

Principes van farmacokinetiek en dynamiek bij antibiotica (met een overzicht van EUCAST breekpunten)

Paul M. Tulkens, MD, PhD



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



**LOK groep vergadering
Brugge,
20 december 2016**

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...

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

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 **
 - β -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 (onder discussie)...
- 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 belangrijkste antibioticaklassen



3. Toepassingen (in het kort)
 - EUCAST breekpunten
 - continu infuus



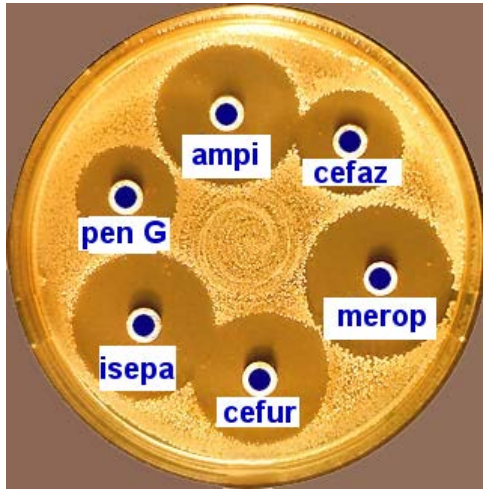
4. Resistentie 

5. 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:

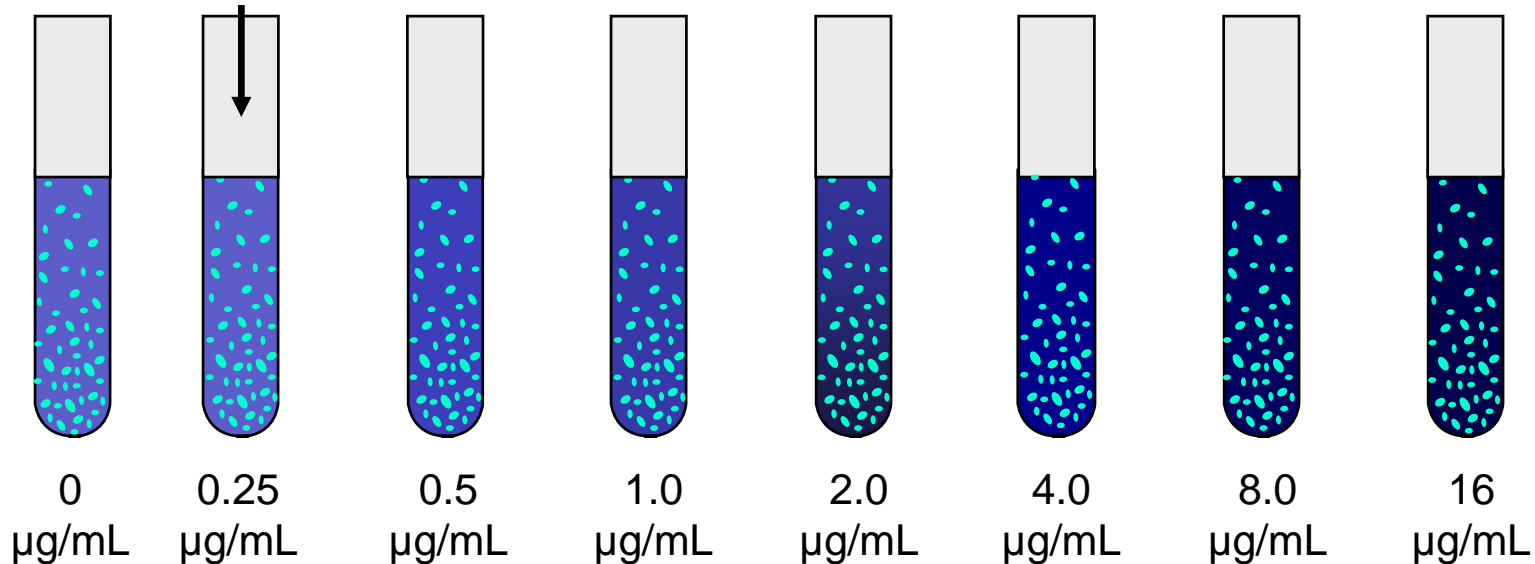
MIC

⇒ kwantitatieve bepaling

*Minimal
inhibitory
concentration*

1. inoculatie

Gekende hoeveelheid
bacteriën



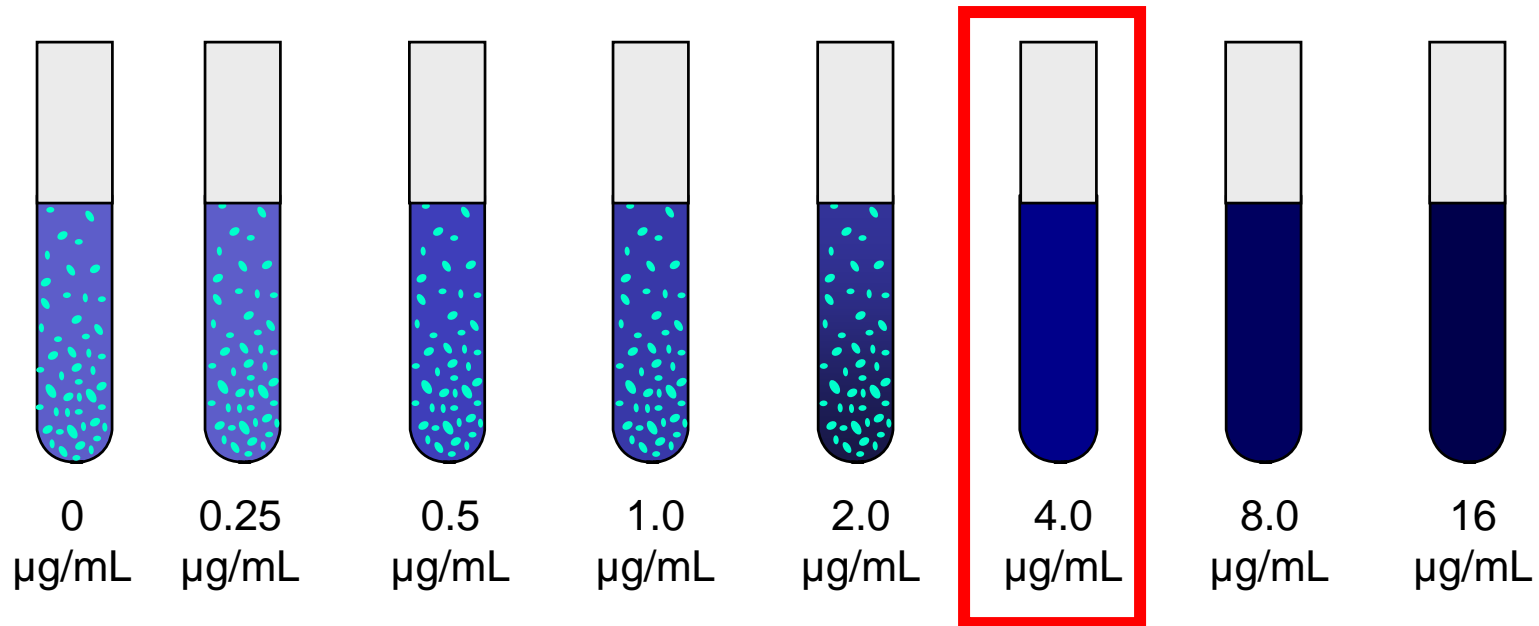
Steeds hogere concentraties
antibioticum



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

⇒ kwantitatieve bepaling

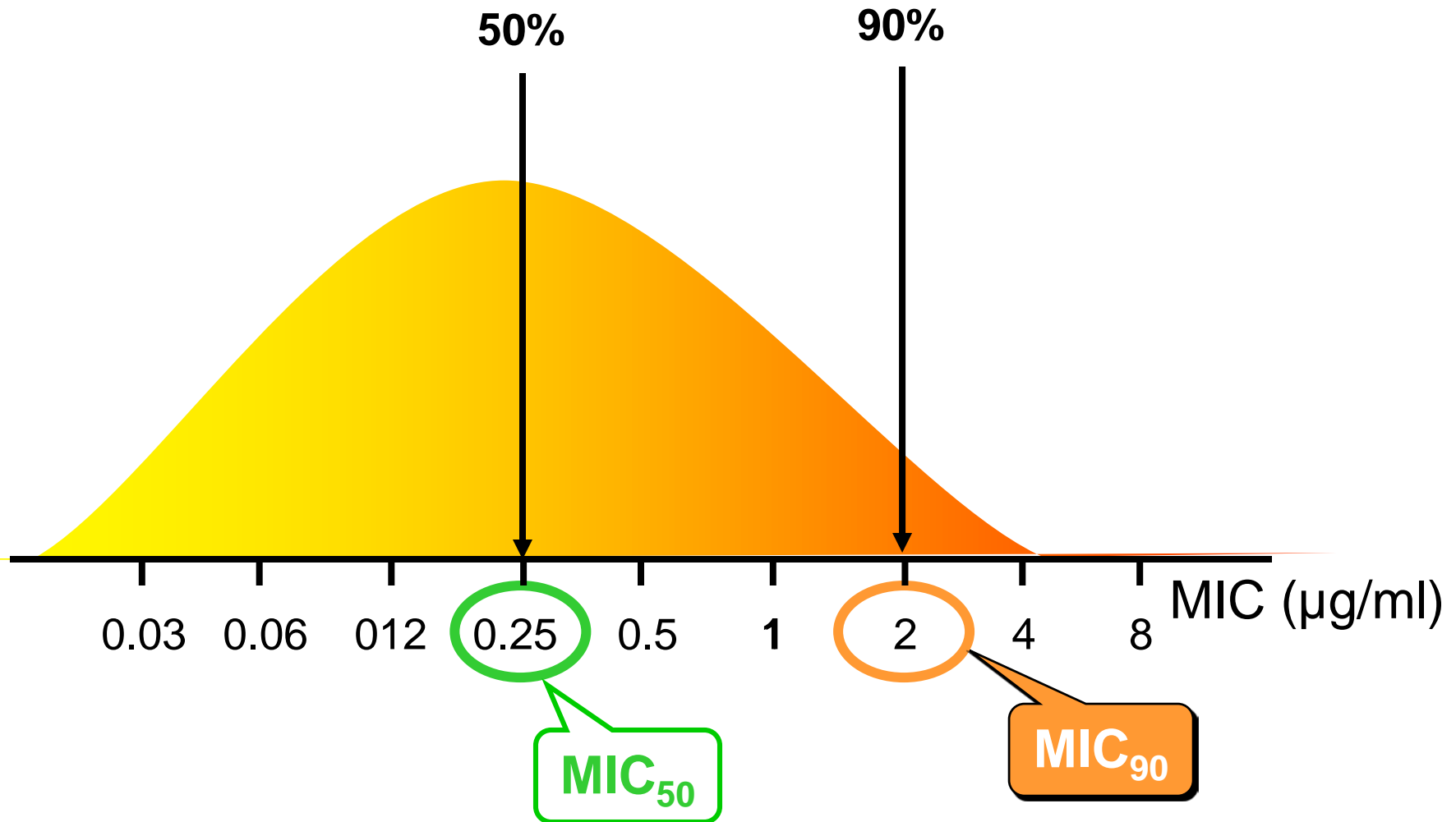
2. incubatie 37°C - 18-24 u



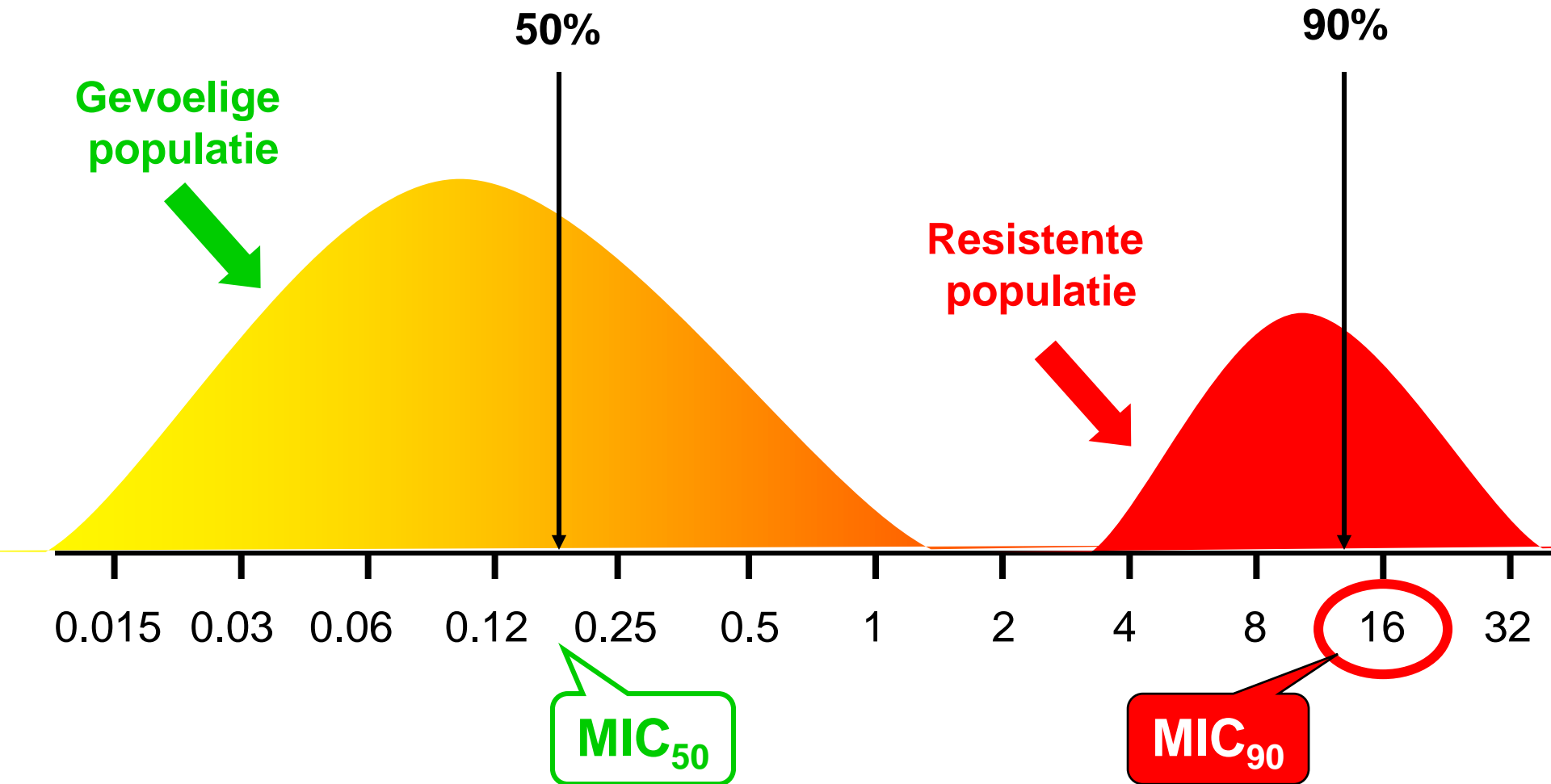
MIC = de laagste antibioticum- concentratie die de bacteriegroei verhindert

Verdeling van de MIC : unimodale populaties

➔ Geen resistentiemechanismen

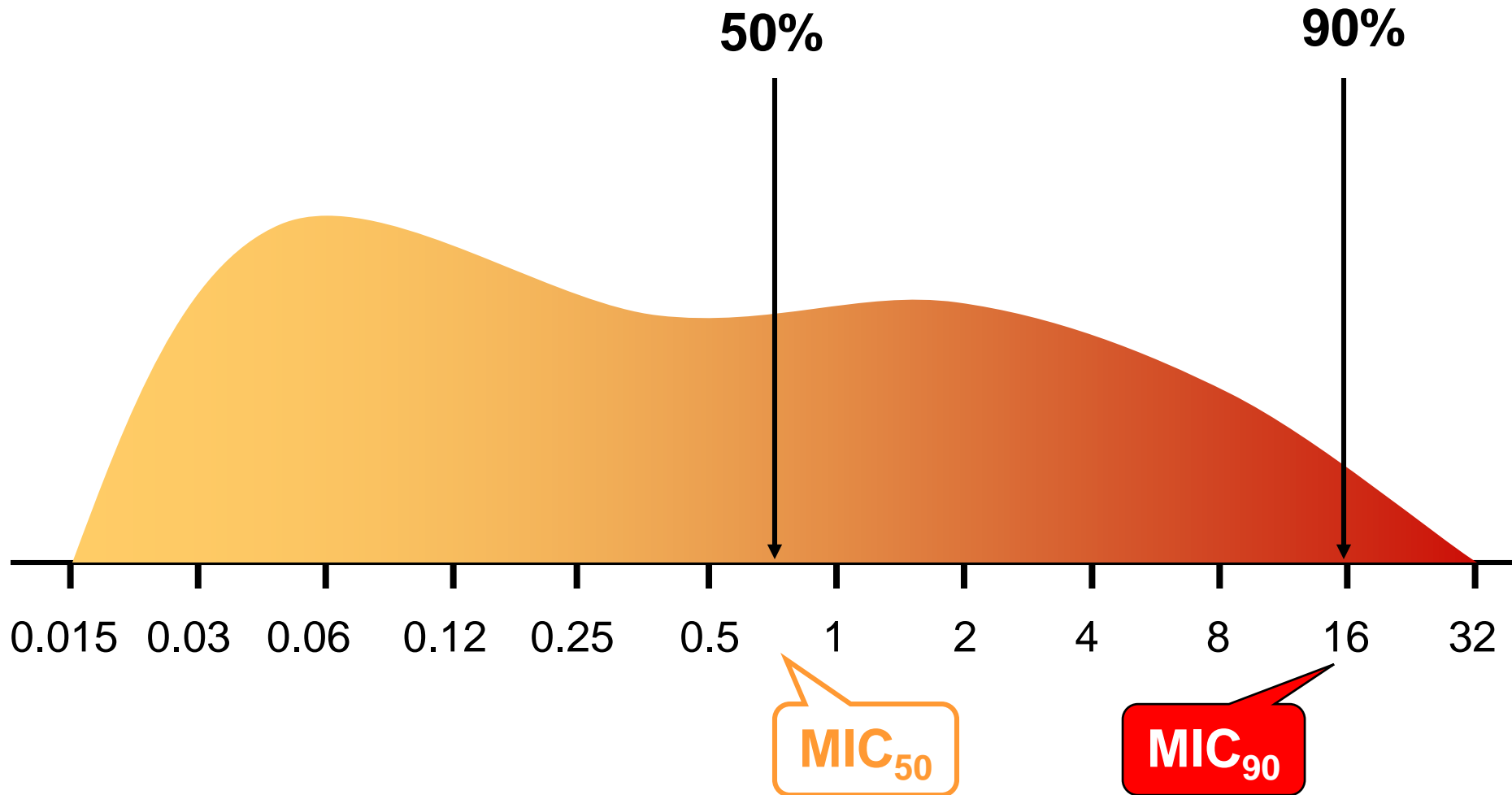


Verdeling van de MIC : bimodale populaties



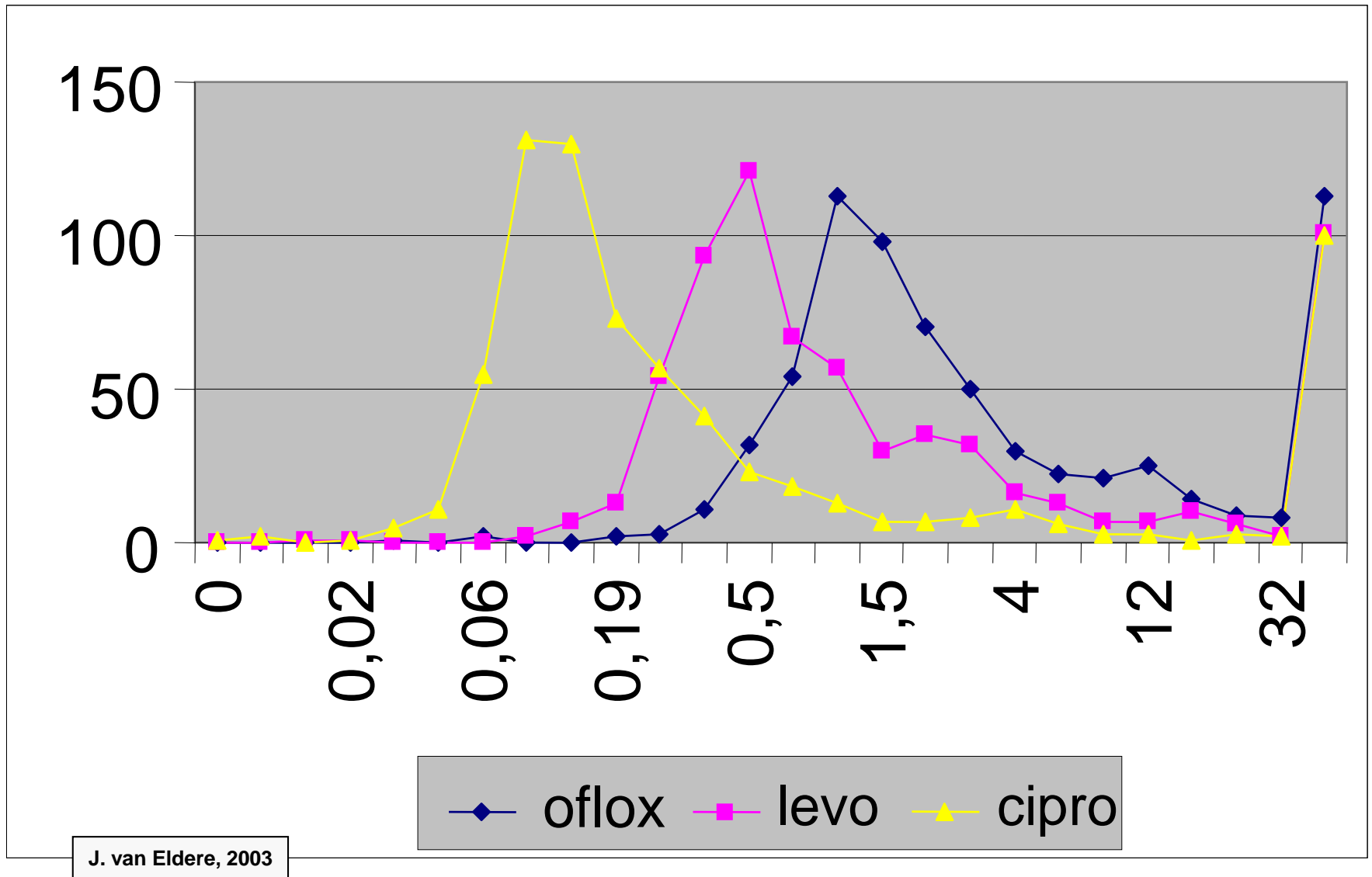
Verdeling van de MIC : populaties met continuüm

➔ Meerdere resistentiemechanismen

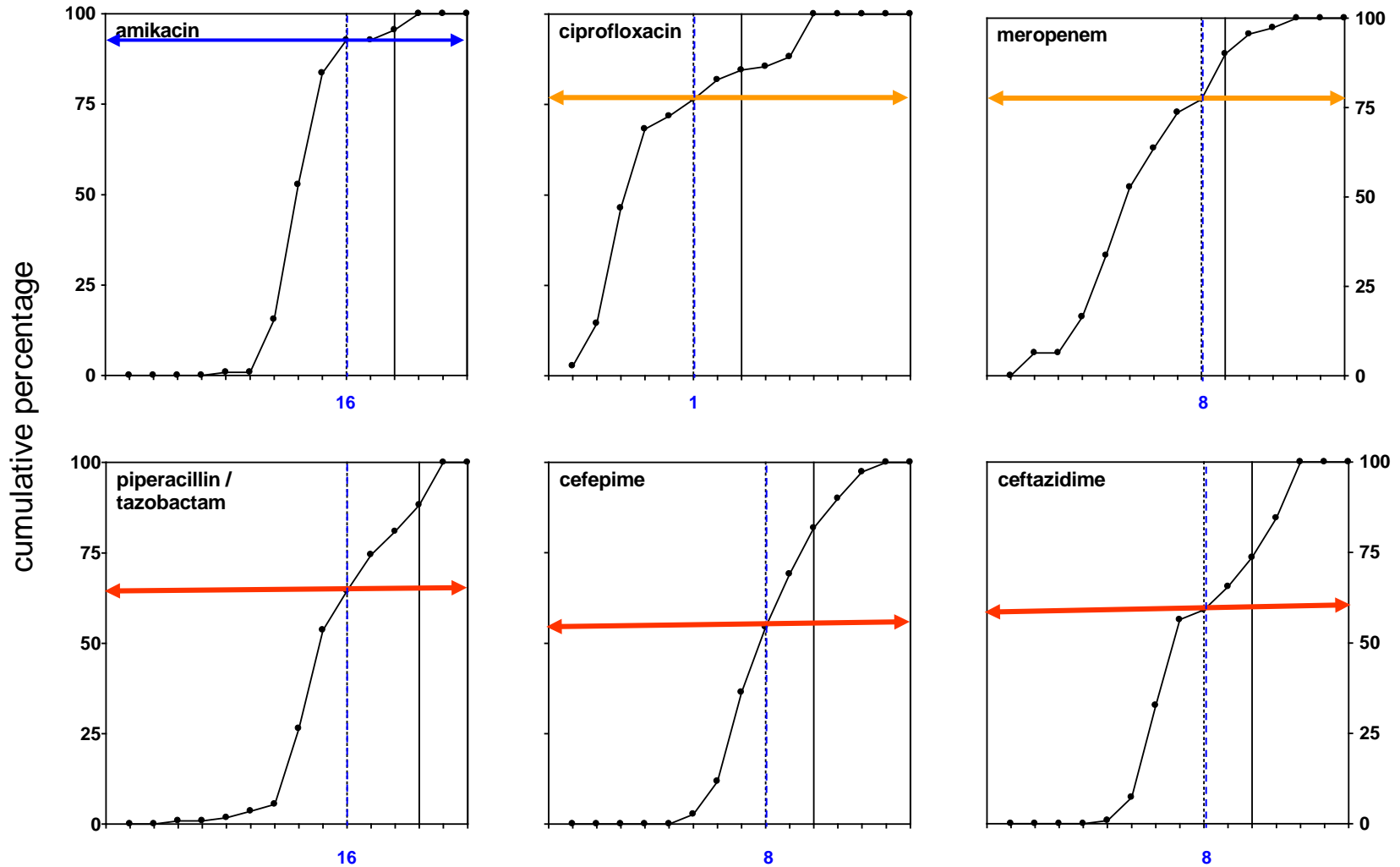


Een voorbeeld...

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



P. aeruginosa te Brussel in 2007-2009



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

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

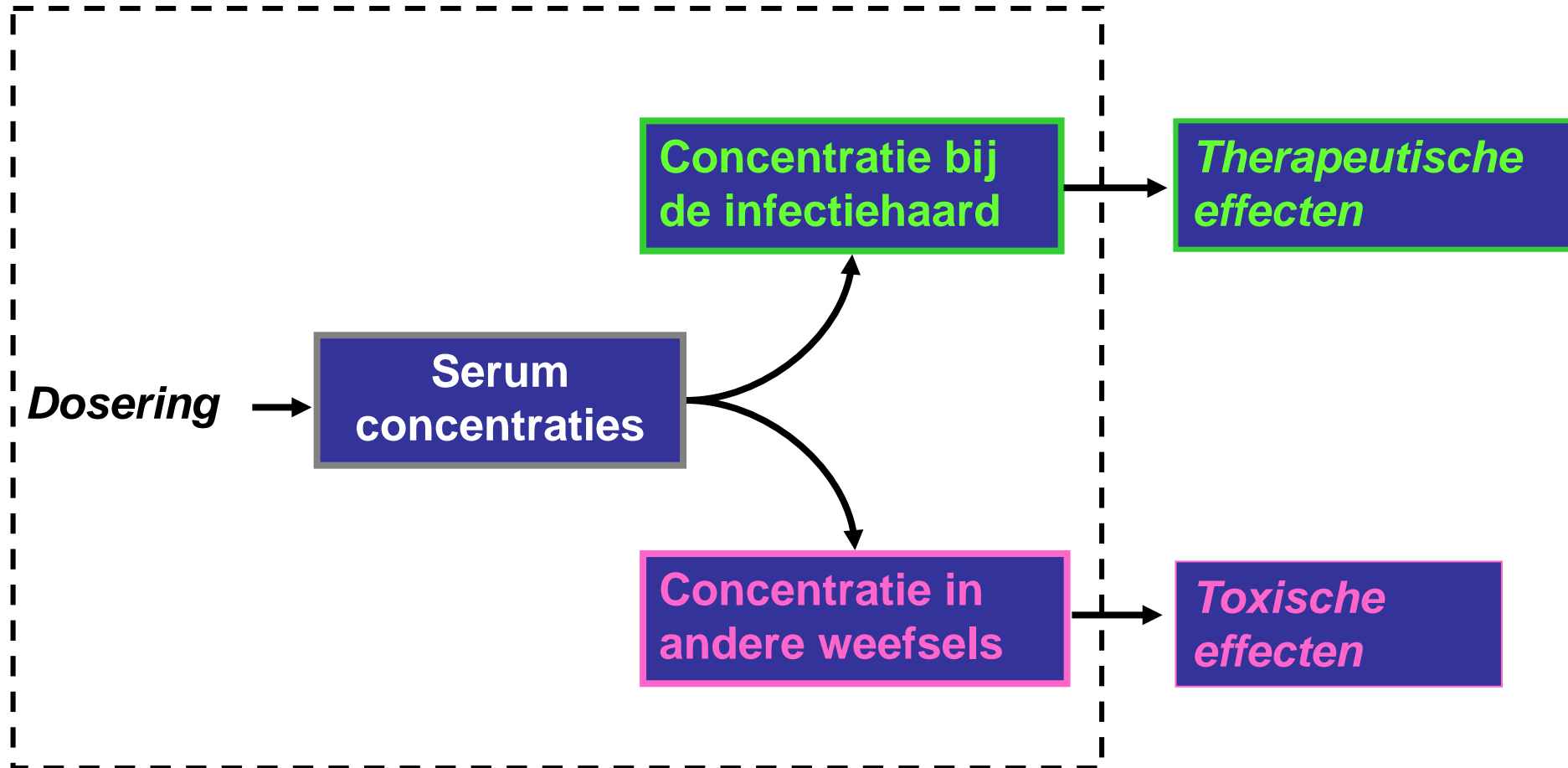
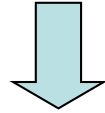
----- EUCAST bkpt > R

———— CLSI bkpt ≥ R

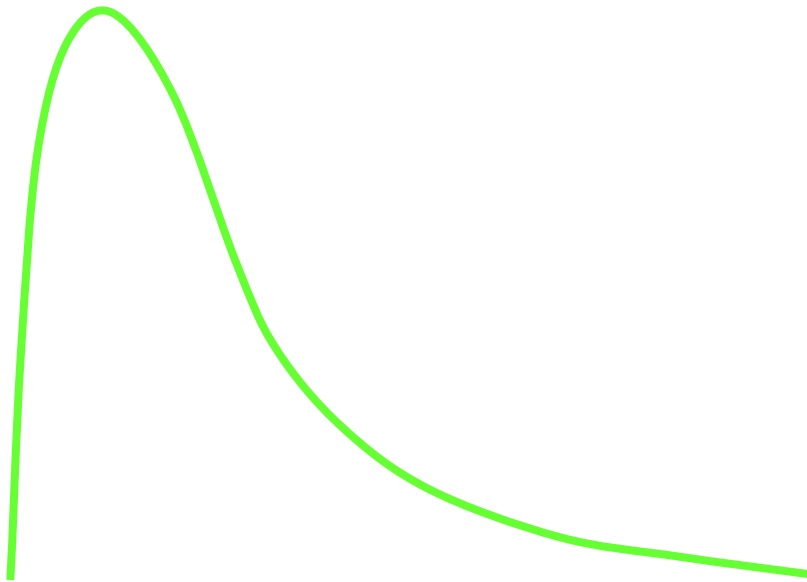
Eerste aandachtspunten ...

- **MIC₅₀** en **MIC₉₀** zijn nuttig... maar hebben beperkingen...
(later zullen we spreken over **breekpunten** en "**S - I - R**")
- **Actuele MIC waarden** voor specifieke bacteriën zijn belangrijk op 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



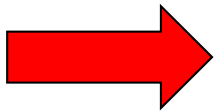
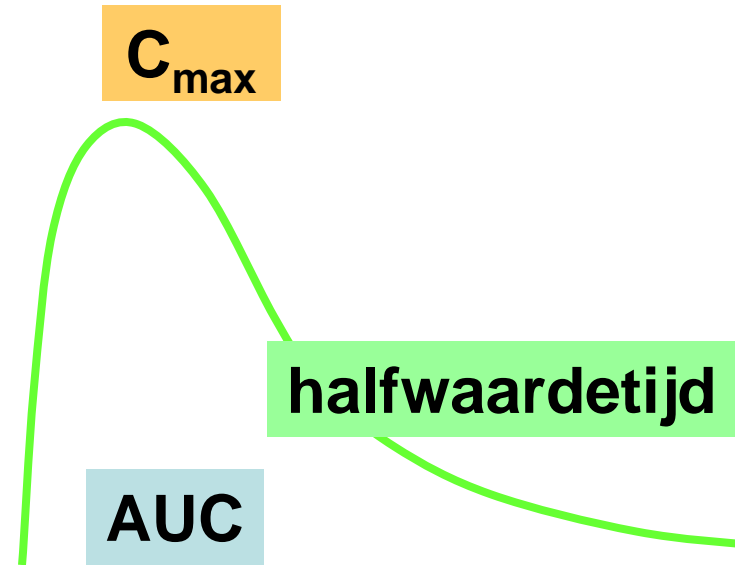
- C_{\max}
- klaring
- V_d
- halfwaardetijd
- AUC
- biologische beschikbaarheid
- proteïnebinding



Wat is dit jargon ?
Is dit belangrijk voor mij ?

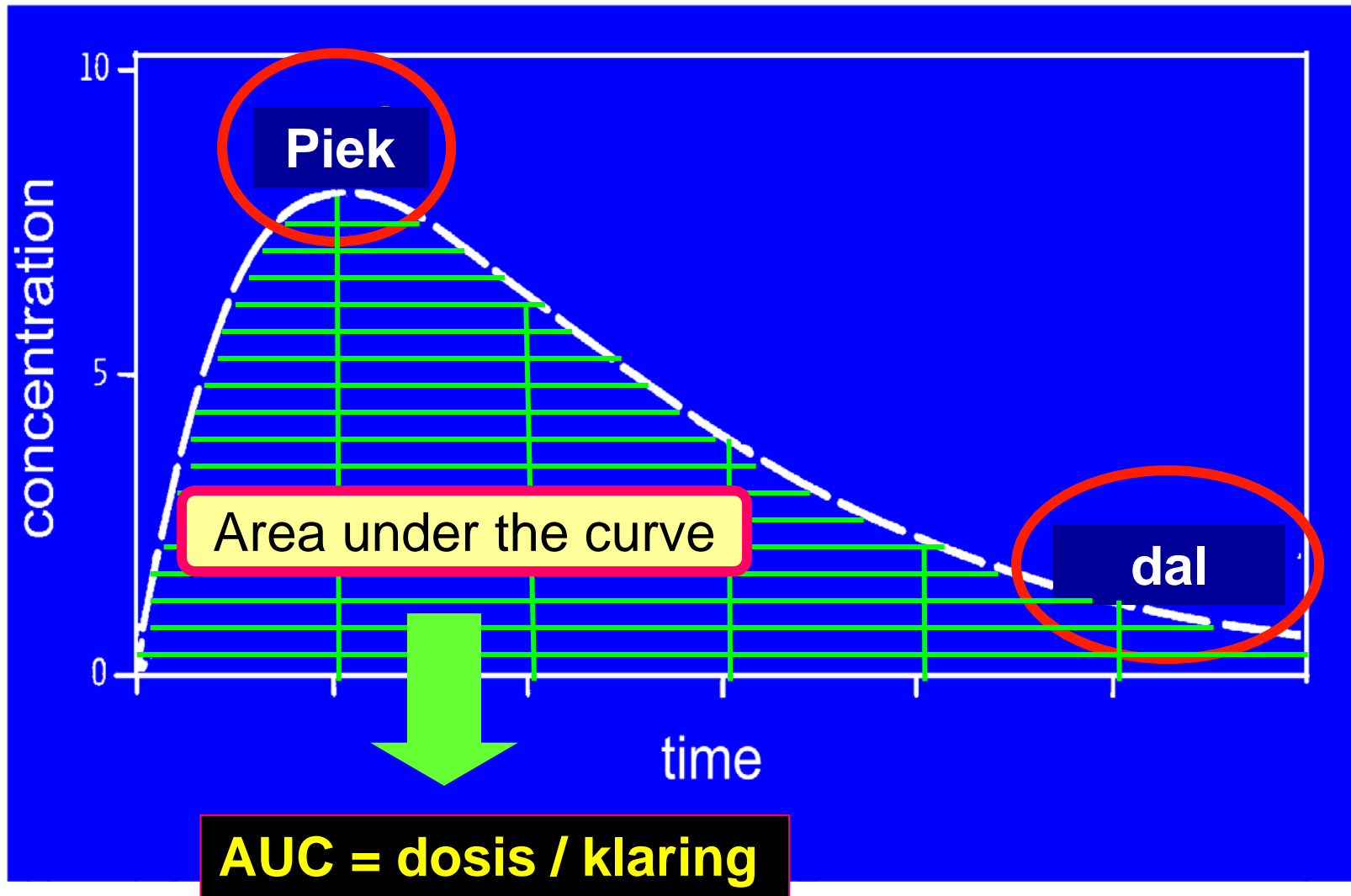
Welke zijn de belangrijkste farmacokinetische parameters (en hun betekenis) voor uw praktijk

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



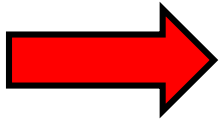
- **dosis:** wat **U** aan de patiënt geeft ..
- **klaring:** afhankelijk van het **antibioticum** en de **patiënt**

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

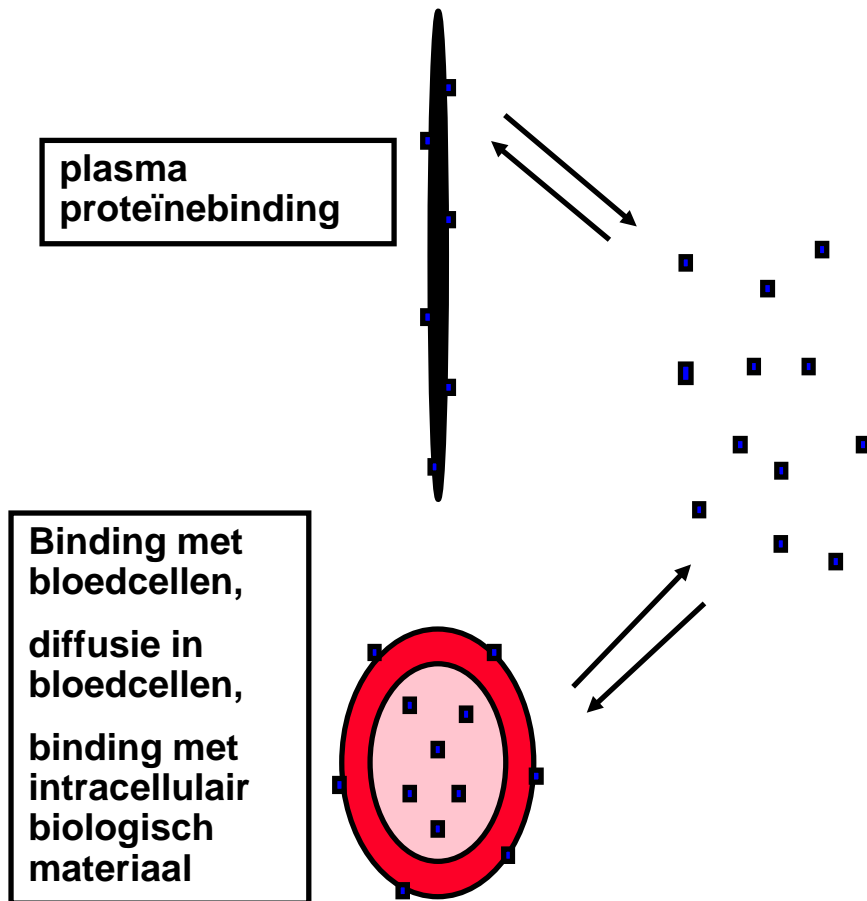
molecule	% beschikbaarheid		gevolgen
ampicilline	50	} →	amoxicillin is 1ste keus
amoxicilline	89		
cefuroxime-axetil	37-52	→	dosis is <u>zeer</u> belangrijk *
<hr/>			
ciprofloxacine	70-80	} →	dosis van oraal cipro vs. levo is essentieel **
levofloxacine	99		
<hr/>			
vancomycine	0	→	nooit voor system.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

* met een maaltijd om beschikbaarheid te verhogen

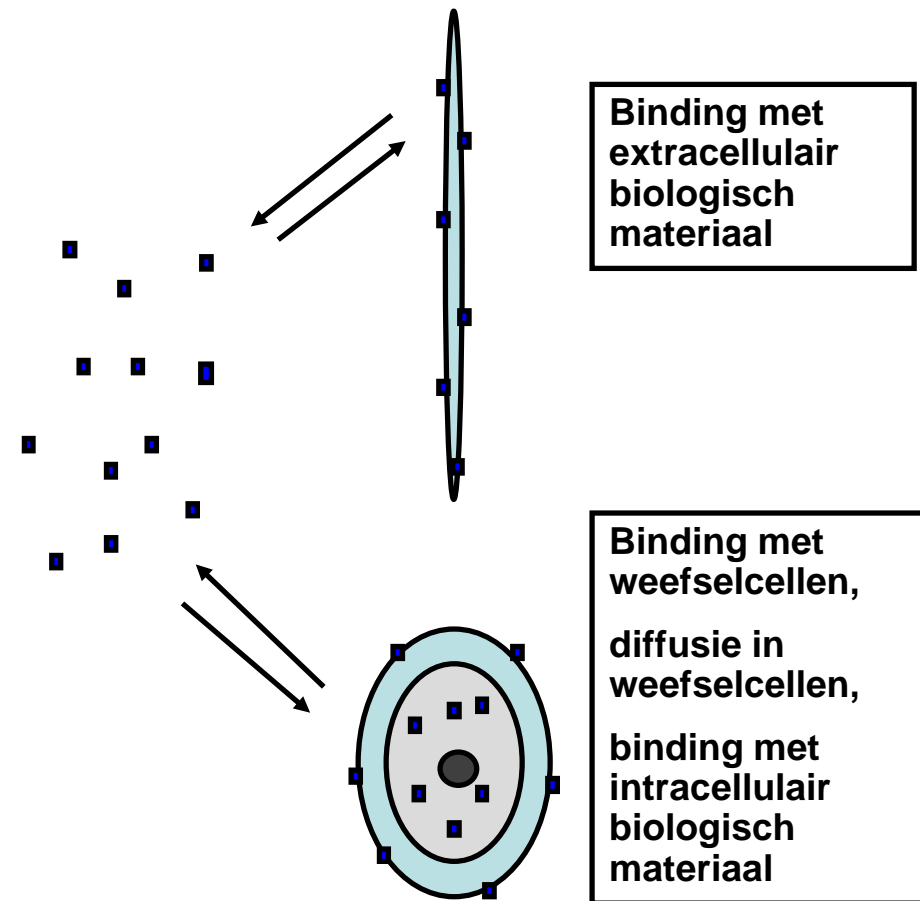
** voor of 2 u na een maaltijd, en niet met Ca^{++} , Mg^{++} , Al^{+++} , of Fe^{++} bevattende medicaties (vorming van onoplosbare complexen).

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

Intravasculair gebied

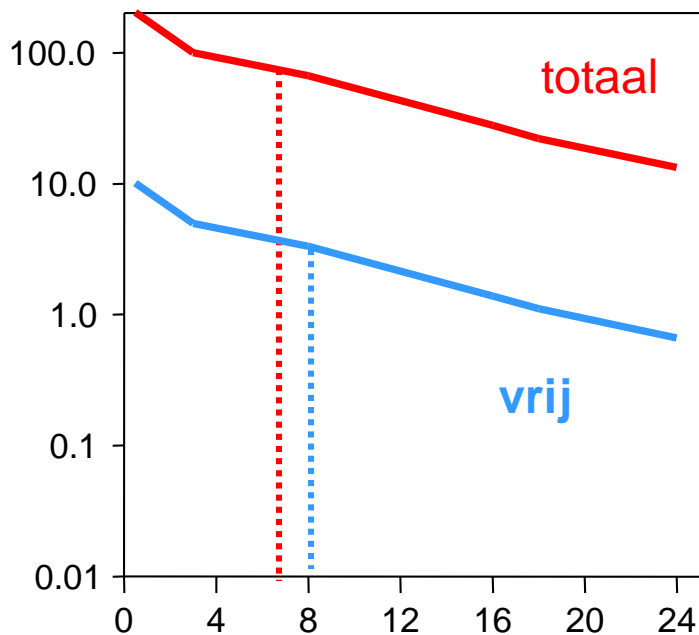


Extravasculair gebied



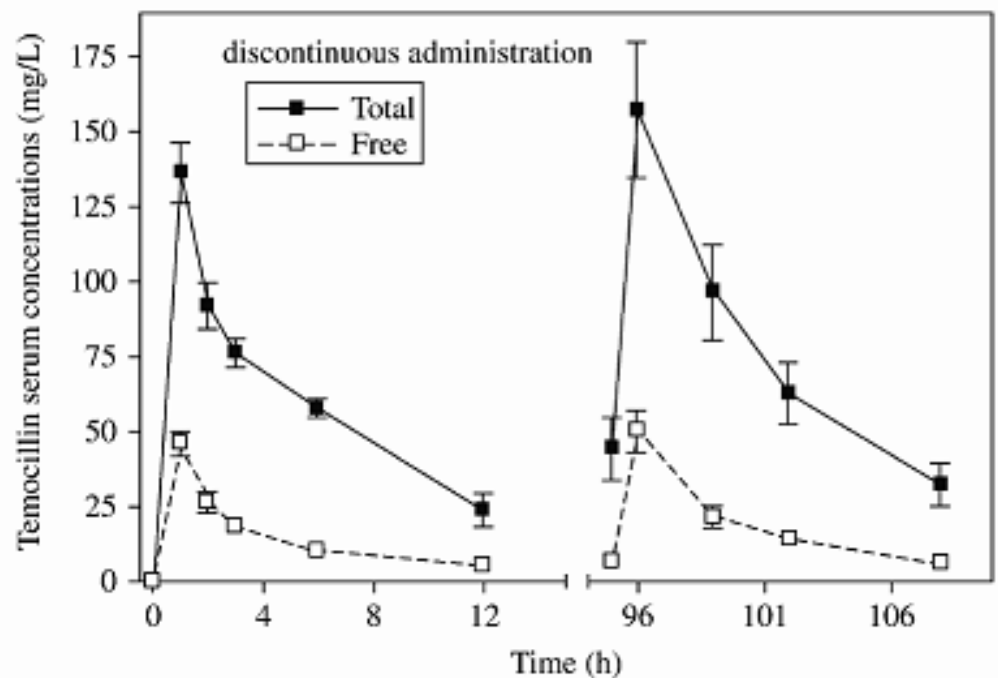
Proteïnebinding vertraagt de eliminatie ... maar alleen de vrije fractie van het antibioticum is actief !

ceftriaxone 1 g



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

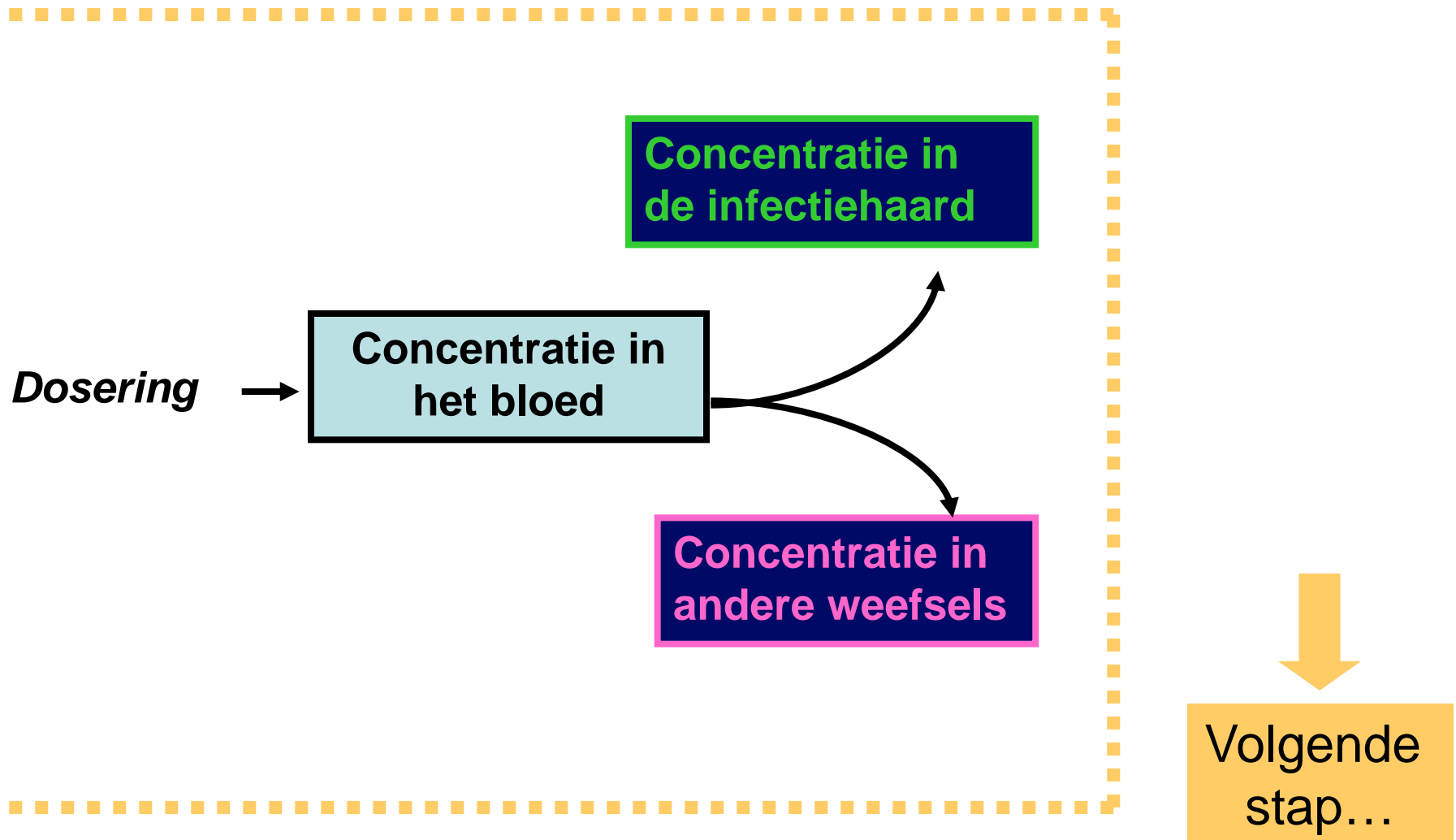
temocilline 2 g



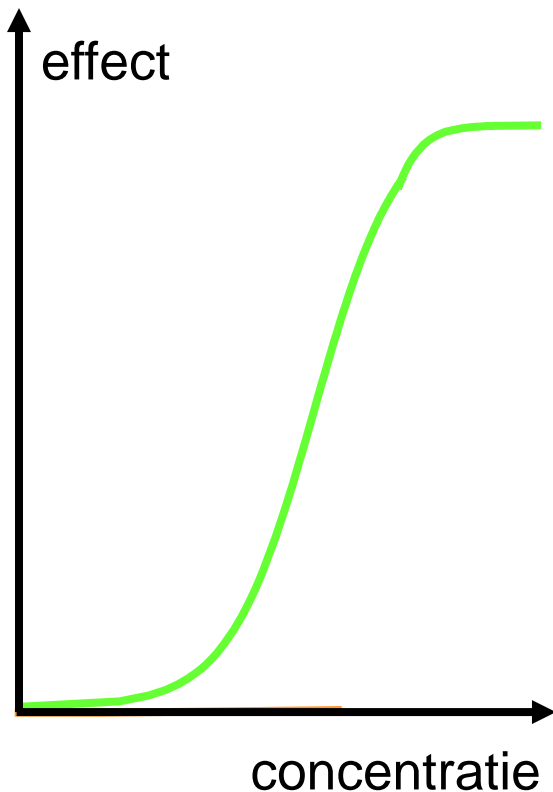
De Jongh *et al*. J. Antimicrob. Chemother.
2008;61:382-388

Zover staan we ...

Farmacokinetiek

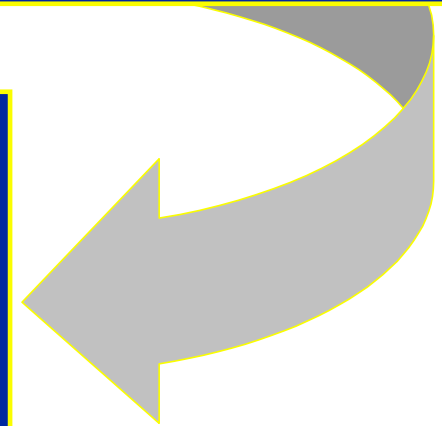
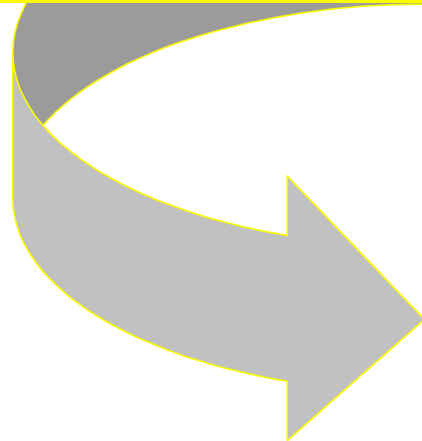
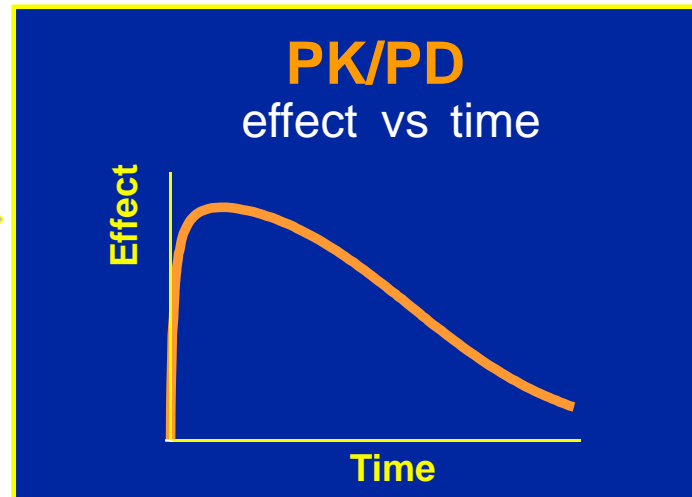
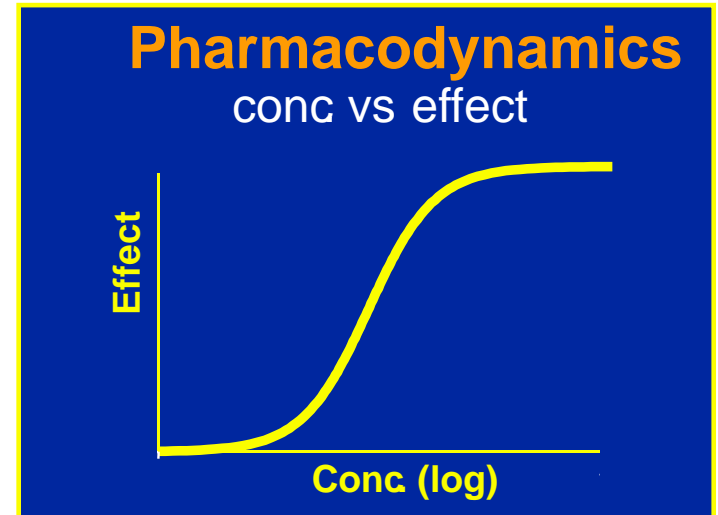
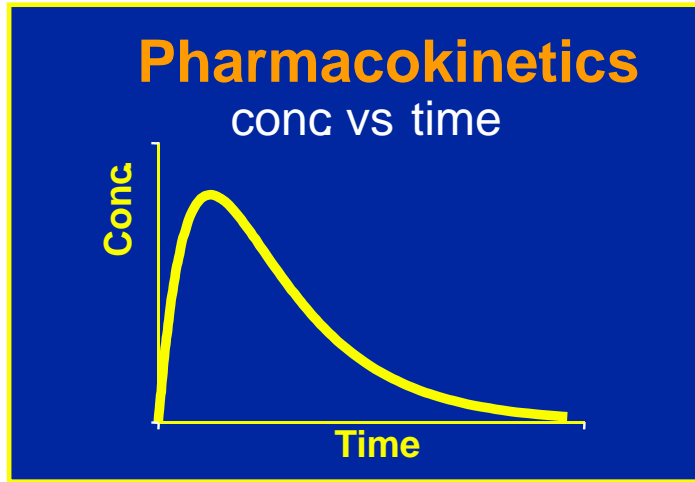


2.2. Farmacodynamie: het concept

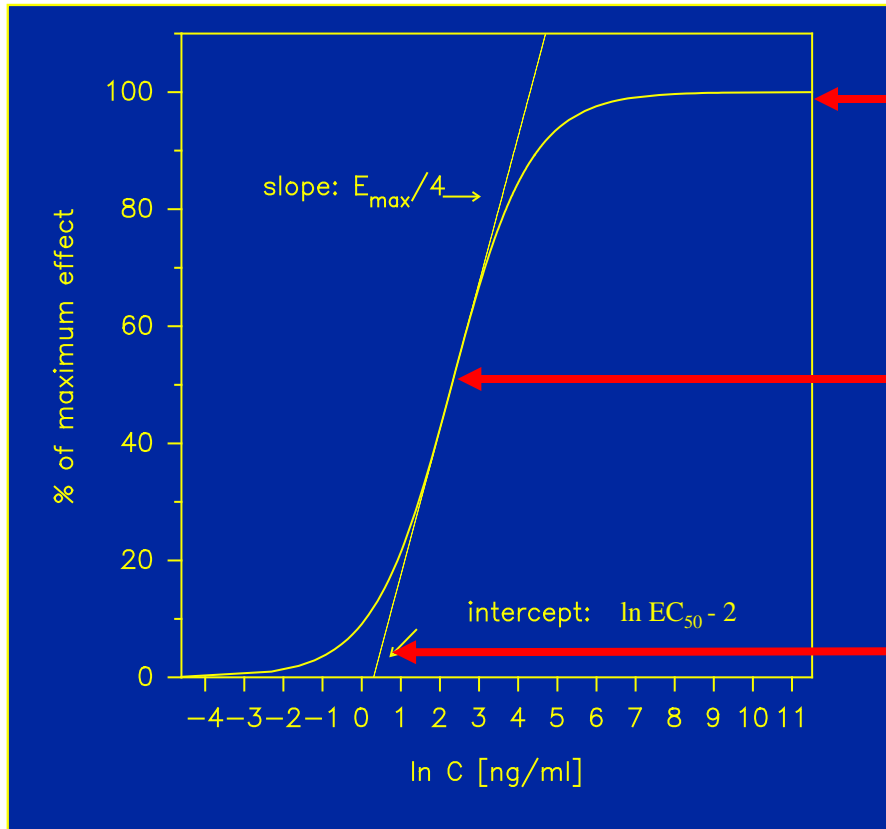


- Wat is farmacodynamie ?
- Dosis-respons modellen ...
- invloed van de tijd ...

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



Klassieke Farmacodynamie



E_{max}

Maximaal effect

E_{50%}

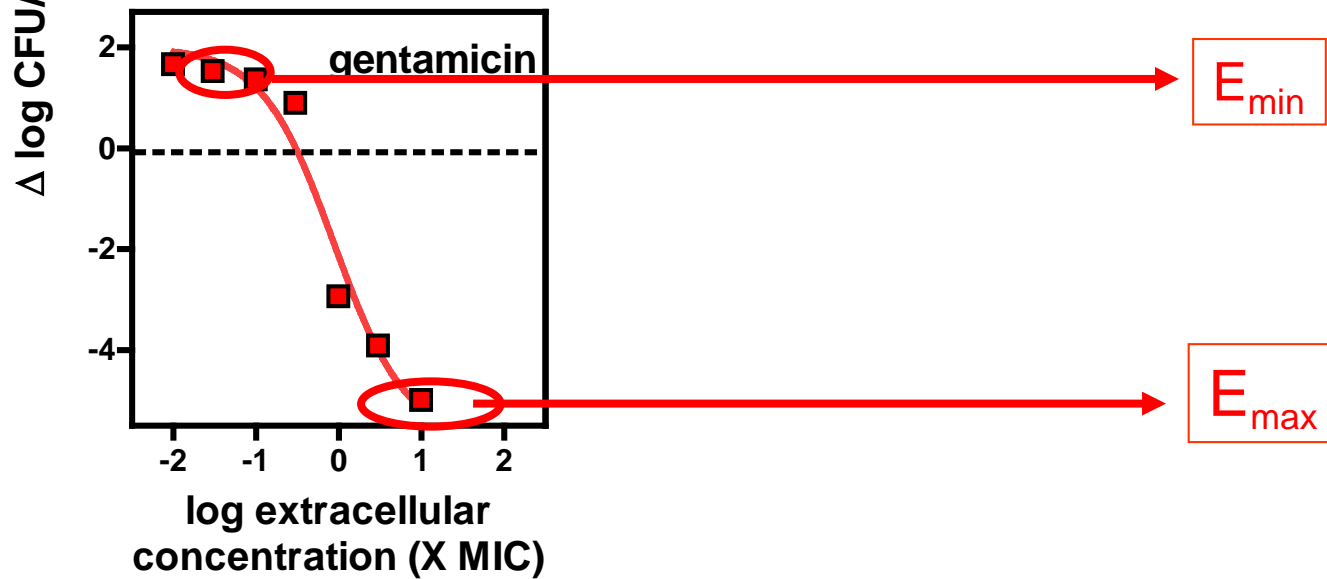
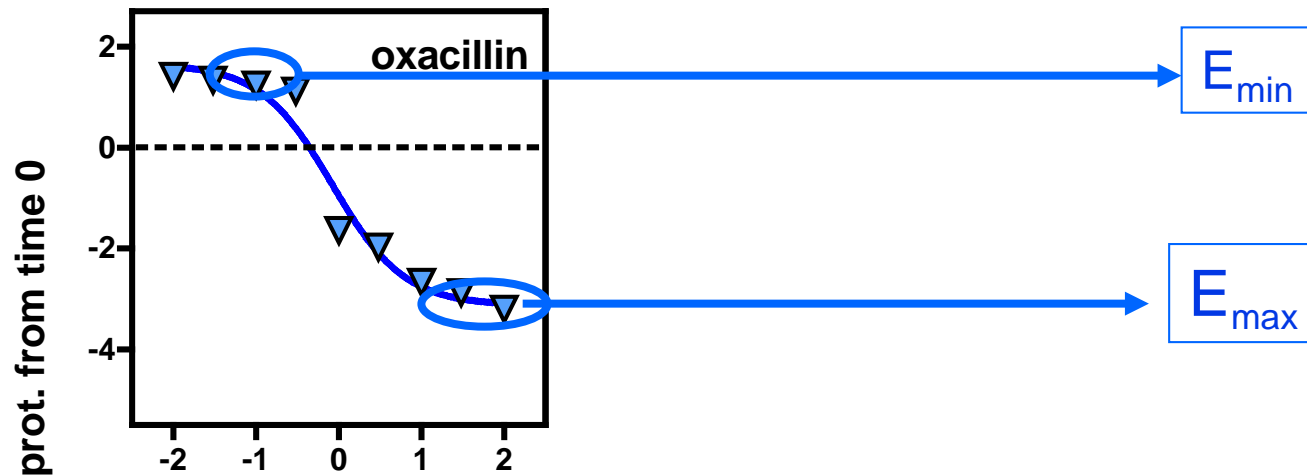
E_{min}

Minimaal effect

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

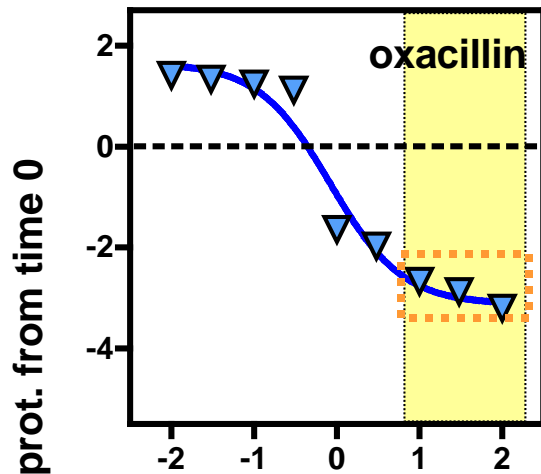
Farmacodynamie van antibiotica

S. aureus



En met farmacokinetiek...

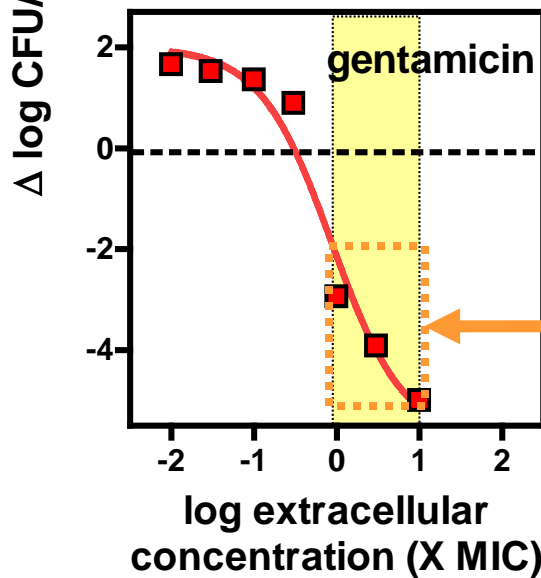
S. aureus



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

→ de tijd wordt de overheersende
parameter in de praktijk

C_{\min} - C_{\max}

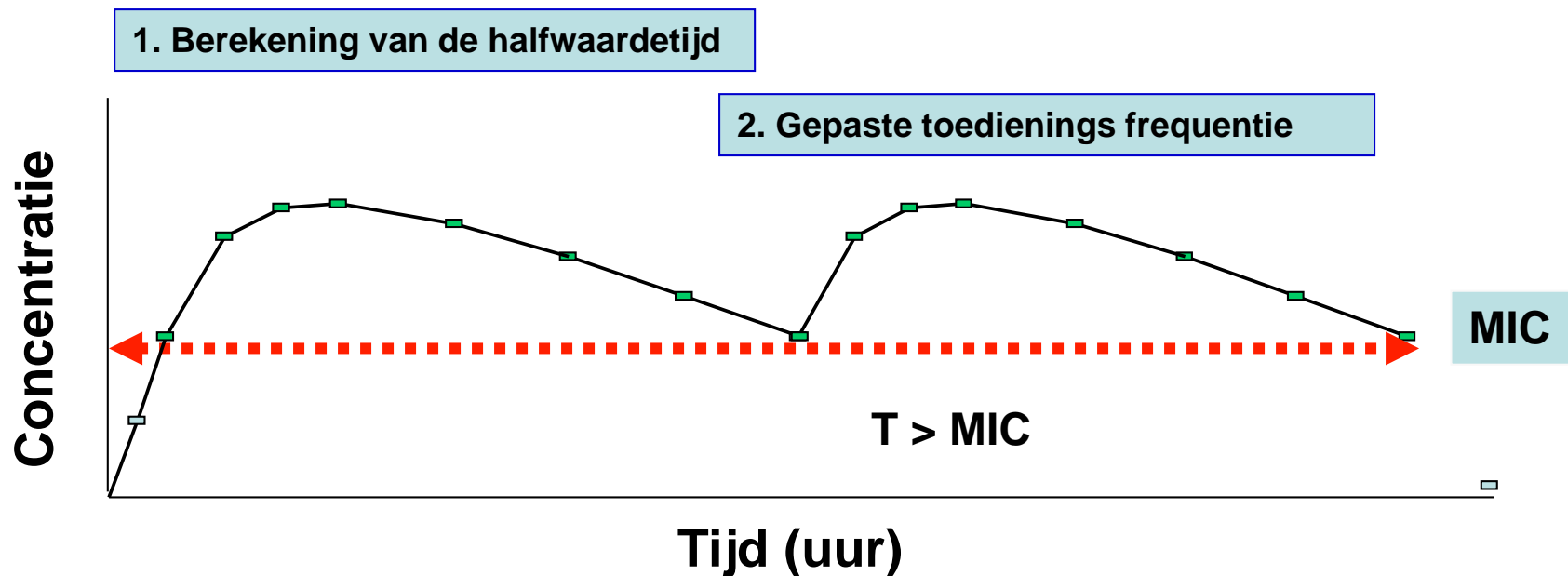


hoge concentratie-afhankelijkheid

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

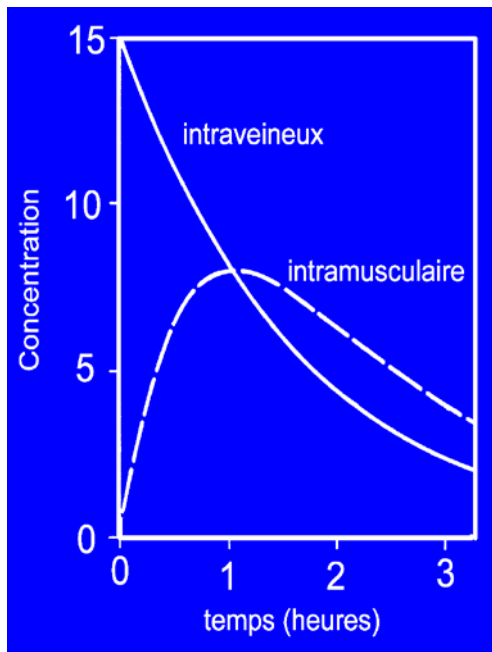
Eerste conclusies (1 van 3)...

- Alle antibiotica zijn in principe concentratie-afhankelijk ...
- **MAAR:** voor β -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 **β -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**)



1. Gepaste toedieningsmethode (IV > IM)

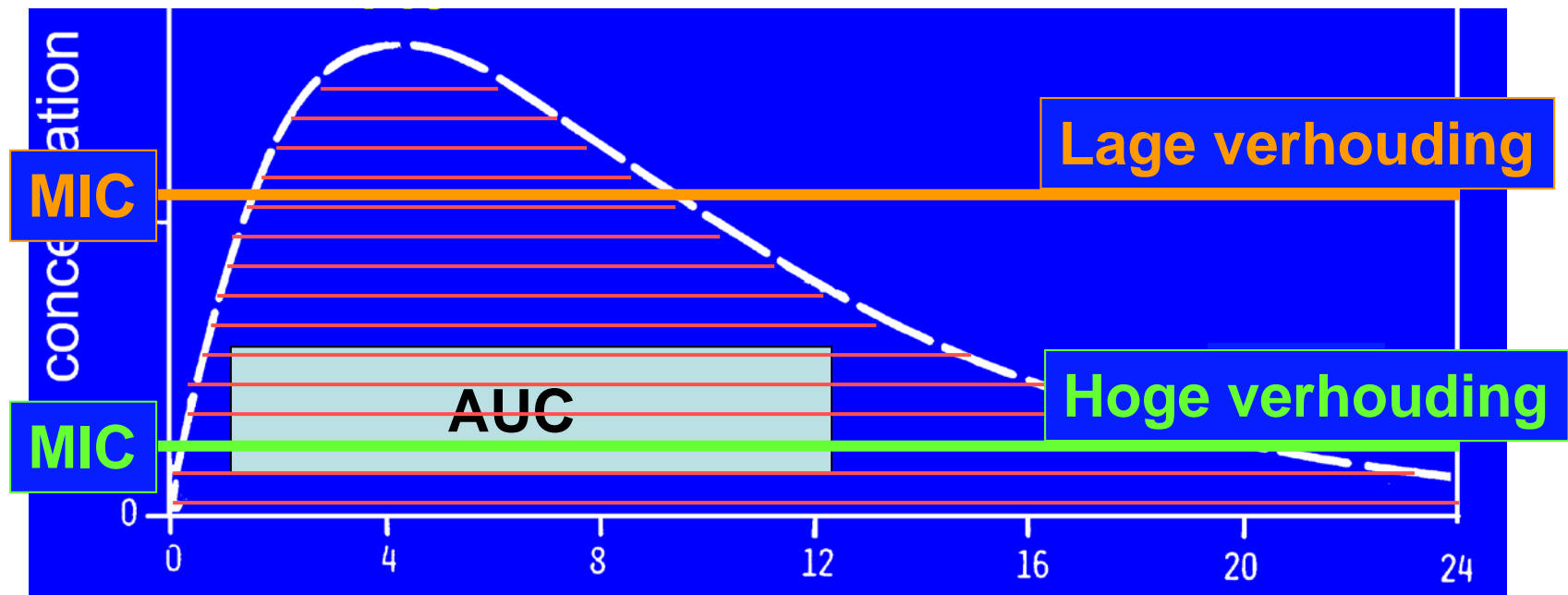
2. Berekening van de gewenste piek

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

Naar Schorderet, 1998

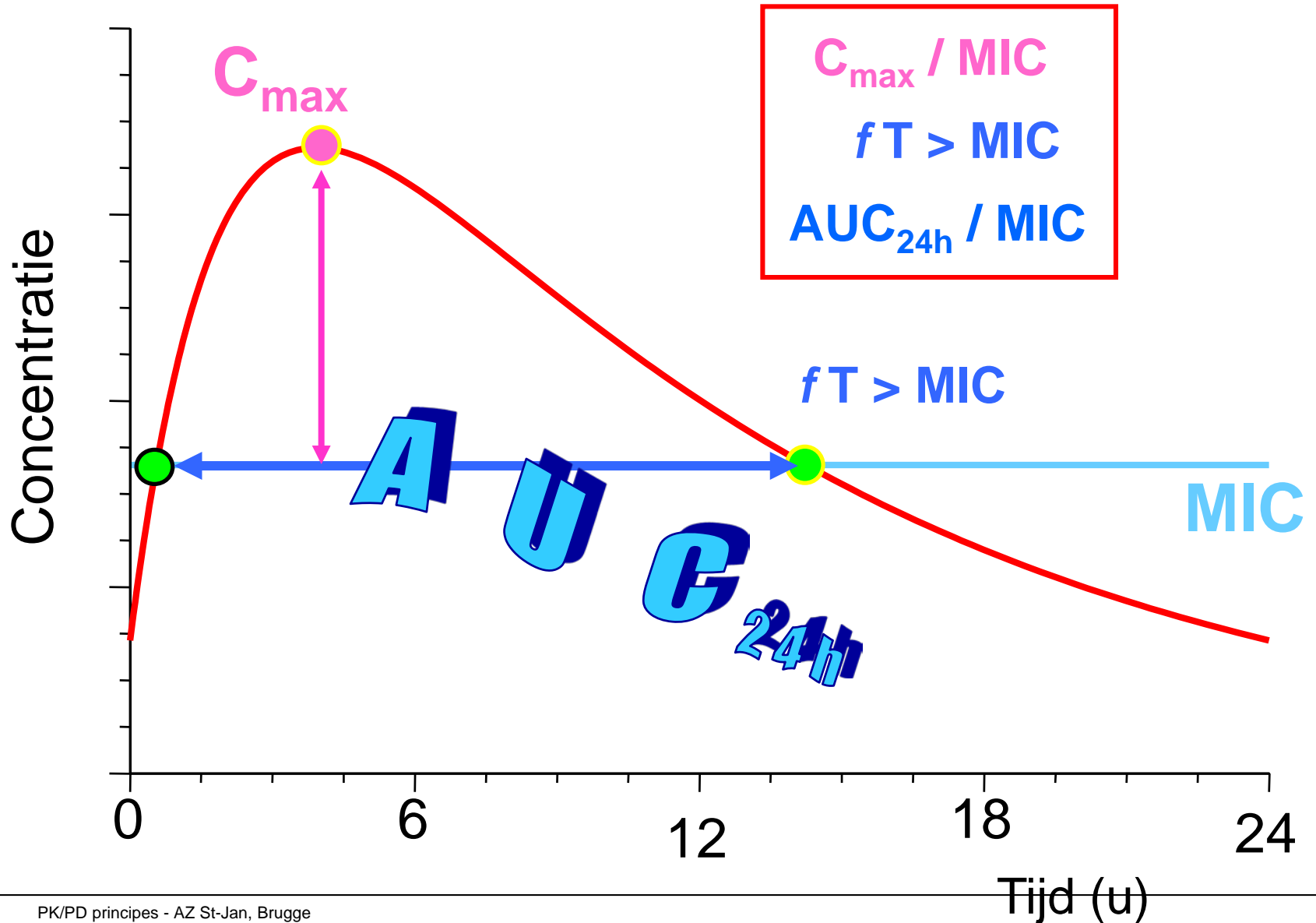
Eerste conclusies ... (3 van 3)

- 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...



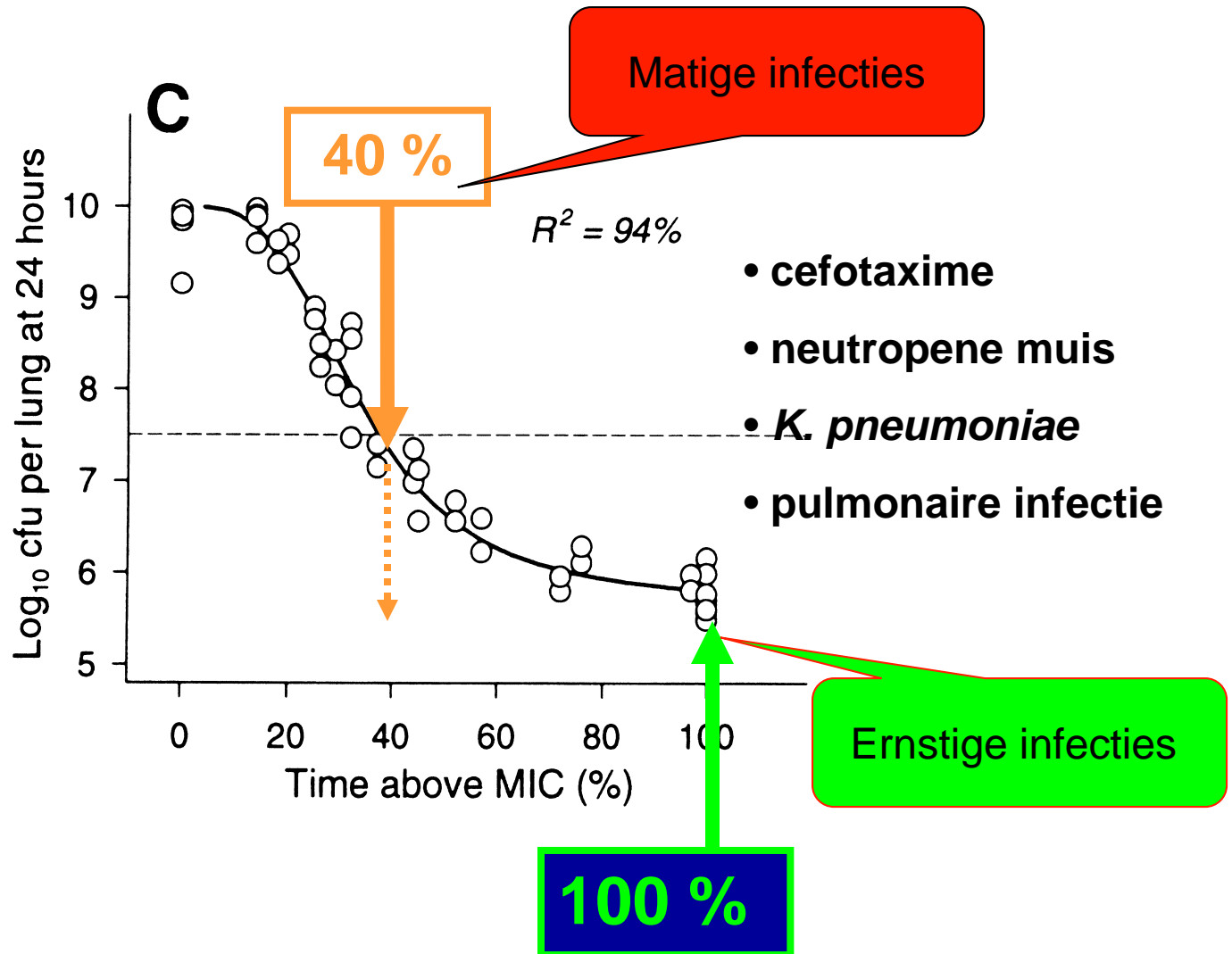
Antibiotica van Groep # 1

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

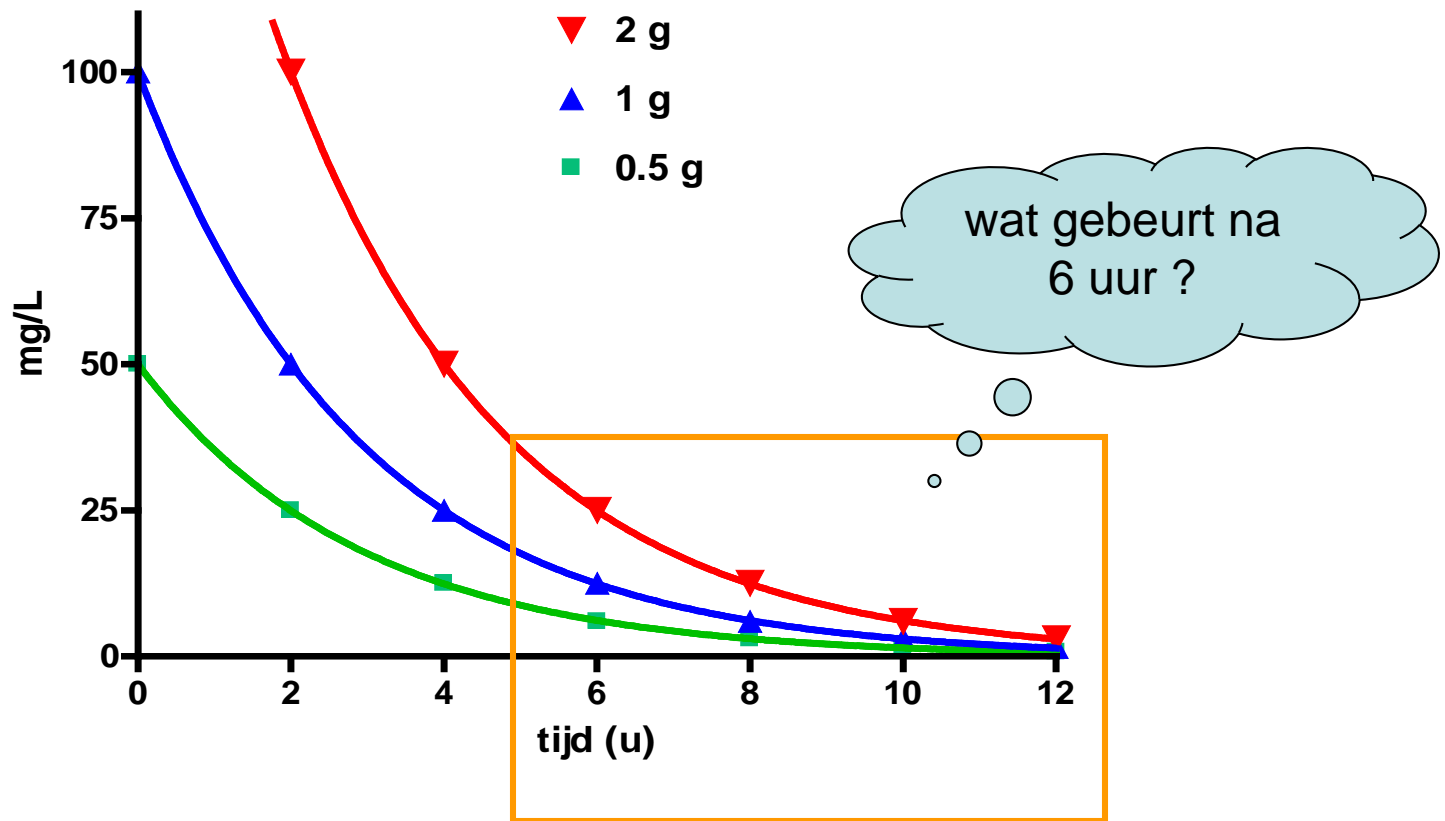
1. Antibiotica met tijdsafhankelijke effecten en geen of weinig aanhoudende nawerking (post-antibiotisch effect)

AB	PK/PD-parameter	Doel
β -lactams flucytosine	<i>f</i> Tijd > MIC	Duur van de blootstelling maximaliseren

Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



Typische farmacokinetiek van een β -lactam IV *



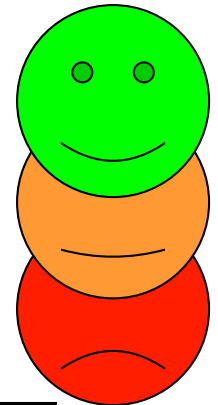
* éénmalige toediening; halfwaardetijd van 2u ; $V_d = 0.2$ l/kg

Typische farmacokinetiek van een β -lactam IV *

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

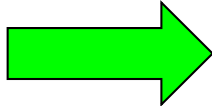


Hoelang zou U graag wachten ?

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

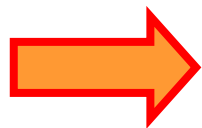


* éénmalige toediening; halfwaardetijd van 2u ; $V_d = 0.2$ l/kg

Optimalisatie van β -lactams IV tegenover “hardnekkige” organismen

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

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



**PK / PD - kritisch punt voor meeste
IV β -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_{24h} / MIC

Dag dosis
optimaliseren

meer over glycopeptiden later...

Antibiotica van groep # 3

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

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

AB	PK/PD parameter	Doel
aminoglycosiden fluorochinolonen daptomycine telithromycine amphotericine	piek / MIC en AUC_{24h} / MIC	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

PK/PD van de fluoroquinolonen in 2 woorden ...

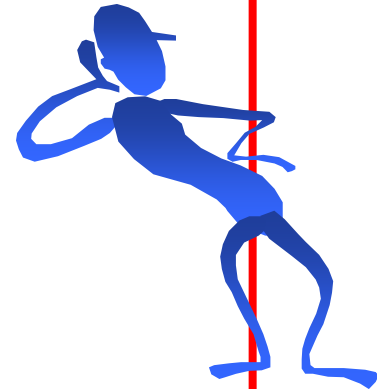
We herhalen :

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

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

 doeltreffendheid

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



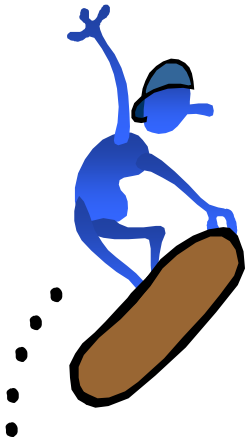
* Gram + en immunocompetent patiënt

** Gram - en/of immunogecopromitteerde patiënt

PK/PD breekpunten voor fluoroquinolonen

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

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



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

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

Fluoroquinolone
(125) voor effect
Hoe hebben v

ken

ANTIMICROBIAL AGENTS
0066-4804/93/051073-09\$0
Copyright © 1993, Amer

Pha

AL

Center for C

1078 FORREST ET AL.

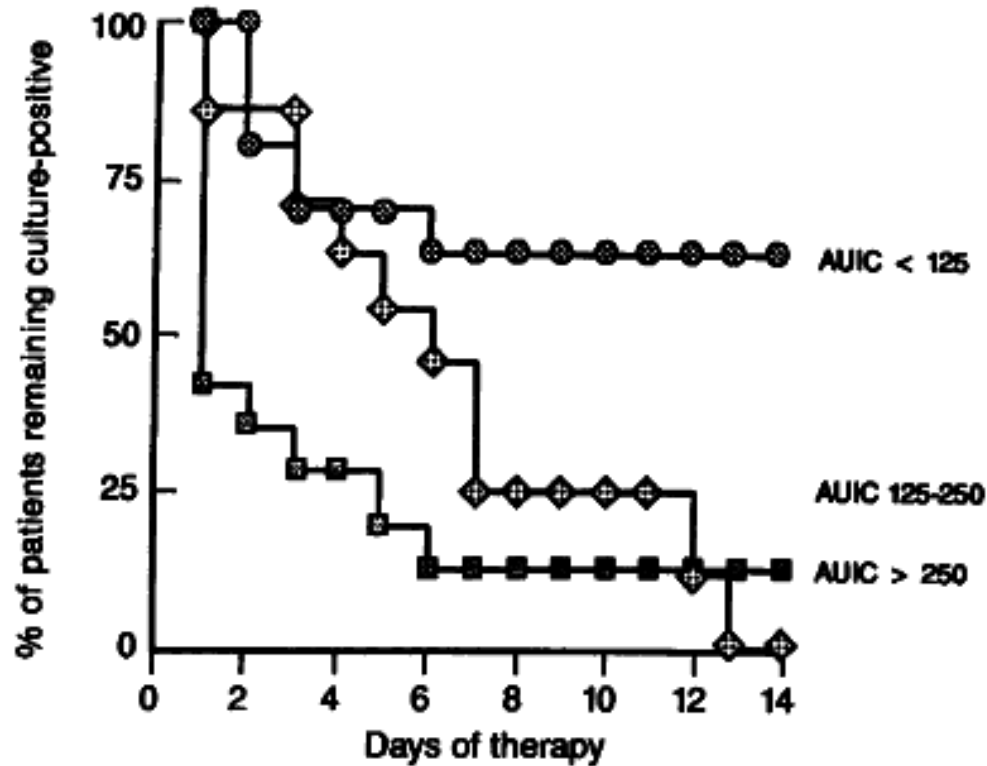


FIG. 5. Time (days of therapy) to bacterial eradication versus AUIC illustrated by a time-to-event (survival) plot. Shown is the day of therapy versus the percent patients remaining culture positive on that day. The three AUIC groups differed significantly ($P < 0.005$).

hier is
het!

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
 - β -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

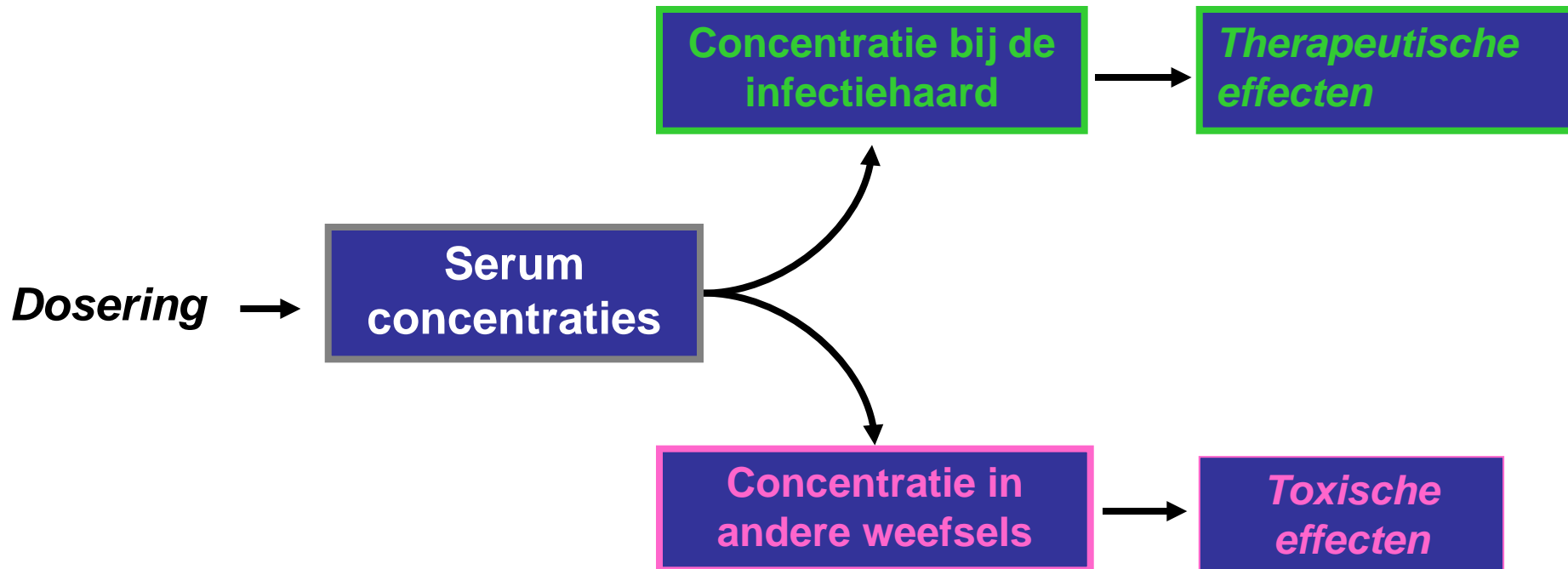
vraag aan
de firma...
(ze kennen
dat !)

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

Farmacokinetiek



Farmacodynamie



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

...

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

Wat was HET probleem ?

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

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

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

Europa had een grote probleem ...

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

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

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

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. ¹	0.06	0.06		Note ^A	Note ^A
Pefloxacin (screen), <i>Salmonella</i> spp. ¹	NA	NA	5	24 ^B	24 ^B
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/

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 en EUCAST breekpunten voor fluorochinolonen

Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity (µg/ml) for	
		C _{max} in mg/L total/free (dose)	AUC _{24 h} (mg × h/L) total/free	Efficacy ¹	
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)

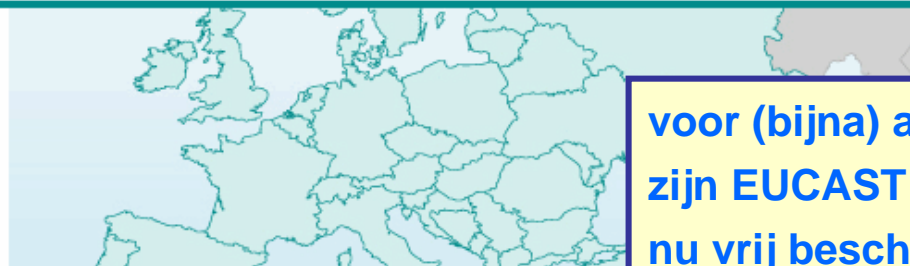
Meetings

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 !

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

Wat is een "standard" patiënt ?



gewicht



leeftijd



fysieke



conditie



race



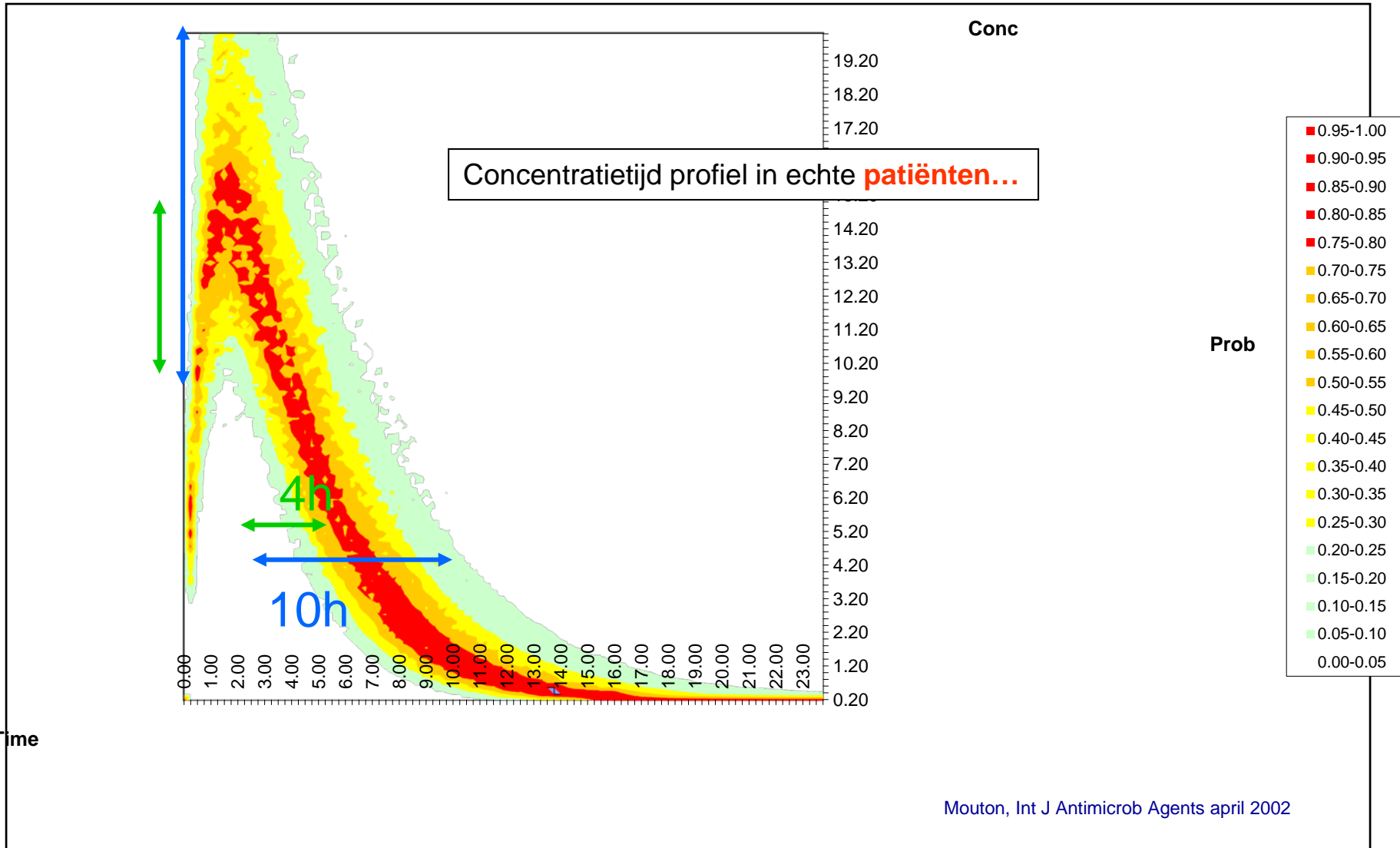
lengte

ziekte

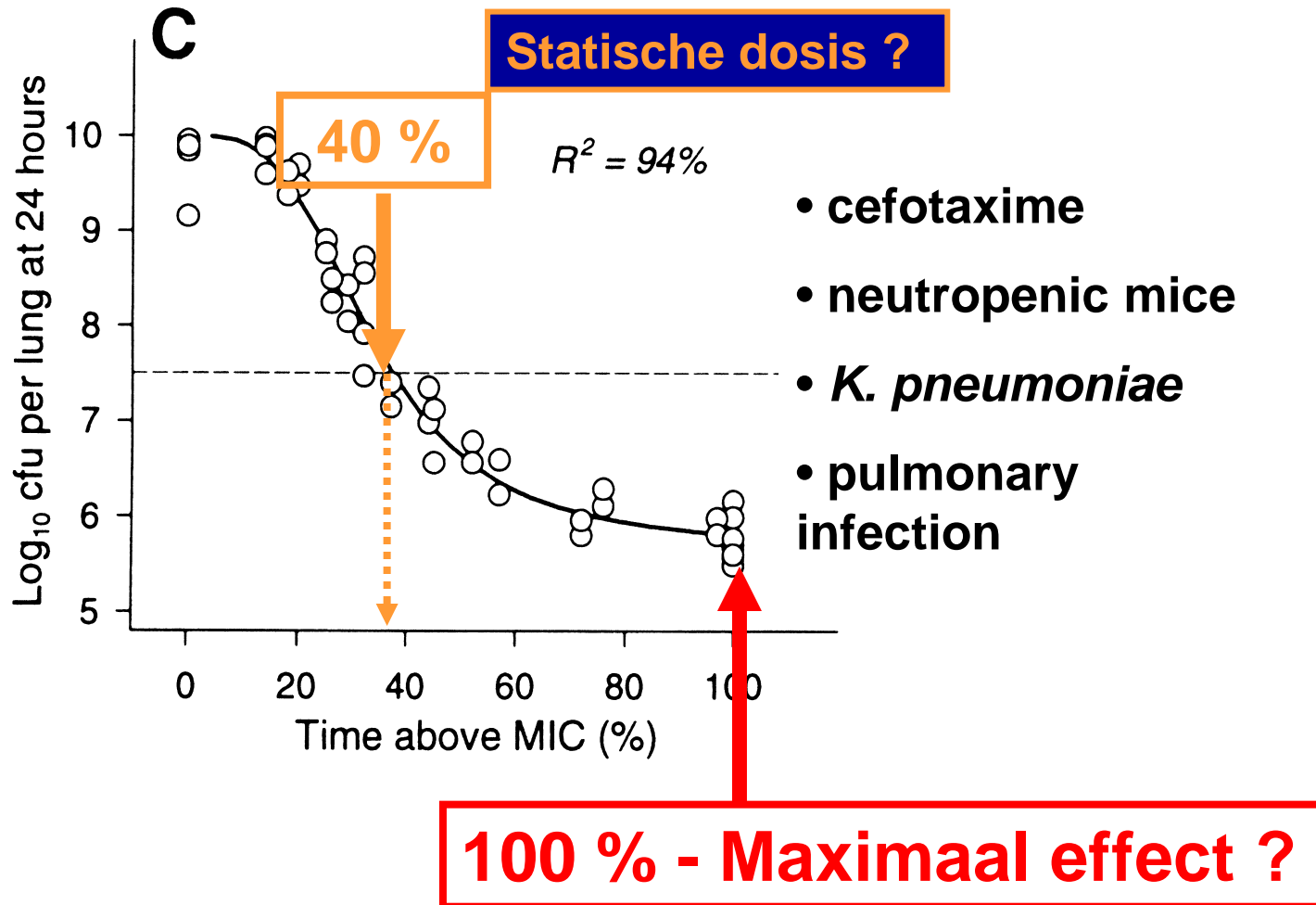


**eliminatie
functies**

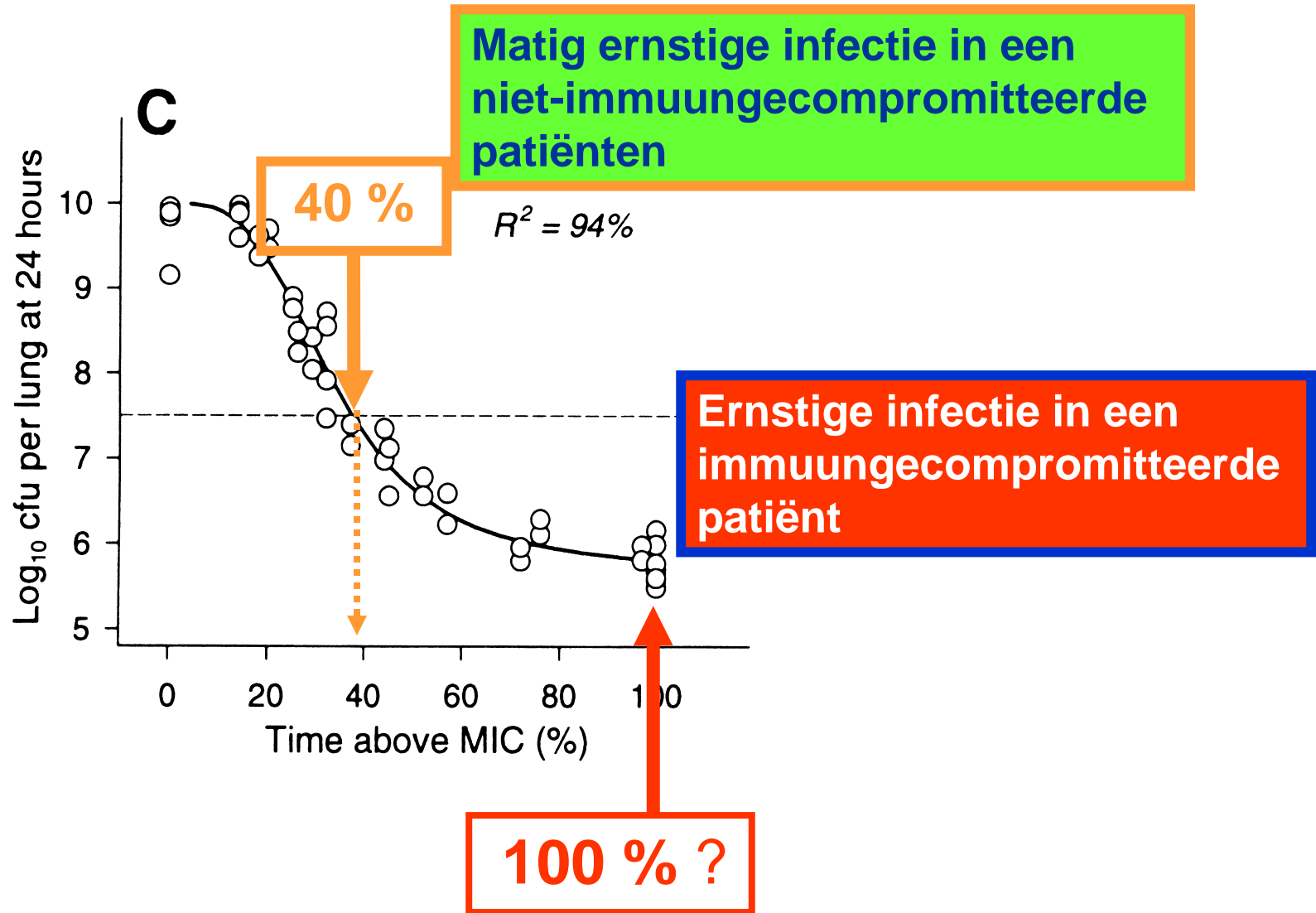
Dit is uw dagelijkse realiteit ...



Bovendien, moet U "statisch" of "maximaal" zijn ?



Correcte target voor UW patient ?



Vandaag wordt monitoring van β -lactams mogelijks realiteit

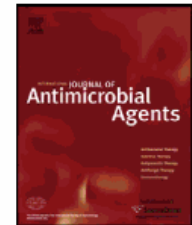
International Journal of Antimicrobial Agents 36 (2010) 332–339



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

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



Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept

Jason A. Roberts^{a,b,c,*}, Marta Ulldemolins^{a,d}, Michael S. Roberts^{e,f}, Brett McWhinney^g,
Jacobus Ungerer^g, David L. Paterson^{h,i}, Jeffrey Lipman^{a,c}

^a Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Australia

^b Pharmacy Department, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

^c Department of Intensive Care, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

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

^e Therapeutics Research Unit, The University of Queensland, Brisbane, Australia

^f School of Pharmacy, University of South Australia, Adelaide, Australia

^g Department of Chemical Pathology, Pathology Queensland, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

^h Department of Infectious Diseases, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

ⁱ University of Queensland Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, Australia

Vandaag wordt monitoring van β -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 β -lactam antibiotics: A structured review



Mieke Carlier^{a,b,*}, Veronique Stove^a, Steven C. Wallis^c, Jan J. De Waele^b,
Alain G. Verstraete^a, Jeffrey Lipman^{c,d}, Jason A. Roberts^{c,d,e}

^a Department of Clinical Chemistry, Microbiology and Immunology, Ghent University, Ghent, Belgium
^b Department of Critical Care Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium
^c Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia
^d Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia
^e 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 β -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 β -lactam quantification in TDM programmes. Sixteen reports described methods for the simultaneous determination of three or more β -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 β -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.



Continu infuus ...

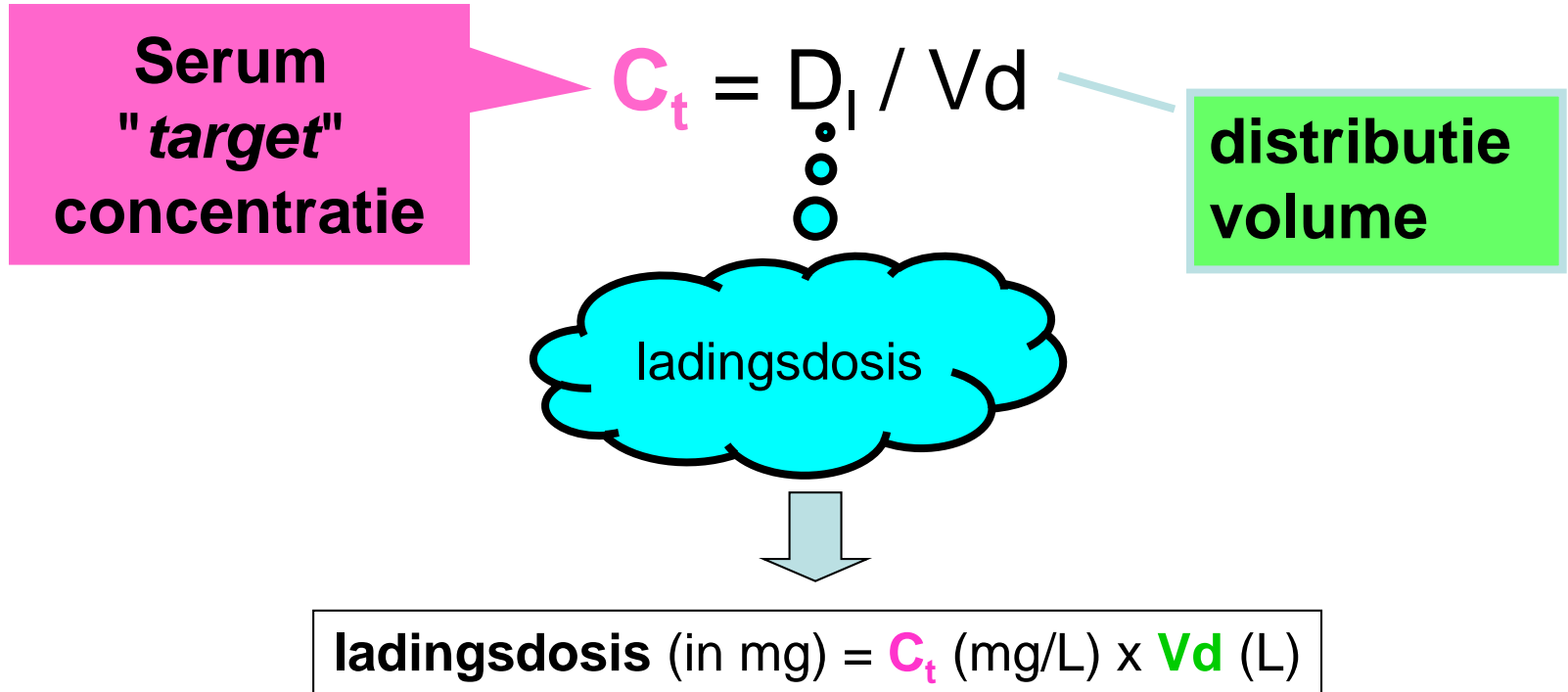


Continu infuus: welke antibiotica ?

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

Continu infuus in het praktijk:

1. ladingdosis

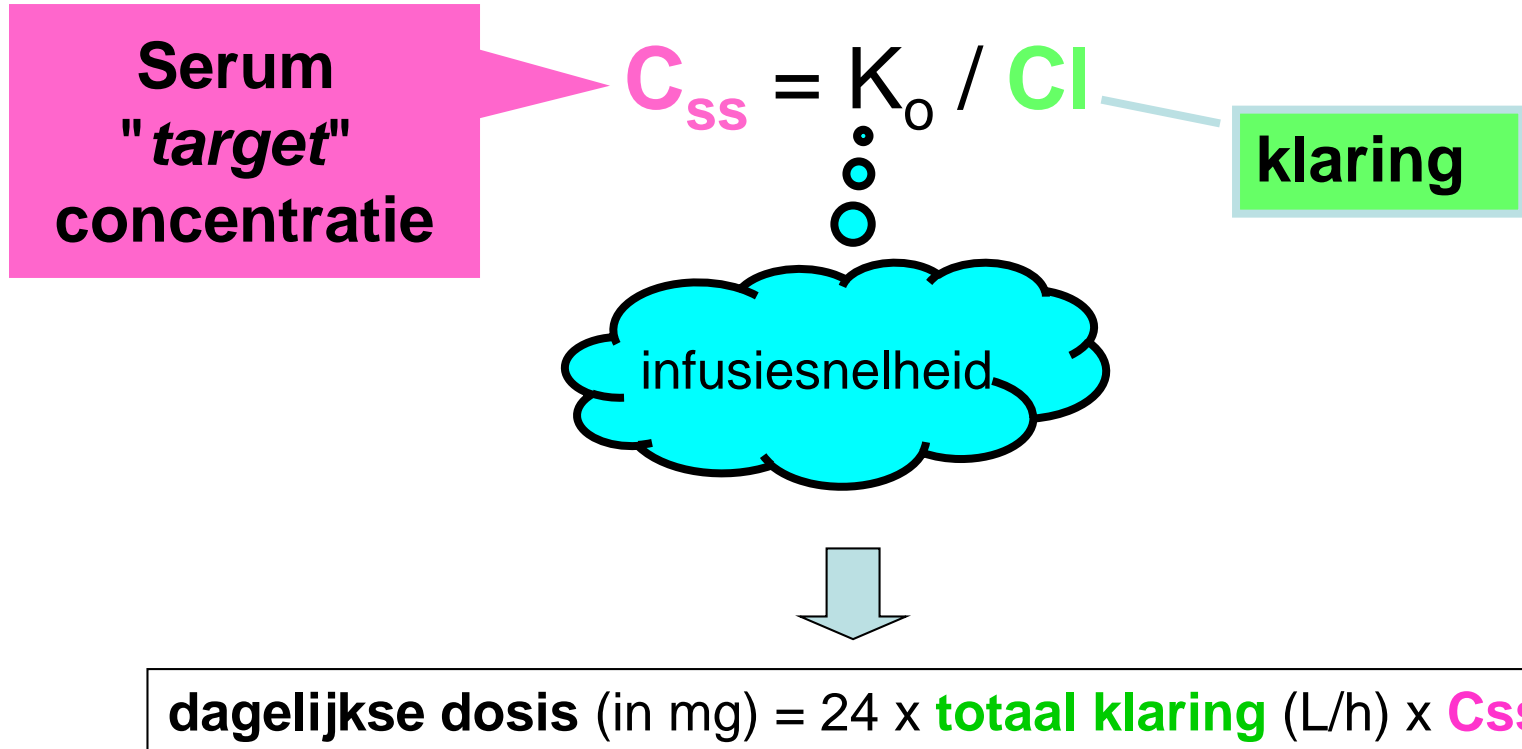


* ladingdosis is afhankelijk van het distributievolume, en dus, van het gewicht van de patient EN zijn/haar medische situatie...

Typische distributievolumes:

- β -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)

Continu infuus van β -lactam antibiotica: een voorbeeld...



Continuous versus Intermittent Infusion of Temocillin in Intensive Care Patients



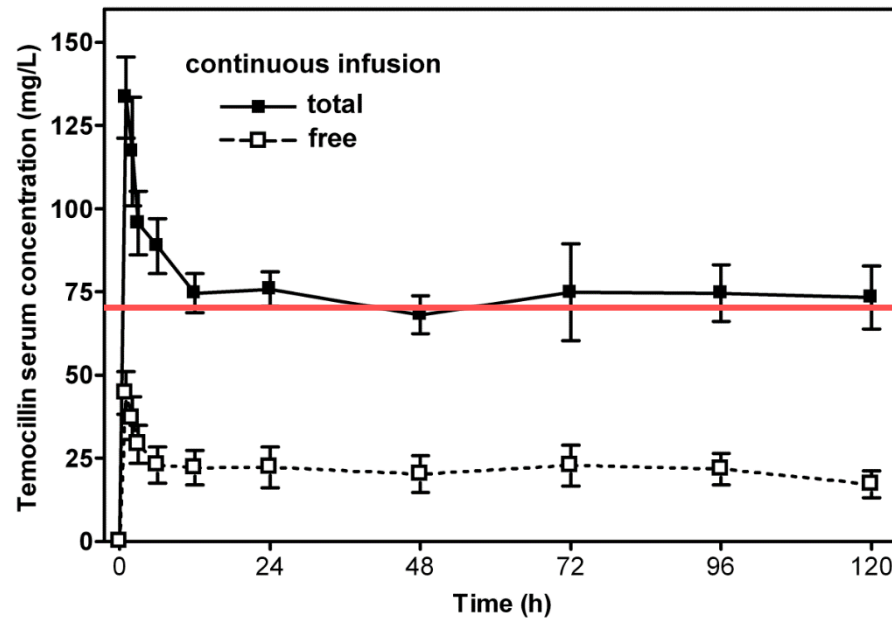
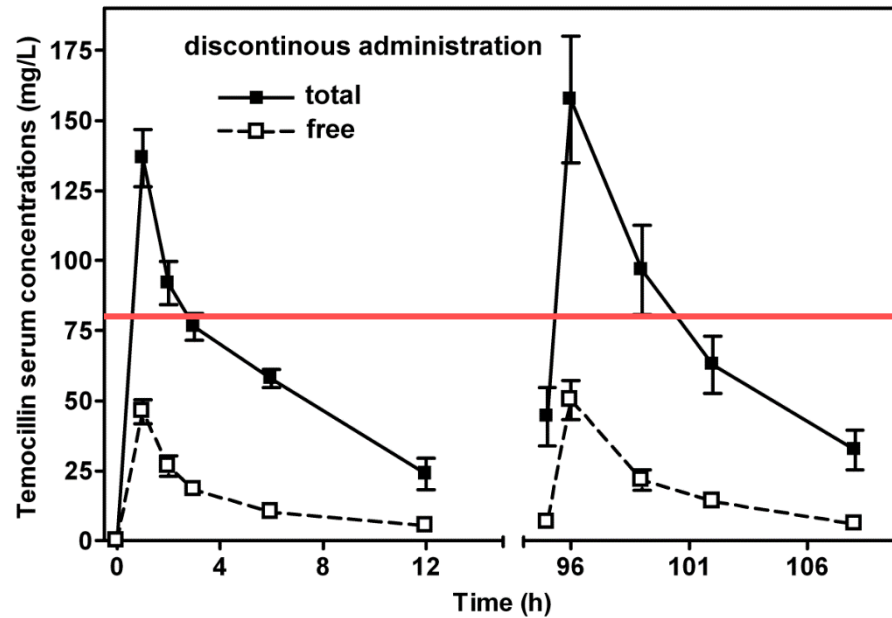
V. Basma, R. de Jongh, F. Van Bambeke, M.P. Mingeot-Leclercq, P.M. Tulkens
(Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;
Dienst voor intensieve zorgen, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk; Belgium)

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

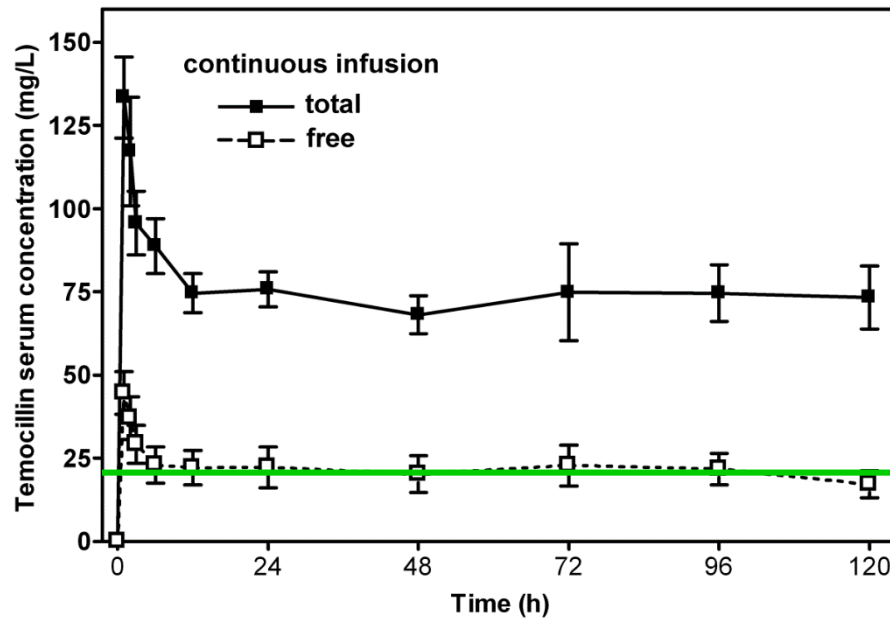
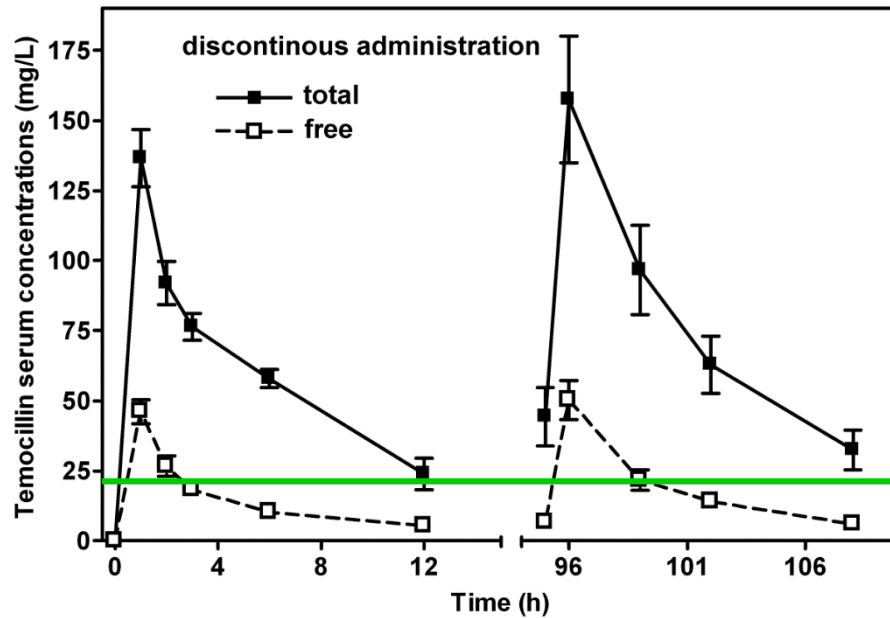


**Concentration
at equilibrium (total):
 73 ± 3
(40 - 142)**

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



Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag

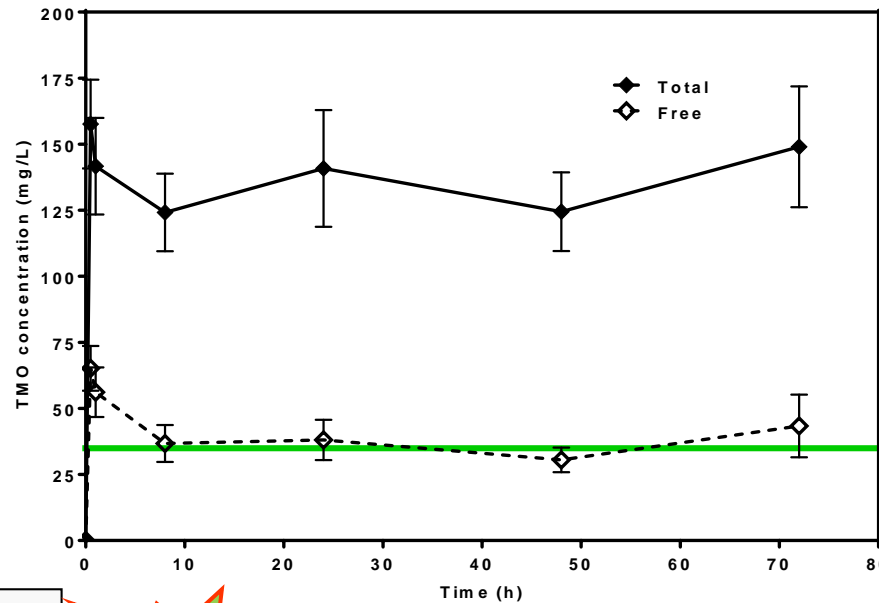
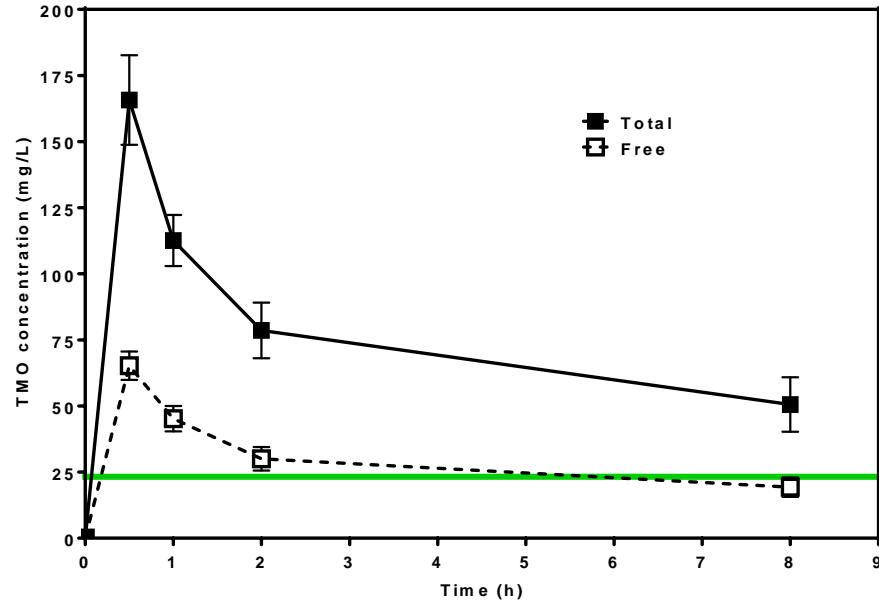


Concentration
at equilibrium (free):
 23 ± 2
(12 - 42)

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



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



Concentration
at equilibrium (free):
 30 ± 17
(12 - 42)

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



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

- The exact role of continuous infusion of β -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 ≥ 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 (≥ 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

Is continu infuus mogelijk voor alle β -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 β -lactam antibiotica zijn stabiel genoeg voor continu-infuus ?

(24 u in 8-12% oplossing)

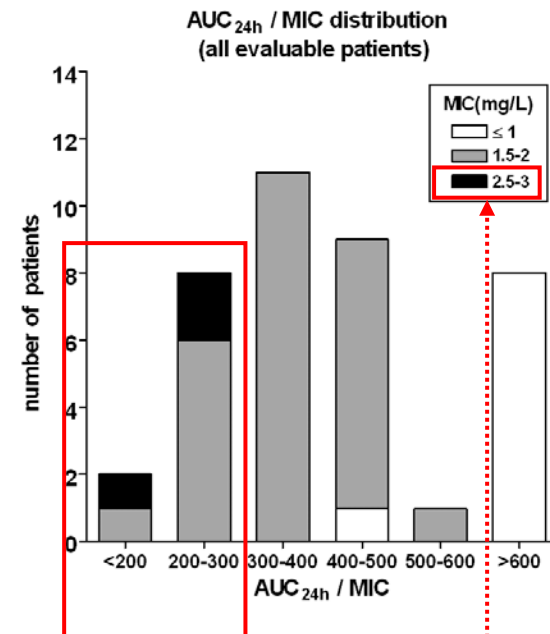
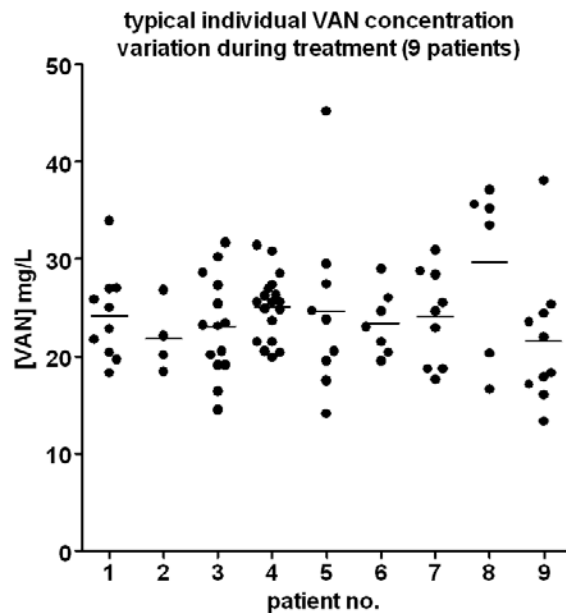
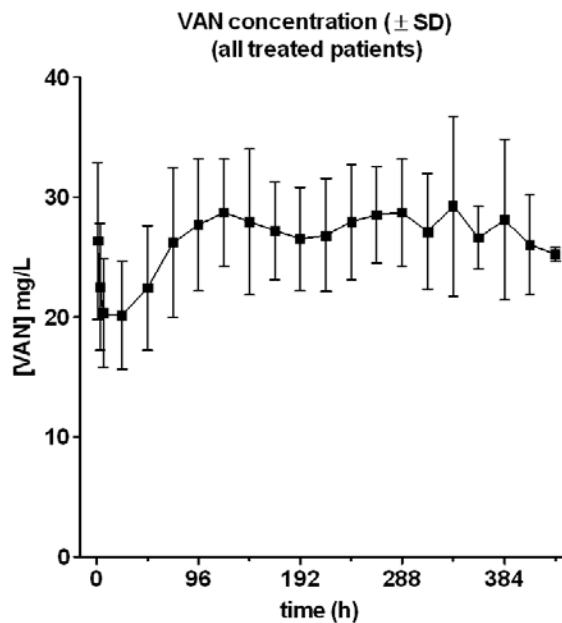
	molecule	stabiliteitsgrens	referentie
voldoende	temocilline	> 24 u op 37°C *	De Jongh et al. JAC 2008
	aztreonam	> 30 u op 37°C	Chanteux et al. (abstract)
	piperacilline	24 u op 37°C	Viaene et al. AAC 2002
matig	ceftazidime	24 u op 25°C / 8 u op 37°C	Servais et al. AAC 2001
problematisch	cefepime	verkleuring binnen 6 u	Baririan et al. JAC 2003
onvoldoende	imipenem	< 5 u	Viaene et al. AAC 2002
	meropenem	< 5 u	Viaene et al. AAC 2002
	doripenem	~ 6-10 u	Berthoin et al. JAC 2010



voor deze is een 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)

Ervaring met vancomycyn 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)

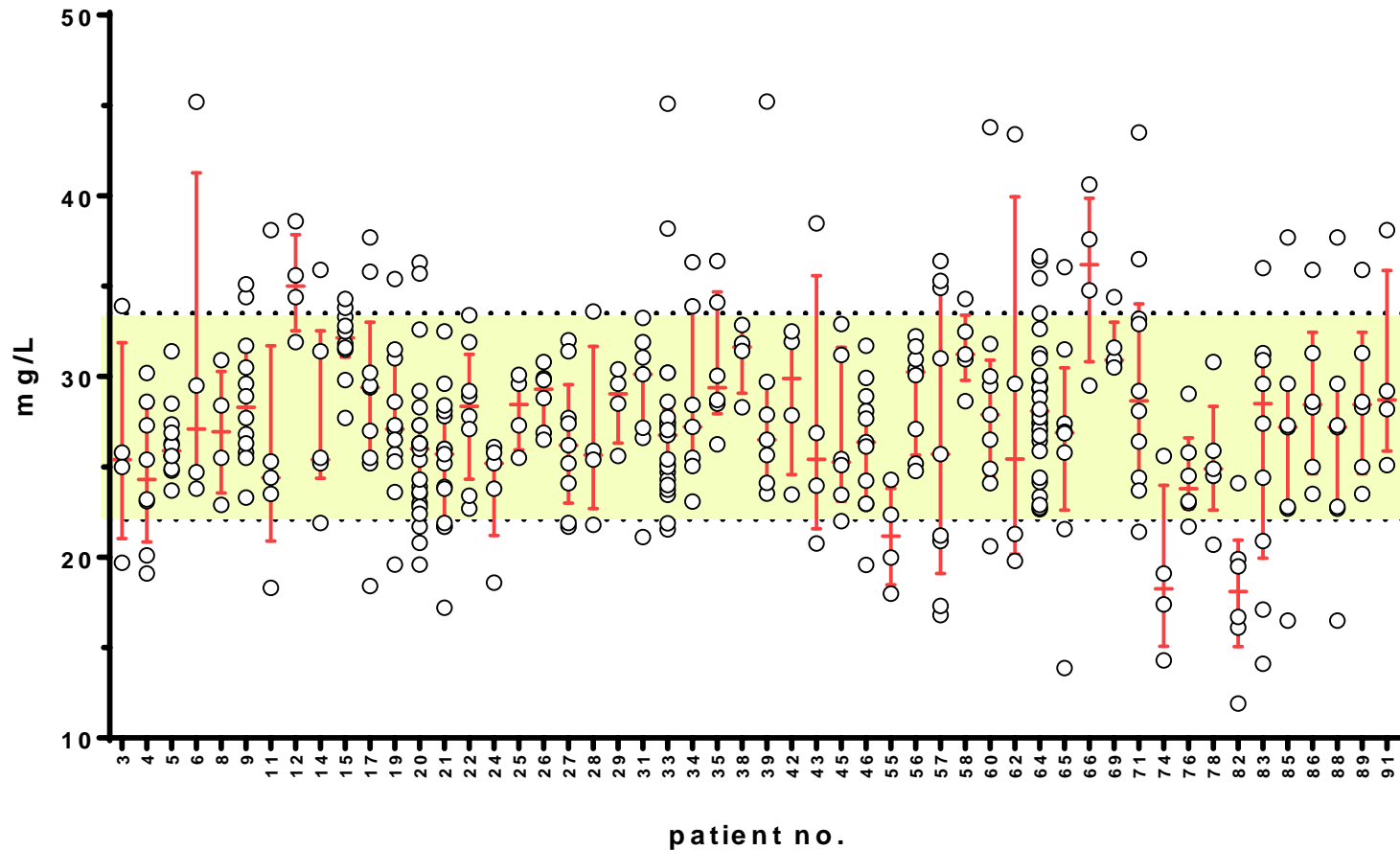
patiënten met
risico van
onvoldoende
"target
attainment"



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

Maar hoge variatie in serum spiegels

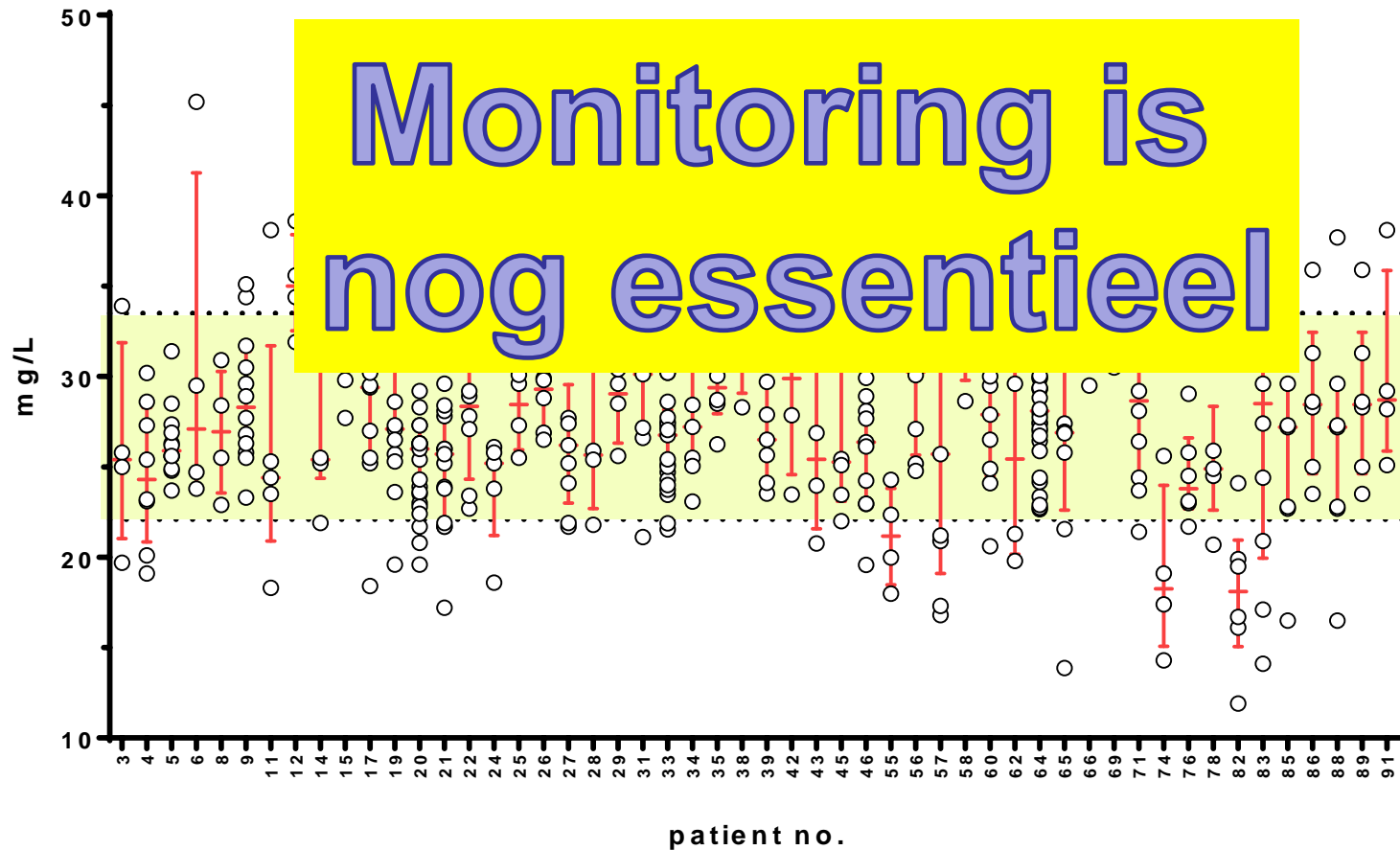
successive vancomycin serum levels values in individual patients
with > 3 determinations after the first 96h of treatment (n = 52)



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

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^{1*}, Axel Jeurissen², Paul M Tulkens³, Erika Vlieghe^{4,5}, Walter Verbrugghe⁶, Philippe G Jorens⁶ and Margareta Ieven¹

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



Resistentie: waarom moeten wij 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)

Een directe visualisatie van resistentie oorsprong...

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes

Michael Baym,¹ Tami D. Lieberman,^{1*} Eric D. Kelsic,¹ Remy Chait,^{1†} Rotem Gross,² Idan Yelin,² Roy Kishony^{1,2,3‡}

A key aspect of bacterial survival is the ability to evolve while migrating across spatially varying environmental challenges. Laboratory experiments, however, often study evolution in well-mixed systems. Here, we introduce an experimental device, the microbial evolution and growth arena (MEGA)-plate, in which bacteria spread and evolved on a large antibiotic landscape (120 × 60 centimeters) that allowed visual observation of mutation and selection in a migrating bacterial front. While resistance increased consistently, multiple coexisting lineages diversified both phenotypically and genotypically. Analyzing mutants at and behind the propagating front, we found that evolution is not always led by the most resistant mutants; highly resistant mutants may be trapped behind more sensitive lineages. The MEGA-plate provides a versatile platform for studying microbial adaptation and directly visualizing evolutionary dynamics.

Baym *et al.* Science. 2016; 353:1147-51



Een directe v

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Spatiotemporal mi on antibiotic lands

Michael Baym,¹ Tami D. Lieberman,^{1*} Eric Idan Yelin,² Roy Kishony^{1,2,3,†}

A key aspect of bacterial survival is the ability varying environmental challenges. Laboratory well-mixed systems. Here, we introduce an ex growth arena (MEGA)-plate, in which bacteria s (120 × 60 centimeters) that allowed visual obse bacterial front. While resistance increased cons both phenotypically and genotypically. Analyzing found that evolution is not always led by the mo may be trapped behind more sensitive lineages. studying microbial adaption and directly visuali

Baym *et al.* Science. 2016; 353:1147-5

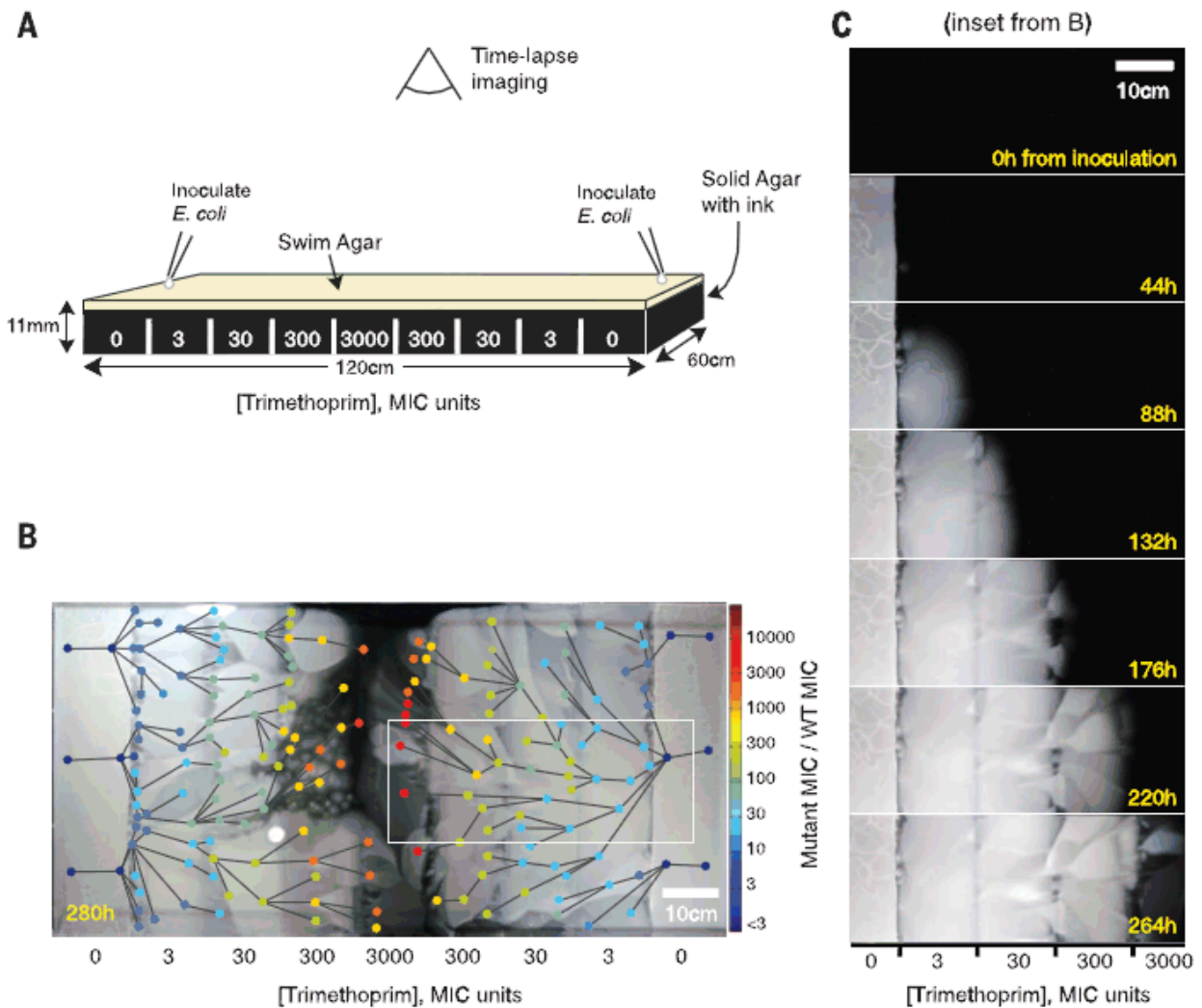


Fig. 1. An experimental device for studying microbial evolution in a spatially structured environment. (A) Setup of the four-step gradient of trimethoprim (TMP). Antibiotic is added in sections to make an exponential gradient rising inward. (B) The four-step TMP MEGA-plate after 12 days. *E. coli* appear as white on the black background. The 182 sampled points of clones are indicated by circles, colored by their measured MIC. Lines indicate video-imputed ancestry. (C) Time-lapse images of a section of the MEGA-plate. Repeated mutation and selection can be seen at each step. Images have been aligned and linearly contrast-enhanced but are otherwise unedited.

Een directe v

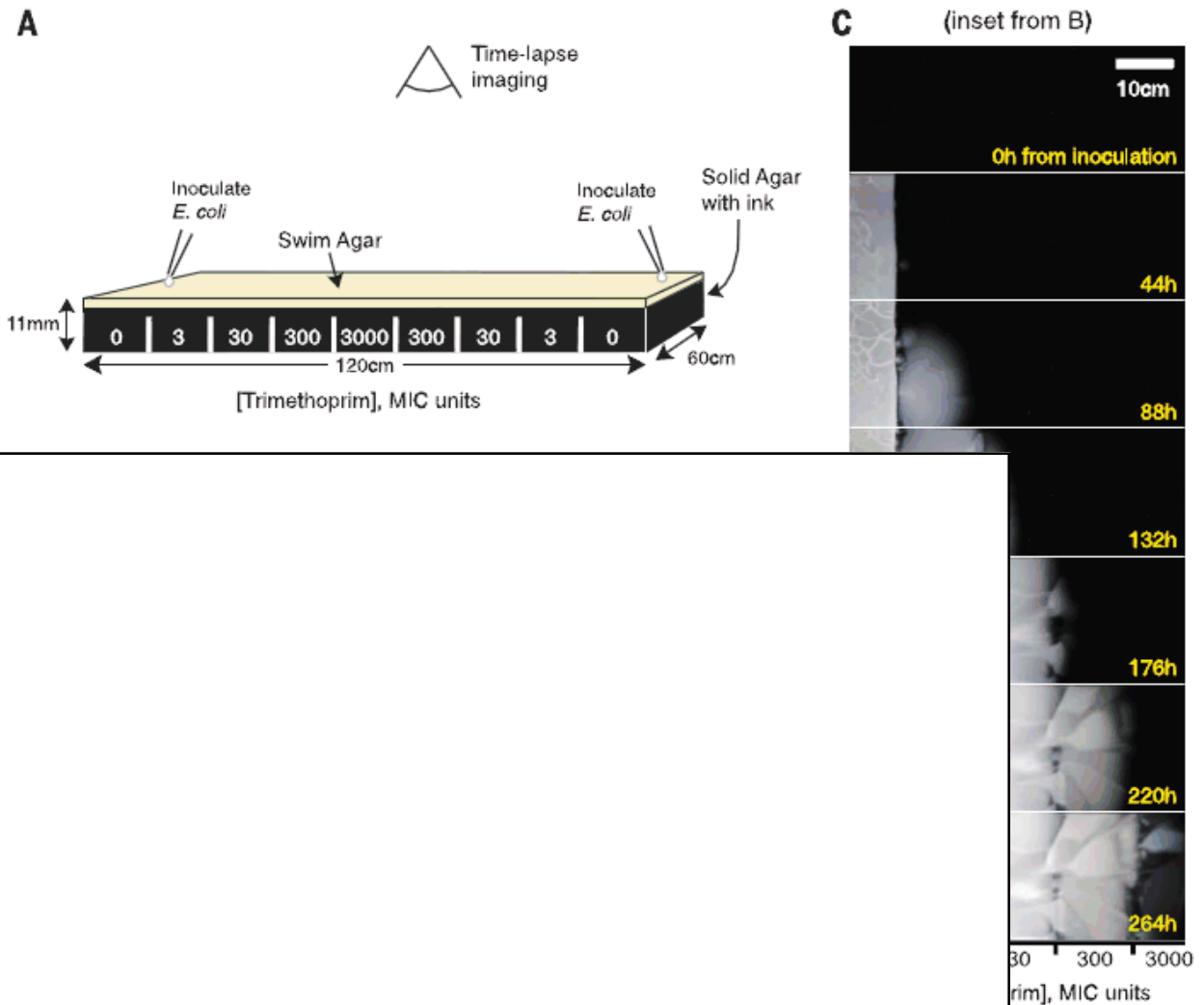
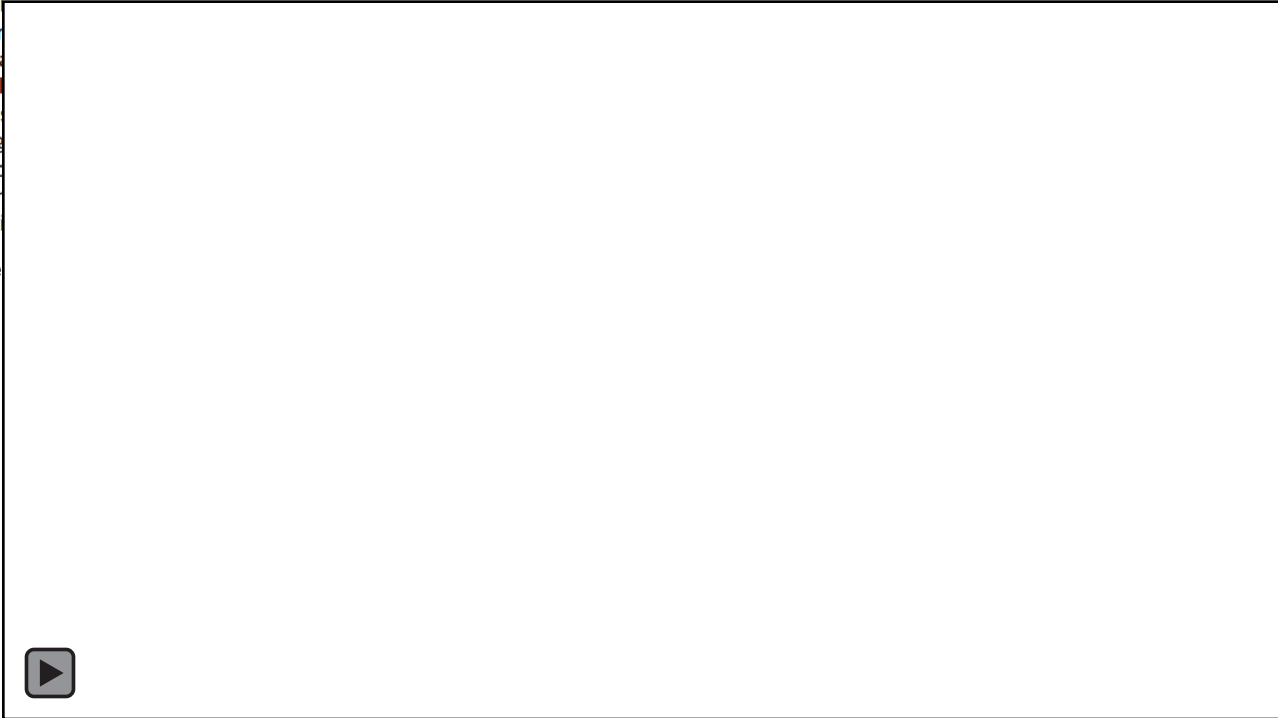
ANTIBIOTIC RESISTANCE

Spatiotemporal mi on antibiotic lands

Michael Baym,¹ Tami D. Lieberman,^{1*} Eric Idan Yelin,² Roy Kishony^{1,2,3,†}

A key aspect of bacterial survival is the ability to adapt to varying environmental conditions. In well-mixed systems, Her... growth arena (MEGA)-plate (120 × 60 centimeters) to study the bacterial front. While resist... both phenotypically and g... found that evolution is no... may be trapped behind m... studying microbial adapt...

Baym *et al.* Science



appear as white on the black background. The 182 sampled points of clones are indicated by circles, colored by their measured MIC. Lines indicate video-imputed ancestry. **(C)** Time-lapse images of a section of the MEGA-plate. Repeated mutation and selection can be seen at each step. Images have been aligned and linearly contrast-enhanced but are otherwise unedited.

Een directe v

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Spatiotemporal mi on antibiotic lands

Michael Baym,¹ Tami D. Lieberman,^{1*} Eric Idan Yelin,² Roy Kishony^{1,2,3†}

A key aspect of bacterial survival is the ability varying environmental challenges. Laboratory well-mixed systems. Here, we introduce an ex growth arena (MEGA)-plate, in which bacteria s (120 × 60 centimeters) that allowed visual obse bacterial front. While resistance increased cons both phenotypically and genotypically. Analyzing found that evolution is not always led by the mo may be trapped behind more sensitive lineages. studying microbial adaption and directly visuali

Baym *et al.* Science. 2016; 353:1147-5

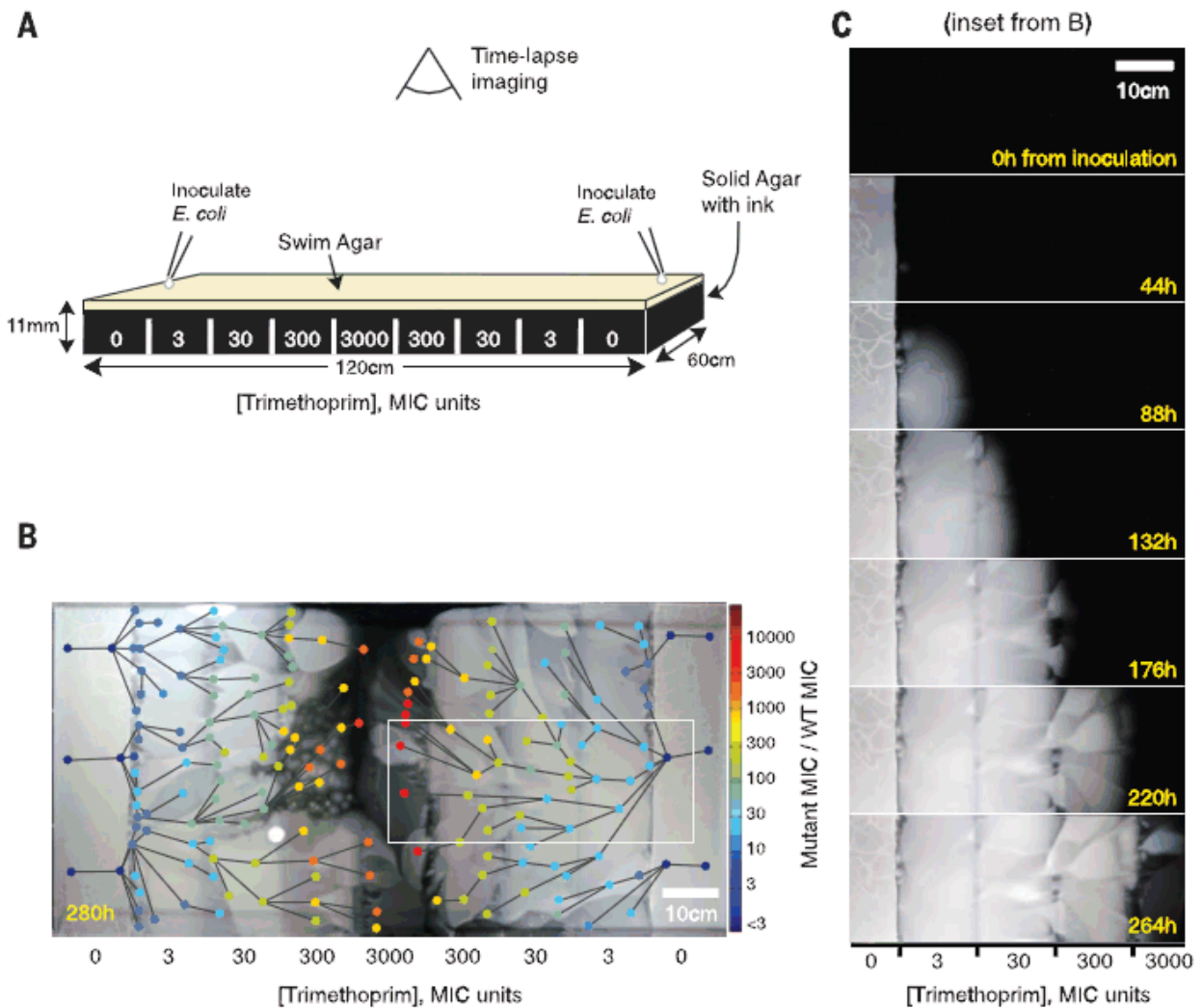
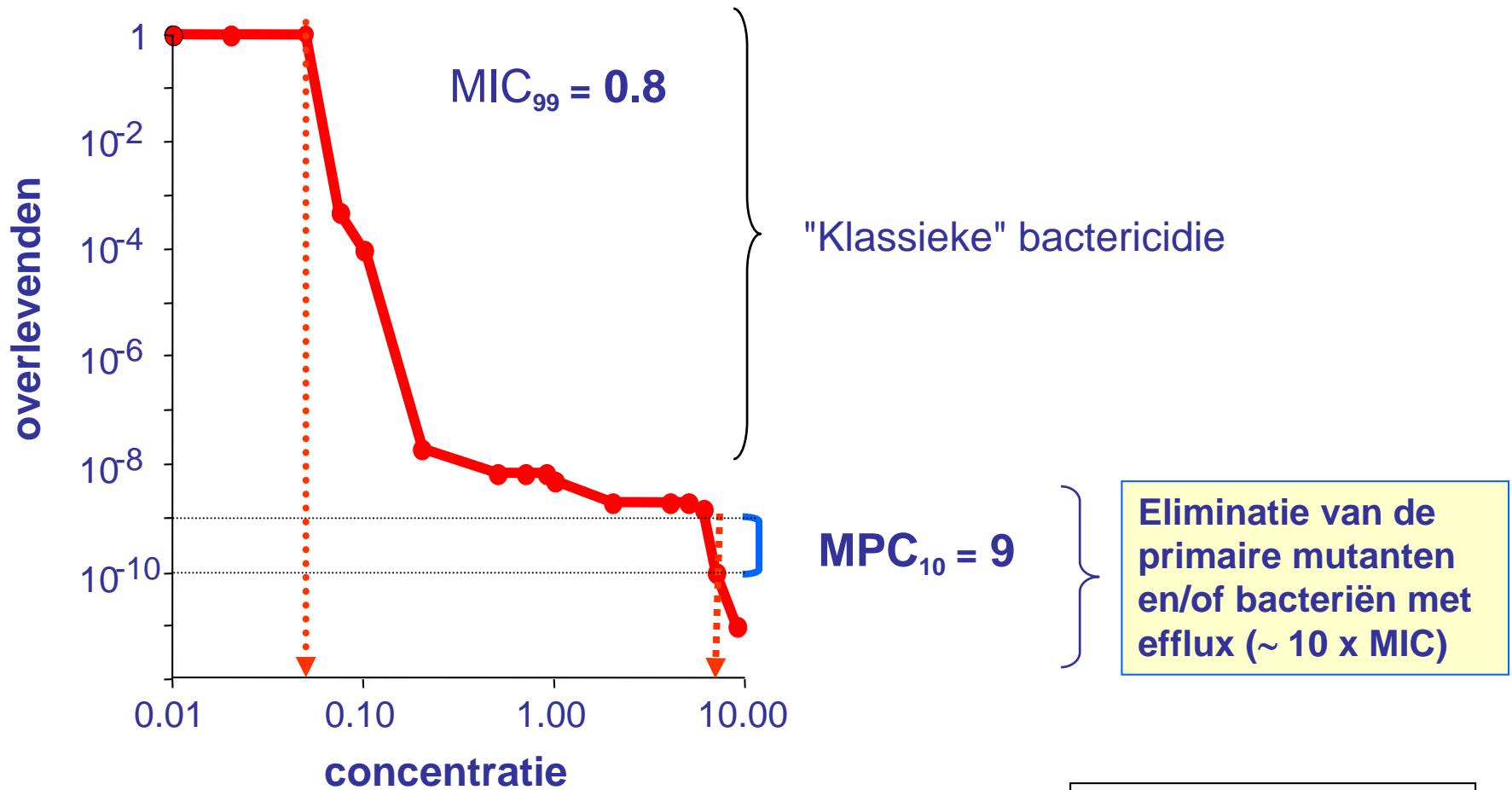


Fig. 1. An experimental device for studying microbial evolution in a spatially structured environment. (A) Setup of the four-step gradient of trimethoprim (TMP). Antibiotic is added in sections to make an exponential gradient rising inward. (B) The four-step TMP MEGA-plate after 12 days. *E. coli* appear as white on the black background. The 182 sampled points of clones are indicated by circles, colored by their measured MIC. Lines indicate video-imputed ancestry. (C) Time-lapse images of a section of the MEGA-plate. Repeated mutation and selection can be seen at each step. Images have been aligned and linearly contrast-enhanced but are otherwise unedited.

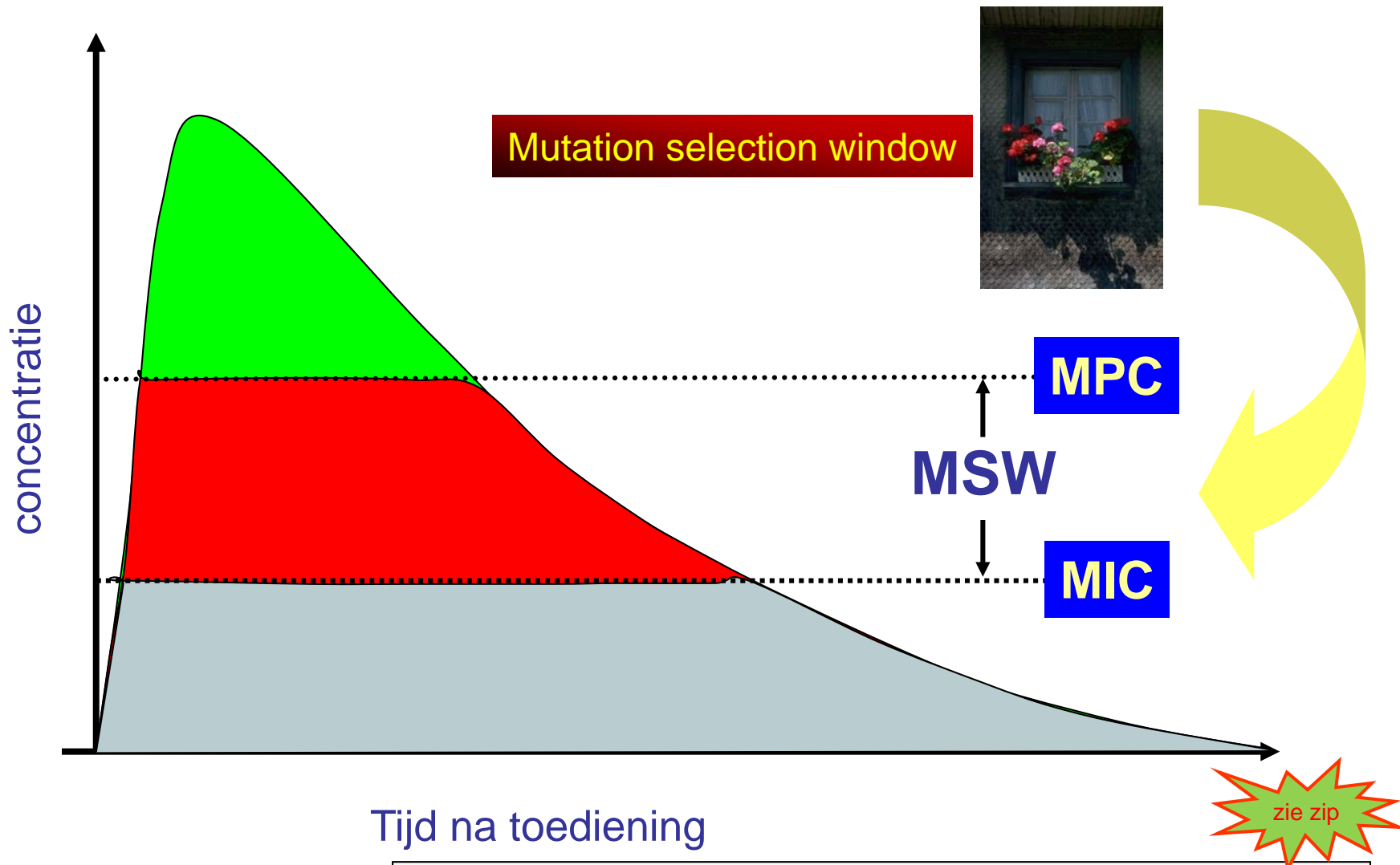
Concentratie die mutaties / efflux voorkomt... (Mutation Preventing Concentration [MPC])

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



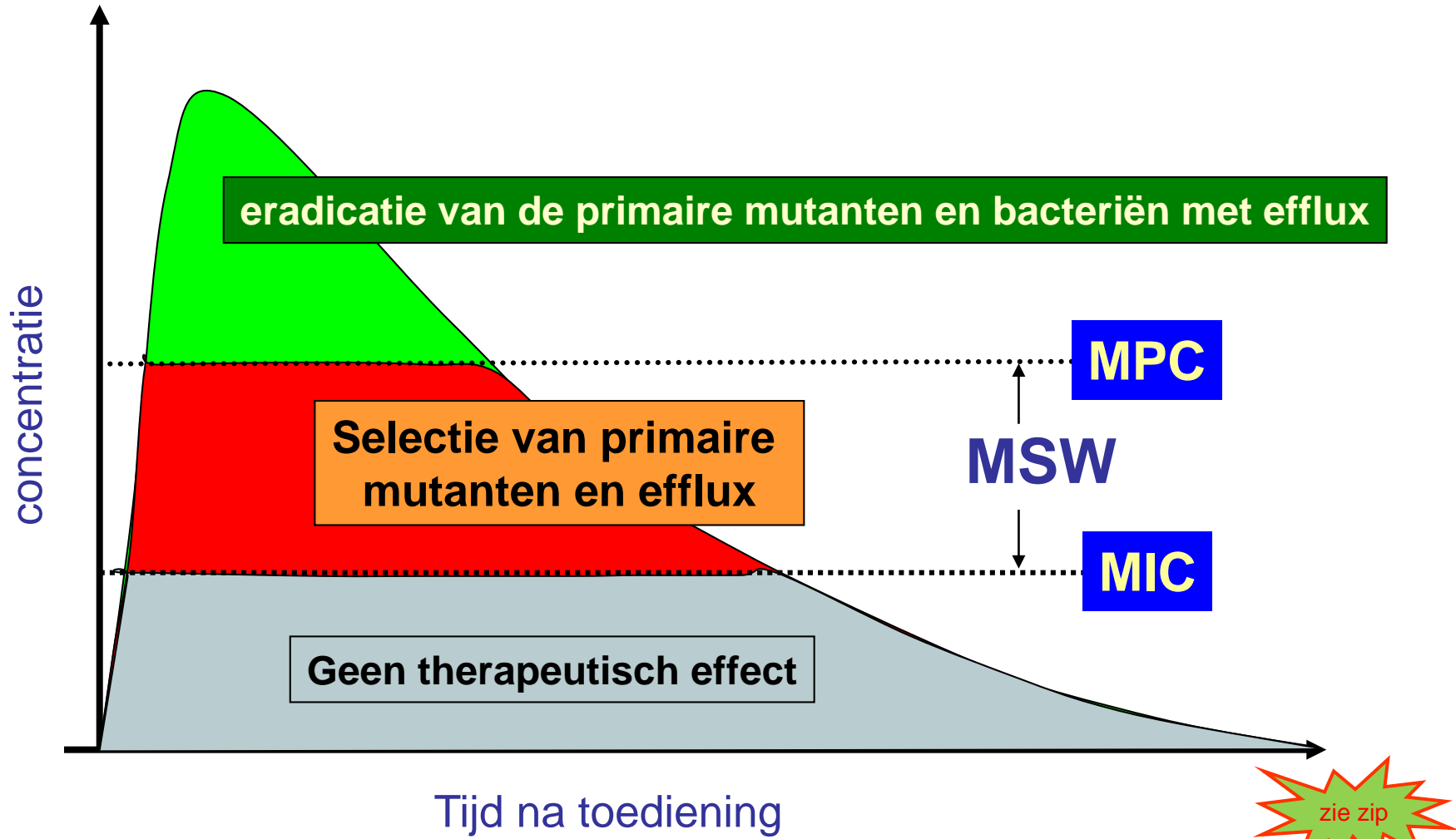
Dong et al; AAC 43:1756-1758

Venster waarbinnen selectie van mutaties en efflux plaatsvindt...



concept overgenomen van Drlica & 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)



Nota: dit kan ook het geval zijn voor andere antibiotica

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

maar met andere waarden ... (b.v. $\text{AUC}/\text{MC} > 400$ voor vancomycin)

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

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

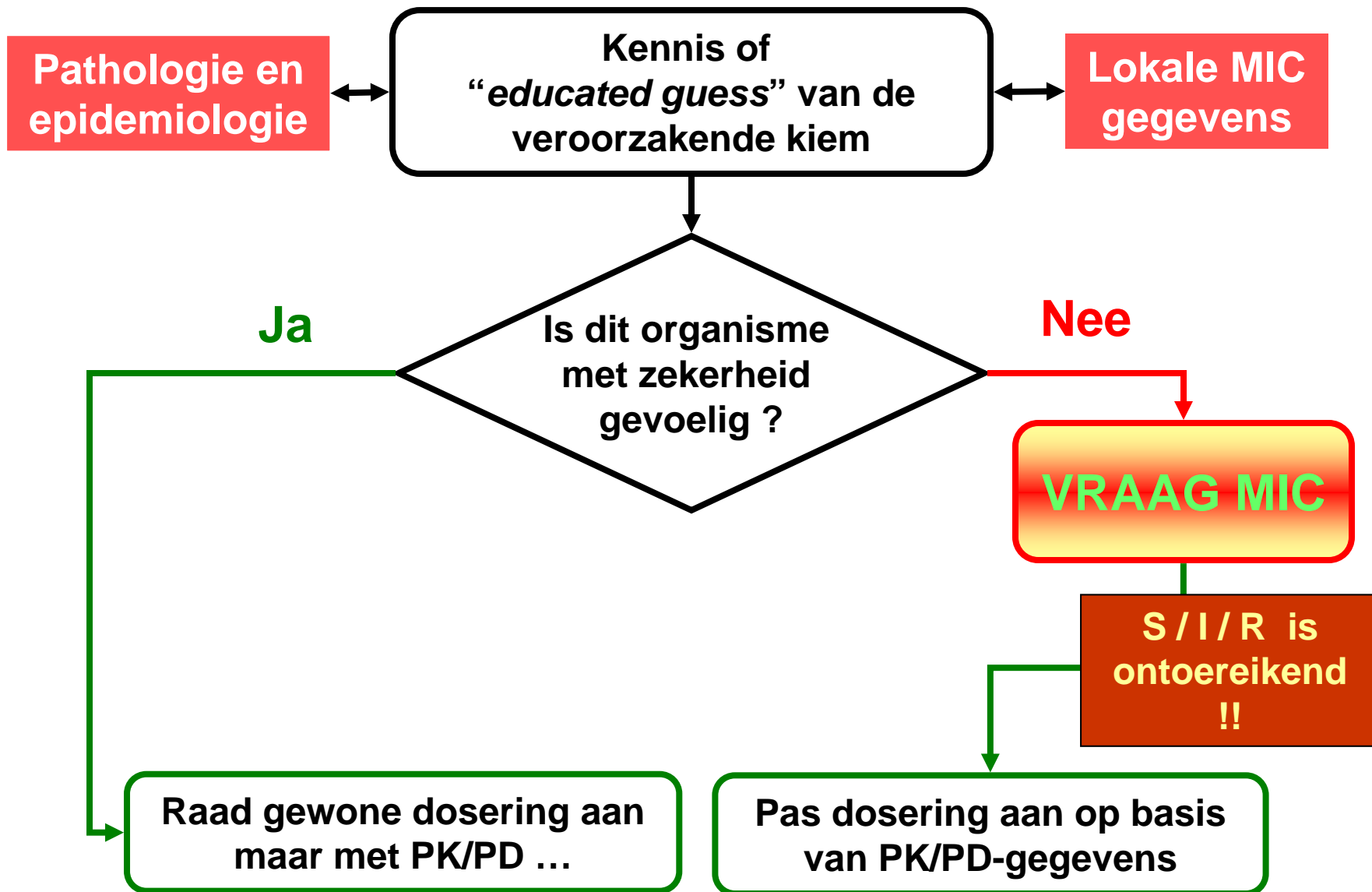
Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005 Apr;11(4):256-80. PMID: 15760423



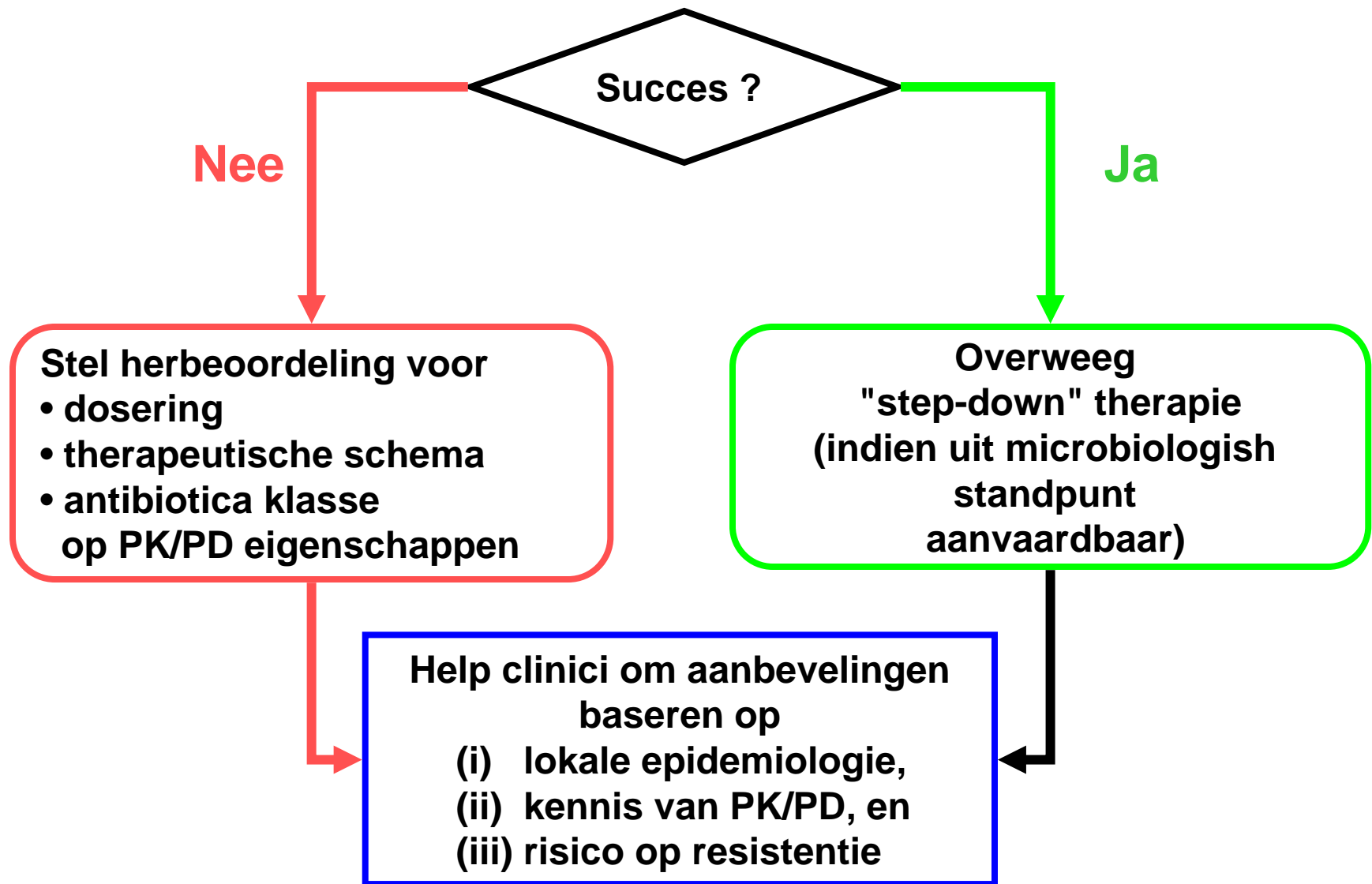
Tot slot !



Enkele sleutels tot succes ...



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



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.

• β -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>