

# A "Wallonie-Bruxelles"-supported mission of the Université catholique de Louvain to Hanoi

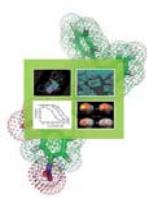


Date	hour	Topic
14/4	8h30	Working with Department of Pharmacy, <b>Bach Mai Hospital (BMH)</b>
	14h00	Working with Department of Pharmacology, <b>HUP</b> (Content: Built up and make use of Molecular Pharmacology Lab)
15/4	8h30	Working with lecturers from Department of Clinical Pharmacy & Department of Pharmacology, <b>HUP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carry out a presentation on how to use a chapter of Dipiro to build up a Pharmacotherapy course</li> <li>• Seminar in Pharmacotherapy</li> </ul>
	14h00	Working with Department of Microbiology, <b>BMH</b>
18/4	whole day	Course on PK/PD of antimicrobials (at <b>HUP</b> ) Audience: lecturers from <b>HUP</b> & doctors, pharmacists from <b>hospitals</b>
19/4	whole day	Course on PK/PD of antimicrobials (at <b>HUP</b> ) Audience: lecturers from <b>HUP</b> & doctors, pharmacists from <b>hospitals</b>
20/4	14h00	Working with Department of Pharmacy & Department of Microbiology, <b>BMH</b>
21/4	8h30	Working with Department of Pharmacoconomics, <b>HUP</b>
	14h00	Working with Department of Pharmacy & Department of Microbiology, <b>BMH</b>
22/4	whole day	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Working with lecturers from Department of Clinical Pharmacy &amp; Department of Pharmacology, <b>HUP</b> and Q/A</li> <li>• Introduction to OK/OD of antibiotics for the medical staff of Hanoi Viet-Duc Hospital</li> </ul>

# Why and will this more than one shot ?

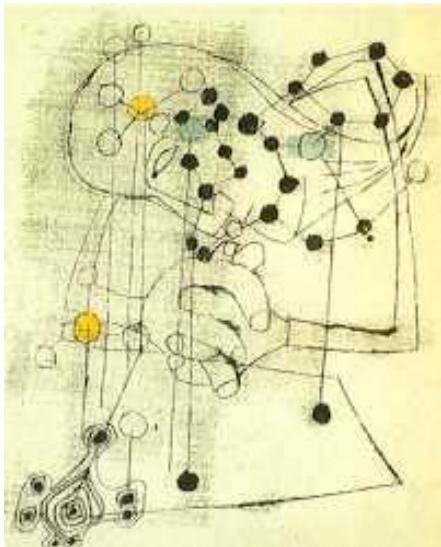
- Official program supported by "Wallonie-Bruxelles" to help implementing "**Clinical Pharmacy**" and "**Optimized use of antibiotics**" in Hanoi through the University of Pharmacy
- Application made in 2009 by the Cellular and Molecular Group of the Louvain Drug Research Institute (UCL) and the University of Pharmacy (Hanoi) for execution in 2010-2012
- This is thus the first part of a two years program during which other UCL missions will be organized, while Vietnamese graduate fellows will come to Belgium for training in these disciplines

# Why UCL and the *Cellular and Molecular Pharmacology* Group at the Louvain Drug Research Institute ?



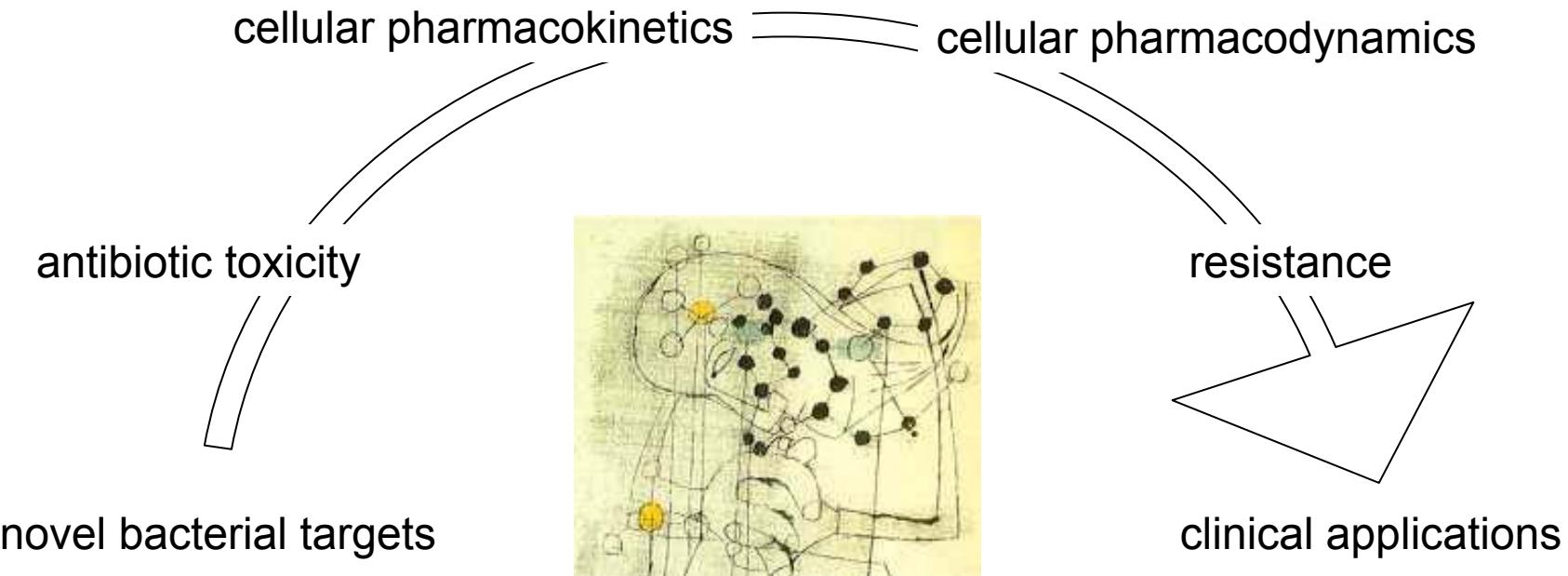


# Our main research interests...



antibiotics: from molecules to man

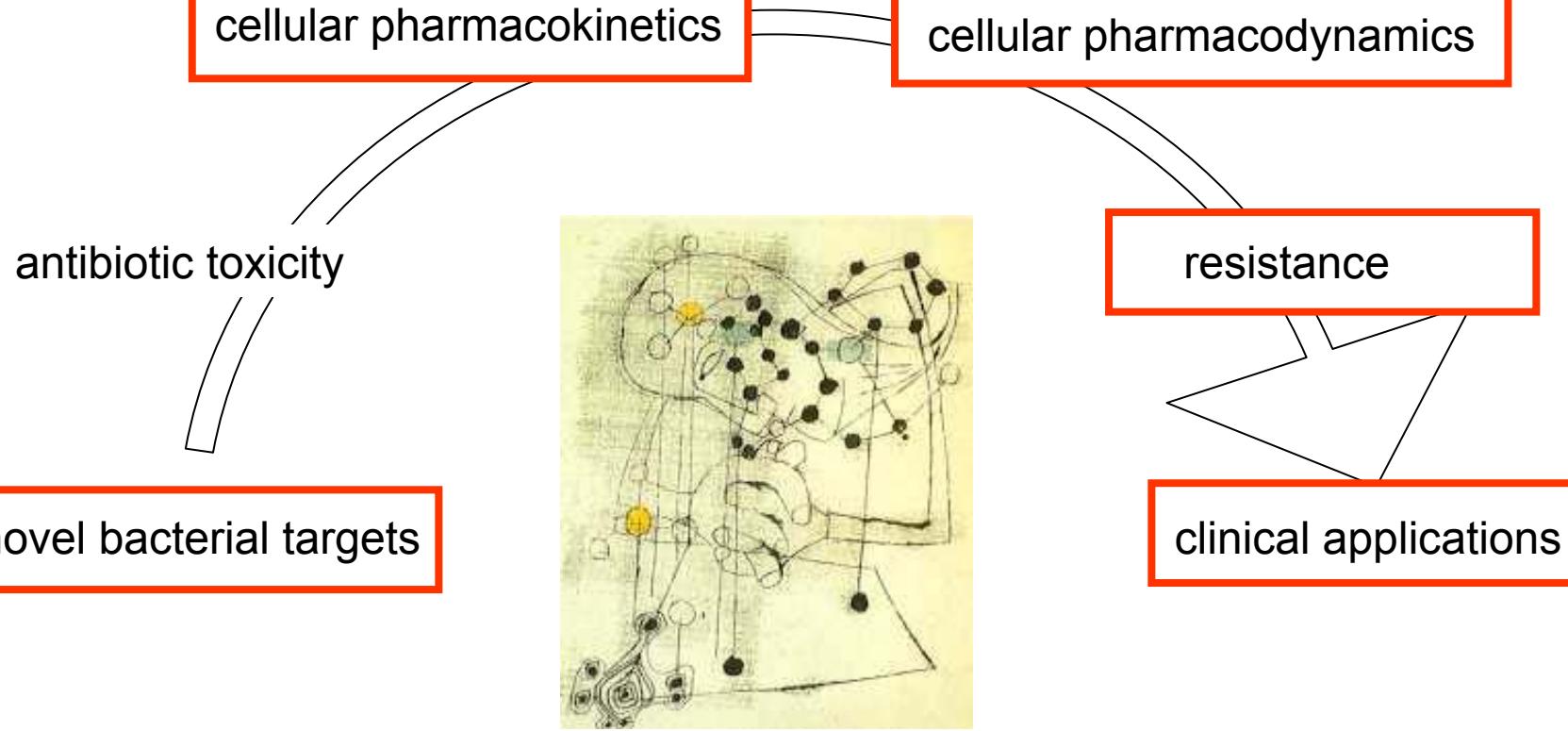
# Our main research interests...



antibiotics: from molecules to man



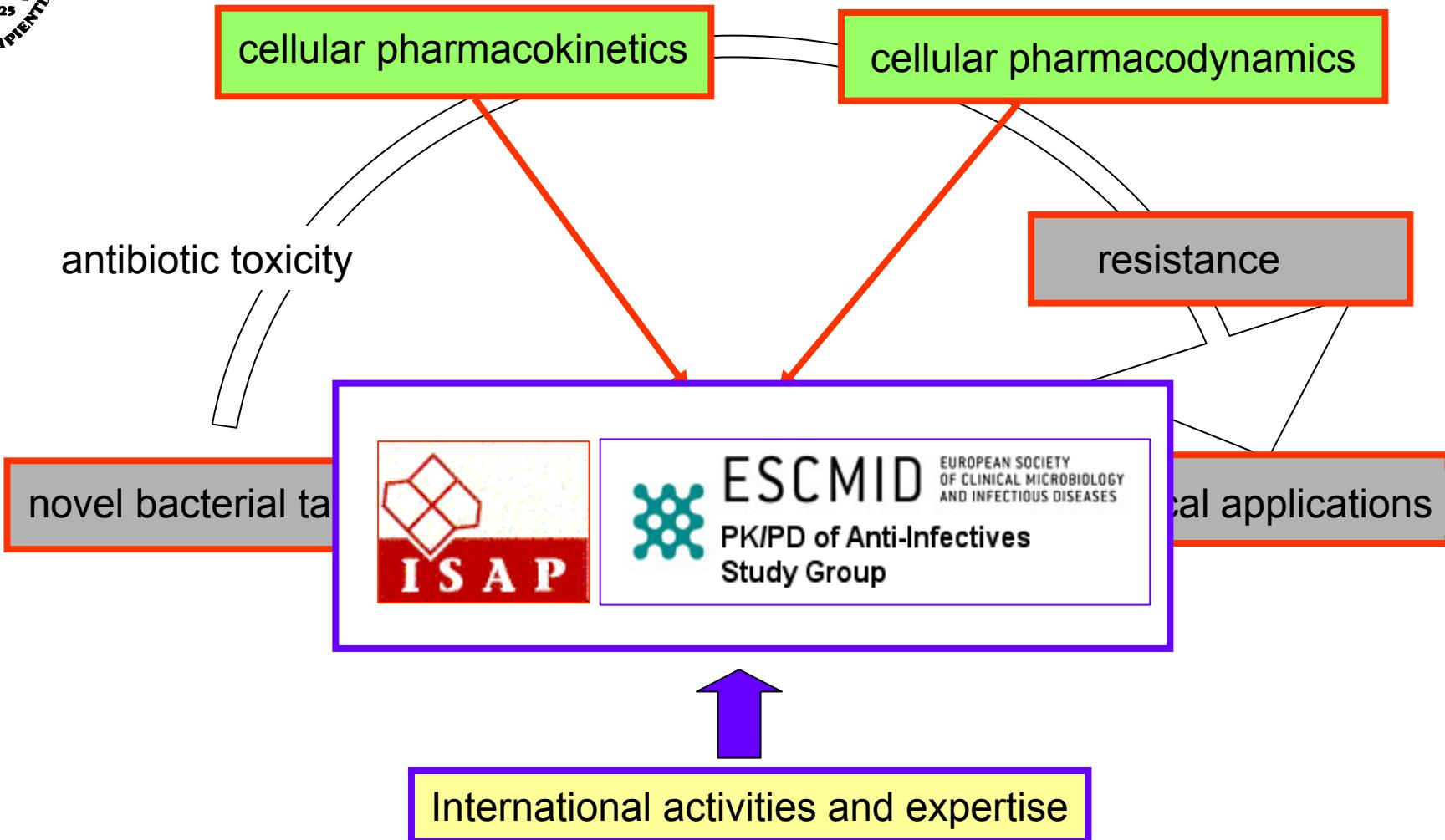
# Main points of collaboration with the UPH



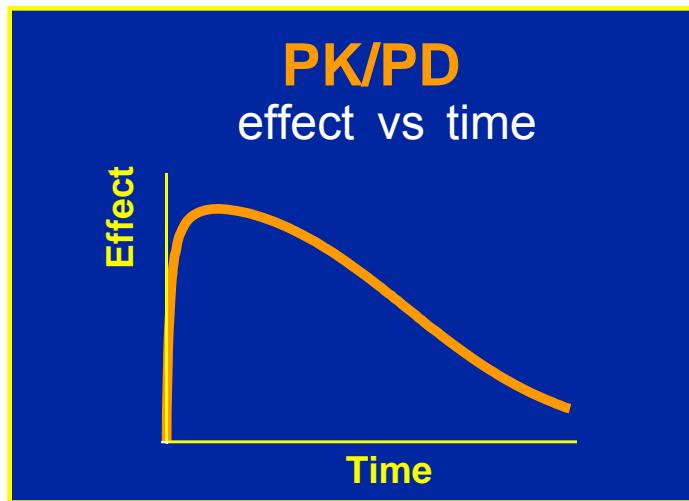
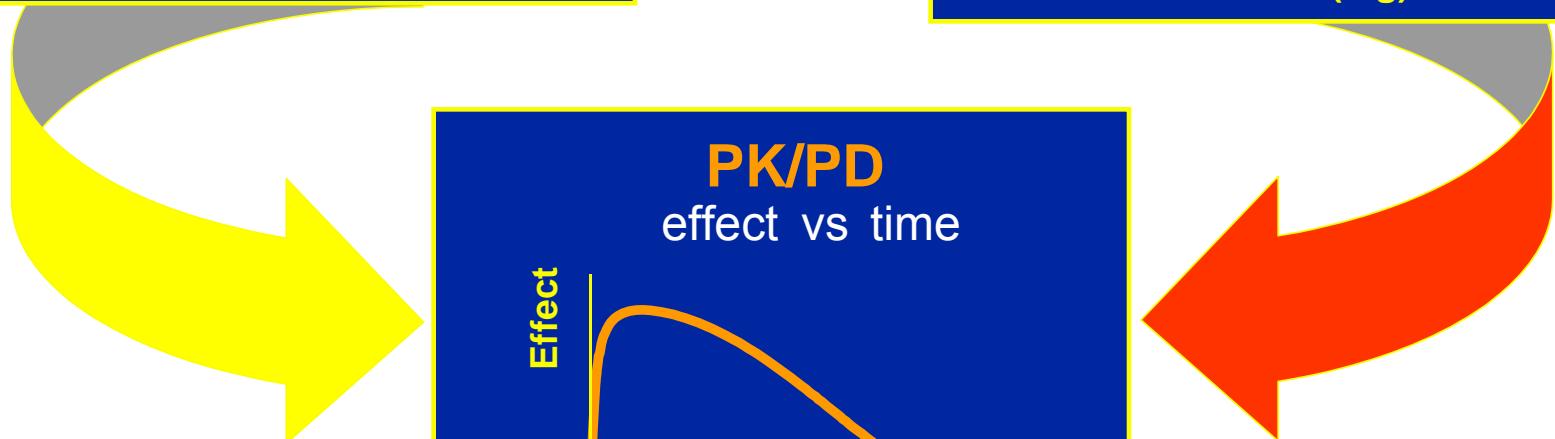
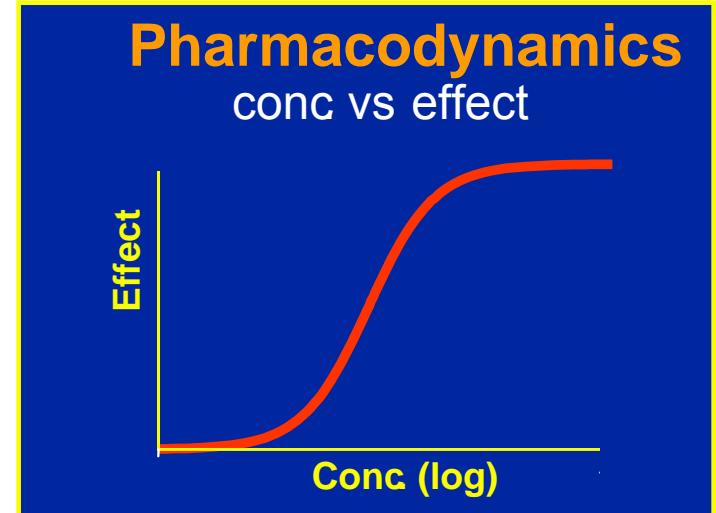
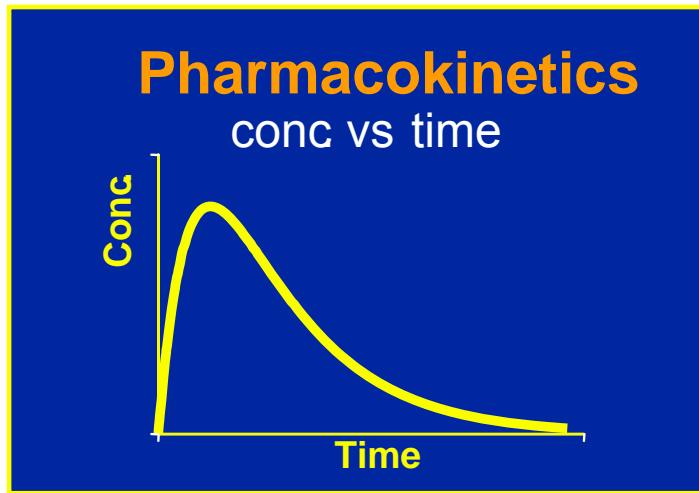
antibiotics: from molecules to man



# Pharmacokinetics/Pharmacodynamics in an important component of our activities



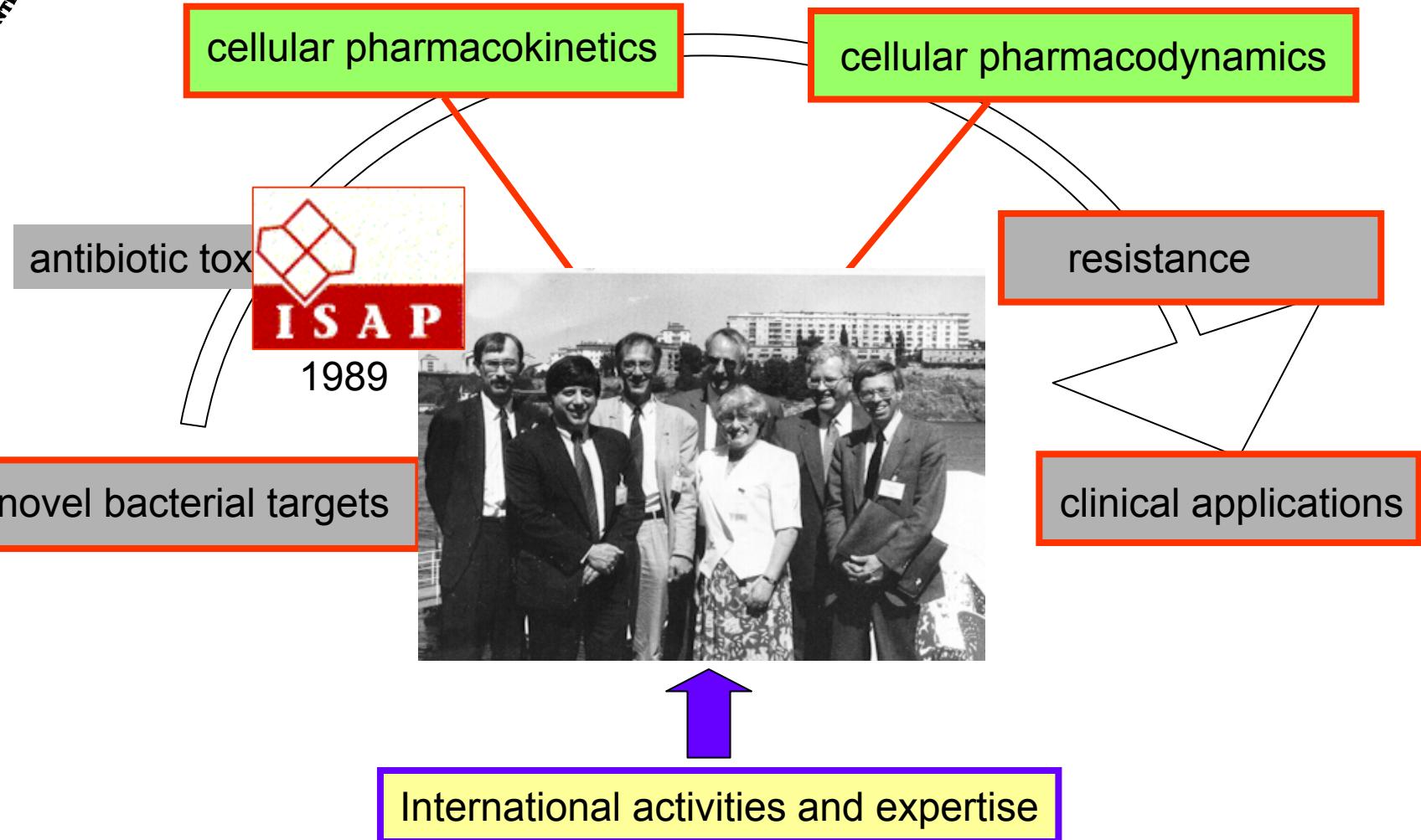
# Pharmacokinetics - Pharmacodynamics



from Derendorf,  
ISAP workshop

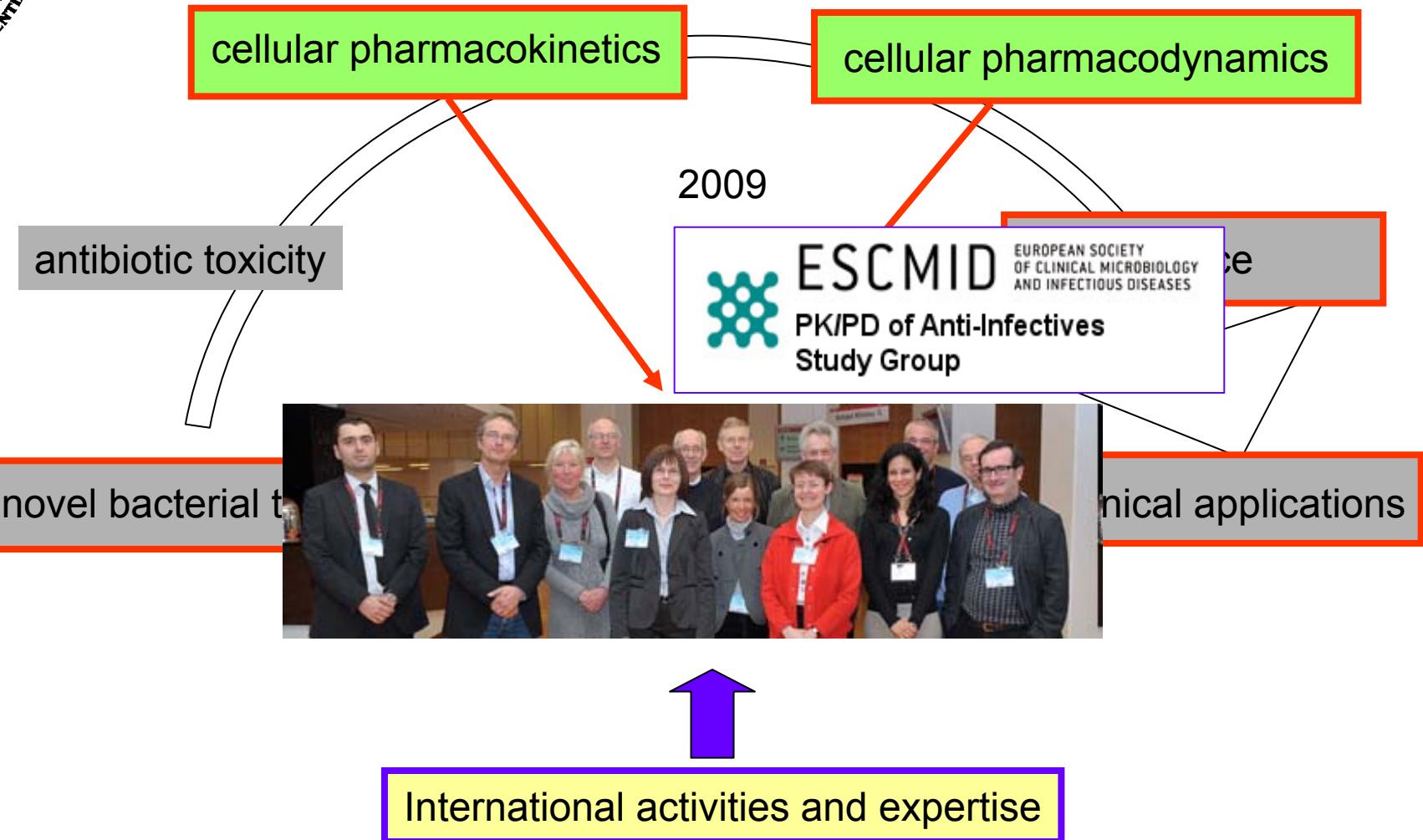


# PK/PD is a long success story with our group...





# PK/PD is a continuing success story with our group...





# Microbial Resistance is also a key point in our activities

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) **51**, 1055–1065

DOI: 10.1093/jac/dkg224

Advance Access publication 14 April 2003

cellular pharmacodynamics

cellular pharmacokinetics

Leading articles

JAC

**Antibiotic efflux pumps in prokaryotic cells: occurrence, impact on resistance and strategies for the future of antimicrobial therapy**

F. Van Bambeke<sup>1\*</sup>, Y. Glupczynski<sup>2</sup>, P. Plésiat<sup>3</sup>, J. C. Pechère<sup>4</sup> and P. M. Tulkens<sup>1</sup>

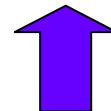
<sup>1</sup>Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, Brussels; <sup>2</sup>Laboratoire de Microbiologie, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Université Catholique de Louvain, Yvoir, Belgium;  
<sup>3</sup>Laboratoire de Bactériologie, Centre Hospitalier Universitaire Jean Minjoz, Besançon, France; <sup>4</sup>Département de Microbiologie, Université de Genève, Geneva, Switzerland

Keywords: antibiotic, efflux, transporters, prokaryotes, resistance

resistance

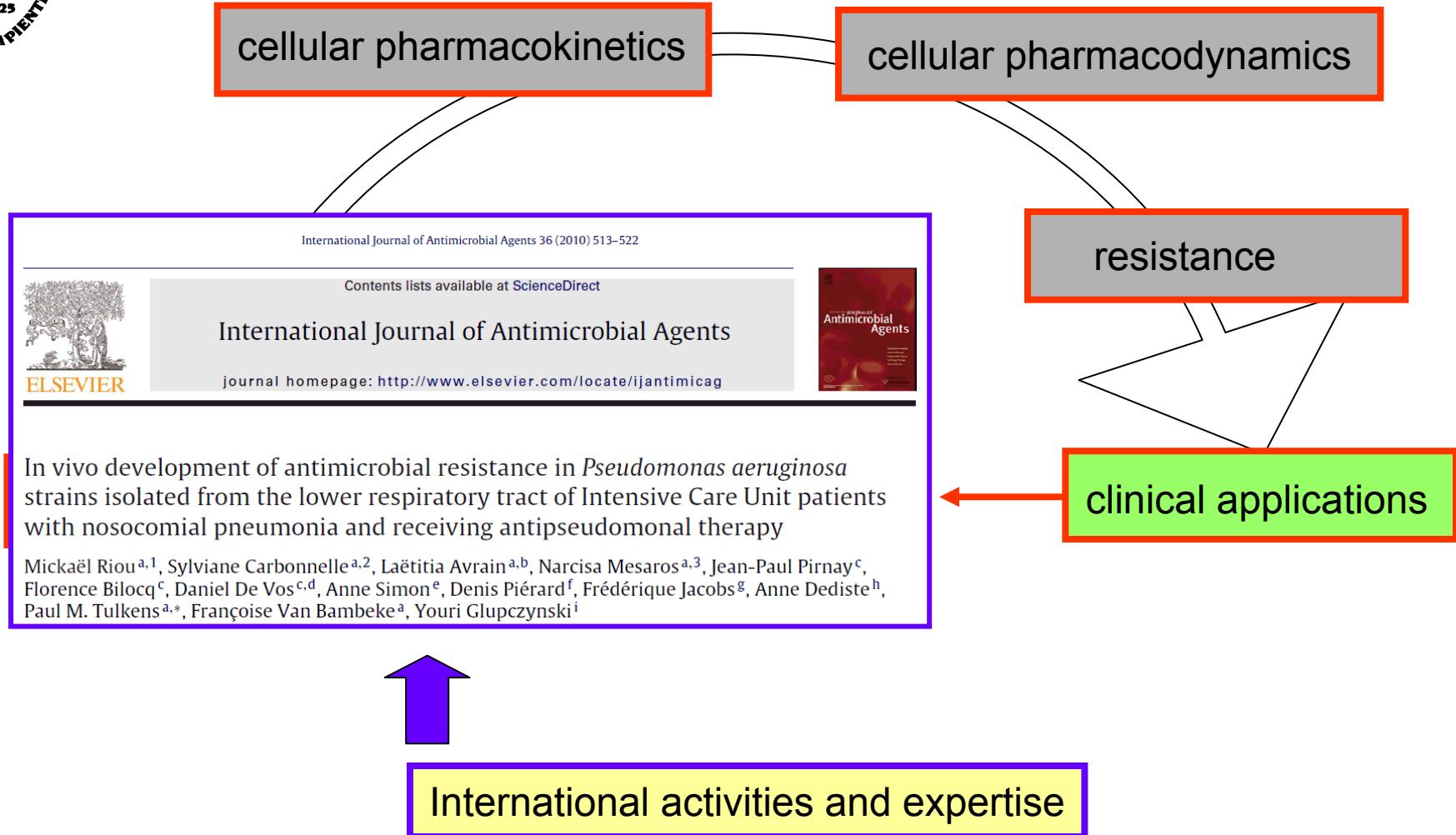
clinical applications

International activities and expertise





# Resistance can be assessed in patients





# Optimizing antibiotics through clinical trials

cellular pharmacokinetics

cellular pharmacodynamics

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 61, 382–388

doi:10.1093/jac/dkm467

Advance Access publication 10 December 2007

JAC

Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection

Raf De Jongh<sup>1</sup>, Ria Hens<sup>1</sup>, Violetta Basma<sup>2</sup>, Johan W. Mouton<sup>3</sup>, Paul M. Tulkens<sup>2\*</sup>  
and Stéphane Carryn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dienst Voor Intensieve Zorgen, Ziekenhuis Oost-Limburg, B-3600 Genk, Belgium; <sup>2</sup>Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles, Belgium; <sup>3</sup>Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Canisius Whilhemina Ziekenhuis, NL-6500 GS Nijmegen, The Netherlands

resistance

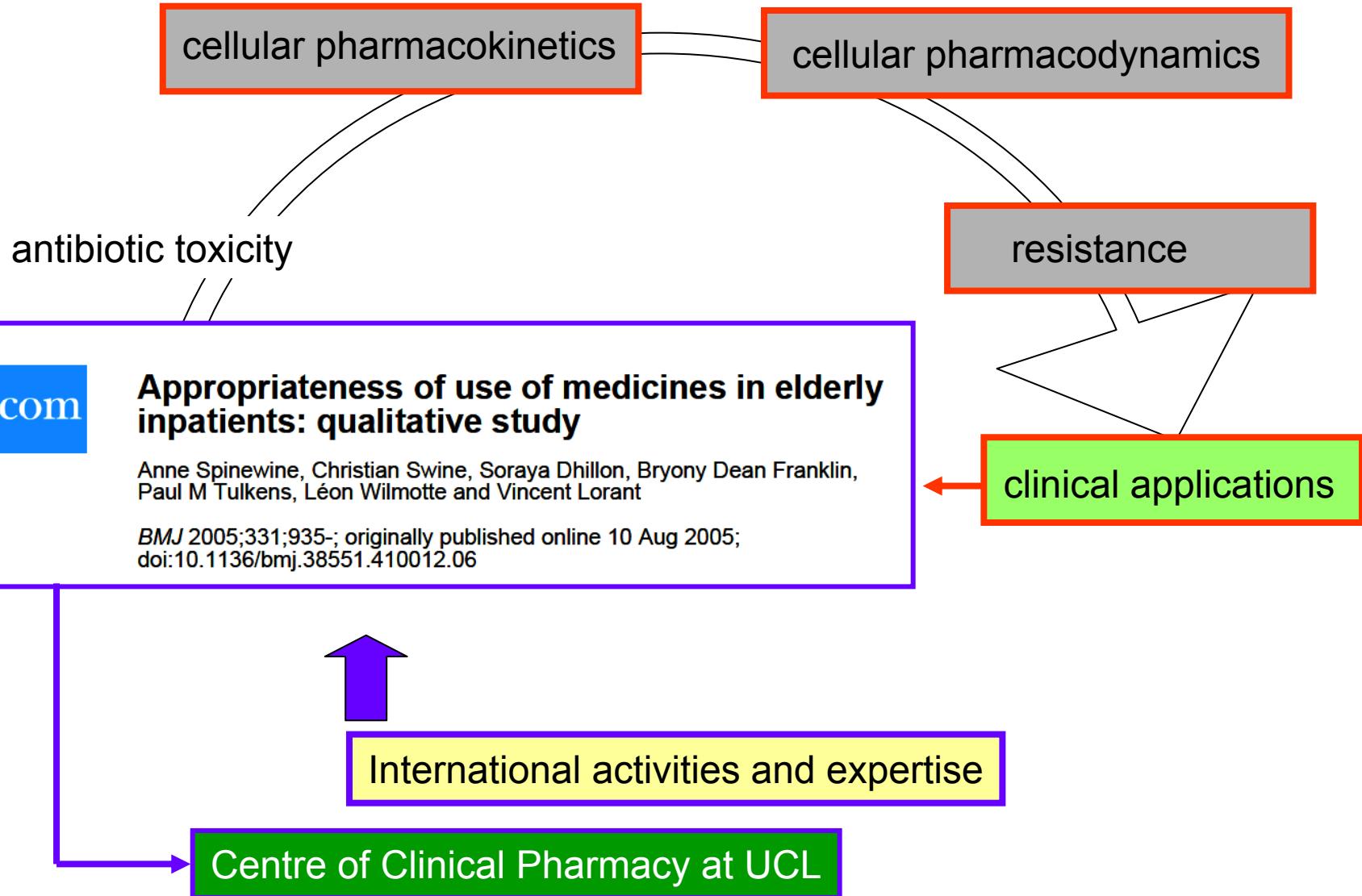
clinical applications



International activities and expertise



# Optmizing other drugs...





# Using basic knowledge to improve drug registration



Paul Ehrlich:

,Frapper fort et  
frapper vite' (Hit hard  
and early) –

Address to the 17th  
International  
Congress of  
Medicine, 1913

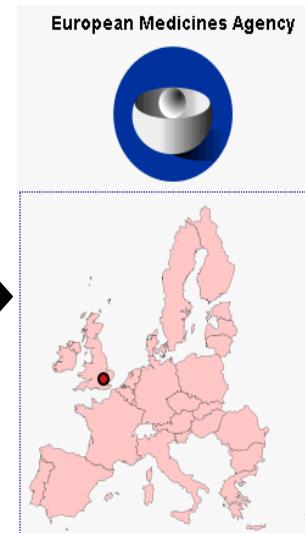
Ehrlich P, Lancet  
1913; 2:445–51.

cellular pharmacokinetics

cellular pharmacodynamics

resistance

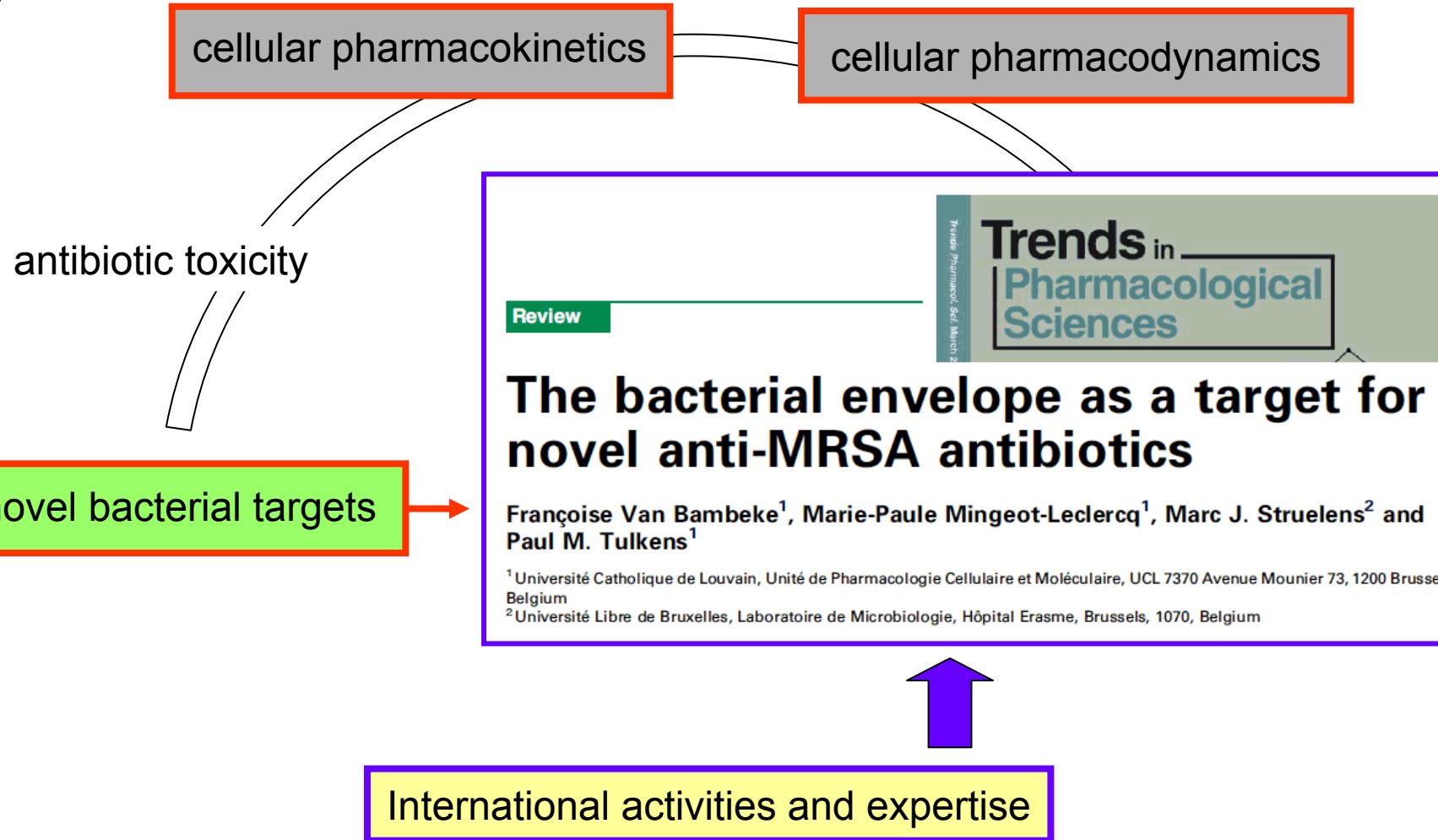
clinical applications



International activities and expertise



# And finding new antibiotics...



# Our laboratory has a long-lasting experience in the training foreign graduate fellows

group leaders



post-docs



doctoral fellows



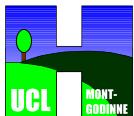
students



in 2011



# And also experience in academic partnerships



Vrije Universiteit Brussel



UNIVERSITY OF  
BIRMINGHAM



# In this context, we had for 2 years and half a very active Vietnamese post-doctoral fellow

- supported first by the programme "Research in Brussels" of the "Région Bruxelloise" (in 2007)
- and then by the "Fonds de la Recherche Scientifique" (in 2008-2009)



# And he was successful...



Prix "AORIC" remis à Paris, France, pour le meilleur travail d'antibiothérapie expérimentale

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2009, p. 1434–1442  
0066-4804/09/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.01145-08  
Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 53, No. 4

## Intracellular Activity of Antibiotics in a Model of Human THP-1 Macrophages Infected by a *Staphylococcus aureus* Small-Colony Variant Strain Isolated from a Cystic Fibrosis Patient: Pharmacodynamic Evaluation and Comparison with Isogenic Normal-Phenotype and Revertant Strains<sup>†</sup>

Hoang Anh Nguyen,<sup>1</sup> Olivier Denis,<sup>2</sup> Anne Vergison,<sup>3</sup> Anne Theunis,<sup>4</sup> Paul M. Tulkens,<sup>1</sup> Marc J. Struelens,<sup>2</sup> and Françoise Van Bambeke<sup>1\*</sup>

*Université Catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute, Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire,<sup>1</sup> and Hôpital Erasme, Department of Microbiology, Laboratoire de Référence MRSA-Staphylocoques,<sup>2</sup> Hôpital des Enfants Reine Fabiola, Département de Maladies Infectieuses Pédiatriques,<sup>3</sup> and CHU Saint Pierre-Huderf-CHU Brugmann, Département Interhospitalier de Dermatologie,<sup>4</sup> Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium*

# very successful...



Prix "AORIC" remis à Paris, France, pour le meilleur travail d'antibiothérapie expérimentale

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2009, p. 1443–1449  
0066-4804/09/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.01146-08  
Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 53, No. 4

## Intracellular Activity of Antibiotics in a Model of Human THP-1 Macrophages Infected by a *Staphylococcus aureus* Small-Colony Variant Strain Isolated from a Cystic Fibrosis Patient: Study of Antibiotic Combinations<sup>V†</sup>

Hoang Anh Nguyen,<sup>1</sup> Olivier Denis,<sup>2</sup> Anne Vergison,<sup>3</sup> Paul M. Tulkens,<sup>1</sup>  
Marc J. Struelens,<sup>2</sup> and Françoise Van Bambeke<sup>1\*</sup>

Université Catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute, Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire,<sup>1</sup> and Hôpital Erasme, Department of Microbiology, Laboratoire de Référence MRSA-Staphylocoques,<sup>2</sup> and Hôpital des Enfants Reine Fabiola, Département de Maladies Infectieuses Pédiatriques,<sup>3</sup> Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

**Based on what he learned in Belgium, the following seemed possible at UPH and Hanoi ...**

- **Launching clinical pharmacy in Vietnam...**
  - Creating a strong basis for Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of antibiotics in Vietnamese hospitals and at the University of Pharmacy
  - Creating a "Drug Information Center" for the country
  - Creating the basis for a strong Pharmacoeconomy group

"Core program" of the Wallonie-Bruxelles project

# But what is clinical pharmacy ?

The screenshot shows a Mozilla Firefox browser window. The title bar reads "Centre de pharmacie clinique (UCL-Bxl) - Mozilla Firefox". The address bar shows the URL <http://www.farm.ucl.ac.be/cfcl/intro-fr.htm>. The page content is as follows:

**UCL** **Université Catholique de Louvain (UCL-Bruxelles)**  
**Louvain Drug Research Institute (Département des Sciences Pharmaceutiques)**  
**Centre de Pharmacie clinique**

---

[English](#) |  [In het Nederlands](#)

---

La pharmacie clinique est une pratique pharmaceutique centrée sur le patient. Le pharmacien clinicien s'engage à assumer envers les patients la responsabilité de l'atteinte clinique des objectifs préventifs, curatifs ou palliatifs de la pharmacothérapie. Il est donc très proche du patient lui-même, et très proche également des médecins et autres professionnels de la santé. La pharmacie clinique se pratique depuis de nombreuses années en Amérique du Nord et en Angleterre  
(voir [A. Spinewine, Louvain Med. 122:127-139, 2003](#) pour une description des réalisations étrangères et des potentialités identifiées en Belgique en 2002).

Le **Centre de Pharmacie clinique** a été créée de façon informelle en 2003 pour accueillir les activité de recherche et d'enseignement (3ème cycle) de notre Université et des hôpitaux affiliés. Une procédure de reconnaissance et d'intégration dans l'organigramme officiel de l'Université est en cours (intégration dans le cadre du "[Louvain Drug Research Institute](#)").

**Beaucoup d'informations supplémentaires sur le site du centre de pharmacie clinique:**  
**<http://www.farm.ucl.ac.be/cfcl>**

# Un peu de sémantique...

- **Pharmacologie:**

discipline scientifique du vivant, subdivision de la biologie, qui étudie les **mécanismes** d'interactions entre une substance active et l'organisme dans lequel il évolue, de façon à pouvoir **ensuite** utiliser ces résultats à des fins thérapeutiques (pharmacothérapie)

- **Pharmacie:**

La pharmacie (du grec φάρμακον/pharmakôn signifiant drogue, venin ou poison) est la science s'intéressant à la conception, au mode d'action, à la **préparation** et à la **dispensation** des médicaments.

- **Pharmacie clinique:**

La pharmacie clinique est une pratique pharmaceutique **centrée sur le patient**, pour

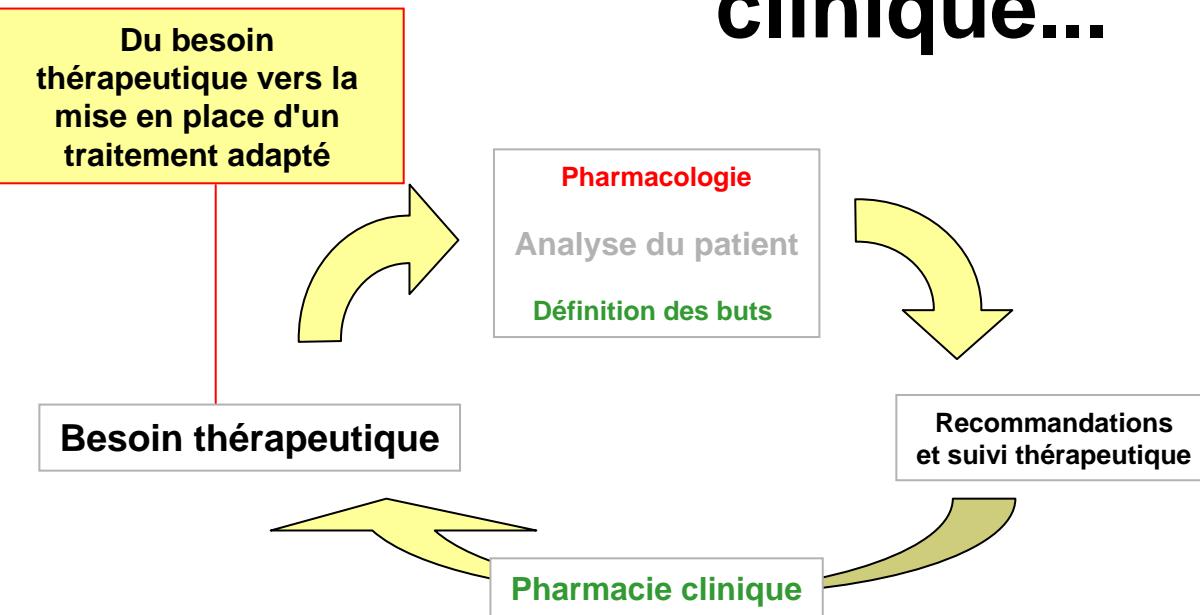
- assurer un **usage** aussi **efficace** et aussi **sûr** que possible des médicaments tels que prescrits et/ou existants
- assurer une **optimisation** de l'**usage des médicaments** (actuels ou nouveaux) susceptible d'en augmenter l'efficacité, d'en diminuer les effets indésirables, et, diminuer le coût global.

# A quoi s'engage le pharmacien clinicien ?

- En apportant ses "soins pharmaceutiques", le pharmacien s'engage à assumer envers les patients la responsabilité de l'atteinte clinique des objectifs préventifs, curatifs ou palliatifs de la pharmacothérapie mise en place par (ou en concertation étroite) avec le médecin
- Cet engagement peut s'exercer
  - vis-à-vis d'un patient ou
  - d'un groupe de patients précis, aussi bien en milieu ambulatoire qu'hospitalier, ou
  - dans un cadre sociétal immédiat ou de progrès futur

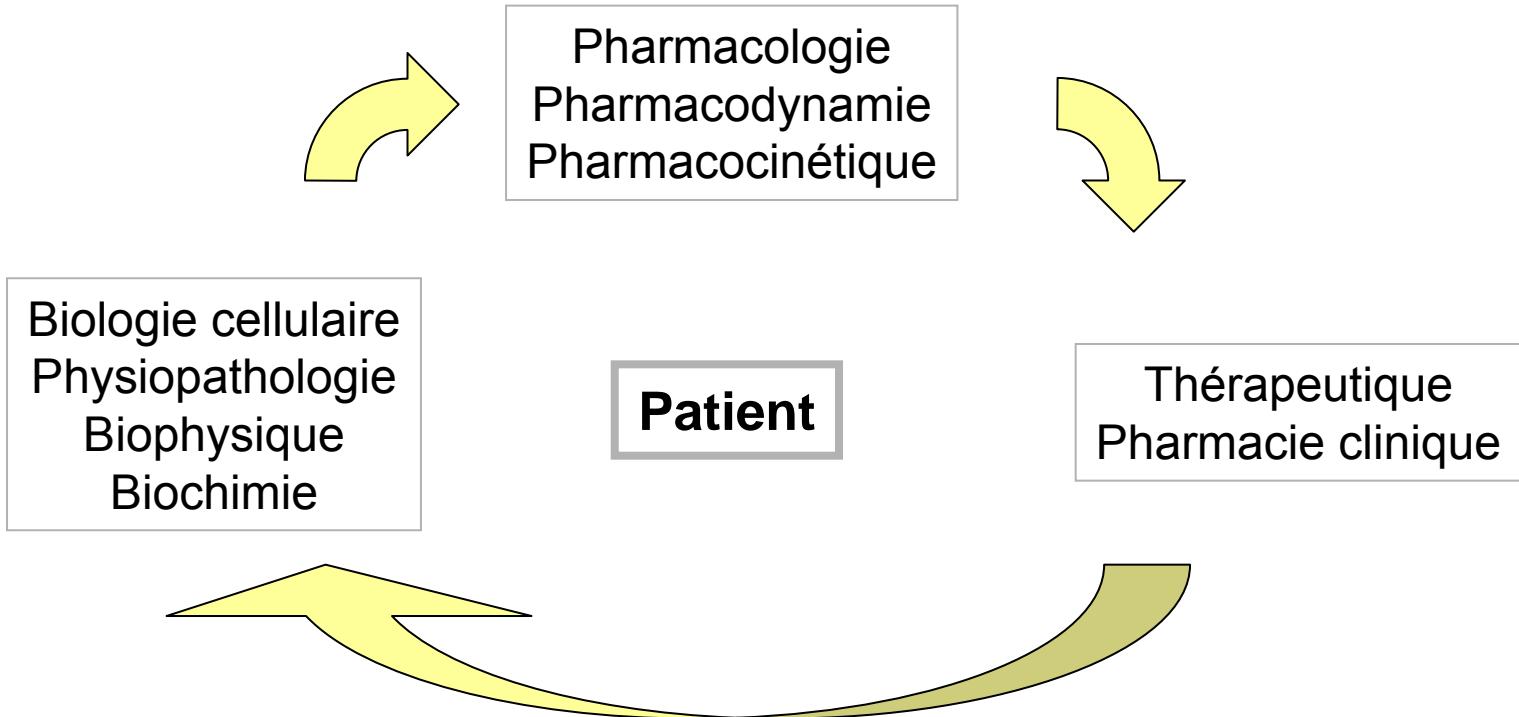


# Le modèle anglais de pharmacie clinique...





# Le modèle américain de pharmacie clinique



# From the laboratory to the clinics ...

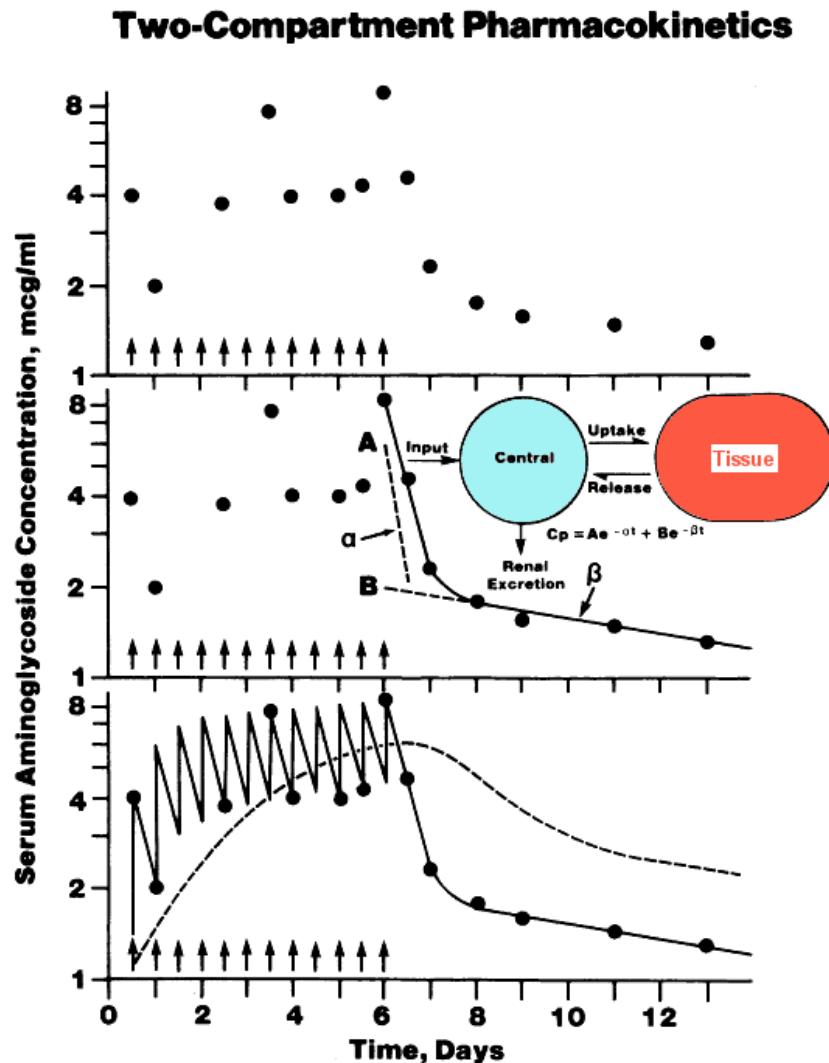


FIG. 1. Protocol for patient studies and data analysis, including peak and trough serum concentrations during multiple-dose therapy, the two-compartment open model used to fit the washout data in the center frame, and the fitted serum concentrations as a solid line in the bottom frame. Also shown is the simulated peripheral compartment uptake amount as a dashed line (scale,  $\times 10$ ).

Vol. 19, No. 1

## Pharmacokinetics Patients

JEROME J. SCHENTAG<sup>1\*</sup>

Departments of Medicine<sup>3</sup> and  
New York 14209



JJ Schentag, PharmD

# From the laboratory to the clinics ...

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 1981, p. 147-152  
0066-4804/81/010147-06\$02.00/0

Vol. 19, No. 1

## Amikacin and Gentamicin Accumulation Pharmacokinetics and Nephrotoxicity in Critically Ill Patients

MARGARET A. FRENCH,<sup>1</sup> FRANK B. CERRA,<sup>2</sup> MARTIN E. PLAUT,<sup>3</sup> AND JEROME J. SCHENTAG<sup>1\*</sup>

Clinical Pharmacokinetics Laboratory,<sup>1</sup> Millard Fillmore Hospital, and the Departments of Medicine<sup>3</sup> and Surgery,<sup>2</sup> State University of New York at Buffalo, Buffalo, New York 14209



JJ Schentag, PharmD

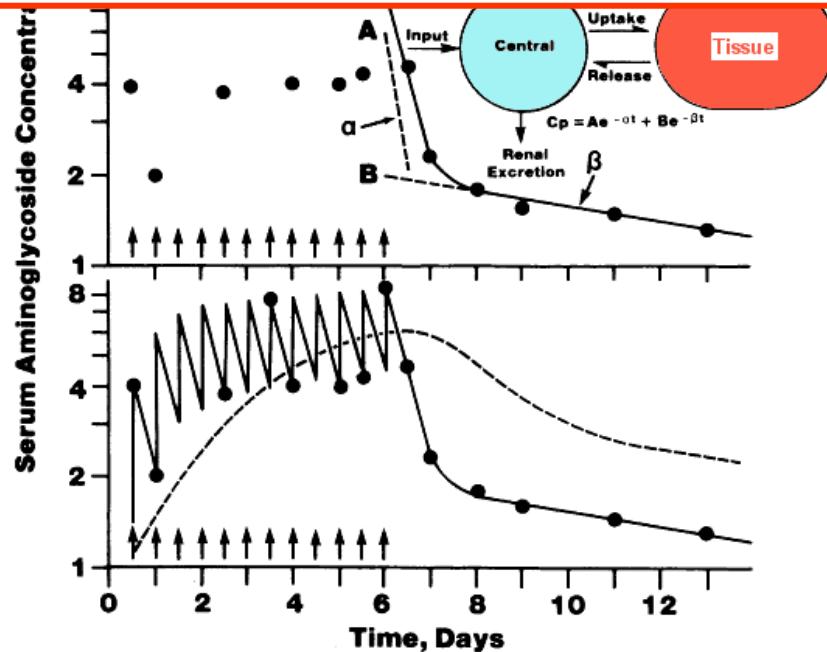
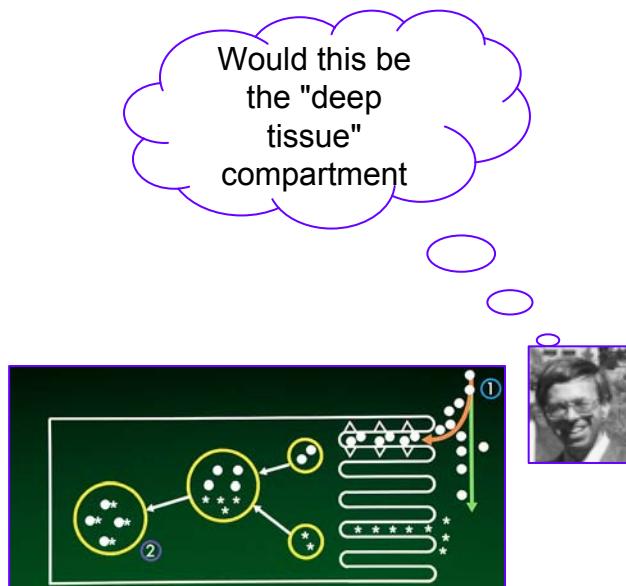


FIG. 1. Protocol for patient studies and data analysis, including peak and trough serum concentrations during multiple-dose therapy, the two-compartment open model used to fit the washout data in the center frame, and the fitted serum concentrations as a solid line in the bottom frame. Also shown is the simulated peripheral compartment uptake amount as a dashed line (scale,  $\times 10$ ).



or where PharmD and MD meet ...

# Optimisation des antibiotiques...

LOUVAIN MED. 118: 43-63, 1999.

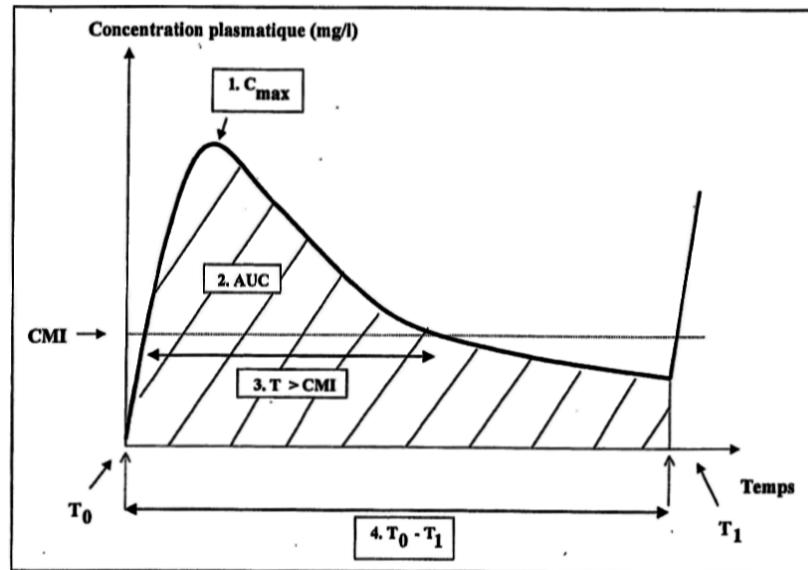


Fig. 2

Paramètres pharmacocinétiques d'un antibiotique à considérer dans l'étude de ses propriétés pharmacodynamiques. Les paramètres directs d'intérêt sont la concentration maximale ( $C_{max}$ ), l'aire sous la courbe (AUC de la fonction concentration x temps), le temps pendant lequel la concentration est supérieure à la CMI ( $t > CMI$ ) et le temps séparant deux expositions successives ( $T_1 - T_0$ ). Les paramètres dérivés les plus importants sont le rapport  $C_{max}/CMI$  et le rapport AUC/CMI (appelé AUIC qui est l'acronyme de *Area Under the curve divided by the minimum Inhibitory Concentration*) (emprunté à W.A. Craig)

LOUVAIN MED. 118: 43-63, 1999.

## OPTIMISATION DES TRAITEMENTS ANTIBACTÉRIENS SUR BASE DE PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DES ANTIBIOTIQUES

(Mise au point basée sur les exposés des Professeurs W.A. Craig, M.D.<sup>1</sup>,  
— I.J. Schentag, Pharm. D.<sup>2</sup> et Ch. Nightingale, Pharm. D.<sup>3</sup>,  
ainsi que sur une analyse de la littérature)

F. VAN BAMBEKE, D. TYTECA,  
Y. OUADRHIRI et P.M. TULKENS

Paramètres pharmacocinétiques prédictifs de l'efficacité des antibiotiques dans des modèles animaux et en clinique humaine

Classe d'antibiotique	Paramètre prédictif d'efficacité chez l'animal	Paramètre en relation avec l'efficacité chez l'homme
β-lactames pénicillines céphalosporines carbapénèmes	$t > CMI$	$t > CMI$ (AUIC)
Aminoglycosides	AUIC (Pic/CMI)	Pic/CMI (AUIC)
Fluoroquinolones	AUIC (Pic/CMI)	AUIC (Pic/CMI)

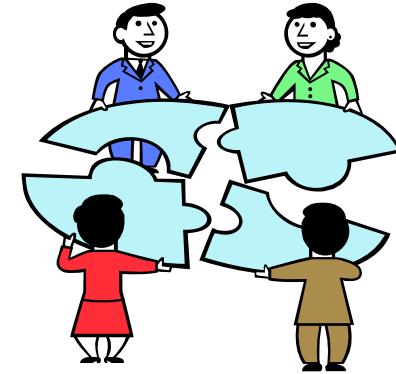
# Intérêts généraux

- Intérêts démontré à plusieurs points de vue :
  - **Clinique**
    - ↑ efficacité des médicaments (et des antibiotiques en particulier)
    - ↓ événements iatrogènes (ADEs), morbidité, mortalité)
  - **Économique**
    - ↓ Coûts directs (médicaments)
    - ↓ Coûts indirects (effets secondaires, durée de séjour,...)
  - **Satisfaction du patient**

Bond, Pharmacotherapy 1999-2003 – Spinewine, Louvain Medical 2003 - Glen et coll., Pharmacotherapy 2003

# Intérêt pour les médecins

- Continuité des traitements
- Support à la prescription / suivi
- Réponses aux questions
  - P ex interactions, effets secondaires, adaptation doses,...

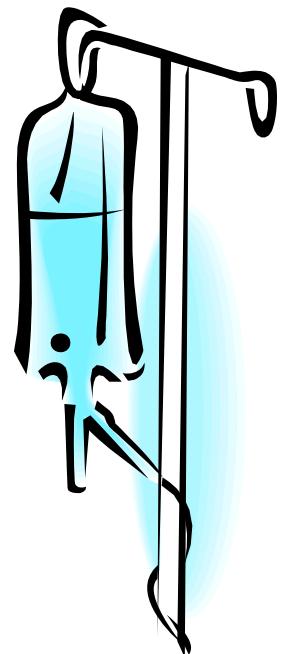


- Support en ce qui concerne le médicament
- Formation / gain de temps



# Intérêt pour les équipes infirmières

- Support pour l'administration et le conseil au patient
  - iv: dilution, compatibilités, stabilité
  - Matin? Midi? Soir?
  - Couper / broyer les médicaments?
  - Administration via sonde?
  - Information / formation médicaments  
(pourquoi, comment, combien, ... )



# Mais faisons-nous déjà cela en Belgique ?

LOUVAIN MED. 122: 127-139, 2003.

## LA PHARMACIE CLINIQUE, UNE NOUVELLE ORIENTATION PHARMACEUTIQUE AU SERVICE DES PATIENTS: RÉALISATIONS À L'ÉTRANGER ET POSSIBILITÉS EN BELGIQUE

A. SPINEWINE<sup>1</sup>

Mots clefs: évaluation; hôpital; patient; pharmacie clinique; pharmacoéconomie; pharmacothérapie

### RÉSUMÉ

*La pharmacie clinique est une pratique pharmaceutique centrée sur le patient. Son premier objectif est d'assurer un usage aussi efficace et aussi sûr que possible des médicaments. Un deuxième objectif, lié au premier, est d'assurer une optimisation de l'usage des médicaments susceptible d'en diminuer le coût global. Elle se pratique depuis de nombreuses années en Amérique du Nord et en Angleterre, de façon centralisée (depuis la pharmacie de l'hôpital) et décentralisée (dans les unités de soins). L'effet attendu, tant au niveau clinique qu'économique, a été démontré dans de nombreuses études. Cette discipline pourrait être développée en Belgique en raison des nombreux avantages espérés et de réelles opportunités dans le cadre de l'évolution actuelle des soins de santé dans notre pays.*

2003

# Mais faites vous cela en Belgique ?

LOUVAIN MED. 122: 127-139, 2003.

LA PHARMACIE CLINIQUE, UNE NOUVELLE ORIENTATION  
PHARMACEUTIQUE AU SERVICE DES PATIENTS:  
RÉALISATIONS À L'ÉTRANGER ET POSSIBILITÉS EN BELGIQUE

A. SPINEWINE<sup>1</sup>

2006

Tijdschr. voor Geneeskunde, 62, nr. 18, 2006

## GEZONDHEIDSZORG: ACTUELE STANDPUNTEN

### KLINISCHE FARMACIE: EEN POSITIEVE ONTWIKKELING OP DE WEG NAAR BETERE PATIËNTENZORG IN DE BELGISCHE ZIEKENHUIZEN

E. AMPE<sup>1, 2</sup>, A. SPINEWINE<sup>1</sup>, P.M. TULKENS<sup>1</sup>

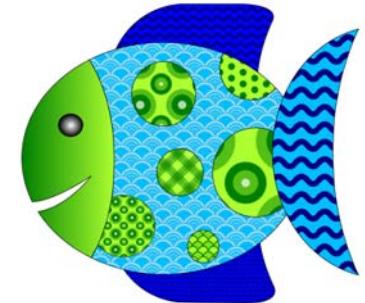
<sup>1</sup> Centre de Pharmacie clinique, Université catholique de Louvain, Brussel.

<sup>2</sup> Correspondentieadres: dr. E. Ampe, Centre de Pharmacie clinique, Université catholique de Louvain, UCL 7370 Avenue E. Mounier 73, 1200 Brussel; e-mail: els.ampe@facm.ucl.ac.be

<sup>3</sup> Een klinisch apotheker kan niet zomaar gelijkgesteld worden met een kliniek- of ziekenhuisapotheker. Klinisch apothekers zijn ziekenhuisapothekers die bijkomende klinische vaardigheden ontwikkeld hebben en deze toepassen in hun dagelijkse beroepsactiviteit.

**Le 1<sup>er</sup> avril 2010, la moitié des hôpitaux belges ont "reçu" un pharmacien clinicien .**

**Non, ce n'est pas un**



- 1999-2002: démarrage de la pharmacie clinique en Belgique... Premiers projets pilotes
- 2005: premières Thèses en Pharmacie clinique et grands projets hospitaliers universitaires ...
- 2007: lancement des projets au niveau national (24 hôpitaux)
- 2010: élargissement à près de 65 hôpitaux...

# Le programme WBI - UCL - UPH



- Visite exploratoire de P. Tulkens en février 2011 \*
- 1<sup>ère</sup> mission "Pharmacie clinique et Antibiotiques" par F. Van Bambeke et P. Tulkens en avril 2011
- 2<sup>ème</sup> mission "Pharmacie clinique et autres médicaments par A. Spinewine et P. Tulkens en Septembre 2011
- Séjours d'enseignants et praticiens hospitaliers vietnamiens en Belgique
- en 2012: deux autres missions et séjours d'enseignants et praticiens hospitaliers vietnamiens en Belgique
- Octobre/novembre 2012: Symposium national vietnamien sur les acquis des missions et des séjours

---

\* hors subsides

# In parallel, setting up a MAHEVA project ?



- Vietnam has a large biodiversity, especially with respect to plants
- The UPH has expertise in isolation of pharmacologically active substances from plants
- After the exploratory visit of P. Tulkens in February 2011, it was proposed to launch a program aiming at indentifying
  - new antibiotics (against multi-resistant strains)
  - inhibitors of bacterial efflux pumps to restore the activity of older molecules  
(efflux is one frequent reason for inactivity against "difficult" and/or resistant strains)
- plant extracts will be tested first in Hanoi
- additional testing and identification will be made at UCL (LDRI)
  - Cellular and Molecular Pharmacology (Prof. Van Bambeke)
  - Pharmacognosy (Prof. J. Leclercq)

# **Mais pourquoi la pharmacie clinique à l'UCL ? \***

\* aussi à la Katholieke Universiteit Leuven et à l'Universiteit Gent

# Le Secteur des Sciences de la Santé à l'Université catholique de Louvain à Bruxelles



Un Campus "Sciences de la Santé"  
où se côtoient médecins, dentistes, pharmaciens  
et Sciences biomédicales ...