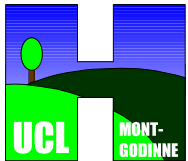


Optimaal toedienen van antibiotica volgens PK/PD principes



Paul M. Tulkens, MD, PhD
Françoise Van Bambeke, Pharm, PhD
Els Ampe, Pharm.*



Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire
& Centre de Pharmacie clinique
Louvain Drug Research Institute
Université catholique de Louvain, Bruxelles
Clinique universitaire UCL de Mont-Godinne, Yvoir



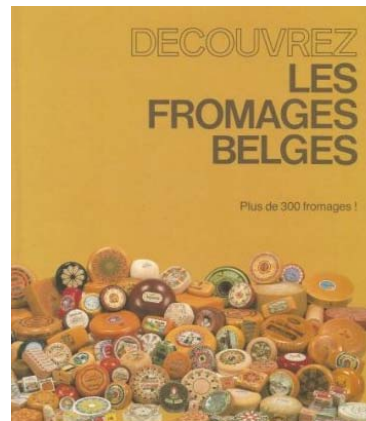
POSTGRADUAAT EN NAVORMINGSPROGRAMMA 2009-2010 - ANTIBIOTICABELEID
Optimaal gebruik van antibiotica : waarom? hoe?
Donderdag 27 mei 2010 (11u00-15u00)



Programma...

- Kleine historische inleiding van PK/PD
- Microbiologie
- Farmacokinetiek / Farmacodynamie
- Breekpunten (EUCAST)
- Continu-infuus
- Resistentie
- Om te besluiten...

Les fromages belges,
Un peu de tout...



En voor
bieren
ook !

PK / PD van antibiotica : van waar komen we ?

Oorsprong:

- farmacodynamisch gezien was de anti-infectieuze 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 toedieningsschema’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*”

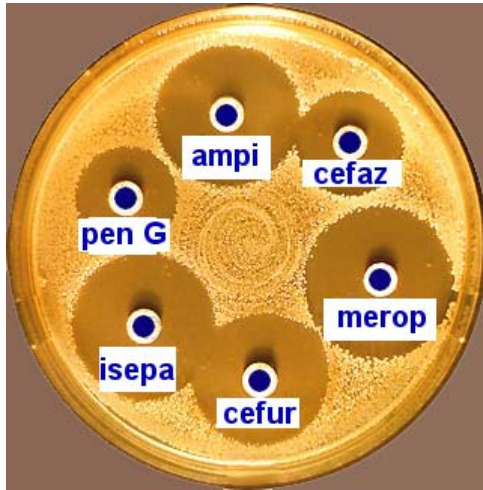
PK/PD sedert 1989 ...

- 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 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)

1. Microbiologie



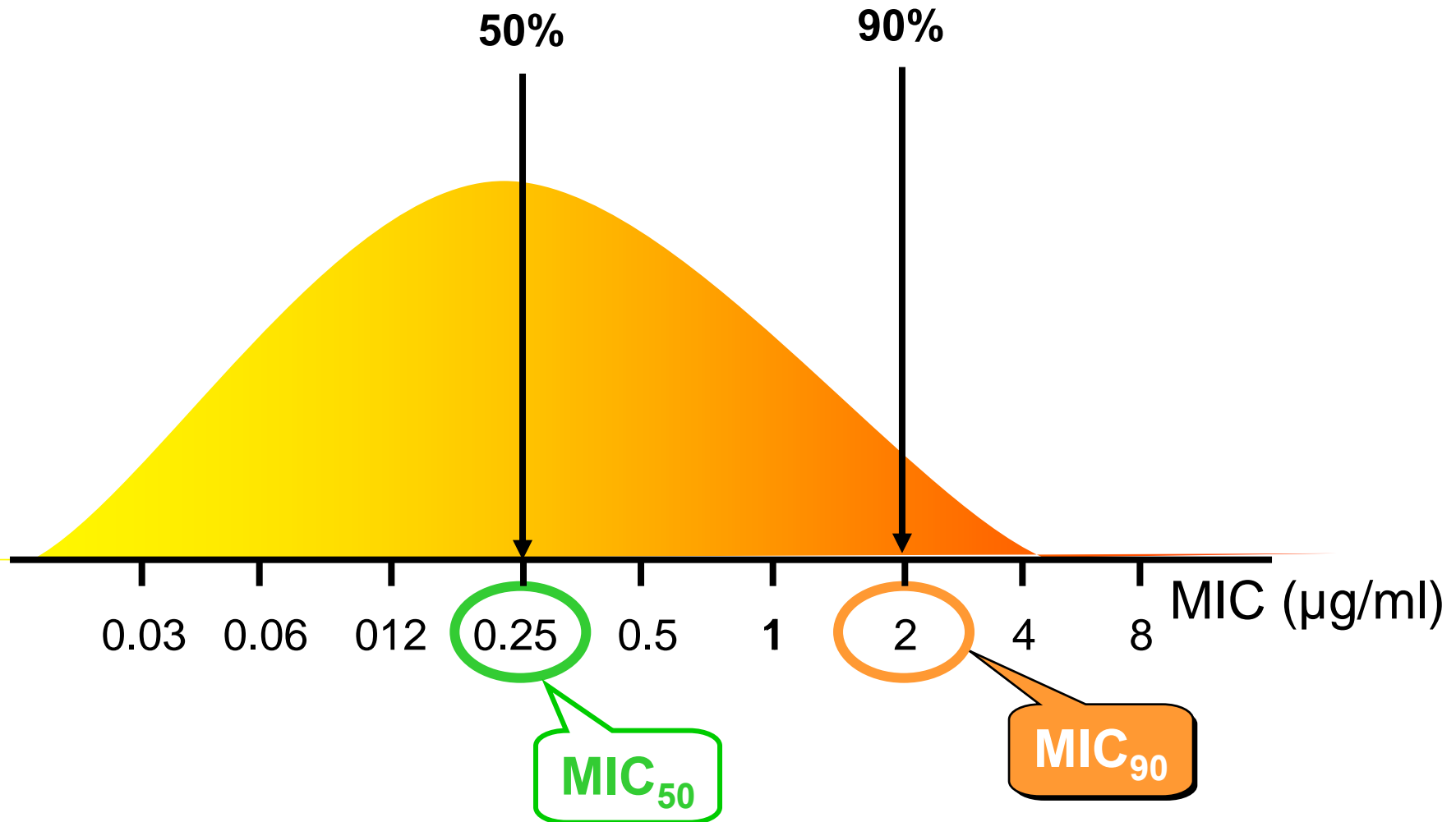
S-I-R

MIC

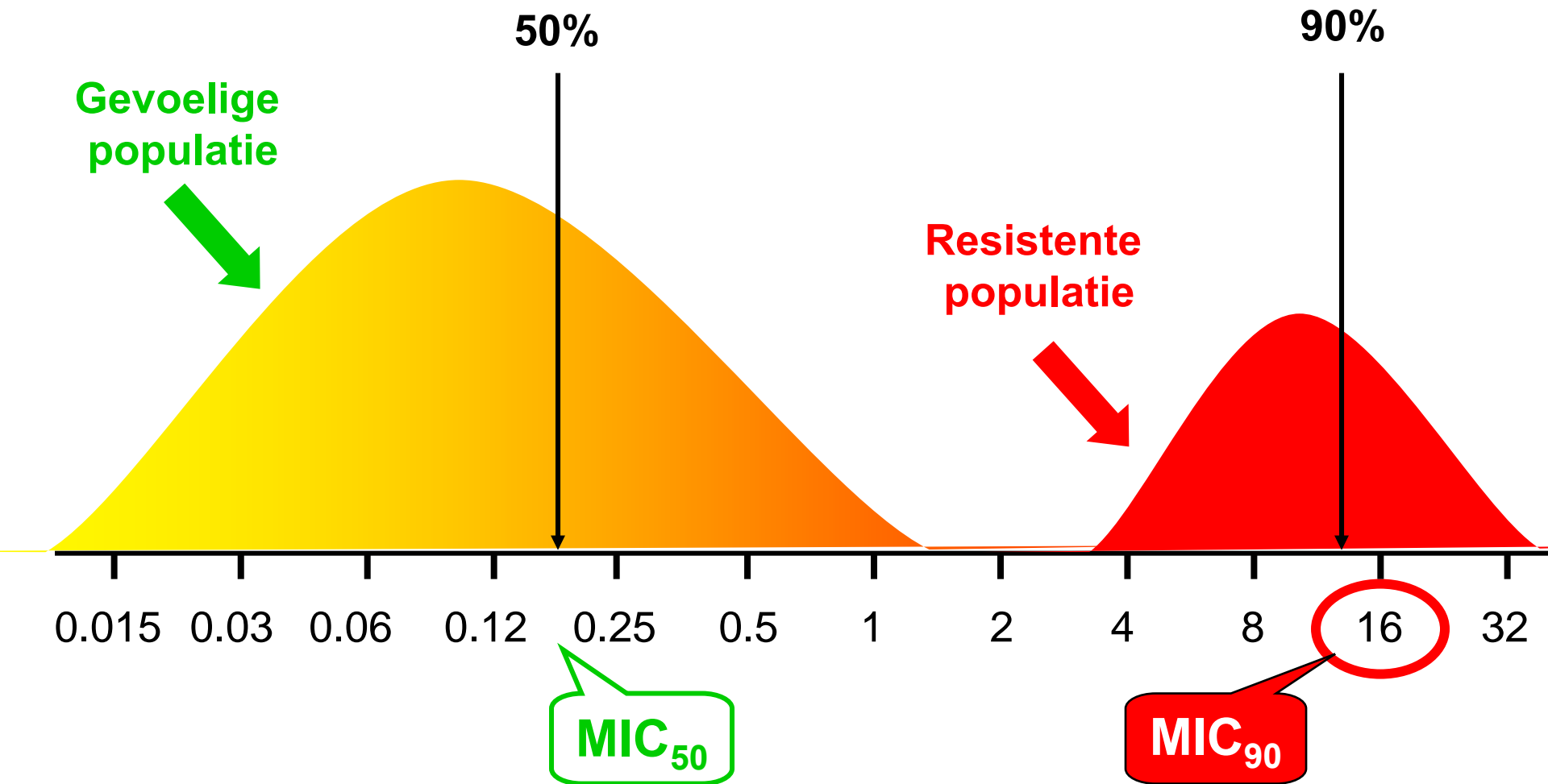
Welke eigenschappen moeten in acht worden genomen om de therapiekeuze te optimaliseren ?

Verdeling van de MIC : unimodale populaties

➔ Geen resistentiemechanismen

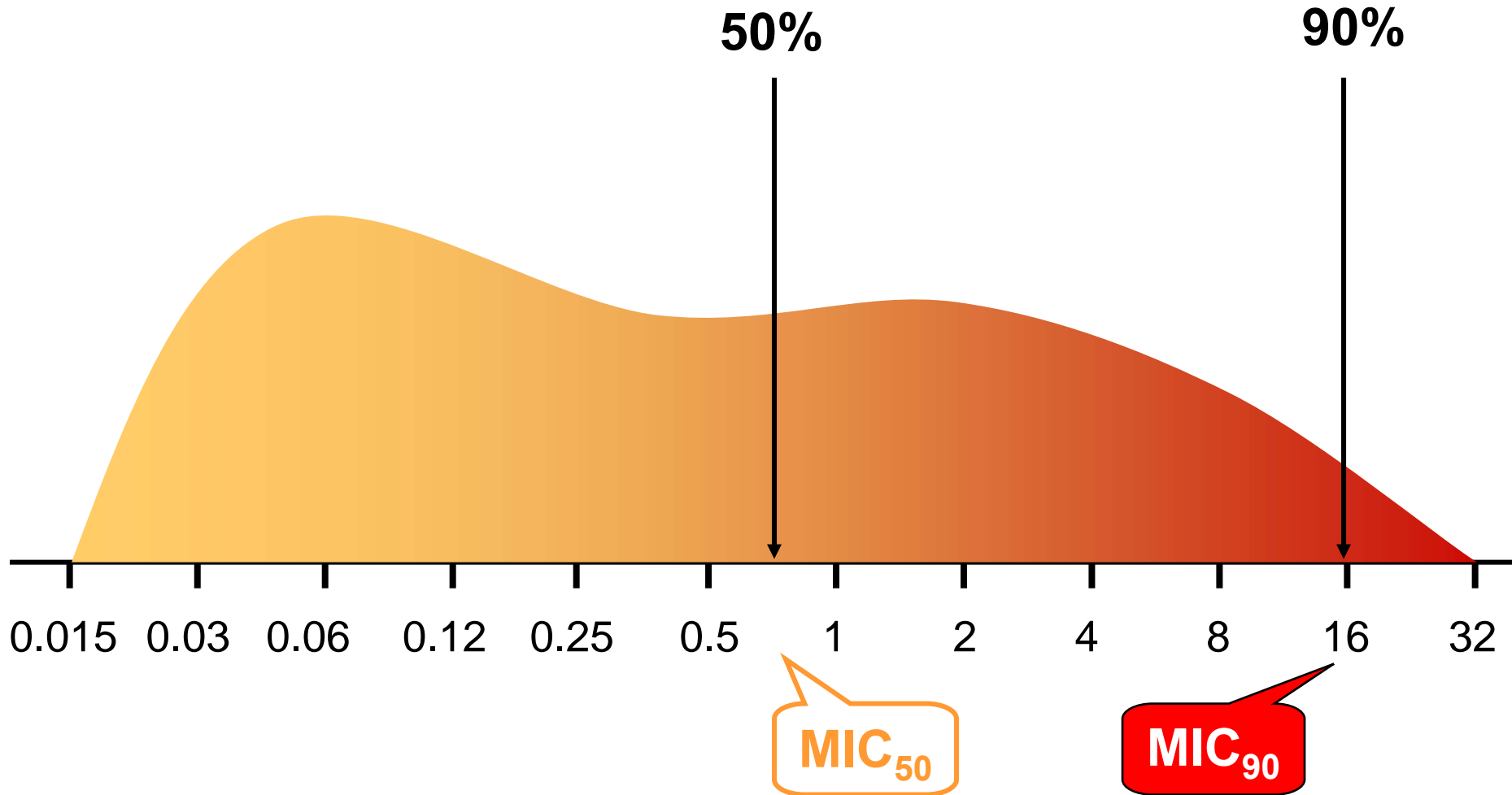


Verdeling van de MIC : bimodale populaties



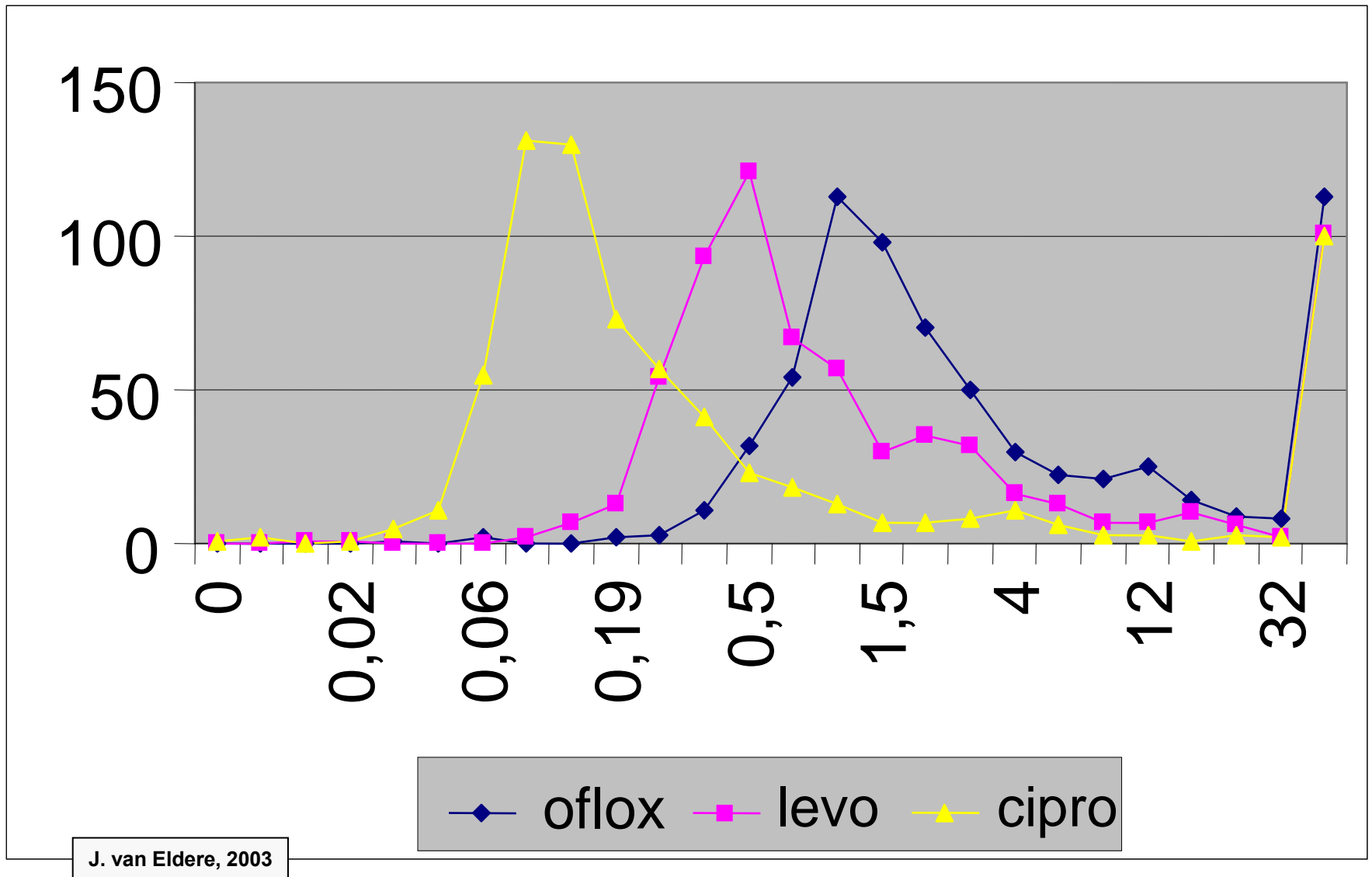
Verdeling van de MIC : populaties met continuüm

➔ Meerdere resistentiemechanismen



Een voorbeeld...

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

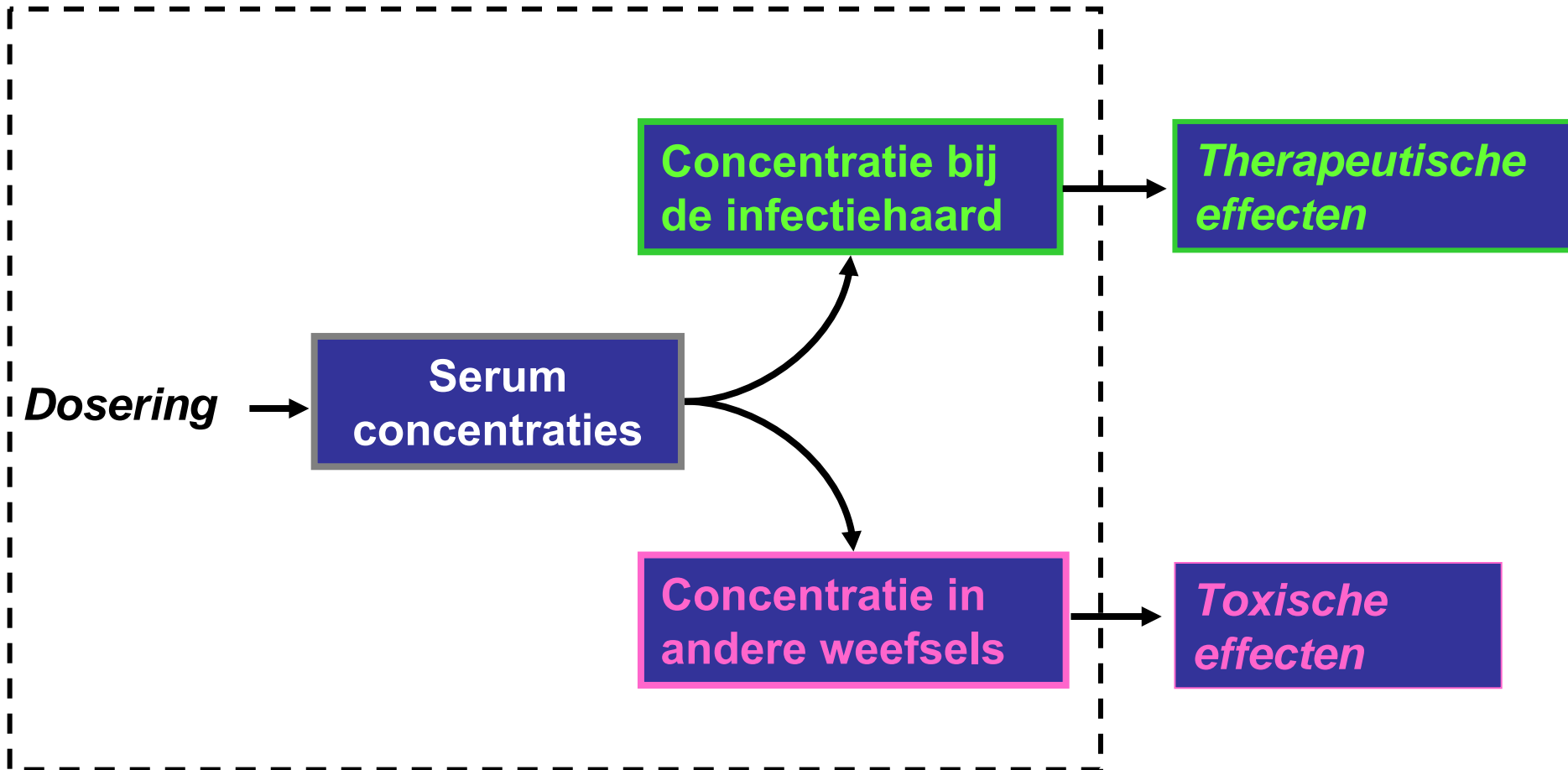
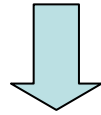


J. van Eldere, 2003

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 ...)

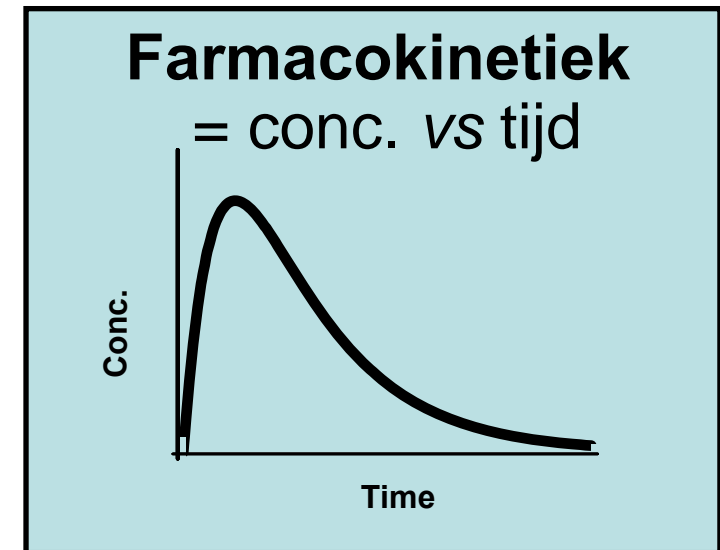
2. Farmacokinetiek / Farmacodynamie (PK/PD)



Wat is het belang van PK ?

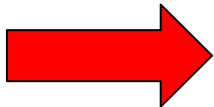
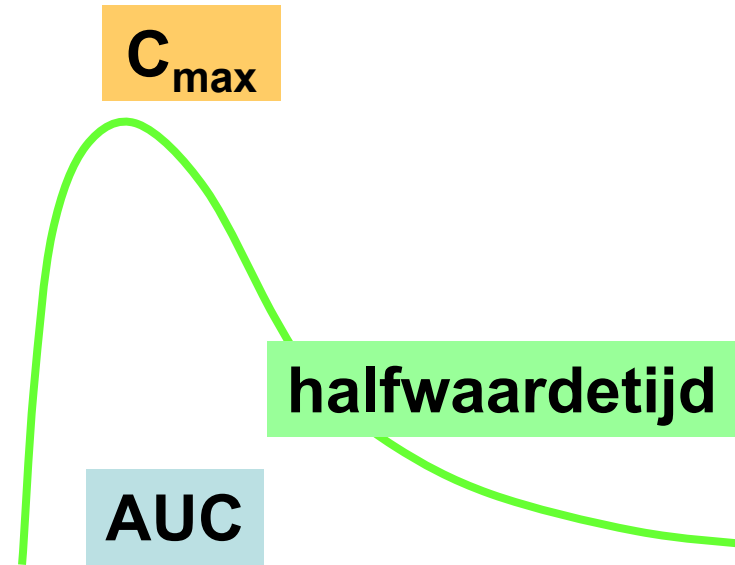
PK helpt om het geneesmiddel zo doeltreffend mogelijk te maken ...

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



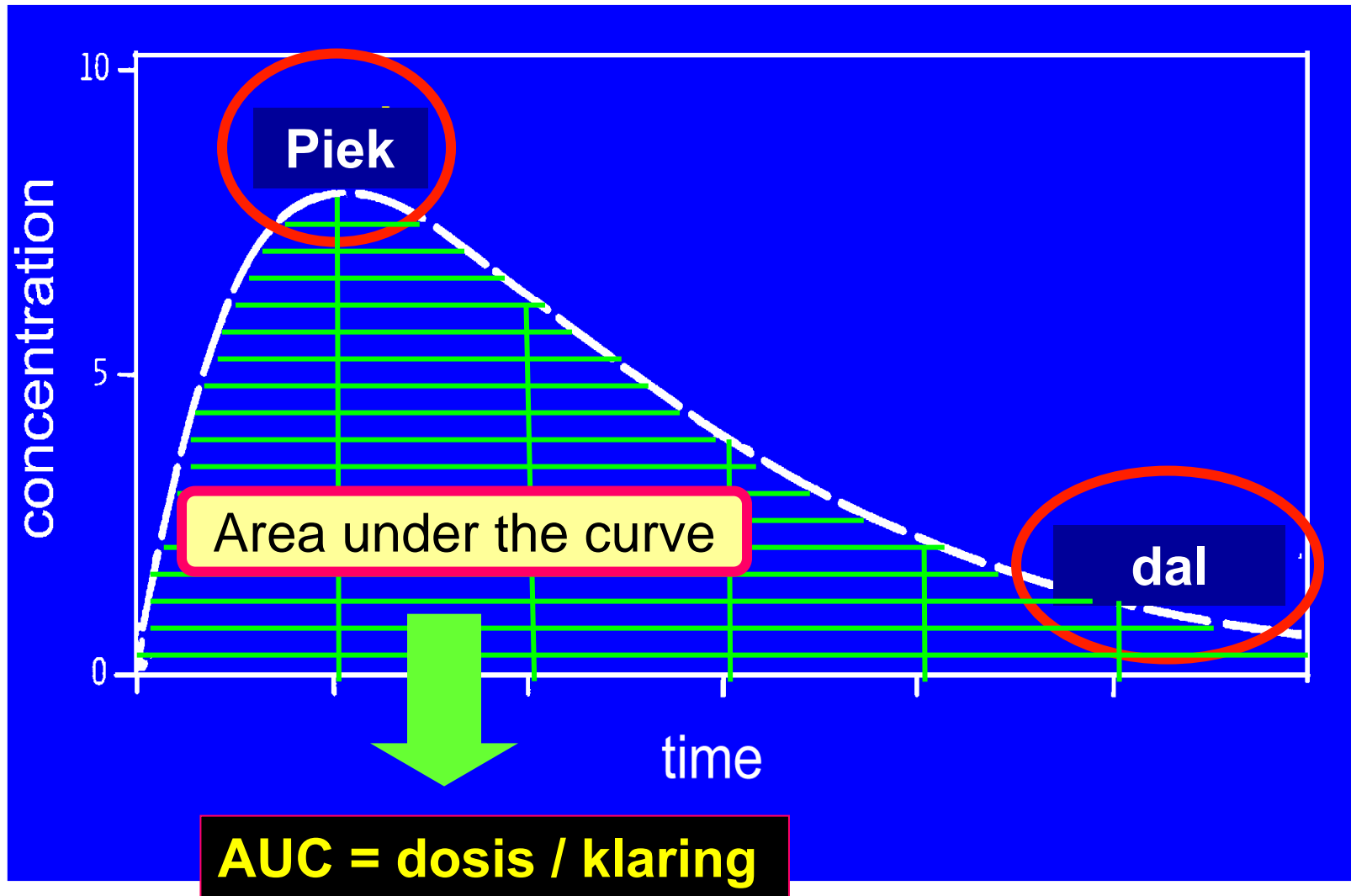
Welke zijn de belangrijkste farmacokinetische parameters (en hun betekenissen) voor uw praktijk

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



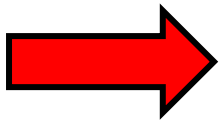
- **dosis:** wat **U** aan de patiënt geeft ..
- **klaring:** afhankelijk van het **antibioticum** en de **patiënt**

Area under the curve (AUC)



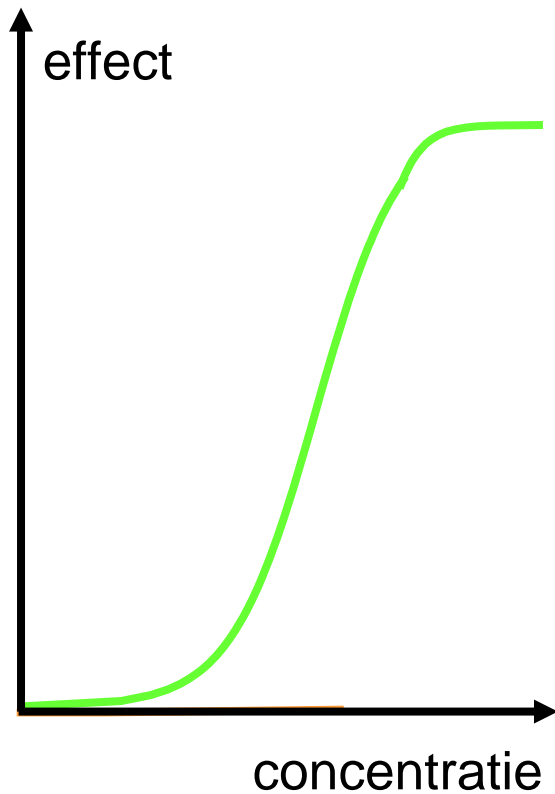
Een ander belangrijk parameter:
Biologische beschikbaarheid

- 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



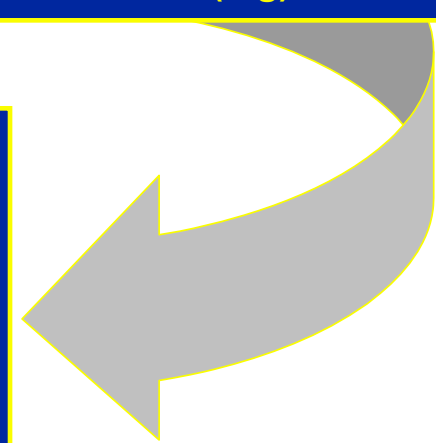
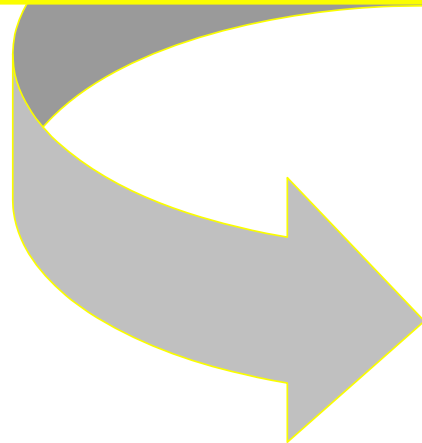
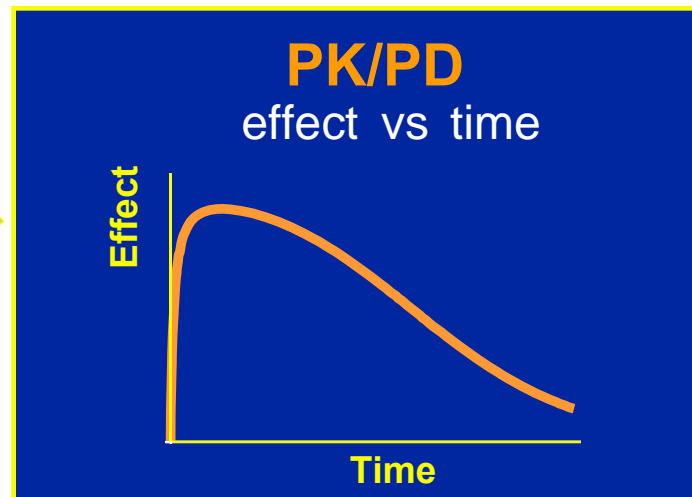
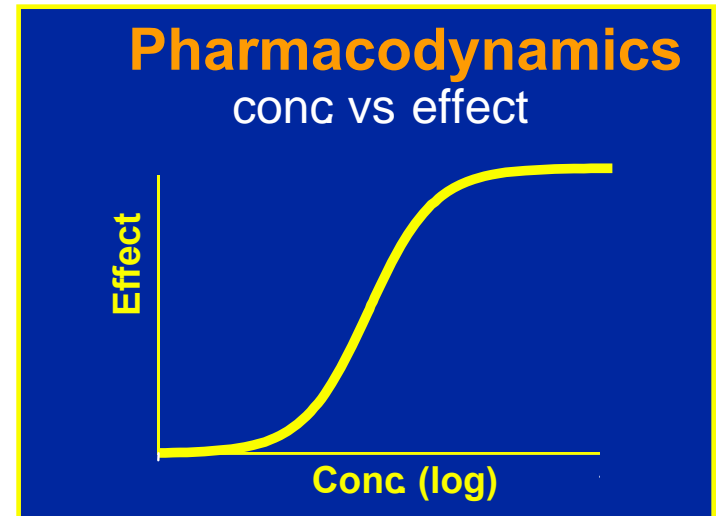
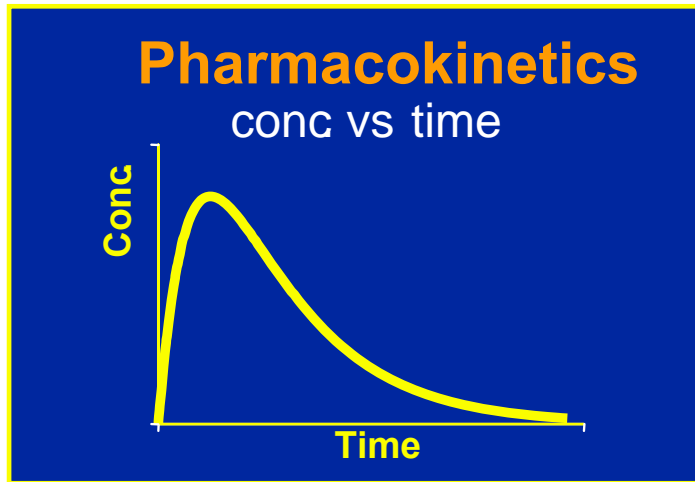
Een gebrekkige biologische beschikbaarheid vermindert zowel de C_{\max} als de AUC ... waardoor de werkzaamheid sterk afneemt !!!

2.2. Farmacodynamie: het concept

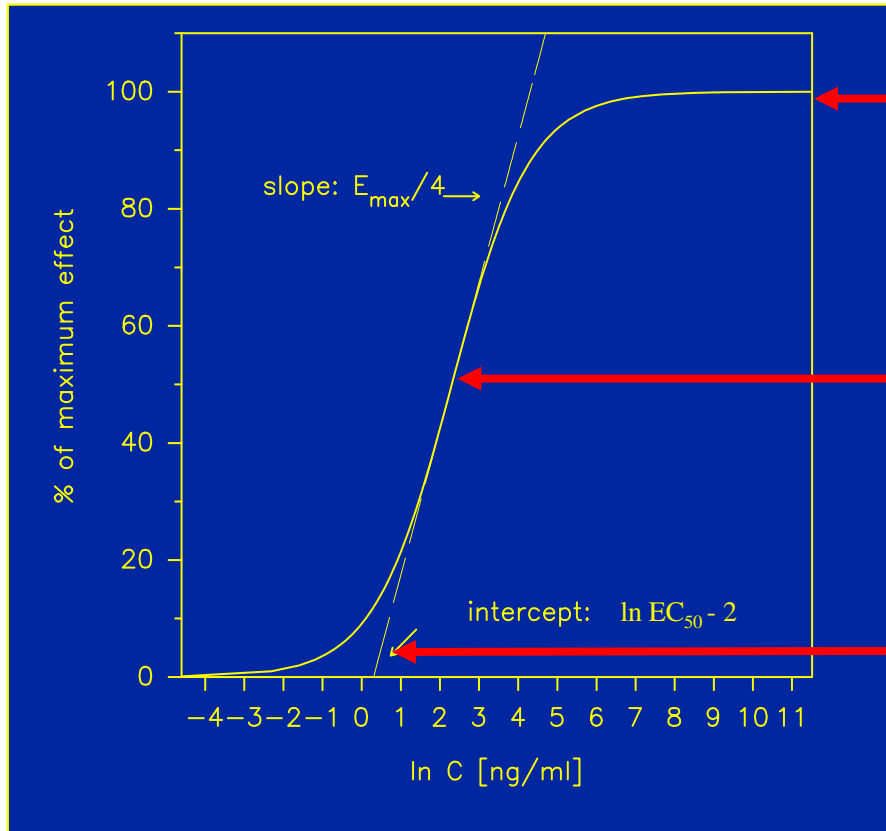


- Wat is farmacodynamie ?
- dosis-respons modellen ...
- invloed van de tijd ...

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



Klassieke Farmacodynamie



E_{max}

Maximaal effect

$E_{50\%}$

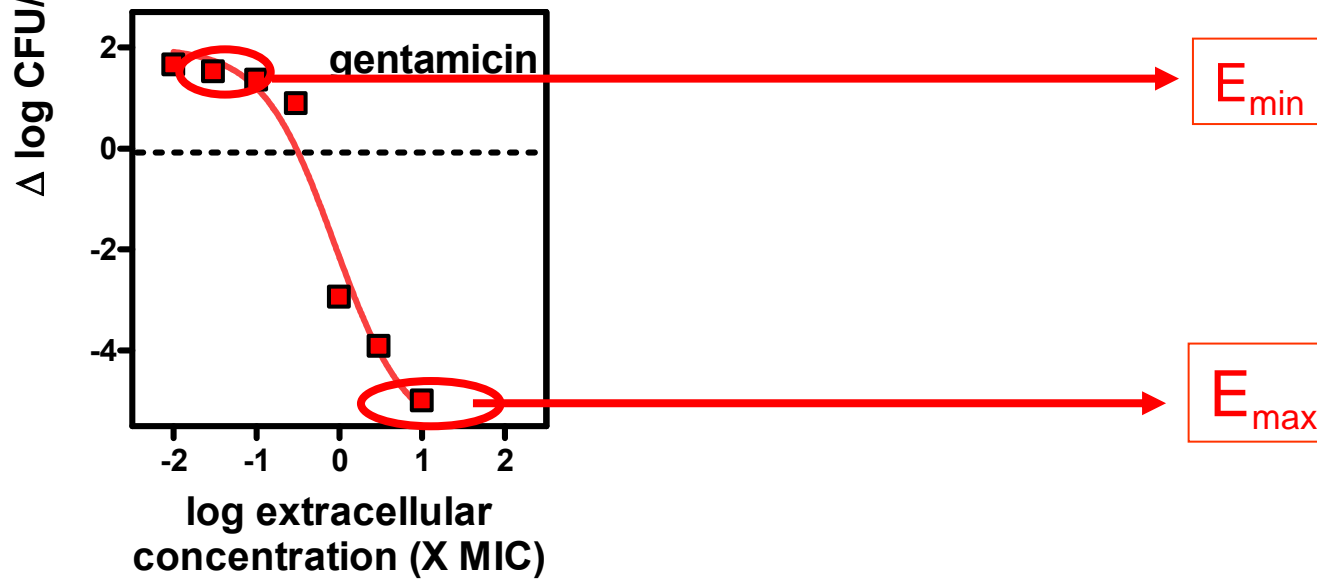
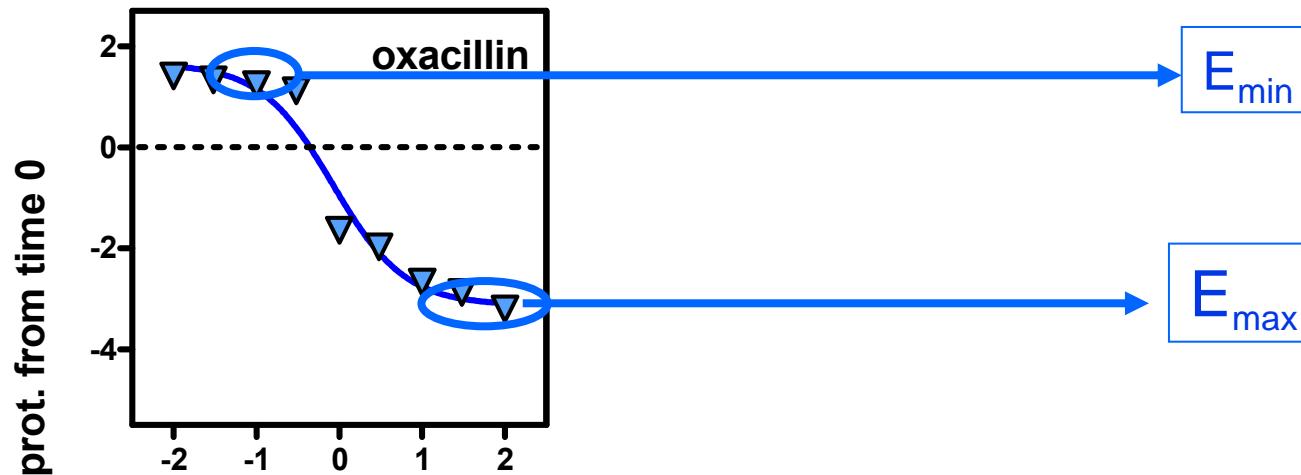
E_{min}

Minimaal effect

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

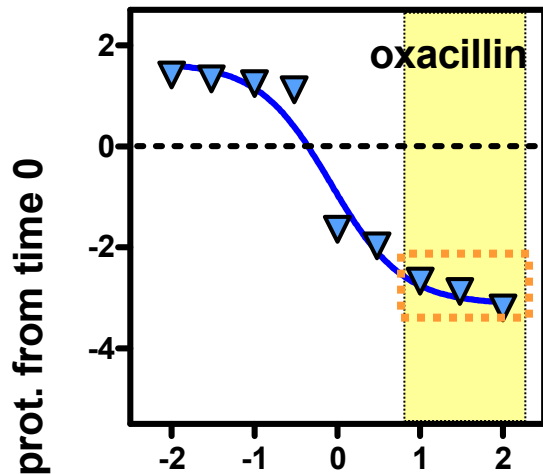
Farmacodynamie van antibiotica

S. aureus



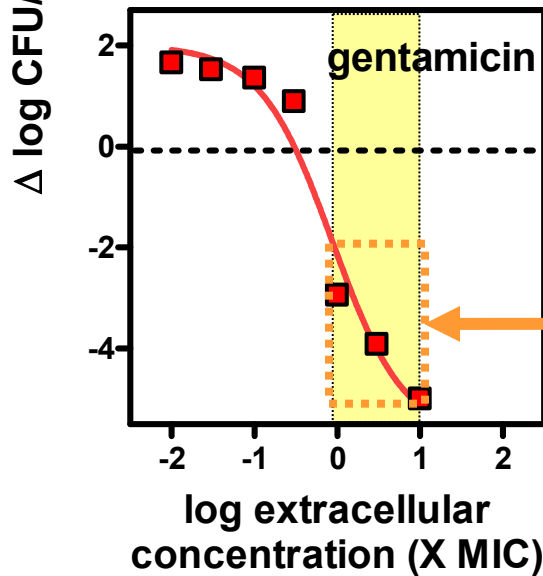
En met farmacokinetiek...

S. aureus



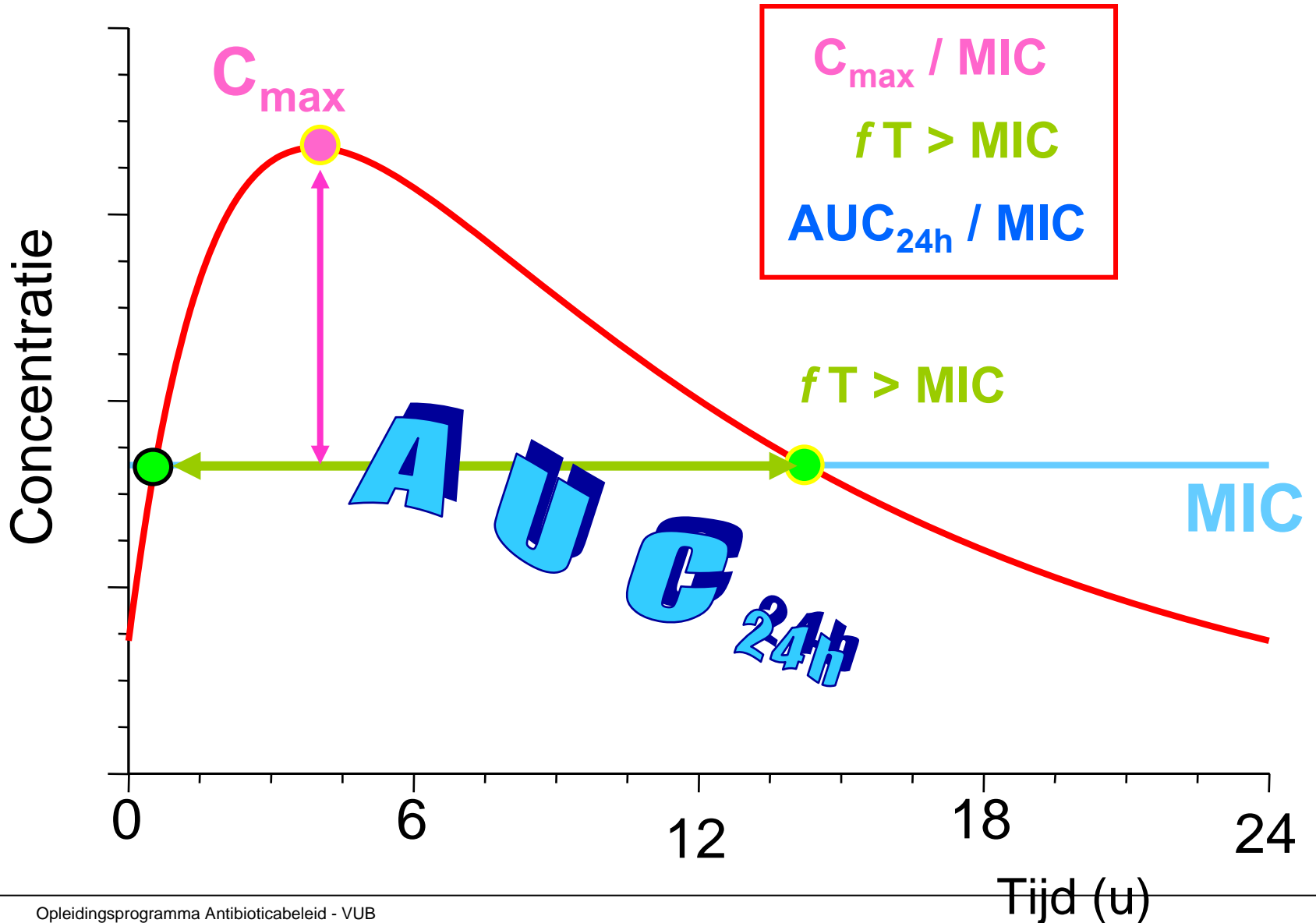
geringe concentratie-afhankelijkheid
over C_{\min} - C_{\max}
→ de tijd wordt de overheersende
parameter in het praktijk

C_{\min} - C_{\max}



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

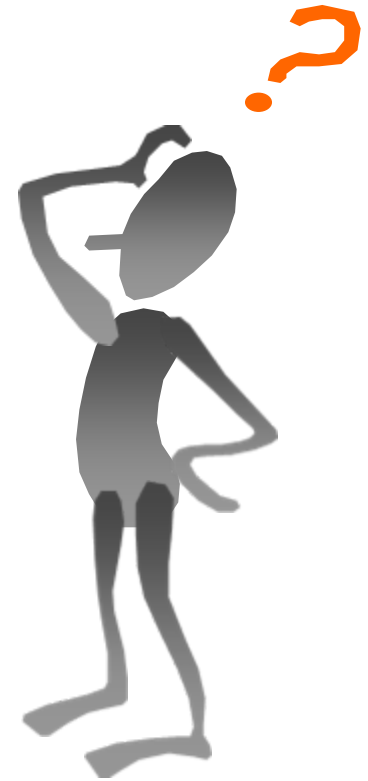
Van farmacokinetiek naar farmacodynamie...



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



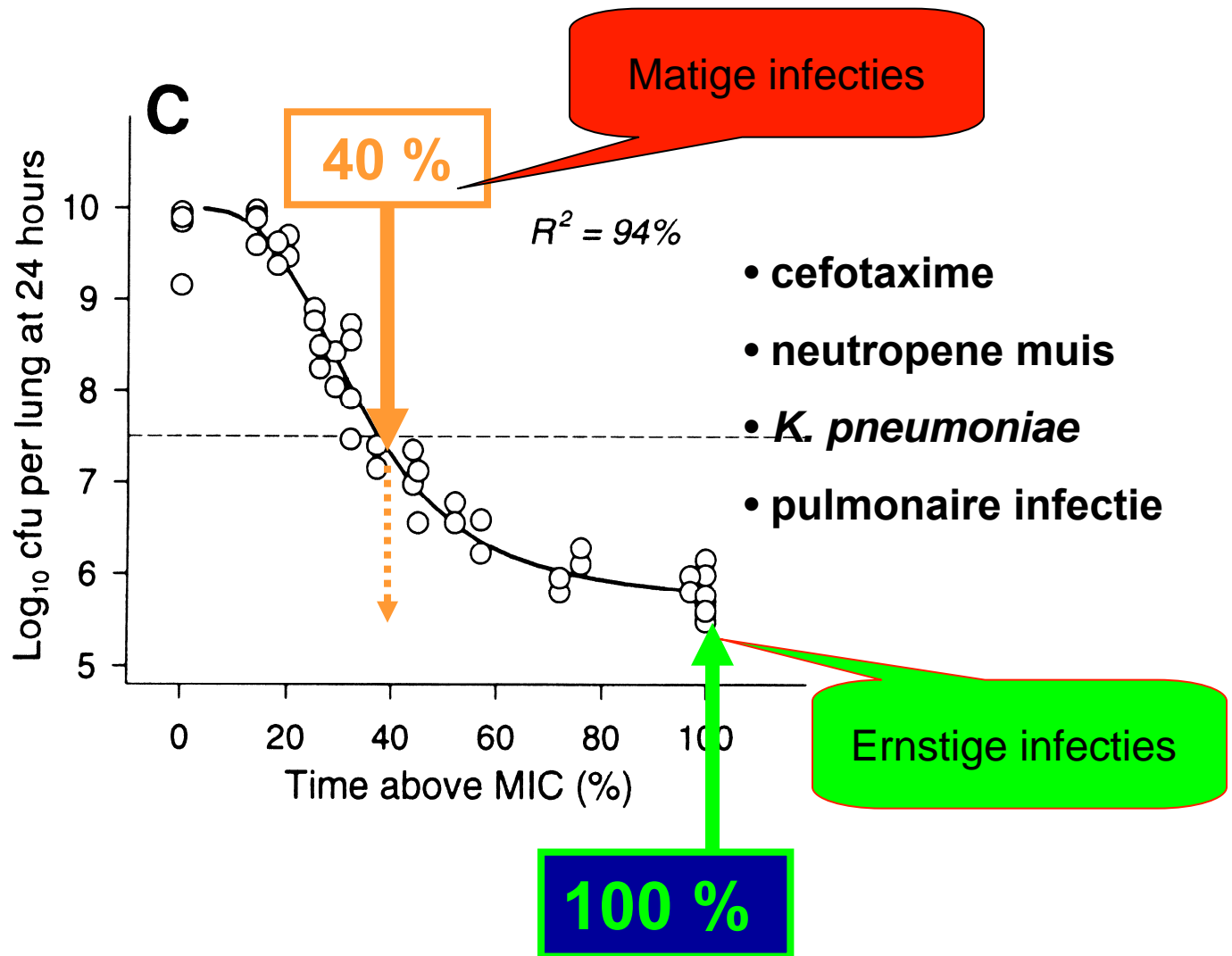
Antibiotica van Groep # 1

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


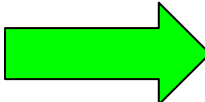
1. Antibiotica met tijdsafhankelijke effecten en geen of weinig aanhoudende nawerking (postantibiotisch effect)

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 ?



Optimalisatie van β -lactams IV tegenover “hardnekkige” organismen

- 2 g elke 12u  $f T > MIC = 100 \%$
enkel voor MIC ~ 2 mg/L !
- 2 g elke 8 u  $f T > MIC = 100 \%$
enkel voor MIC ~ 8 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 μ 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 fluoroquinolonen 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



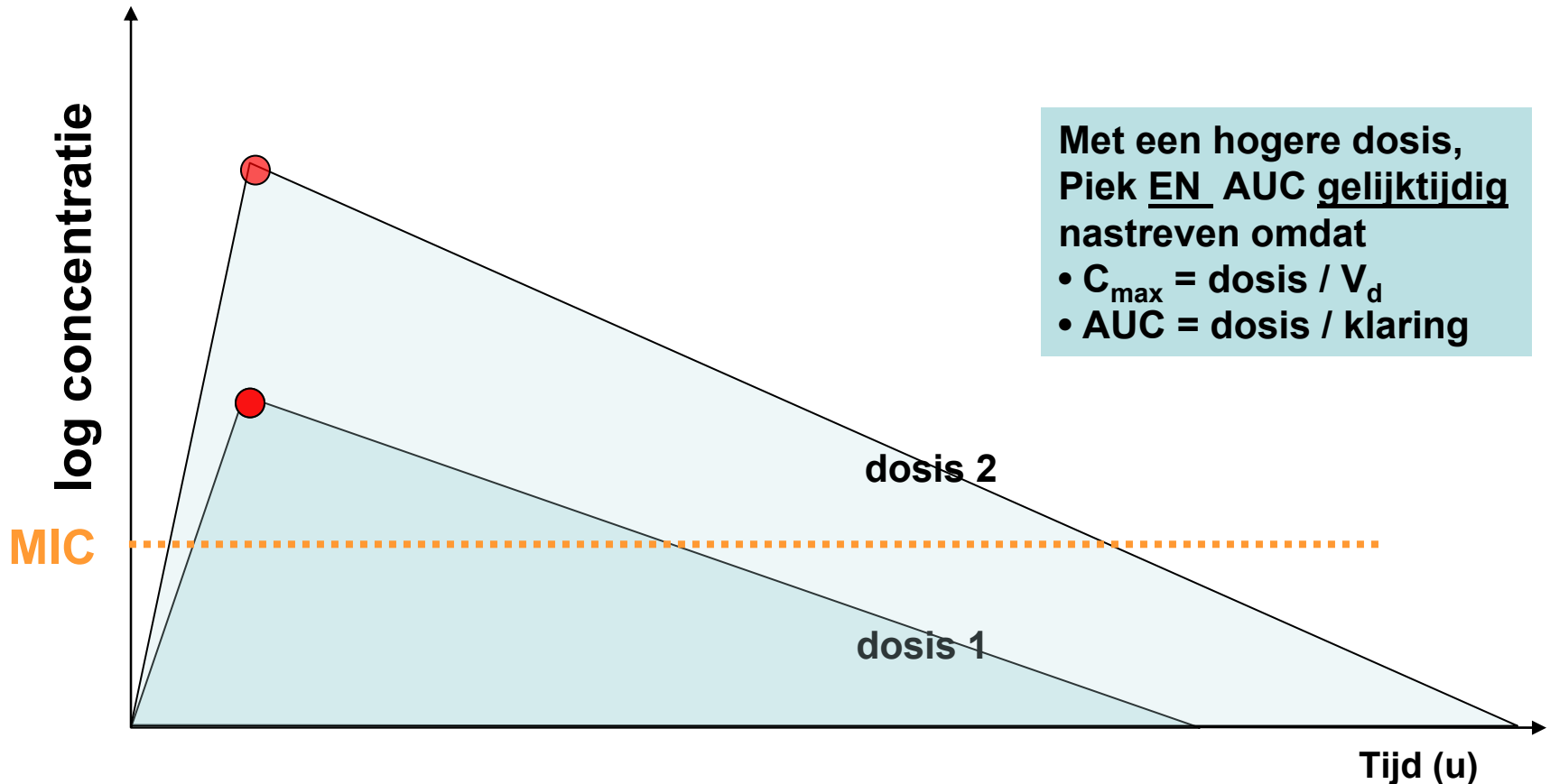
Kritische PK / PD -punten voor aminoglycosiden

- 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 ...

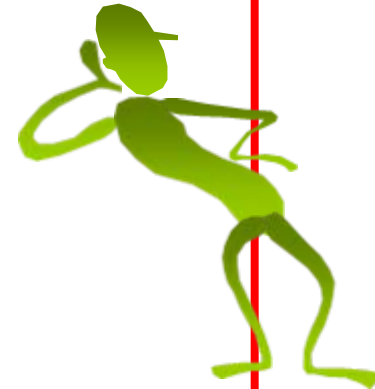
We herhalen :

- 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 immungecopromitteerde 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
500
1000

23
45
90

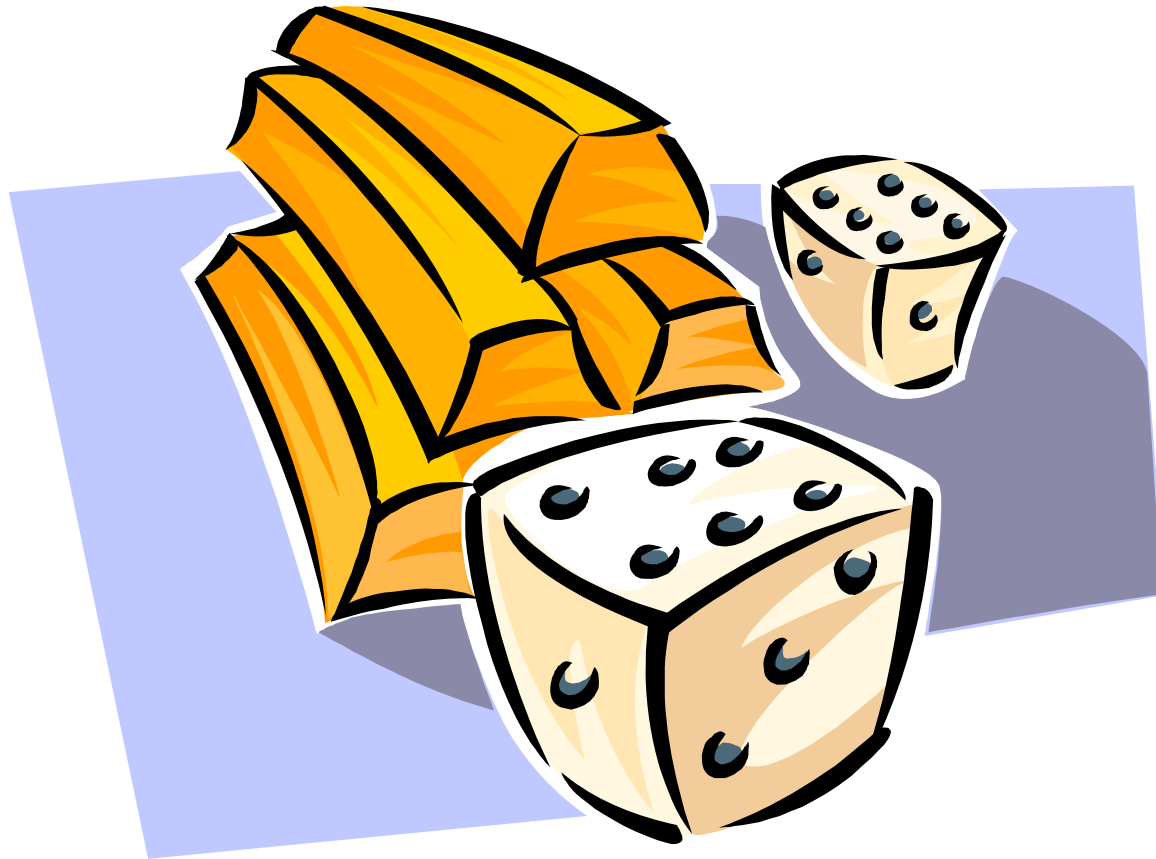
~ 0.2
~ 0.4
~ 0.8

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

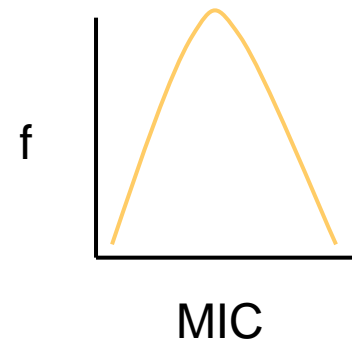
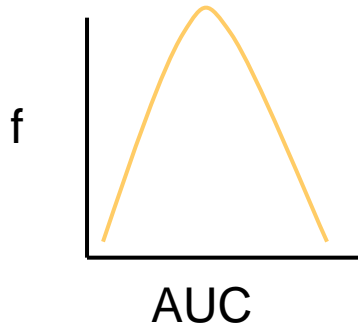
** Gram - infectie

welke zijn de
levofloxacin MIC's in
Uw omgeving ?

“Monte Carlo”-simulatie



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

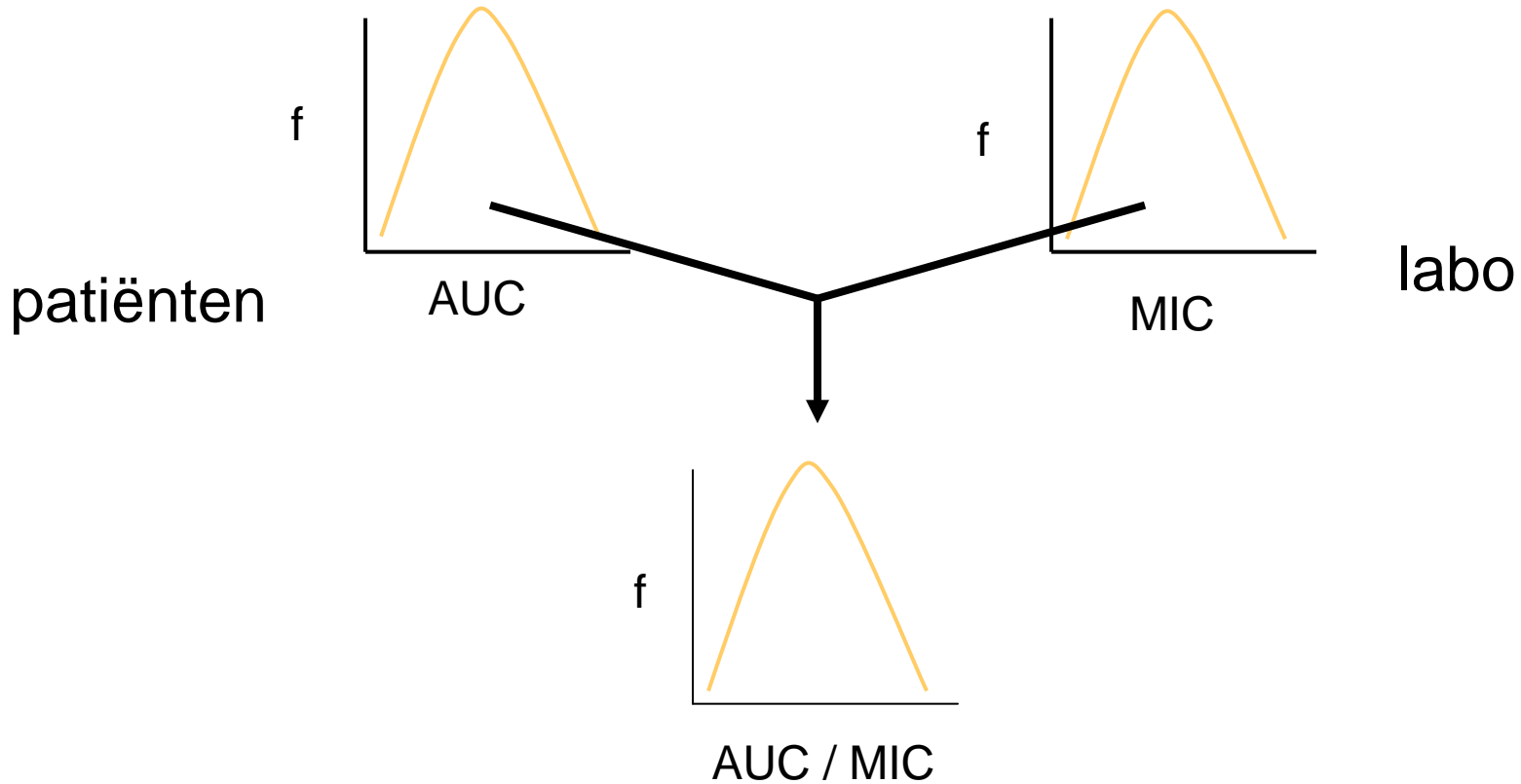


1. AUC-verdeling bij de patiënten (PK)

2. MIC-verdeling van de bacteriën

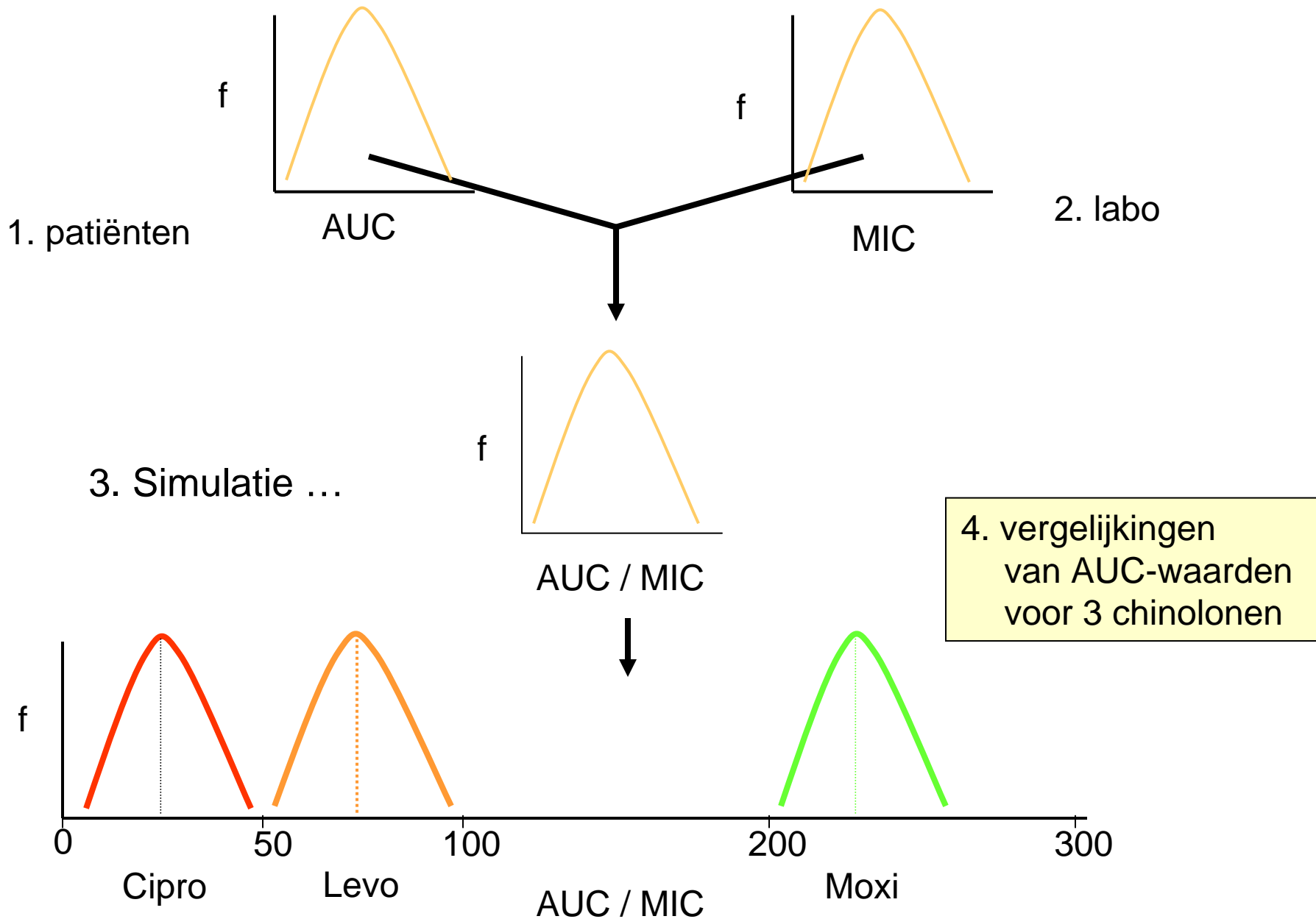
* dus, voor en chinolone...

“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 !)

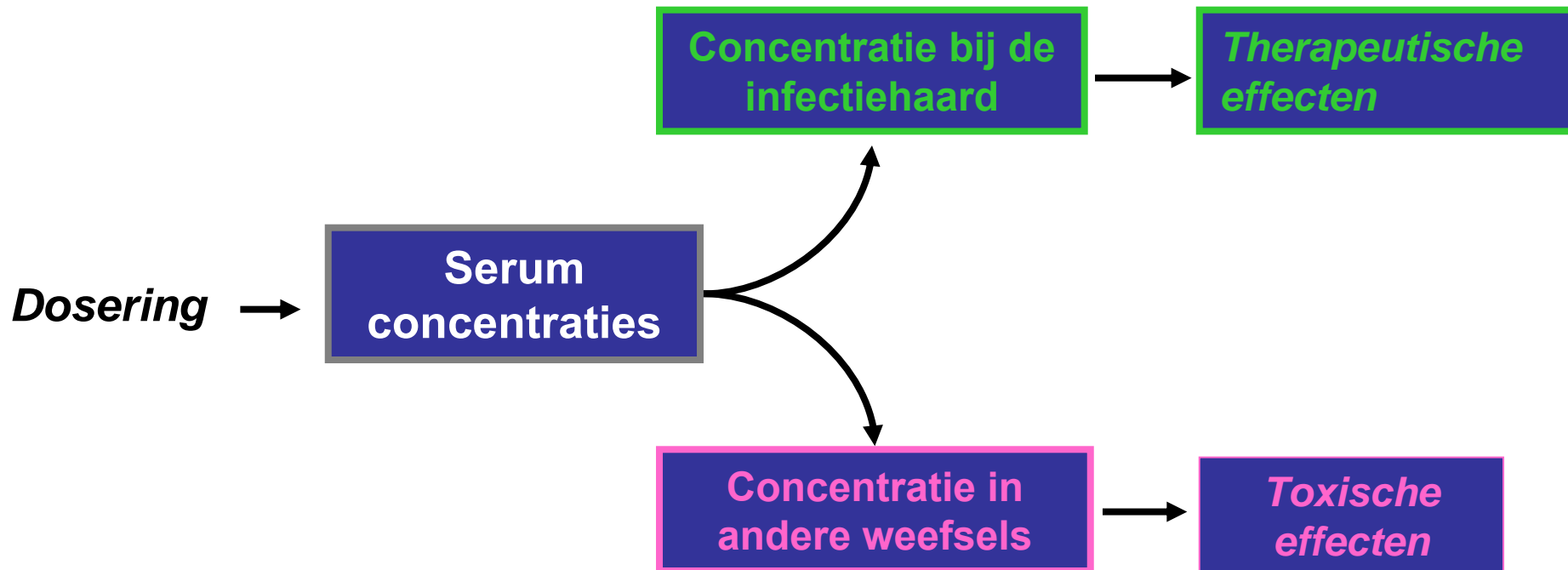
Vraag aan uw
microbioloog ...
ze / hij weet dat

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

Farmacokinetiek



Farmacodynamie



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."

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)

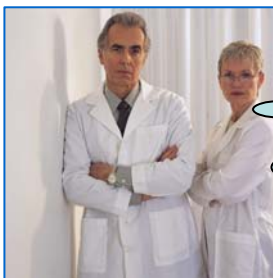
en dit is wat de **clanicus** zal krijgen

– 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...

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_{\leq} / R
BSAC	Verenigd Koninkrijk	2 / ≥ 4
CA-SFM	Frankrijk	4 / > 32
CRG	Nederland	4 / > 16
DIN	Duitsland	2 / ≥ 16
NWGA	Noorwegen	1 / ≥ 32
SRGA	Zweden	0.5 / ≥ 2
NCCLS	V.S.	8 / ≥ 64

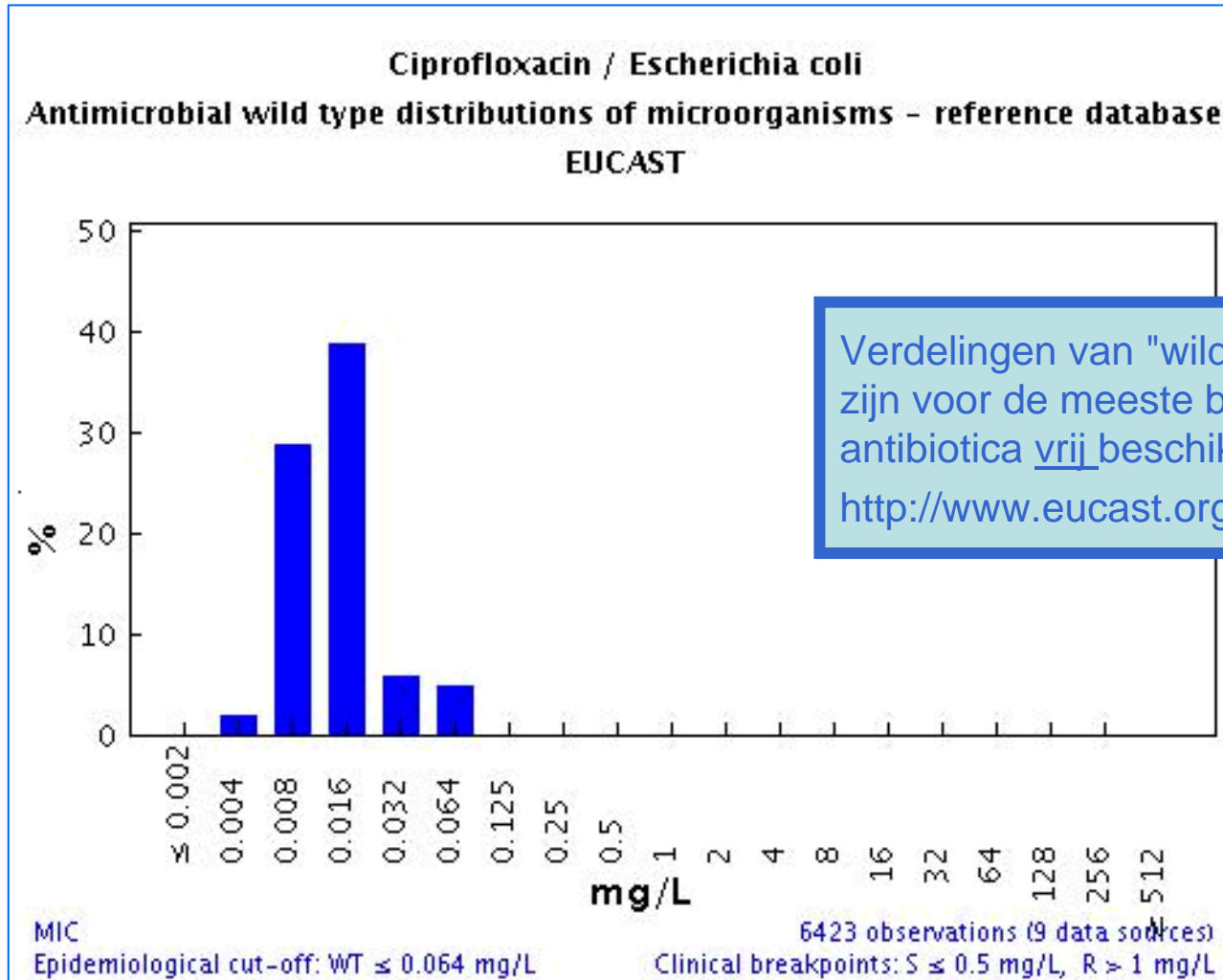
Niettemin gebruikten microbiologen deze breekpunten dagelijks om clinici in te lichten over de gevoeligheid van de bacteriën die zij moesten bestrijden

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)**

EUCAST 1^{ste} stap: definitie van MIC verdelingen voor epidemiologische "cut off" waarden ("wilde stammen")



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

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>)

Streptococcus pneumoniae

Fluoroquinolones ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ciprofloxacin ²	0.12	2	5	IP ^A	IP ^A
Levofloxacin ³	2	2	5	19 ^A	19 ^A
Moxifloxacin	0.5	0.5	5	22 ^A	22 ^A
Nalidixic acid	NA	NA		NA	NA
Norfloxacin (screen)	NA	NA	10	12 ^A	12 ^A
Ofloxacin ⁴	0.12	4	5	50 ^A	15 ^A

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...

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

Enterobacteriaceae

Fluoroquinolones	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ciprofloxacin ¹	0.5	1	5	22	19
Levofloxacin	1	2	5	22	19
Moxifloxacin	0.5	1	5	20	17
Nalidixic acid (screen)	Note ²	Note ²	30	16 ^A	16 ^A
Norfloxacin	0.5	1	10	22	19
Ofloxacin	0.5	1	5	22	19

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...

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 ¹
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

Voor welke antibiotica zijn breekpunten beschikbaar ?



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.



EUCAST does not deal with antibiotic policies, surveillance or containment of resistance or infection control.

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

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 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 -lactam antibiotica: een voorbeeld...



Continuous versus Intermittent Infusion of Temocillin in Intensive Care Patients



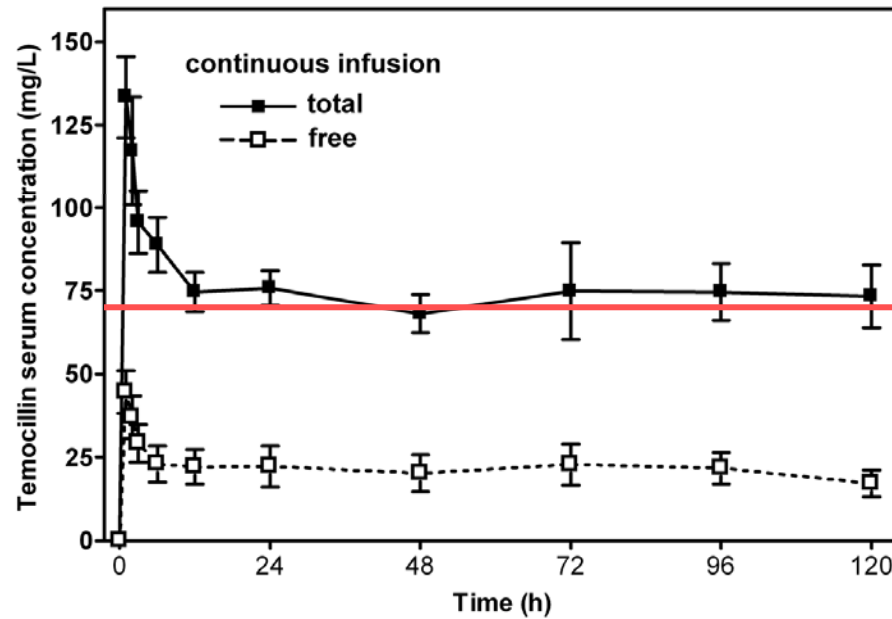
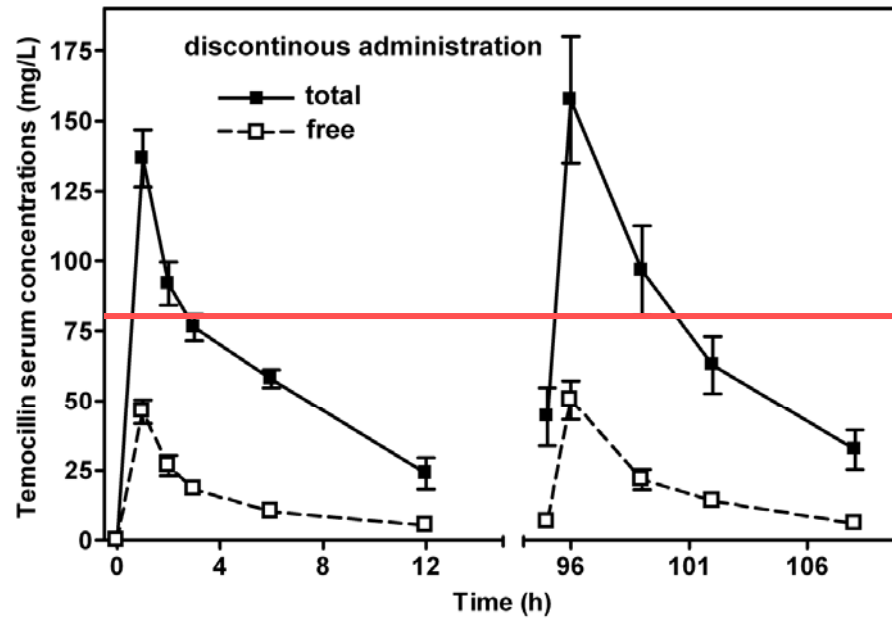
V. Basma, R. de Jongh, F. Van Bambeke, M.P. Mingeot-Leclercq, P.M. Tulkens
(Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;
Dienst voor intensieve zorgen, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk; Belgium)

- **target level: 64 mg/L** (max. MIC: 16 mg/L; Belgian bkpt van temocilline = 16 mg/L])
- ladingdosis: 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

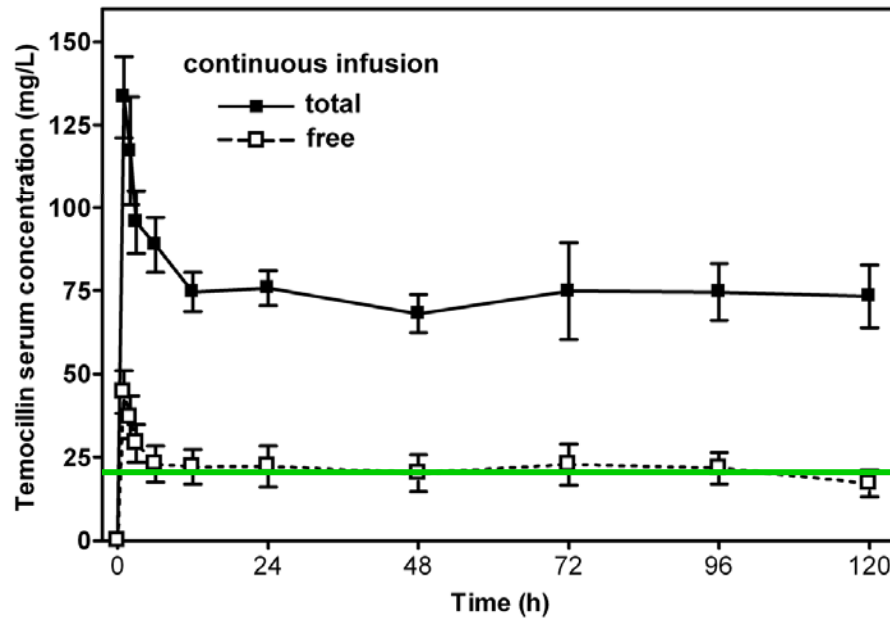
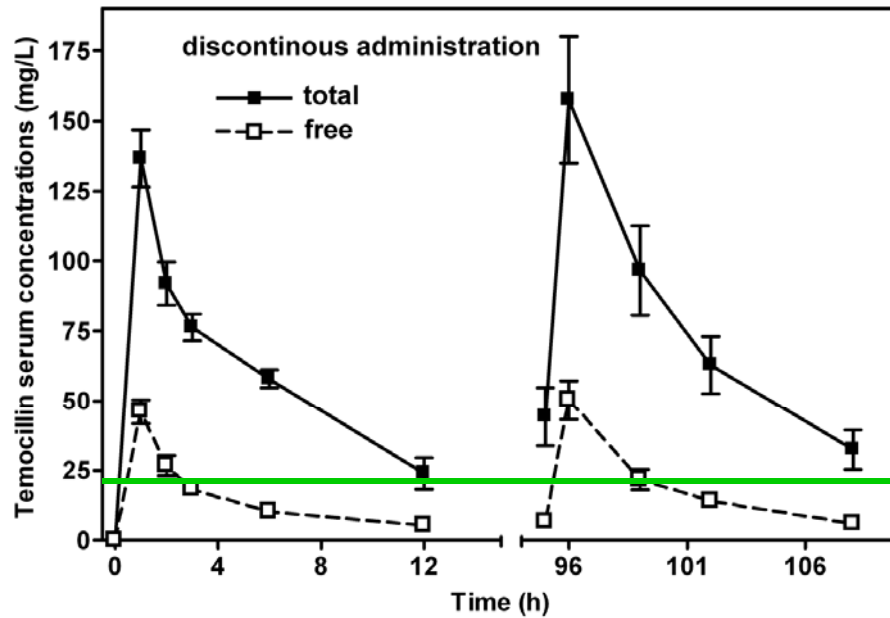


**Concentration
at equilibrium (total):
 73 ± 3
(40 - 142)**

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



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	< 5 u	Viaene et al. AAC 2002
	doripenem	~ 6-10 u	Berthoin et al. JAC 2010



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

2. Continu infuus van vancomycine...



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

Infusion will push music to its limits

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

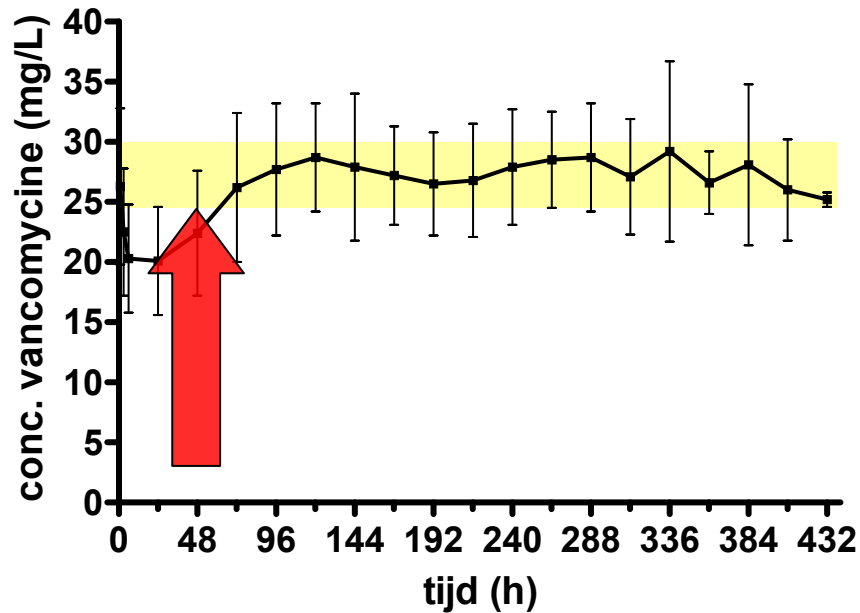


beeldhouwwerk van Fred Bellefroid, Leuven

- 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



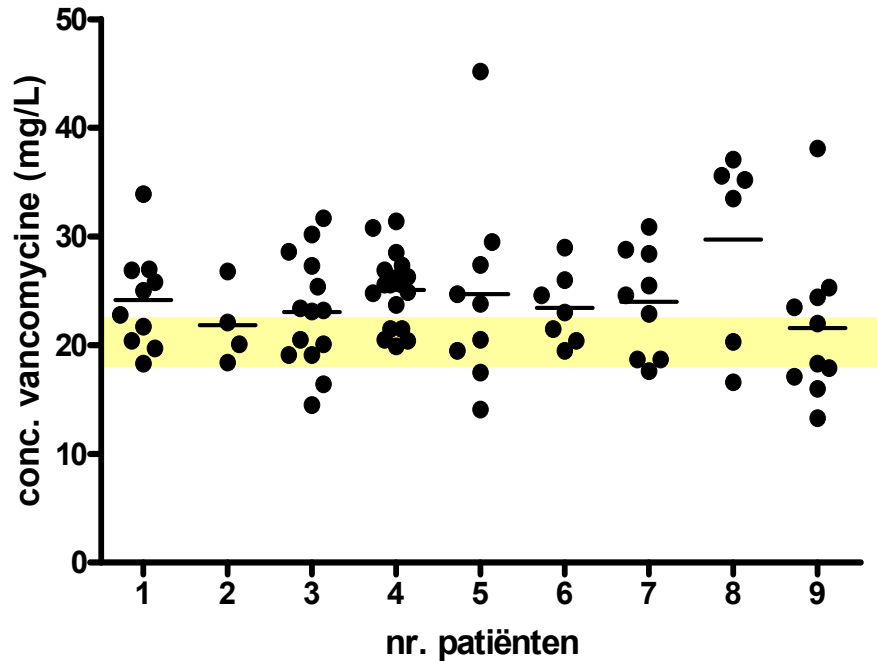
De target-concentratie range werd bereikt vanaf 48h (infuussnelheid aangepast door clinical pharmacist)



beeldhouwwerk van Fred Bellefroid, Leuven

Resultaten (3)

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

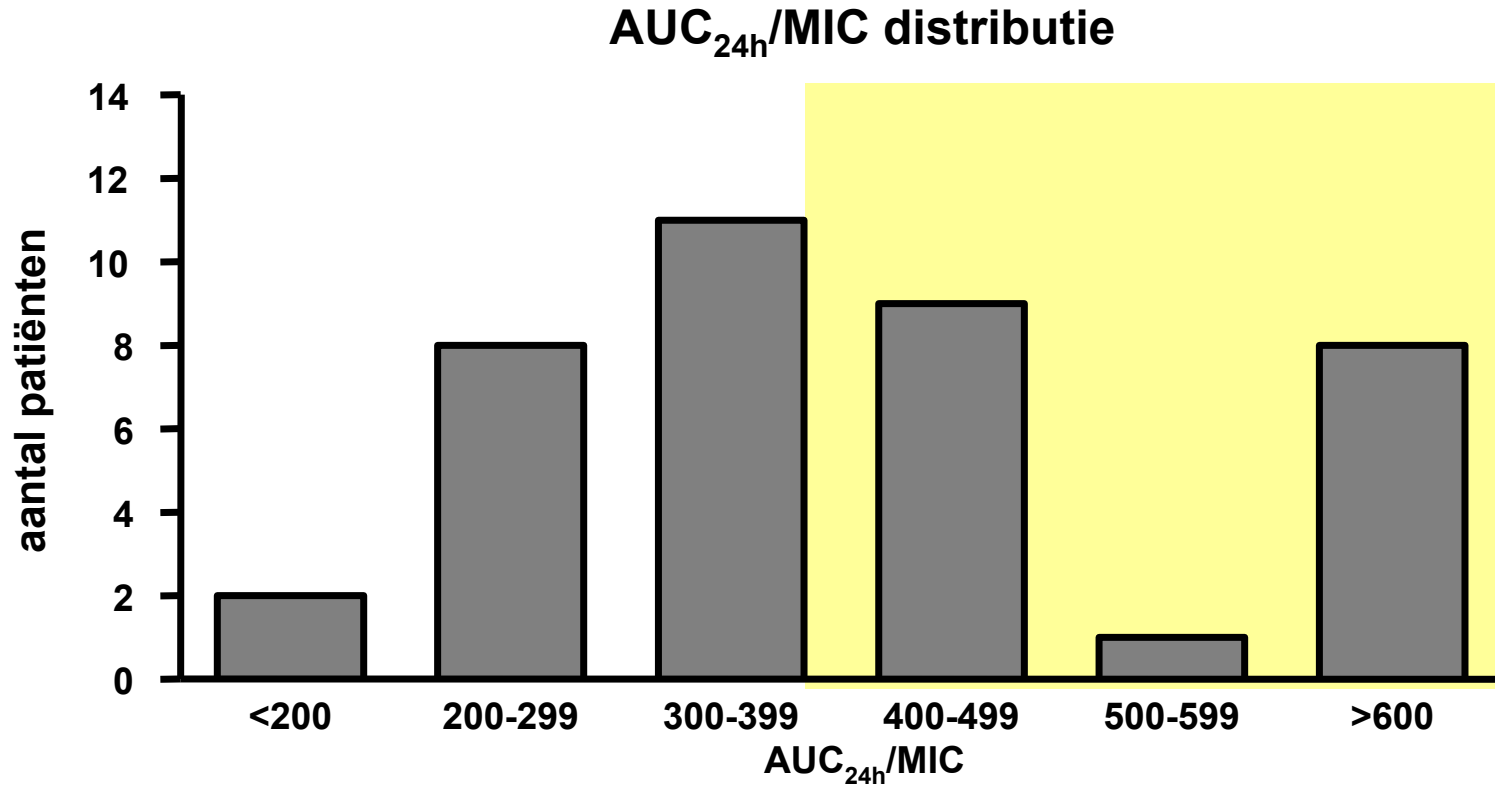


Belangrijke inter- and intra-individuele variabiliteit in vancomycine serum concentraties ondanks dosisaanpassing door clinical pharmacist



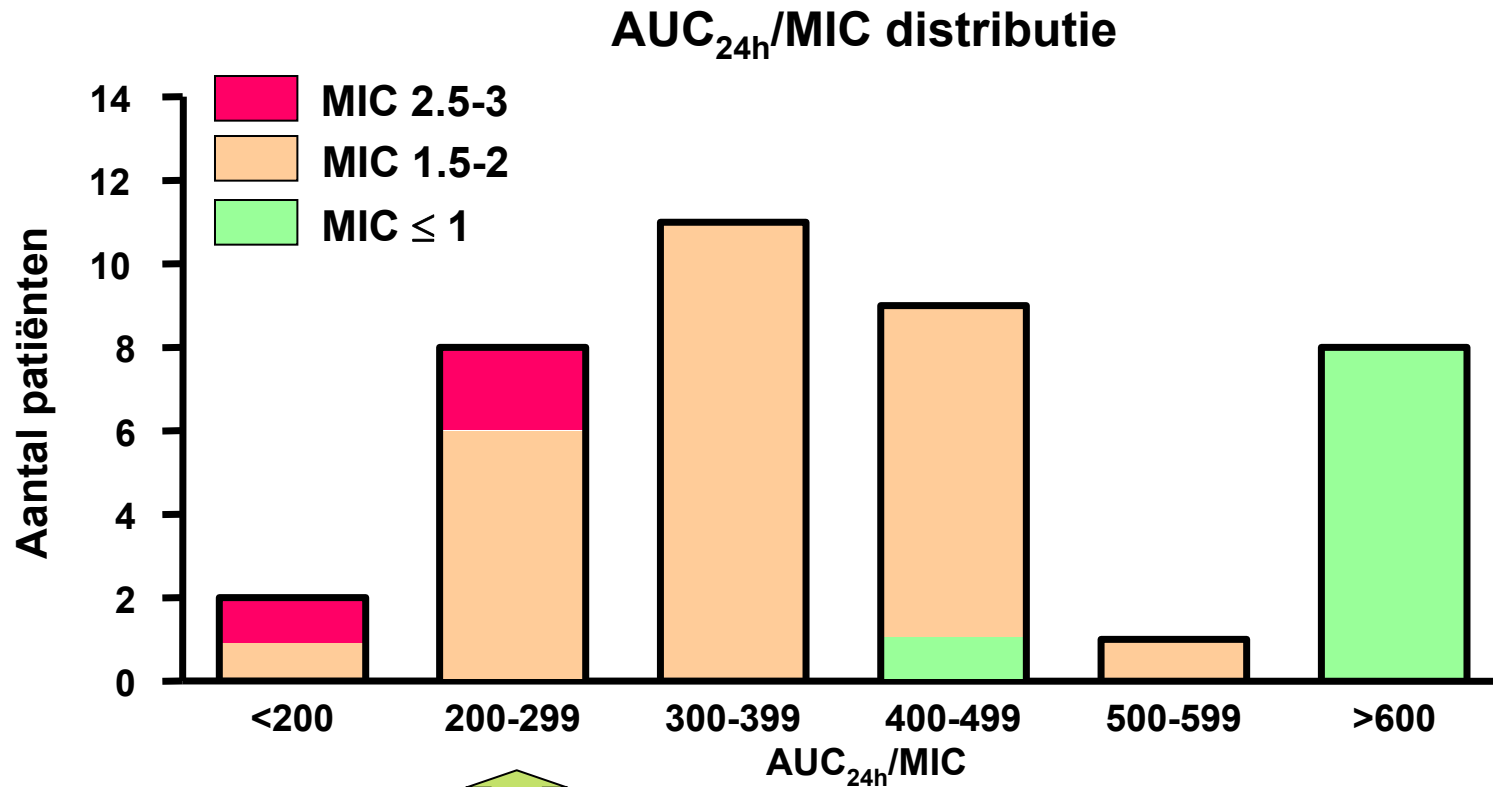
beeldhouwwerk van Fred Bellefroid, Leuven

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)

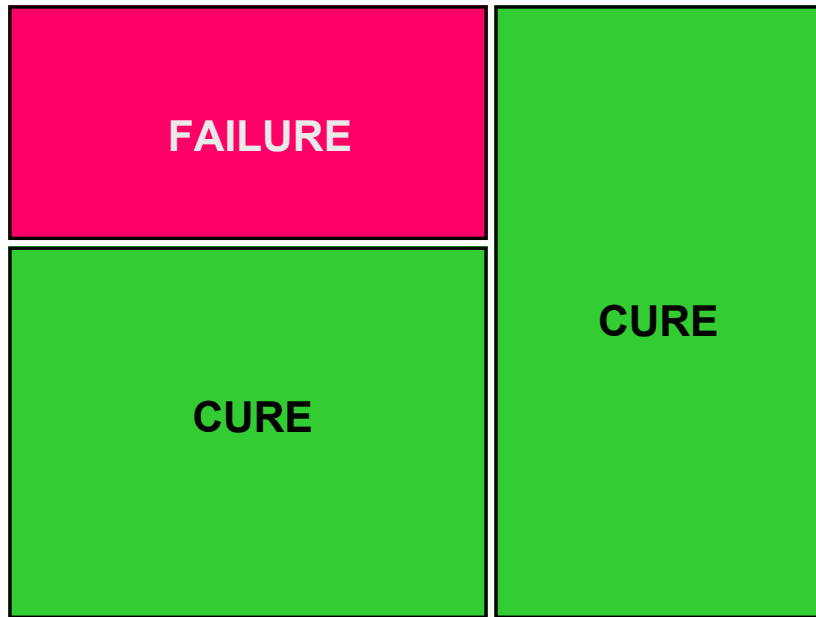


lage "target attainment" in patiënten met resistente kiemen (MIC's $\geq 1,5$ mg/L)

Resultaten (8)

relatie tussen AUC_{24h} / MIC en
klinische doeltreffendheid (n=19)

KLINISCHE OUTCOME (cure / failure)



196 (min)

450

2684 (max)

AUC_{24h} / MIC (AUIC)

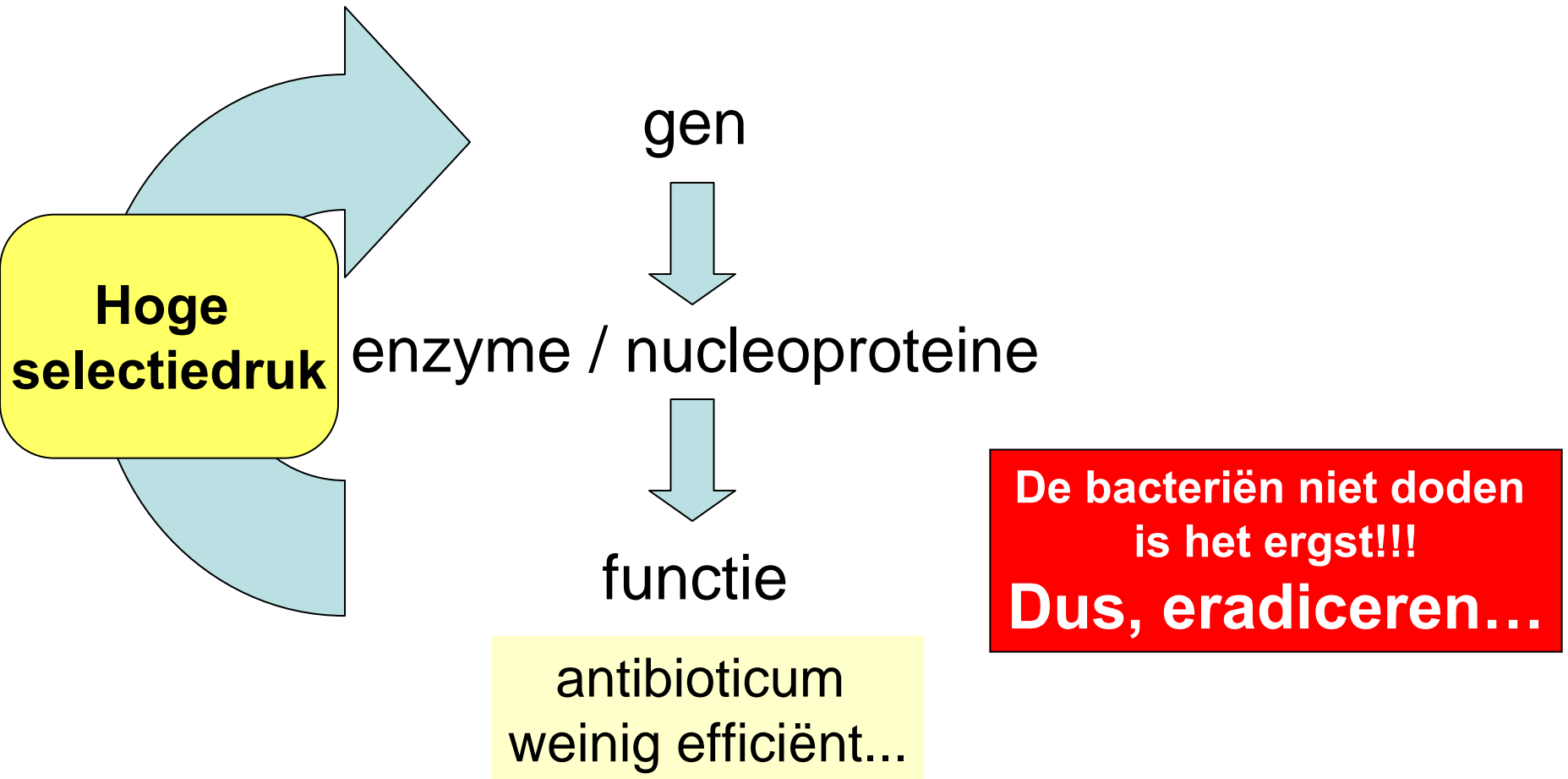
AUIC < 450	
cure	failure
5/9	4/9
P < 0.05	

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



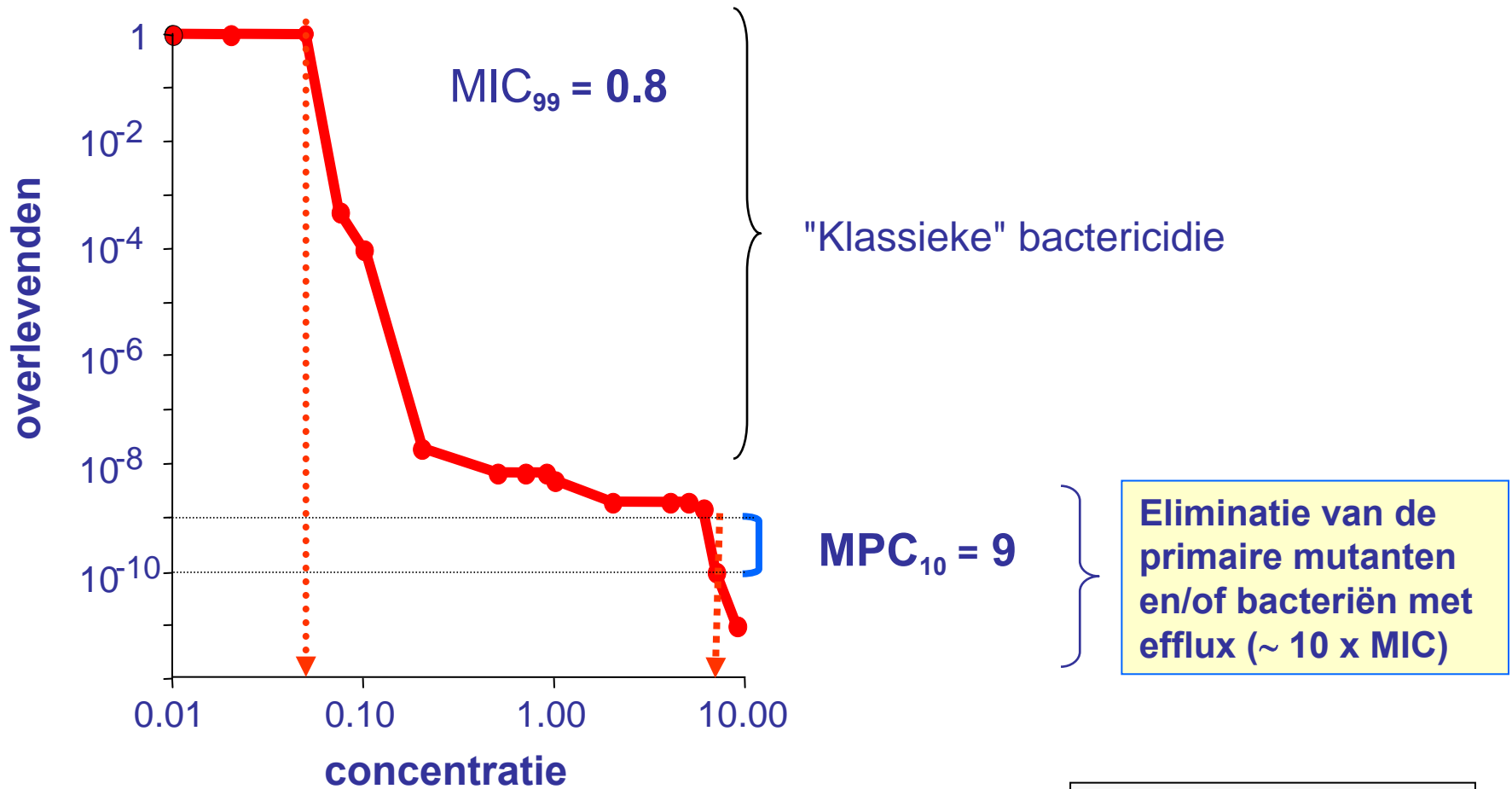
- Eradiceren
 - Mutaties
 - Effluxpompen
- Concentratie die mutaties en/of efflux voorkomt
- En in de praktijk (voorbeeld met chinolonen)...

Selectie van mutanten: de rol van antibiotica...

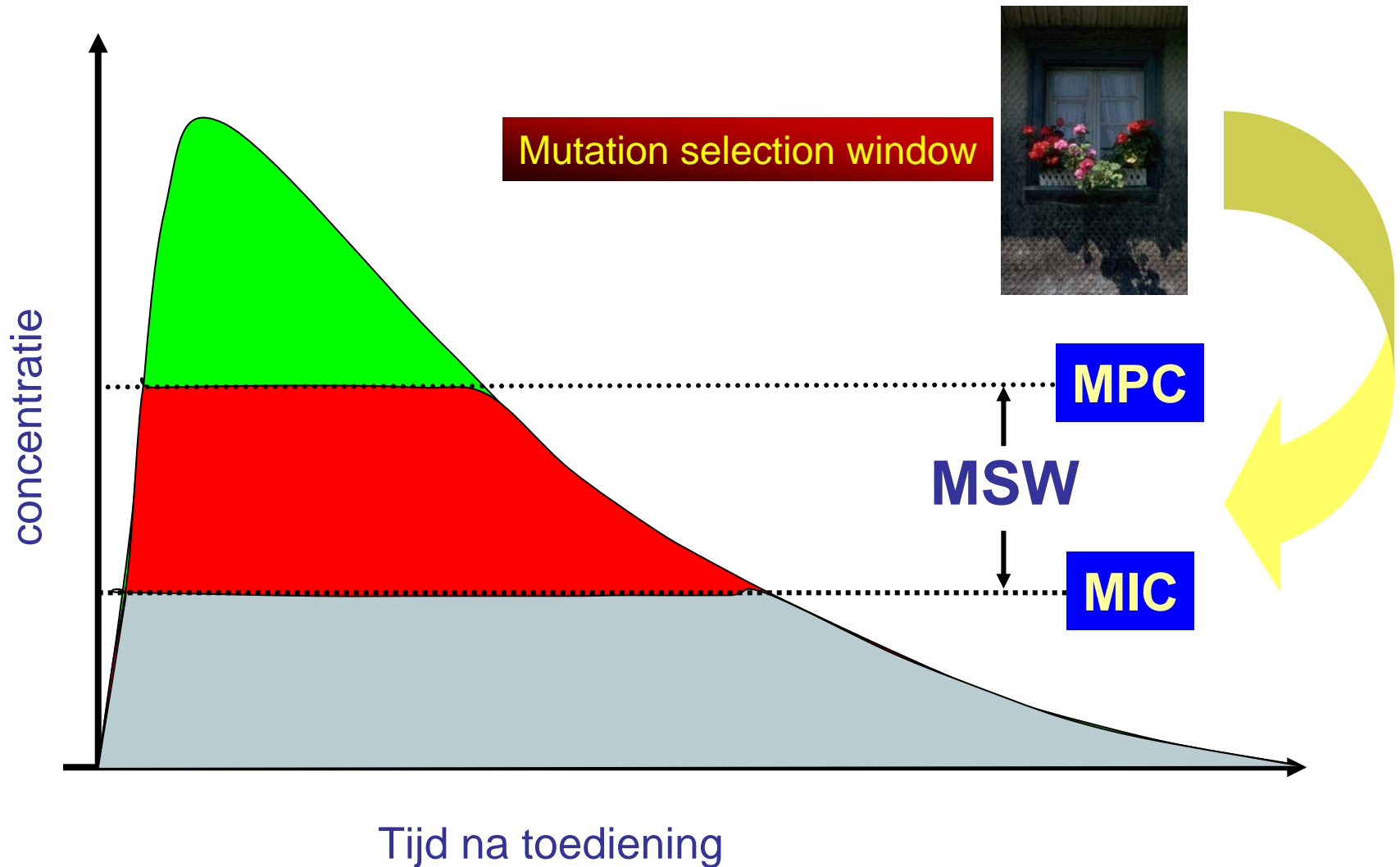


Concentratie die mutaties / efflux voorkomt... (Mutation Preventing Concentration [MPC])

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

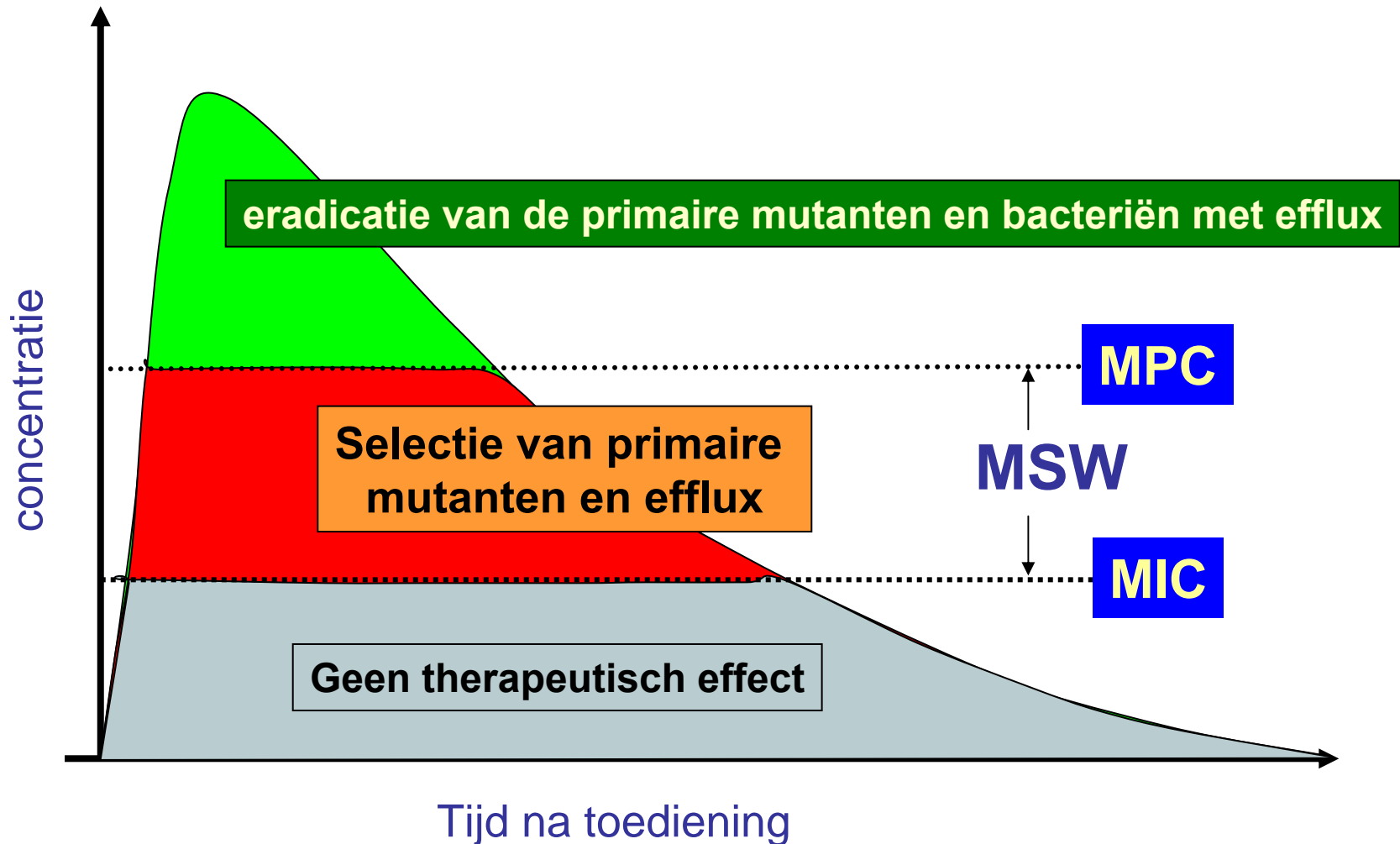


Venster waarbinnen selectie van mutaties en efflux plaatsvindt...



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

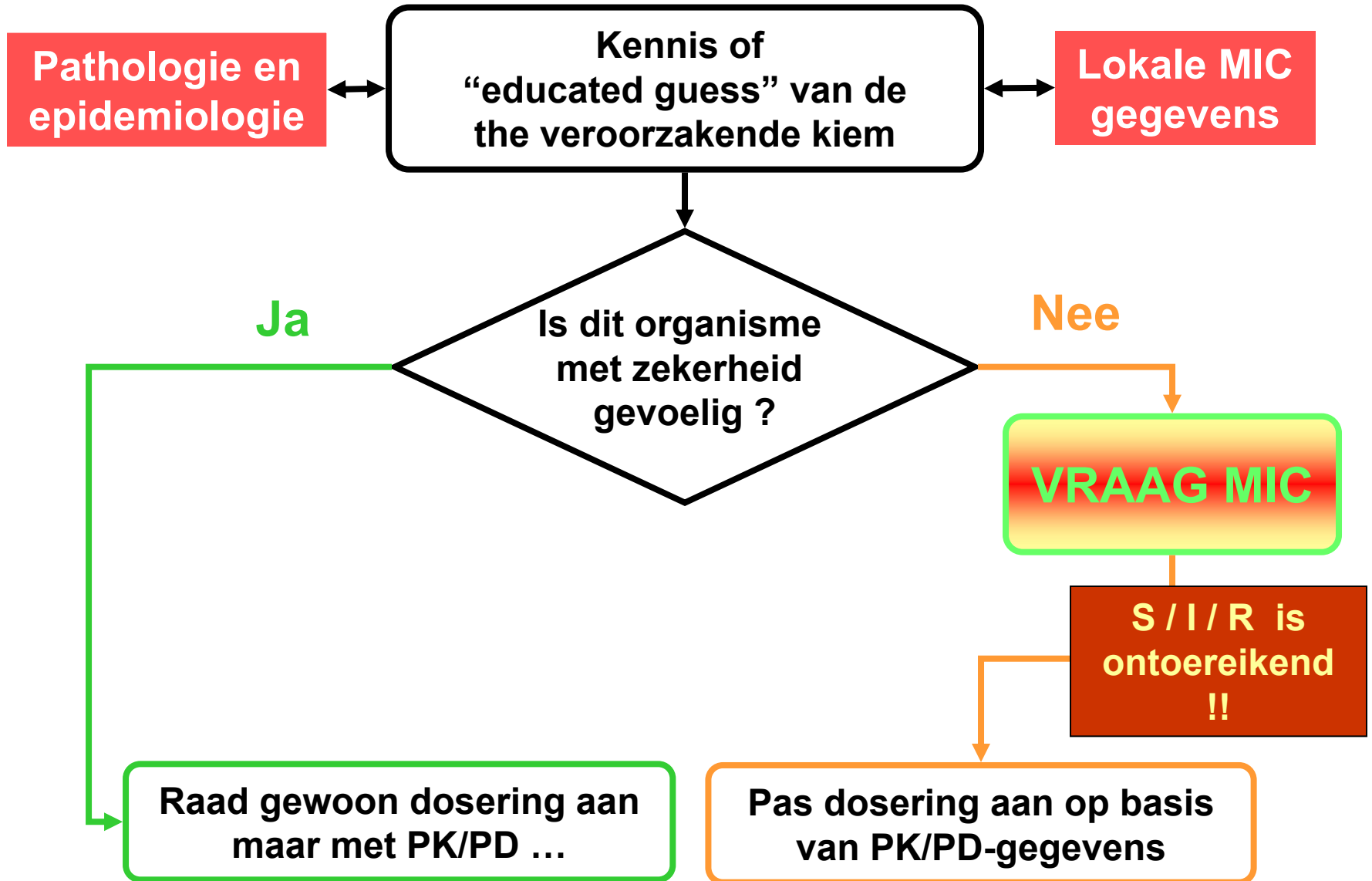
- vancomycine (selectie van zo-genoemd "hetero-VISA")
- tigecycline en macroliden (overexpressie of efflux pompen)

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

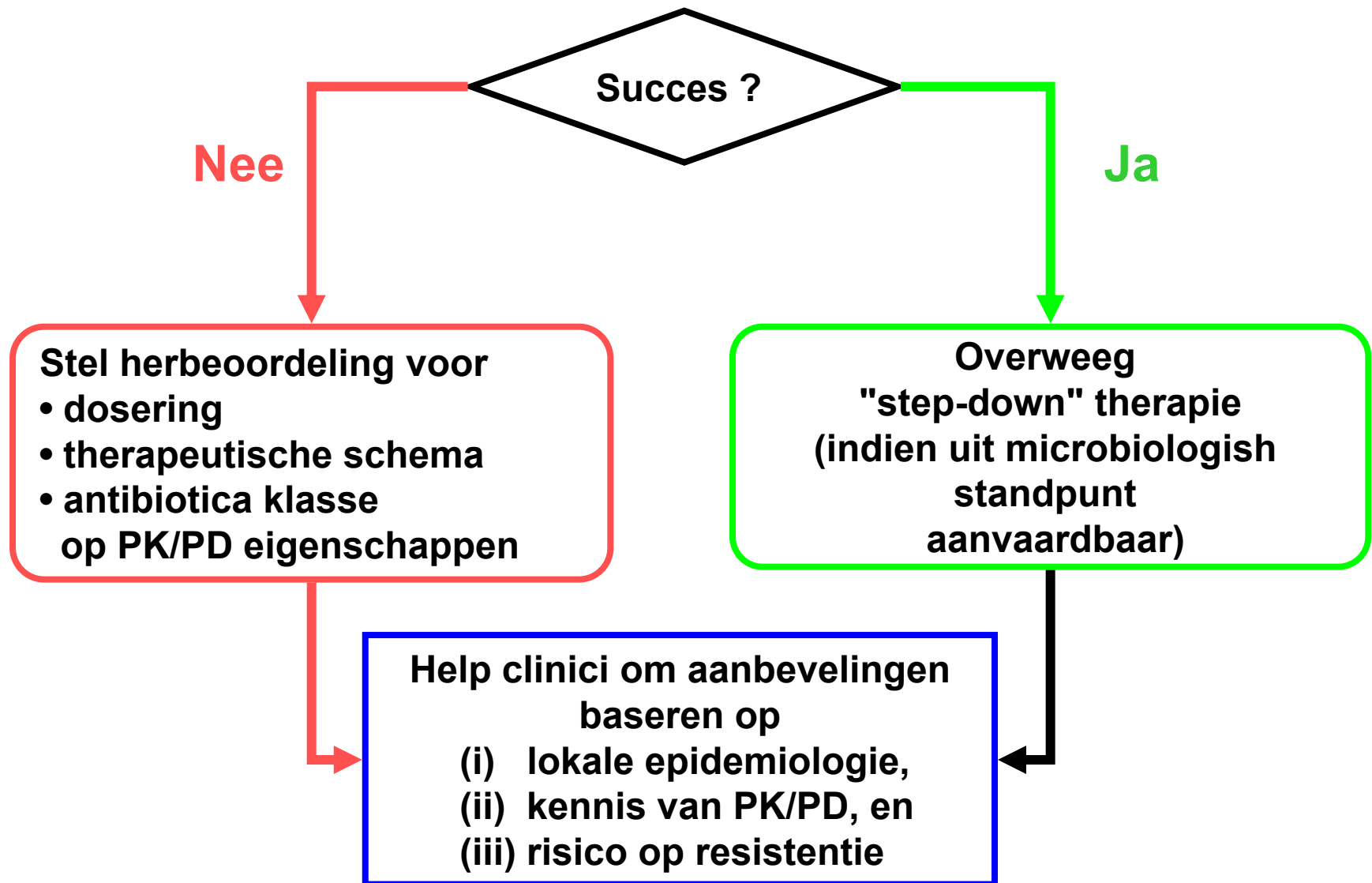
Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity (µg/ml) for	
		C _{max} in mg/L total/free (dose)	AUC _{24 h} (mg × h/L) total/free	Efficacy ^b	Prevention of resistance ^c
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.1
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (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



ook successen in
antibioticabeleid
samen te bouwen



Maar nu is er tijd ...

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.

- Fluorochinolonen

- 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>