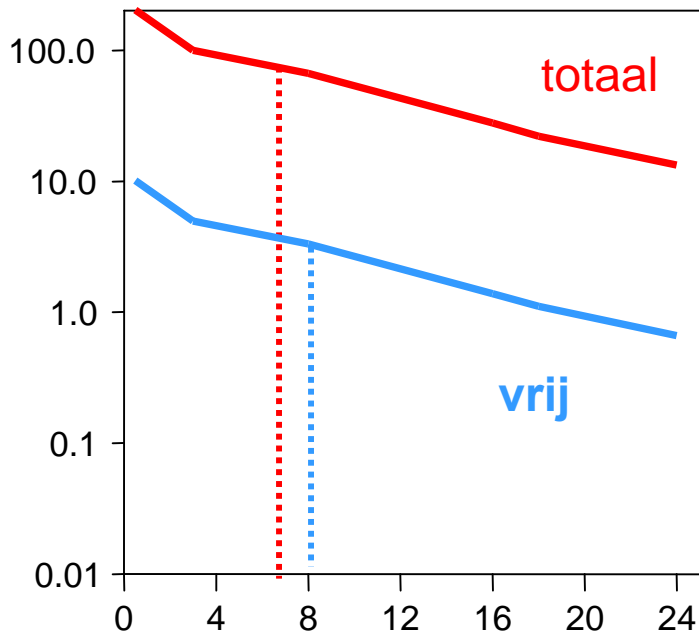


Extravasculair gebied



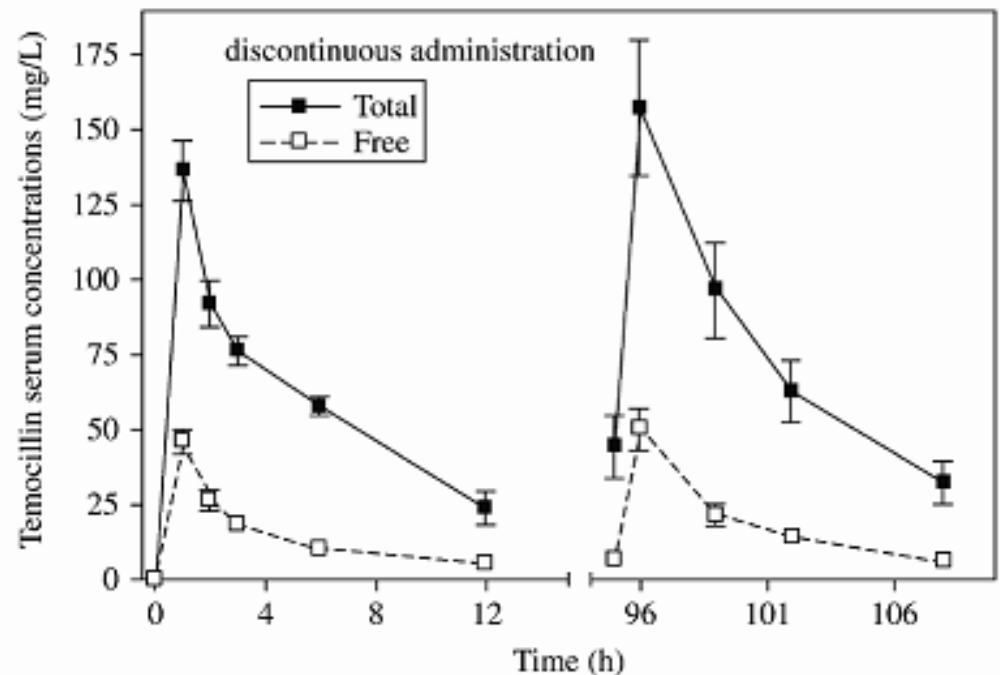
Proteïnebinding vertraagt de eliminatie ... maar alleen de vrije fractie van de antibioticum is actief !

ceftriaxone 1 g



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

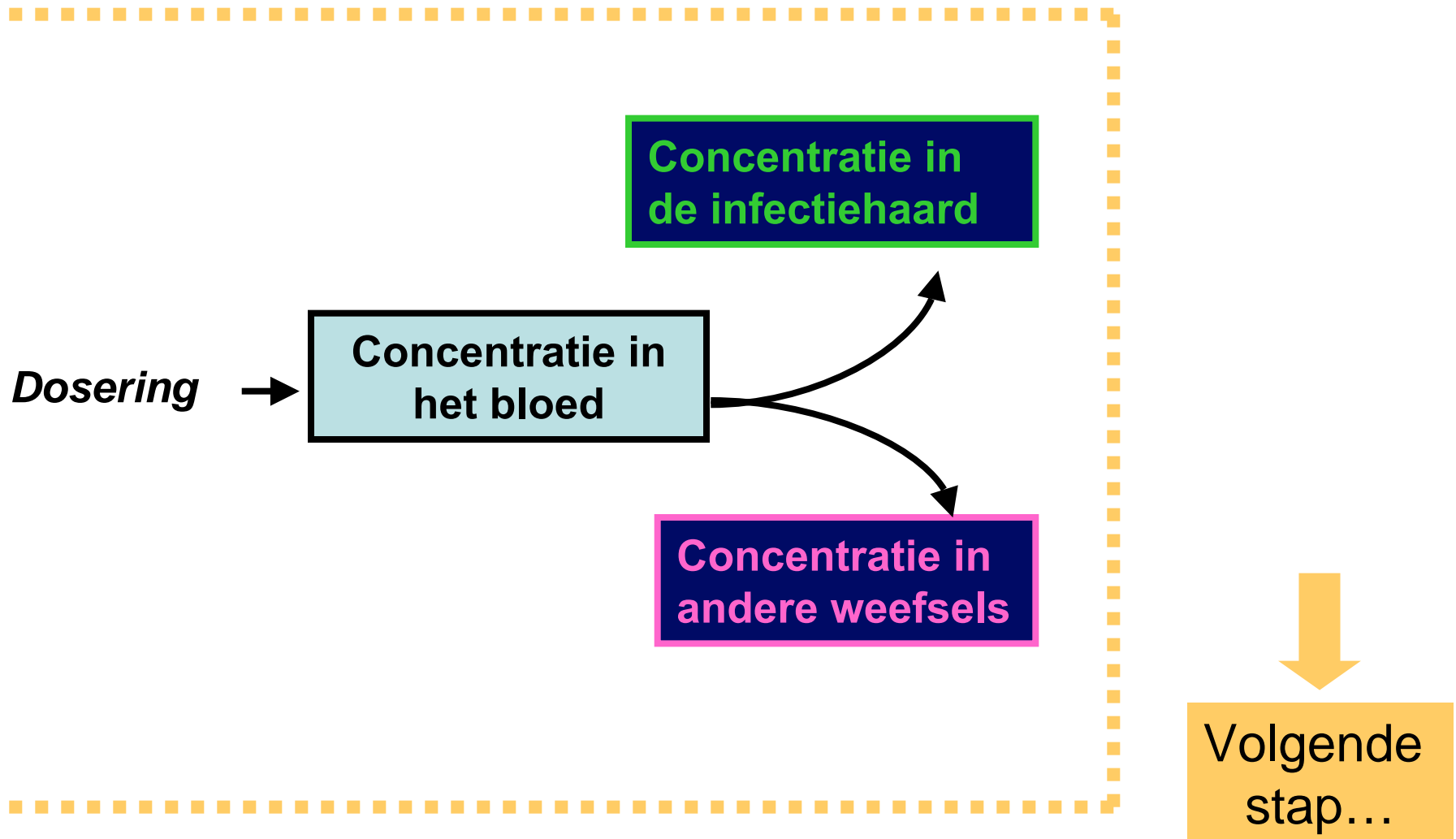
temocilline 2 g



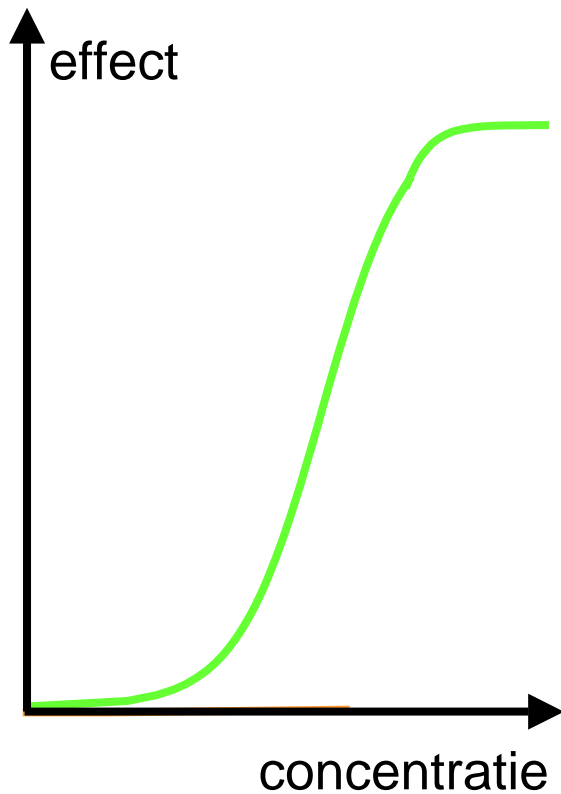
De Jongh *et al*. J. Antimicrob. Chemother.
2008;61:382-388

Zover staan we ...

Farmacokinetiek

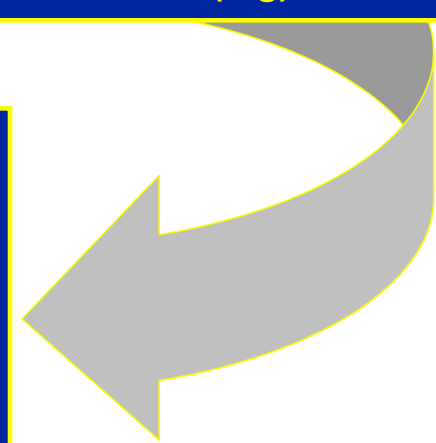
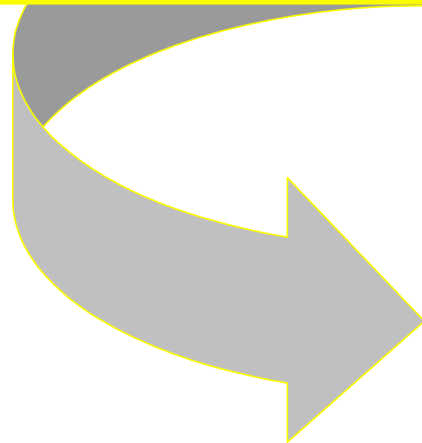
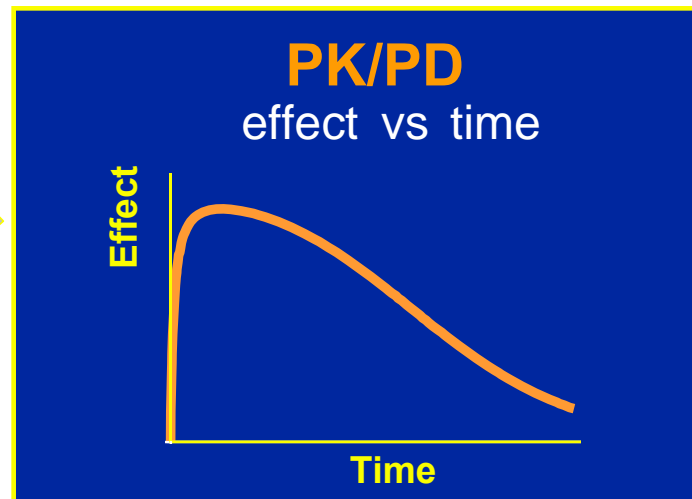
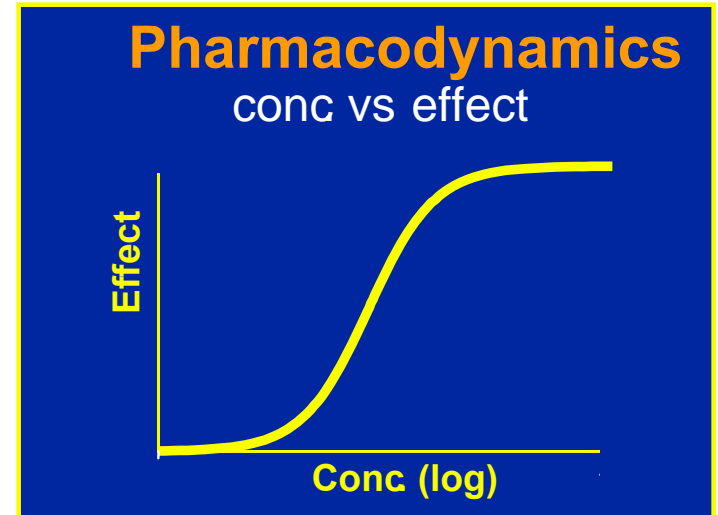
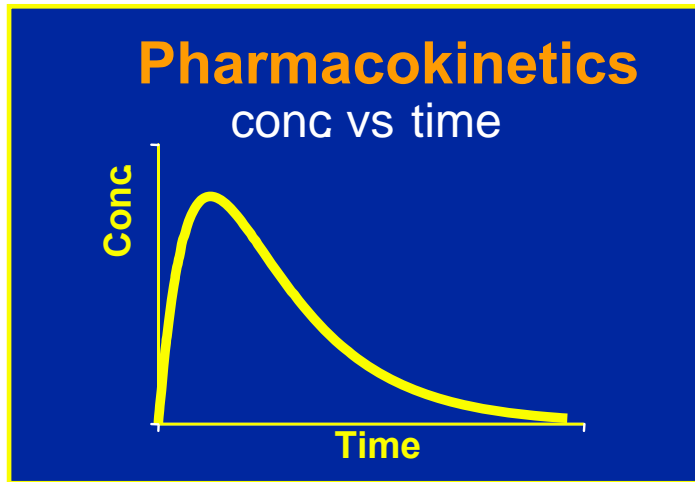


2.2. Farmacodynamie: het concept

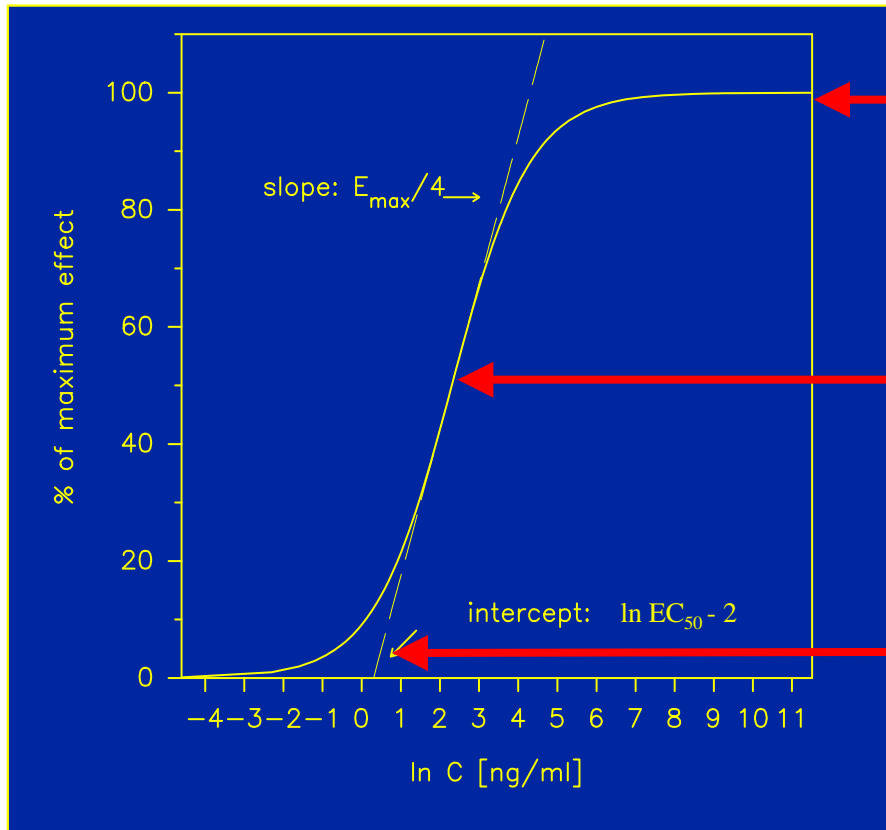


- Wat is farmacodynamie ?
- dosis-respons modellen ...
- invloed van de tijd ...

Relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamie: de weg naar doeltreffendheid...



Klassieke Farmacodynamie



E_{max}

Maximaal effect

E_{50%}

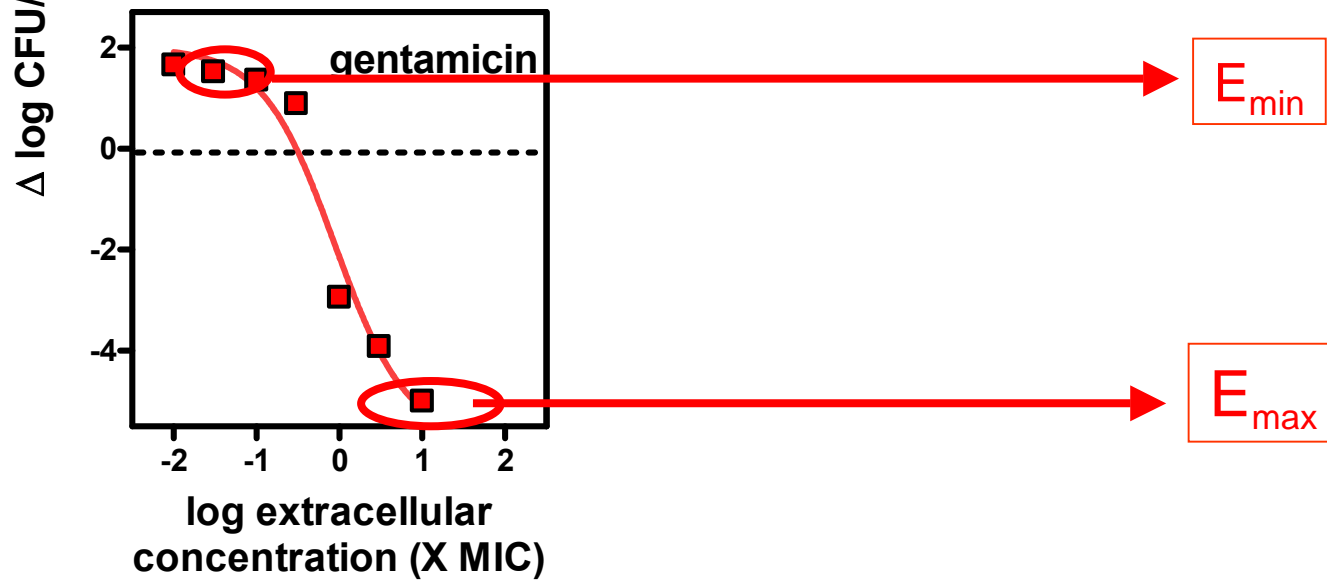
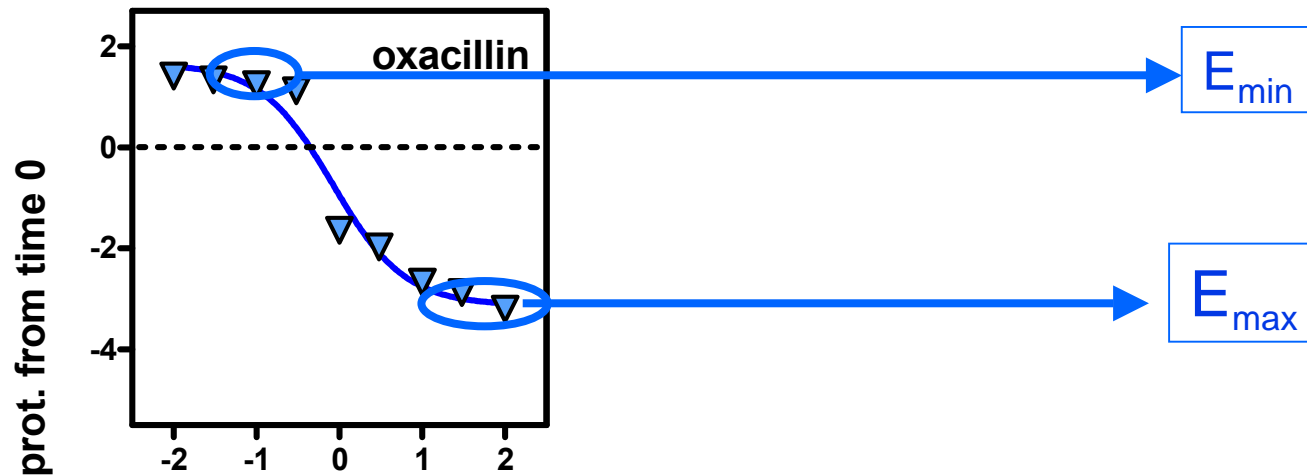
E_{min}

Minimaal effect

$$E = \frac{E_{max} \times C^n}{EC_{50}^n + C^n}$$

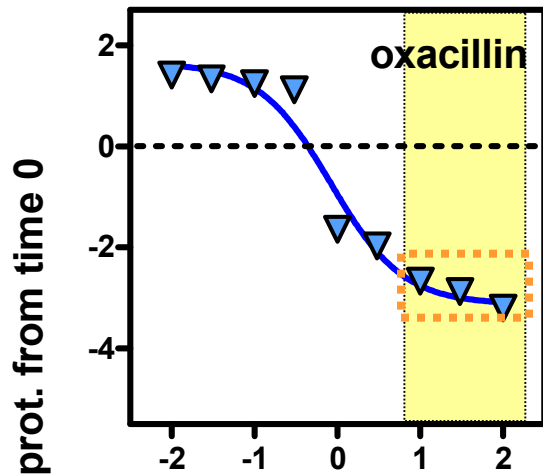
Farmacodynamie van antibiotica

S. aureus



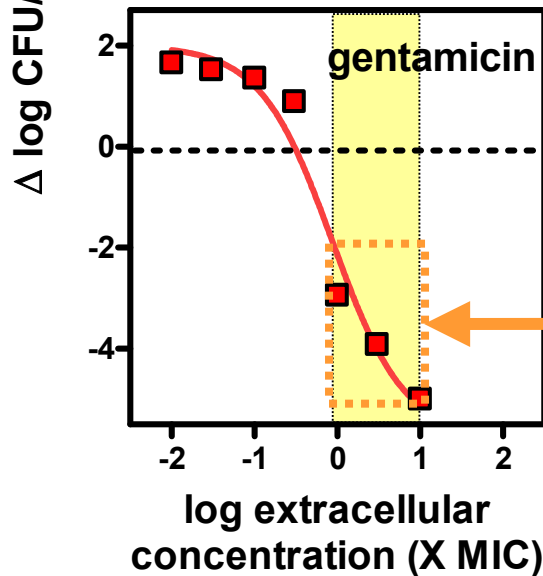
En met farmacokinetiek...

S. aureus



geringe concentratie-afhankelijkheid
over C_{\min} - C_{\max}
→ de tijd wordt de overheersende
parameter in het praktijk

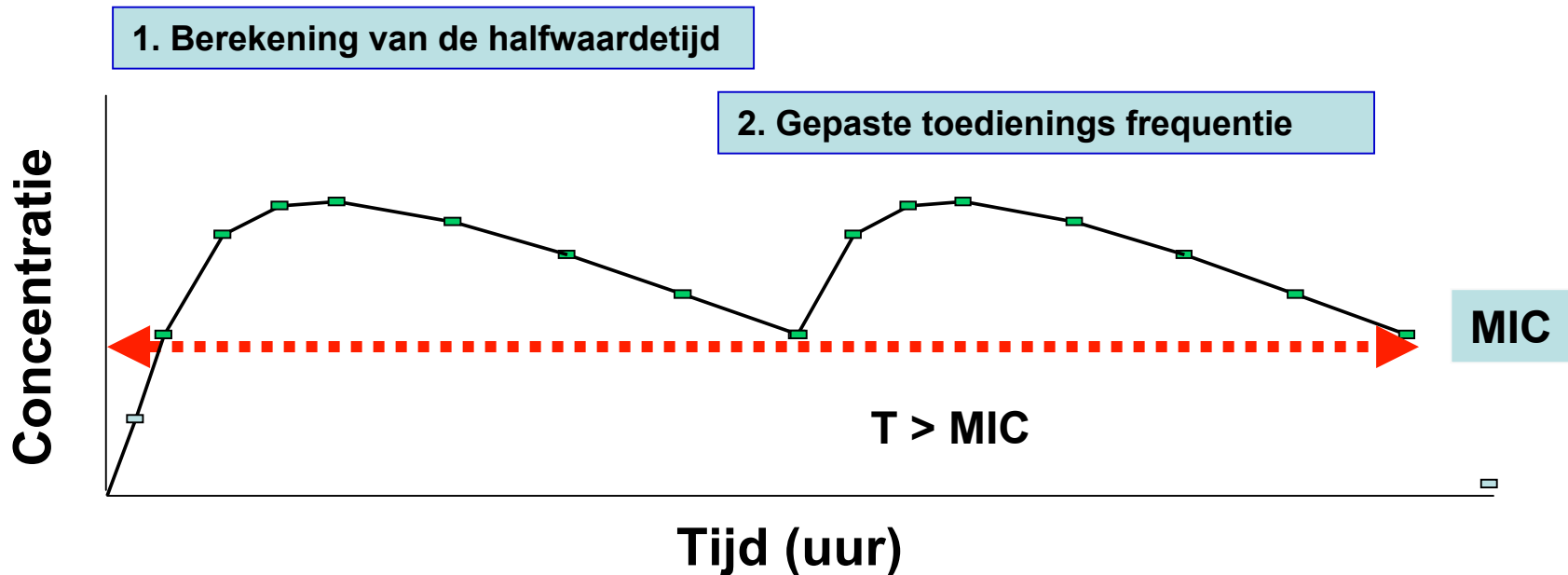
C_{\min} - C_{\max}



hoge concentratie-afhankelijkheid
→ de tijd EN de concentratie zijn de
belangrijke parameters in het praktijk

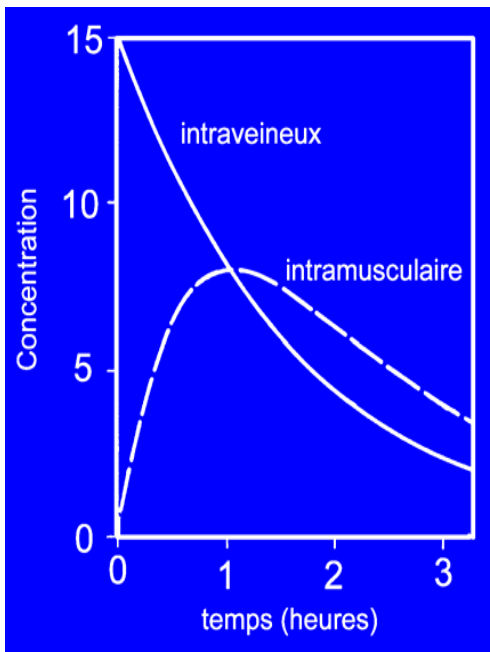
Eerste conclusies (1 van 3)...

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



Eerste conclusies ... (2 van 3)

- De situatie is verschillend voor concentratie-afhankelijke antibiotica binnen de normale serumspiegel waarden... met een belangrijk post-antibioticum effect
 - Daarom worden **aminoglycosiden** **concentratie-afhankelijk...** (→ **piek concentratie**)



Naar Schorderet, 1998

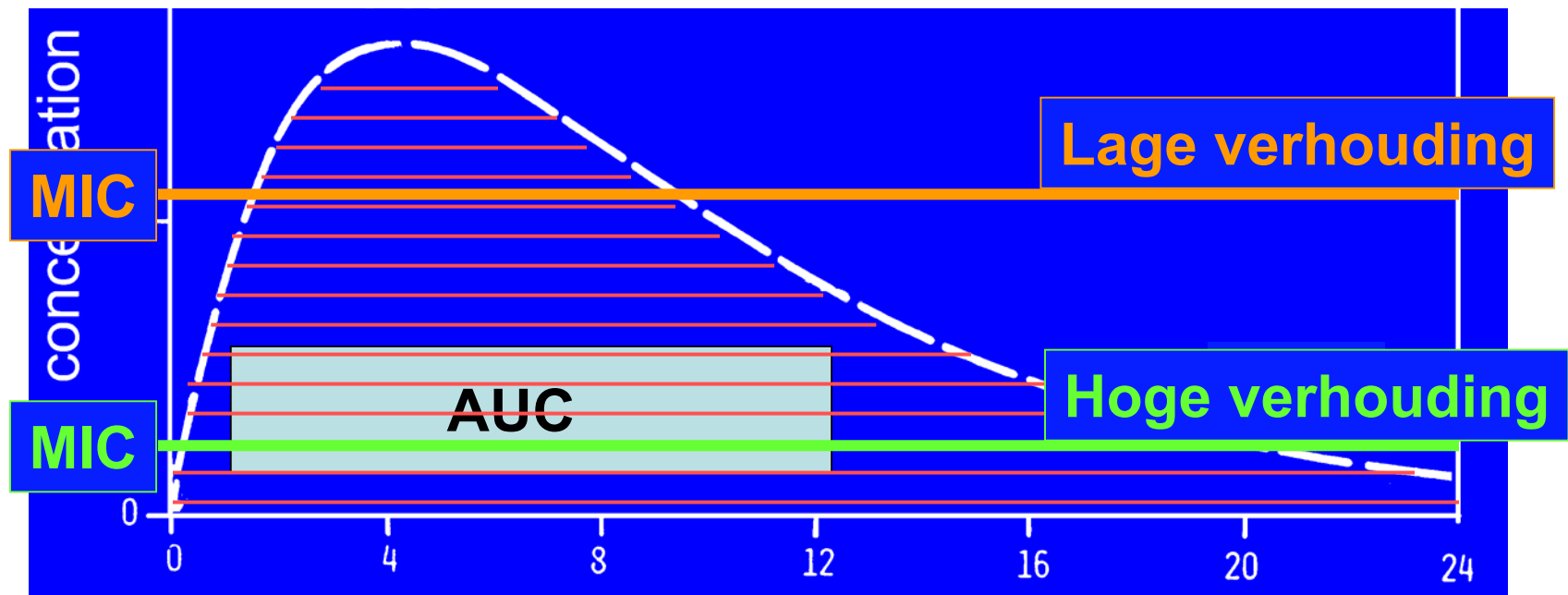
1. Gepaste toedieningsmethode (IV > IM)

2. Berekening van de gewenste piek

3. Berekening van de gewenste dosis (piek x Vd)

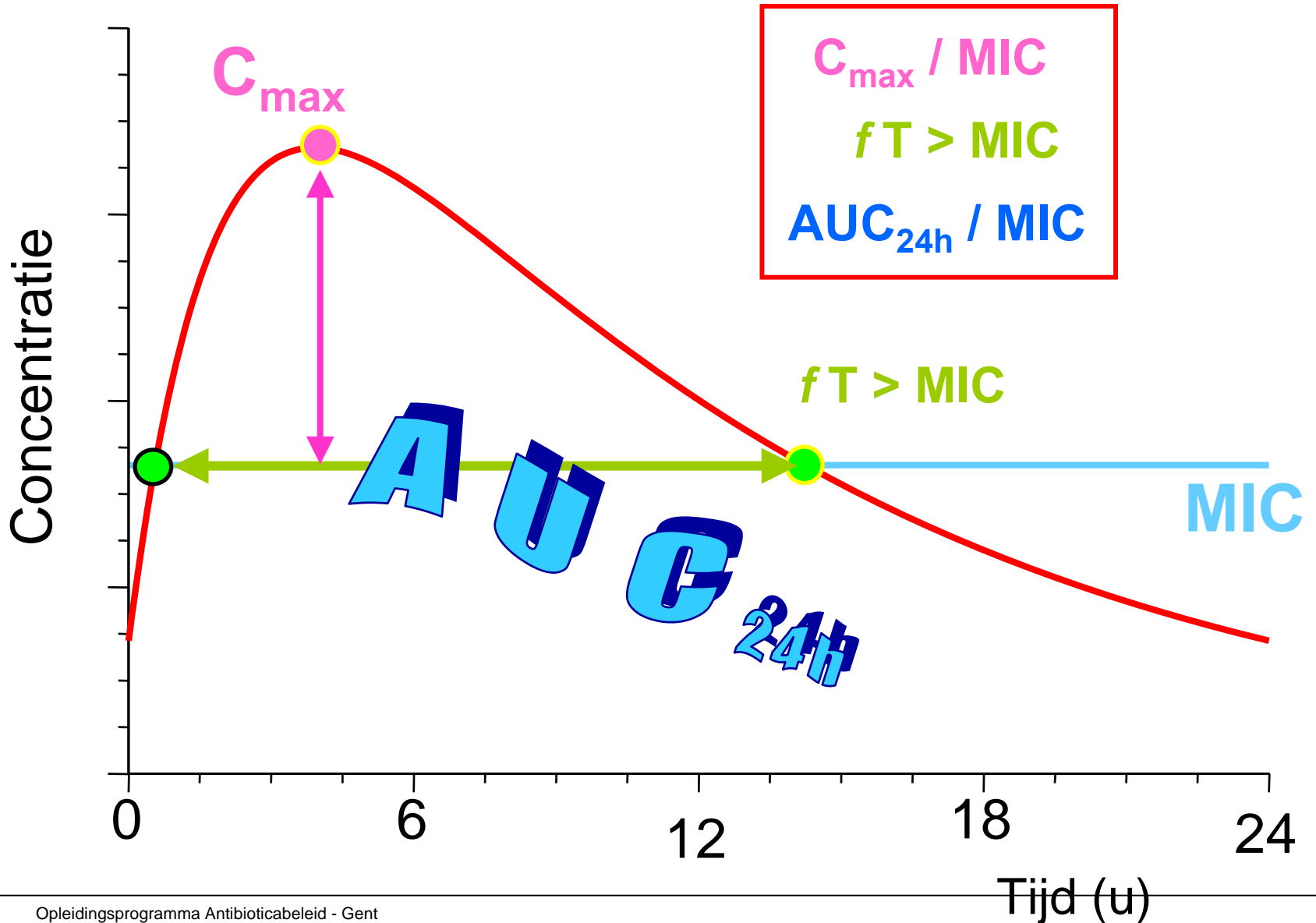
Eerste conclusies ... (3 van 3)

- Voor de meeste andere antibiotica is de situatie gemengd (**tijds- en concentratie afhankelijk**), met matig tot belangrijk post-antibioticum effect
 - Deze antibiotica worden **AUC-afhankelijk*** genoemd



* AUC is dosis / klaring !! → hogere eenheidsdosis betekent hogere piek, hoger AUC en langere tijd > MIC

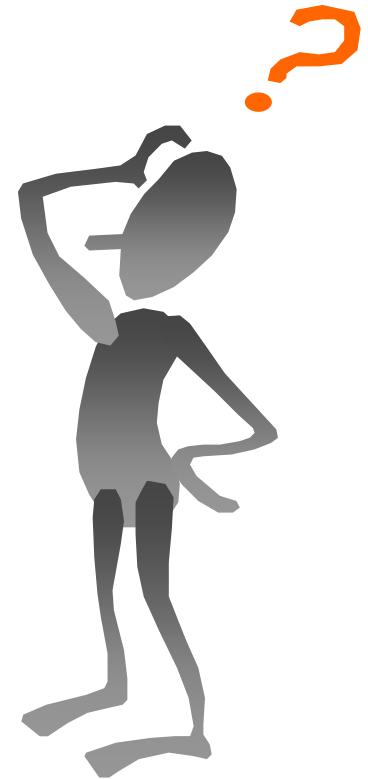
Van farmacokinetiek naar farmacodynamie...



Voornaamste PK/PD-kenmerken van antibiotica

De huidige antibiotica kunnen in 3 groepen verdeeld worden :

- tijdsafhankelijk ($f T > MIC$)
- AUC_{24h} / MIC - afhankelijk
- tegelijkertijd piek / MIC
en AUC_{24h} / MIC -afhankelijk



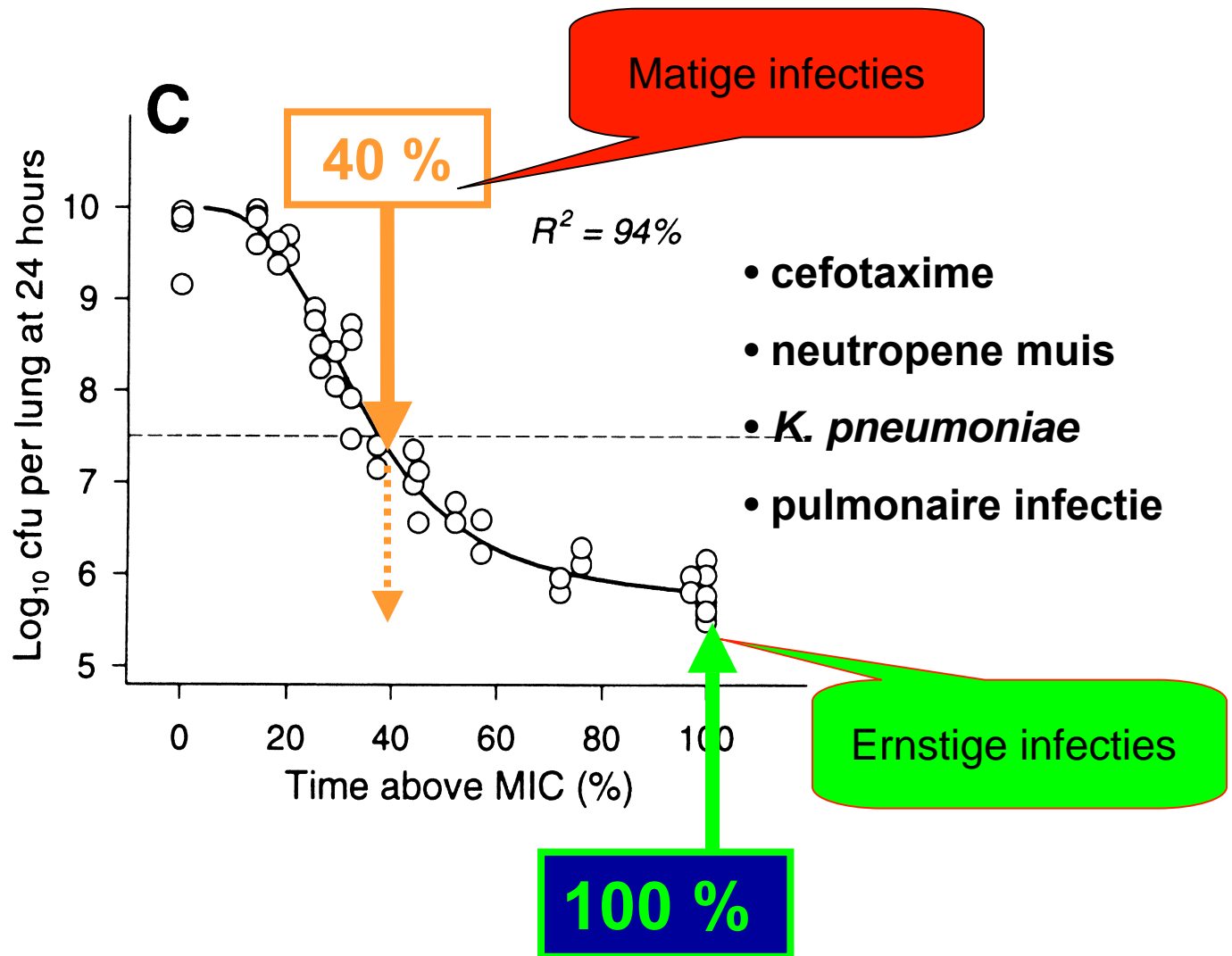
Antibiotica van Groep # 1

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

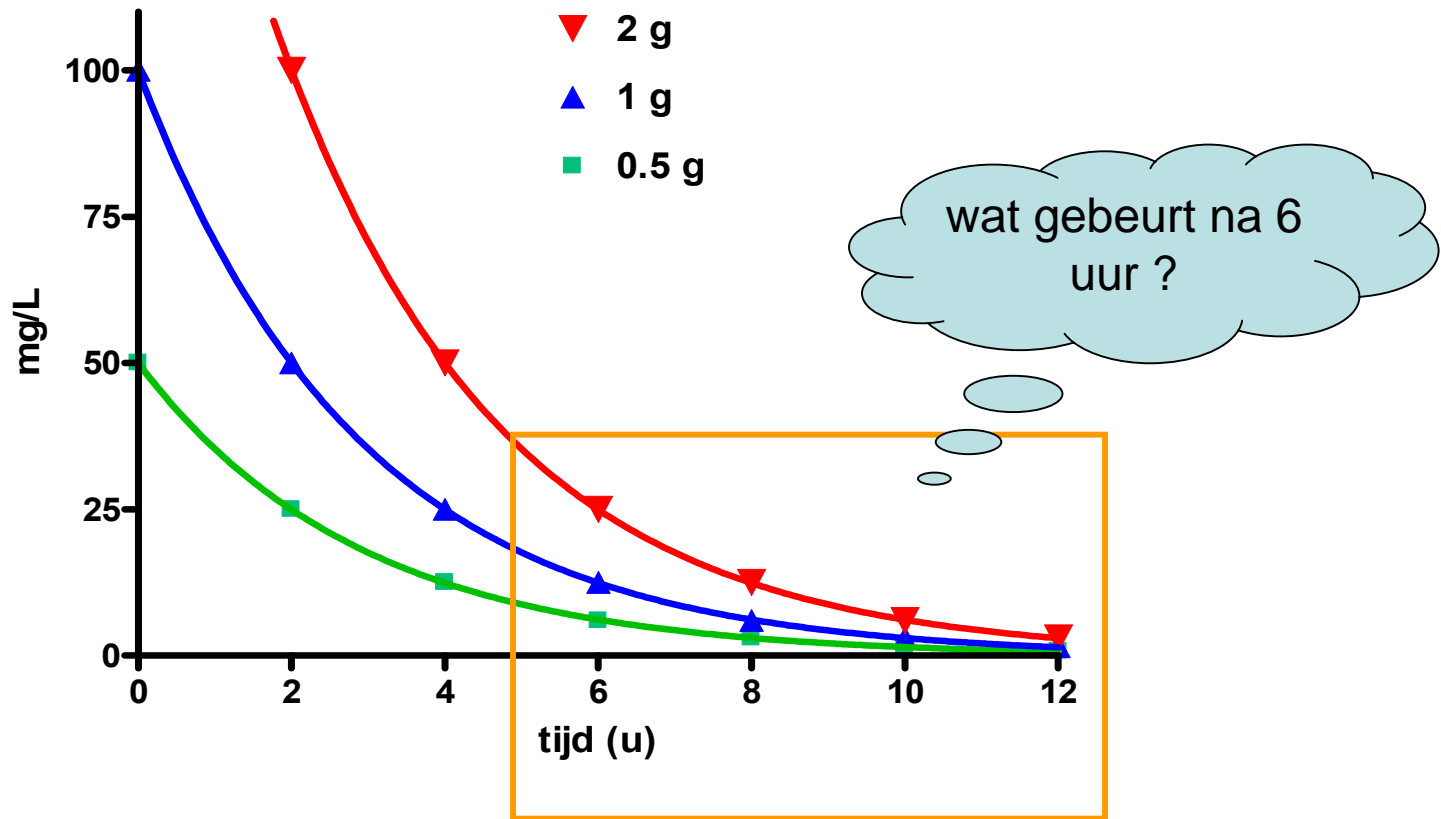
1. Antibiotica met tijdsafhankelijke effecten en geen of weinig aanhoudende nawerking (postantibiotisch effect)

AB	PK/PD-parameter	Doel
β -lactams flucytosine	<i>f</i> Tijd > MIC	Duur van de blootstelling maximaliseren

Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



Typische farmacokinetiek van een β -lactam IV *



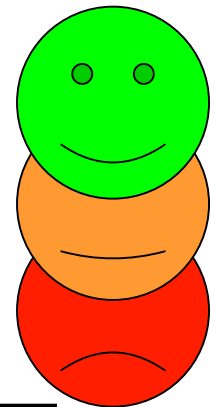
* éénmalige toediening; halfwaardetijd van 2u ; $V_d = 0.2$ l/kg

Typische farmacokinetiek van een β -lactam IV *

tijd (uren)	serumconcentratie (mg/L) na:		
	0.5 g	1 g	2 g


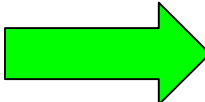
Hoelang zou U graag wachten ?

6	6	12	25
8	3	6	12
12	0.75	1.5	3



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

Optimalisatie van β -lactams IV tegenover “hardnekkige” organismen

- 2 g elke 12u  $f T > MIC = 100 \%$
enkel voor $MIC \leq 3 \text{ mg/L}$!
- 2 g elke 8 u  $f T > MIC = 100 \%$
enkel voor $MIC \leq 12 \text{ mg/L}$

Een meer frequente toediening is een goede optie om de activiteitslimiet van β -lactams te verhogen bij moeilijke gevallen ...



**PK / PD - kritisch punt voor een β -lactam IV:
 $MIC < 8 \text{ } \mu\text{g/ml}$**

Antibiotica van groep # 2

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

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

AB

PK/PD Parameter

Doel

glycopeptiden *

tetracyclinen

macroliden

linezolid

streptograminen

AUC_{24h} / MIC

Dag dosis
optimaliseren

meer over glycopeptiden later...

Antibiotica van groep # 3

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

3. Bactericide antibiotica concentratie-afhankelijk en met lange nawerking (postantibiotisch effect)

AB	PK/PD parameter	Doel
aminoglycosiden fluorochinolonen daptomycine telithromycine amphotericine	piek / MIC en AUC_{24h} / MIC	Piek en dag dosis optimaliseren

Aminoglycosiden: piek is meest kritiek ...

- om nefrotoxiciteit te verminderen, "een-keer-per dag dosering" is aanbevolen...
- voor optimale doeltreffendheid, piek moet 8 x de MIC bereiken
- dosis = 8 x MIC x Vd
- gemiddelde patiënten:
 - gentamicine / tobramycine / netilmicine 6 mg/kg
→ piek ~ 16 mg/L → beperking tot MIC ~ 2 mg/L
 - amikacine 15 mg/kg
→ piek ~ 32 mg/L → beperking tot MIC ~ 4 mg/L



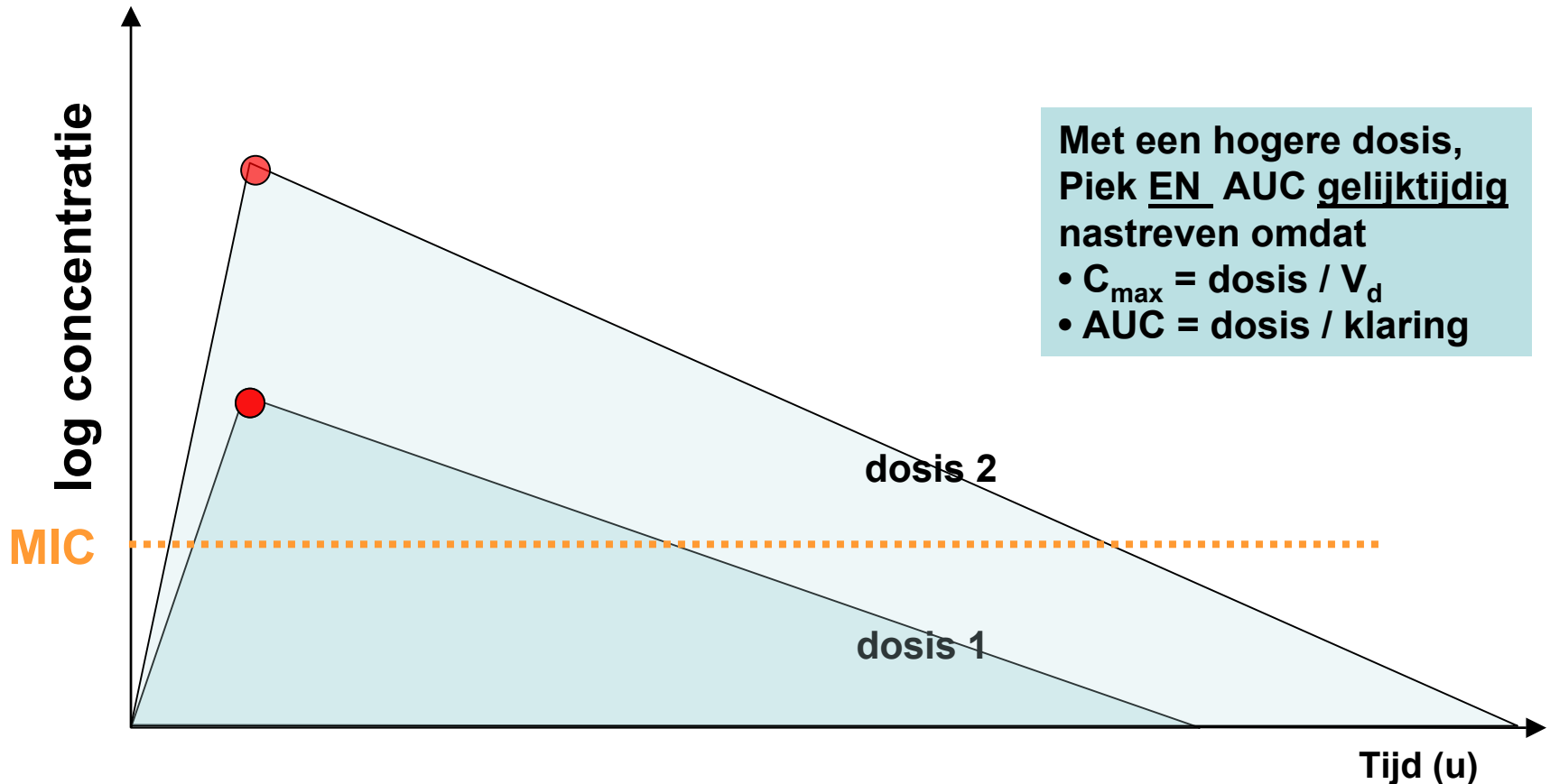
Kritische PK / PD -punten voor aminoglycosiden

- Genta, Netil, Tobra : 2 µg / ml
- Amika / Isepa : 4 µg / ml

Fluorochinolonen: een piek EN een AUC verkrijgen

De toegediende dosis verhogen ter optimalisatie van :

- de AUC/MIC \Rightarrow zou $> 30-100$ moeten zijn
- en de piek/MIC \Rightarrow zou > 10 moeten zijn



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

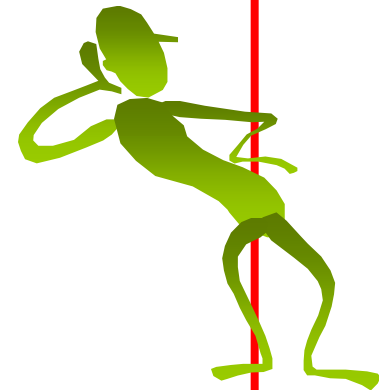
We herhalen :

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

- een **24u-AUC /MIC > 30*** - **125**** behalen evenals
- een **piek / MIC > 10**

 doeltreffendheid

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



* Gram + en immunocompetent patiënt

** Gram - en/of immunogecopromitteerde patiënt

PK/PD breekpunten voor fluoroquinolonen

Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity ($\mu\text{g/ml}$) for
		C_{max} in mg/L total/free (dose)	$\text{AUC}_{24 \text{ h}}$ (mg \times h/L) total/free	Efficacy ^b
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

Aanpassing van de dosis volgens de MIC: voorbeeld voor levofloxacin

dagelijkse dosis
van levofloxacin

AUC_{24h} *

Grens MIC

voor $AUC_{24h} / MIC = 125^{**}$

250

23

~ 0.2

500

45

~ 0.4

1000

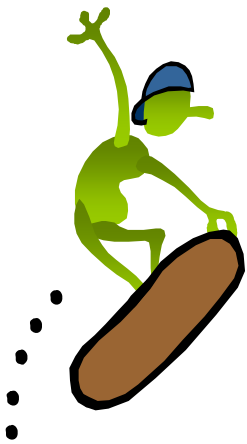
90

~ 0.8

* gebaseerd op een klaring van 175 mL/min
na veelvoudige dosissen voor een volwassene van 65 kg

** Gram - infectie

welke zijn de
levofloxacin MIC's in
Uw omgeving ?

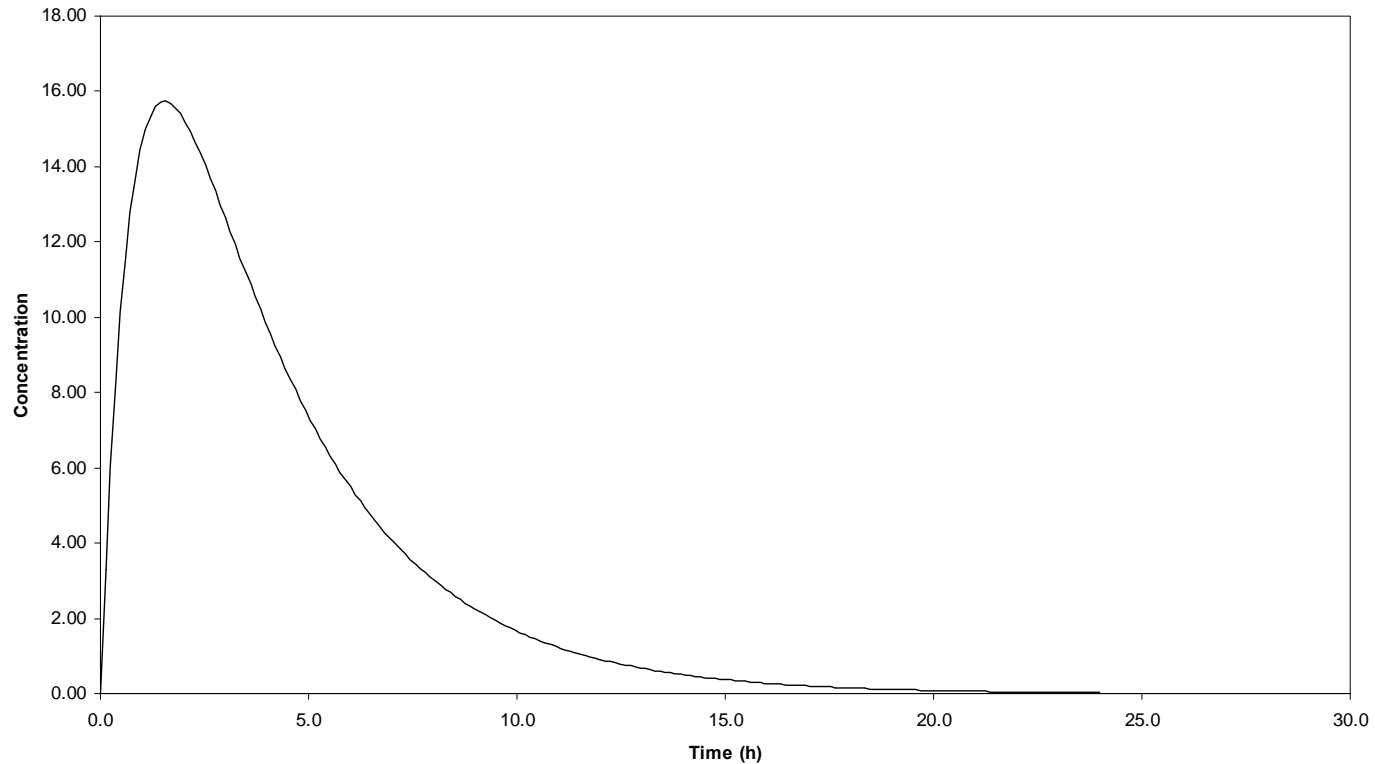


PK/PD : wat moeten we onthouden ?

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

Maar zijn de bloedspiegels voorspelbaar ?

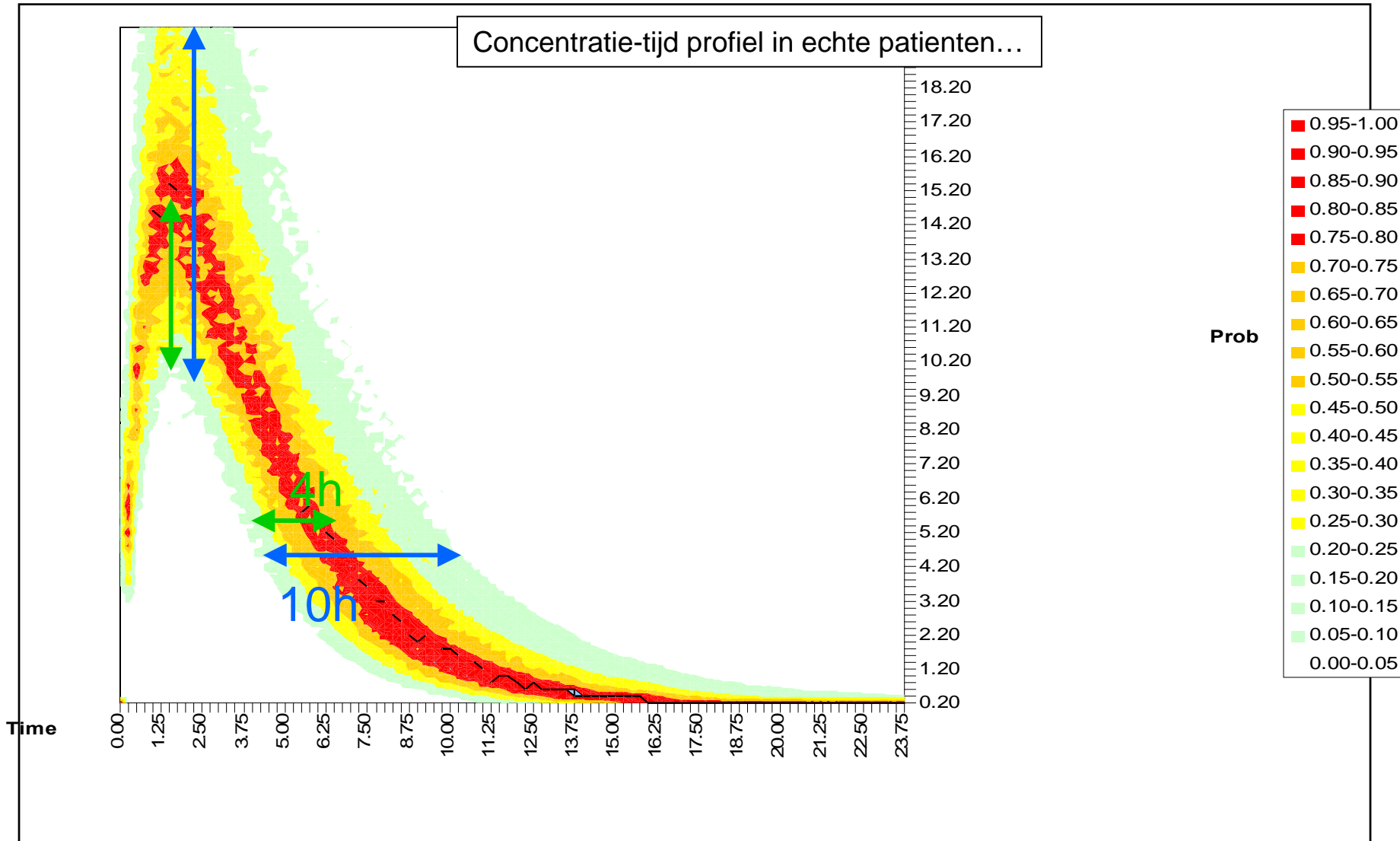
Concentratie-tijd profiel van een beta-lactam in vrijwilligers
 $V_d = 20 \text{ L}$, $k_a = 1.2 \text{ h}^{-1}$, $k_e = 0.3 \text{ h}^{-1}$



van J. Mouton, ISAP workshop

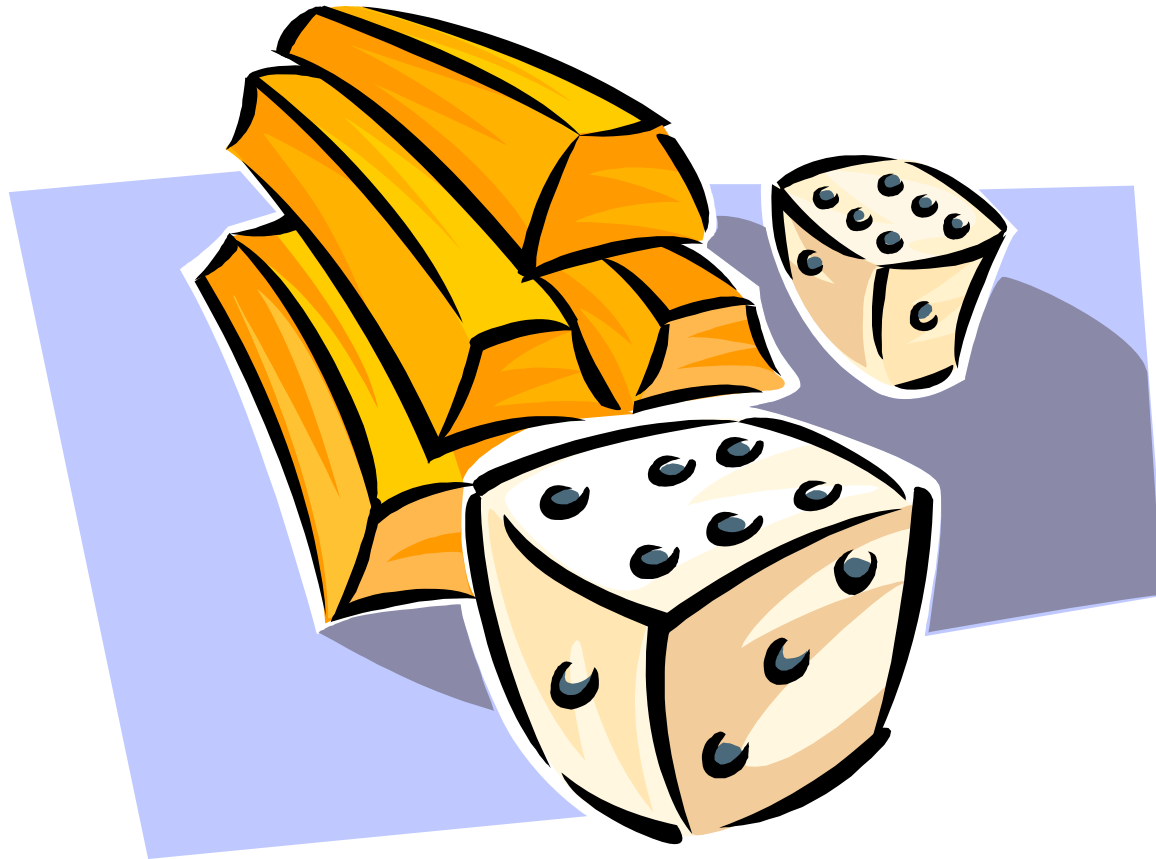
Dit is de realiteit ...

Concentratie-tijd profiel in echte patienten...

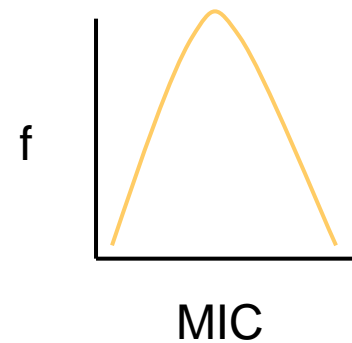
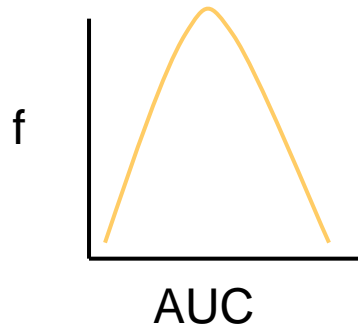


van J. Mouton, ISAP workshop

“Monte Carlo”-simulatie



“Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC) *

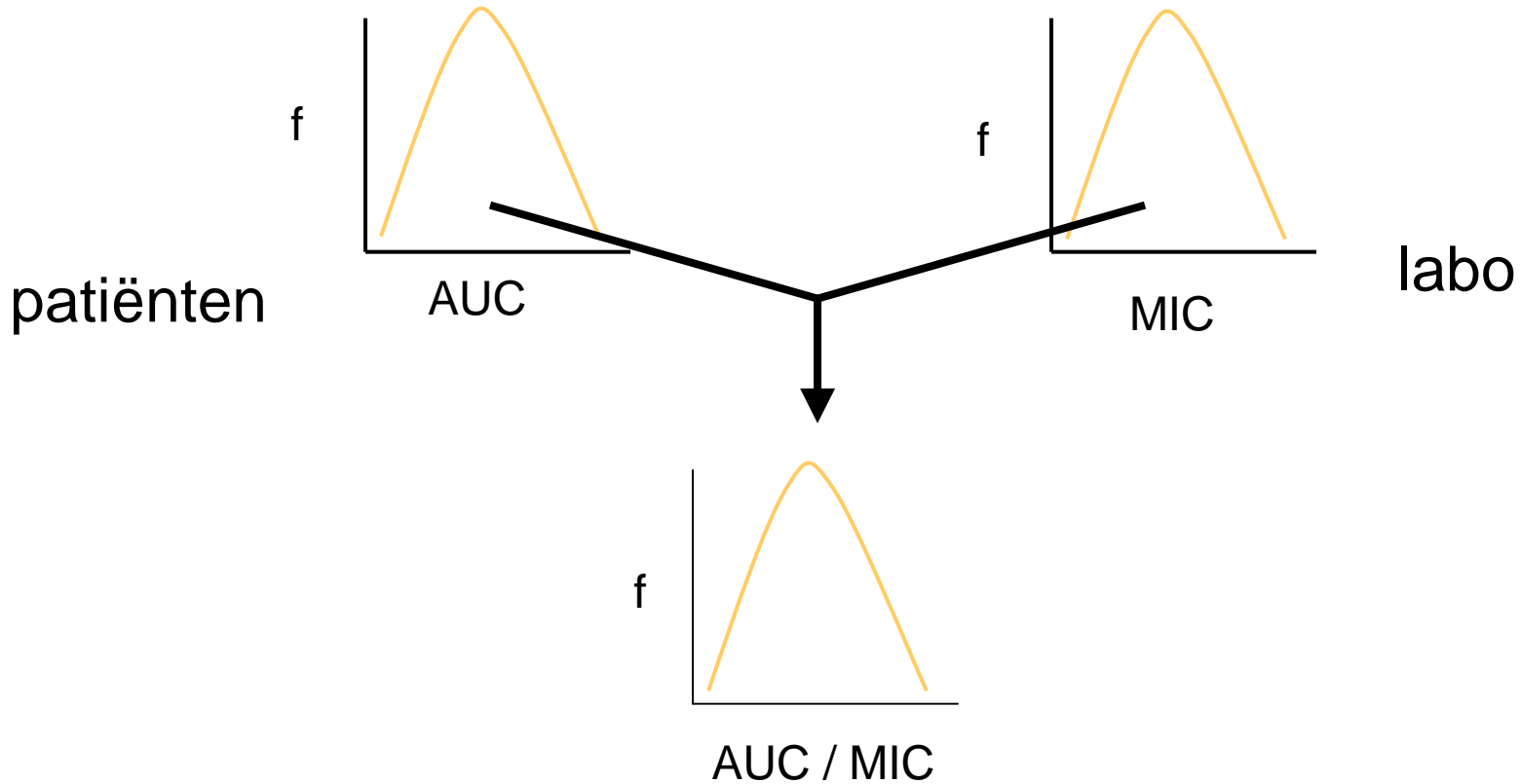


1. AUC-verdeling bij de patiënten (PK)

2. MIC-verdeling van de bacteriën

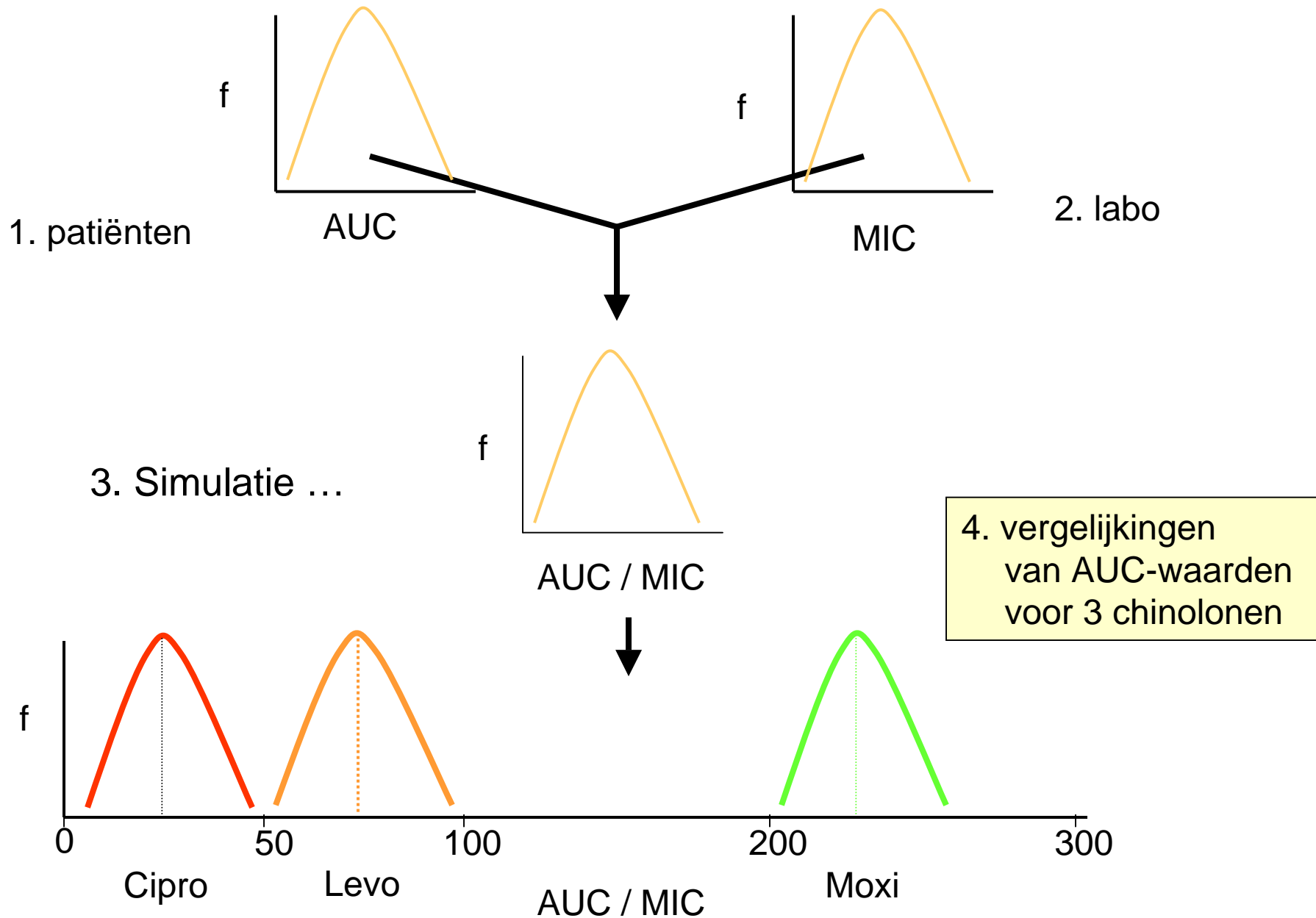
* dus, voor en chinolone...

“Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)

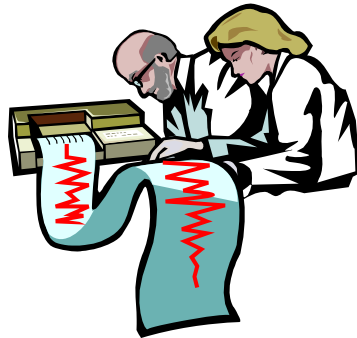


3. Simulatie van AUC/ MIC-verdeling

“Monte Carlo”-simulatie voor pneumococcen (gebaseerd op AUC/MIC)



Farmacodynamie: welke zijn de methoden



- *in vitro* modellen
- Dierenmodellen
- Klinische studies
- Populatiestudies



Maar hoe kan IK dit gebruiken ?

1. ken de antibioticum en zijn PD parameter
 - tijd-, AUC_{24h} -, of C_{max} - afhankelijkheid
2. zoek naar de pertinente farmacokinetiek gegevens voor de aanbevolende dosering ...
3. ken de relevante "PK/PD parameter – MIC" verhouding die zal doeltreffendheid bieden
 - β -lactamen: $fT > MIC = 30$ to 100 % of het dag
 - aminoglycosiden: $C_{max} = 8 \times MIC$
 - fluoroquinolonen: $C_{max} = 10 \times MIC$ en $AUC_{24h} = 30-100 \times MIC$
 - vancomycine: $AUC_{24h} = 350 \times MIC$ (en boven)
 - macroliden: $AUC_{24h} = 30 \times MIC$
 - tetracyclinen (met tigecycline): $AUC_{24h} = 7-10 \times MIC$
4. zie of dit in verband met uw epidemiologie is ... →

Kijk naar de
bijsluiter en
publicaties,
...
of
vraag and
de firma...
(ze kennen
dat !)

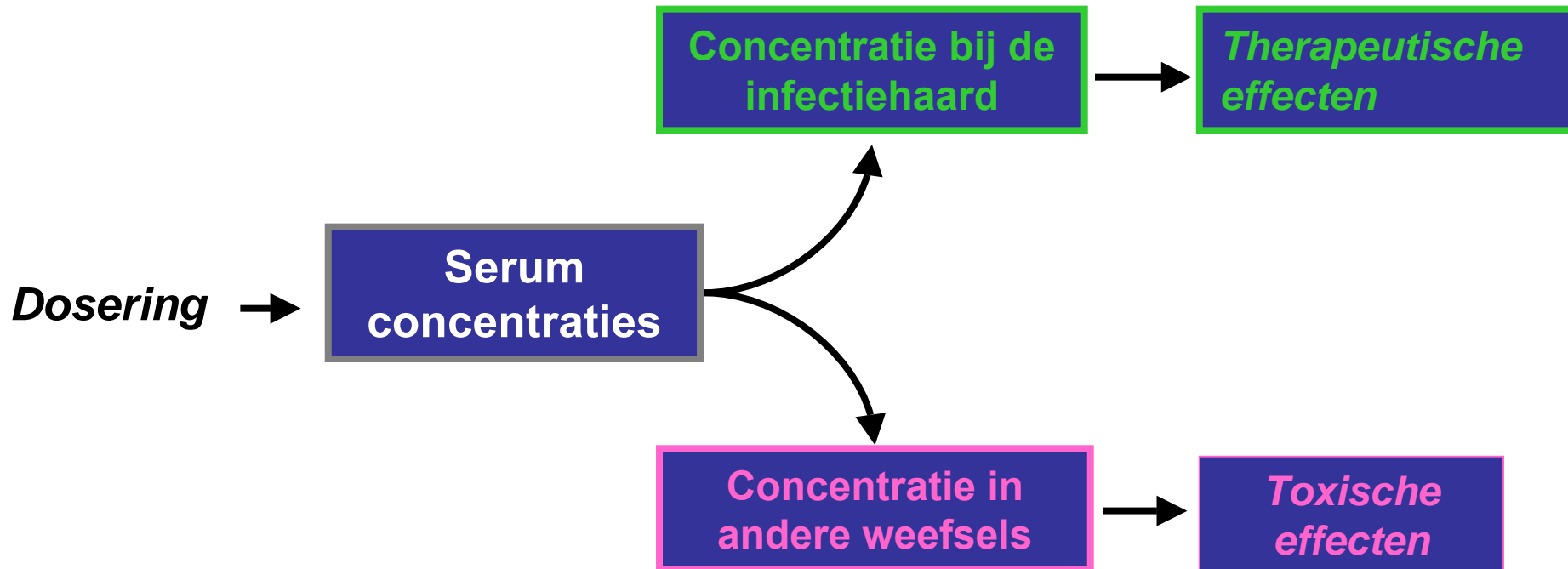
Vraag aan uw
microbioloog ...
ze / hij weet dat

Maar wacht nog een minuutje ...voor EUCAST breekpunten...

Farmacokinetiek



Farmacodynamie



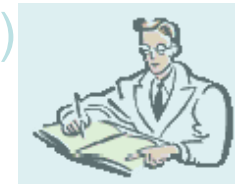


Maar waar zijn we nu ? ...

1. Basis microbiologische parameter: MIC



2. Farmacokinetiek (PK) en Farmacodynamie (PD)
het concept en de methode
het gebruik van de grootste antibioticaklassen



3. Toepassingen
EUCAST breekpunten – continu infuus



4. Resistentie



5. Geselecteerde referenties



Breekpunten ?



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)

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

– intermediair...

(I)

– resistent ...

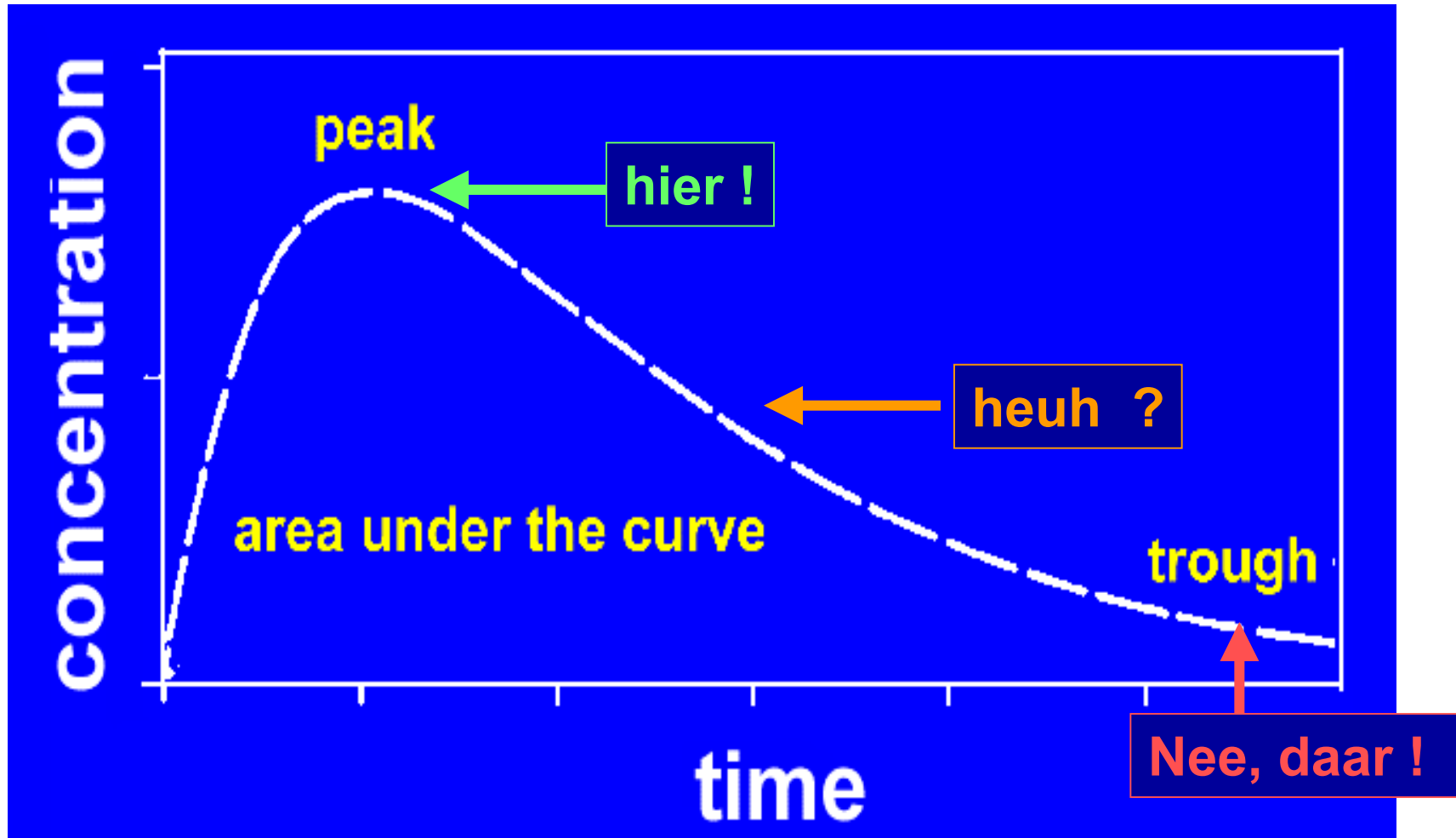
(R)



Ja, dan moesten normaal de breekpunten PK/PD in rekening houden ...

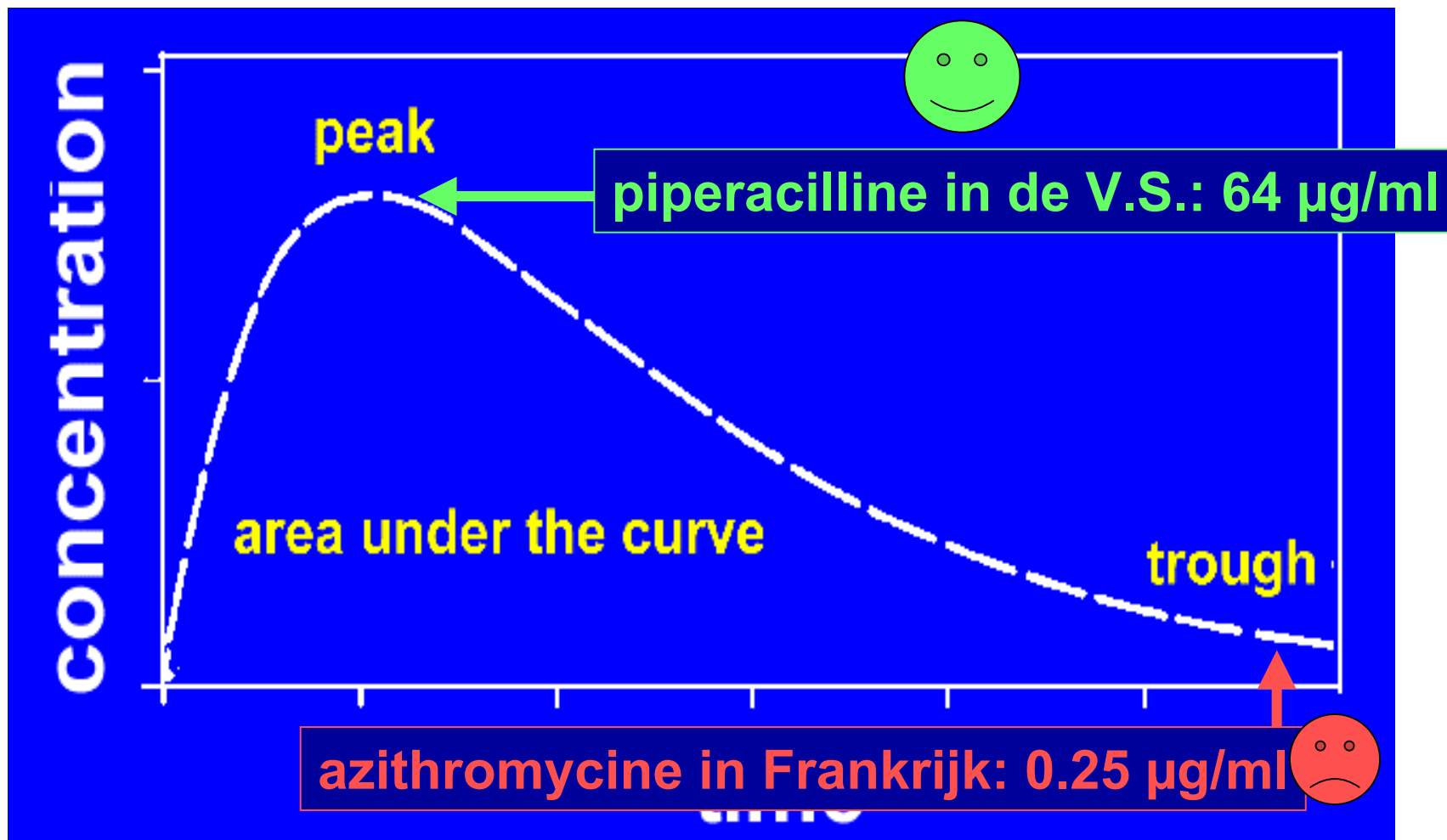
¹ kan omgezet worden in een MIC (zie verder); geautomatiseerde systemen gebruiken groeisnelheid...

Waar moet het breekpunt liggen in verband met serum concentraties?



Piek of Dal ?

Oude breekpunten: 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 (te hoog !)
 - 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* (nu CLSI)

Een eenvoudig voorbeeld

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

Niettemin gebruikten microbiologen deze breekpunten dagelijks 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

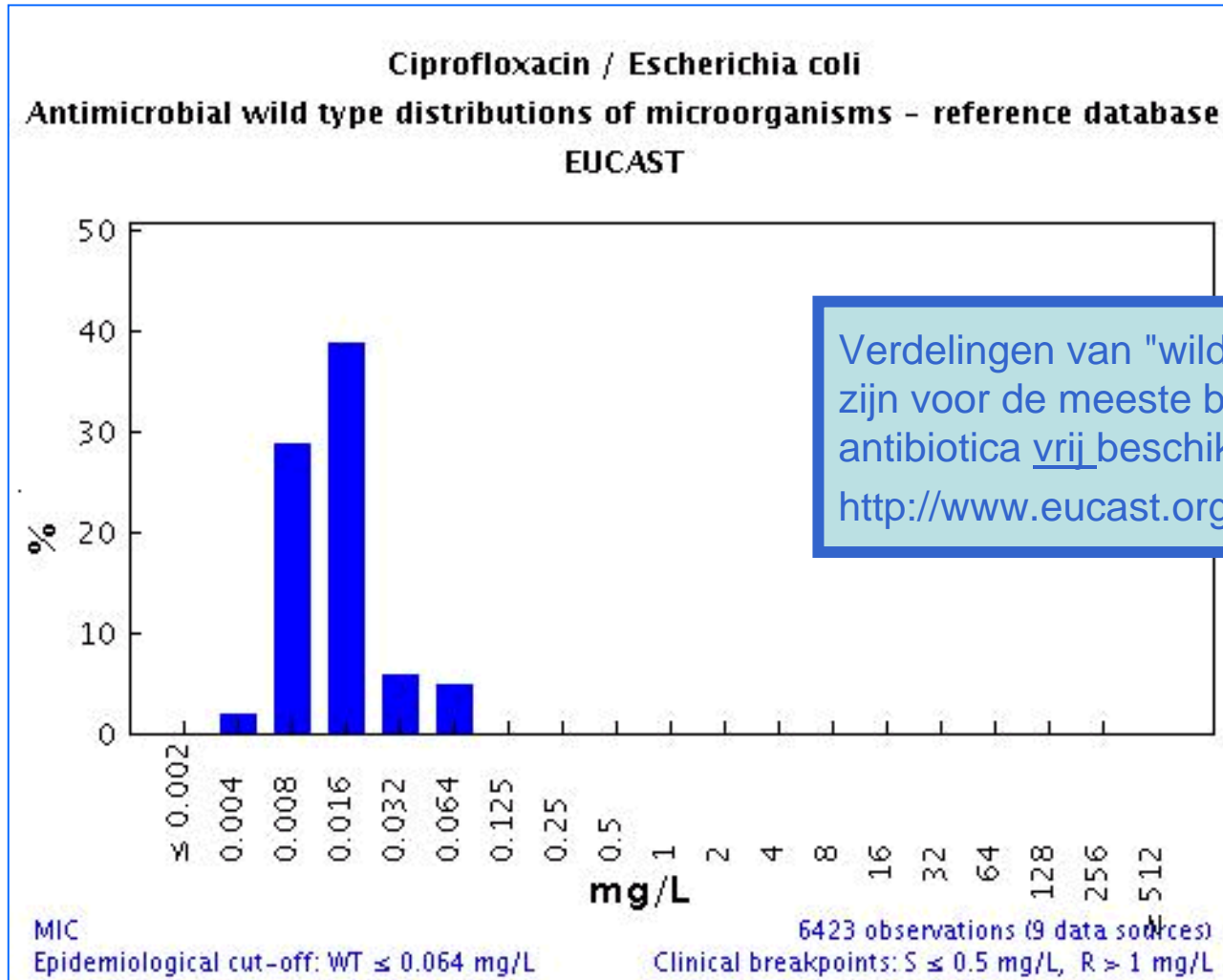
- **In Europa**

- **gemeenschappelijke** breekpunten opstellen voor de opvolging/surveillance van antibioticaresistentie
- de **klinische breekpunten** voor bestaande antibiotica en nieuwe moleculen **harmoniseren op een rationele manier (met o.a. PK/PD)**
- **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^{ste} stap: definitie van MIC verdelingen voor epidemiologische "cut off" waarden ("wilde stammen")

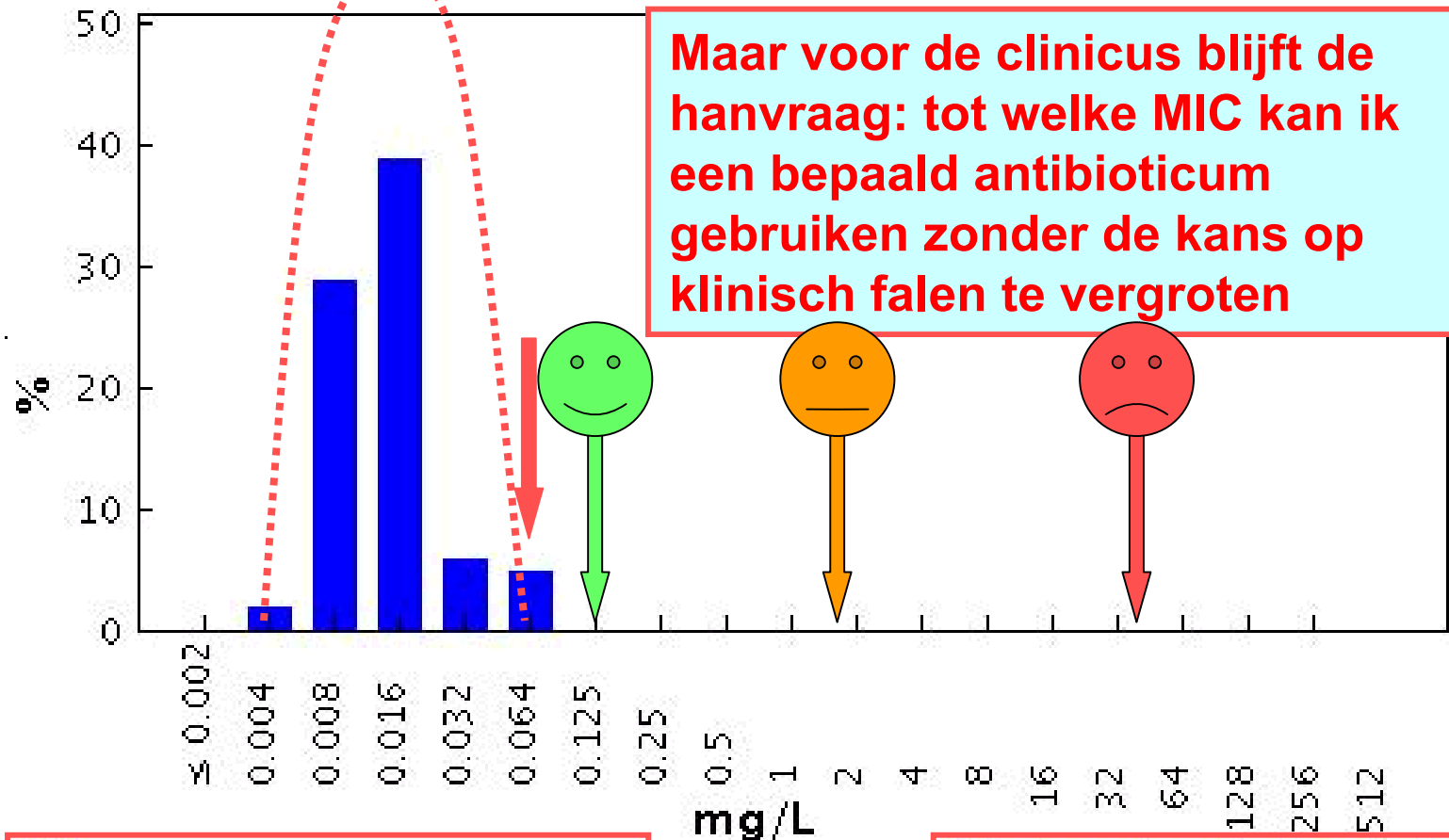


Epidemiologische "cut-off" waarden veranderen **niet** naargelang de omstandigheden ...

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)

2de stap: 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 <http://www.eucast.org>

7. Provisoire breekpunten werden aan de Nationale Commissies (GB, F, NL, N, N, S) voorgelegd voor commentaar

8. Raadpleging van:

- **EUCAST General Committee**
- **specifieke commissies van deskundigen indien nodig (*Neisseria*, anaeroben, ...)**
- **Farmaceutische Nijverheid**
- **Fabrikanten van toestellen**
- **iedereen via EUCAST website**

9 . Publicatie van een "*rationale document*" op de website <http://www.eucast.org>

Het resultaat... (op <http://www.eucast.org>)

Fluoroquinolones - EUCAST clinical MIC breakpoints

2006-06-20 (v 2.2)

Fluoroquinolone ²		Species-related breakpoints (S</R>)											Non-species related breakpoints ¹ S</R>
		Enterobacteriaceae ³	Pseudo-monas ⁴	Acineto-bacter	Staphylococcus	Enterococcus	Streptococcus A,B,C,G	S.pneumoniae ⁵	H.influenzae M.catarrhalis	N.gonorrhoeae	N.meningitidis ⁸	Gram-negative anaerobes	
Ciprofloxacin	RD	0.5/1	0.5/1	1/1 ⁴	1/1 ⁵	--	--	0.125/2	0.5/0.5 ⁷	0.03/0.06	0.03/0.06	--	0.5/1
Levofloxacin	RD	1/2	1/2	1/2	1/2	--	1/2	2/2	1/1 ⁷	IE	IE	--	1/2
Moxifloxacin	RD	0.5/1	--	--	0.5/1	--	0.5/1	0.5/0.5	0.5/0.5 ⁷	IE	IE	IE	0.5/1
Norfloxacin	RD	0.5/1	--	--	--	--	--	--	--	IE	--	--	0.5/1
Ofloxacin	RD	0.5/1	--	--	1/1 ³	--	--	0.125/4	0.5/0.5 ⁷	0.12/0.25	IE	--	0.5/1

Deze zijn VEEL lager dan CLSI (huidige) breekpunten die tussen 1 – 2 – 4 (ciprofloxacine) en 2 – 4 – 8 (ofloxacine) liggen

maar dicht bij de PK/PD breekpunten...

1. Non-species related breakpoints are given a species-specific S</R> value.
2. For breakpoints for organisms with multiple MIC distributions, the S</R> value is given in italics.
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 > 0.004 mg/L). The available data relate to ciprofloxacin MICs of 0.004 mg/L. The S</R> value is given in italics.
4. The S/I breakpoint for *Acinetobacter* spp is given in italics. Intermediate category for *Acinetobacter* species.
5. *Staphylococcus* spp - breakpoints apply to the use of ciprofloxacin in the prophylaxis of meningococcal disease.
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.

PK/PD breekpunten voor fluorochinolonen

Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity (µg/ml) for	
		C _{max} in mg/L total/free (dose)	AUC _{24 h} (mg × h/L) total/free	Efficacy ¹	
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.5-1
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (500 mg PO)	24/18	0.2–0.8	0.5-1
Ofloxacin	400 mg	4/3 (400 mg PO)	40/30	0.3–0.9	0.5-1
Levofloxacin	500 mg	4/2.8 (500 mg PO)	40/28	0.3–0.9	1-2
Moxifloxacin	400 mg	3.1/1.8 (400 mg PO)	35/21	0.2–0.7	0.5-1

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
breakpoints**

EUCAST antimicrobial breakpoints - M

File Edit View History Bookmarks I

Zottegem in beeld



EUCAST
EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

Clinical breakpoints

- [Penicillins](#)
- [Cephalosporins](#)
- [Carbapenems](#)
- [Monobactams](#)
- [Fluoroquinolones](#)
- [Aminoglycosides](#)
- [Glycopeptides](#)
- [Macrolides, ketolides & clindamycin, dalfopristine/-quinopristine,](#)
- [Tetracyclines](#)
- [Miscellaneous](#)

- [Fluconazole and voriconazole](#)
- Itraconazole (2008)
- Caspofungin (2008)

Voor welke antibiotica zijn breekpunten beschikbaar ?

→ voor bijna alle antibiotica zijn EUCAST breekpunten nu vrij beschikbaar op <http://www.eucast.org> (surf naar "Clinical breakpoints")

Penicillins - EUCAST clinical MIC breakpoints 2008-06-27
 (version 1.2)

En voor penicillinen...

Penicillins Click on antibiotic name to see wild type MIC distributions.		Enterobac-	Pseudo-	Acineto-	Sta-	coccus ^E	coccus ^F A,B,C,G	moniae ^G
		teriaceae ^A	monas ^B	bacter ^C	coccus ^D			
Benzylpenicillin	RD	–	–	–	0.12/0.12	Note ^E	0.25/0.25	0.06/2
Ampicillin^N	RD	Note ^A /8	–	–	Note ^D	4/8	Note ^F	0.5/2
Ampicillin/sulbactam^O	RD	Note ^A /8	–	IE	Note ^D	4/8	Note ^F	Note ^G
Amoxicillin	RD	Note ^A /8	–	–	Note ^D	4/8	Note ^F	Note ^G
Amoxicillin/clavulanate^O	RD	Note ^A /8	–	–	Note ^D	4/8	Note ^F	Note ^G
Piperacillin	RD	8/16	16/16	IE	Note ^D	Note ^E	Note ^F	Note ^G
Piperacillin/tazobactam^O	RD	8/16	16/16	IE	Note ^D	Note ^E	Note ^F	Note ^G
Ticarcillin	RD	8/16	16/16	IE	Note ^D	Note ^E	Note ^F	Note ^G
Ticarcillin/clavulanate^O	RD	8/16	16/16	IE	Note ^D	Note ^E	Note ^F	Note ^G
Phenoxymethylpenicillin	RD	–	–	–	Note ^D	–	Note ^F	Note ^G
Mecillinam^P	RD	8/8	–	–	–	–	–	–

Oude piperacilline NCCLS
 breekpunten voor *Pseudomonas*
 waren $S \leq 64$ en $R \geq 128$!!!

Kortom, het gebruik van EUCAST beekpunten zal U helpen om

- "zonder niets te weten en te bemerken" PK/PD in uw omgeving te introduceren
- beter de clinici over verwachte doeltreffendheid te adviseren in verband met de lokale epidemiologie en de gebruikte antibiotica

Hoe zullen de EUCAST breekpunten in de praktijk ingevoerd worden (bestaande antibiotica) ?

- Breekpunten van EUCAST kunnen onmiddellijk door iedereen gebruikt worden op basis van MIC ...
- De nationale commissies (GB, F, NL, D, N, S) hebben zich ertoe verbonden om de breekpunten van EUCAST in hun respectieve landen te implementeren ... en de andere landen zullen volgen in 2010...
- Het merendeel van de automatische systemen kan vanaf nu geherprogrammeerd worden om breekpunten van EUCAST te gebruiken (**bel uw leverancier...**)... en elk systeem zal in 2009 automatisch *up-to-date* gemaakt worden...
- Er zal einde van 2009 een Europese standaard voor antibioticum disks beschikbaar zijn...

En wat voor België / Et en Belgique ?



Des discussions animées sont en cours ...

**De Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie
(*Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique*)
stuurt de operatie...**

**Sensibiliseringscampagnes, informatie verzamelen en identificatie van
problemen werden gestart in november 2007... en loopt verder in 2008 en
2009 (b.v. "disks" problemen...)**

**De uiteindelijke bedoeling is de verandering in België te introduceren op
1 januari 2010**

Les francophones en Nederlandstaligen gaan akkoord !!

EMEA – EUCAST SOP



European Medicines Agency
Standard Operating Procedure

Title: Harmonisation of European Breakpoints set by EMEA/CHMP and EUCAST		Document no.: SOP/H/3043
Applies to: Product Team Leaders in the Human Pre-Authorisation Unit, (Co)Rapporteurs, External Experts, EUCAST		Effective Date: 14 February 2005
PUBLIC		Review Date: 14 February 2007
		Supersedes: N/A
Prepared by	Approved by	Authorised for issue by
Name: Bo Aronsson	Name: Agnès Saint Raymond	Name: Patrick Le Courtois
Signature: On file	Signature: On file	Signature: On file
Date: 10 Feb 05	Date: 10 Feb 05	Date: 10 Feb 05

1. Purpose

To describe the interaction between EMEA/CHMP and EUCAST in the process of harmonisation of European breakpoints.

Voor alle nieuwe moleculen zijn de EUCAST breekpunten de finale Europese officiële breekpunten...



Dit geldt al voor

- tigecline, daptomycine, doripenem, ...
- en 4 andere moleculen die de registratieprocedure nu doorlopen

Continu infuus ...

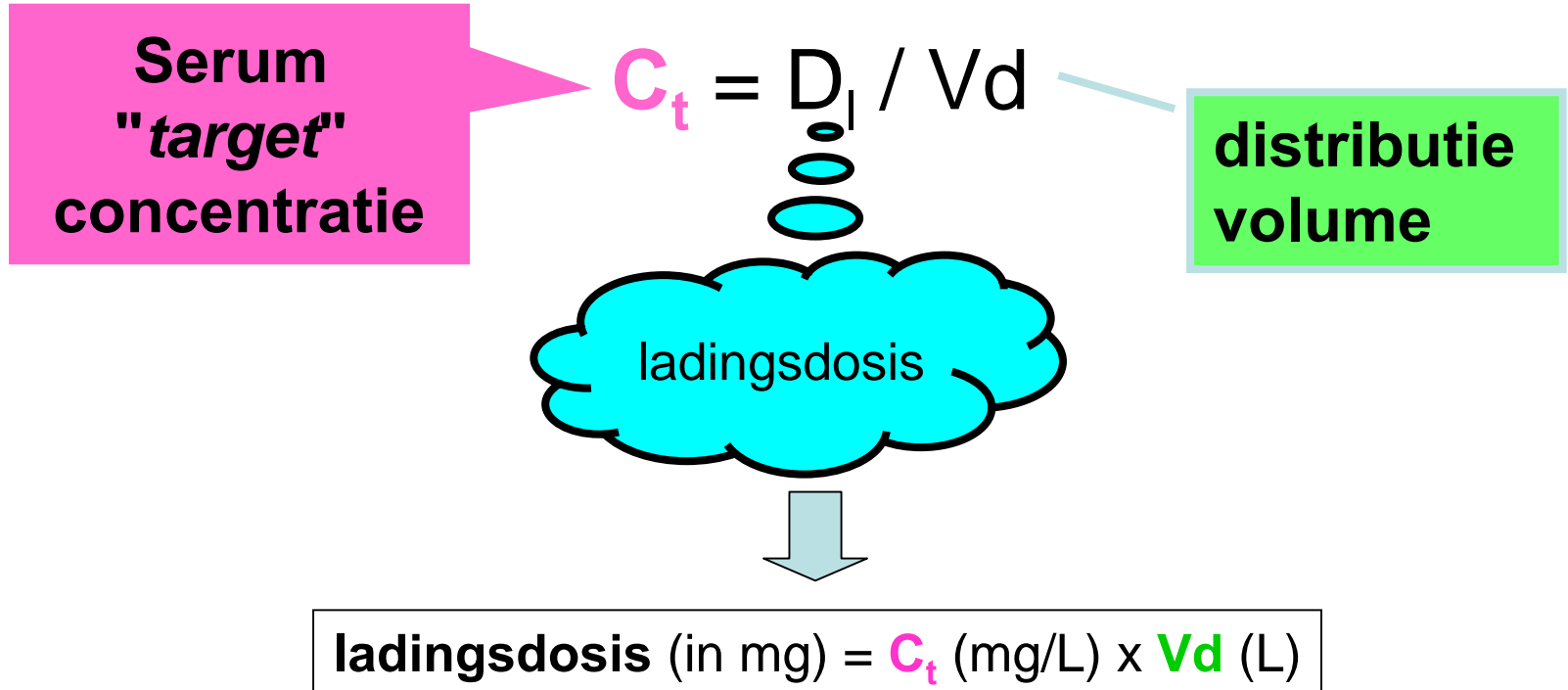


Continu infuus: welke antibiotica ?

antibiotica	dosis-respons	invloed van tijd	klinische consequenties
 <ul style="list-style-type: none">• β-lactams• glycopeptiden (*)	} gering	kritiek	} <ul style="list-style-type: none">• Blootstelling aan geneesmiddel is belangrijk• Zeer hoge concentraties zijn onbelangrijk
<hr/> <p>* globaal AUC afhankelijk maar met gering post-antibiotisch effect</p>			
 <ul style="list-style-type: none">• aminoglycosiden• fluoroquinolonen (**)	} belangrijk	beperkt	} <ul style="list-style-type: none">• Concentraties zijn wél belangrijk• Tijdsduur is niet bepalend
<hr/> <p>** piek is ook belangrijk voor preventie van resistentie</p>			

Continu infuus in het praktijk:

1. ladingdosis

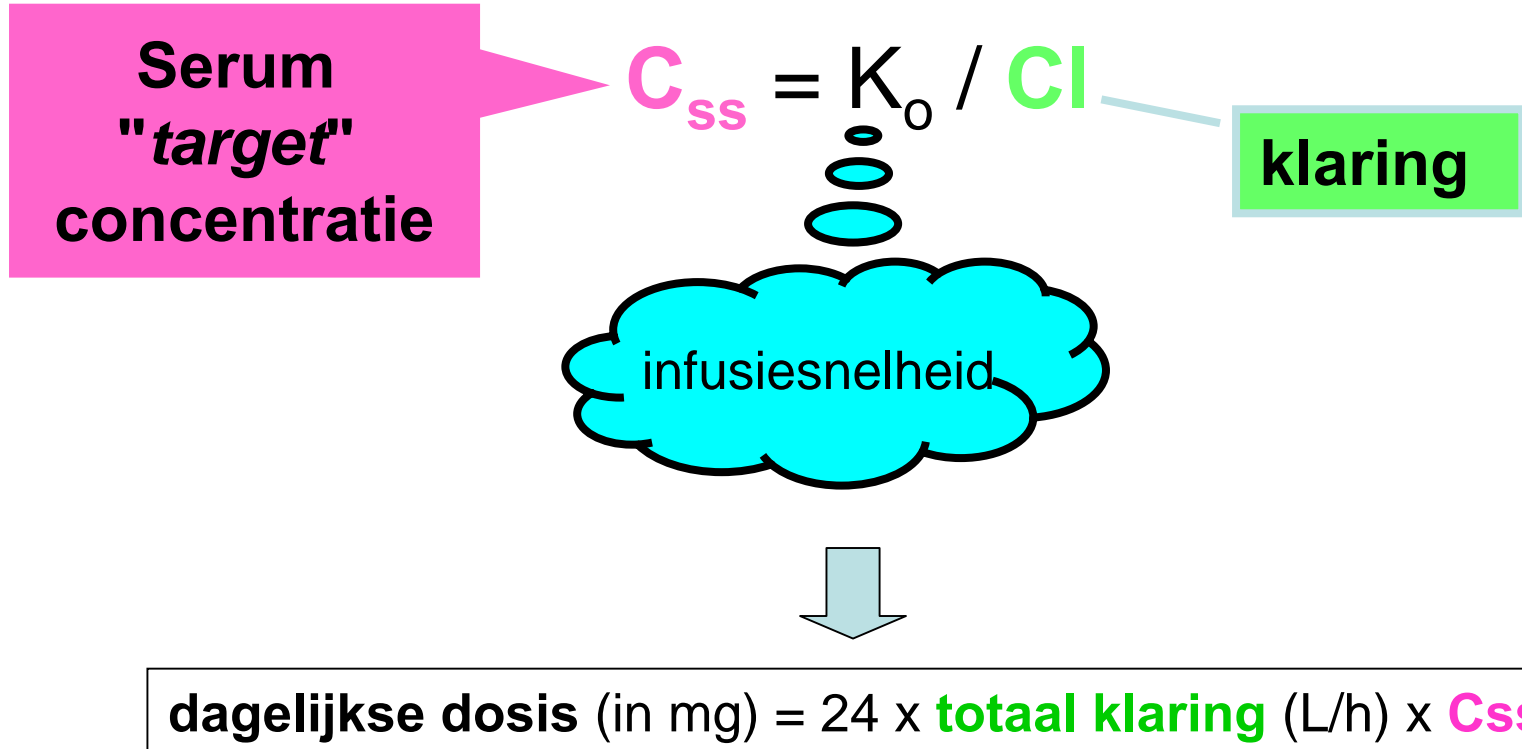


* ladingdosis is afhankelijk van het distributievolumen, en dus, van het gewicht van de patient EN zijn/haar medische situatie...

Typische distributievolumes:

- β -lactam: 0.2 - 0.4 L/kg
- vancomycine: 0.7 - 0.8 L/kg

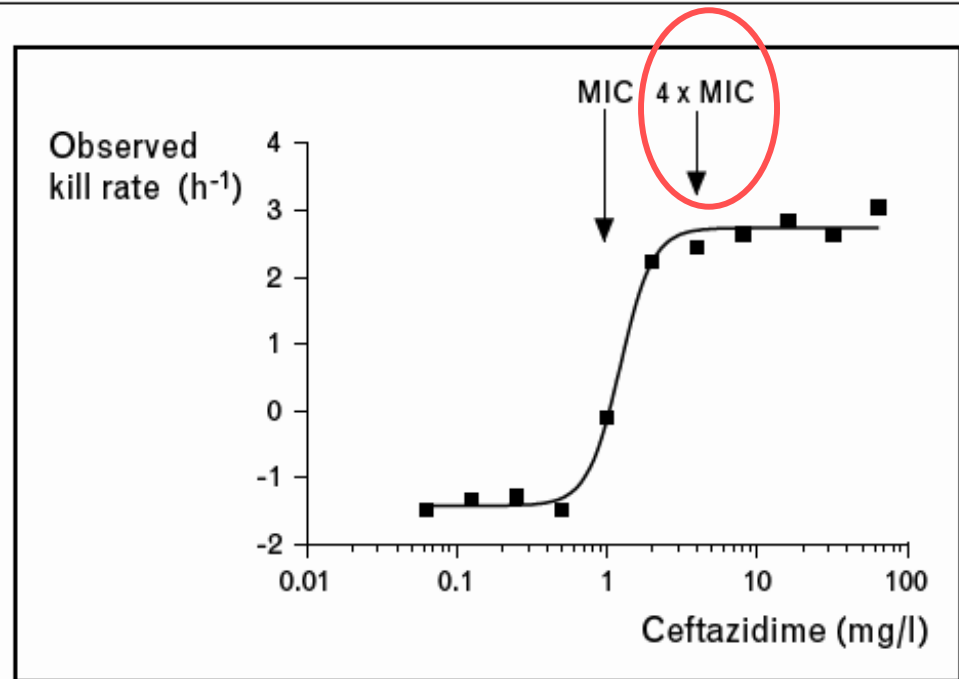
Continu infuus in het praktijk: 2: infusie



* gedurende de infusie is dosis uitsluitend afhankelijk van de klaring (dus is het gewicht niet meer van belang)

β -lactams: hoe hoog ?

Figure 2 Relationship between concentration of ceftazidime and kill rate



The relationship follows a Hill-type model with a relatively steep curve; the difference between no effect (growth, here displayed as a negative kill rate) and maximum effect is within two to threefold dilutions. The maximum kill rate is attained at around four times the minimum inhibitory concentration (MIC). Modified with permission from [16].

Mouton JW, Vinks AA. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Oct;13(5):598-606.

Continu infuus van β -lactam antibiotica: een voorbeeld...



Continuous versus Intermittent Infusion of Temocillin in Intensive Care Patients



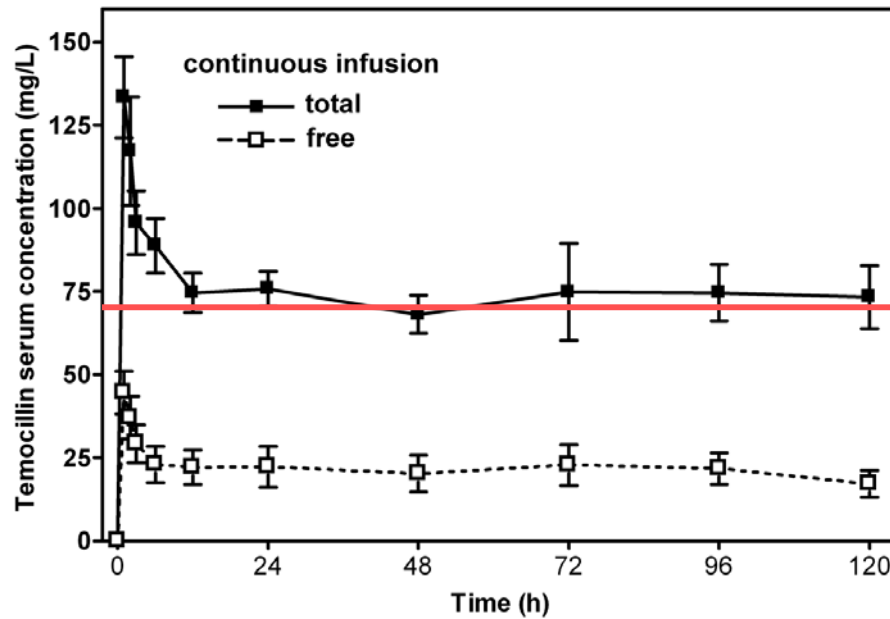
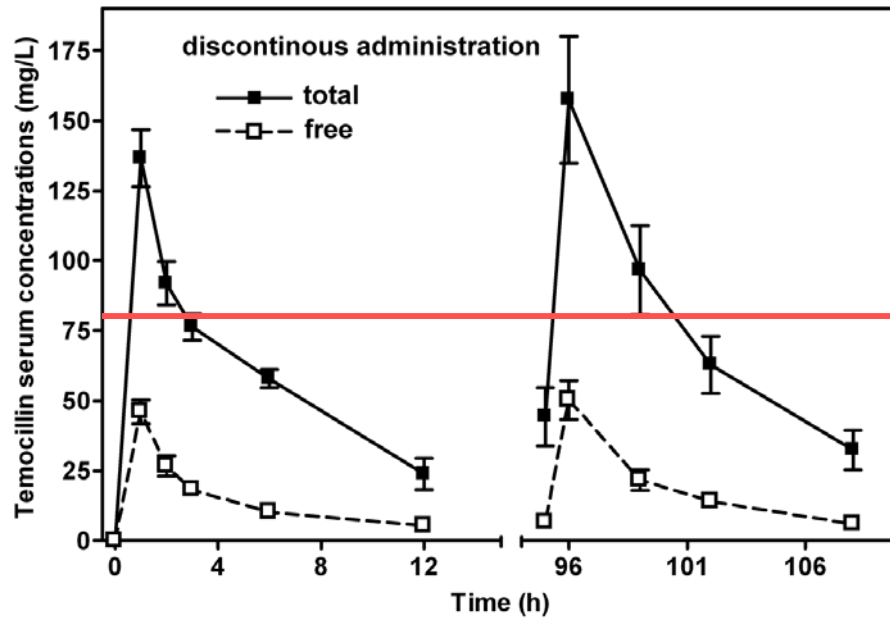
V. Basma, R. de Jongh, F. Van Bambeke, M.P. Mingeot-Leclercq, P.M. Tulkens
(Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;
Dienst voor intensieve zorgen, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk; Belgium)

- **target level: 64 mg/L** (max. MIC: 16 mg/L; Belgian bkpt van temocilline = 16 mg/L])
- ladingsdosis: 2 g (overshoot !)
- infusie: 4 g/dag (2.778 mg/min; assumed clearance: 40 ml/min)

[drug diluted in 48 ml of water; infusion through motor-operated syringe at a rate of 2 ml/h; temperature: 25°C or lower].

- RICAI, Paris, Frankrijk (december 2004)
- J. Antimicrob. Chemother. 2008 Feb;61(2):382-8

Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag

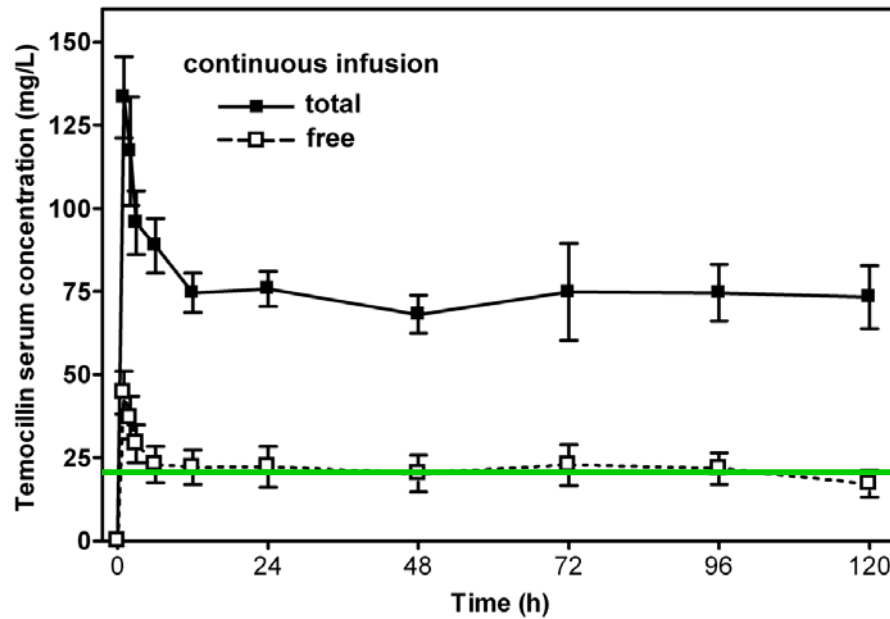
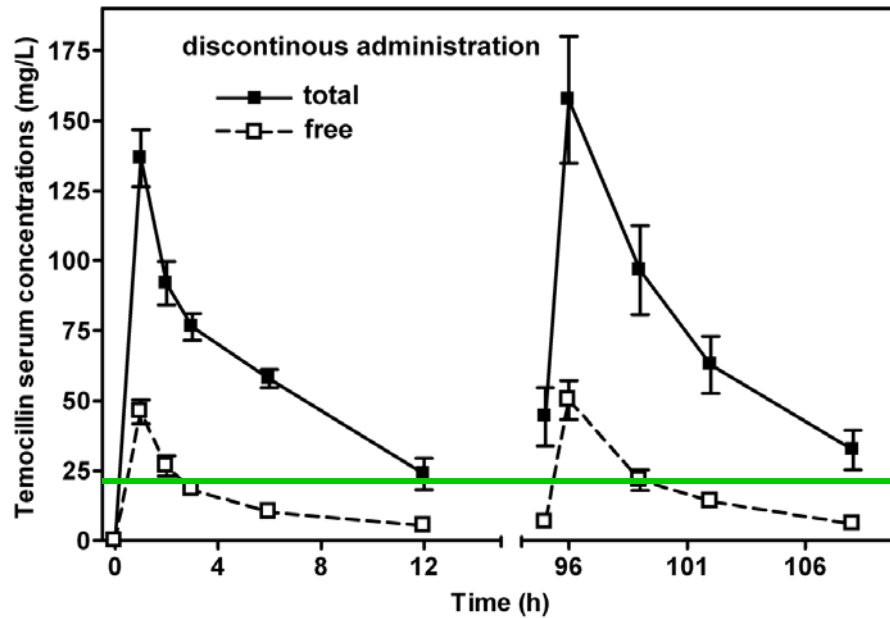


**Concentration
at equilibrium (total):
 73 ± 3
(40 - 142)**

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



Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag



Concentration
at equilibrium (free):
 23 ± 2
(12 - 42)

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



Continu infuus van β - lactams in de praktijk: farmaceutische aspecten ...

Probleem:

Zijn ze chemisch stabiel genoeg?

antwoord : testen is de boodschap

reden : een β -lactamring kan spontaan
ontbinden !

Welke β -lactam antibiotica zijn stabiel genoeg voor continu-infuus ?

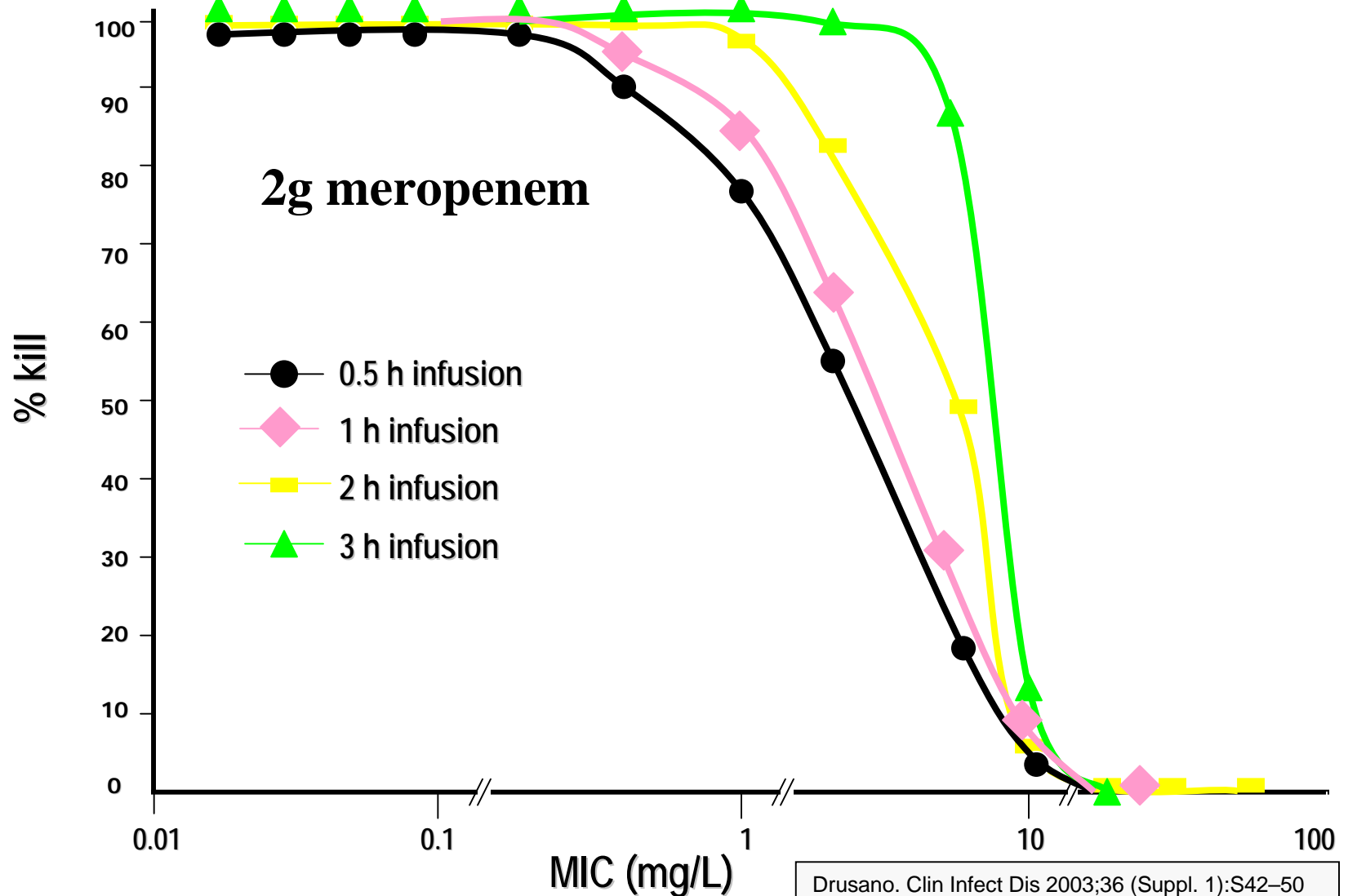
(24 u in 8-12% oplossing)

	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

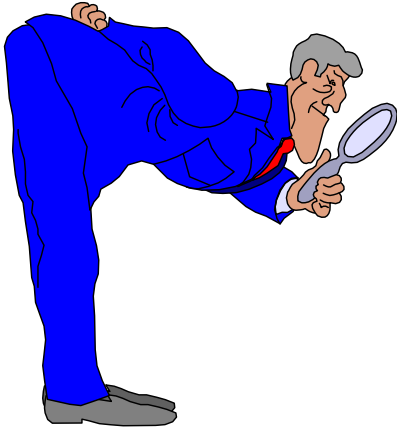


voor deze, zoals voor doripenem, is een 3u infusie het maximaal dat U kan doen !

Verbeterde potentieel doeltreffendheid van meropenem door een 3 u infuus in vergelijking met standard 0.5 u infuus



Is continu infuus mogelijk voor alle β -lactams ?

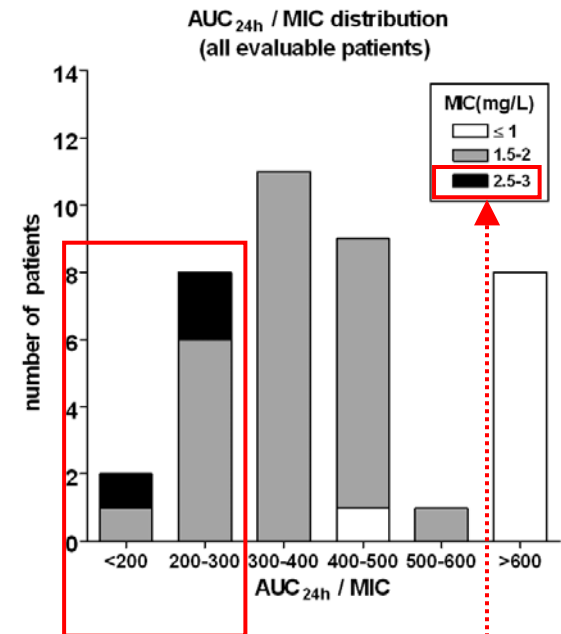
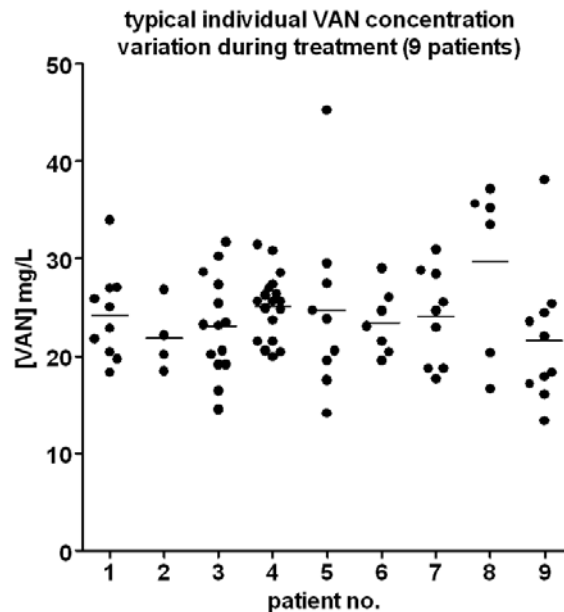
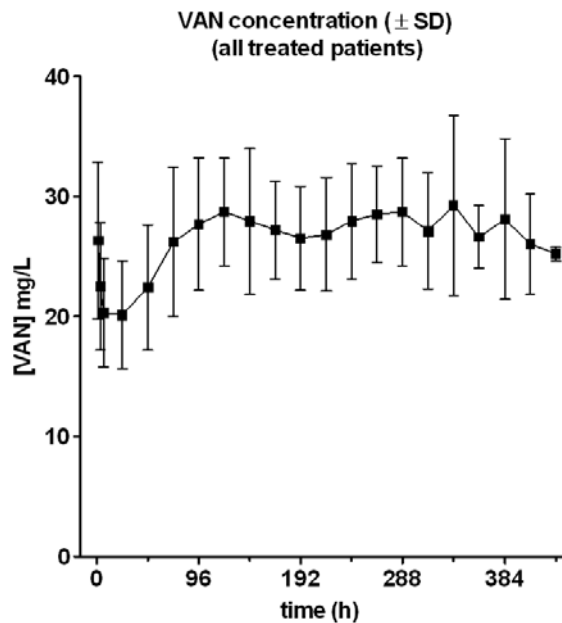


Elke molecule moet afzonderlijk getest worden voor

- stabiliteit
- compatibiliteit
(met andere geneesmiddelen in dezelfde infusieset)

- **compatibiliteitsgegevens** zijn gepubliceerd voor **ceftazidime** (AAC 2001;45:2643-7), **cefepime** (JAC 2003; 51:651-8) en **temocilline** (JAC 2008;61:382-8) en zijn beschikbaar bij ons voor **vancomycine**
- **stabiliteitgegevens**: zie dezelfde publicaties en ook AAC 2002;46:2327-32 en Curr Opin Crit Care. 2007;13:598-606.

Ervaring met vancomycine in continu infuus in Mont-Godinne



- 54 patients (40 documented infections)
- target concentration: 25-30 mg/L
- loading dose: 20 mg/kg;
- infusion rate: 2.5 g/day
(adapted to renal function and corrected by therapeutic drug monitoring)

Ampe et al., 19th ECCMID, 2009 (ter pers)

PK/PD en resistentie: Hoe kunnen we er tegen vechten (in enkele dias)

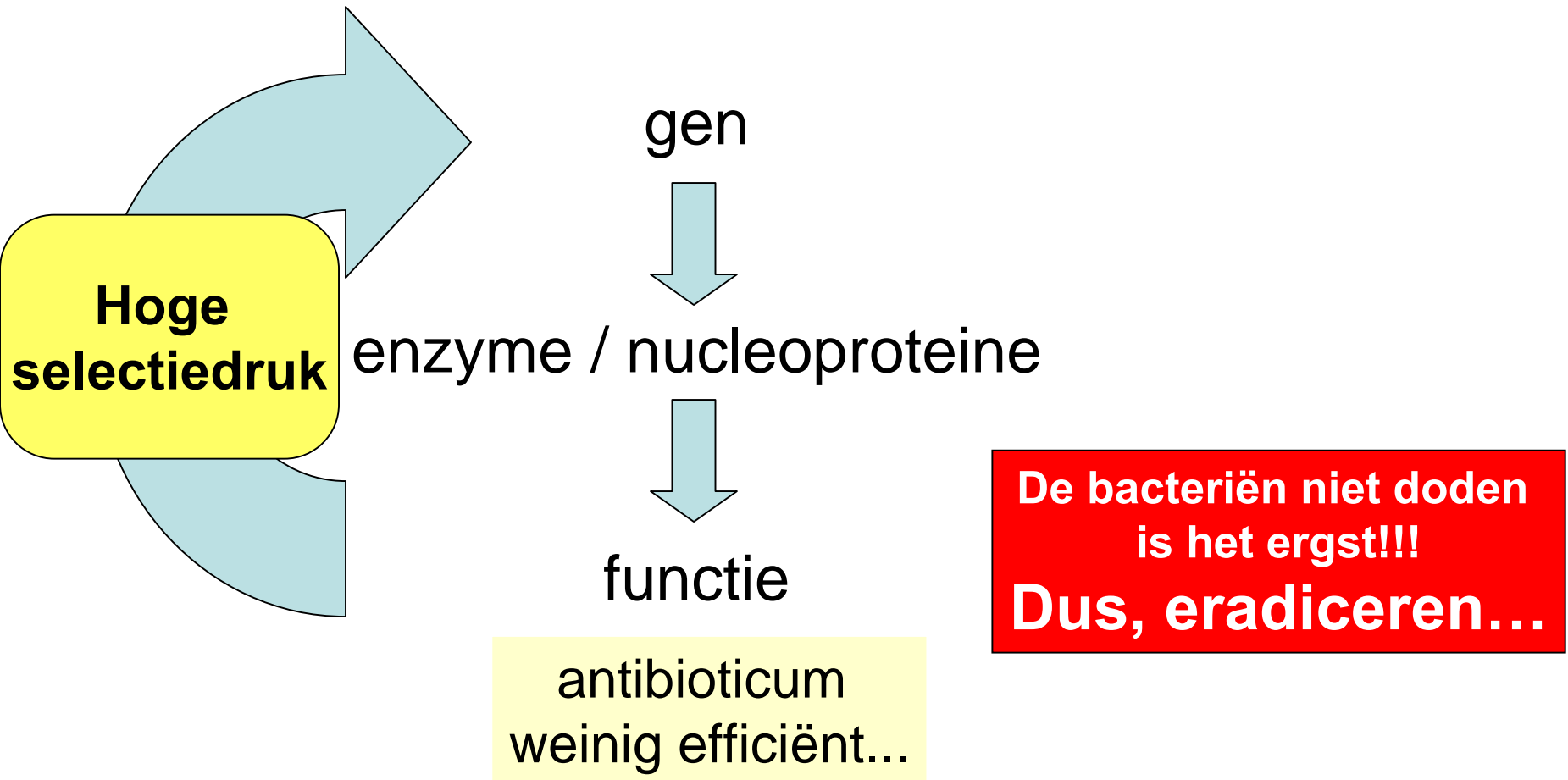


- Eradiceren
 - Mutaties
 - Effluxpompen
- Concentratie die mutaties en/of efflux voorkomt
- En in de praktijk (voorbeeld met chinolonen)...

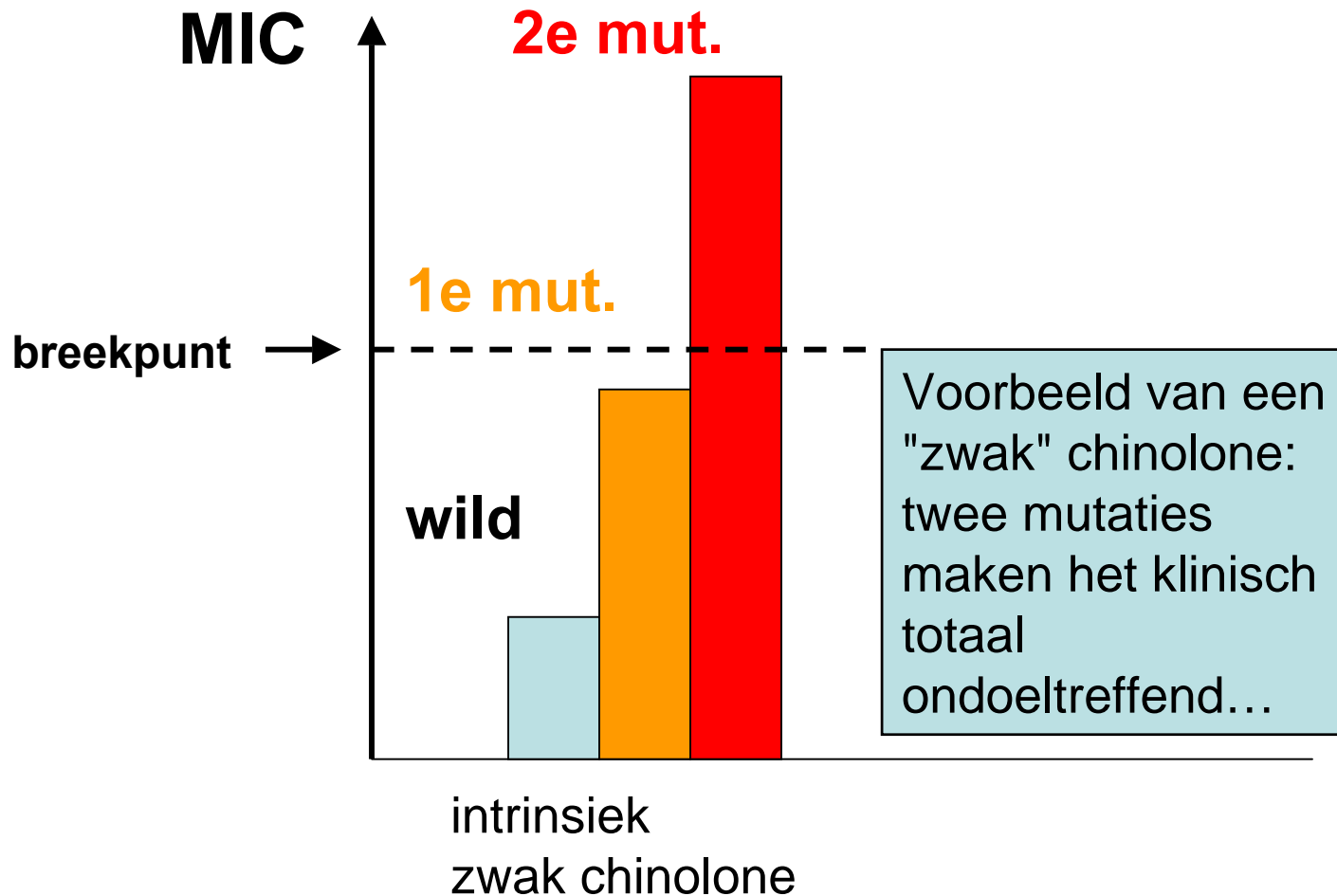
De vier reden om te eradiceren...

- Dode bacteriën muteren niet meer...
(eenvoudige toepassing op de principes van Darwin...)
- Als ze dood zijn kunnen ze hun buur niet meer gaan contamineren...
(basisprincipe van acties in de epidemiologie...)
- Hoe dan ook, als Pasteur gelijk heeft (en hij heeft gelijk...), moet men de ziekteverwekker niet uitschakelen om te genezen?
(fysiopathologisch principe van infectieziekten...)
- Wenst u niet dat uw patiënt veel sneller geneest en voor goed?
(een tevreden patiënt is er één die niet terugkomt... voor hetzelfde probleem)

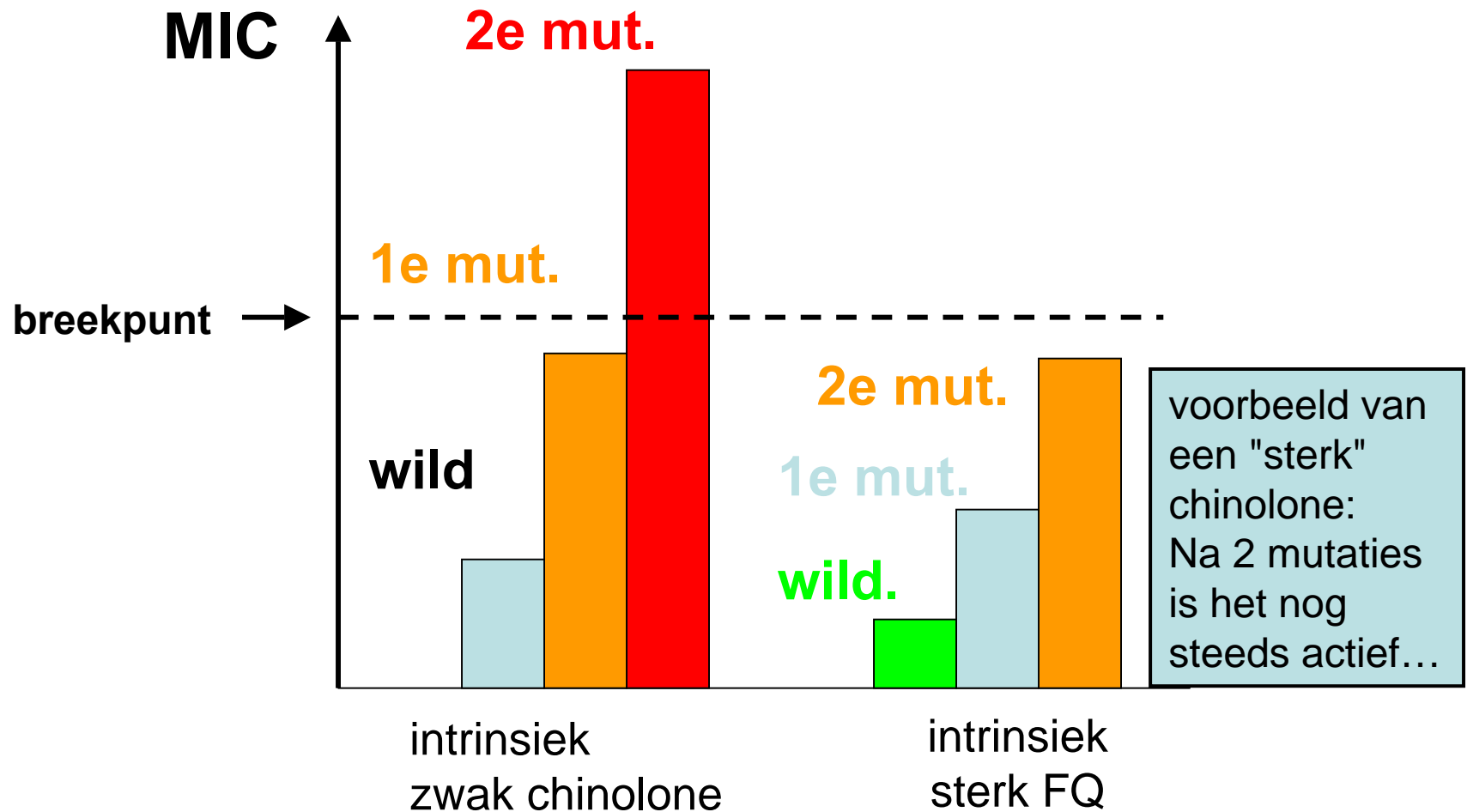
Selectie van mutanten: de rol van antibiotica...



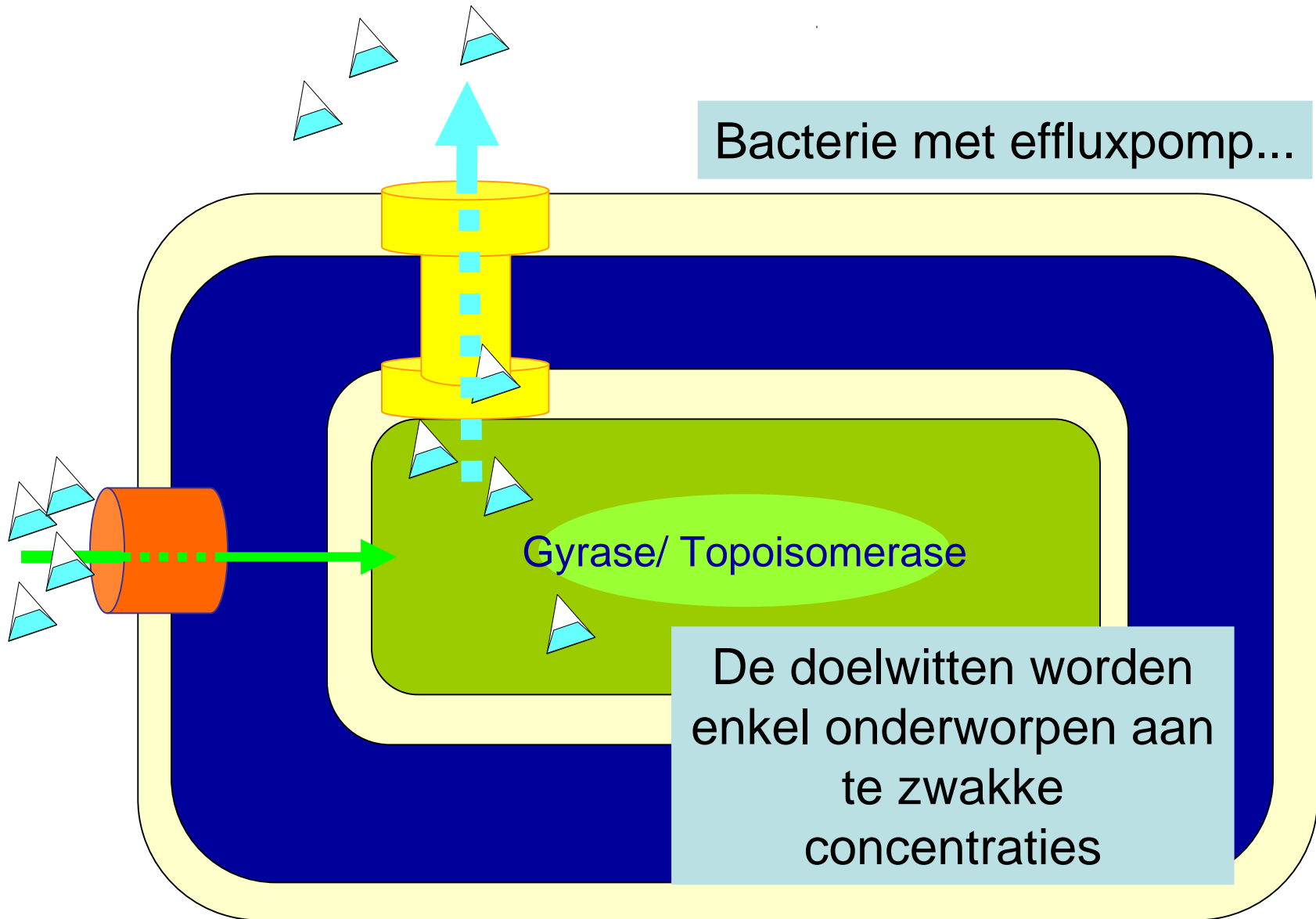
Rol en impact van mutaties: de minder krachtige antibiotica zijn veel gevoeliger aan activiteitsverlies bij mutaties van het doelwit...



In tegensteld, blijven krachtiger antibiotica actief tegen reeds gemuteerde stammen...

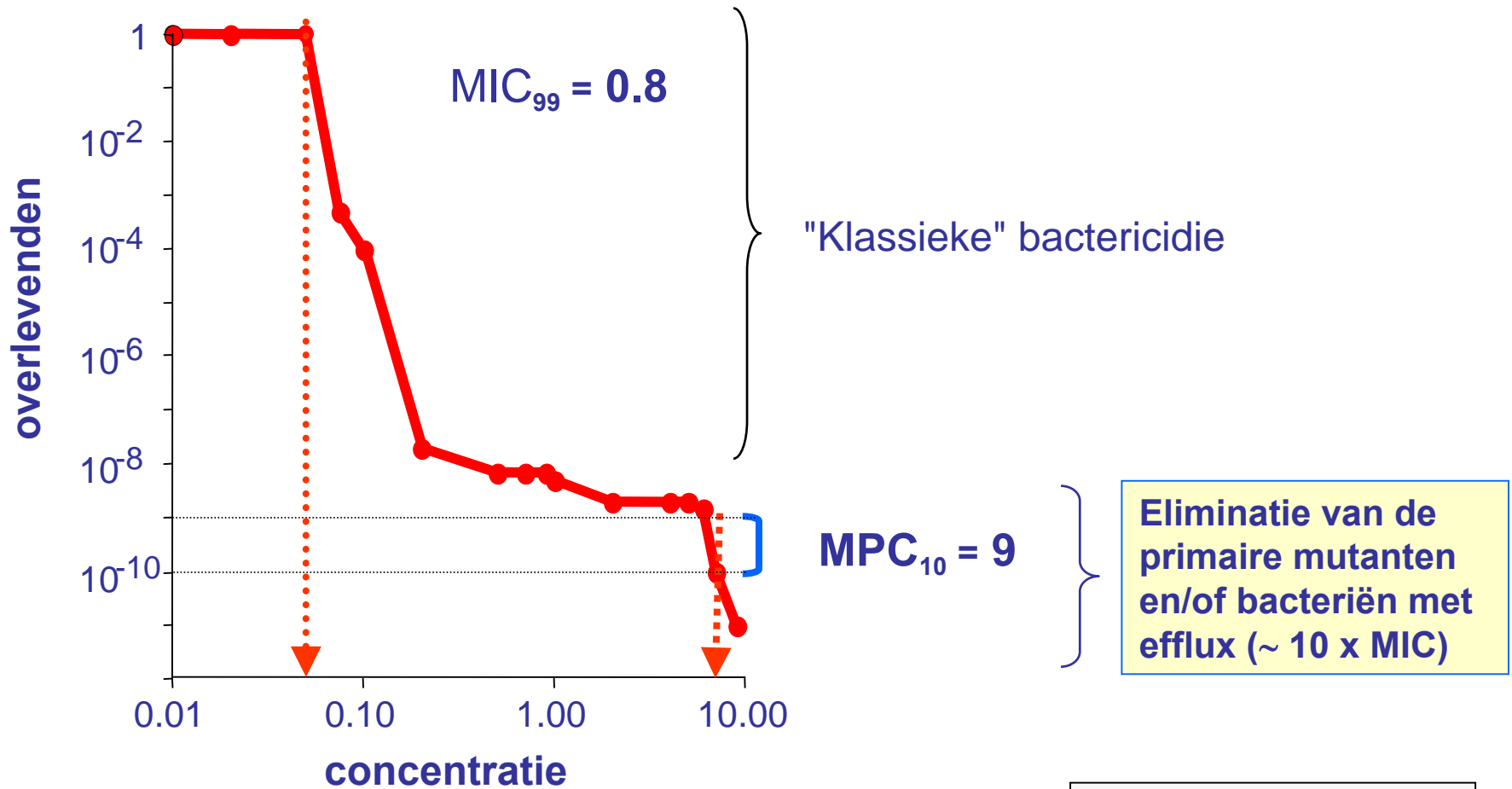


Efflux verhindert de antibioticum doeltreffendheid... en helpen bacteriën meer resistent te bekomen

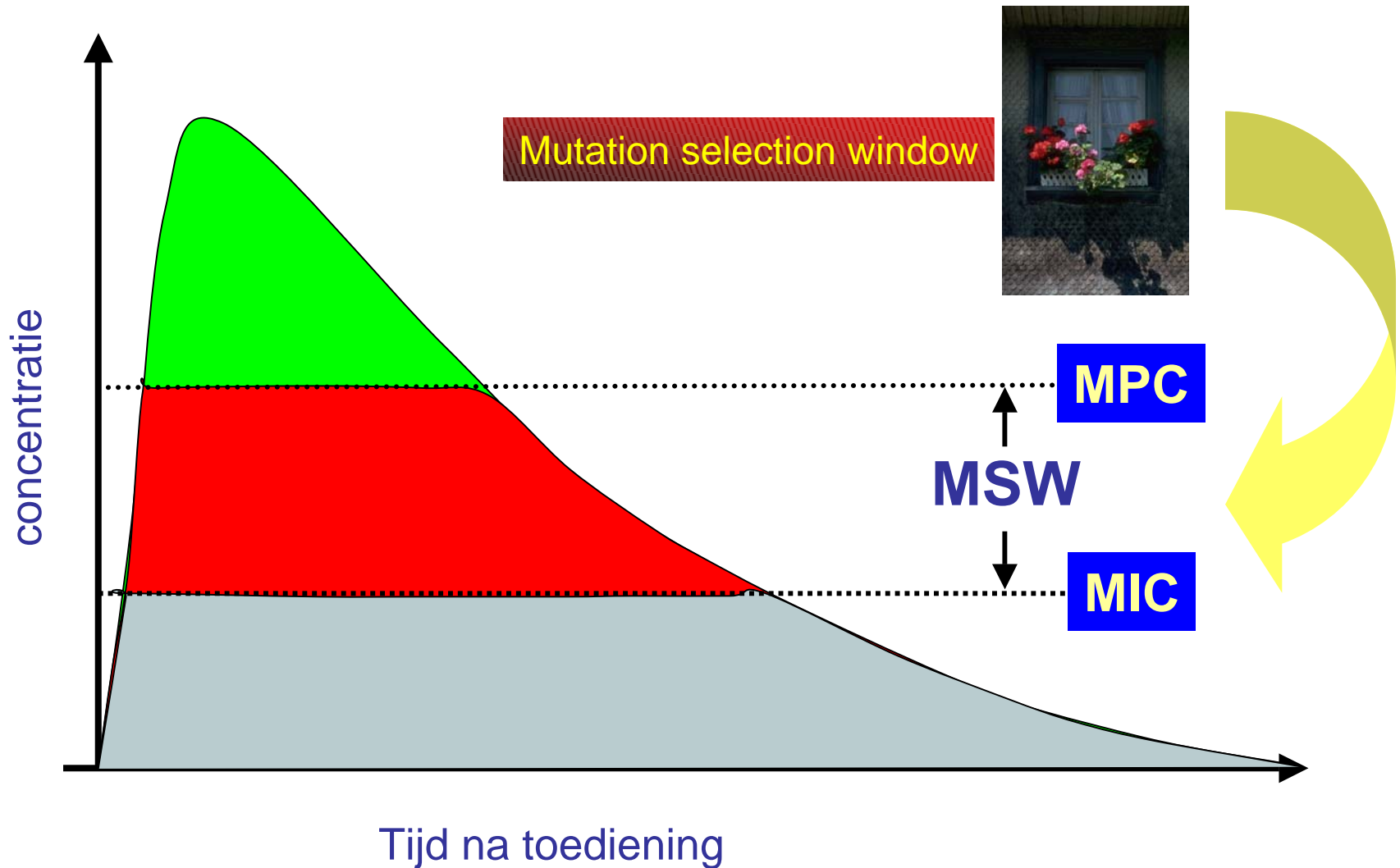


Concentratie die mutaties / efflux voorkomt... (*Mutation Preventing Concentration [MPC]*)

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

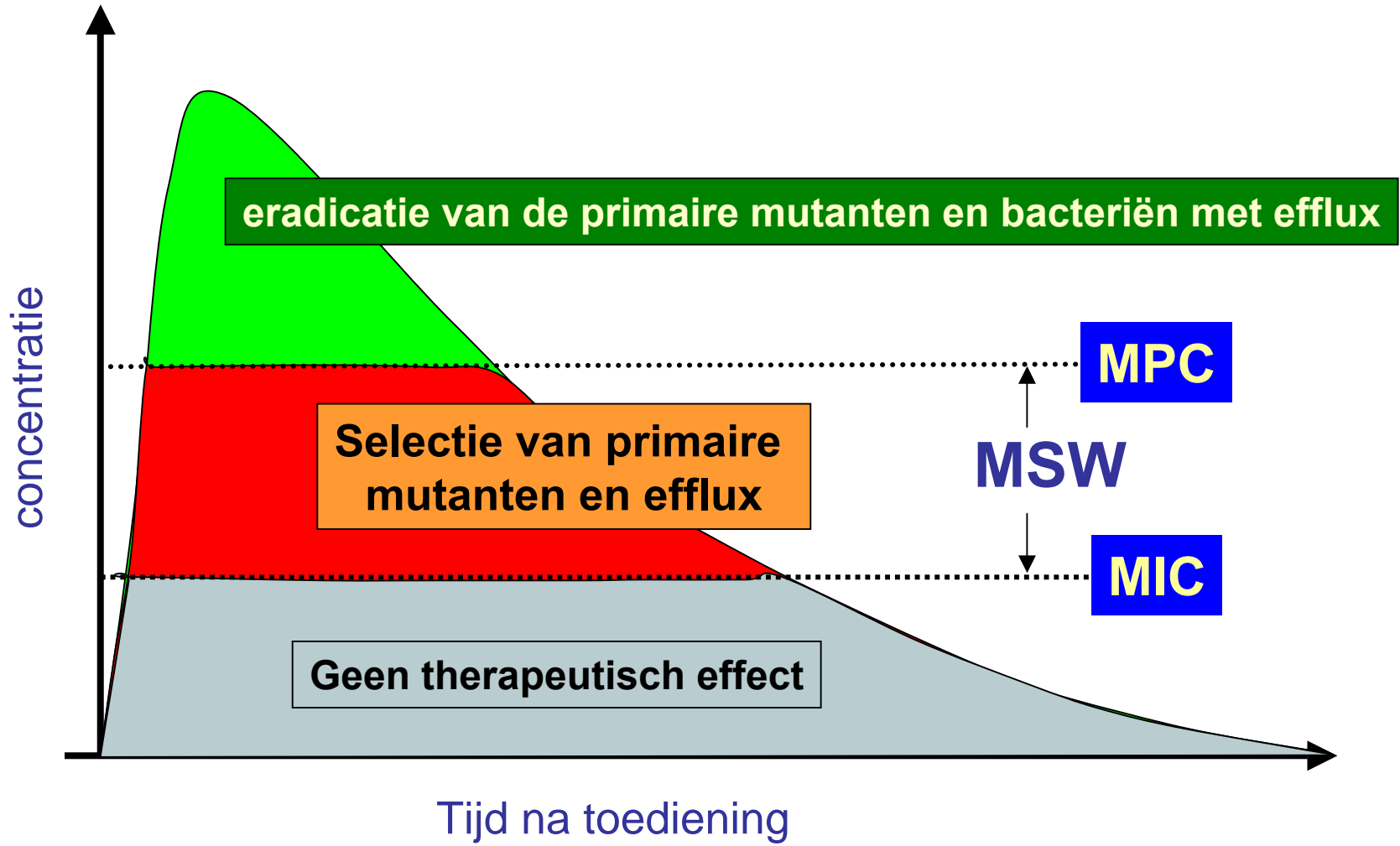


Venster waarbinnen selectie van mutaties en efflux plaatsvindt...



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

Venster waarbinnen selectie van mutaties plaatsvindt...



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

PK/PD en resistentie: toepassing voor chinolonen

Preventie van resistentie en doeltreffendheid:

- $\text{piek} / \text{MIC} > 10$
(om de MPC te bereiken)
- $\text{AUC} / \text{MIC} > 100$
(niet volledig immuuncompetente patiënt)



pieken en bruggen ...

Nota: dit kan ook het geval zijn door te laagste $\text{AUC}_{24\text{h}}$ voor

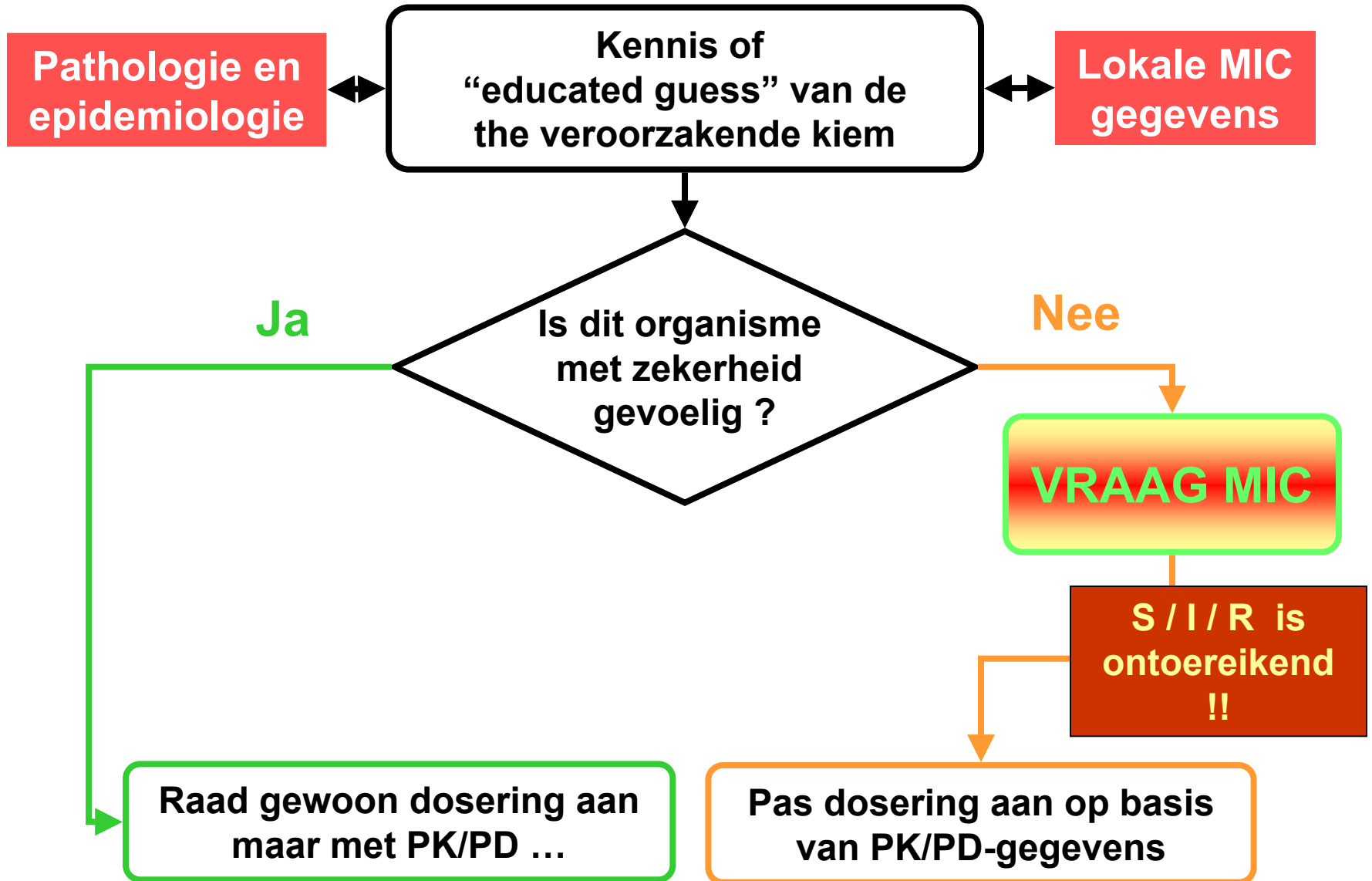
- vancomycine (selectie van zo-genoemd "hetero-VISA")
- tigecycline en macroliden (overexpressie of efflux pompen)

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

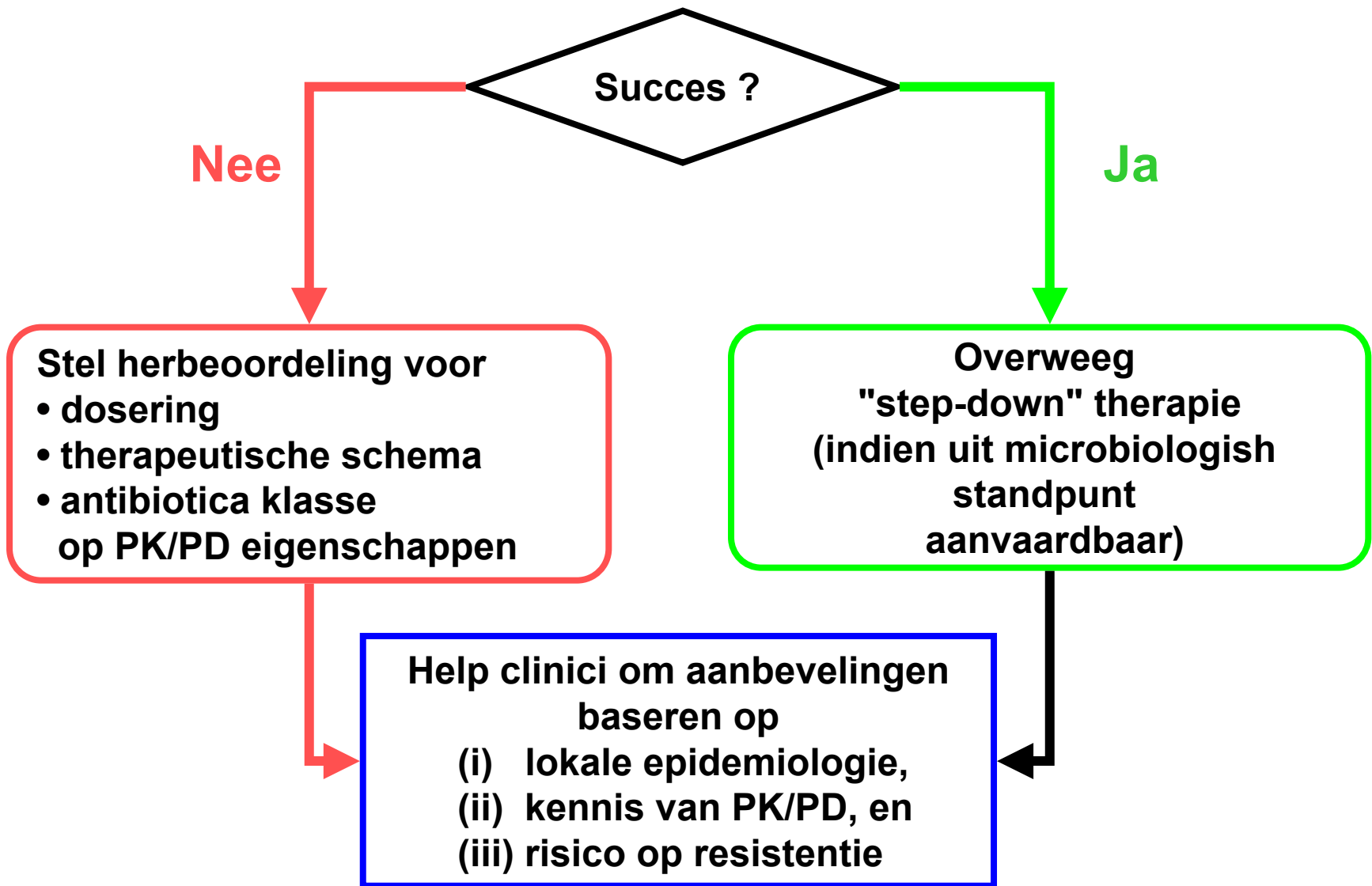
Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity ($\mu\text{g/ml}$) for	
		C_{max} in mg/L total/free (dose)	$AUC_{24\text{ h}}$ (mg \times h/L) total/free	Efficacy ^b	Prevention of resistance ^c
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.1
Ciprofloxacin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

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

Enkele sleutels tot succes ...



Enkele sleutels tot succes (vervolg...)...



En als U nu een antibioticum moet kopen ...

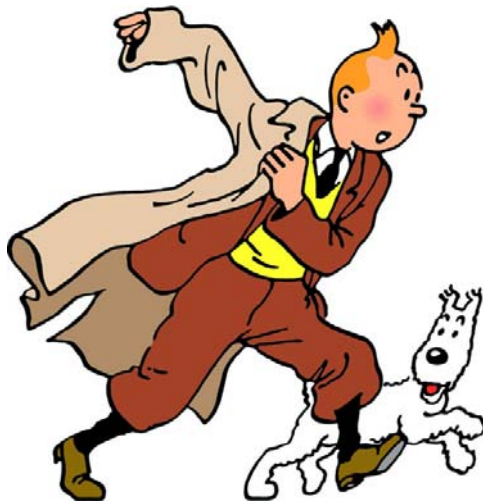


- Ken de lokale epidemiologie...
 - **distributie van de MIC-waarden ...**
- Bereken het PK profiel dat men nodig heeft voor een optimale activiteit tegenover > 90 % van de beoogde kiemen
(in termen van tijd boven de MIC, AUC en/of piek)
 - **neem een veiligheidsmarge in acht (MPC ...)**
- Vergelijk de verschillende voorstellen...
- koopjes zijn goed zo lang ze echter goedkoper blijven in het praktijk ...

En om te besluiten...



Laat ons de mogelijkheden niet uit de weg gaan



Maar nu is er tijd ...



ook successen in
antibioticabeleid
samen te bouwen

Belangenconflicten ... en dankbetuigingen

- Belangenconflicten
 - onderzoekstoelagen van Bayer, Pfizer, Wyeth, GSK, ...
 - Vergoedingen voor voordrachten: AstraZeneca, Aventis, Bayer, ...
 - Penninggeld van RIZIV en FOD "Volksgezondheid"
- Dankbetuigingen
 - W. Craig, J.J. Schentag, G. Drusano, K. Drlica (voor concepten van PK/PD)
 - Gunnar Kalhmeter (voor dias en discussies over EUCAST)
 - Johan Mouton (voor inleiding tot de populatiefarmacokinetiek, dias, discussies, en taal [Nederlands] herziening)
 - Els Ampe (voor discussies en taal [Vlaams] herziening) ... en veel werk met vancomycin en klinische farmacie

Enkele referenties (met PDF *)...

- Inleiding naar PK/PD

- Van Bambeke et al. Optimisation des traitements antibactériens sur base des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques. *Louvain Médical* (1999) 118:43-63.
- Craig W. Does the dose matter? *Clin Infect Dis.* 2001 Sep 15;33 Suppl 3:S233-7.
- Drusano GL Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis.* 2007 Jul 15;45 Suppl 1:S89-95
- Mouton JW et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2005 May;55(5):601-7
- Amsden et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. *Principles and Practice of Infectious Diseases* (Mandell et al. ed.) on-line version (2009)

- Animal models

- Andes & Craig. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 Apr;19(4):261-8.

- Fluoroquinolonen

- Van Bambeke et al. Quinolones in 2005: an update. *Clinical Microbiology and Infection* (2005) 11:256-280 - Erratum published: 11:513, 2005.

- Efflux pompen

- Mesaros et al. Actieve efflux van antibiotica en bacteriële resistentie: actualisatie en implicaties *Tijdschrift voor Geneeskunde* (2005) 61:1407-1417

- Mutant prevention concentration

- Zhao & Drlica. A unified anti-mutant dosing strategy. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Sep;62(3):434-6

* beschikbaar op <http://www.facm.ucl.ac.be/downloads/Gent-AB-beleid-PK-PD-pub.zip>