

De la pharmacologie spéciale à la pharmacothérapie et la pharmacie clinique

3^{ème} Leçon:

De la cible au médicament enregistré: les nouveaux antibiotiques



<http://www.facm.ucl.ac.be>

<http://www.farm.ucl.ac.be/cfcl>

<http://www.uclouvain.be/en-ldri.html>

Paul M. Tulkens, Dr Méd.

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire
& Centre de Pharmacie clinique

Louvain Drug Research Institute

Secteur des Sciences de la Santé

Université catholique de Louvain



Service de Biochimie humaine

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Université de Mons

Chaire Francqui au titre belge

Université libre de Bruxelles

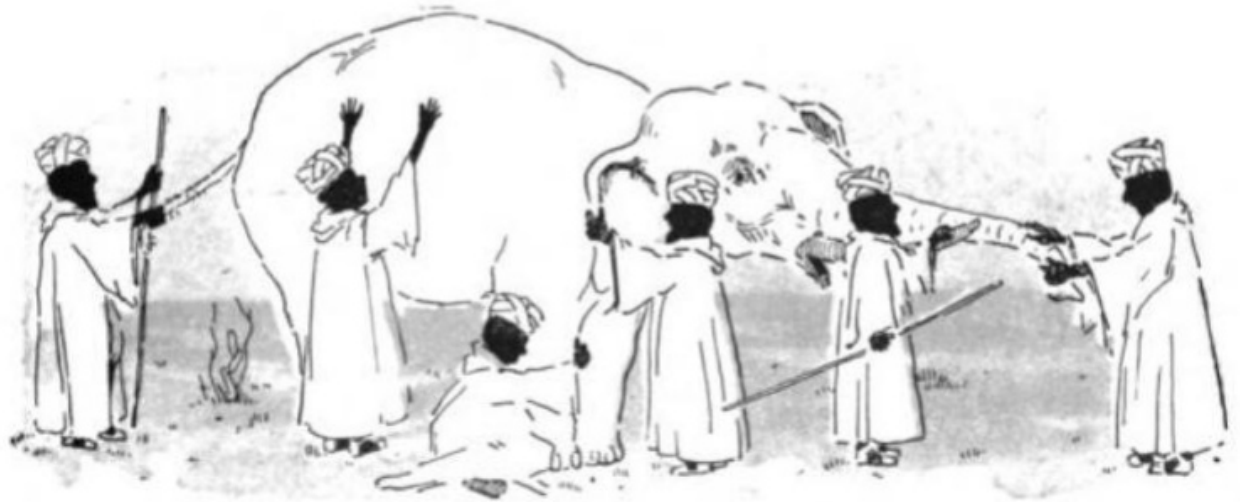


Fondation Francqui-Stichting

Fondation d'Utilité Publique - Stichting van Openbaar Nut

La pharmacie clinique peut vraiment être vue de différentes façons ...

It was six men of Hindustan
To learning much inclined,
Who went to see the Elephant
(Though all of them were blind),
That each by observation
Might satisfy his mind



They conclude that the elephant is like a wall, snake, spear, tree, fan or rope, depending upon where they touch.

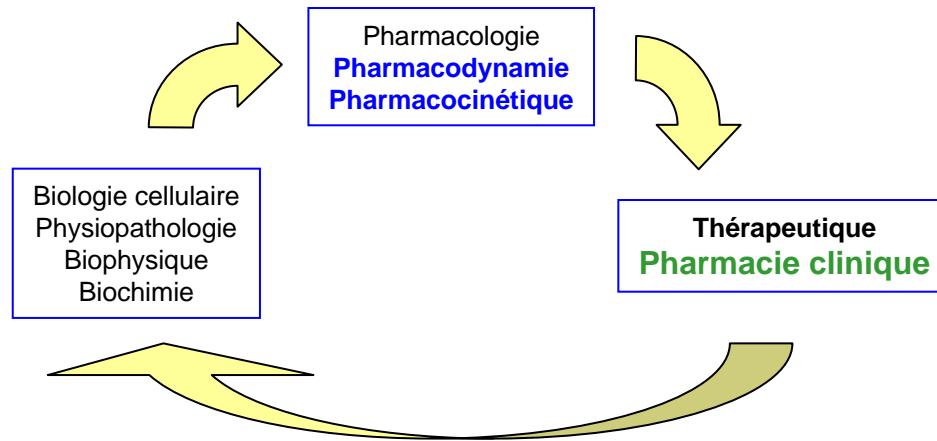
Sri Ramakrishna Paramahansa (February 18, 1836 - August 16, 1886), a famous mystic, used this parable to discourage dogmatism

In Saxe's version, the conflict is never resolved.

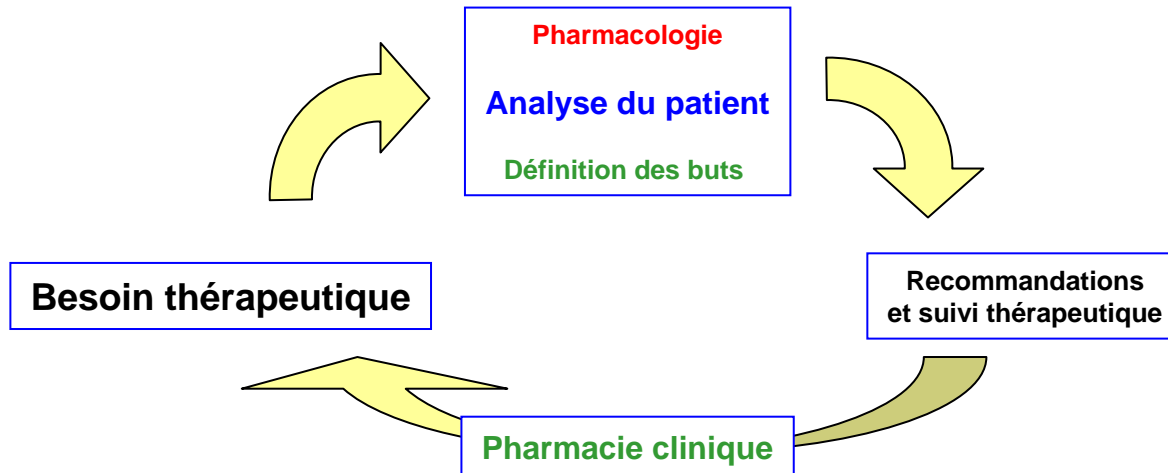
John Godfrey Saxe (June 2, 1816 – March 31, 1887), American poet, best known for his re-telling of the Indian parable "The blind men and the Elephant".

Modèles de pharmacie clinique

Leçon inaugurale:

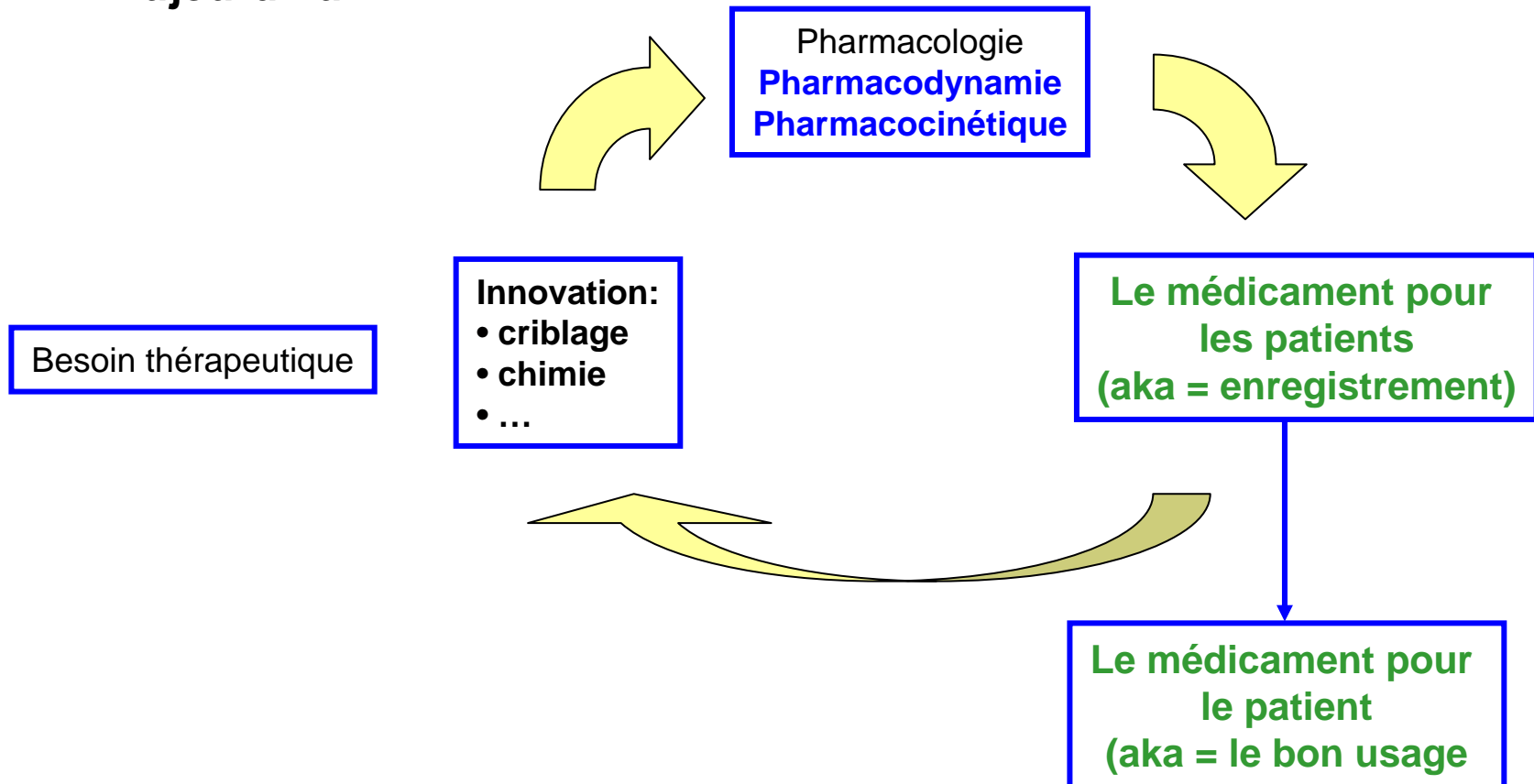


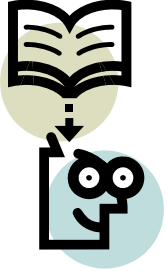
2ème leçon



Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:





Résumé de la présentation

- Pourquoi innover ?
Le besoin thérapeutique
- Comment optimiser l'innovation ?
Pharmacodynamie / Pharmacocinétique
- Et si l'enregistrement devait échouer ?
Comment prévoir le succès chez le patient
- Mais quel peut être le bon usage ?
Le BaBa du bon usage

Les antibiotiques sont-ils pris de folie ?



Ils sont un don du sol et de l'air ...



Les antibiotiques sont-ils pris de folie ?



... et leur développement a ressemblé longtemps à un arbre en pleine croissance ...

Les antibiotiques sont-ils pris de folie ?



... et nous avons cru que tout était acquis

Extraordinary strides in identifying and eliminating the pathogens behind many of the major scourges of the last century prompted the US Surgeon General in 1967 to declare that the war against infectious diseases had been won.... (Fauci, *Clin Infect Dis.* 2001;32:675-685°)

Les antibiotiques sont-ils pris de folie ?



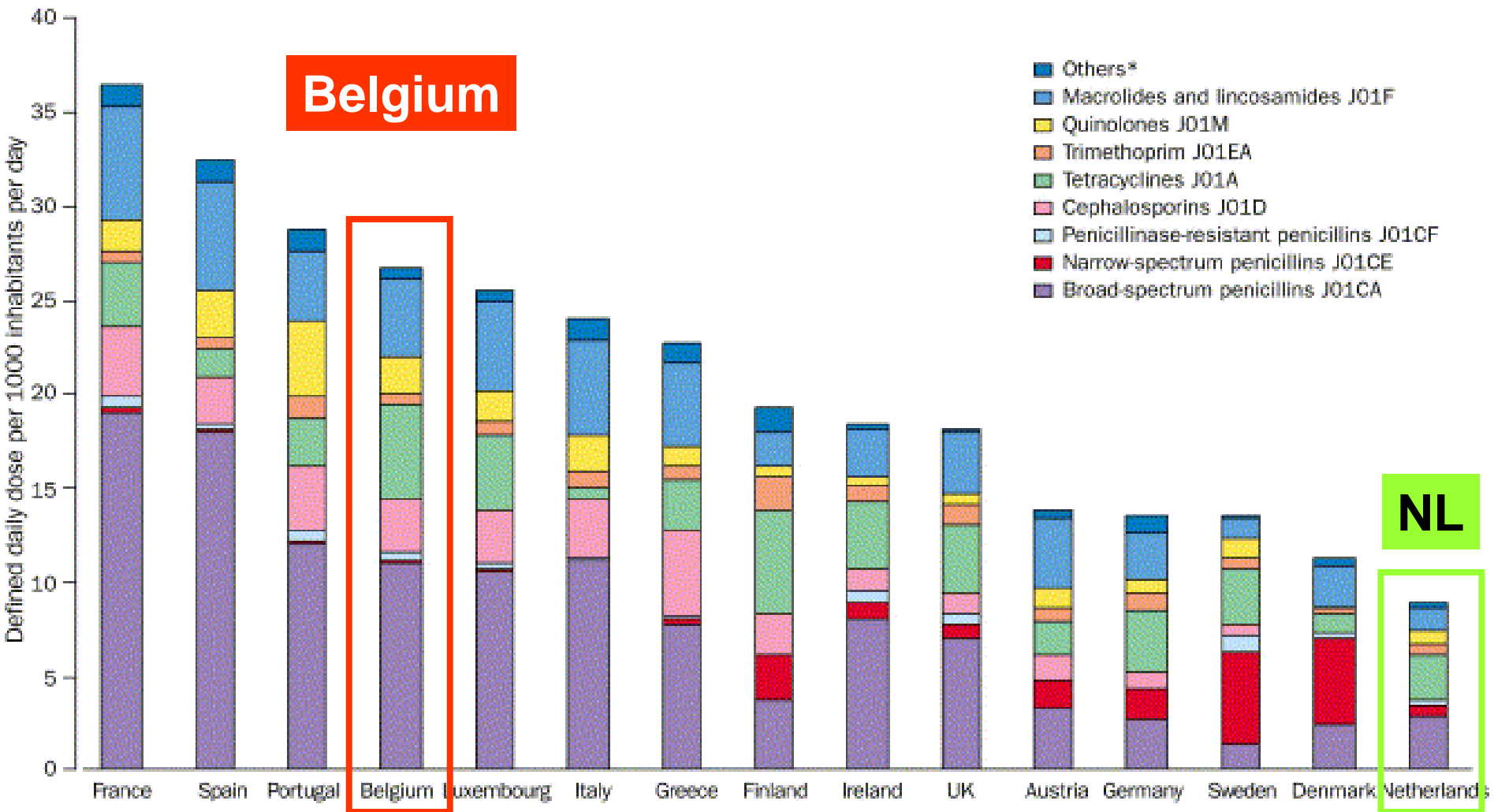
Mais...

Antibiotiques et usage optimal ...

Questions ...

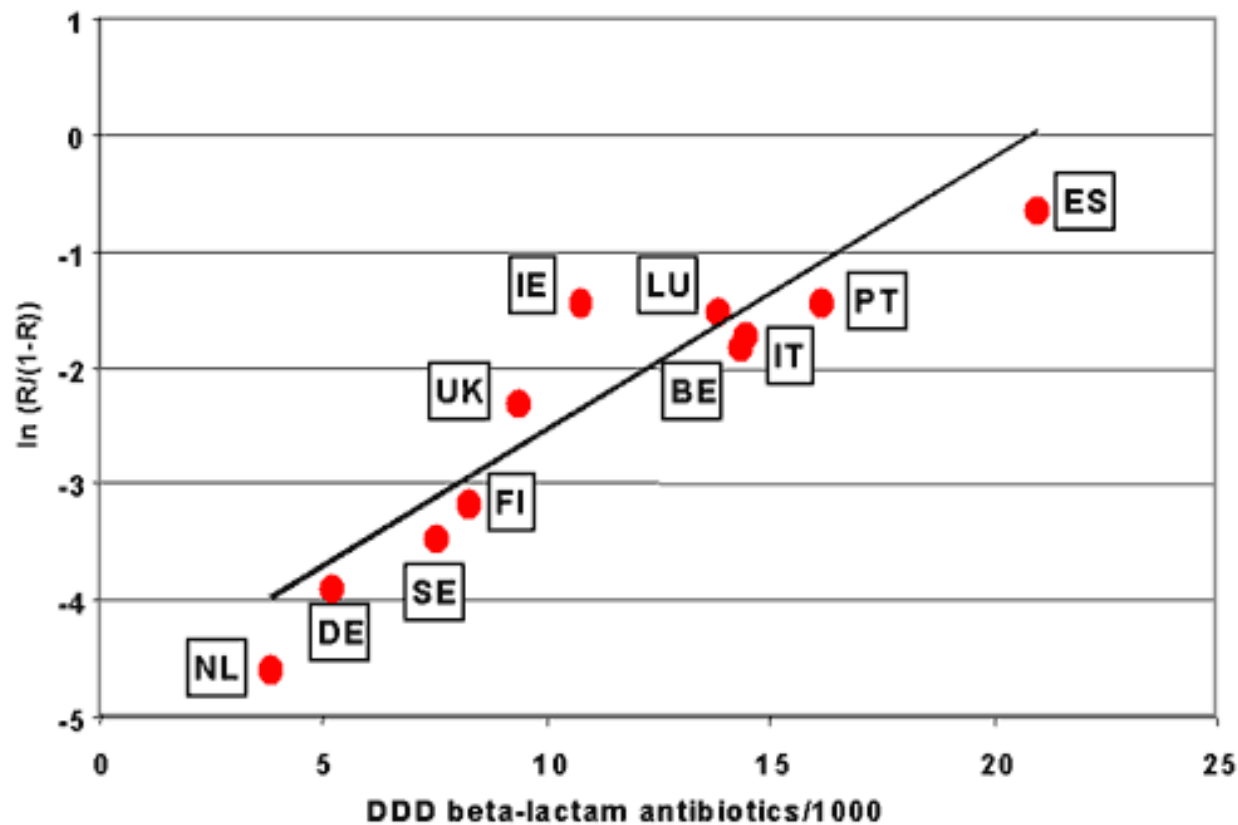
- Avons nous employé les antibiotiques de façon rationnelle ?
- Que devons nous faire aujourd'hui pour le futur ?
- Que devons nous faire aujourd'hui pour le présent ?

Vous avez dit "rationnel"...



Cars et al., Lancet. 2001 Jun 9;357(9271):1851-3.

Trop d'antibiotiques est une partie du problème ...



Risk of resistance to β -lactams among invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* regressed against outpatient sales of beta-lactam antibiotics in 11 European countries

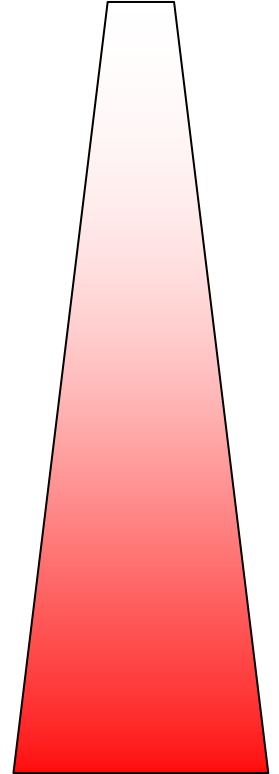
- resistance data are from 1998 to 1999; antibiotic sales data 1997.
- DDD = defined daily doses

Bronzwaer SL, Cars O, et al. Emerg Infect Dis 2002 Mar;8(3):278-82

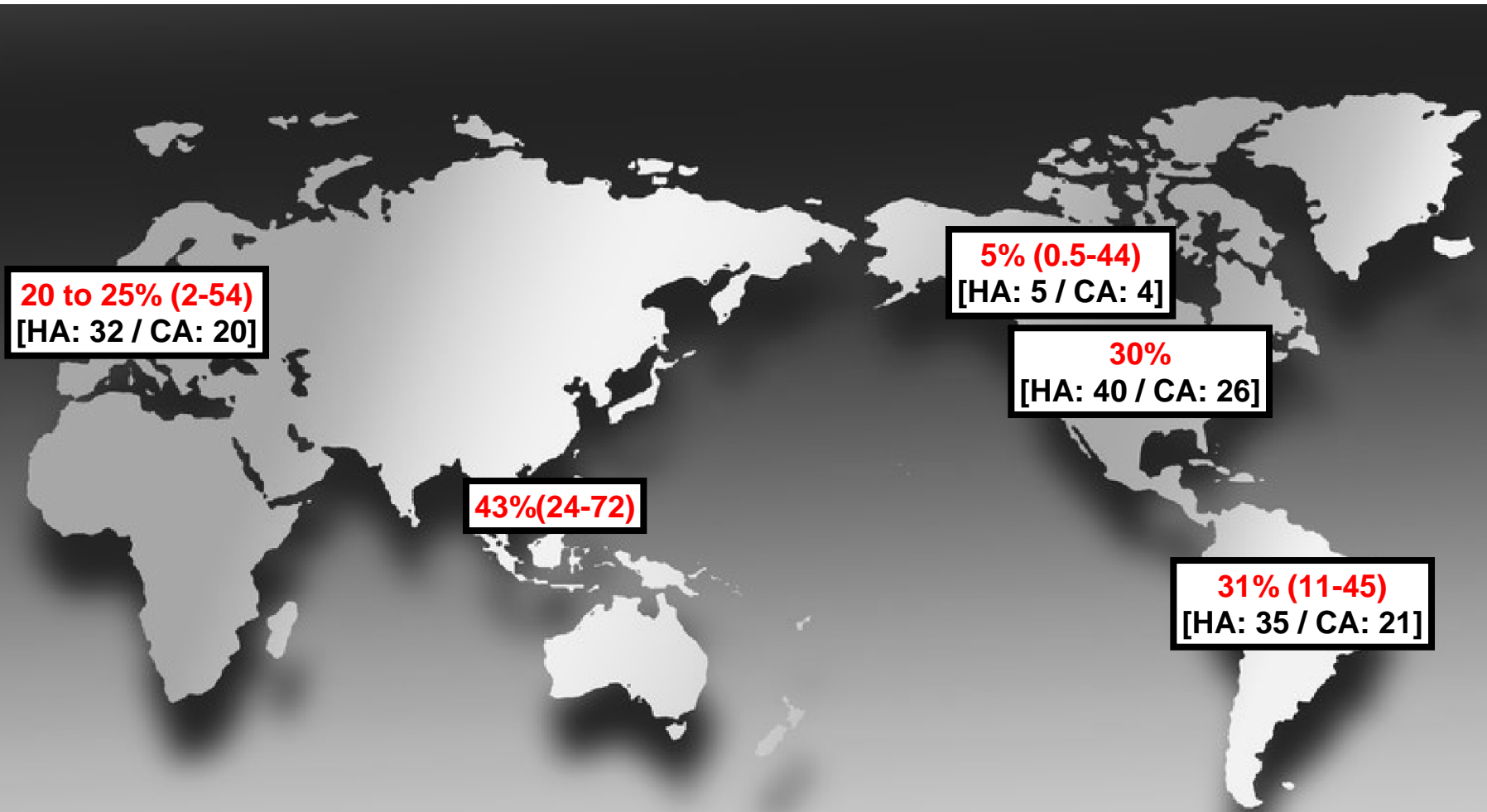
Mais quels sont les grands problèmes aujourd'hui ?

- Perte de sensibilité et résistance des Gram (+)
 - *S. aureus*
 - *S. pneumoniae*

- Perte de sensibilité des Gram (-)
 - *P. aeruginosa*
 - *Entérobactéries*

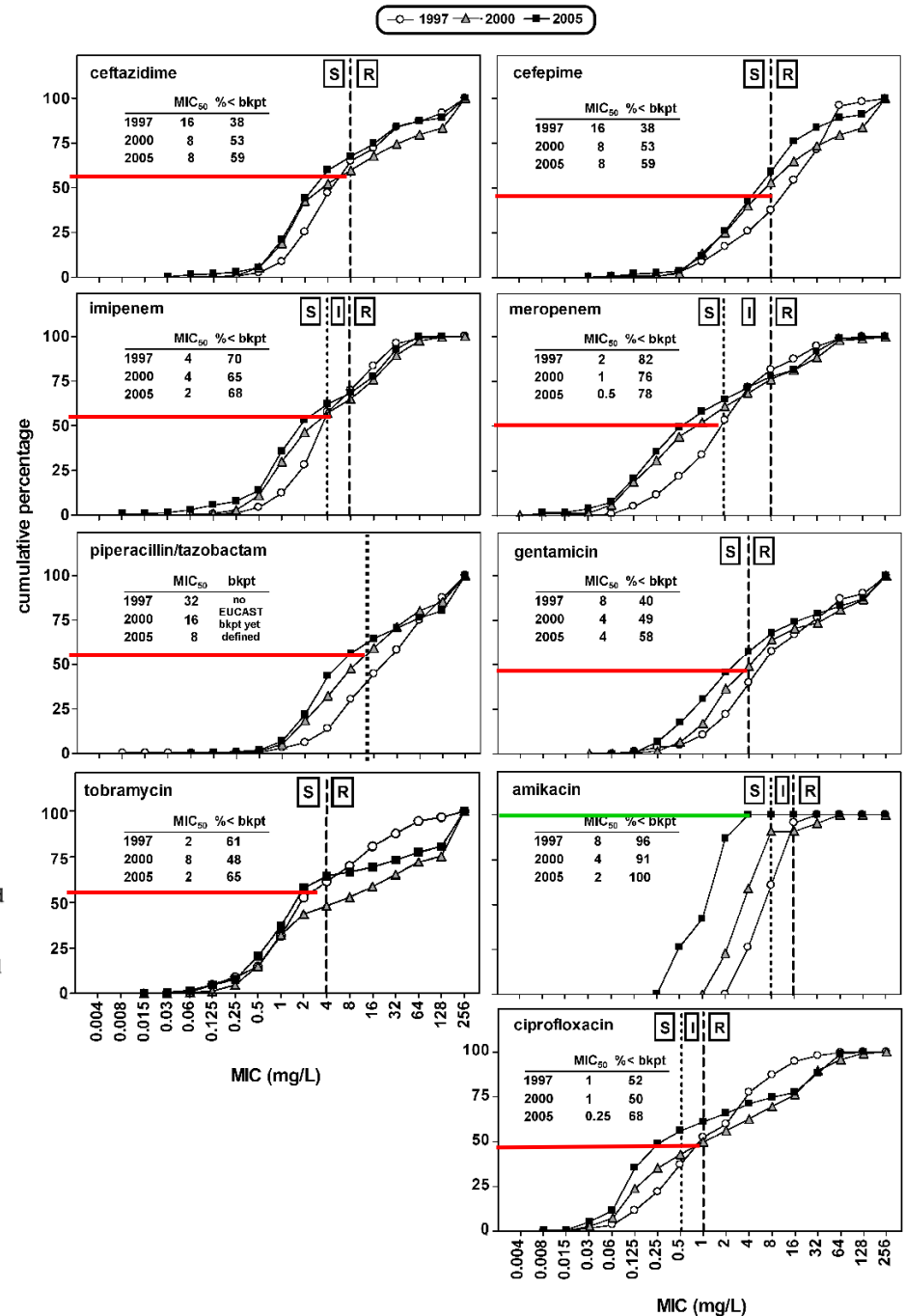


S. aureus résistant à toutes les β -lactames (conventionnelles)...



Van Bambeke et al., Trends in Pharmacological Sciences (2008) 29:124-134

P. aeruginosa résistant à de nombreux antibiotiques...



Pseudomonas aeruginosa: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium

N. Mesaros¹, P. Nordmann², P. Plésiat³, M. Roussel-Delvallez⁴, J. Van Eldere⁵, Y. Glupczynski⁶, Y. Van Laethem⁷, F. Jacobs⁸, P. Lebecque⁹, A. Malfroot¹⁰, P. M. Tulkens¹ and F. Van Bambeke¹

¹Unité de Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgium, ²Hôpital de Bicêtre and Université de Paris XI, Paris, ³Centre Hospitalo-Universitaire Jean Minjot and Université de Franche-Comté, Besançon, ⁴Centre Hospitalier Régional Universitaire (Hôpital Calmette) and Université de Lille 2, Lille, France, ⁵Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg and Katholieke Universiteit Leuven, Louvain, ⁶Cliniques universitaires de Mont-Godinne, Yvoir and Université catholique de Louvain, ⁷Centre Hospitalo-Universitaire St-Pierre and Université libre de Bruxelles, ⁸Hôpital Erasme and Université libre de Bruxelles, ⁹Cliniques universitaires Saint-Luc and Université catholique de Louvain and ¹⁰Academisch Ziekenhuis and Vrije Universiteit Brussel AZ-VUB, Brussels, Belgium

Clin Microbiol Infect 2007; 13: 560-578



Vous avez dit "résistance"

stratégies de résistance

attaque

évitement

contournement

élimination

souche sauvage

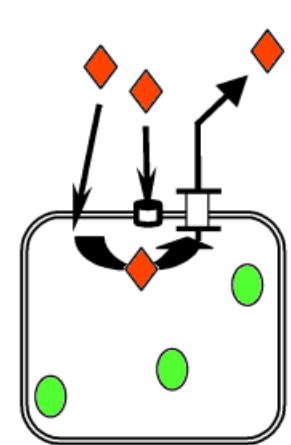
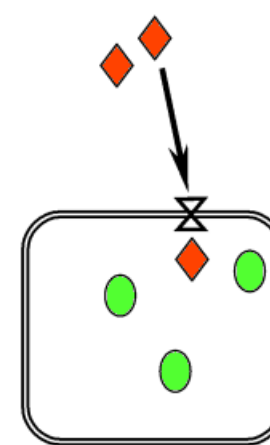
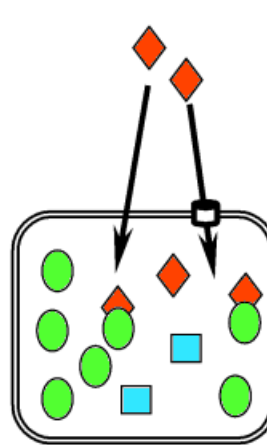
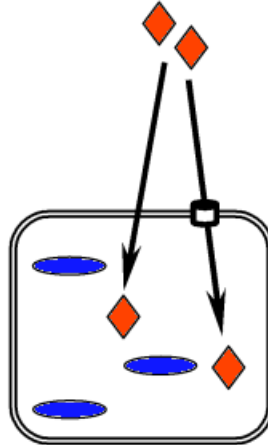
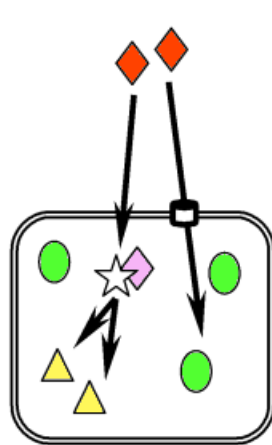
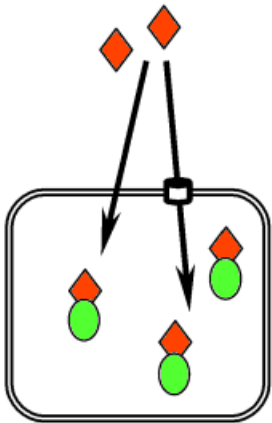
inactivation de l'antibiotique (biotransformation)

modification de la cible

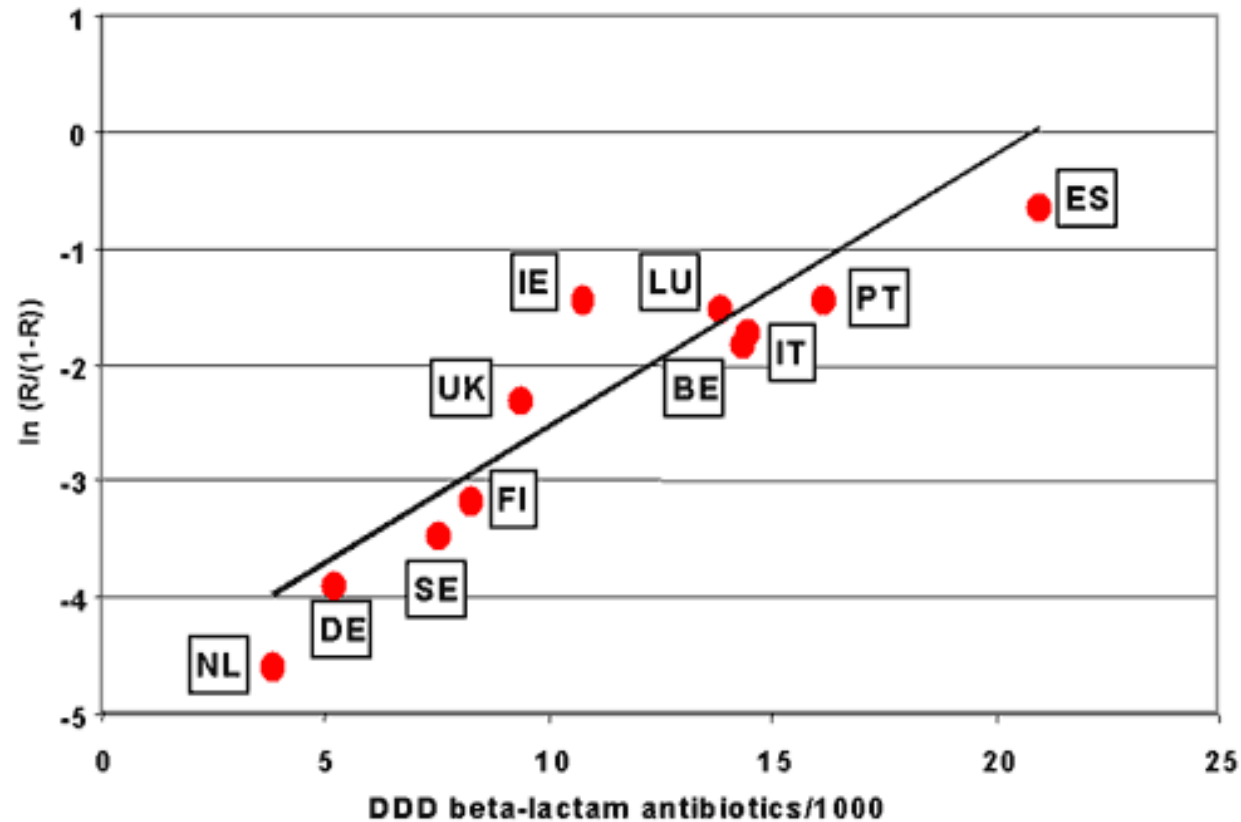
cible alternative ou multiplication de la cible

impermeabilisation

efflux actif



Trop d'antibiotiques est une partie du problème ...



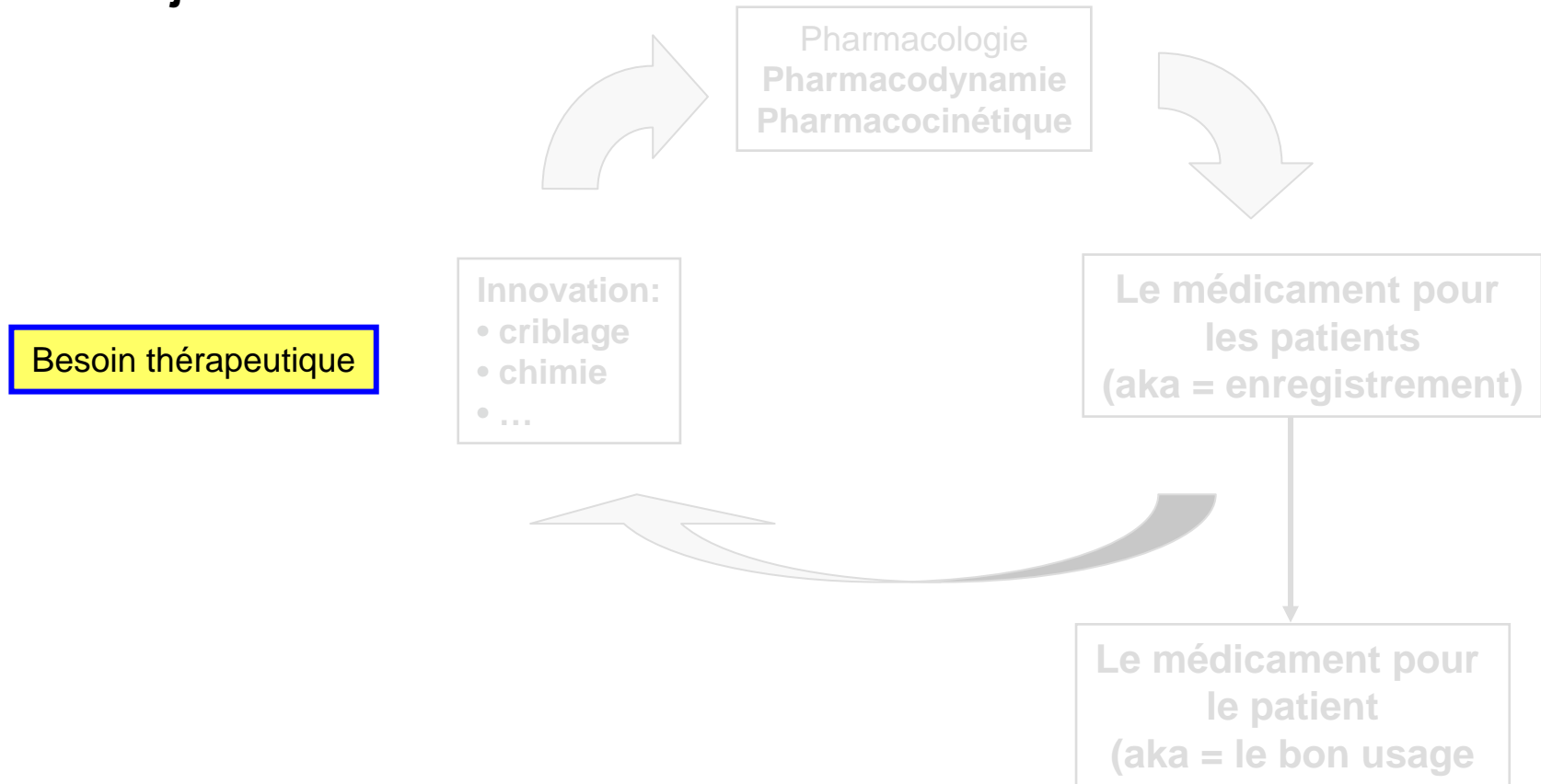
Risk of resistance to β -lactams among invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* regressed against outpatient sales of beta-lactam antibiotics in 11 European countries

- resistance data are from 1998 to 1999; antibiotic sales data 1997.
- DDD = defined daily doses

Bronzwaer SL, Cars O, et al. Emerg Infect Dis 2002 Mar;8(3):278-82

Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:





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

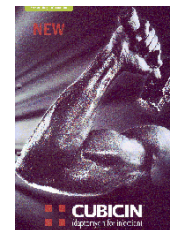
*"Lilly was not satisfied with the overall clinical results observed with the **twice-daily** dosing regimen utilized in these studies"*

Reprise du produit par cubist

ou "la pharmacodynamie en action"

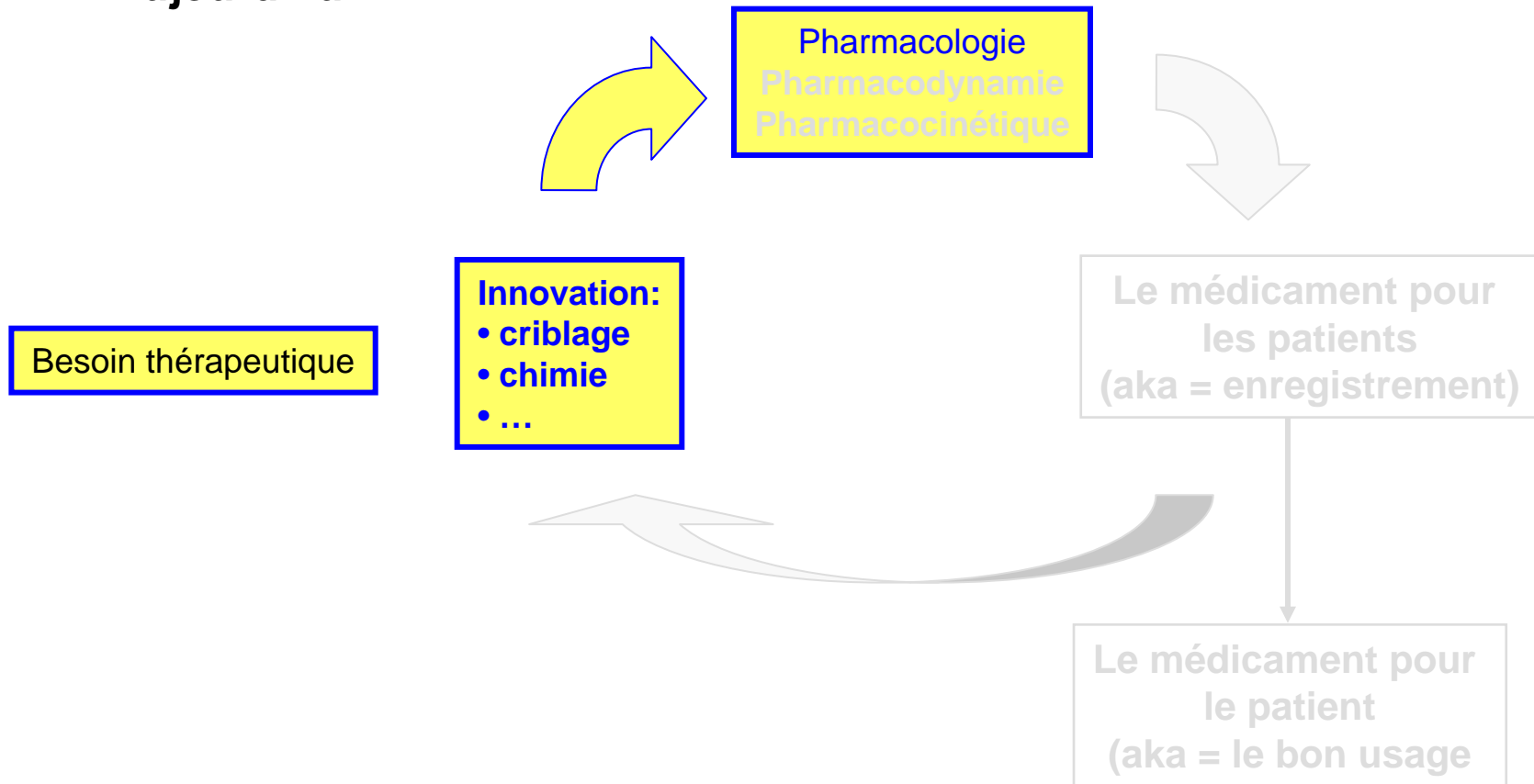
Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety.
Oleson *et al*, 2000, *AAC.* 44:2948-53.

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

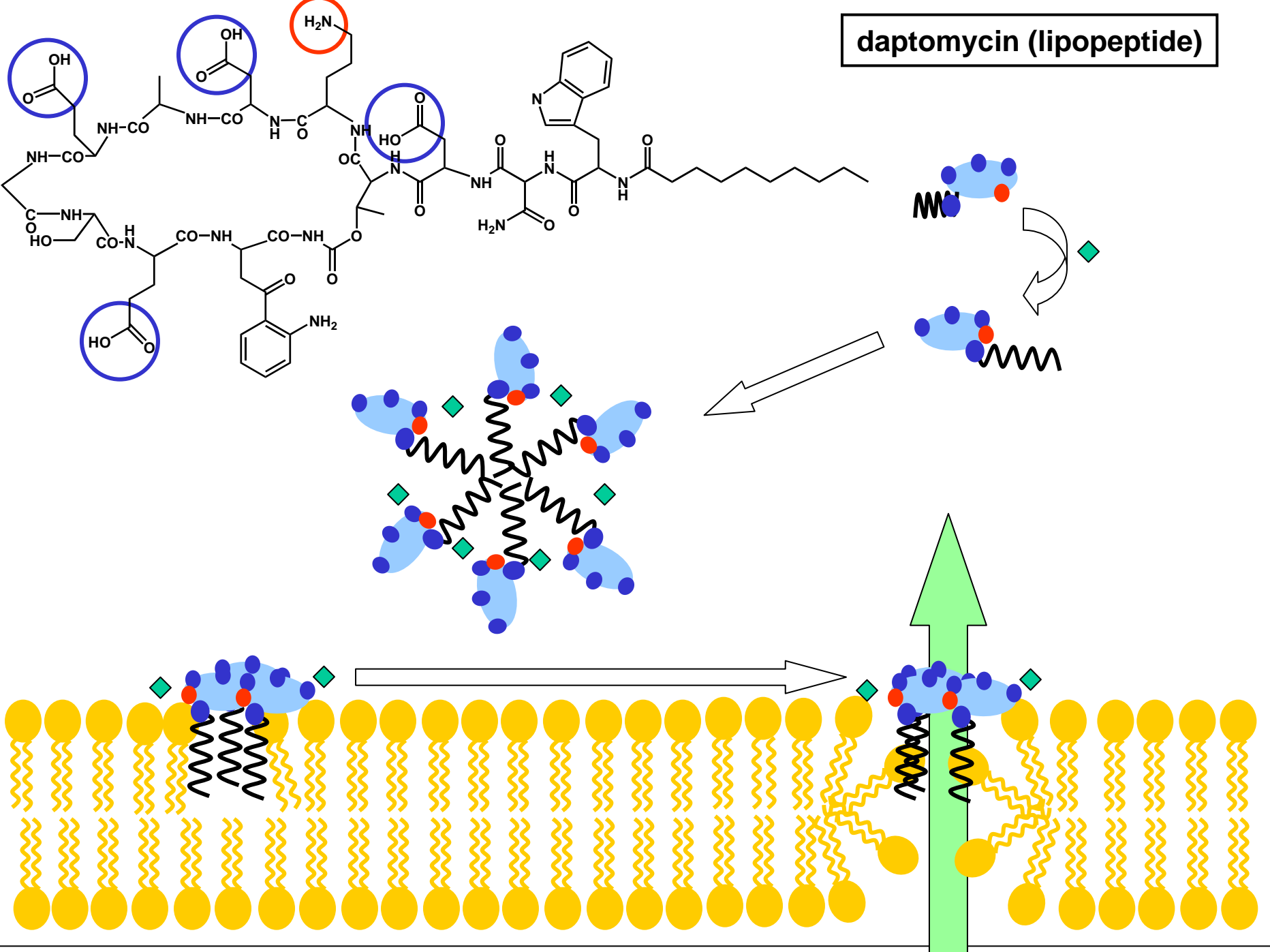


Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:

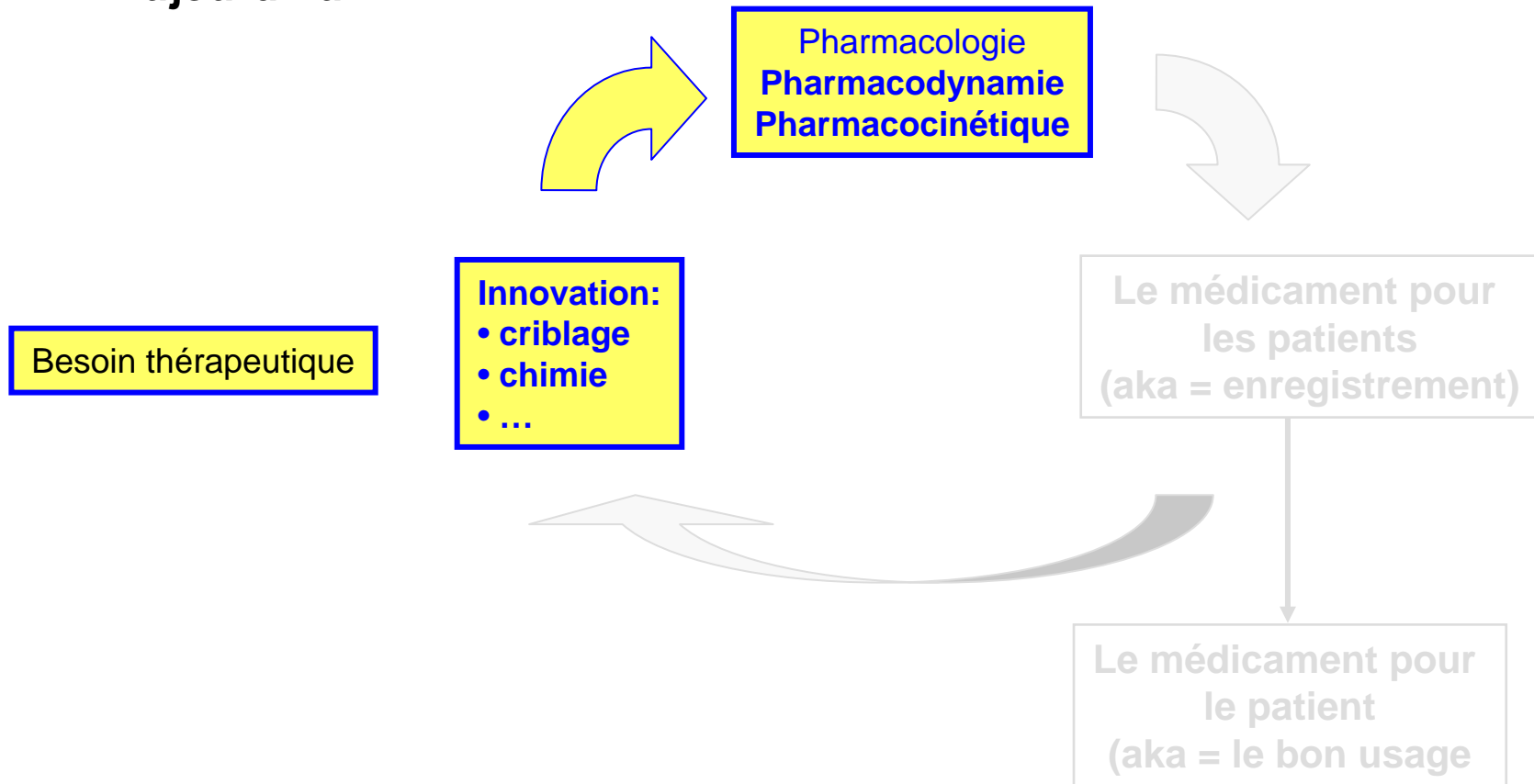


daptomycin (lipopeptide)



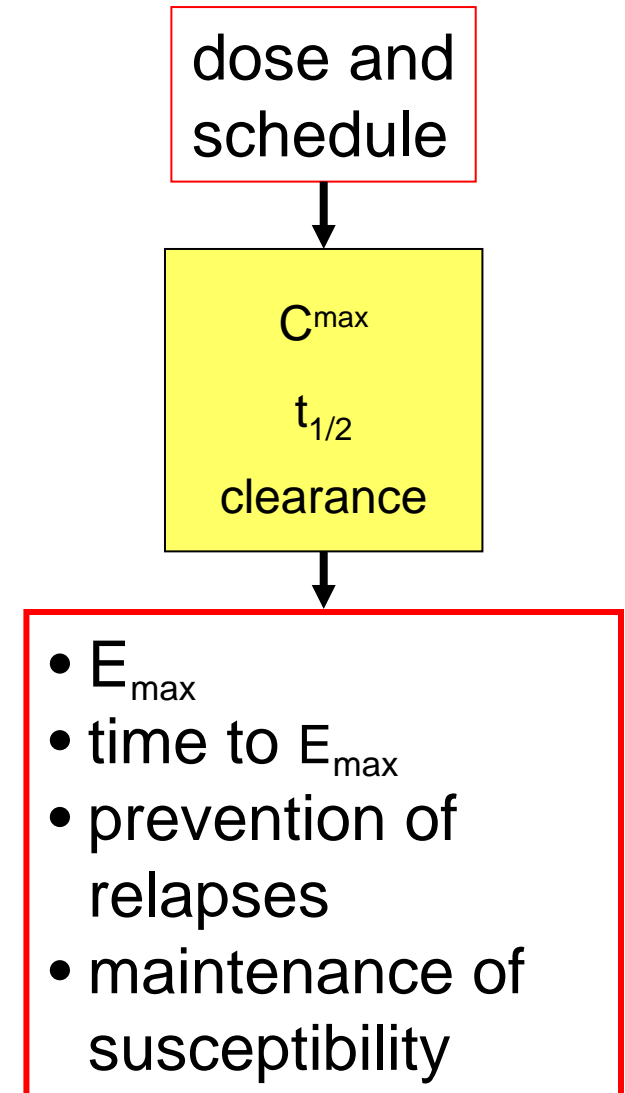
Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:



What is Pharmacokinetics / Pharmacodynamics (PK/PD) ?

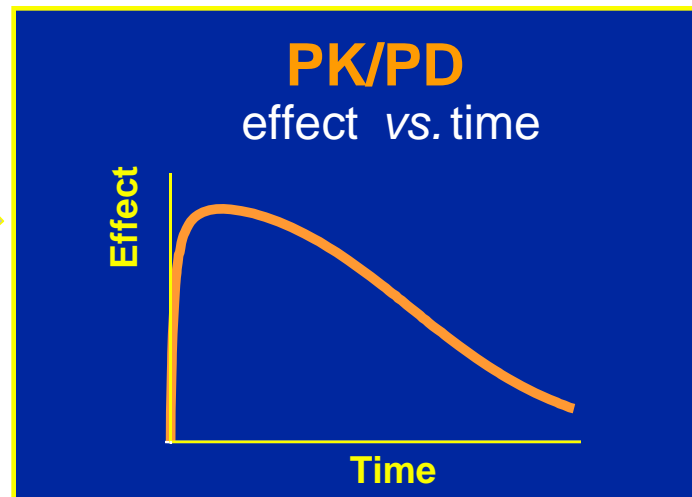
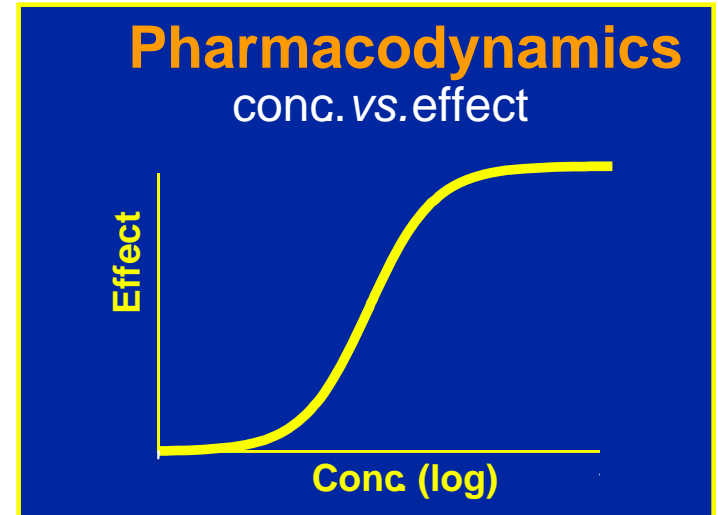
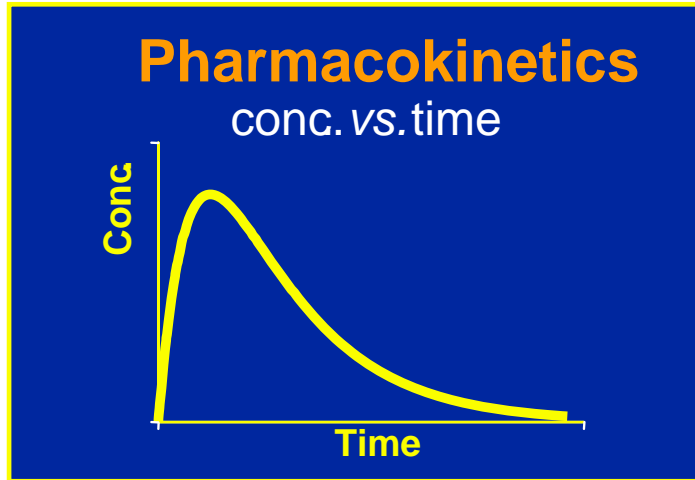
- Pharmacokinetics:
what the body does to the drug
 - ➔ absorption, distribution, serum and tissue levels elimination, ...
- Pharmacodynamics (of AB):
what the drug does to the bacteria
 - ➔ static vs. bactericidal effect, rate of kill, eradication, prevention of resistance....



What are "Pharmacodynamic indices" ?

- all drugs have pharmacokinetic properties that describe the way the body handles them
 - antibiotics are no exception ...
 - you need to consider the C_{\max} and the clearance (that will result in a given half-life) to describe the drug exposure
- a drug needs to bind to its target to act ...
 - antibiotics are again no exception, but the target is the bacteria ...
 - the antibiotics can be studied in vitro to look at the extent of their action at increasing concentrations (like the binding of a ligand to its receptor in conventional pharmacology). This is drug pharmacodynamics...

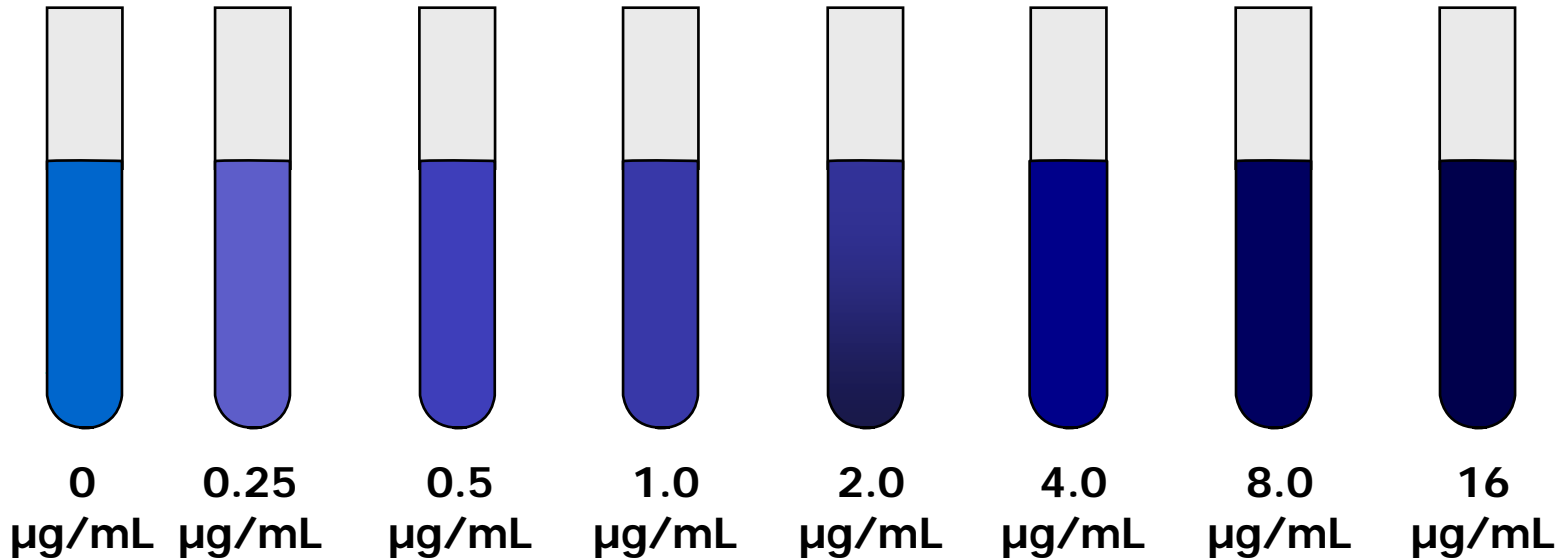
Pharmacokinetics → Pharmacodynamics...



H. Derendorf,
ISAP PK/PD workshop 2002

Starting from the beginning... The MIC !

Known quantity of bacteria
placed into each tube



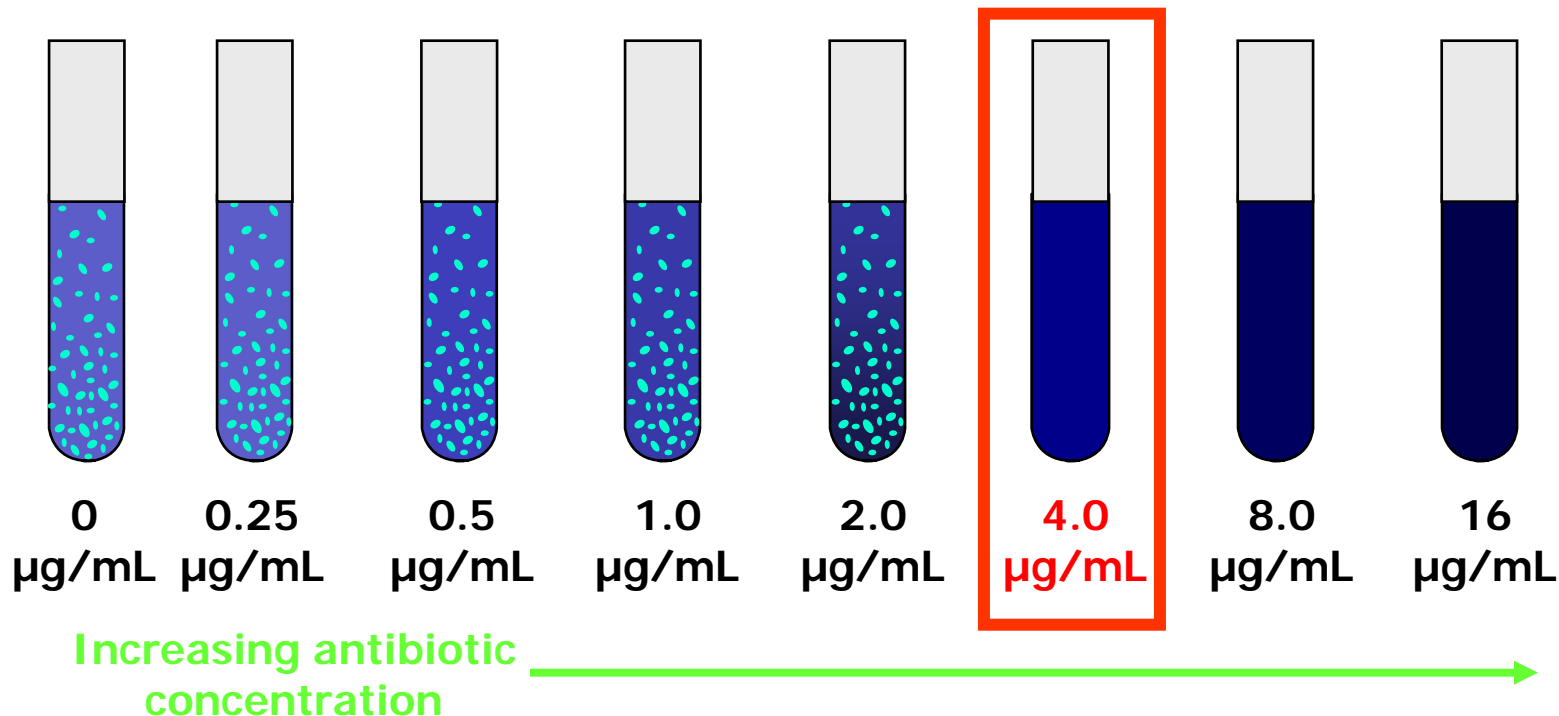
Increasing antibiotic
concentration



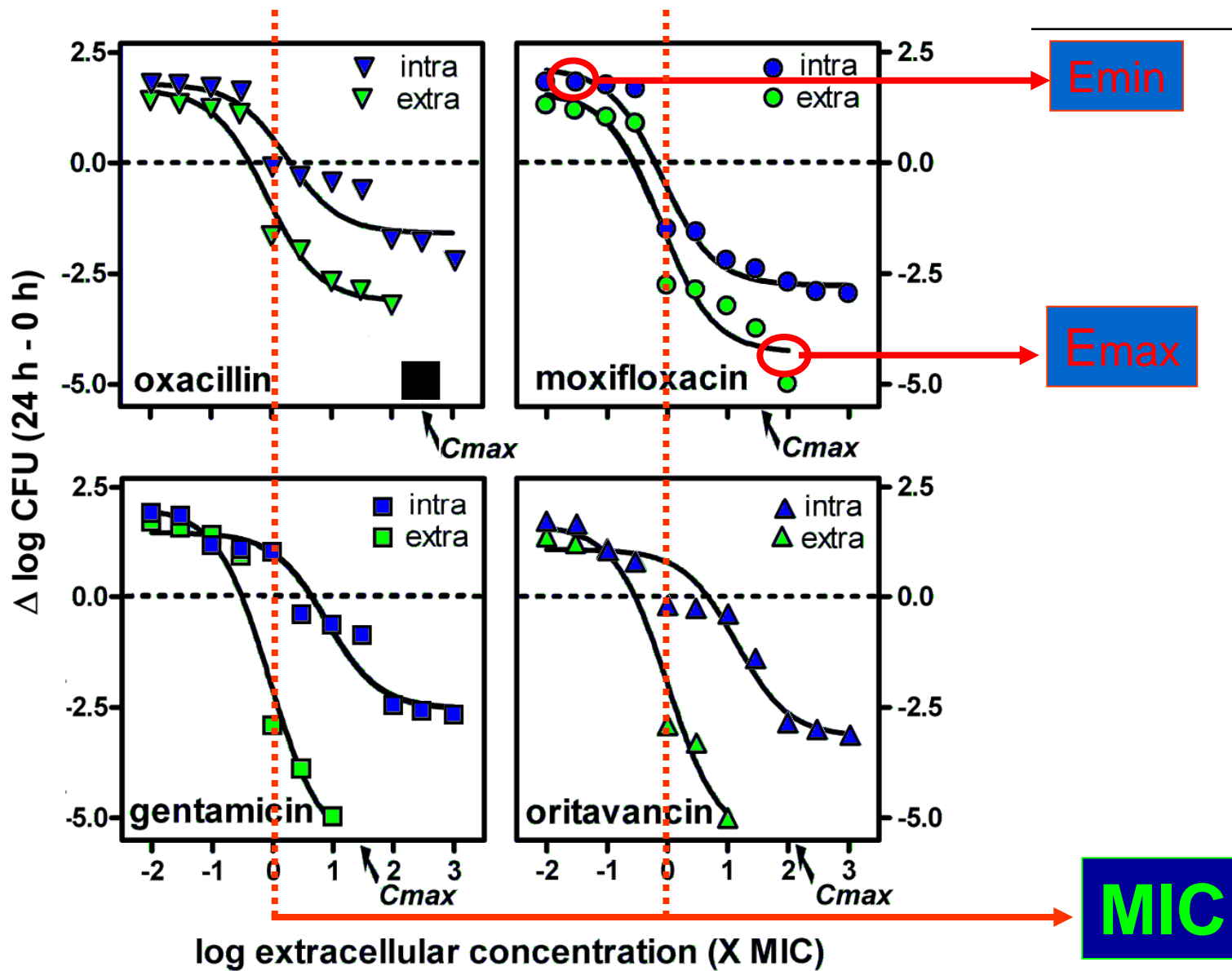
Starting from the beginning... The MIC !

24 h later

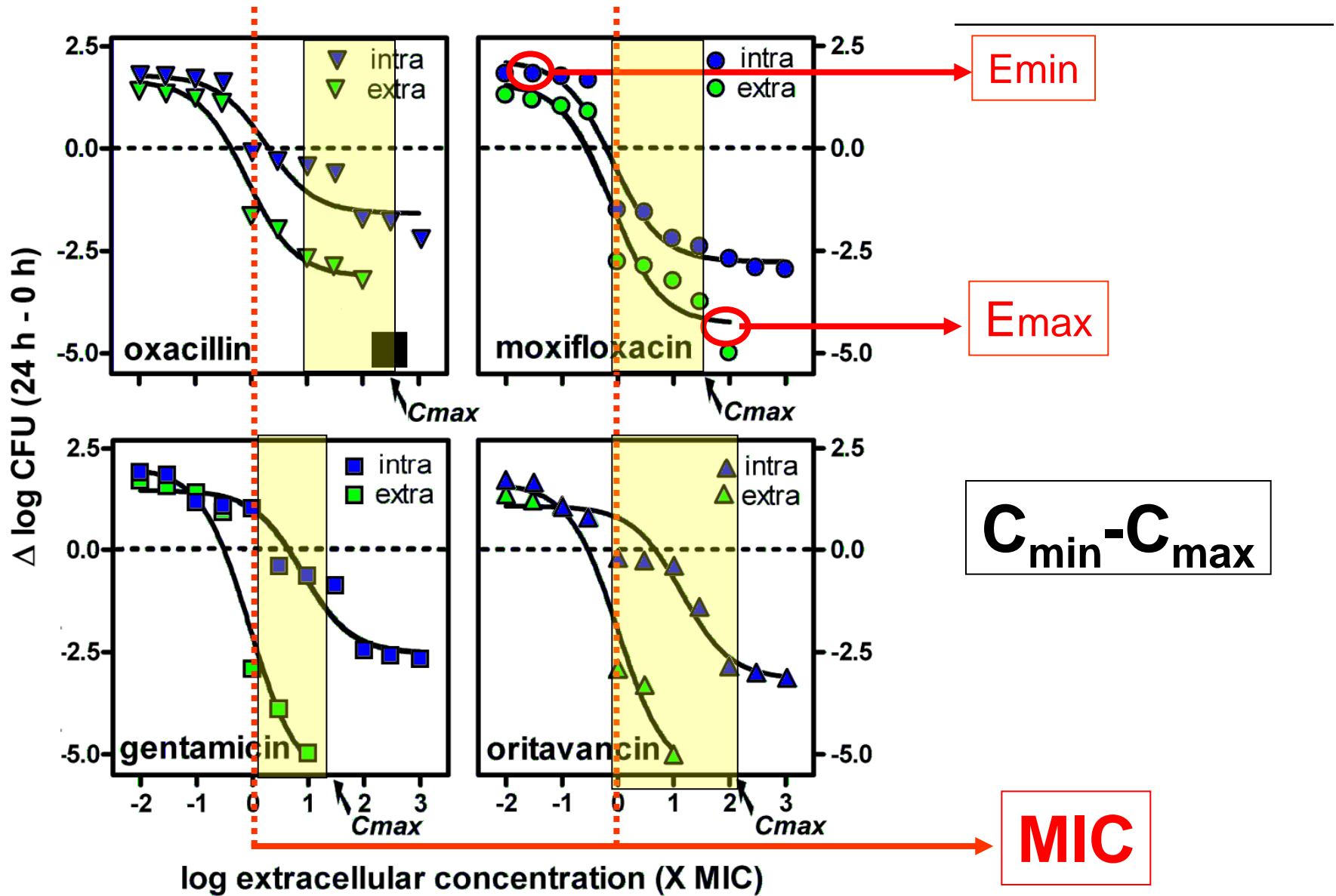
Lowest concentration of an antimicrobial that results in the inhibition of visible growth of a microorganism



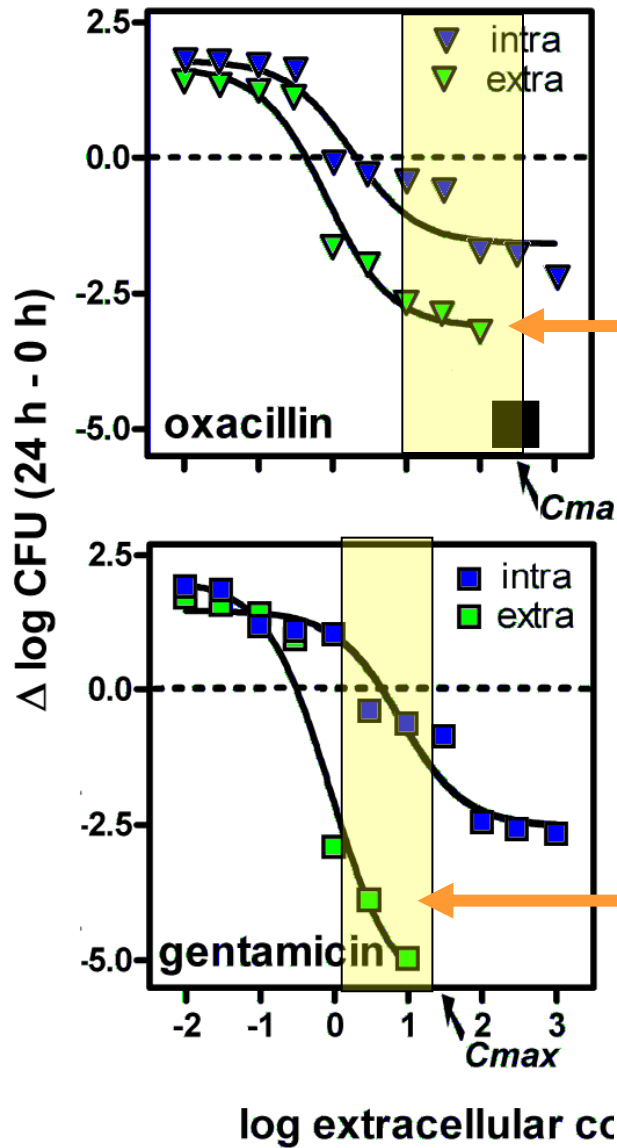
Example of a pharmacodynamic relationship



And what if we put pharmacokinetics ?



And what if we put pharmacokinetics ?

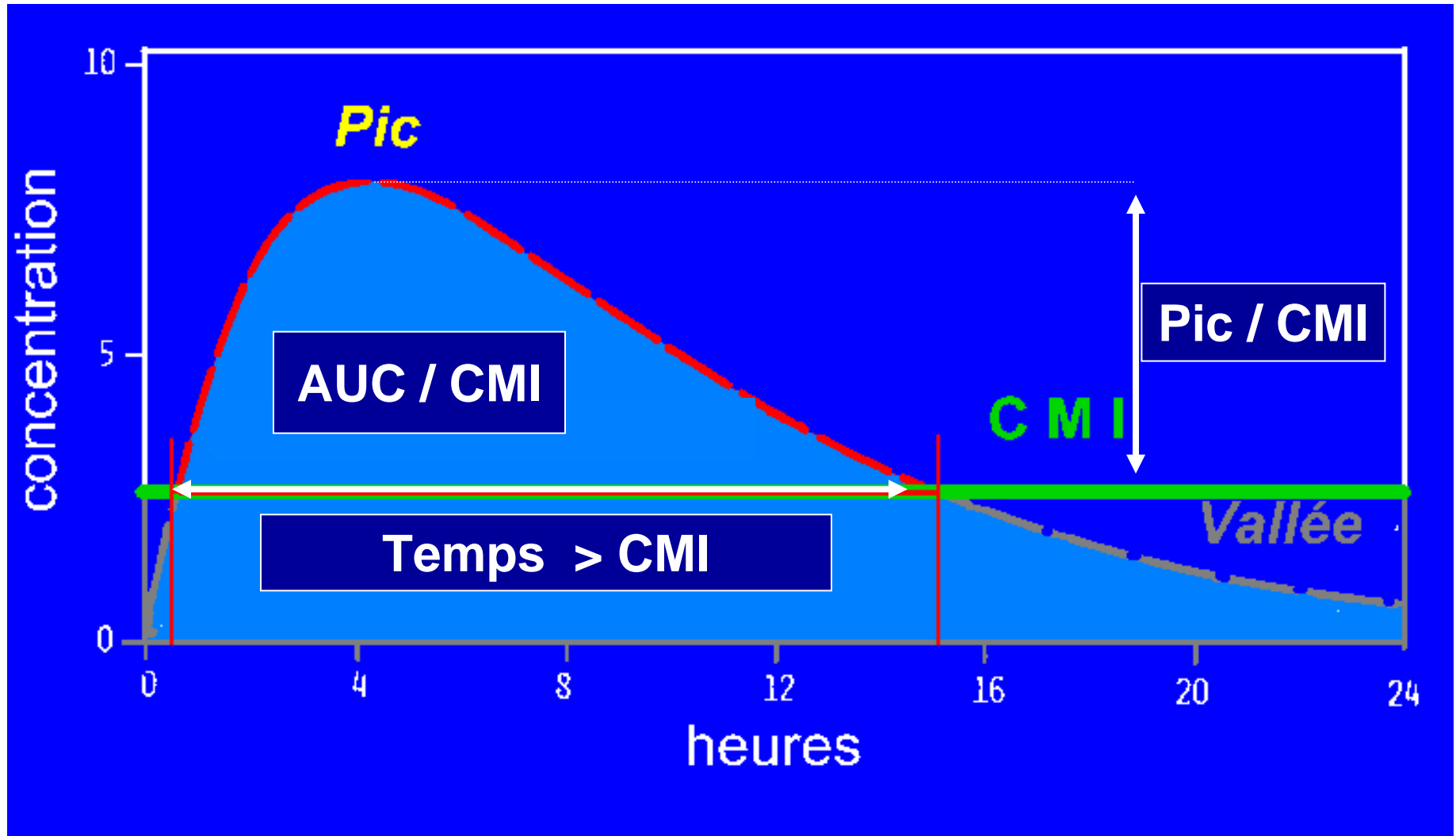


low concentration dependency

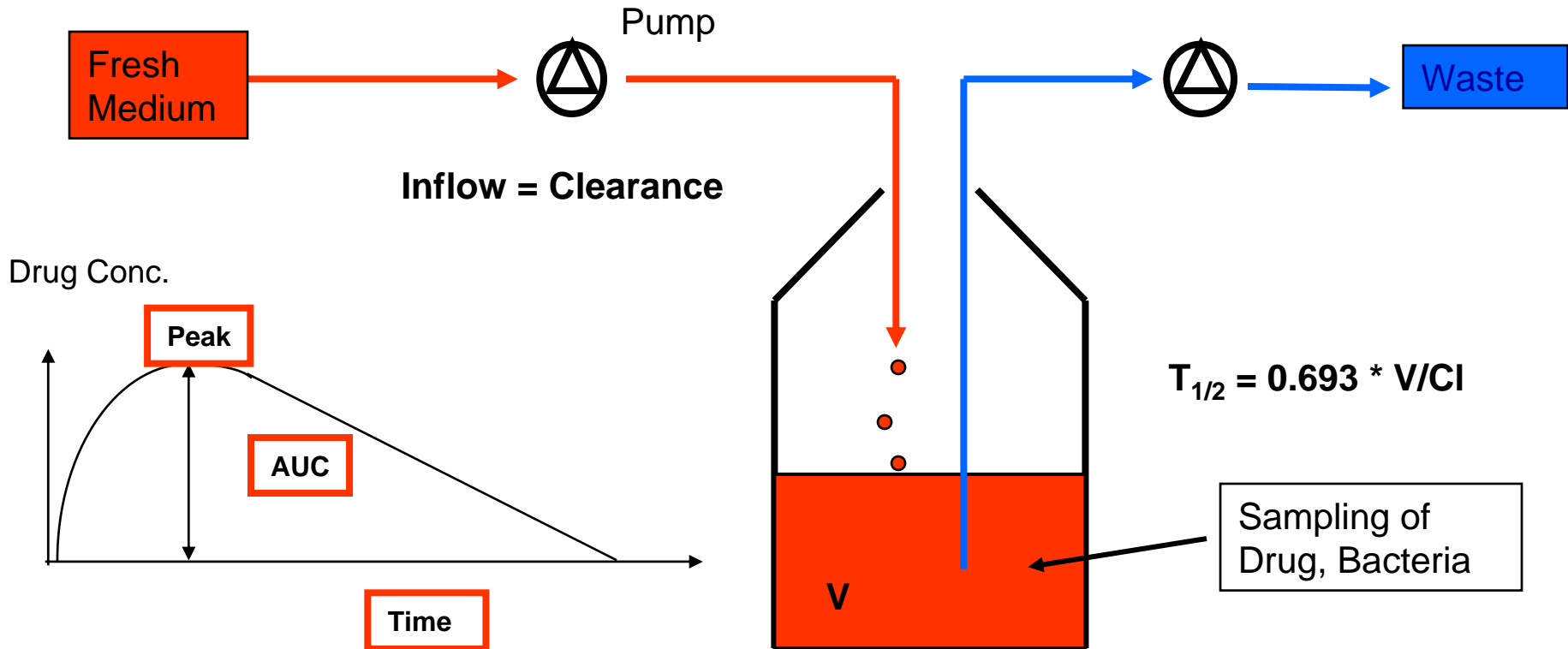
$C_{\min} - C_{\max}$

high concentration dependency

From Pharmacokinetics to Pharmacodynamics of antibiotics ...

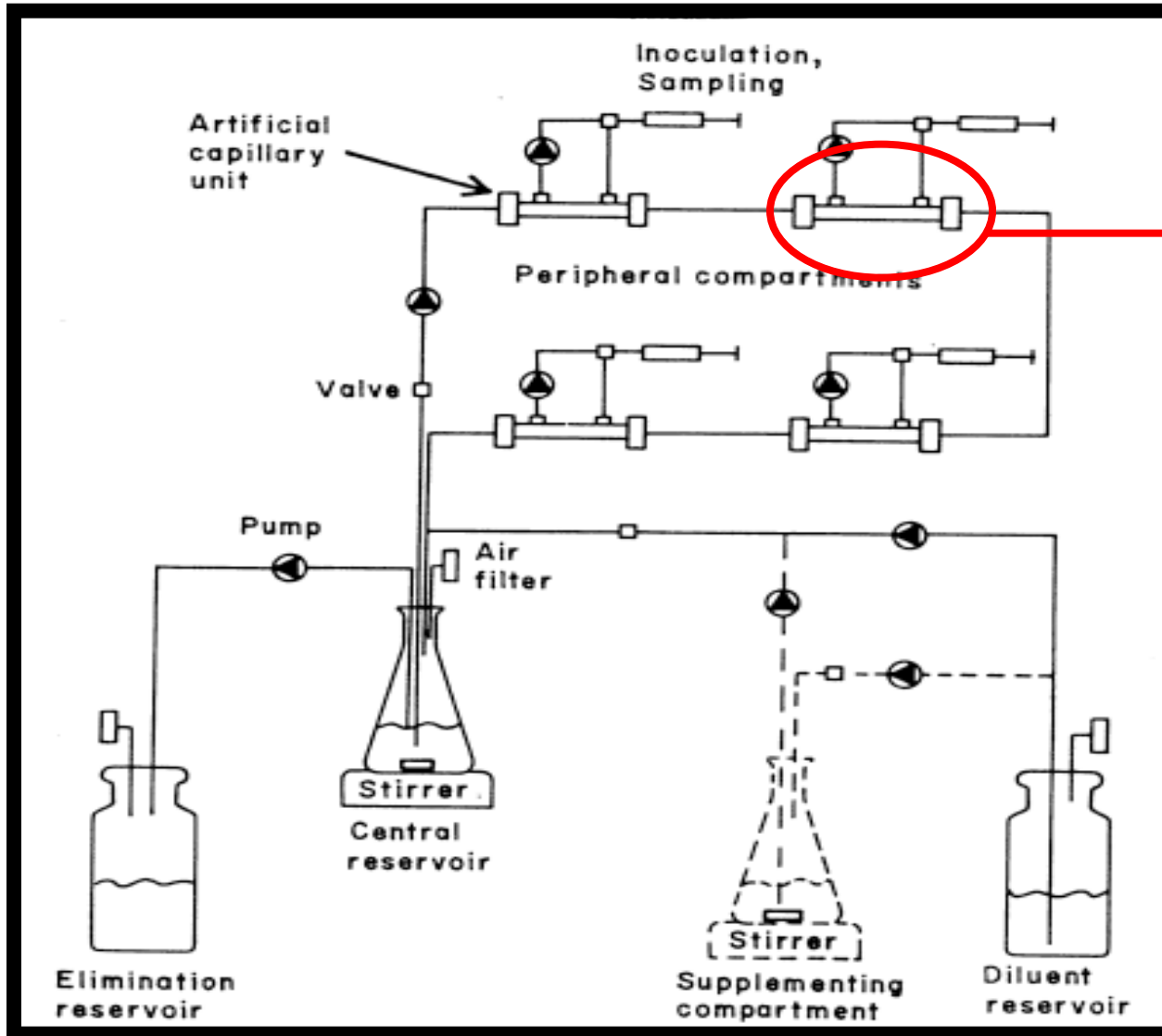


A simple dynamic model ...



Adapted from M.N. Dudley, ISAP / FDA Workshop, March 1st, 1999

Un système un peu plus sophistiqué

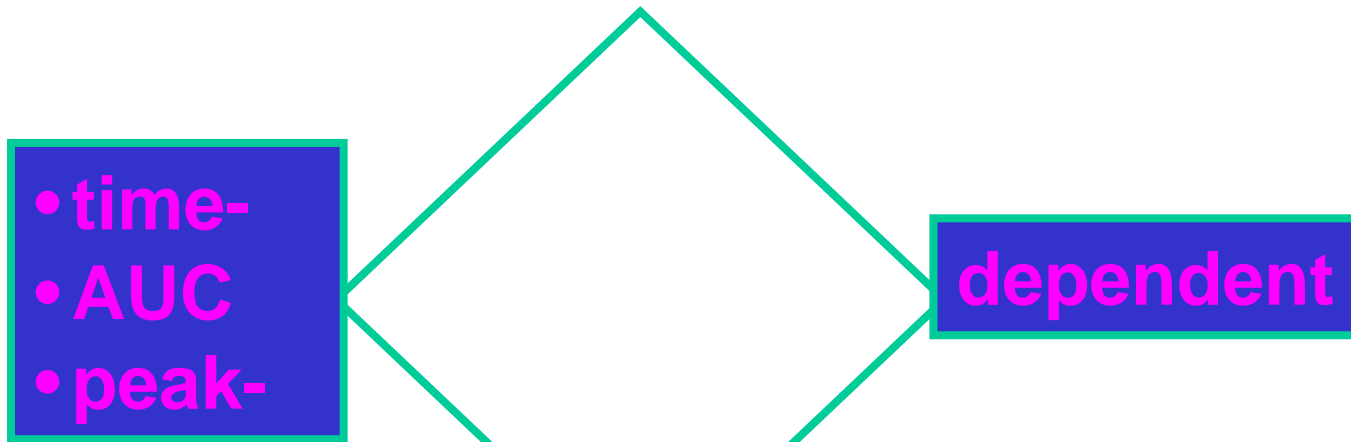


- **Membranes**
(hollow fibers)
- **dialyzers**
(artificial kidneys)

Adapté de M.N. Dudley,
ISAP / FDA Workshop, 1999

Pharmacodynamics: the basic question ...

Which antibiotics are

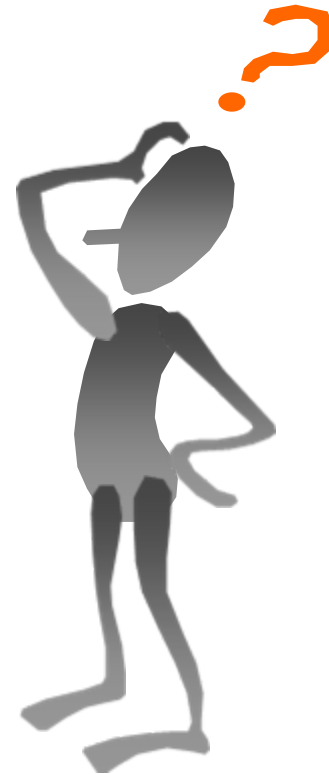


in
clinically meaningful
conditions ?



Main PK/PD properties of antibiotics

Available antibiotics can be divided in 3 groups :



Antibiotics Group # 1

(after W.A. Craig, 2000; revised 2002, 2003, 2006)

1. Antibiotics with time-dependent effects and no or little persistent effects

AB

PK/PD parameter

Goal

β -lactams

**time above
the MIC**

**Maximize
the exposure
time**

Antibiotics Group # 2

(after W.A. Craig, 2000; revised 2002, 2003, 2006)

2. Antibiotics with time-dependent effects,
no or little influence of concentration,
but **marked, persistent effects**

AB	PK/PD parameter	Goal
glycopeptides tetracyclines macrolides linezolid streptogramins	AUC / MIC	optimize the amount of antibiotic

Antibiotics Group # 3

(after W.A. Craig, 2000; revised 2002, 2003, 2006)

3. Antibiotics with concentration-dependent bactericidal activity and prolonged persistent effects (post-antibiotic effects)

AB	PK/PD parameter	Goal
aminoglycosides fluoroquinolones daptomycin	Peak and AUC / MIC	optimize the peak and the amount of antibiotic



Daptomycine: le lancement... en "once-daily"

1987

1993

1997

2003-2006

Enregistrement

FDA : 2003

Europe : 2006

} Un pic élevé journalier ↗ l'efficacité et ↘ la toxicité

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)

Carpenter & Chambers CID (2004) 38: 994-1000



Daptomycine: où allons nous ?

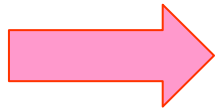
1987

1993

1997

2003-2006

2010...



Sauvée par la ph
Grand succès au
Succès raisonn

The only once daily option for MRSA skin and bacteremia

- Once daily 30-minute, 50-mL infusion, with no required monitoring of drug level in blood
- Can be given by peripheral line, midline, or peripherally inserted central catheter

Indication	CL _{CR} ≥30 mL/min	CL _{CR} <30 mL/min, including hemodialysis or CAPD
<i>S. aureus</i> bacteremia, including right-sided endocarditis	6 mg/kg q24h	6 mg/kg q48h
Complicated skin infections	4 mg/kg q24h	4 mg/kg q48h

CL_{CR} = creatinine clearance; CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis.

- Low potential for drug-drug interactions (not metabolized via CYP450)
 - No known drug-drug interactions with SSRIs
- Dosing once every 48 hours for renally impaired patients
 - Administer after hemodialysis on hemodialysis days



Daptomycine: où allons nous ?

1987

1993

1997

2003-2006

2010...



Sauvée par la pharmacocinétique
Grand succès aux E.U
Succès raisonnable en Europe

The only once daily option for MRSA skin and bacteremia

- Once daily 30-minute, 50-mL infusion, with no required monitoring of drug level in blood
- Can be given by peripheral line, midline, or peripherally inserted central catheter

Indication	CL _{cr} ≥30 mL/min	CL _{cr} <30 mL/min, including hemodialysis or CAPD
<i>S. aureus</i> bacteremia, including right-sided endocarditis	6 mg/kg q24h	6 mg/kg q48h
Complicated skin infections	4 mg/kg q24h	4 mg/kg q48h

CL_{cr} – creatinine clearance; CAPD – continuous ambulatory peritoneal dialysis.

- Low potential for drug-drug interactions (not metabolized via CYP450)
 - No known drug-drug interactions with SSRIs
- Dosing once every 48 hours for renally impaired patients
 - Administer after hemodialysis on hemodialysis days



Non commercialisée en Belgique !

- études d'équivalence avec la vancomycine uniquement ?
- manque de connaissance et de dynamisme de la firme ?



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

Tufts
UNIVERSITY

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

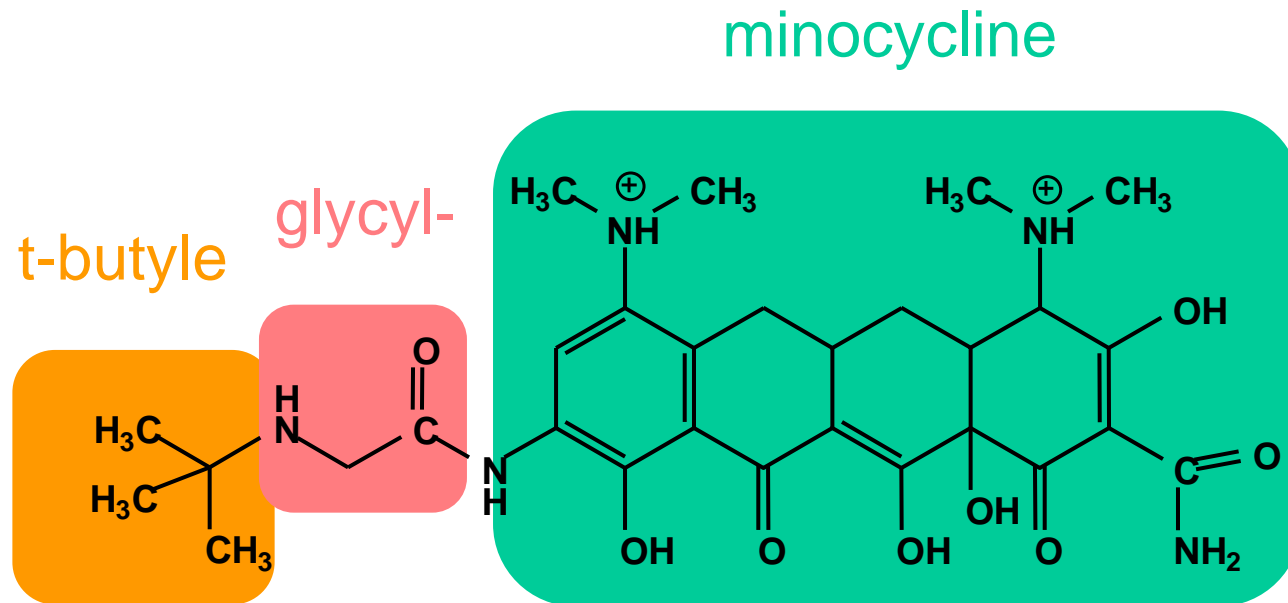
In vitro and *in vivo* antibacterial activities of a novel glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido
derivative of minocycline (GAR-936).

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

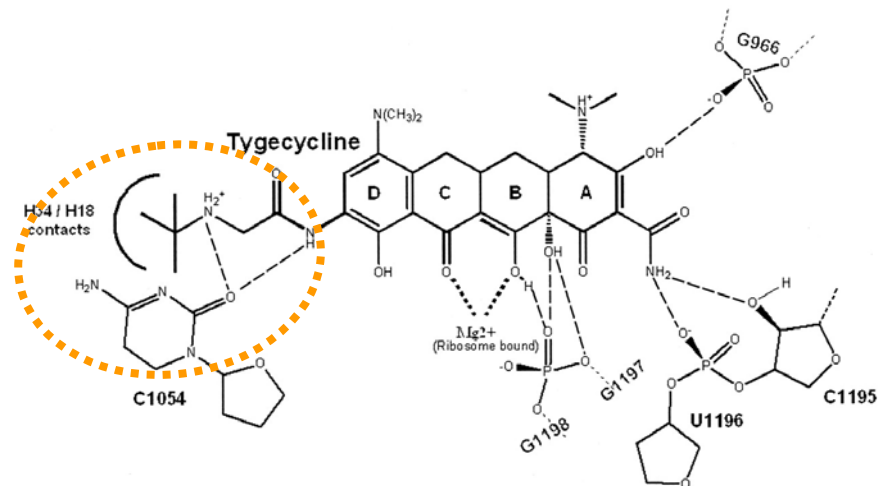
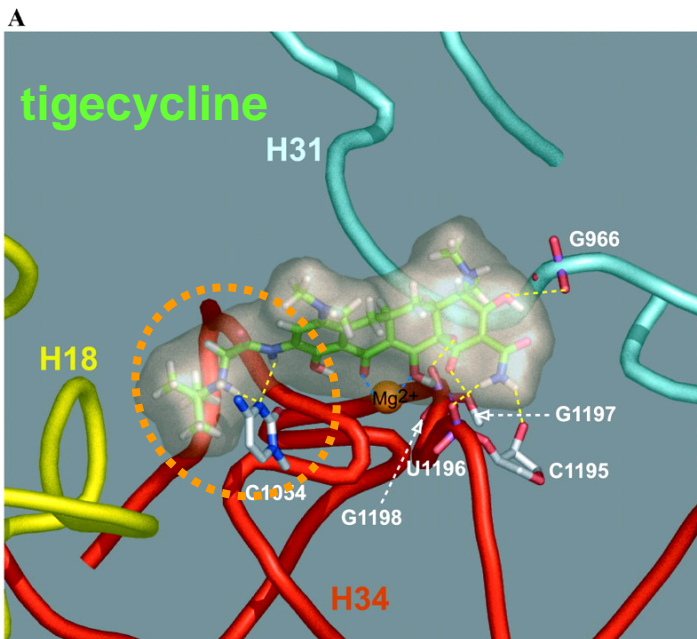
Wyeth



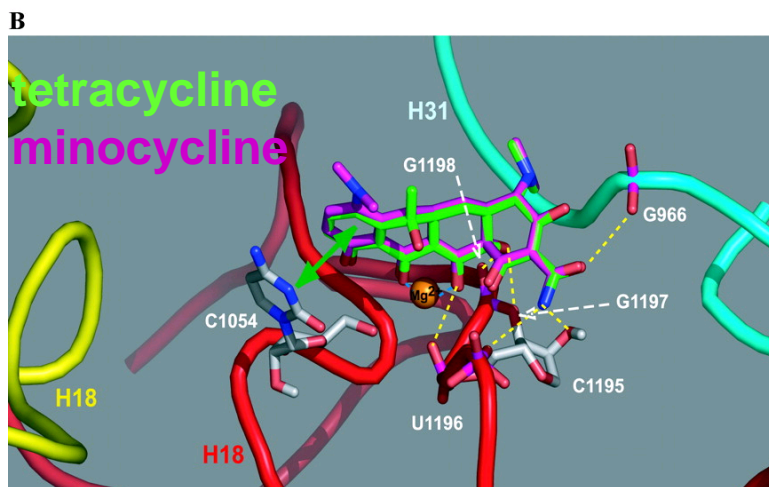
Tigécycline: structure chimique



Mode d'action de la tigécycline

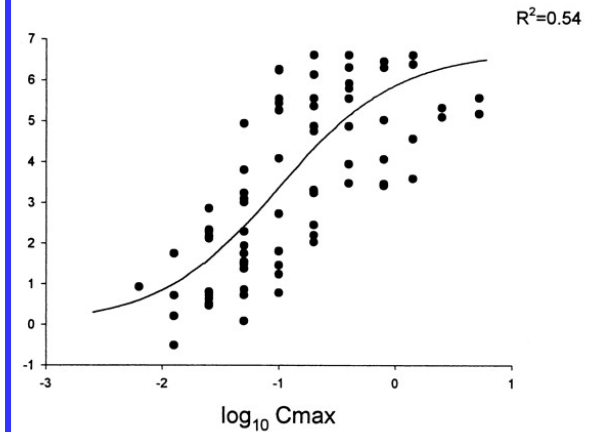
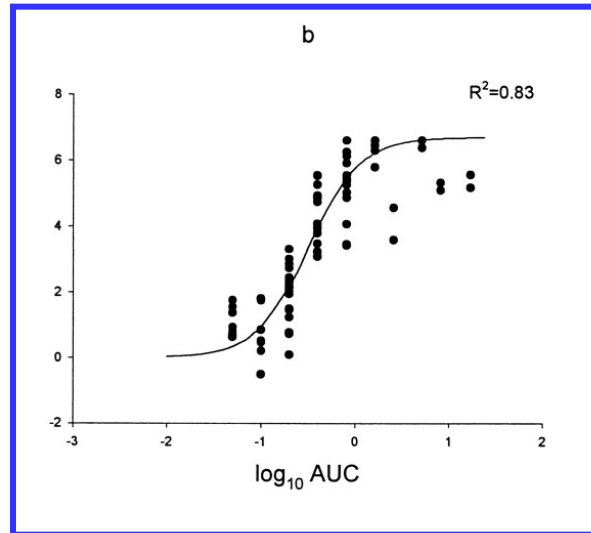
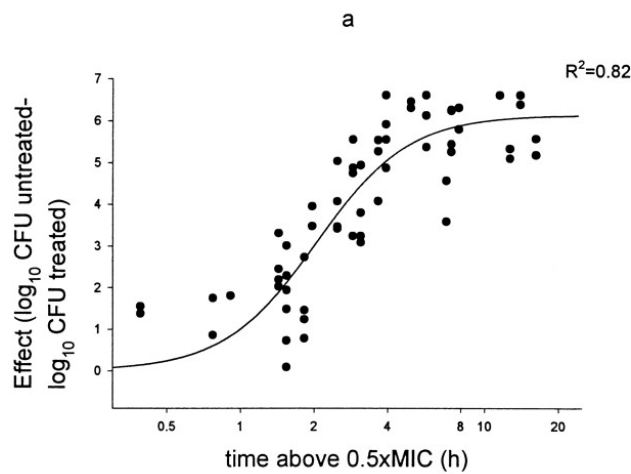


- Même site de liaison que les tétracyclines (16S RNA du ribosome) **mais site d'interaction supplémentaire**
- permet d'éviter la résistance due à
 - **protection ribosomale**
 - **pompes à efflux spécifiques aux tétracyclines (Tet)**
- **mais reste sensible aux pompes à efflux large spectre (MexXY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



PK/PD de la tigécycline - modèles animaux

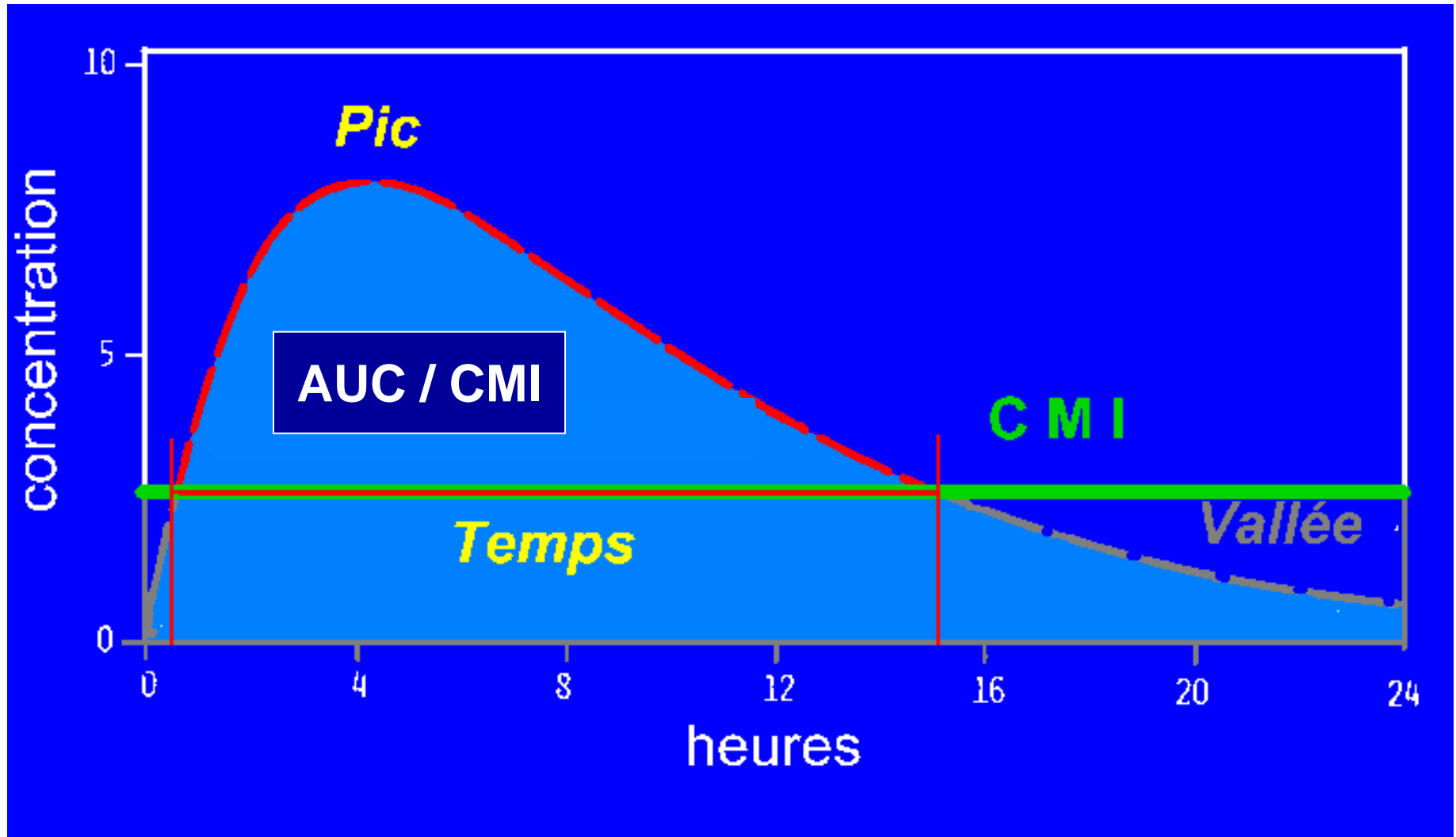
Modèle d'infection de la cuisse de la souris par un *S. pneumoniae*



Efficacité pour un AUC/MIC de

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

La tigécycline est un antibiotique AUC / CMI - dépendant



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

Etudes de phase 2

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
AUC_{24 h} (mg/L.h)	NA	4.70 ± 1.70	5.85 ± 2.48
AUC _∞ (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)

Tigecycline EUCAST breakpoints – max. acceptable MIC

Tetracyclines - EUCAST clinical MIC breakpoints

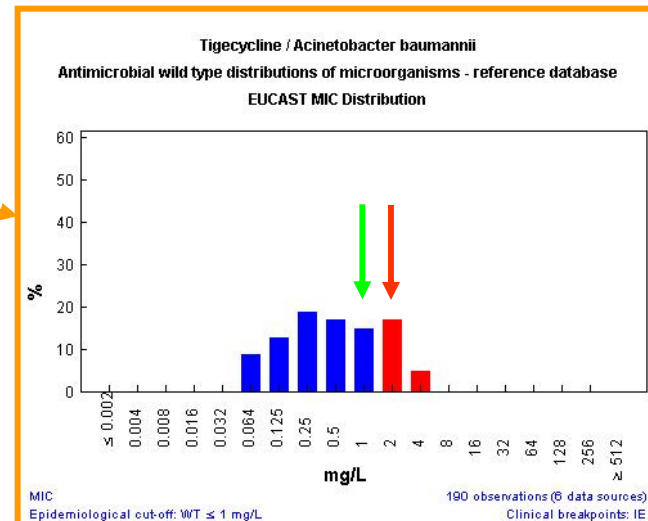
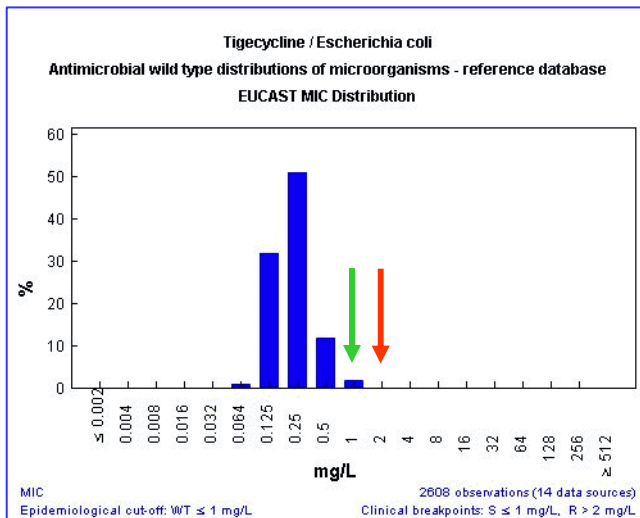
2008-06-19 (v 2.2)

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>
Tigecycline	1/2 ^E	IE	0.5/0.5 ^{F,G}	0.25/0.5 ^G	0.25/0.5 ^G

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

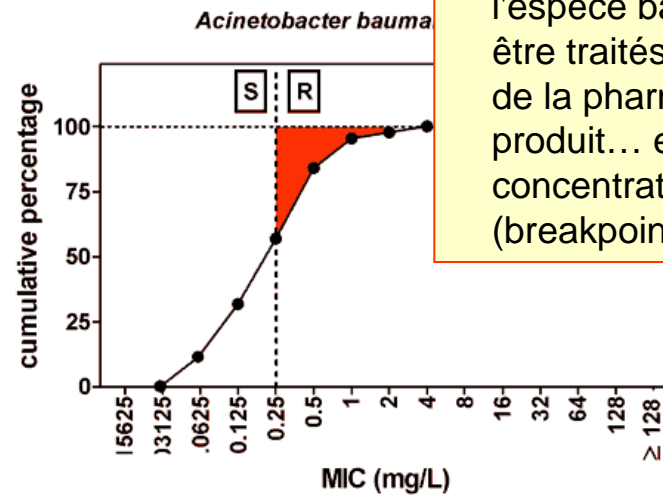
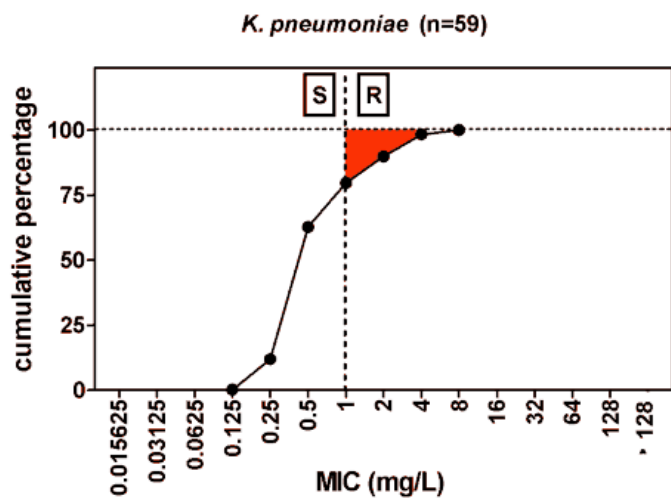
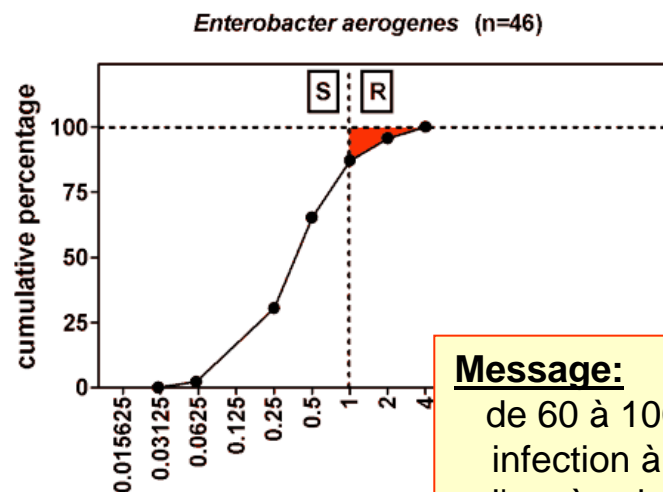
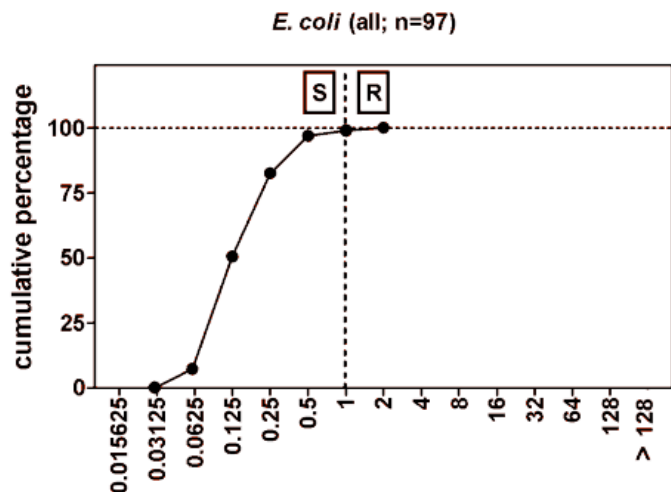
- infections compliquées de la peau et des tissus mous
- infections intra-abdominales

- ✓ 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... en tenant compte des concentrations critiques (breakpoints) de l'EUCAST

* données soumises à la Commission de remboursement (2006)



Tigécycline: où allons nous ?

1993

2005-6

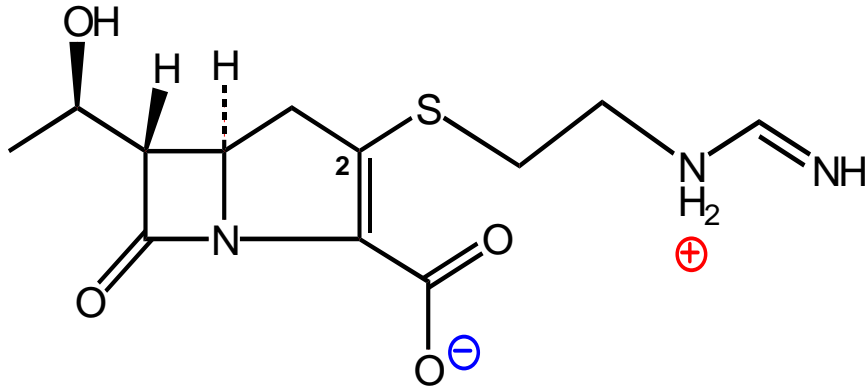
2010...

- 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...

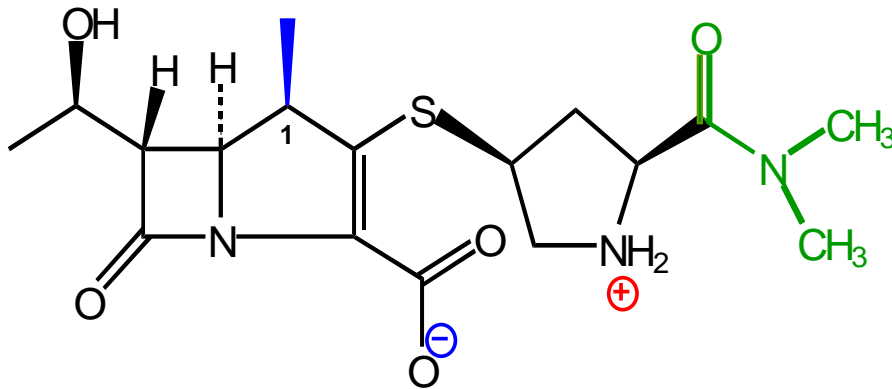
Doripenème...



imipenème (MSD 1977)

C2-(aminomethylideneamino)ethylsulfanyl

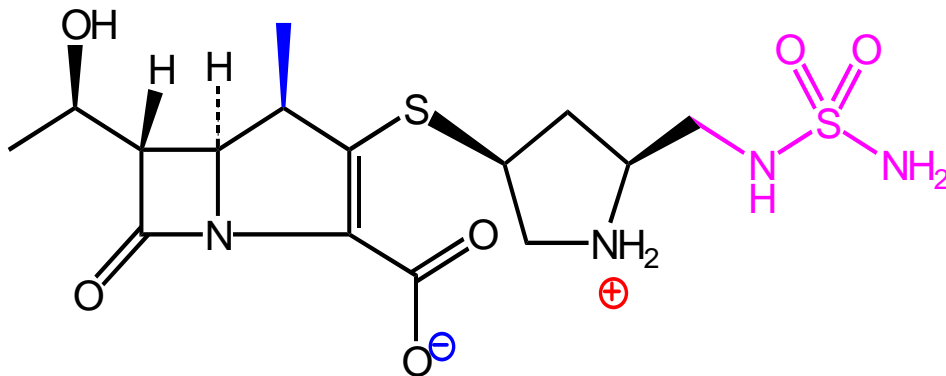
doit être associée à la cilastatine pour cause de sensibilité à une déhydropeptidase rénale



méropenème (Sumimoto 1987)

1 β -methyl, C2-pyrrolidylthio-diméthylcarbamoyl

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



doripenème (Shionogi 1993)

1 β -methyl, C2-pyrrolidylthio-sulfamoylaminométhyl

Les β -lactames sont temps-dépendant...

mais combien de temps?

un peu de tout...

various pathogens

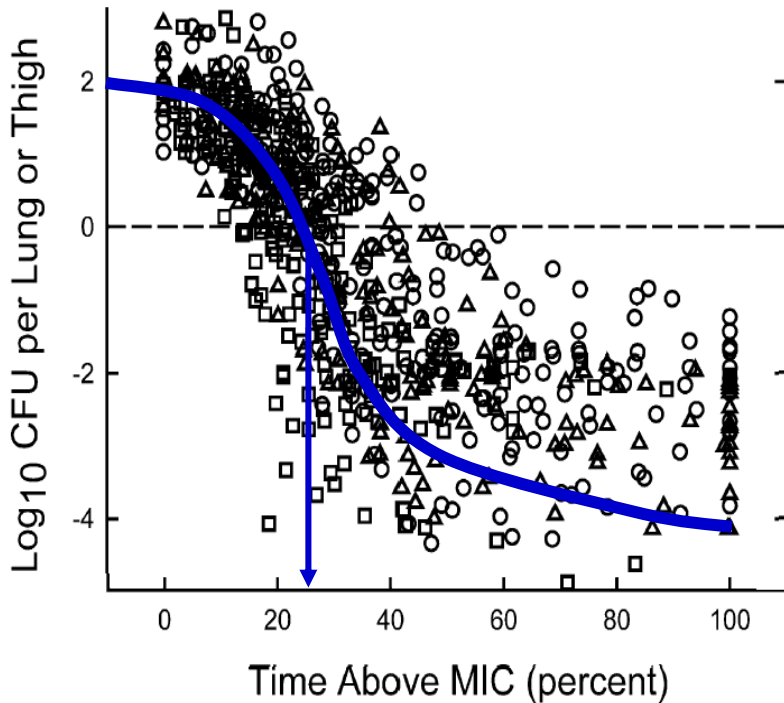


Fig. 7. Relationship between the change in \log_{10} CFU per thigh or lung for various pathogens following 24 h of therapy with different doses of penicillins (Δ), cephalosporins (\circ), and carbapenems (\square).

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

doripenème

Gram-Negative Bacilli

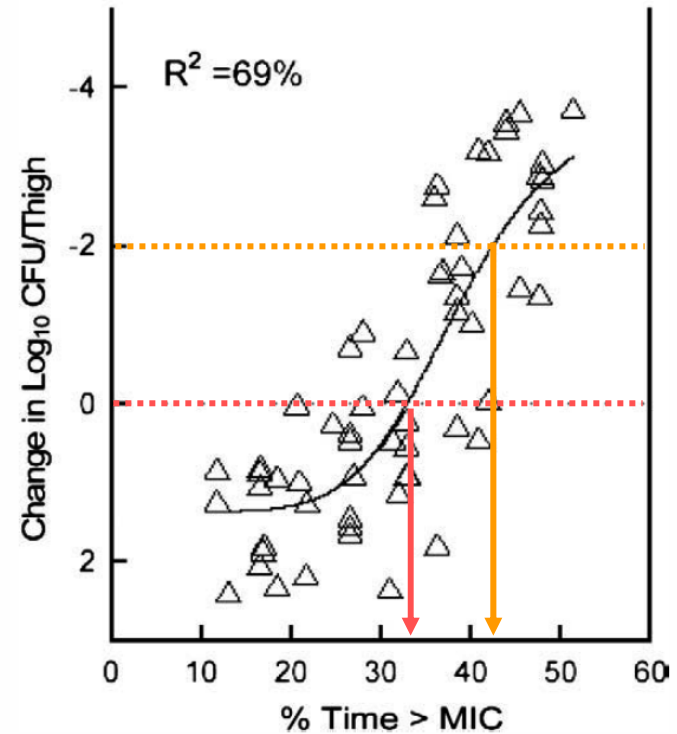


Fig. 4. Relationship between doripenem exposure, as measured by % Time > MIC, and response in a neutropenic murine-thigh infection model involving Gram-negative bacteria.

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

Profil pharmacocinétique chez les volontaires

Dose unique

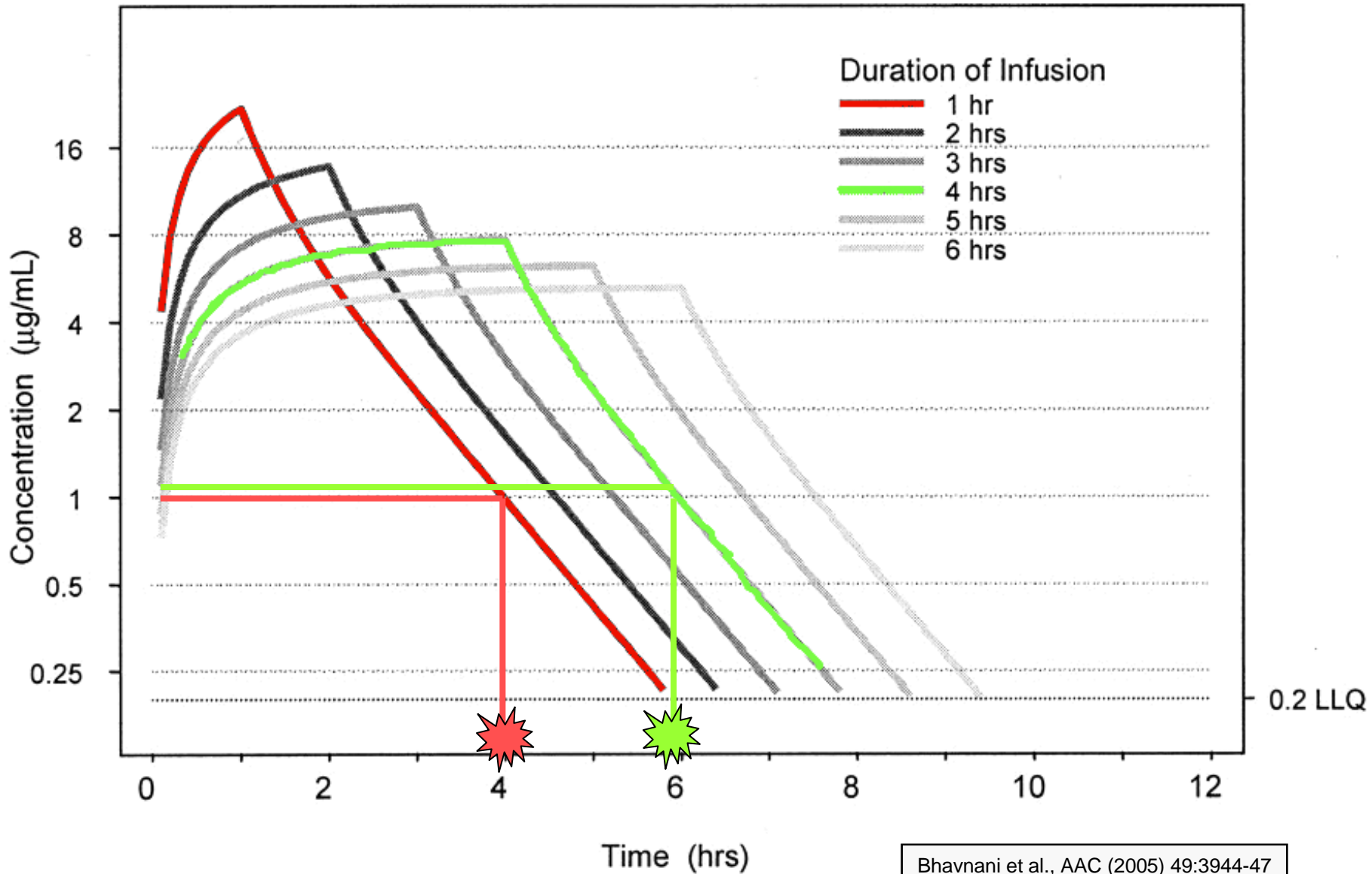
parametre	DOR	MEM	
	(500 mg)	(500 mg)	(1g)
C _{max} (mg/L)	20.2	26	50-60
Liaison prot. (%)	8.9	2	
AUC (mg.h/L) – 8 h	44.1	27.2-32.4	66.9-77.5
t _½ (h)	0.93	1	

Elimination principalement par voie rénale

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

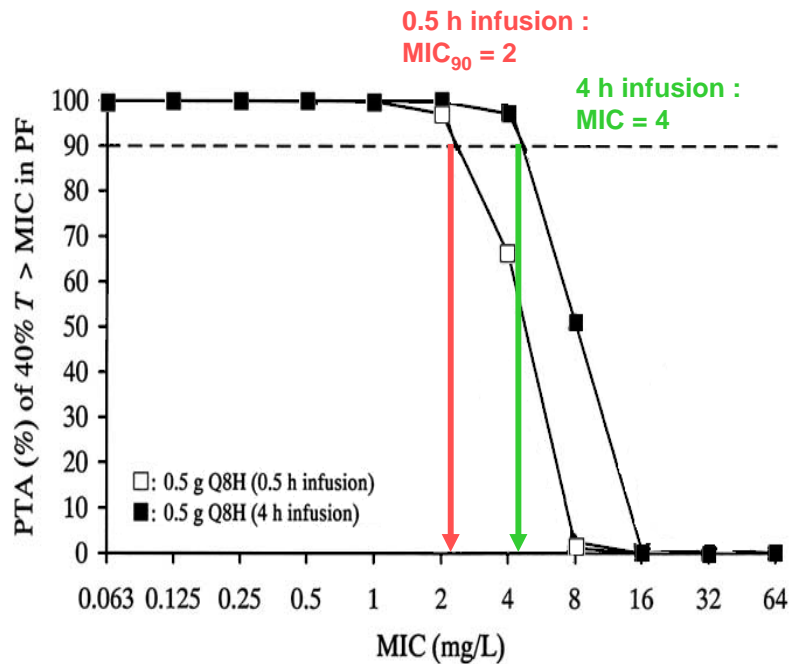
Zhanel et al., *Drugs* (2007) 67:1027-52

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



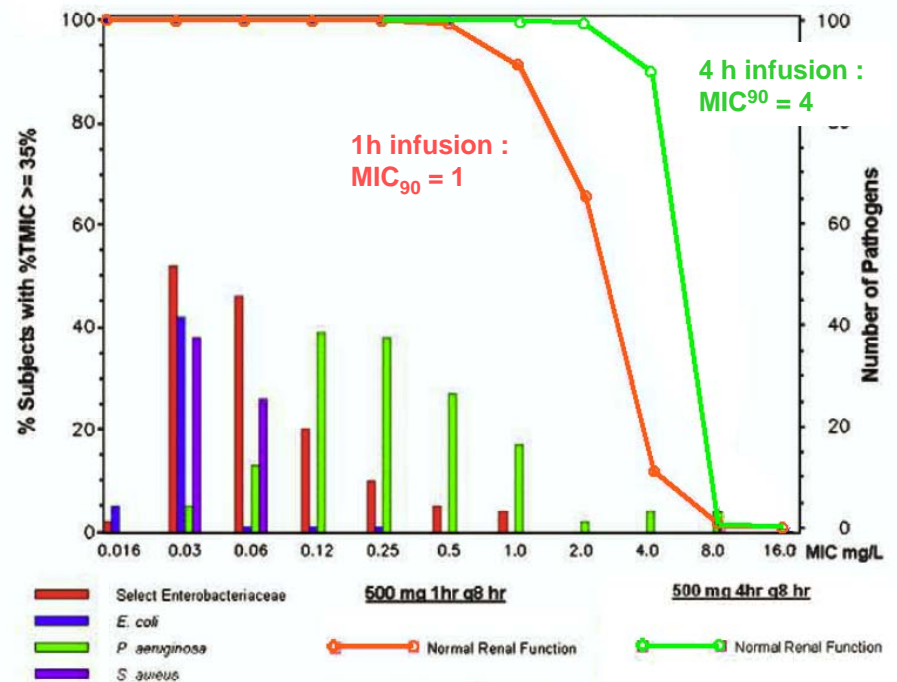
Bhavnani et al., AAC (2005) 49:3944-47

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^a	12.4+/-6.2	29+/-5.3	29+/-5.3
% fT>MIC for 1 log drop	21.1+/-8.9	32.3+/-6.7	36.1+/-7.4
% fT>MIC for 2 log drop	27.3+/-11.9	35.4+/-5.0	43.3+/-7.1
References	Andes and Craig. ICAAC.2003	Andes and Craig. ICAAC.2003	Andes and Craig. ICAAC.2003
Comments	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)		
References 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

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

Species specific target attainment	Dosing regimens used					
	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 ←	☺ ¹	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
Other gram-negative	99.43	98.01	96.06 ←	☺ ²	100.02	100.01
<i>Haemophilus</i> spp.	100	99.97	99.88 ←	☺	100	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	76.79	62.42	50.79	90.61	89.4	87.18
<i>S. aureus</i> Oxa-S	100	100	99.99 ←	☺	100	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100	99.91	99.7 ←	☺	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

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

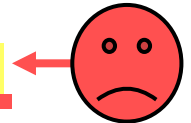
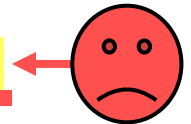
Species specific target attainment	Dosing regimens used					
	500 mg, q8h, 1 h infusion			500 mg, q8h, 4 h infusion		
	25% T>MIC	30% T>MIC	35% T>MIC	25% T>MIC	30% T>MIC	35% T>MIC
Enterobacteriaceae	99.88	99.82	99.72	99.91	99.9	99.9
Non-Enterobacteriaceae	92.34	90.13	87.83	93.96	93.69	93.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	91.42	88.96	86.41	93.25	92.95	92.51
<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

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

Species specific target attainment	Dosing regimens used					
	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
<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

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

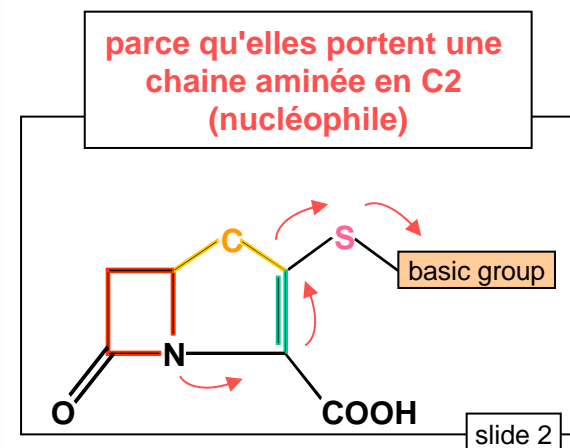
Pourquoi limiter l'infusion à 4h ?

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

Drug(s)	Time (h, min) ^a 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
<u>Meropenem</u>	<u>1, 50</u>	<u>5, 15</u>
Faropenem	>24	~80

^a 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.

^b 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 β -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, PhD¹; Andrew Kuzmission, PhD¹; Kaori Ikeda, PhD²; and Shiho Yasuo, BS²

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

**Votre pharmacien
peut vous aider**



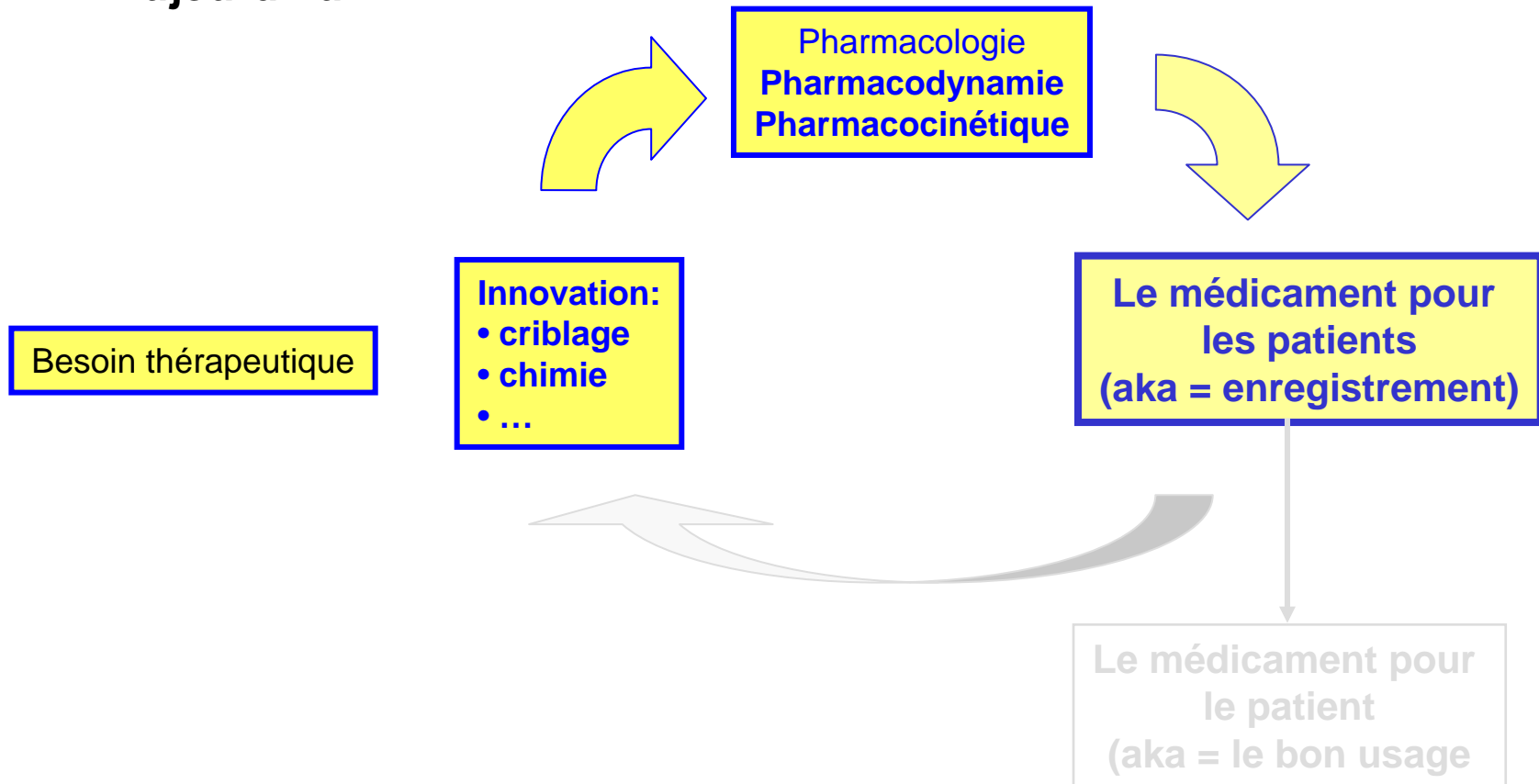
Conclusions: Doripenem 5 mg/mL was stable for up to 12 hours in vitro in 0.9% sodium chloride at room temperature. Therefore, doripenem can be constituted, mixed with infusion fluids in the pharmacy, stored, delivered, and infused into a patient within a time frame suitable for 4-hour extended infusions.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

Application du PK/PD aux nouveaux antibiotiques enregistrés en Europe

- Daptomycine → alternative à la vancomycine ... (mais $CMI \leq 1$)
à utiliser en **uniquotidien** (réduction de la toxicité)
augmentation des doses non-étudié > 6 mg/kg
- Tigécycline → à mettre dans le groupe des "possibles"
activité AUC-dépendante ...
(dose journalière unique suffisante
après dose de charge)
! pas de possibilité d'augmentation des doses
(toxicité/intolérance)
- Doripenème → alternative à l'imipenème (et au méropenème)
à utiliser en **infusion prolongée** si $CMI > 1$...
(bonne exploitation du PK/PD)

Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:





PK/PD and the European Registration of Antibiotics (EMA)



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

25 March 1999

EMA/9880/99 Rev. 1

EMA Discussion Paper on Antimicrobial Resistance

London, 27 July 2000
CPMP/EWP/2655/99

POINTS TO CONSIDER ON PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS IN THE DEVELOPMENT OF ANTIBACTERIAL MEDICINAL PRODUCTS





PK/PD and the setting of European breakpoints (EUCAST)

ESCMID: EUCAST

EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

[Home](#) [Contact](#) [Sitemap](#)

[Organization](#)

[Clinical breakpoints](#)

[Expert rules](#)

[MIC distributions](#)

[Zone diameter distributions](#)

[EUCAST disk diffusion test](#)

[Meetings](#)

[EUCAST Presentations](#)

[Documents](#)

[Information for industry](#)

[Links](#)

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST

EUCAST is a standing committee jointly organized by ESCMID, ECDC and European national breakpoint committees. EUCAST deals with breakpoints and technical aspects of phenotypic in vitro antimicrobial susceptibility testing and functions as the breakpoint committee of EMEA and ECDC.

Most antimicrobial MIC breakpoints in Europe have been harmonised by EUCAST by 2009. Breakpoints for new agents are set as part of the licensing process for new agents through EMEA. EUCAST breakpoints will be available in devices for automated susceptibility testing during 2009 and 2010. A disk diffusion test calibrated to EUCAST MIC breakpoints was launched at the end of 2009.

Définition par l'EUCAST des points critiques cliniques

Cliniquement sensible (S)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne procurant une grande probabilité de succès thérapeutique

Cliniquement intermédiaire (I)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne ne donnant qu'une probabilité faible ou indéterminable de succès thérapeutique

Cliniquement résistant (R)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne telle que le succès thérapeutique est improbable

Les points critiques cliniques peuvent être adaptés en fonction des circonstances (par exemple, un changement de dose)

Comment l'EUCAST définit-il les points critiques cliniques d'un antibiotique donné ?

1. Les données concernant le dosage, la formulation, les indications cliniques, et les organismes-cibles sont évalués et la pertinence des divers points critiques disponibles analysés de façon approfondie
2. Un nombre élevé de distributions de CMI sont rassemblées de façon à déterminer le cut-off épidémiologique des souches sauvages ($WT \leq X \text{ mg/L}$)

4. Les données **pharmacocinétiques** sont rassemblées et évaluées

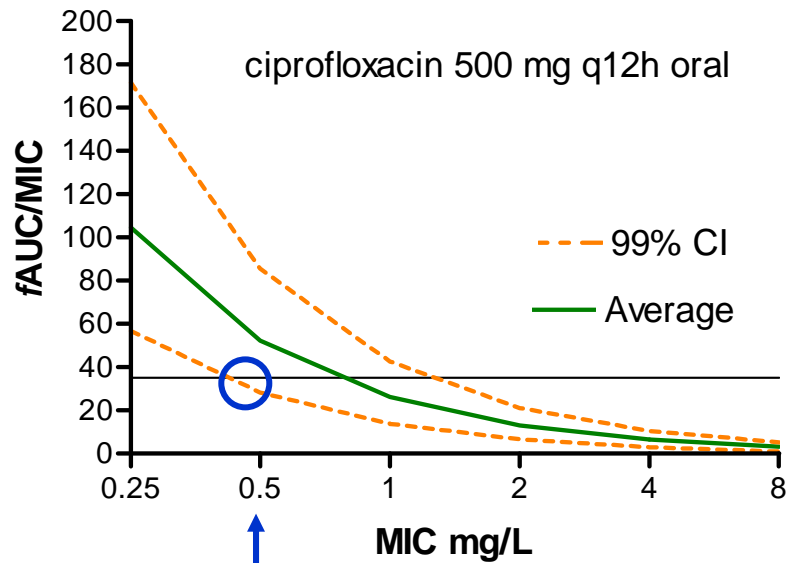
- à partir de valeurs de patients réels;
- et en utilisant des modèles de pharmacocinétique de population si nécessaire (ex.: trop peu de valeurs individuelles)

5. Les données **pharmacodynamiques** sont évaluées

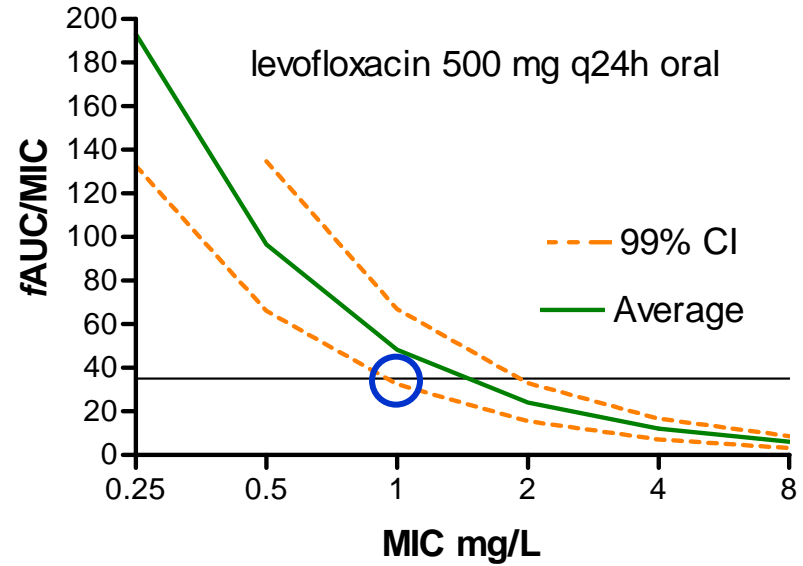
les paramètres PK/PD (temps > CMI, AUC_{24u}/CMI , C_{max}/CMI) permettant de lier le dosage à l'efficacité sont évalués sur base:

- d'études *in vitro*
- d'études animales *in vivo*
- des études cliniques pertinentes
- Le lien entre profil pharmacocinétique et le risque d'émergence de résistance est examiné

Des simulations de Monte Carlo sont réalisées pour fixer un seuil " PK/PD" d'activité correspondant aux schémas d'administration les plus courants



S = 0.5 mg/L



PK/PD

S = 1 mg/L

6. Les points critiques provisoires sont soumis aux commissions nationales (GB, F, NL, N, N, S) pour commentaires

7. Consultation

- **EUCAST General Committee**
- **commission d'experts si nécessaire (*Neisseria*, anaerobes, ...)**
- **Industrie pharmaceutique**
- **Fabriquants de machines de diagnostic**
- **via le site WEB de l'EUCAST**

8 . Publication d'un "Rational Document" sur le site WEB de l'EUCAST

Quelques outils du pharmacien clinicien pour l'évaluation des antibiotiques

- **Pharmacocinétique de population**

- Etude des sources et des relations de la variabilité des concentrations de médicament parmi les individus cibles d'une population recevant des doses cliniques de la molécule

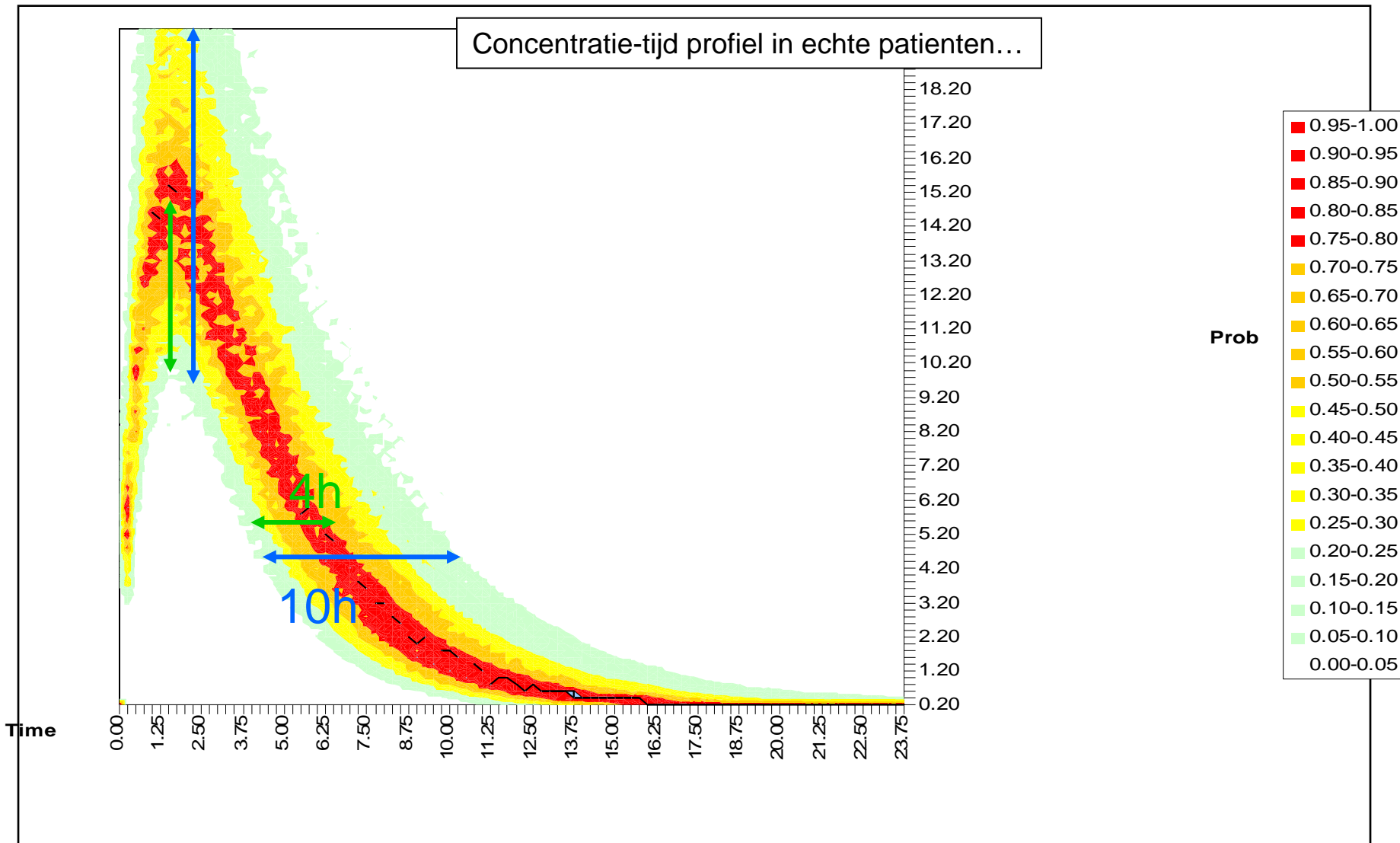
(typiquement: éléments démographiques, pathophysiologiques, thérapeutiques ... comme le poids, les fonctions d'élimination et le métabolisme, les autres thérapies, etc... pouvant altérer la pharmacocinétique.

- Le but est d'identifier les facteurs pathophysiologiques mesurables qui changeront la relation dose-effet

- La simulation "Monte-Carlo"

- L'analyse rétrospective de l'efficacité clinique

Un exemple de variabilité pharmacocinétique ...

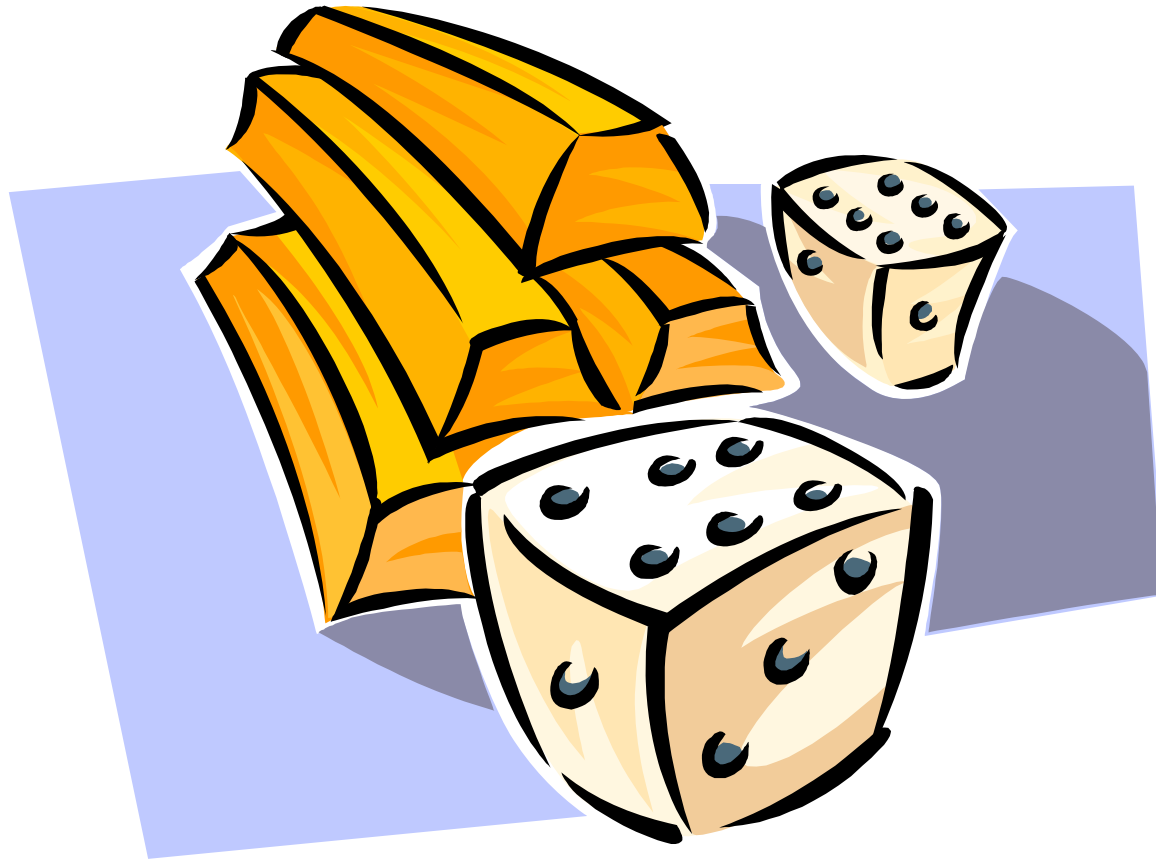


van J. Mouton, ISAP workshop

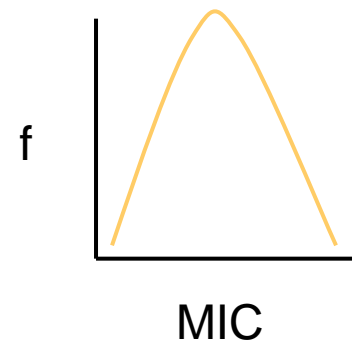
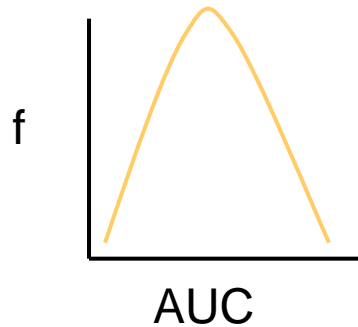
Quelques outils du pharmacien clinicien pour l'évaluation des antibiotiques

- Pharmacocinétique de population
- **La simulation "Monte-Carlo"**
 - prendre les paramètres PK d'un nombre suffisant de sujets (mais peut être faible si population relativement homogène)
 - faire une simulation "au hasard" autour de la variance de ces paramètres pour simuler une population plus grande
 - lier ces paramètres PK au paramètre PD ($T > MIC$, AUC/MIC , C_{max})
 - établir les limites dans lesquelles la cible est atteinte (target attainment rate)
- L'analyse rétrospective de l'efficacité clinique

“Monte Carlo”-simulatie



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

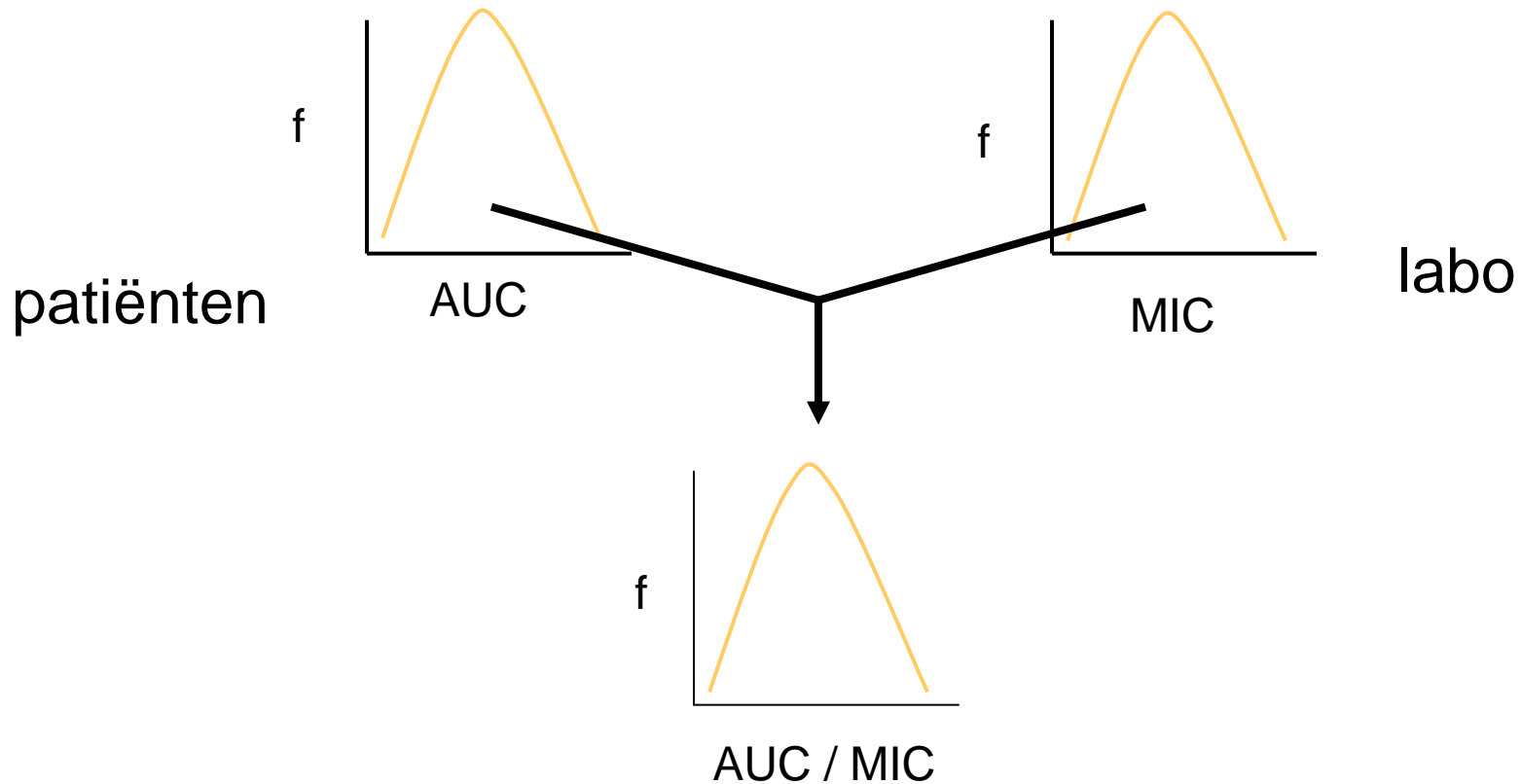


1. AUC-verdeling bij de patiënten (PK)

2. MIC-verdeling van de bacteriën

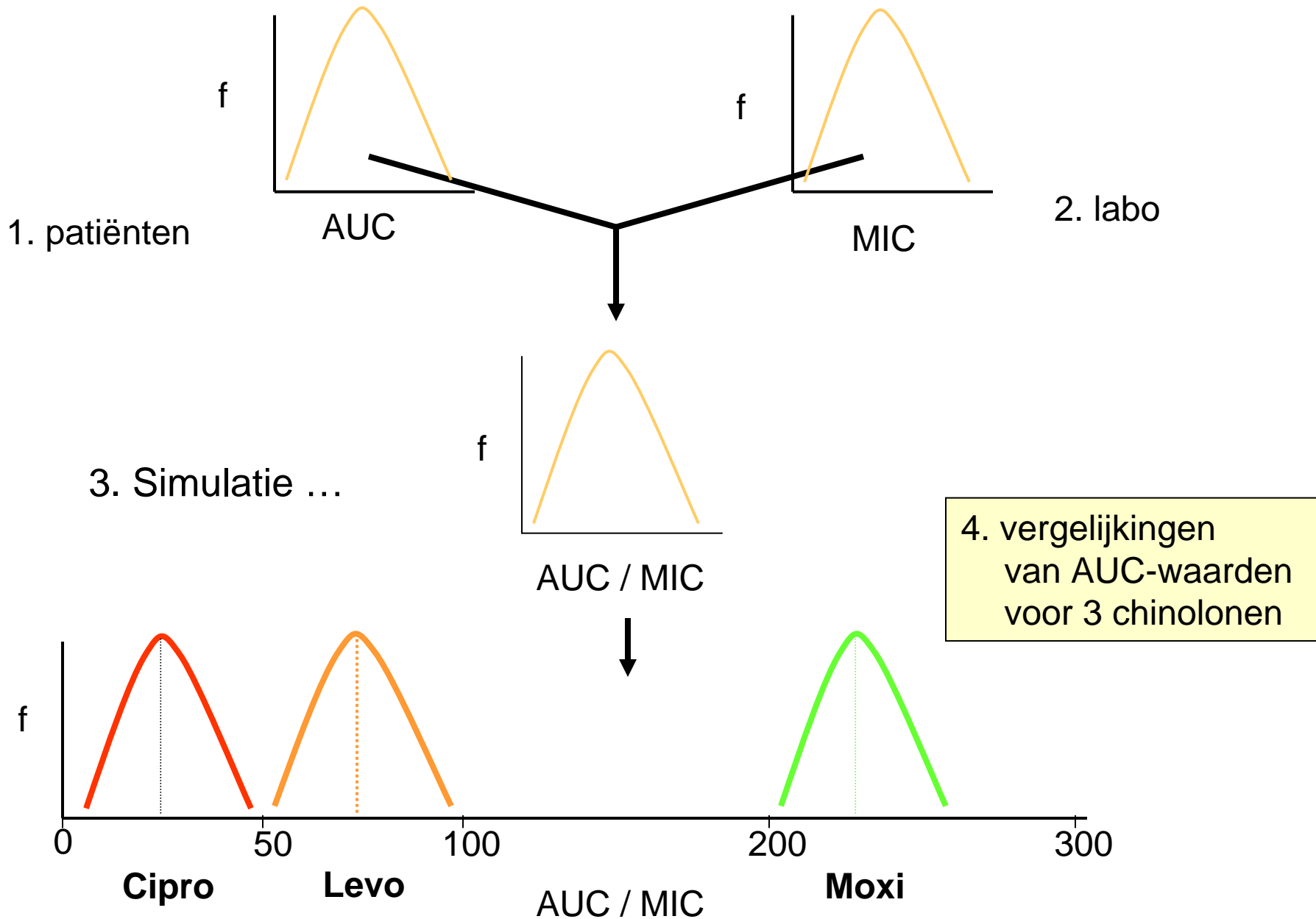
* dus, voor en chinolone...

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



3. Simulatie van AUC/ MIC-verdeling

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



Quelques outils du pharmacien clinicien pour l'évaluation des antibiotiques

- Pharmacocinétique de population
- La simulation "Monte-Carlo"
- **L'analyse rétrospective de l'efficacité clinique**
 - prendre l'ensemble des données cliniques d'efficacité
 - récolter un maximum de données pharmacocinétiques chez les mêmes patients
 - établir par regression (linéaire, non-linéaire, dichotomique) les conditions d'exposition menant au succès ou à l'échec.

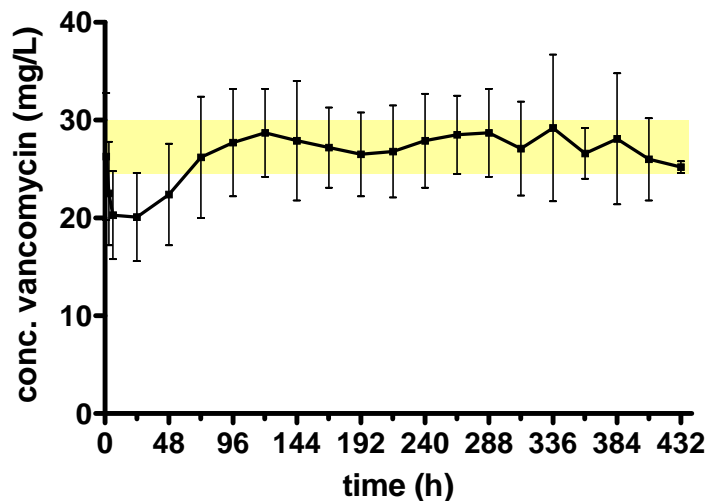
Analyse PK/PD de l'efficacité de la vancomycine administrée par infusion continue

1. Analyse pharmacocinétique

patients suivis: 56

patients pharmacocinétique évaluable: 48

vancomycin concentrations measured over time in patients treated by continuous infusion

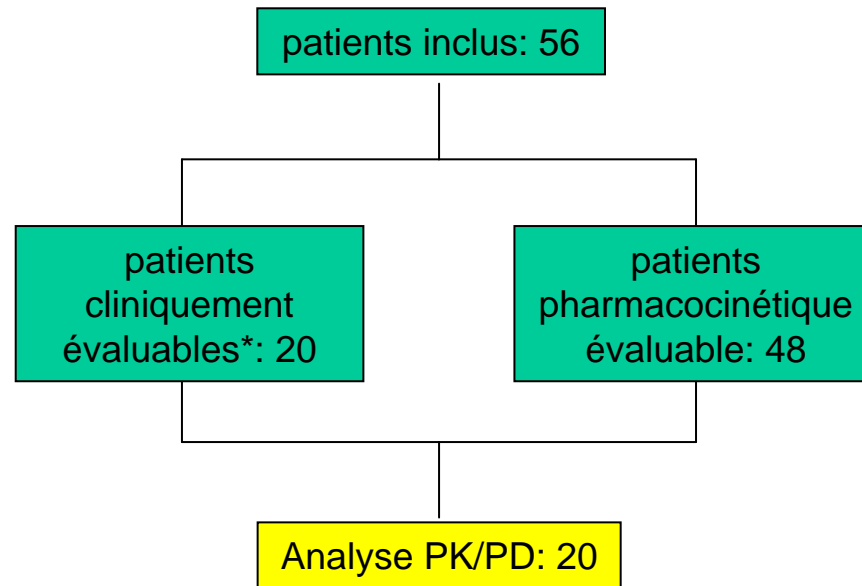


- **Conc. moyen. C_{ss} (n=48)**
 - moyenne +/- SEM = 27,5 +/- 0,09 mg/L
- **V_d (L/kg) (n=48)**
 - moyenne +/- SEM = 0.72 +/- 0.02
 - min: 0.44 L/kg; max: 1.09 L/kg
- **Clairance à la vancomycine (mL/min) (n=48)**
 - moyenne +/- SEM = 116 +/- 5.9
 - min: 46 ; max: 195 mL/min

Ampe *et al.*, Thèse de pharmacie clinique en cours

Analyse PK/PD de l'efficacité de la vancomycine administrée par infusion continue

2. Lien avec l'efficacité



*évaluation efficacité clinique vancomycine

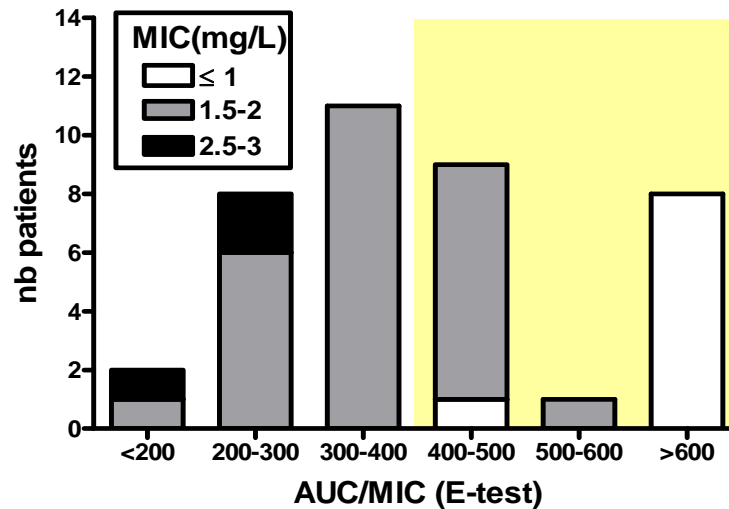
(exclusions: (i) infection impliquant un germe Gram - ou infection mycotique, (ii) multiples AB actifs sur le pathogène en cause)

Analyse PK/PD de l'efficacité de la vancomycine administrée par infusion continue

3. Lien avec la microbiologie (CMI)

AUC steady state (h-1) (n=40)
moyenne +/- SEM = 525 +/- 83.4
min: 196 h-1; max 2684 h-1

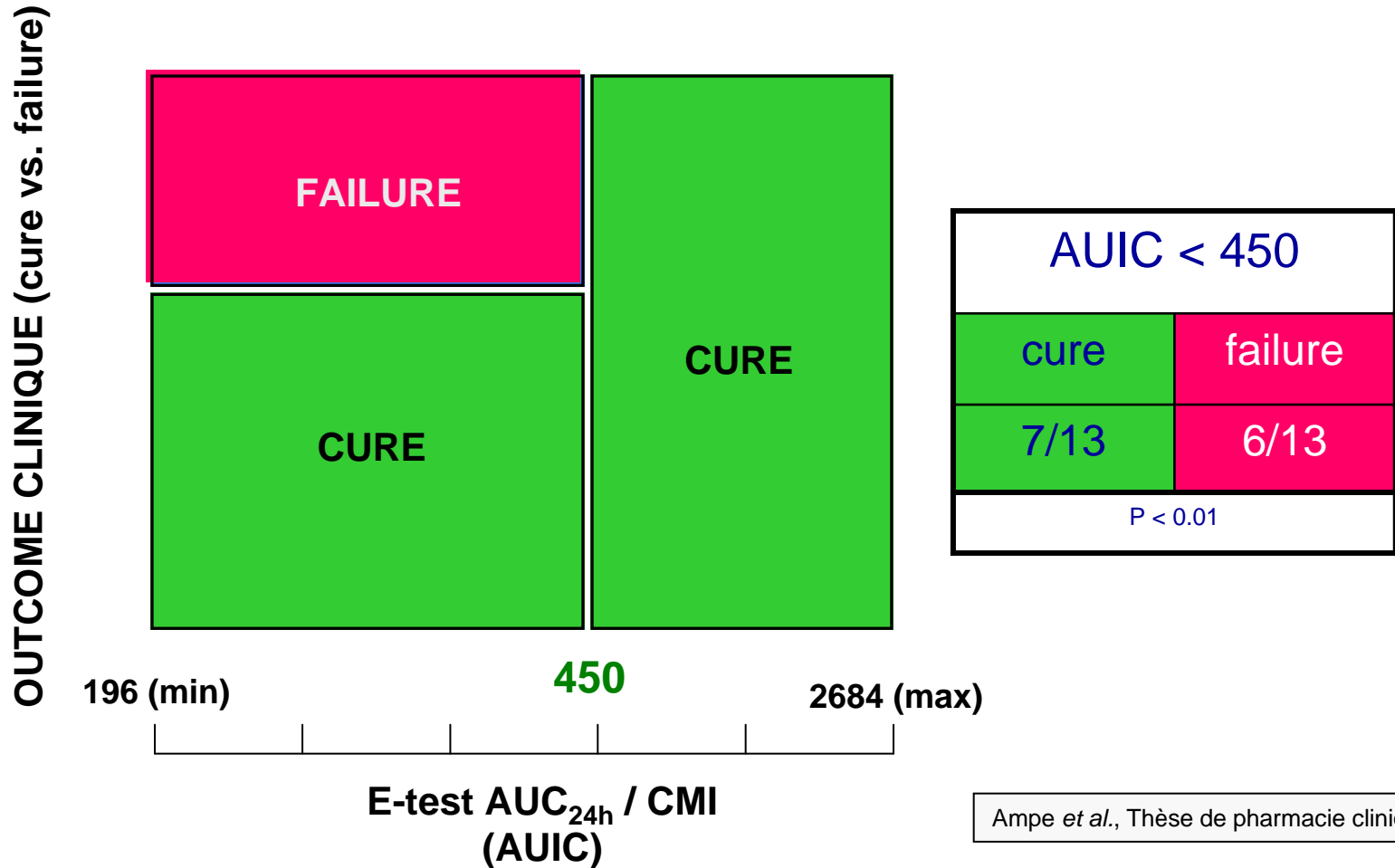
AUC/MIC distribution



Ampe *et al.*, Thèse de pharmacie clinique en cours

Analyse PK/PD de l'efficacité de la vancomycine administrée par infusion continue

4. Limite efficacité / échec sur base de l'exposition



L'approche "historique" menée avec les fluroquinolones aux E.U. (sur base du rapport AUC /MIC)

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May 1993, p. 1073-1081
0066-4804/93/051073-09\$02.00/0
Copyright © 1993, American Society for Microbiology

Vol. 37, No. 5

Pharmacodynamics of Intravenous Ciprofloxacin in Seriously Ill Patients

ALAN FORREST, DAVID E. NIX, CHARLES H. BALLOW, THOMAS F. GOSS,
MARY C. BIRMINGHAM, AND JEROME J. SCHENTAG*

*Center for Clinical Pharmacy Research, School of Pharmacy, State University of New York at Buffalo,
Buffalo, New York 14260, and The Clinical Pharmacokinetics Laboratory,
Millard Fillmore Hospital, Buffalo, New York 14209-1194*

Received 19 February 1992/Accepted 5 February 1993

L'approche "historique" menée avec les fluoroquinolones aux E.U. (sur base du rapport AUC /MIC)

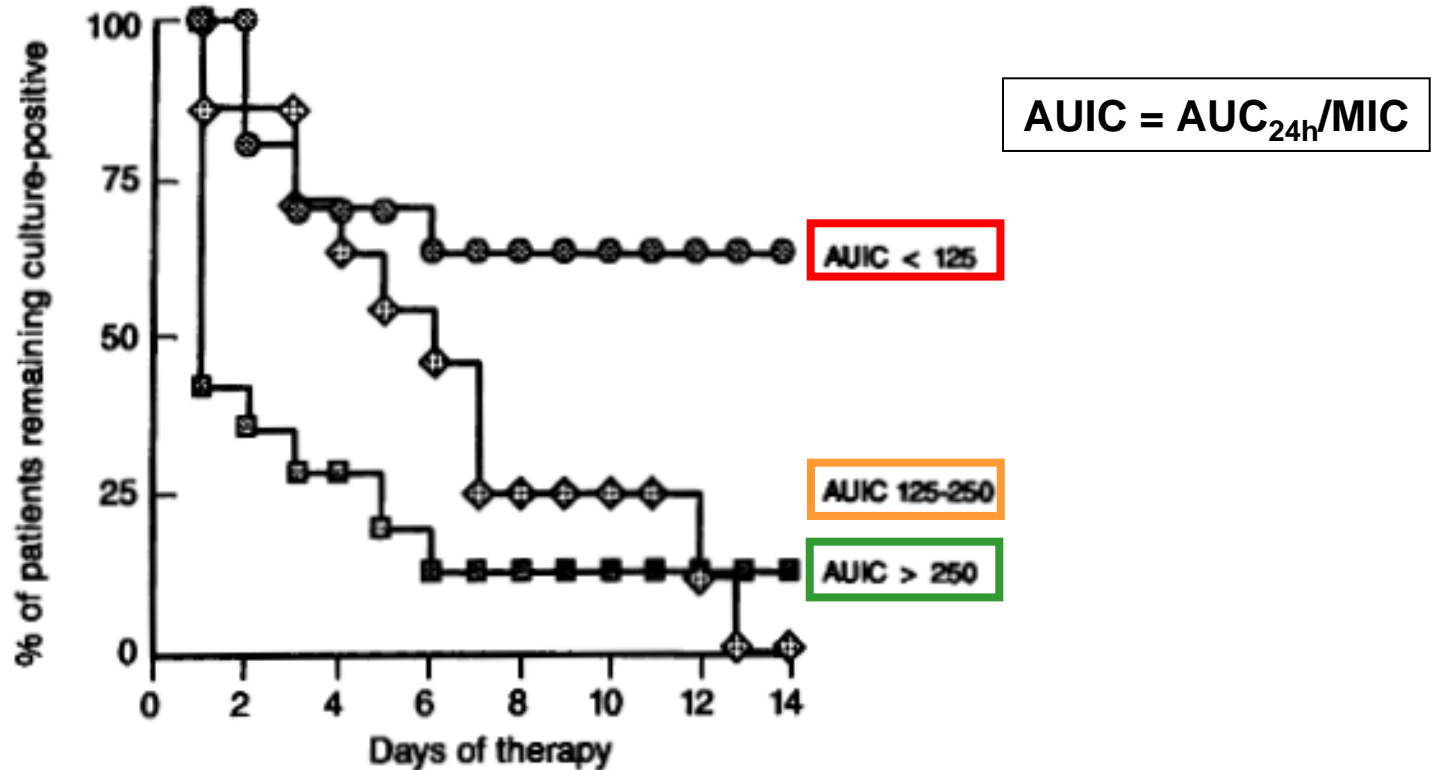
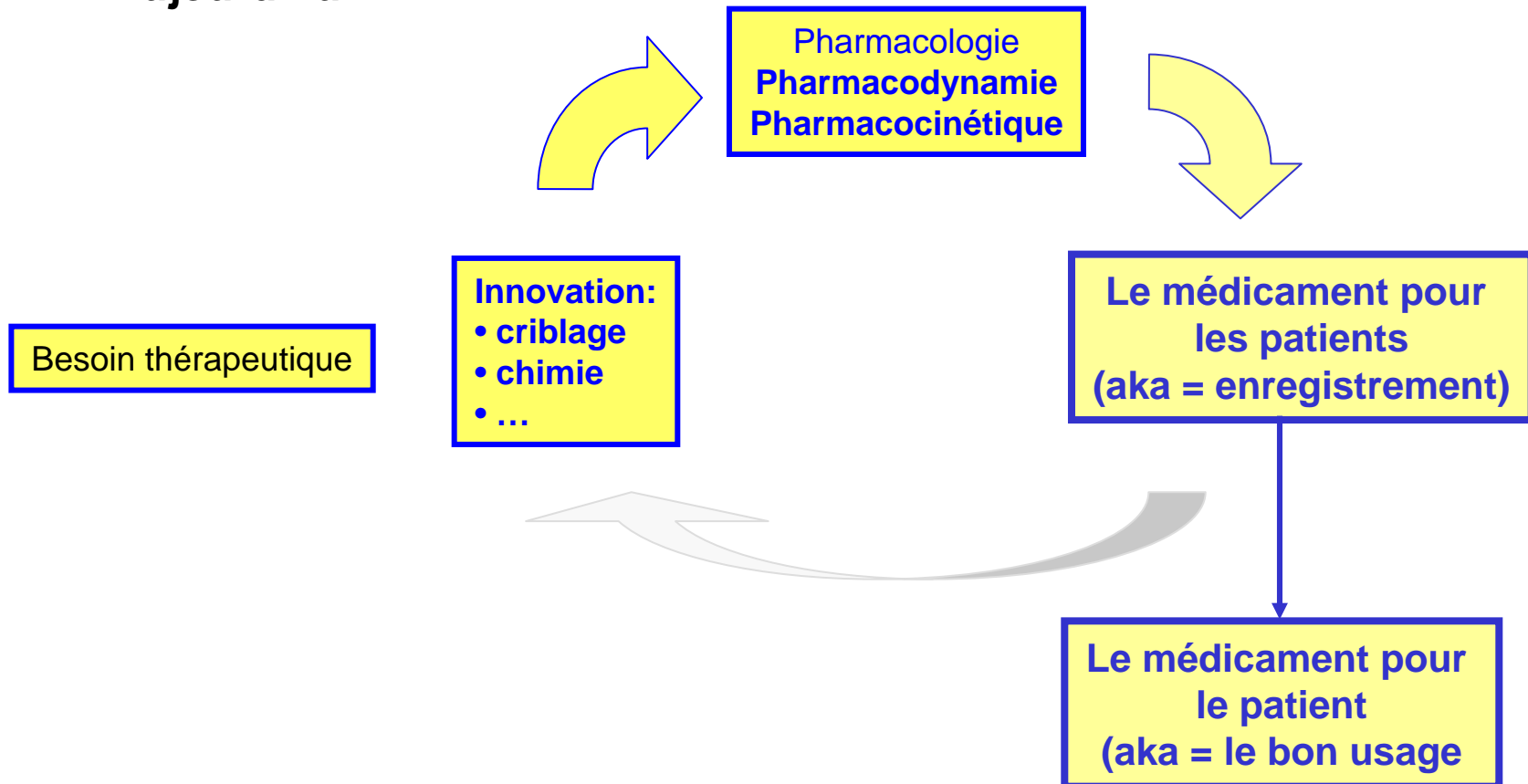


FIG. 5. Time (days of therapy) to bacterial eradication versus AUIC illustrated by a time-to-event (survival) plot. Shown is the day of therapy versus the percent patients remaining culture positive on that day. The three AUIC groups differed significantly ($P < 0.005$).

Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:



Où ce modèle s'applique-t-il ?

- tout au long du développement des nouvelles molécules
 - toute firme pharmaceutique inclut le PK/PD depuis les premières étapes jusqu'au ... remboursement ...
- dans l'acceptation et la mise à disposition de nouvelles molécules à l'hôpital
 - action pro-active du comité médico-pharmaceutique
 - création des Groupes de Gestion de l'Antibiothérapie
- dans la mise en place de "consultations spécialisées" en adaptations posologiques
- dans le conseil éclairé vis-à-vis du patient et la mise en place de thérapies rationnelles à l'hôpital et en "clientèle de ville"



Michael N. Dudley, Pharm.D.
Senior Vice President of
Research and Development
and Chief Scientific Officer



Michael Rybak, Pharm.D.,
Clinical Pharmacist Specialist
Detroit Receiving Hospital,
Detroit

Deux exemples d'étude de rationalité

Barriers to optimal antibiotic use for community-acquired pneumonia at hospitals: a qualitative study

Jeroen A Schouten, Marlies E J L Hulscher, Stephanie Natsch, Bart-Jan Kullberg, Jos W M van der Meer, Richard P T M Grol

.....

Qual Saf Health Care 2007;16:143–149. doi: 10.1136/qshc.2005.017327

British Journal of Clinical Pharmacology DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02865.x *Br J Clin Pharmacol* | 64:1 | 90–95 | 90

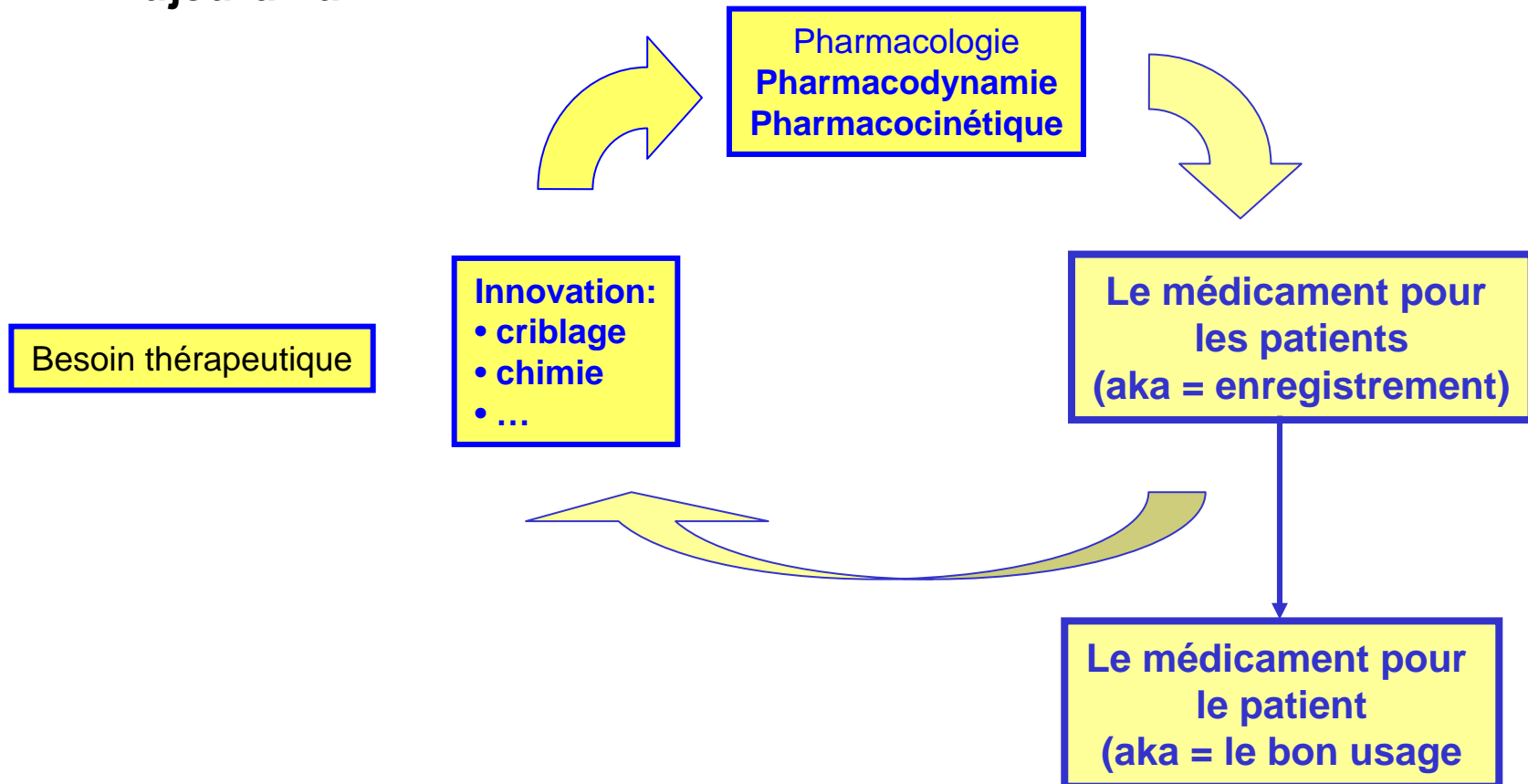
Attitudes and experiences of community pharmacists towards paediatric off-label prescribing: a prospective survey

Derek Stewart, Abdul Rouf, Ailsa Snaith, Kathleen Elliott, Peter J. Helms & James S. McLay

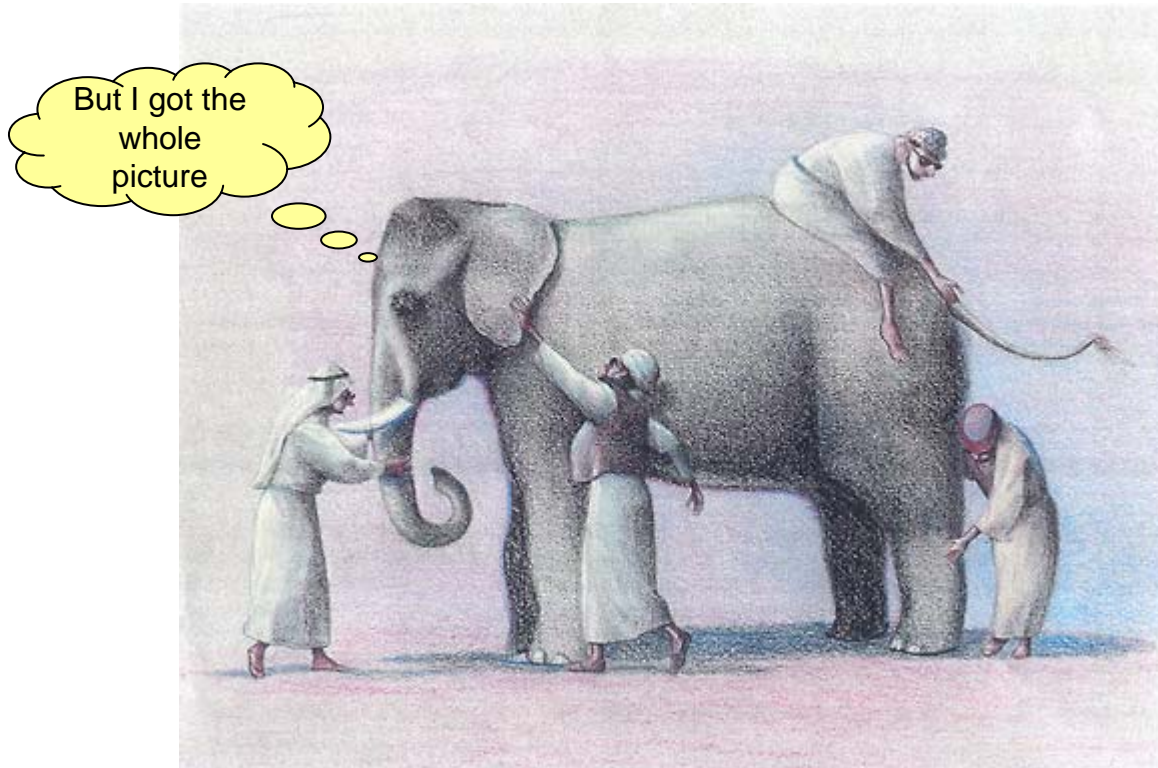
Department of Medicine and Therapeutics, University of Aberdeen, Aberdeen, UK

Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui:



La pharmacie clinique peut vraiment être vue de différentes façons ...



Les deux prochaines leçons aborderont

- la pharmacie clinique et les recommandations thérapeutiques (pneumonie, asthme)
- une vue globale de l'action du pharmacien clinicien