

# Principes van farmacokinetiek en dynamiek bij antibiotica (met een overzicht van EUCAST breekpunten) en "*Therapeutic Drug Monitoring*" (TDM)

Paul M. Tulkens, MD, PhD



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

Opleidingsprogramma Antibioticabeleid  
Aanvullingen Farmacologie en Farmacotherapie  
Truncus Communis 2015-2016

De dias en bijkomende publicaties zijn beschikbaar op <http://www.facm.ucl.ac.be/facm-conferences-nl.htm>

zie zip

# 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 toedieningschema’s”
- farmacokinetiek werd eerder gebruikt om de aanwezigheid van het geneesmiddel te staven dan om de doeltreffendheid te verbeteren door dosisaanpassing



Farmacodynamie van antibiotica was 20 jaar geleden algemeen “*terra incognita*”

# PK/PD sedert 1989 ...

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

---

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

\*\* Forrest et al., AAC (1993)

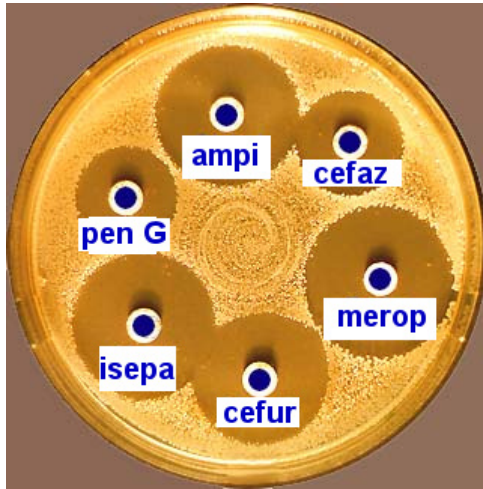
# Het programma, alstublieft ...

1. Basis microbiologische parameter: MIC 
2. Farmacokinetiek (PK) en Farmacodynamie (PD)  
het concept en de methode  
het gebruik van de grootste antibioticaklassen 
3. Toepassingen
  - EUCAST breekpunten
  - Therapeutic Drug Monitoring
  - continu infuus
4. Resistentie 
5. Enkele woorden over toxiciteit 
6. Geselecteerde referenties 



Wat u altijd  
al wilde  
weten maar  
niet durfde  
te vragen...

# 1. Microbiologie



S-I-R

MIC

Met welke eigenschappen moeten rekening gehouden worden om de therapiekeuze te optimaliseren ?

# In vitro bepaling van de activiteit van een antibioticum:

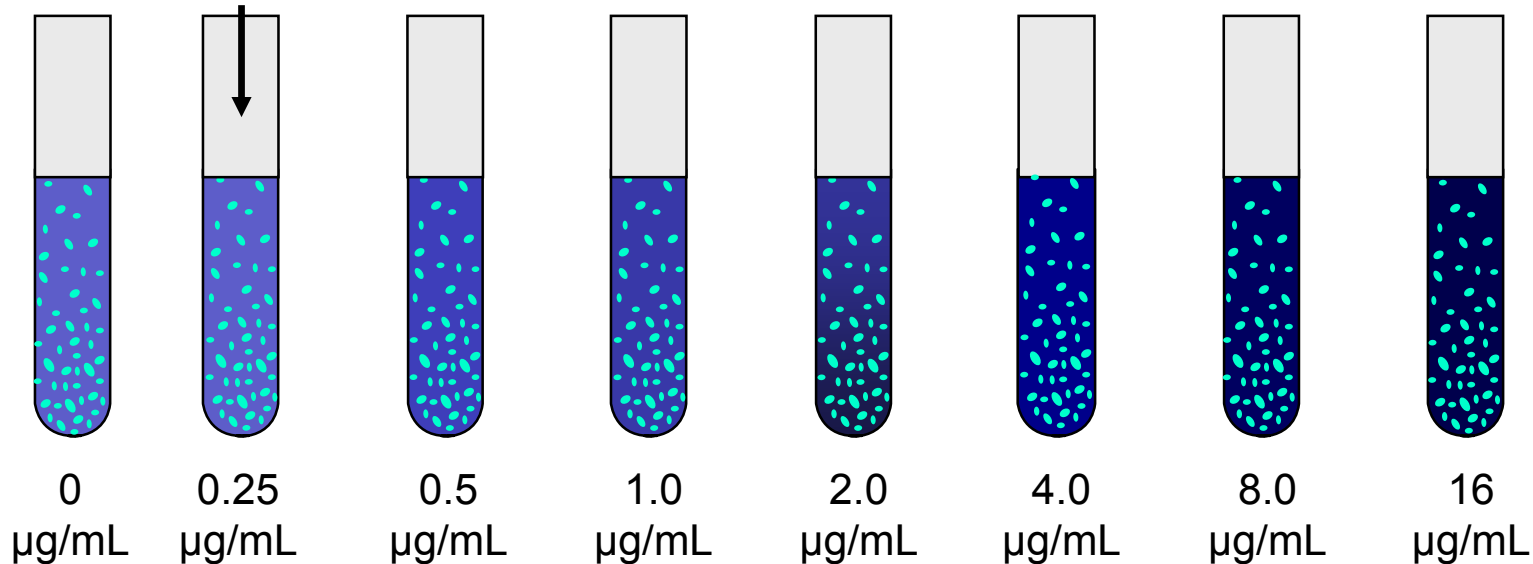
## MIC

⇒ kwantitatieve bepaling

*Minimal  
inhibitory  
concentration*

### 1. inoculatie

Gekende hoeveelheid  
bacteriën



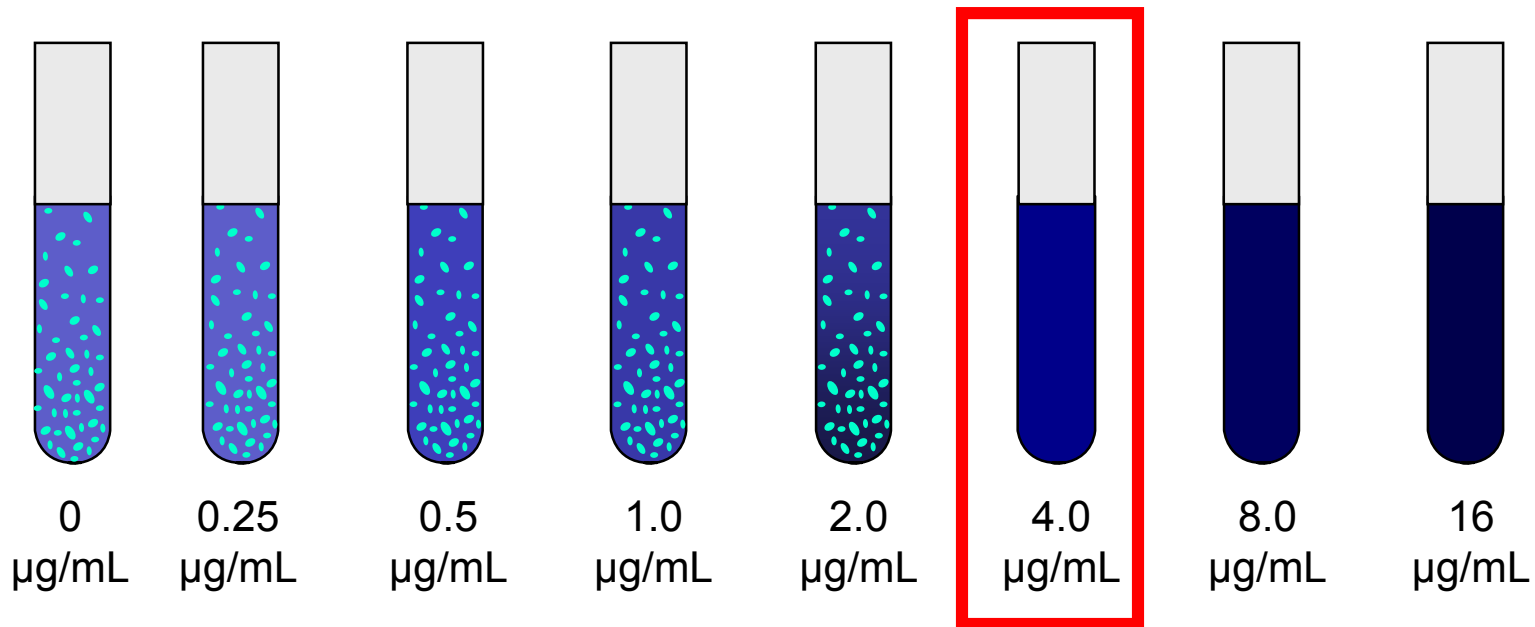
Steeds hogere concentraties  
antibioticum



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

⇒ kwantitatieve bepaling

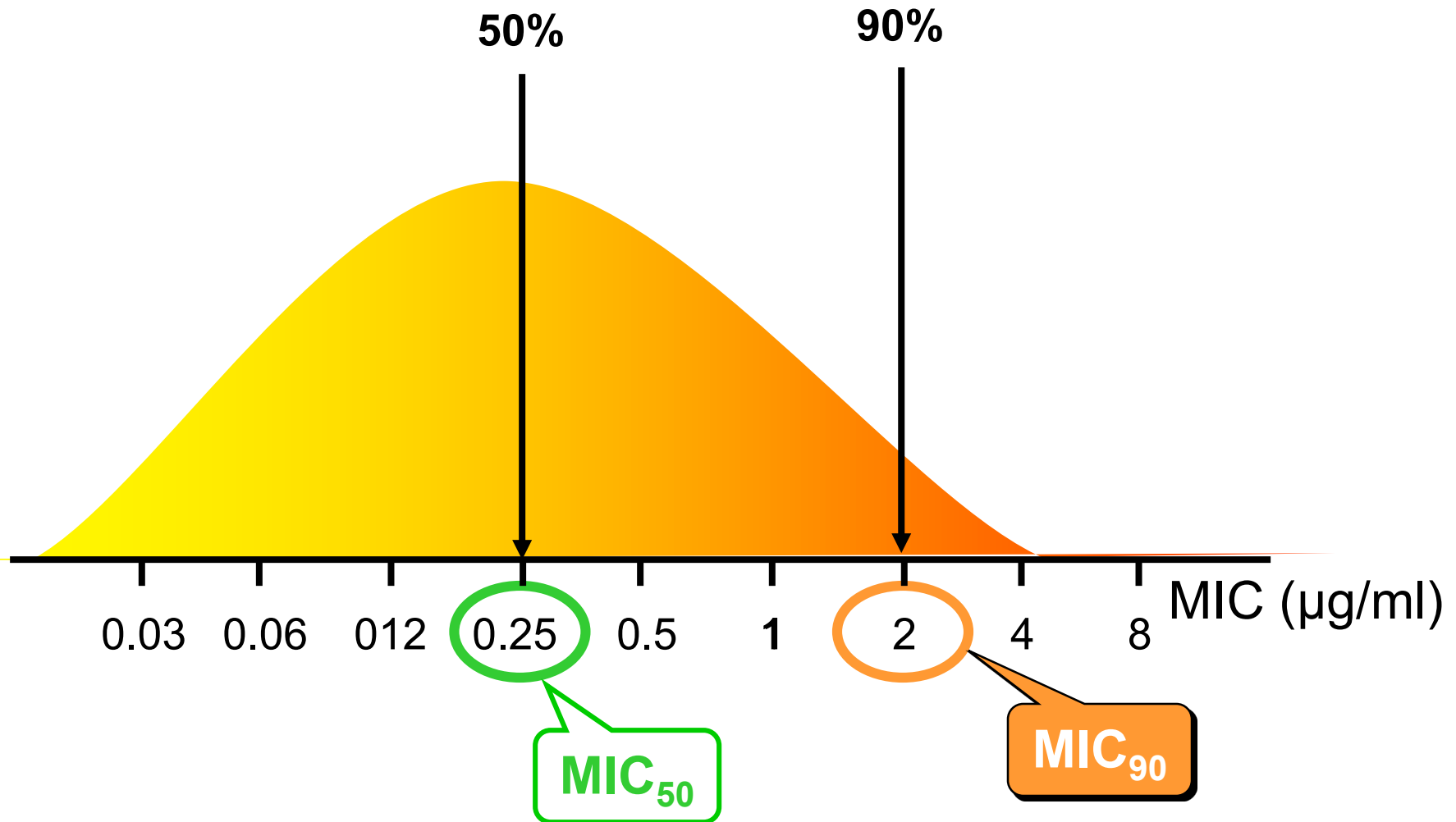
2. incubatie 37°C - 18-24 u



**MIC = de laagste antibioticum- concentratie die de bacteriegroei verhindert**

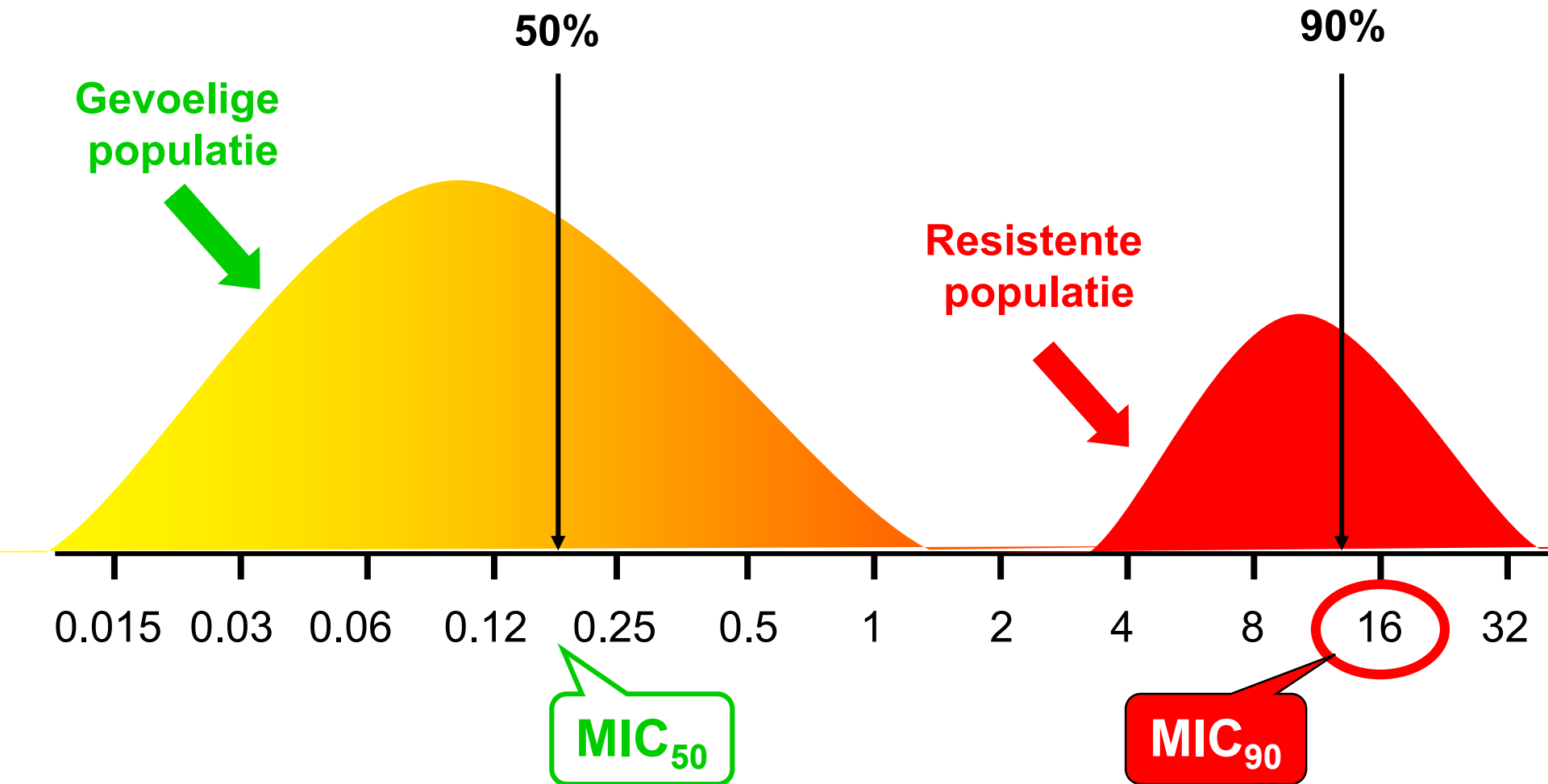
# Verdeling van de MIC : unimodale populaties

➔ Geen resistentiemechanismen



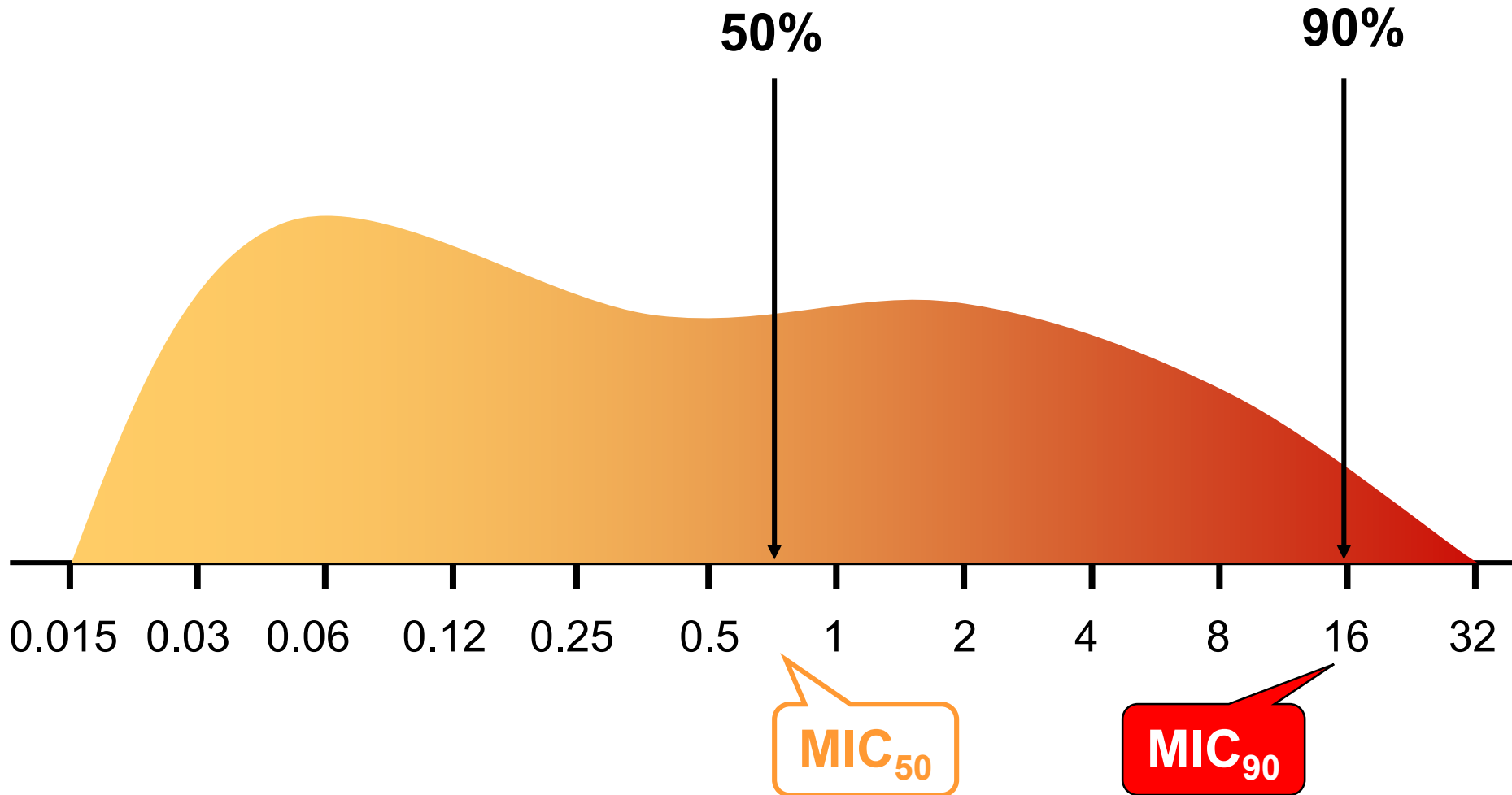


# Verdeling van de MIC : bimodale populaties



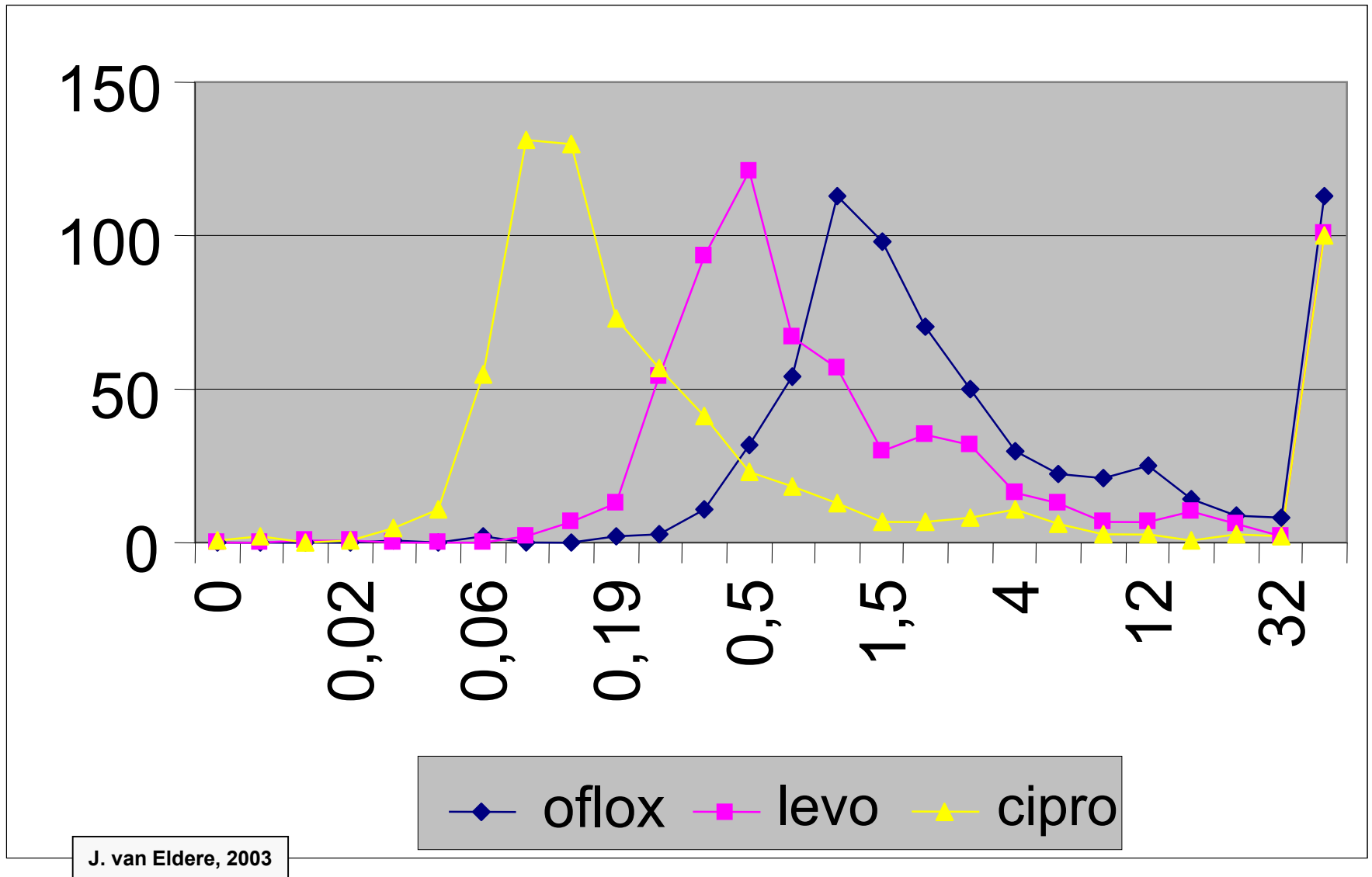
# Verdeling van de MIC : populaties met continuüm

➔ Meerdere resistentiemechanismen

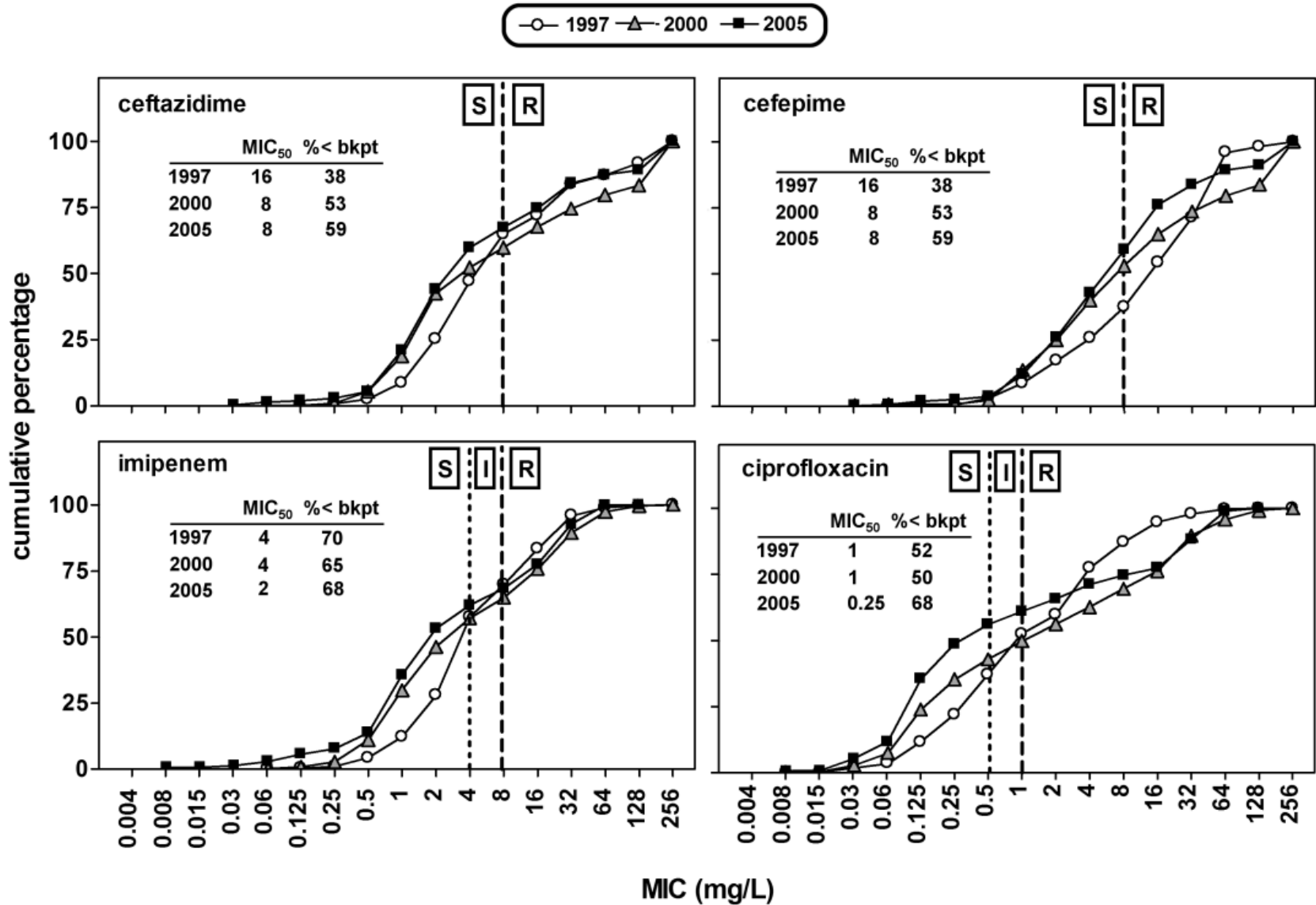


# Een voorbeeld...

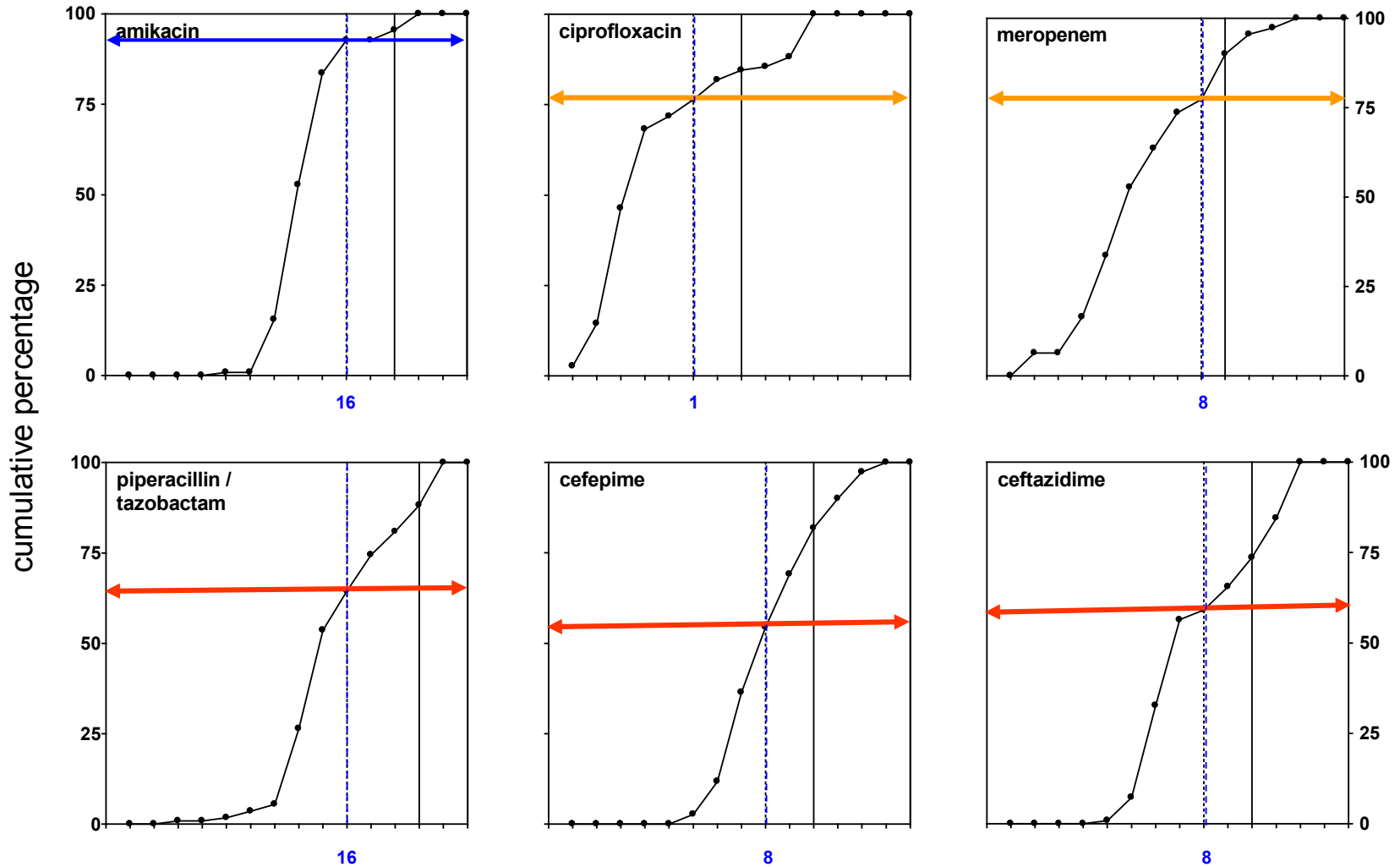
## Verdeling van de MIC-waarden van *P. aeruginosa* te Leuven



# *P. aeruginosa* in Europa tussen 1997 en 2005



# *P. aeruginosa* te Brussel in 2007-2009



MIC (mg/L : 0.0156 to 512 mg/L)

Riou et al. IJAA (2010) 36:513-522

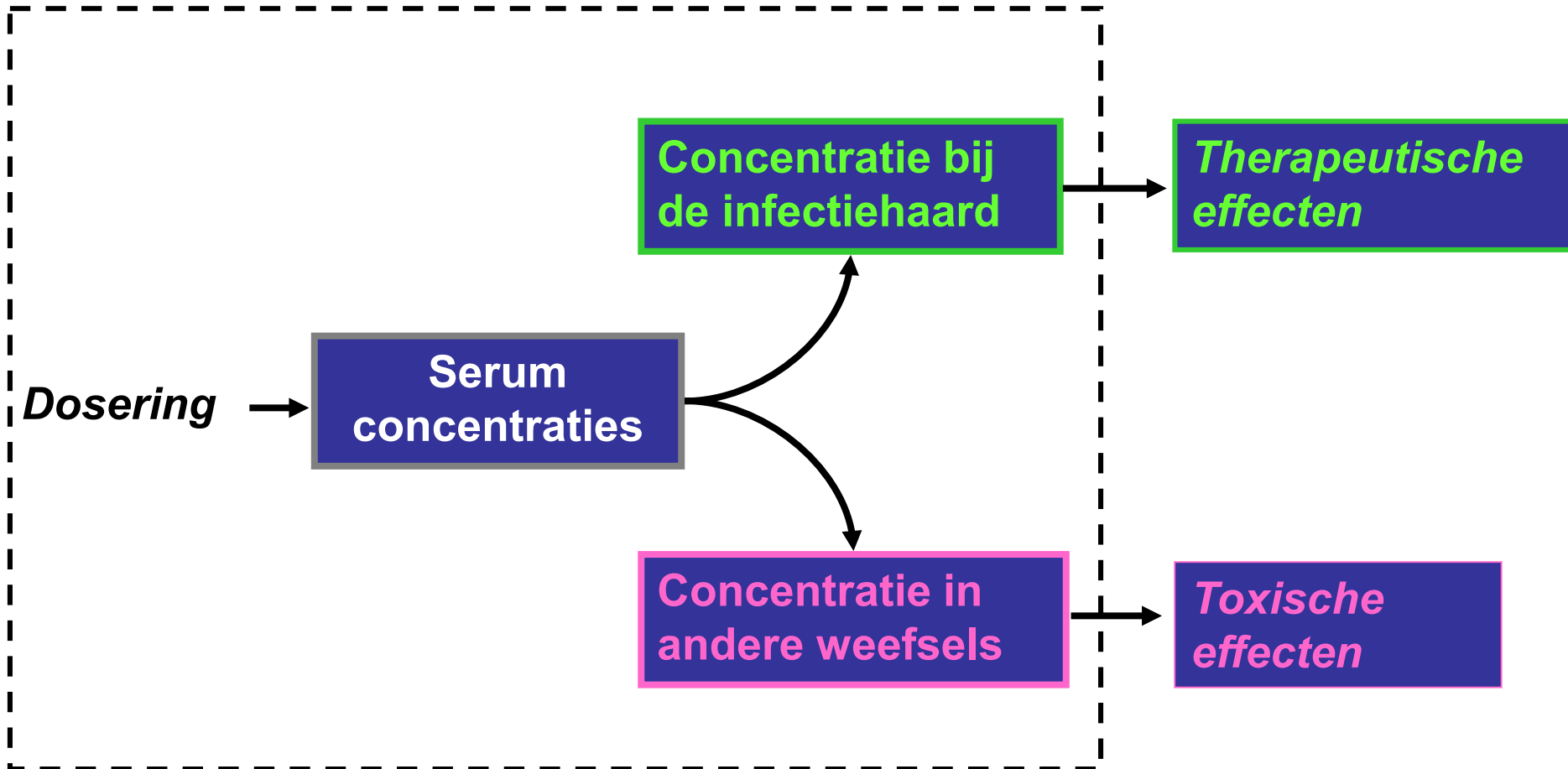
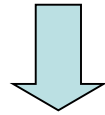
----- EUCAST bkpt > R

———— CLSI bkpt ≥ R

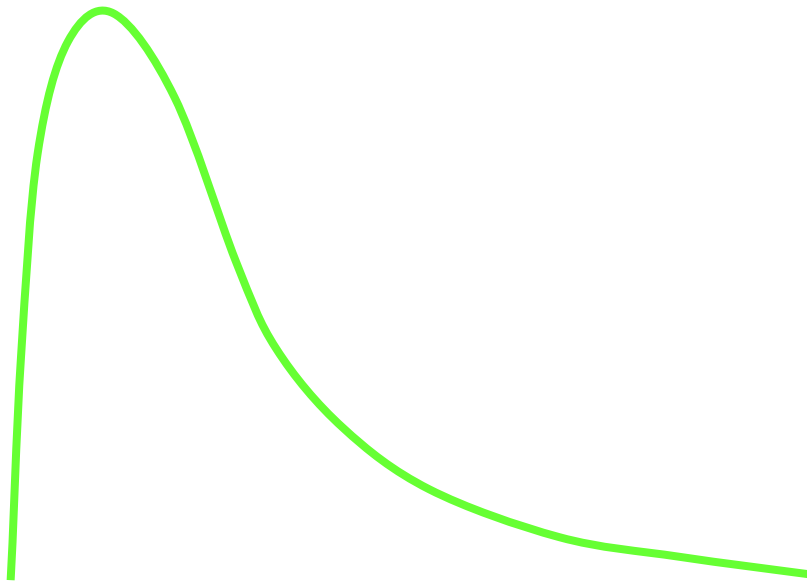
# Eerste aandachtspunten ...

- **MIC<sub>50</sub>** en **MIC<sub>90</sub>** zijn nuttig... maar hebben beperkingen...  
(later zullen we spreken over **breekpunten** en "**S - I - R**")
- **Actuele MIC waarden** voor specifieke bacteriën zijn belangrijk op individueel patiënt niveau (in ernstige situaties zoals intensieve zorgen, recidiverende infecties...)
- **MIC verdelingen** zijn nog belangrijker om een correct beeld te krijgen van de gevoeligheid in een bepaalde omgeving (zoals een dienst, een ziekenhuis, een regio ...)

## 2. Farmacokinetiek / Farmacodynamie (PK/PD)



# 2.1. Farmacokinetiek



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



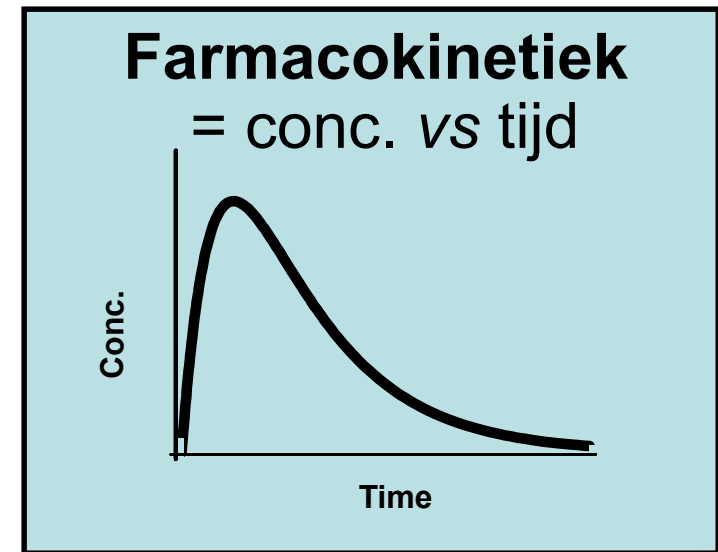
Wat is dit jargon ?  
Is dit belangrijk voor mij ?



# Wat is het belang van PK ?

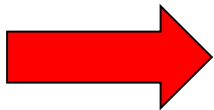
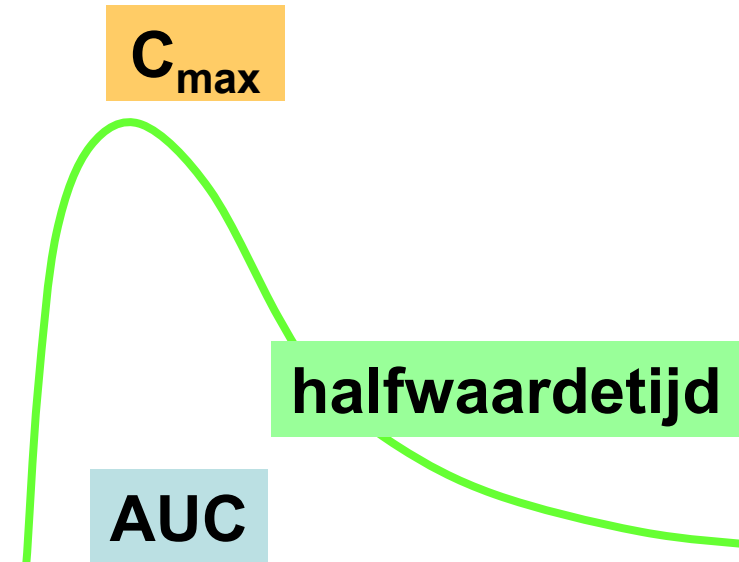
PK helpt om het geneesmiddel zo doeltreffend mogelijk te maken ...

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



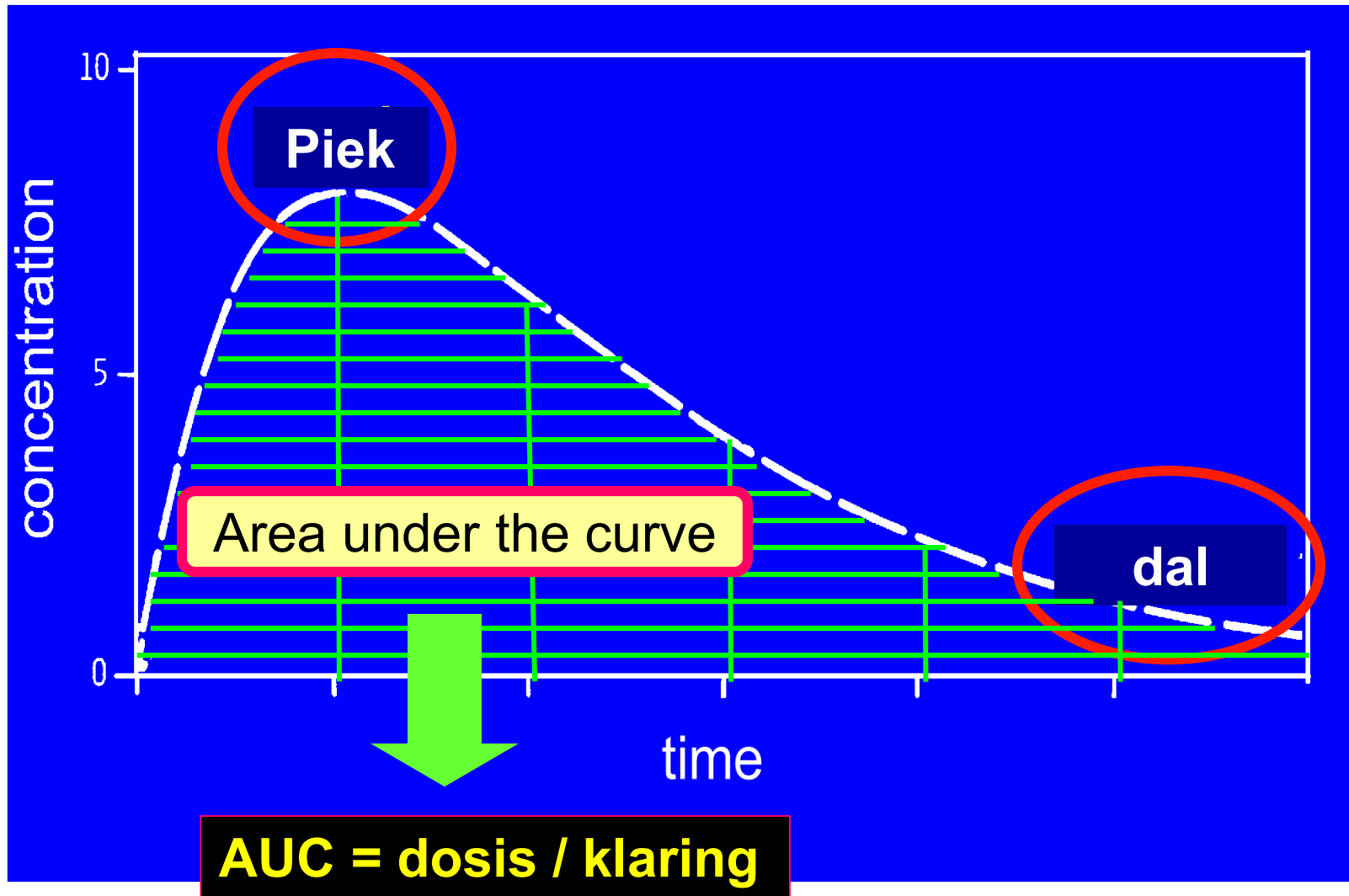
# Welke zijn de belangrijkste farmacokinetische parameters (en hun betekenis) voor uw praktijk

parameter	wat 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



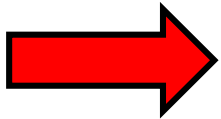
- **dosis**: wat **U** aan de patiënt geeft ..
- **klaring**: afhankelijk van het **antibioticum** en de **patiënt**

# Area under the curve (AUC)



Een ander belangrijke parameter:  
**Biologische beschikbaarheid**

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



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

# Biologische beschikbaarheid van antibiotica: IV naar perorale switch

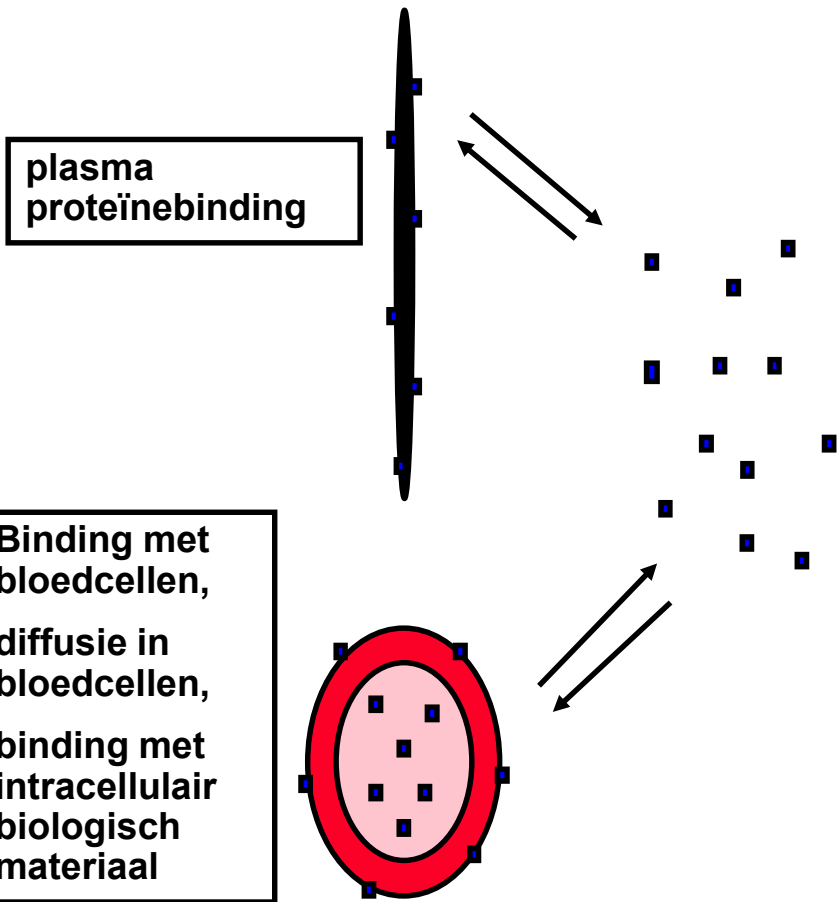
molecule	% beschikbaarheid		gevolgen
ampicilline	50	} →	amoxicillin is 1ste keus
amoxicilline	89		
cefuroxime-axetil	37-52	→	dosis is <u>zeer</u> belangrijk *
<hr/>			
ciprofloxacine	70-80	} →	dosis van cipro vs. levo is essentieel **
levofloxacine	99		
<hr/>			
vancomycine	0	→	nooit voor system. infecties
linezolid	100	→	perfect voor perorale switch

\* met een maaltijd om beschikbaarheid te verhogen

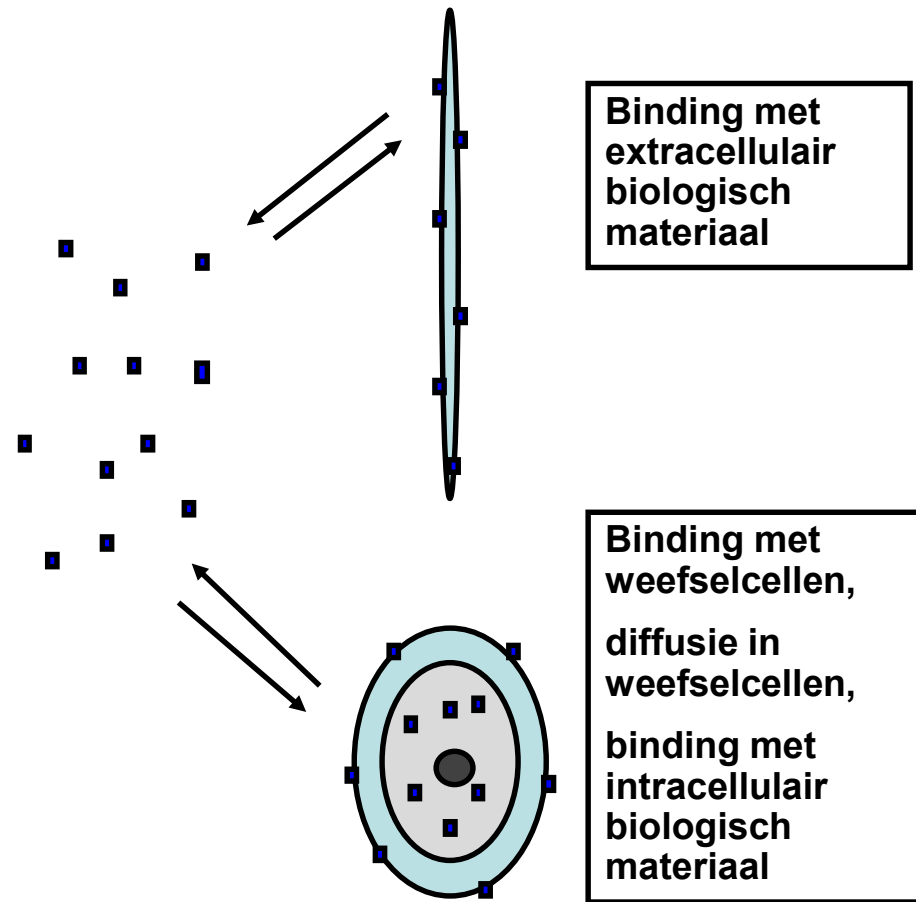
\*\* voor of 2 u na een maaltijd , en niet met  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Al}^{+++}$ , of  $\text{Fe}^{++}$  bevattende medicaties (vorming van onoplosbare complexen).

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

## Intravasculair gebied

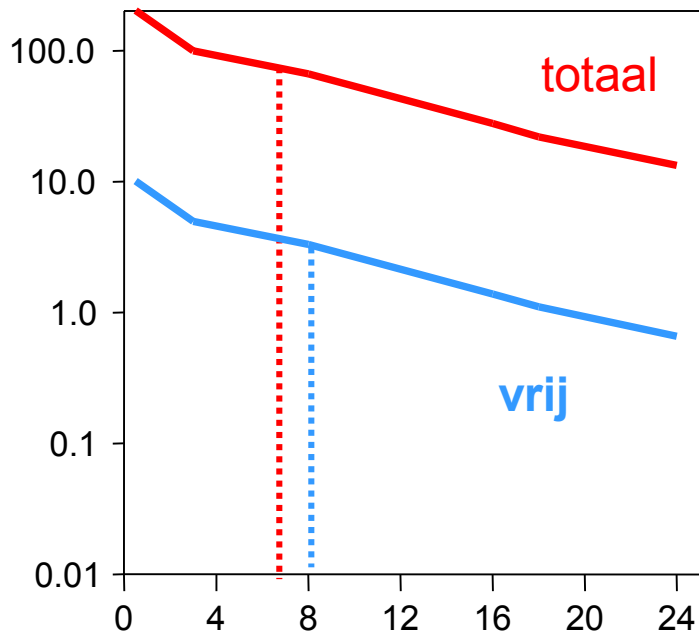


## Extravasculair gebied



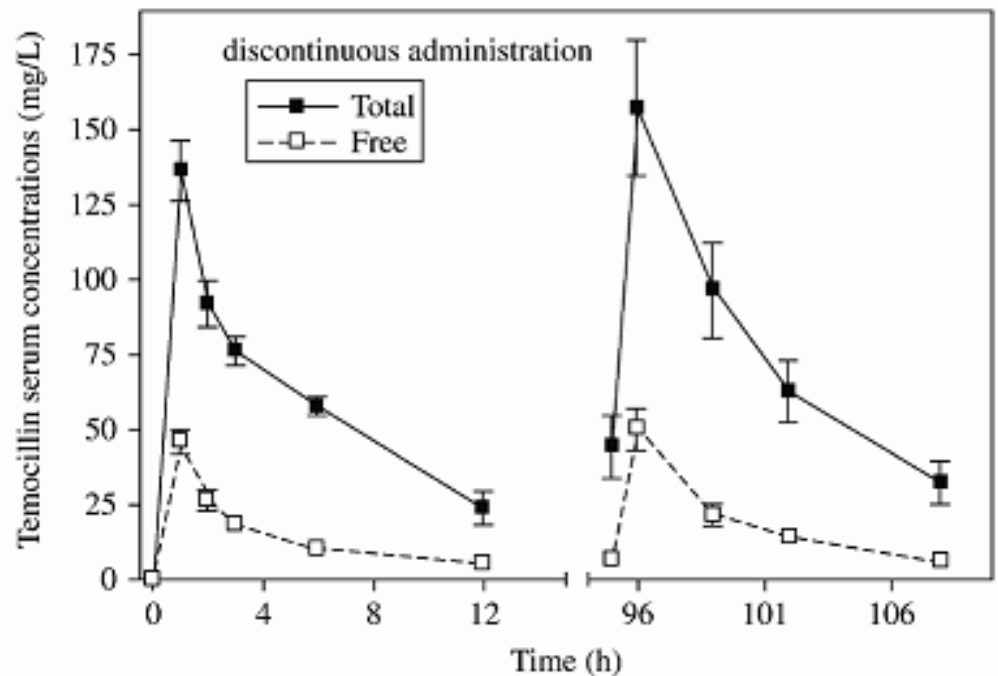
# Proteïnebinding vertraagt de eliminatie ... maar alleen de vrije fractie van het antibioticum is actief !

ceftriaxone 1 g



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

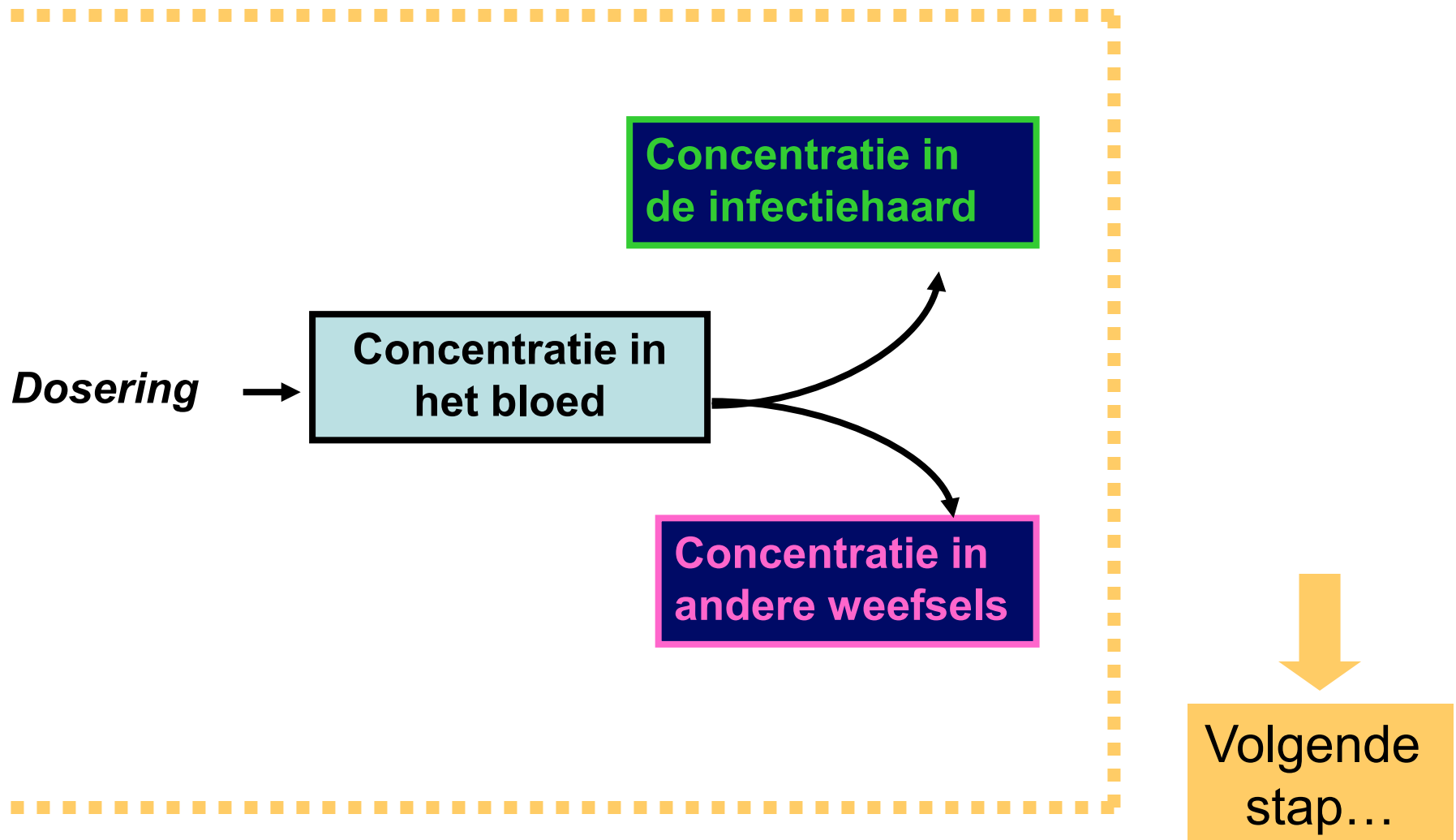
temocilline 2 g



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

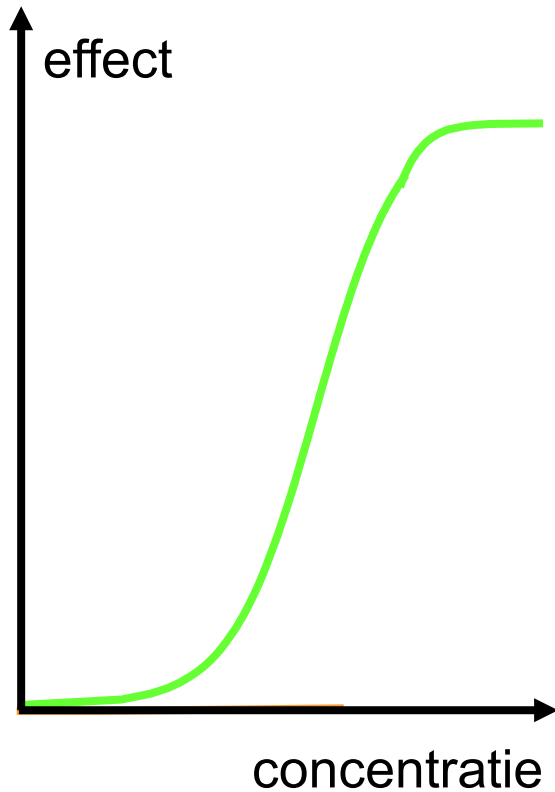
# Zover staan we ...

## Farmacokinetiek



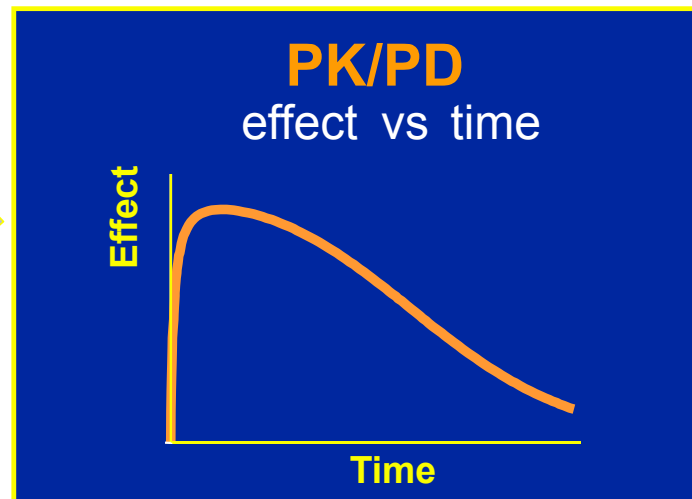
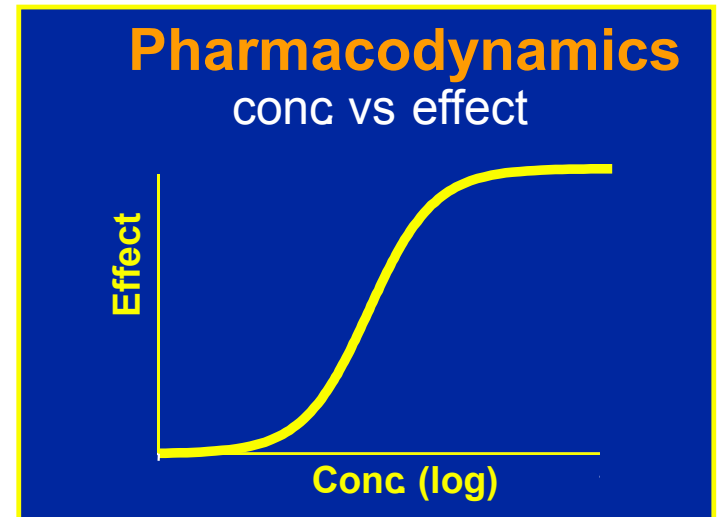
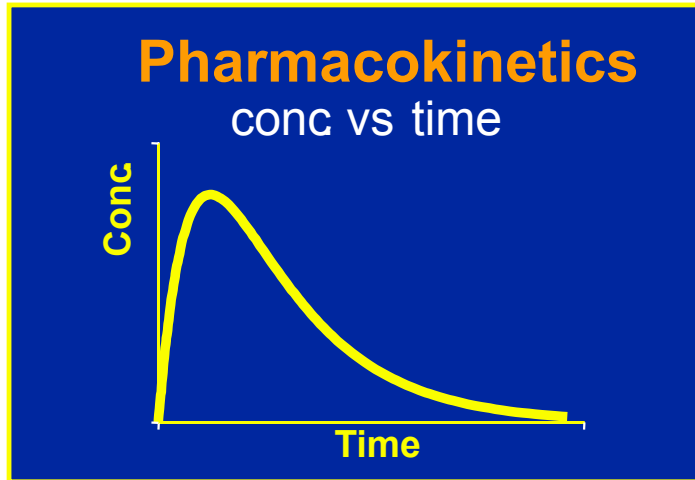


## 2.2. Farmacodynamie: het concept

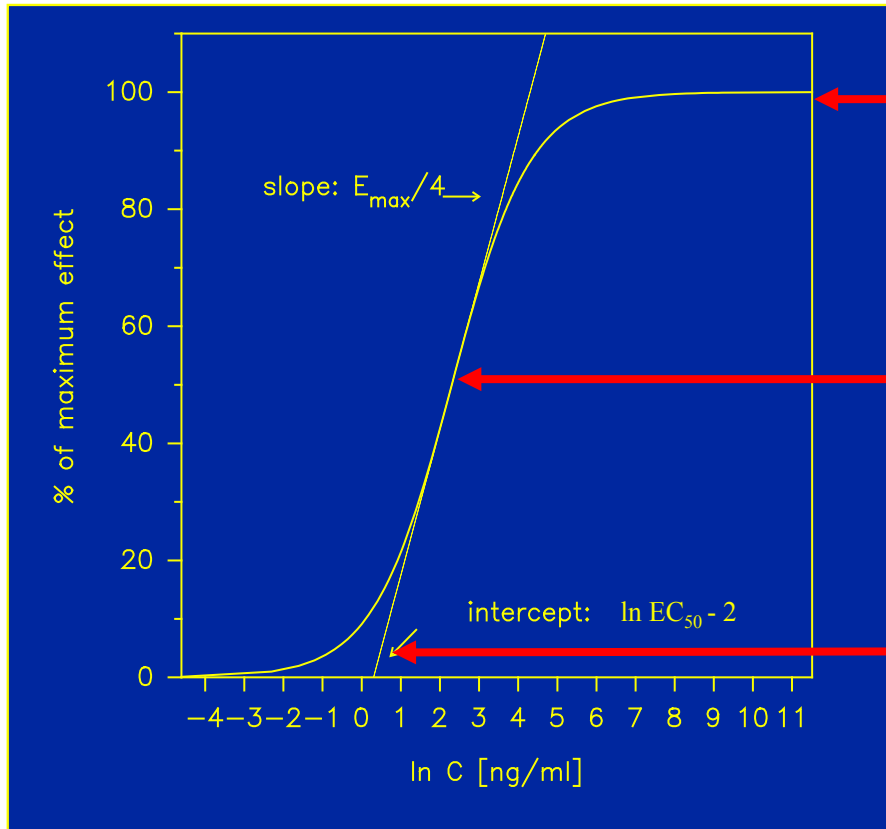


- Wat is farmacodynamie ?
- Dosis-respons modellen ...
- invloed van de tijd ...

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



# Klassieke Farmacodynamie



**E<sub>max</sub>**

**Maximaal effect**

**E<sub>50%</sub>**

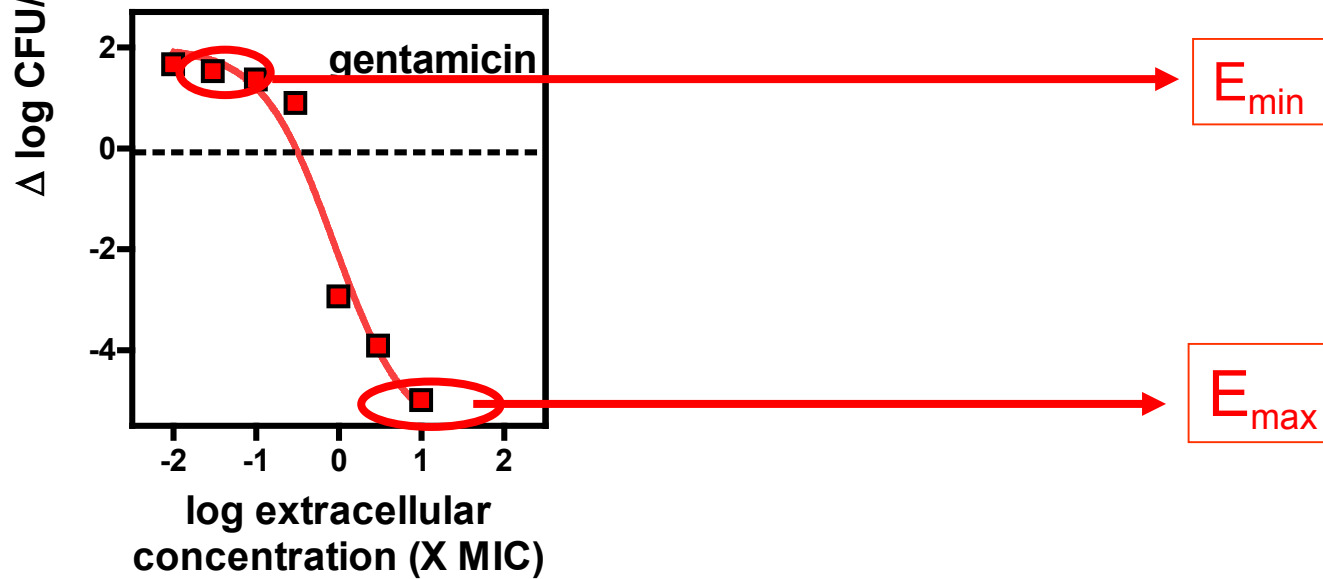
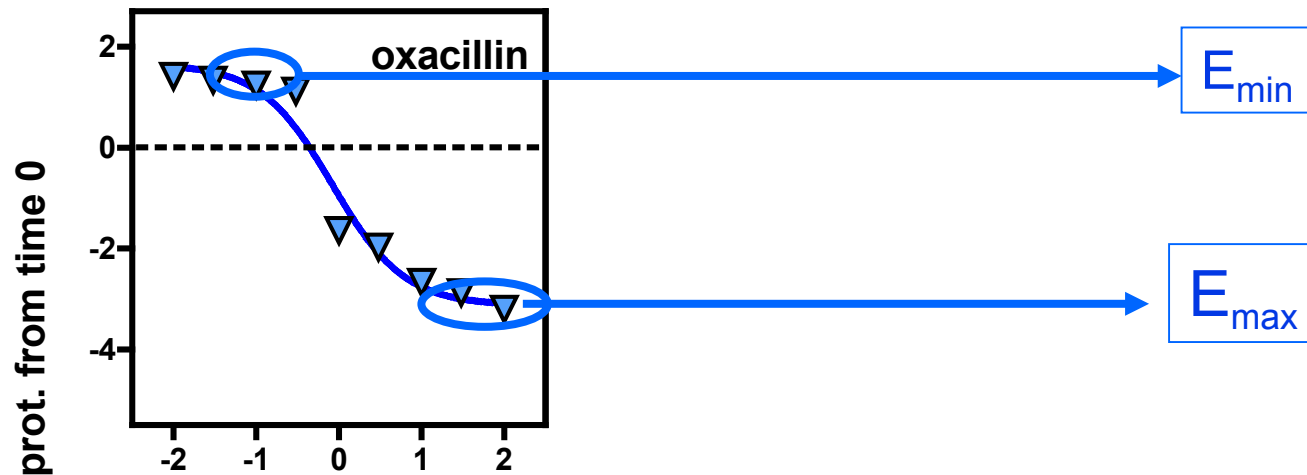
**E<sub>min</sub>**

**Minimaal effect**

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

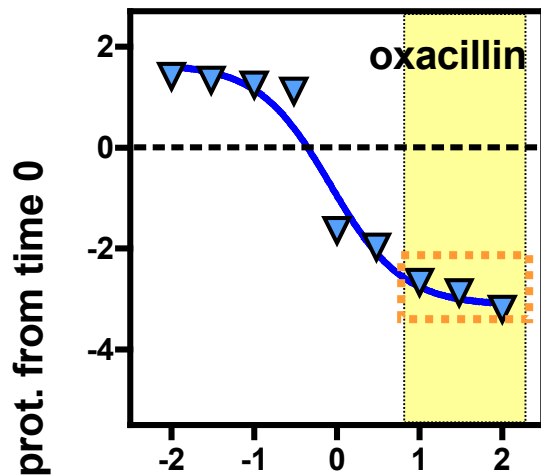
# Farmacodynamie van antibiotica

*S. aureus*



# En met farmacokinetiek...

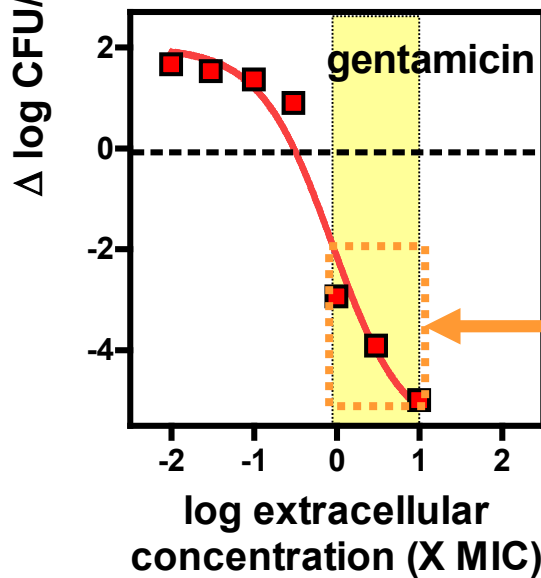
*S. aureus*



geringe concentratie-afhankelijkheid  
over  $C_{\min}$ - $C_{\max}$

→ de tijd wordt de overheersende  
parameter in de praktijk

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

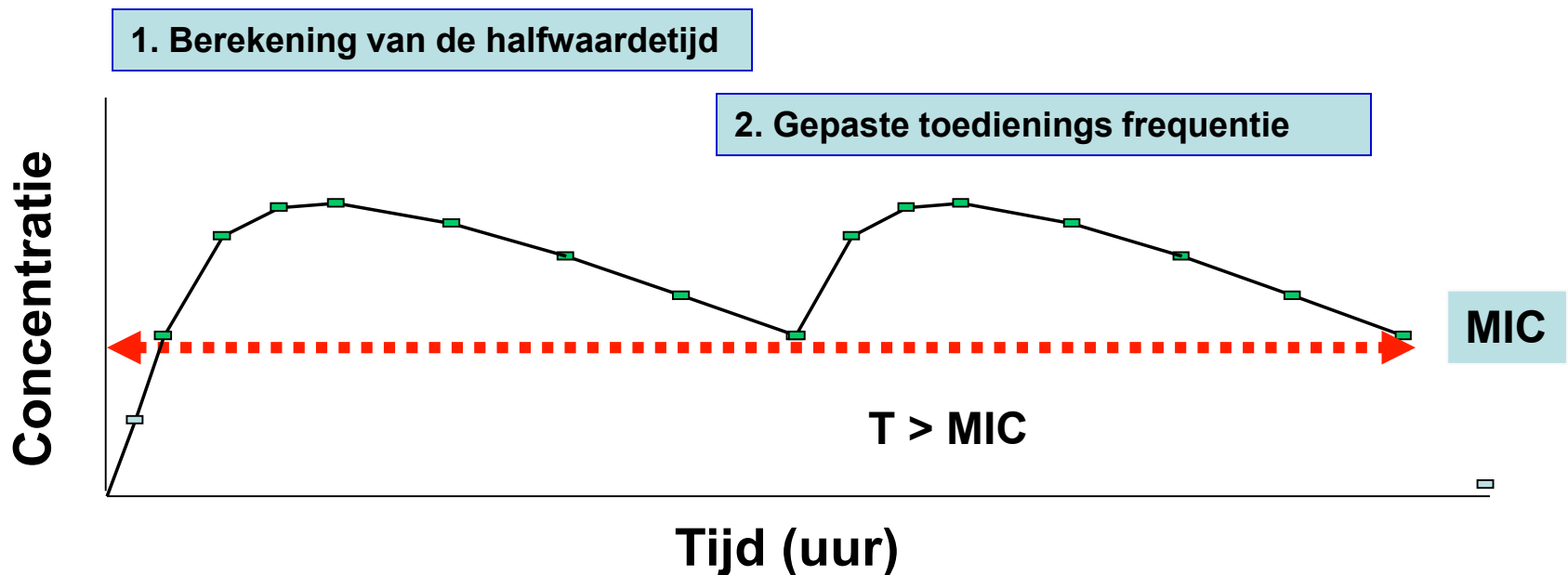


hoge concentratie-afhankelijkheid

→ de tijd EN de concentratie zijn de  
belangrijke parameters in de praktijk

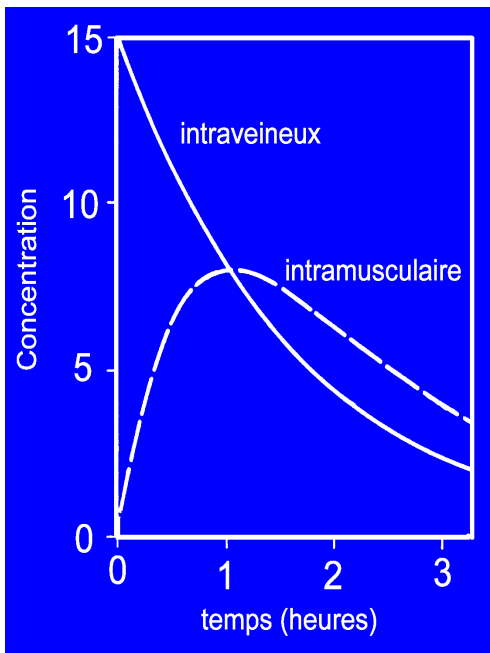
## Eerste conclusies (1 van 3)...

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



## Eerste conclusies ... (2 van 3)

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



Naar Schorderet, 1998

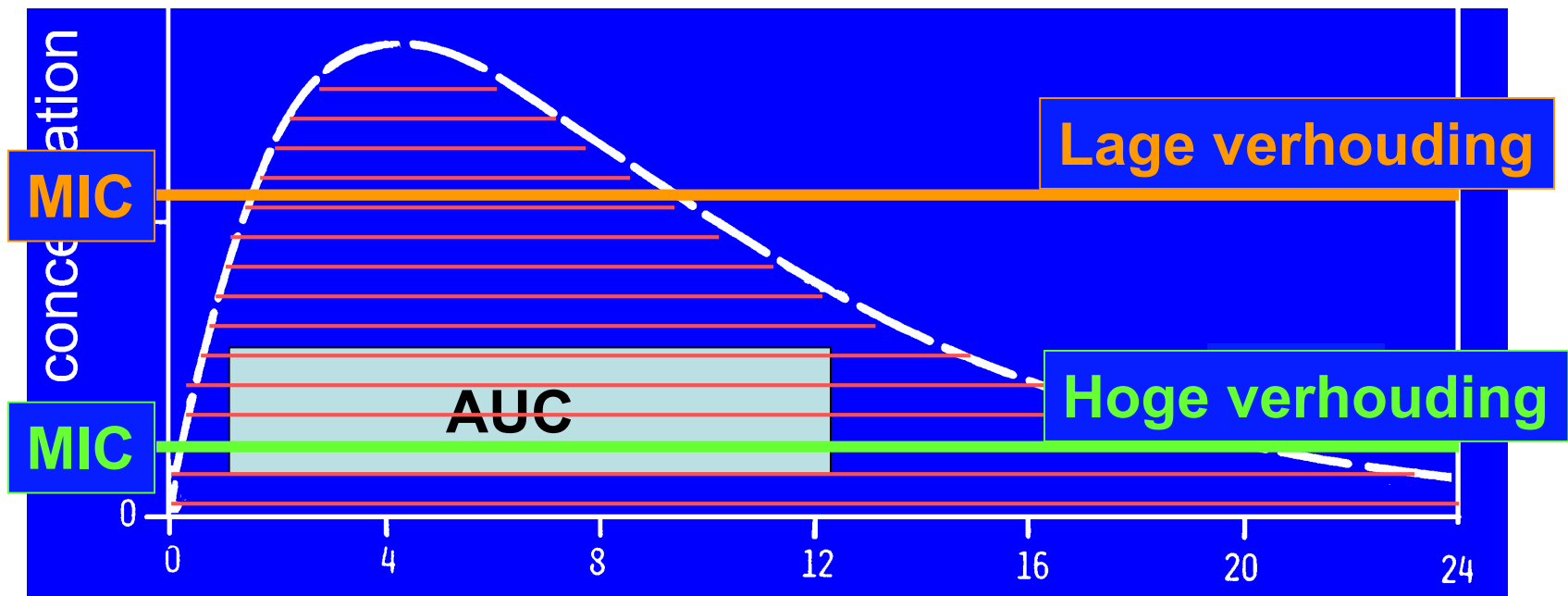
1. Gepaste toedieningsmethode ( IV > IM )

2. Berekening van de gewenste piek

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

## Eerste conclusies ... (3 van 3)

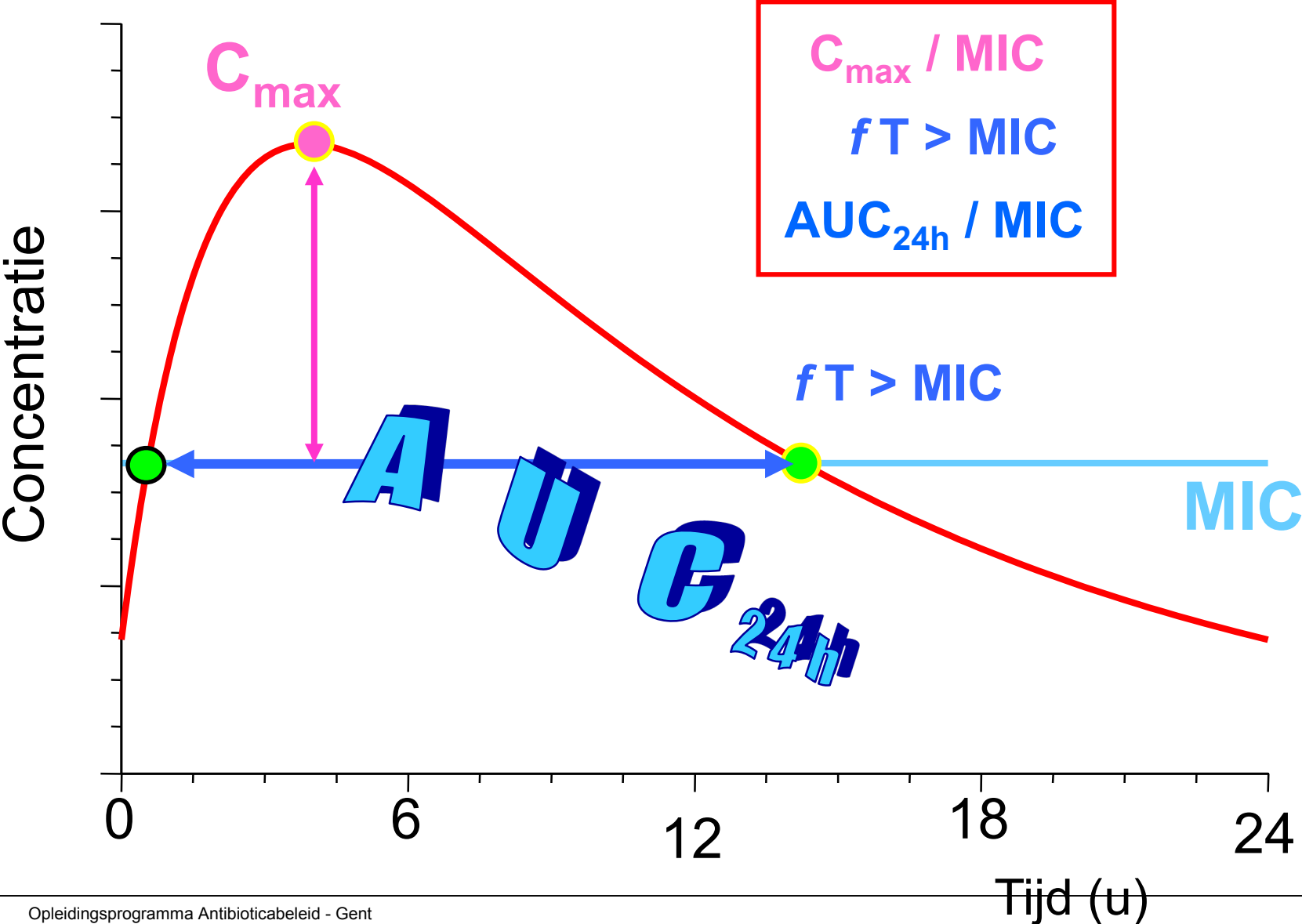
- Voor de meeste andere antibiotica is de situatie een combinatie (**tijds- en concentratie afhankelijk**), met matig tot belangrijk post-antibioticum effect
  - Deze antibiotica worden **AUC-afhankelijk**\* genoemd



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



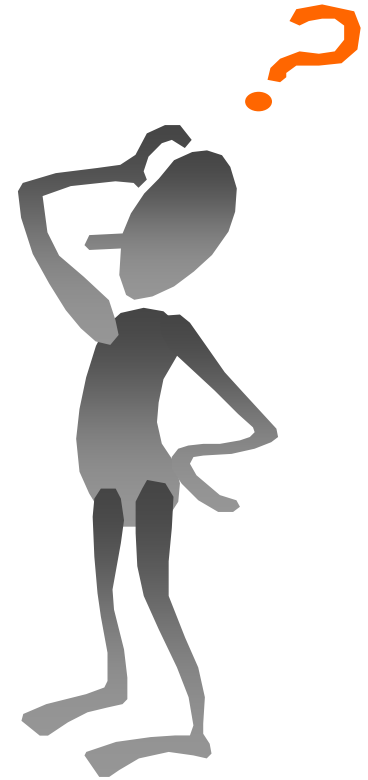
# Van farmacokinetiek naar farmacodynamie...



# Voornaamste PK/PD-kenmerken van antibiotica

## De huidige antibiotica kunnen in 3 groepen verdeeld worden :

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



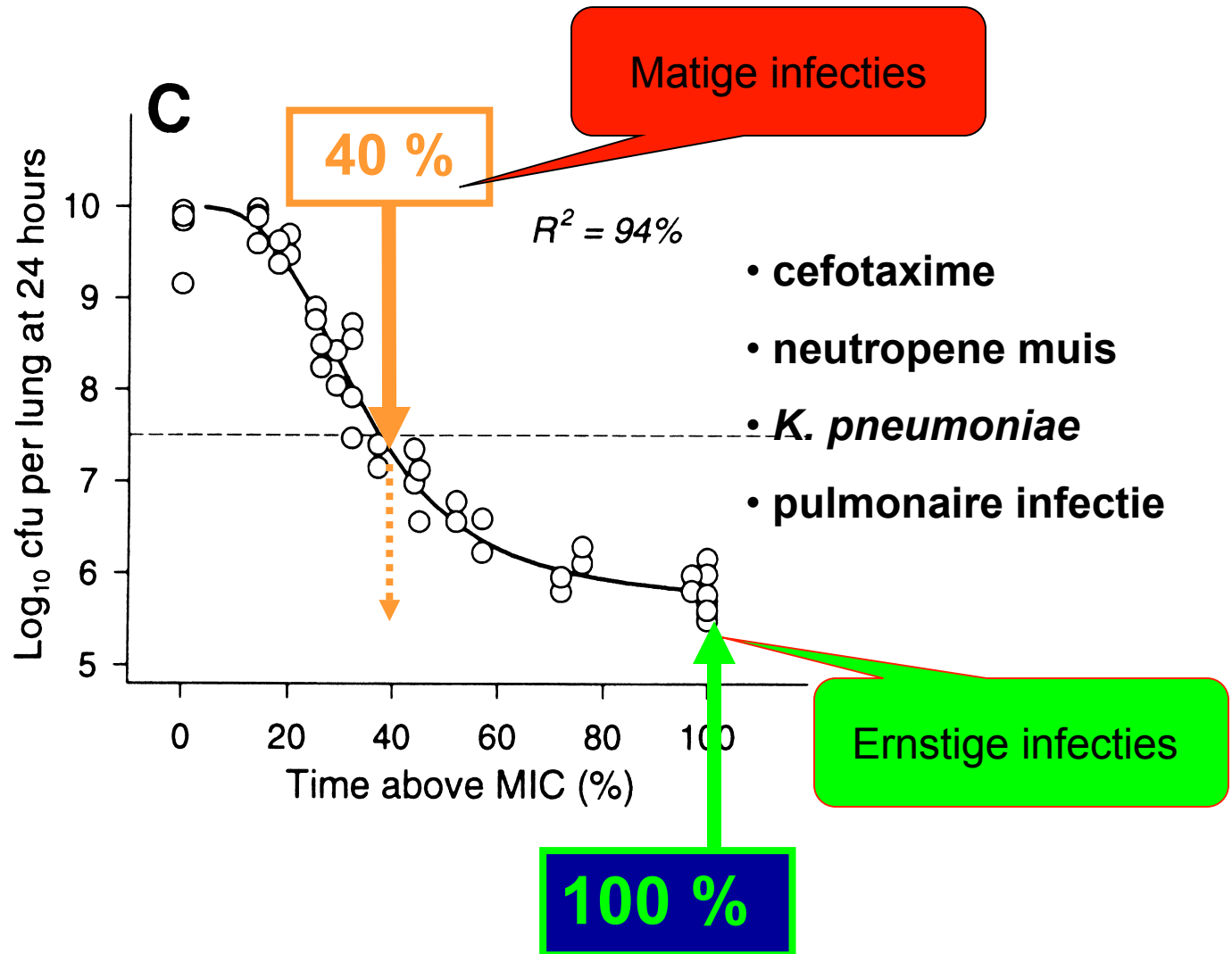
# Antibiotica van Groep # 1

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

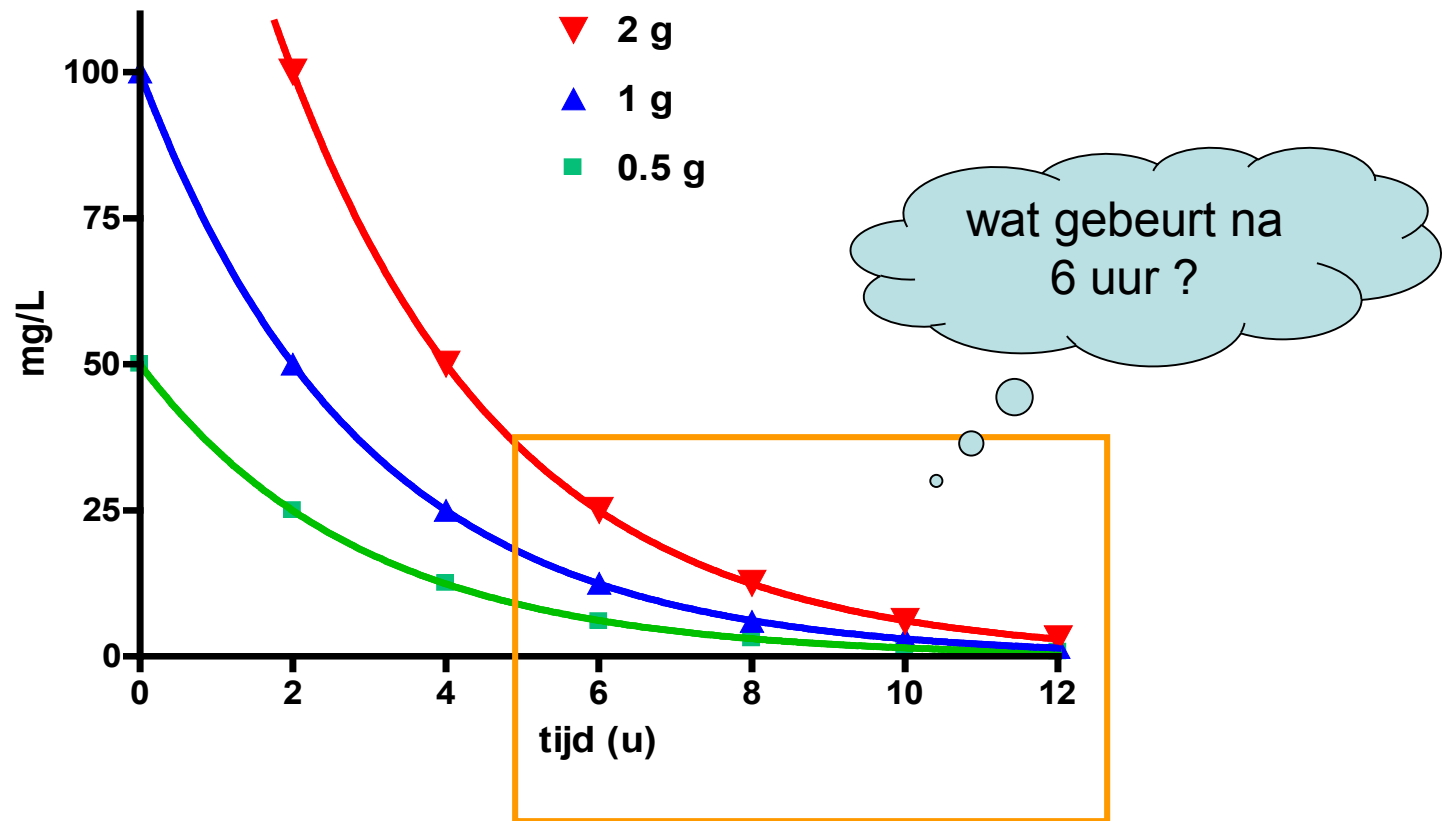
1. Antibiotica met tijdsafhankelijke effecten en geen of weinig aanhoudende nawerking (post-antibiotisch effect)

AB	PK/PD-parameter	Doel
$\beta$ -lactams flucytosine	<b><math>f</math> Tijd &gt; MIC</b>	Duur van de blootstelling maximaliseren

# Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



# Typische farmacokinetiek van een $\beta$ -lactam IV \*



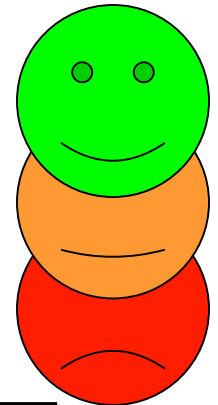
\* éénmalige toediening; halfwaardetijd van 2u ;  $V_d = 0.2$  l/kg

# Typische farmacokinetiek van een $\beta$ -lactam IV \*

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

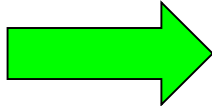


Hoelang zou U graag wachten ?

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

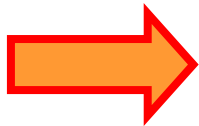


\* éénmalige toediening; halfwaardetijd van 2u ;  $V_d = 0.2$  l/kg

# Optimalisatie van $\beta$ -lactams IV tegenover “hardnekkige” organismen

- 1 g elke 12 u   $f T > MIC = 100 \%$   
voor  $MIC \leq 1.5 \text{ mg/L}$
- 2 g elke 12 u   $f T > MIC = 100 \%$   
voor  $MIC \leq 3 \text{ mg/L} !$
- 2 g elke 8 u   $f T > MIC = 100 \%$   
voor  $MIC \leq 12 \text{ mg/L}$

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



**PK / PD - kritisch punt voor meeste  
IV  $\beta$ -lactamen:  $MIC = 8 \text{ mg/L}$**

# 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 (post-antibiotisch effect)

**AB**

**PK/PD Parameter**

**Doel**

glycopeptiden \*

tetracyclinen

macroliden

linezolid

streptograminen

**AUC<sub>24h</sub> / MIC**

Dag dosis  
optimaliseren

meer over glycopeptiden later...



# Antibiotica van groep # 3

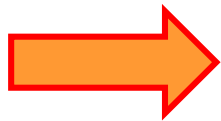
(naar W.A. Craig, 2000; herzien in 2002)

## 3. Bactericide antibiotica concentratie-afhankelijk en met lange nawerking (post-antibiotisch effect)

<b>AB</b>	<b>PK/PD parameter</b>	<b>Doel</b>
aminoglycosiden fluoroquinolonen daptomycine telithromycine amphotericine	<b>piek / MIC</b> <b>en</b> <b>AUC<sub>24h</sub> / MIC</b>	Piek en dag dosis optimaliseren

# Aminoglycosiden: piek is meest kritiek ...

- om nefrotoxiciteit te verminderen, "éénmaal daagse 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



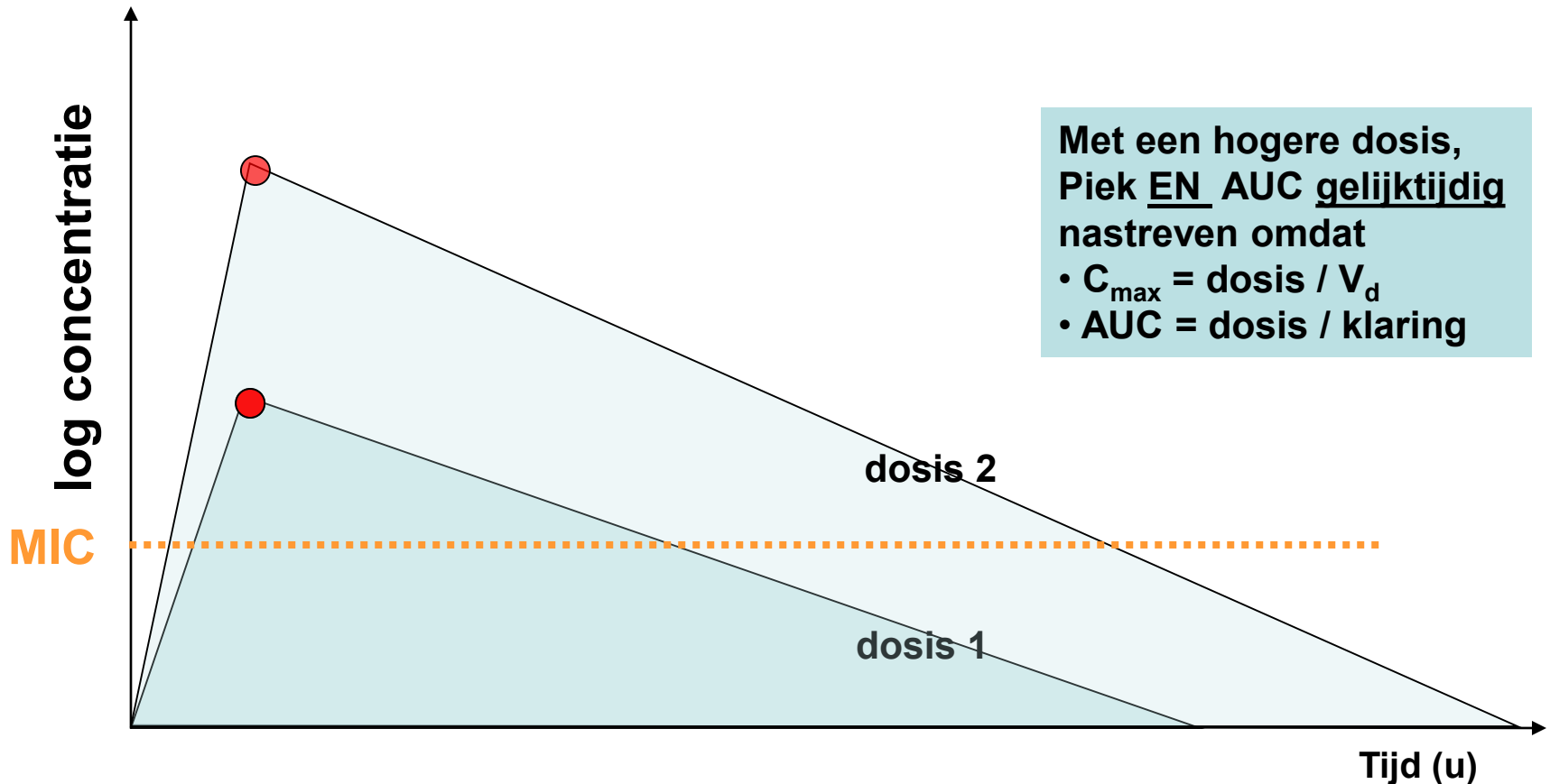
## Kritische PK / PD -punten voor aminoglycosiden

- Genta, Netil, Tobra : 2 mg/L
- Amika : 4 mg/L

# 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 fluorochinolonen in 2 woorden ...

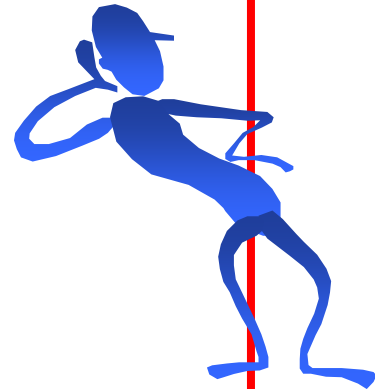
## We herhalen :

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

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

 doeltreffendheid

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



\* Gram + en immunocompetent patiënt

\*\* Gram - en/of immunogecopromitteerde patiënt

# PK/PD breekpunten voor fluoroquinolonen

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

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

# Aanpassing van de dosis volgens de MIC: voorbeeld voor levofloxacin

dagelijkse dosis  
van levofloxacin

$AUC_{24h}^*$

Grens MIC

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

250

23

~ 0.2

500

45

~ 0.4

1000

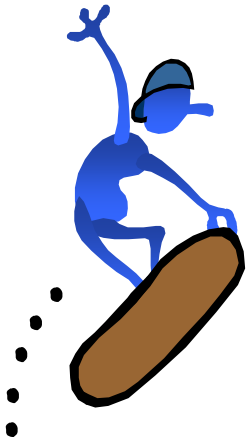
90

~ 0.8

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

\*\* Gram - infectie

welke zijn de  
levofloxacin MIC's  
in Uw omgeving ?

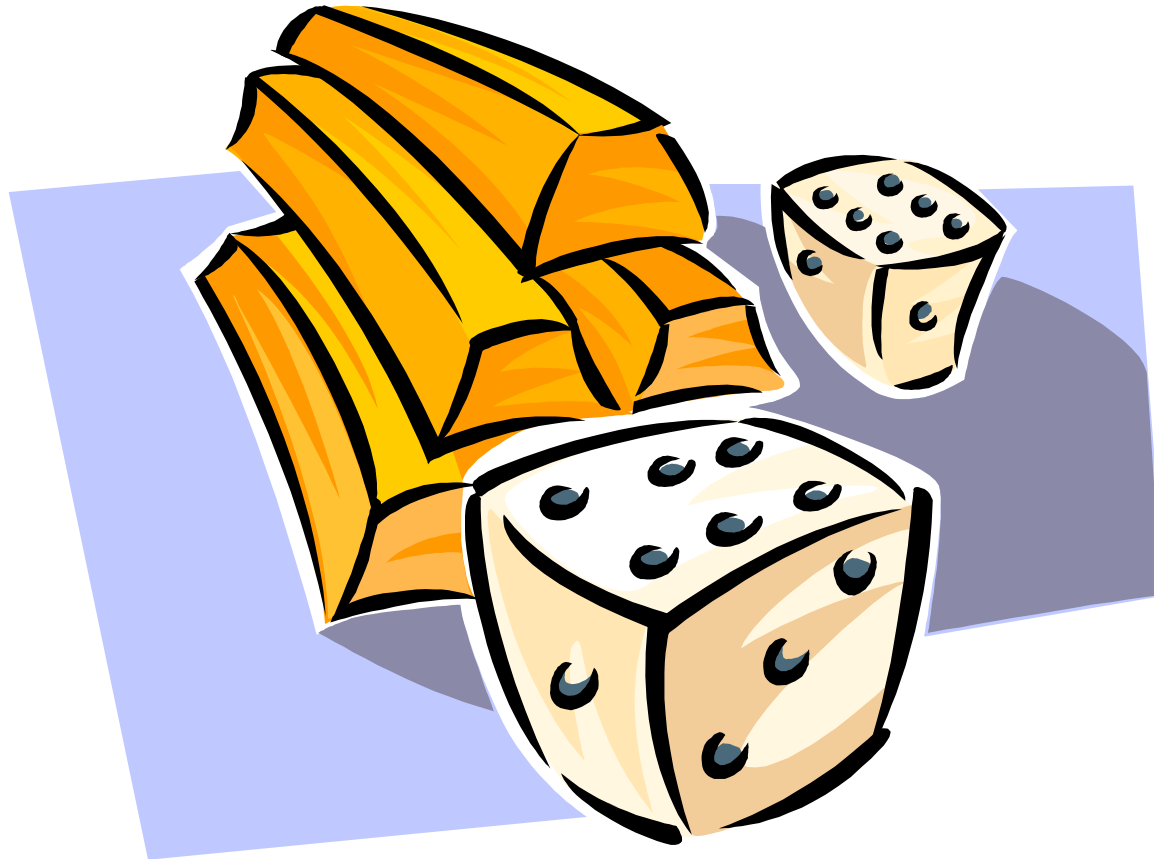


# PK/PD : wat moeten we onthouden ?

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

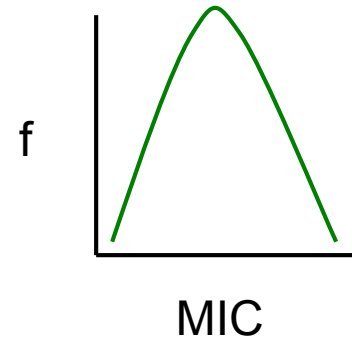
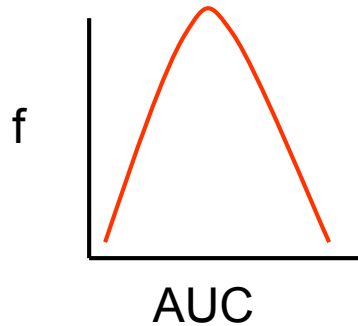
# “Monte Carlo”-simulatie

(voor populatie studies)





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



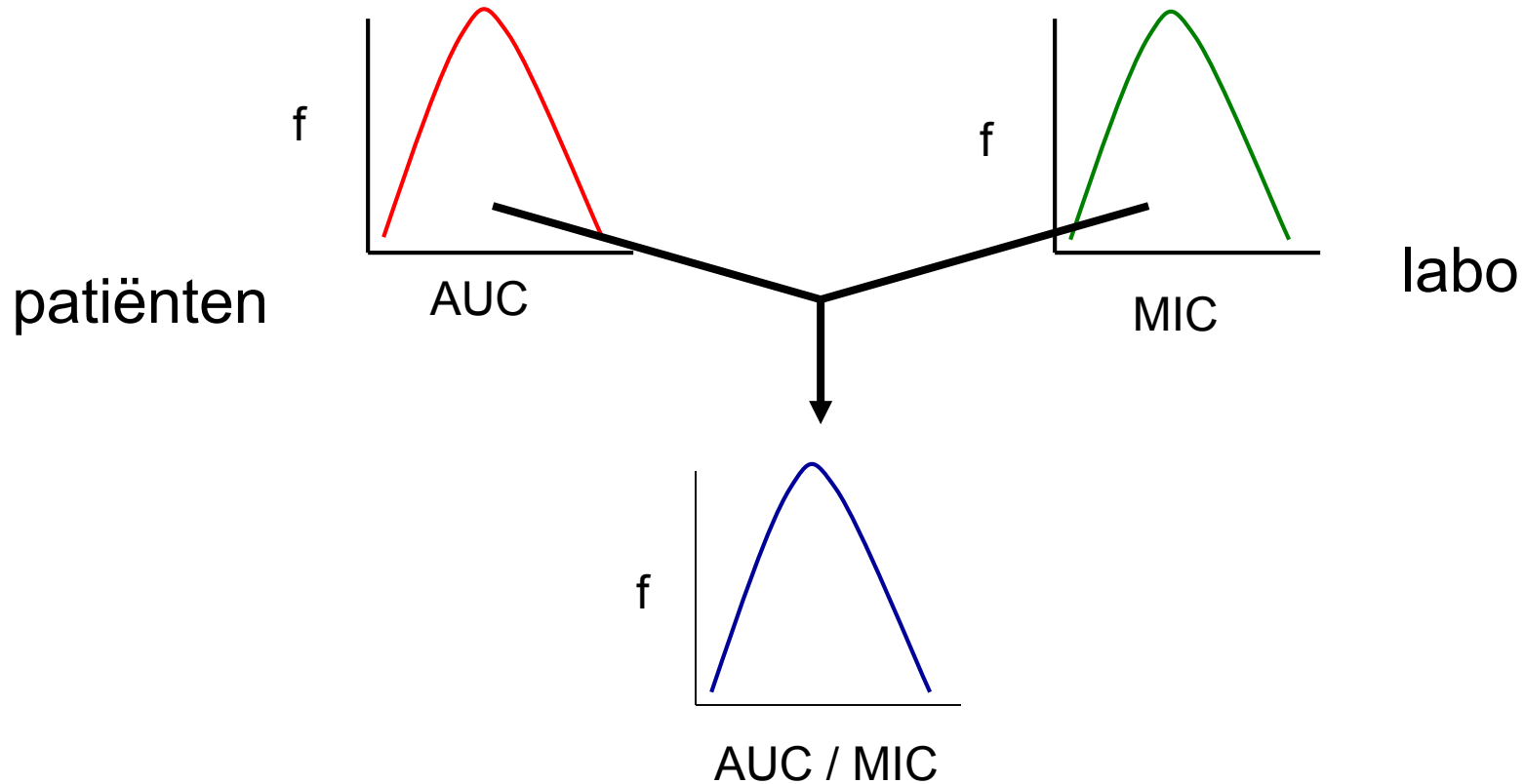
1. AUC-verdeling bij de patiënten (PK)

2. MIC-verdeling van de bacteriën

---

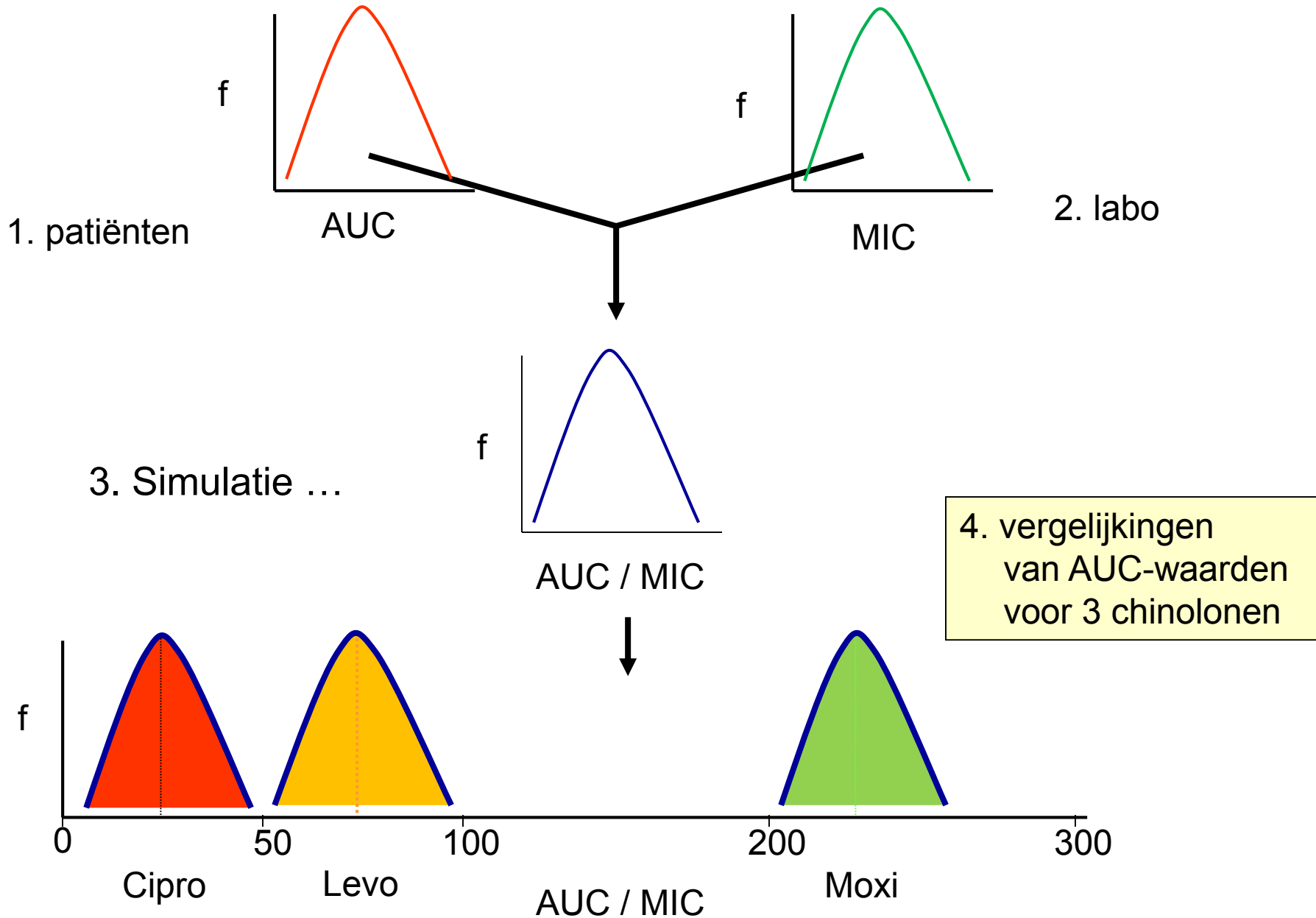
\* dus, voor en chinolone...

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

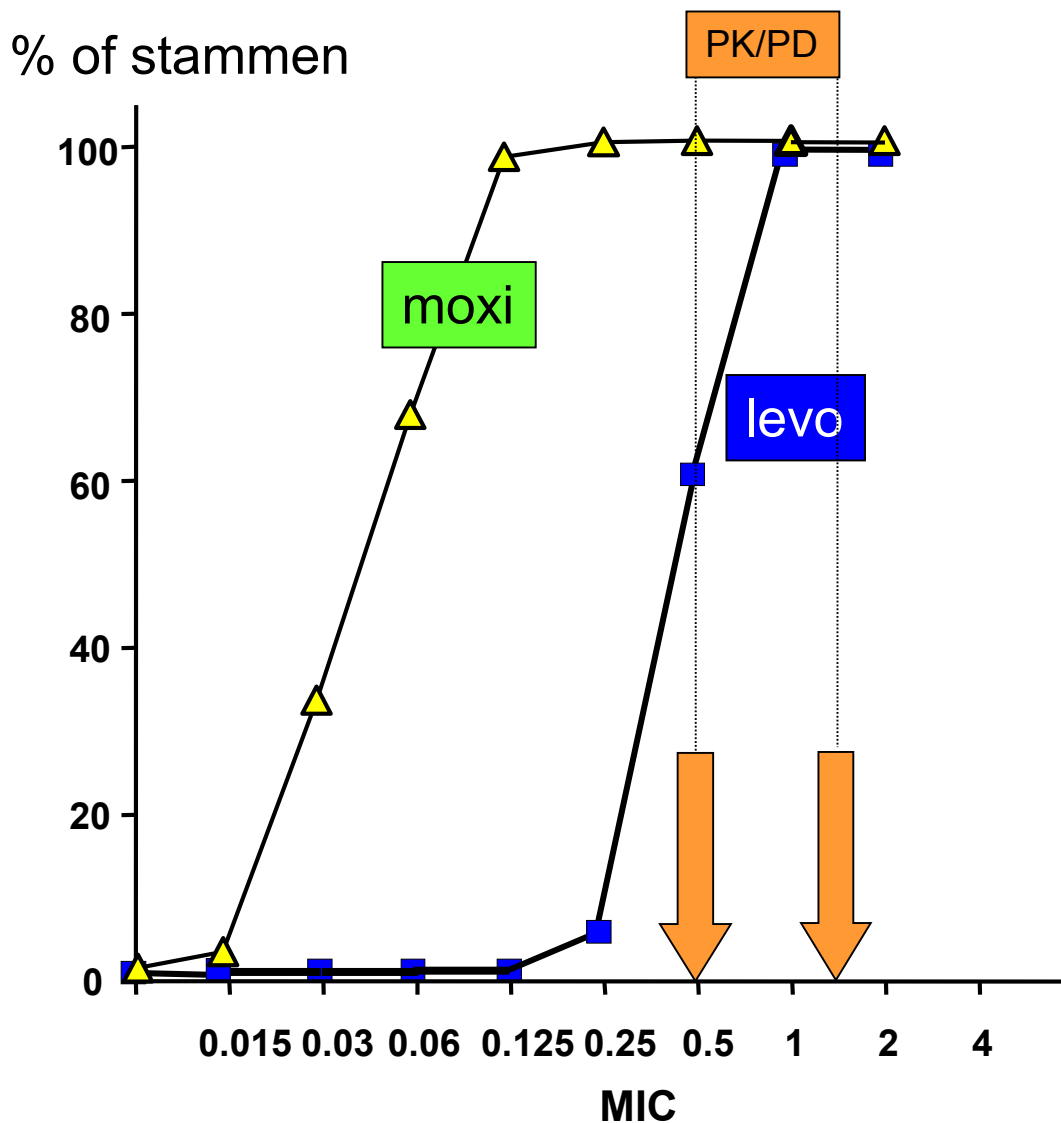


## 3. Simulatie van AUC/ MIC-verdeling

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



# Vergelijking levofloxacin - moxifloxacin voor pneumococcen in België



## Moxifloxacin 400 mg 1x/d

- AUC [(mg/L) x h]: 48
  - $MIC_{max}$ : ~ 0.4-1.5 \*
- piek [mg/L]: 4.5
  - $MIC_{max}$ : ~ 0.4 \*\*

## Levofloxacin 500 mg 1x/d

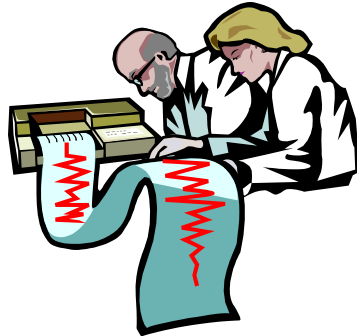
- AUC [(mg/L) x h]: 47
  - $MIC_{max}$ : ~ 0.5-1.5 \*
- piek [mg/L] 5
  - $MIC_{max}$ : ~ 0.4 \*\*

\* AUC/MIC = 30 tot 125

\*\* piek/MIC = 10

MIC gegevens: J. Verhaegen et al., ECCMID 2003  
 Vergelijkbare warden in 2009 (Vanhoof, ECCMID 2009)  
 en tussen 1994 en 2014 (Ceysens et al. PLoS One, 2016:  
 11:e0154816)

# Farmacodynamie: een mix van verschillende methodes



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



# Een originele klinische studie...

**Fluoroquinolonen moeten een voldoende  $AUC_{24h}/MIC$ -ratio bereiken (125) voor effectiviteit tegen Gram-negatieve bacteriën...**

**Hoe hebben we dit geleerd ?**

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

# Een originele klinische studie...

Fluoroquinolonen moeten een voldoende  $AUC_{24h}/MIC$ -ratio bereiken (125) voor effectiviteit tegen Gram-negatieve bacteriën...

Hoe hebben we dit geleerd ?

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

## Pharmacodynamic Se

ALAN FORREST, DAVID J.  
MARY C. BIRM

Center for Clinical Pharmacy Research  
Buffalo, New York 142  
Millard Fillmo

Received 1

hier is het !

1078 FORREST ET AL.

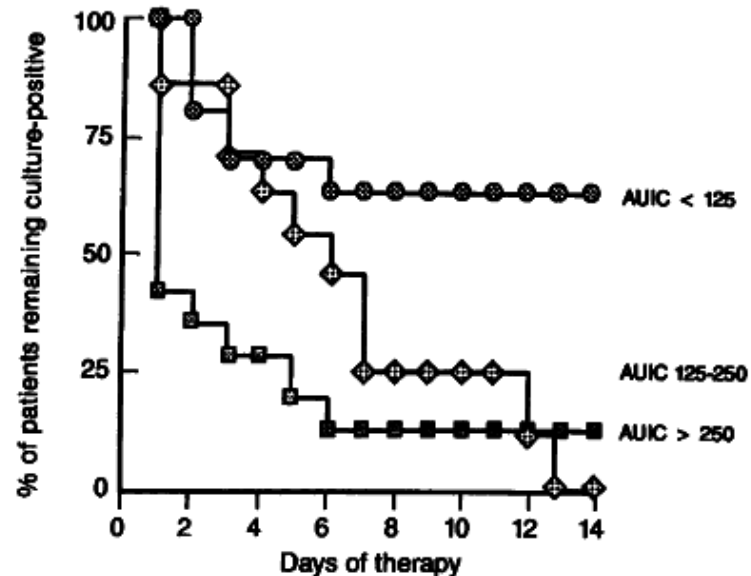


FIG. 5. Time (days of therapy) to bacterial eradication versus AUIC illustrated by a time-to-event (survival) plot. Shown is the day of therapy versus the percent patients remaining culture positive on that day. The three AUIC groups differed significantly ( $P < 0.005$ ).

# Maar hoe kan IK dit gebruiken ?

1. ken het antibioticum en zijn PD parameter
  - tijd-,  $AUC_{24h}$ -, of  $C_{max}$ - afhankelijkheid
2. zoek naar de relevante farmacokinetiek gegevens voor de aanbevolen dosering ...
3. ken de relevante "PK/PD parameter – MIC" verhouding die doeltreffendheid zal bieden
  - $\beta$ -lactams:  $fT > MIC = 30$  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 aan  
de firma...  
(ze kennen  
dat !)

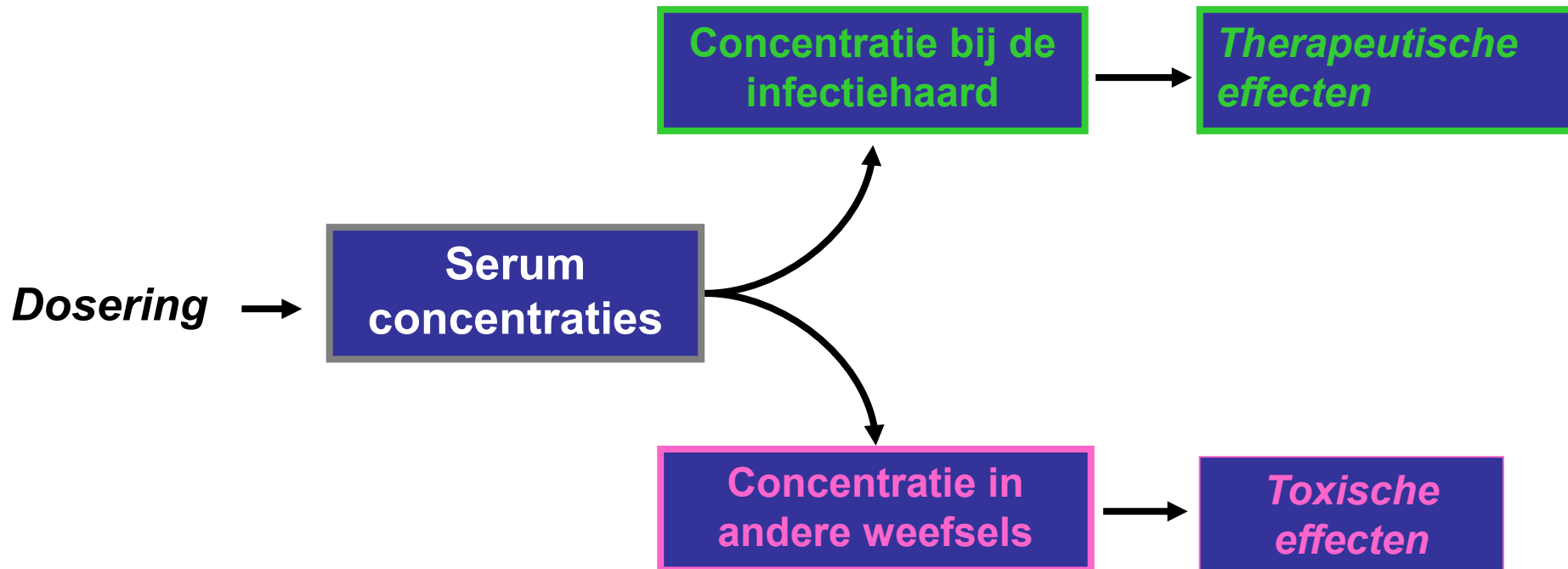
Vraag aan uw  
microbioloog ...  
zij/hij weet dat



# Farmacokinetiek



# Farmacodynamie



# Waar zijn we aanbeland? ...



1. Basis microbiologische parameter: MIC



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



**3. Toepassingen**

- **EUCAST breekpunten**
- **Therapeutic Drug Monitoring**
- **continu infuus**



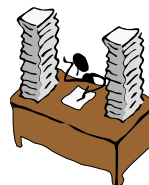
4. Resistentie



5. Enkele woorden over toxiciteit



6. Geselecteerde referenties



# Breekpunten ?



Vérité en-deçà des Pyrénées, erreur au-delà.

The frontispiece of Geert Hofstede's influential book, *Culture's consequences: Comparing values, behaviors, institutions, and organizations across nations* (Hofstede, 2001) includes the following quote: "Vérité en-deçà des pyrénées, erreur au-delà". Written about 350 years ago by the French mathematician and physicist Blaise Pascal and included in his *Pensées*, Hofstede's translation is "There are truths on this side of the Pyrenees that are falsehoods on the other."

# Waartoe dienen breekpunten?

Om eerlijk te zijn, heb ik het mij al dikwijls afgevraagd...



# Wat is een breekpunt ?

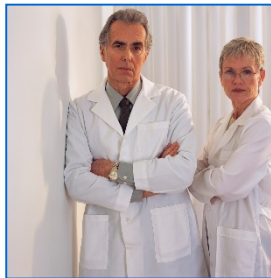
- Een 'magisch getal' dat ***in vitro*** bepaald wordt door de microbioloog en dat tot doel heeft te voorspellen of het antibioticum doeltreffend zal zijn ***in vivo***.
- De *in vitro* verkregen waarden vormen een continue functie. Het verkregen cijfer wordt echter als volgt geïnterpreteerd...

– gevoelig ... **(S)**

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

– intermediair... **(I)**

– resistent ... **(R)**

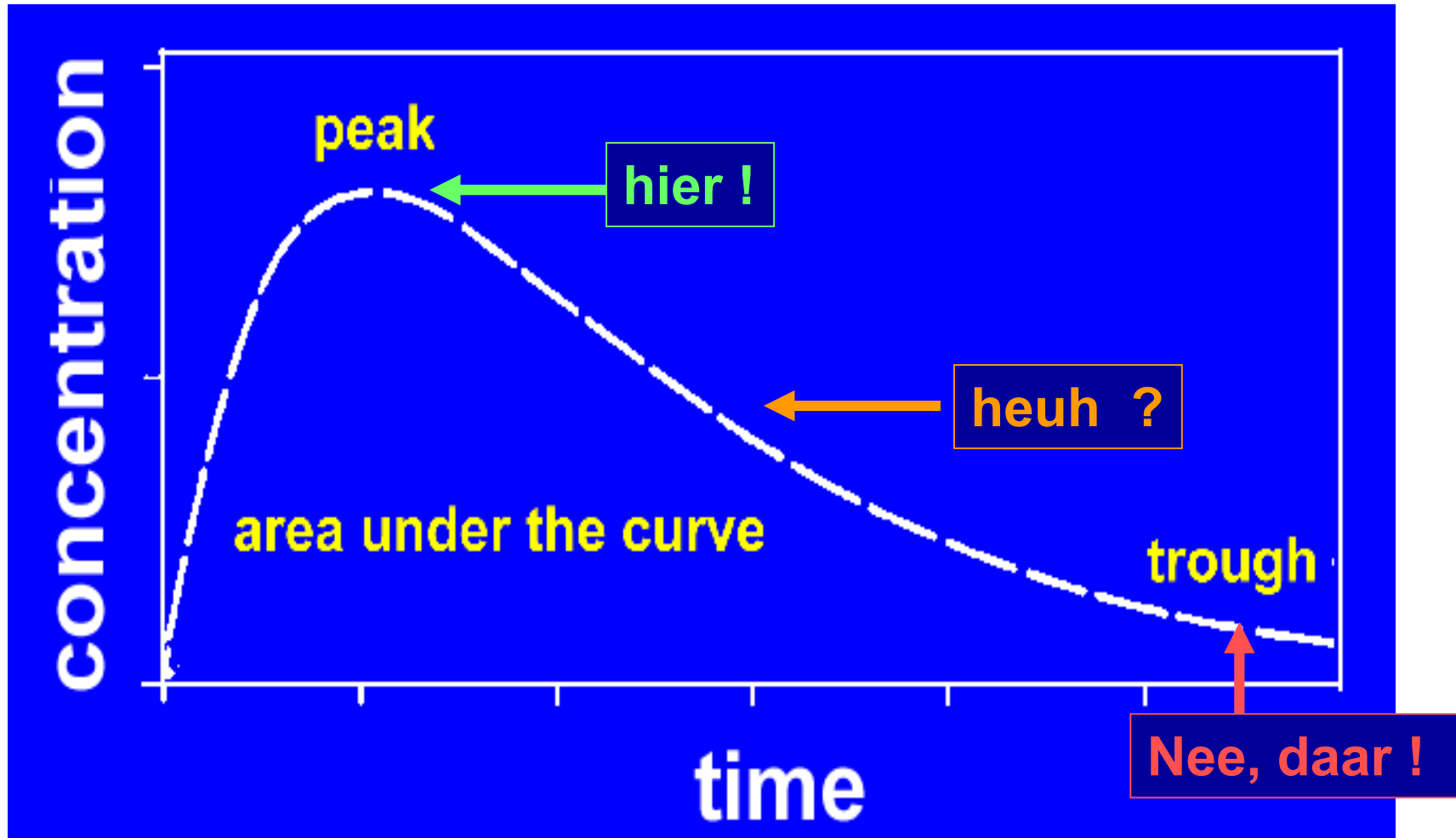


Ja, dan moesten normaal de  
breekpunten  
PK/PD in rekening brengen

...

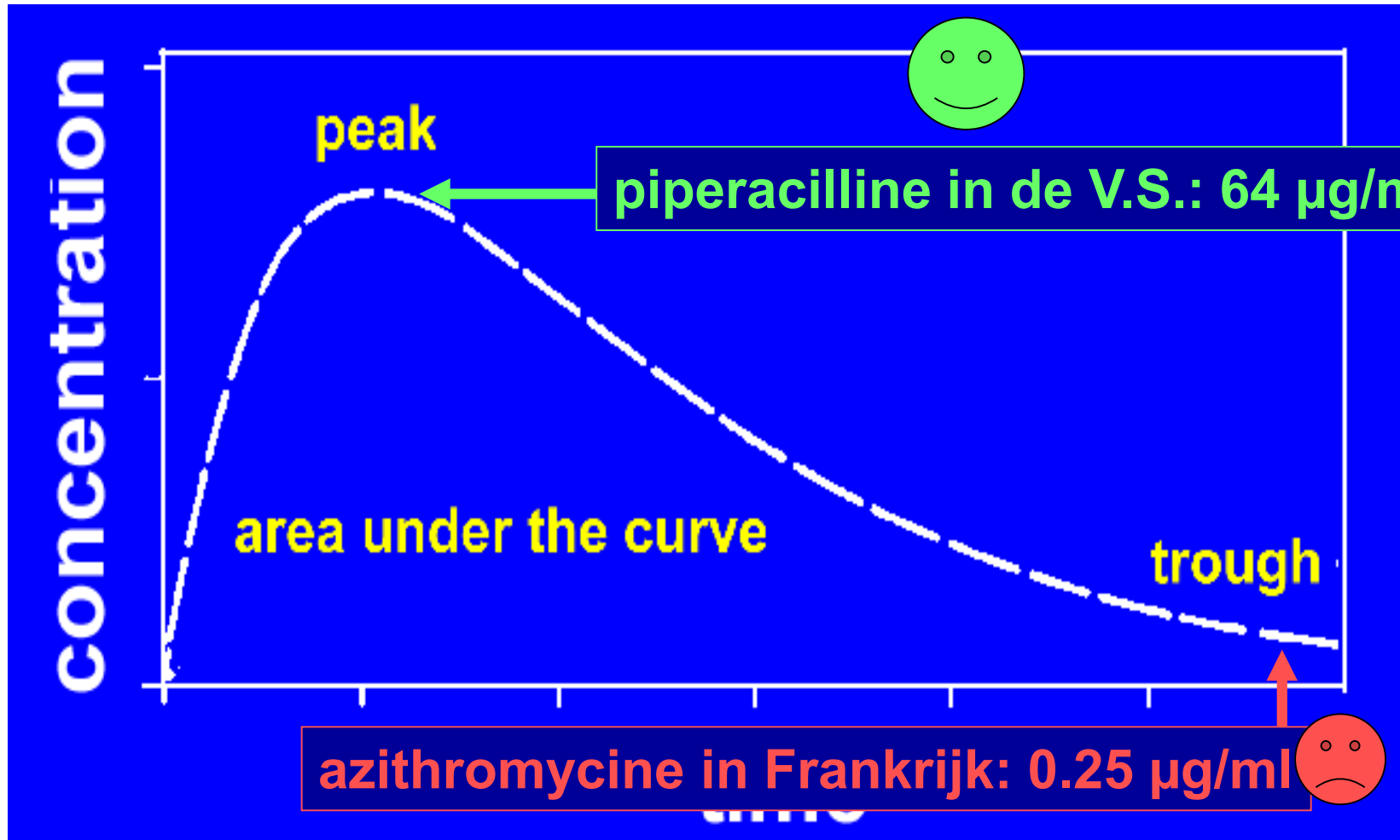
<sup>1</sup> kan omgezet worden in een MIC (zie verder); geautomatiseerde systemen gebruiken groeisnelheid...

Waar moet het breekpunt liggen ten opzichte van serum concentraties?



# Piek of Dal ?

Oude breekpunten: nog een voorbeeld van de verschillen tussen Amerikanen en Fransen !





# Maar ook tussen de Europeanen onderling ...



Naar Mouton, 8th ISAP symposium, Nijmegen, 2001



# Wat was HET probleem ?

- Europa had verschillende nationale breekpuntcommissies ... en daardoor verschillende breekpunten voor eenzelfde antibioticum... \*
- De Amerikaanse breekpunten werden door het NCCLS\*\* vastgesteld. Maar deze waren:
  - niet (altijd) rationeel en realistisch (te hoog !)
  - beïnvloed door de specifieke Amerikaanse situatie (dosering, resistentiepatronen, industrie, enz...)
  - en ... verschillend van de nationale breekpunten in Europa

---

\* Bij gebrek aan een nationale commissie, gebruikten Belgische microbiologen meestal de NCCLS breekpunten ...

\*\* *National (US) Committee for Clinical Laboratory Standards* (nu CLSI)

# Een eenvoudig voorbeeld

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

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

# Wat is EUCAST ?

*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

- in 1997 opgestart
- met steun van
  - *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*
  - **Nationale Breekpuntcommissies in Europa (GB, F, D, NL, N, S)**
- gefinancierd door
  - **ESCMID**
  - **Nationale Breekpunten Commissies**
  - **DG-SANCO van de Europese Unie (E-CDC vanaf 2008)**

# Doelstellingen van EUCAST

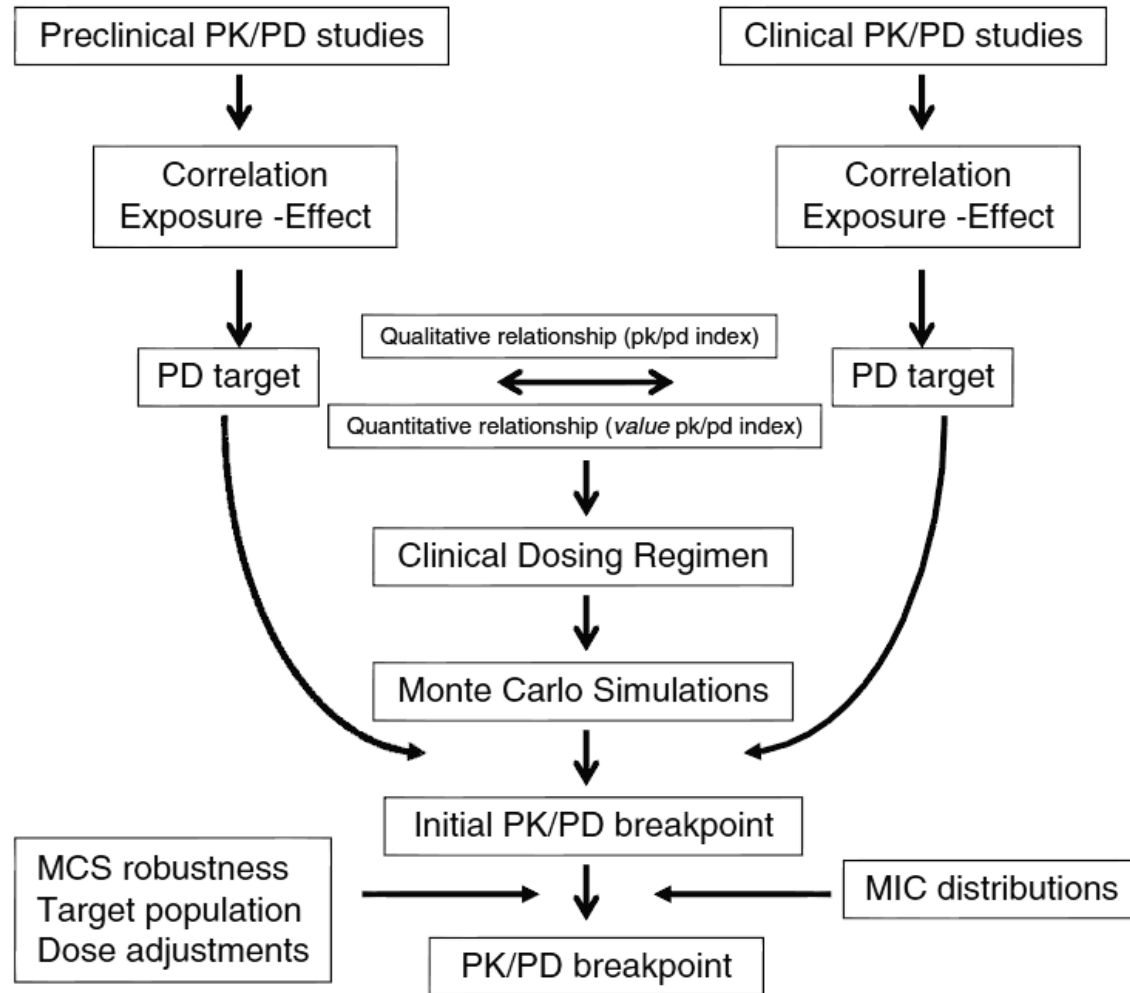
- **In Europa**

- **gemeenschappelijke** breekpunten opstellen voor de opvolging/surveillance van antibioticaresistentie
- de **klinische breekpunten** voor bestaande antibiotica en nieuwe moleculen **harmoniseren op een rationele manier (met o.a. PK/PD)**
- **standaardisatie** van de gebruikte **methoden** bevorderen
- **samenwerken** met de groepen die zich buigen over gevoeligheidsbepalingen en epidemiologie van de resistentie
- de **Europese Unie adviseren** i.v.m. de gebruikte methoden en de interpretatie van de genomen maatregelen

- **In de wereld**

- met andere groepen (bv. CLSI [nieuwe naam van het NCCLS]) samenwerken teneinde een internationale consensus te bereiken over de methoden voor gevoeligheidsbepaling en, indien mogelijk, ook voor de breekpunten

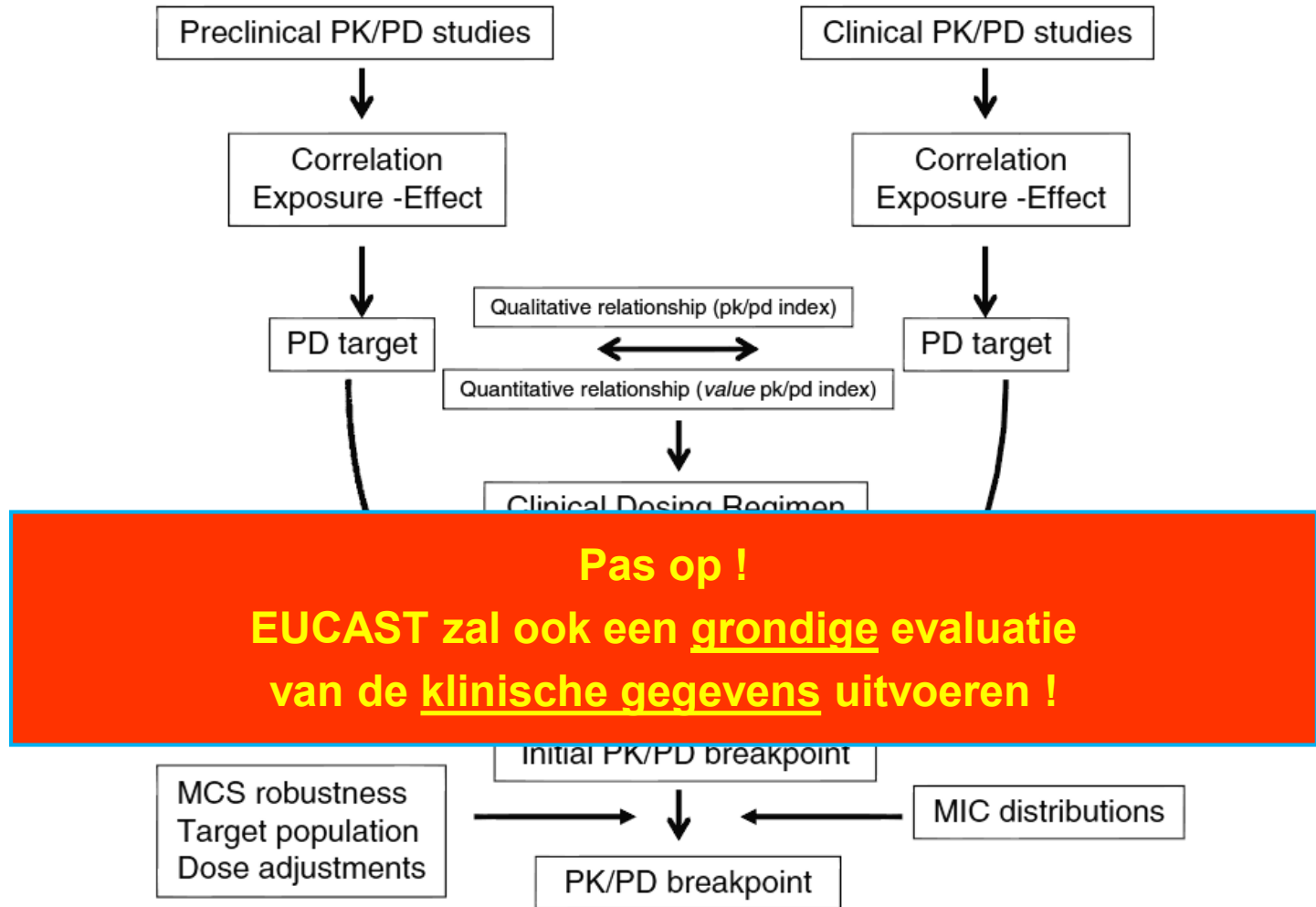
# Breakpoint instelling: de EUCAST weg



**Fig. 3.4** Summary of the process of setting PK/PD breakpoints by EUCAST (Mouton et al. 2012)



# Breakpoint instelling: de EUCAST weg



**Fig. 3.4** Summary of the process of setting PK/PD breakpoints by EUCAST (Mouton et al. 2012)

In: Fundamentals of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Vinks, Derendorf & Mouton, eds., Springer



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	0.5	1	5	22	19
Ciprofloxacin, <i>Salmonella</i> spp. <sup>1</sup>	0.06	0.06		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>
Pefloxacin (screen), <i>Salmonella</i> spp. <sup>1</sup>	NA	NA	5	24 <sup>B</sup>	24 <sup>B</sup>
Levofloxacin	1	2	5	22	19
Moxifloxacin	0.5	1	5	20	17
Nalidixic acid (screen)	NA	NA		NA	NA
Norfloxacin	0.5	1	10	22	19
Ofloxacin	0.5	1	5	22	19

Bron: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

zie zip

Deze zijn VEEL lager dan 2015 CLSI breekpunten die S ≤1 and R > 4 voor ciprofloxacin en S ≤2 and R > 8 voor ofloxacin) zijn

maar dicht bij de PK/PD breekpunten...

# PK/PD breekpunten voor fluoroquinolonen

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

**EUCAST  
breekpunten**

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 ?



# EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

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



## Clinical breakpoints

Clinical breakpoints are for everyday use in the clinical laboratory to aid therapy.

In EUCAST tables, the I-category is not listed. It is implied as the value between the S-breakpoint and the R-breakpoint.

For a breakpoint listed as  $S \leq 1$  mg/L and  $R > 8$  mg/L the intermediate category is 2 - 8 (technically  $> 1 - 8$ ) mg/L.

For a breakpoint listed as  $S \geq 22$  mm and  $R < 18$  mm the intermediate category is 18-21 mm.

[Clinical breakpoints - bacteria \(v 2.0\)](#) - pdf file for printing (2012-01-01)

[Clinical breakpoints - bacteria \(v 2.0\)](#) - Excel file for screen (2012-01-01)

*A new set of tables for antibacterials were uploaded on Feb 23, 2012, only because all links to MIC distributions were updated because the database was moved.*

[Ceftaroline clinical MIC and zone diameter breakpoints](#) (addendum 3 October, 2012). Work to determine zone diameter breakpoints for other species than *S. aureus* is ongoing.

*Breakpoints published in Addendum during the year will be part of the next version of the full Clinical breakpoint tables valid from early January each year.*

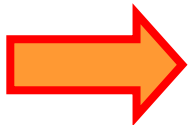
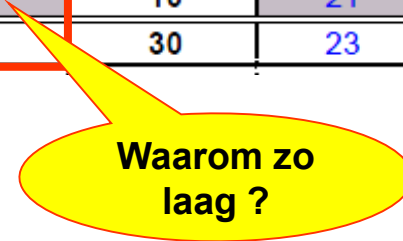
voor (bijna) alle antibiotica zijn EUCAST breekpunten nu vrij beschikbaar op <http://www.eucast.org> (surf naar "Clinical breakpoints")

Ook de meest recente !

## Enterobacteriaceae

Cephalosporins <sup>1</sup>	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Cefepime	1	4	30	24	21
Ceftazidime	1	4	10	21	18
Ceftriaxone	1	2	30	23	20

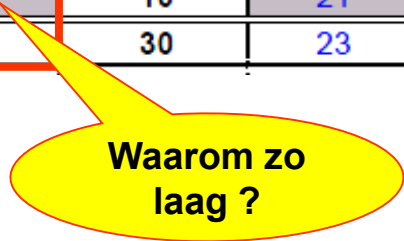
Bron: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)



**Herrinering:**  
**PK / PD - kritisch punt voor een β-lactam IV was 8 µg/ml ...**

Cephalosporins <sup>1</sup>	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Cefepime	1	4	30	24	21
Ceftazidime	1	4	10	21	18
Ceftriaxone	1	2	30	23	20

Bron: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)



1. The cephalosporin breakpoints for Enterobacteriaceae will detect all clinically important resistance mechanisms (including ESBL, plasmid mediated AmpC). Some strains that produce beta-lactamases are susceptible or intermediate to 3rd or 4th generation cephalosporins with these breakpoints and should be reported as found, i.e. the presence or absence of an ESBL does not in itself influence the categorization of susceptibility. In many areas, ESBL detection and characterization is recommended or mandatory for infection control purposes.



# En voor *Pseudomonas*...

## *Pseudomonas* spp.

	MIC breakpoint (mg/L)	
	S ≤	R >
Piperacillin <sup>1</sup>	16	16
Piperacillin-tazobactam <sup>1,2</sup>	16	16
Ticarcillin <sup>3</sup>	16	16
Ticarcillin-clavulanate <sup>2,3</sup>	16	16
Cefepime	8 <sup>1</sup>	8
Ceftazidime	8 <sup>1</sup>	8
Doripenem	1	4
Ertapenem	-	-
Imipenem	4 <sup>1</sup>	8
Meropenem	2	8
Ciprofloxacin	0.5	1
Levofloxacin	1	2

Oude piperacilline NCCLS breekpunten voor *Pseudomonas* waren S ≤ 64 en R ≥ 128 !!!

Bron: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

zie zip

Kortom, het gebruik van EUCAST beekpunten zal U helpen om

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

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

- Breekpunten van EUCAST kunnen onmiddellijk door iedereen gebruikt worden op basis van MIC ...
- De nationale commissies (GB, F, NL, D, N, S) hebben zich ertoe verbonden om de breekpunten van EUCAST in hun respectievelijke landen te implementeren ... en de andere landen volgen nu...
- Het merendeel van de automatische systemen kan vanaf nu geherprogrammeerd worden om breekpunten van EUCAST te gebruiken  
(details op [http://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/compliance\\_of\\_manufacturers/](http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/compliance_of_manufacturers/))
- Er is nu een Europese standaard voor antibioticum disks beschikbaar

Alle details (en meer) zijn op <http://www.eucast.org>

## En wat voor België / Et en Belgique ?



**Il y a eu beaucoup de discussions ...**

**De *Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie*  
*/Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique*  
heeft de operatie gestuurd ...**

**Er bestaat nu een Belgische "*National Antibiotic Committee*" (NAC; niet te verwarren met BAPCOC) om de lokale situatie te volgen en problemen op te lossen (Voorzitter: Prof. J. Van Eldere [UZ Gashuisberg])**

**De meeste labo's zijn nu veranderd van CLSI naar EUCAST !**

**Les francophones en Nederlandstaligen gaan akkoord !!**

# Implementation of EUCAST breakpoints, April 2016

## % Laboratories

- >50%
- 10-50%
- <10%
- No information



Countries not on this map:

Australia

Brazil

Canada

Iceland

Israel

Morocco

New Zealand

South Africa

USA

# EMEA – EUCAST SOP



European Medicines Agency  
Standard Operating Procedure

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

## 1. Purpose

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

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



# EMEA – EUCAST voor nieuwe antibiotica

- Antibiotica die al geregistreerd werden met EUCAST breekpunten
  - Tigecycline
  - Daptomycine
  - Telavancine
  - Ceftaroline
  - Ceftobiprole (decentralized procedure)
  - Bedaquilin (antituberculosis agent)
  - Ceftozolane/tazobactam (antipseudomonal cephalosporin)
  - Oritavancin (lipoglycopeptide in “once” administration)
  - Dalbavancin (lipoglycopeptide in “once-a-week” administration)
  - Tedizolid (oxazolidinone with less myelotoxicity and shorter duration of treatment)
  - Ceftazidime/avibactam (activity against ESBL [class A, B and some D] not inhibited by tazobactam)
  - ...
- En meer nieuwe antibiotica in ontwikkeling...

# Therapeutic Drug Monitoring ?

- $\beta$ -lactams:  $f T > MIC = 30$  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):  $AUC_{24h} = 7-10 \times MIC$

# Therapeutic Drug Monitoring: aminoglycosiden (1)

- $C_{\max} = 8 \times \text{MIC}$
- EUCAST breekpunten:

## Enterobacteriaceae

Aminoglycosides <sup>1</sup>	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Amikacin	8	16	30	16	13
Gentamicin	2	4	10	17	14
Netilmicin	2	4	10	15	12
Tobramycin	2	4	10	15	12

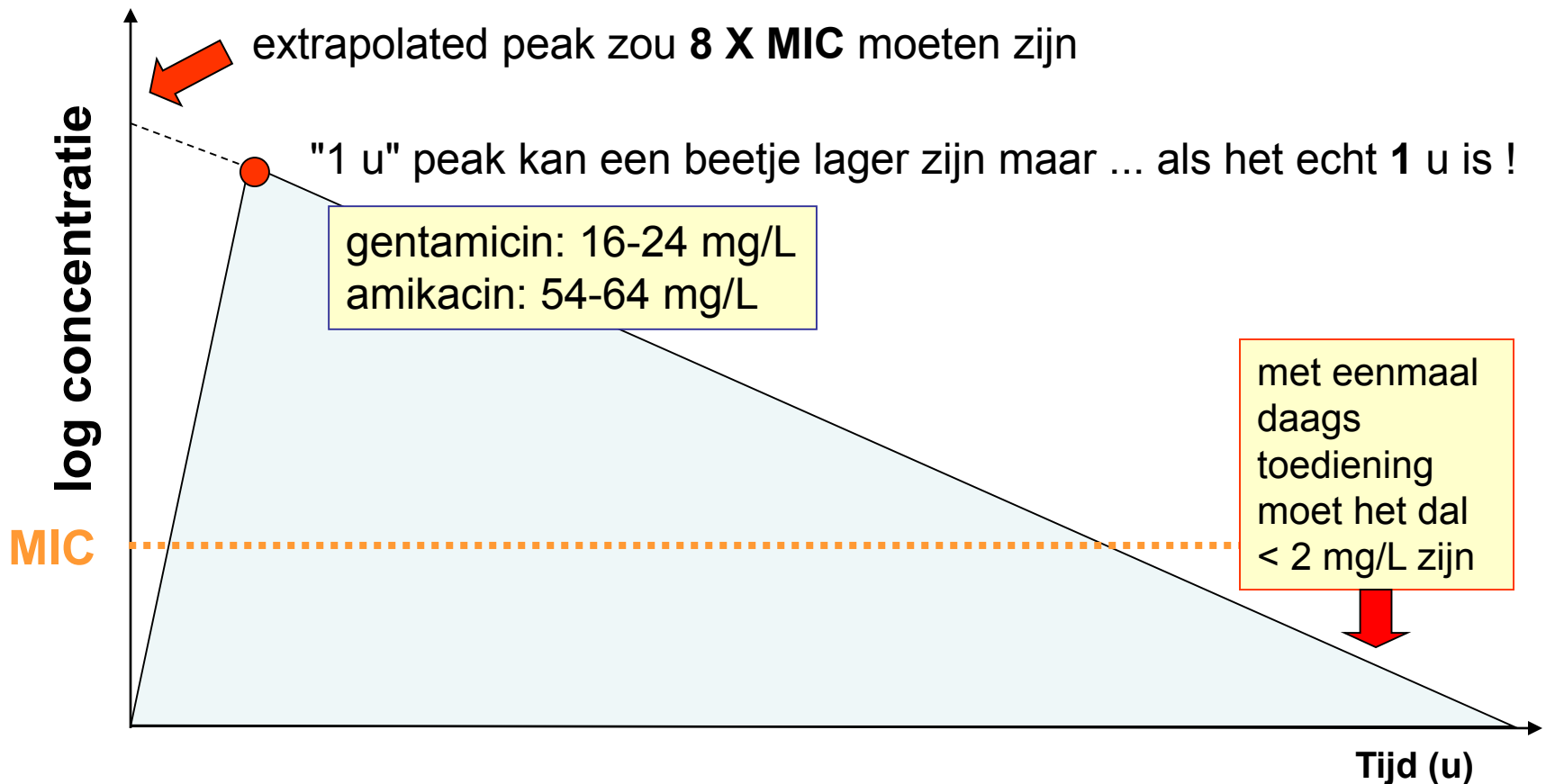
Bron: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)



➔ Piek moet tenminste 16 (gentamicin) tot 64 (amikacin) mg/L zijn om de limiet van gevoeligheid ( $\leq S$ ) te bereiken

# Therapeutic Drug Monitoring: aminoglycosiden (2)

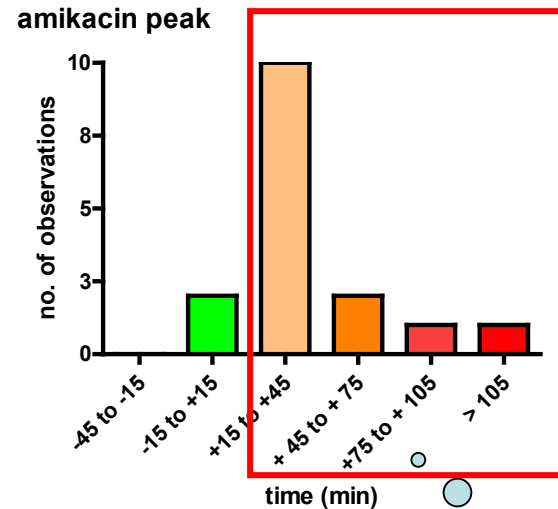
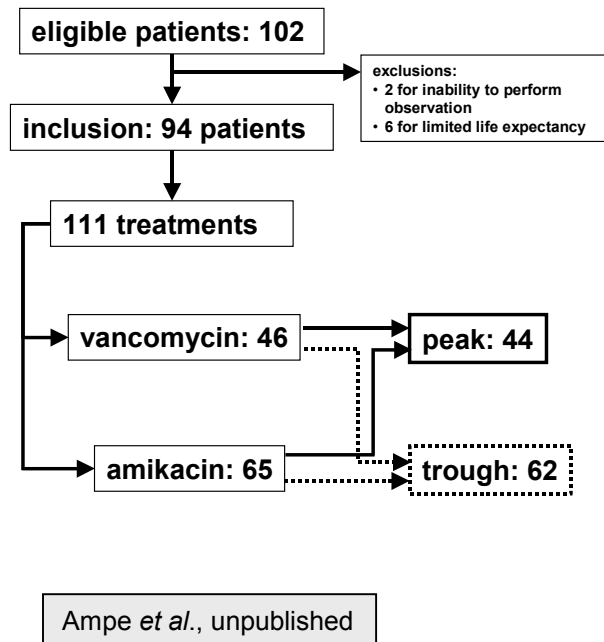
Aminoglycosiden (korte halfwaardetijd !):



# Therapeutic Drug Monitoring: aminoglycosiden (3)

Aminoglycosiden: probleem met de piek is de correcte tijd !

Een "klinische apotheker" studie over "klassieke toediening" van amikacin (1 X / dag en "piek en dal" staalname)



Meeste stalen werden NIET binnen de correcte tijdsperiode afgenomen...

# Therapeutic Drug Monitoring: aminoglycosiden (4)

Aminoglycosiden: de "Nicolau" nomogram met ~ 8 u staalname

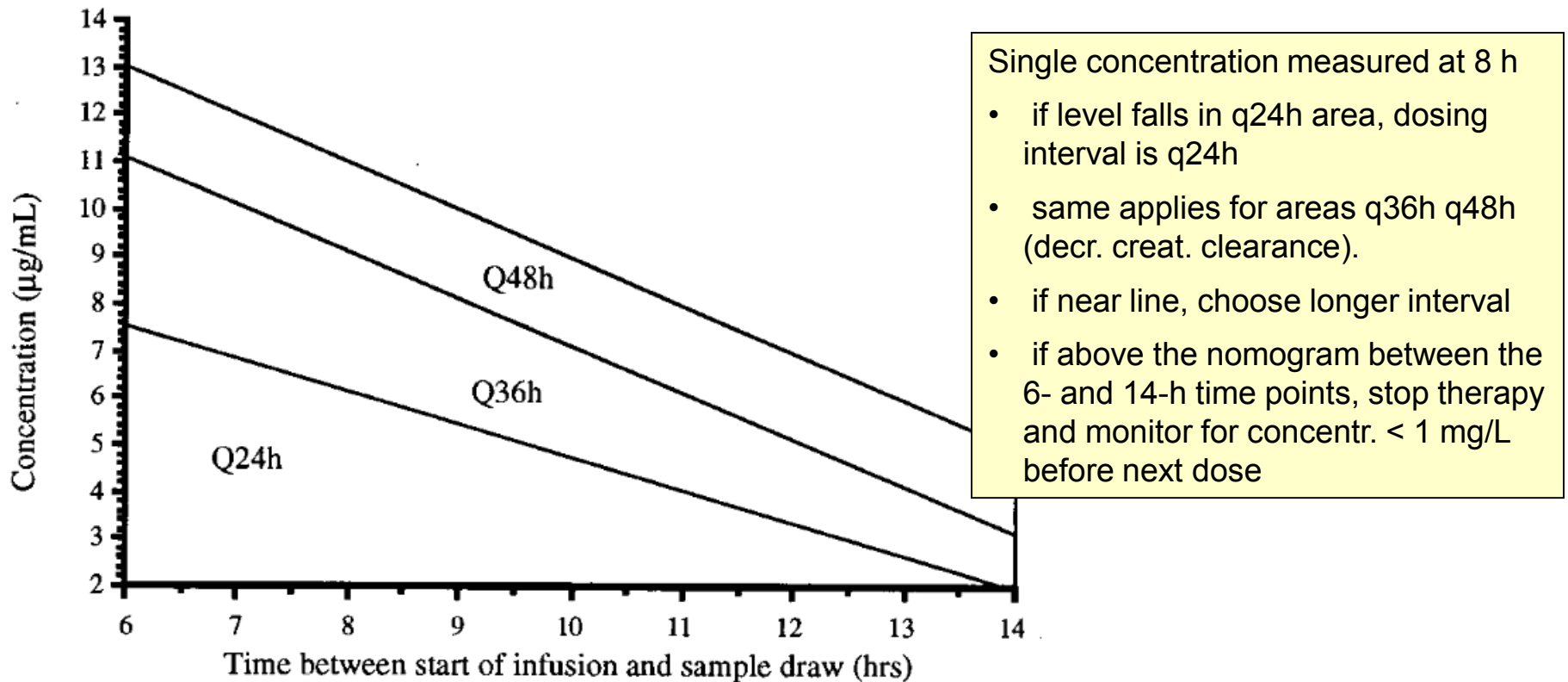


FIG. 1. ODA nomogram for gentamicin and tobramycin at 7 mg/kg.

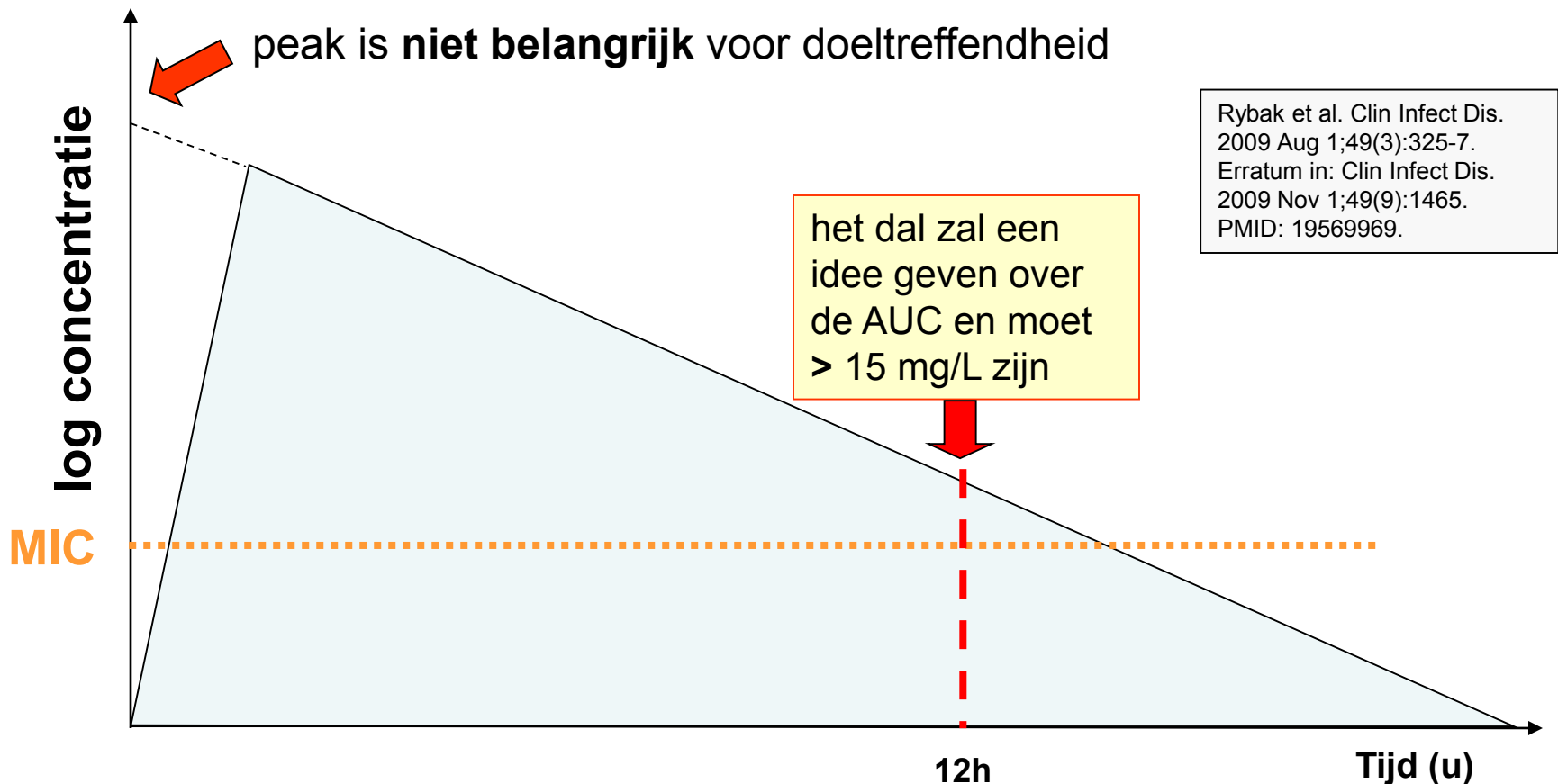
Nicolau et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Mar;39(3):650-5. PubMed PMID: 7793867;

zie zip

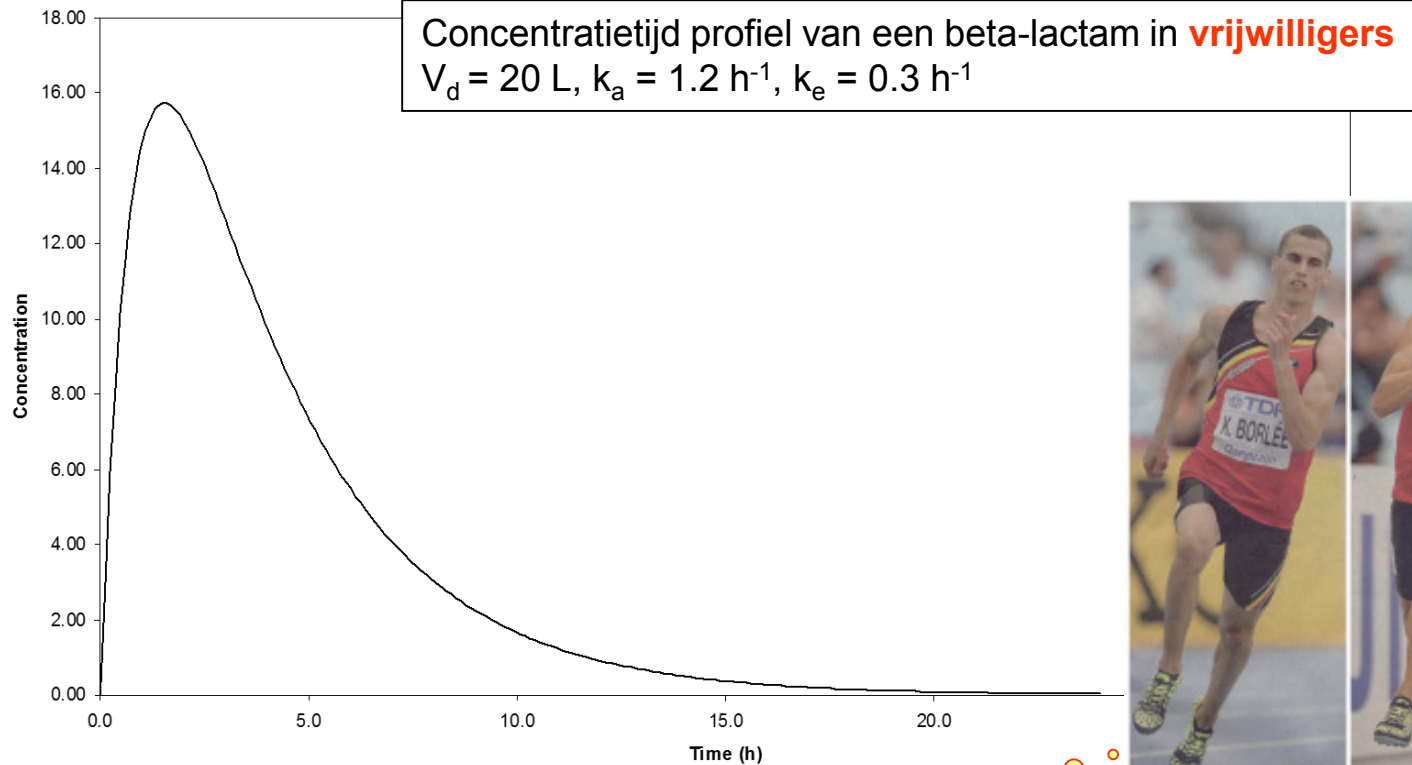
# Therapeutic Drug Monitoring: vancomycin

Vancomycin ( $AUC_{24h}$ -afhankelijk antibioticum – lange halwaardetijd)

➤ dal is genoeg ...



# En voor $\beta$ -lactams ?



Maar zijn we allen  
echt gelijk ?



# Wat is een "standard" patiënt ?



**gewicht**



**lengte**



**ziekte**



**fysieke**



**conditie**



**leeftijd**



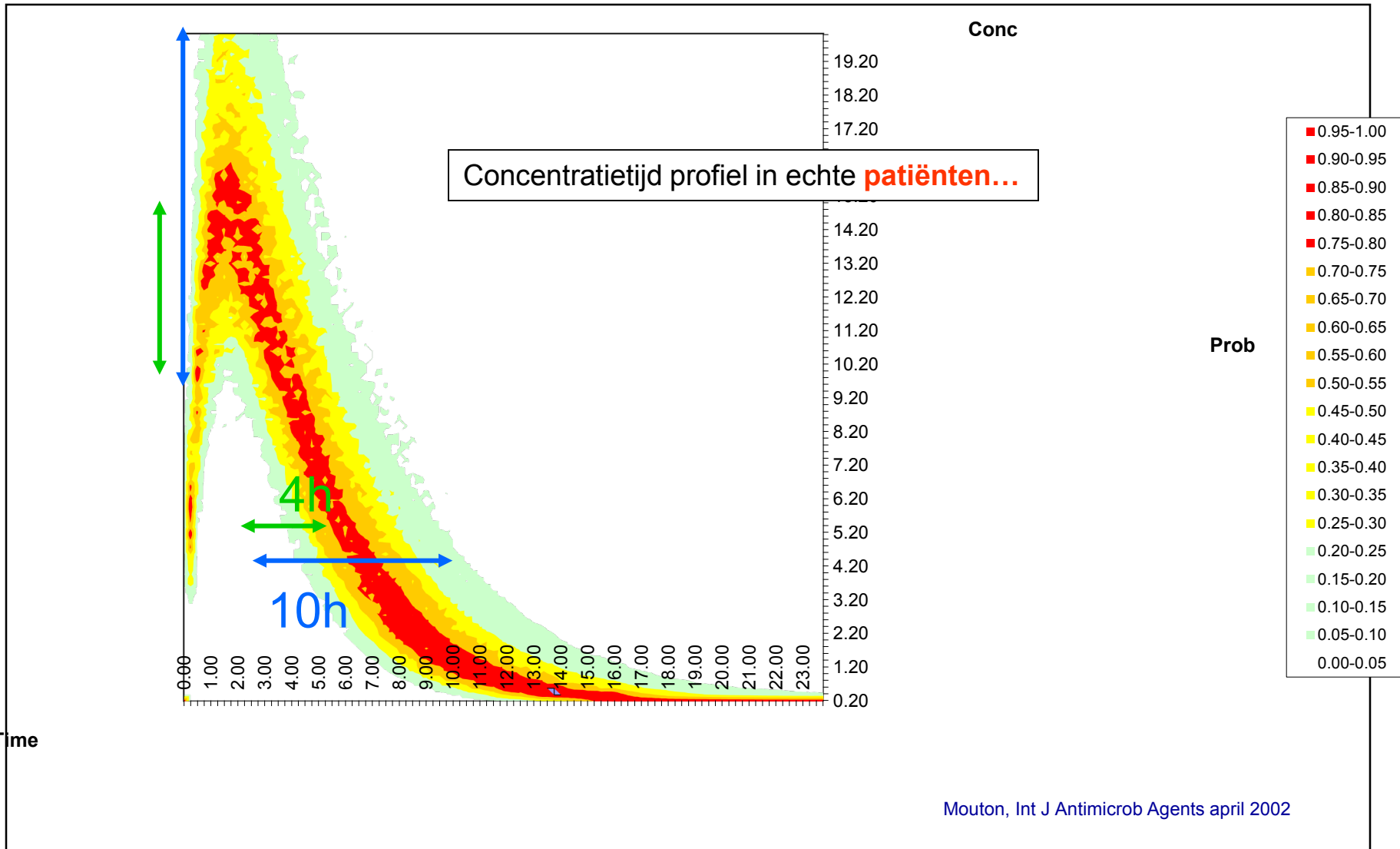
**race**



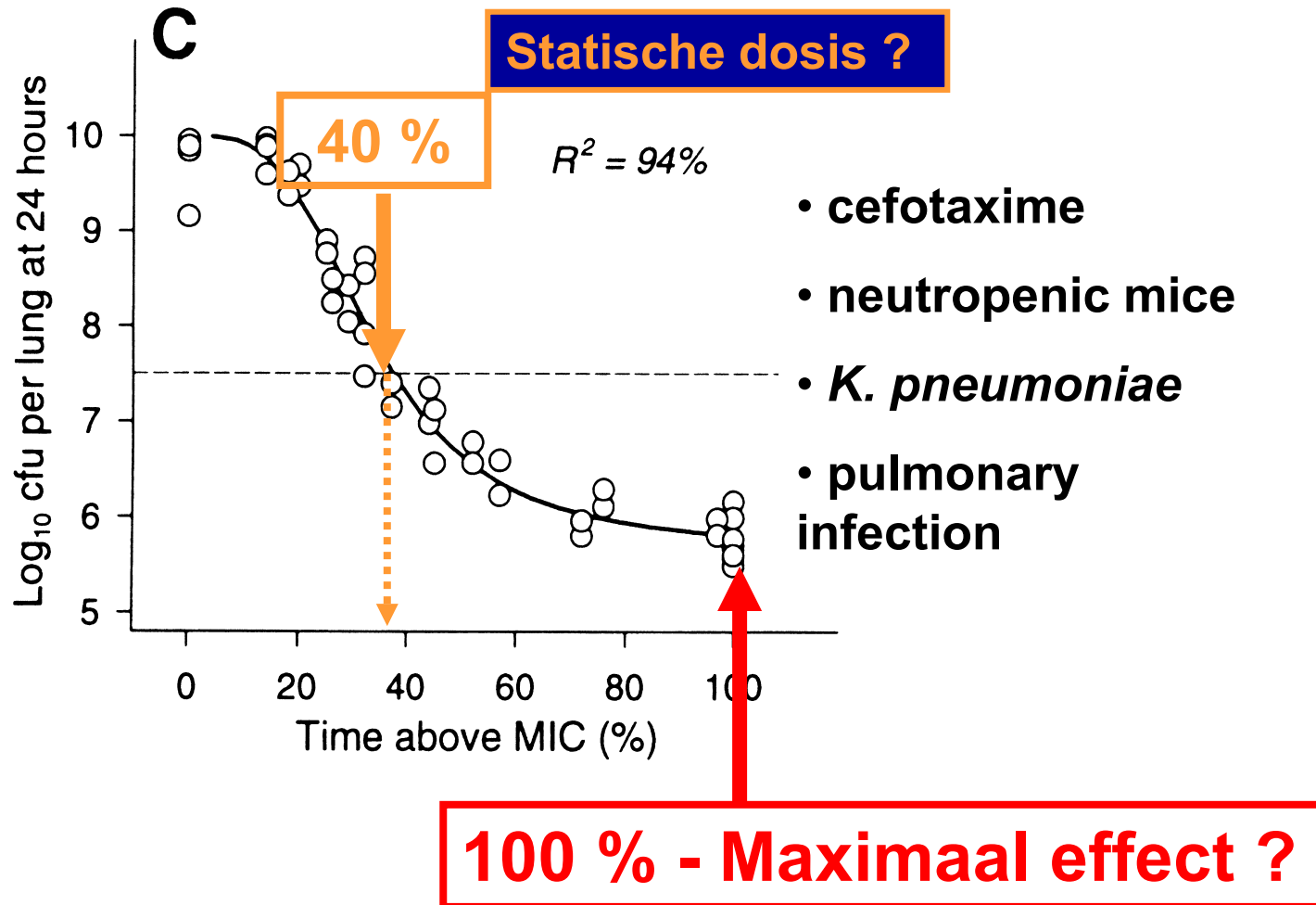
**eliminatie  
functies**



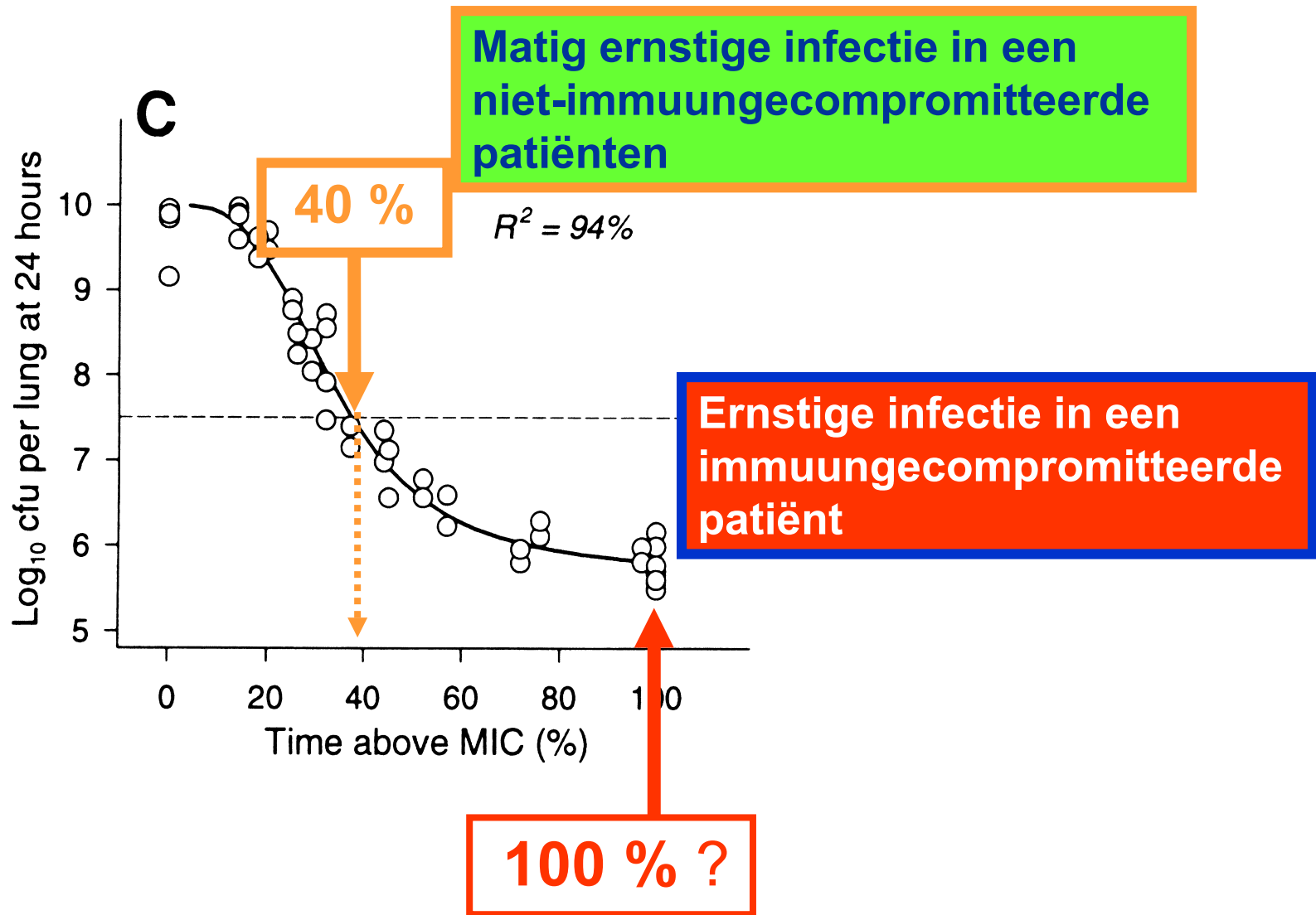
# Dit is uw dagelijkse realiteit ...



# Bovendien, wat is de correcte target ?



# Correcte target voor UW patient ?



# Vandaag wordt monitoring van $\beta$ -lactams mogelijks realiteit

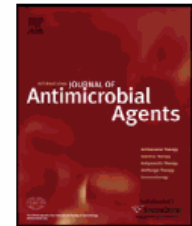
International Journal of Antimicrobial Agents 36 (2010) 332–339



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



## Therapeutic drug monitoring of $\beta$ -lactams in critically ill patients: proof of concept

Jason A. Roberts<sup>a,b,c,\*</sup>, Marta Ulldemolins<sup>a,d</sup>, Michael S. Roberts<sup>e,f</sup>, Brett McWhinney<sup>g</sup>,  
Jacobus Ungerer<sup>g</sup>, David L. Paterson<sup>h,i</sup>, Jeffrey Lipman<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Australia

<sup>b</sup> Pharmacy Department, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

<sup>c</sup> Department of Intensive Care, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

<sup>d</sup> Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital; Institut de Recerca Vall d'Hebron-Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)-CIBER Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Therapeutics Research Unit, The University of Queensland, Brisbane, Australia

<sup>f</sup> School of Pharmacy, University of South Australia, Adelaide, Australia


<sup>g</sup> Department of Chemical Pathology, Pathology Queensland, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

<sup>h</sup> Department of Infectious Diseases, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

<sup>i</sup> University of Queensland Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, Australia



# Vandaag wordt monitoring van $\beta$ -lactams mogelijks realiteit ... in België




Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Antimicrobial Agents

International Journal of Antimicrobial Agents 46 (2015) 367–375


journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



---

Review

### Assays for therapeutic drug monitoring of $\beta$ -lactam antibiotics: A structured review



Mieke Carlier<sup>a,b,\*</sup>, Veronique Stove<sup>a</sup>, Steven C. Wallis<sup>c</sup>, Jan J. De Waele<sup>b</sup>, Alain G. Verstraete<sup>a</sup>, Jeffrey Lipman<sup>c,d</sup>, Jason A. Roberts<sup>c,d,e</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Chemistry, Microbiology and Immunology, Ghent University, Ghent, Belgium  
<sup>b</sup> Department of Critical Care Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium  
<sup>c</sup> Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia  
<sup>d</sup> Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia  
<sup>e</sup> Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK

---

#### ARTICLE INFO

---

**Article history:**  
Received 28 January 2015  
Accepted 22 June 2015

---

**Keywords:**  
TDM  
Chromatography  
Immunoassays  
Methods of analysis  
Free concentrations  
Unbound

#### ABSTRACT

---

In some patient groups, including critically ill patients, the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactam antibiotics may be profoundly disturbed due to pathophysiological changes in distribution and elimination. Therapeutic drug monitoring (TDM) is a strategy that may help to optimise dosing. The aim of this review was to identify and analyse the published literature on the methods used for  $\beta$ -lactam quantification in TDM programmes. Sixteen reports described methods for the simultaneous determination of three or more  $\beta$ -lactam antibiotics in plasma/serum. Measurement of these antibiotics, due to low frequency of usage relative to some other tests, is generally limited to in-house chromatographic methods coupled to ultra-violet or mass spectrometric detection. Although many published methods state they are fit for TDM, they are inconvenient because of intensive sample preparation and/or long run times. Ideally, methods used for routine TDM should have a short turnaround time (fast run-time and fast sample preparation), a low limit of quantification and a sufficiently high upper limit of quantification. The published assays included a median of 6 analytes [interquartile range (IQR) 4–10], with meropenem and piperacillin being the most frequently measured  $\beta$ -lactam antibiotics. The median run time was 8 min (IQR 5.9–21.3 min). There is also a growing number of methods measuring free concentrations. An assay that measures antibiotics without any sample preparation would be the next step towards real-time monitoring; no such method is currently available.

© 2015 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

26-10-2016

Opleidingsprogramma Antibioticabeleid - Gent

94

# Continu infuus ...



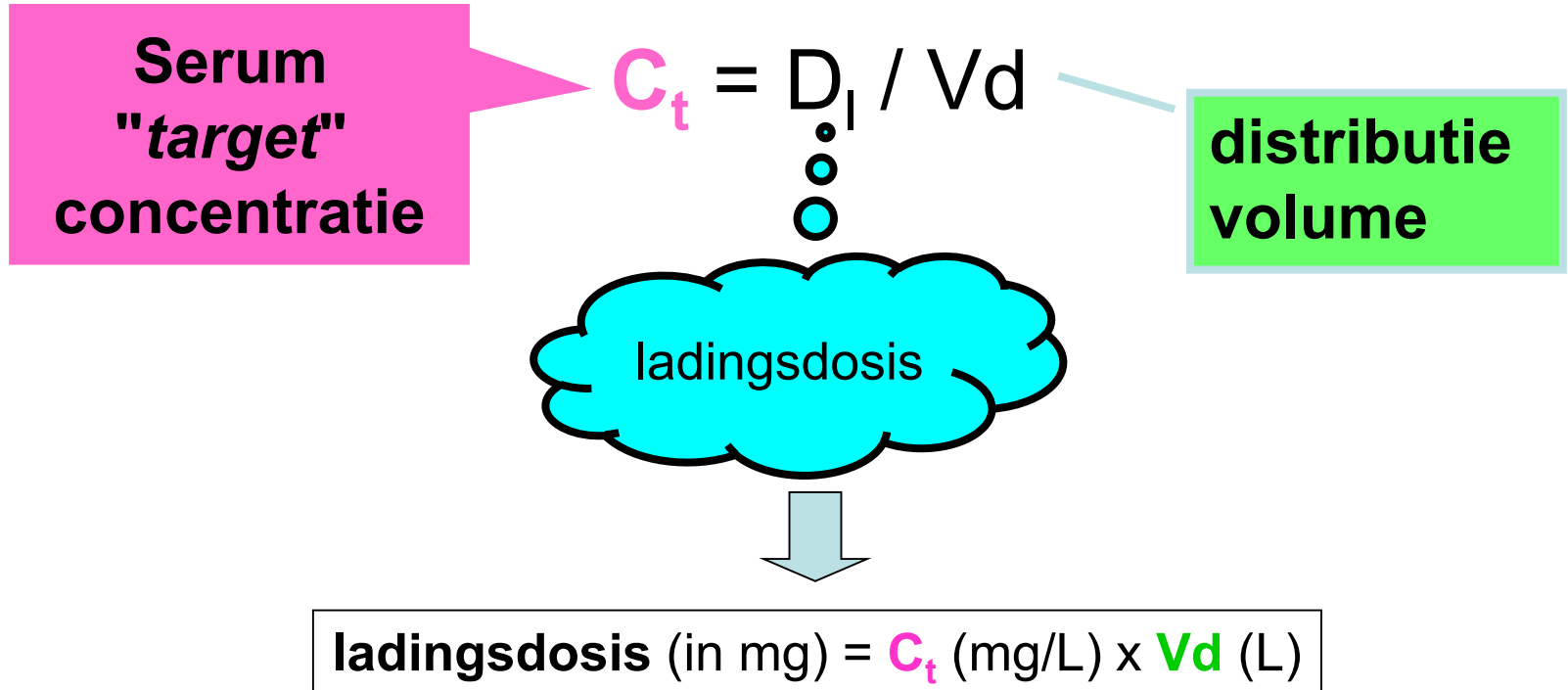
# Continu infuus: welke antibiotica ?

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



# Continu infuus in het praktijk:

## 1. ladingdosis

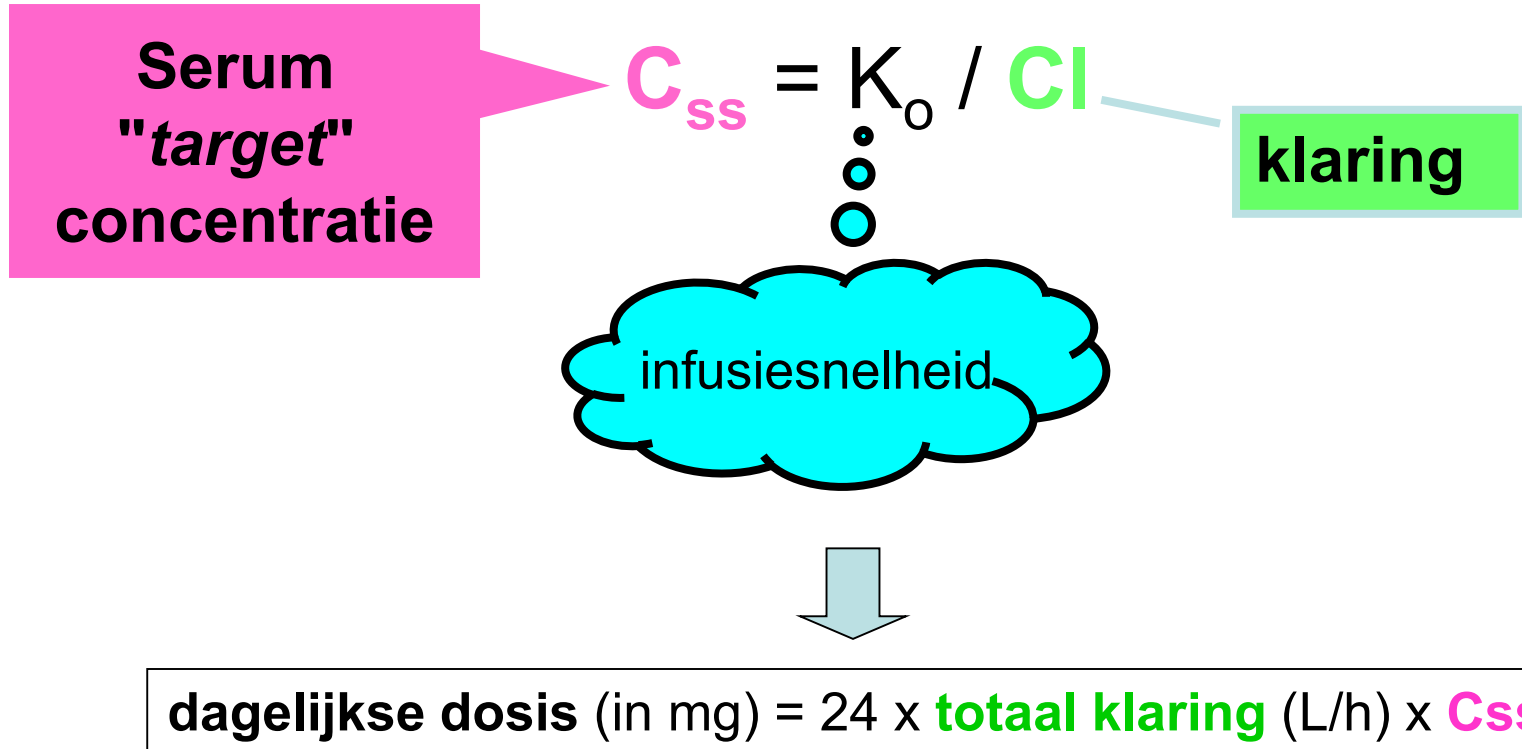


\* ladingdosis is afhankelijk van het distributievolume, en dus, van het gewicht van de patient EN zijn/haar medische situatie...

Typische distributievolumes:

- $\beta$ -lactam: 0.2 - 0.4 L/kg
- vancomycine: 0.7 - 0.8 L/kg

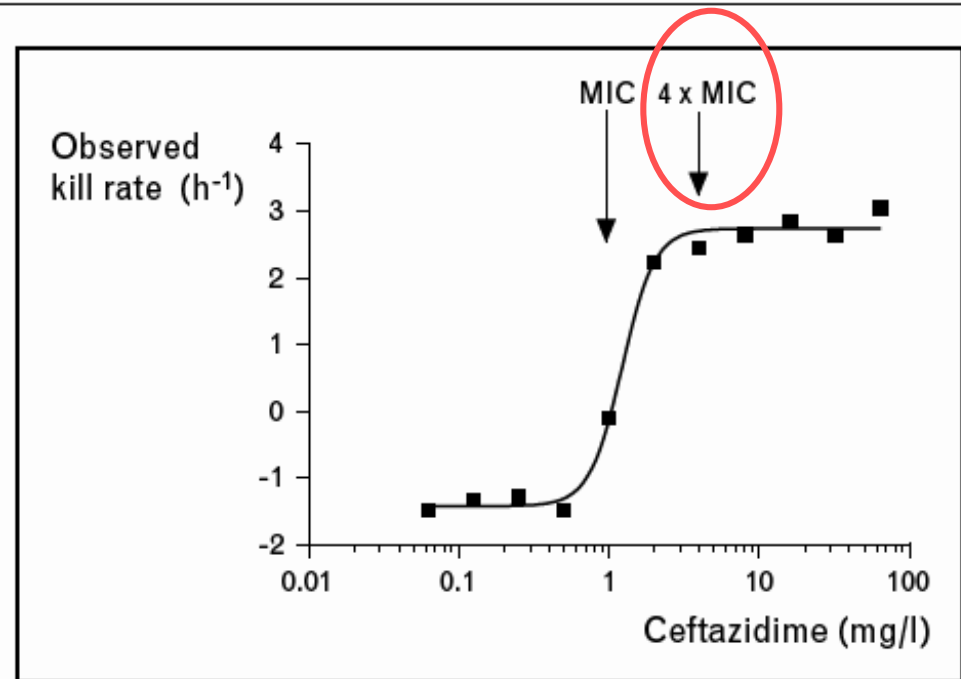
# Continu infuus in het praktijk: 2: infusie



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

# $\beta$ -lactams: hoe hoog ?

Figure 2 Relationship between concentration of ceftazidime and kill rate



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

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

# Continu infuus van $\beta$ -lactam antibiotica: een voorbeeld...



## Continuous versus Intermittent Infusion of Temocillin in Intensive Care Patients



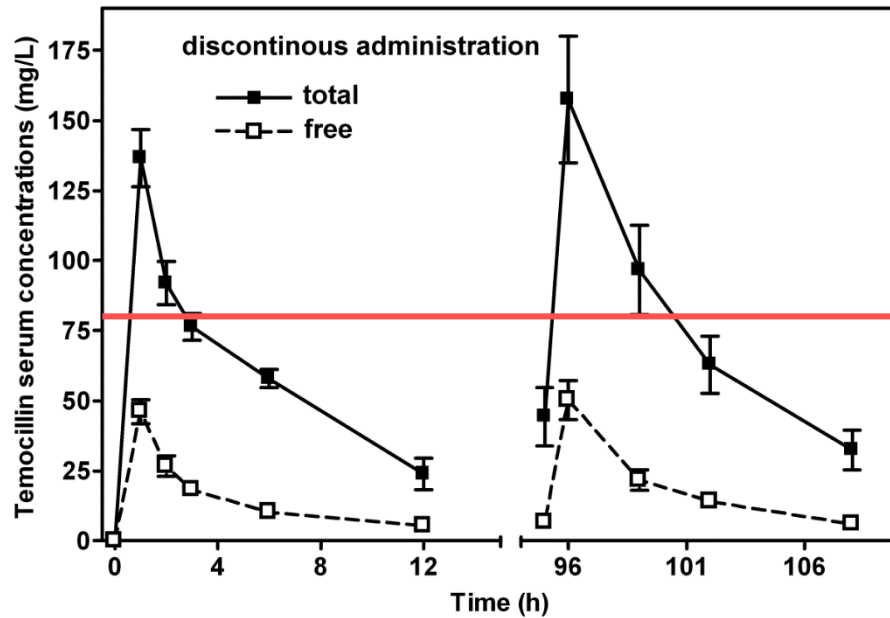
V. Basma, R. de Jongh, F. Van Bambeke, M.P. Mingeot-Leclercq, P.M. Tulkens  
(Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;  
Dienst voor intensieve zorgen, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk; Belgium)

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

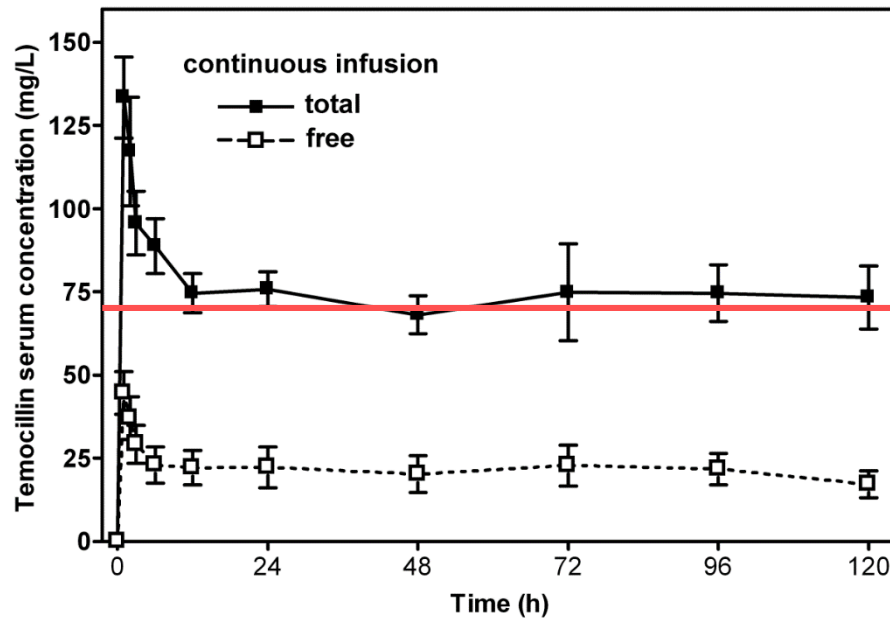
[drug diluted in 48 ml of water; infusion through motor-operated syringe at a rate of 2 ml/h; temperature: 25°C or lower].

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

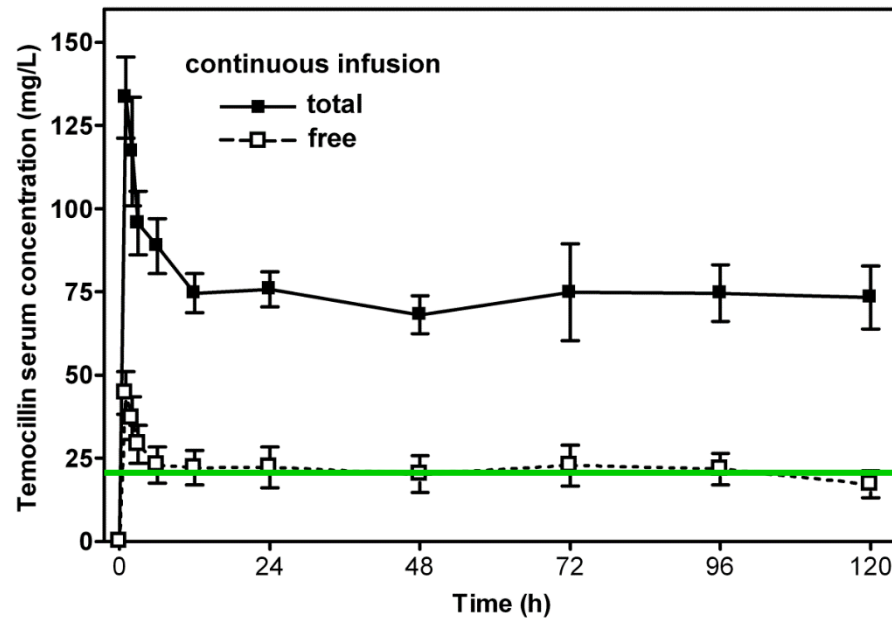
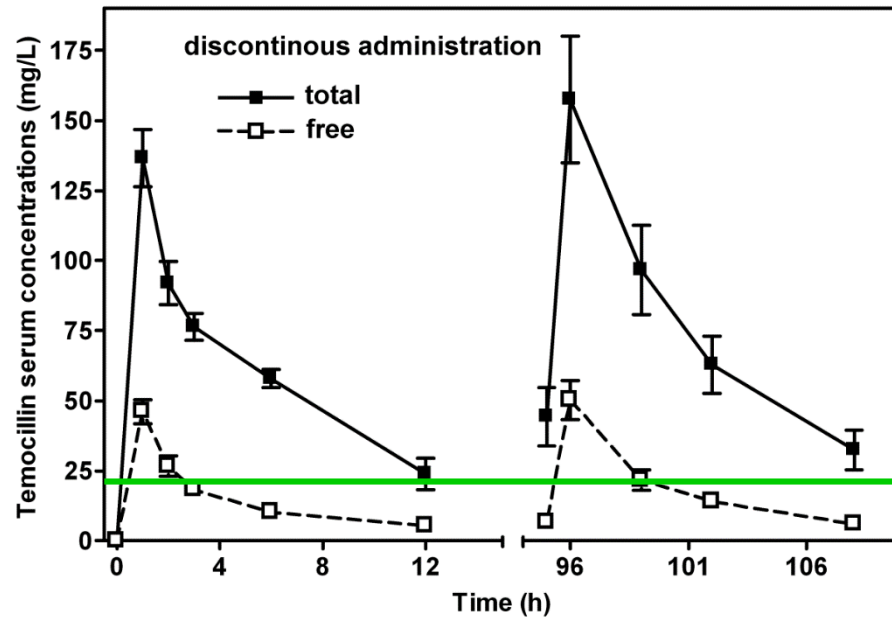
# Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag



**Concentration  
at equilibrium (total):  
 $73 \pm 3$   
(40 - 142)**



# Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag

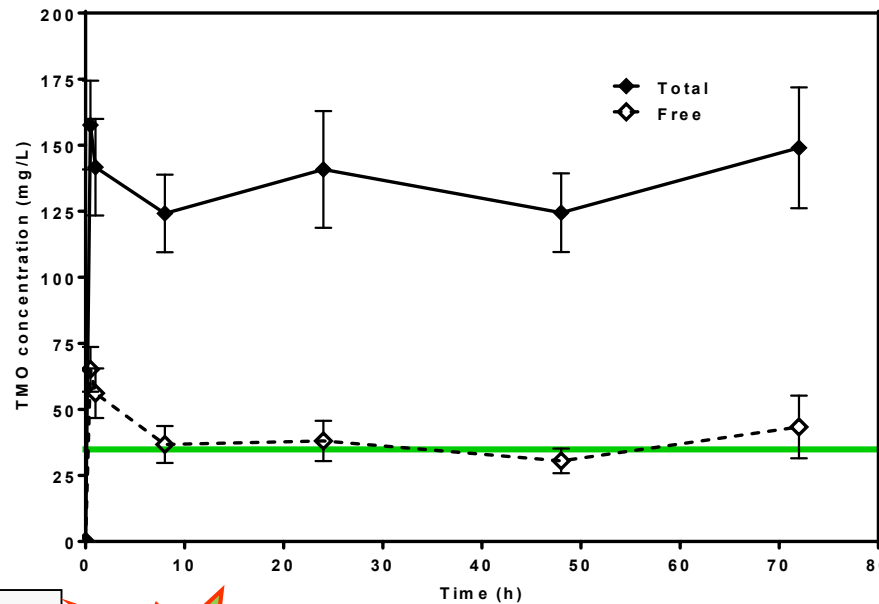
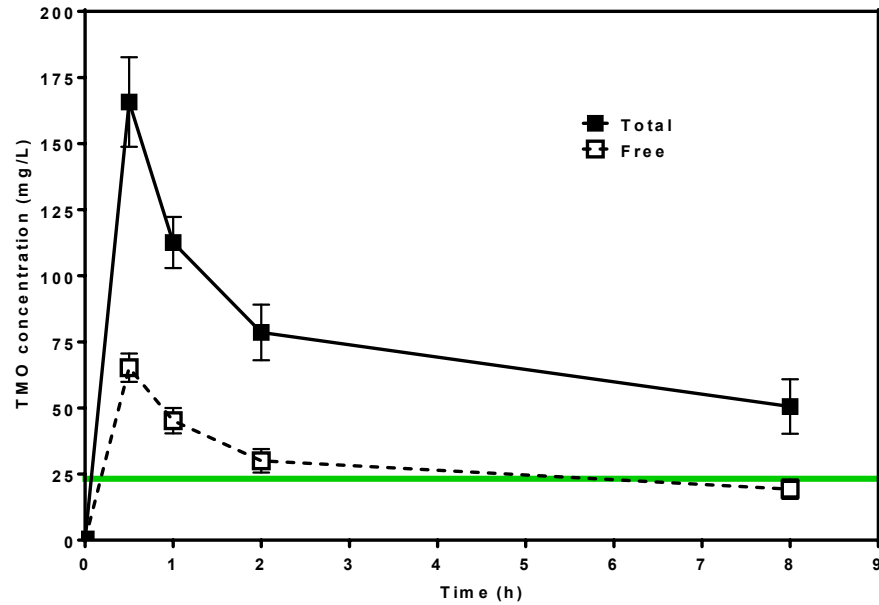


Concentration  
at equilibrium (free):  
 $23 \pm 2$   
(12 - 42)

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



En met 6 g /dag  
(3 x 2 g)  
in Intensieve Zorgen  
?



Concentration  
at equilibrium (free):  
 $30 \pm 17$   
(12 - 42)

Laterre et al. J. Antimicrob. Chemother. (2015) 70:891–898

zie zip



## Continu infuus van $\beta$ -lactams: een overzicht...

- The exact role of continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics in the treatment of severe infections remains unclear...
- However, increasing evidence is emerging that suggests potential benefits
  - better attainment of pharmacodynamic targets for these drugs
  - More reliable pharmacokinetic parameters in seriously ill patients
  - when the MIC of the pathogen is  $\geq 4$  mg/L (empirical therapy where the susceptibility of the pathogen is unknown)
- Clinical data supporting continuous administration are less convincing, but
  - Some studies have shown improved clinical outcomes from continuous infusion
  - none have shown adverse outcomes.
  - clinical and bacteriological advantage are visible in seriously ill patients requiring at least 4 days of antibiotic therapy.
- **Seriously ill patients with severe infections requiring significant antibiotic courses ( $\geq 4$  days) may be the subgroup that will achieve better outcomes with continuous infusion.**

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



# Continu infuus van $\beta$ - lactams in de praktijk: farmaceutische aspecten ...

Probleem:

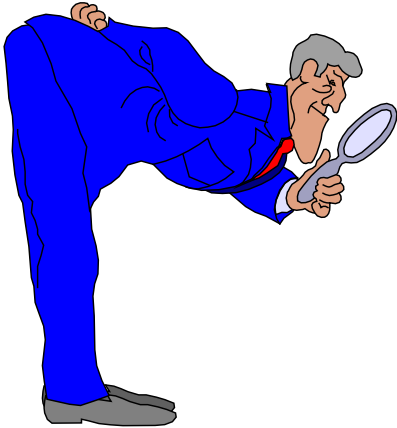
Zijn ze chemisch stabiel genoeg?

antwoord : testen is de boodschap

reden : **een  $\beta$ -lactamring kan spontaan  
ontbinden**



# Is continu infuus mogelijk voor alle $\beta$ -lactams ?



Elke molecule moet afzonderlijk getest worden voor

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

- **compatibiliteitsgegevens** zijn gepubliceerd voor **ceftazidime** (AAC 2001;45:2643-7), **cefepime** (JAC 2003; 51:651-8), **temocilline** (JAC 2008;61:382-8), **meropenem** (Minerva Anesthesiol. 2015;81:283-7) en **vancomycine** (JAC 2013;68:1179-82) (meer gegevens over meropenem generieken binnenkort)
- **stabiliteitgegevens**: zie dezelfde publicaties en ook AAC 2002;46:2327-32 en Curr Opin Crit Care. 2007;13:598-606.

# Welke $\beta$ -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 3-4u infusie het maximum wat U kan doen !  
(zie Berthoin et al., JAC (2010) 65:1073-1075)

\* kan tot 3 weken aan 4°C behouden worden (voor thuis-medicatie bij mucoviscidose) (Carryn et al., JAC 2010; 65:2045-2046)

# Wat moeten wij meer denken van continu-infuus ?

Van Herendael *et al.* *Annals of Intensive Care* 2012, 2:22  
<http://www.annalsofintensivecare.com/content/2/1/22>

 Annals of Intensive Care  
a SpringerOpen Journal

REVIEW

Open Access

## Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: The new holy grail for beta-lactams and vancomycin?

Bruno Van Herendael<sup>1\*</sup>, Axel Jeurissen<sup>2</sup>, Paul M Tulkens<sup>3</sup>, Erika Vlieghe<sup>4,5</sup>, Walter Verbrugghe<sup>6</sup>, Philippe G Jorens<sup>6</sup> and Margareta Ieven<sup>1</sup>

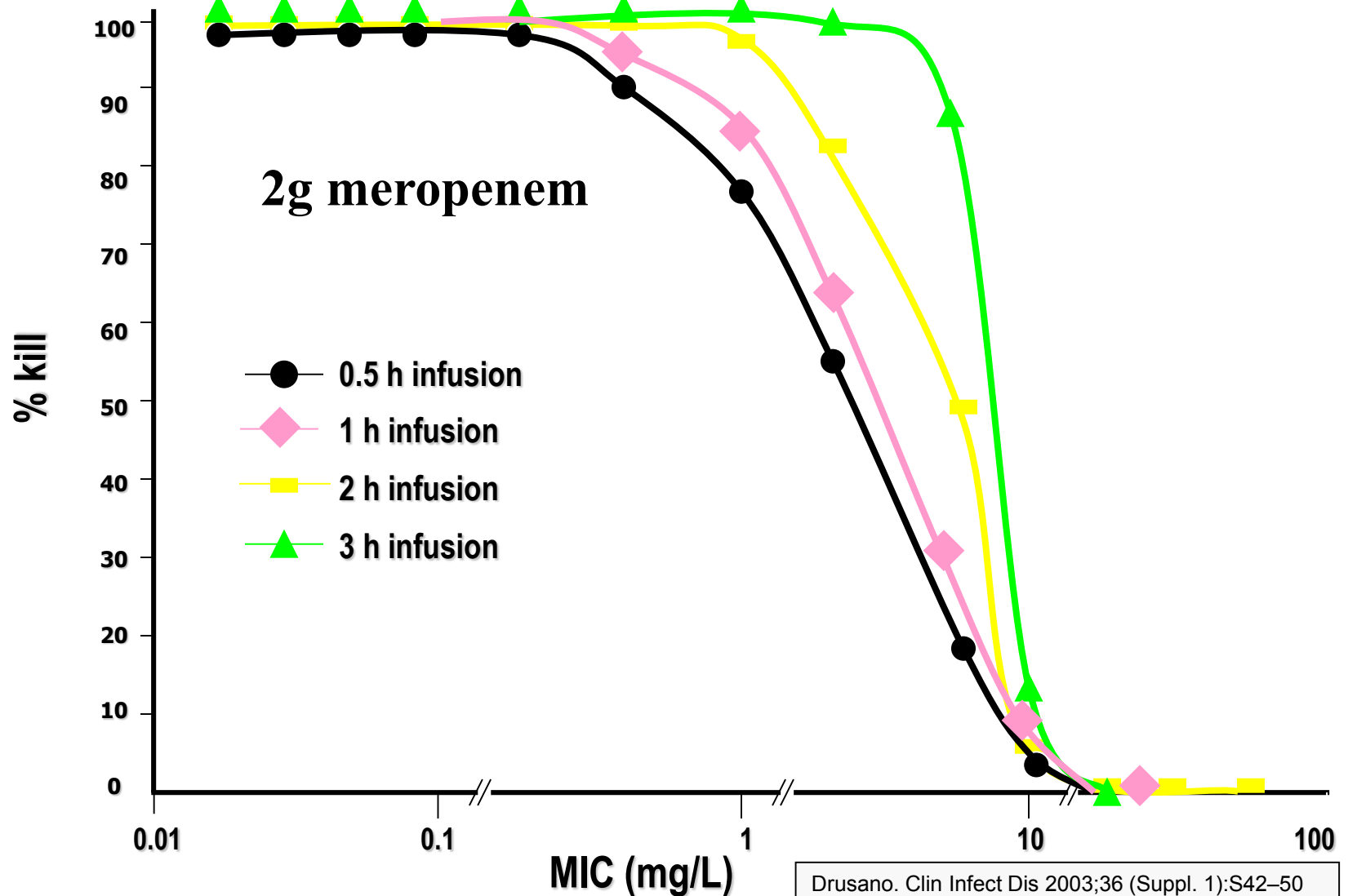
### Abstract

The alarming global rise of antimicrobial resistance combined with the lack of new antimicrobial agents has led to a renewed interest in optimization of our current antibiotics. Continuous infusion (CI) of time-dependent antibiotics has certain theoretical advantages toward efficacy based on pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. We reviewed the available clinical studies concerning continuous infusion of beta-lactam antibiotics and vancomycin in critically ill patients. We conclude that CI of beta-lactam antibiotics is not necessarily more advantageous for all patients. Continuous infusion is only likely to have clinical benefits in subpopulations of patients where intermittent infusion is unable to achieve an adequate time above the minimal inhibitory concentration ( $T > MIC$ ). For example, in patients with infections caused by organisms with elevated MICs, patients with altered pharmacokinetics (such as the critically ill) and possibly also immunocompromised patients. For vancomycin CI can be chosen, not always for better clinical efficacy, but because it is practical, cheaper, associated with less  $AUC_{24h}$  (area under the curve >24 h)-variability, and easier to monitor.

**Keywords:** Continuous infusion, Intermittent infusion, Vancomycin, Beta-lactam, Antibiotic(s), Critically ill, Pharmacokinetic/pharmacodynamic



# Verbeterde potentiële doeltreffendheid van meropenem door een 3 u infuus in vergelijking met standaard 0.5 u infuus



# 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 (post-antibiotisch effect)

**AB**

**PK/PD Parameter**

**Doel**

glycopeptiden \*

tetracyclinen

macroliden

linezolid

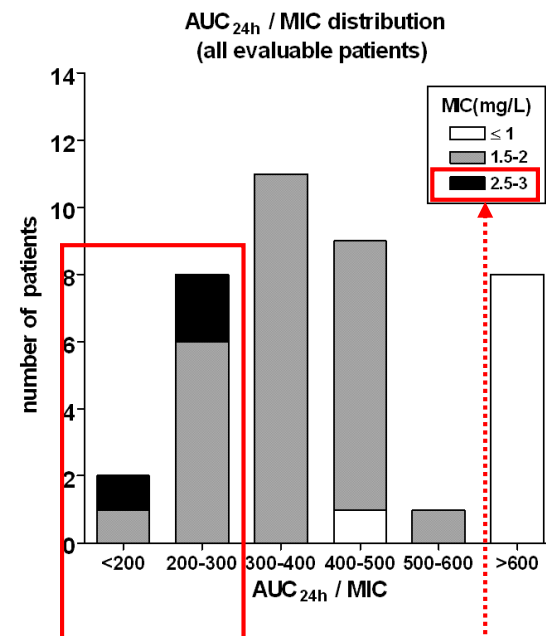
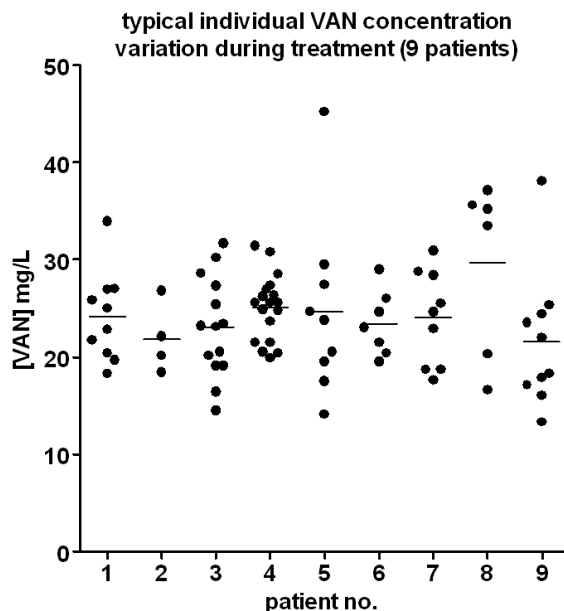
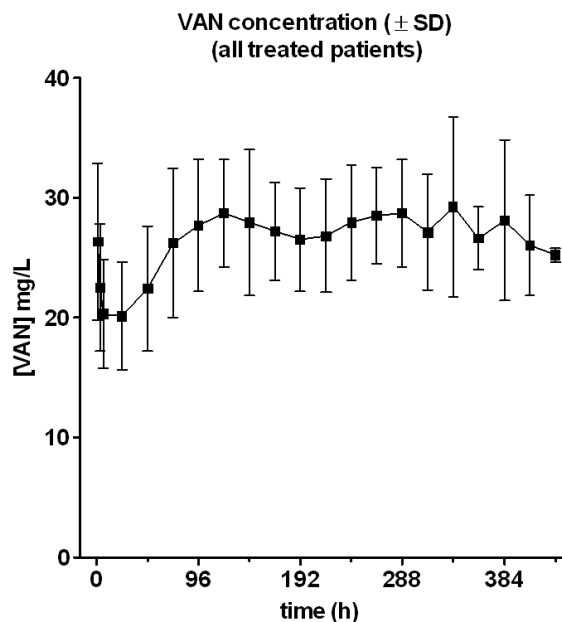
streptograminen

**AUC<sub>24h</sub> / MIC**

Dag dosis  
optimaliseren

Wat kan U doen ?...

# Ervaring met vancomycine in continu infuus in Mont-Godinne



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

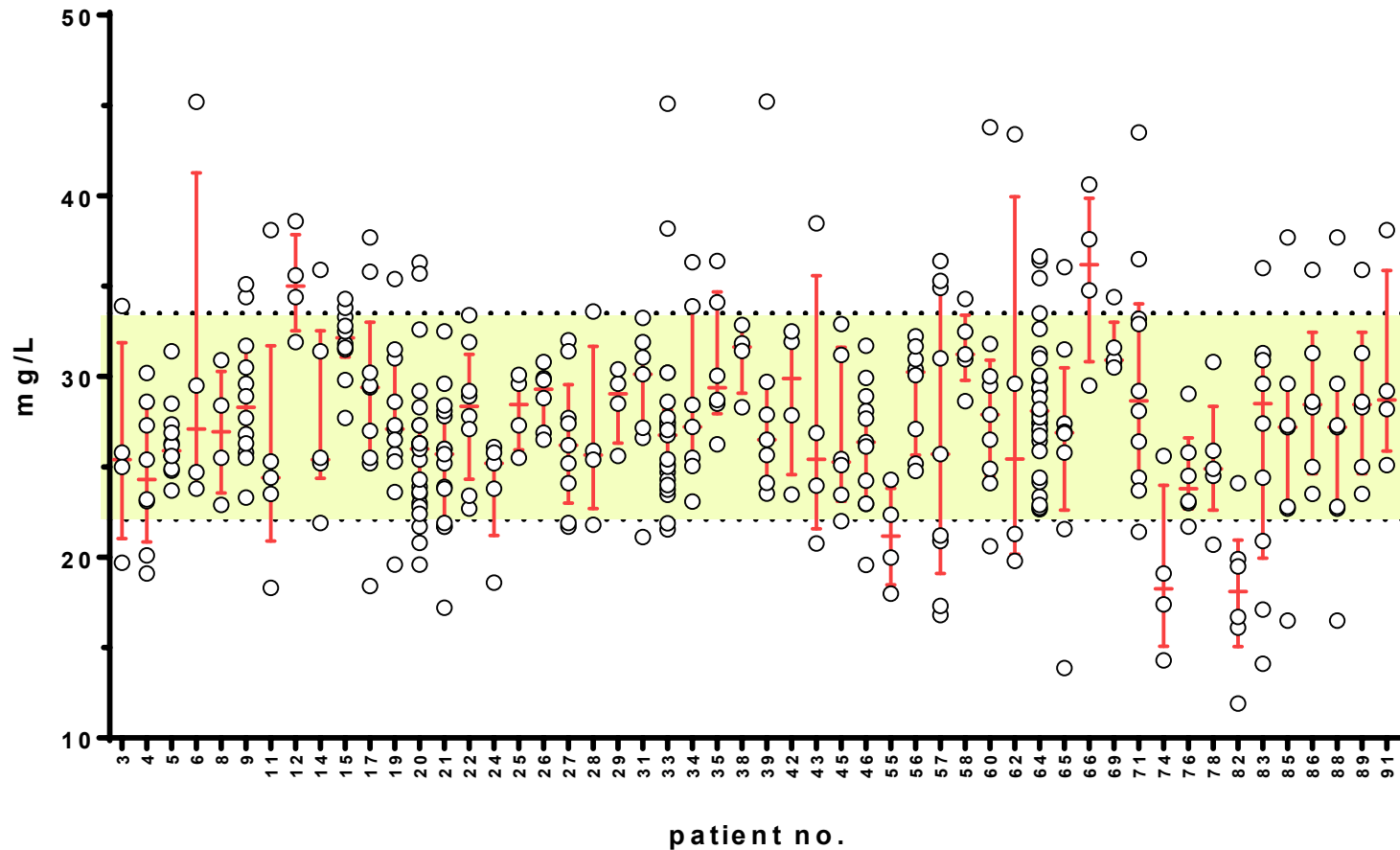
**patiënten met  
risico van  
onvoldoende  
"target  
attainment"**



Ampe *et al.*, International Journal of Antimicrobial Agents (2013) 41:439-446

# Maar hoge variatie in serum spiegels

successive vancomycin serum levels values in individual patients  
with > 3 determinations after the first 96h of treatment (n = 52)

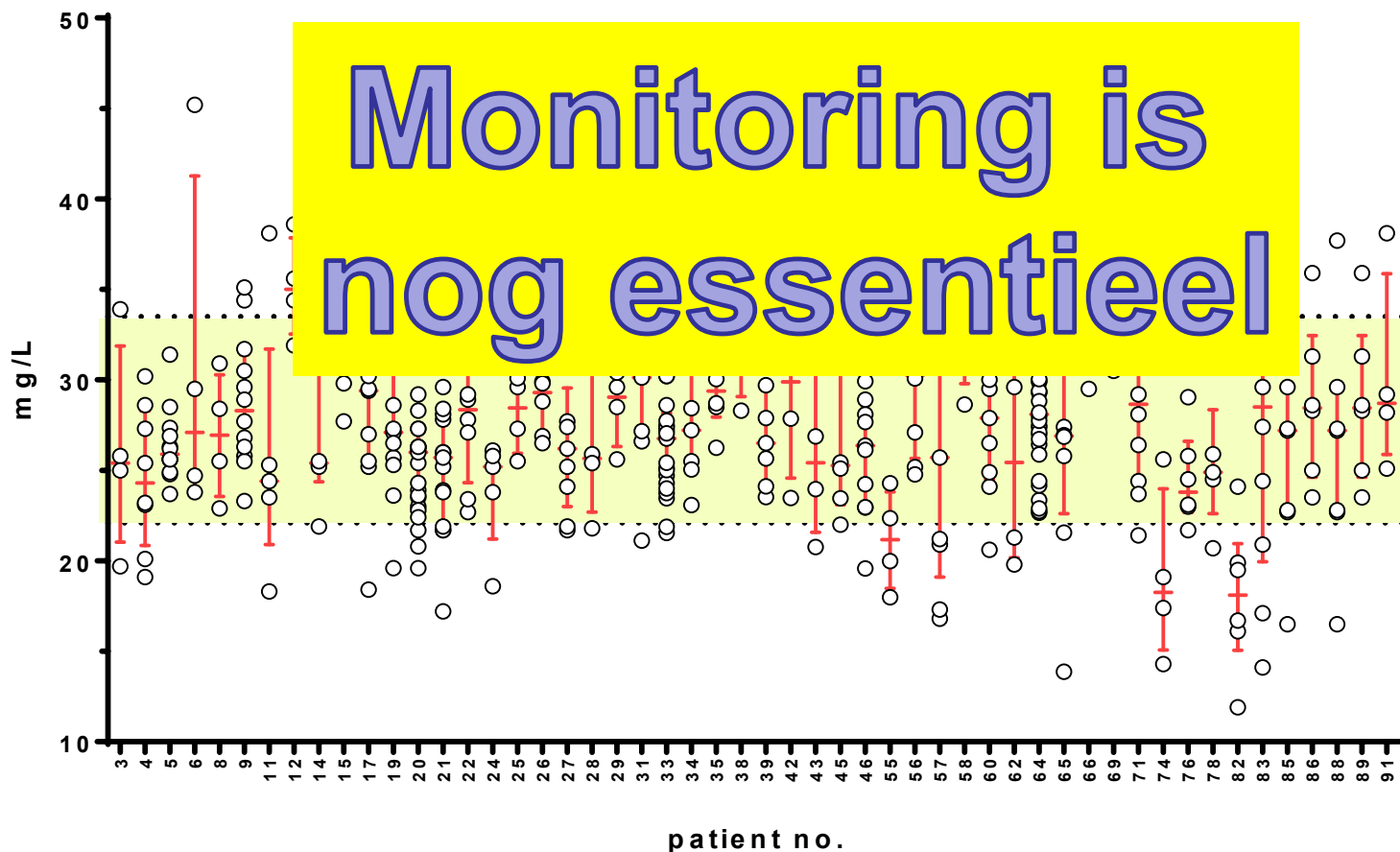


Ampe *et al.*, International Journal of Antimicrobial Agents (2013) 41:439-446



# Maar hoge variatie in serum spiegels

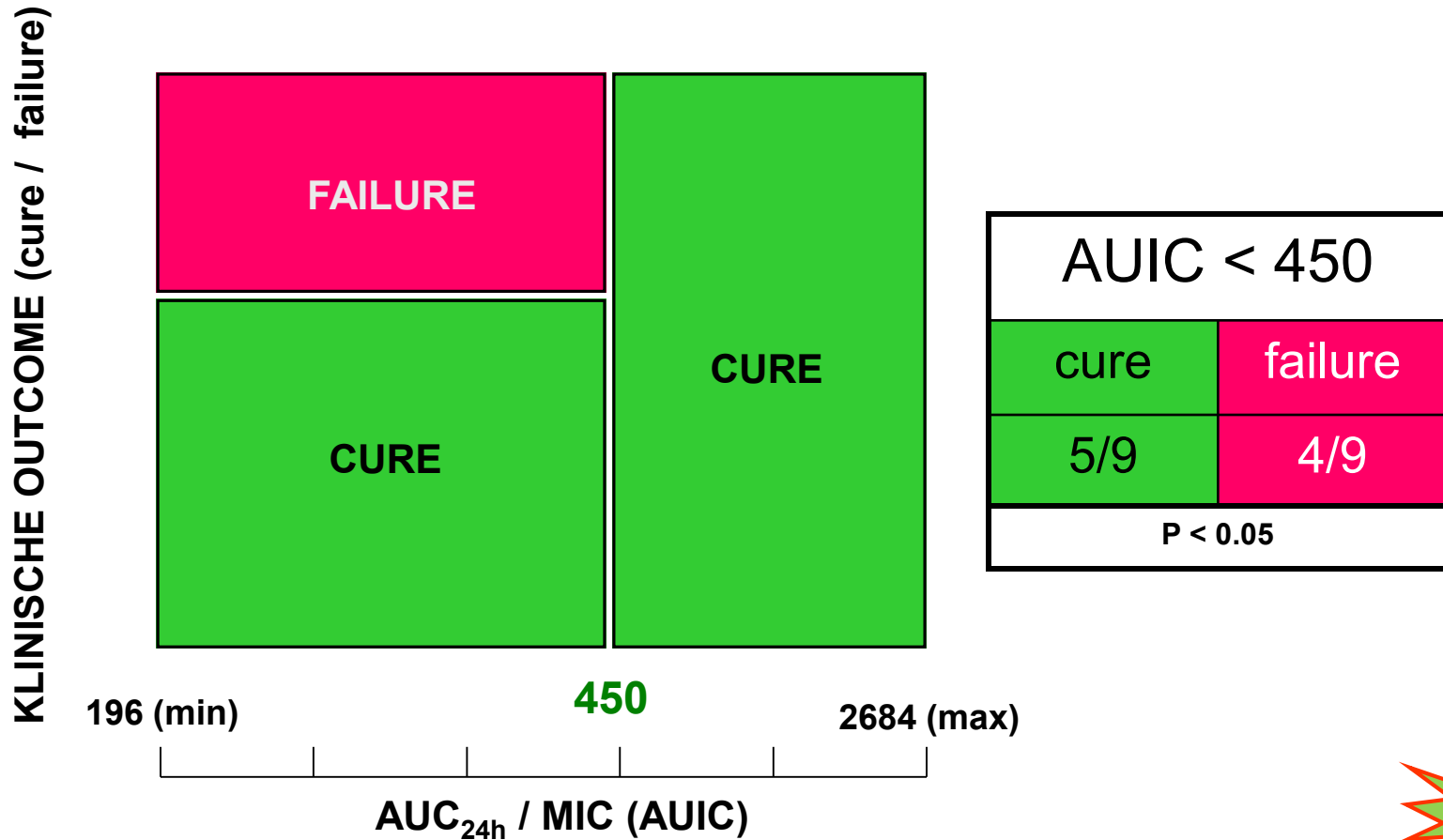
successive vancomycin serum levels values in individual patients  
with > 3 determinations after the first 96h of treatment (n = 52)



Ampe *et al.*, International Journal of Antimicrobial Agents (2013) 41:439-446

# Resultaten qua doeltreffendheid zijn toch duidelijk ...

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



Ampe *et al.*, International Journal of Antimicrobial Agents (2013) 41:439-446

# Gebruik en aanbevelingen voor "extended" (3u) en continu-infuus van antibiotica in België

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2013) 32:763–768  
DOI 10.1007/s10096-012-1803-7

ARTICLE



## **A survey of beta-lactam antibiotics and vancomycin dosing strategies in intensive care units and general wards in Belgian hospitals**

F. M. Buyle • J. Decruyenaere • J. De Waele • P. M. Tulkens • T. Van Audenrode • P. Depuydt • G. Claeys • H. Robays • D. Vogelaers

# Gebruik en aanbevelingen voor "extended" (3u) en continu-infuus van antibiotica in België

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2013) 32:763–768  
DOI 10.1007/s10096-012-1803-7

ARTICLE



**Table 2** Recommended dosing regimens for intermittent, prolonged and continuous infusions

	Intermittent	Prolonged	Continuous
Ceftazidime	2 g q8h/30 min		2 g/30 min loading dose+6 g q24h/24 h
Cefepime	1 g q8h/30 min 2 g q8h/30 min	2 g q8h/3 h	2 g/30 min loading dose+2 g q8/8 h 2 g/30 min loading dose+6 g q24/24 h
Piperacillin– tazobactam	4/0.5 g q8h/30 min 4/0.5 g q6h/30 min	4/0.5 g q6h/3 h 4 g/0.5 g/30 min loading dose+4/0.5 g q6h/3 h	16 g/2 g q24h/24 h
Meropenem	0.5 q6h/30 min 1 g q8h/30 min 1 g/30 min loading dose+0.5 g q4h/30 min	1 g q8h/3 h 1 g/30 min loading dose+1 g q8h/3 h 2 g/30 min loading dose+1 g q8h/3 h 2 g q8h/3 h	1 g/30 min loading dose+1 g q6h/6 h
Vancomycin	2 g q8h/30 min 15 mg/kg q12h/1 h 20 mg/kg q12h/1 h	2 g/30 min loading dose+2 g q8h/3 h	15 mg/kg/2 h loading dose+30 mg/kg q24h/24 h 20 mg/kg/2 h loading dose+30 mg/kg q24h/24 h

# Waar zijn we aanbeland ? ...



1. Basis microbiologische parameter: MIC



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



3. Toepassingen

- EUCAST breekpunten
- Therapeutic Drug Monitoring
- continu infuus



4. **Resistentie**



5. Enkele woorden over toxiciteit



6. Geselecteerde referenties



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

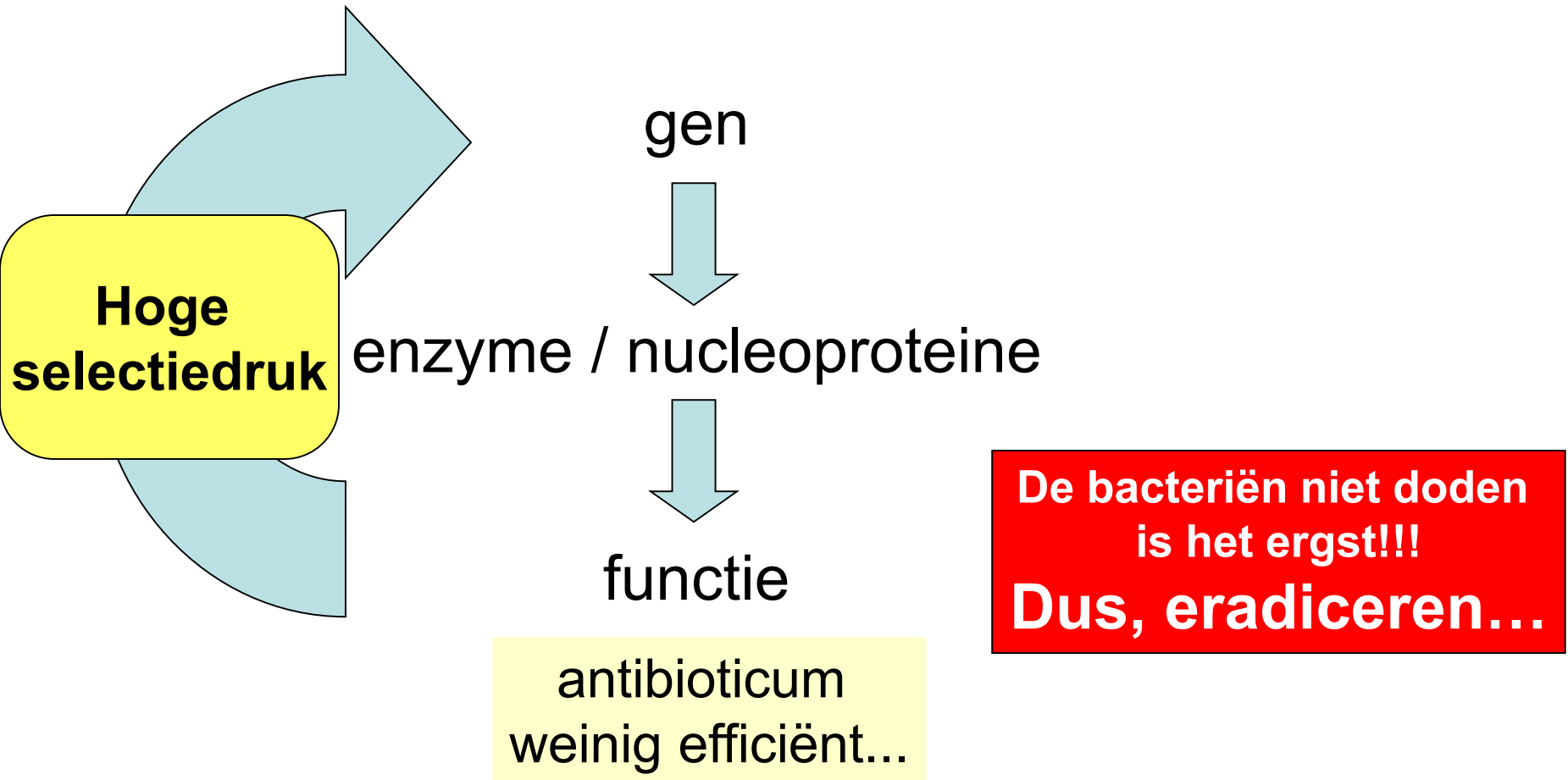


- Eradiceren
  - Mutaties
  - Effluxpompen
- Concentratie die mutaties en/of efflux voorkomt
- En in de praktijk (voorbeeld met chinolonen)...

# De vier redenen om te eradiceren...

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

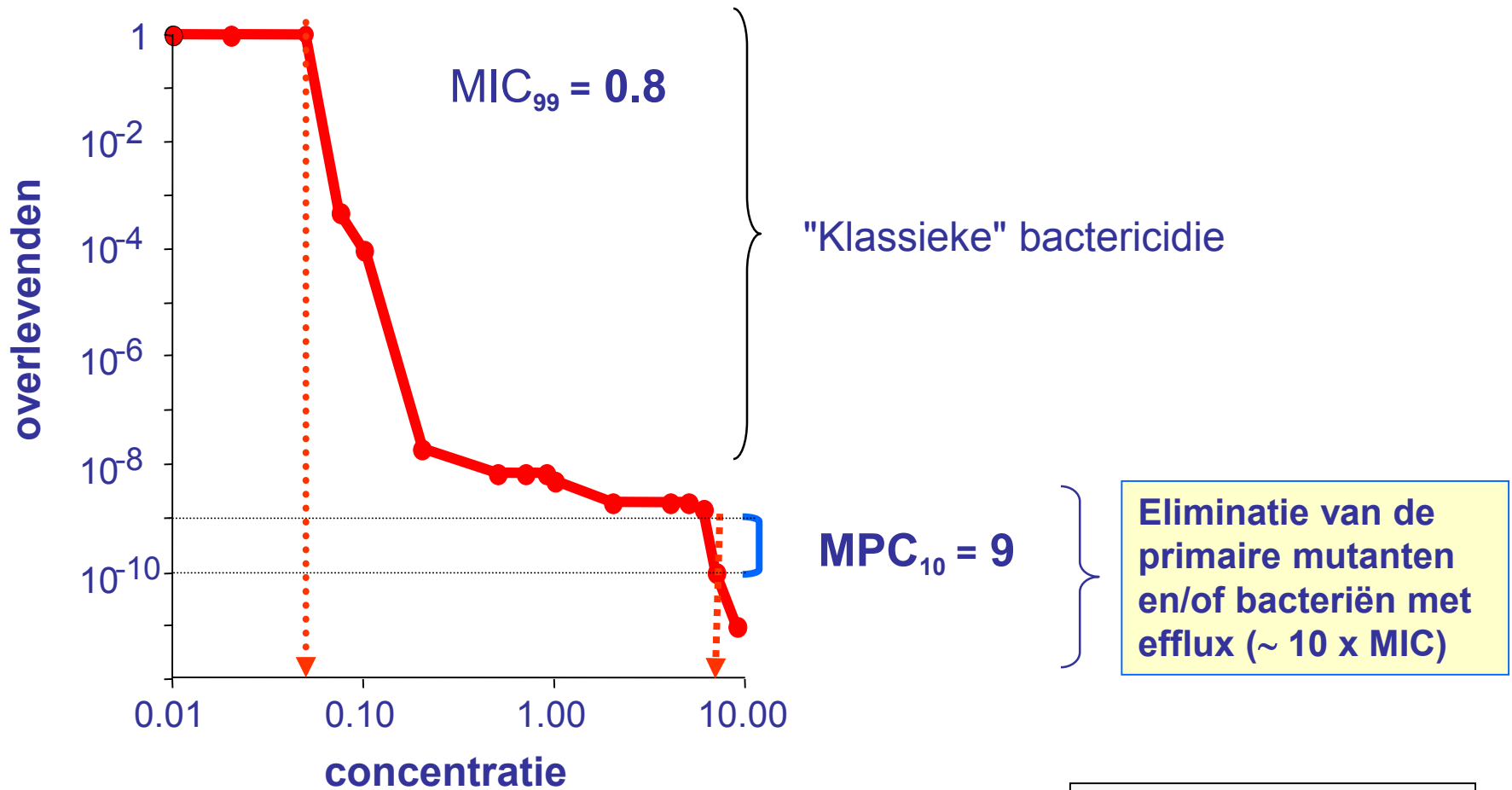
# Selectie van mutanten: de rol van antibiotica...



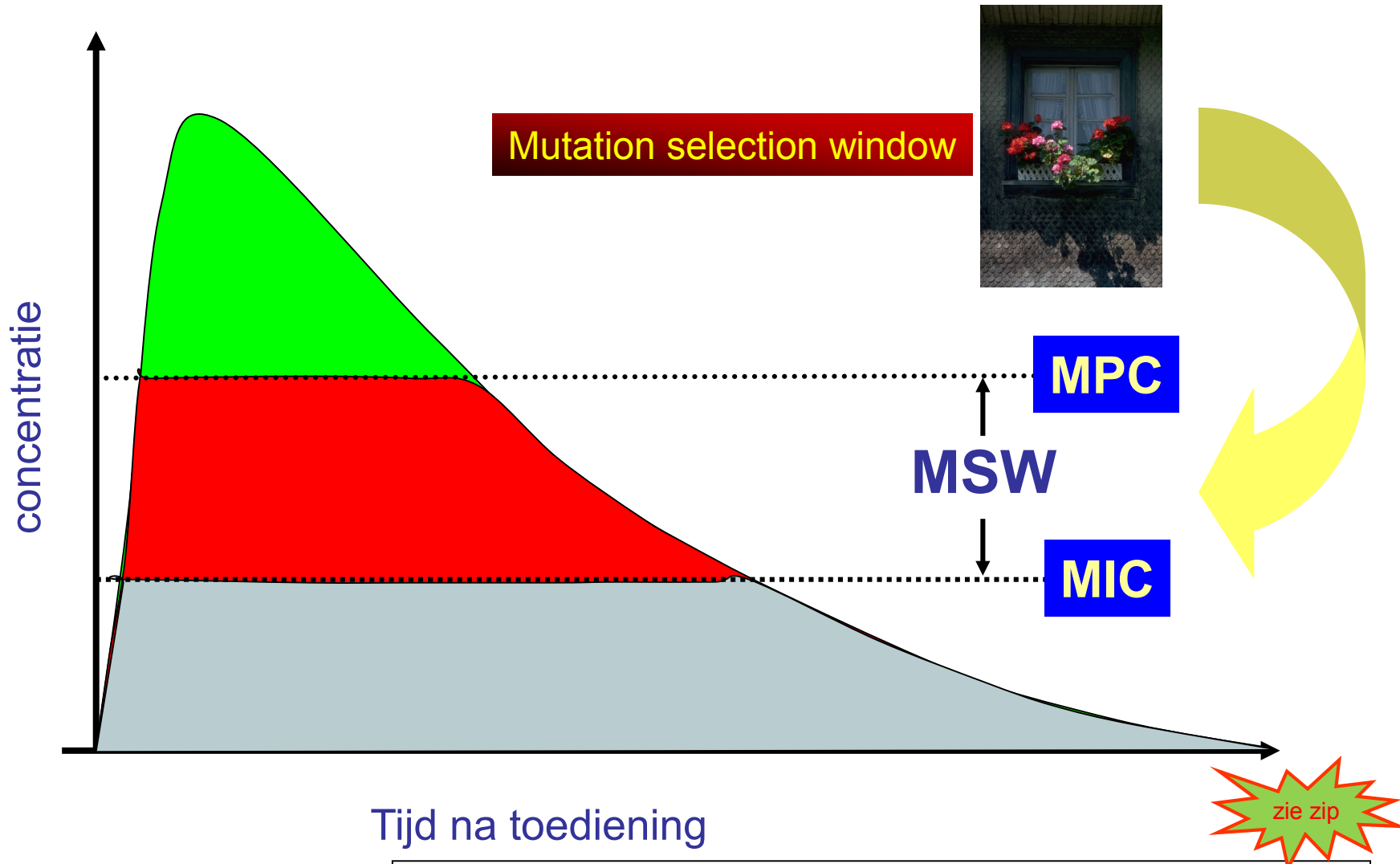


# Concentratie die mutaties / efflux voorkomt... (*Mutation Preventing Concentration [MPC]*)

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

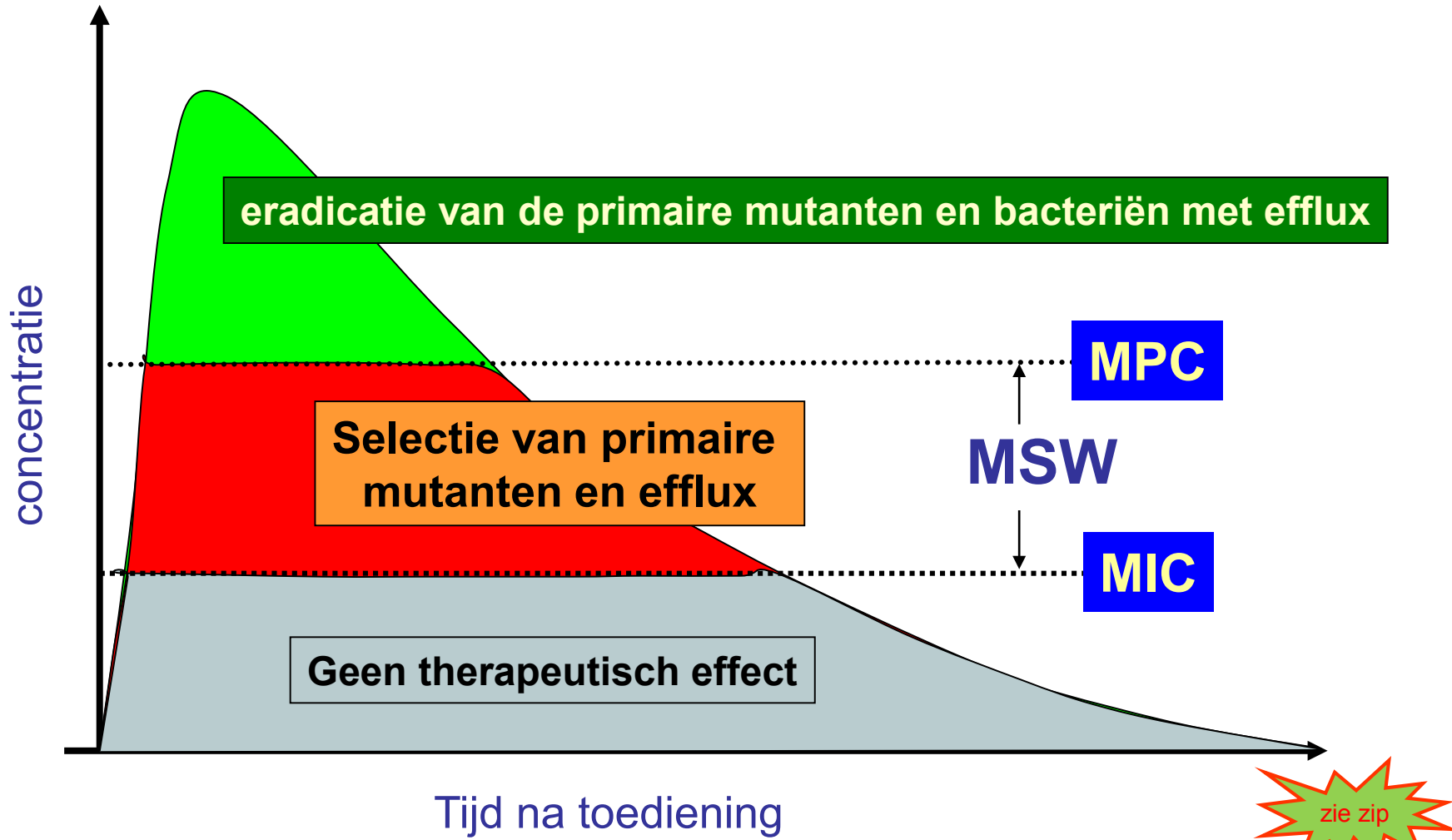


# Venster waarbinnen selectie van mutaties en efflux plaatsvindt...



concept overgenomen van Drlca & Zhao, *Rev. Med. Microbiol.* 2004, 15:73-80  
en *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008, 62:434-436

# Venster waarbinnen selectie van mutaties plaatsvindt...



concept overgenomen van Drlica & Zhao, *Rev. Med. Microbiol.* 2004, 15:73-80  
en *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008, 62:434-436

# 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 AUC...

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<sub>24h</sub> / MIC = 125** en **Piek / MIC > 10** als limietwaarden voor de gevoeligheid aan FQ

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>b</sup>	Prevention of resistance <sup>c</sup>
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



# Waar zijn we aanbeland ? ...



1. Basis microbiologische parameter: MIC



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



3. Toepassingen

- EUCAST breekpunten
- Therapeutic Drug Monitoring
- continu infuus



4. Resistentie



**5. Enkele woorden over toxiciteit (linezolid !)**

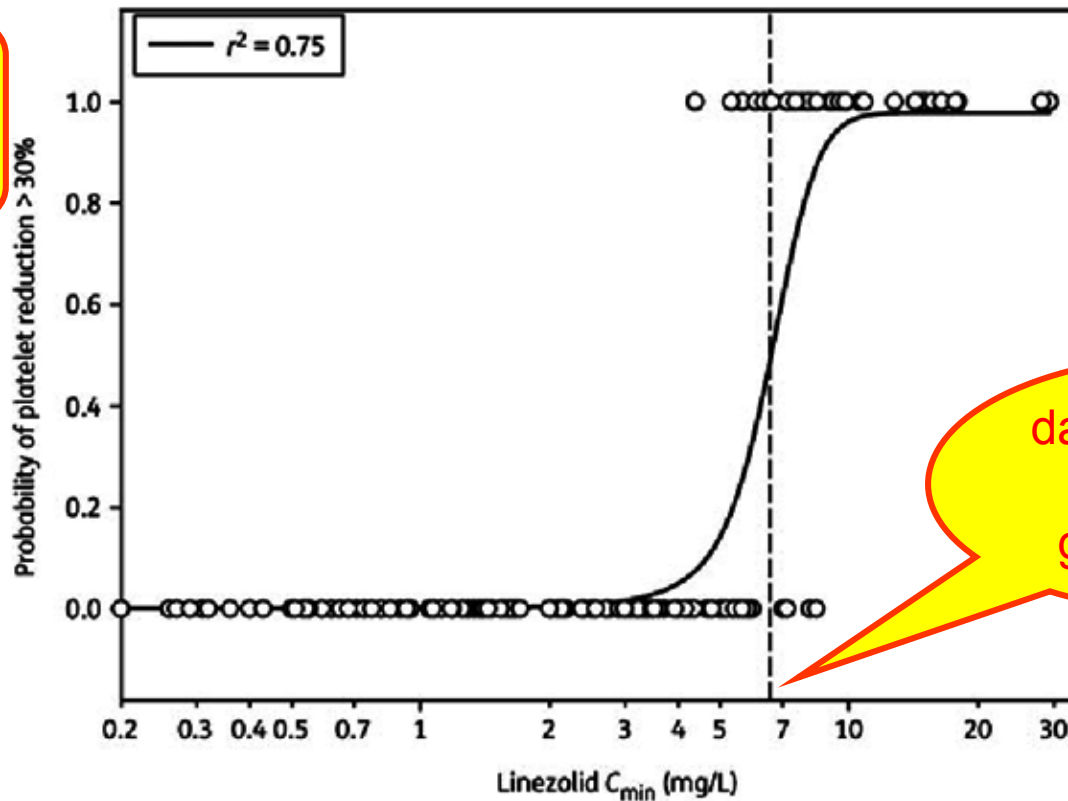


6. Geselecteerde referenties



# Toxicodynamiek van linezolid

kans op  
bloedplaatjes  
vermindering



dal concentratie  
met toxiciteit  
geassocieerd

**Fig. 16.13** Linezolid  $C_{\min}$  and logistic regression model for thrombocytopenia (Pea et al. 2012), reproduced with permission. The symbols refer to the  $C_{\min}$  observed over time in each patient with (*top*) or without (*bottom*) thrombocytopenia. The *continuous line* represents the result of the logistic regression model. The *vertical broken line* identifies the  $C_{\min}$  value predicting 50 % probability of thrombocytopenia

# Toxicodynamiek van linezolid

## Modellering linezolid toxiciteit



## Clinical Population Pharmacokinetics and Toxicodynamics of Linezolid

Lauren M. Boak,<sup>a\*</sup> Craig R. Rayner,<sup>a,b</sup> M. Lindsay Grayson,<sup>c,d</sup> David L. Paterson,<sup>e\*</sup> Denis Spelman,<sup>f</sup> Sharmila Khumra,<sup>c,h</sup> Blair Capitano,<sup>e\*</sup> Alan Forrest,<sup>g</sup> Jian Li,<sup>a</sup> Roger L. Nation,<sup>a</sup> Jurgen B. Bulitta<sup>a,g,h</sup>

Drug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University (Parkville campus), Parkville, Australia<sup>a</sup>; d3 Medicine LLC, Parsippany, New Jersey, USA<sup>b</sup>; Department of Medicine, Austin Hospital, Melbourne, Australia<sup>c</sup>; Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia<sup>d</sup>; University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, USA<sup>e</sup>; Department of Infectious Diseases, Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Australia<sup>f</sup>; School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, SUNY at Buffalo, Buffalo, New York, USA<sup>g</sup>; Centre for Medicine Use and Safety, Monash University (Parkville campus), Parkville, Australia<sup>h</sup>

**Antimicrob Agents Chemother 2014;58:334–2343**



# Toxicodynamiek van linezolid

## Modellering linezolid toxiciteit

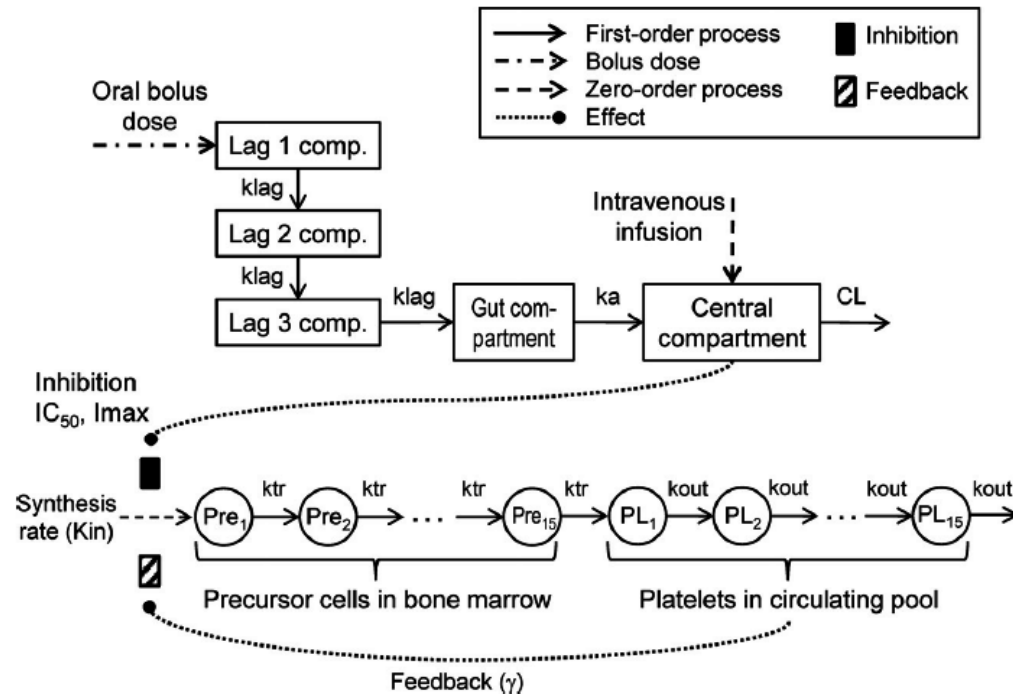
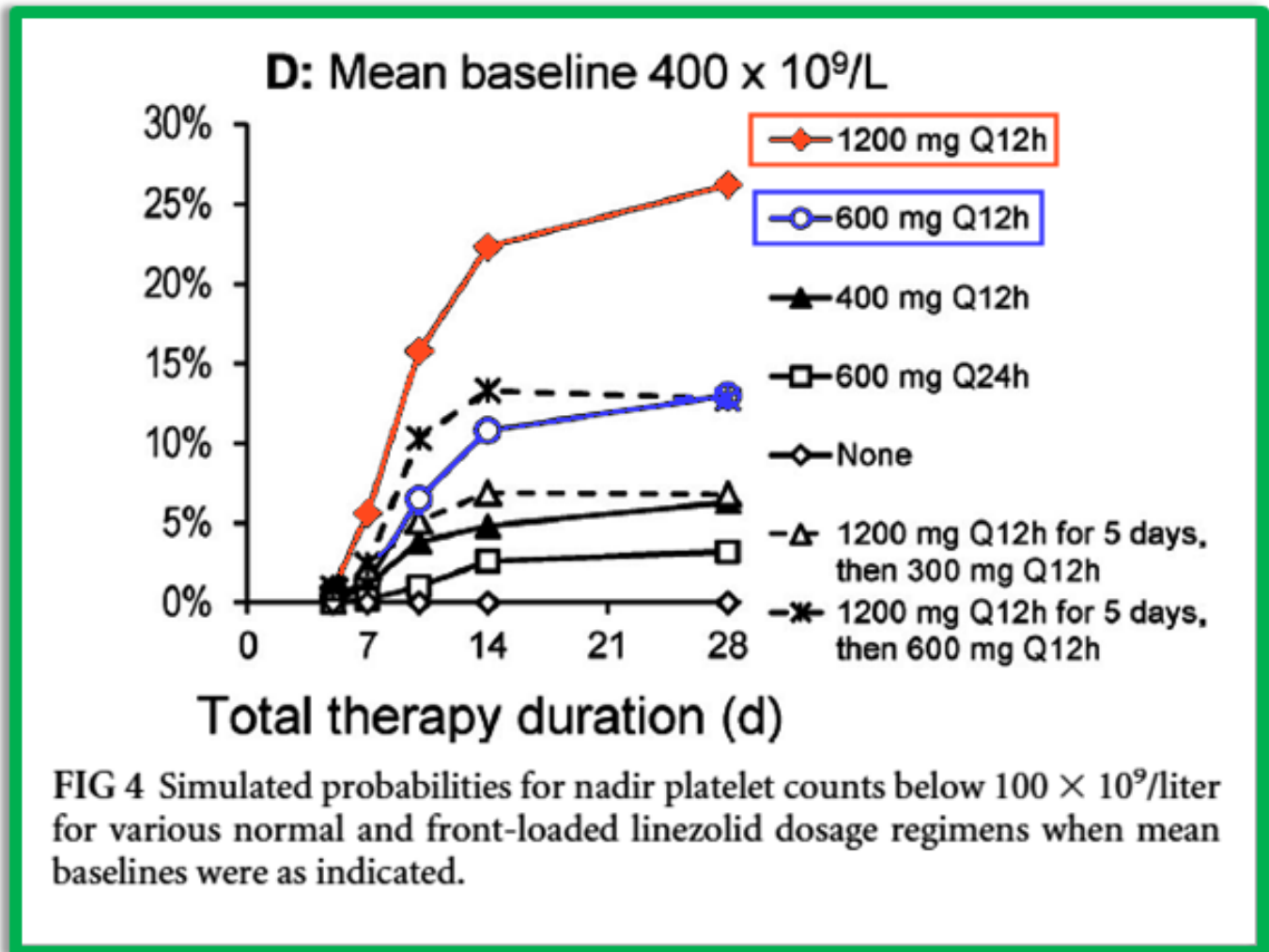


FIG 1 Structure of the final mechanism-based population pharmacokinetic/toxicodynamic model. The pharmacokinetic model is comprised of three absorption lag compartments, a gut compartment, and a central compartment. One series of 15 transit compartments was used to describe platelet precursor cells in the bone marrow, and another series of 15 transit compartments to describe platelets in the circulating pool. Platelets displayed a feedback effect on the synthesis of platelet precursor cells. A lack of platelets in the circulating pool compared to the platelet count at steady state caused a stimulation of platelet precursor synthesis, and an excess of platelets in the circulating pool caused an inhibition of platelet precursor synthesis.

# Toxicodynamiek van linezolid

Modellering linezolid toxiciteit: effect van de dosis !

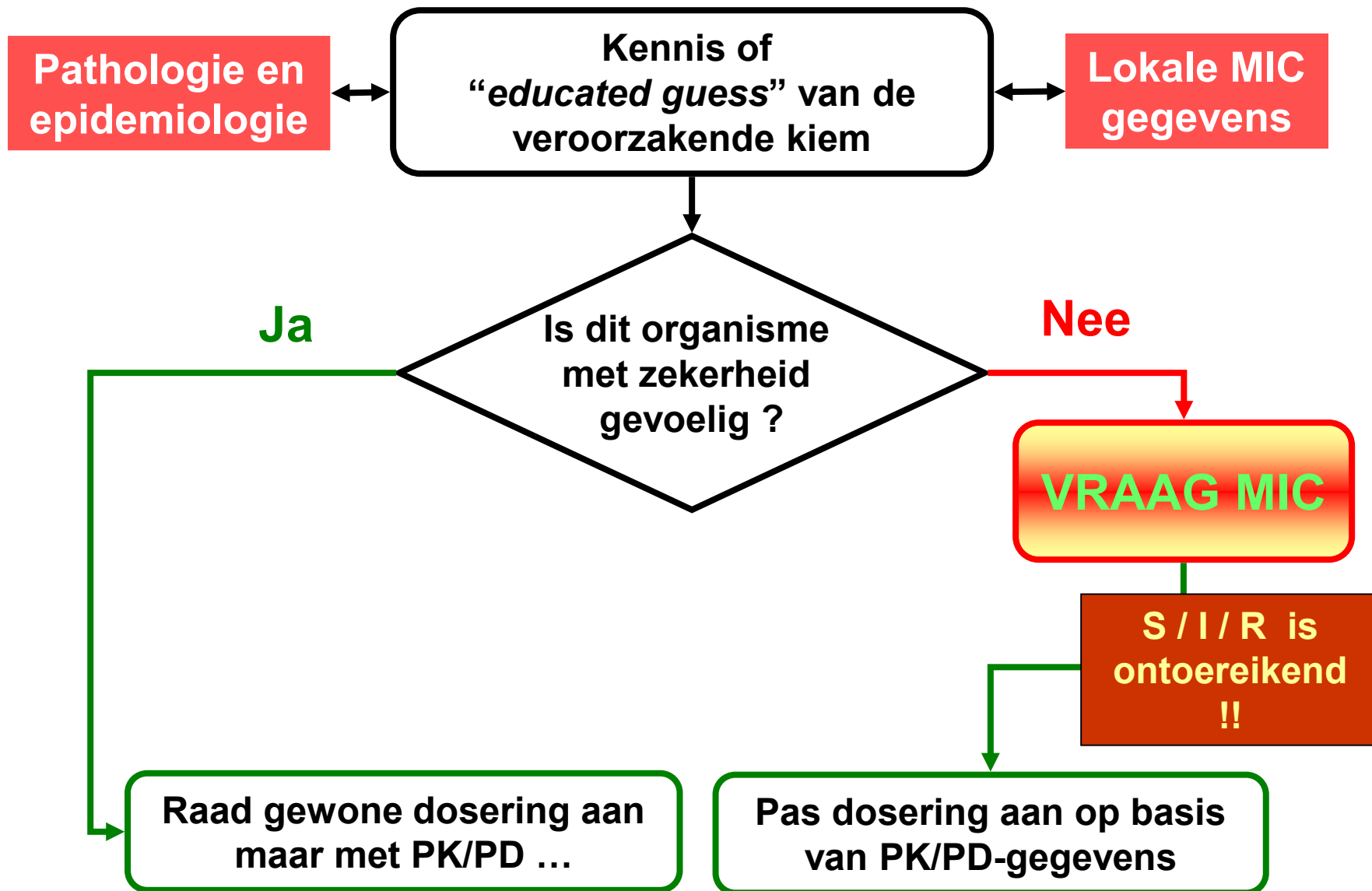
FIG 1 Structure of the fir  
tion lag compartments, a  
bone marrow, and anothe  
platelet precursor cells. Al  
and an excess of platelets



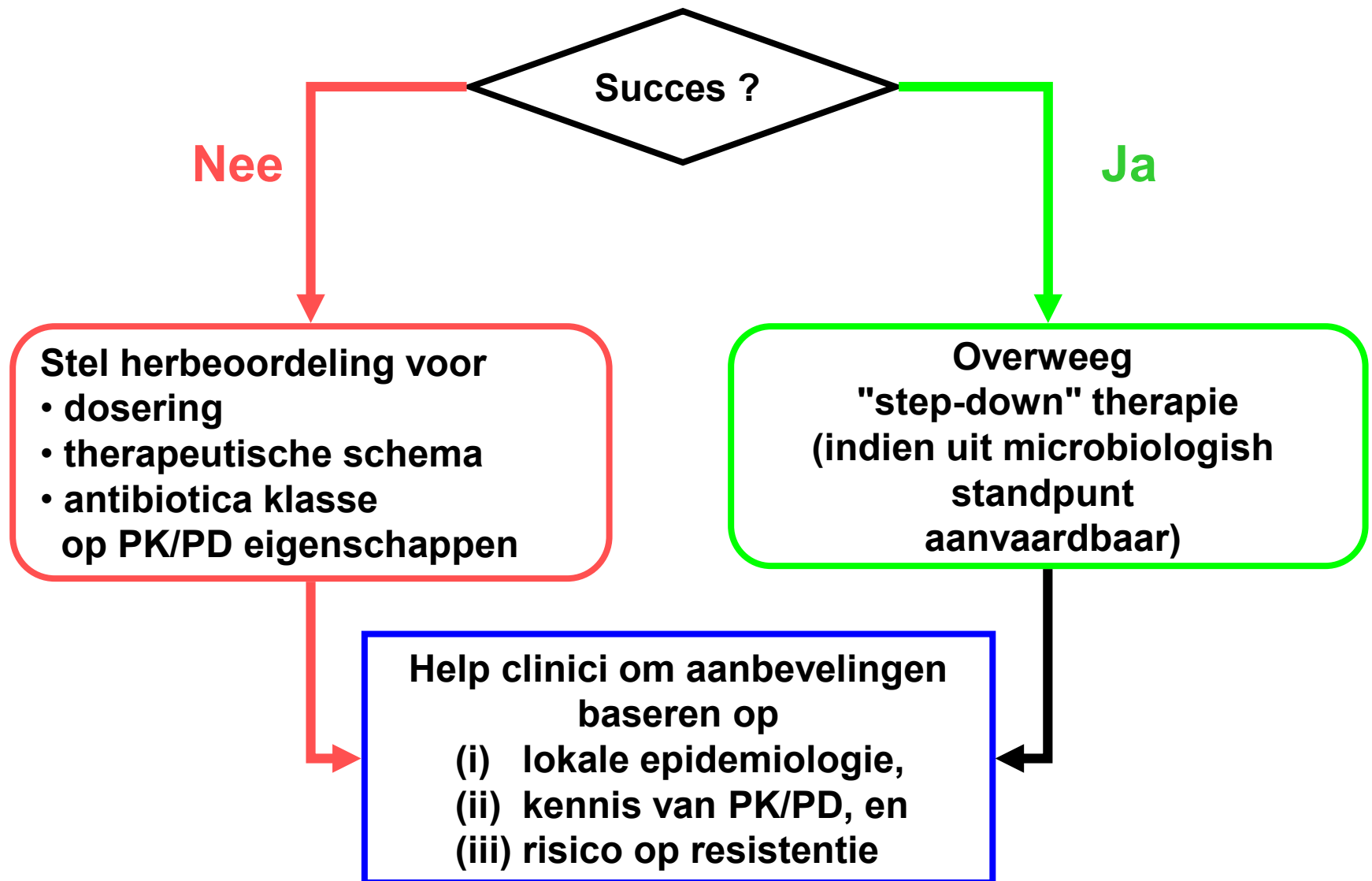
# Tot slot !



# Enkele sleutels tot succes ...



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



# En als U nu een antibioticum moet kopen ...

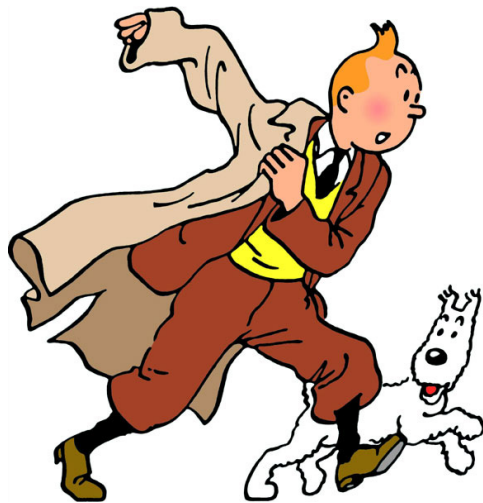


- Ken de lokale epidemiologie...
  - **distributie van de MIC-waarden ...**
- Bereken het PK profiel dat men nodig heeft voor een optimale activiteit tegenover  $> 90\%$  van de beoogde kiemen  
(in termen van tijd boven de MIC, AUC en/of piek)
  - **neem een veiligheidsmarge in acht (MPC ...)**
- Vergelijk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

# En om af te sluiten...



Laat ons de mogelijkheden niet uit de weg gaan



**Maar nu is er tijd ...**



ook successen in  
antibioticabeleid  
samen te bouwen

# Belangenconflicten ... en dankbetuigingen

- Belangenconflicten

- onderzoekstoelagen van Bayer, Pfizer, Wyeth, GSK, AstraZeneca...
- 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 Els Ampe voor veel werk met vancomycin en klinische farmacie
- Els Ampe en Stefanie Thevelin voor taal herziening...



# Enkele referenties (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 (2011)

## • Animal models

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

## • Fluorochinolonen en PK/PD

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

## • $\beta$ -lactamen: PK/PD

- MacGowan A. **Revisiting Beta-lactams - PK/PD improves dosing of old antibiotics.** Curr Opin Pharmacol. 2011 Oct;11(5):470-6. Epub 2011 Aug 19. Review. PubMed PMID: 21862409.

## • Efflux pompen en resistentie

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

## • "Mutant prevention concentration" / PK/PD en Resistentie

- Zhao & Drlica. **A unified anti-mutant dosing strategy.** J Antimicrob Chemother. 2008 Sep;62(3):434-6
- Mouton *et al.* **Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective.** Drug Resist Updat. 2011 Apr;14(2):107-17. PubMed PMID: 21440486.
- Jacobs MR. **Combating resistance: application of the emerging science of pharmacokinetics and pharmacodynamics.** Int J Antimicrob Agents. 2007 Dec;30 Suppl 2:S122-6. Review. PubMed PMID: 17936592.

## • Continu infuus van antibiotica

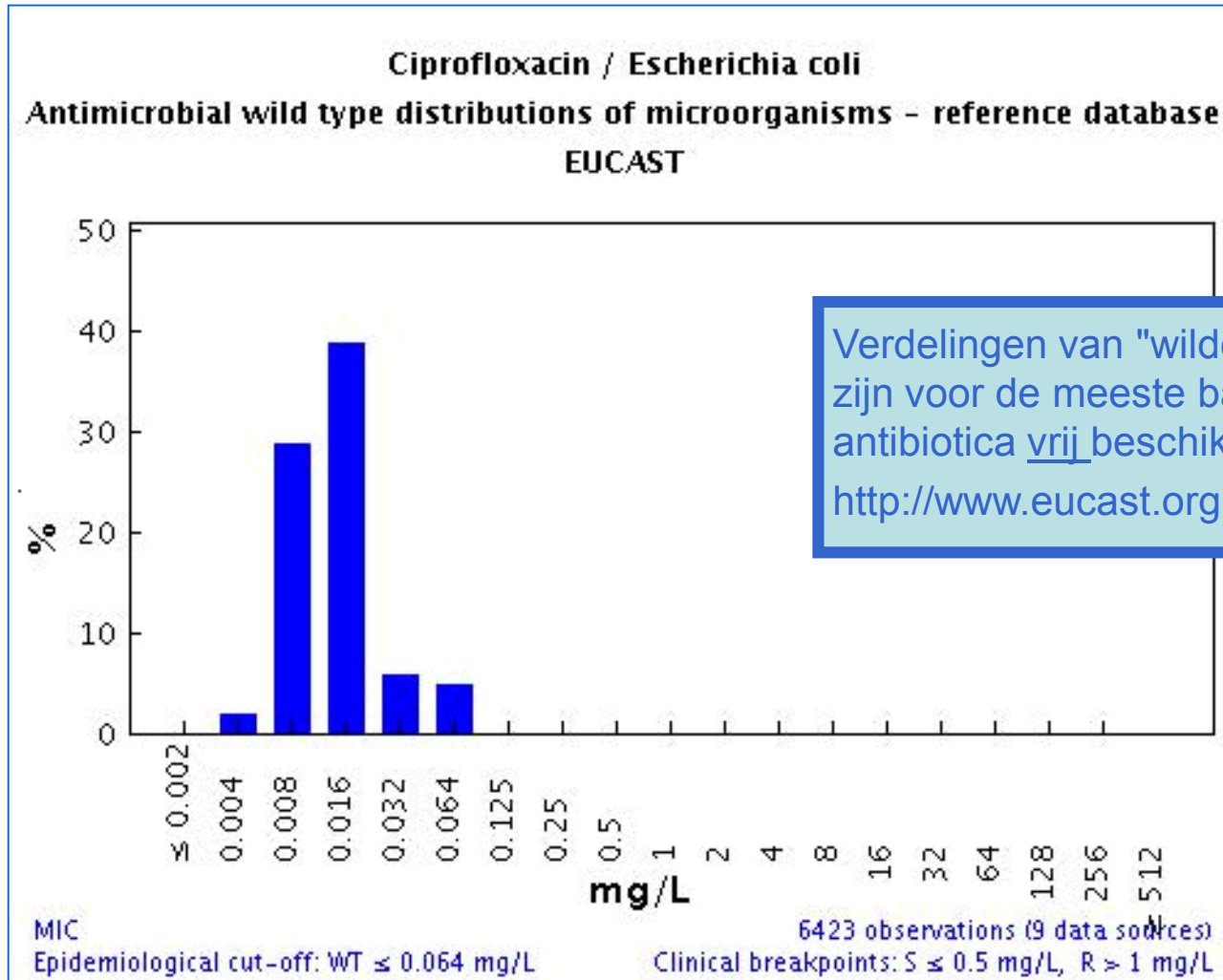
- Ampe *et al.* **Implementation of a protocol for administration of vancomycin by continuous infusion: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicological aspects.** International Journal of Antimicrobial Agents (2013) 41:439-446
- Van Herendael *et al.* **Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: the new holy grail for beta-lactams and vancomycin?** Annals of Intensive Care (2012) 2:22

En een volle presentatie over **"Farmacokinetiek en farmacodynamiek van antibiotica: wat heeft de afgelopen halve eeuw ons geleerd?"** (Utrecht, 30 juni 2016)

\* deze en meer zijn beschikbaar op <http://www.facm.ucl.ac.be/facm-conferences-nl.htm>

# Back-up

# EUCAST 1<sup>ste</sup> stap: definitie van MIC verdelingen voor epidemiologische "cut off" waarden ("wilde stammen")

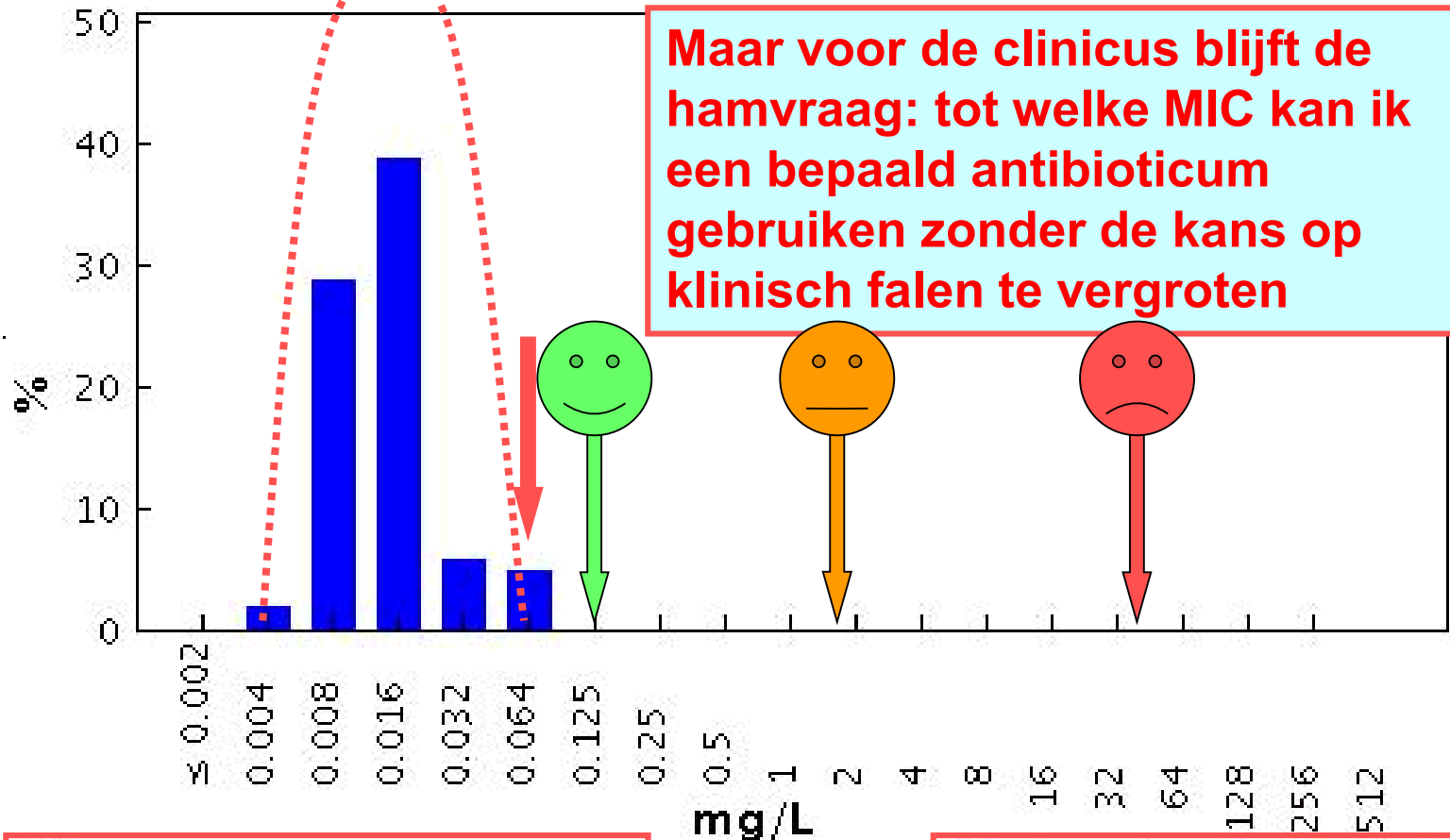


Epidemiologische "cut-off" waarden veranderen **niet** naargelang de omstandigheden ...

# Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



MIC  
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

6423 observations (9 data sources)

## 2de stap: EUCAST bepaling van klinische breekpunten

### Klinisch gevoelig (S)

- Niveau van antibacteriële doeltreffendheid met hoge kans op therapeutische succes

### Klinisch intermediair (I)

- Niveau van antibacteriële doeltreffendheid dat geen eenduidige conclusie over de kans op therapeutisch succes toelaat... (noch mossel noch vis... 😊)

### Klinisch resistent (R)

- Niveau van antibacteriële doeltreffendheid met hoge kans op therapiefalen

**Klinische breekpunten kunnen aangepast worden aan wijzigende omstandigheden (verandering van dosering, bv.)**

# Hoe bepaalt EUCAST de klinische breekpunten voor bestaande antibiotica ? (in het kort)


1. Evaluatie van dosering, formulering, klinische indicaties en doelwit-organismen

2. Bepaling van de epidemiologische cut-off van de "wild-type" stammen

3. Inzameling en evaluatie van PK/PD parameters en PK gegevens

- doeltreffendheidsparameters ( $C_{\max}/MIC$ ;  $AUC/MIC$ ,  $f t > MIC$ ):  
*in vitro* en *in vivo* modellen gevalideerd in klinische studies
- farmacokinetiek: meestal van patiënten (met behulp van populatiefarmacokinetische modellen indien nodig)

4. Grondige evaluatie van klinische gegevens aan de hand van PK/PD



**5. Discussies met experts, industrie, nationale breekpuntcommissies en met iedereen die geïnteresseerd is via het forum van de EUCAST website**

**6. Publicatie van de breekpunten op de EUCAST website <http://www.eucast.org>**

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

**8. Raadpleging van:**

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

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