

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 2017-2018

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 **
 - β -lactams in continu infuus en/of "extended infusion" **NEW**
 - vancomycine PK/PD en in continu infuus **NEW**
NEW
 - Therapeutic Monitoring (personalized medicine)
- Optimalisatie van het gebruik van nieuwe geneesmiddelen **NEW**
 - registratie van nieuwe antibiotica (EMA)
 - 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)

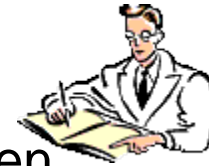
Het programma, alstublieft ...



1. Basis microbiologische parameter: MIC



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



3. Toepassingen

- EUCAST breekpunten
- Therapeutic Drug Monitoring
- continu infuus



4. Resistentie



5. Enkele woorden over toxiciteit

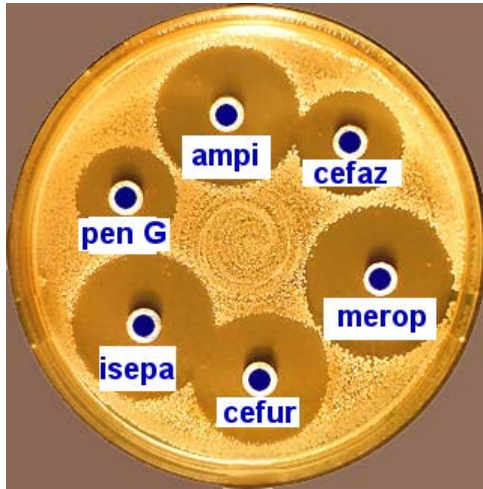


6. Geselecteerde referenties



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

1. Microbiologie



S-I-R

MIC

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

In vitro bepaling van de activiteit van een antibioticum:

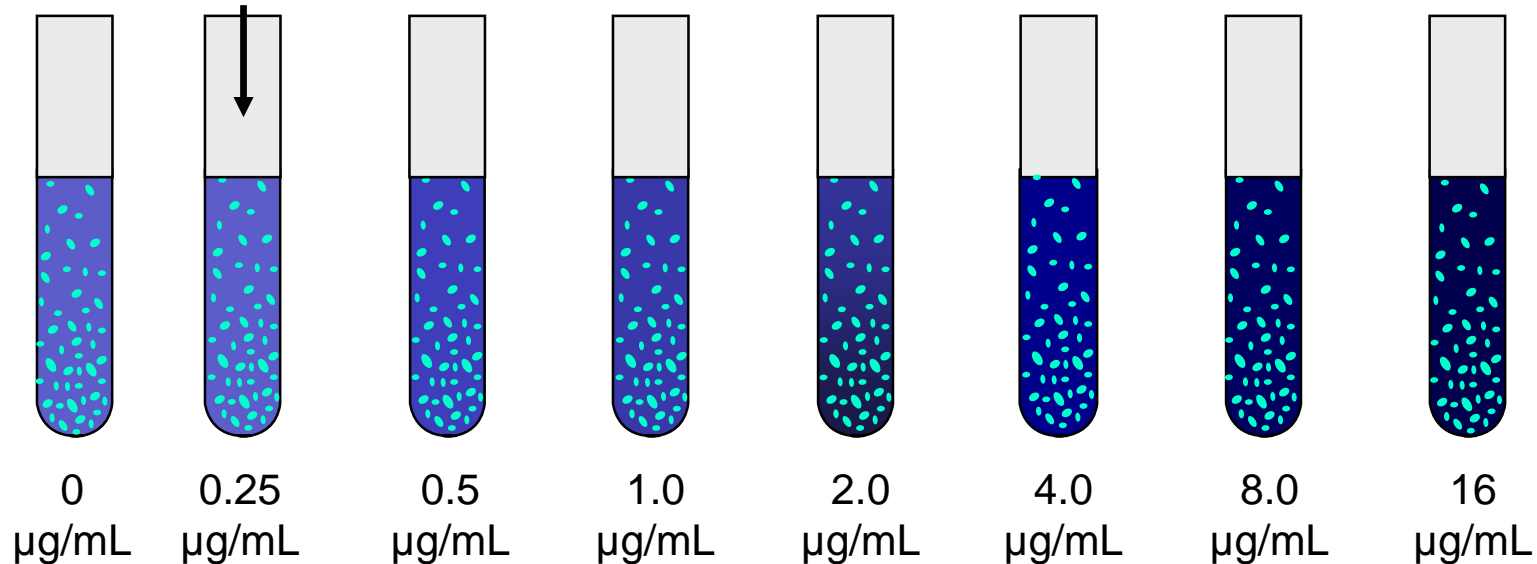
MIC

⇒ kwantitatieve bepaling

Minimal inhibitory concentration

1. inoculatie

Gekende hoeveelheid bacteriën



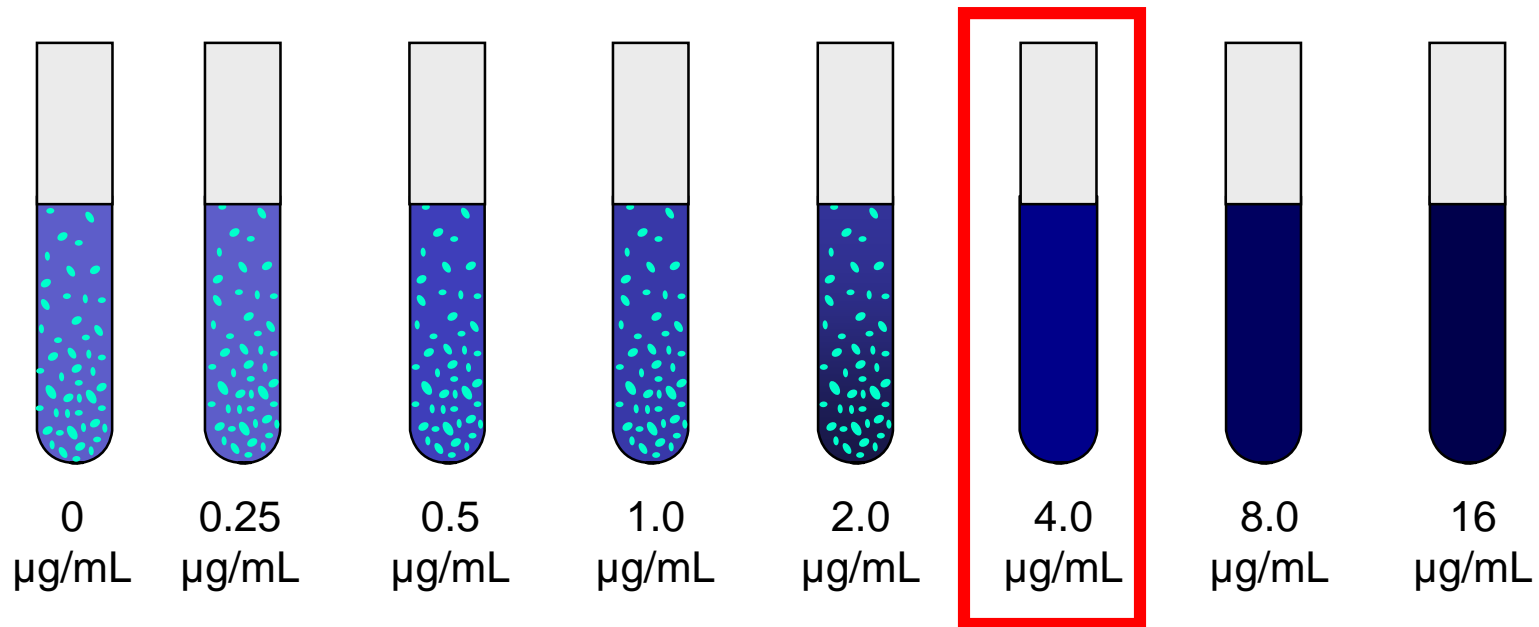
Steeds hogere concentraties antibioticum



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

⇒ kwantitatieve bepaling

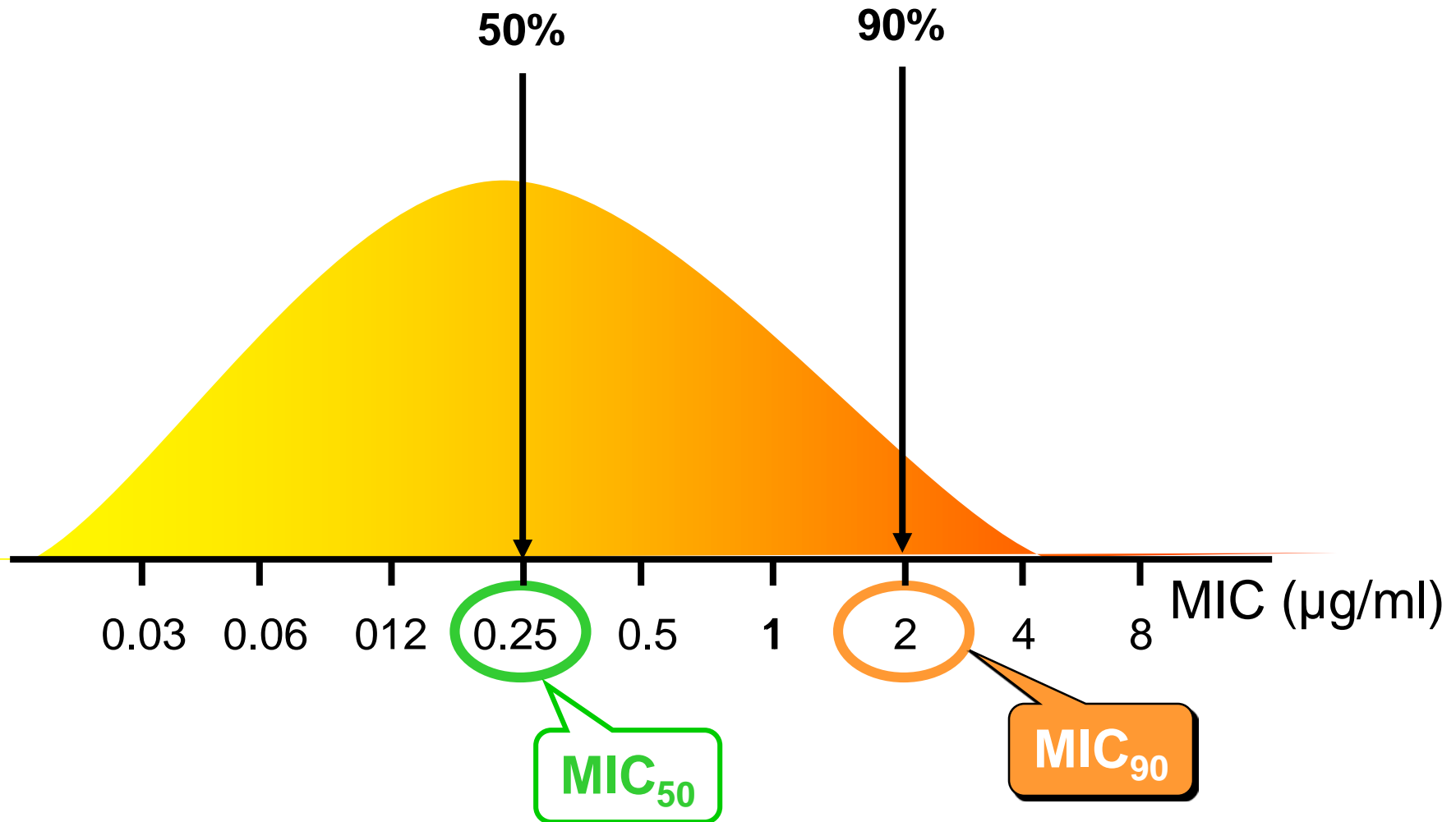
2. incubatie 37°C - 18-24 u



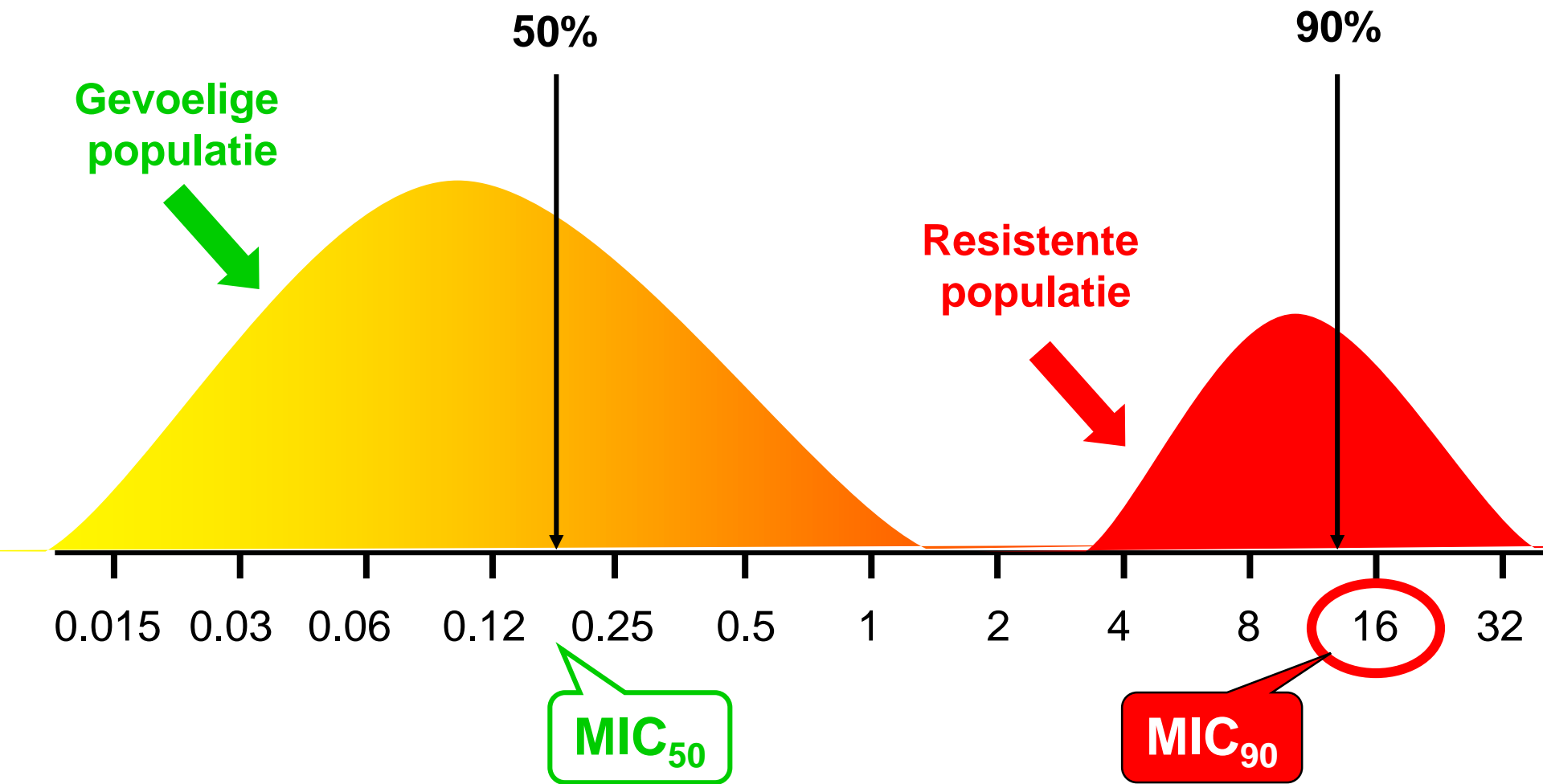
MIC = de laagste antibioticum- concentratie die de bacteriegroei verhindert

Verdeling van de MIC : unimodale populaties

➔ Geen resistentiemechanismen

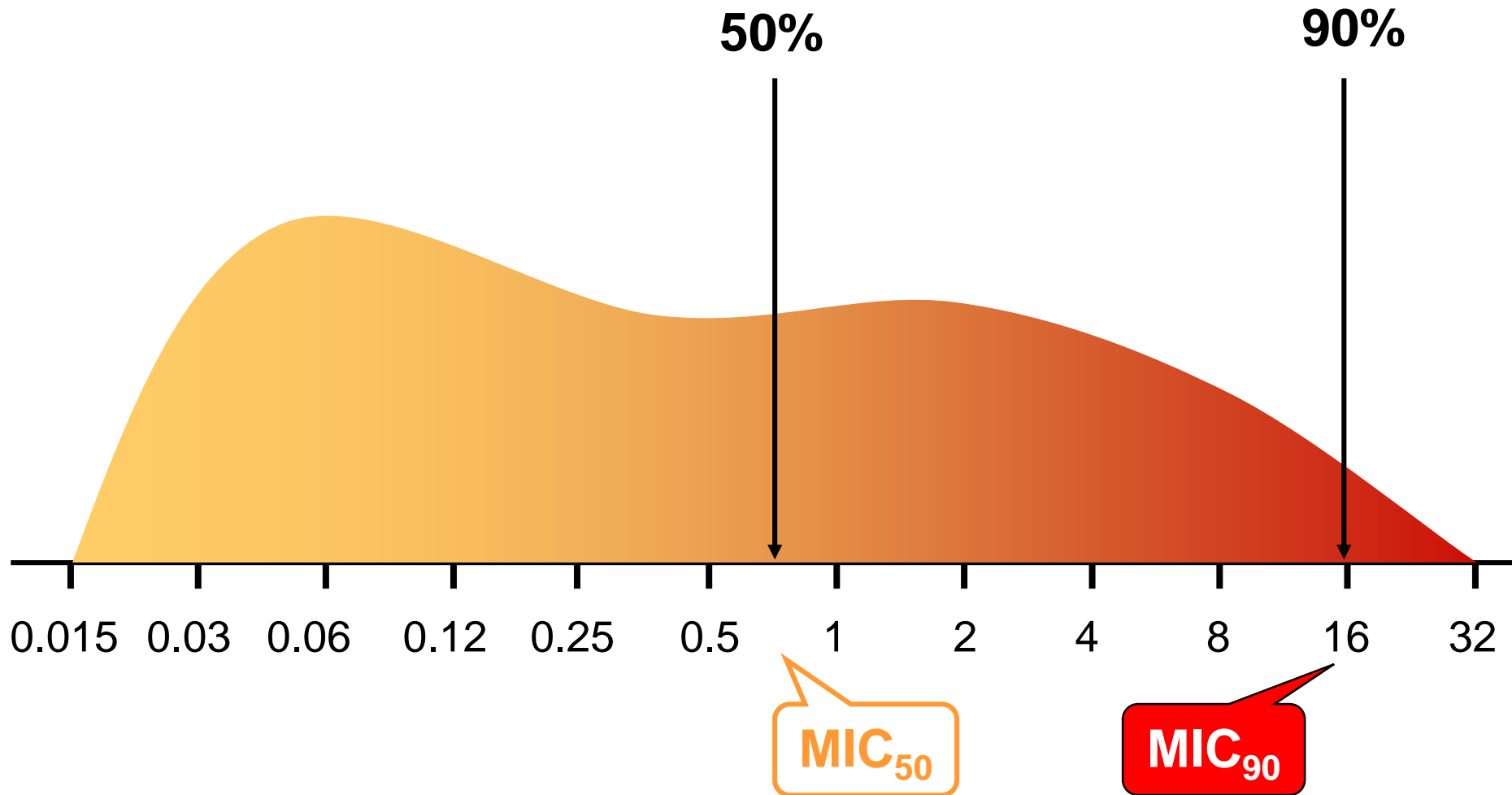


Verdeling van de MIC : bimodale populaties



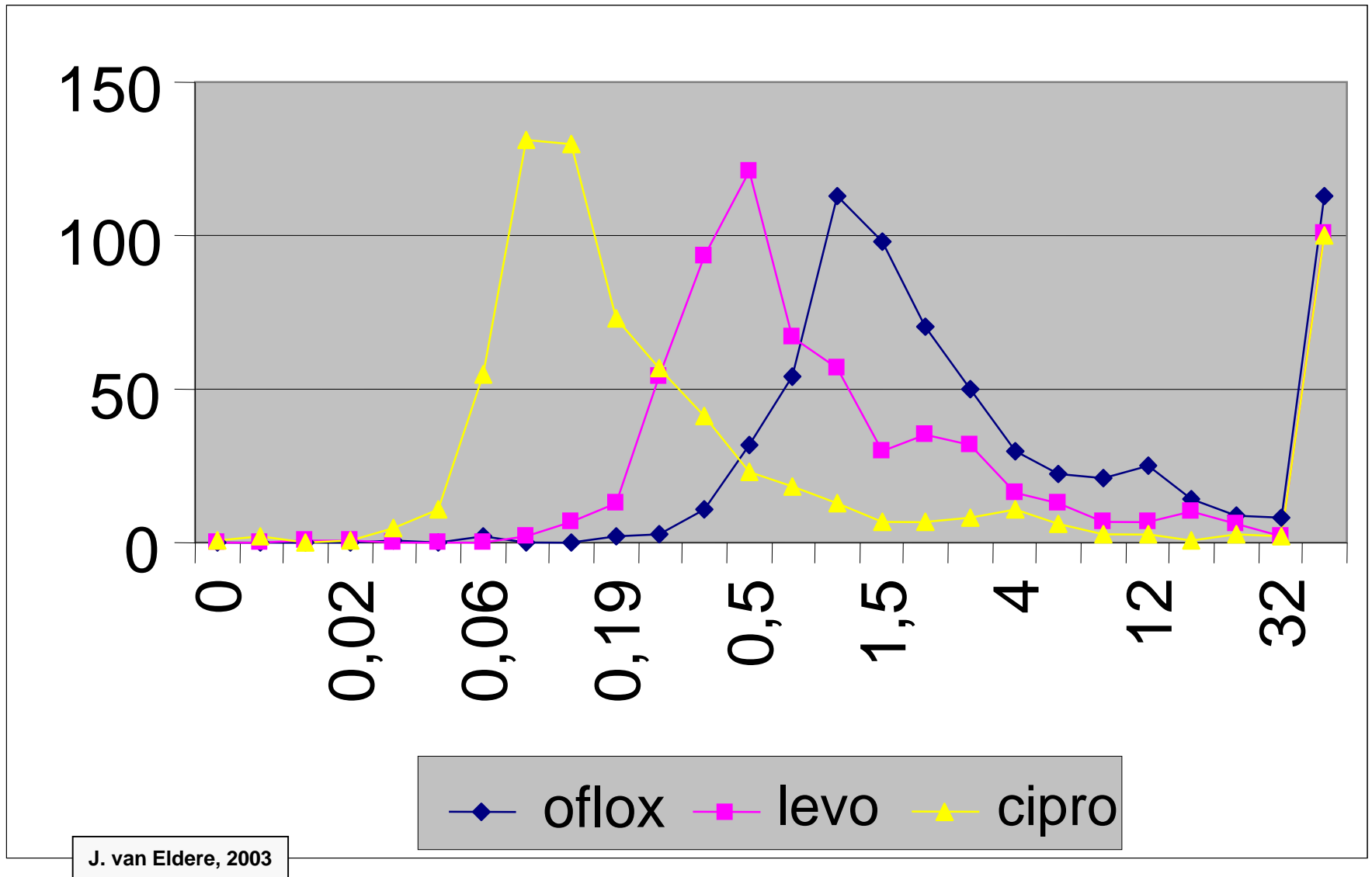
Verdeling van de MIC : populaties met continuüm

➔ Meerdere resistentiemechanismen

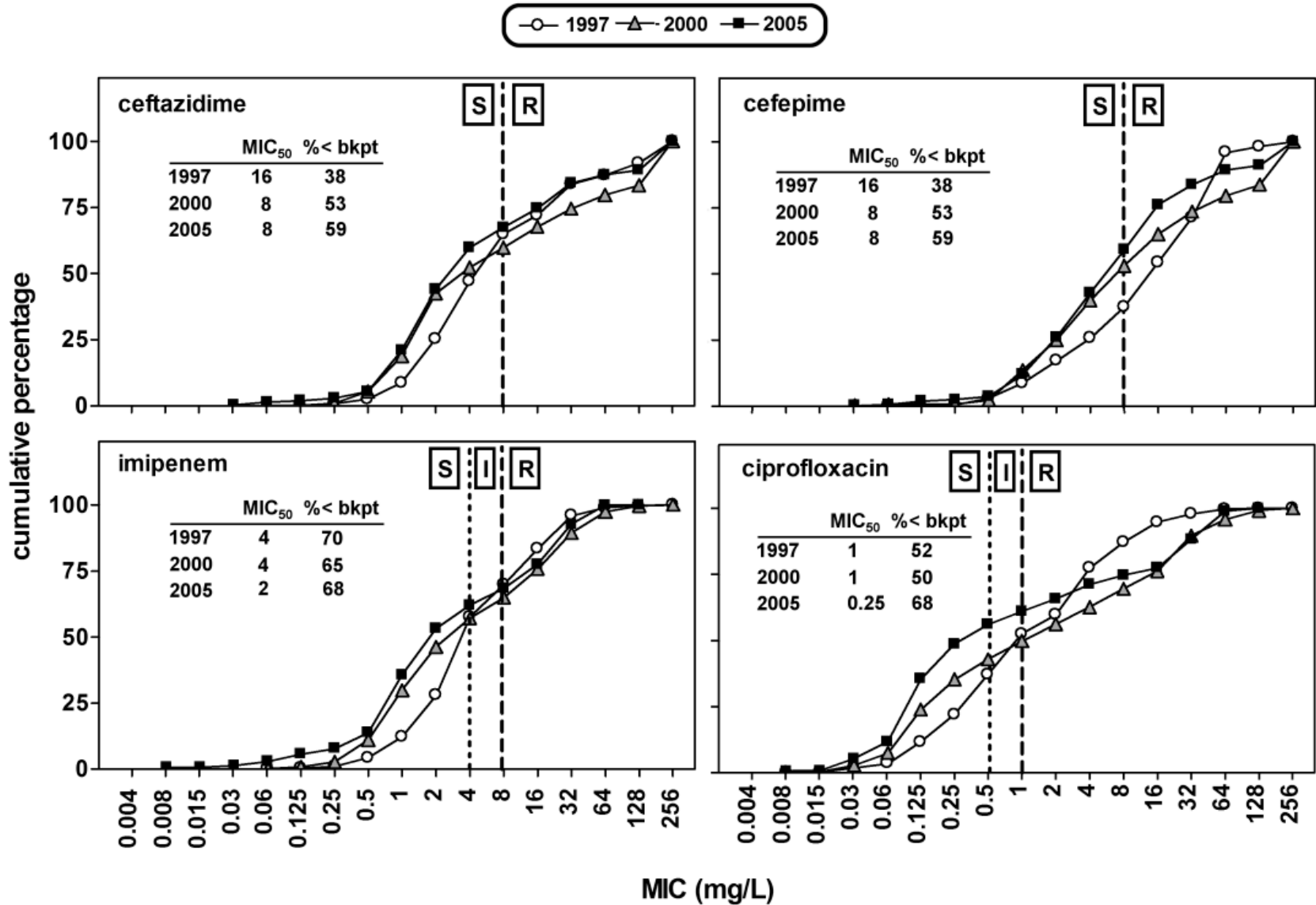


Een voorbeeld...

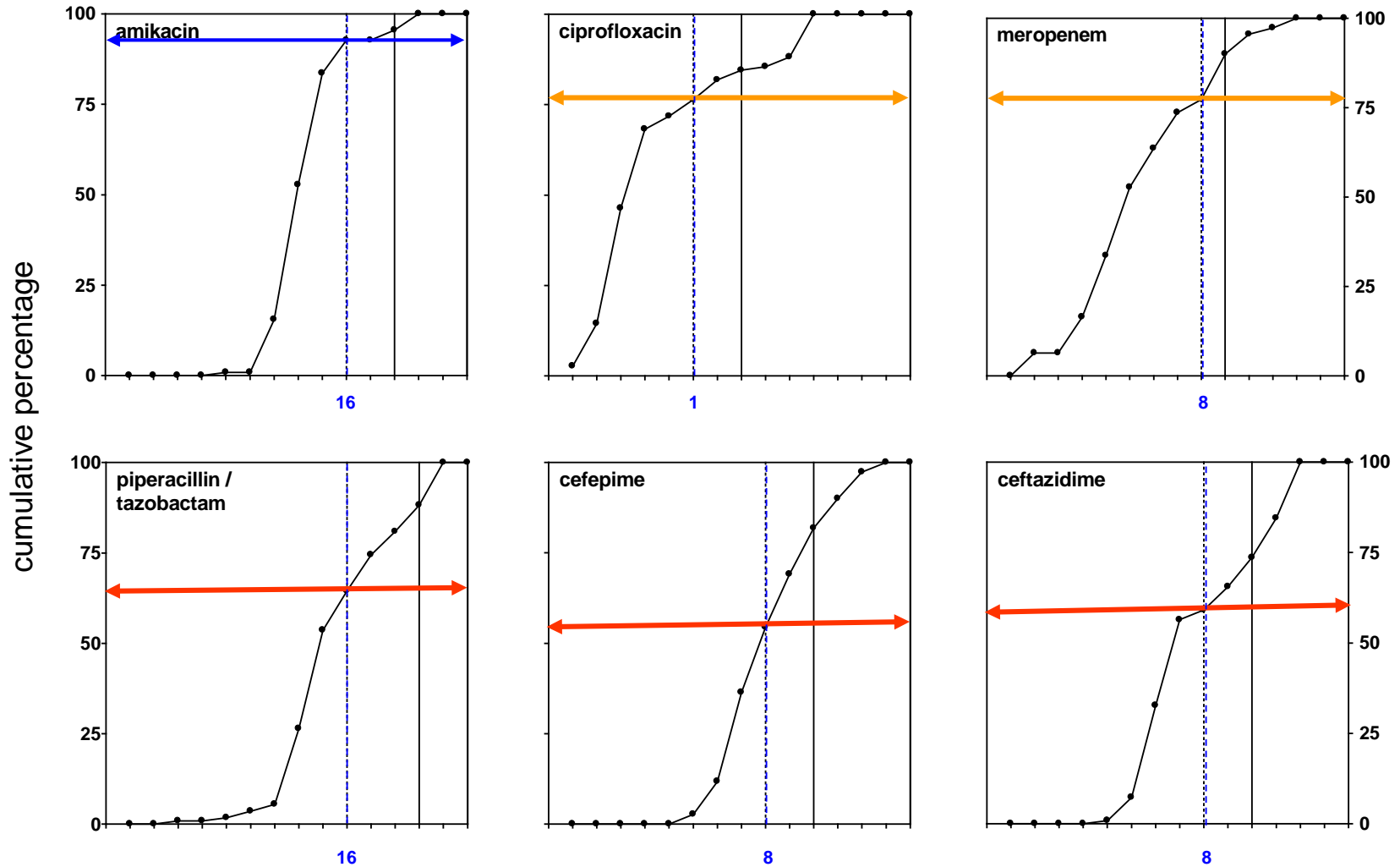
Verdeling van de MIC-waarden van *P. aeruginosa* te Leuven



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

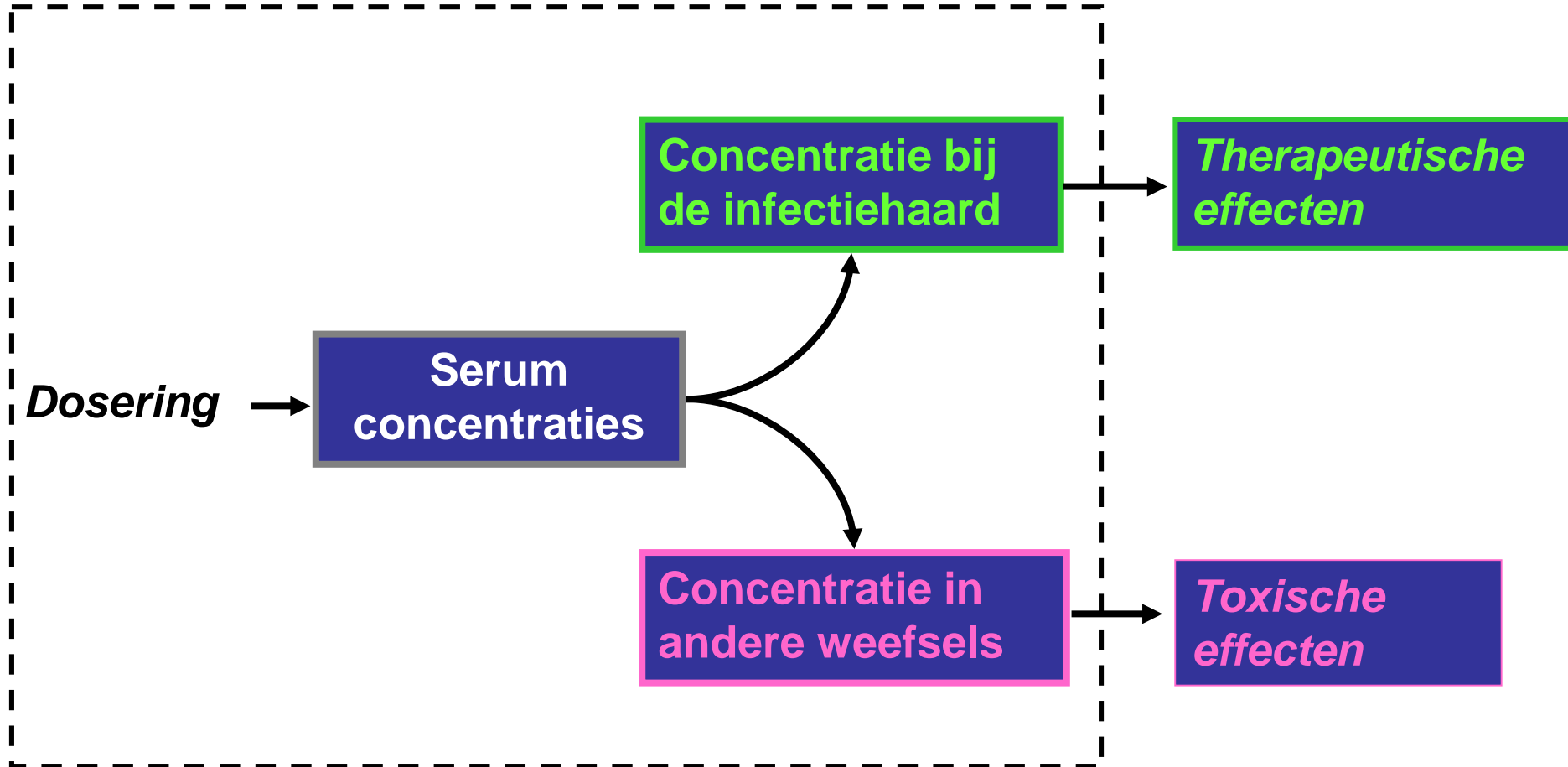
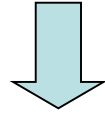
----- EUCAST bkpt > R

———— CLSI bkpt ≥ R

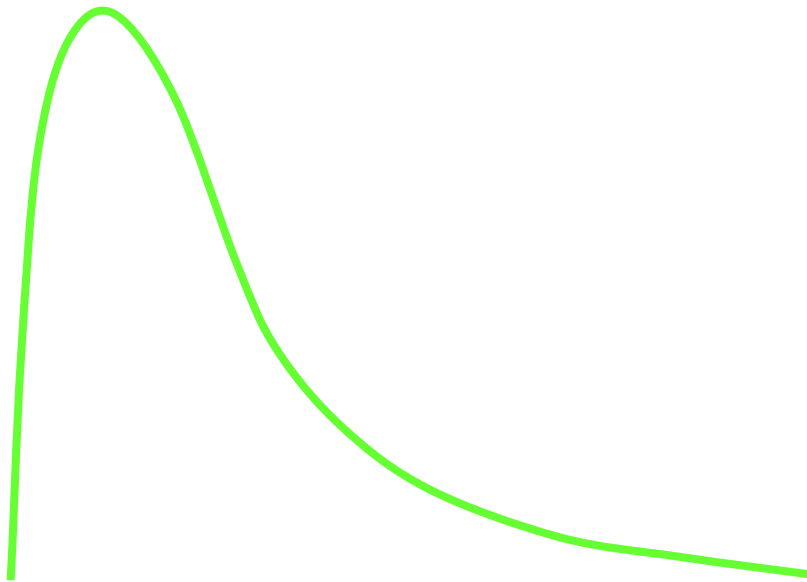
Eerste aandachtspunten ...

- **MIC₅₀** en **MIC₉₀** zijn nuttig... maar hebben beperkingen...
(later zullen we spreken over **breekpunten** en "**S - I - R**")
- De **waarden van de MIC** met micro-dilutie **zijn intrinsiek nauwkeurig** tot alleen **± 1 verdunning**
(zo kan een aflezing van 1 mg/L overeenkomen met 0.5 of 2 mg/L) ...
(dit kan verbeterd worden met E-test...)
- Toch **kunnen de actuele MIC waarden** voor specifieke bacteriën **heel belangrijk zijn** op individueel patiënten 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 / Farmacodynamiek (PK/PD)



2.1. Farmacokinetiek



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

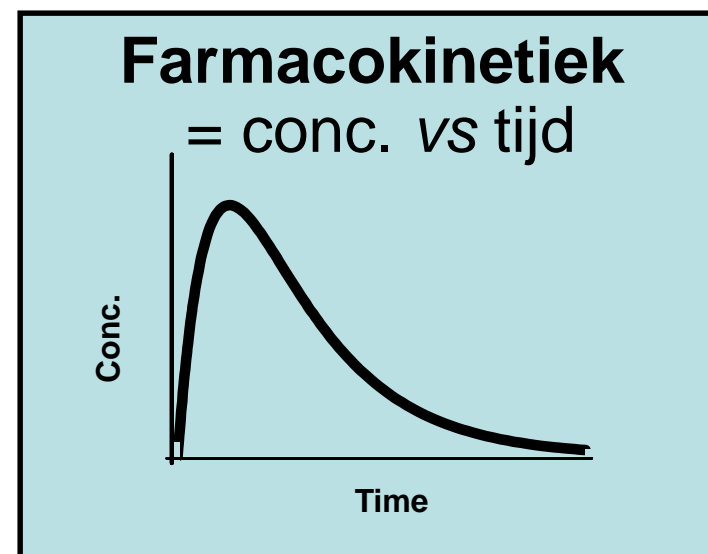


Wat is dit jargon ?
Is dit belangrijk voor mij ?

Wat is het belang van PK ?

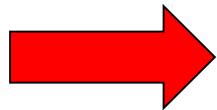
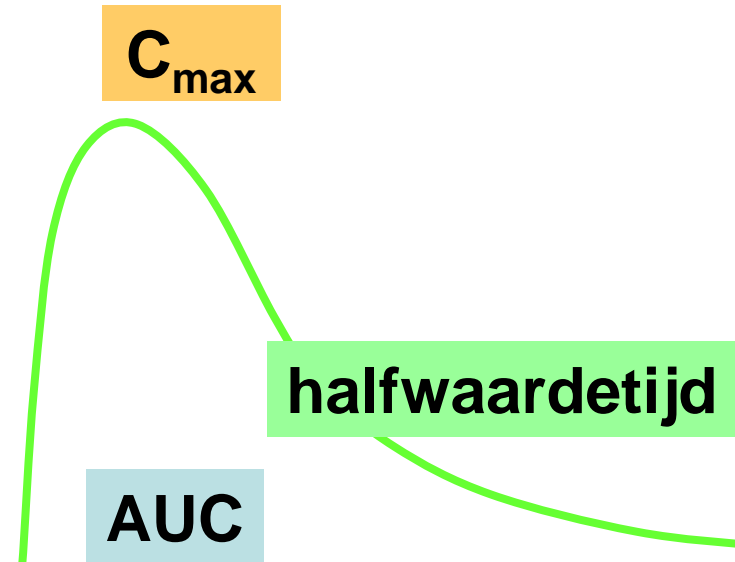
PK helpt om het geneesmiddel zo doeltreffend mogelijk te maken ...

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



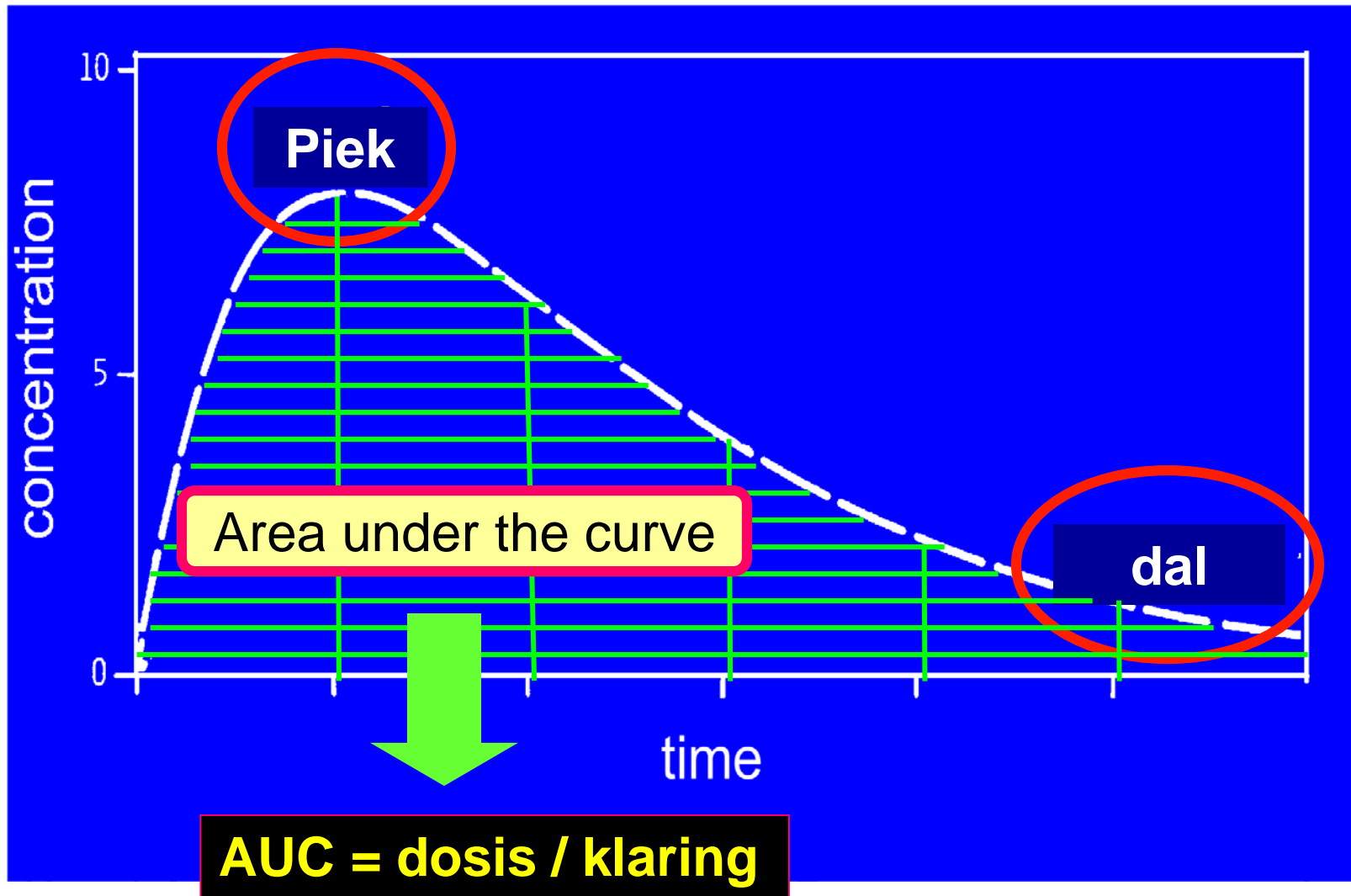
Welke zijn de belangrijkste farmacokinetische parameters (en hun betekenis) voor uw praktijk

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



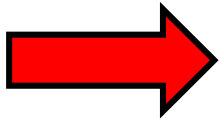
- **dosis:** wat **U** aan de patiënt geeft ..
- **klaring:** afhankelijk van het **antibioticum** en de **patiënt**

Area under the curve (AUC)



Een andere belangrijke parameter: **Biologische beschikbaarheid**

- Kwantificeert de **ABSORPTIEGRAAD** vanuit de plaats van toediening **naar het bloed**
- wordt 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

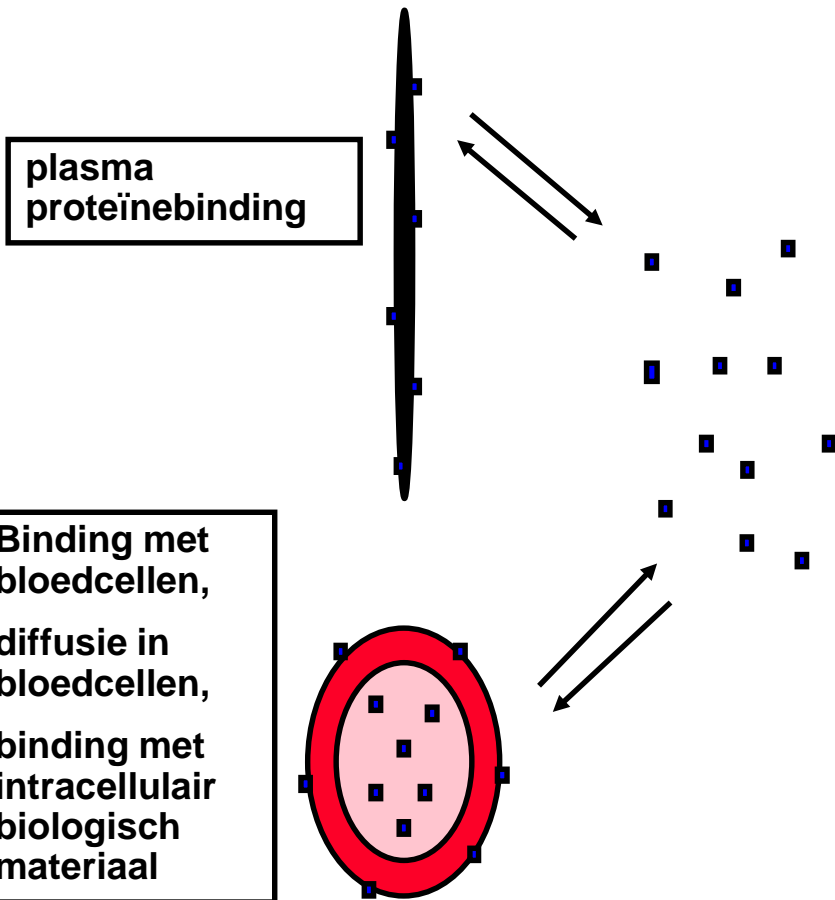
molecule	% beschikbaarheid		gevolgen
ampicilline	50	} →	amoxicillin is 1ste keus
amoxicilline	89		
cefuroxime-axetil	37-52	→	dosis is <u>zeer</u> belangrijk *
<hr/>			
ciprofloxacine	70-80	} →	dosis van cipro vs. levo is essentieel **
levofloxacine	99		
<hr/>			
vancomycine	0	→	nooit voor system. infecties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

* met een maaltijd om beschikbaarheid te verhogen

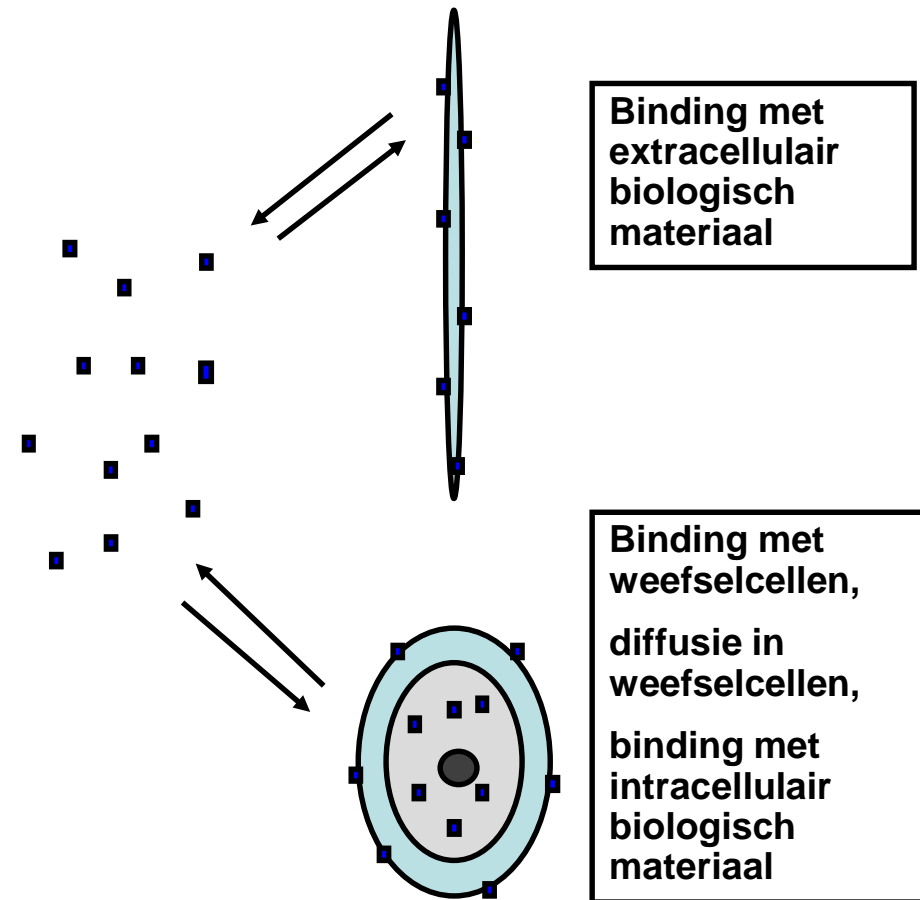
** voor of 2 u na een maaltijd , en niet met Ca^{++} , Mg^{++} , Al^{+++} , of Fe^{++} bevattende medicaties (vorming van onoplosbare complexen).

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

Intravasculair gebied

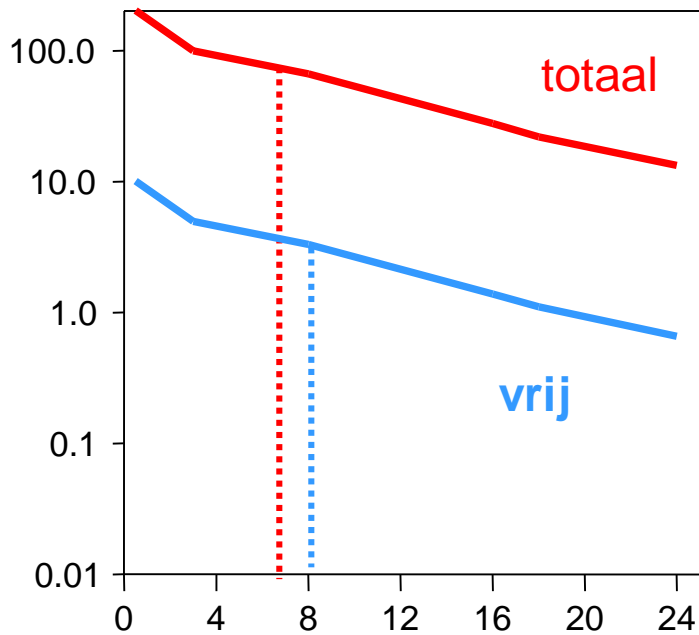


Extravasculair gebied



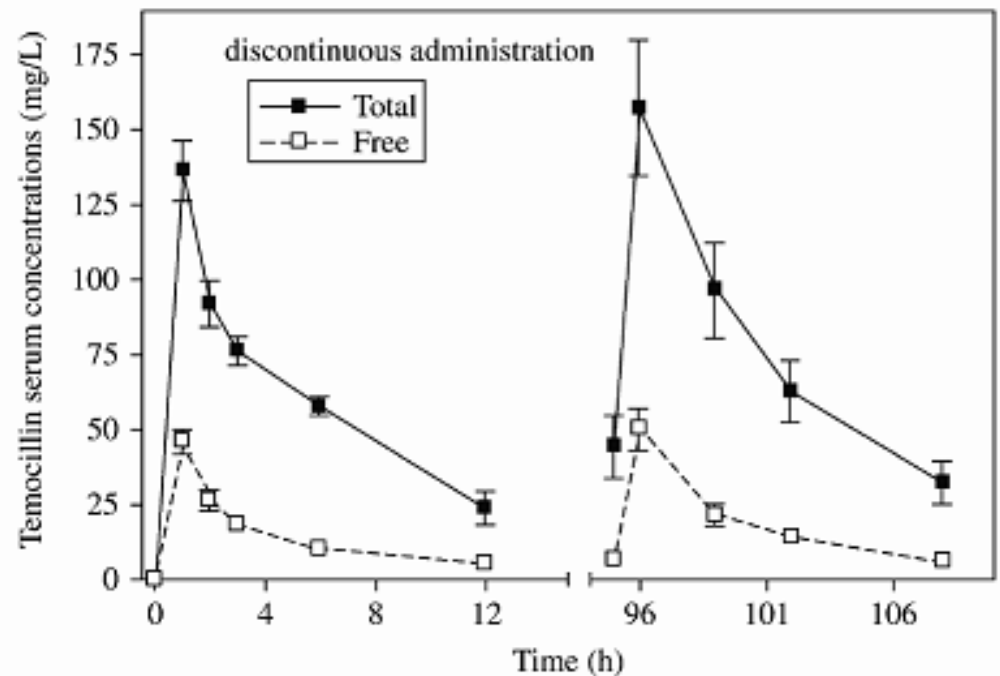
Proteïnebinding vertraagt de eliminatie ... maar alleen de vrije fractie van het antibioticum is actief !

ceftriaxone 1 g



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

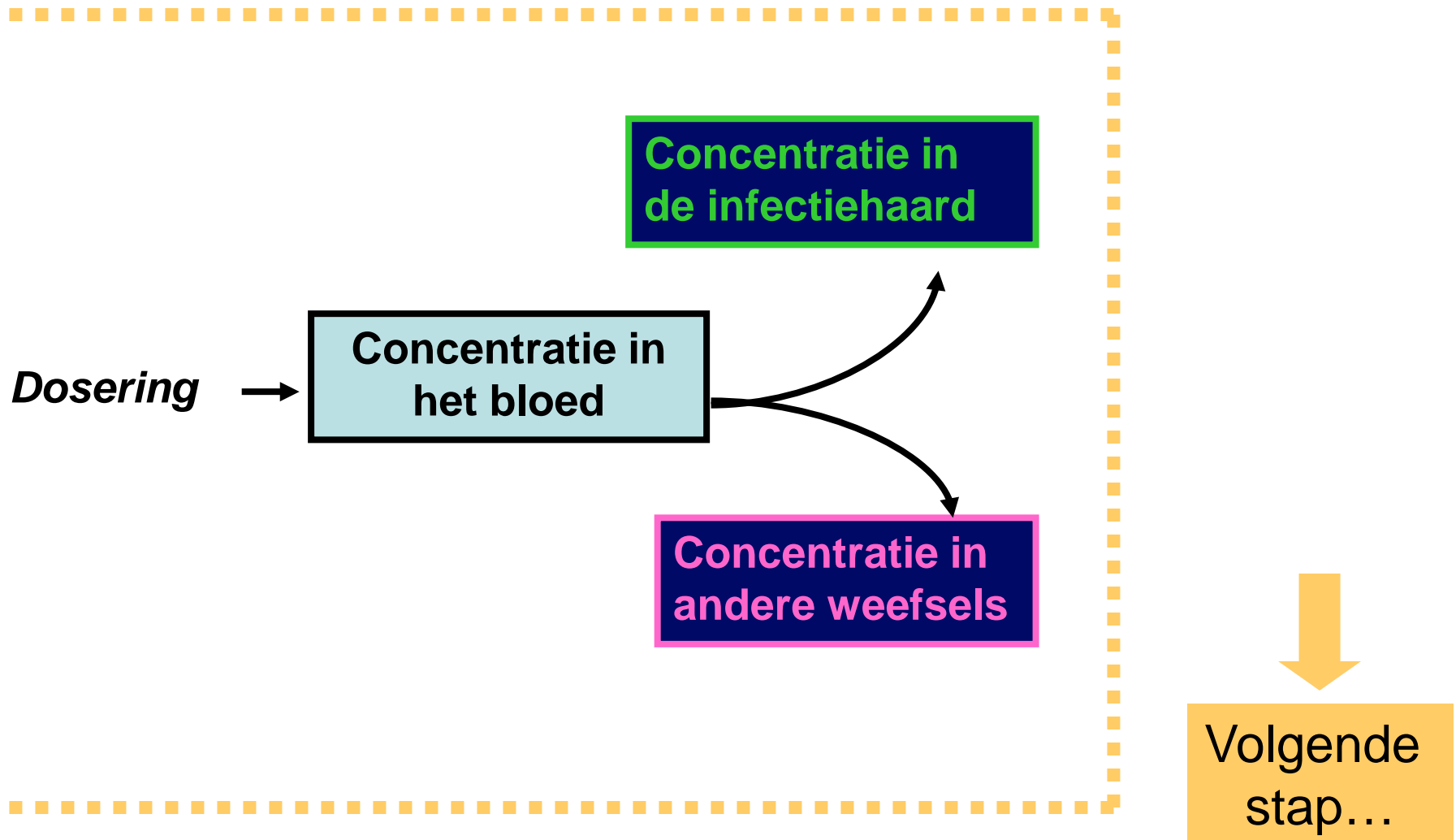
temocilline 2 g



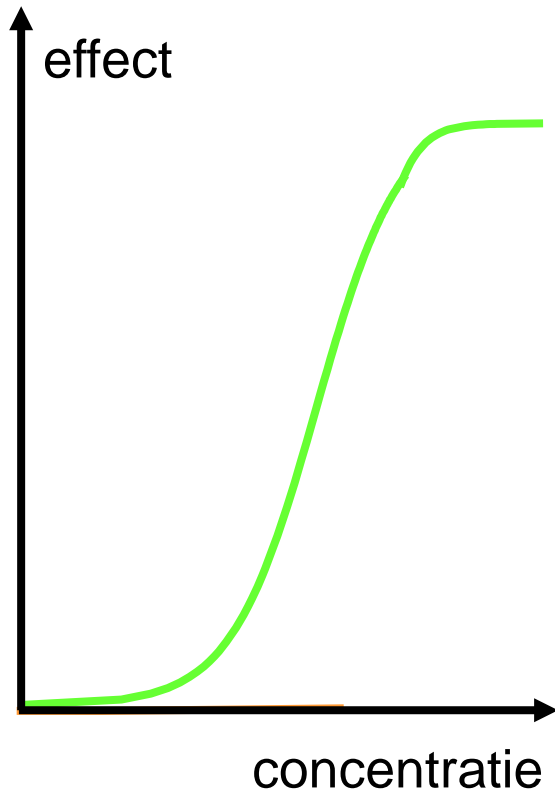
De Jongh *et al*. J. Antimicrob. Chemother.
2008;61:382-388

Zover staan we ...

Farmacokinetiek

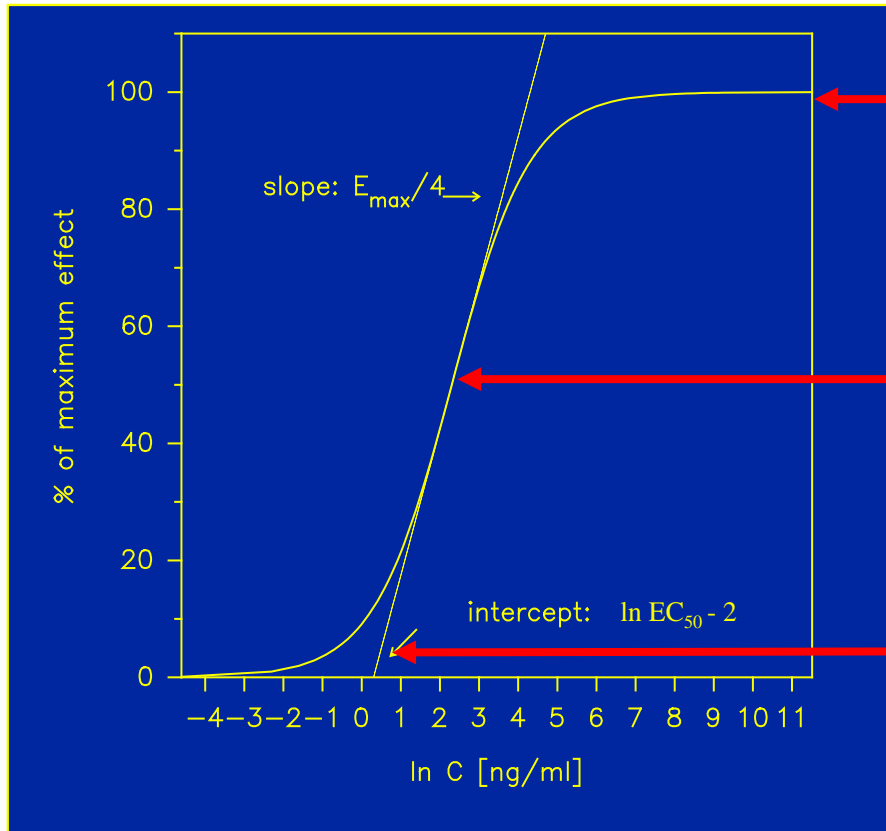


2.2. Farmacodynamiek: het concept



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

Klassieke Farmacodynamiek



E_{max}

Maximaal effect

E_{50%}

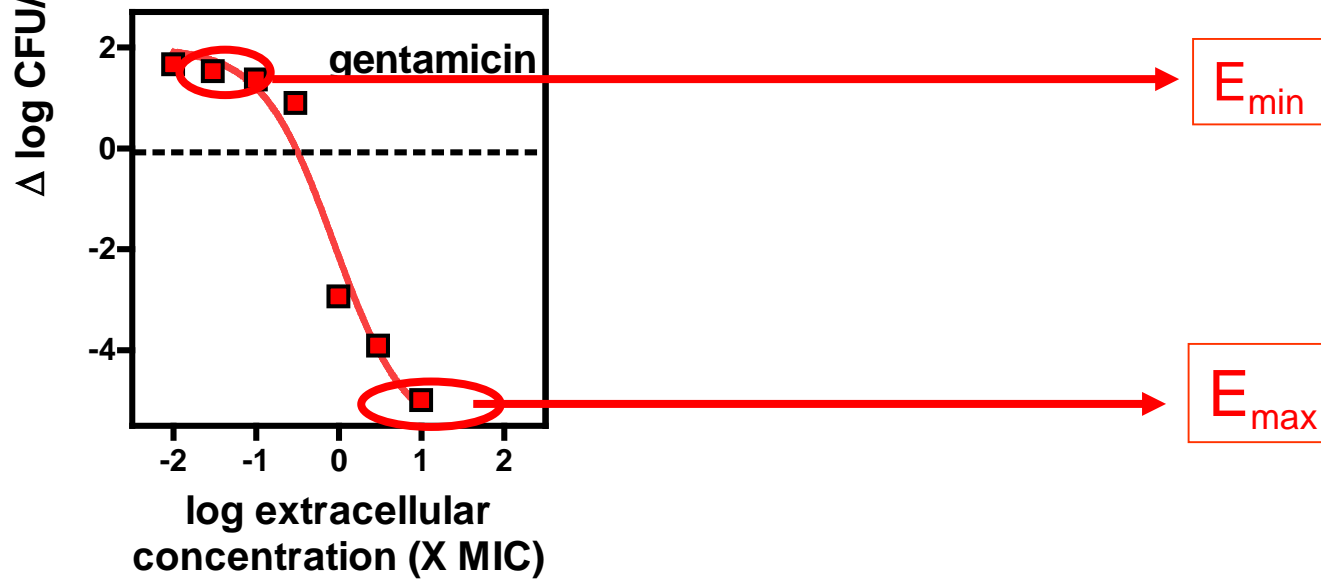
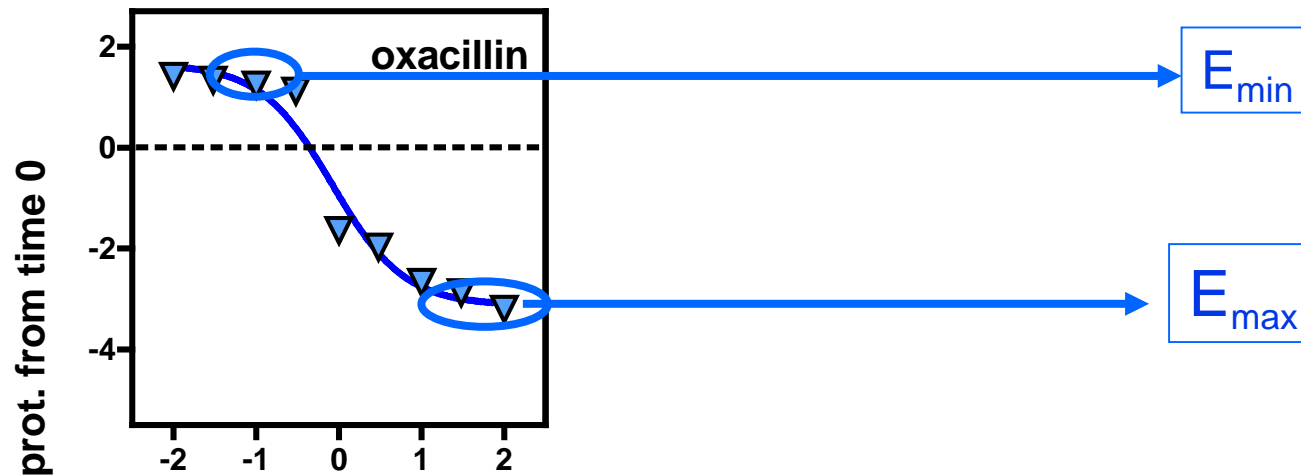
E_{min}

Minimaal effect

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

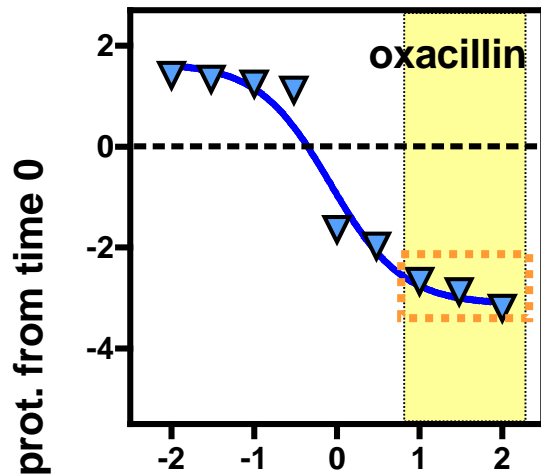
Farmacodynamiek van antibiotica

S. aureus



En met farmacokinetiek...

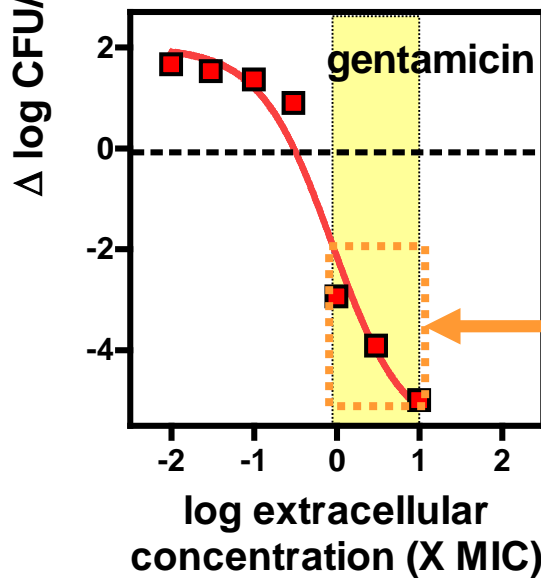
S. aureus



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

→ de tijd wordt de overheersende
parameter in de praktijk

C_{\min} - C_{\max}

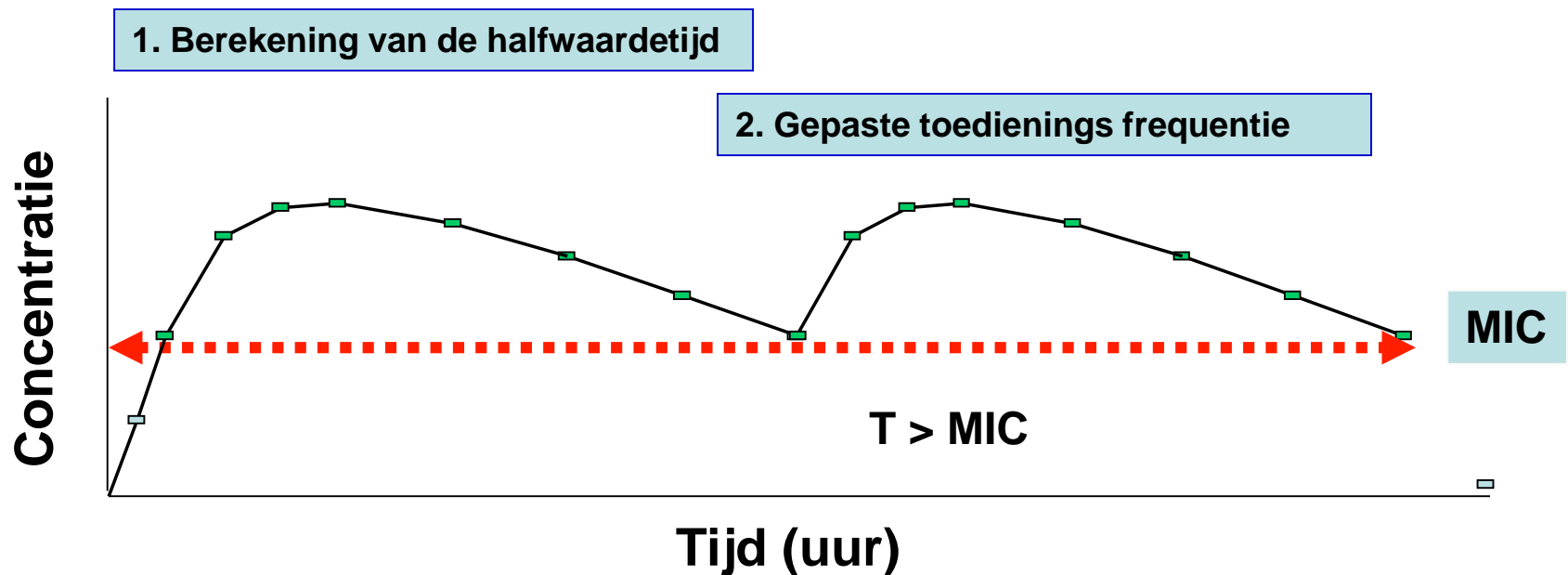


hoge concentratie-afhankelijkheid

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

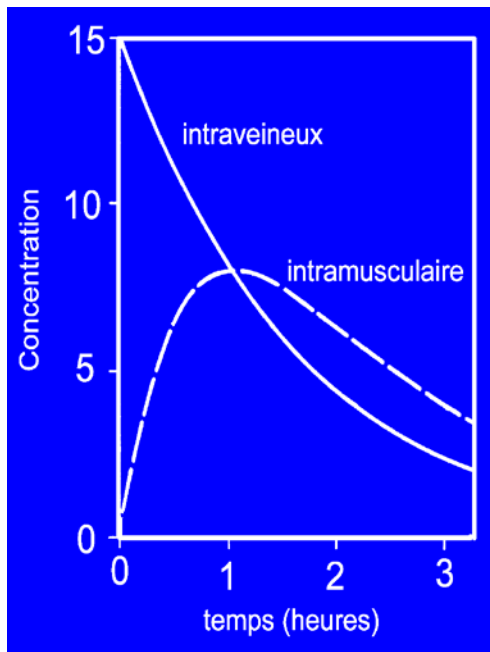
Eerste conclusies (1 van 3)...

- 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**)



Naar Schorderet, 1998

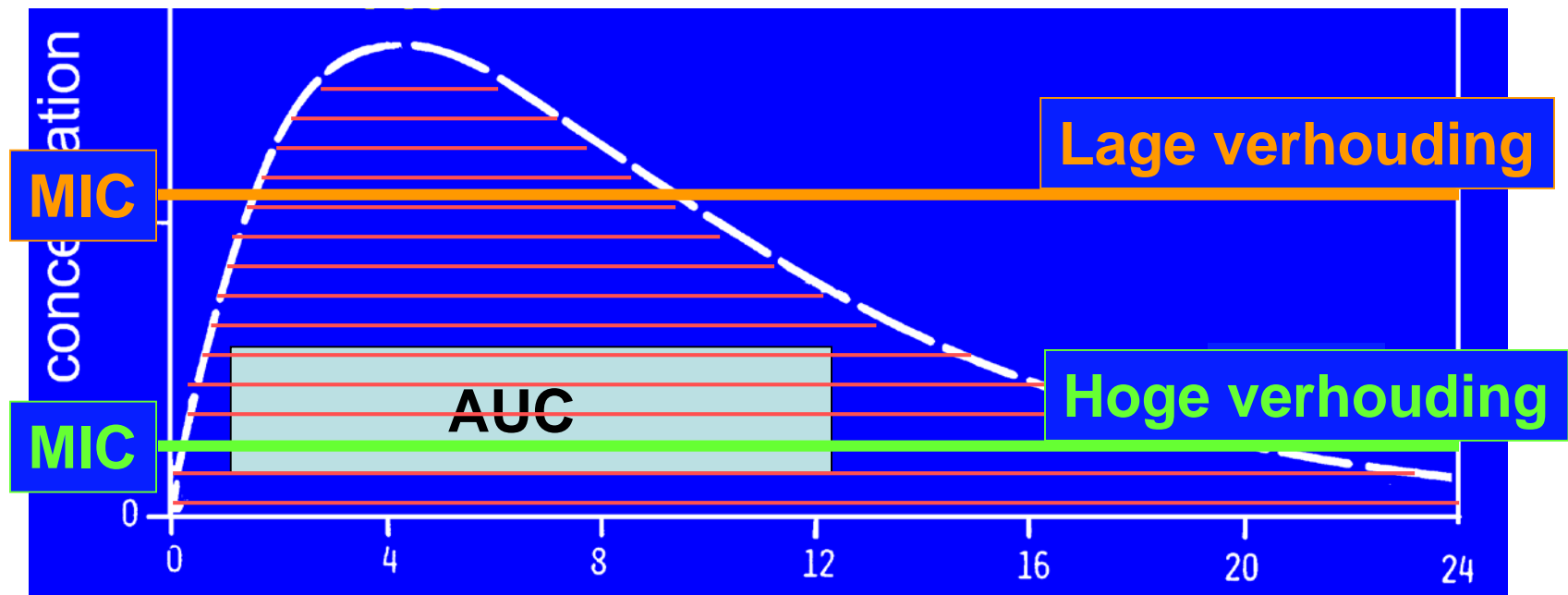
1. Gepaste toedieningsmethode (IV > IM)

2. Berekening van de gewenste piek

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

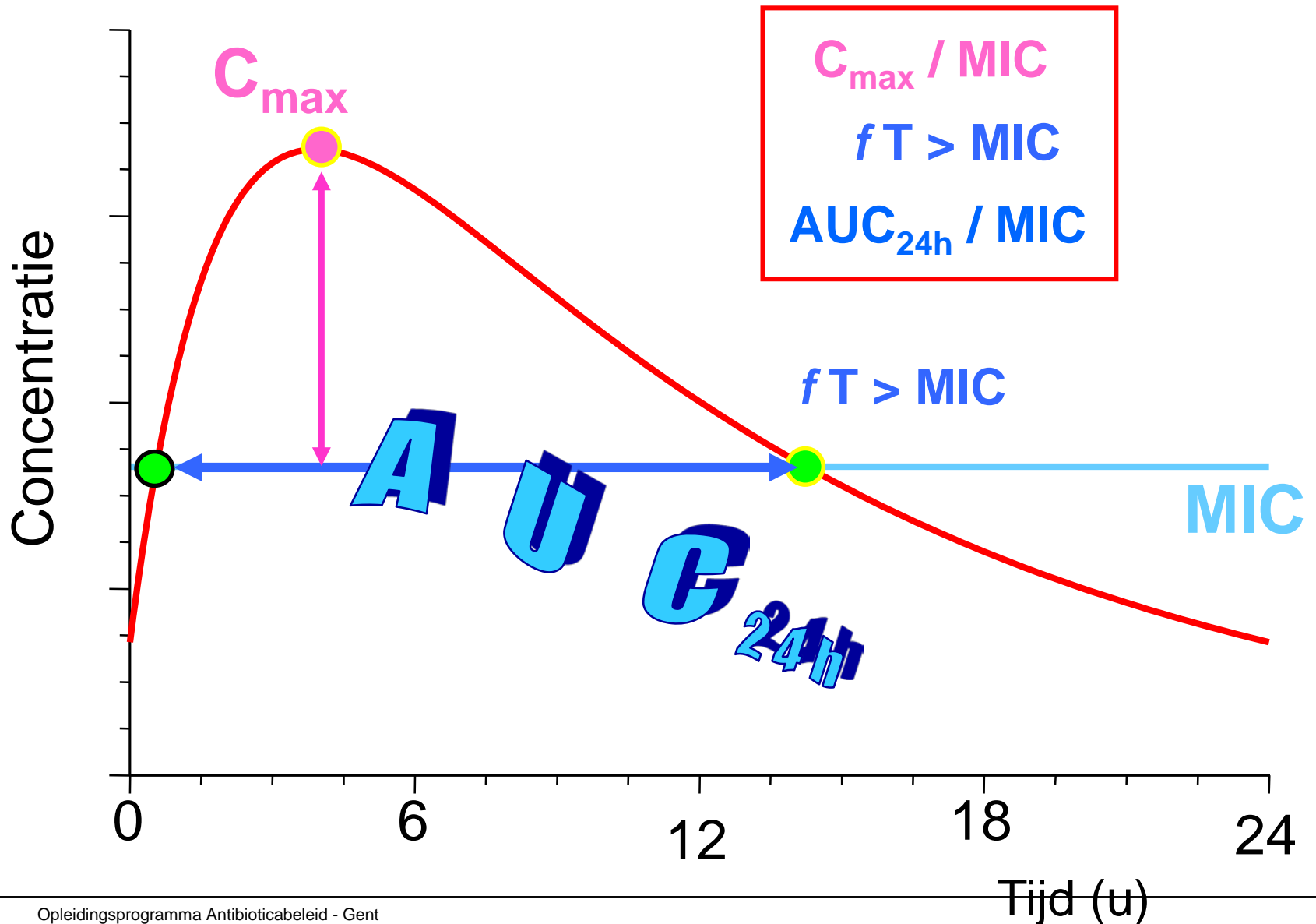
Eerste conclusies ... (3 van 3)

- 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

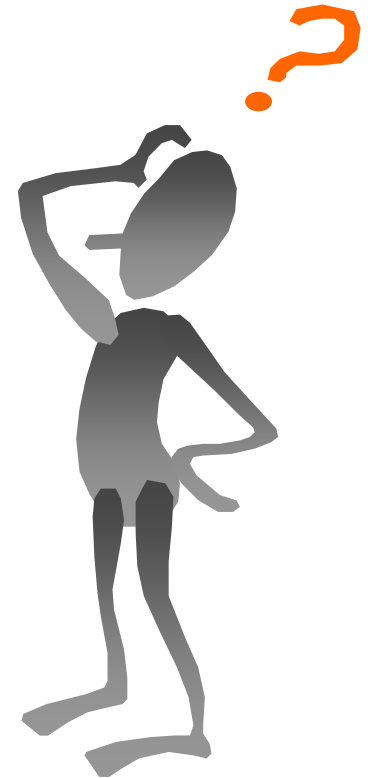
Van farmacokinetiek naar farmacodynamiek...



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



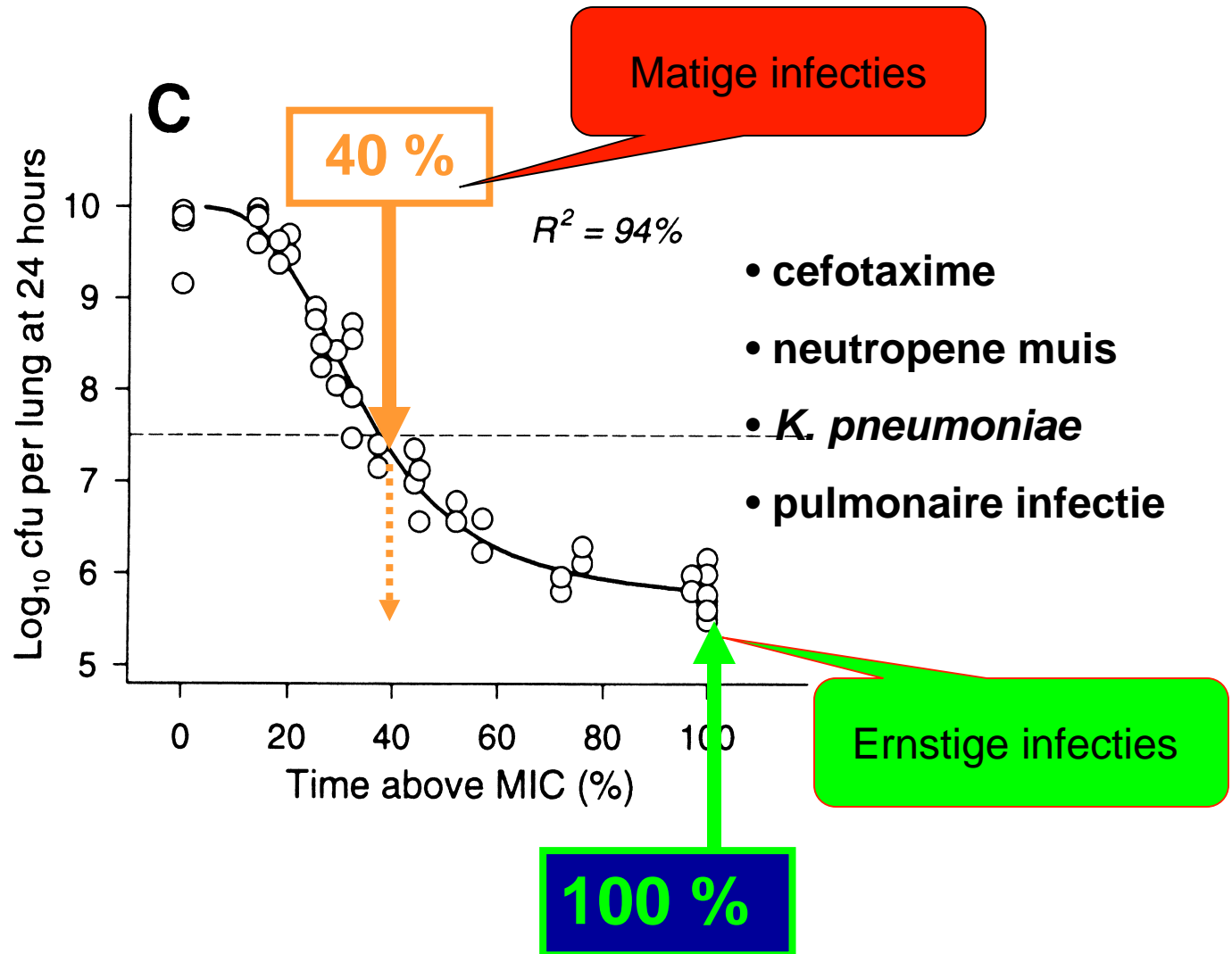
Antibiotica van Groep # 1

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

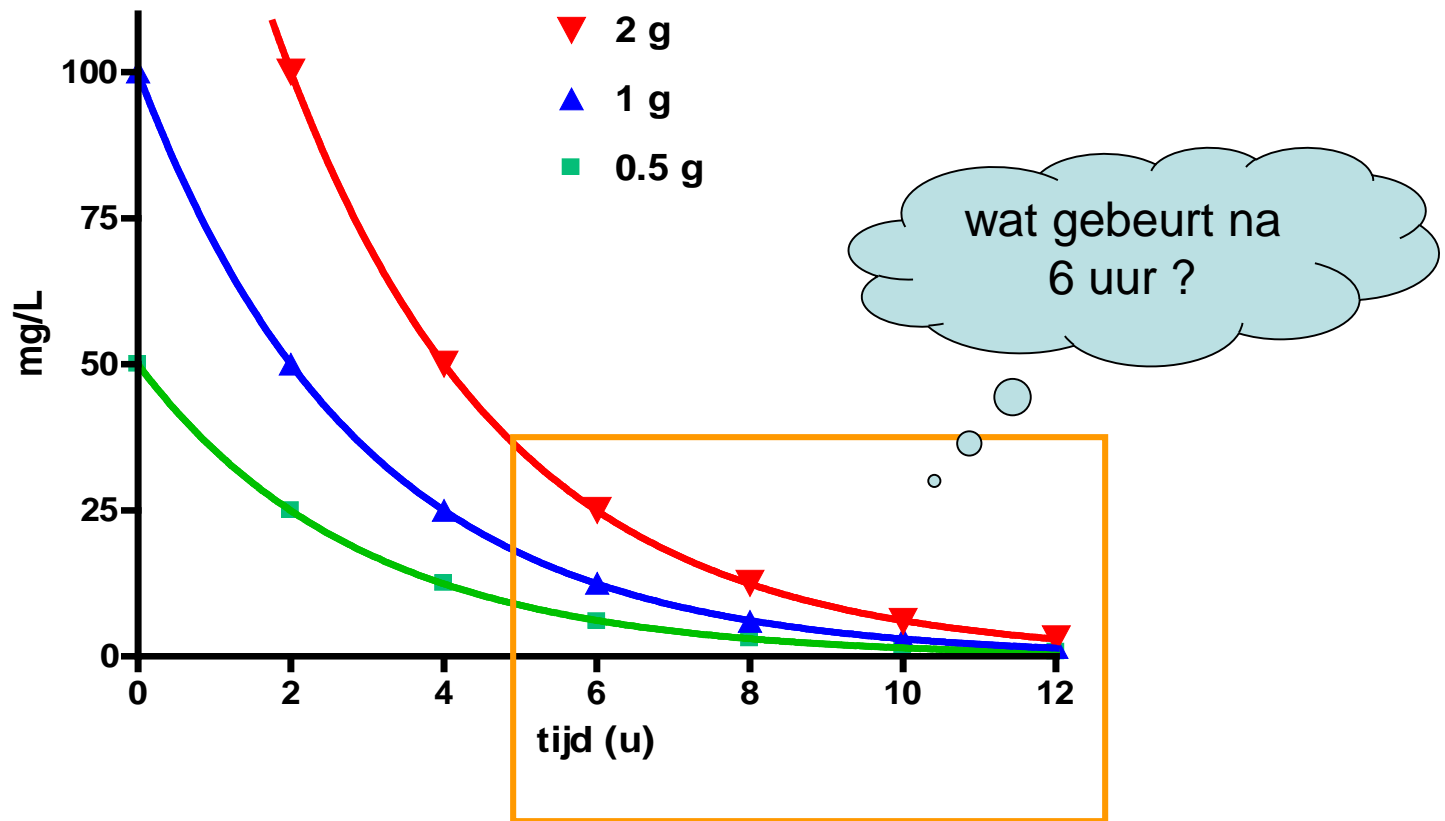
1. Antibiotica met tijdsafhankelijke effecten en geen of weinig aanhoudende nawerking (post-antibiotisch effect)

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

Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



Typische farmacokinetiek van een β -lactam IV *



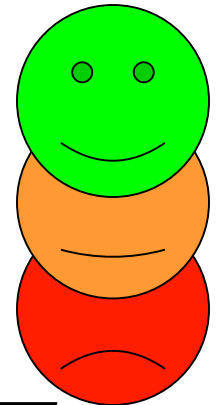
* éénmalige toediening; halfwaardetijd van 2u ; $V_d = 0.2$ l/kg

Typische farmacokinetiek van een β -lactam IV *

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

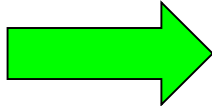


Hoelang zou u graag wachten ?

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 -lactams: $MIC = 8 \text{ mg/L}$**

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

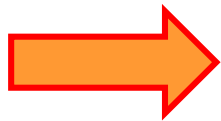
(naar W.A. Craig, 2000; herzien in 2002)

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



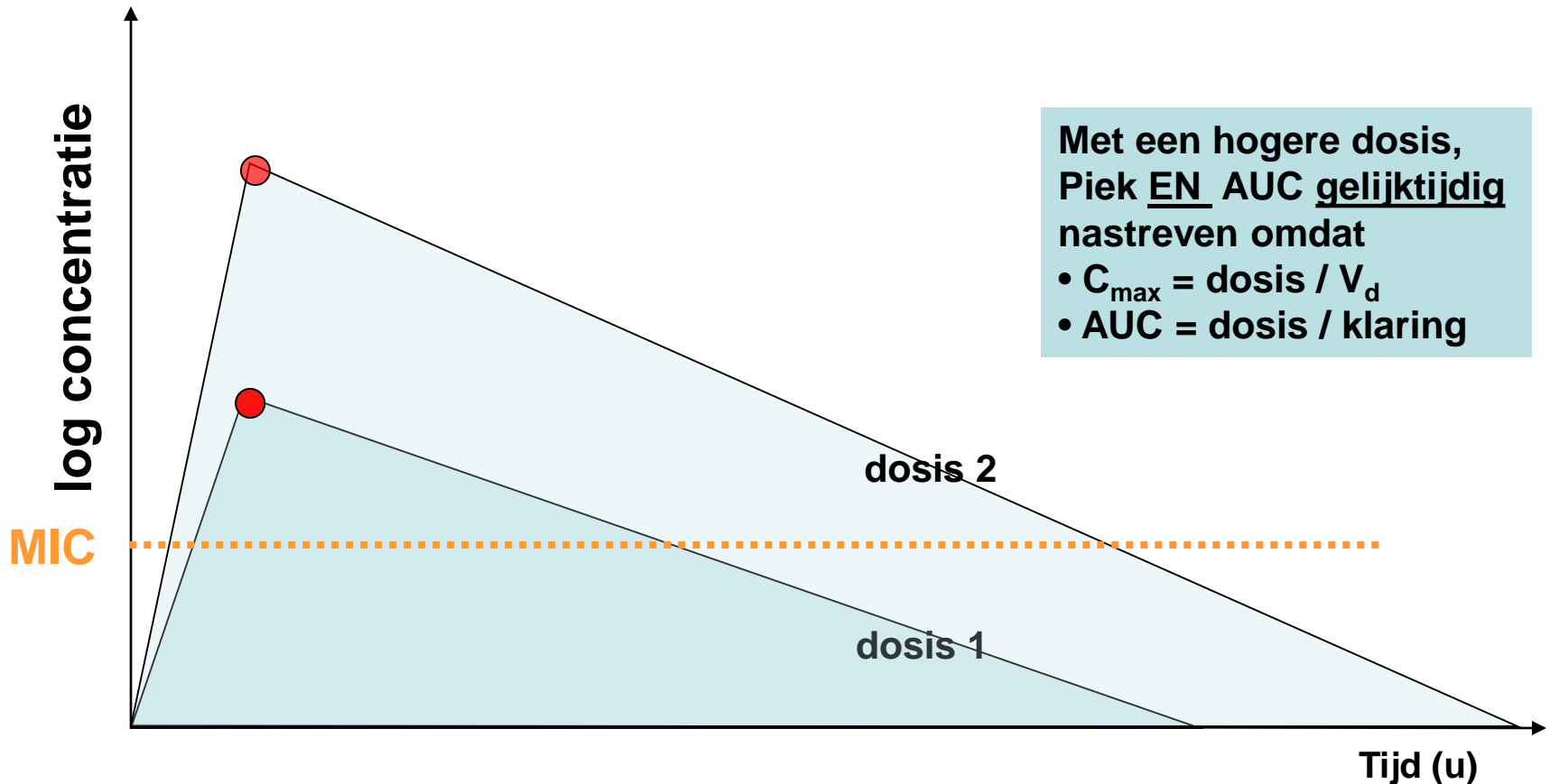
Kritische PK / PD-punten voor aminoglycosiden

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

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 ...

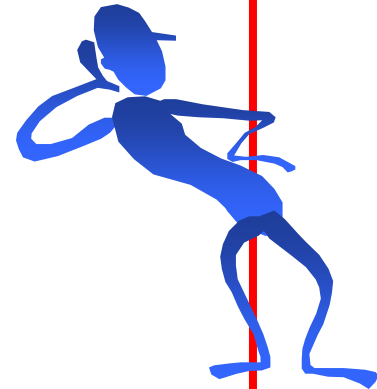
We herhalen :

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

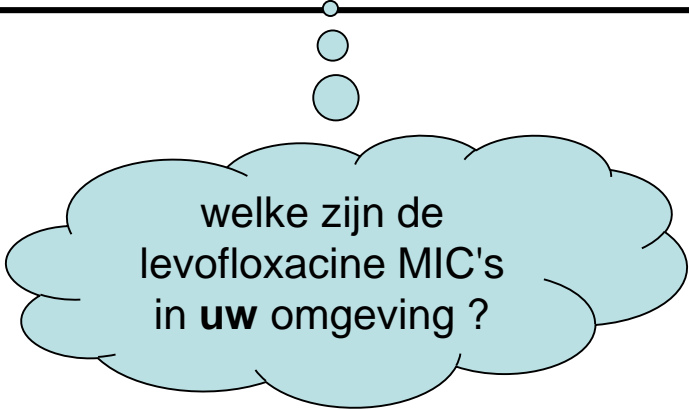
Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM.
Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005 Apr;11(4):256-80. PMID: 15760423

Aanpassing van de dosis volgens de MIC: voorbeeld voor levofloxacin

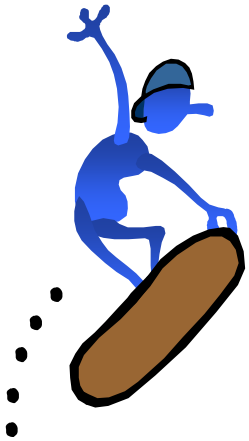
dagelijkse dosis van levofloxacin	AUC_{24h} *	Grens MIC voor $AUC_{24h} / MIC = 125^{**}$
250	23	~ 0.2
500	45	~ 0.4
1000	90	~ 0.8

* 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 ?

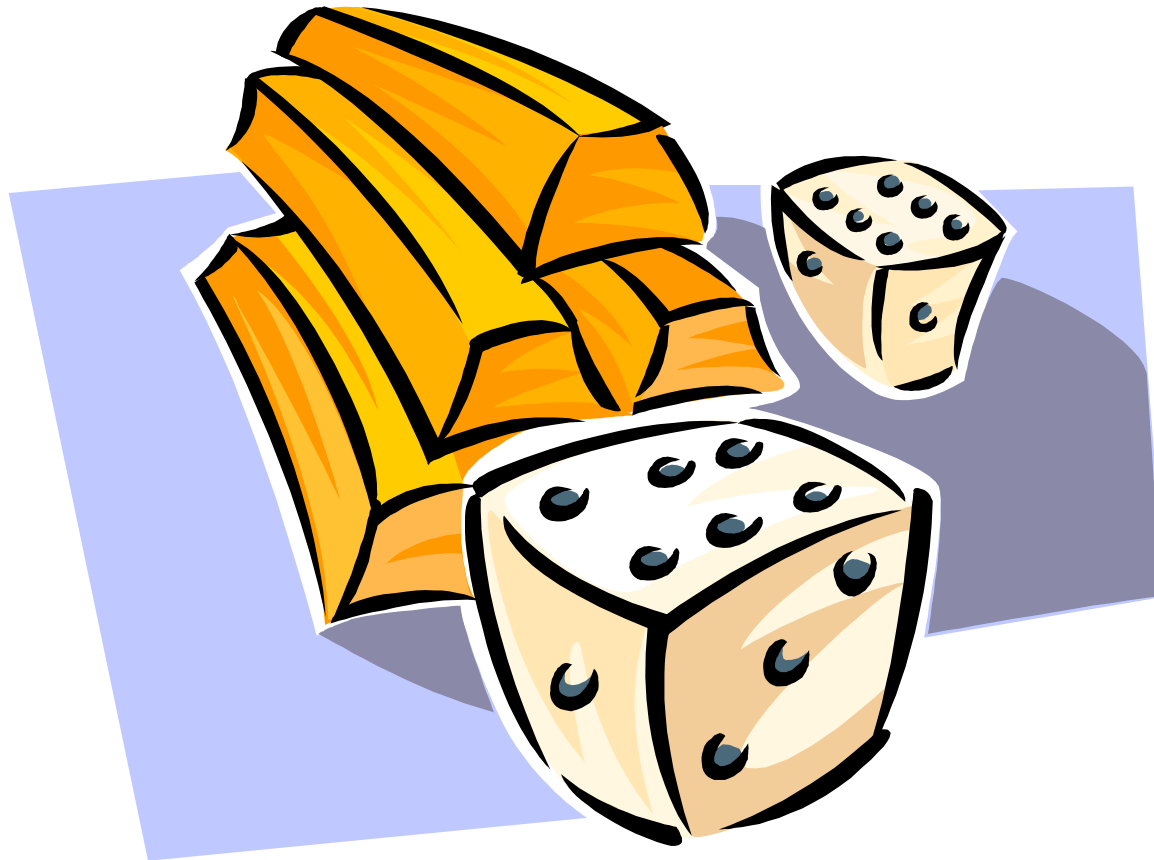


PK/PD : wat moeten we onthouden ?

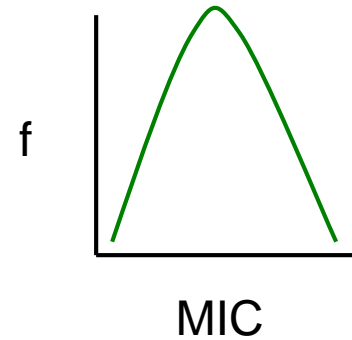
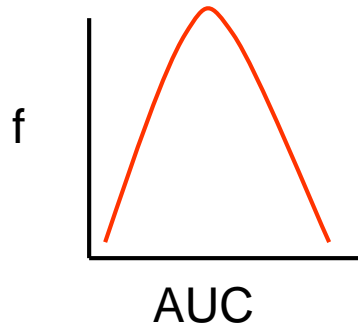
1. Voor elk antibioticum moeten we, op basis van PK/PD
 - het toedieningschema bepalen
 - de dagelijkse dosis bepalen
2. De dosering aanpassen aan de gevoeligheid van de bacterie
 - op basis van de MIC van de geïsoleerde kiem
 - of, bij gebrek hieraan, op basis van de lokale epidemiologie

“Monte Carlo”-simulatie

(voor populatie studies)



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

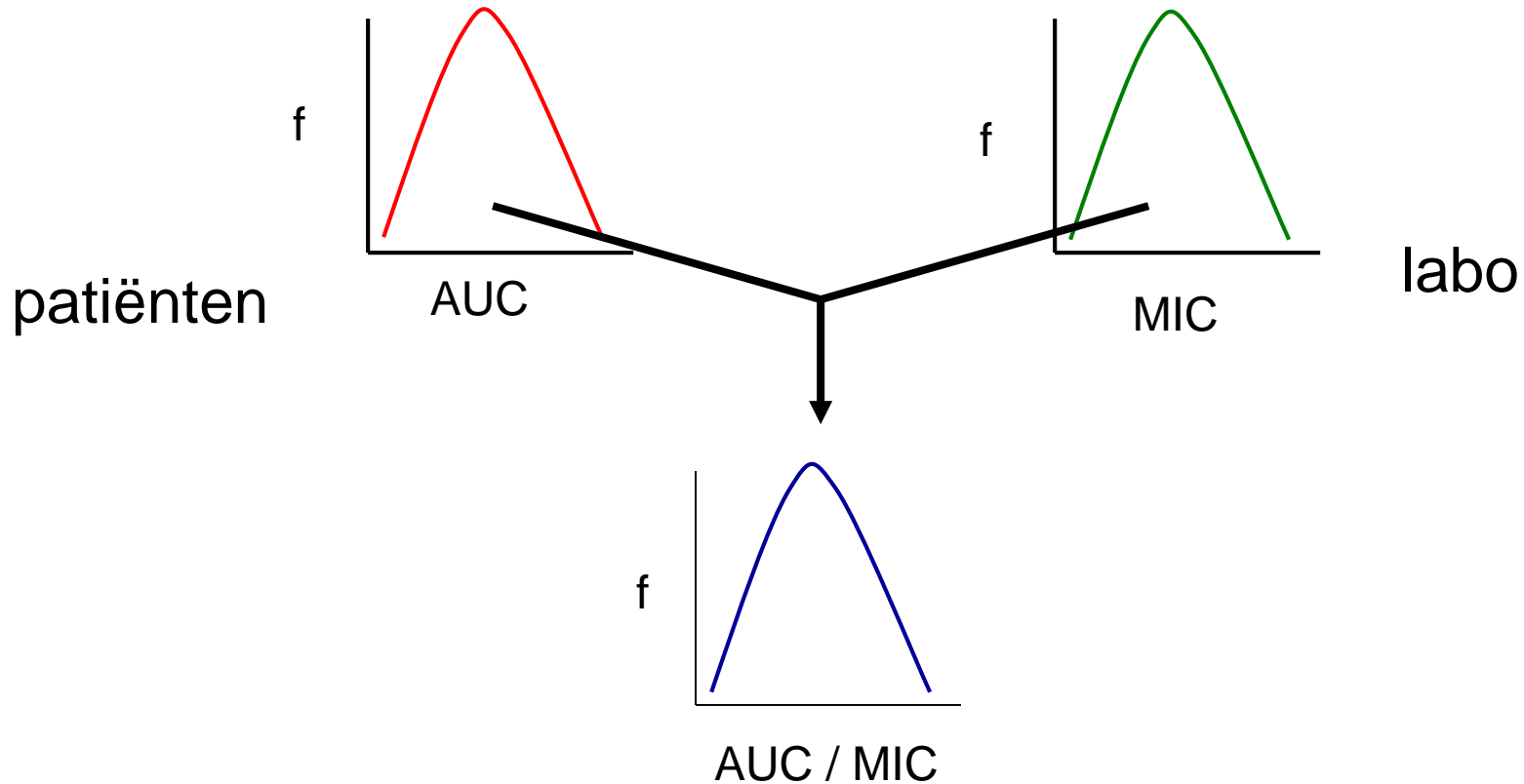


1. AUC-verdeling bij de patiënten (PK)

2. MIC-verdeling van de bacteriën

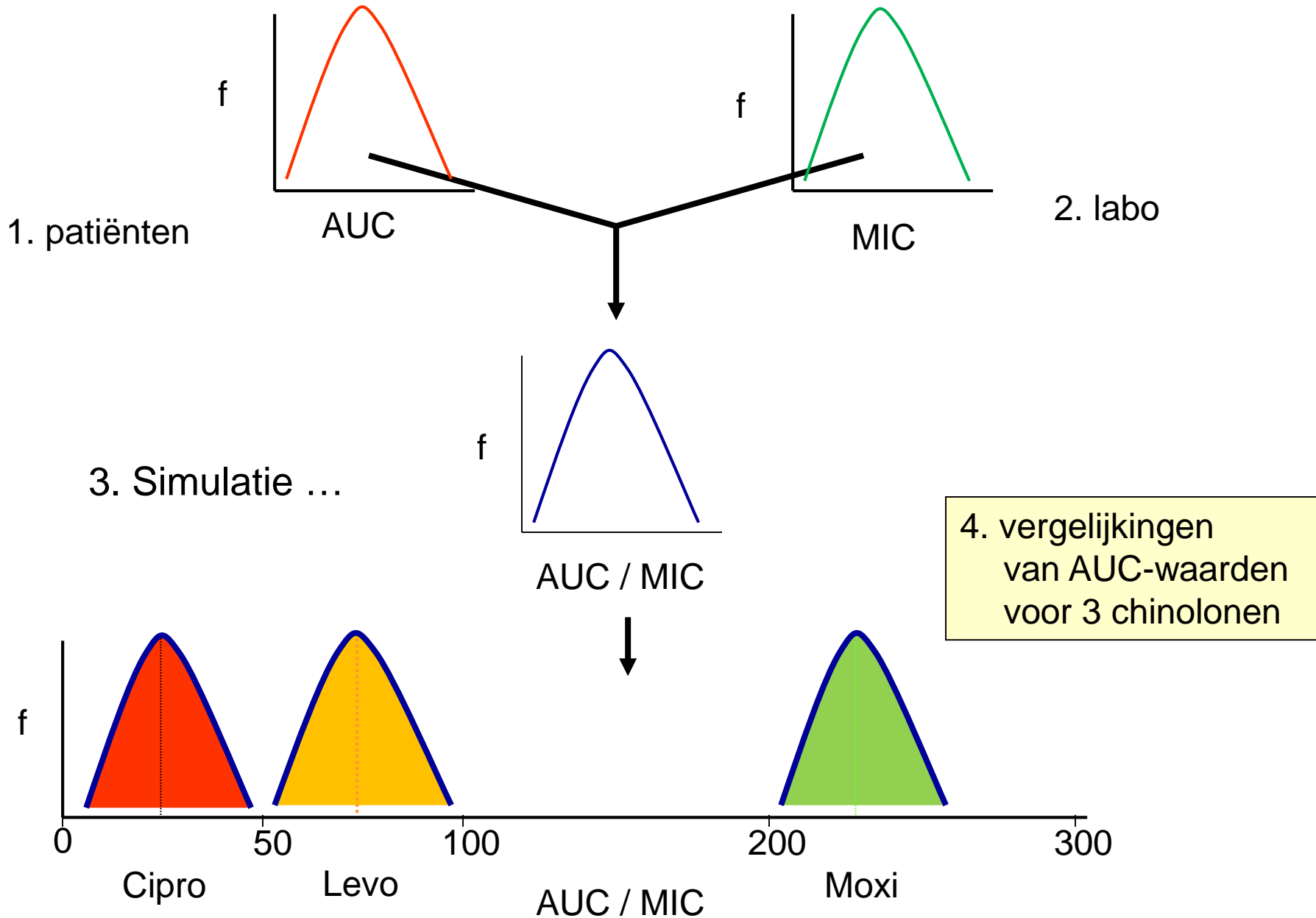
* dus, voor en chinolone...

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

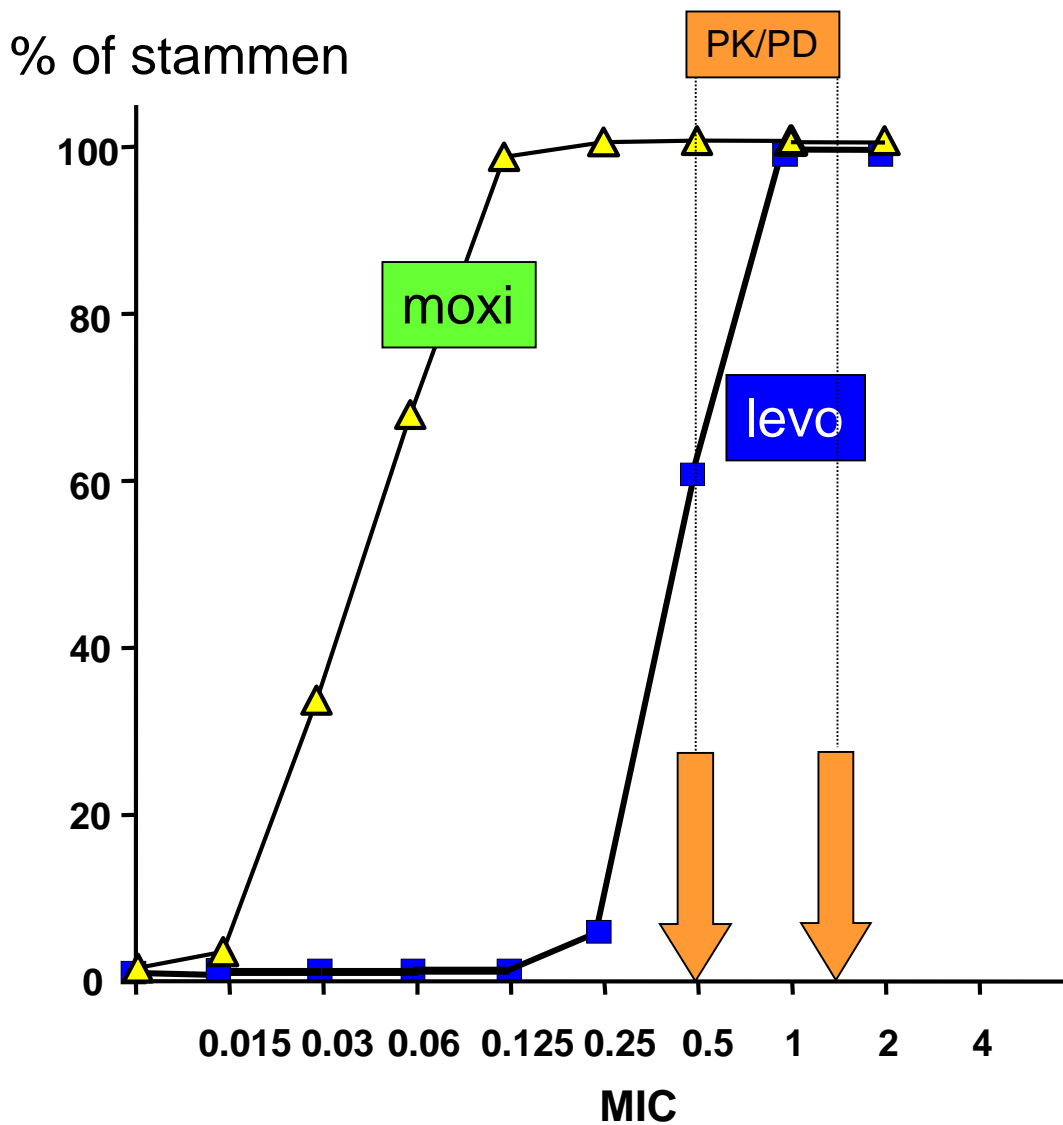


3. Simulatie van AUC/ MIC-verdeling

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



Vergelijking levofloxacin - moxifloxacin voor pneumococcon in België



Moxifloxacin 400 mg 1x/d

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

Levofloxacin 500 mg 1x/d

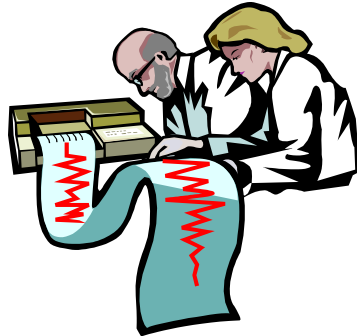
- AUC [(mg/L) x h]: 47
 - $MIC_{max} : \sim 0.5-1.5^*$
- piek [mg/L] 5
 - $MIC_{max} : \sim 0.4^{**}$

* 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

1078 FORREST ET AL.

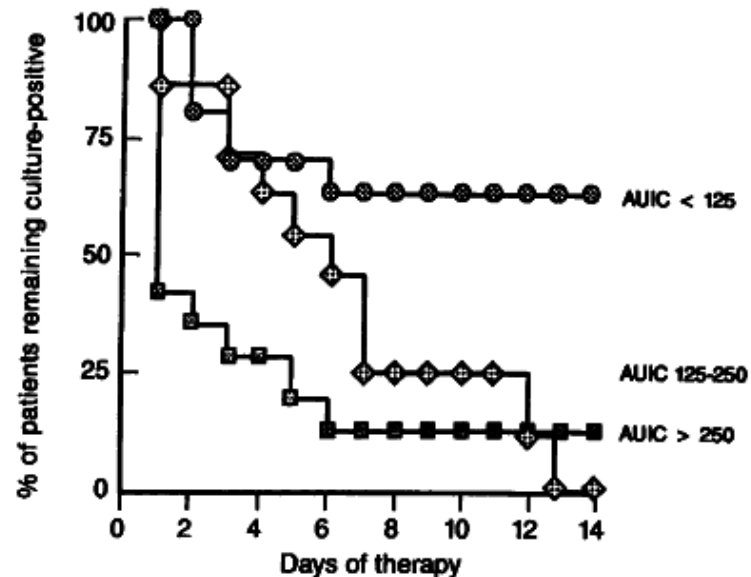


FIG. 5. Time (days of therapy) to bacterial eradication versus AUIC illustrated by a time-to-event (survival) plot. Shown is the day of therapy versus the percent patients remaining culture positive on that day. The three AUIC groups differed significantly ($P < 0.005$).

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. kijk of dit in verband is met uw epidemiologie ... →

Kijk naar de
bijsluiter en
publicaties,

...

of

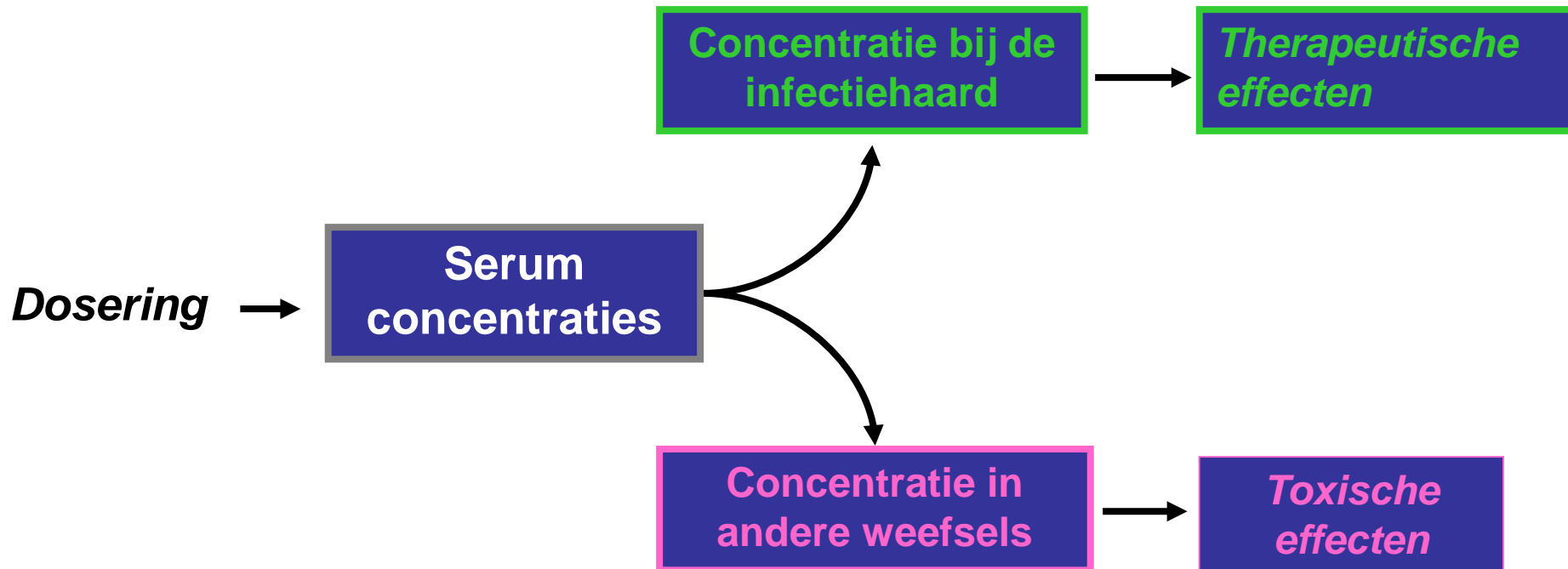
vraag aan
de firma...
(ze kennen
dat !)

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...



Bon

Slecht

Wat is een breekpunt ?

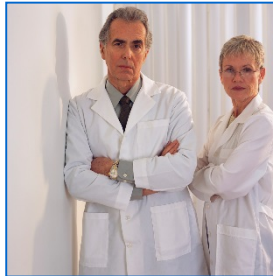
- Een 'magisch getal' dat *in vitro* bepaald wordt door de microbioloog en dat tot doel heeft te voorspellen of het antibioticum doeltreffend zal zijn *in vivo*.
- De in vitro verkregen waarden vormen een continue functie. Het verkregen cijfer wordt echter als volgt geïnterpreteerd...

– gevoelig ... **(S)**

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

– intermediair... **(I)**

– resistent ... **(R)**

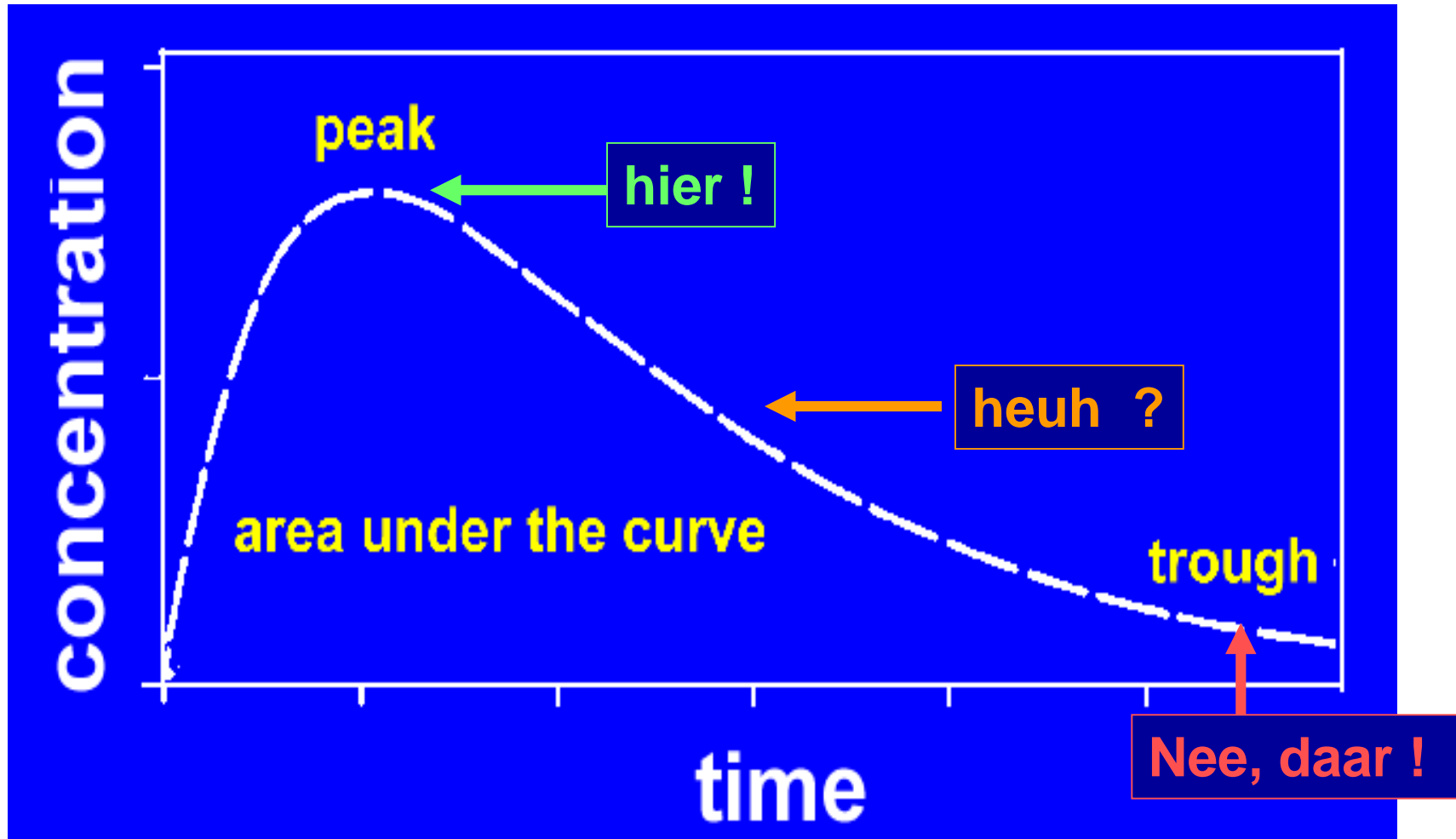


Ja, dan moesten normaal de
breekpunten
PK/PD in rekening brengen

...

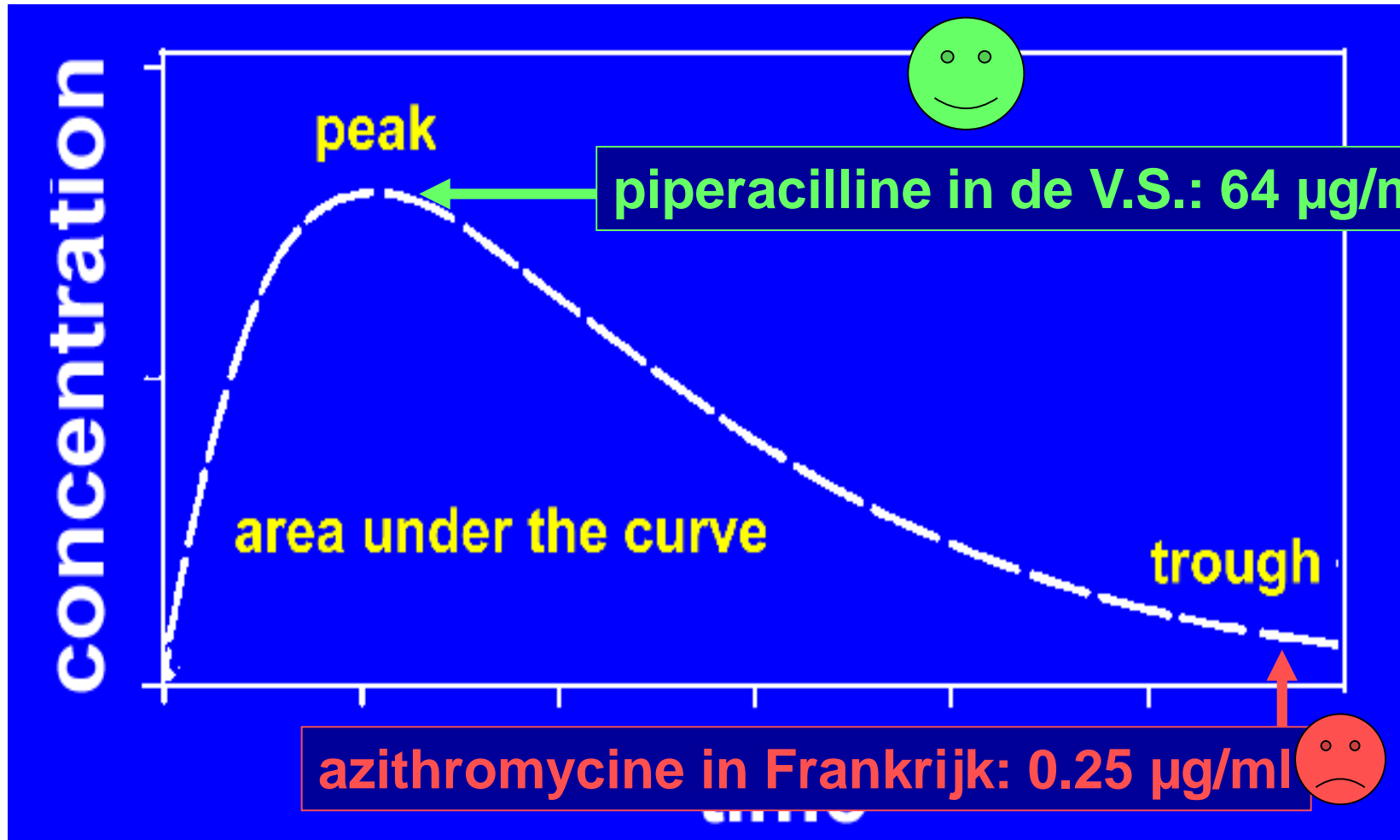
¹ kan omgezet worden in een MIC (zie verder); geautomatiseerde systemen gebruiken groeisnelheid...

Waar moet het breekpunt liggen ten opzichte van de serum concentratie?



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

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

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

Wat is EUCAST ?

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

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

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 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

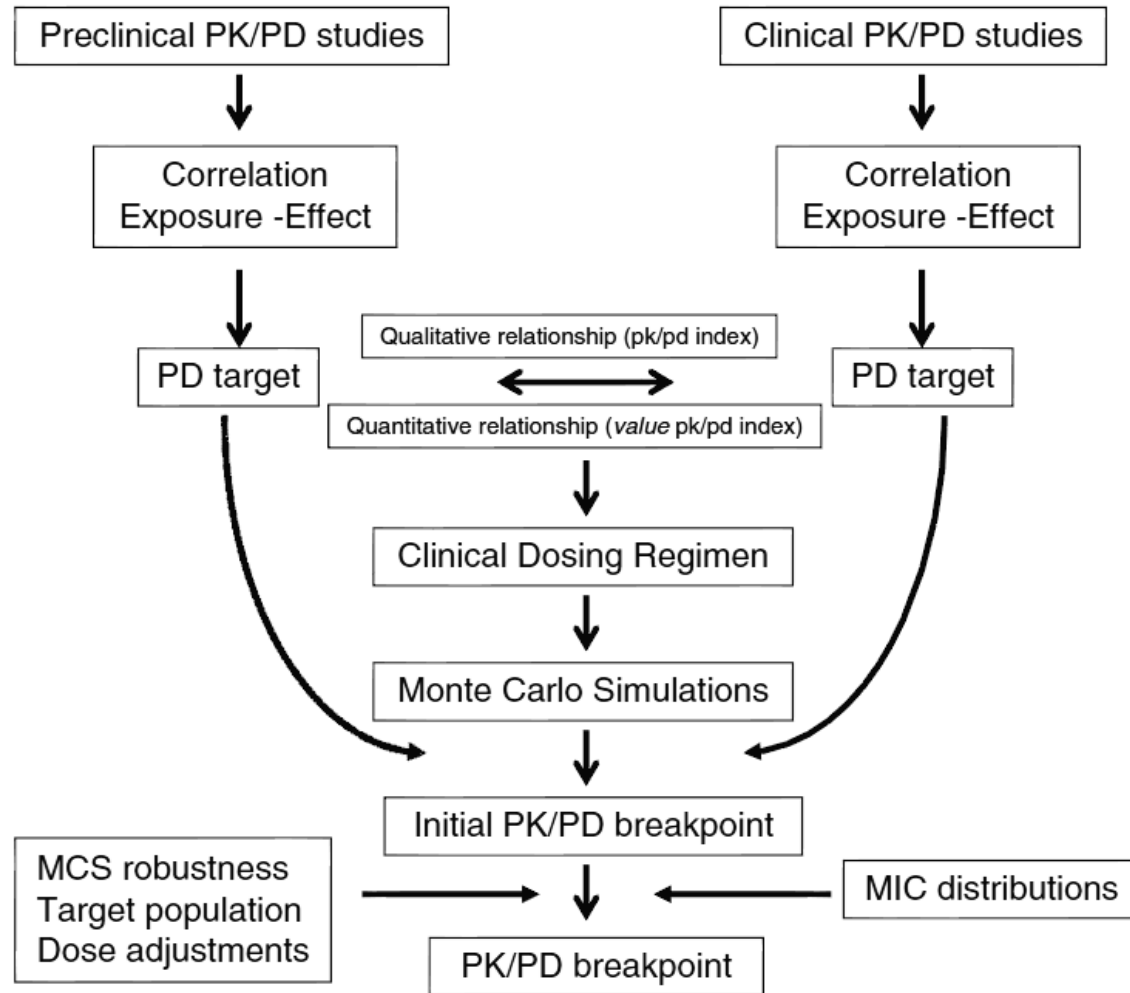


Fig. 3.4 Summary of the process of setting PK/PD breakpoints by EUCAST (Mouton et al. 2012)

In: Fundamentals of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Vinks, Derendorf & Mouton, eds., 2013, Springer



Breakpoint instelling: de EUCAST weg

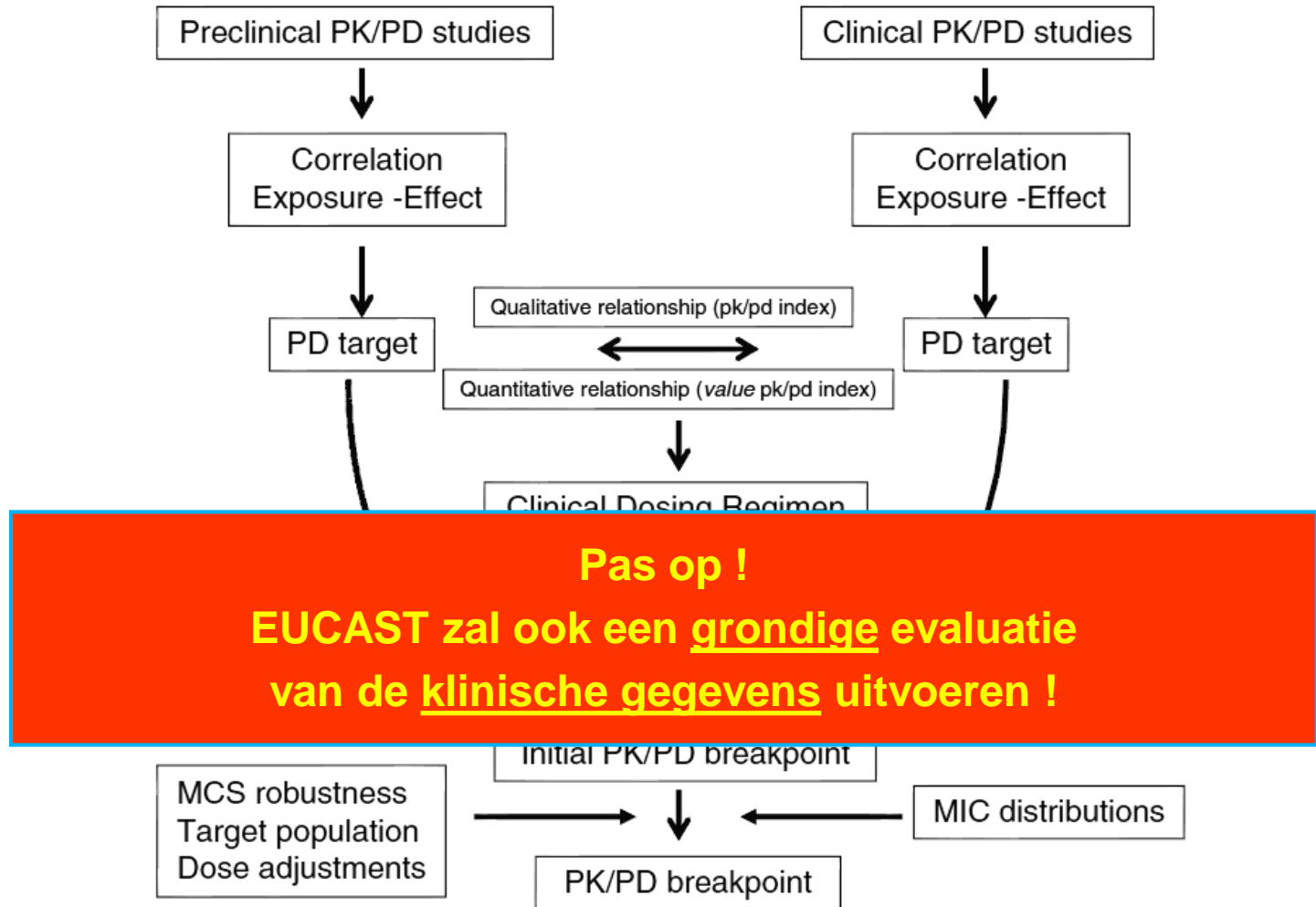


Fig. 3.4 Summary of the process of setting PK/PD breakpoints by EUCAST (Mouton et al. 2012)

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. 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 $S \leq 1$ and $R > 4$ voor ciprofloxacin en $S \leq 2$ and $R > 8$ voor ofloxacin zijn

maar dicht bij de PK/PD breekpunten...

PK/PD breekpunten voor fluorochinolonen

Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity ($\mu\text{g/ml}$) for	
		C_{max} in mg/L total/free (dose)	$\text{AUC}_{24 \text{ h}}$ (mg \times h/L) total/free	Efficacy ¹	
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	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.

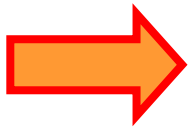
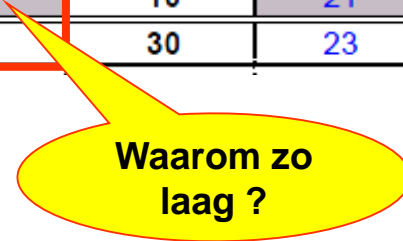
voor (bijna) alle antibiotica zijn EUCAST breekpunten nu vrij beschikbaar op <http://www.eucast.org> (surf naar "Clinical breakpoints")

Ook de meest recente !

Enterobacteriaceae

Cephalosporins ¹	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

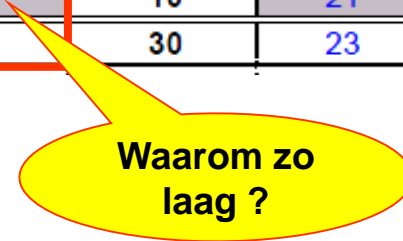
Bron: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/



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

Cephalosporins ¹	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/



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 ¹	16	16
Piperacillin-tazobactam ^{1,2}	16	16
Ticarcillin ³	16	16
Ticarcillin-clavulanate ^{2,3}	16	16
Cefepime	8 ¹	8
Ceftazidime	8 ¹	8
Doripenem	1	4
Ertapenem	-	-
Imipenem	4 ¹	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/

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 te adviseren over de verwachte doeltreffendheid in verband met de lokale epidemiologie en de gebruikte antibiotica



Opgepast: nieuwe definities van EUCAST...

EUCAST has decided to change the definitions of susceptibility testing categories S, I and R as shown below. The result of several consultations is available on the EUCAST website under “Consultations”.

S - Susceptible, standard dosing regimen: A microorganism is categorised as *Susceptible, standard dosing regimen*, when there is a high likelihood of therapeutic success using a standard dosing regimen of the agent.

I – Susceptible, increased exposure: A microorganism is categorised as *Susceptible, Increased exposure** when there is a high likelihood of therapeutic success because exposure to the agent is increased by adjusting the dosing regimen or by its concentration at the site of infection.

R - Resistant: A microorganism is categorised as *Resistant* when there is a high likelihood of therapeutic failure even when there is increased exposure.

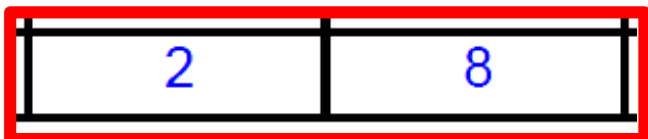
*Exposure is a function of how the mode of administration, dose, dosing interval, infusion time, as well as distribution and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/Breakpoint_changes_with_introducing_new_definitions_of_SIR_4OCT2018_v2.pdf

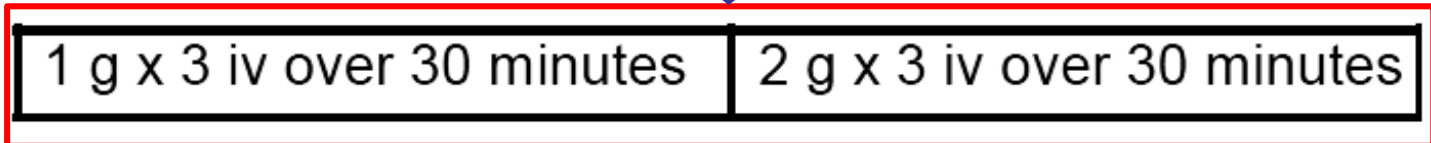
NEW!

Voorbeeld voor *Pseudomonas* en carbapenems

Carbapenems	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Doripenem ¹	1	2	10	25	22	1. Breakpoints are based on high dose therapy, see table of dosages 2. Breakpoints are based on high dose therapy, see table of dosages
Ertapenem	-	-	-	-	-	
Imipenem ²	4	8	10	20	17	
Meropenem	2	8	10	24	18	



Meropenem	1 g x 3 iv over 30 minutes	2 g x 3 iv over 30 minutes	Meningitis: 2 g x 3 iv over 30 minutes
-----------	----------------------------	----------------------------	--



Wanneer de MIC > S maar < R is (dus, de organisme is "I"), moet U een hoge dosis (indien toegestaan) gebruiken !

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/)
- 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...

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

Les francophones en Nederlandstaligen gaan akkoord !!

Implementation of EUCAST breakpoints, January 2018

% Laboratories

■ >50%

■ 10-50%

■ <10%

■ No information



Other countries:

■ Australia

■ Brazil

■ China

■ Canada

■ Iceland

■ Israel

■ Malta

■ Morocco

■ New Zealand

■ South Africa

■ USA

EMA – 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
PUBLIC		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...**

EMA – 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 nieuwere antibiotica in afwachting van goedkeuring door EMA
 - plazomycin (nieuw aminoglycoside actief op bacteriën die resistent zijn tegen oudere aminoglycosiden)
 - eravacycline (nieuw tetracycline actief op bacteriën die resistent zijn tegen oudere tetracyclines)
 - delafloxacin (nieuwe anionisch fluoroquinolone met activiteit tegen MRSA)
 - meropenem/vaborbactam (actief tegen Enterobacteriaceae die ESBL's produceren inclusief KPC, SME, TEM, SHV, CTX-M, CMY en ACT)

Therapeutic Drug Monitoring ?

- 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): $AUC_{24h} = 7-10 \times MIC$

Therapeutic Drug Monitoring: aminoglycosiden (1)

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

Enterobacteriaceae

Aminoglycosides ¹	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

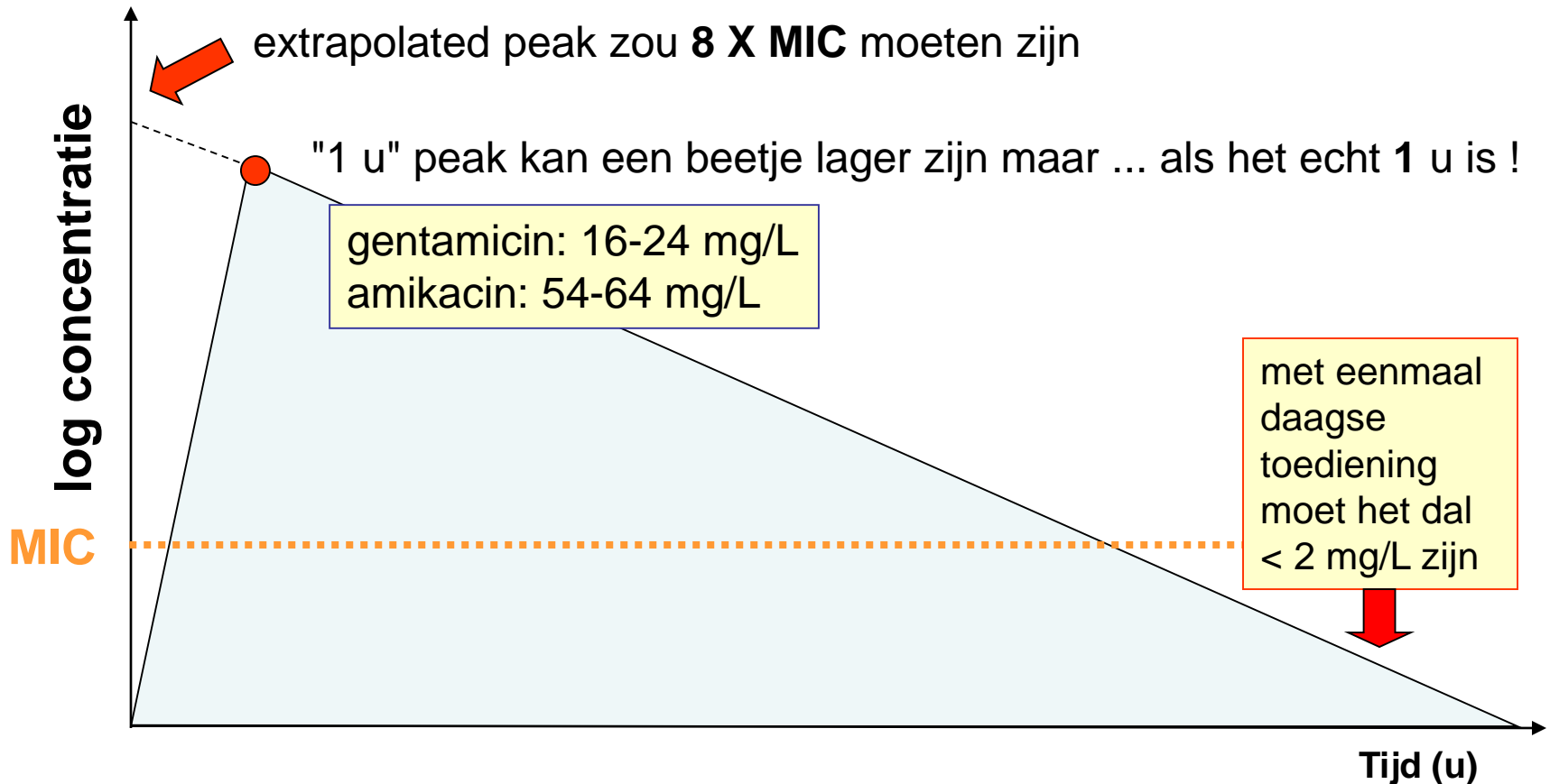
Bron: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/



➔ 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)

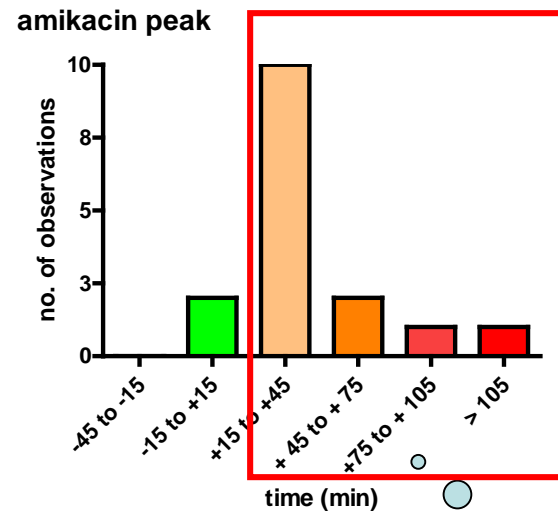
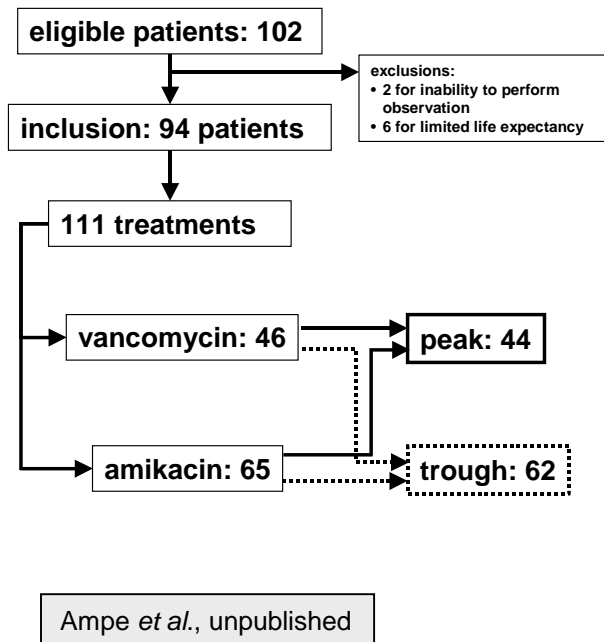
Aminoglycosiden (korte halfwaardetijd !):



Therapeutic Drug Monitoring: aminoglycosiden (3)

Aminoglycosiden: probleem met de piek is de correcte tijd !

Een "klinische apotheker" studie over de "klassieke toediening" van amikacine (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

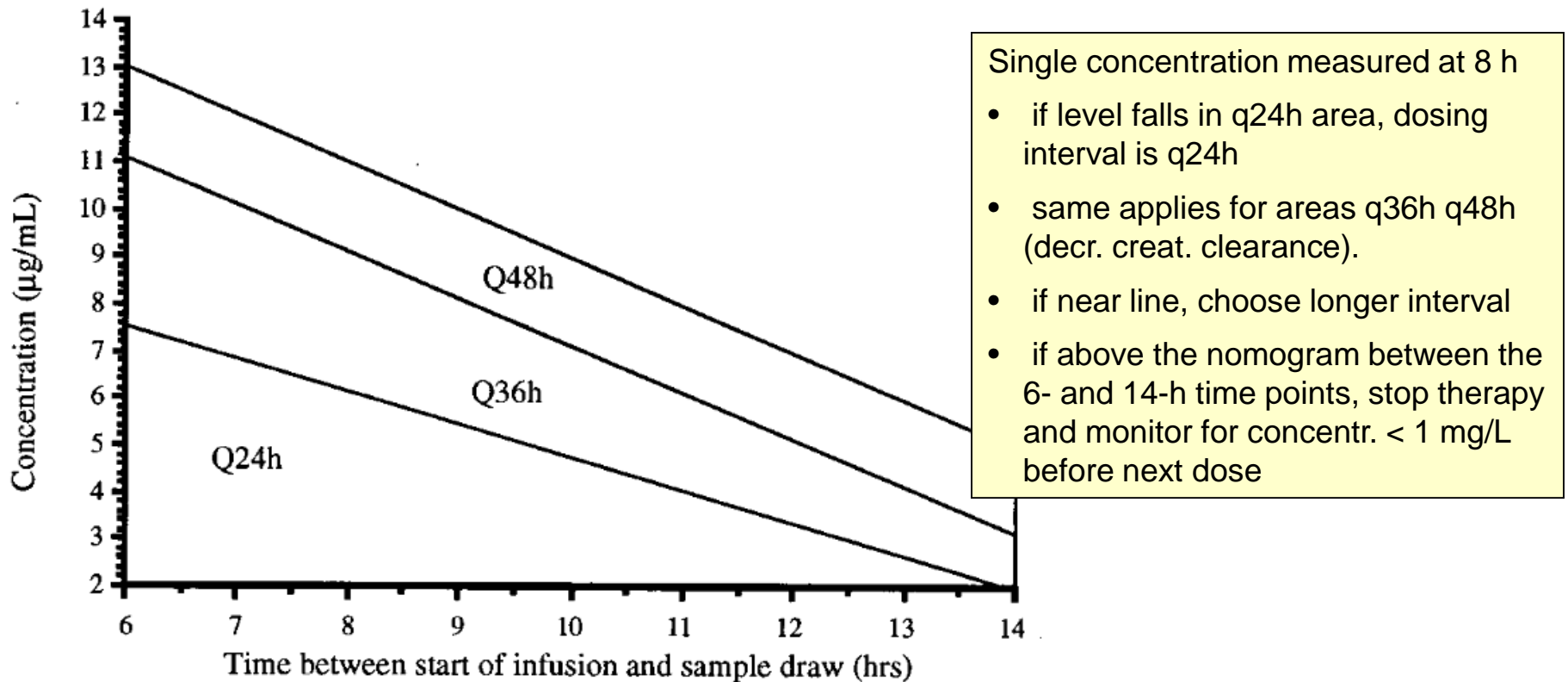


FIG. 1. ODA nomogram for gentamicin and tobramycin at 7 mg/kg.

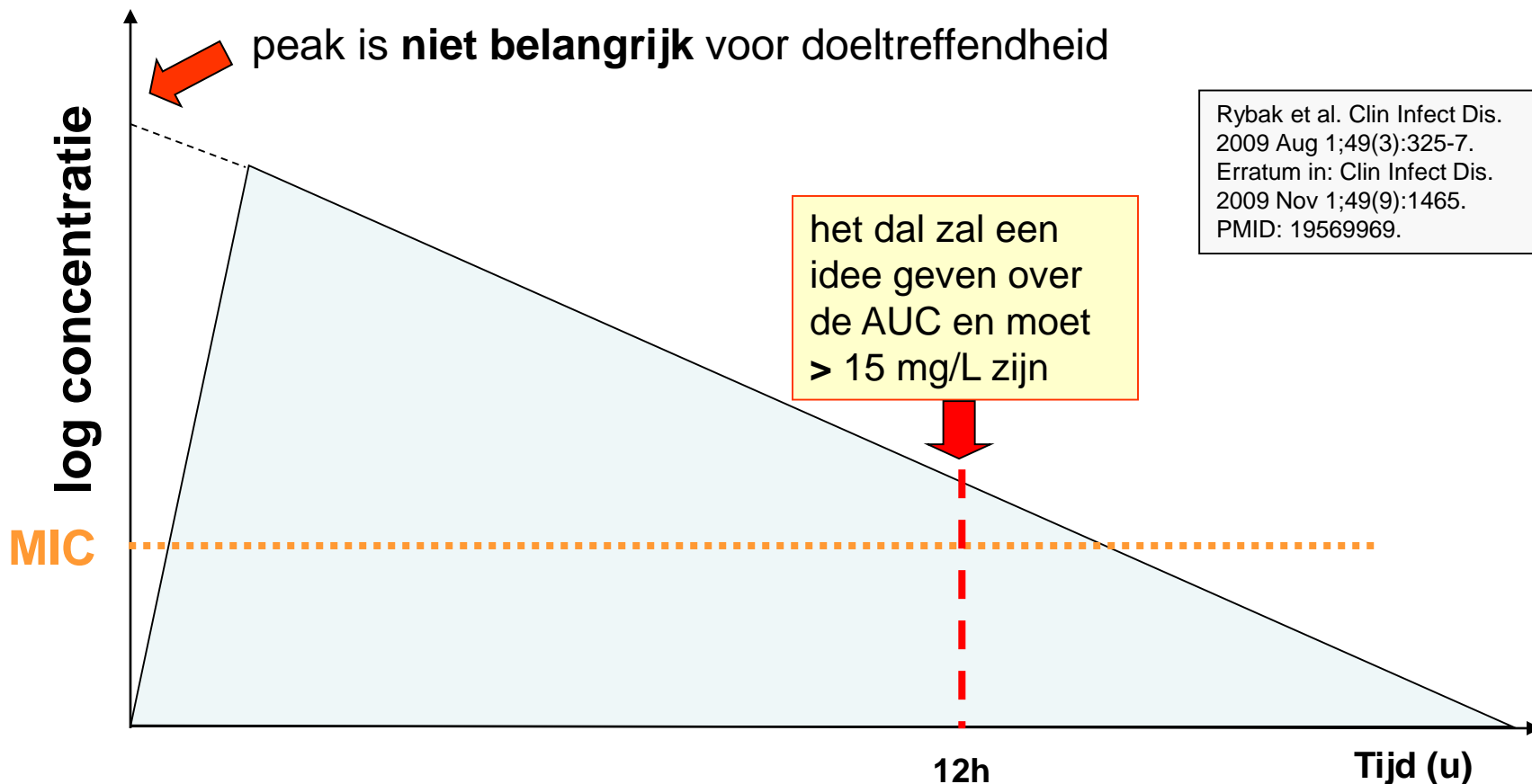
Nicolau et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Mar;39(3):650-5. PubMed PMID: 7793867;

zie zip

Therapeutic Drug Monitoring: vancomycine

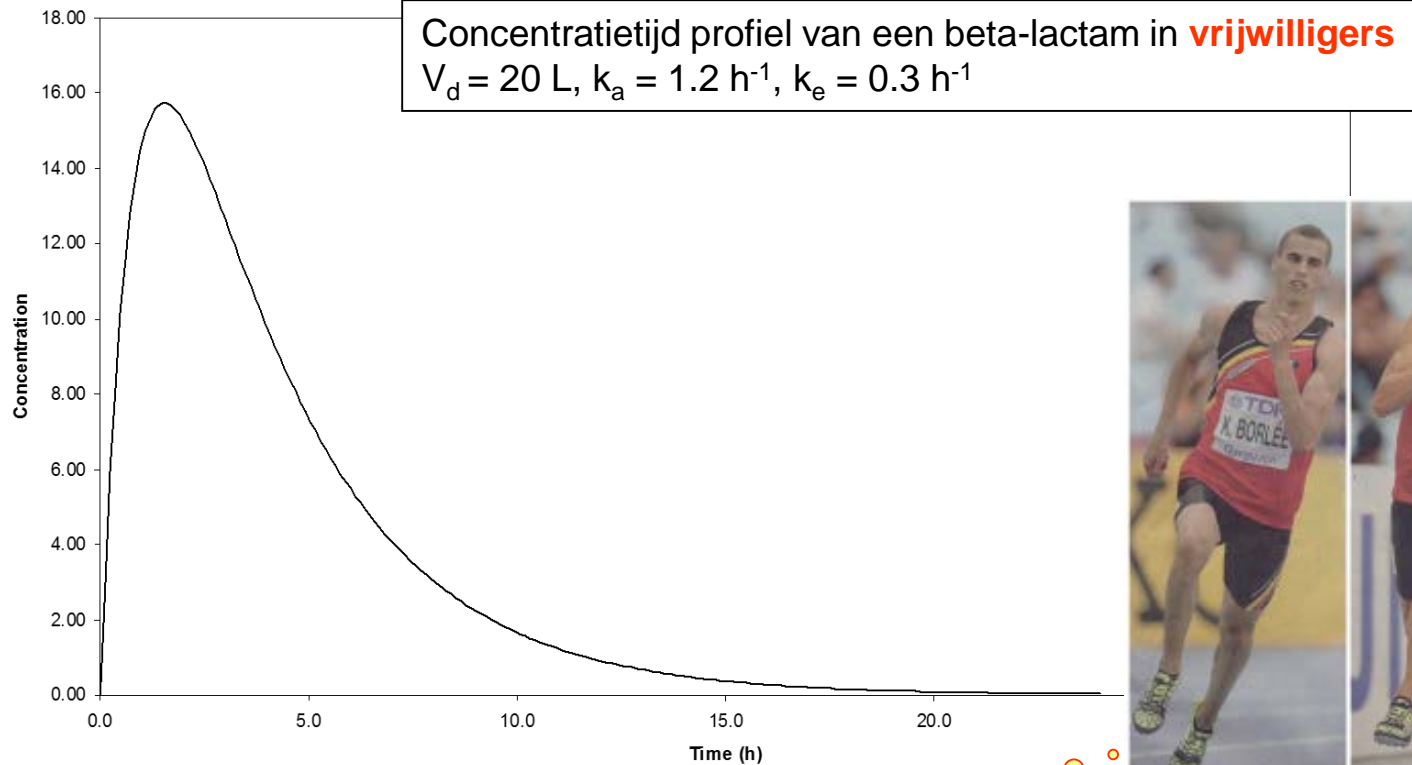
Vancomycine (AUC_{24h} -afhankelijk antibioticum – lange halwaardetijd)

➤ dal is genoeg ...



Rybak et al. Clin Infect Dis.
2009 Aug 1;49(3):325-7.
Erratum in: Clin Infect Dis.
2009 Nov 1;49(9):1465.
PMID: 19569969.

En voor β -lactams ?



Maar zijn we allen
echt gelijk ?

Wat is een "standard" patiënt ?



gewicht



leeftijd



fysieke



conditie



race



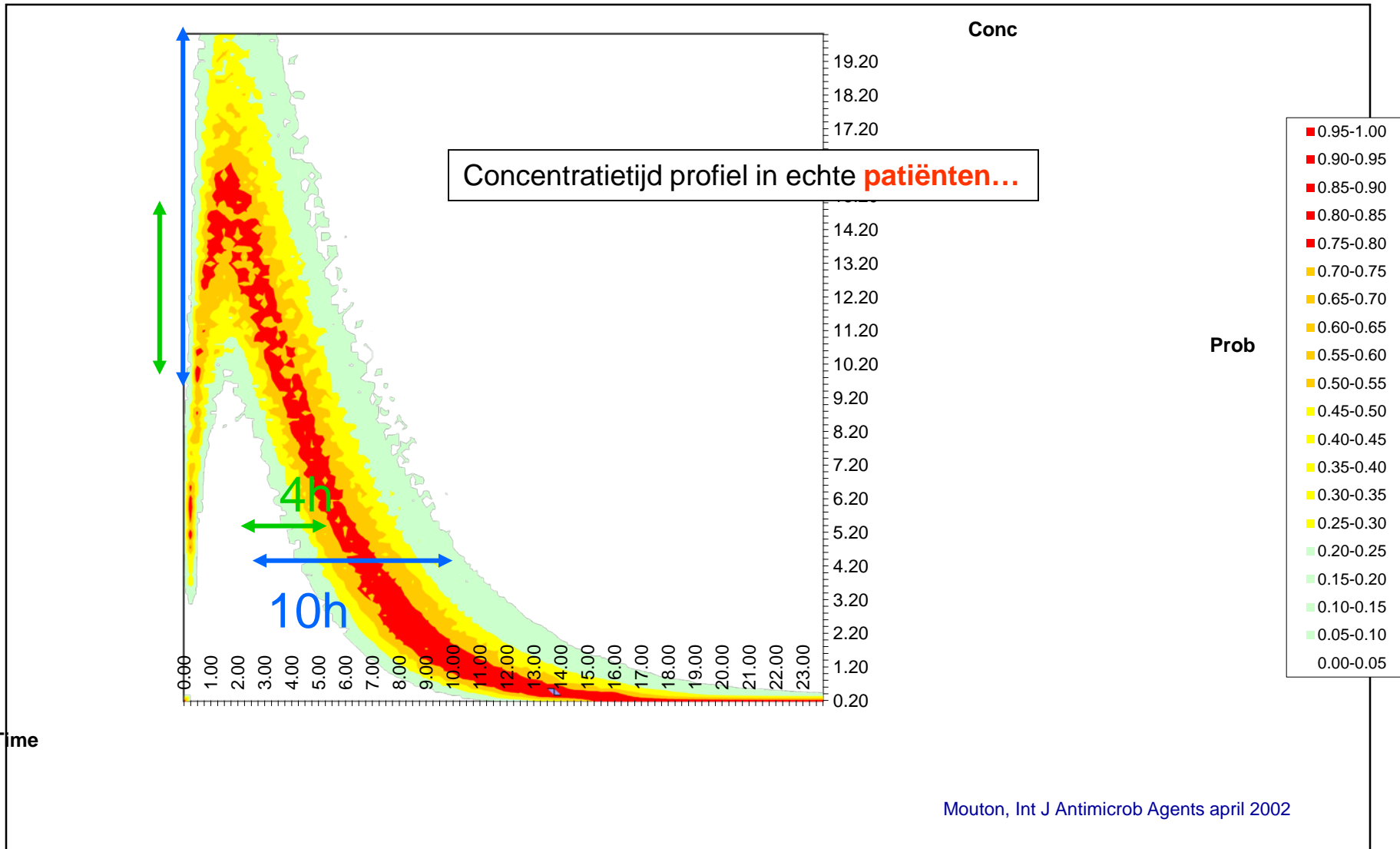
lengte

ziekte

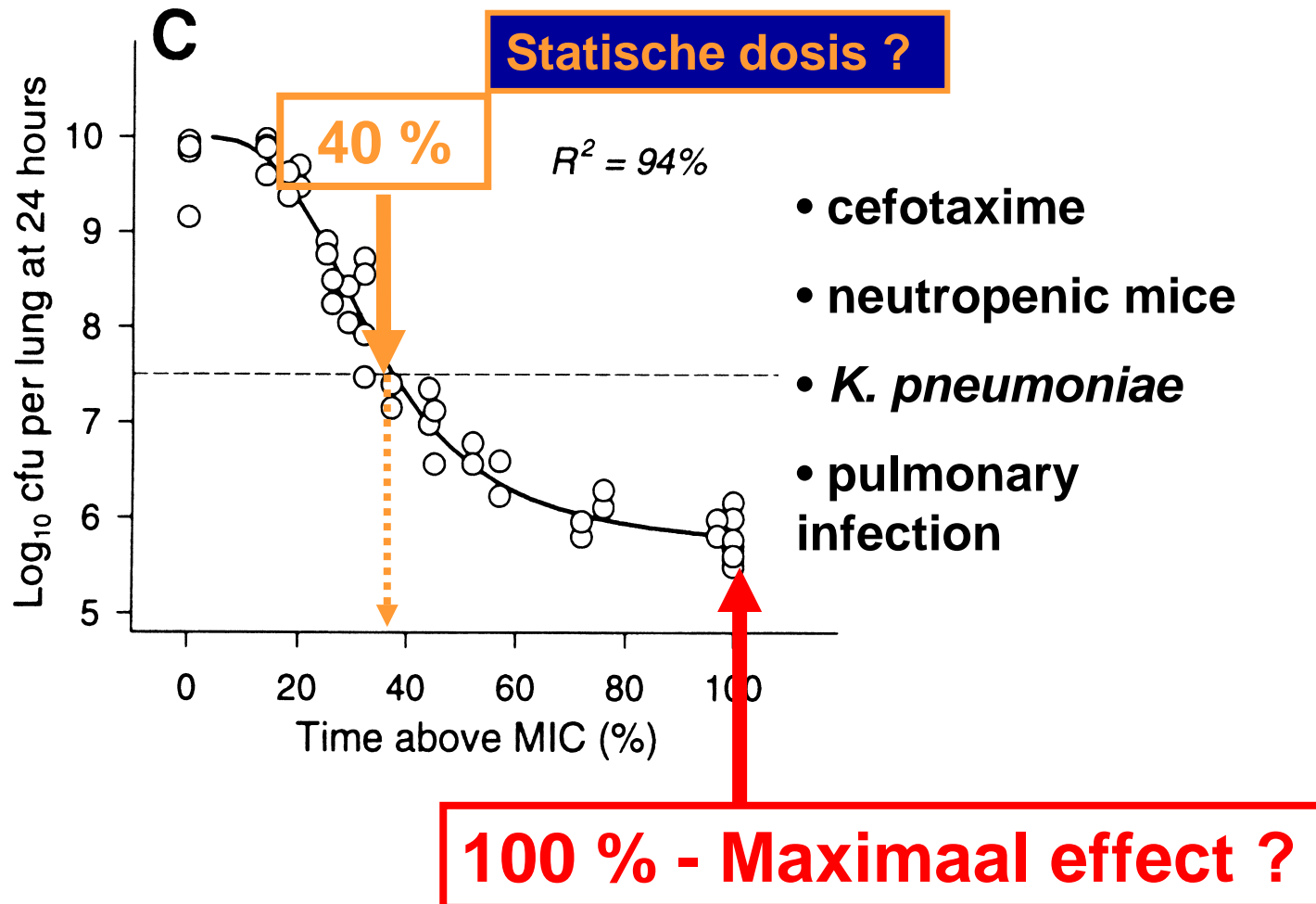


**eliminatie
functies**

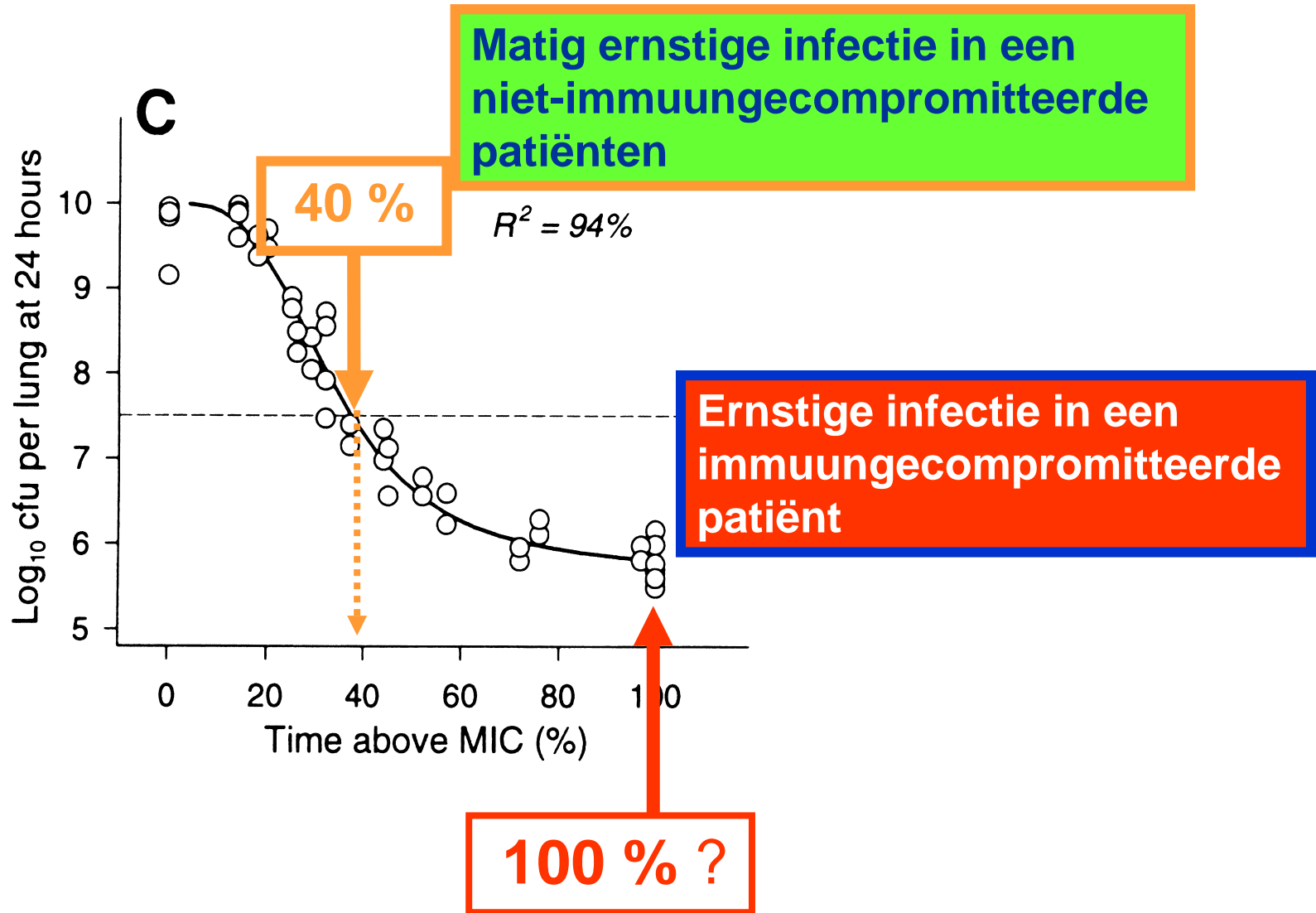
Dit is uw dagelijkse realiteit ...



Bovendien, wat is de correcte target ?



Correcte target voor UW patiënt ?



Vandaag wordt monitoring van β -lactams mogelijks realiteit

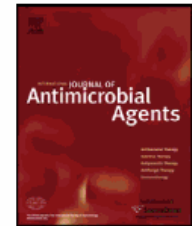
International Journal of Antimicrobial Agents 36 (2010) 332–339



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

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

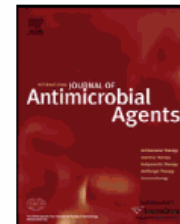


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

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



Therapeutic drug monitoring of β -lactams: a
proof of concept

Jason A. Roberts^{a,b,c,*}, Marta Ulldemolins^{a,d}, M.
Jacobus Ungerer^g, David L. Paterson^{h,i}, J. G.

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

^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

meer over
monitoring verder in
de presentatie...

Continu infuus ...

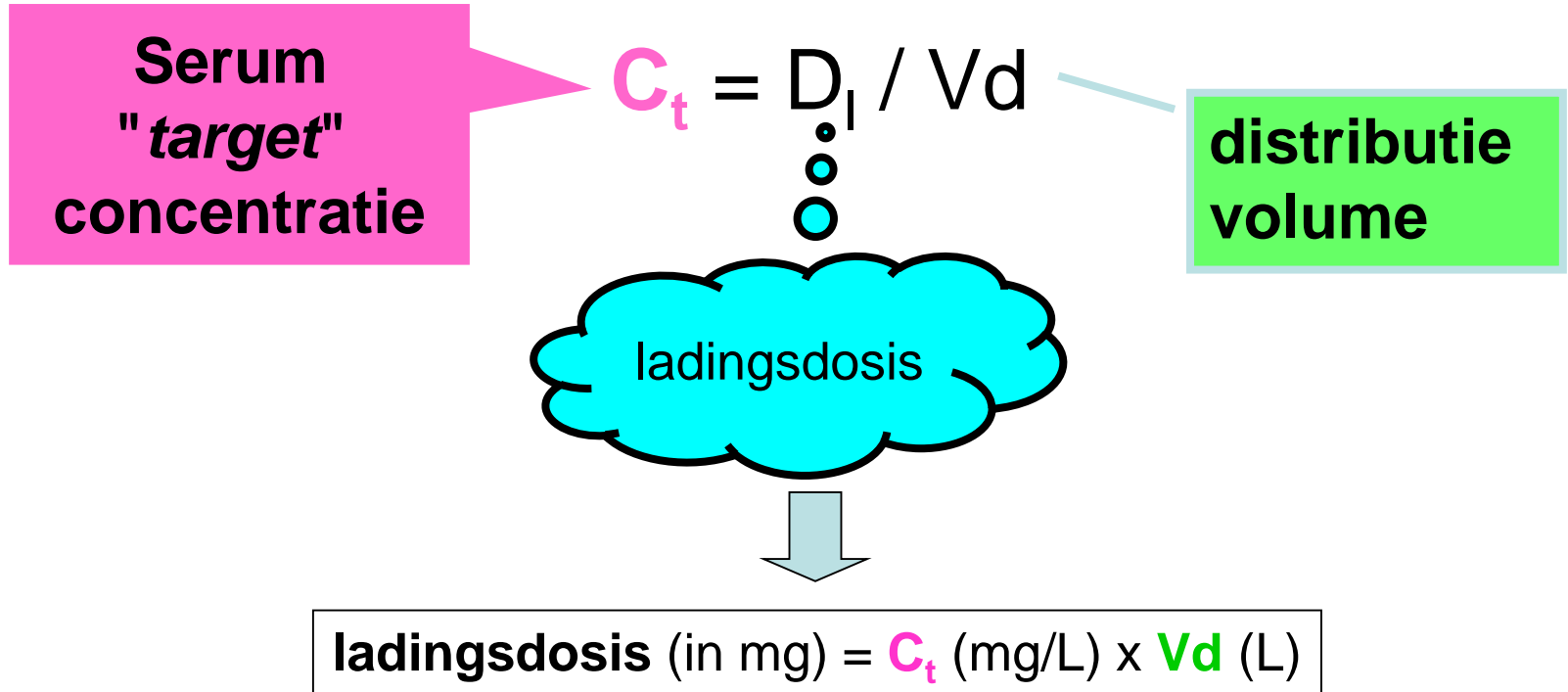


Continu infuus: welke antibiotica ?

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

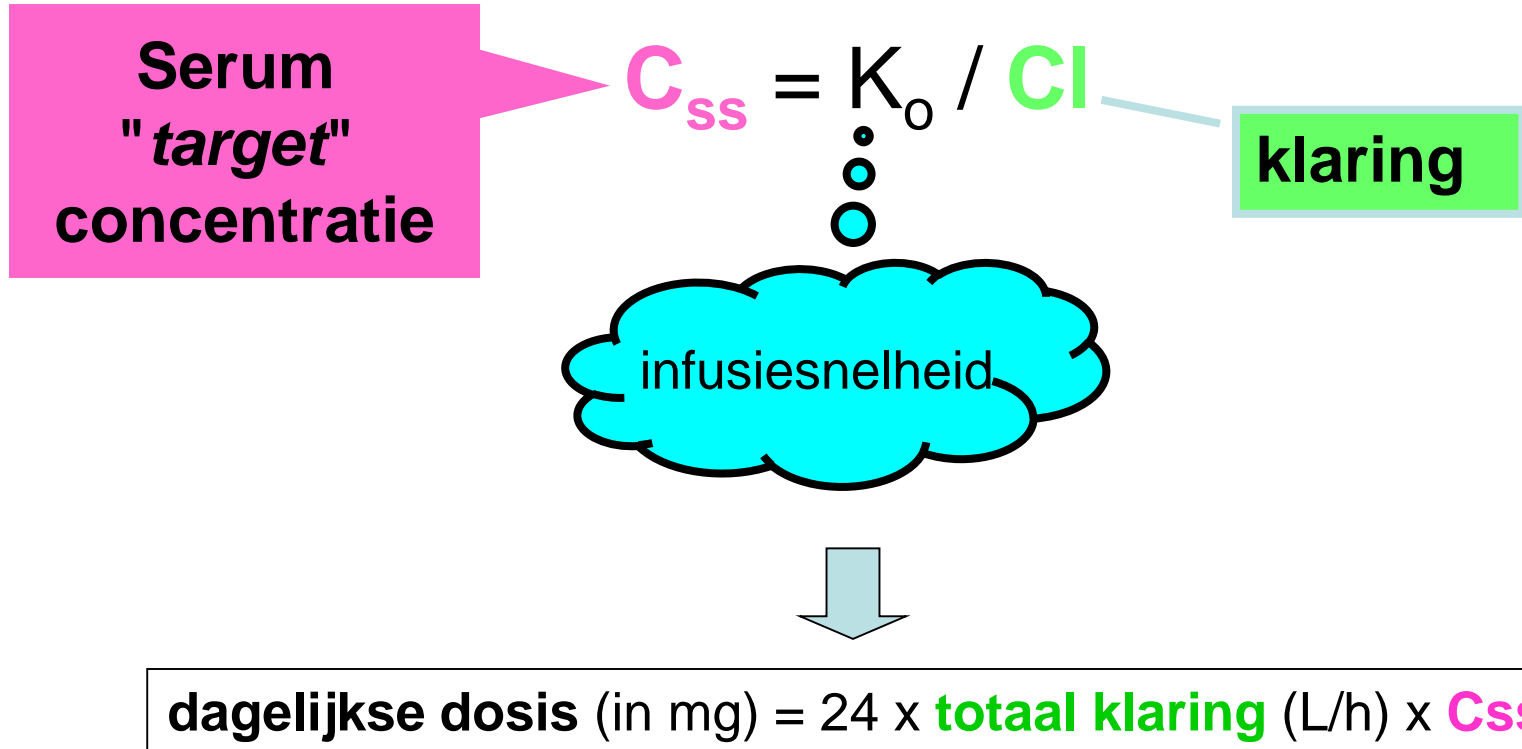


* ladingdosis is afhankelijk van het distributievolume, en dus, van het gewicht van de patient EN zijn/haar medische situatie...

Typische distributievolumes:

- β -lactam: 0.2 - 0.4 L/kg
- vancomycine: 0.7 - 0.8 L/kg

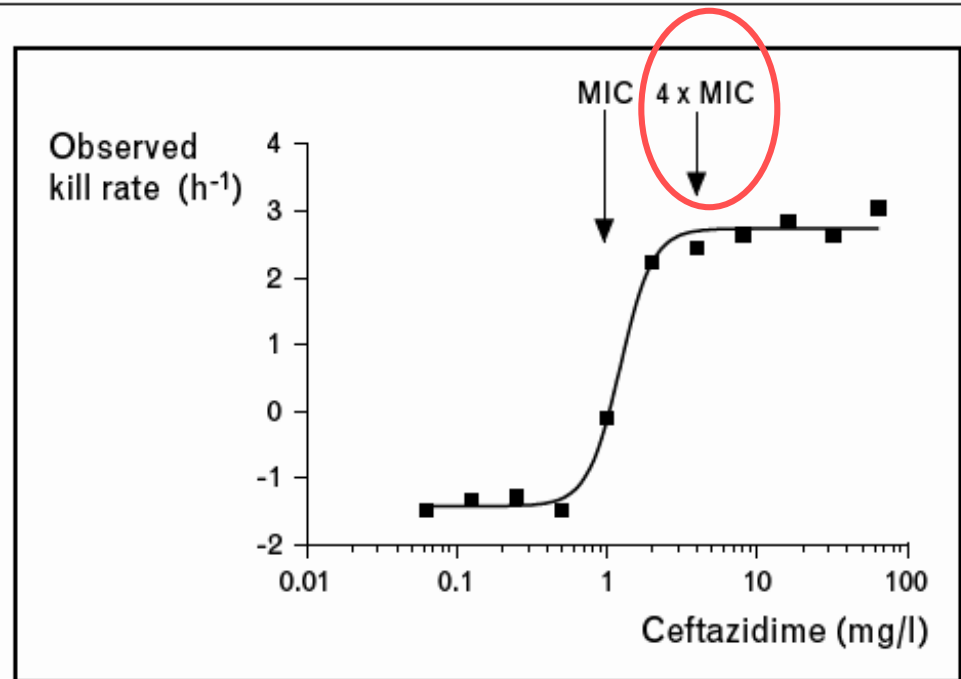
Continu infuus in het praktijk: 2: infusie



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

β -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 β -lactam antibiotica: een voorbeeld...



Continuous versus Intermittent Infusion of Temocillin in Intensive Care Patients



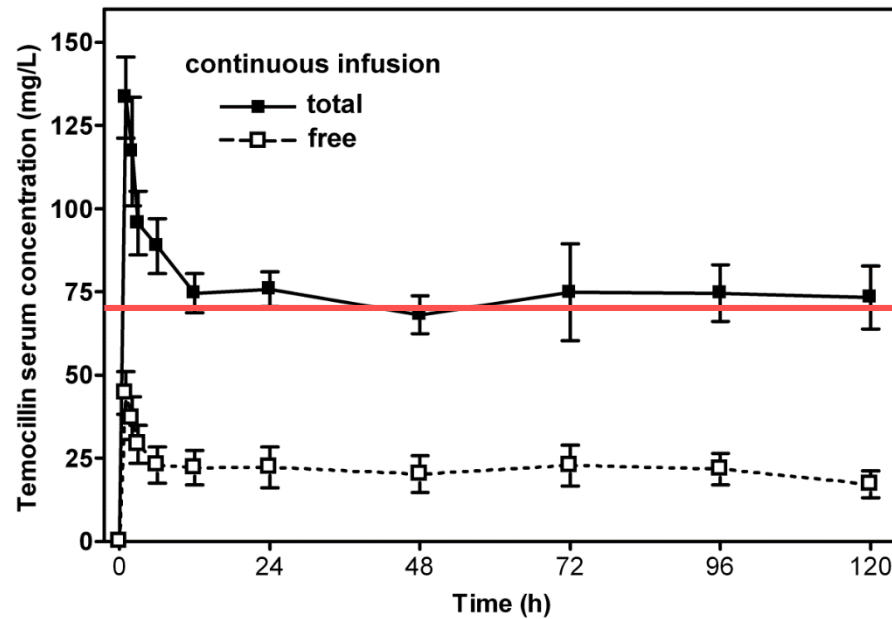
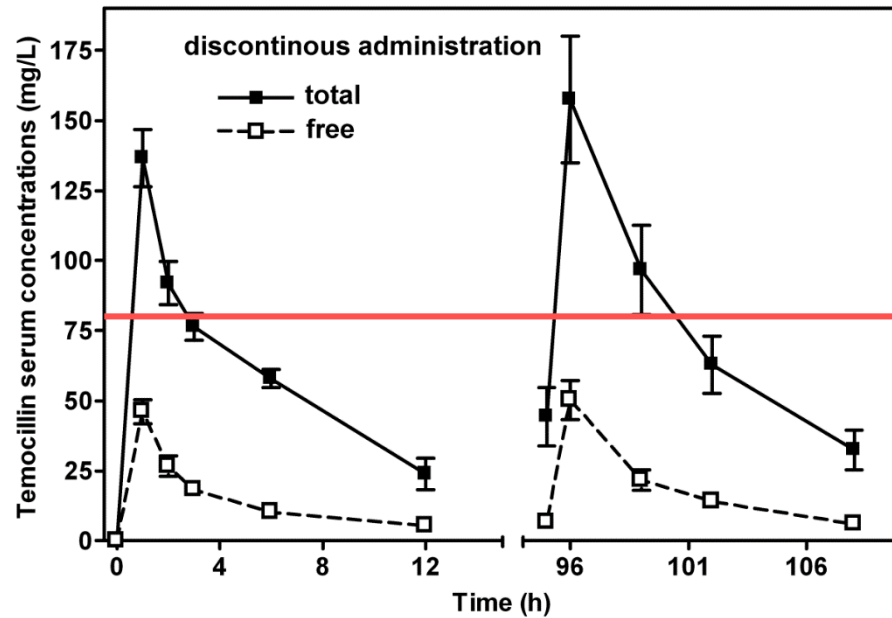
V. Basma, R. de Jongh, F. Van Bambeke, M.P. Mingeot-Leclercq, P.M. Tulkens
(Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;
Dienst voor intensieve zorgen, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk; Belgium)

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

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

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

Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag

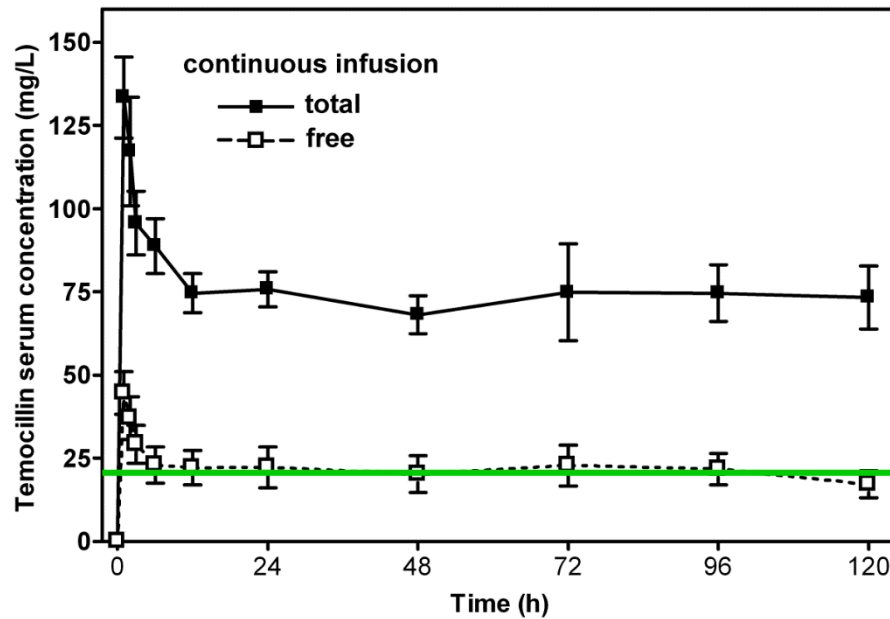
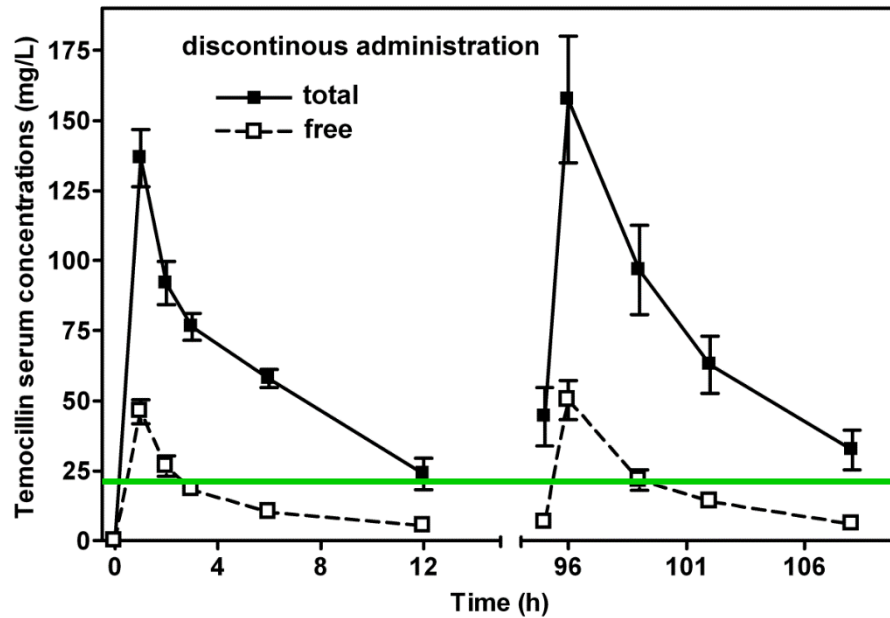


**Concentration
at equilibrium (total):
 73 ± 3
(40 - 142)**

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



Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag

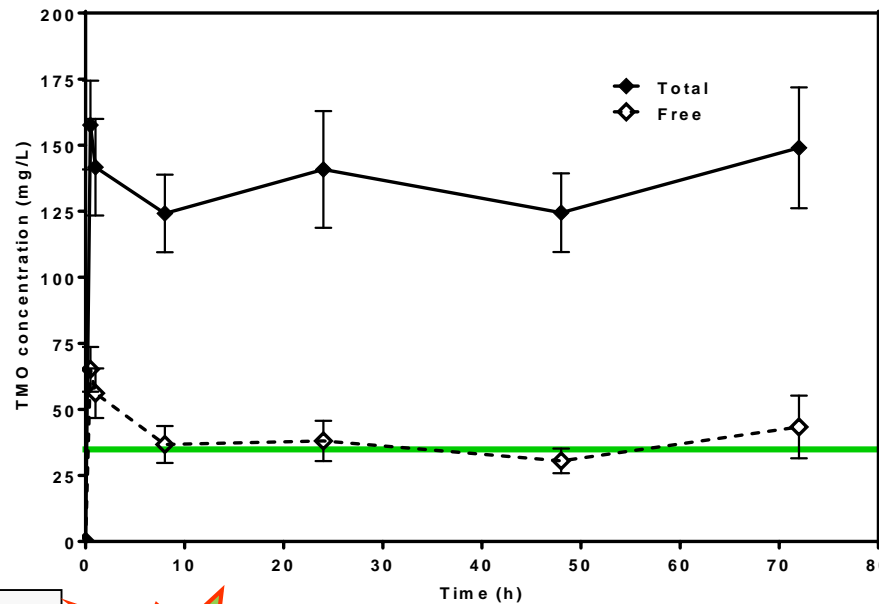
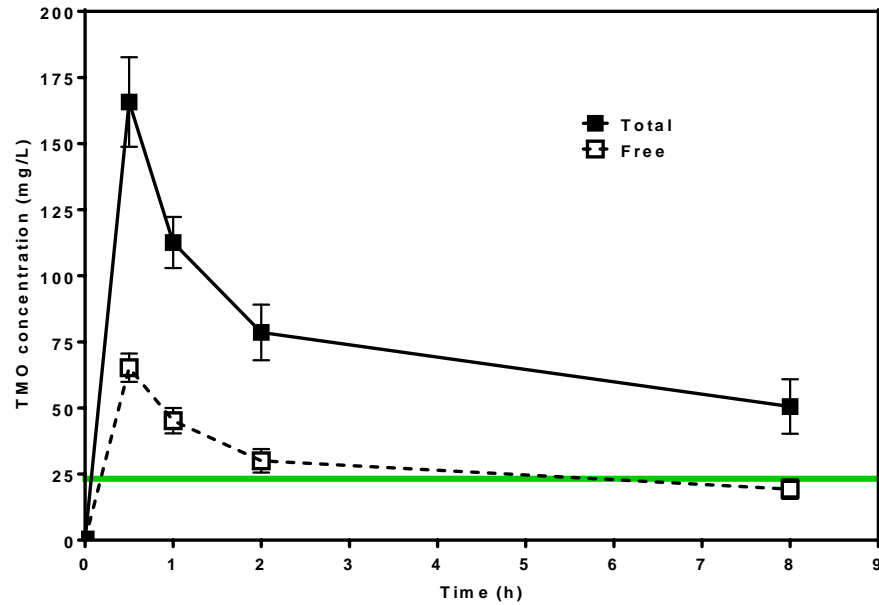


Concentration
at equilibrium (free):
 23 ± 2
(12 - 42)

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



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

Continu infuus van β - lactams in de praktijk: farmaceutische aspecten ...

Probleem:

Zijn ze chemisch stabiel genoeg?

antwoord : testen is de boodschap

reden : **een β -lactamring kan spontaan
ontbinden**



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)

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



Meer over continu infuus...

J Antimicrob Chemother 2018; **73**: 1330–1339
doi:10.1093/jac/dkx526 Advance Access publication 7 February 2018

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Development of a dosing nomogram for continuous-infusion meropenem in critically ill patients based on a validated population pharmacokinetic model

**Iris K. Minichmayr^{1,2}, Jason A. Roberts^{3,4}, Otto R. Frey⁵, Anka C. Roehr⁵, Charlotte Kloft^{1*†} and
Alexander Brinkmann^{5†}**

Meer over continu infuus: meropenem nomogram...

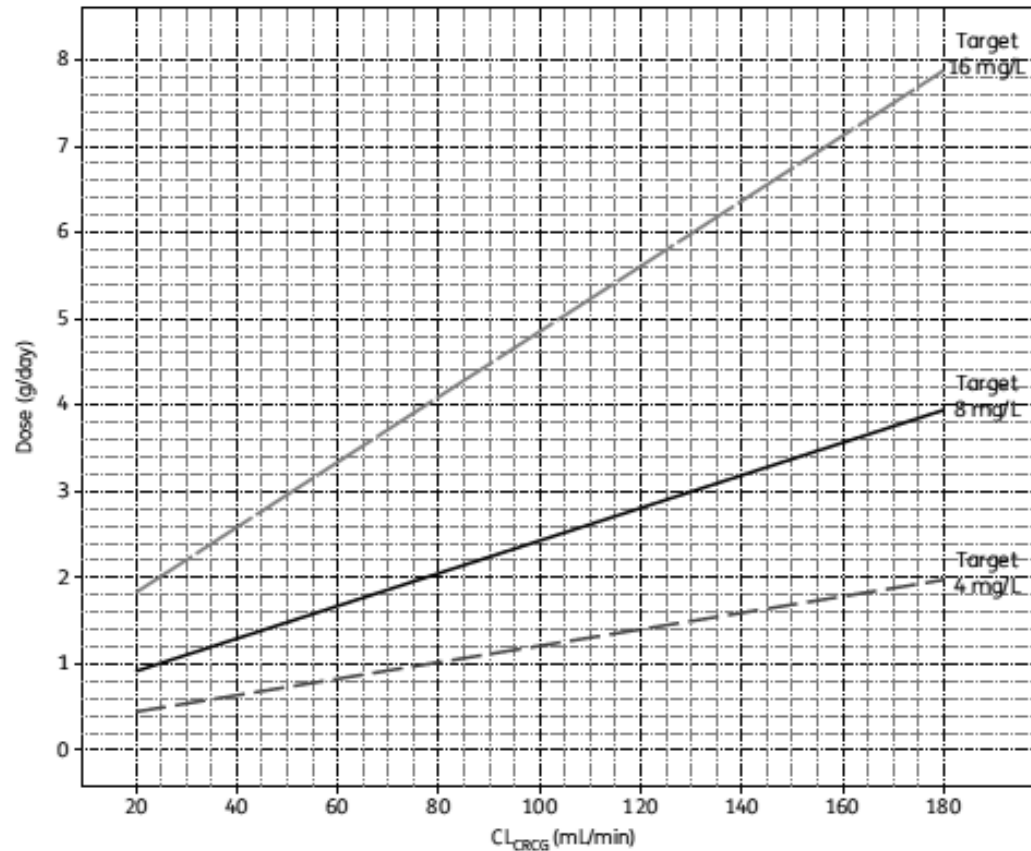
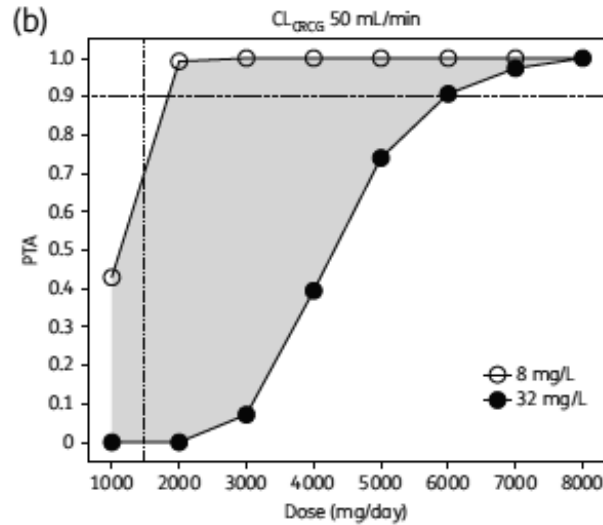
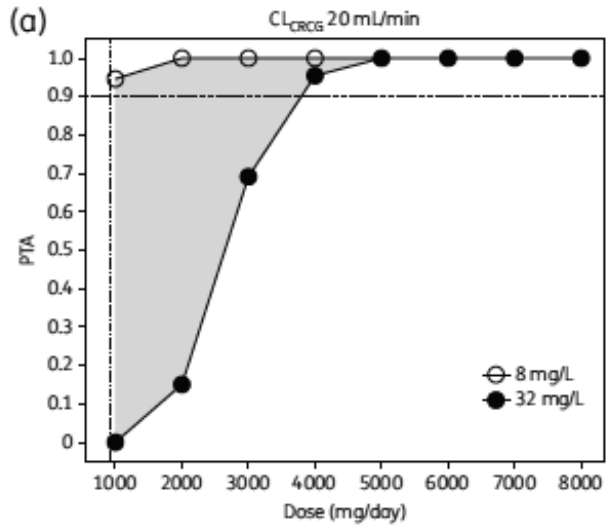
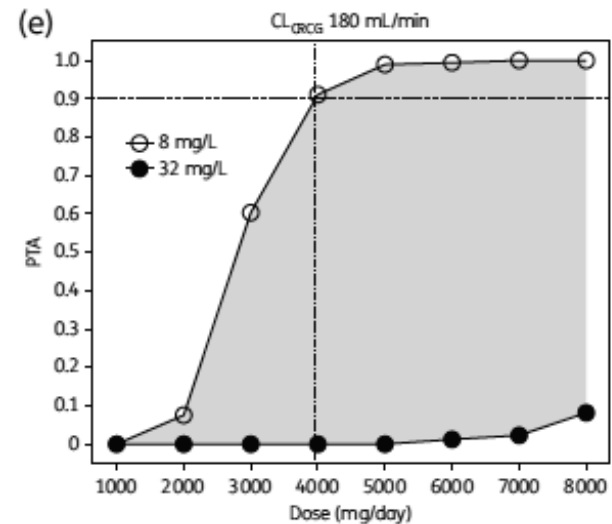
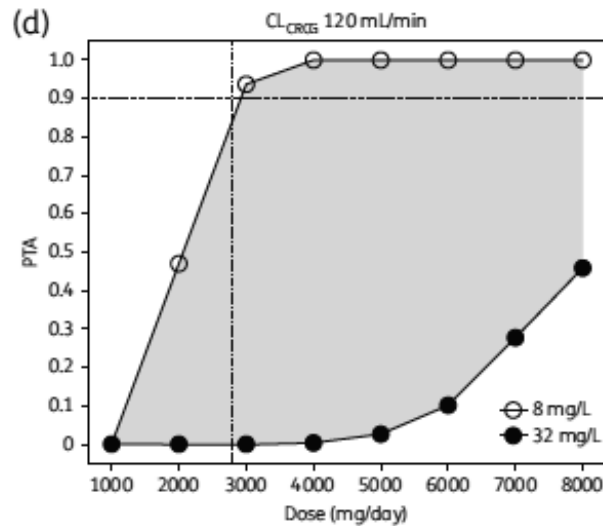
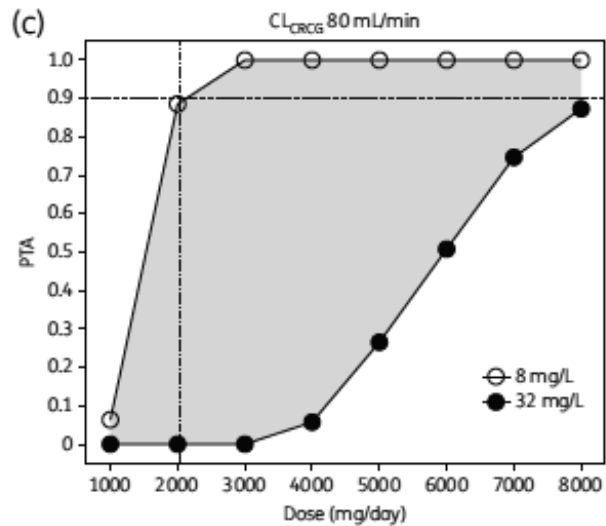


Figure 4. Nomogram depicting the daily doses of continuous-infusion meropenem required to achieve specific target steady-state concentrations (4, 8 and 16 mg/L) in 90% of the critically ill cohort given different creatinine clearance values (CL_{CRGG_WT} , calculated according to Cockcroft and Gault). Relationships between daily dose (DD) and CL_{CRGG_WT} for specific target steady-state concentrations (C_{SS}) were as follows: (a) target 4 mg/L: $DD_{CSS_4} = 0.00945 \cdot CL_{CRGG_WT} + 0.267$; (b) target 8 mg/L: $DD_{CSS_8} = 0.0189 \cdot CL_{CRGG_WT} + 0.534$; (c) target 16 mg/L: $DD_{CSS_16} = 0.0378 \cdot CL_{CRGG_WT} + 1.07$; (d) general target $DD_{CSS_TARGET} = C_{SS_TARGET} (0.00236 \cdot CL_{CRGG_WT} + 0.0665)$.

Meer over continu infuus: meropenem doeltreffendheid en risico of toxiciteit...



Probability of target attainment (PTA) for meropenem efficacy ($C_{SS} \geq 8 \text{ mg/L}$, open circles) and potentially increased likelihood of adverse drug reactions ($C_{SS} > 32 \text{ mg/L}$, filled circles) in patients with increased creatinine clearance. Vertical dotted lines: daily doses as suggested by the nomogram to achieve $C_{SS} = 8 \text{ mg/L}$ in 90% of the patients.



Monitoring van β -lactams ?

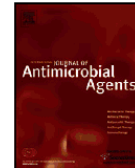
International Journal of Antimicrobial Agents 35 (2010) 500–503



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

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



Short communication

Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients

Nicolas Blondiaux^{a,*}, Frédéric Wallet^a, Raphaël Favory^b, Thierry Onimus^b,
Saad Nseir^b, René J. Courcol^a, Alain Durocher^b, Micheline Roussel-Delvallez^a

^a Pôle de Microbiologie, Centre de Biologie-Pathologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, Boulevard du Pr. J. Leclercq, F-59037 Lille, France

^b Service de Réanimation Médicale, Hôpital A. Calmette, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, Boulevard du Pr. J. Leclercq, F-59037 Lille, France

Monitoring van β -lactams ?

International Journal of Antimicrobial Agents 35 (2010) 500–503



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

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

International
Journal of
Antimicrobial
Agents

Short communication

Daily serum piperacillin monitoring is advisable

Nicolas Blondiaux^{a,*}, Frédéric Wallet^a, Raphaël Favory^b, Thibault Saad Nseir^b, René J. Courcol^a, Alain Durocher^b, Micheline R...

^a Pôle de Microbiologie, Centre de Biologie-Pathologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU)

^b Service de Réanimation Médicale, Hôpital A. Calmette, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU)

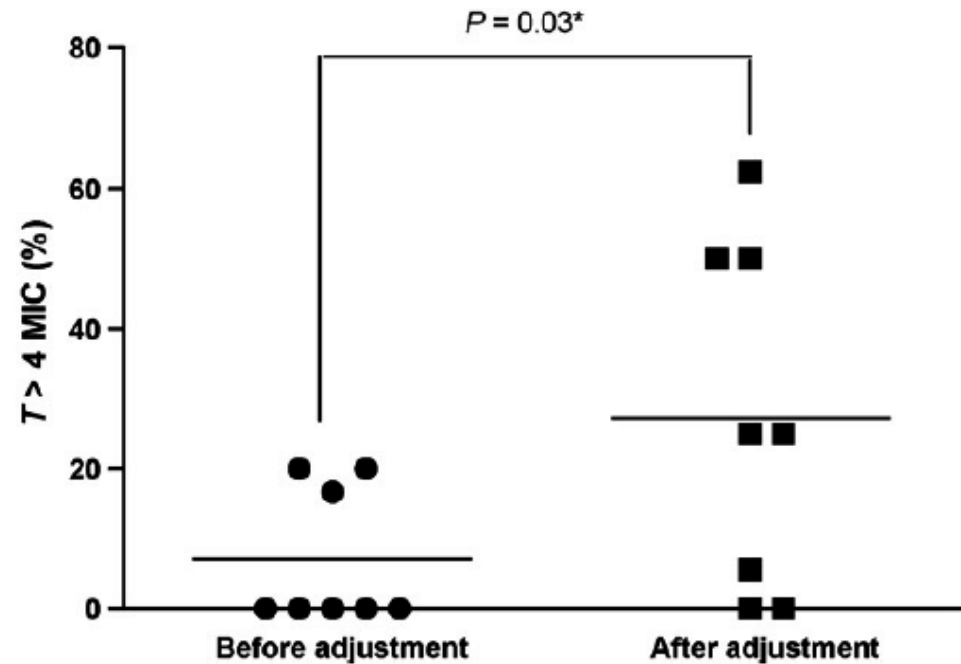


Fig. 1. Change in percentage of time during which the concentration remained above 4x the minimum inhibitory concentration ($\%T > 4 \times \text{MIC}$) for patients who received dosage adjustment due to below-target serum concentrations. Horizontal bars represent the mean $\%T > 4 \times \text{MIC}$.

Monitoring (TDM) van β -lactams ?

DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2015; 53(9): e227–e230

Letter to the Editor

Mieke Carlier*, Jan J. De Waele, Alain G. Verstraete and Veronique Stove

Exploration of the pre-analytical stability of β -lactam antibiotics in plasma and blood – implications for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies

Monitoring (TDM) van β -lactams ?

DE GRUYTER

Letter to the Editor

Mieke Carlier*, Jan J. De Waele, Alain G. V

Exploration of the pre- β -lactam antibiotics in implications for therapy and pharmacokinetic s

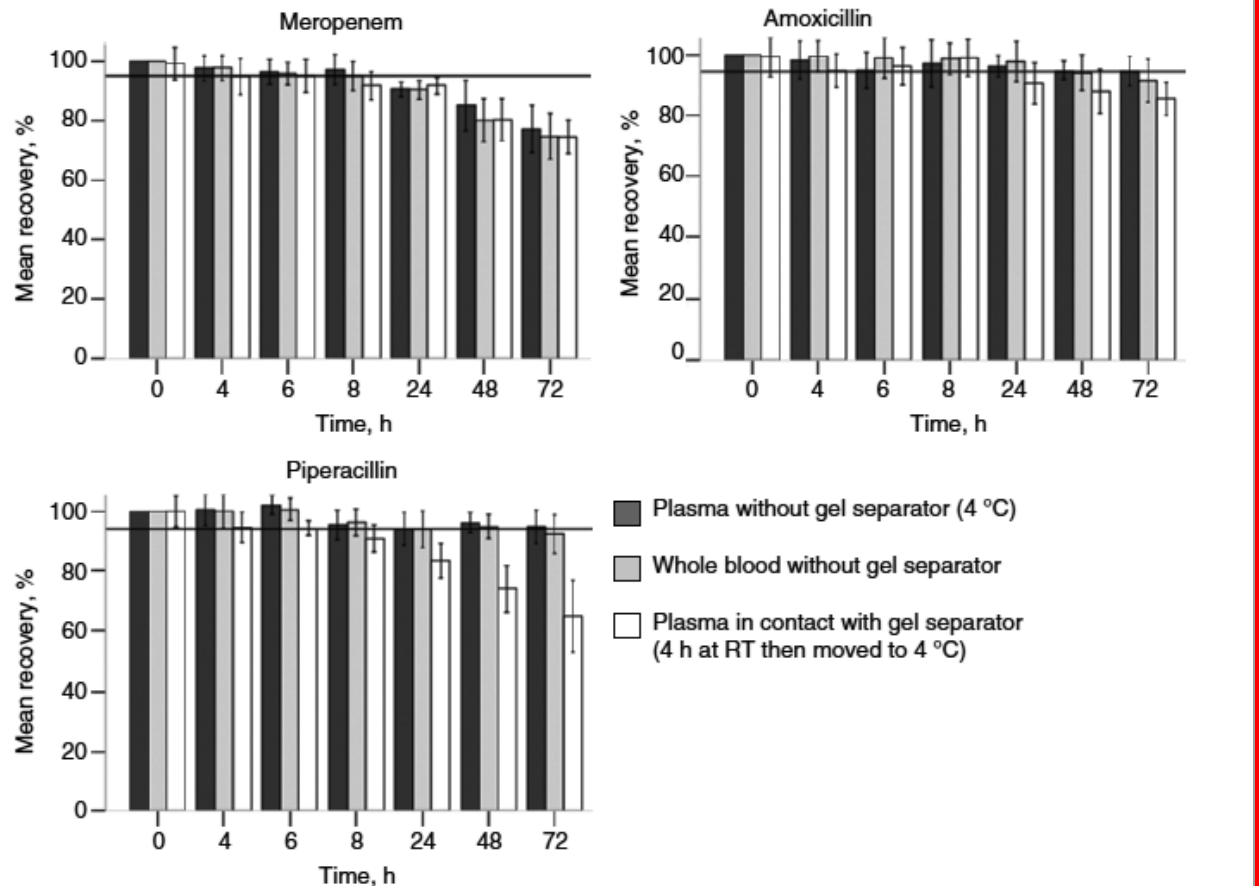



Figure 1 Mean recovery in function of time and storage conditions for meropenem, amoxicillin and piperacillin. Error bars: ± 1 standard deviation. Black line: limit of stability (95% recovery). RT, room temperature.

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.



Monitoring van β -lactams in speciale populaties (1)

Wong et al. *BMC Infectious Diseases* 2014, **14**:288
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/288>



REVIEW

Open Access

How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients?

Gloria Wong^{1†}, Fekade Bruck Sime^{2,3†}, Jeffrey Lipman^{1,4} and Jason A Roberts^{1,2,4*}

Monitoring van β -lactams in speciale populaties (1)

Wong et al. *BMC Infectious Diseases* 2014, **14**:288
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/288>



REVIEW

Open Access

How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes in critically ill patients?

Gloria Wong^{1†}, Fekade Bruck Sime¹

Table 1 Summary of common factors associated with altered pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients

Increased V_d	Decreased Cl	Increased Cl	Variable changes in V_d and/or Cl
Hypoalbuminaemia, leading to increased unbound drug	Renal hypoperfusion	Augmented renal clearance	Extracorporeal interventions (eg RRT, ECMO)
Capillary leakage	Acute kidney injury		
Fluid resuscitation	Renal/hepatic dysfunction		
Third space loss			

Monitoring van β -lactams in speciale populaties (1)

Wong et al. *BMC Infectious Diseases* 2014, **14**:288
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/288>



REVIEW

Open Access

How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes in critically ill patients?

Table 1 Summary of common factors associated with altered pharmacokinetics of antibiotics in critically ill

Gloria Wong^{1†}

- In the context of critical illness, there is strong data demonstrating that standard dosing regimens for many antibiotics frequently fail to provide optimal PK/PD exposure in critically ill patients.
- Given that pharmacokinetic exposures can be very difficult-to-predict in some patients, TDM is valuable to identify these patients and guide dose optimization.
- TDM can ensure attainment of PK/PD surrogate indicators of antibiotic efficacy, and therefore potentially improve patient outcome.

Monitoring van β -lactams in speciale populaties (2)




AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

CLINICAL THERAPEUTICS

β -Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance

Alexandra Jacobs,^{a,b} Fabio Silvio Taccone,^a  Jason A. Roberts,^{c,d,e,f} Frédérique Jacobs,^b Frederic Cotton,^g Fleur Wolff,^g Jacques Creteur,^a Jean-Louis Vincent,^a Maya Hites^b

Jacobs et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62:pil: e02534-17 - PMID: [29987138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987138/)

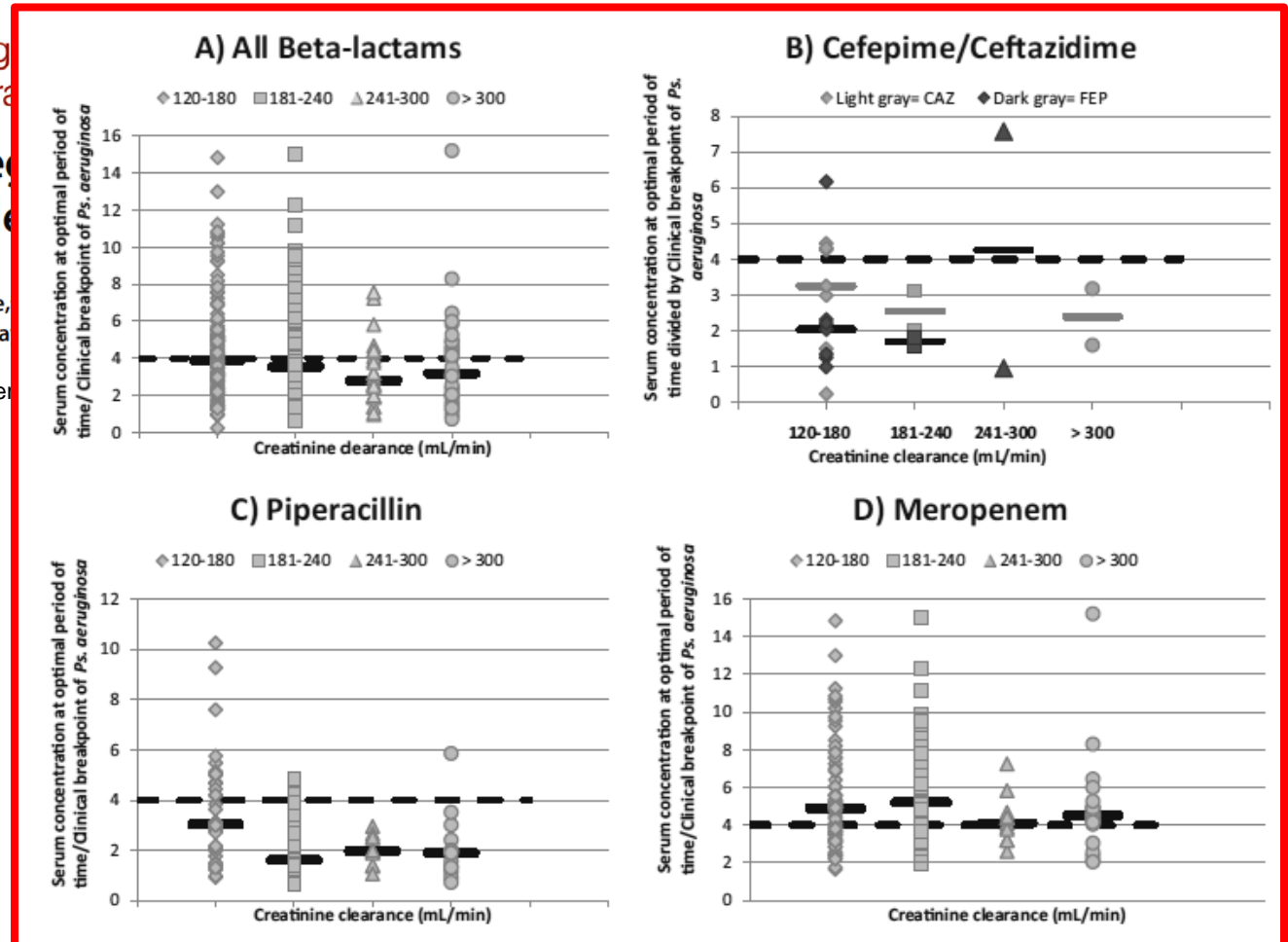
Monitoring van β -lactams in speciale populaties (2)



β -Lactam Dosage Regimens in Patients with Augmented Renal Clearance

Alexandra Jacobs,^{a,b} Fabio Silvio Taccone,^a Jacques Creteur,^a Jean-Louis Vincent,^a Maarten A. Jacobs

Jacobs et al. Antimicrob Agents Chemother



Serum concentrations of β -lactams (at optimal period of time divided by clinical breakpoints of *Pseudomonas aeruginosa*), in function of quartiles of mCLCR, as indicated. Solid horizontal black lines, median serum concentrations; dashed horizontal black lines, pharmacodynamic target of 4x MIC of the clinical breakpoints for *Pseudomonas aeruginosa*. Serum concentration at optimal period of time is the serum concentration at 40%, 50%, or 70% of the dosage interval of MEM, TZP, or FEP/CAZ, respectively.

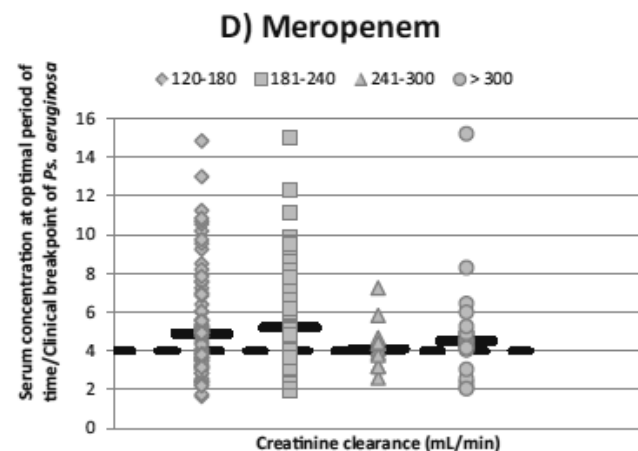
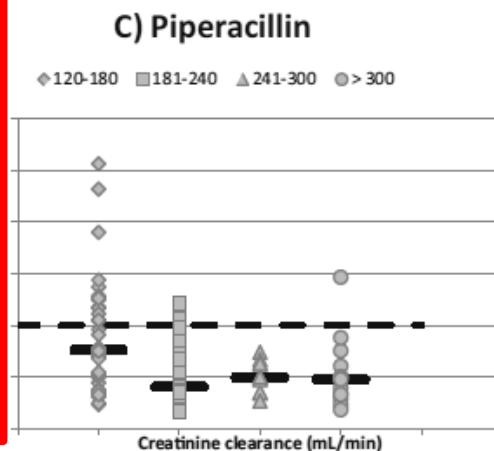
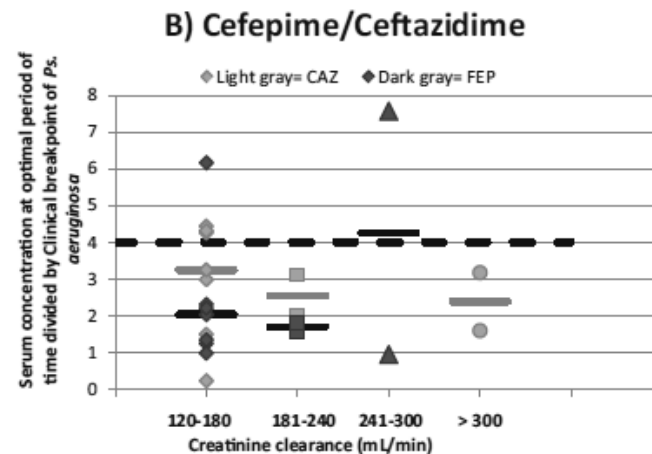
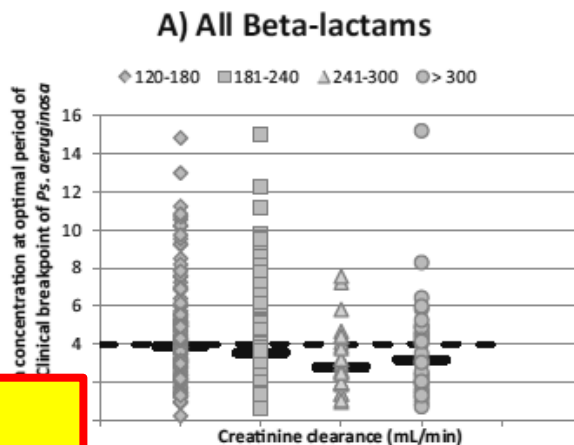
Monitoring van β -lactams in speciale populaties (2)



β -Lactam Dosage Regimens in Patients with Augmented Renal Clearance

Alexandra Jacobs,^{a,b} Fabio Silvio Taccone,^a Jacques Creteur,^a Jean-Louis Vincent,^a Ma...

Currently, we recommend, when possible, TDM-guided therapy to optimize PK/PD target attainment in critically ill patients and particularly in those at risk of ARC.



Serum concentrations of β -lactams (at optimal period of time divided by clinical breakpoints of *Pseudomonas aeruginosa*), in function of quartiles of mCLCR, as indicated. Solid horizontal black lines, median serum concentrations; dashed horizontal black lines, pharmacodynamic target of 4x MIC of the clinical breakpoints for *Pseudomonas aeruginosa*. Serum concentration at optimal period of time is the serum concentration at 40%, 50%, or 70% of the dosage interval of MEM, TZP, or FEP/CAZ, respectively.

Monitoring van β -lactams in speciale populaties (3)



Online Clinical Investigations

Repeated Piperacillin-Tazobactam Plasma Concentration Measurements in Severely Obese Versus Nonobese Critically Ill Septic Patients and the Risk of Under- and Overdosing*

Boris Jung, MD, PhD^{1,2}; Martin Mahul, MD, MSc^{1,2}; Dominique Breilh, PharmD, PhD³;
Rachel Legeron, PharmD³; Jeremy Signe, MD^{1,2}; Helene Jean-Pierre, MD⁴;
Anne-Catrin Uhlemann, MD, PhD⁵; Nicolas Molinari, PhD⁶; Samir Jaber, MD, PhD^{1,2}

Jung et al. Crit Care Med. 2017;45:e470-e478 - PMID: [28240688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240688/)

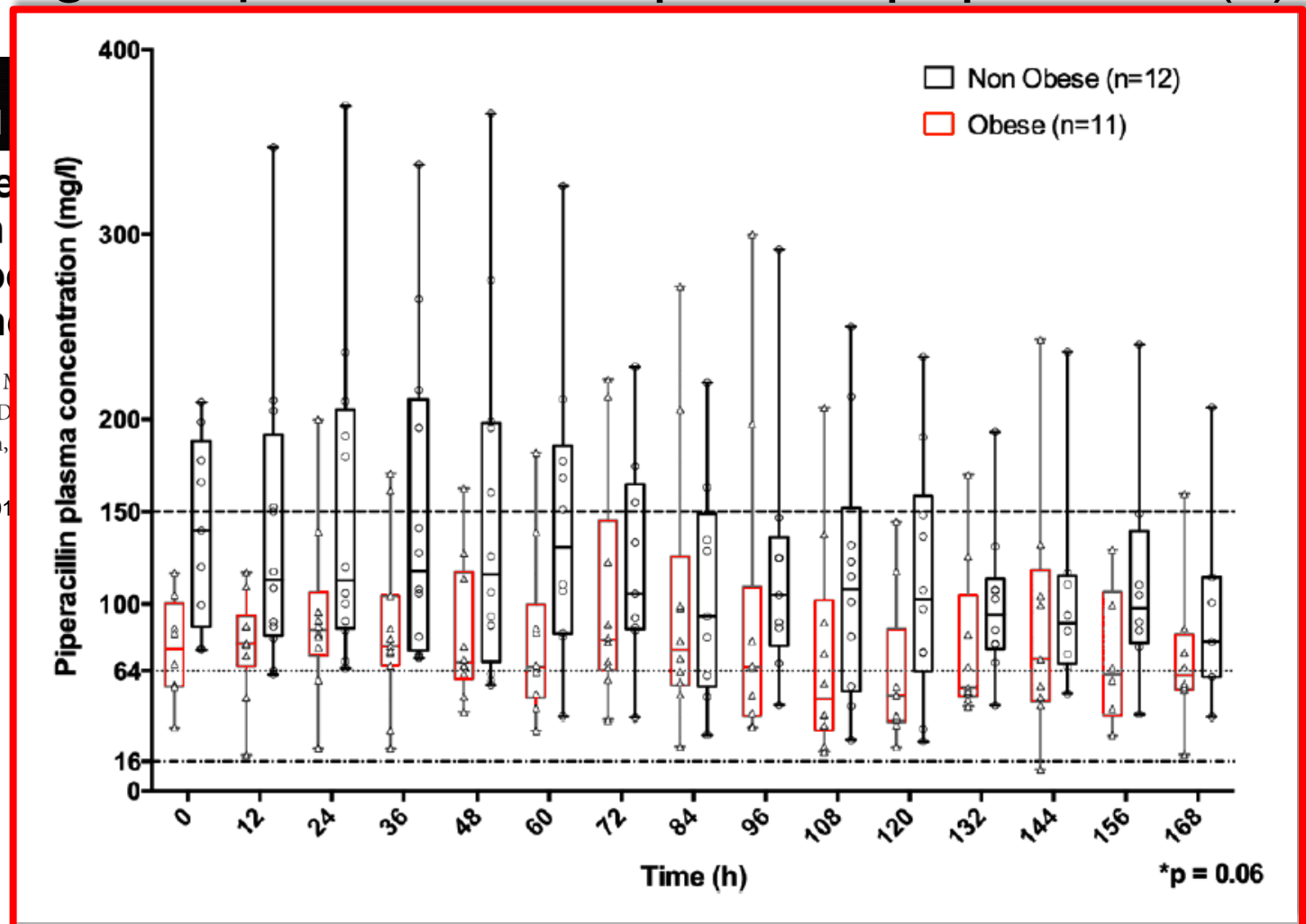
Monitoring van β -lactams in speciale populaties (3)

Online Clinical

Repeated Piperacillin Concentration Versus Nonobesity and the Risk of Underdosing

Boris Jung, MD, PhD^{1,2}; Rachel Legeron, PharmD; Anne-Catrin Uhlemann, MD

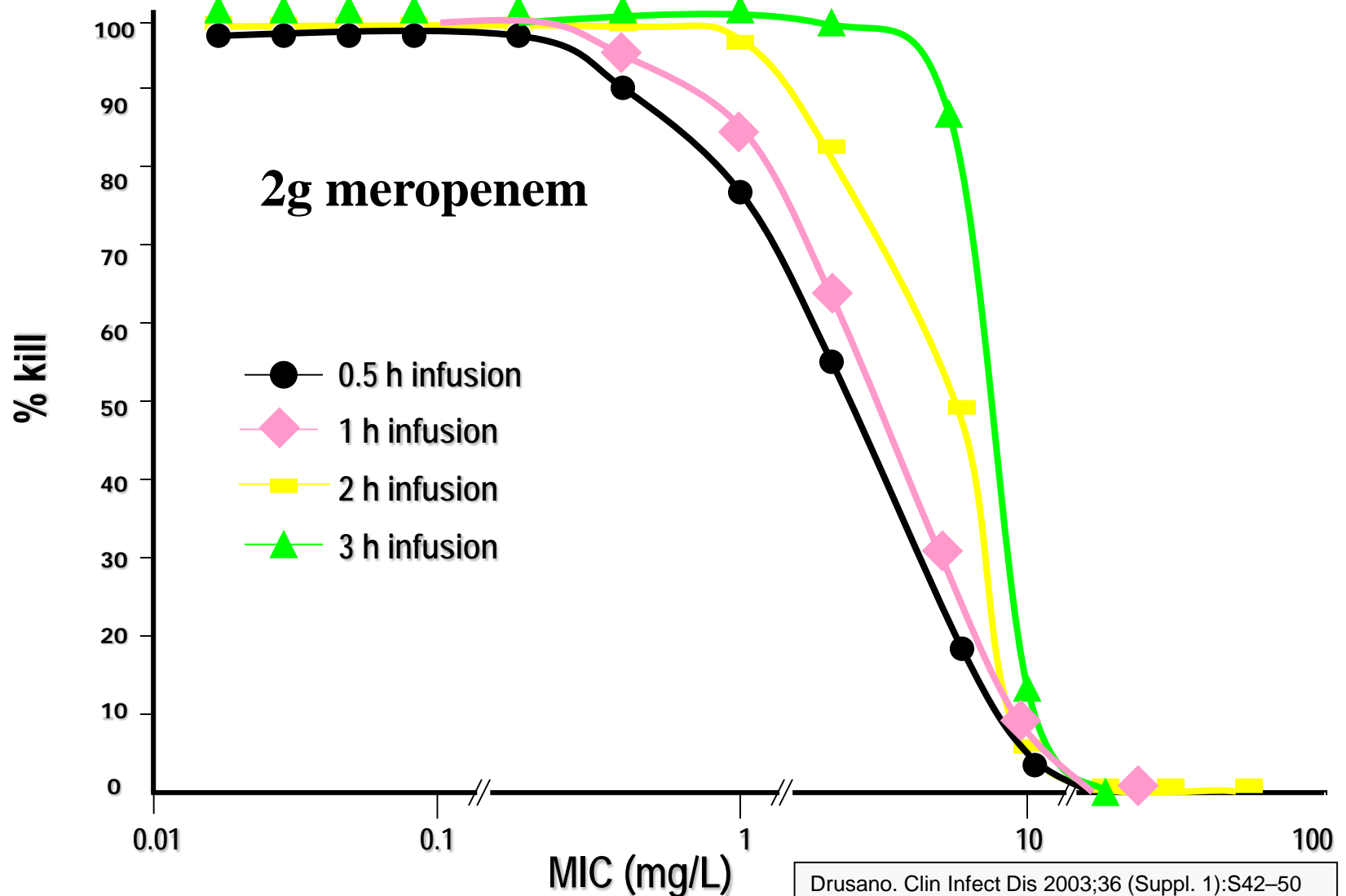
Jung et al. Crit Care Med. 2018



Piperacillin blood concentrations (median, quartiles, and individual values) over the 7-d study period for non-obese ($n = 12$) and severely obese ($n = 11$) patients. The *Pseudomonas aeruginosa* minimal inhibitory concentration breakpoint (16 mg/L), 4-fold the breakpoint (64 mg/L), and the potential piperacillin toxic concentration threshold (150 mg/L) are represented as *dashed lines*.

*Between obese and non-obese patients over time, adjusted to SOFA score.

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



3-uur infuus: een consensus ?

Swiss Medical Weekly

Formerly: Schweizerische Medizinische Wochenschrift

An open access, online journal • www.smw.ch

Review article: Biomedical intelligence | Published 10 October 2016, doi:10.4414/smw.2016.14368

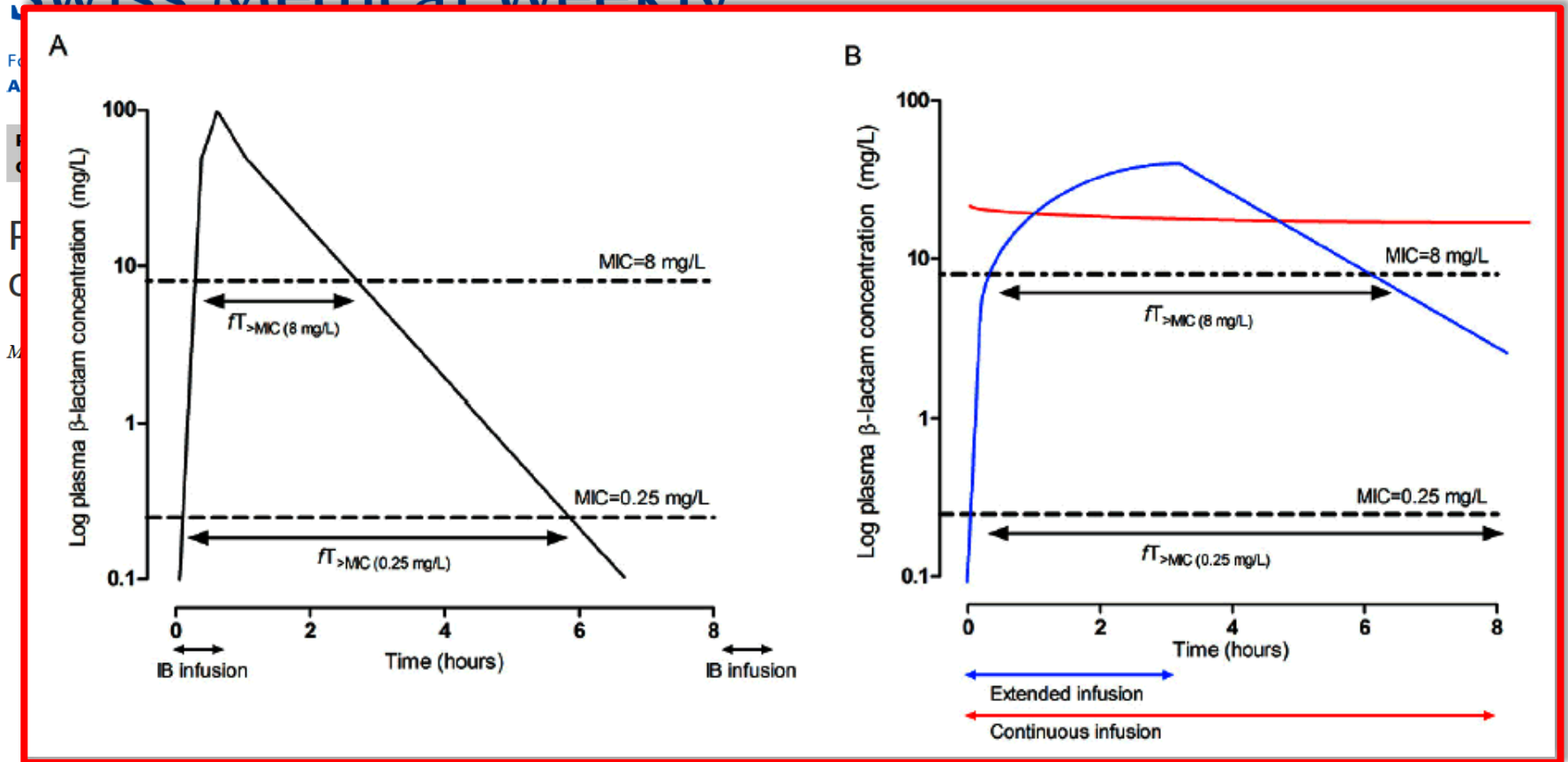
Cite this as: Swiss Med Wkly. 2016;146:w14368

Prolonged administration of β -lactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal

Michael Osthoff^{a,b}, Martin Siegemund^c, Gianmarco Balestra^d, Mohd H. Abdul-Aziz^{e,f}, Jason A. Roberts^{f,g,h}

3-uur infuus: een consensus ?

Swiss Medical Weekly



Differences in the time that β -lactam concentrations exceed the MIC ($fT_{>MIC}$) of two different pathogens (MIC of 0.125 mg/l and 8 mg/l, respectively) according to the mode of β -lactam administration. (A) Intermittent bolus administration. (B) Extended infusion (blue line) and continuous infusion (red line). IB = intermittent bolus administration; MIC = minimal inhibitory concentration; $fT_{>MIC}$ = time that the free drug concentration is above the MIC

3-uur infuus: een consensus ?

Swiss Medical Weekly

Formerly: Schweizerische Medizinische Wochenschrift

An open access, online journal • www.smw.ch

Review article: Biomedical intelligence | Published 10 October 2016, doi:10.4414/smw.2016.14368

Cite this as: Swiss Med Wkly. 2016;146:w14368

Prolonged administration of β -lactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal

Michael Osthoff^{a,b}, Martin Siegemund^c, Gianmarco Balestra^d, Mohd H. Abdul-Aziz^{e,f}, Jason A. Roberts^{f,g,h}

Universal administration of β -lactam antibiotics as prolonged infusion, even if supported by therapeutic drug monitoring, is not yet ready for “prime time”, as evidence for its clinical benefit is modest. There is a need for prospective randomized controlled trials that assess patient-centred outcomes (e.g. mortality) of a personalized approach in selected critically ill patients including prolonged infusion of β -lactams compared with the current standard of care.

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

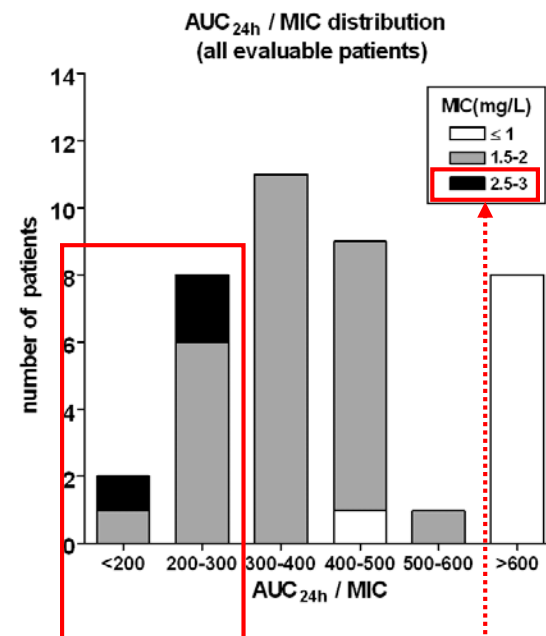
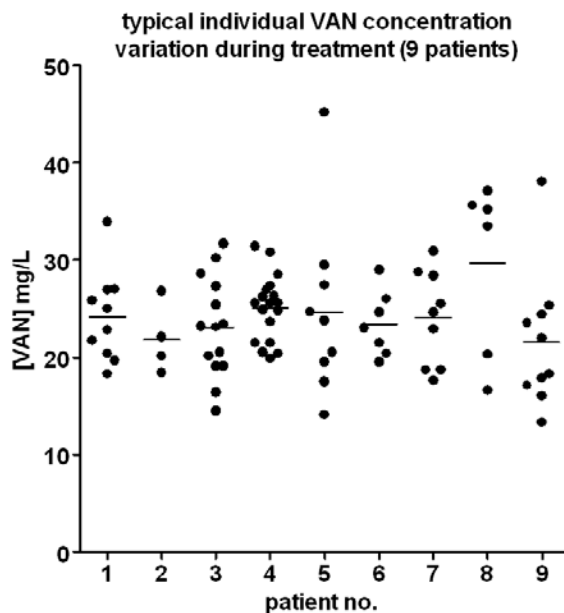
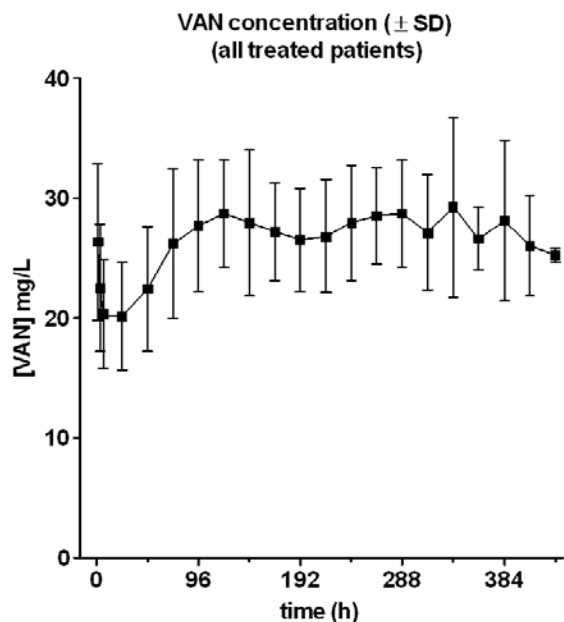
streptograminen

AUC_{24h} / MIC

Dag dosis
optimaliseren

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)

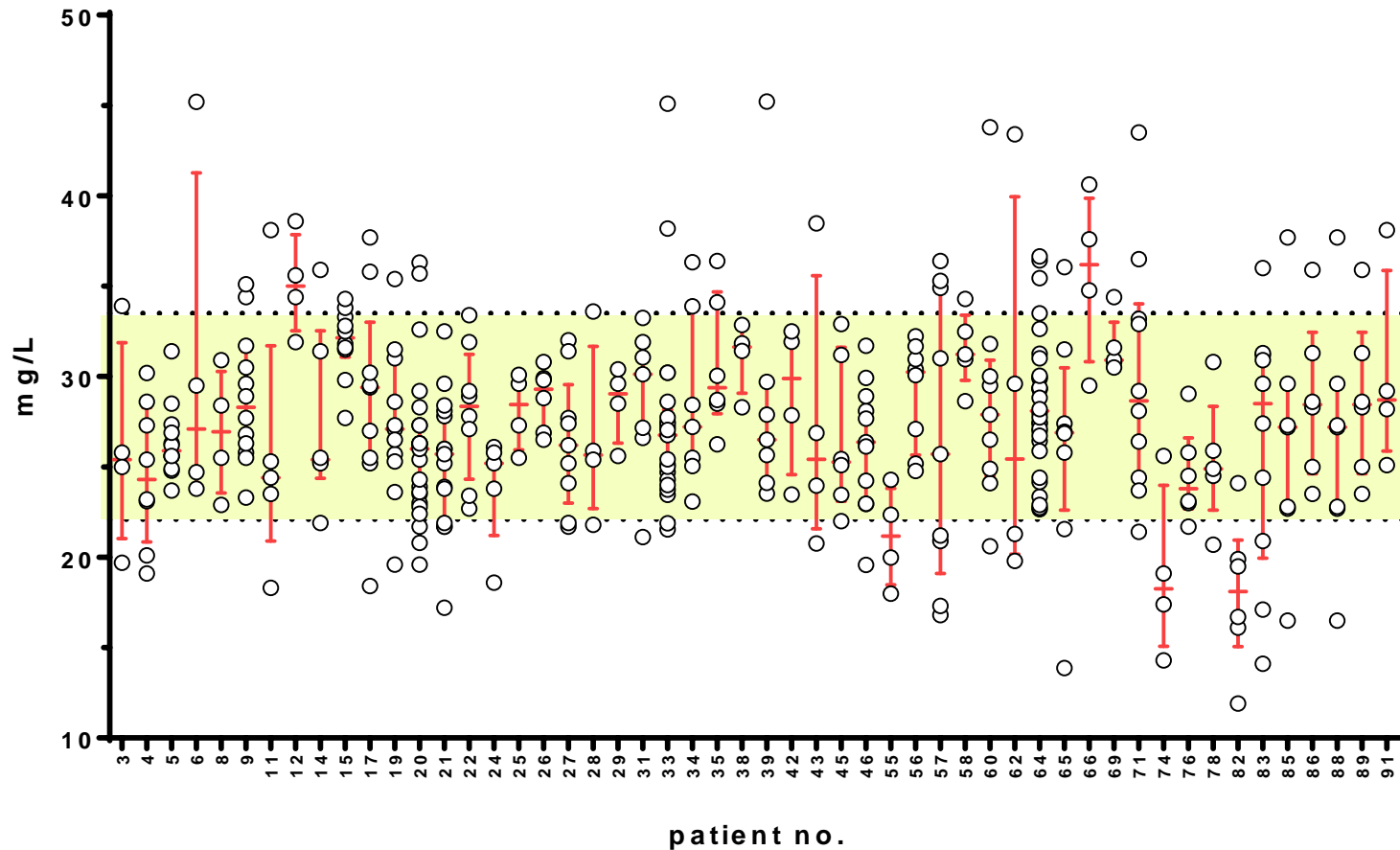
patiënten met
risico van
onvoldoende
"target
attainment"

zie zip

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

Maar hoge variatie in serum spiegels

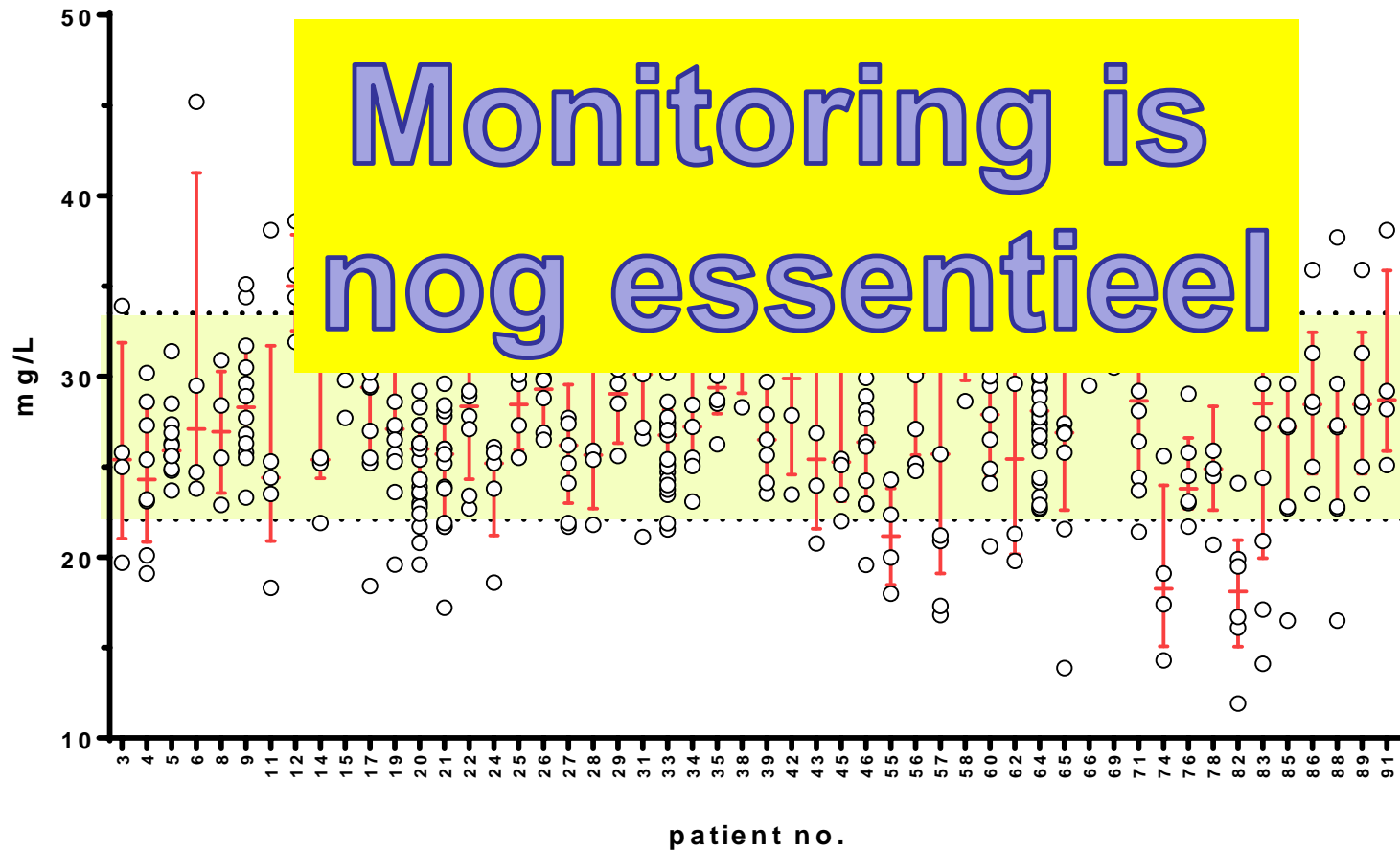
successive vancomycin serum levels values in individual patients
with > 3 determinations after the first 96h of treatment (n = 52)



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

Maar hoge variatie in serum spiegels

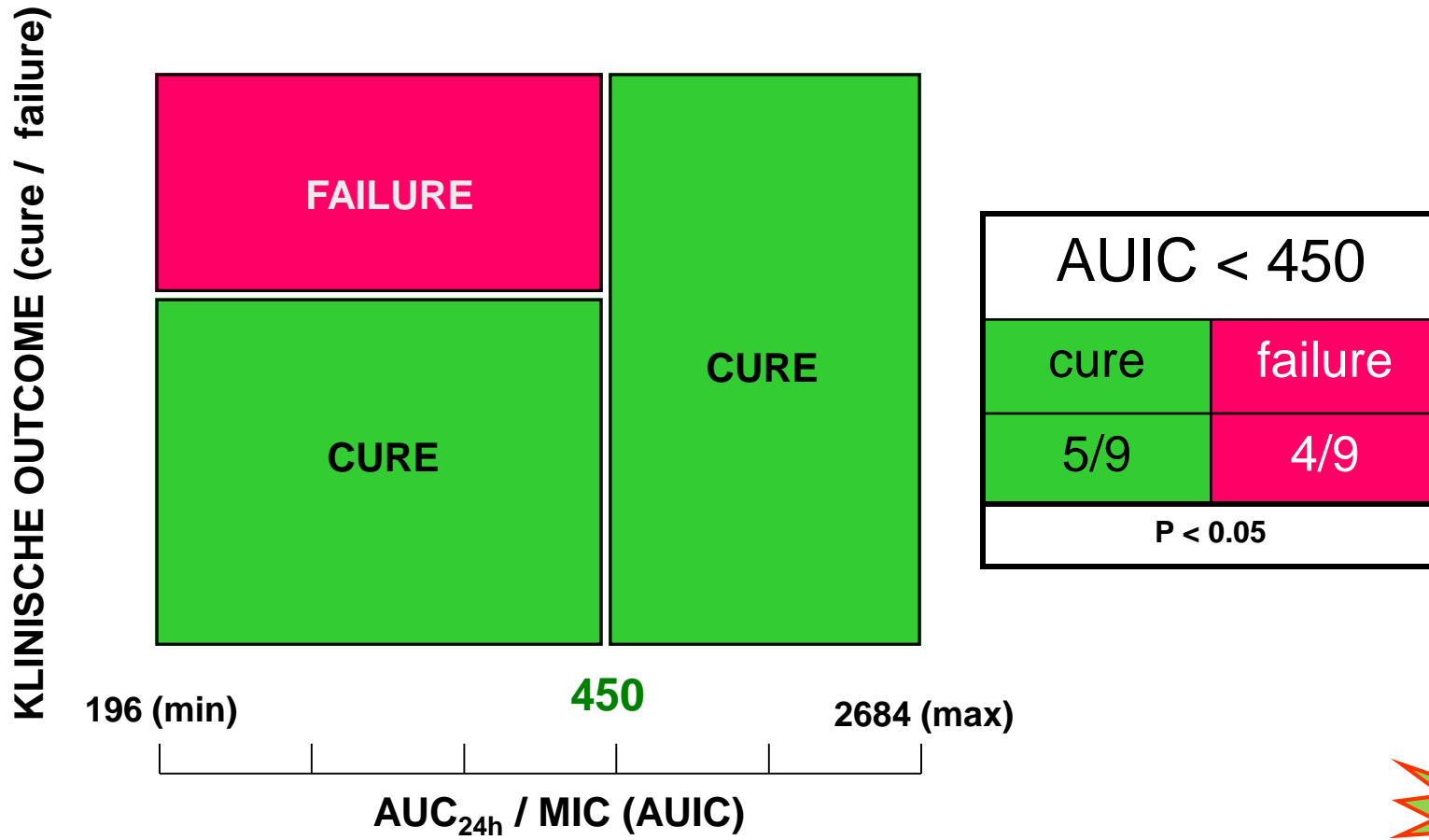
successive vancomycin serum levels values in individual patients
with > 3 determinations after the first 96h of treatment (n = 52)



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)

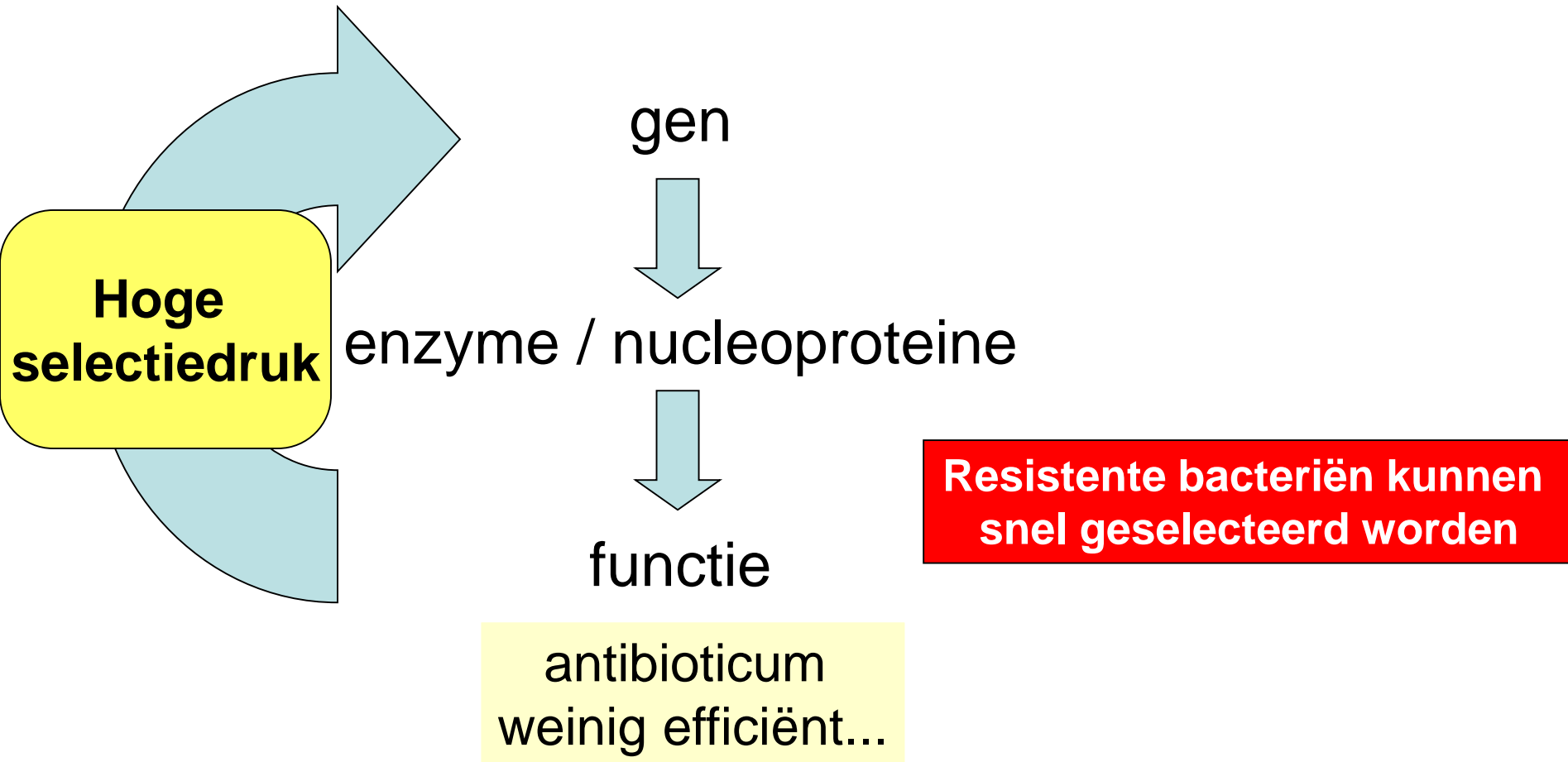


- Eradiceren
 - Mutaties
 - Effluxpompen
- Concentratie die mutaties en/of efflux voorkomt
- En in de praktijk (voorbeeld met chinolonen)...

De vier reden 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...



Een directe visualisatie...

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

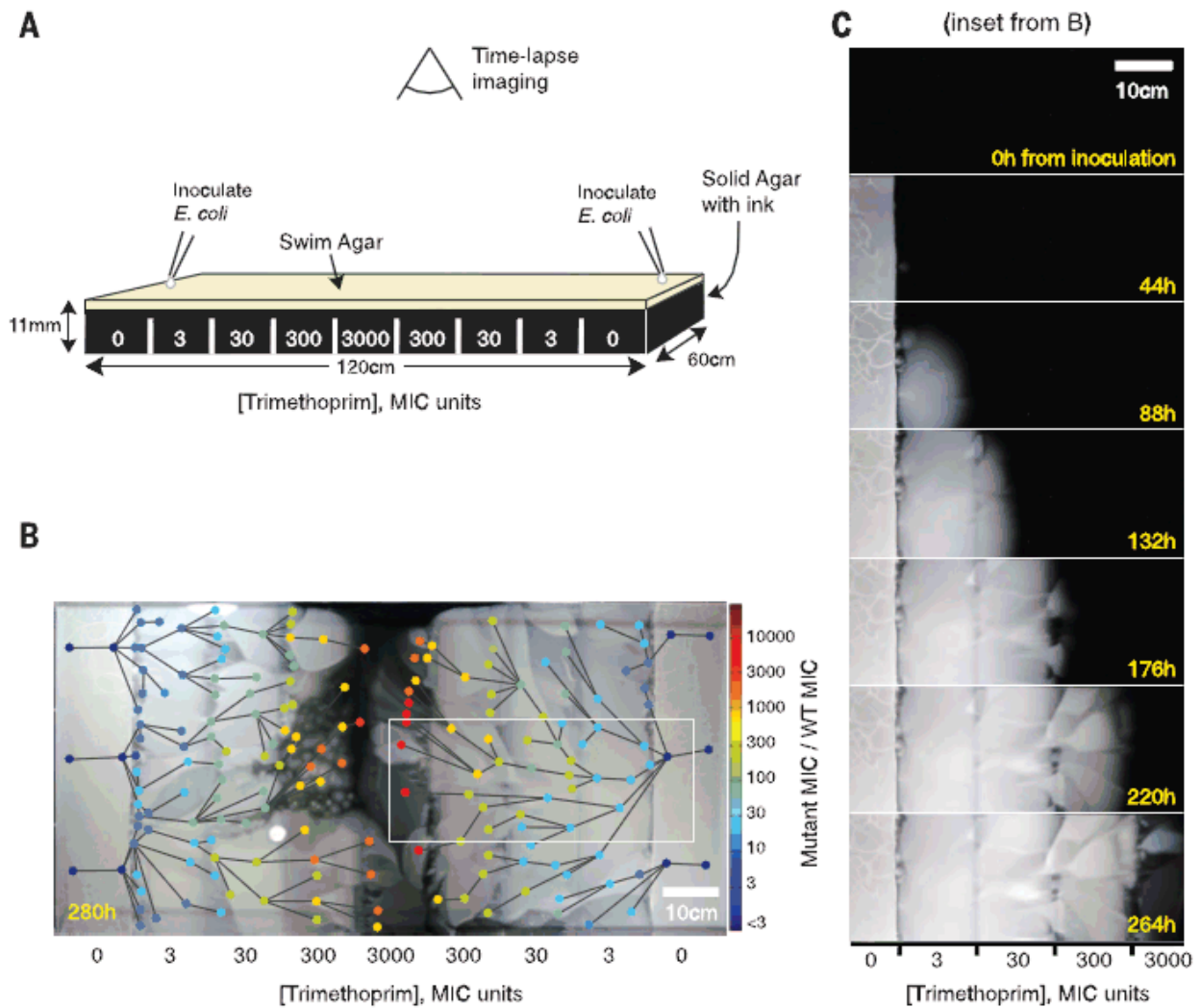


Fig. 1. An experimental device for studying microbial evolution in a spatially structured environment. (A) Setup of the four-step gradient of trimethoprim (TMP). Antibiotic is added in sections to make an exponential gradient rising inward. (B) The four-step TMP MEGA-plate after 12 days. *E. coli* appear 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 visualisatie...

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes

Michael Baym,¹ Tami D
Idan Yelin,² Roy Kisho

A key aspect of bacteria
varying environmental c
well-mixed systems. Her
growth arena (MEGA)–pla
(120 × 60 centimeters) th
bacterial front. While resi
both phenotypically and g
found that evolution is no
may be trapped behind m
studying microbial adapti

Baym *et al.* Science



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

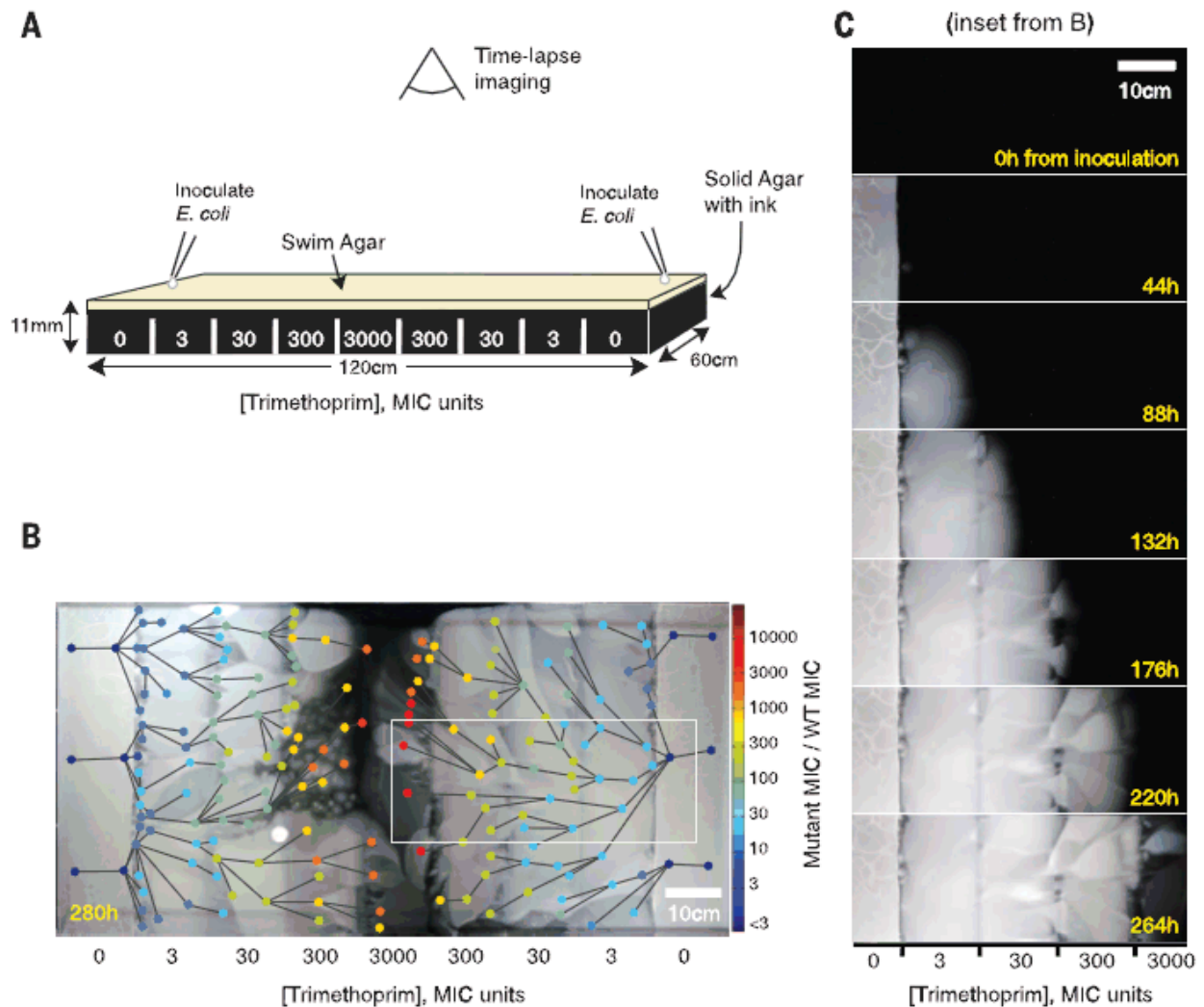
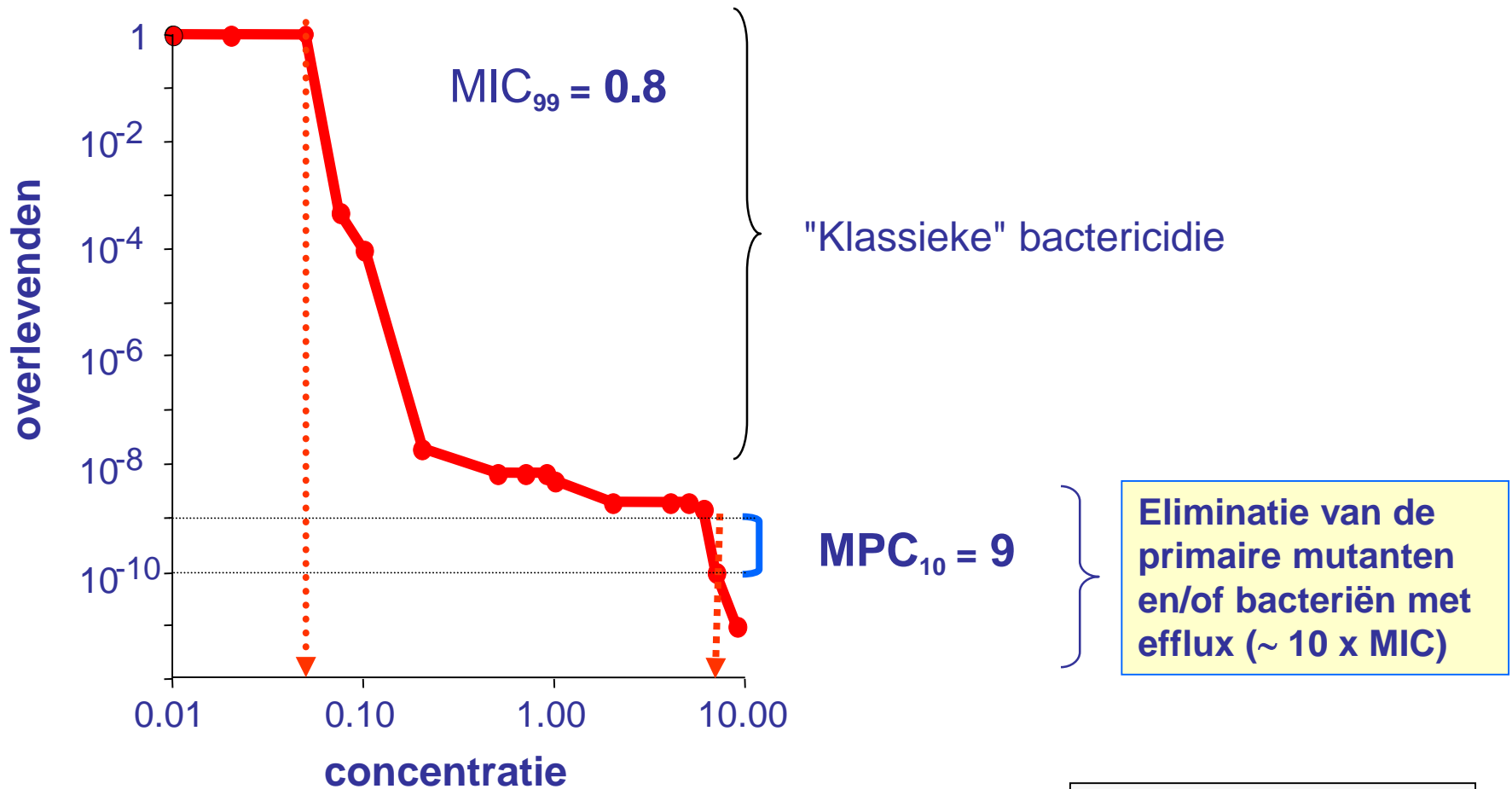


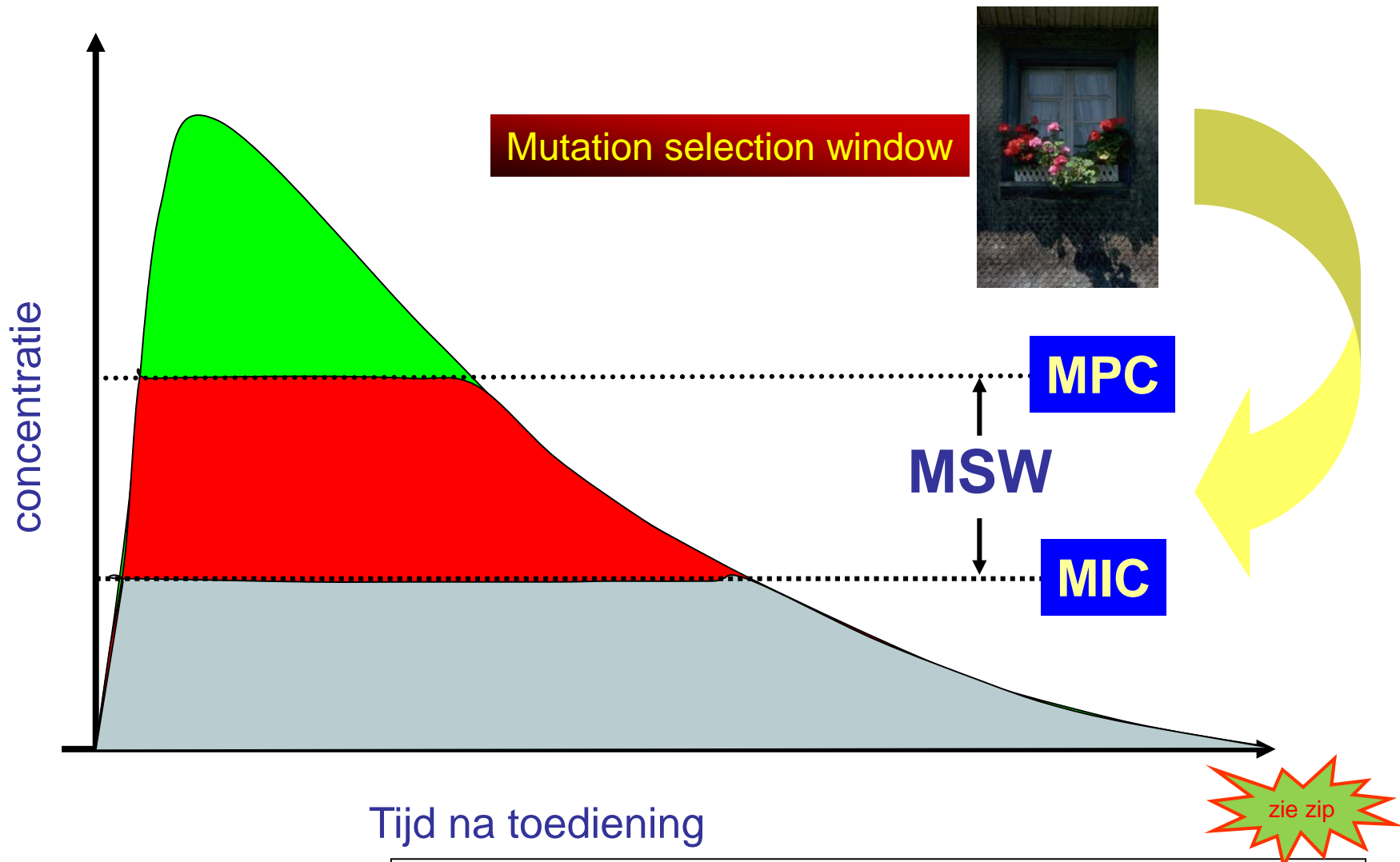
Fig. 1. An experimental device for studying microbial evolution in a spatially structured environment. (A) Setup of the four-step gradient of trimethoprim (TMP). Antibiotic is added in sections to make an exponential gradient rising inward. (B) The four-step TMP MEGA-plate after 12 days. *E. coli* appear 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*

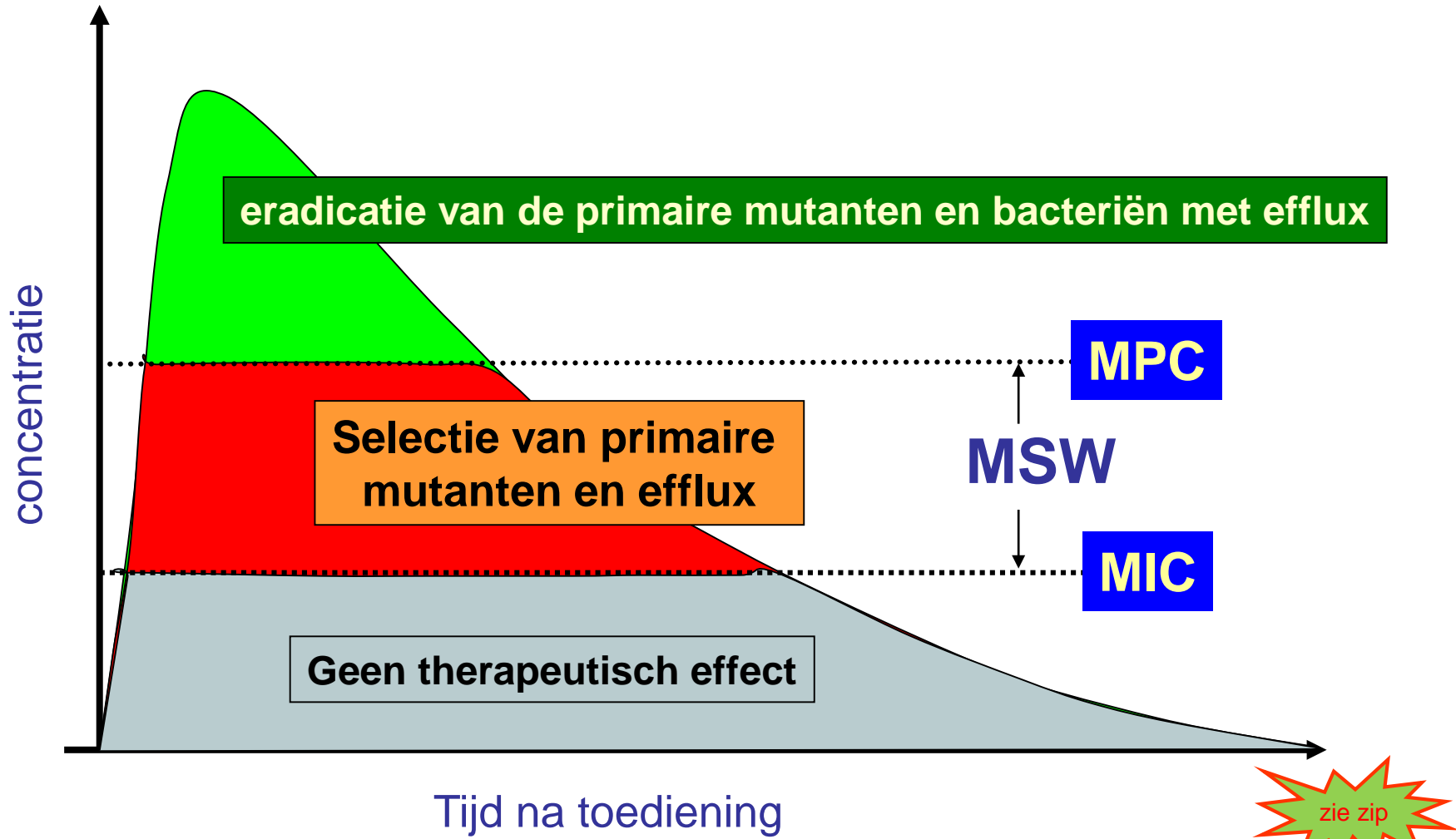


Venster waarbinnen selectie van mutaties en efflux plaatsvindt...



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)



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)

$AUC_{24h} / MIC = 125$ 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



Een voorstel voor β -lactams?

J Antimicrob Chemother 2017; 72: 1421–1428
doi:10.1093/jac/dkx001 Advance Access publication 31 January 2017

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

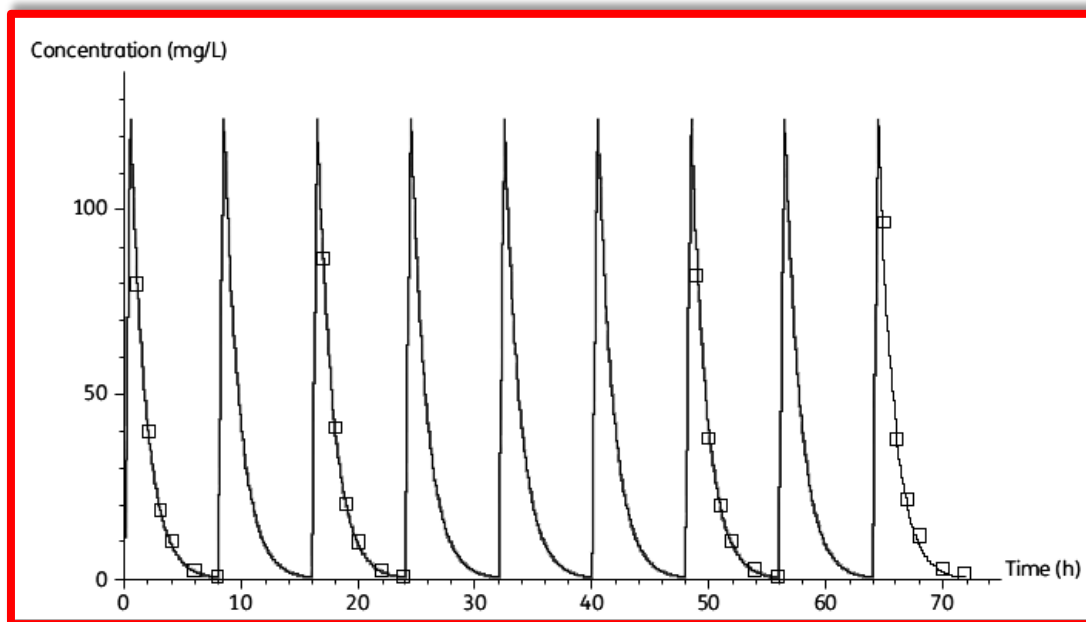
Determining β -lactam exposure threshold to suppress resistance development in Gram-negative bacteria

Vincent H. Tam^{1*}, Kai-Tai Chang¹, Jian Zhou¹, Kimberly R. Ledesma¹, Kady Phe¹, Song Gao¹,
Françoise Van Bambeke², Ana María Sánchez-Díaz³, Laura Zamorano⁴, Antonio Oliver⁴ and Rafael Cantón³

¹University of Houston, Houston, TX, USA; ²Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire & Louvain Drug Research Institute, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain; ⁴University Hospital Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma, Palma de Mallorca, Spain

Tam *et al.* J Antimicrob Chemother 2017;72:1421-1428 - PMID: [28158470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158470/)

Verschillende doses en blootstellingen van β -lactams werden gesimuleerd in een holvezel (*hollow fiber*) infectiemodel



Een voorstel voor β -lactams?

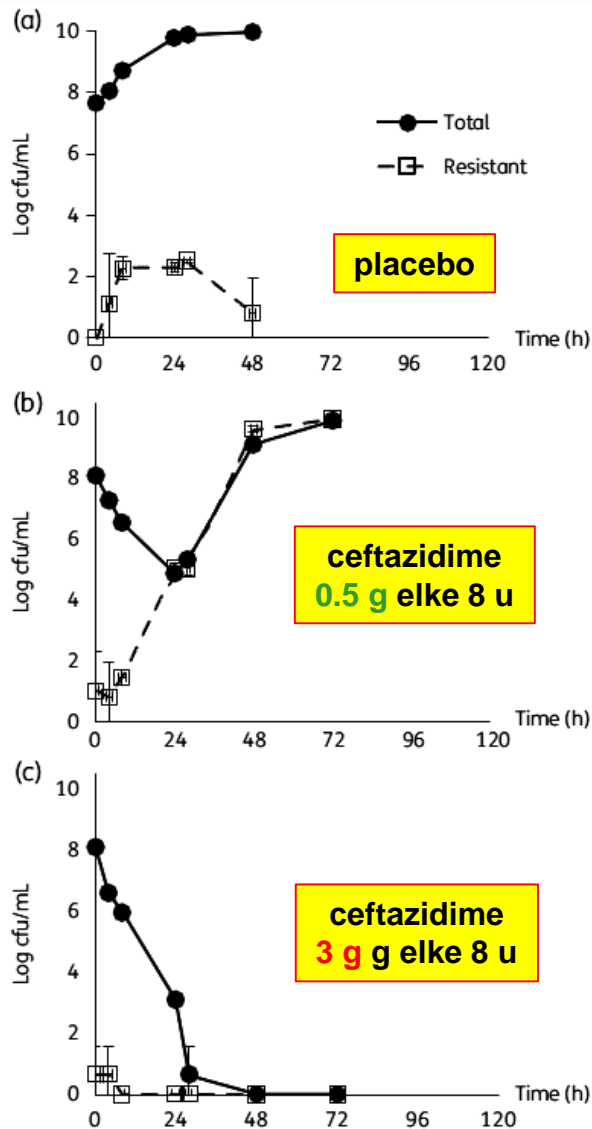


Figure 2. Typical bacterial profiles for WT *P. aeruginosa*. Placebo control (a). Ceftazidime at 500 mg every 8 h ($C_{min}/MIC = 2.9$) (b). Ceftazidime at 3000 mg every 8 h ($C_{min}/MIC = 7.7$) (c). Data are shown as mean \pm SD.

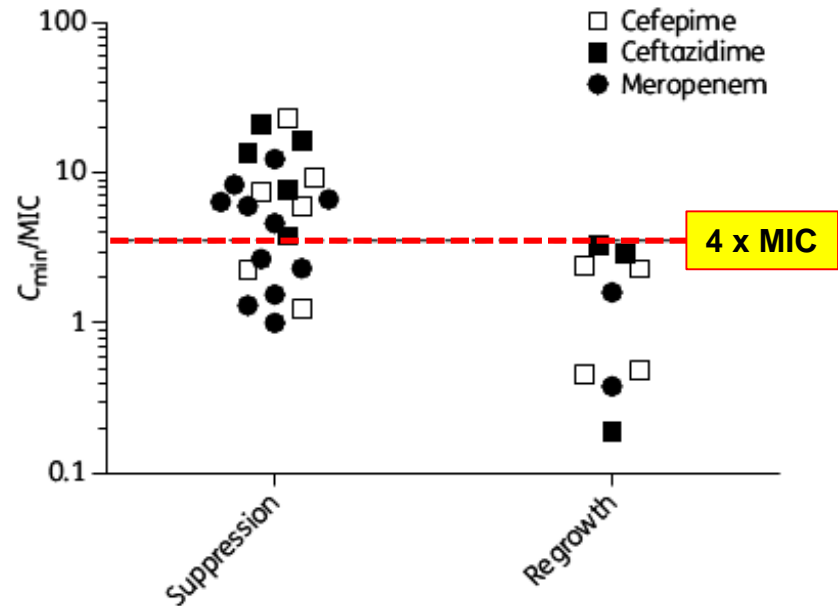


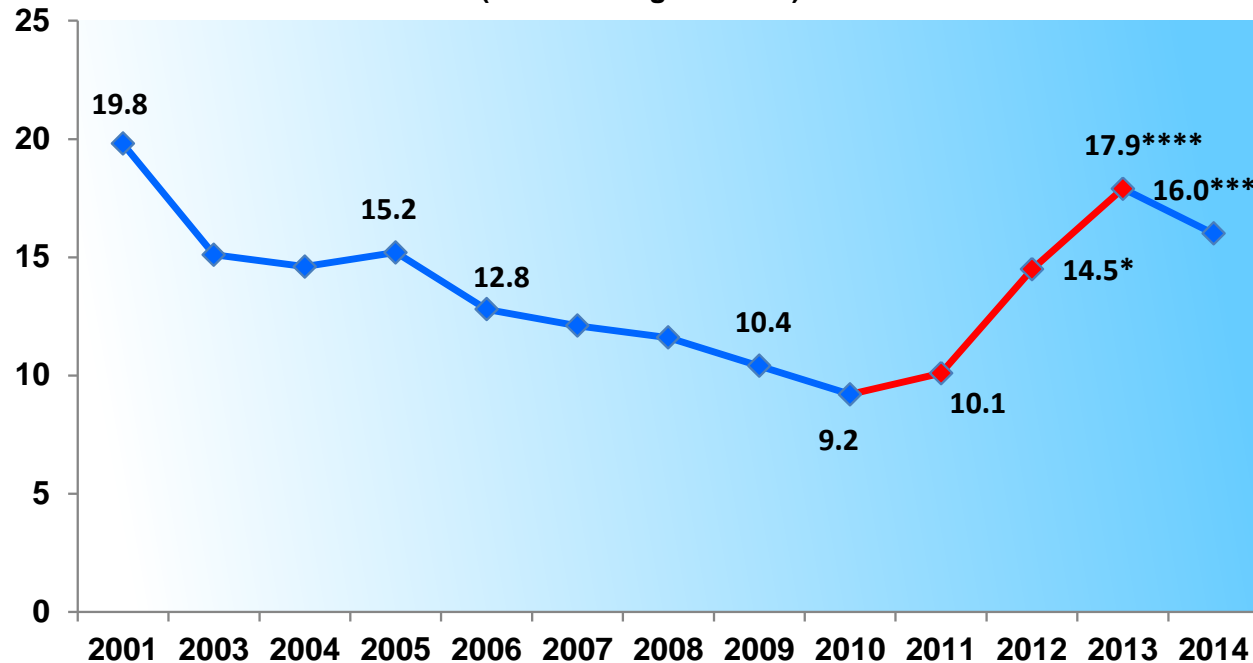
Figure 3. Drug exposures (C_{min}/MIC) stratified by outcomes. Each data point represents a hollow-fibre infection model experiment. The most significant threshold ($C_{min}/MIC \geq 3.8$) is depicted by the horizontal broken line.

Om resistentie te voorkomen, moet de C_{min} van β -lactams $> 4 \times MIC$ (gemiddelde) blijven ... wat hogere doseringen dan goedgekeurd kan vereisen...

Nu, opgepast: variatie van resistentie over tijd ...

S. pneumoniae – Belgische gegevens

Fig. 14: Evolution of Penicillin Non-susceptibility Rates (%)
(*: level of significance)



Belgische campagnes: ieder jaar sedert 2000...



<http://www.red-antibiotica.org/> (Nederlands)
<http://www.antibiotiques.org/> (Frans)



http://www.belgium.be/fr/actualites/2013/news_campagne_antibiotiques_2013



<http://www.gebruikantibioticacorrect.be/nl/lees-tante-biotica-online>

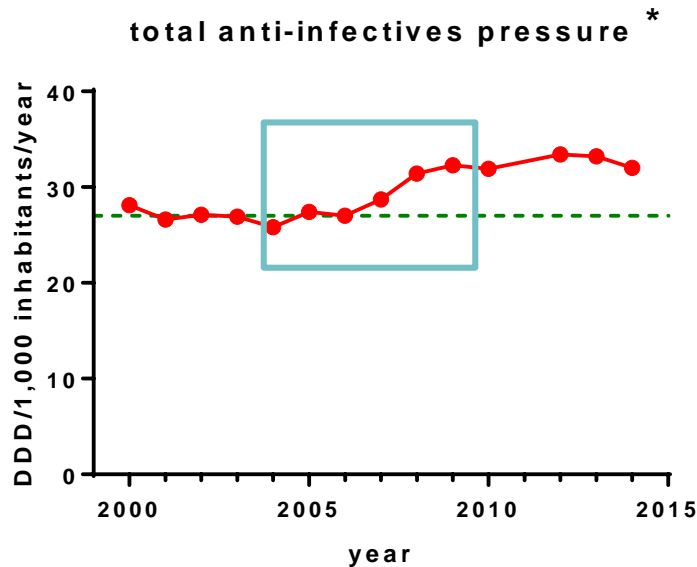
LES ANTIBIOTIQUES

**PRENEZ-LES COMME IL FAUT
ET UNIQUEMENT QUAND IL LE FAUT !**

Une mauvaise utilisation des antibiotiques rend les bactéries plus résistantes. Par conséquent, les maladies graves ne peuvent plus être traitées correctement. Veillez donc à ce que les antibiotiques agissent encore lorsque vous en aurez réellement besoin

<http://www.usagecorrectantibiotiques.be/fr>

Magere lange termijn (officiële) resultaten qua antibiotica gebruik...



* defined as DDD's of ATC class J drugs (anti-infectives for systemic use) reimbursed in the community (~ 85% antibiotics)

Oorspong:

<http://www.inami.fgov.be/fr/statistiques/medicament/Pages/statistiques-medicaments-pharmanet-01.aspx#.V1wBn6JYyE0>

(Frans)

<http://www.inami.fgov.be/nl/statistieken/geneesmiddel/Paginas/statistieken-geneesmiddelen-farmanet-01.aspx#.V1wDHKJYyE0>

(Nederlands)

Or estimation of no. of

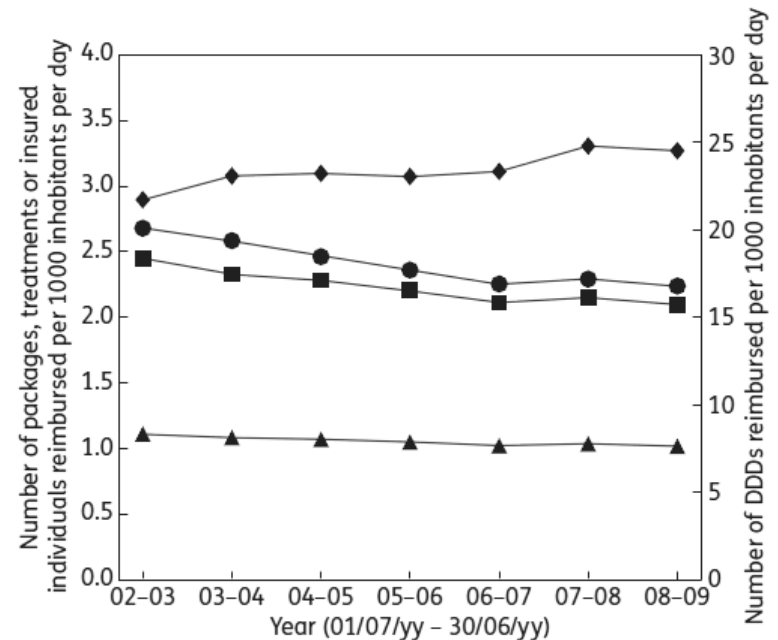
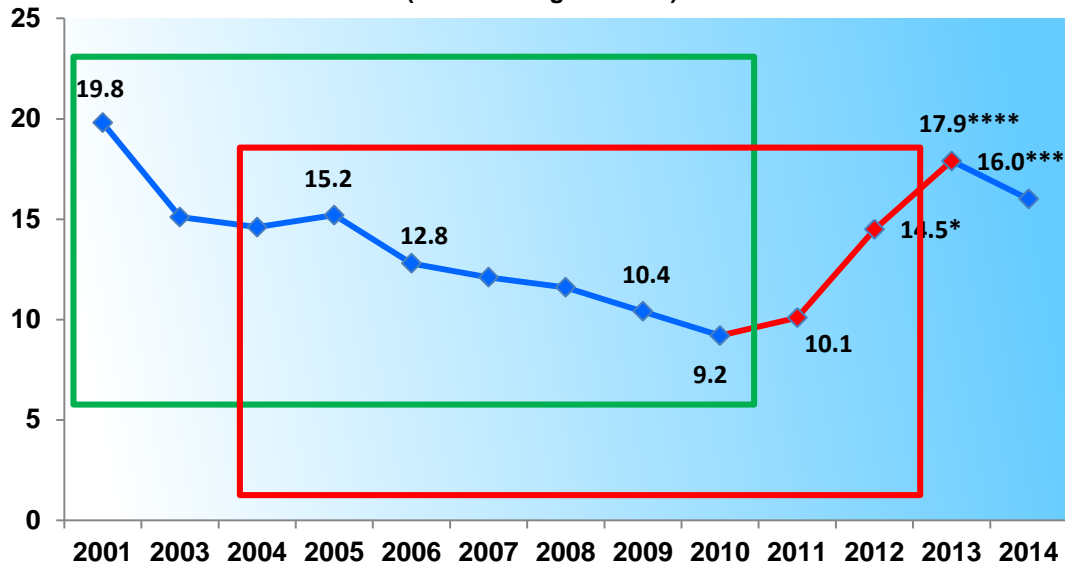


Figure 1. Outpatient antibiotic use in Belgium per July-June year expressed as the number of DDDs (diamonds), packages (circles), treatments (squares) and insured individuals (triangles) reimbursed per 1000 inhabitants per day.

Coenen *et al.* J Antimicrob Chemother 2014; 69: 529-534 – PMID: [24084641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084641/)

Dus, waarom een daling en daarna een stijging in resistentie ?

Fig. 14: Evolution of Penicillin Non-susceptibility Rates (%)
(*: level of significance)



Relaties zijn zeker niet lineair ...

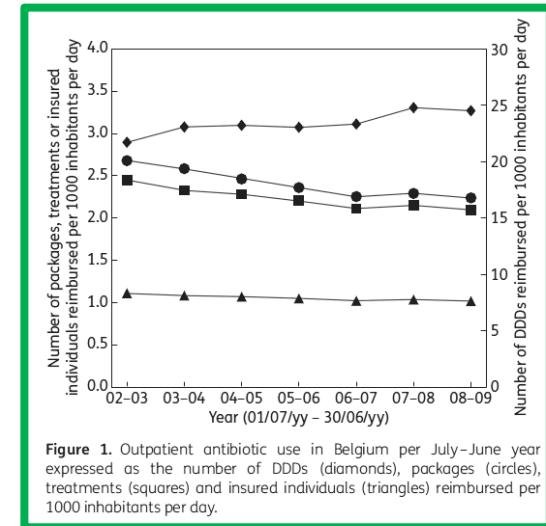
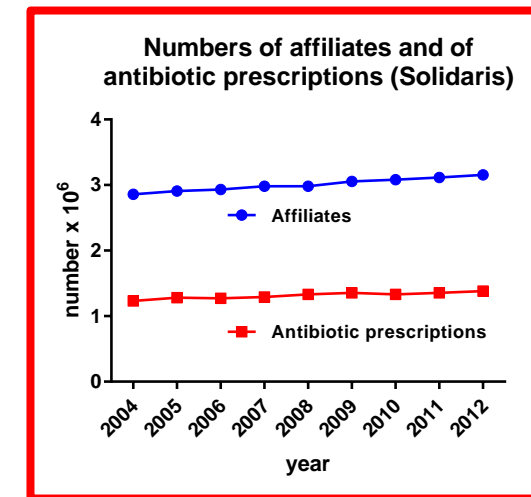


Figure 1. Outpatient antibiotic use in Belgium per July-June year expressed as the number of DDDs (diamonds), packages (circles), treatments (squares) and insured individuals (triangles) reimbursed per 1000 inhabitants per day.



Oorsprong van resistentie gedurende de behandeling

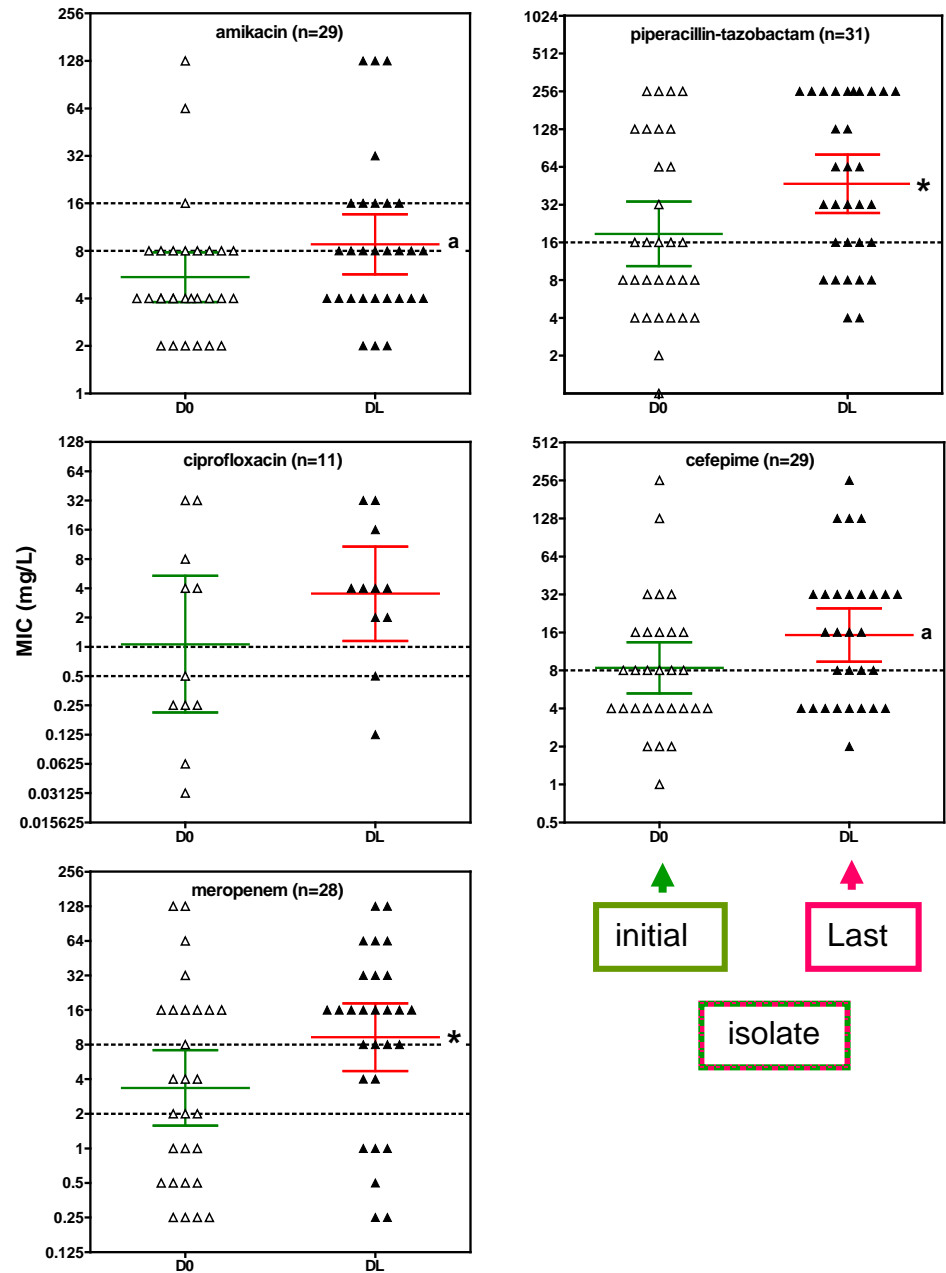
P. aeruginosa successive clonal isolates from the same patient (all patients treated with large doses of 1 to 3 antibiotics)

- D0: initial isolate
- DL: last isolate obtained
- individual values with geometric mean (95 % CI)
- S (lowest line) and R (highest line) EUCAST breakpoints

* $p < 0.05$ by paired t-test (two-tailed) and Wilcoxon non-parametric test

^a $p < 0.05$ by Wilcoxon non-parametric test only

Note: stratification by time between D0 and DL gave no clue (too low numbers)



Wat kan resistentie veroorzaken ... en wat kunt u daar doen ?

- Totaal aantal antibiotica ?

Ja, maar niet de enige reden...

- Te breed spectrum antibiotica ?
 - neveneffecten op de commensaal flora
 - resistentie in "non-target" doelwitten

**Het is nu tijd voor betere
en sneller diagnostica...**

- Te lage dosering ?
 - onvoldoende uitroeien van het "target" doelwit
 - gemakkelijke selectie van een laag niveau van resistentie (efflux, bv.) die tot een hoog niveau van resistentie kan leiden


Denk aan TDM...

- β -lactam
- chinolonen
- linezolid

- Te lange behandeling ?
 - meer kans voor selectie van resistente organismen
 - accumulatie van mutaties en expressie veranderingen

**Gebruik van
voorspellende infectie
biomarkers**

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

Modellering linezolid toxiciteit



Clinical Population Pharmacokinetics and Toxicodynamics of Linezolid

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

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

Antimicrob Agents Chemother 2014;58:334–2343

Toxicodynamiek van linezolid

Modellering linezolid toxiciteit

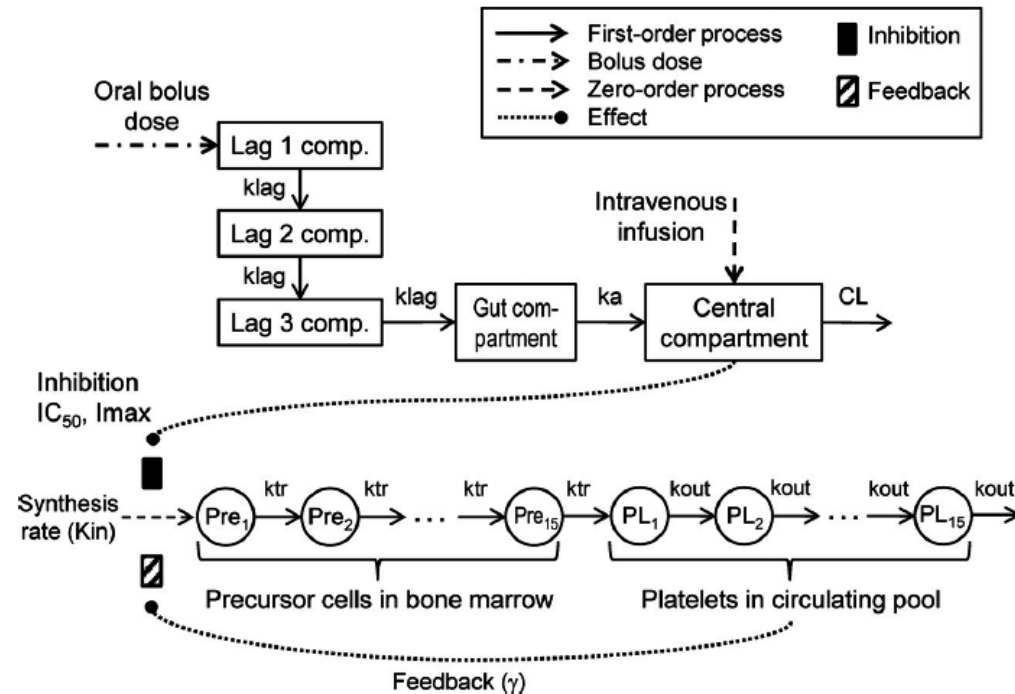


FIG 1 Structure of the final mechanism-based population pharmacokinetic/toxicodynamic model. The pharmacokinetic model is comprised of three absorption lag compartments, a gut compartment, and a central compartment. One series of 15 transit compartments was used to describe platelet precursor cells in 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 !


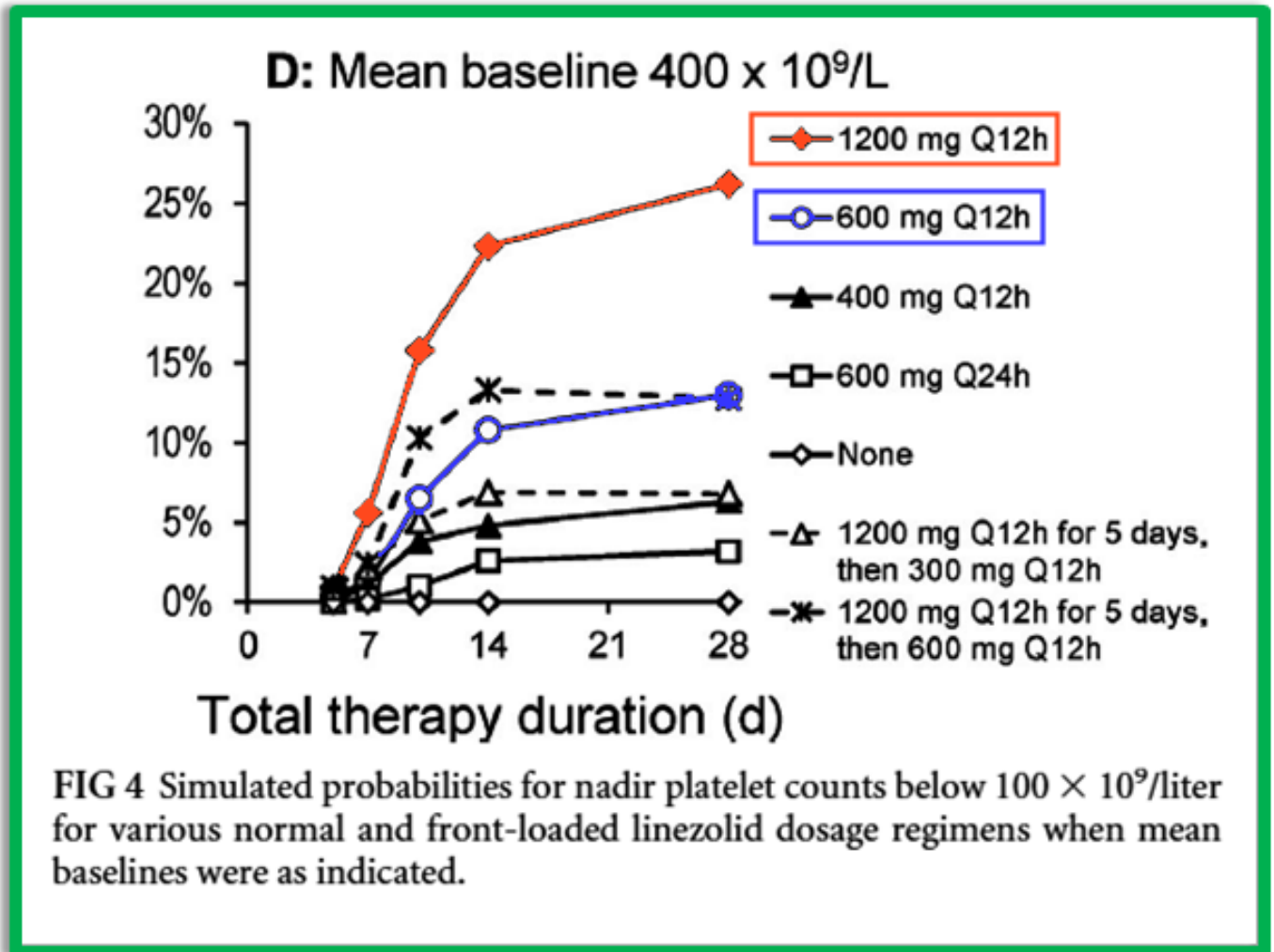
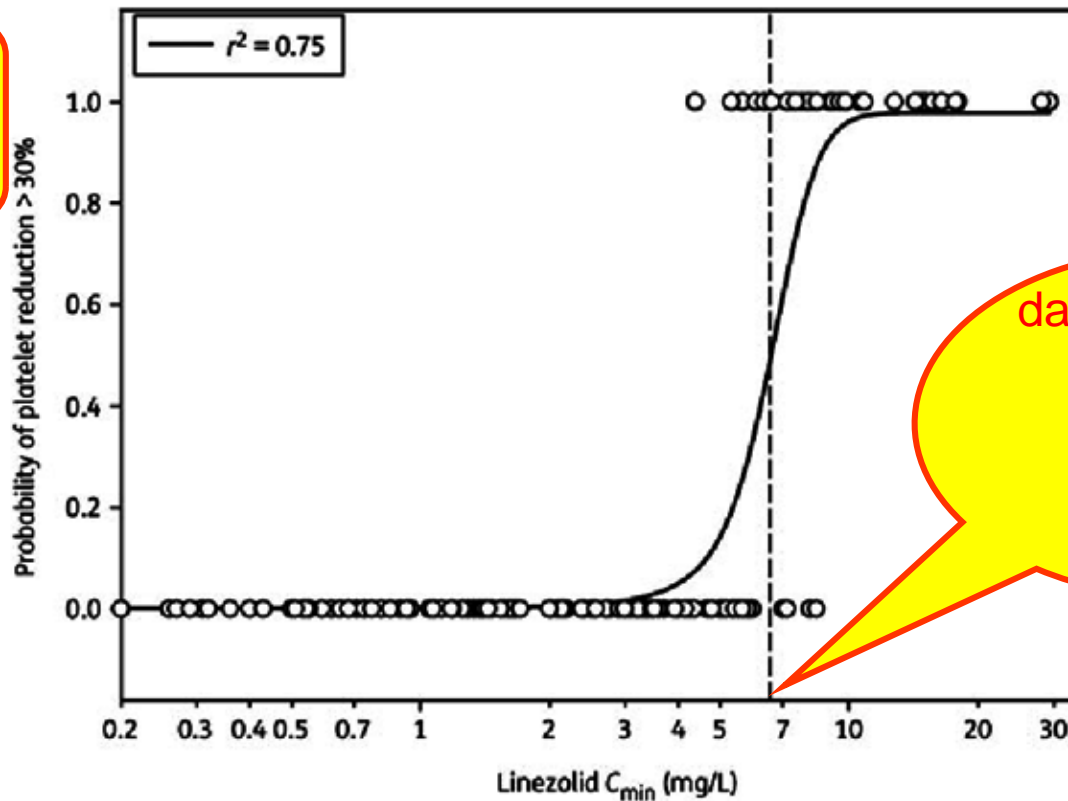

 Jour
 Cl
 Li
 Lau
 Blair
 Drug
 Parsi
 Univ
 Mon
 Mon
 Anti

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



Toxicodynamiek van linezolid: rol van C_{\min}

kans op
bloedplaatjes
vermindering



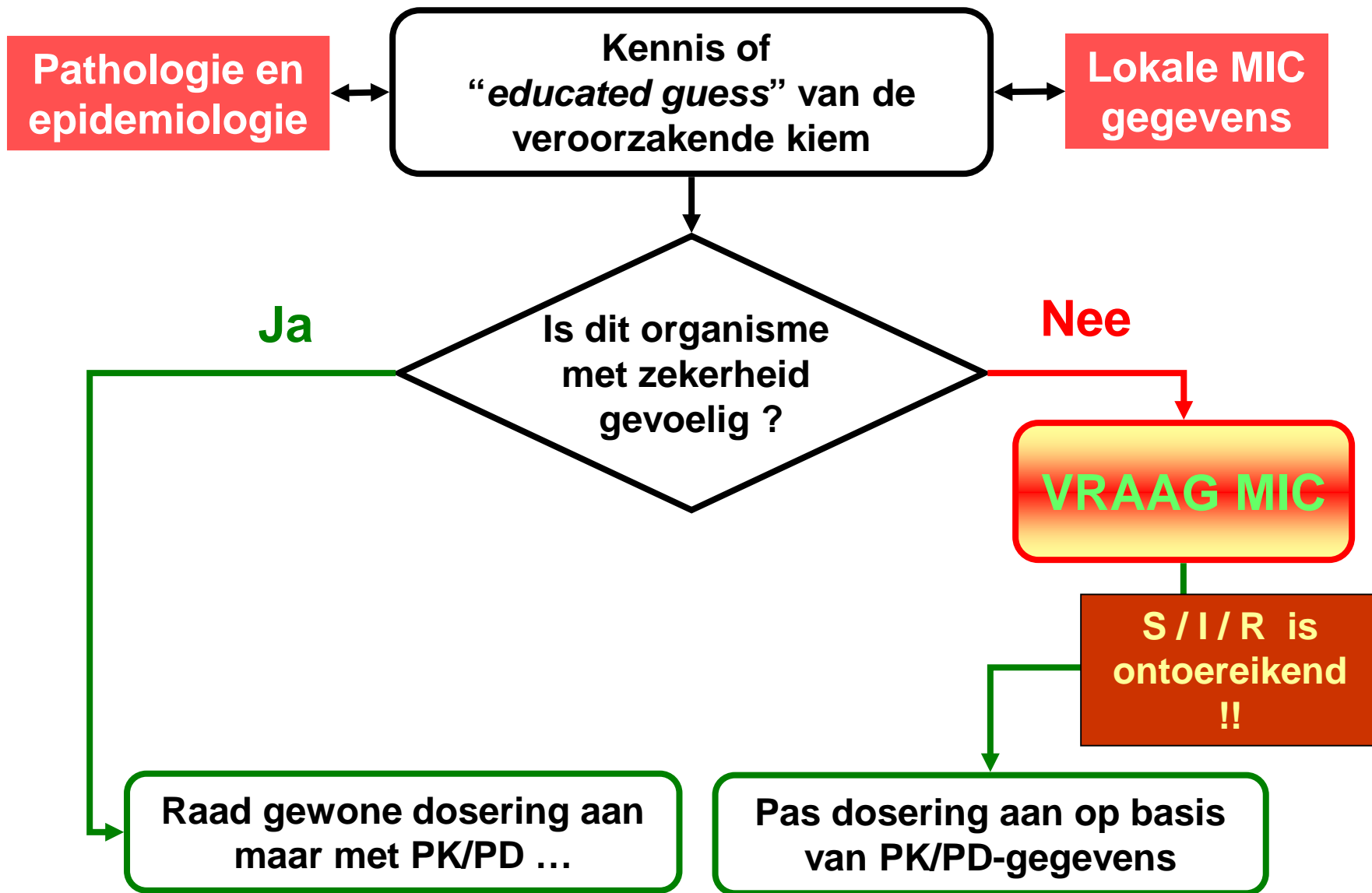
dal concentratie
waarboven
toxiciteit
belangrijk
wordt...

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

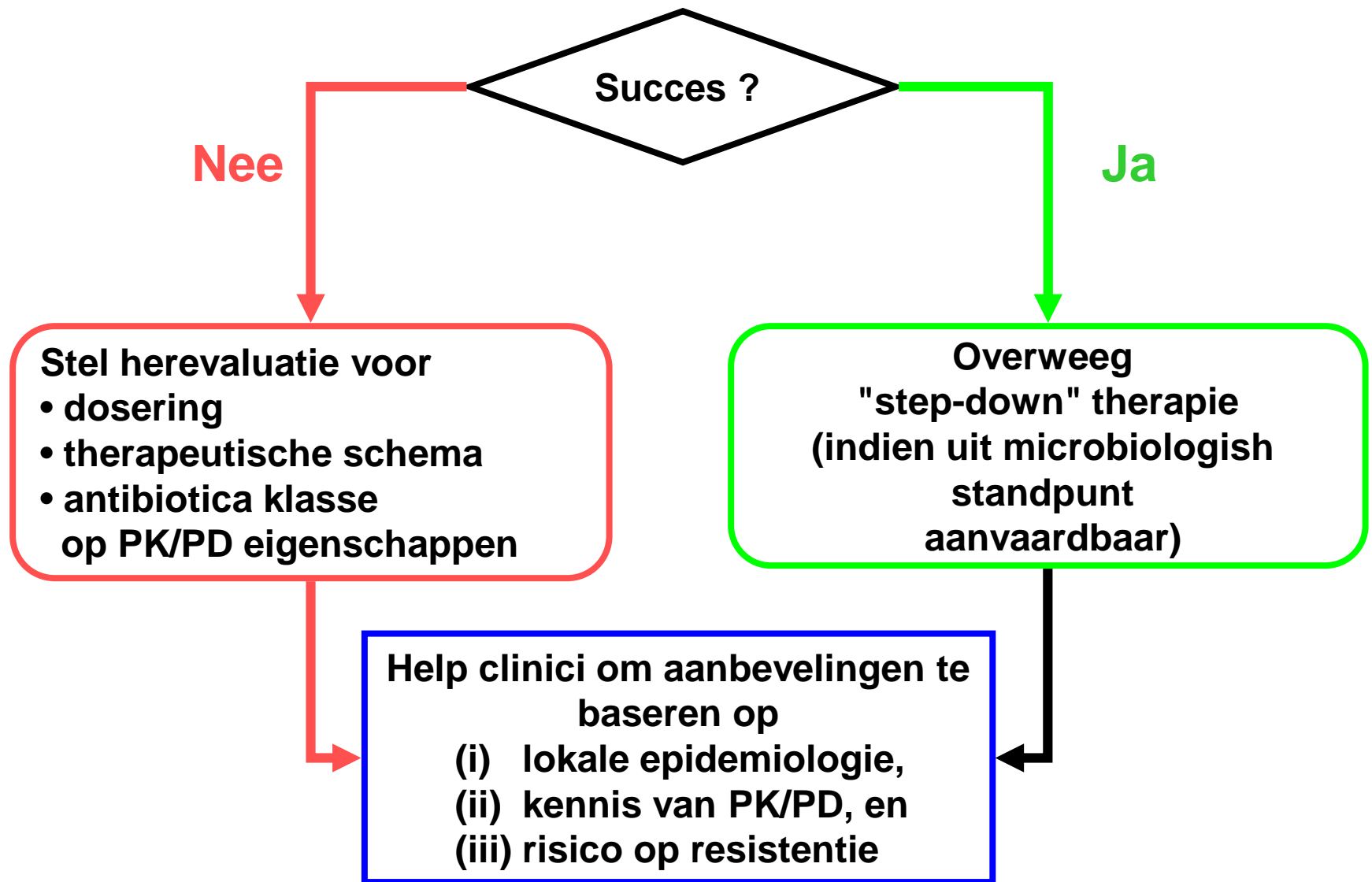
Tot slot !



Enkele sleutels tot succes ...



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



En als U nu een antibioticum moet kopen ...

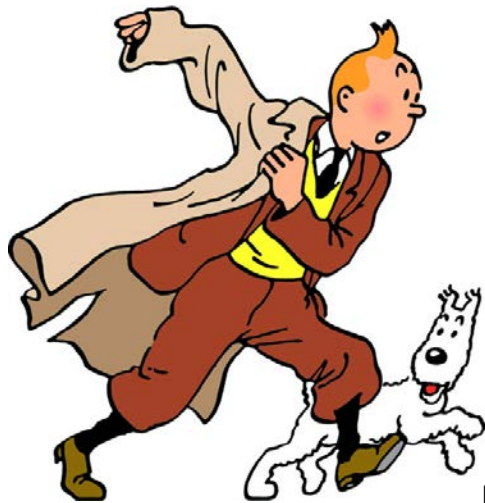


- Ken de lokale epidemiologie...
 - **distributie van de MIC-waarden ...**
- Bereken het PK profiel dat men nodig heeft voor een optimale activiteit tegenover > 90 % van de beoogde kiemen
(in termen van tijd boven de MIC, AUC en/of piek)
 - **neem een veiligheidsmarge in acht (MPC ...)**
- Vergelijk 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 Kalhlmeter (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...

Referenties (PDF)...

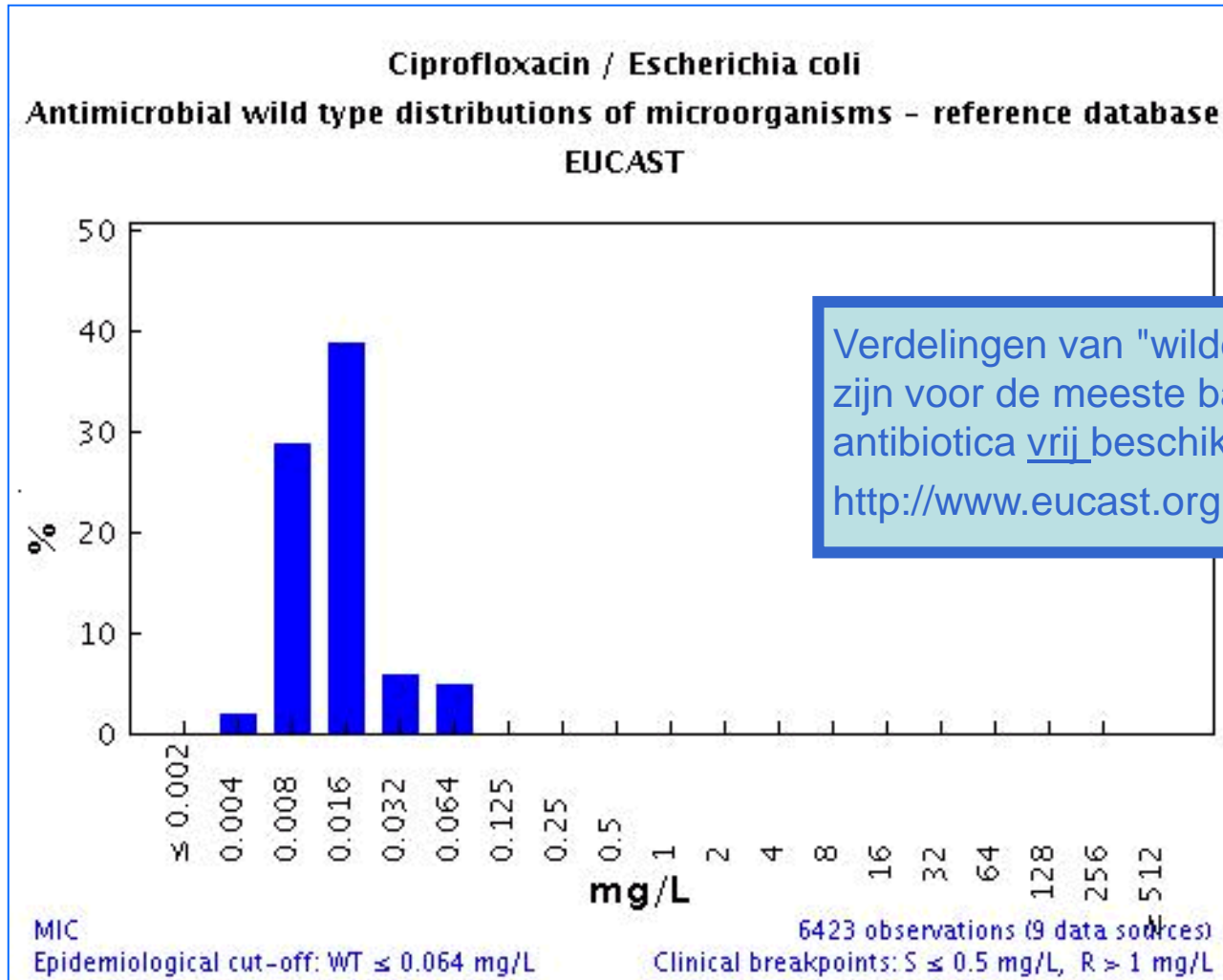
beschikbaar (met de dias) op

<http://www.facm.ucl.ac.be/facm-conferences-nl.htm>



Back-up

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

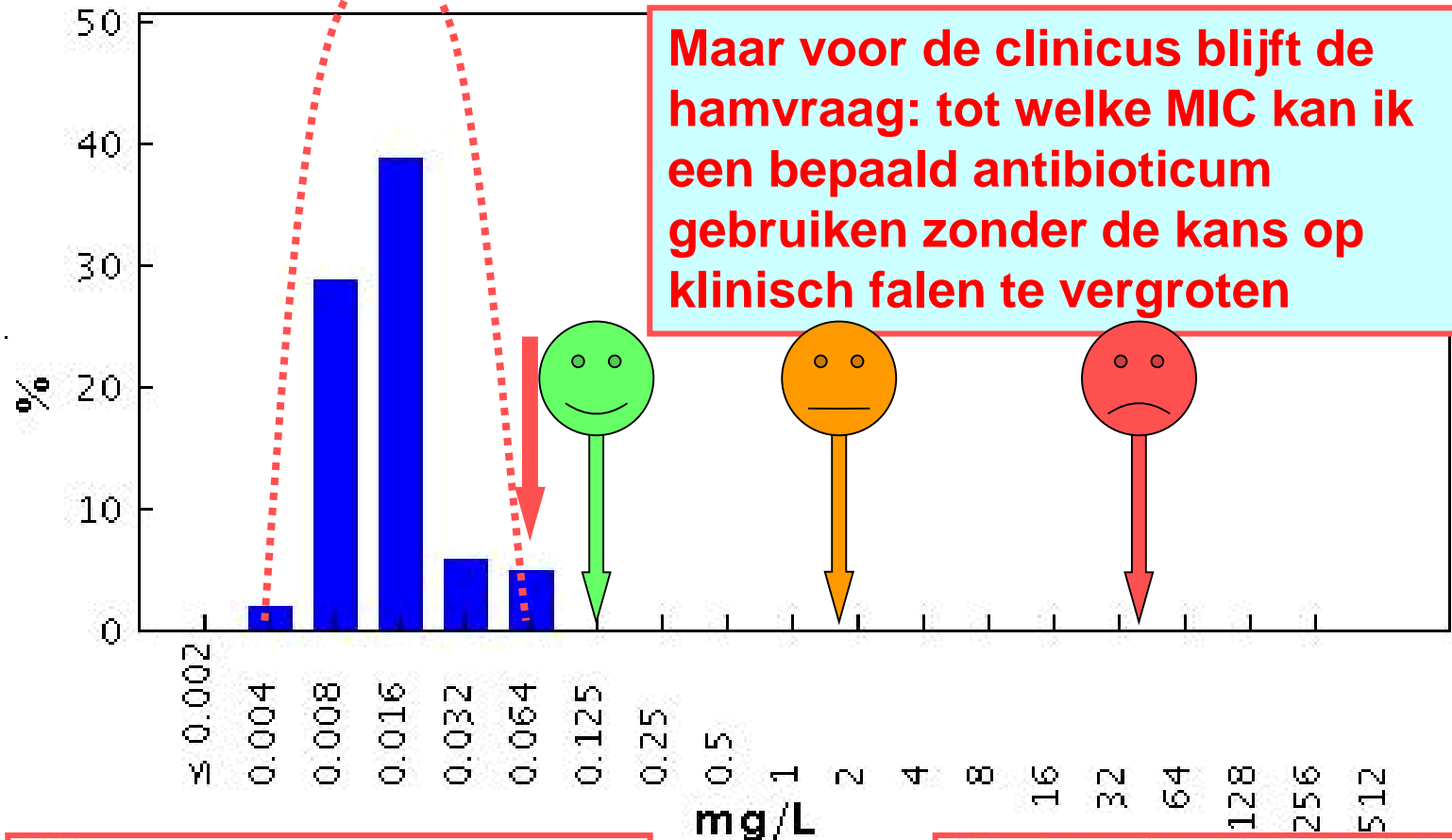


Epidemiologische "cut-off" waarden veranderen **niet** naargelang de omstandigheden ...

Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



Maar voor de clinicus blijft de hamvraag: tot welke MIC kan ik een bepaald antibioticum gebruiken zonder de kans op klinisch falen te vergroten

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>