

# Les antibiotiques hospitaliers

## Atelier :

# le PK/PD – les valeurs critiques EUCAST

**Paul M. Tulkens**



Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire  
& Centre de Pharmacie clinique  
*Louvain Drug Research Institute*  
Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique



Symposium “Algérie”  
organisé par AstraZeneca

diapositives disponibles sur <http://www.facm.ucl.ac.be> → Lectures → In French



With approval of the Belgian Common Ethical Health Platform – visa no. 15/V1/2594/069928



# Que faisons nous ?

- Enseignement de la Pharmacologie et la Pharmacothérapie aux pharmaciens
- Formation post-graduée sur le développement du médicament
- Création de la pharmacie clinique en Belgique
- Cours "en ligne" sur la pharmacologie anti-infectieuse
- 30 étudiants, thésards et post-docs travaillant sur des sujets de thérapie anti-infectieuse (laboratoire et applications cliniques)
- Toxicité, chimie médicinale, et adaptations posologiques des aminoglycosides et des  $\beta$ -lactames
- nouveaux antibiotiques
  - $\beta$ -lactames (ceftaroline...)
  - fluoroquinolones (flévoxacine...)
  - kétolides (solithromycin...)
  - oxazolidinones (tedizolid ...)

[www.facm.ucl.ac.be](http://www.facm.ucl.ac.be)

- Editeur de *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* et de *International Journal of Antimicrobial Agents*
- Membre du *General Committee* de l'*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)
- Membre du *Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee*
- Membre fondateur et "Past President" de l'*International Society of Antiinfective Pharmacology* (ISAP)



Vue partielle des Cliniques Universitaires (900 lits) and des bâtiments des Facultés de Médecine et de Pharmacie/ Sciences biomédicales (5,000 étudiants) dans les faubourgs Est de Bruxelles

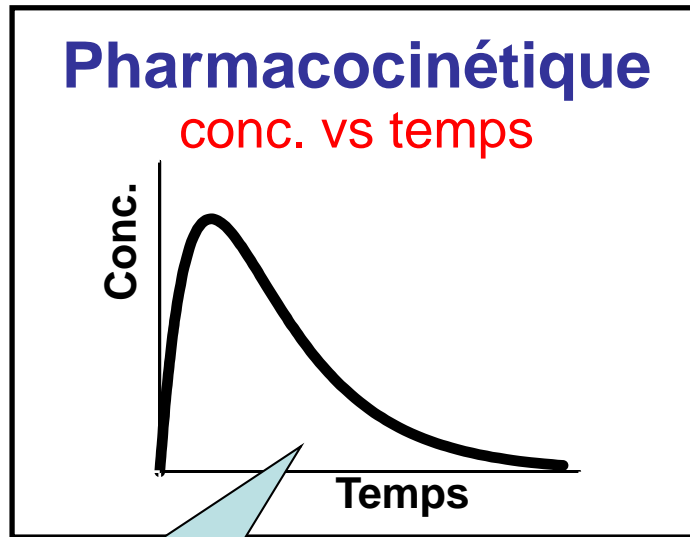


[www.isap.org](http://www.isap.org)

# Les bases du PK/PD

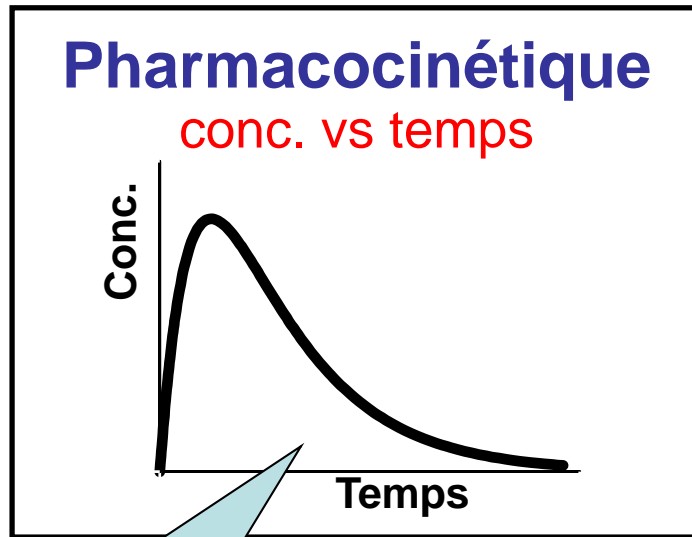


# Pharmacocinétique / Pharmacodynamique

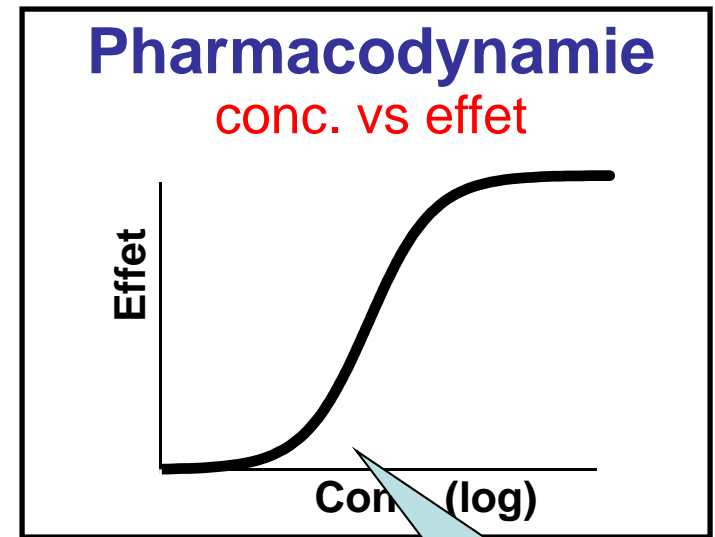


ce que le corps fait  
au médicament

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamique

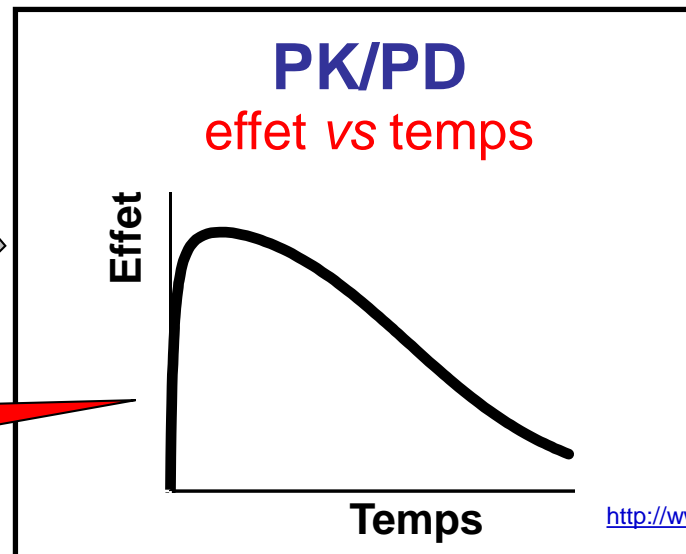
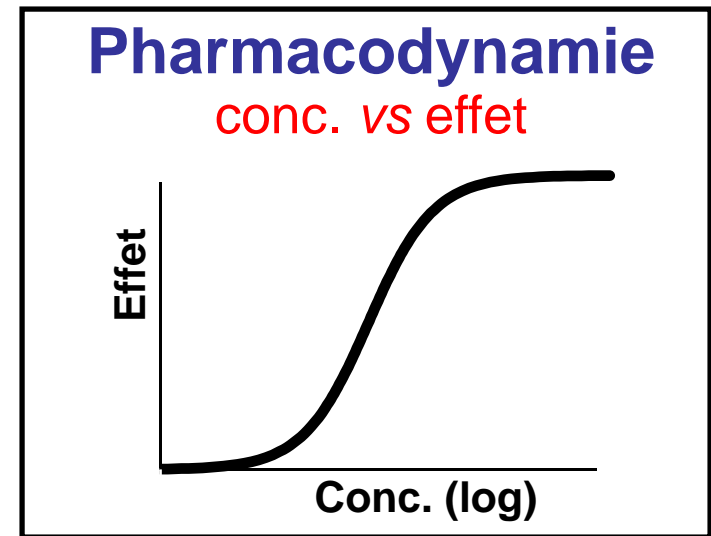
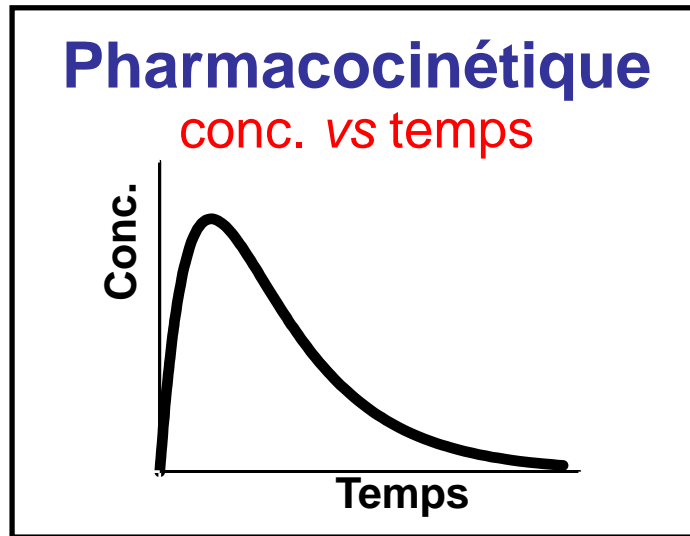


ce que le corps fait  
au médicament



ce que le  
médicament fait  
(au corps)

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamique

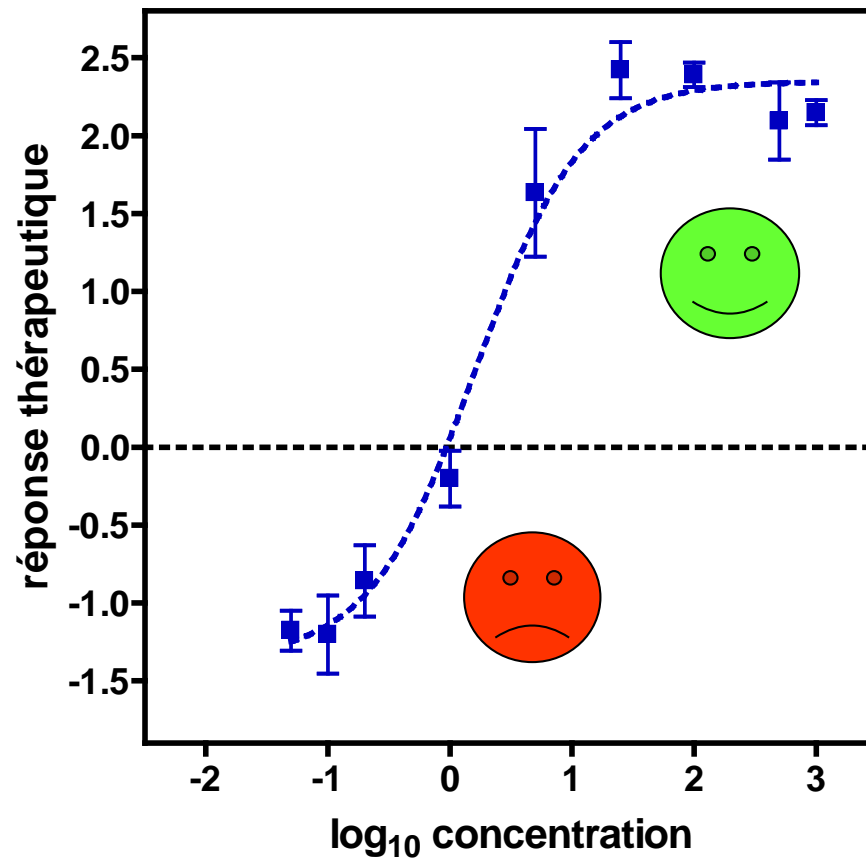


ce que vous (et le patient) souhaitez

<http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLG/PLG-PK-PD.htm>  
(adapté de Derendorf, 2002)

# Partons de la pharmacodynamie

La concentration doit être adaptée au but



Point d'équilibre ?

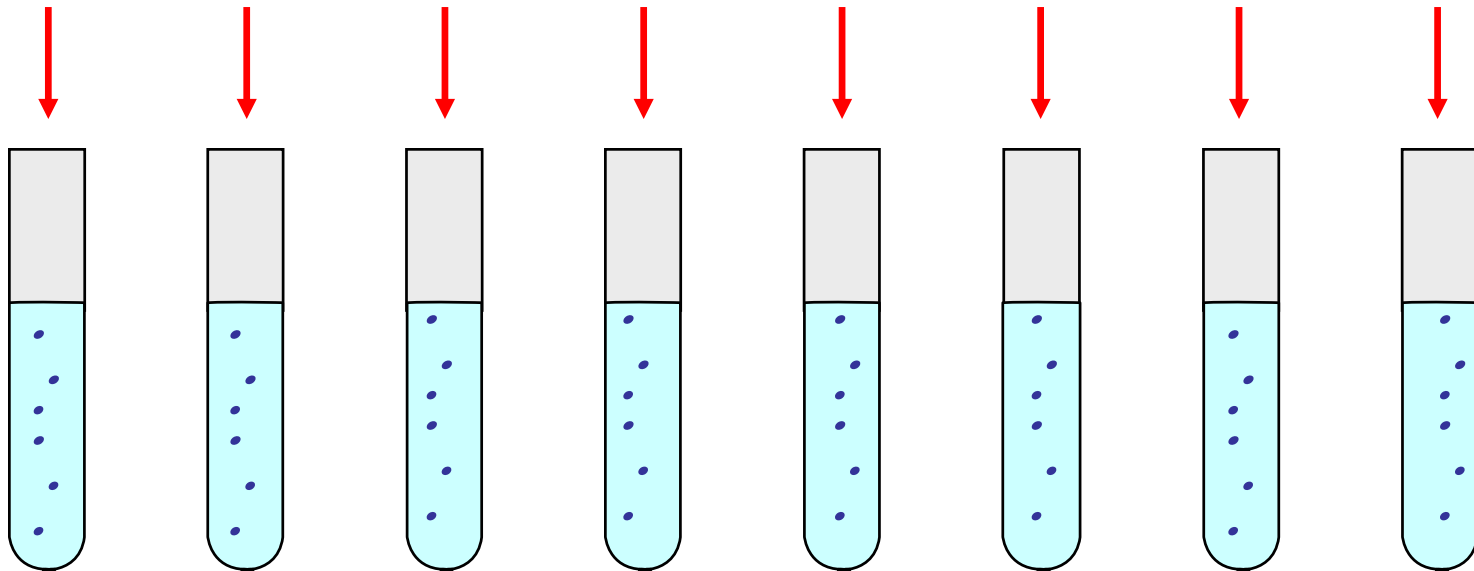
Amélioration

Aggravation

# Mias avant de commencer: la CMI...

La cible est la bactérie

inoculation d'une quantité identique et connue de bactéries ( $\sim 10^5$  CFU/mL) dans chaque tube

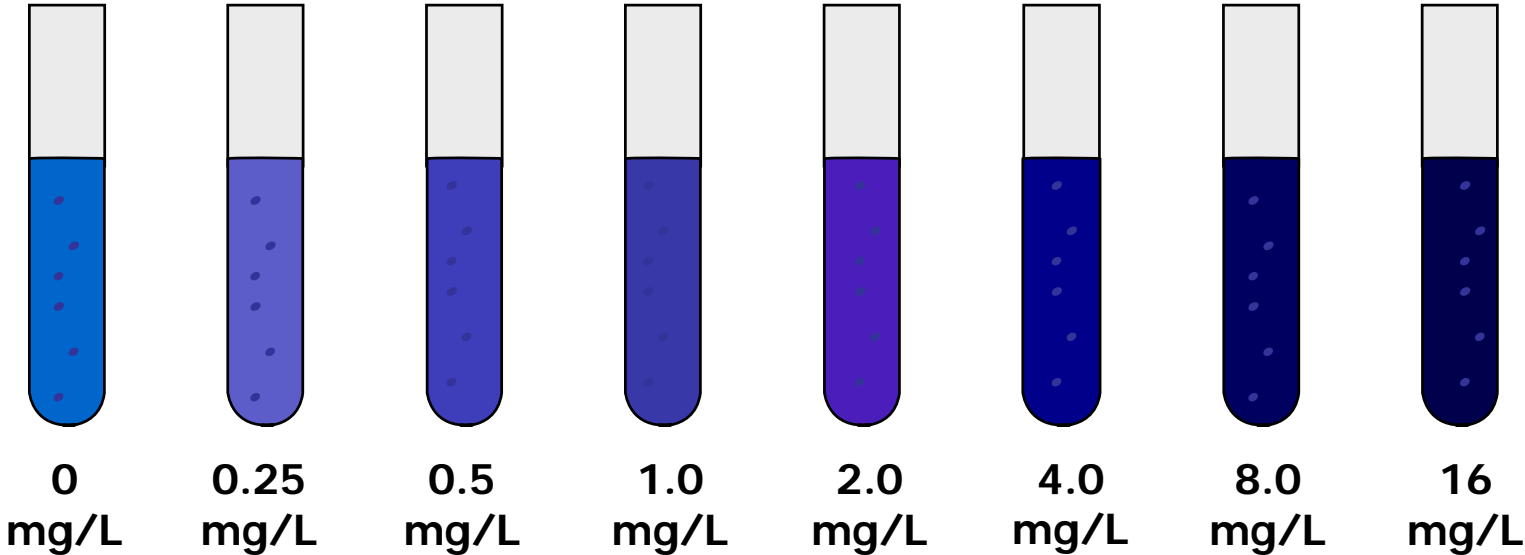




# Mias avant de commencer: la CMI...

La cible est la bactérie

concentration  
croissante  
d'antibiotiques

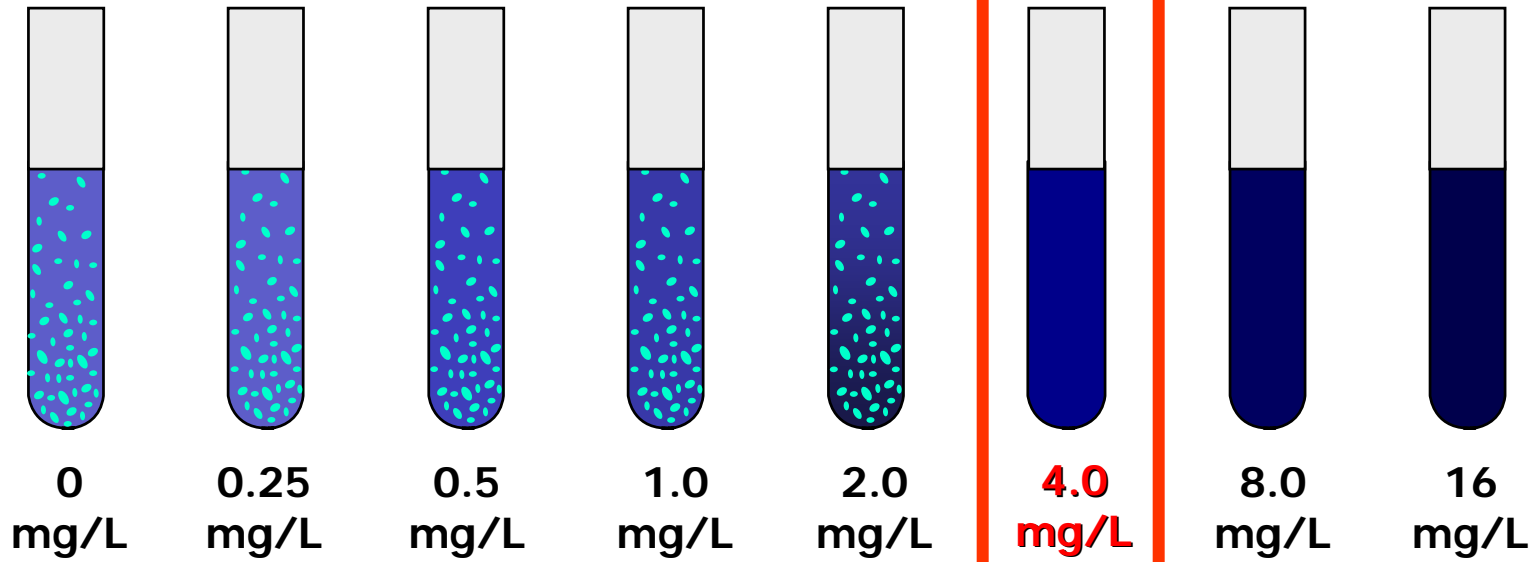


# Mais avant de commencer: la CMI

La cible est la bactérie

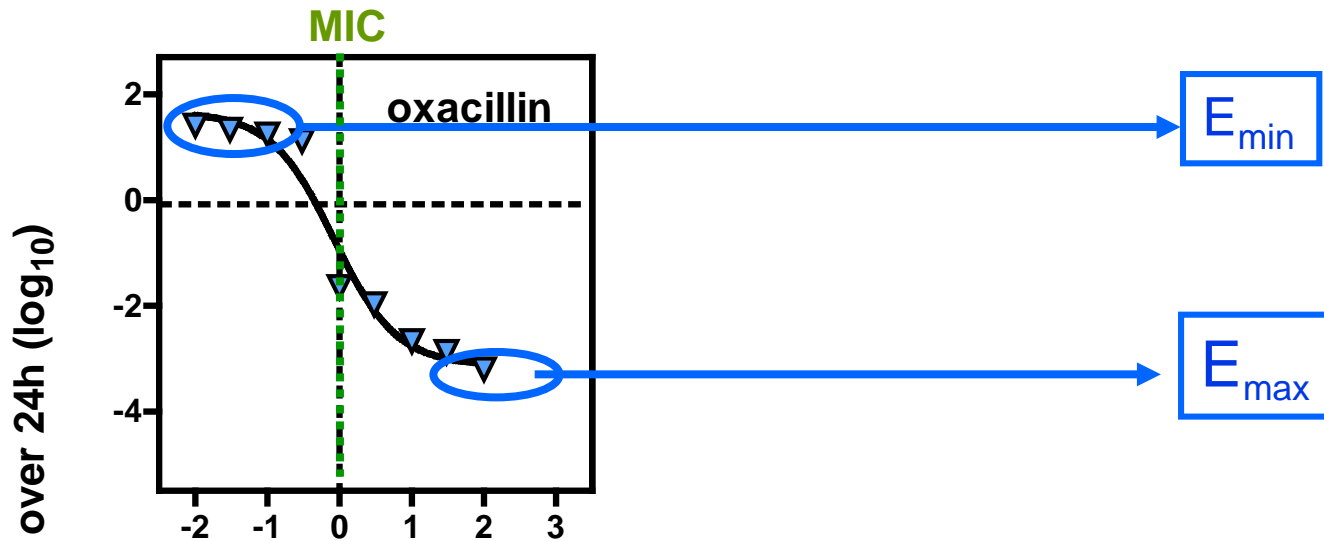
24h plus tard ...

CMI = Concentration la plus faible pour laquelle il y a inhibition de la croissance bactérienne



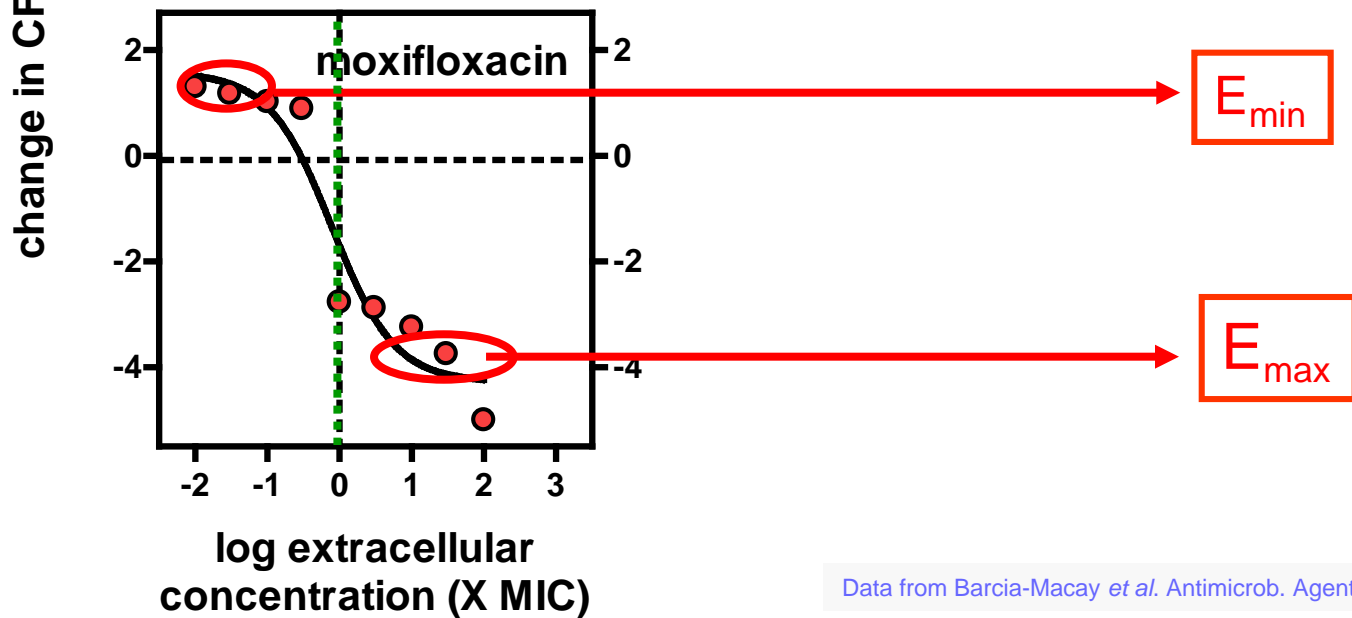
# Quelle est la relation entre une CMI et l'effet ?

*S. aureus*



E<sub>min</sub>

E<sub>max</sub>



E<sub>min</sub>

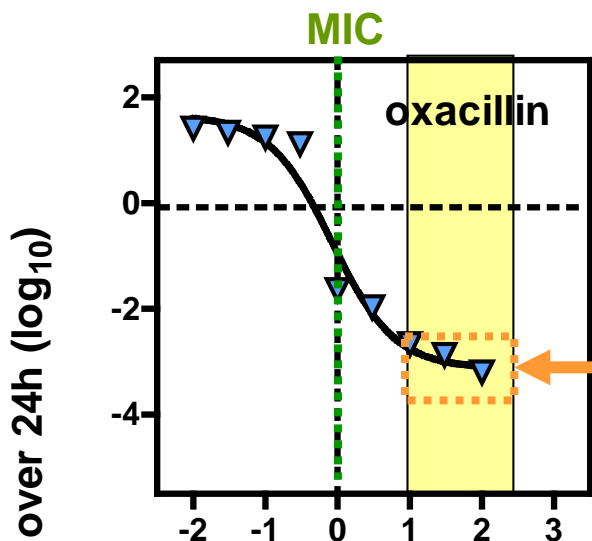
E<sub>max</sub>



Data from Barcia-Macay *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. (2006) 50:841-851

# Mais voici la pharmacocinétique

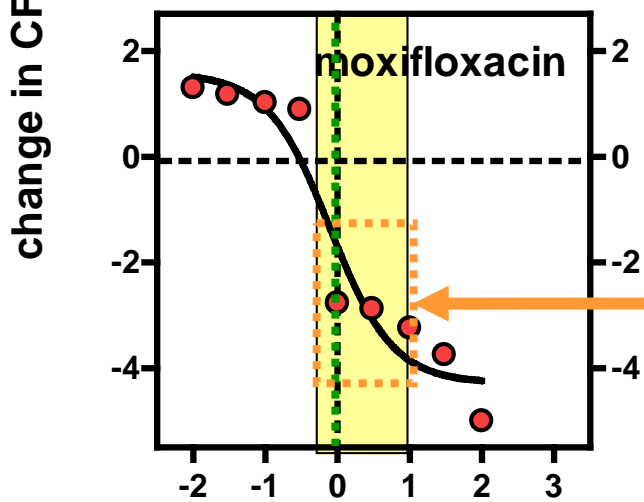
*S. aureus*



faible effet de la concentration sur la zone  $C_{\min}$ - $C_{\max}$

→ le TEMPS émergera comme paramètre déterminant

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



forte dépendance de la concentration sur la zone  $C_{\min}$ - $C_{\max}$  range

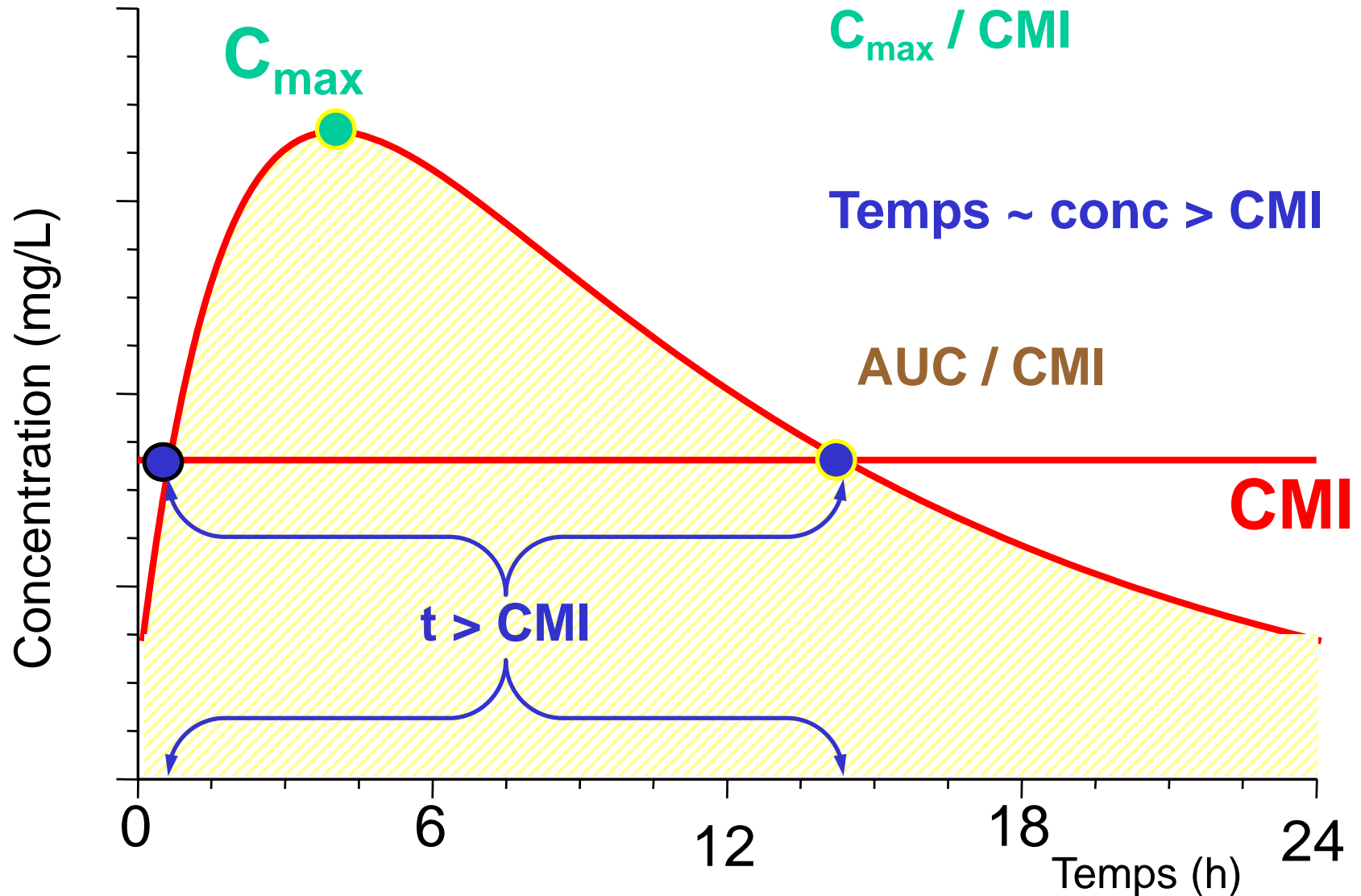
→ la CONCENTRATION émergera comme paramètre déterminant

log extracellular concentration (X MIC)

- data from Barcia-Macay *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. (2006) 50:841-851
- $C_{\min}$ - $C_{\max}$ : Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed. Mandell *et al.* eds., Elsevier



# Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques



# Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des $\beta$ -lactames

- activité dépendant du temps
- peu d'effet de la concentration  $>$  CMI
- peu ou pas d'effets persistants

**Antibiotiques**

**Paramètre PK/PD**

**But**

pénicillines

**temps**

céphalosporines

**où**

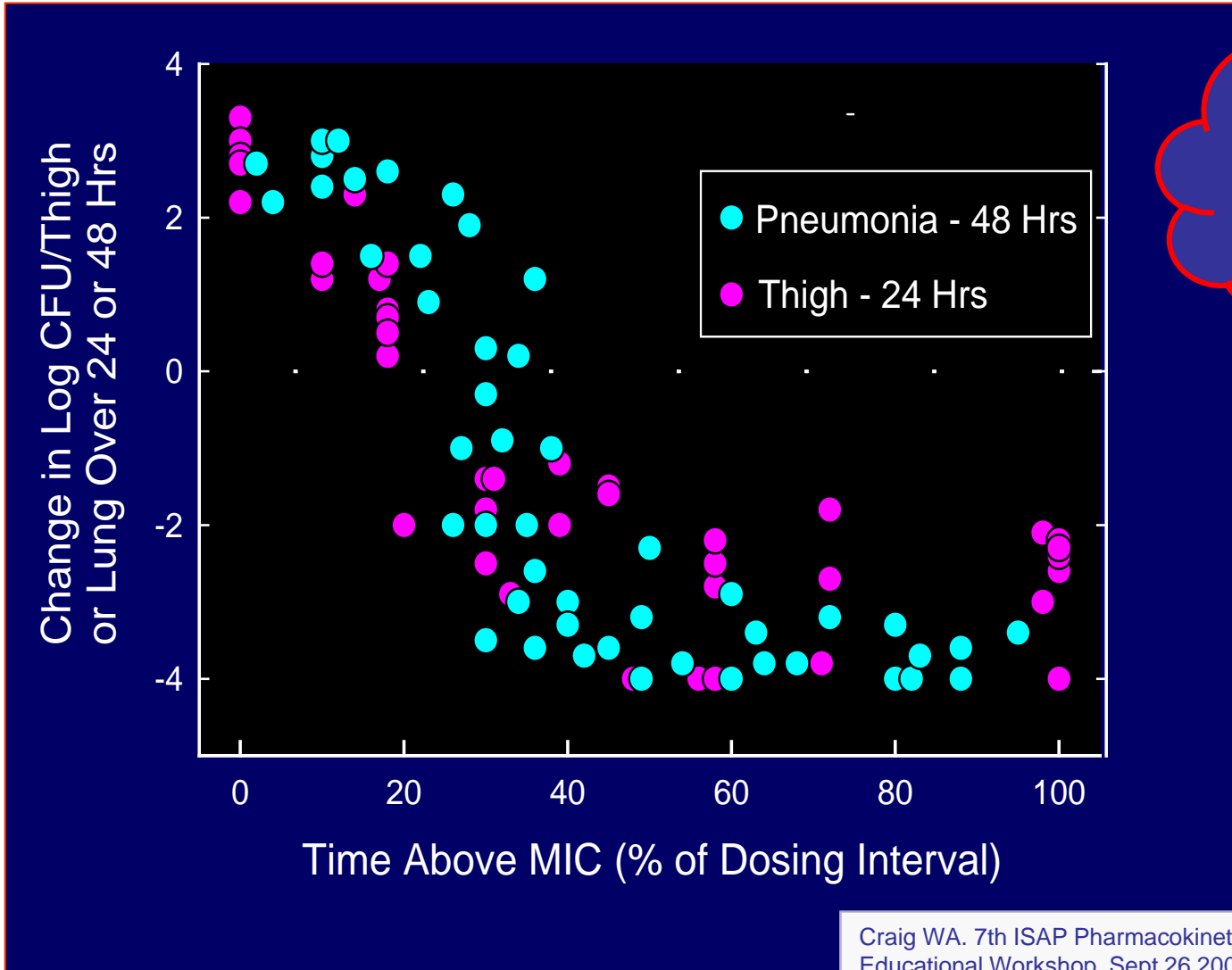
carbapénèmes

**conc  $>$  MIC**

**Optimiser  
la durée  
d'exposition**

Craig WA. 7th ISAP Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) Educational Workshop. Sept 26 2001, San Diego, CA.

# Relation entre le T>CMI et l'efficacité de l'amoxicilline vis-à-vis de *S. pneumoniae* dans des modèles de pneumonie et d'infection de la cuisse de la souris



Craig WA. 7th ISAP Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) Educational Workshop. Sept 26 2001, San Diego, CA.

Ceci est-il vrai  
pour toutes les  
 $\beta$ -lactames?

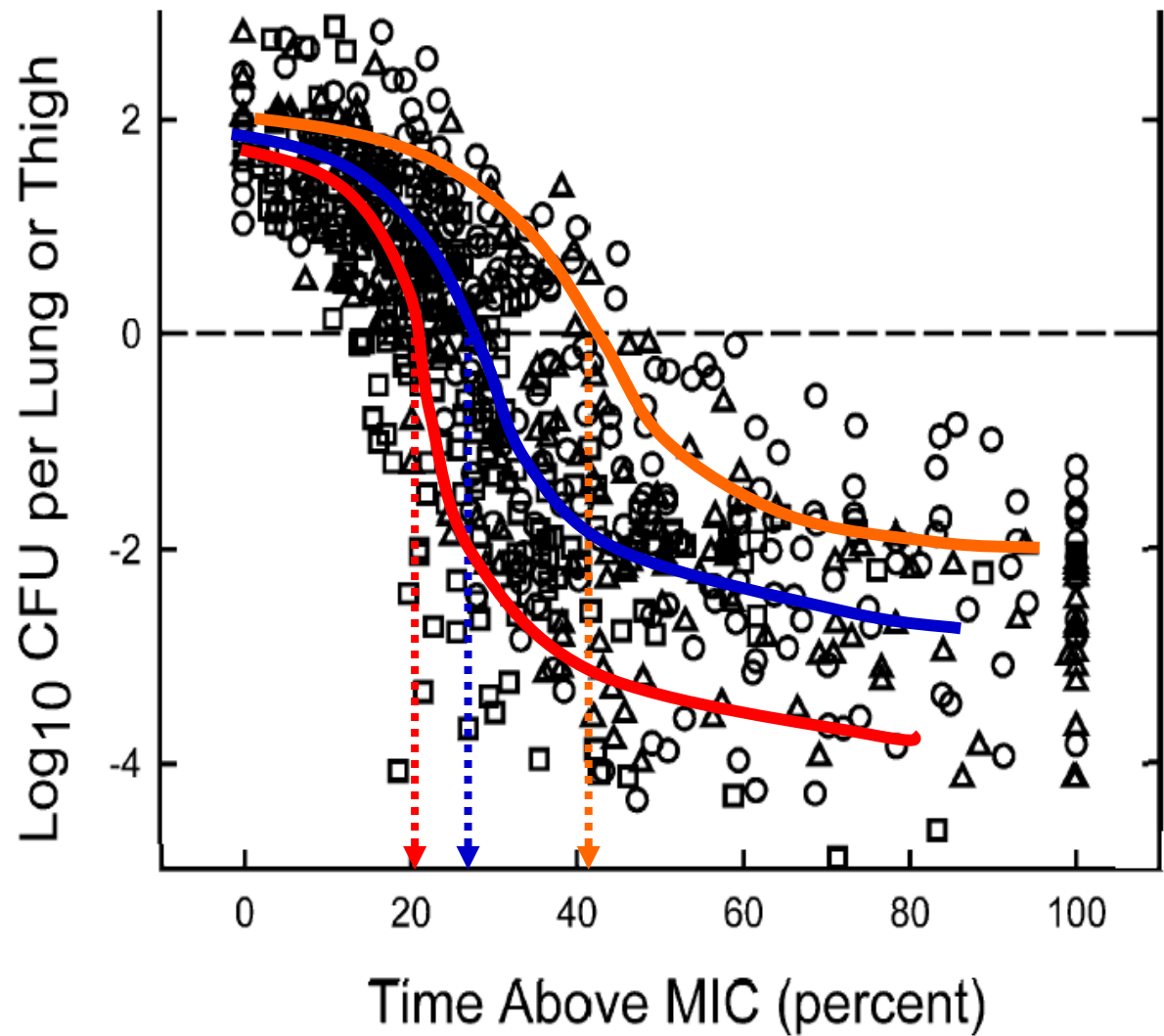
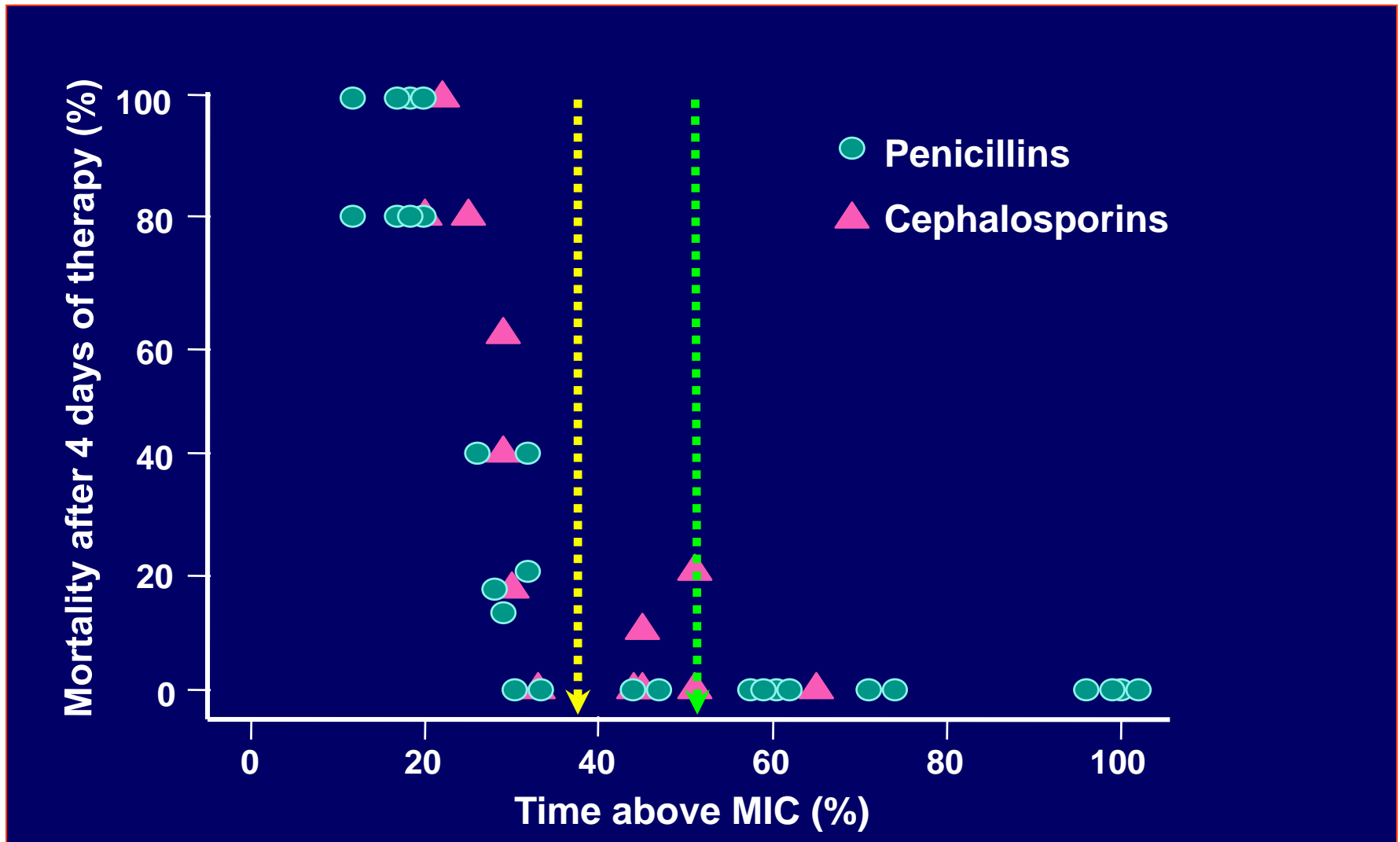


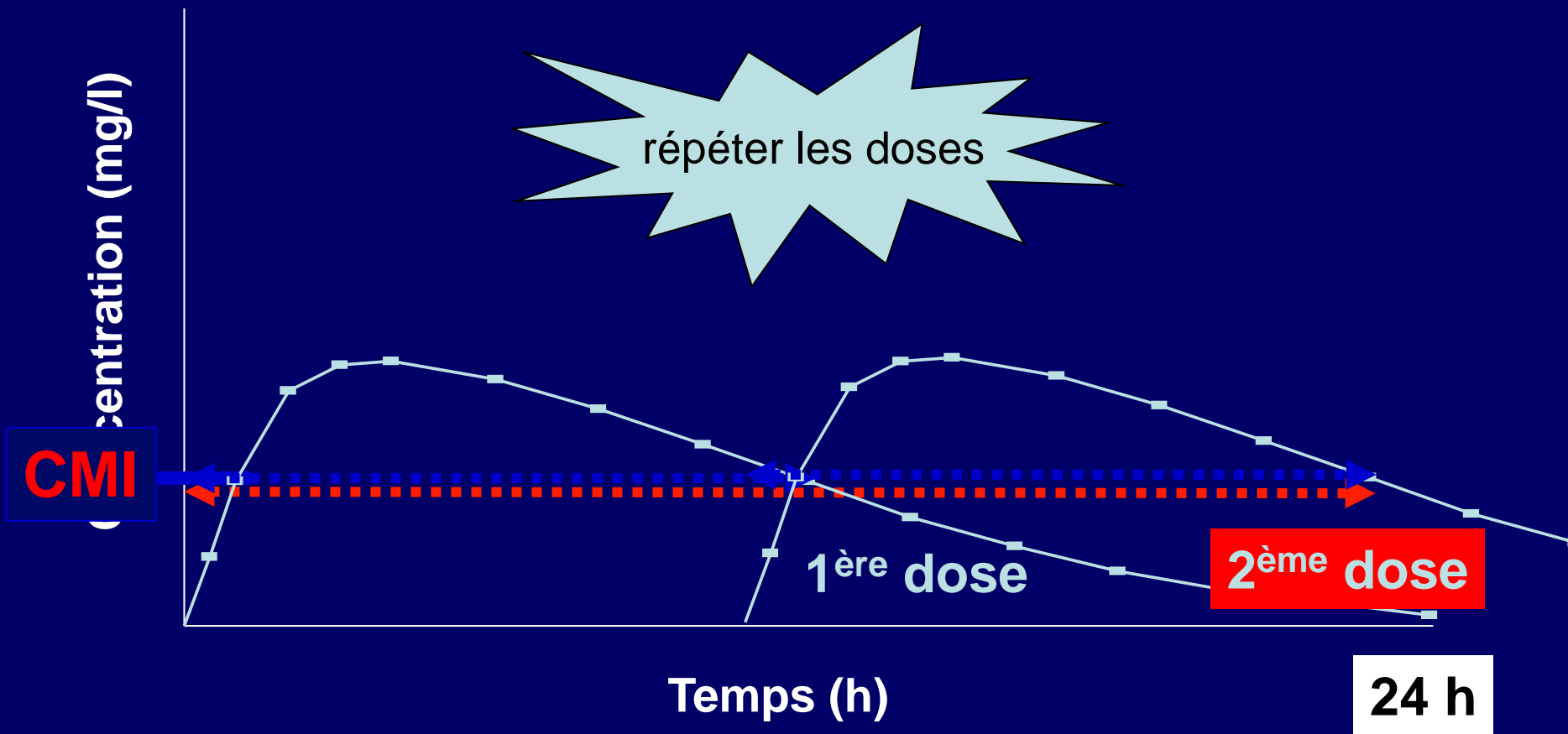
Fig. 7. Relationship between the change in log<sub>10</sub> CFU per thigh or lung for various pathogens following 24 h of therapy with different doses of penicillins ( $\Delta$ ), cephalosporins ( $\circ$ ), and carbapenems ( $\square$ ).



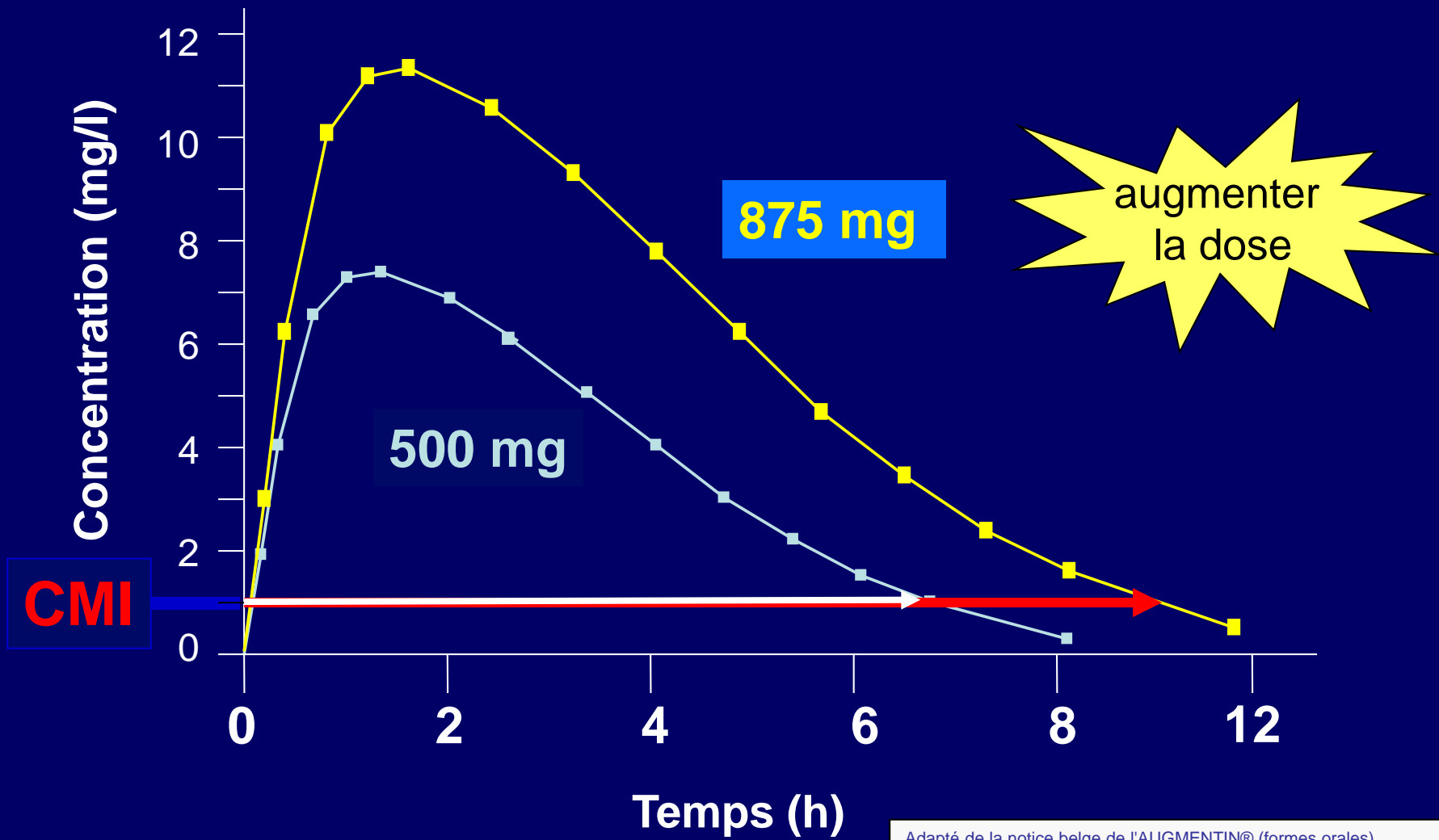
# Relation entre $T > CMI$ et la mortalité chez des animaux infectés par *S. pneumoniae*



# Pénicillines: comment augmenter le "T > CMI" ?

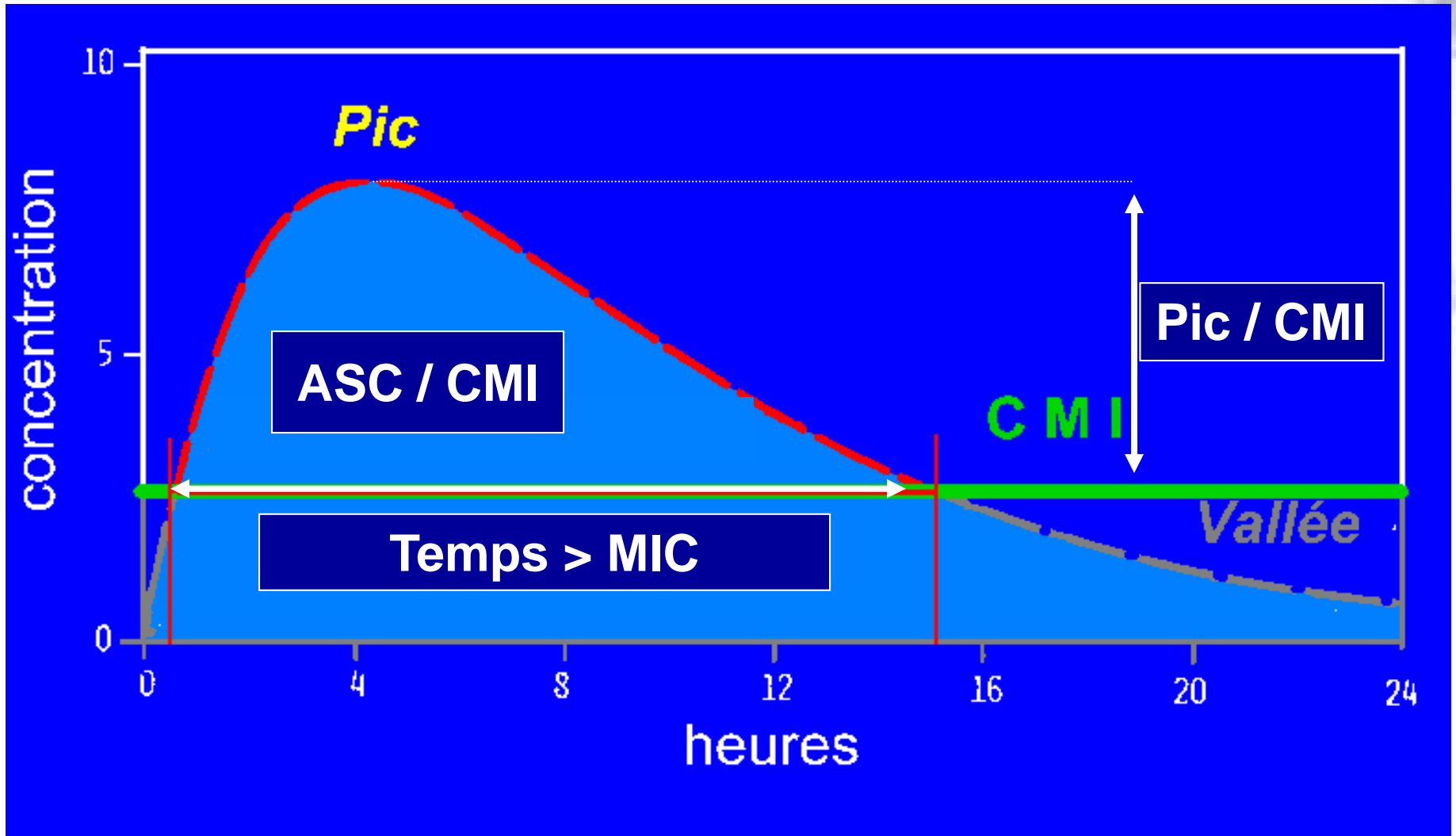


# Effet d'une augmentation de la dose d'amoxicilline (875 vs 500 mg)...

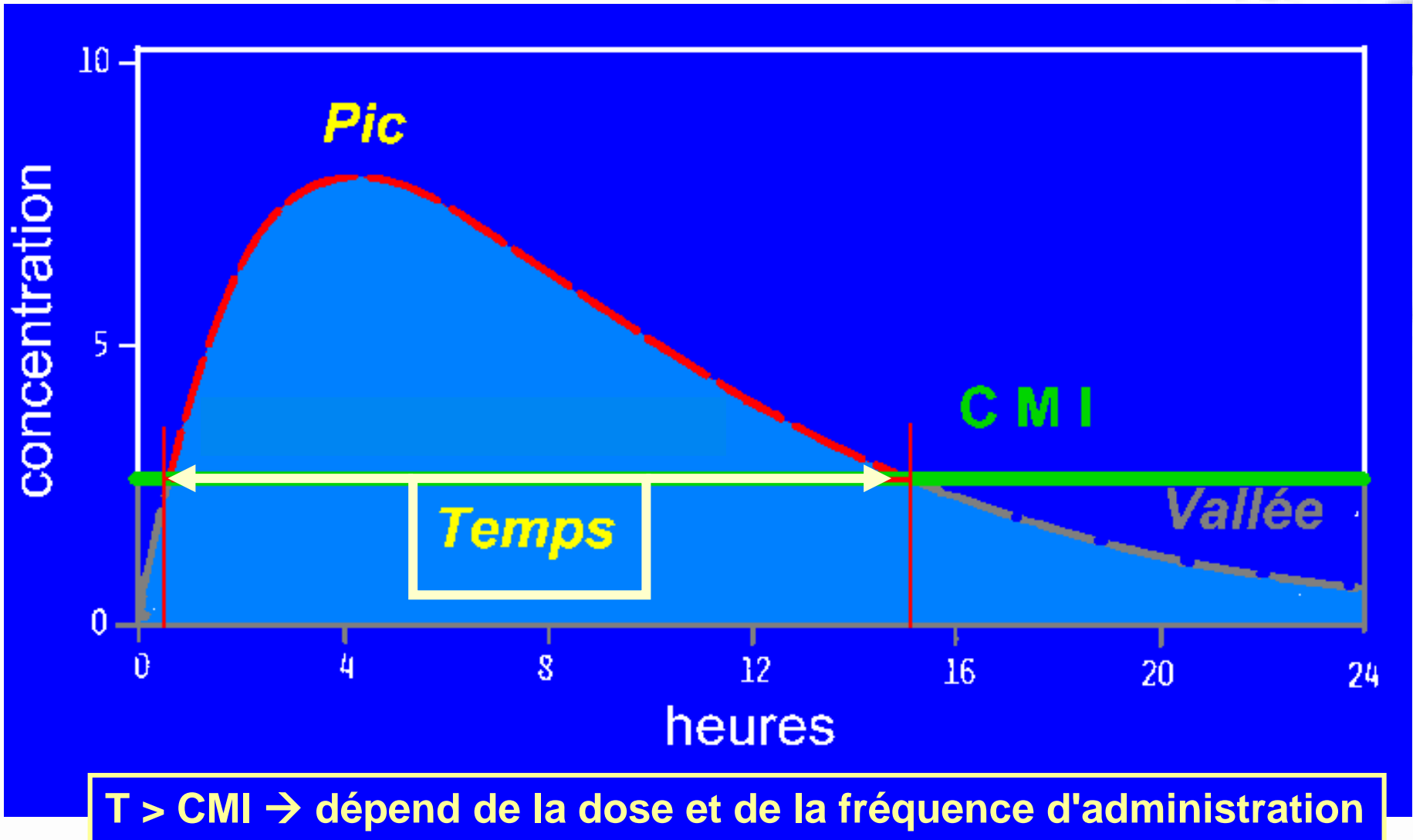


Adapté de la notice belge de l'AUGMENTIN® (formes orales)  
et de Odenholt *et al.* J Antimicrob Chemother. 2004 Dec;54(6):1062-6.

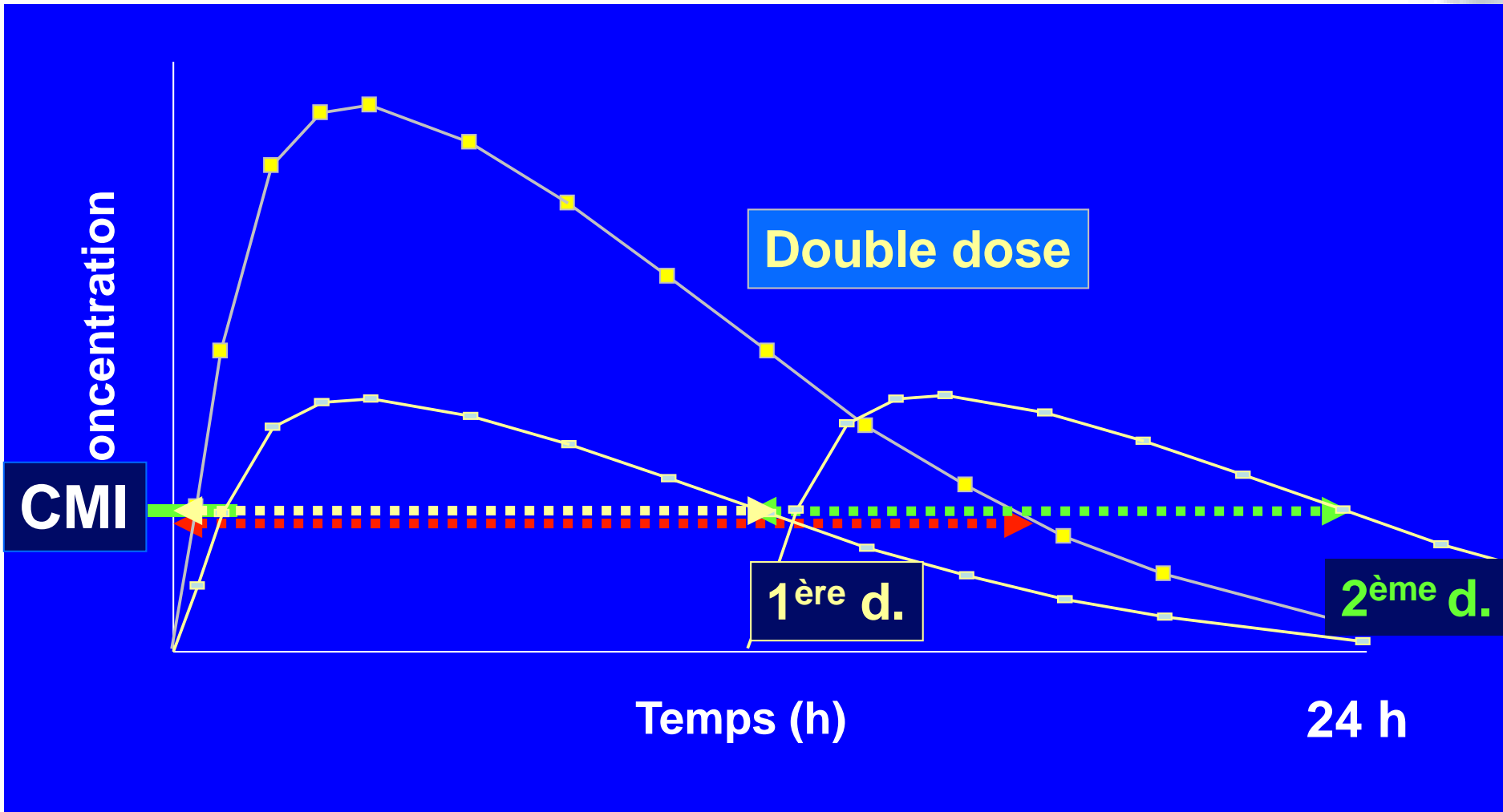
# Les paramètres PK/PD



# Que signifie un " temps > CMI " ... ?



# Temps > CMI: faut-il augmenter la dose ou la fréquence d'administration ?



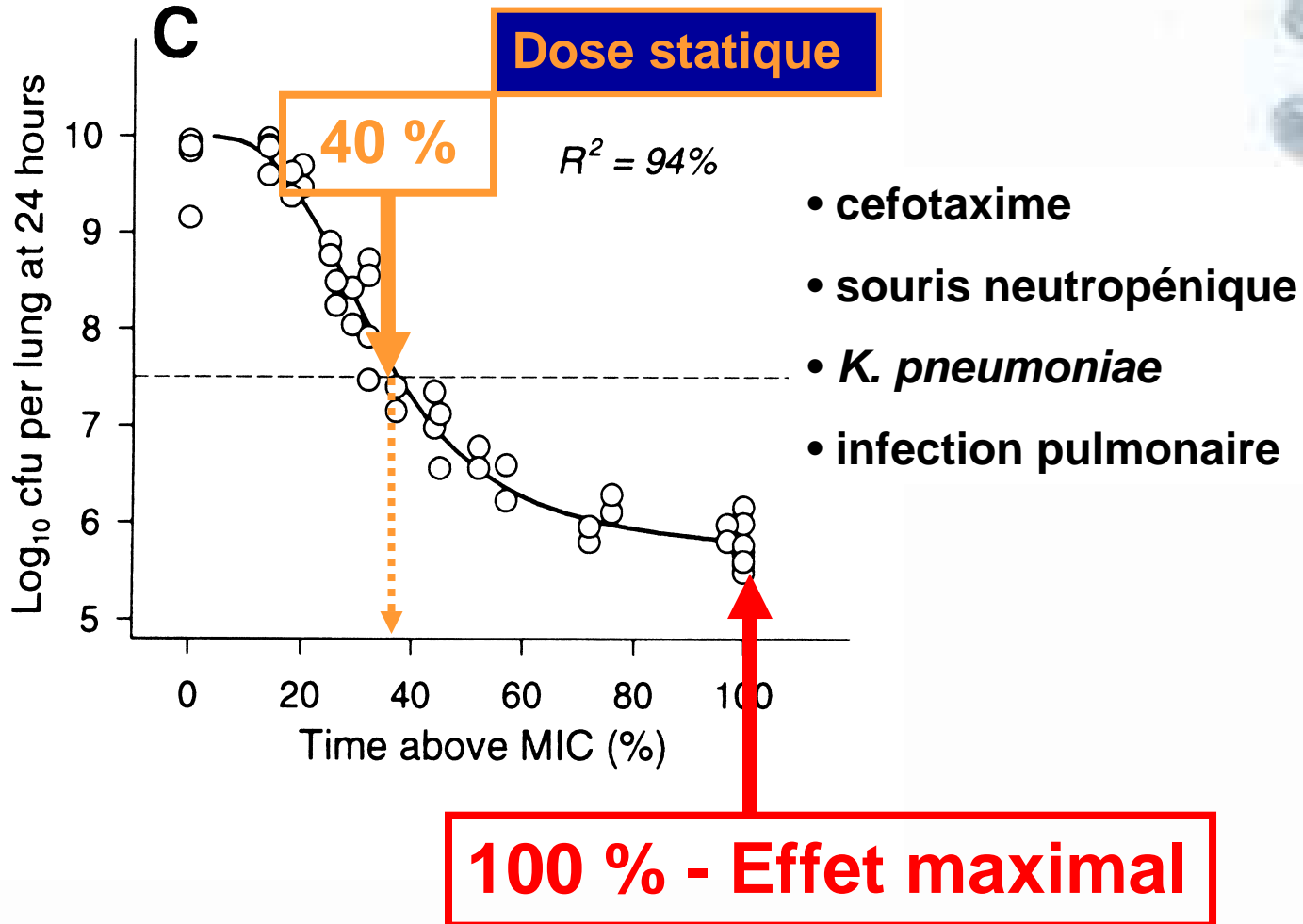
# Dès lors, si vous voulez être efficace (exemples) ...

## Si vous choisissez une $\beta$ -lactame ...

- donnez la plusieurs fois par jour (3 à 4 fois; ou utilisez une "forme retard");
- ajustez (dose et fréquence) pour que la concentrations sérique (libre) demeure au-delà de la CMI des germes considérés (au moins 40 % du temps mais peut-être 100 % ...)

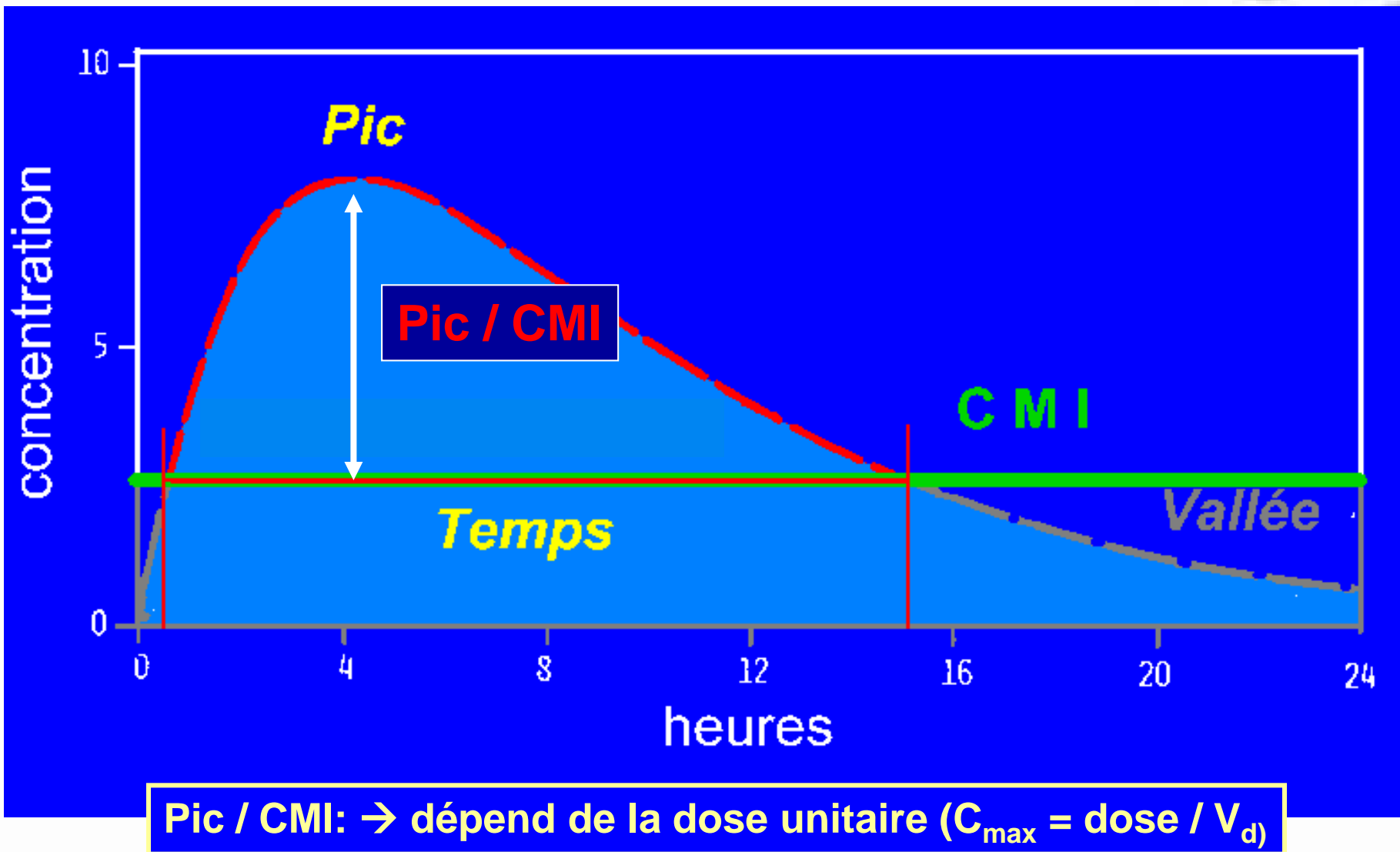
# Dès lors, si vous voulez être efficace (exemples) ...

Si vous choisissez une  $\beta$ -lactame ...

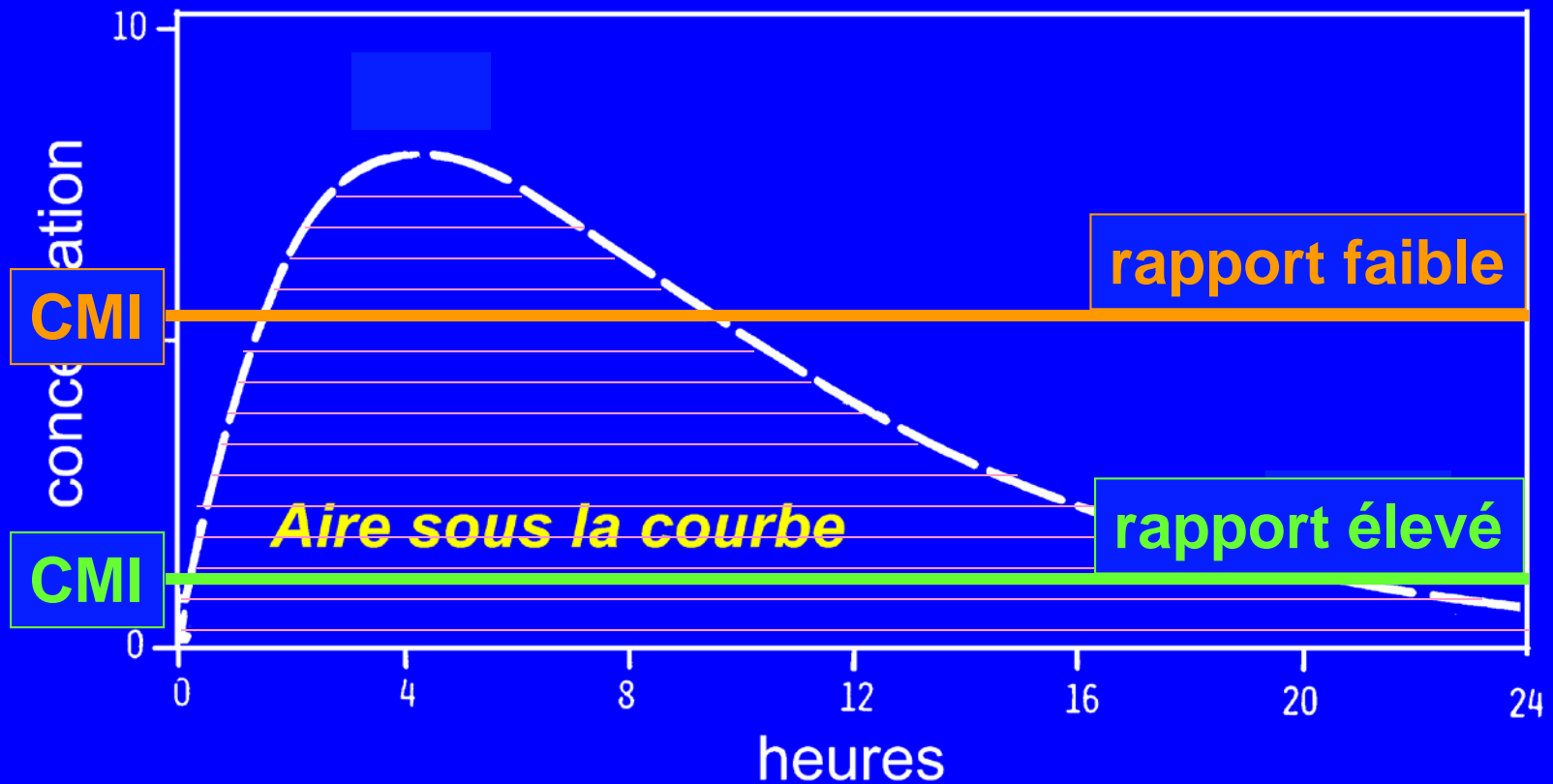




# Que signifie un rapport "PIC / CMI " ... ?



# Que veut dire une "ASC / CMI" ?



$$ASC_{24h} = \text{dose} / \text{clairance}$$

# Dès lors, si vous voulez être efficace (exemples) ...

## Si vous décidez d'utiliser une fluoroquinolone ...

- vérifiez que VOTRE fluoroquinolone crée un pic suffisant (10 x the MIC);
- permet d'obtenir une  $ASC_{24h}$  / CMI d'au moins 30 pour un Gram (+) à 125 pour un Gram - .

Drug	Typical daily dosage <sup>a</sup>	Typical PK values	
		$C_{max}$ in mg/L total/free (dose)	$AUC_{24h}$ (mg × h/L) total/free
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (500 mg PO)	24/18
Ofloxacin	400 mg	4/3 (400 mg PO)	40/30
Levofloxacin	500 mg	4/2.8 (500 mg PO)	40/28
Moxifloxacin	400 mg	3.1/1.8 (400 mg PO)	35/21

# Un exemple (probablement catastrophique) de concentrations critiques irréalistes

Drug	Typical daily dosage <sup>a</sup>	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit		Breakpoints (mg/L) <sup>d</sup>
		C <sub>max</sub> in mg/L total/free (dose)	AUC <sub>24 h</sub> (mg × h/L) total/free	Efficacy <sup>b</sup>	Prevention of resistance <sup>c</sup>	NCCLS (S/I/R)
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.1	≤4/8/>16 <sup>j</sup>
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (500 mg PO)	24/18	0.2–0.8	0.2	≤1/2/>4 <sup>k</sup>
Ofloxacin	400 mg	4/3 (400 mg PO)	40/30	0.3–0.9	0.4	≤2/4/8 <sup>l</sup>
Levofloxacin	500 mg	4/2.8 (500 mg PO)	40/28	0.3–0.9	0.3	≤2/4/8 <sup>l</sup>
Moxifloxacin	400 mg	3.1/1.8 (400 mg PO)	35/21	0.2–0.7	0.2	≤1/2/4 <sup>m</sup>

NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards (Clinical and Laboratory Standards Institute) (<http://www.ncc>)

<sup>a</sup> as per official labellings

<sup>b</sup> AUC<sub>24 h</sub>/MIC ratio ranging from 30 to 100

<sup>c</sup> C<sub>max</sub>/MIC ratio of 10 (also needed for efficacy).

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

# Points critiques PK/PD et EUCAST des fluoroquinolones

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

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

**EUCAST  
breakpoints**

# Les 3 grands groupes d'antibiotiques

suivant W.A. Craig, 2000; révisé en 2003)

AB	paramètre PK/PD	Que faire ?
$\beta$ -lactames	temps > CMI	rester > CMI le temps nécessaire
macrolides, tétracyclines vancomycine...	ASC / CMI	donner une dose journalière suffisante
quinolones aminoglycosides	pic / CMI et ASC / CMI	obtenir un pic ET donner une dose journalière suffisante

\* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000;  
revised accord. to Craig, Infect. Dis. Clin. N. Amer., 17:479-502, 2003

# Les valeurs critiques de l'EUCAST



# **Vous avez dit "EUCAST" ?**

## **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing**



- **créé en 1997**
- **avec le soutien de**
  - **European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)**
  - **Les commissions nationales de détermination des points critiques en Europe (GB, F, D, NL, N, S)**
- **financé par**
  - **ESCMID**
  - **Les commissions nationales**
  - **DG-SANCO de l'Union Européenne (E-CDC vanaf 2008)**



Eucast2 - Mozilla Firefox

File Edit View History Bookmarks Tools Help

http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&Number1

EUCAST Eucast2

Menu Login

### Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Search

Method:  MIC  Disc diffusion

Antimicrobial: Antimicrobial... Species: Escherichia coli

Elements per page: 50

Species: Escherichia coli (Method: MIC)

<http://www.eucast.org>

- **Choisissez un antibiotique ou un micro-organisme... et quelques secondes plus tard, apparait une Table avec la distribution des CMI ...**

## Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

### Search

Method:  MIC  Disk diffusion

Elements per page: 50

Antimicrobial: Meropenem

Species: Species...

Disk content: Disk content...

Antimicrobial: **Meropenem** (Method: **MIC**)

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

Show All Graphs

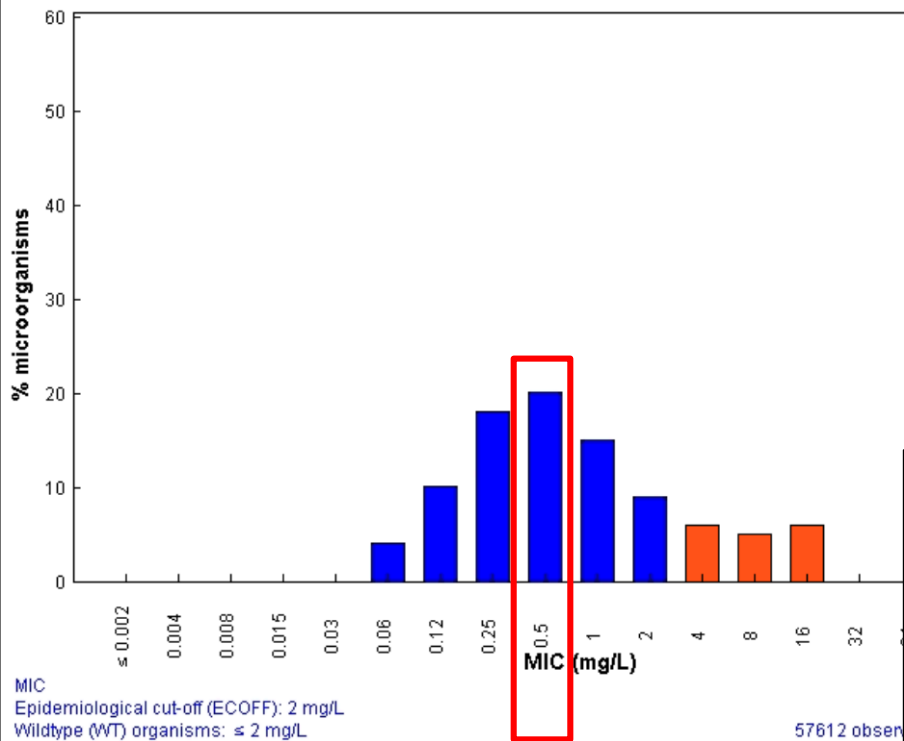
<a href="#">Escherichia coli</a>	0	0	999	4128	2450	293	76	41	12	8	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0.125
<a href="#">Haemophilus influenzae</a>	0	0	42	255	2682	2804	494	211	44	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25
<a href="#">Klebsiella oxytoca</a>	0	0	101	376	753	2289	93	20	15	10	5	4	1	2	0	1	0	0	0	0.125
<a href="#">Klebsiella pneumoniae</a>	0	0	273	1206	3021	11781	1022	355	188	128	78	49	32	33	4	1	0	0	0	0.125
<a href="#">Klebsiella spp</a>	1	1	12	298	392	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.125
<a href="#">Pseudomonas aeruginosa</a>	0	0	7	41	147	2632	6017	10882	11987	8805	5197	3791	3265	3959	392	443	33	14	0	2.0
<a href="#">Pseudomonas fluorescens group</a>	0	0	0	0	3	10	13	15	9	30	25	41	14	20	1	0	0	0	0	ND
<a href="#">Salmonella enteritidis</a>	0	0	1	15	179	326	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.125

**Les blocs bleus correspondent aux valeurs des souches sauvages**

- Pour chaque bactérie, vous obtenez la distribution des CMI sous forme d'histogramme

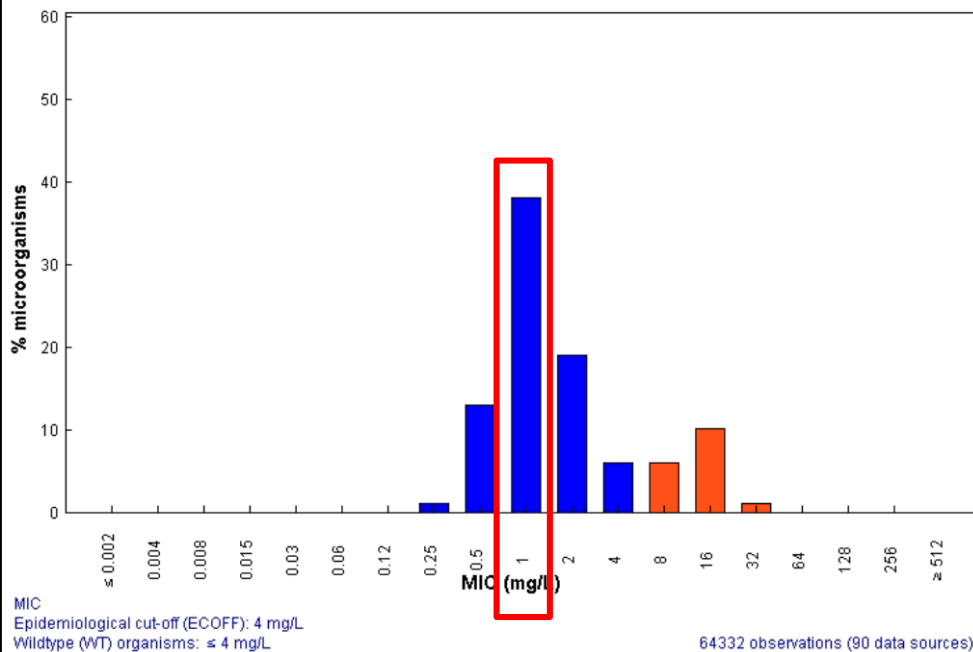
**Meropenem / *Pseudomonas aeruginosa***  
**International MIC Distribution - Reference Database 2015-05-07**

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



**Imipenem / *Pseudomonas aeruginosa***  
**International MIC Distribution - Reference Database 2015-05-07**

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



# Où trouver les documents EUCAST ?

Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

Expert rules

Setting breakpoints

MIC distributions

Zone diameter distributions

Antimicrobial susceptibility testing

Antifungal susceptibility testing (AFST)

Frequently Asked Questions (FAQ)


Meetings

EUCAST Presentations

Documents

Information for industry

Links



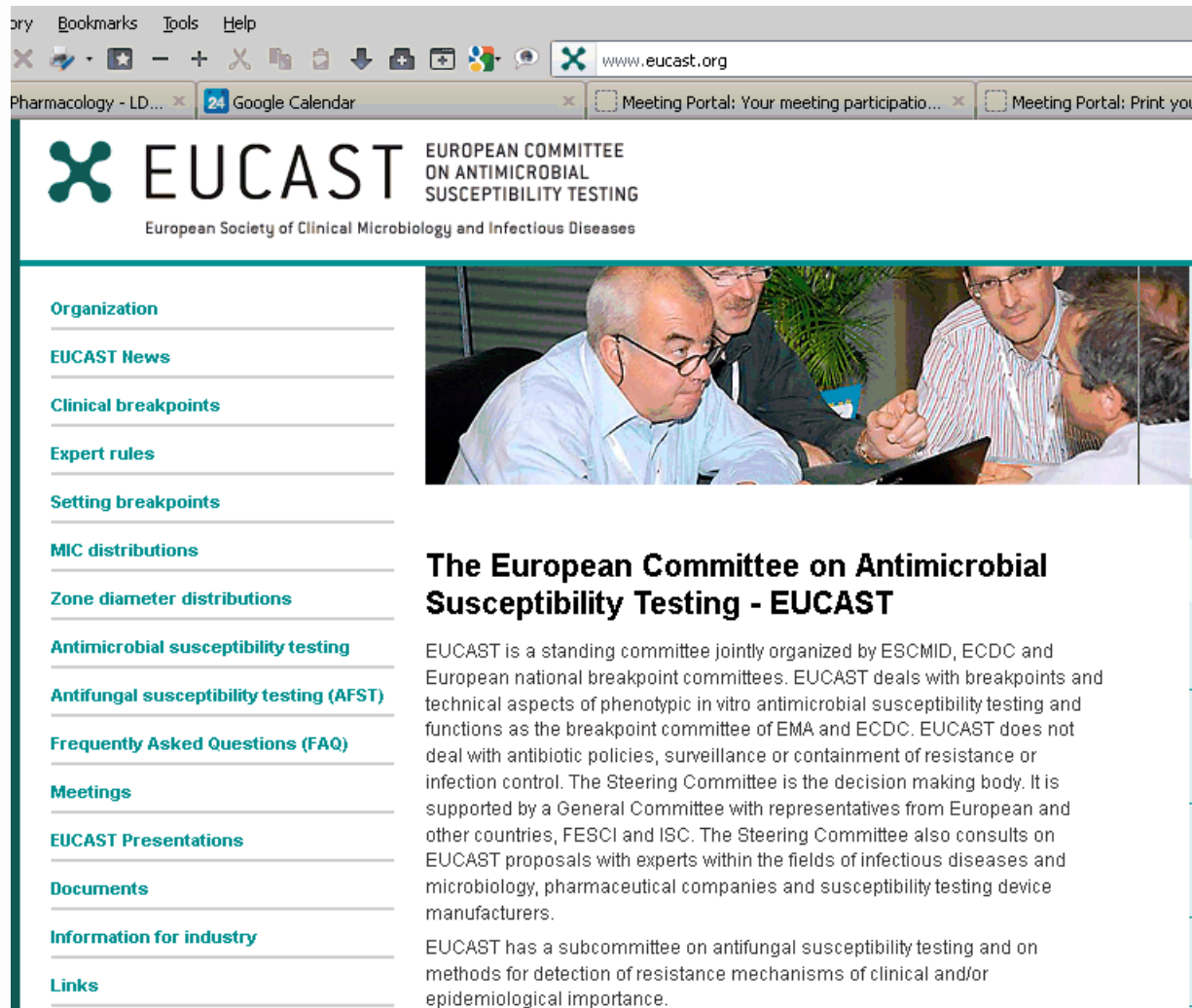
## The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST

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 EMA and ECDC. EUCAST does not deal with antibiotic policies, surveillance or containment of resistance or infection control. The Steering Committee is the decision making body. It is supported by a General Committee with representatives from European and other countries, FESCI and ISC. The Steering Committee also consults on EUCAST proposals with experts within the fields of infectious diseases and microbiology, pharmaceutical companies and susceptibility testing device manufacturers.

EUCAST has a subcommittee on antifungal susceptibility testing and on methods for detection of resistance mechanisms of clinical and/or epidemiological importance.

<http://www.eucast.org>

# Où trouver les documents EUCAST ?



Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

Expert rules

Setting breakpoints

MIC distributions

Zone diameter distributions

Antimicrobial susceptibility testing

Antifungal susceptibility testing (AFST)

Frequently Asked Questions (FAQ)


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 EMA and ECDC. EUCAST does not deal with antibiotic policies, surveillance or containment of resistance or infection control. The Steering Committee is the decision making body. It is supported by a General Committee with representatives from European and other countries, FESCI and ISC. The Steering Committee also consults on EUCAST proposals with experts within the fields of infectious diseases and microbiology, pharmaceutical companies and susceptibility testing device manufacturers.

EUCAST has a subcommittee on antifungal susceptibility testing and on methods for detection of resistance mechanisms of clinical and/or epidemiological importance.

<http://www.eucast.org>

# Pourquoi les CLSI (américain) est-il en difficulté ?





# L'avenir incertain des points critiques du CLSI ...



- Since 2005, FDA has reasserted its legal rights to define official breakpoints (and removed if from NCCLS, hence its change of name)
- CLSI may set breakpoints **after** FDA has defined them, but will NOT publish them if they are different from those of the FDA... (CLSI may petition the FDA for breakpoint revision after 2 years...)
- CLSI will try to become the specialized committee of the FDA for setting breakpoints ... But FDA may not accept this...
- In the meantime, only FDA breakpoints will be legal ... and will be essentially geared to the protection of the American Public

communicated at the General meeting of EUCAST during the 17th ECCMID & 25th ICC (Munich, Germany) by the CLSI representative

A ce jour, et depuis 2005, toutes les décisions concernant les concentrations critiques des nouvelles molécules ont été prises, aux E.U., exclusivement par le FDA via une procédure non-ouverte et sans possibilité d'intervention directe d'Institutions ou de personnes non-américaines. Ce sont ces valeurs qui apparaissent dans les notices officielles (*labelling*) aux E.U. et qui sont les seules légales.

# Où trouver l'information ?

- Le site web de l'EUCAST  
→ <http://www.eucast.org>
- Le site web de mon laboratoire  
→ <http://www.facm.ucl.ac.be>
  - cliquez sur "**Lectures**" puis
    - "**En français**" pour les dias en français
  - cliquez sur "**Advanced courses**" pour une cours PK/PD

diapositives disponibles sur <http://www.facm.ucl.ac.be> → Lectures → In French