

# Usage correct des antibiotiques

**Bienvenue  
dans le monde  
des antibiotiques ...**



Paul M. Tulkens

Pharmacologie cellulaire et moléculaire

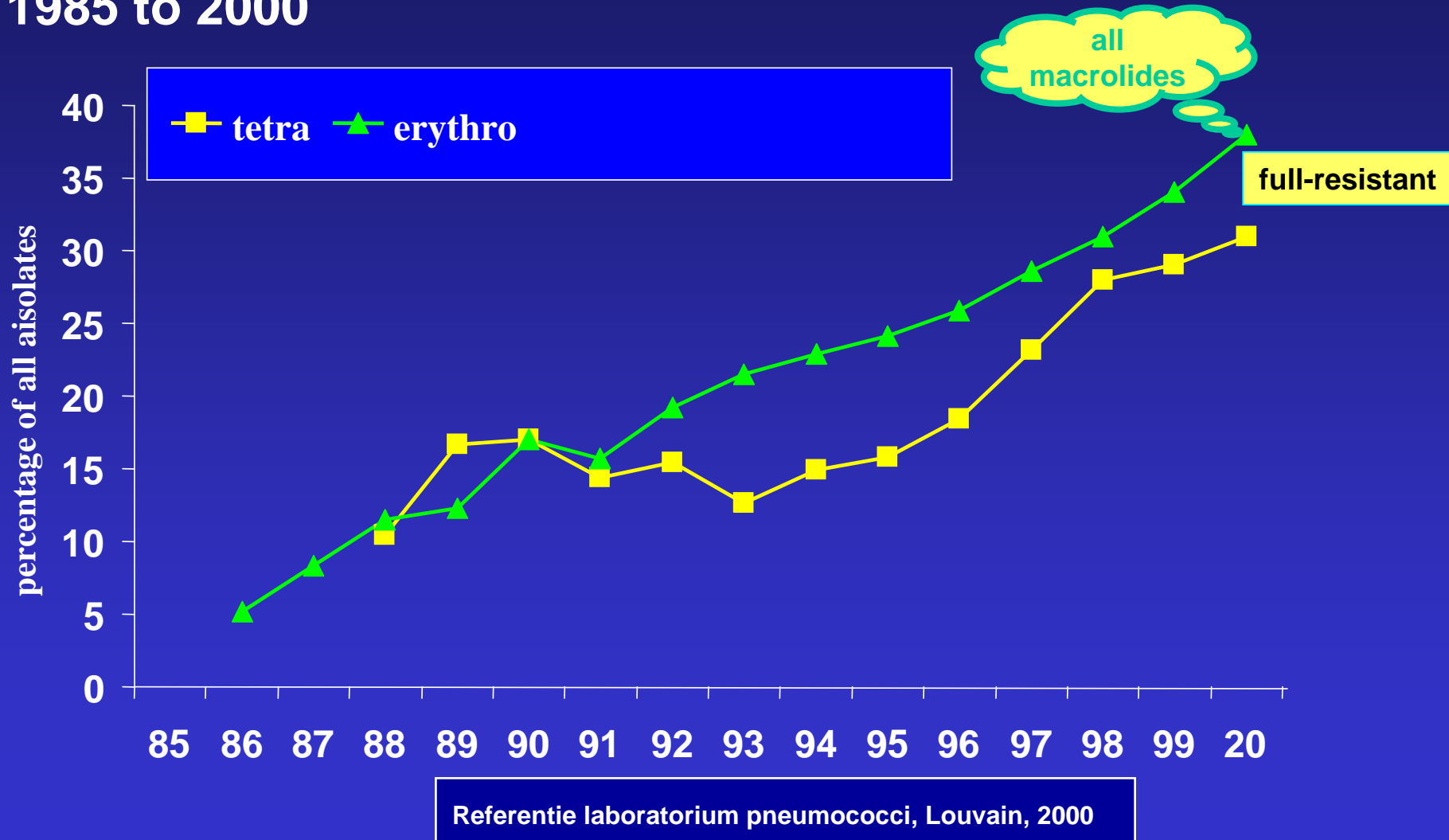
Louvain Drug Research Institute

Université catholique de Louvain,

Bruxelles, Belgique

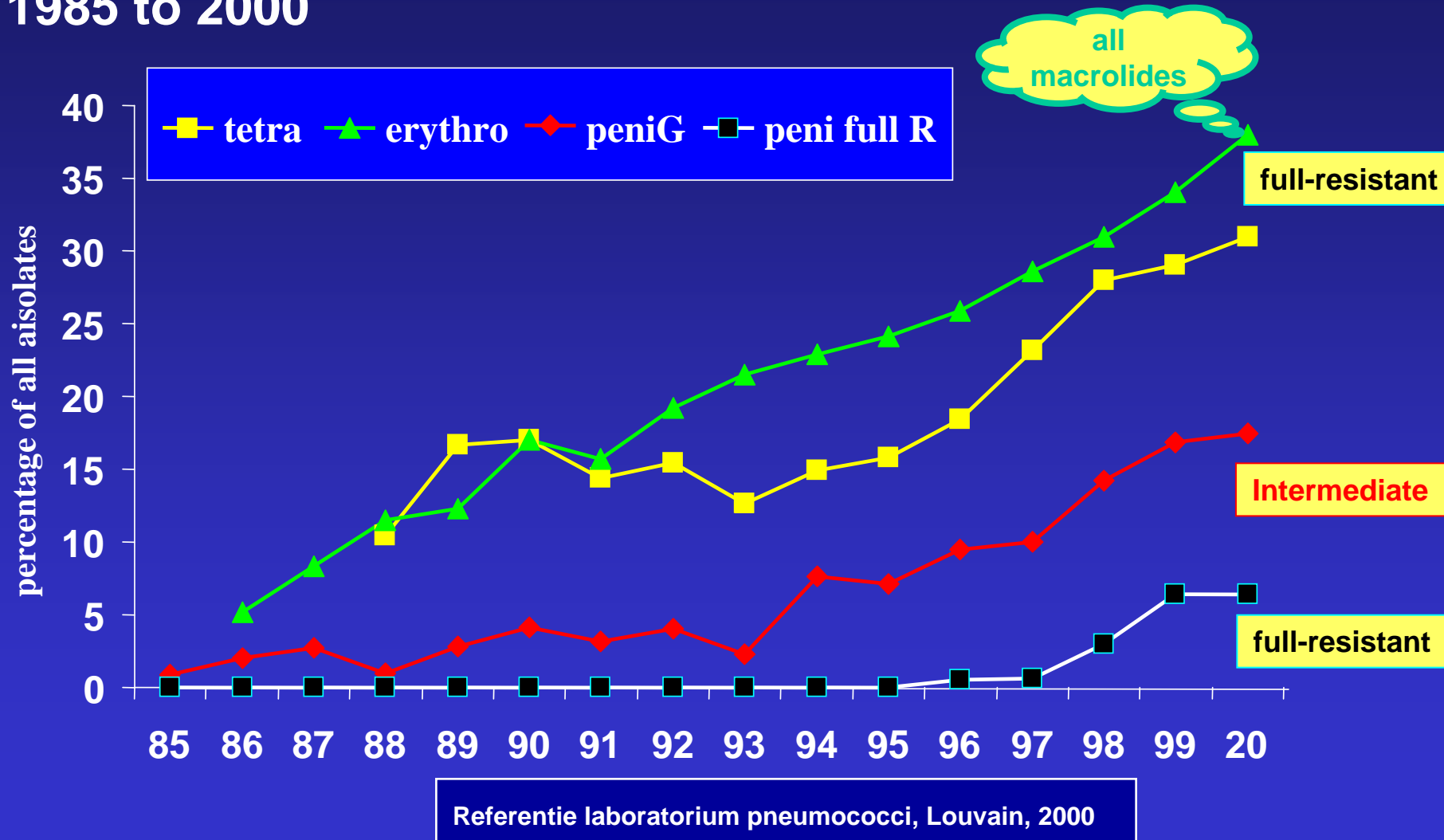
# Why is "appropriate use" important ?

*S. pneumoniae*: evolution of resistance in Belgium from 1985 to 2000



# Why is "appropriate use" important ?

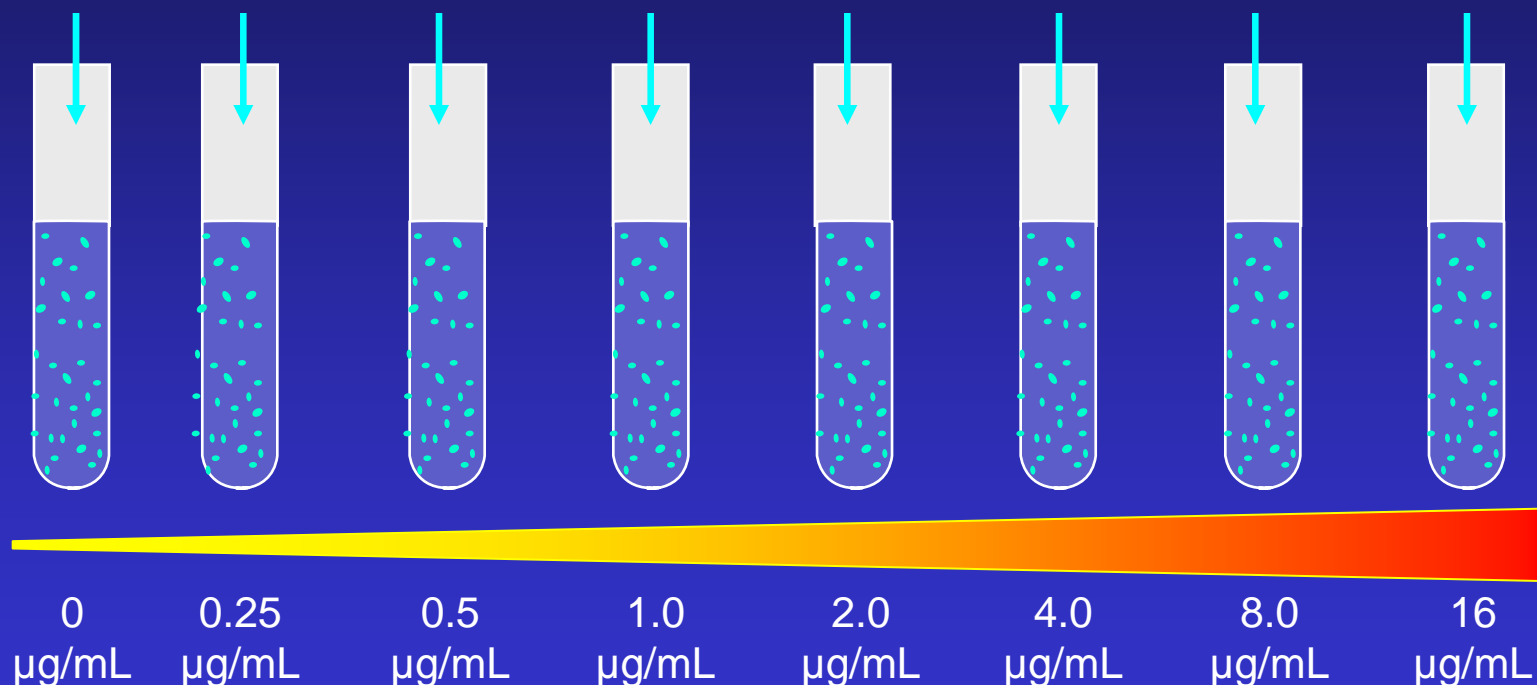
*S. pneumoniae*: evolution of resistance in Belgium from 1985 to 2000



# Comment mesurer l'activité (et la résistance) d'un antibiotique au laboratoire clinique ?

→ Mesure de la "Concentration Minimale Inhibitrice" (CMI)

1. inoculum standard (faible;  $10^5$ - $10^6$  cfu/mL)

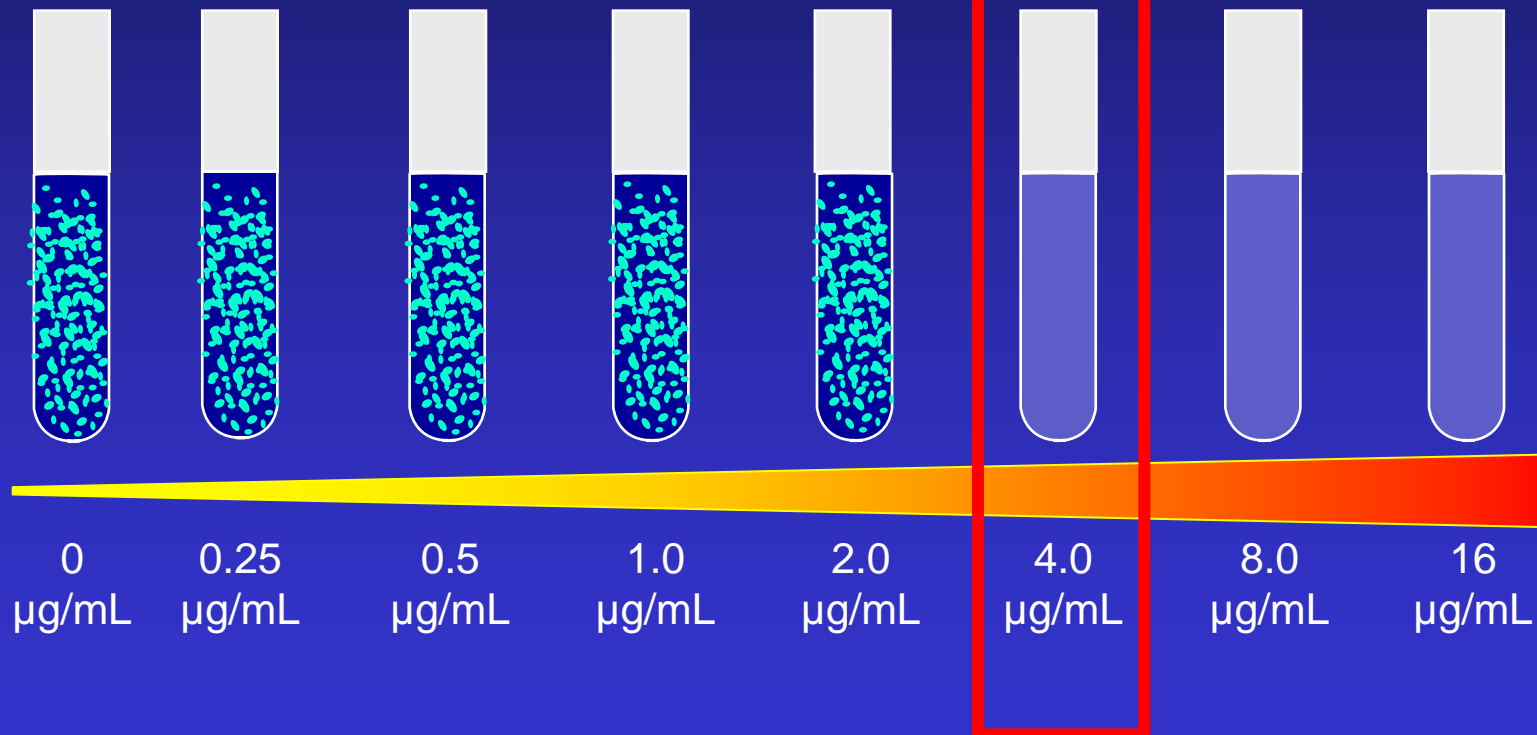


2. concentrations croissantes d'antibiotique

# Comment mesurer l'activité (et la résistance) d'un antibiotique au laboratoire clinique ?

3. attendre 24h et lire ....

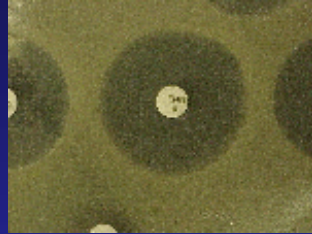
La CMI est la concentration la plus faible qui empêche la croissance bactérienne



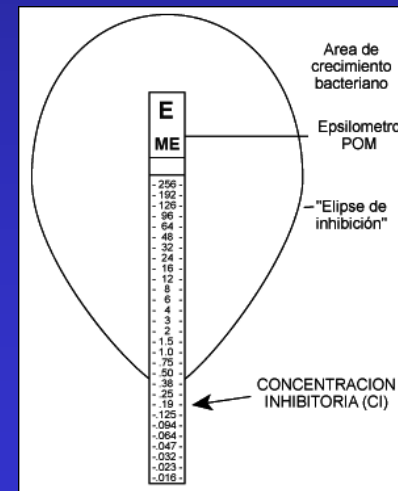
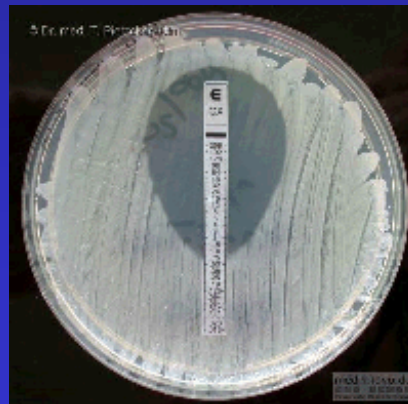
# Comment mesurer l'activité (et la résistance) d'un antibiotique au laboratoire clinique ?

Autres méthodes générale: la diffusion en agar

- disques

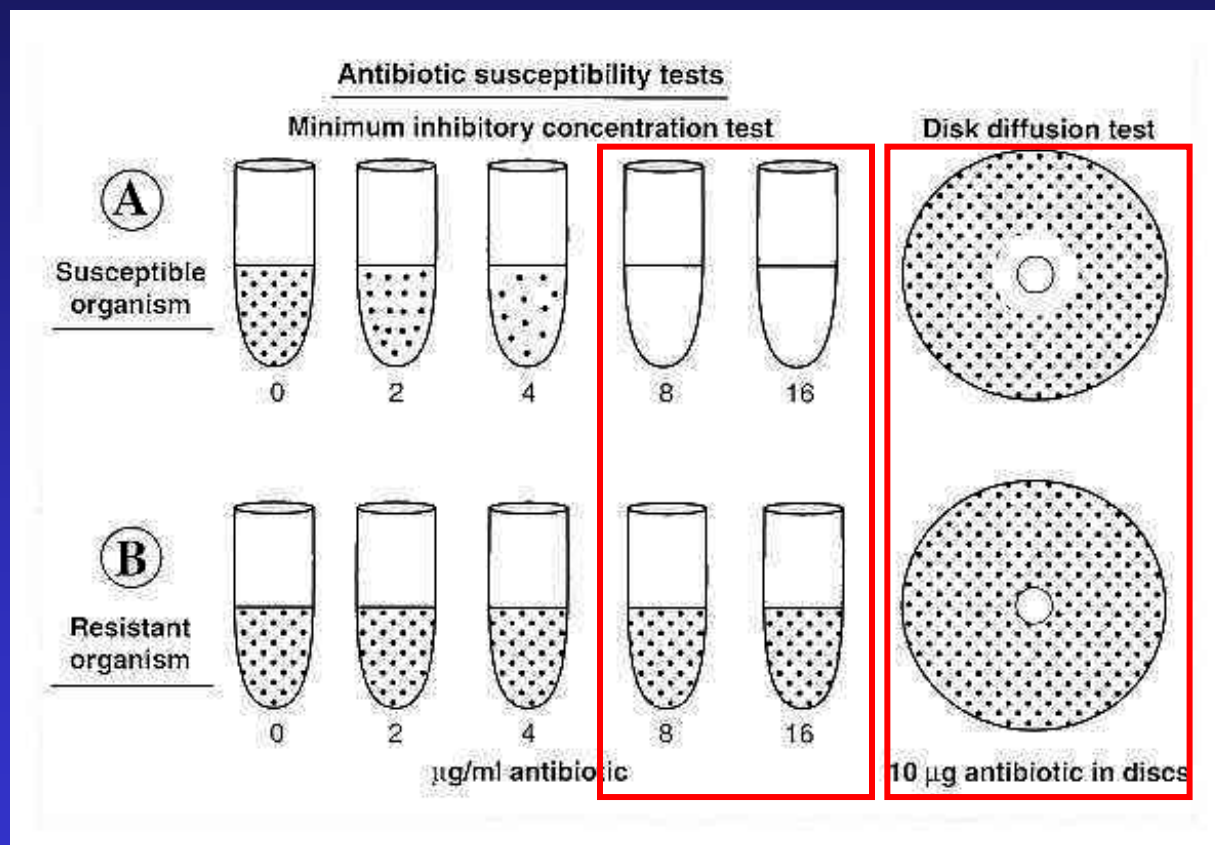


- E-test



# Comment mesurer l'activité (et la résistance) d'un antibiotique au laboratoire clinique ?

## Comparaison des méthodes et résistance



# Comment rendre le résultat au clinicien ?

## → Interpretation de la CMI = **Concentration critique (breakpoint)**

### Cliniquement **sensible (S)**

- niveau d'activité suffisamment élevé (= CMI suffisamment basse) pour pouvoir être associée à une grande chance de succès thérapeutique

### Cliniquement **intermédiaire (I)**

- niveau d'activité moyen (= CMI plus élevée que pour S) MIC) donnant un effet thérapeutique incertain. Il est possible de traiter si une dose élevée est donnée

### Cliniquement **résistant (R)**

- niveau d'activité trop faible (= CMI trop élevée) que pour permettre une chance suffisante de succès thérapeutique.

Les "breakpoints" cliniques sont présentés en  
 $S \leq x \text{ mg/L}$  --  $I > x, \leq y \text{ mg/L}$  --  $R > y \text{ mg/L}$



# Qui définit les "breakpoints" cliniques

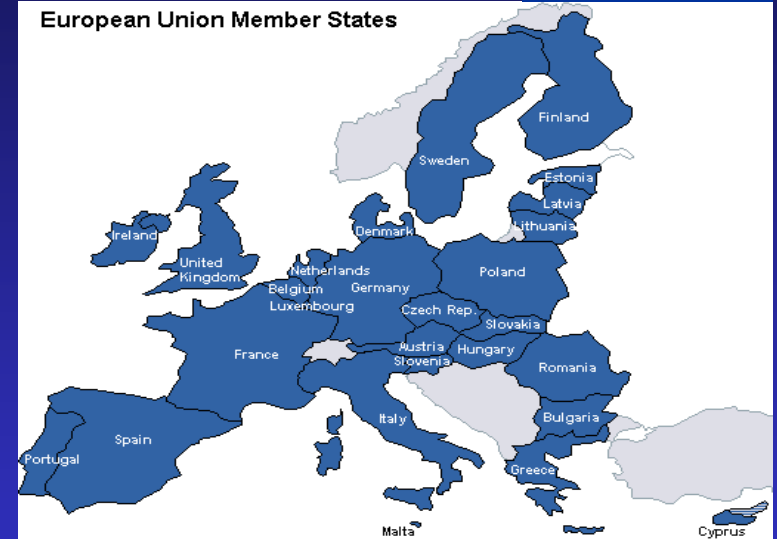


Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI)

- old antibiotics or 2 years after registration

Food and Drug Administration (FDA)

- all new antibiotics (for at least 2 years)



European Committee for Antibiotic

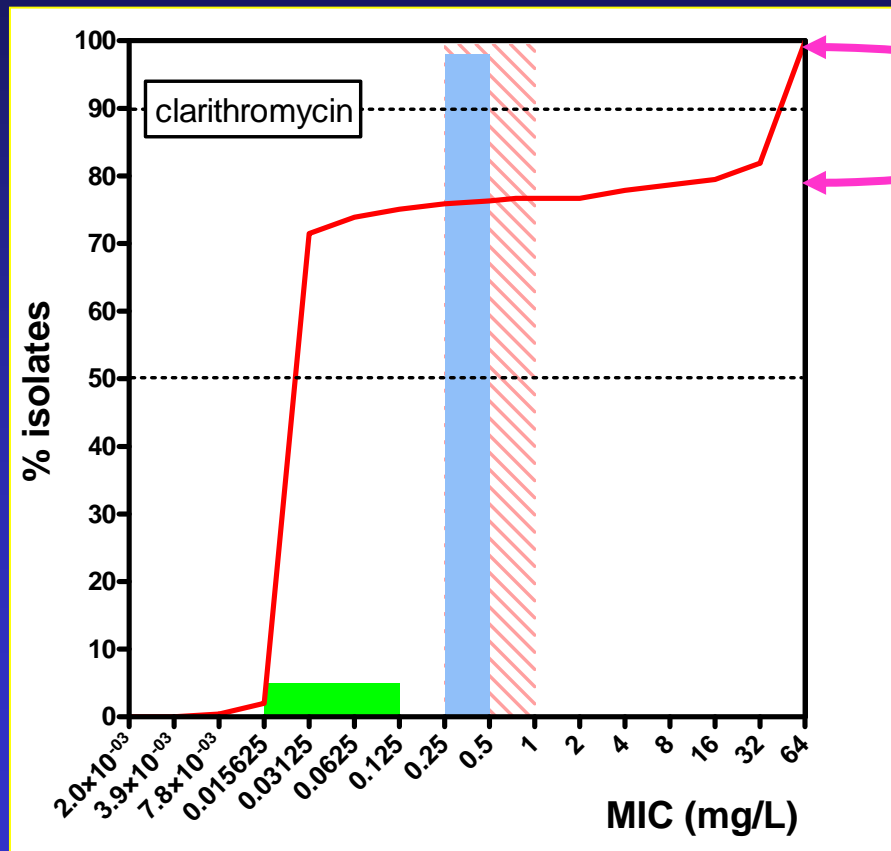
Susceptibility Testing (EUCAST)

- all new antibiotics

free from <http://www.eucast.org>

# Quelle est la situation en Belgique en 2008 ...

Prévalence de la résistance de *S. pneumoniae* (%)  
vis-à-vis des macrolides (pneumonie; n = 249 patients)



25 % full  
resistance  
to all  
macrolides

clinical breakpoint

EUCAST

CLSI

"wild type" population

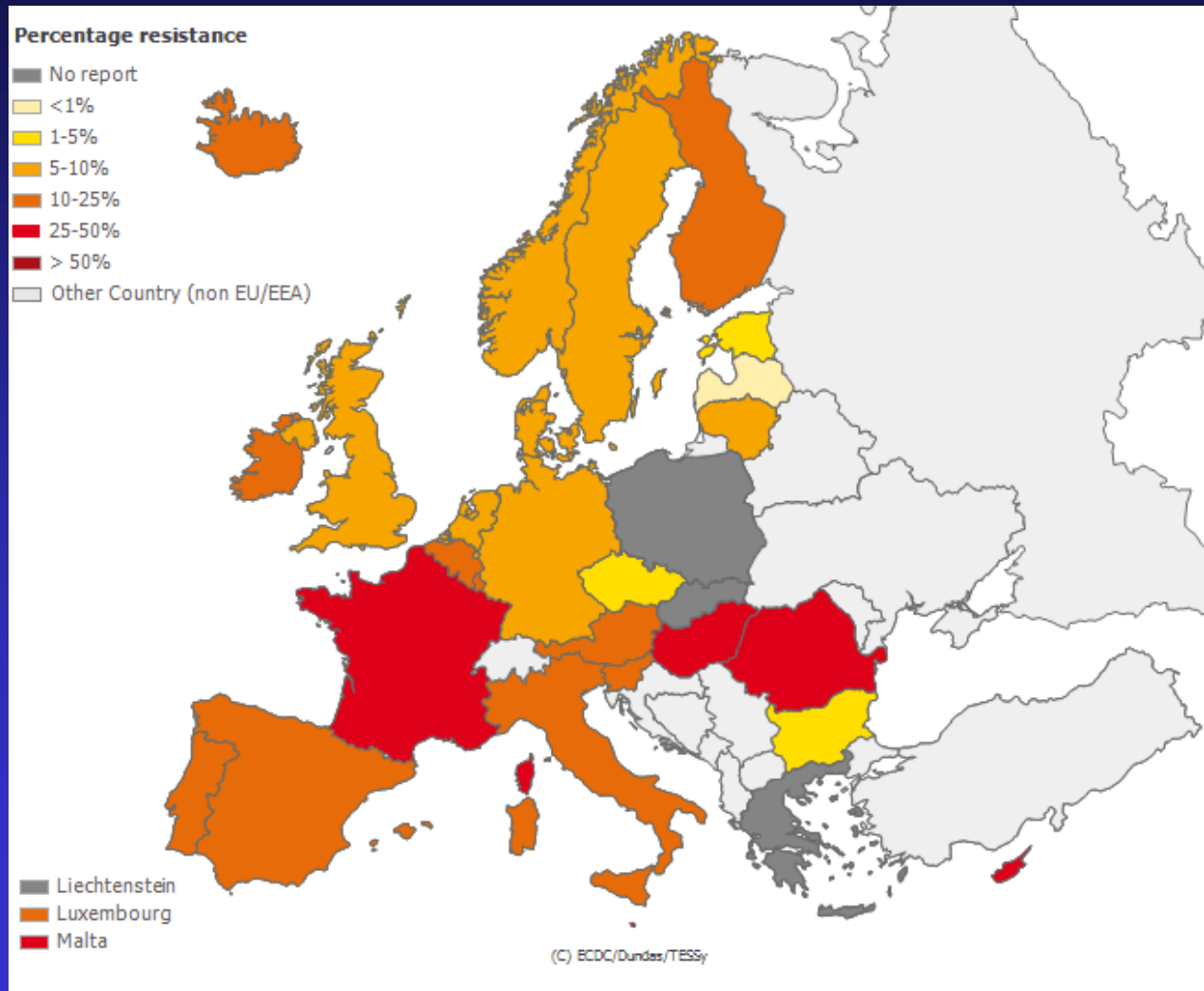
<http://www.eucast.org>

# et quelle est la situation en Europe ...



Proportion of Macrolides (R) full-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in participating countries in 2008

<http://ecdc.europa.eu/>





## Et en Afrique ...

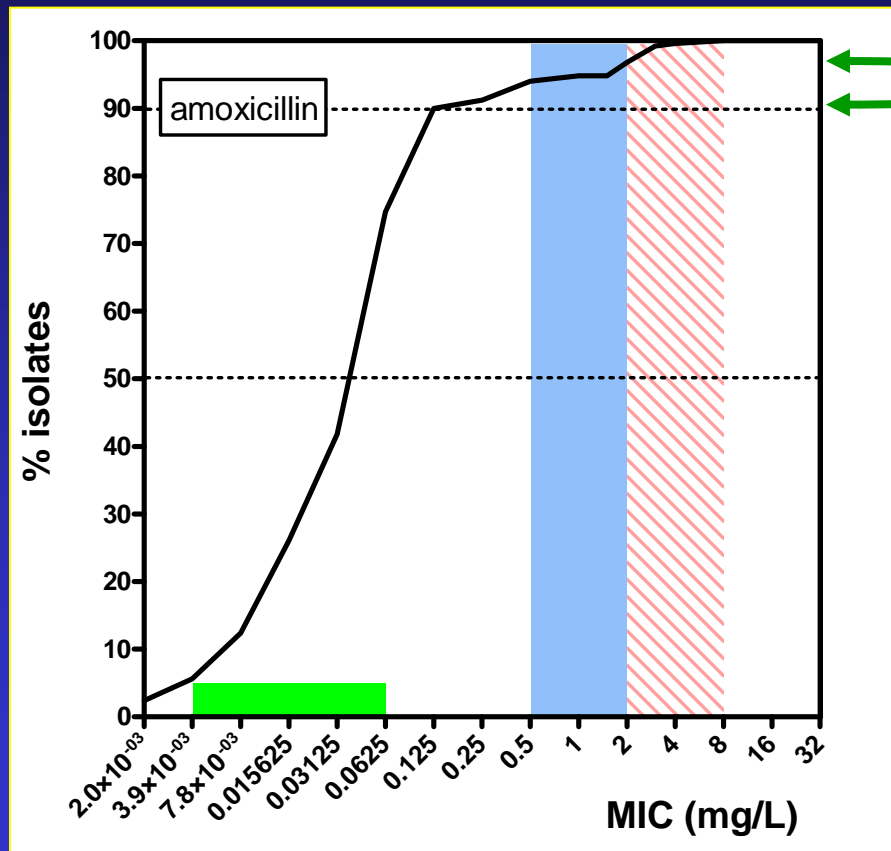
- "SOAR": the **Survey Of Antibiotic Resistance**
  - monitored the susceptibility of key RTI pathogens in the Middle East and Africa
  - 1128 respiratory tract isolates of *S. pneumoniae* collected in 2004–2006
  - azithromycin resistance was **20.8 %**

---

\* presented at the 2009 ICAAC

# Et quelle est la situation pour les pénicillines en Belgique ....

Prévalence de la résistance de *S. pneumoniae* (%) vis-à-vis des macrolides (pneumonie; n = 249 patients)



7 %  
intermediate  
and almost  
no resistant

clinical breakpoint

EUCAST

CLSI

"wild type" population

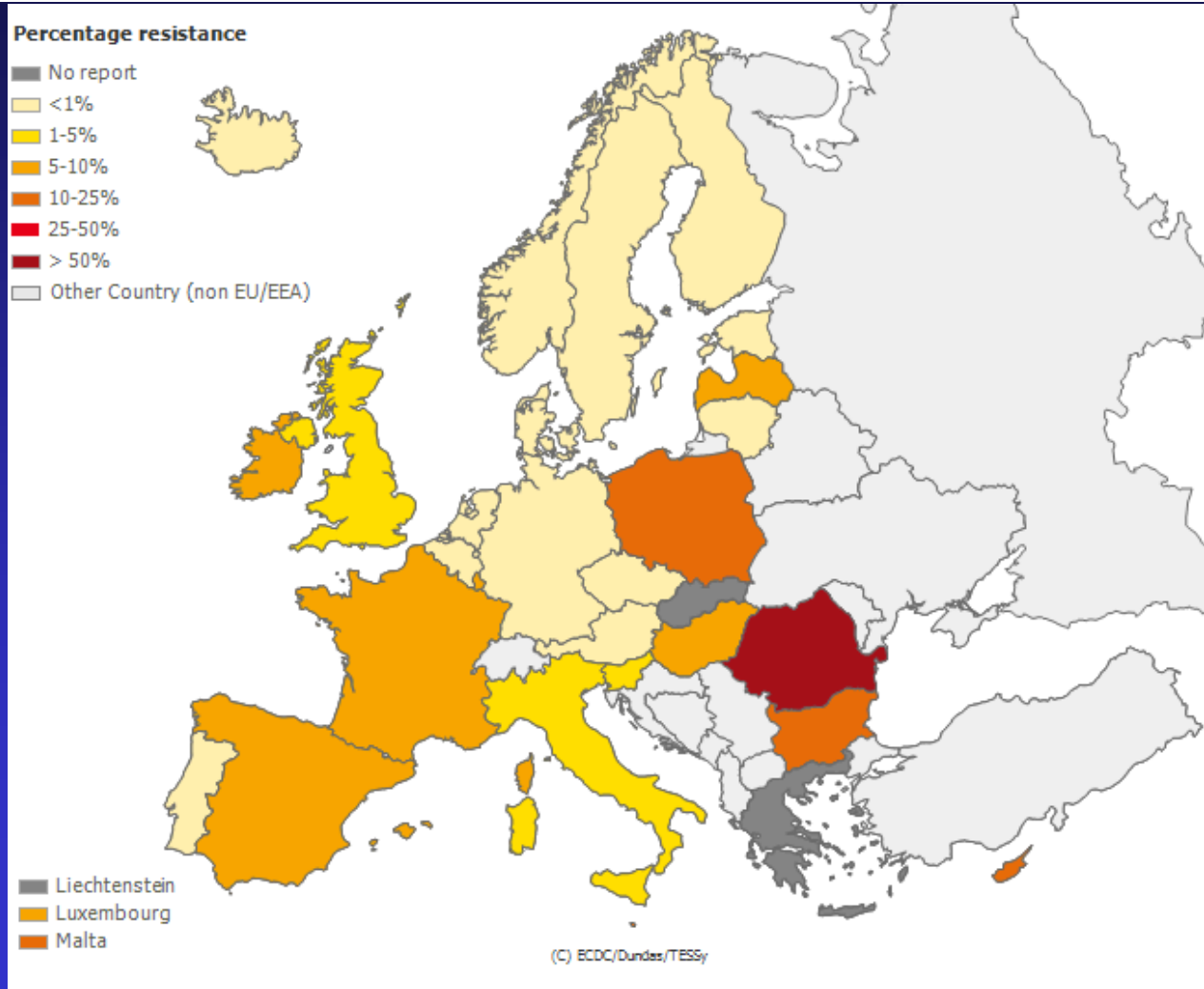
<http://www.eucast.org>

# Et en Europe ...



Proportion of Penicillin (R) full-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in participating countries in 2008

<http://ecdc.europa.eu/>



# Comment cela a-t-il été possible ...

1. Nous avons fait de nombreuses campagnes pour diminuer l'usage inutile des antibiotiques

2. Mais pour les patients qui ont besoin d'un antibiotique, nous avons optimisé leur usage

## RESEARCH LETTER

### Association Between Antibiotic Sales and Public Campaigns for Their Appropriate Use

JAMA, November 24, 2004—Vol 292, No. 20 2469

**Moins mais mieux**

# Campagnes publiques...

France... 2002

## Mobilisation contre la surconsommation d'antibiotiques

L'assurance-maladie lance une campagne d'information afin de limiter une pratique chère et nocive.

Alexander Fleming, inventeur de la pénicilline en 1929, n'en reviendrait pas. Moins d'un siècle après que ce médecin britannique a ouvert la voie au traitement des maladies infectieuses (tuberculose, diphtérie, choléra, etc.) par les antibiotiques, ces médicaments sont aujourd'hui dangereusement surconsommés.

Pour promouvoir le "bon usage" des antibiotiques et limiter le phénomène de résistance des bactéries, la Caisse nationale d'assurance-maladie (CNAM) lance, en octobre, une vaste campagne d'information et de sensibilisation auprès des médecins et du grand public, conformément au calendrier du plan pluriannuel pour "préserver l'efficacité des antibiotiques" lancé en novembre 2001 par Bernard Kouchner, l'ancien ministre de la santé.



Une initiative du Service public fédéral  
"Santé Publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement"  
avec le soutien des Communautés française et germanophone

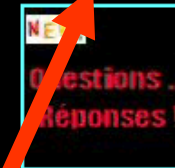


# les antibiotiques:

à utiliser  
**moins souvent**  
et **mieux**

Dernière actualisation : mars 2004

accès brochure



Belgique... 2001

L'usage correct  
des antibiotiques

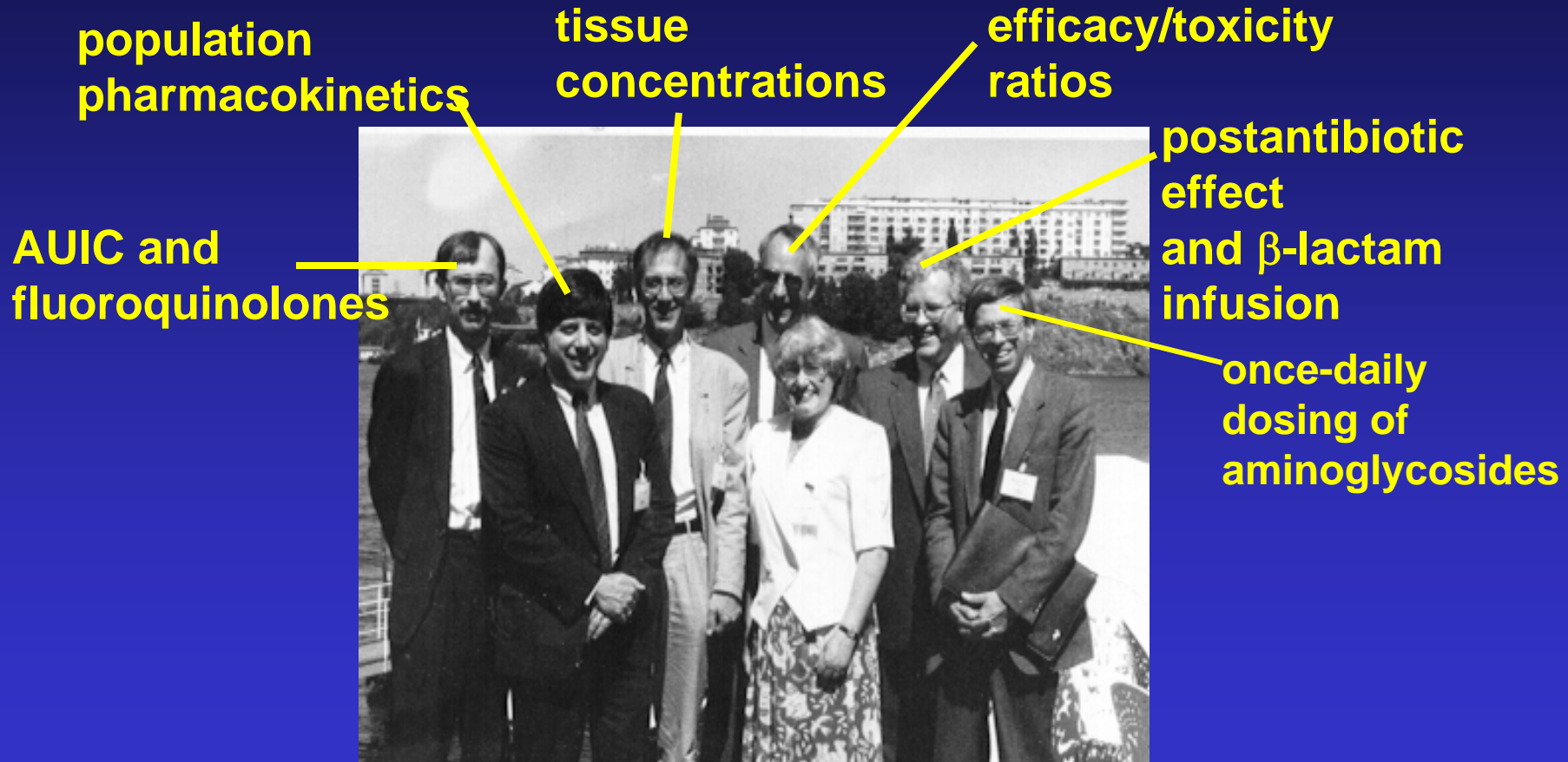


# Optimiser les antibiotiques: comment ?



A bunch of good guys  
met in Stockholm in 1989 !!!

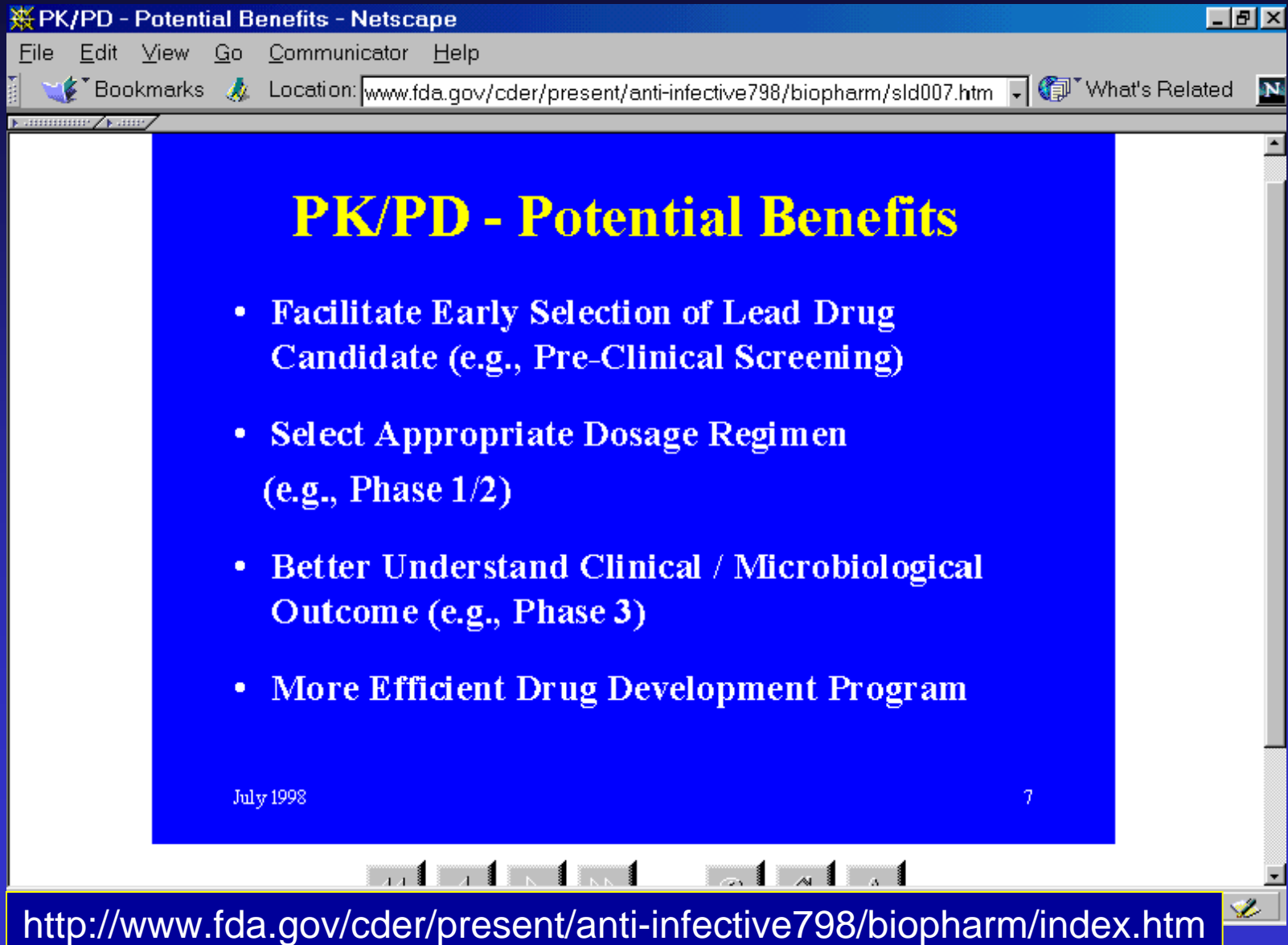
# What did they think all about ?



# Pharmacokinetics / Pharmacodynamics since 1989 ...

- 1990 ...** : organization of sessions on pharmacodynamics at the major international meetings (ICAAC, ECCMID, etc...)
- 1995 ...** : Introduction of PK/PD considerations in the drug development and registration process ... (FDA / EMEA)
- 2005 ...** : PK/PD considerations introduced in clinical investigations and daily clinical activities ...
- now ....** : PK/PD considerations begin to be used to define optimal reimbursement schemes in Europe ...

# PK /PD in action in the Regulatory in the USA



The image shows a Netscape browser window displaying a slide. The browser's title bar reads "PK/PD - Potential Benefits - Netscape". The address bar shows the URL "www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/sld007.htm". The slide content is as follows:

## PK/PD - Potential Benefits

- Facilitate Early Selection of Lead Drug Candidate (e.g., Pre-Clinical Screening)
- Select Appropriate Dosage Regimen (e.g., Phase 1/2)
- Better Understand Clinical / Microbiological Outcome (e.g., Phase 3)
- More Efficient Drug Development Program

July 1998 7

Navigation icons are visible at the bottom of the slide area.

<http://www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/index.htm>

# PK /PD in action in the Regulatory in Europe

" **Inadequate dosing** of antibiotics is probably an important reason for **misuse and subsequent risk of resistance**.

A recommendation on proper dosing regimens for different infections would be an important part of a comprehensive strategy.

The possibility of approving a dose recommendation based on **pharmacokinetic** and **pharmacodynamic** considerations will be further investigated in one of the CPMP\* working parties... "

---

\* Committee for Proprietary Medicinal Products – European Medicines Agency

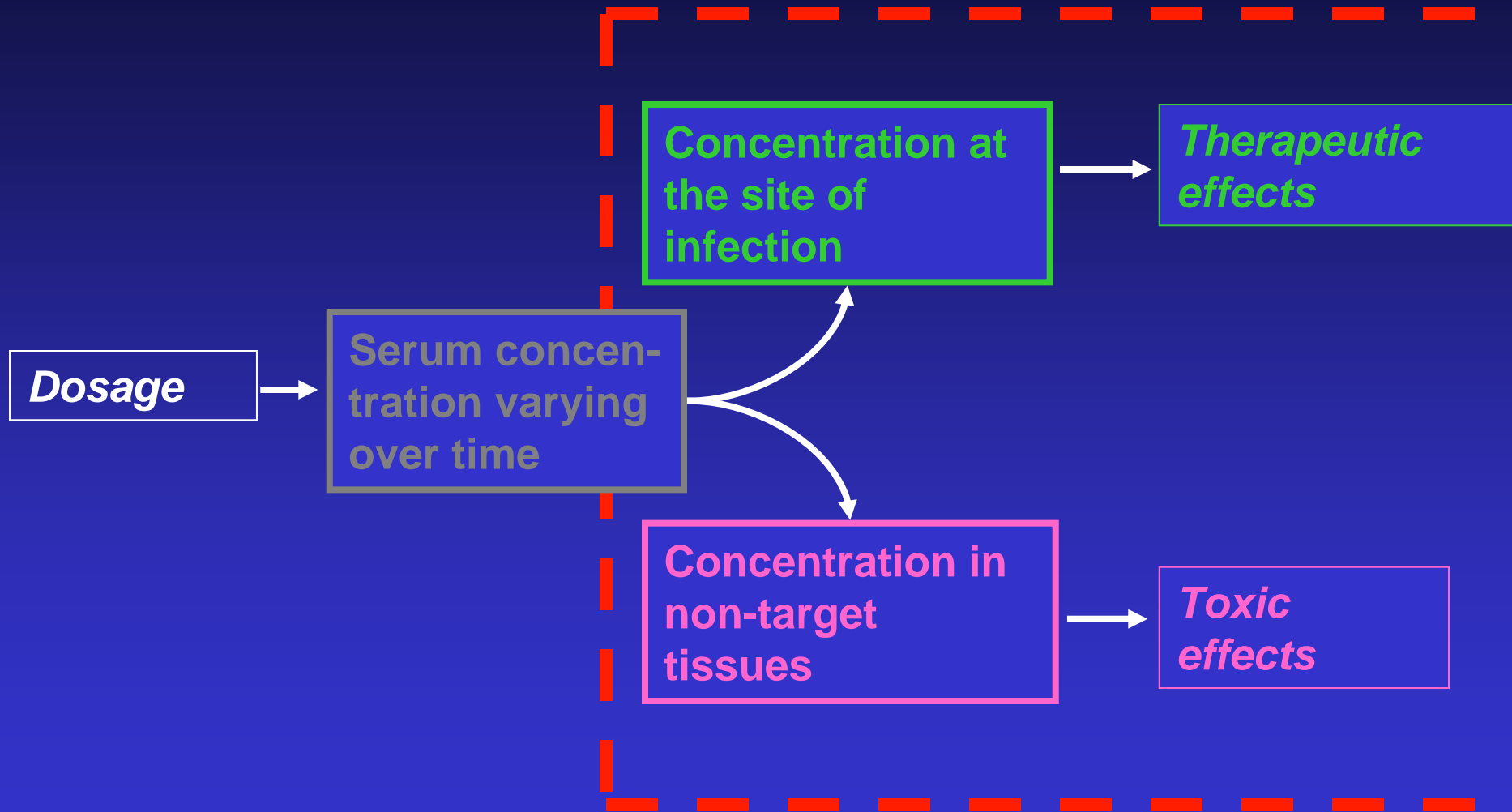


# In a nutshell ...

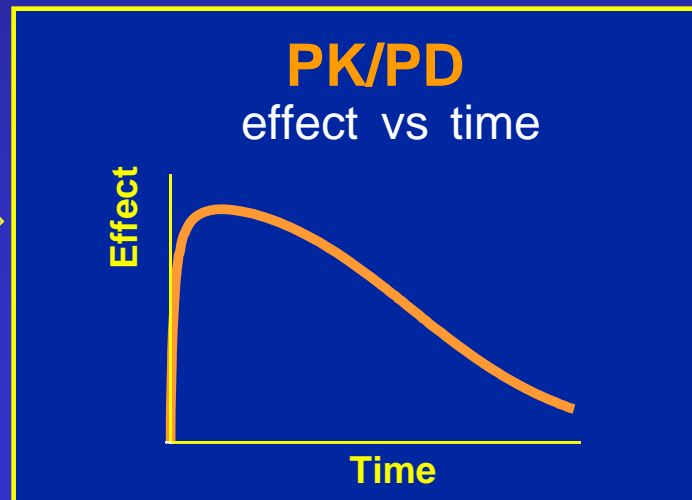
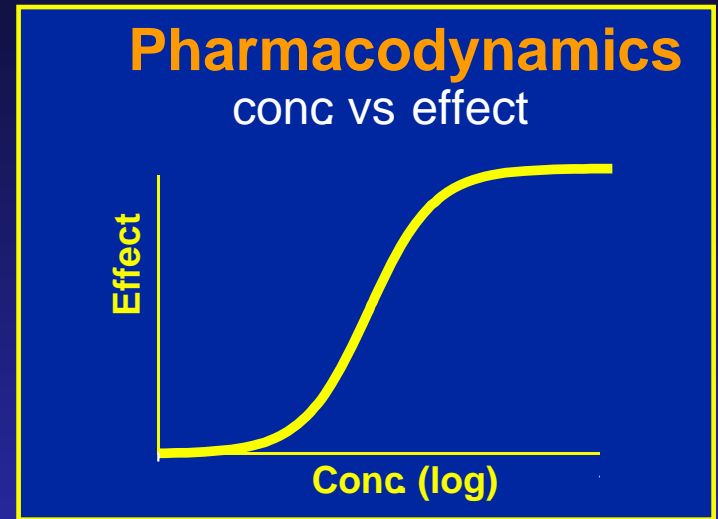
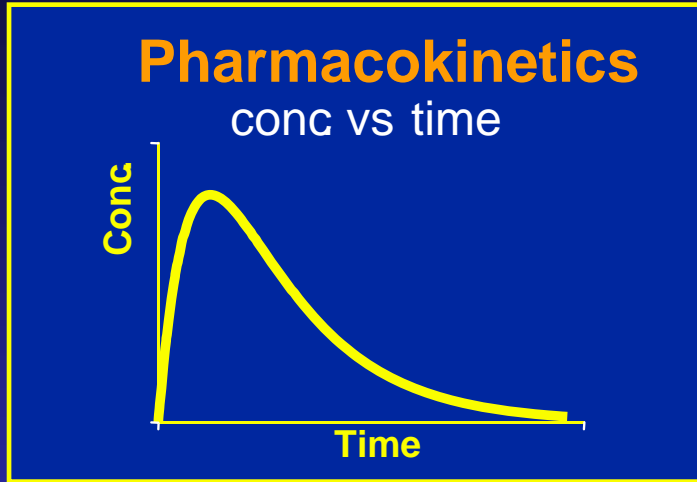
- Microbiology parameters: MIC !
- **Pharmacodynamic parameters**
- PK/PD as applied to beta-lactams
- And the other antibiotics ?
- What do I do in MY country ?
- Take home message

# Pharmacokinetics

# Pharmacodynamics

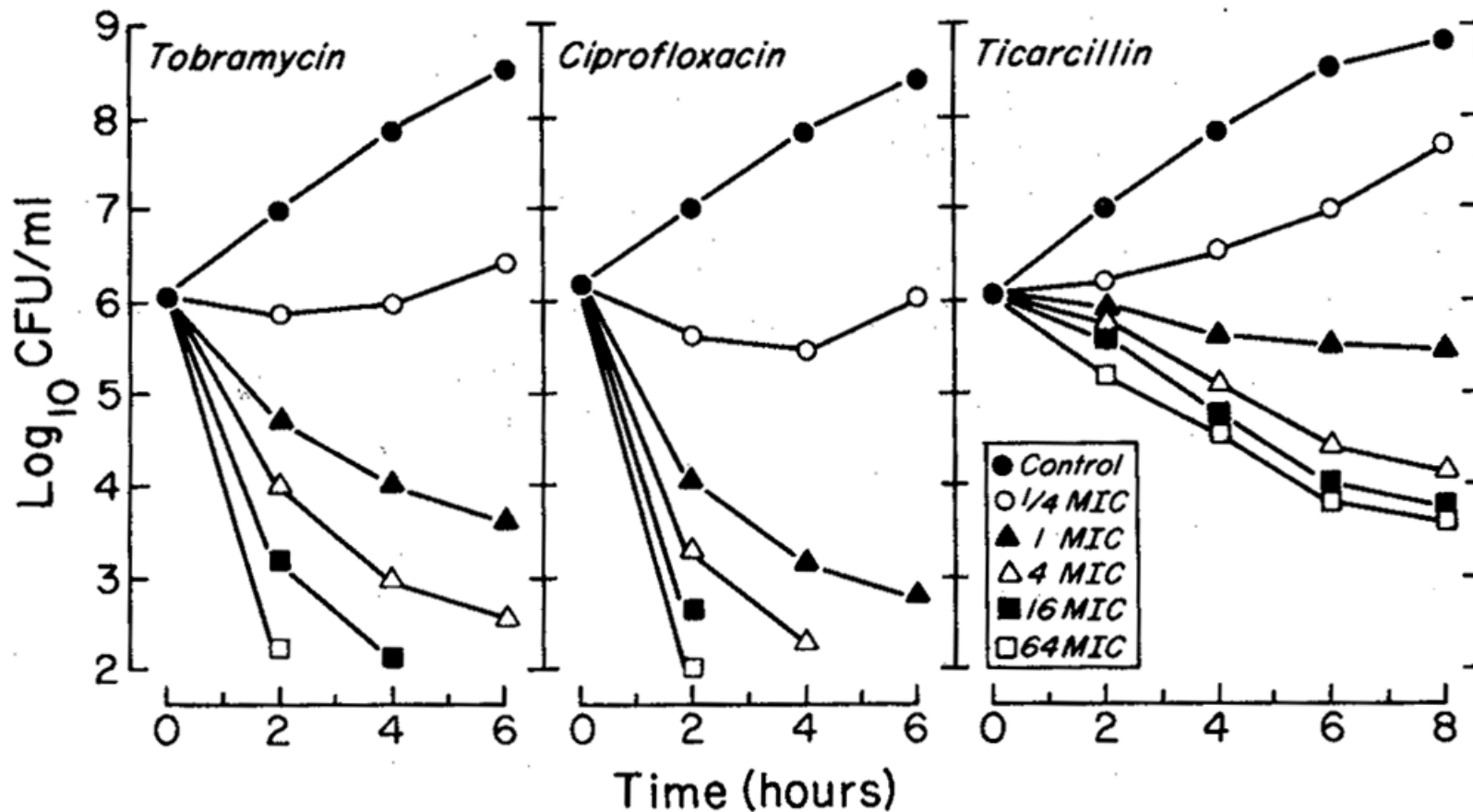


# Pharmacokinetics - Pharmacodynamics





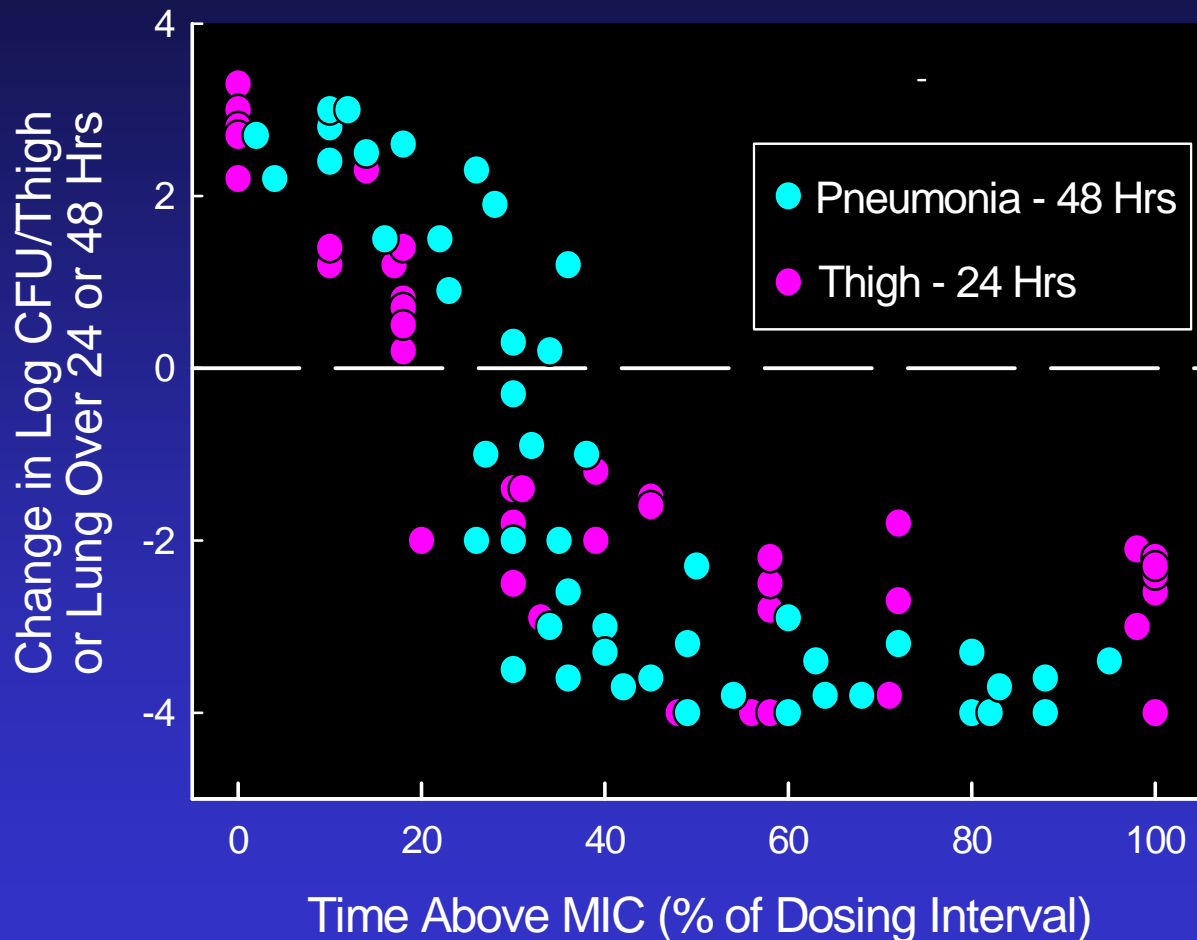
# Pharmacodynamics : influence du temps et de la concentration ...



# In a nutshell ...

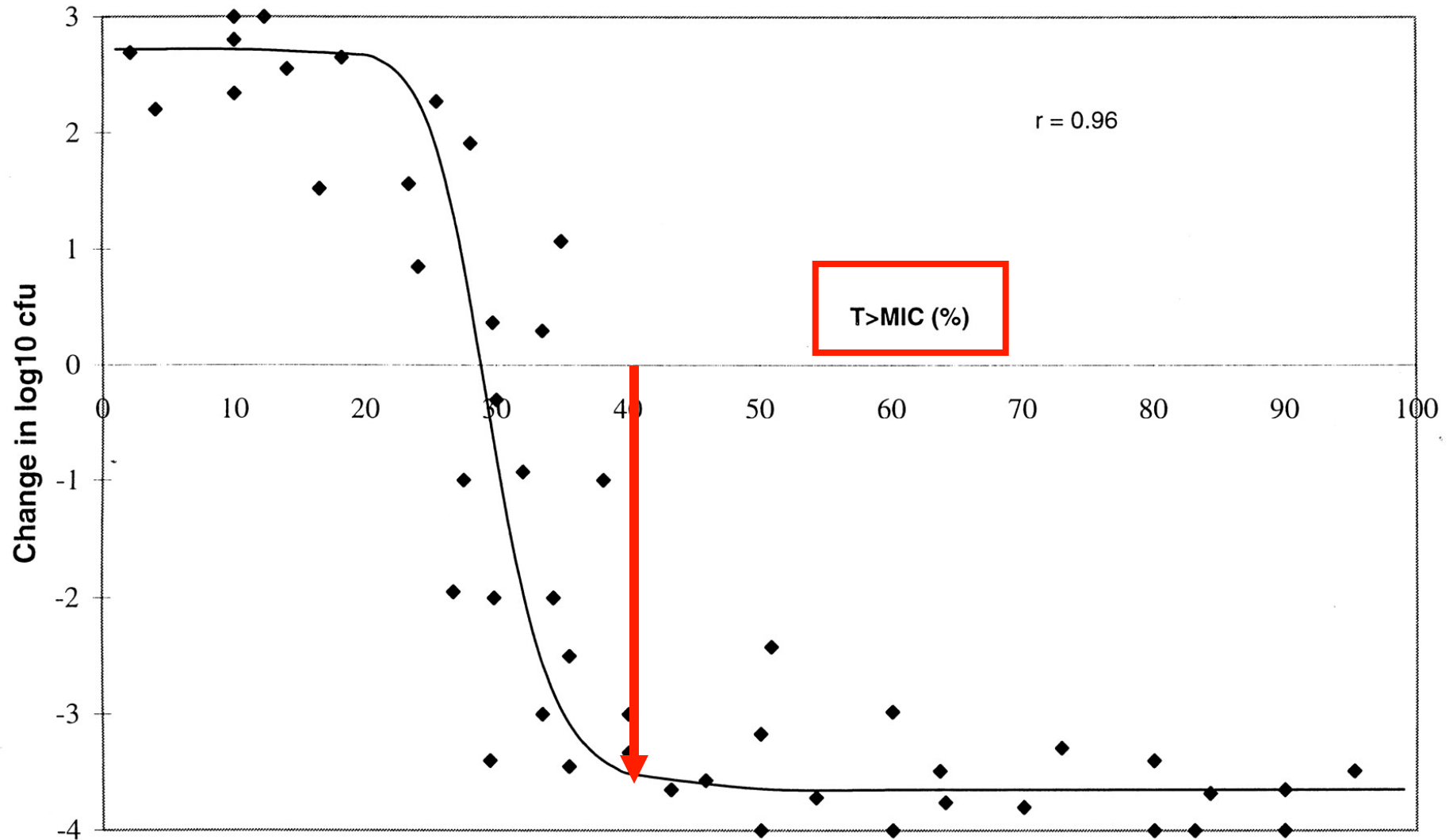
- Microbiology parameters: MIC !
- Pharmacodynamic parameters
- **PK/PD as applied to beta-lactams**  
**"Time above MIC"**
- And the other antibiotics
- What do I do in MY country
- Take home message

# Relation entre le $T > CMI$ et l'efficacité de l'amoxicilline vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* (pneumonie / infection de la cuisse chez le rat)

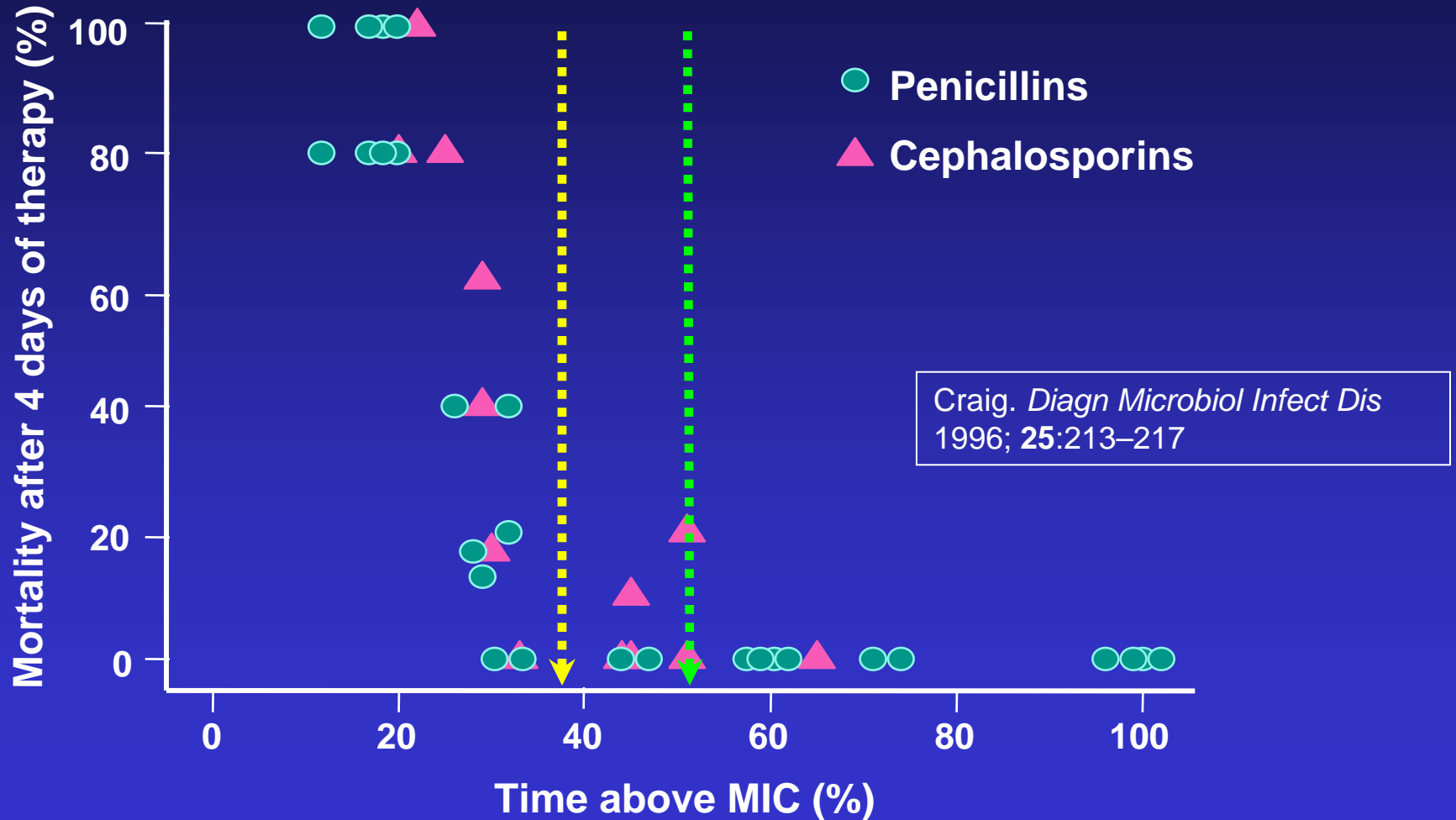


From WA. Craig: 7th ISAP Educational Workshop, San Diego, CA, 2002

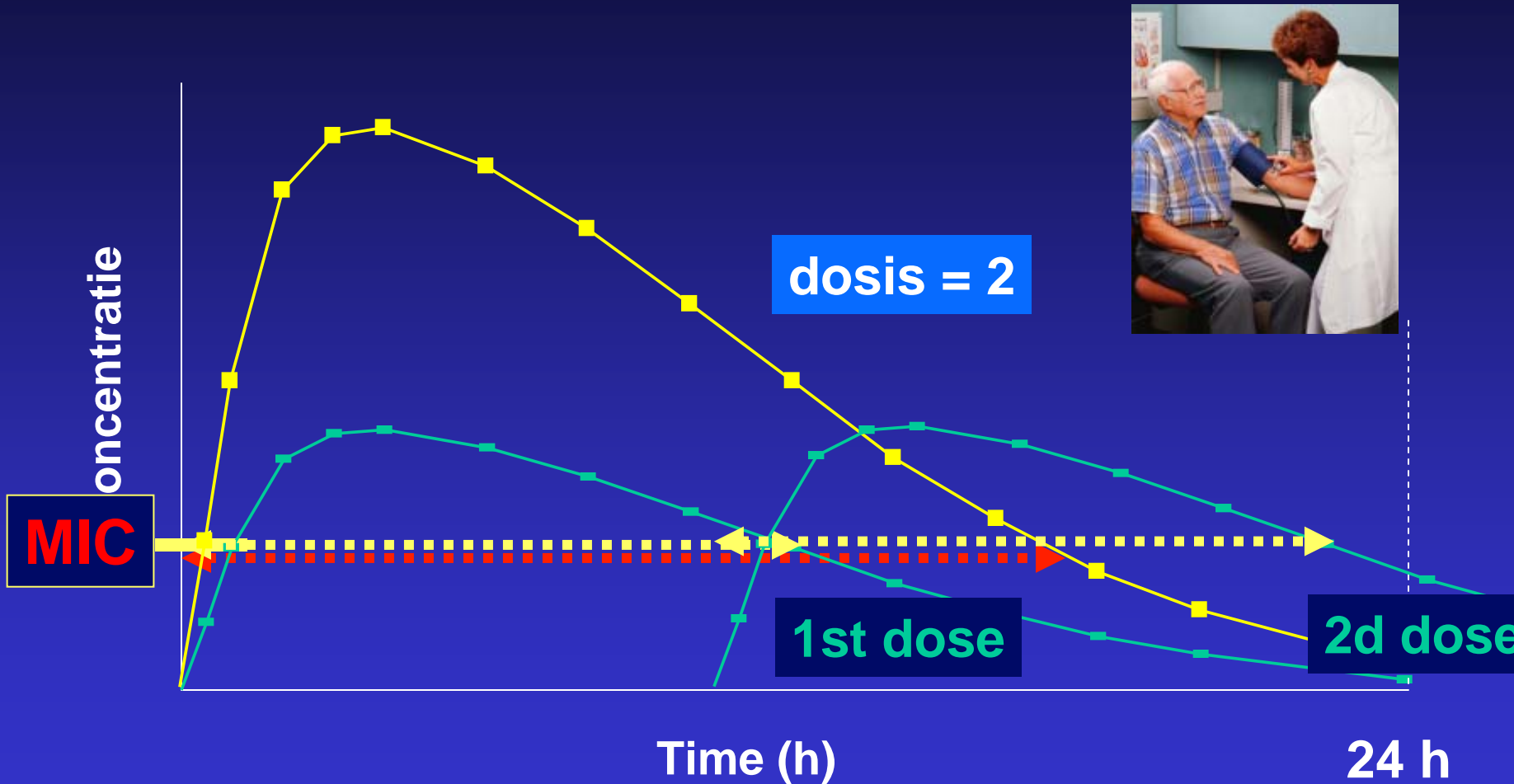
# Modeling the response to amoxicillin ...



# Relationship between Time above MIC and efficacy in animal infection models infected with *S. pneumoniae*



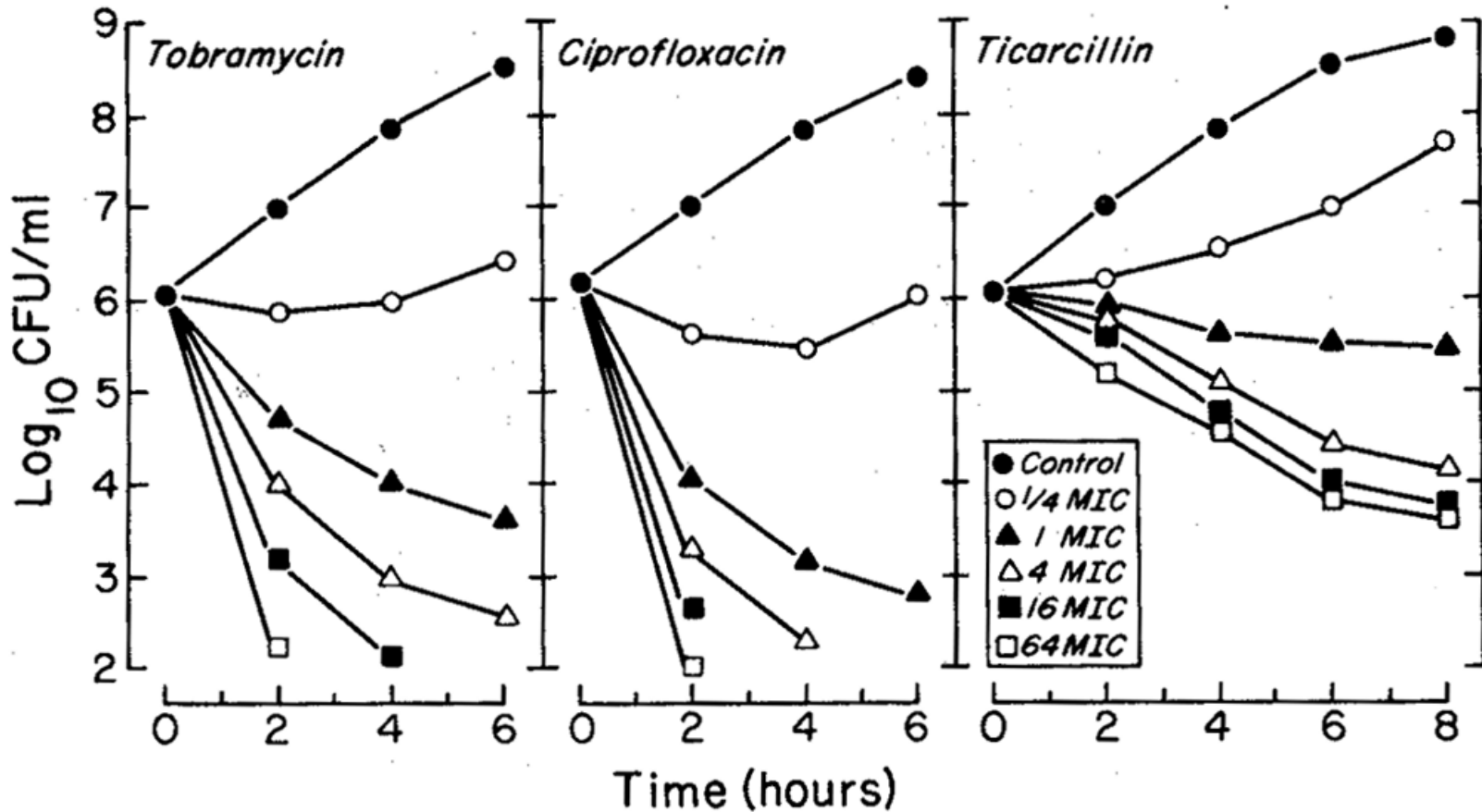
Oral penicillins : to increase the Time > MIC, should we increase the dose or the frequency of administration ?



# In a nutshell ...

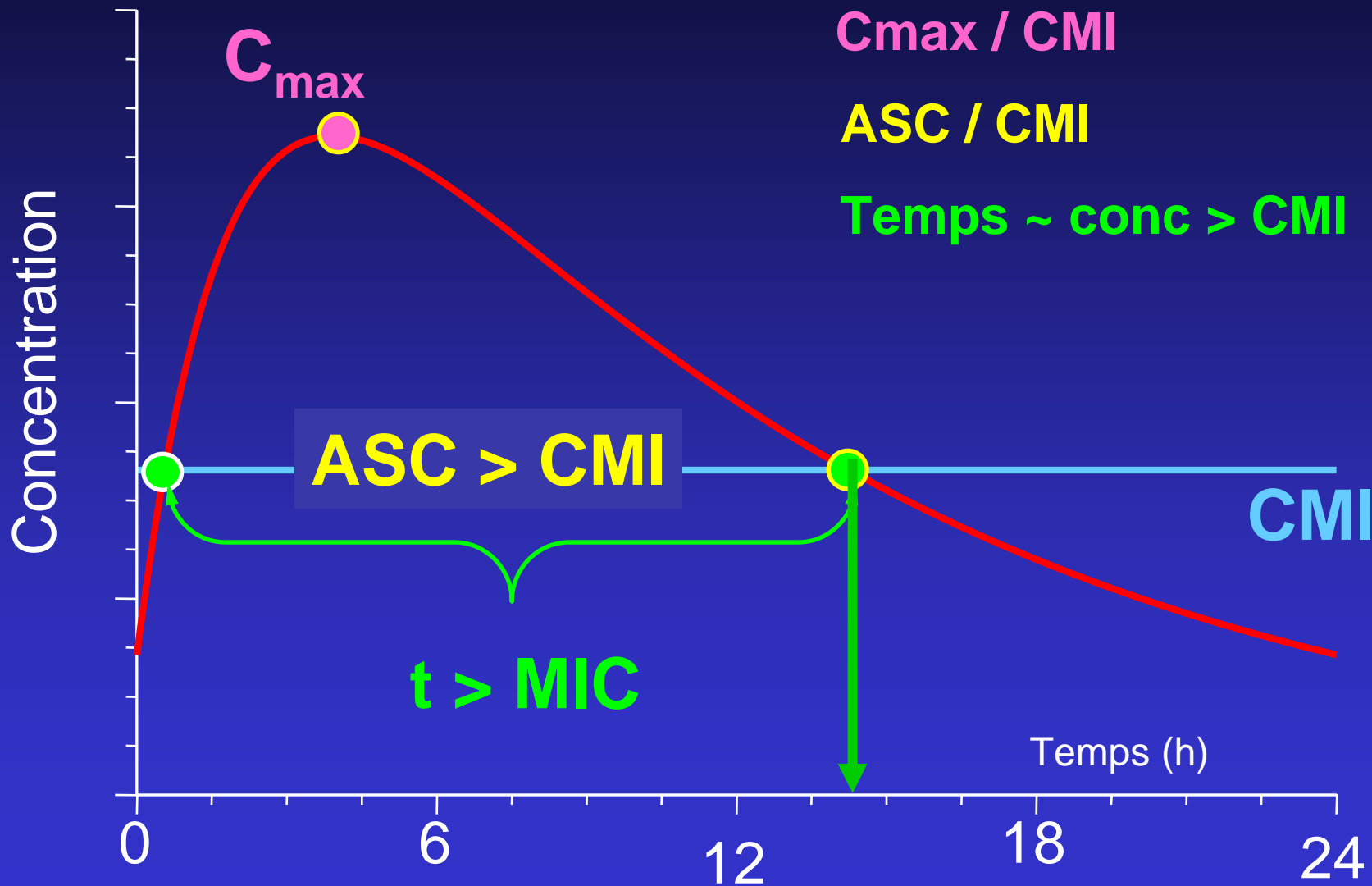
- Microbiology parameters: MIC !
- Pharmacodynamic parameters
- PK/PD as applied to beta-lactams:  
Time-above MIC
- **Et les autres antibiotiques ?**
- What do I do in MY country ?
- Take home message

# Pharmacodynamics : influence du temps et de la concentration ...





# De la pharmacocinétique à la pharmacodynamie...



# Principales caractéristiques PK/PD des antibiotiques

Les antibiotiques actuels peuvent être divisés en 3 groupes :

- temps - dépendants ( $T > CMI$ )
- ASC / CMI - dépendants
- à la fois ASC / CMI et pic / CMI -dépendants



# Antibiotiques du Groupe # 1

(d'après W.A. Craig, 2000; révisé en 2003)

## 1. Antibiotiques à effets temps-dépendants et pas ou peu d'effets persistants

**AB**

**Paramètre PK/PD**

**But**

---

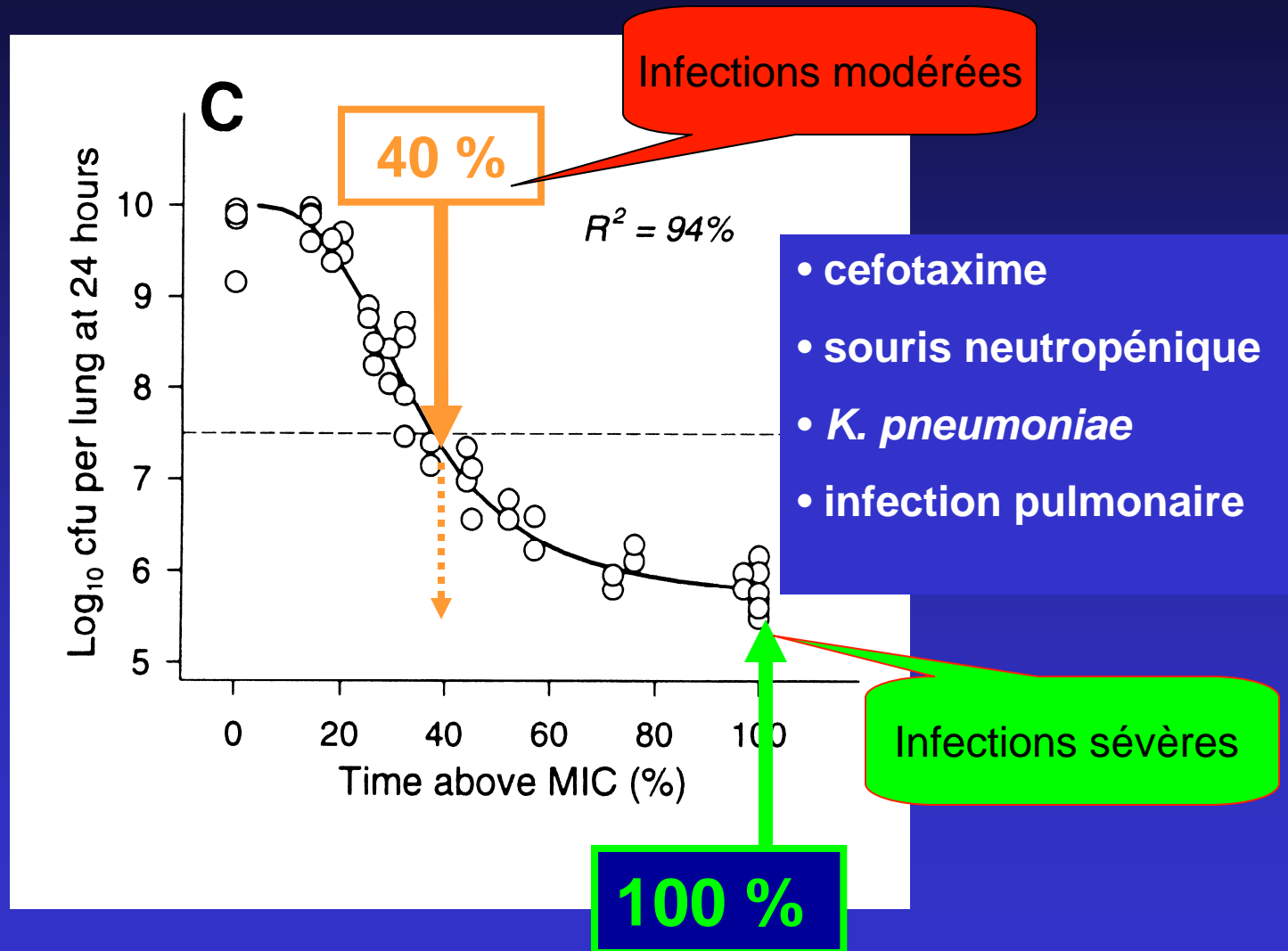
$\beta$ -lactames

Temps  
>  
CMI

Maximiser  
le temps  
d'exposition

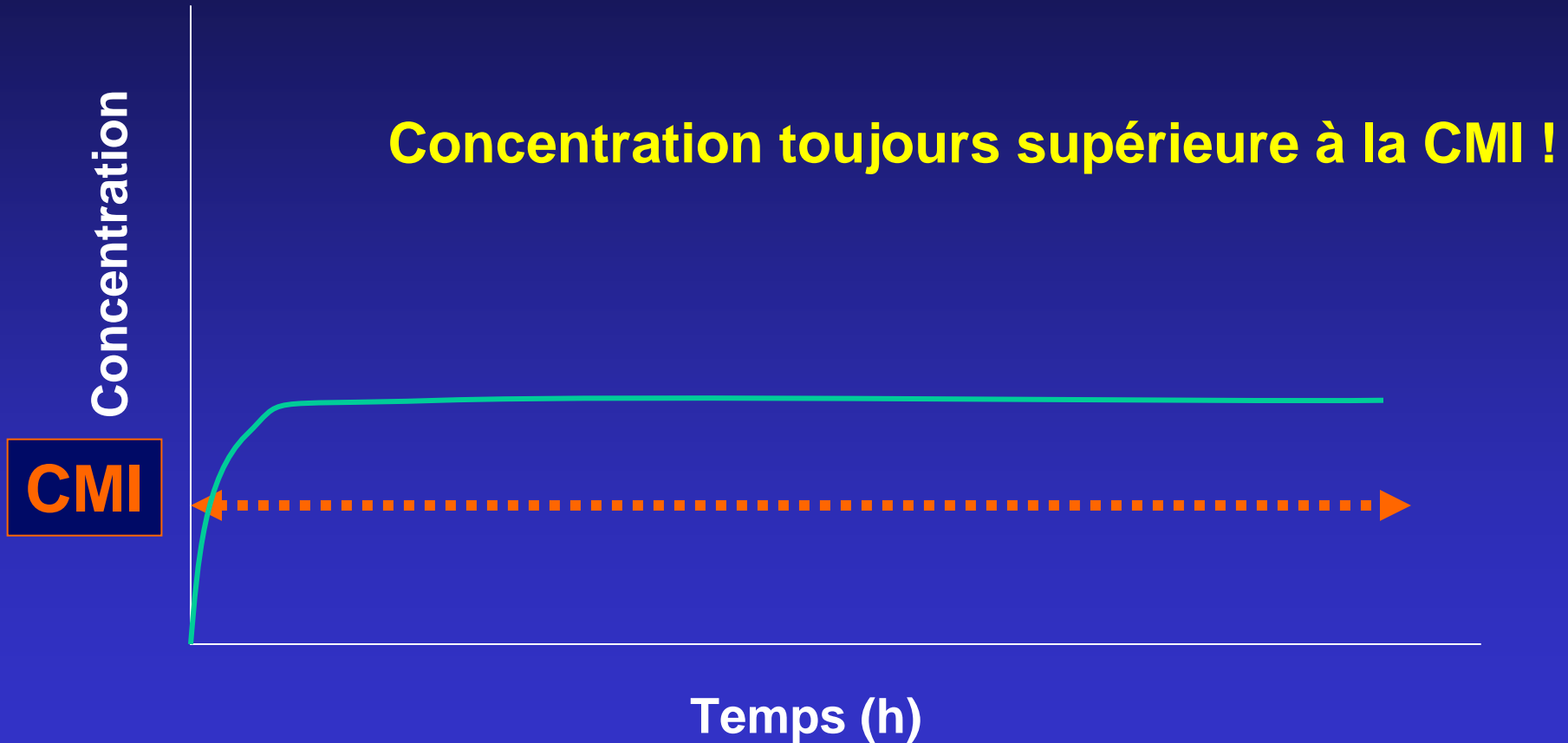
---

# Combien de temps faut-il rester au-dessus de la CMI ?



# Peut-on faire encore mieux ?

## 4. Infusion continue



# L'infusion continue : la solution ?

## Oui:

- forme optimisée d'administration
- possibilité d'obtenir des concentrations stables aux environs de 20 à 40 mg/L

## Mais attention ...

- à la stabilité des molécules
  - le noyau  $\beta$ -lactame est intrinsèquement fragile ...  
→ température !!!
- Aux incompatibilités avec d'autres molécules également administrées en continu



**Règles du prudence à respecter ....**

# Antibiotiques du Groupe # 2

(d'après W.A. Craig, 2000; révisé en 2002)

2. Antibiotiques avec effet **temps-dépendant**, pas ou peu d'influence de la concentration, mais des effets persistants prononcés

AB	Paramètre PK/PD	But
glycopeptides tétracyclines macrolides streptogramines fluconazole	ASC / CMI	optimiser la quantité d'antibiotique

# Antibiotiques du Groupe # 3

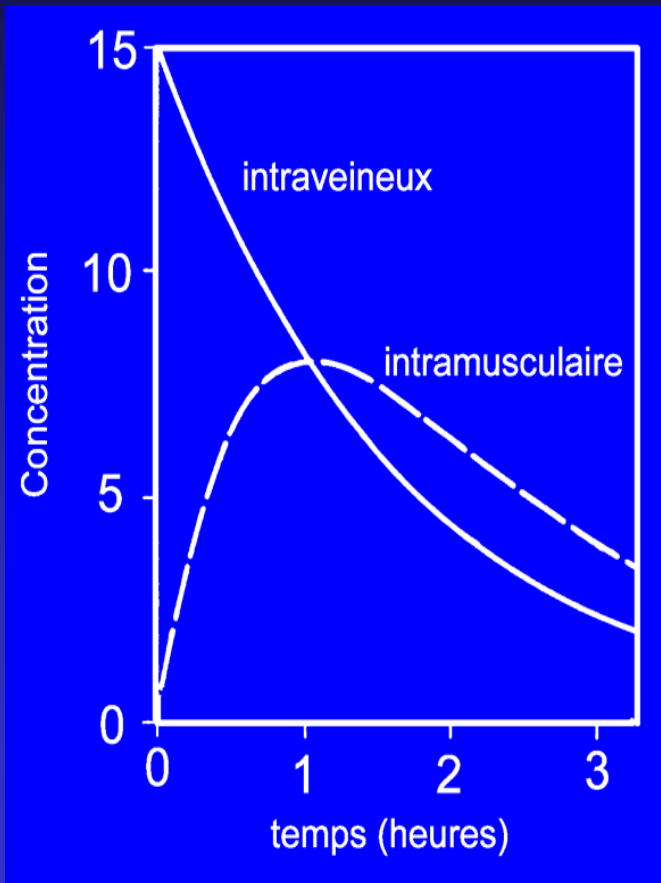
(d'après W.A. Craig, 2000; révisé en 2002)

3. Antibiotiques à activité bactéricide **concentration-dépendante** et doués d'effets persistants prolongés (effet postantibiotique)

AB	Paramètre PK/PD	But
aminoglycosides fluoroquinolones daptomycine amphotéricine	pic et ASC / CMI	optimiser le pic et la quantité d'antibiotique



# Aminoglycosides : obtenir un pic



1. Mode d'administration adéquat

➡ administration IV

2. Calcul du pic nécessaire

➡ pic minimal: = 8 X CMI

3. Calcul de la dose nécessaire

➡  $\text{pic} = \text{dose} / V_d$

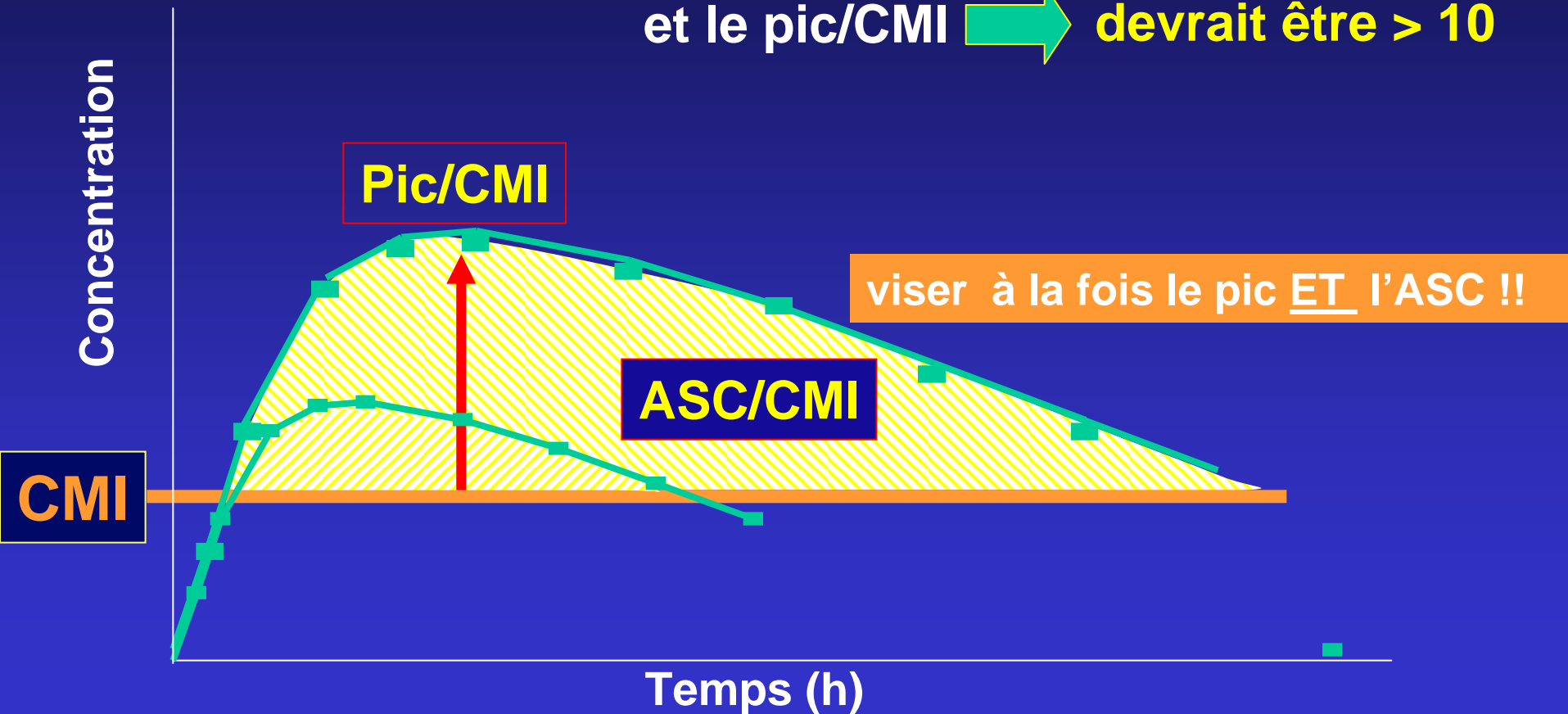
➡  $\text{dose} = \text{pic} \times V_d$

➡  $\text{dose} = 8 \times \text{CMI} \times V_d$

# Fluoroquinolones : obtenir un pic et une ASC

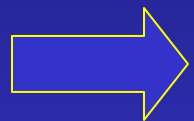
augmenter la quantité administrée,  
dans le but d'optimiser l'ASC/CMI  $\Rightarrow$  devrait être  $> 100$

et le pic/CMI  $\Rightarrow$  devrait être  $> 10$

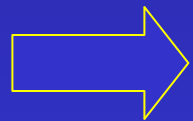


# Comment optimiser ASC/CMI ?

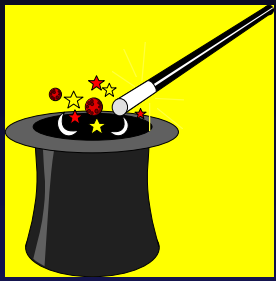
$$\text{ASC} = \text{dose} / \text{Cl}$$



Ajuster la dose journalière  
~ ASC cible



Adapter le nombre d'administrations  
~ pharmacocinétique de la molécule

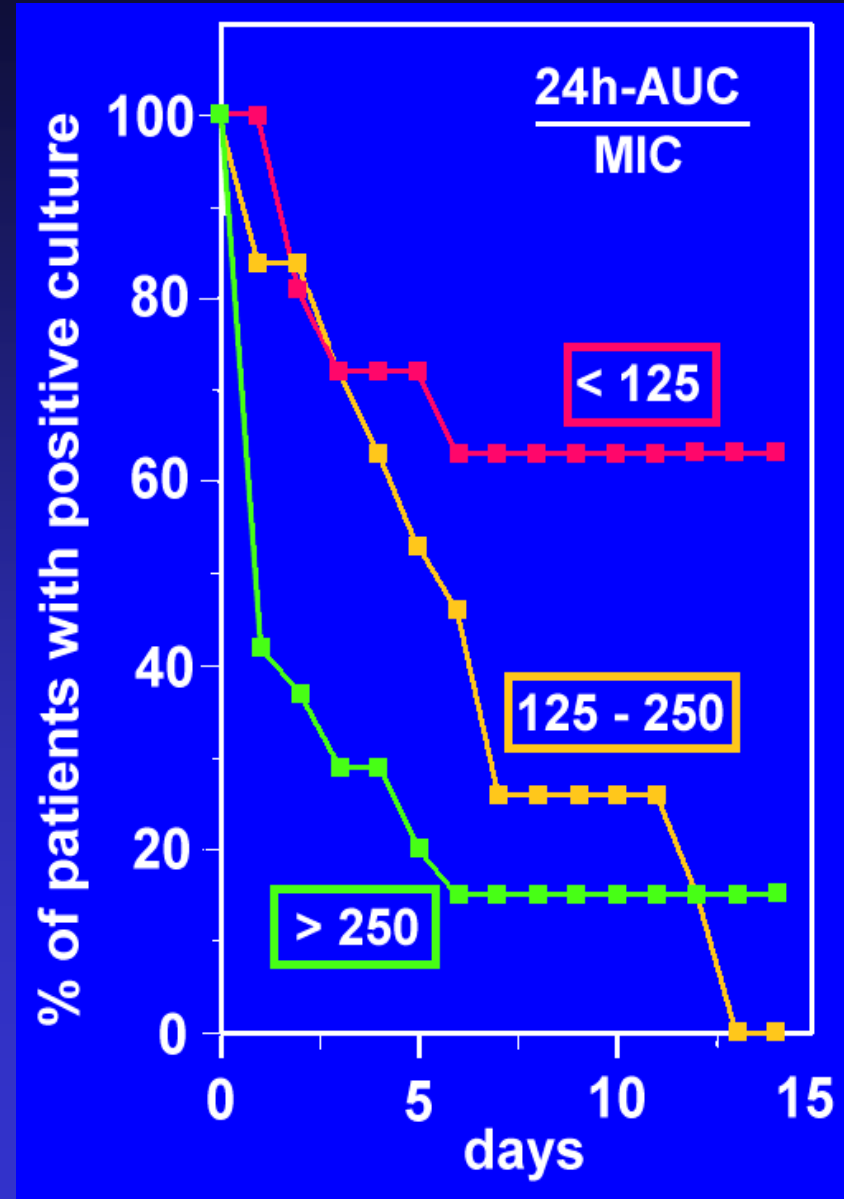


# ASC/CMI = 125 : un nombre magique ?

Les patients répondent au traitement en fonction de la 24h-ASC\* de la quinolone qu'ils reçoivent et de la CMI de l'organisme infectant

Forrest et al (1993) AAC 37:1073-81.

\* ASC = AUC (Area Under the Curve)



# Fluroquinolones breakpoints

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

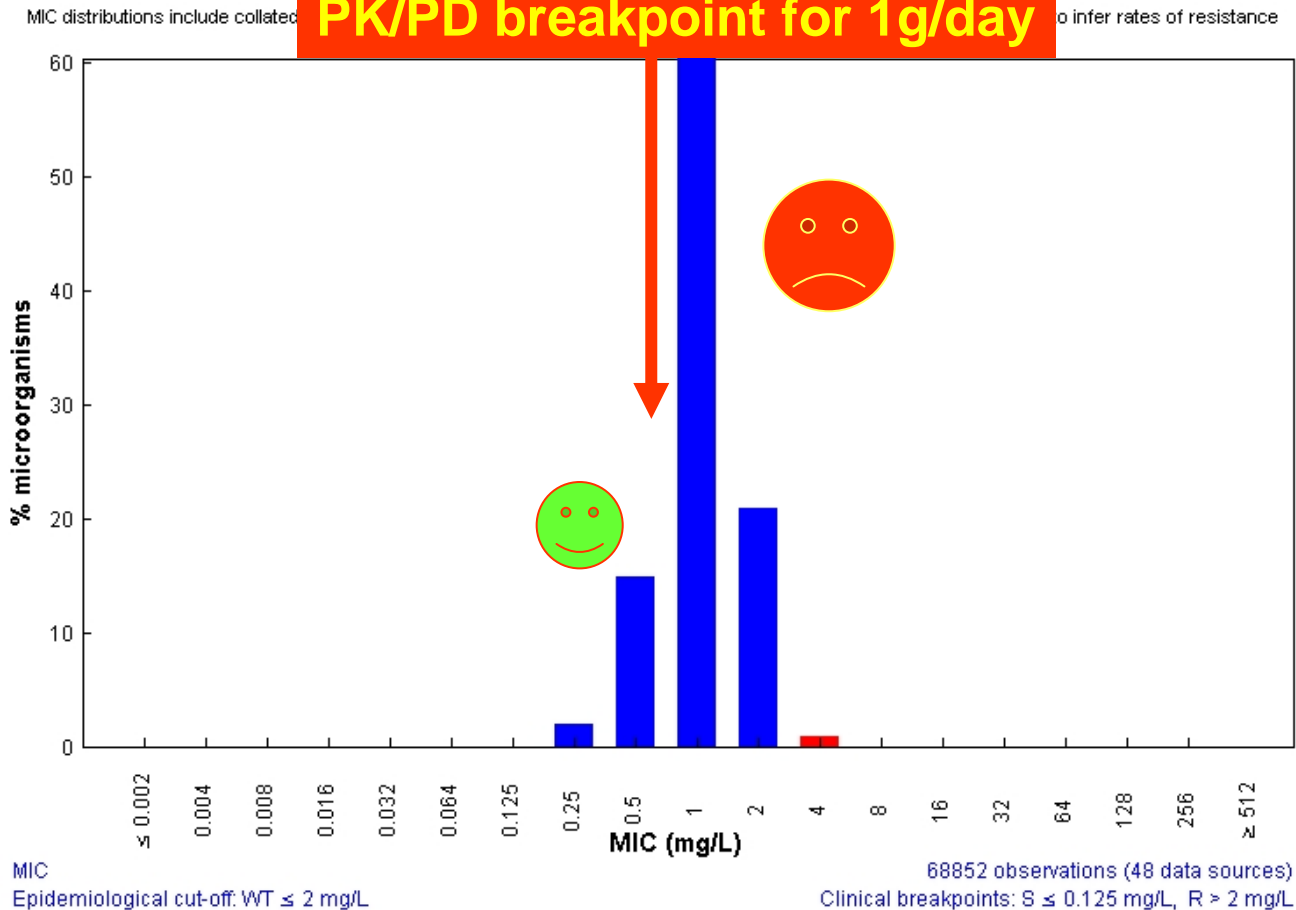
Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005 Apr;11(4):256-80. PMID: 15760423

**EUCAST  
breakpoints**

# Fluroquinolones: why should ciprofloxacin be avoided for *S. pneumoniae* ...

Ciprofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*  
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2010-11-01

PK/PD breakpoint for 1g/day



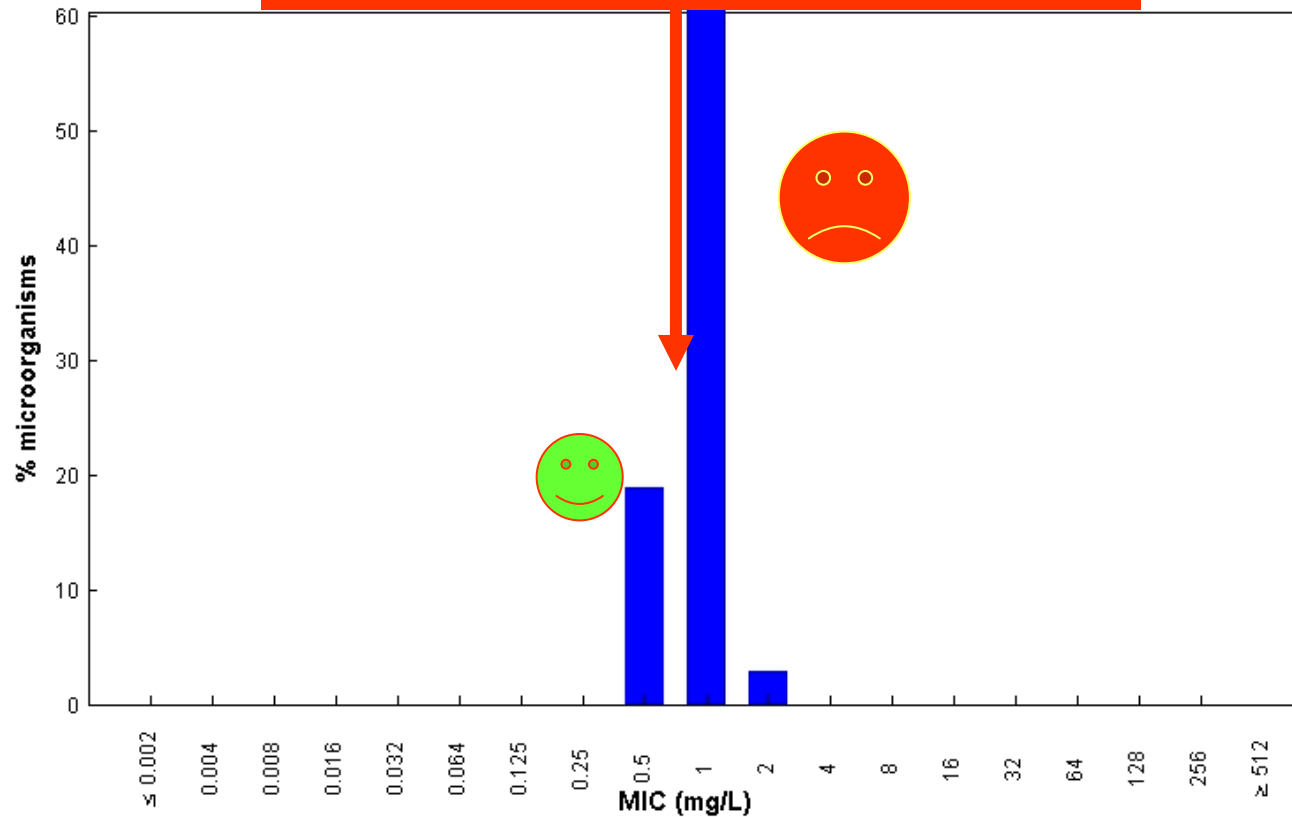
MIC  
distribution  
of  
ciprofloxacin  
against *S.*  
*pneumoniae*

# Fluroquinolones: levofloxacin

Levofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*  
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2010-11-01

PK/PD breakpoint for 500 mg/day

MIC distributions include countries of resistance



MIC  
distribution  
of  
levofloxacin  
against *S.*  
*pneumoniae*

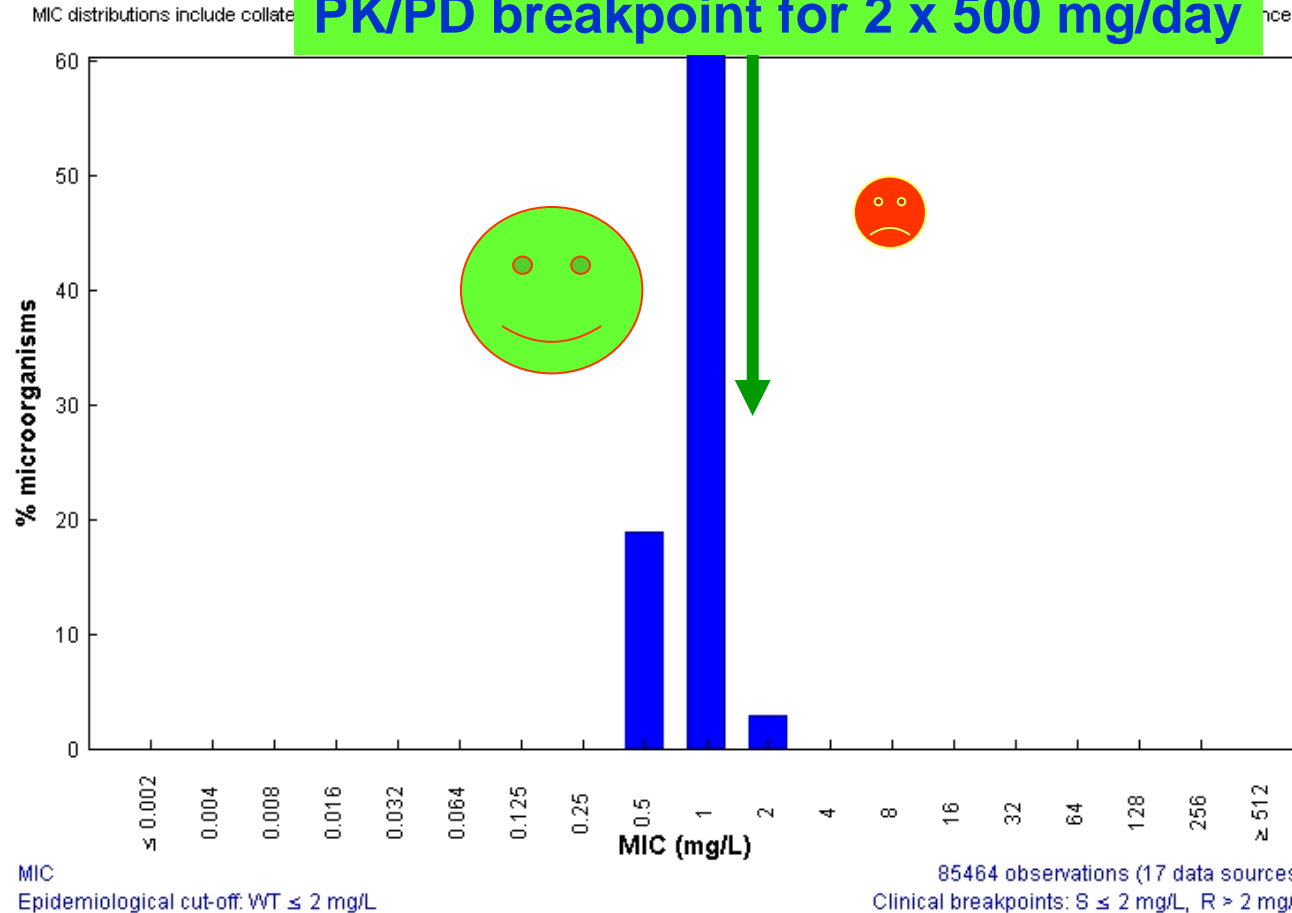
MIC  
Epidemiological cut-off: WT ≤ 2 mg/L

85464 observations (17 data sources)  
Clinical breakpoints: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L

# Fluroquinolones: levofloxacin

Levofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*  
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2010-11-01

PK/PD breakpoint for 2 x 500 mg/day



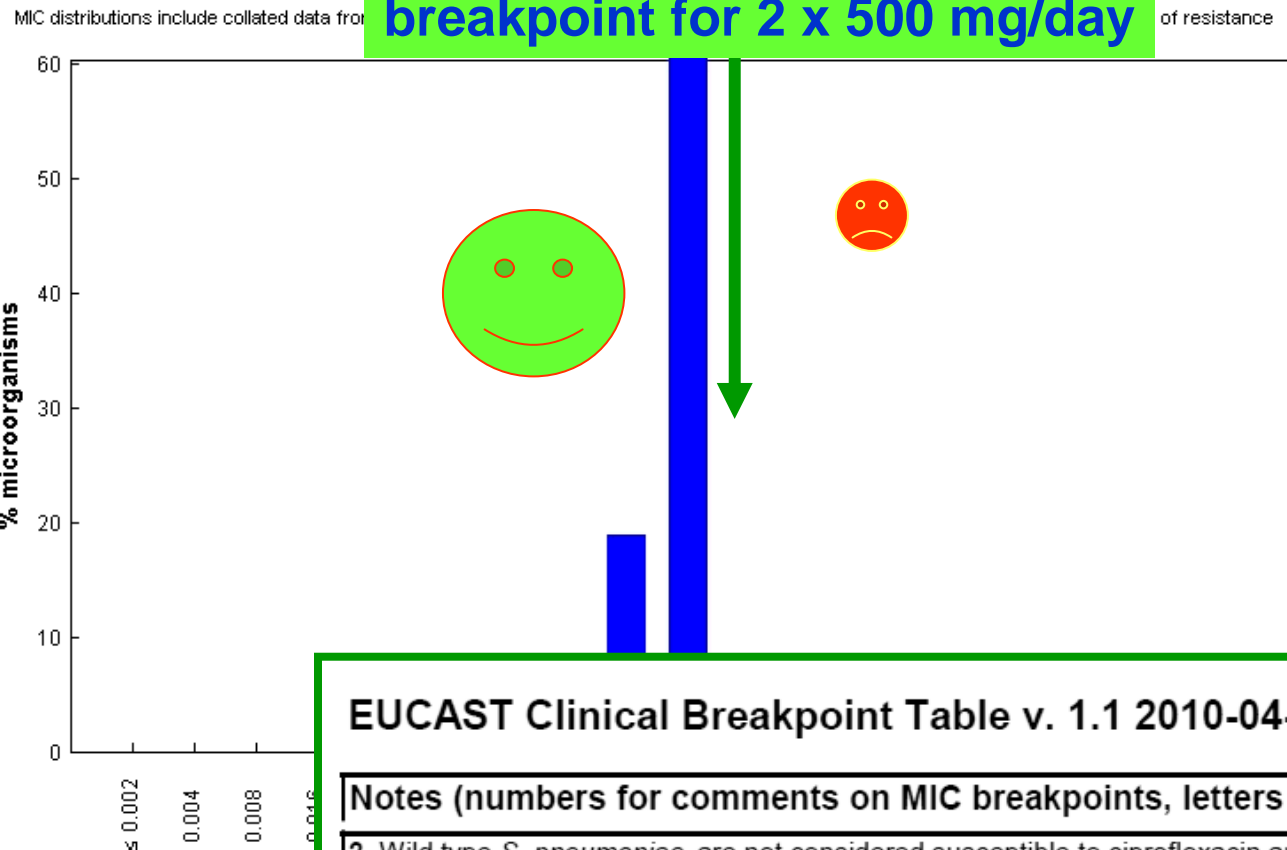
MIC  
distribution  
of  
levofloxacin  
against *S.*  
*pneumoniae*



# Fluroquinolones: levofloxacin

Levofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*  
 EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2010-11-01

breakpoint for 2 x 500 mg/day



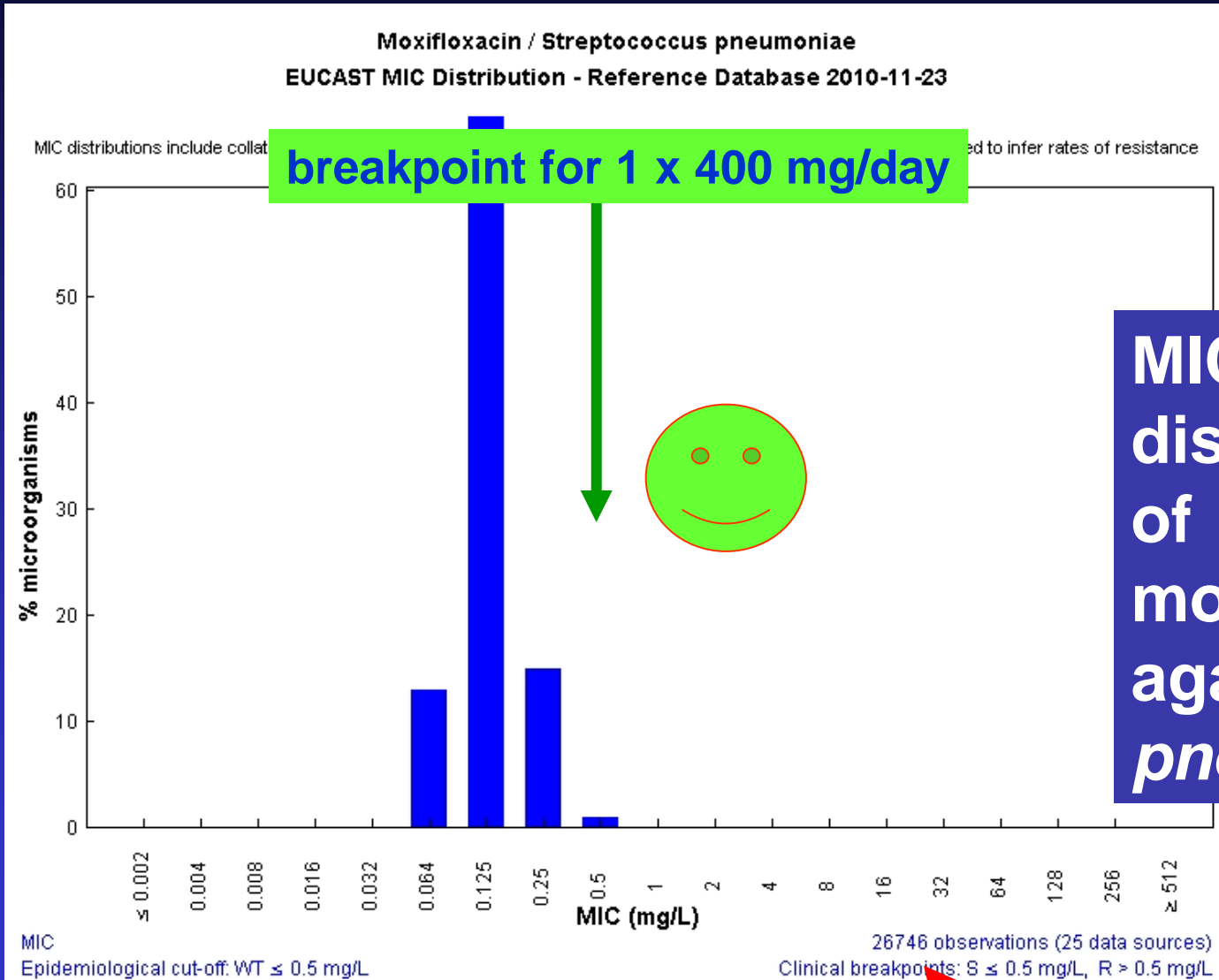
MIC distribution of levofloxacin agents *S.*

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.1 2010-04-27

- Notes (numbers for comments on MIC breakpoints, letters for comments on disk diffusion)
2. Wild type *S. pneumoniae* are not considered susceptible to ciprofloxacin and are therefore categorized as intermediate.
  3. The breakpoints for levofloxacin relate to high dose therapy.



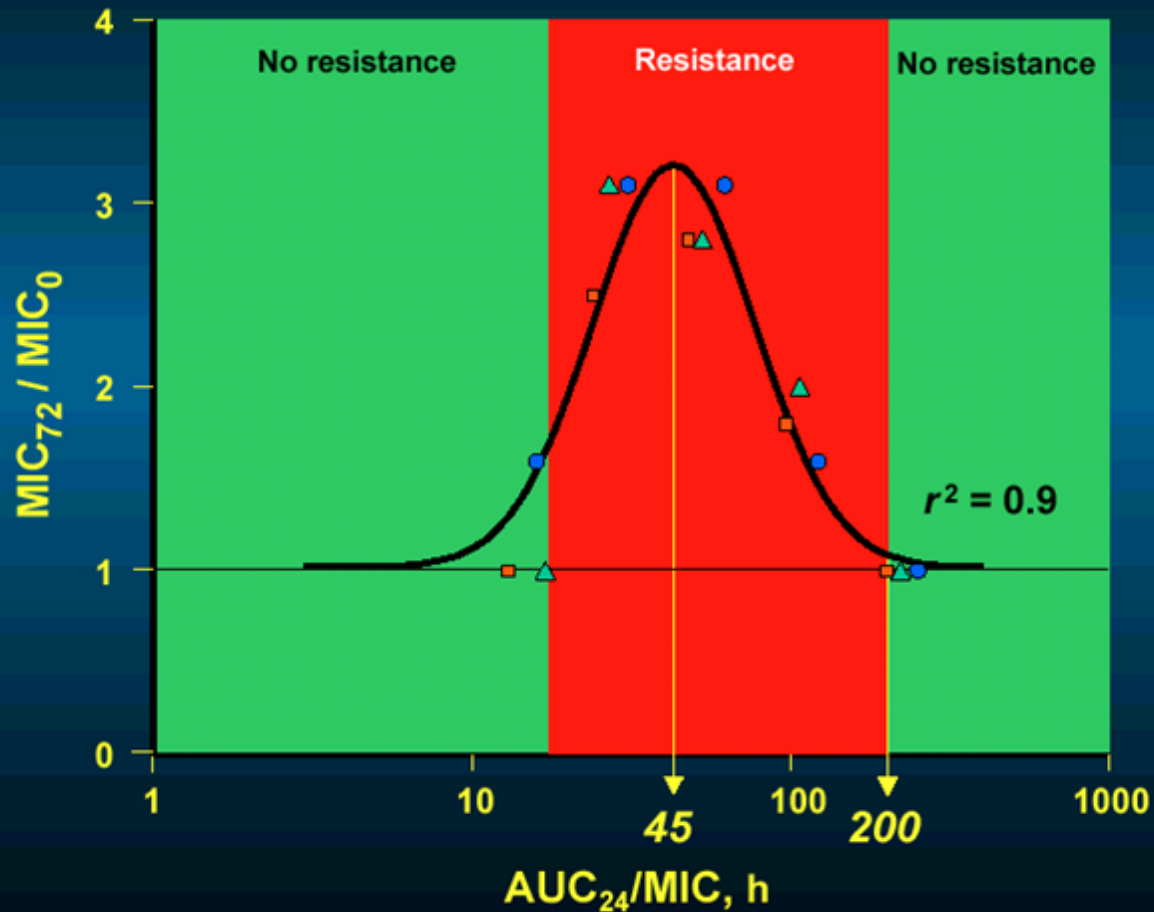
# Fluroquinolones: moxifloxacin



MIC  
distribution  
of  
moxifloxacin  
against *S.*  
*pneumoniae*

# Que se passe-t-il si vous sous-dosez une fluroquinolone ?

## Resistance of *S. aureus* 201 to three quinolones related to $AUC_{24}/MIC$

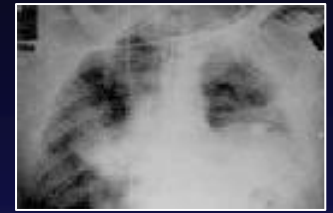


Firsov ICAAC-2002

# In a nutshell ...

- Microbiology parameters: MIC !
- Pharmacodynamic parameters
- PK/PD as applied to beta-lactams:  
Time-above MIC
- The problems with the fluoroquinolones
- **What do I do in MY country ?**
- Take home message

# Pneumonie communautaire



- pneumonie typique

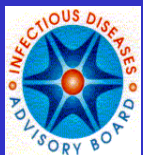
- patient âgé
- expectoration purulente
- température élevée, frissons
- dyspnée
- douleur pleurale

*S. pneumoniae*  
*H. influenzae*

- pneumonie atypique

- patient jeune
- toux non productive
- température variable
- prodrome grippal et sujet très abattu pour son âge
- symptômes extrathoraciques

*Mycoplasma*  
*Chlamydia p.*  
*Legionella p.*



# Pneumonie communautaire

## 4 classes de patients

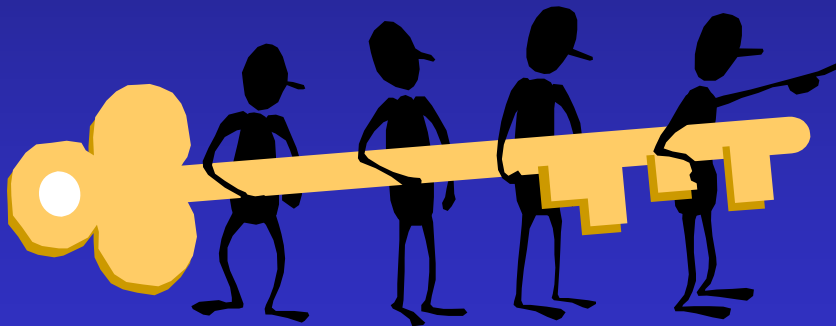
- ambulant de < 60 ans, sans facteur de risque
    - principalement *S. pneumoniae*  
(sauf signes cliniques clairs d'atypique)
  - patient ambulant avec co-morbidité ou > 60 ans
    - risque réel de co-contamination par *H. influenzae*
  - nécessitant une hospitalisation
  - hospitalisation aux soins intensifs  
(fréquence respiratoire > 30/min; insuff. respir. sévère, anomalies radiologiques profondes, choc
- } Risque de  
*S. aureus*  
et/ou  
de Gram (-)



# Pneumonie communautaire

## 4 classes de patients ... 4 types de traitements

- Choix de la molécule en fonction du pathogène probable
- Adaptation des doses



sont les clefs du succès !





Patient ambulant, < 60 yr, pas de co-morbidité

## Pneumonie

Atypique

Bactérienne

- Macrolide
  - clarithro
  - azithro
- Doxycycline

- amoxicilline  
0.5-1g **TOUTES LES 8 h**
- Céfuroxime-axetil  
0.5 g **TOUTES LES 8 h**
- FQ moxi 400 mg 1X/jour  
levo 500 mg **2X/jour !!**  
si les autres AB sont  
inefficaces ou mal tolérés





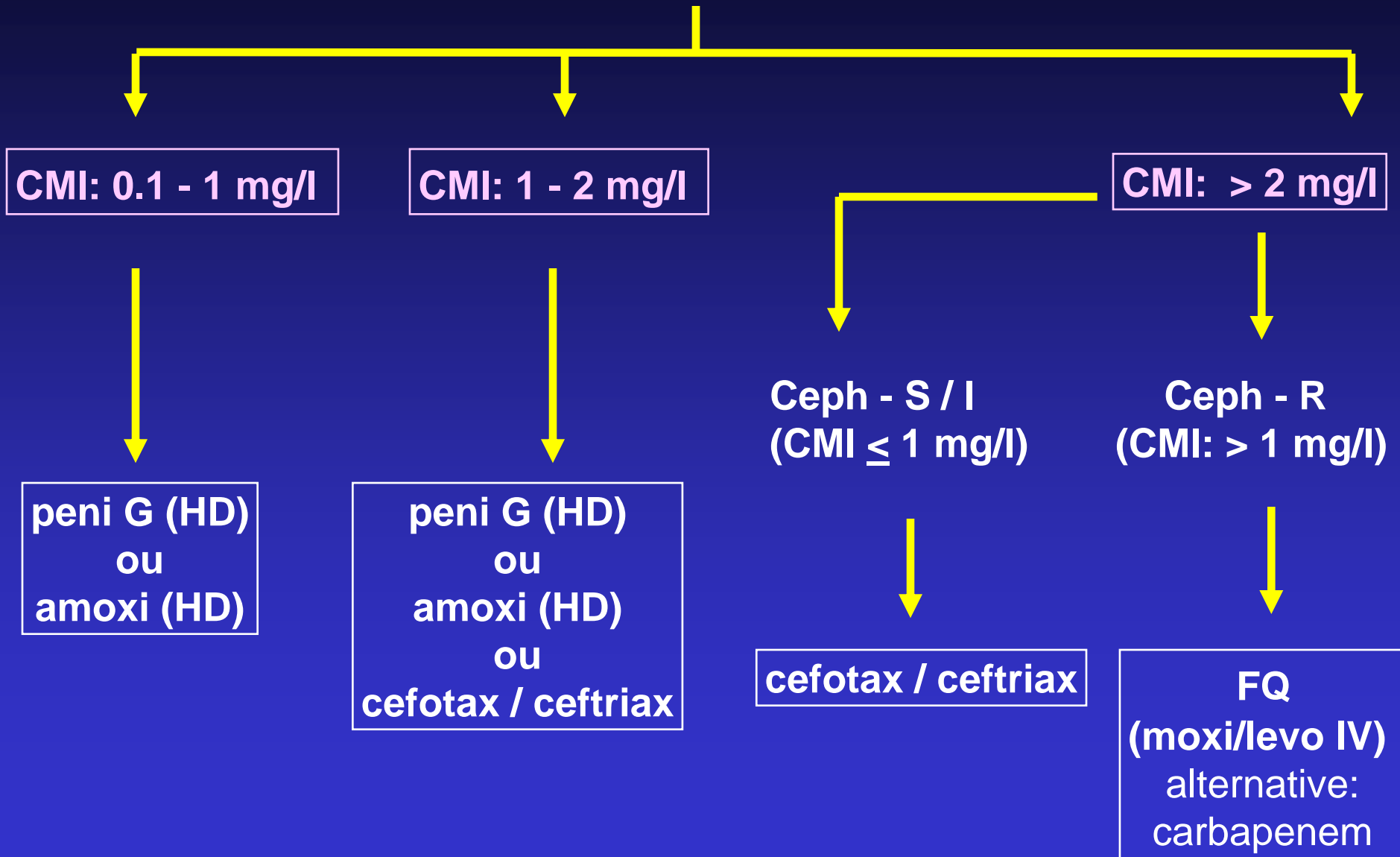


Patient ambulant,  $\geq 60$  ans et/ou comorbidité

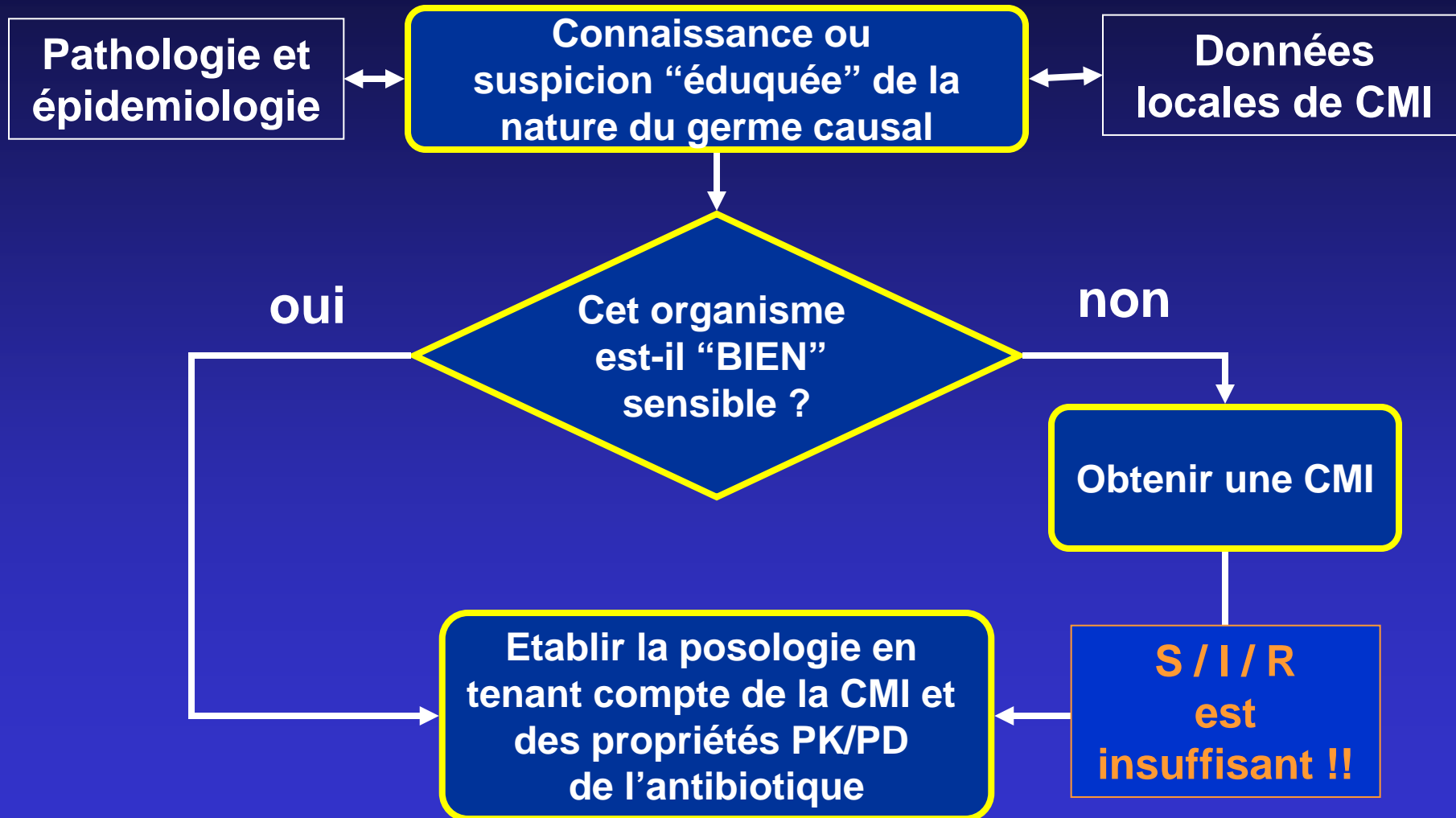
- **Premier choix:**
  - amoxi/clav 500/125 mg + amoxi 500 mg  
**TOUTES LES 8 h**
  - amoxi/clav 875/125 mg **TOUTES LES 8h**  
OU forme retard 2000/125 mg **TOUTES LES 12h**
- **Alternative:**
  - céfuroxime - axétil 500 mg **TOUTES LES 8 h**
  - FQ anti-pneumococcique (moxi **1 X 400 mg**, lévo **2 X 500 mg**)  
(si les autres AB sont inefficaces ou mal tolérés)



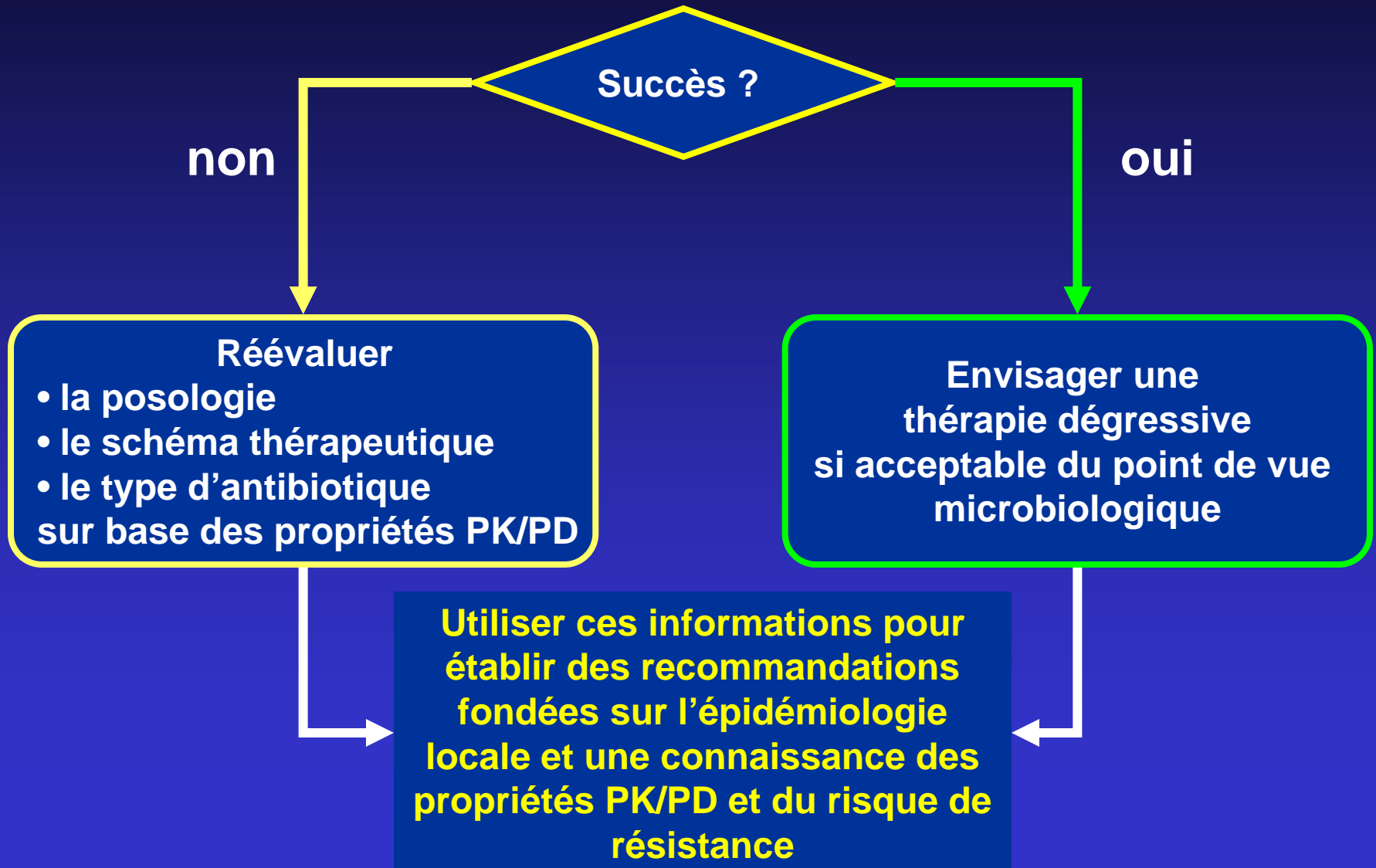
# Risque de *S. pneumoniae* résistant aux $\beta$ -lactames dans les groupes 3 et 4



# Un algorithme clinique ...



# Un algorithme clinique (suite) ...



# PK/PD “take home” message for pharmacists ...

- le dosage est la clé du succès et de la prévention de la résistance...
- le dosage doit être adapté à la sensibilité bactérienne...
- pour les  $\beta$ -lactames, vous devez avoir un  $T > CMI$  suffisant (40 %)
- pour les fluroquinolones, vous devez avoir une ASC et un  $C_{max}$  suffisant ... et la limite de CMI est de **0.5 mg/L** (sauf dose élevée [levofloxacine])
- il faut viser à l'éradication \*

---

\* WHO Overcoming Antimicrobial Resistance, 2000

# Et vous aurez un beau futur ...

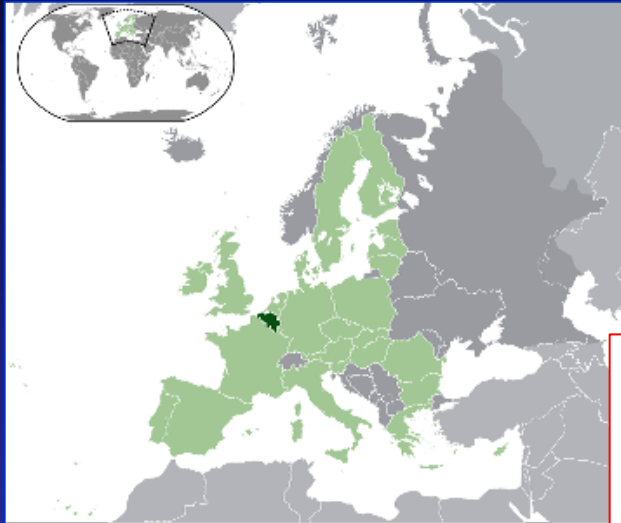


<http://www.isap.org>

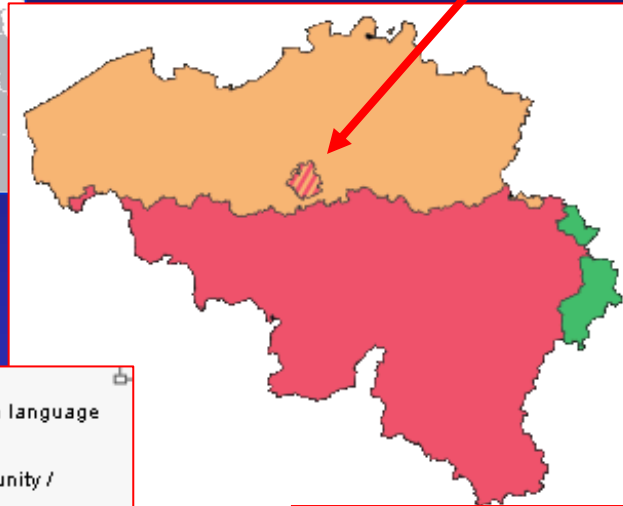


<http://www.facm.ucl.ac.be>

# Quelques vues de Belgique...



Bruxelles



Communities:

- Flemish Community / Dutch language area
- Flemish & French Community / bilingual language area
- French Community / French language area
- German-speaking Community / German language area

## Bornival, Belgium

Tuesday, November 23, 2010

[Change Location](#) | [Metric](#) | [English](#)

### Details for Tuesday, November 23, 2010



Times of sun and clouds with a couple of showers; chilly

High Temperature 6°C

RealFeel® 2°C

