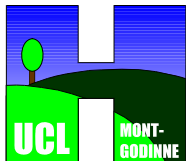


Het nut van een continu infuus van antibiotica



Els Ampe,^{1,2} Karine Berthoin,¹

Stéphane Carryn,¹ en Paul M. Tulkens,¹

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

2 Cliniques universitaires UCL de Mont-Godinne, Yvoir



Leuvens Symposium Klinische Farmacie
Zaterdag 17 oktober 2009

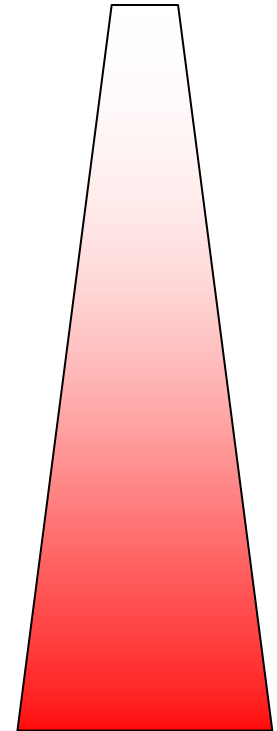
Hoe kunnen we antibiotica beter gebruiken?

- door de doeltreffendheid te verhogen

→ **pharmacodynamie (PK/PD)**

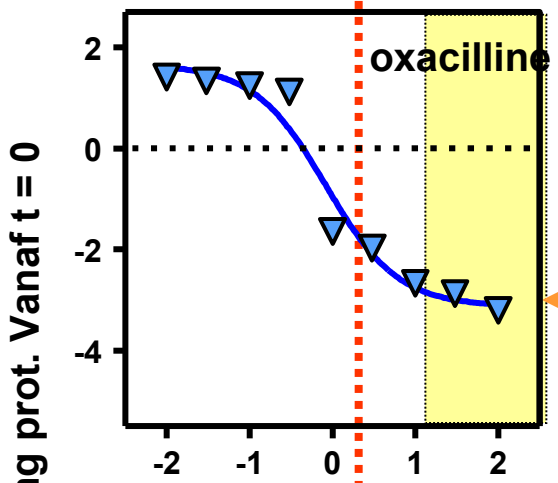
→ **optimale toediening**

→ **kan het goedkoper ?**



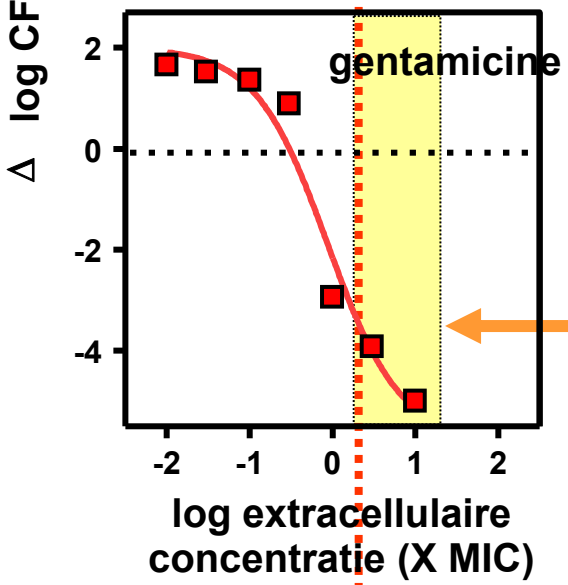
MIC

Over doeltreffendheid en farmacokinetiek...



geringe concentratie-afhankelijkheid

$C_{min} - C_{max}$



belangrijke concentratie-afhankelijkheid

Voor welke antibiotica kan continu of verlengd infuus nuttig zijn...

antibiotica

dosis-
respons

invloed
van tijd

klinische
consequenties

Ja!

- β -lactams
- glycopeptiden (*)



gering

kritiek



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

* globaal AUC afhankelijk maar met gering post-antibiotica effect

Nee!

- aminoglycosiden
- fluoroquinolonen (**)



belangrijk

beperkt



- Concentraties zijn wél belangrijk
- Tijdsduur is niet bepalend

* piek is ook belangrijk voor preventie van resistentie

Continu infuus ...

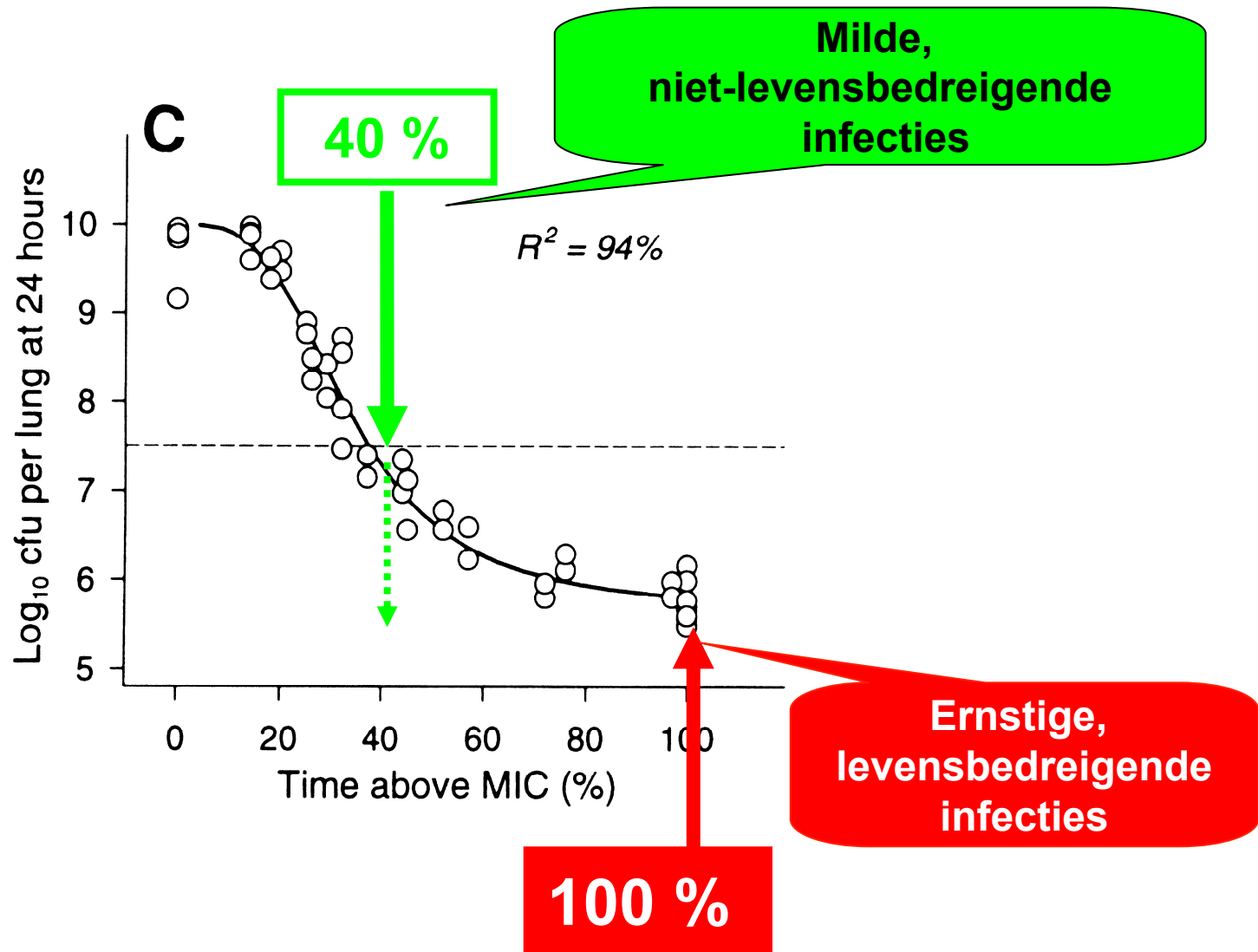


Infusion will push music to its limits

- zorgt voor een maximale doeltreffendheid van β -lactam antibiotica...
- door steeds boven de MIC-waarde te blijven...

- **Hoe kunnen we rekening houden met PK/PD ?**
- Wat zeggen de klinische studies ?
- Wat zijn de problemen ?
- Hoe kan je het in de praktijk toepassen ?
- Dienen de bloedspiegels opgevolgd te worden ?

Hoe lang boven de MIC in discontinu infuus



data van W. Craig *et al.* voor ticarcilline

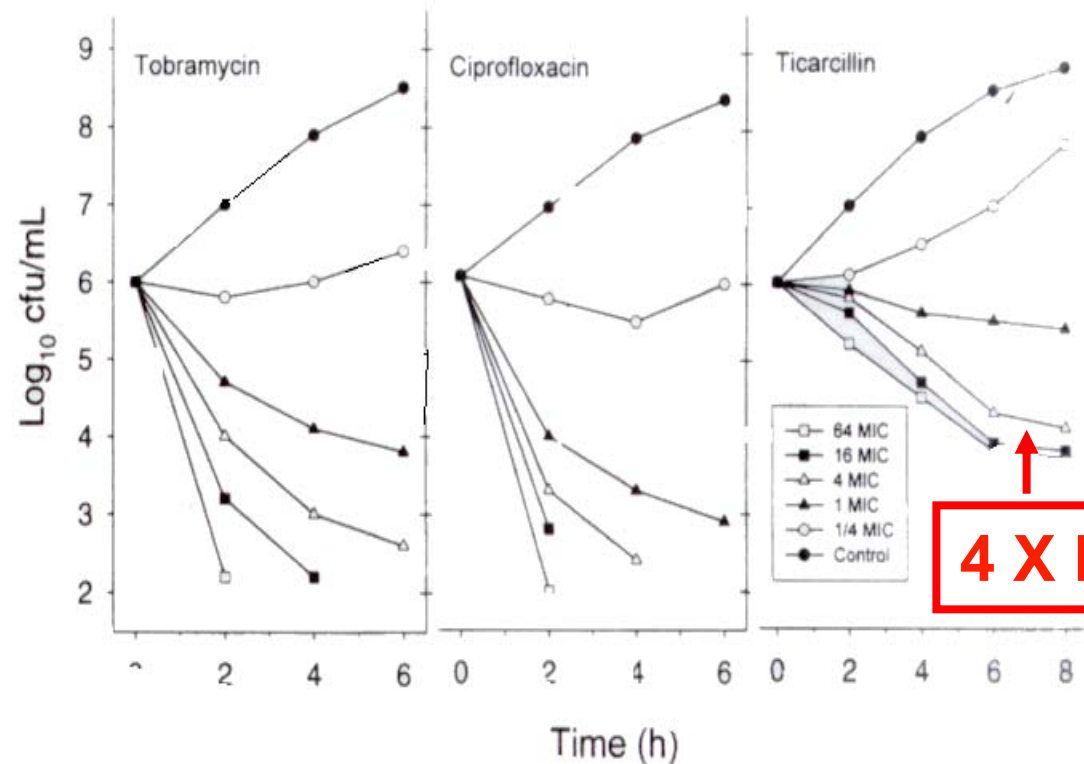


Figure 2. Time-kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one-fourth to 64 times the MIC. Reprinted with permission from *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* [3].

Hoeveel boven
de MIC ?

4 X MIC

Continu infuus ...



Infusion will push music to its limits

- zorgt voor een maximale doeltreffendheid van β -lactam antibiotica...
- door steeds boven de MIC-waarde te blijven...

- Hoe kunnen we rekening houden met PK/PD ?
- **Wat zeggen de klinische studies ?**
- Wat zijn de problemen ?
- Hoe kan je het in de praktijk toepassen ?
- Dienen de bloedspiegels opgevolgd te worden ?

Continu infuus van β -lactams in klinische studies: literatuuroverzicht*

molecule	aantal studies	indicaties	algemene conclusie
1. gecontroleerde studies met klinische eindpunten			
piperacilline	5 ^a	HAP / VAP / septicemie / andere	equivalent maar superioriteit bij ↗ MIC
ceftazidime	2 ^b	VAP / pneumonie/ melioidose/ mucoviscidose	superioriteit voornamelijk bij resistente kiemen
ceftriaxone	1 ^c	sepsis	superioriteit
meropenem	1 ^d	VAP	superioriteit

* Enkel artikels uit 'peer-reviewed' tijdschriften en met evalueerbare klinische end-points

a Grant 2002; Buck 2005; Lau 2006; Rafati 2006; Lorente 2009

b Rappaz 2000; Angus 2000; Nicolau 2001; Lorente 2007; Hubert 2009

d Lorente 2006 (nota: meropenem is niet stabiel en toediening via continu infuus zonder specifieke voorzorgen is dan ook af te raden)

Continu infuus van β -lactams: een overzicht...

- De exacte rol van continu infuus van β -lactam antibiotica in de behandeling van ernstige infecties blijft onduidelijk...
- De tendens wijst meer en meer in de richting van mogelijke voordelen
 - betere farmacodynamische target-attainment voor deze moleculen
 - betrouwbaardere farmacokinetische parameters in kritisch zieke patiënten
 - bij organismen met MIC-waarden ≥ 4 mg/L (of empirische behandeling)
- Klinische data voor continu infuus zijn minder overtuigend, maar:
 - in sommige studies verbetert continu infuus de klinische outcome
 - geen nadelige effecten aangetoond
 - duidelijke klinische en bacteriologische voordelen in kritisch zieke patiënten die minstens 4 dagen behandeld worden met antibiotica

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

Continu infuus ...



Infusion will push music to its limits

- zorgt voor een maximale doeltreffendheid van β -lactam antibiotica...
- door steeds boven de MIC-waarde te blijven...

- Hoe kunnen we rekening houden met PK/PD ?
- Wat zeggen de klinische studies ?
- **Wat zijn de problemen ?**
- Hoe kan je het in de praktijk toepassen ?
- Dienen de bloedspiegels opgevolgd te worden ?

Probleem nr. 1: β -lactams zijn onstabiel...

- Definitie: > 90% intact produkt (farmacopee)
- Condities: totale dagdosis (farmaceutische specialiteit) in 48 mL (spuitdrijver) in water zonder pH-aanpassing en bij constante temperatuur (*)
- Legende : 37°C 25°C 4°C

molecule	tijd (uur)			
	≤ 6 h	12 h	24 h	> 24 h
penicilline G				
ampicilline				
oxacilline				
piperacilline				
temocilline				
cefazoline				
cefotaxime				
ceftriaxone				
ceftazidime				
cefepime				
imipenem				
meropenem				

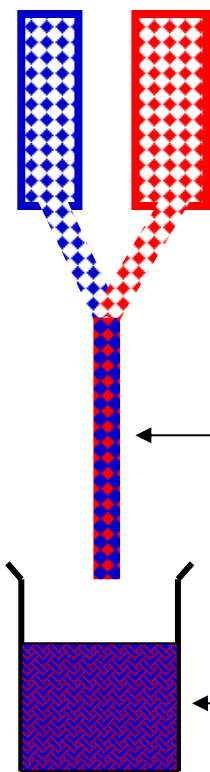
* Servais & Tulkens, AAC 200;45:2643-7 – Viaene et al. AAC 2002;46:2327-32 - Baririan et al. JAC 2003;51:651
andere referenties voor individuele moleculen Berthoin et al. (in preparation).

Probleem nr. 2:

β -lactams zijn mogelijk incompatibel met andere geneesmiddelen toegediend via dezelfde infuuslijn

β -lactam
(typ. 8 g %)

geneesmiddel X



1^{ste} contact: hoge
concentratie (10 min)

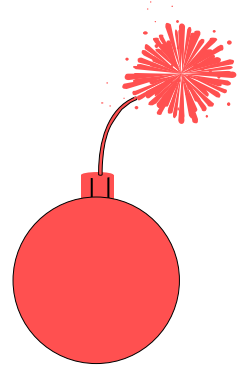
2^{de} contact: lage concentratie
bij 37°C (1h)



directe evaluatie (met viewer),
HPLC, bioassay

verenigbaarheid met andere geneesmiddelen: het voorbeeld van ceftazidime

Onverenigbaar



- **antibiotica**
 - **vancomycine** (precipitatie); **macroliden** (geconcentreerde oplossingen)
- **sedativa**
 - **propofol** ('trapping' in emulsie); **midazolam** (precipitatie)
 - **piritramide** (precipitatie), **fenytoïne** (precipitatie)
- **antihypertensiva**
 - **nicardipine** (precipitatie)
- **varia**
 - **N-acetylcysteine** (chemische inactivatie)
 - **dobutamine** (geconcentreerde oplossingen)
 - **euphylline** (chemische inactivatie)

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

Continu infuus ...



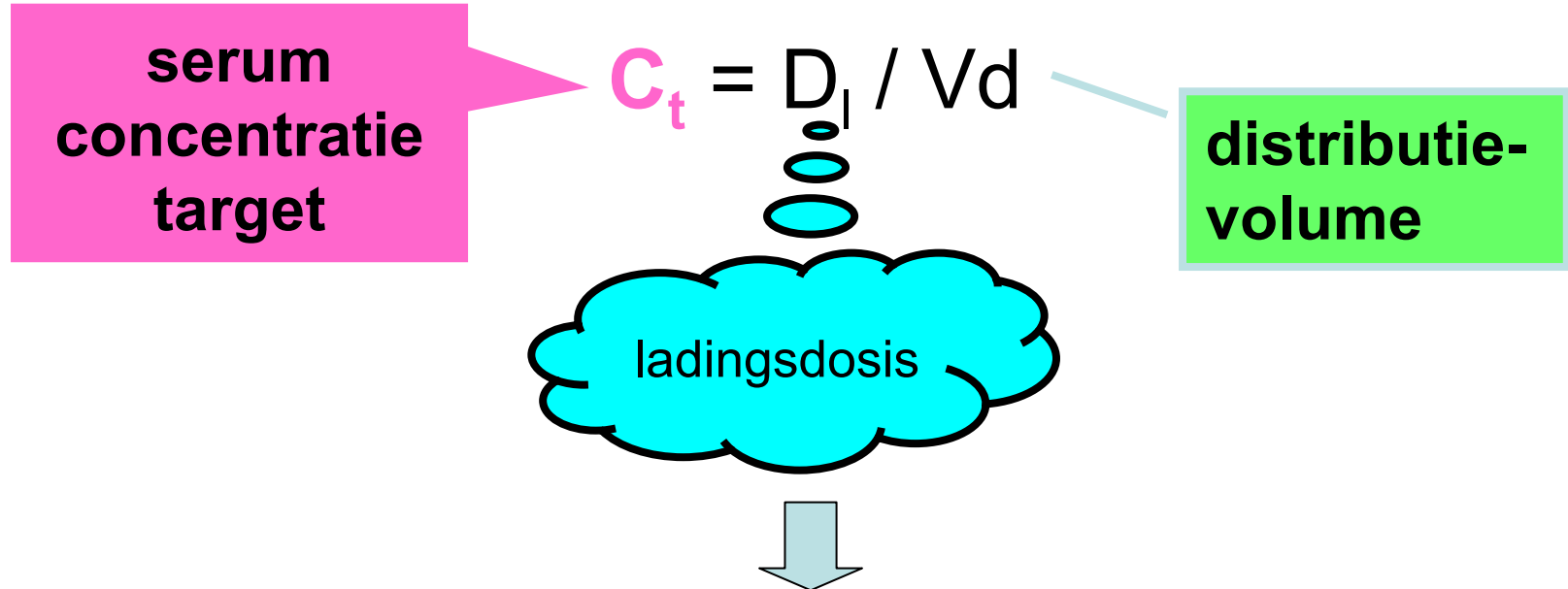
Infusion will push music to its limits

- zorgt voor een maximale doeltreffendheid van β -lactam antibiotica...
- door steeds boven de MIC-waarde te blijven...

- Hoe kunnen we rekening houden met PK/PD ?
- Wat zeggen de klinische studies ?
- Wat zijn de problemen ?
- **Hoe kan je het in de praktijk toepassen ?**
- Dienen de bloedspiegels opgevolgd te worden ?

Continu infuus in de praktijk

1. ladingdosis: het correcte schema *



$$\text{ladingdosis (mg)} = C_t \text{ (mg/L)} \times V_d \text{ (L)}$$

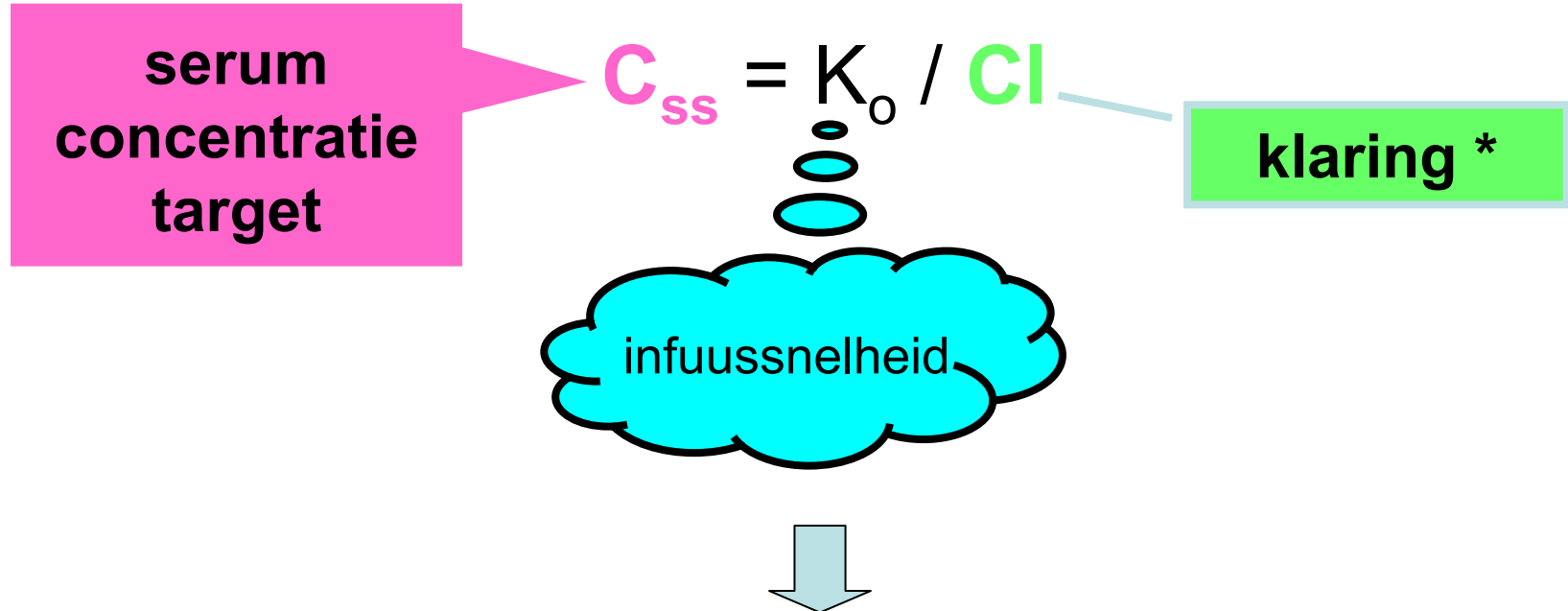
De ladingdosis wordt enkel bepaald door het verdelingsvolume en is dus afhankelijk van het gewicht en de klinische toestand van de patiënt

Distributievolumes voor β -lactams liggen tussen 0.2 L/kg (vrijwilligers) en 0.4-0.5 L/kg (intensieve zorgen en brandwonden patiënten)

* Veronderstelt een lineaire farmacokinetiek (bijna altijd voor β -lactams)

Continu infuus in de praktijk

2: infuus *



$$\text{dagelijkse dosis (in mg)} = 24 \times \text{klaring (L/h)} \times C_{ss}$$

*** tijdens het continu infuus is toe te dienen dosis (per 24h of per min) enkel afhankelijk van de klaring en niet van het gewicht van de patient**

* Veronderstelt een lineaire farmacokinetiek (bijna altijd voor β -lactams)

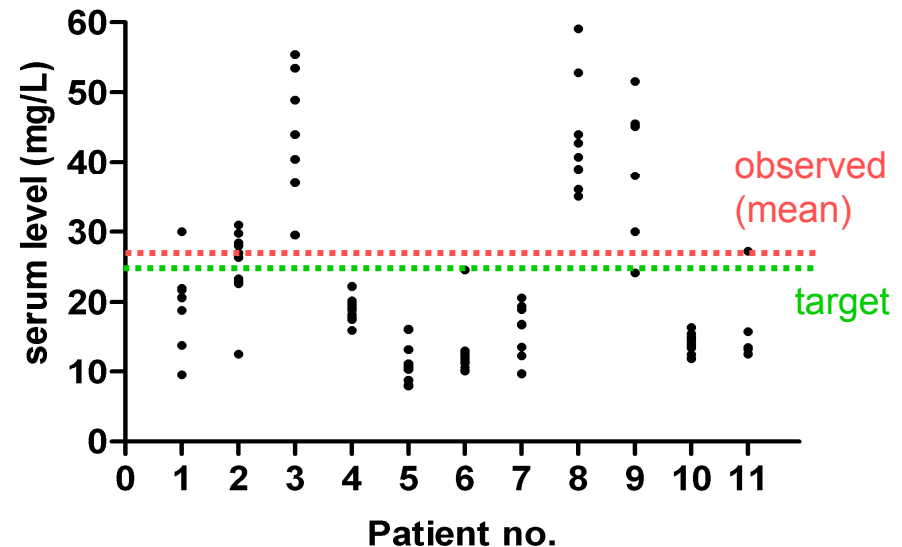
Continu infuus van β -lactams: een praktijkvoorbeeld



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

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

- target-concentratie: 24 mg/L (max. MIC: 6 mg/L [EUCAST bkpt = 8 mg/L])
- ladingsdosis: 10.8 mg/kg (verondersteld Vd: 0.4 L/kg)
- infuus: 4 g/dag
- veronderstelde klaring: 102 ml/min (6.12 L/h)
- geneesmiddel opgelost in 48 ml water
- Toediening via spuitdrijver aan een snelheid van 2 ml/h;
- temperatuur 25°C of lager



• ICAAC 2002 Poster no. A1 1402

Continu infuus ...



Infusion will push music to its limits

- zorgt voor een maximale doeltreffendheid van β -lactam antibiotica...
- door steeds boven de MIC-waarde te blijven...

- Hoe kunnen we rekening houden met PK/PD ?
- Wat zeggen de klinische studies ?
- Wat zijn de problemen ?
- Hoe kan je het in de praktijk toepassen ?
- **Dienen de bloedspiegels opgevolgd te worden**

Ja!

Waarom continu infuus voor vancomycine (1)....

- lange tijd beschouwd als tijdsafhankelijk
nu als AUC_{24h}/MIC -afhankelijk
 - toedieningswijze onbelangrijk voor de activiteit
 - enkel de dagelijks dosis is van belang
(want deze bepaalt de AUC_{24h})

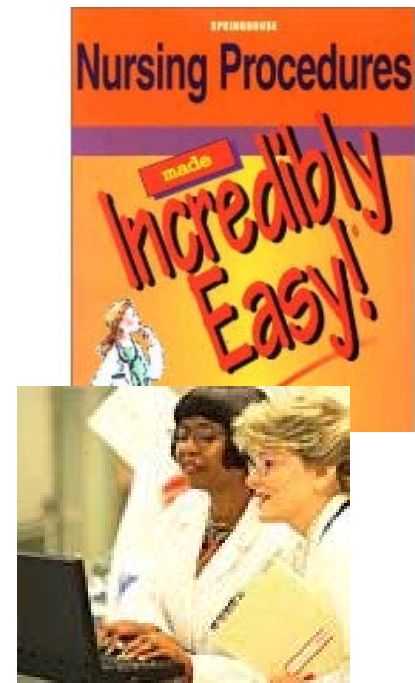
=> het antwoord moet hier niet gezocht worden in eenvoudige farmacokinetische / farmacodynamische overwegingen



Medical controversies
by H. Daumier (1808-1879)

Waarom continu infuus voor vancomycine (2)....

- Om praktische redenen...
 - voor het verplegend personeel
 - slechts 1 toediening per dag
 - minder staalnames
 - geen stricte timing voor staalnames
 - evt. CIVA
 - voor de arts
 - correct interpreteerbare bloedwaarden
 - nagenoeg geen foute dosisaanpassingen



2. Continu infuus van vancomycine...

Infusion will push music to its limits



- zal de werkzaamheid maximaliseren...
- door gemakkelijker toedieningschema en dosisaanpassing...

- **Hoe kunnen we rekening houden met PK/PD ?**
- Wat zeggen de klinische studies ?
- Wat zijn de problemen ?
- Hoe kan je het in de praktijk toepassen ?
- Dienen de bloedspiegels opgevolgd te worden ?

Welke AUC_{24h}/MIC -ratio...en welke doelwitconcentratie?

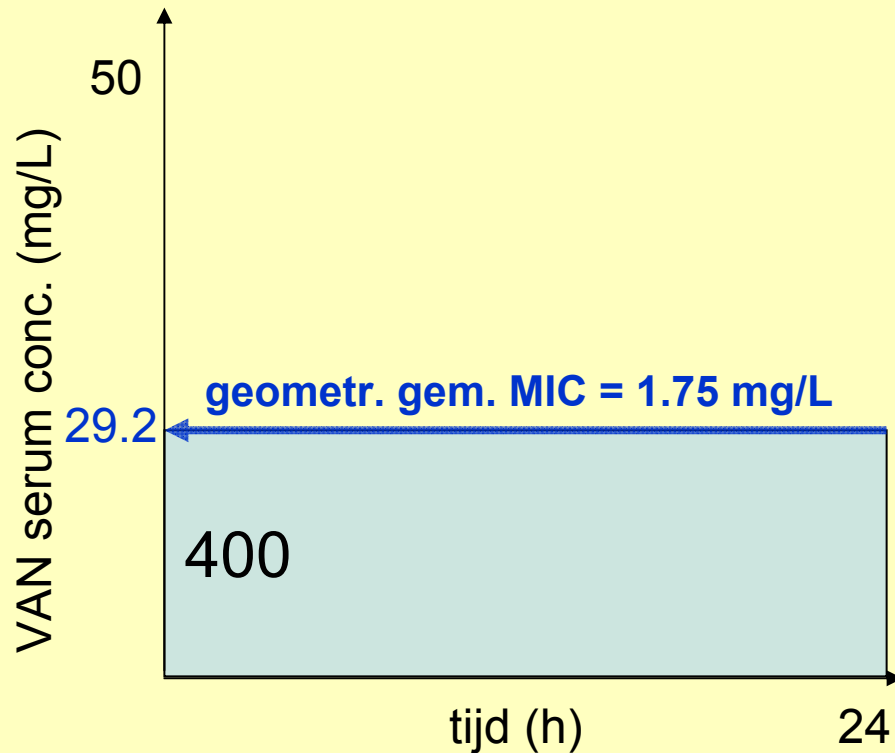
- Recente gegevens tonen aan dat de vancomycine AUC_{24h}/MIC ten minste 400 dient te zijn voor patiënten met ernstige *S. aureus* infectie (Moise-Broder et al., Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):925-42)

MIC	minimale AUC	doel C _{ss} (24h)
1	400	16.6
2	800	33.3
4	1600	66.6

huidige breekpunt voor *S. aureus* in V.S. is 2 mg/L (en, vanaf nov. 2009, ook in Europa)

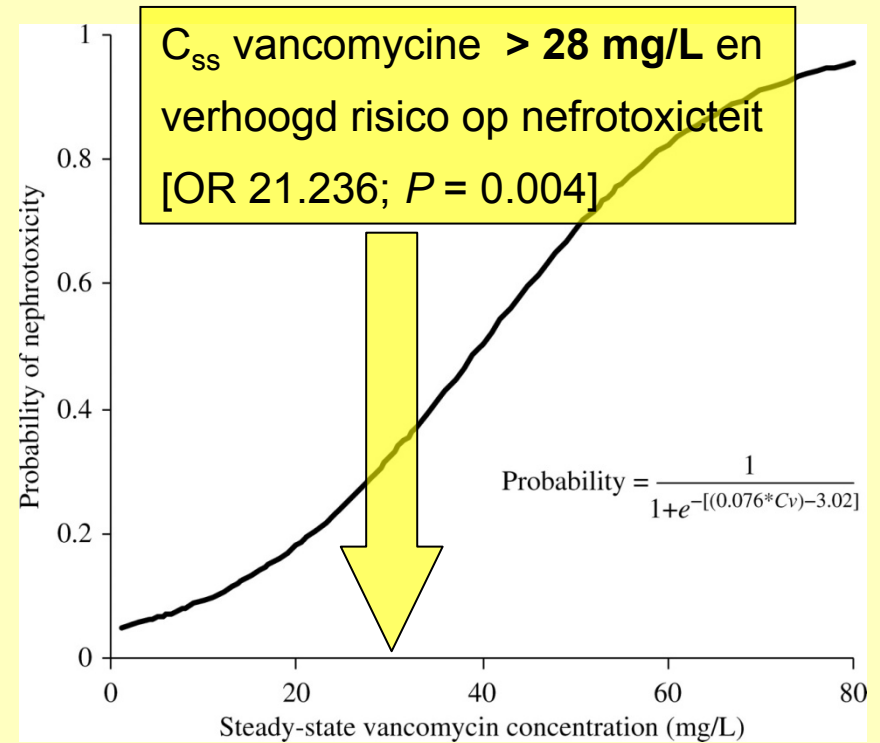
2. En in de praktijk?

DOELTREFFENDHEID



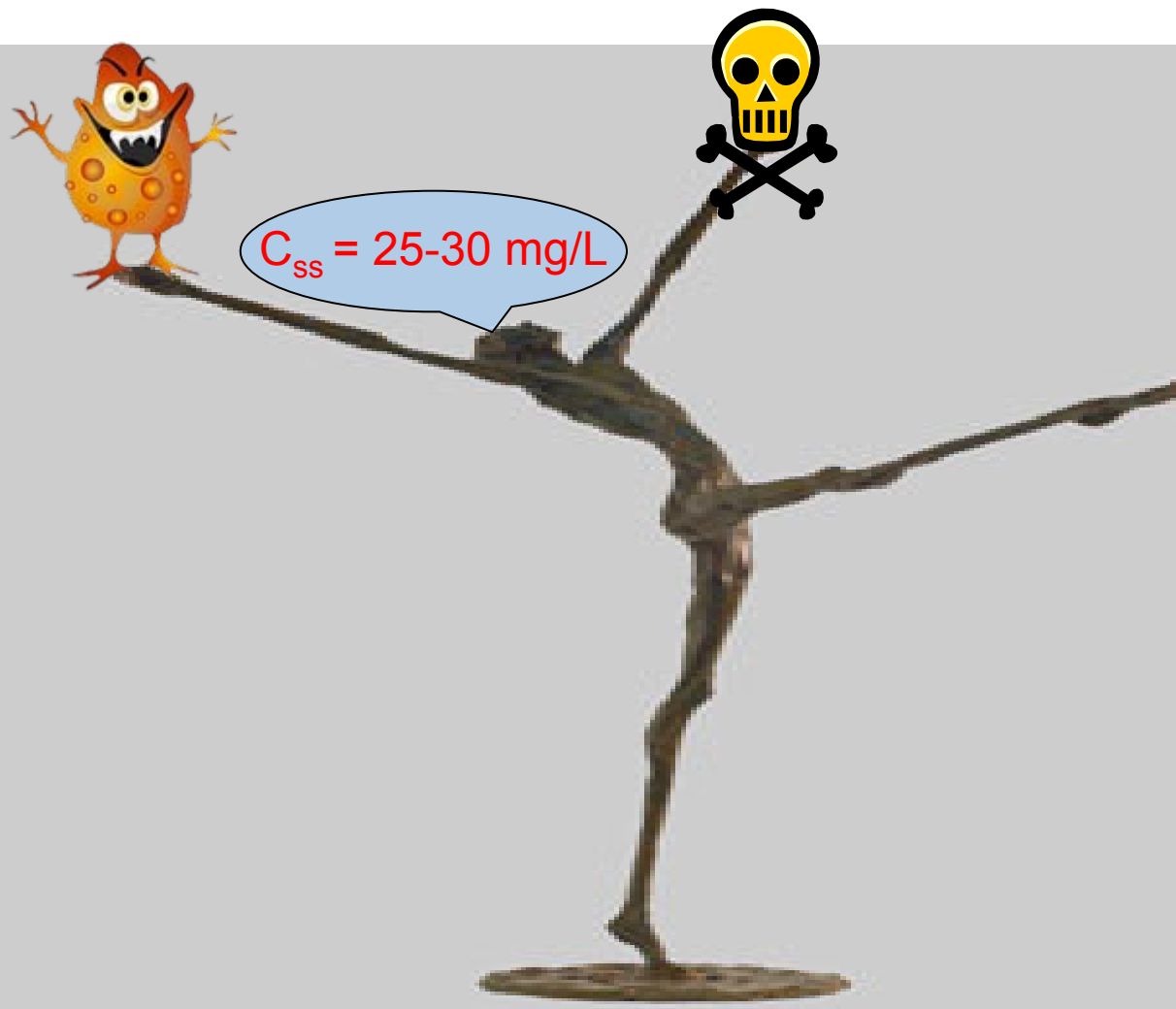
Moise-Broder et al. Clin Pharmacokinet. 2004;43:925-42

TOXICITEIT



Ingram, P. R. et al. J. Antimicrob. Chemother. 2008 Jul;62 (1): 168-71.

vancomycine serum concentratie target...



beeldhouwwerk van Fred Bellefroid, Leuven

2. Continu infuus van vancomycine...

Infusion will push music to its limits



- zal de werkzaamheid maximaliseren...
- door gemakkelijker toedieningschema en dosisaanpassing...

- Hoe kunnen we rekening houden met PK/PD ?
- **Wat zeggen de klinische studies ?**
- Wat zijn de problemen ?
- Hoe kan je het in de praktijk toepassen ?
- Dienen de bloedspiegels opgevolgd te worden ?

Continu infuus van vancomycine in klinische studies: literatuuroverzicht*

aantal studies	indicaties	conclusie
1. gecontroleerde studies met klinische eindpunten		
9 ^a	VAP, Gram + osteomyelitis, andere ernstige infecties (ICU, open hart chirurgie)	equivalentie (6) superioriteit (3)

* Enkel artikels uit 'peer-reviewed' tijdschriften en met evalueerbare klinische end-points

a Wysocki 2001; Rello 2005; Hutschala 2009; James 1996; Wysocki 1995; Kitzis 2006; Vuangnat 2004; Boffi 2004; Di Filippo 1998

Een typisch voorbeeld...

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

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

Medico-Surgical Intensive Care Unit¹ and Microbiology,⁴ Institut Mutualiste Montsouris, Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital Saint-Joseph,⁵ Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital de Diaconesses,⁶ INSERM U13² and Infectious Diseases Critical Care Unit,⁷ Hôpital Bichat-Claude Bernard, and Respiratory Intensive Care Unit, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,⁸ Paris, Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital V. Dupouy, Argenteuil,⁹ and Medical Intensive Care Unit, Hôpital Louis Mourier, Colombes,¹⁰ France

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

AAC 45:2460-2467, 2001

- 119 kritisch zieke patiënten met MRS infectie (bacteriëmie, 35%; pneumonie, 45%).
- Microbiologische en klinische outcomes,
- Veiligheid, farmacokinetiek, gemak bij dosisaanpassing, kost
 - ➔ klinische outcome en veiligheid equivalent
 - ➔ doelwitconcentraties (20-25 mg/L) sneller bereikt
 - ➔ minder staalnames vereist voor therapieopvolging
 - ➔ AUC_{24h} minder variabel
 - ➔ kosten 23% lager

Enkele resultaten voor CI van vancomycine in Mont-Godinne

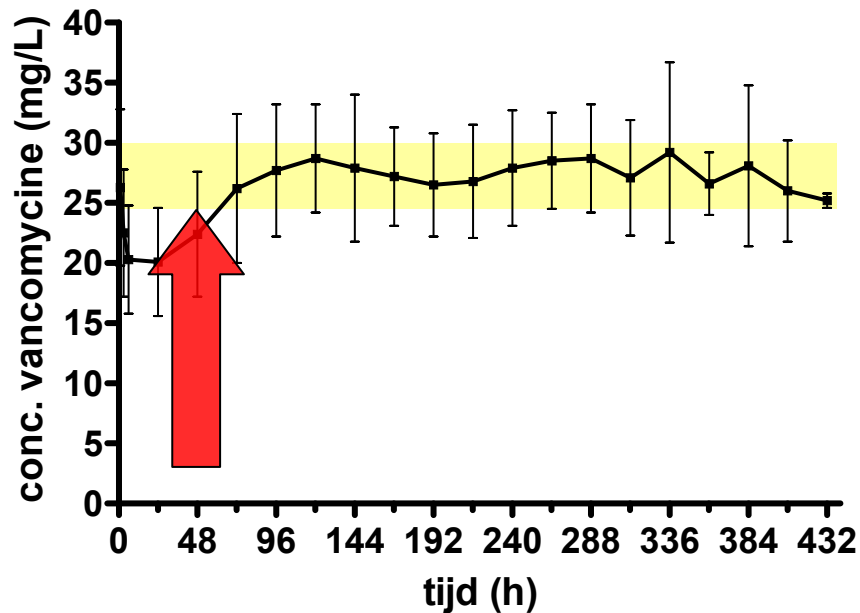


beeldhouwwerk van Fred Bellefroid, Leuven

- patiënten: n=54 (40 gedocumenteerde infecties)
- behandelingsduur:
 - 1 - 37 dagen
 - gem.: 12 ± 10 dagen
- micro-organismen:
 - MRSA: 14
 - MSSA: 6
 - coagulase negative Staphylococci: 16
 - andere: 4
- MIC-distributie: 0.25 - 3 mg/L

Resultaten (2)

concentratie van vancomycine
in functie van de tijd
in patiënten behandeld met continu infuus



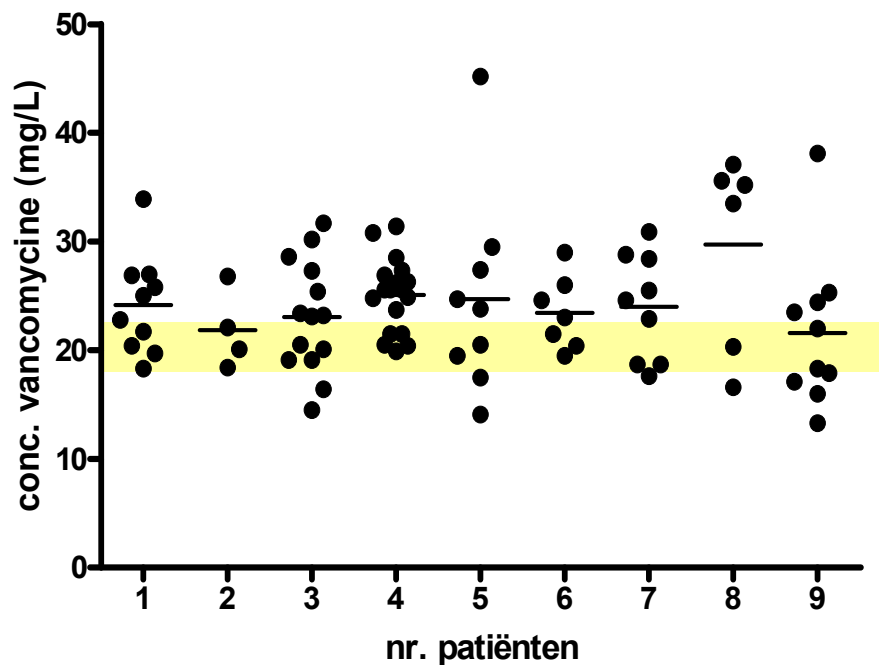
De target-concentratie range werd bereikt vanaf 48h (infuussnelheid aangepast door clinical pharmacist)



beeldhouwwerk van Fred Bellefroid, Leuven

Resultaten (3)

variabiliteit VAN concentraties tijdens continu infuus
(voorbeelden van typische patiënten)

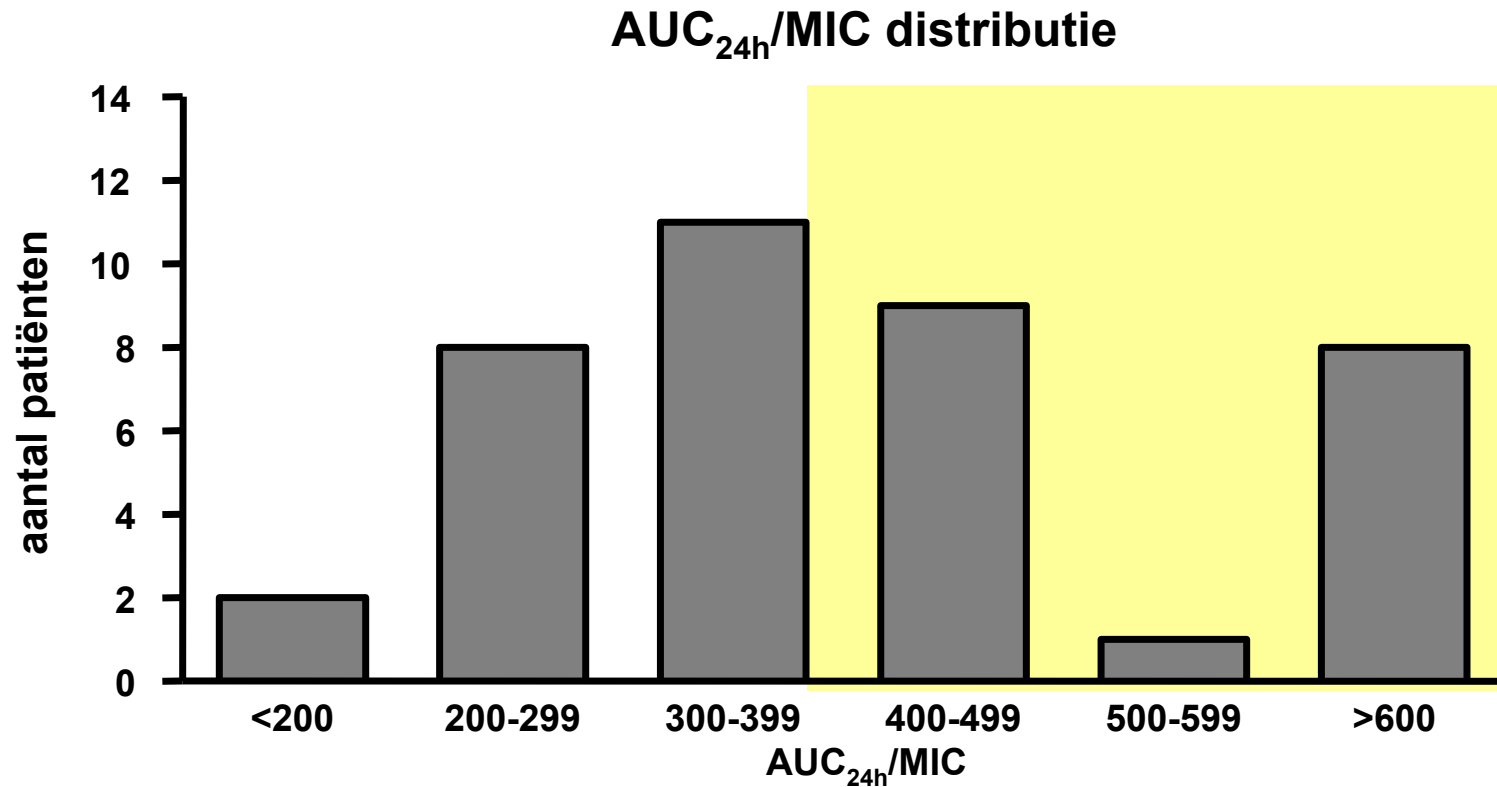


Belangrijke inter- and intra-individuele variabiliteit in vancomycine serum concentraties ondanks dosisaanpassing door clinical pharmacist



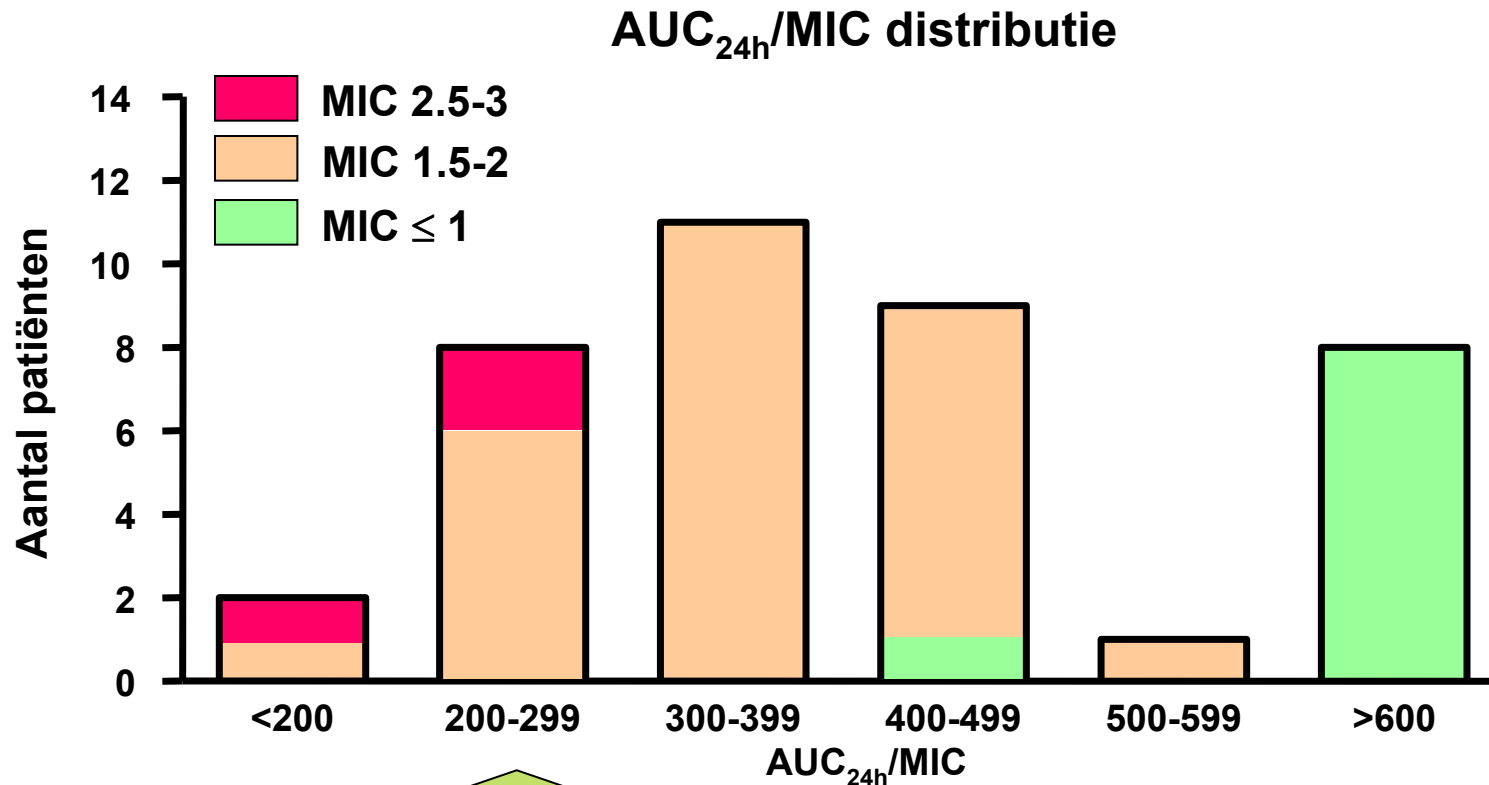
beeldhouwwerk van Fred Bellefroid, Leuven

Resultaten (4)



- **AUC_{24h}/MIC-ratio**
 - gem. : 525 +/- 83.4 h⁻¹ [196 - 2684 h⁻¹]
 - AUC_{24h}/MIC van 400 h⁻¹ werd slechts bereikt in 46% van de gevallen

Resultaten (5)



↑
lage "target attainment" in
patiënten met resistente kiemen
(MIC's $\geq 1,5$ mg/L)

2. Continu infuus van vancomycine...

Infusion will push music to its limits

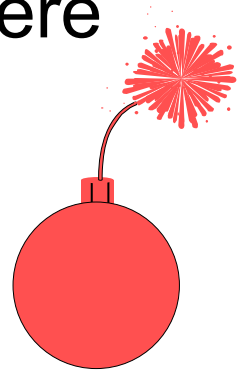


- zal de werkzaamheid maximaliseren...
- door gemakkelijker toedieningschema en dosisaanpassing...

- Hoe kunnen we rekening houden met PK/PD ?
- Wat zeggen de klinische studies ?
- **Wat zijn de problemen ?**
- Hoe kan je het in de praktijk toepassen ?
- Dienen de bloedspiegels opgevolgd te worden ?

Verenigbaarheid van vancomycine met andere geneesmiddelen

onverenigbaar



- **antibiotica**
 - **beta-lactams** (precipitatie, inactivatie)
 - **moxifloxacin** (inactivatie)
- **sedativa, anticonvulsiva**
 - **propofol** (trapping in emulsie)
 - **phenytoine, valproïnezuur** (fysisch)
- **antihypertensiva**
 - **furosemide** (fysisch)
- **Varia**
 - **theophylline, methylprednisolone** (fysisch)

niet gepubliceerd

2. Continu infuus van vancomycine...

Infusion will push music to its limits



- zal de werkzaamheid maximaliseren...
- door gemakkelijker toedieningschema en dosisaanpassing...

- Hoe kunnen we rekening houden met PK/PD ?
- Wat zeggen de klinische studies ?
- Wat zijn de problemen ?
- **Hoe kan je het in de praktijk toepassen ?**
- **Dienen de bloedspiegels opgevolgd te worden ?**

zie beta-lactams

Pro's / Contra's van continu infuus

(beta-lactams / vancomycine)

- een rationelere methode voor het toedienen van beta-lactams (en dit geldt ook voor andere tijdsafhankelijke antibiotica [waarbij de concentratie een geringen invloed heeft eens je x-keer boven the MIC zit])
- gemakkelijker te gebruiken in de ziekenhuissetting
- gemakkelijkere en betrouwbaardere monitoring *
- kan kostenbesparend zijn *

* Hier niet besproken , maar moesten jullie vragen hebben...

Pro's / **Contra's** van continu infuus

(beta-lactams / vancomycine)

- de stabiliteit van ieder beta-lactam dient **AFZONDERLIJK** getest te worden onder de omstandigheden waarin het zal gebruikt worden...
- compatibiliteitsproblemen kunnen voor moeilijkheden zorgen tenzij je een aparte infuuslijn gebruikt
- het is waarschijnlijk nodig om spuitdrijvers of andere - even betrouwbare – pompen te gebruiken *
- hoge serumconcentraties over langere perioden worden in verband gebracht met toxiciteit (voor vancomycine werden conc. > 28 mg/L in verband gebracht met nefrotoxiciteit; voor beta-lactams, werden conc. > 80 mg/L in verband gebracht met convulsies [cefepime]) *

* Hier niet besproken , maar moesten jullie vragen hebben ...

Continu infuus



EEN BRILJANTE IDEE....



Maar vergeet de problemen niet...

Dankbetuigingen

- P.M. Tulkens
- Y. Glupczynski, B. Delaere, J.D. Hecq
- S. Carryn, K. Berthoin
- P.F. Laterre (UCL)

Backup slides

Waarom continu infuus voor β -lactams (1)....

- tijd boven de MIC is de bepalende factor voor de werkzaamheid ...
- β -lactams hebben
 - korte halfwaardetijden
 - geen/weinig postantibiotisch effect
- β -lactams worden bij voorkeur meerdere keren per dag toegediend

