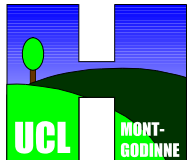


# Therapeutic Drug Monitoring: Een farmacodynamische aanpak

Paul M. Tulkens, MD, PhD

Françoise Van Bambeke, Pharm, PhD

Els Ampe, Pharm.



Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire  
& Centre de Pharmacie clinique  
Louvain Drug Research Institute  
Université catholique de Louvain, Bruxelles  
Clinique universitaire UCL de Mont-Godinne, Yvoir



## SWAB Symposium

Donderdag 17 juni 2010

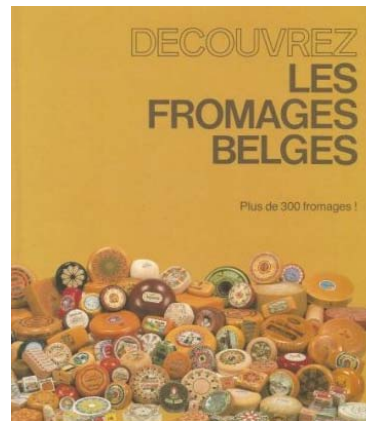
UTRECHT



# Programma...

- Kleine historische inleiding van PK/PD
- Enkele woorden over MIC
- Korte inleiding over Farmacokinetiek / Farmacodynamie
- Breekpunten (EUCAST)
- Continu-infuus:  $\beta$ -lactamen - vancomycine
- Resistentie: fluorochinolonen
- Om te besluiten...

*Les fromages belges,  
Un peu de tout...*



En voor  
bieren  
ook !

# 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 toedieningsschema’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 ...

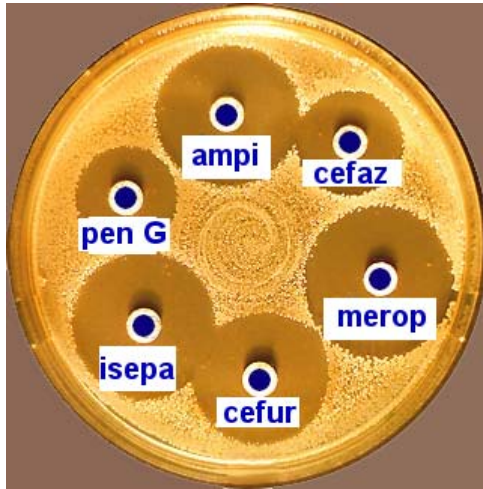
- Het gebruik van bestaande geneesmiddelen werd verbeterd
  - aminoglycosiden once-daily (sedert 1995...) \*
  - AUC-gebaseerd dosis van fluoroquinolonen \*\*
  - $\beta$ -lactams in continu infuus en/of "extended infusion" **NEW**
  - vancomycine PK/PD en continu infuus **NEW**
- Optimalisatie van het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

---

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

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

# 1. Microbiologie



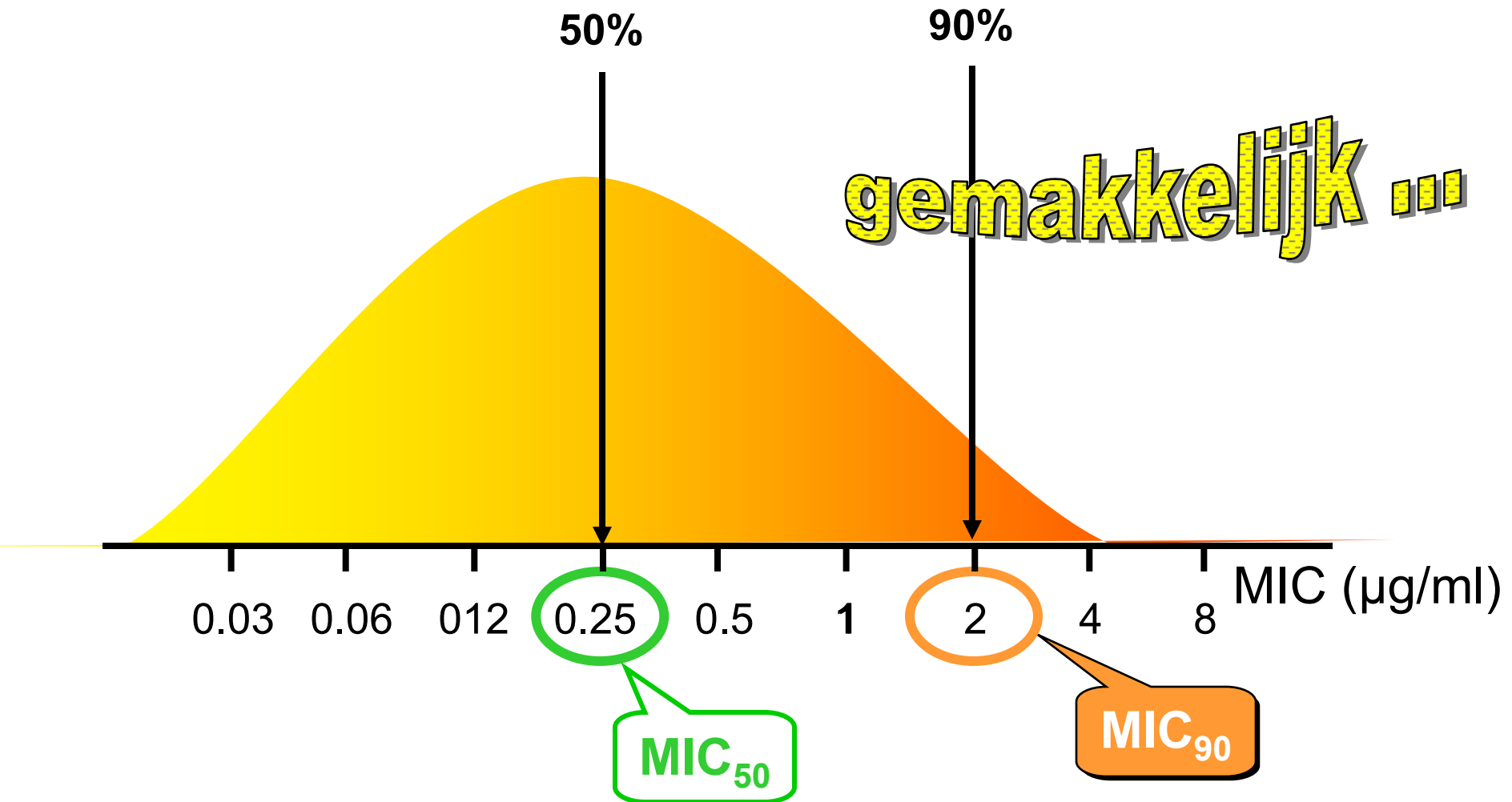
S-I-R

MIC

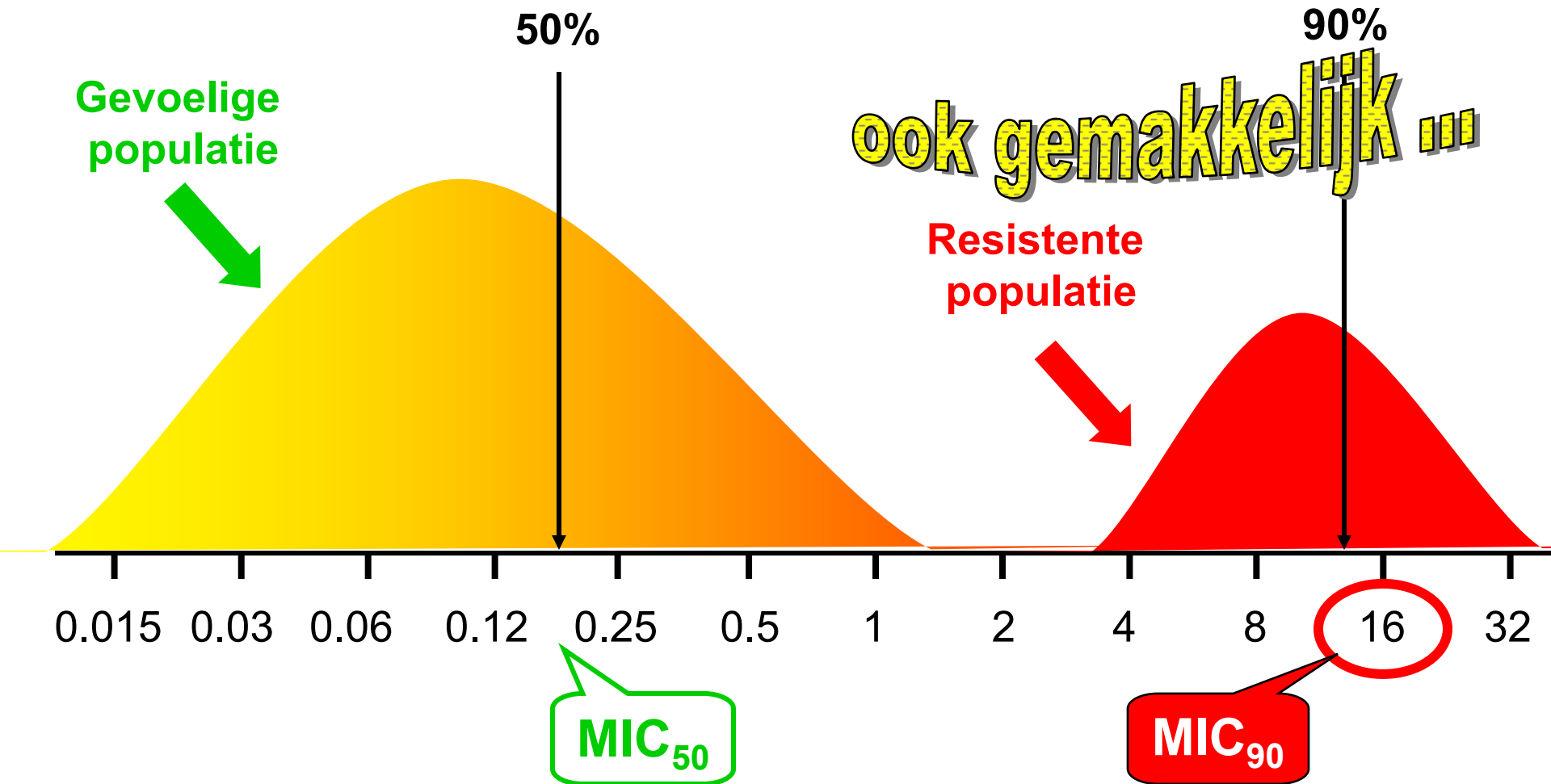
Welke eigenschappen moeten in acht worden genomen om de therapiekeuze te optimaliseren ?

# Verdeling van de MIC : unimodale populaties

➔ Geen resistentiemechanismen

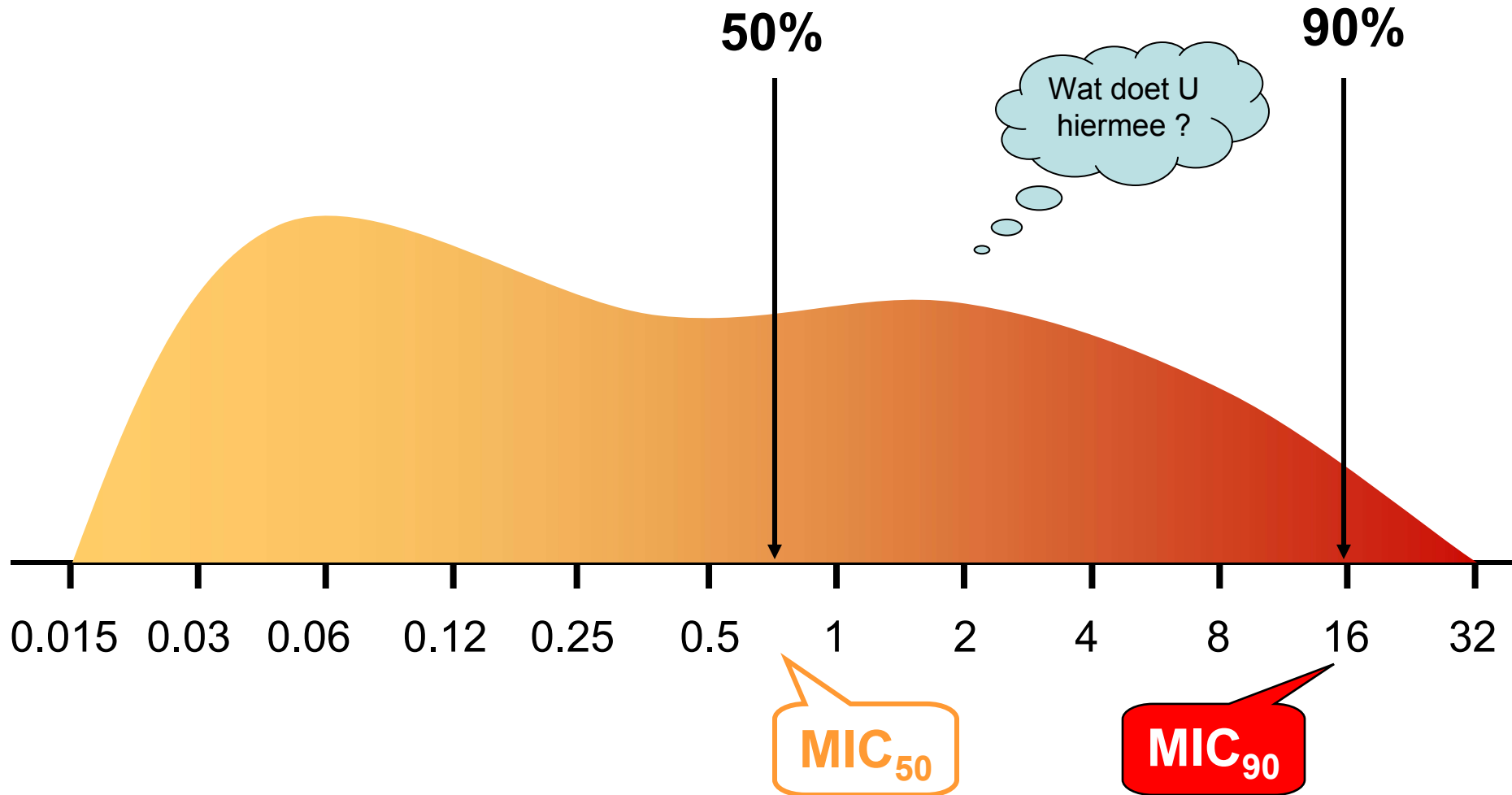


# Verdeling van de MIC : bimodale populaties



# Verdeling van de MIC : populaties met continuüm

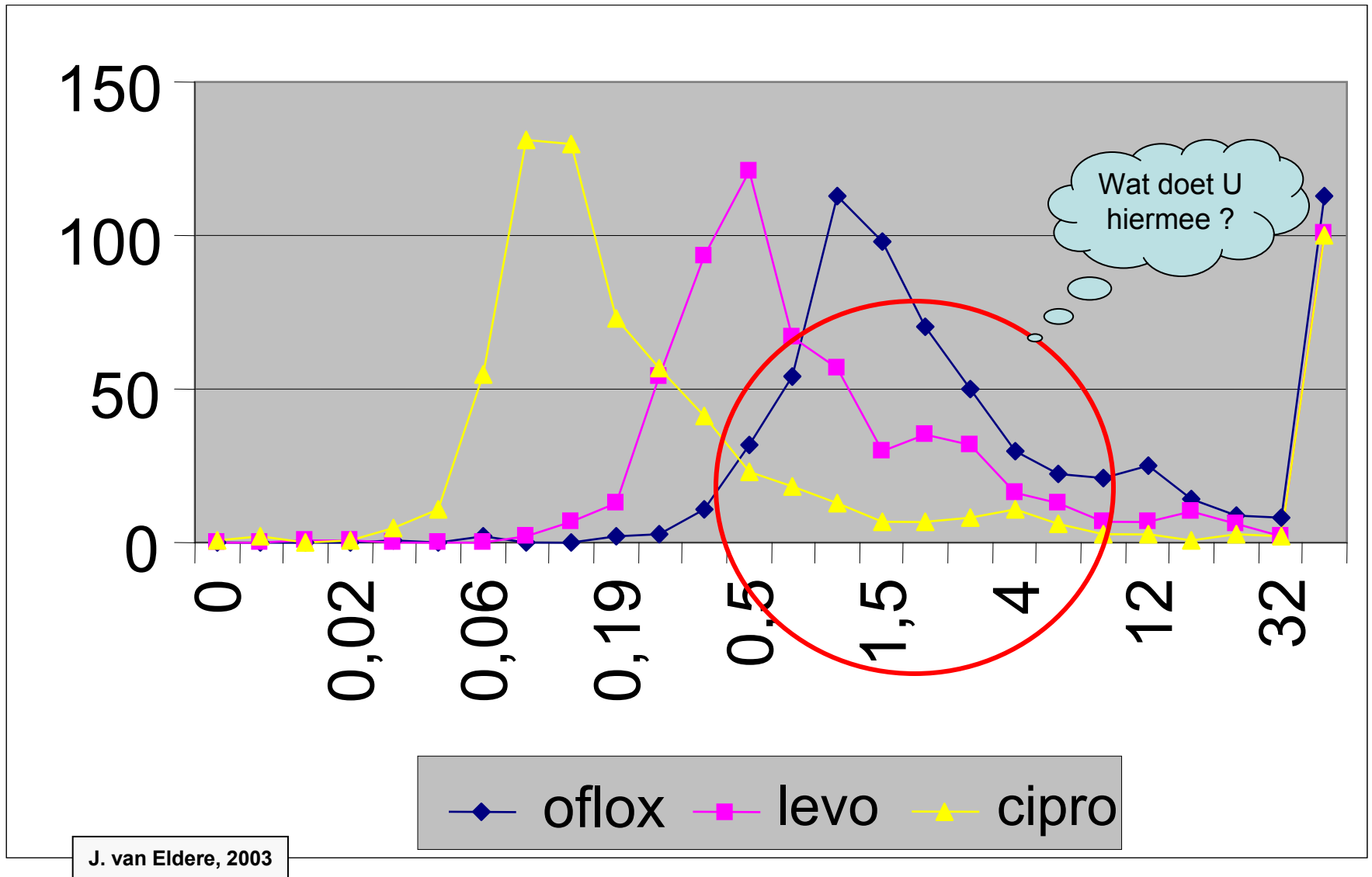
➔ Meerdere resistentiemechanismen





# Een voorbeeld...

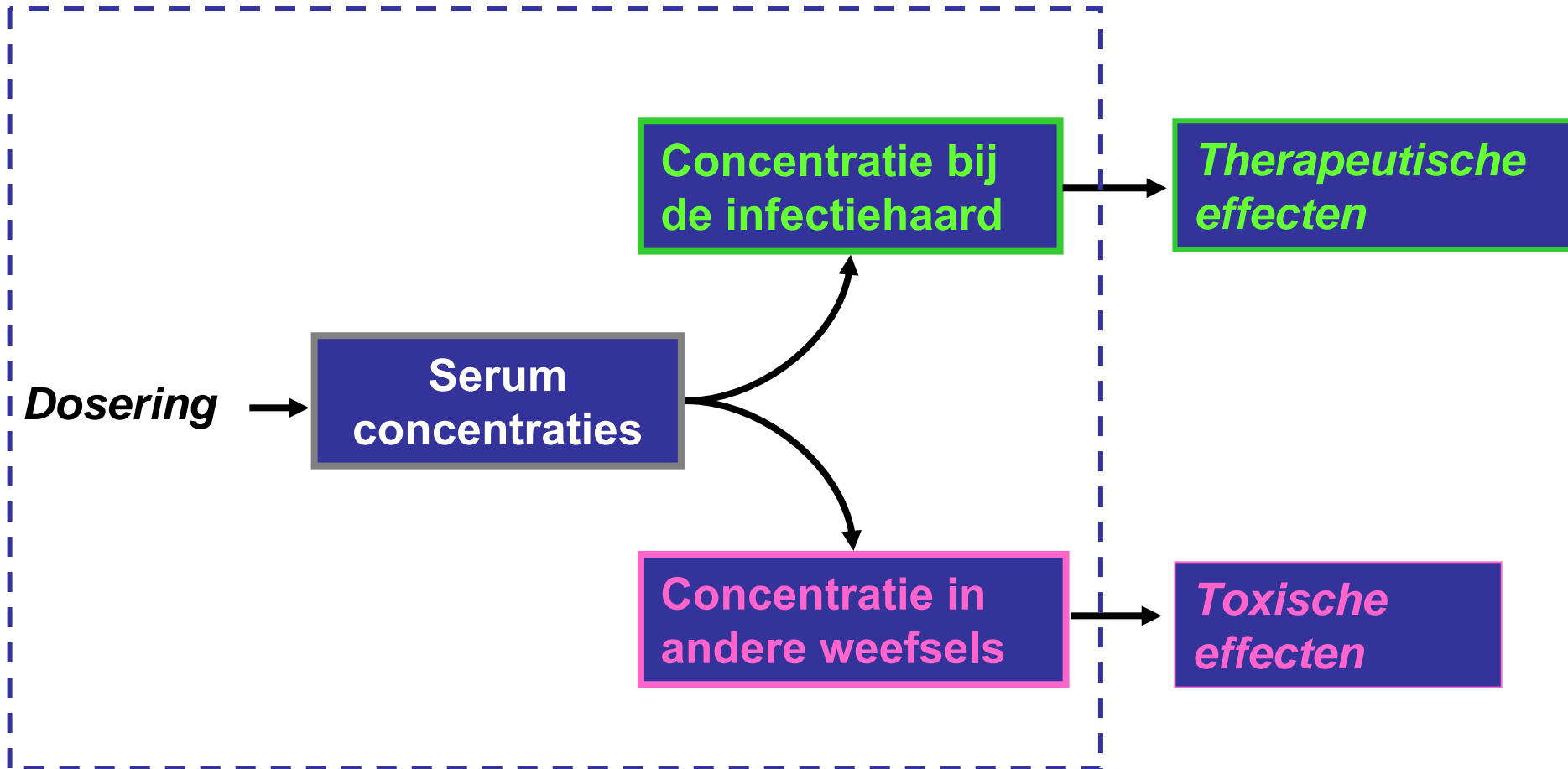
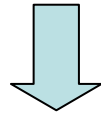
## Verdeling van de MIC-waarden van *P. aeruginosa* te Leuven



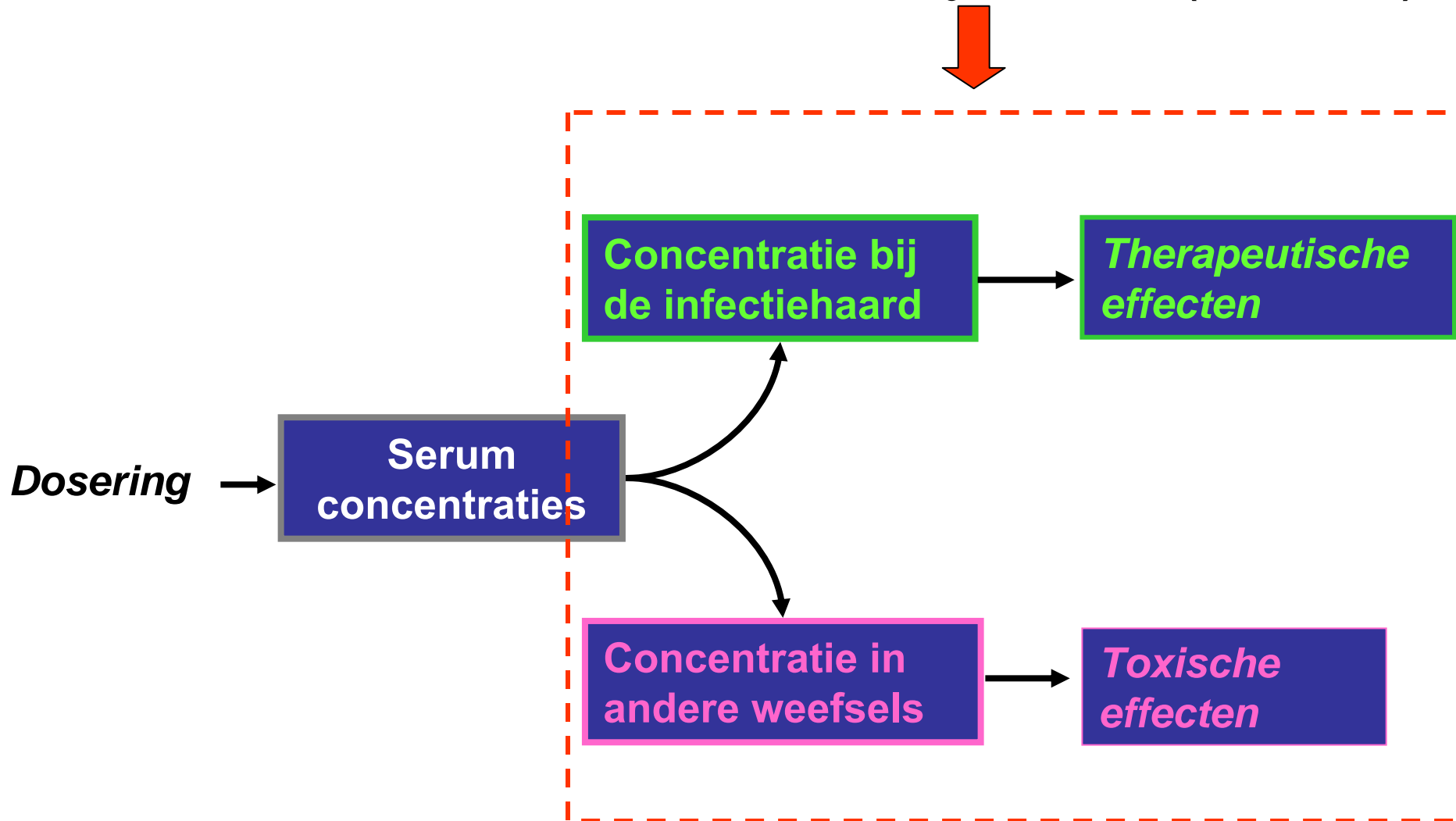
# Eerste aandachtspunten ...

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

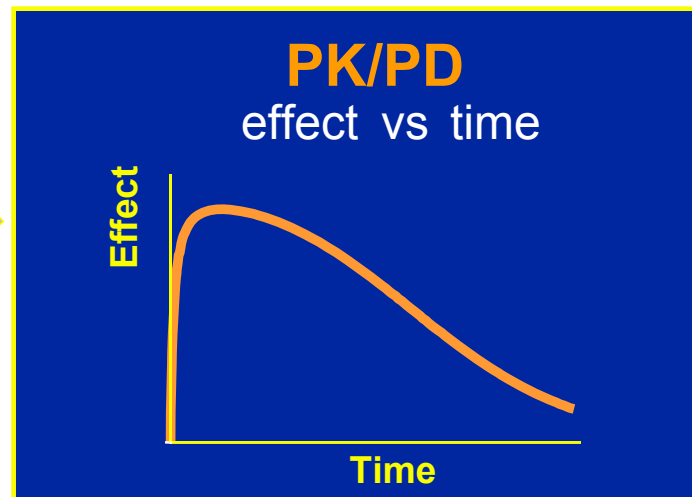
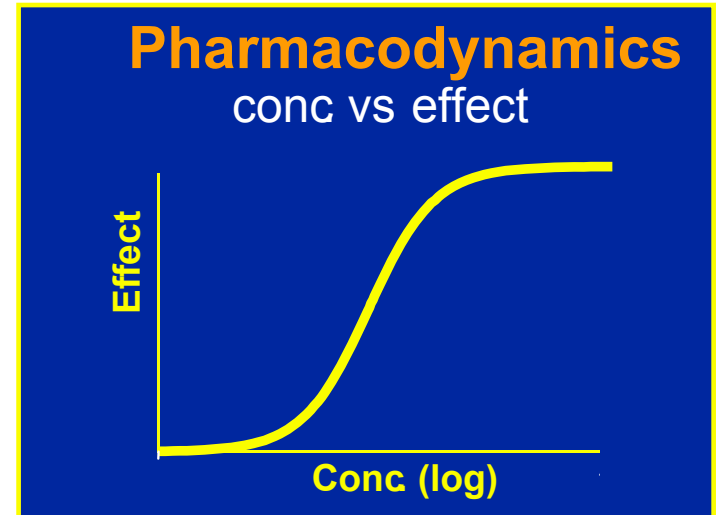
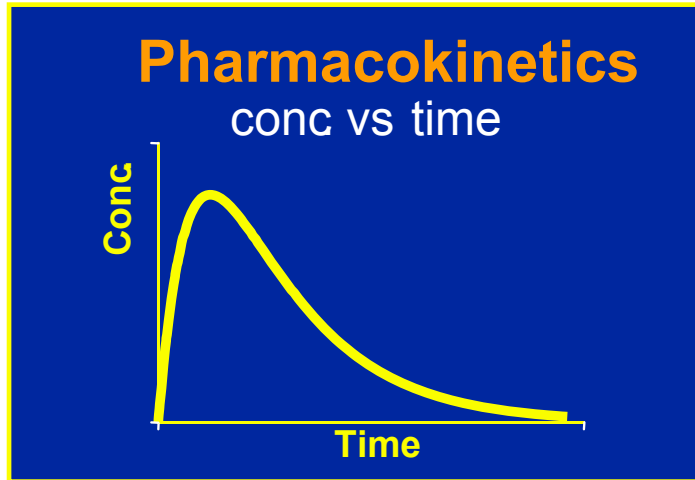
## 2. Farmacokinetiek / Farmacodynamie (PK/PD)



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

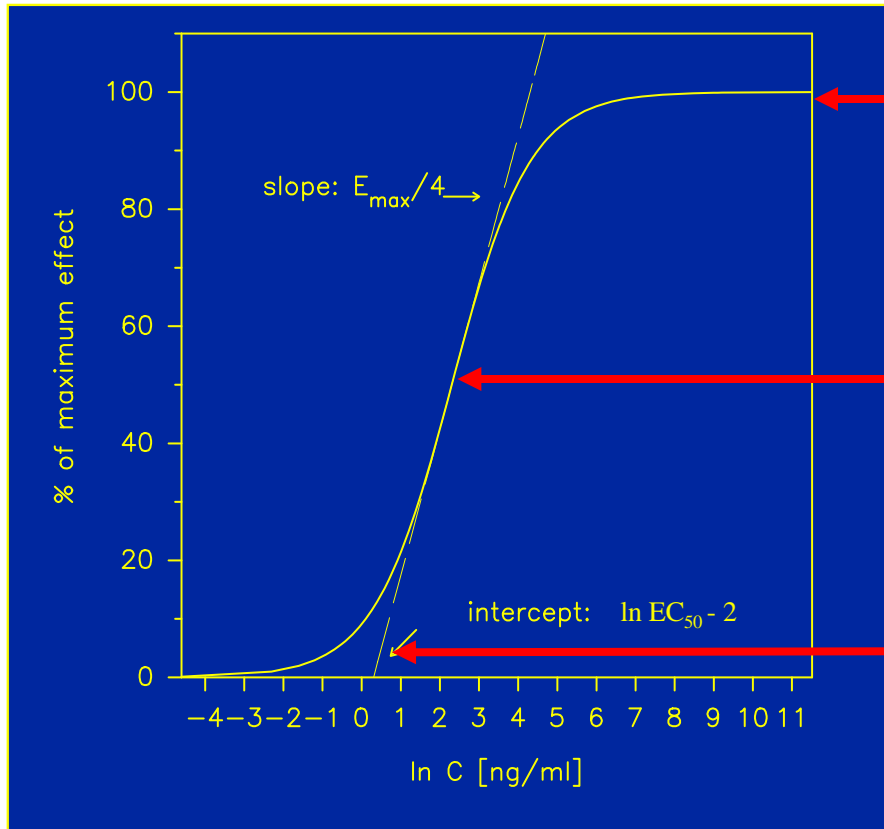


# Relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamie: de weg naar doeltreffendheid...



Adapted from H. Derendorf ( 2d ISAP Educational Workshop, 2000)

# Klassieke Farmacodynamie



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

**Maximaal effect**

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

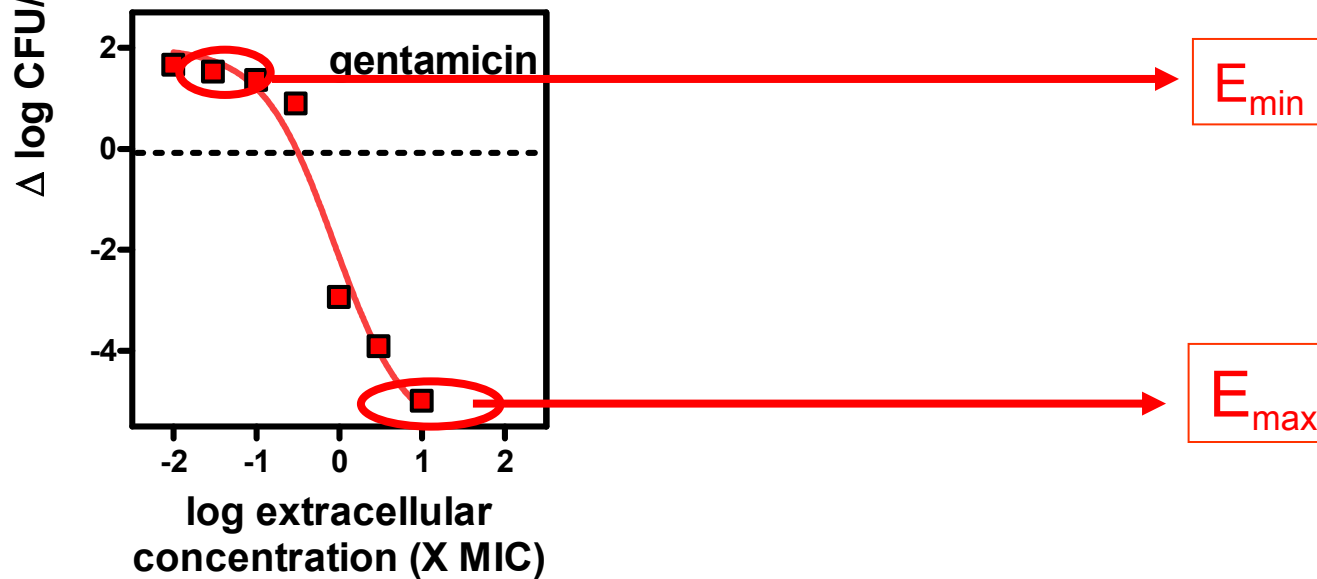
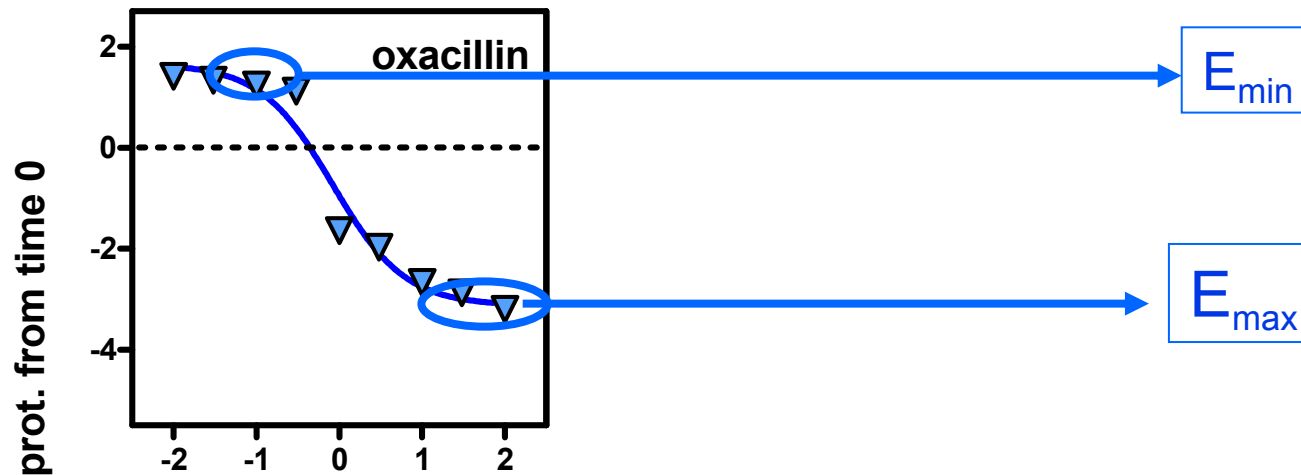
**E<sub>min</sub>**

**Minimaal effect**

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

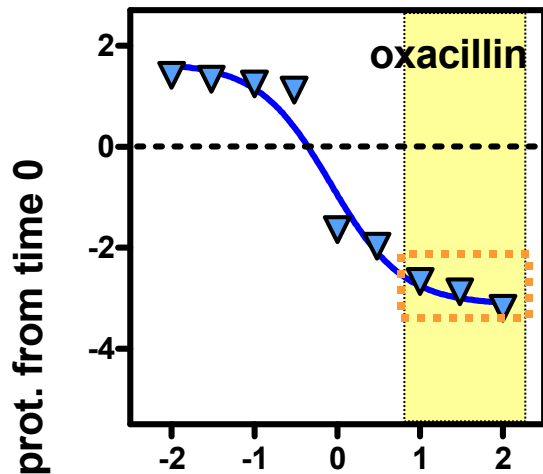
# Farmacodynamie van antibiotica

*S. aureus*



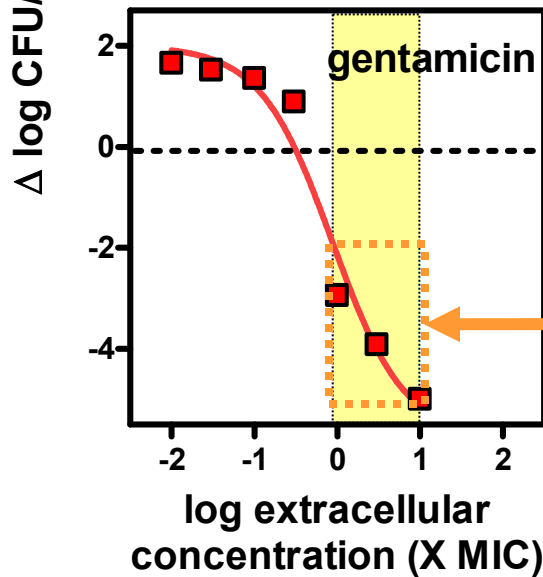
# En met farmacokinetiek...

*S. aureus*



geringe concentratie-afhankelijkheid  
over  $C_{\min}$ - $C_{\max}$   
→ de tijd wordt de overheersende  
parameter in het praktijk

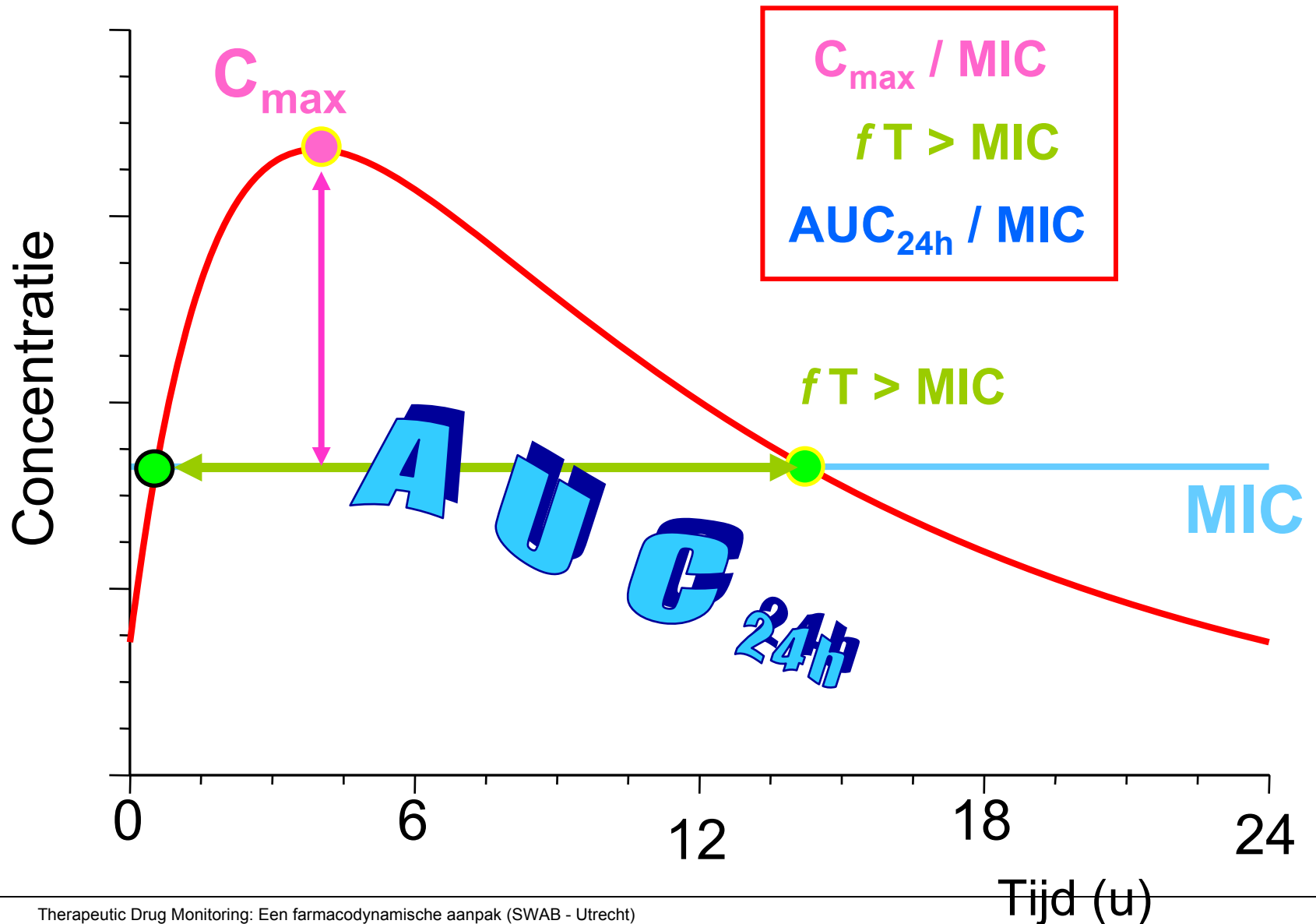
$C_{\min}$ - $C_{\max}$



hoge concentratie-afhankelijkheid  
→ de tijd EN de concentratie zijn de  
belangrijke parameters in het praktijk



# Van farmacokinetiek naar farmacodynamie...



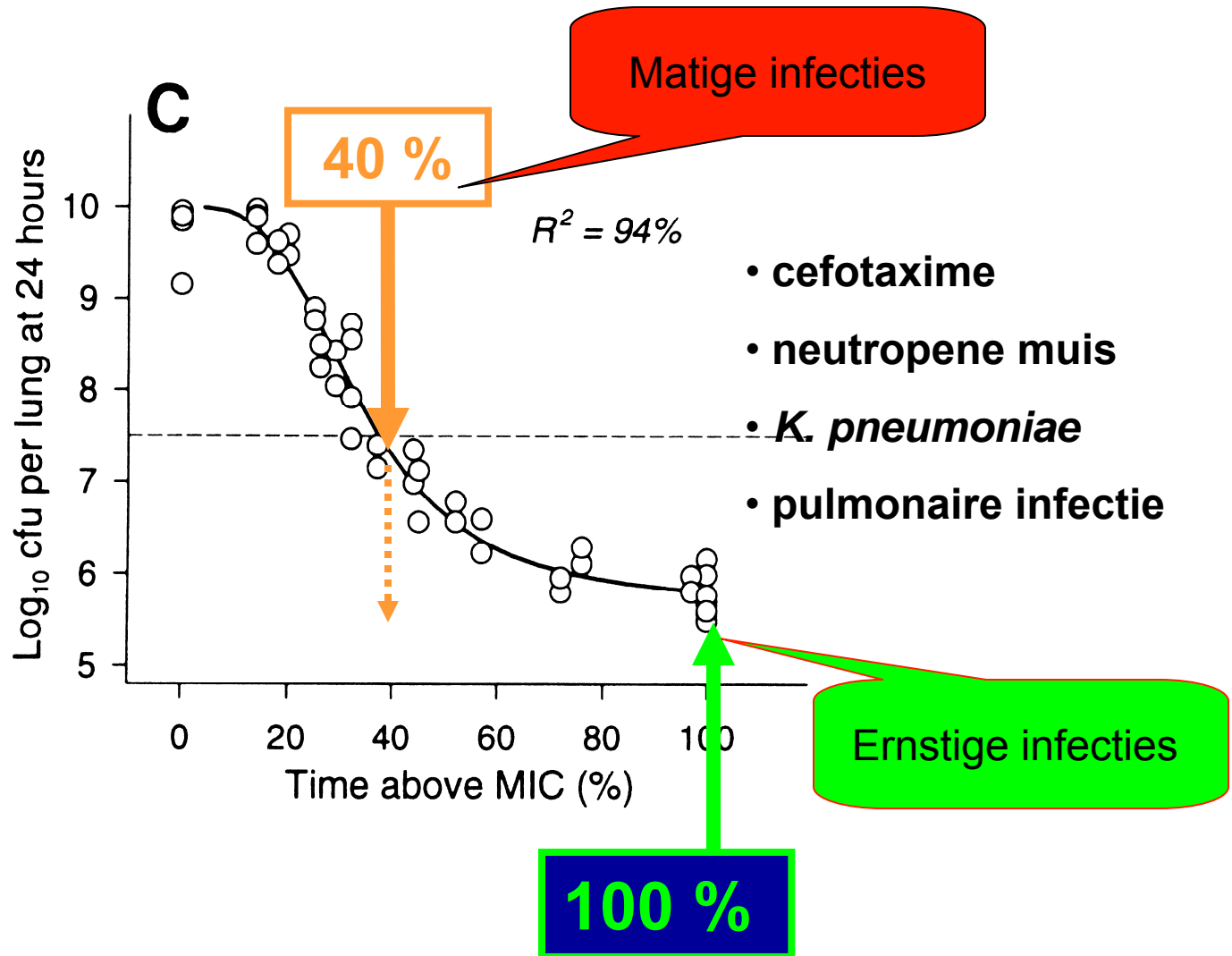
# Antibiotica van Groep # 1

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

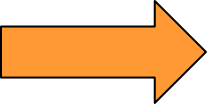

1. Antibiotica met tijdsafhankelijke effecten en geen of weinig aanhoudende nawerking (postantibiotisch effect)

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

# Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



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

- 2 g elke 12u   $T f [ ] > MIC = 100 \%$   
enkel voor MIC  $\sim 2$  mg/L !
- 2 g elke 8 u   $T f [ ] > MIC = 100 \%$   
enkel voor MIC  $\sim 8$  mg/L

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



**PK / PD - kritisch punt voor een  $\beta$ -lactam IV:  
MIC  $< 8$   $\mu$ g/ml**

# 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."

\* Gerard Hendrik (Geert) Hofstede (Haarlem, 1928): Nederlands organisatiepsycholoog, die internationale bekendheid geniet op het gebied van interculturele studies.



# EUCAST

SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Voor welke antibiotica zijn breekpunten beschikbaar ?

Organization

Clinical breakpoints

Expert rules

MIC distributions

Zone diameter distributions

EUCAST disk diffusion test

Meetings

EUCAST Presentations

Documents

Information for industry

Links



## The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST

EUCAST is a standing committee jointly organized by ESCMID, ECDC and European national breakpoint committees. EUCAST deals with breakpoints and technical aspects of phenotypic in vitro antimicrobial susceptibility testing and functions as the breakpoint committee of EMEA and ECDC.

EUCAST does not deal with antibiotic policies, surveillance or containment of resistance or infection control.

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



# Het resultaat... (op <http://www.eucast.org>)

## Enterobacteriaceae

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

Deze zijn VEEL lager dan deze van de CLSI (huidige breekpunten) die op ≤8 – 16 – ≥32 (cefepime, ceftazidime) en ≥64 (ceftriaxone) liggen



maar dicht bij de PK/PD breekpunten...

# Continu-infuus ...





# Continu infuus: welke antibiotica ?

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

# Continu infuus van $\beta$ -lactams in klinische studies: literatuuroverzicht\*

molecule	aantal studies	indicaties	algemene conclusie
<b>1. gecontroleerde studies met klinische eindpunten</b>			
<b>piperacilline</b>	5 <sup>a</sup>	HAP / VAP / septicemie / andere	equivalent maar superioriteit bij ↗ MIC
<b>ceftazidime</b>	2 <sup>b</sup>	VAP / pneumonie/ melioidose/ mucoviscidose	superioriteit voornamelijk bij resistente kiemen
<b>ceftriaxone</b>	1 <sup>c</sup>	sepsis	superioriteit
<b>meropenem</b>	1 <sup>d</sup>	VAP	superioriteit

\* Enkel artikels uit 'peer-reviewed' tijdschriften en met evalueerbare klinische end-points

<sup>a</sup> Grant 2002; Buck 2005; Lau 2006; Rafati 2006; Lorente 2009

<sup>b</sup> Rappaz 2000; Angus 2000; Nicolau 2001; Lorente 2007; Hubert 2009

<sup>d</sup> Lorente 2006 (nota: meropenem is niet stabiel en toediening via continu infuus zonder specifieke voorzorgen is dan ook af te raden)

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



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



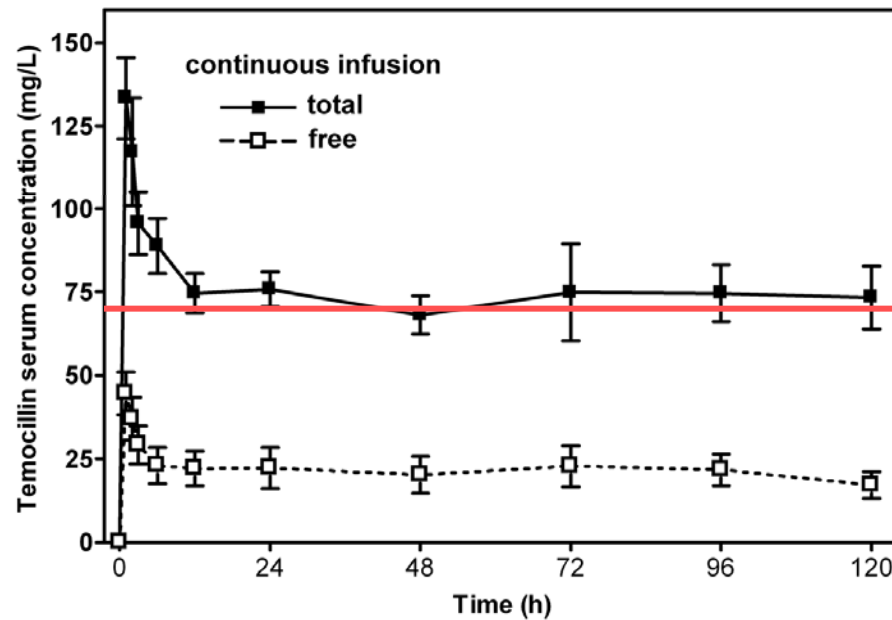
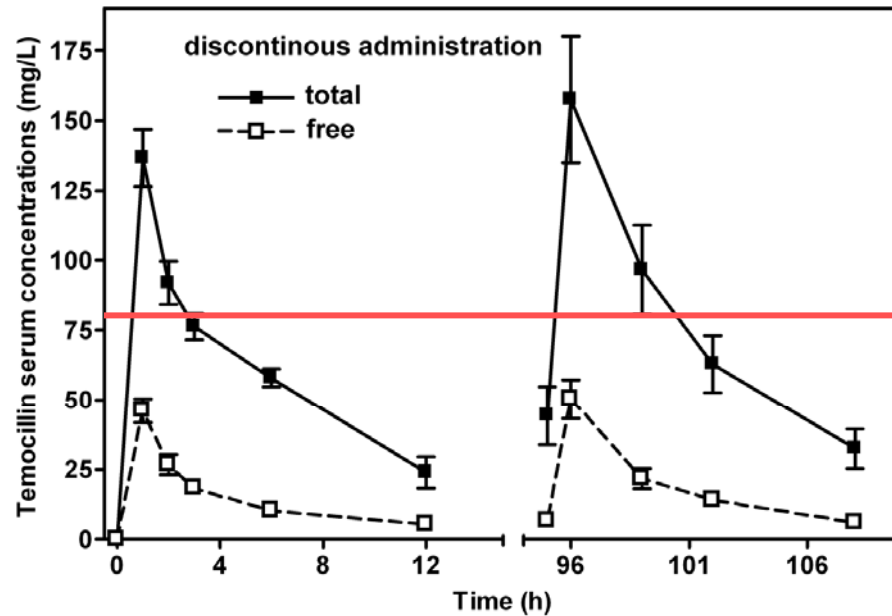
V. Basma, R. de Jongh, F. Van Bambeke, M.P. Mingeot-Leclercq, P.M. Tulkens  
(Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;  
Dienst voor intensieve zorgen, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk; Belgium)

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

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

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

# Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag

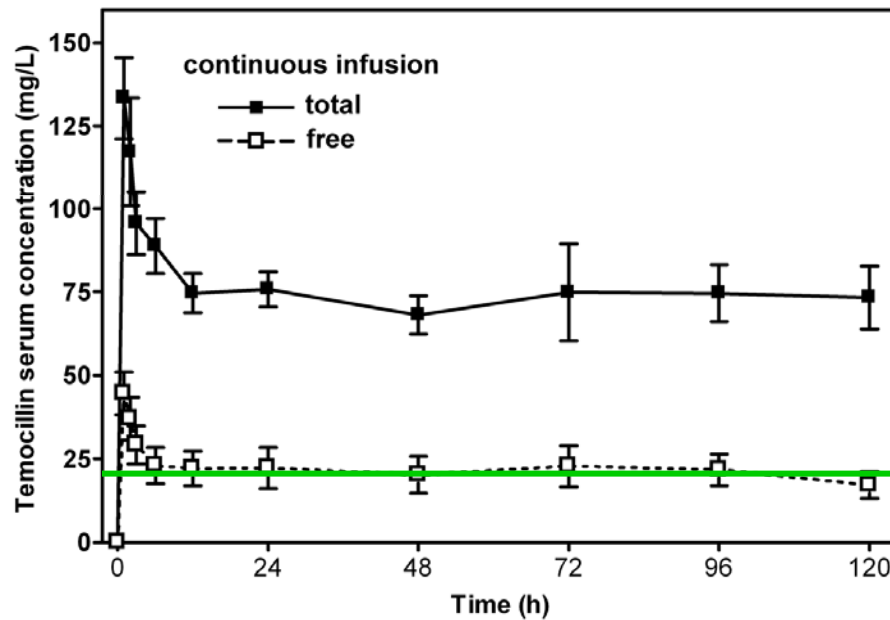
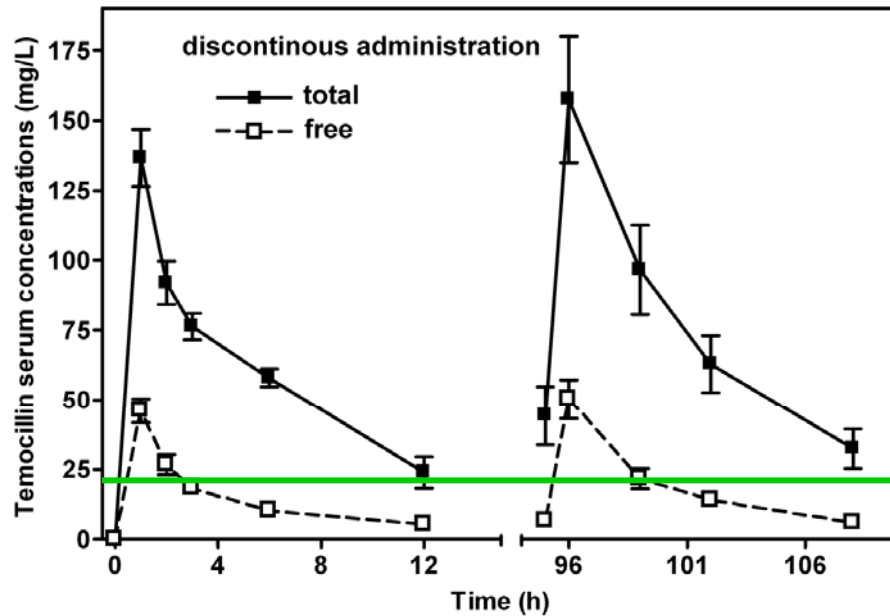


**Concentration  
at equilibrium (total):  
 $73 \pm 3$   
(40 - 142)**

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



# Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag



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

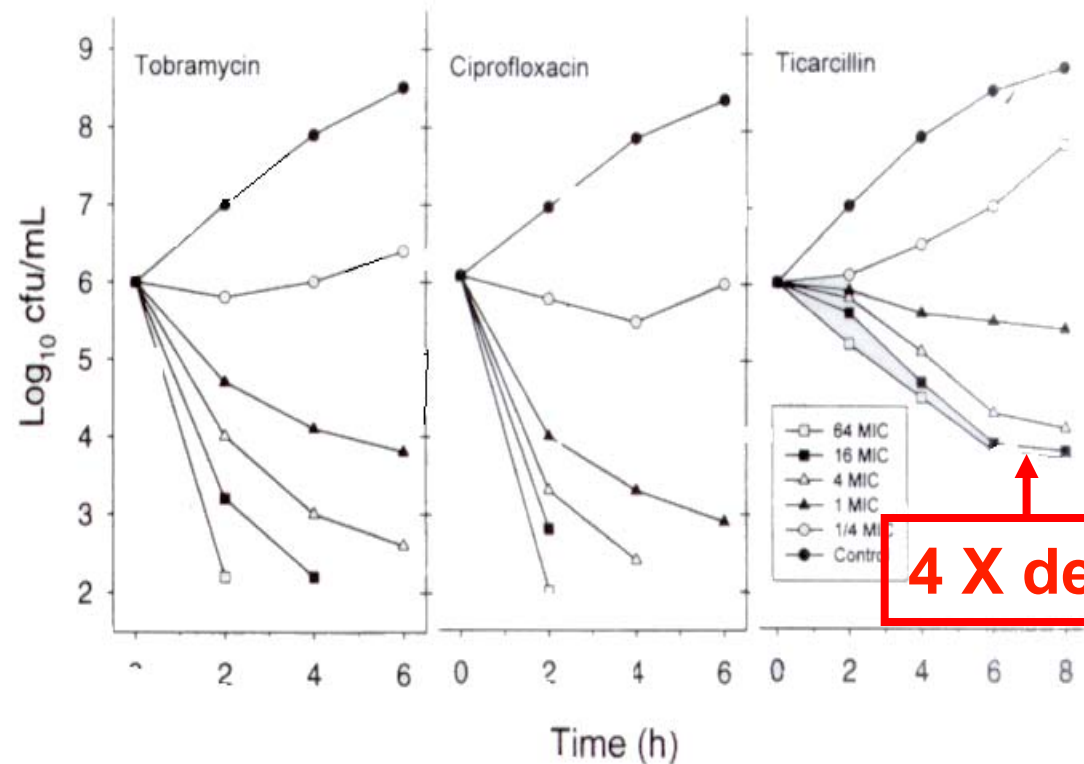
J. Antimicrob. Chemother. 2008 Feb;61(2):382-8





originale gegevens van Craig *et al.* met ticarcilline

# Hoe hoog boven de MIC?



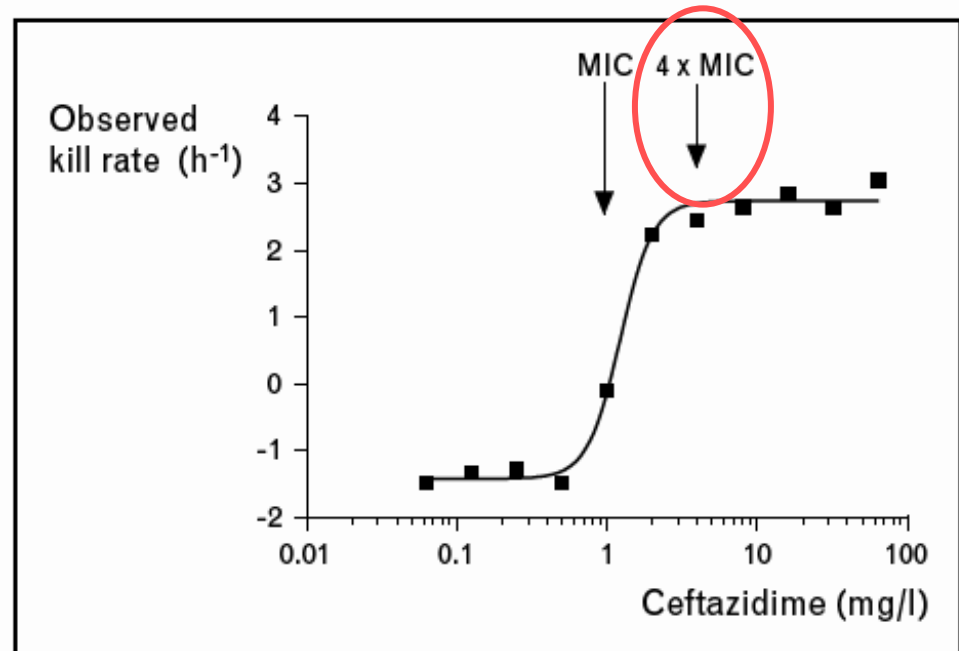
**Figure 2.** Time-kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one-fourth to 64 times the MIC. Reprinted with permission from *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* [3].



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

**Figure 2 Relationship between concentration of ceftazidime and kill rate**

# Hoe hoog boven de MIC?



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].

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

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

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



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

Probleem:

Zijn ze chemisch stabiel genoeg?

antwoord : testen is de boodschap

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



# Welke $\beta$ -lactam antibiotica zijn stabiel genoeg voor continu-infuus ?

(24 u in 8-12% oplossing)

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



voor deze is een 3-4u infusie het maximum dat 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) ter pers)

# 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 (postantibiotisch effect)

**AB**

**PK/PD Parameter**

**Doel**

glycopeptiden \*

tetracyclinen

macroliden

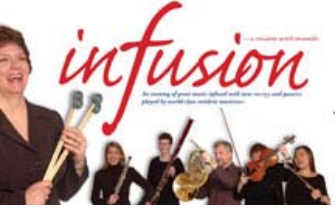
linezolid

streptograminen

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

Dag dosis  
optimaliseren

Wat kan U doen ?...

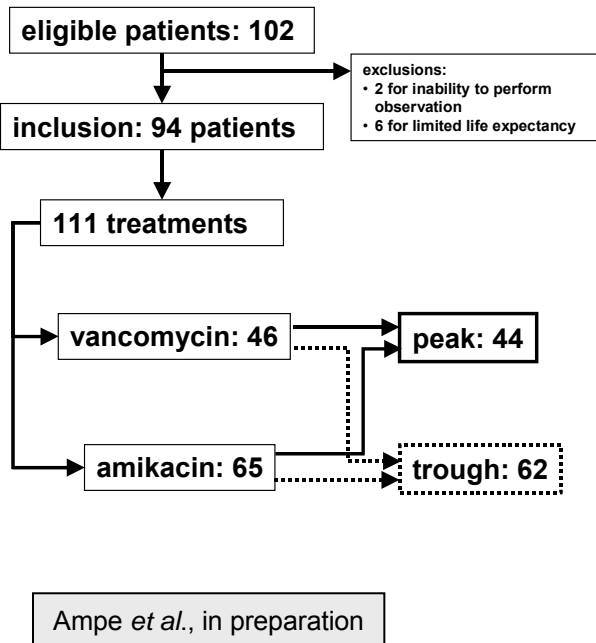


## 2. Continu infuus van vancomycine...

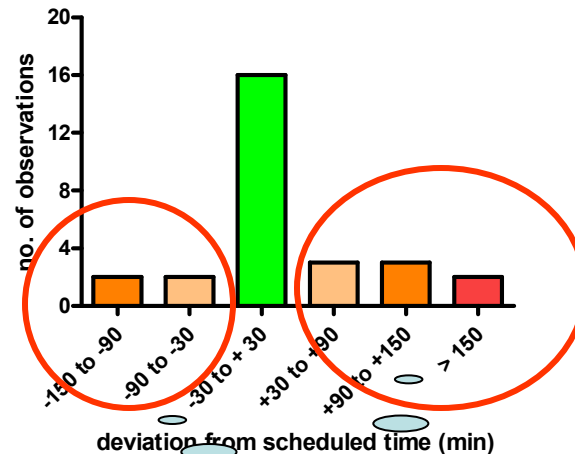
Infusion will push music to its limits

- zal de werkzaamheid maximaliseren... door **gemakkelijker toedieningschema en dosisaanpassing...**

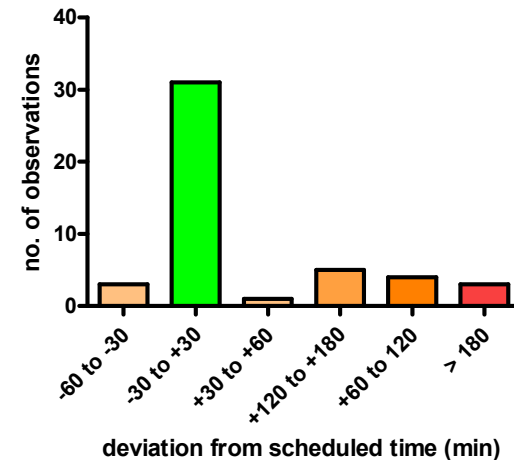
### Een "klinische apotheker" studie over "klassieke toediening" van vancomycine (2 X / dag en "piek en dal" staalname)



timing of vancomycin peak



timing of vancomycin trough

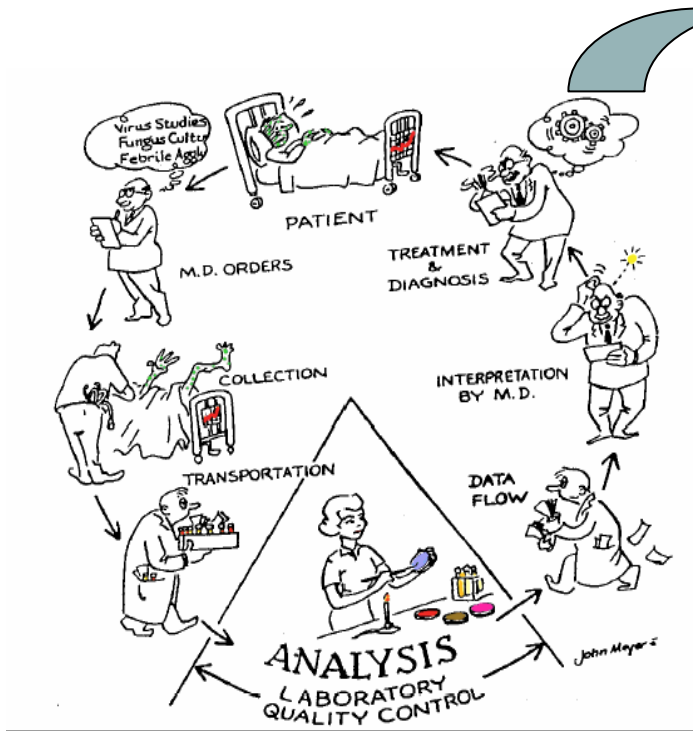


43 % fouten in tijd staalname ...

## 2. Continu infuus van vancomycine...

Infusion will push music to its limits

- zal de werkzaamheid maximaliseren... door **gemakkelijker toedieningschema en dosisaanpassing...**



Ampe et al., in preparation

M2: « If I look [at the proposed dose adjustment]: "Give 1.5 g of amikacin for a 81 years-old patient who weights 55 kg [121 Lb]", then [I say] No ! »

M1: « We had an accident last year with vancomycin. This happened with a Junior Medical Officer who followed, verbatim, the recommendations displayed on the computer... "two times 2 g of vancomycin" ... and then, renal insufficiency !... [this is] an example, but ... »

M1: « It is forbidden, on my ward, to follow the therapeutic recommendations of the laboratory, what the lab proposes... »

originele citaten van een focus groep om te bespreken waarom TDM faalt...



## 2. Continu infuus van vancomycine...

Infusion will push music to its limits

- zal de werkzaamheid maximaliseren...
- door gemakkelijker toedieningschema en dosisaanpassing...

aantal studies	indicaties	conclusie
<b>1. gecontroleerde studies met klinische eindpunten</b>		
9 <sup>a</sup>	VAP, Gram + osteomyelitis, andere ernstige infecties (ICU, open hart chirurgie)	equivalentie (6) superioriteit (3)

\* Enkel artikels uit 'peer-reviewed' tijdschriften en met evalueerbare klinische end-points

a Wysocki 2001; Rello 2005; Hutschala 2009; James 1996; Wysocki 1995; Kitzis 2006; Vuangnat 2004; Boffi 2004; Di Filippo 1998

# Een typisch voorbeeld...

## Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study

MARC WYSOCKI,<sup>1\*</sup> FREDERIQUE DELATOUR,<sup>2</sup> FRANÇOIS FAURISSON,<sup>2</sup> ALAIN RAUSS, YVES PEAN,<sup>4</sup>  
BENOIT MISSET,<sup>5</sup> FRANK THOMAS,<sup>6</sup> JEAN-FRANÇOIS TIMSIT,<sup>7</sup> THOMAS SIMILOWSKI,<sup>8</sup>  
HERVE MENTEC,<sup>9</sup> LAURENCE MIER,<sup>10</sup> DIDIER DREYFUSS,<sup>10</sup>  
AND THE STUDY GROUP†

*Medico-Surgical Intensive Care Unit<sup>1</sup> and Microbiology,<sup>4</sup> Institut Mutualiste Montsouris, Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital Saint-Joseph,<sup>5</sup> Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital de Diaconesses,<sup>6</sup> INSERM U13<sup>2</sup> and Infectious Diseases Critical Care Unit,<sup>7</sup> Hôpital Bichat-Claude Bernard, and Respiratory Intensive Care Unit, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,<sup>8</sup> Paris, Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital V. Dupouy, Argenteuil,<sup>9</sup> and Medical Intensive Care Unit, Hôpital Louis Mourier, Colombes,<sup>10</sup> France*

Received 28 June 2000/Returned for modification 2 January 2001/Accepted 5 June 2001

AAC 45:2460-2467, 2001

- 119 kritisch zieke patiënten met MRS infectie (bacteriëmie, 35%; pneumonie, 45%).
- Microbiologische en klinische outcomes,
- Veiligheid, farmacokinetiek, gemak bij dosisaanpassing, kost
  - klinische outcome en veiligheid equivalent
  - doelwitconcentraties (20-25 mg/L) sneller bereikt
  - minder staalnames vereist voor therapieopvolging
  - AUC<sub>24h</sub> minder variabel
  - kosten 23% lager

# Continu infuus van vancomycine in de praktijk ...

- ladingsdosis

$$C_t = \text{Dosis} / V_d$$

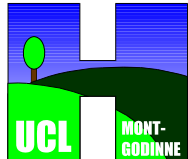
$$\text{Dosis} = C_t \times V_d$$



0.2 l / kg



0.7 l / kg



## Vancomycine: doelspiegel 25 µg/ml

Vd (L/kg):	0.5	0.6	<b>0.7 *</b>	0.8
	↓	↓	↓	↓
dosis (mg/kg):	12.5	15.0	<b>17.5</b>	20.0

\* Het "steady-state" distributie volume (Vd<sub>ss</sub>) van vancomycin varieert tussen 0.39 tot 0.97 L/kg

Matzke et al. Clin Pharmacokinet. 1986 Jul-Aug;11(4):257-82.



# Enkele resultaten voor CI van vancomycine in Mont-Godinne



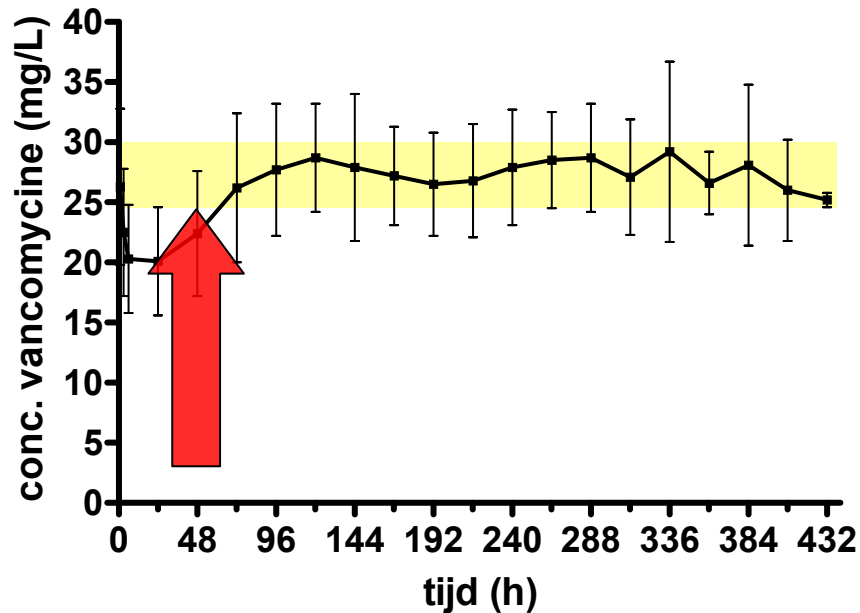
beeldhouwwerk van Fred Bellefroid, Leuven

- patiënten: n=54 (40 gedocumenteerde infecties)
- behandelingsduur:
  - 1 - 37 dagen
  - gem.:  $12 \pm 10$  dagen
- micro-organismen:
  - MRSA: 14
  - MSSA: 6
  - coagulase negative Staphylococci: 16
  - andere: 4
- MIC-distributie: 0.25 - 3 mg/L

Ampe *et al.*, in preparation

## Resultaten (2)

concentratie van vancomycine  
in functie van de tijd  
in patiënten behandeld met continu infuus



De target-concentratie range werd bereikt vanaf 48h (infuussnelheid aangepast door clinical pharmacist)

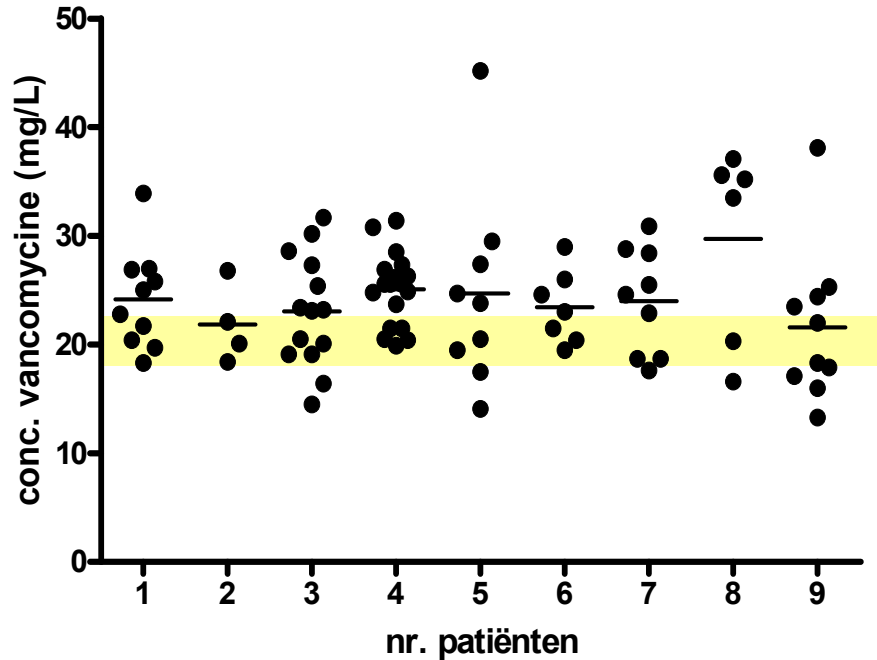
Ampe *et al.*, in preparation



beeldhouwwerk van Fred Bellefroid, Leuven

# Resultaten (3)

variabiliteit VAN concentraties tijdens continu infuus  
(voorbeelden van typische patiënten)



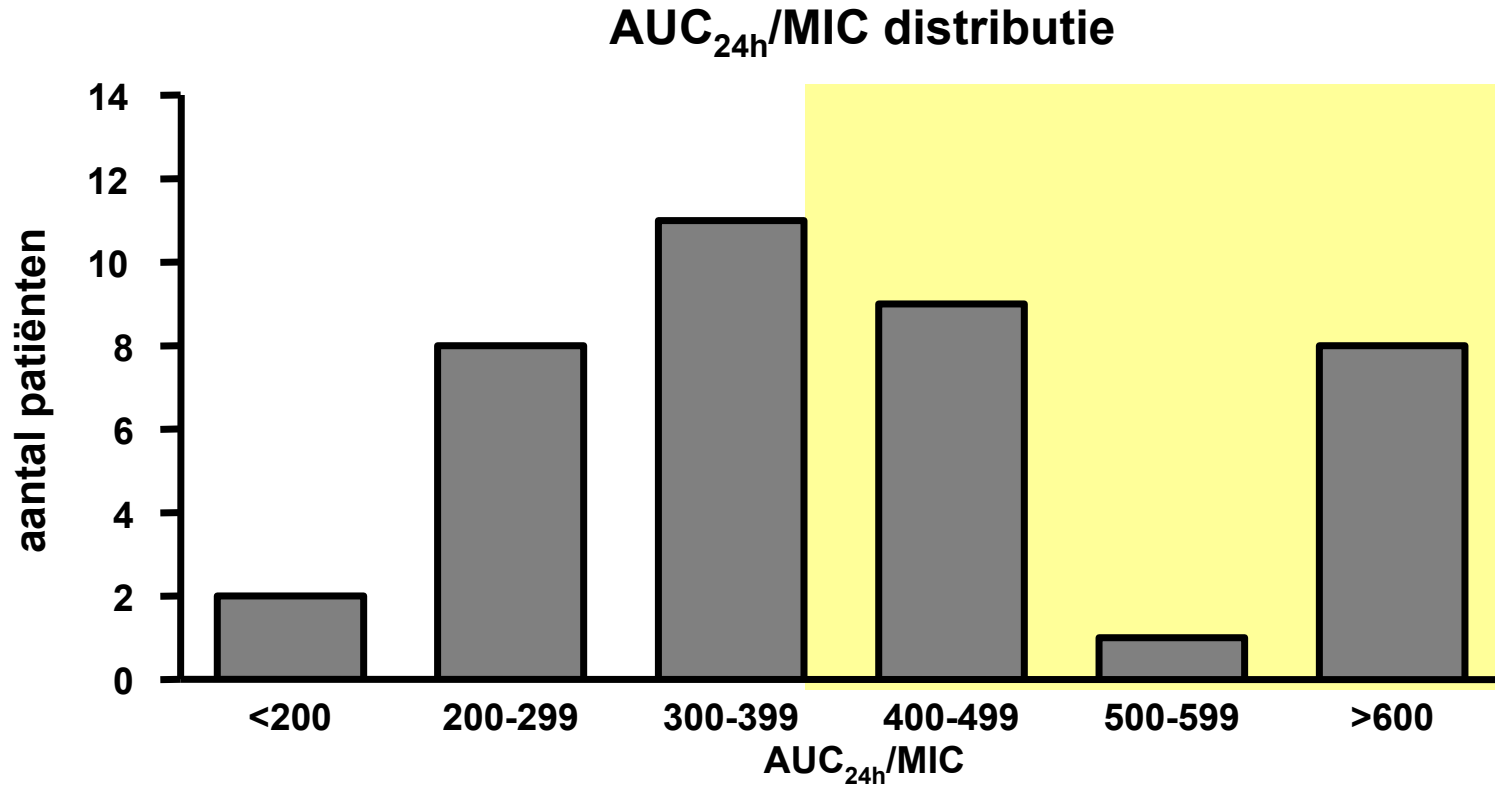
Belangrijke inter- and intra-individuele variabiliteit in vancomycine serum concentraties ondanks dosisaanpassing door clinical pharmacist

Ampe *et al.*, in preparation



beeldhouwwerk van Fred Bellefroid, Leuven

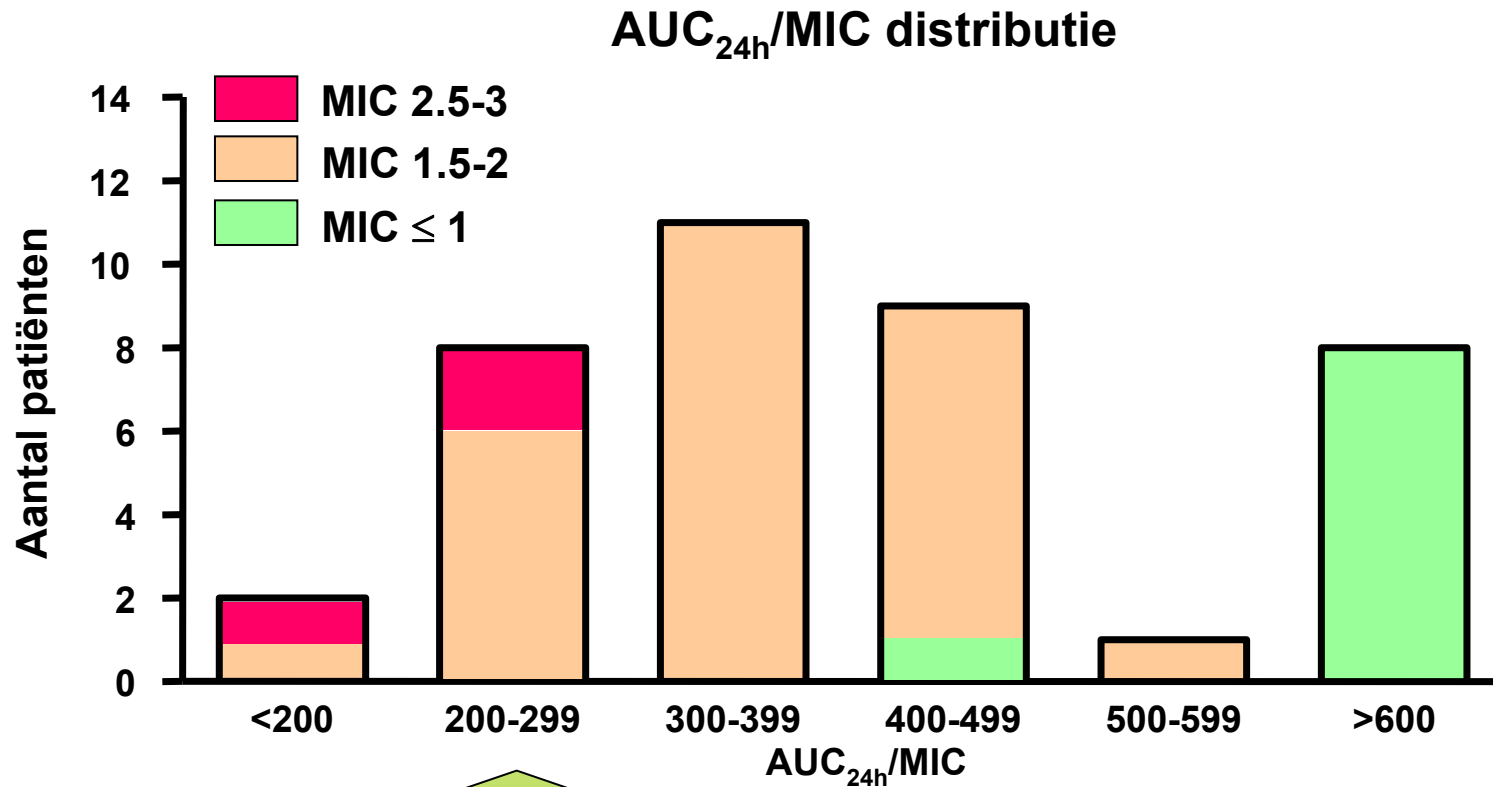
# Resultaten (4)



- **AUC<sub>24h</sub>/MIC-ratio**
  - gem. : 525 +/- 83.4 h<sup>-1</sup> [196 - 2684 h<sup>-1</sup>]
  - AUC<sub>24h</sub>/MIC van 400 h<sup>-1</sup> werd slechts bereikt in 46% van de gevallen

Ampe *et al.*, in preparation

# Resultaten (5)



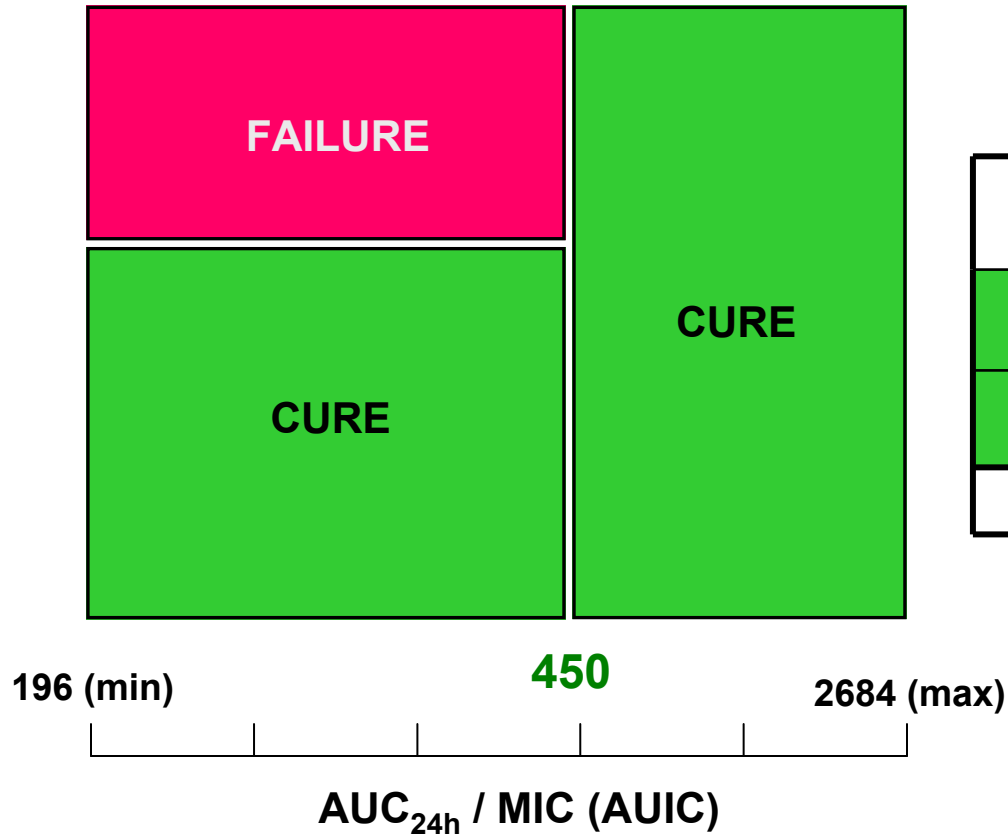
lage "target attainment" in patiënten met resistente kiemen (MIC's  $\geq 1,5$  mg/L)

Ampe *et al.*, in preparation

# Resultaten (8)

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

KLINISCHE OUTCOME (cure / failure)



AUIC < 450	
cure	failure
5/9	4/9
P < 0.05	

Ampe *et al.*, in preparation

# Problemen met vije concentraties van vancomycine



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

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



## Correlation between free and total vancomycin serum concentrations in patients treated for Gram-positive infections

Karine Berthoin<sup>a</sup>, Els Ampe<sup>a,b</sup>, Paul M. Tulkens<sup>a,\*</sup>, Stephane Carryn<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> *Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire & Louvain Drug Research Institute, Université Catholique de Louvain, UCL, 7370 Avenue E. Mounier 73, B-1200 Brussels, Belgium*

<sup>b</sup> *Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne, Avenue Dr G. Therasse, B-5530 Yvoir, Belgium*

<sup>c</sup> *Eumédica Pharmaceuticals, Chemin de Nauwelette 1, B-7170 Manage, Belgium*

PROOF

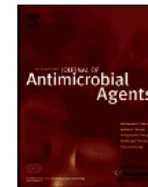
# Problemen met vije concentraties van vancomycine



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

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



## Correlation between free and total vancomycin concentrations in patients treated for Gram-positive infections

Karine Berthoin<sup>a</sup>, Els Ampe<sup>a,b</sup>, Paul M. Tulkens<sup>a,\*</sup>, Stefaan De Weert<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire & Louvain Drug Research Institute, Université de Louvain, B-1200 Brussels, Belgium

<sup>b</sup> Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne, Avenue Dr G. Therasse, B-5530 Yvoir, Belgium

<sup>c</sup> Eumedica Pharmaceuticals, Chemin de Nauwelette 1, B-7170 Manage, Belgium

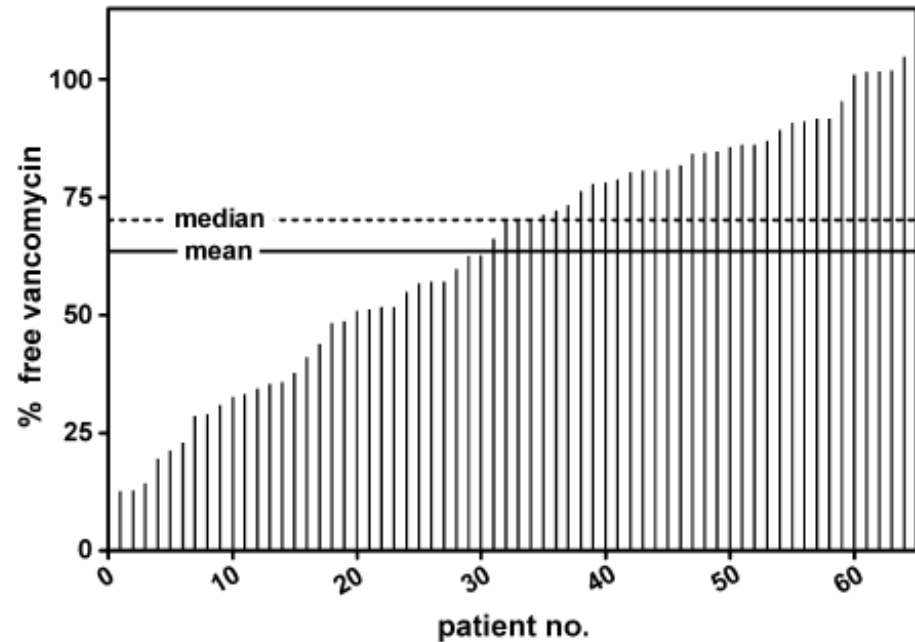


Fig. 3. Free and total vancomycin concentration in 65 samples from 15 patients receiving vancomycin by continuous infusion. Upper panel: % of free vancomycin in individual samples ranked by increasing value with mean (solid line) and median (dotted line).



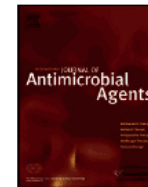
# Problemen met vije concentraties van vancomycine



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

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



## Correlation between free and total vancomycin patients treated for Gram-positive infections

Karine Berthoin<sup>a</sup>, Els Ampe<sup>a,b</sup>, Paul M. Tulkens<sup>a,\*</sup>, Stephane

<sup>a</sup> Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire & Louvain Drug Research Institute, Université Catholique de Louvain, B-1200 Brussels, Belgium

<sup>b</sup> Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne, Avenue Dr G. Therasse, B-5530 Yvoir, Belgium

<sup>c</sup> Eumedica Pharmaceuticals, Chemin de Nauwelette 1, B-7170 Manage, Belgium

De correlatie tussen totaal en vrije concentraties is niet perfect !

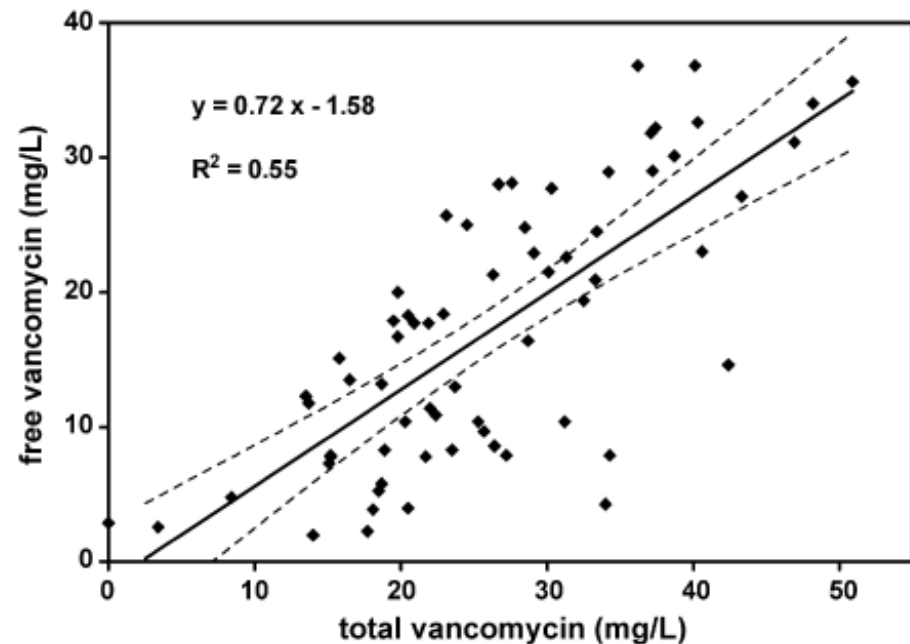


Fig. 3. Free and total vancomycin concentration in 65 samples from 15 patients receiving vancomycin by continuous infusion. Upper panel: % of free vancomycin in individual samples ranked by increasing value with mean (solid line) and median (dotted line). Lower panel: correlation between free and total vancomycin concentrations for each individual sample with 95% confidence interval (dotted lines).

# 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...

## Fluorochinolonen...

# Antibiotica van groep # 3

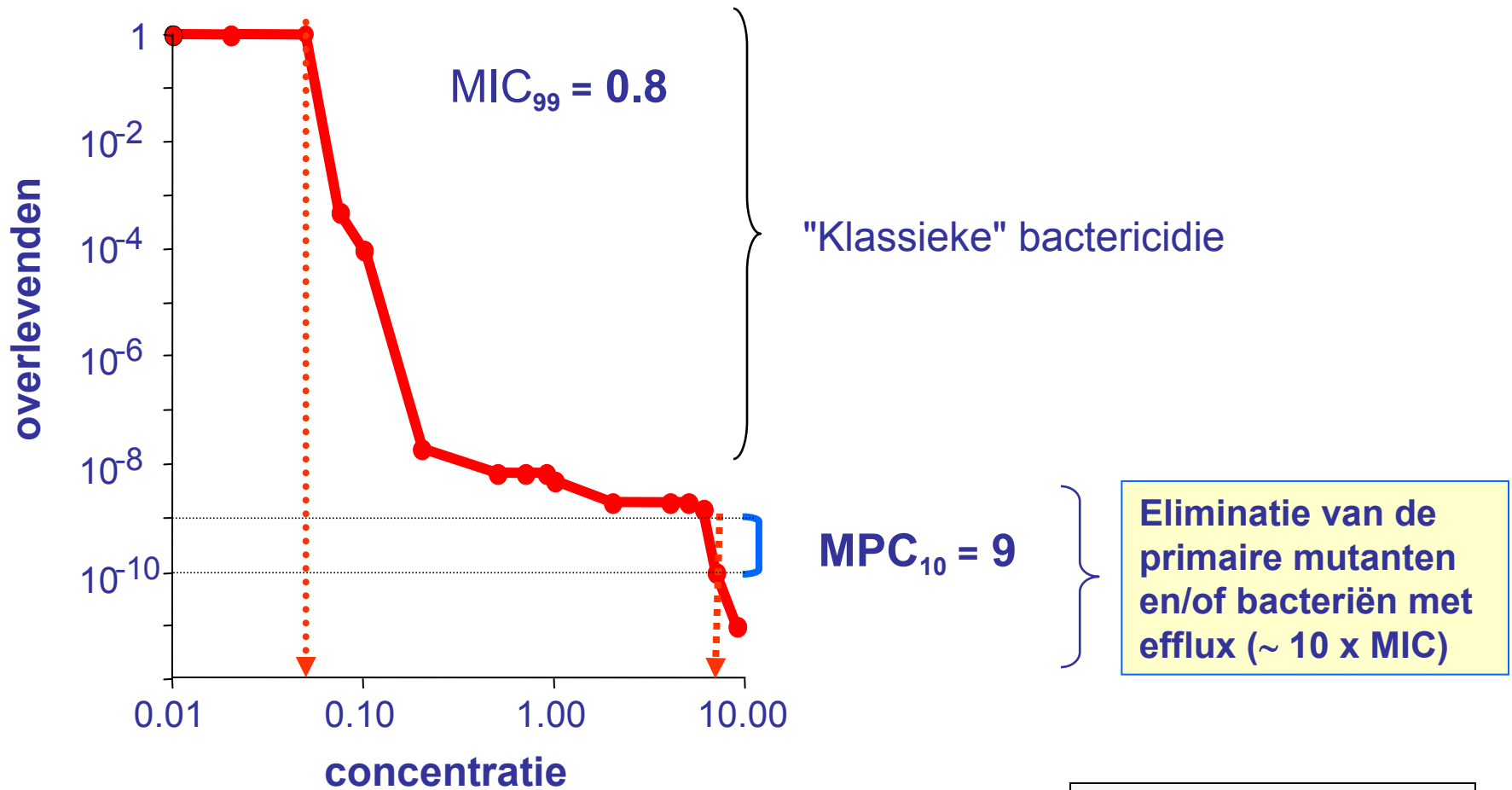
(naar W.A. Craig, 2000; herzien in 2002)

## 3. Bactericide antibiotica concentratieafhankelijk en met lange nawerking (postantibiotisch effect)

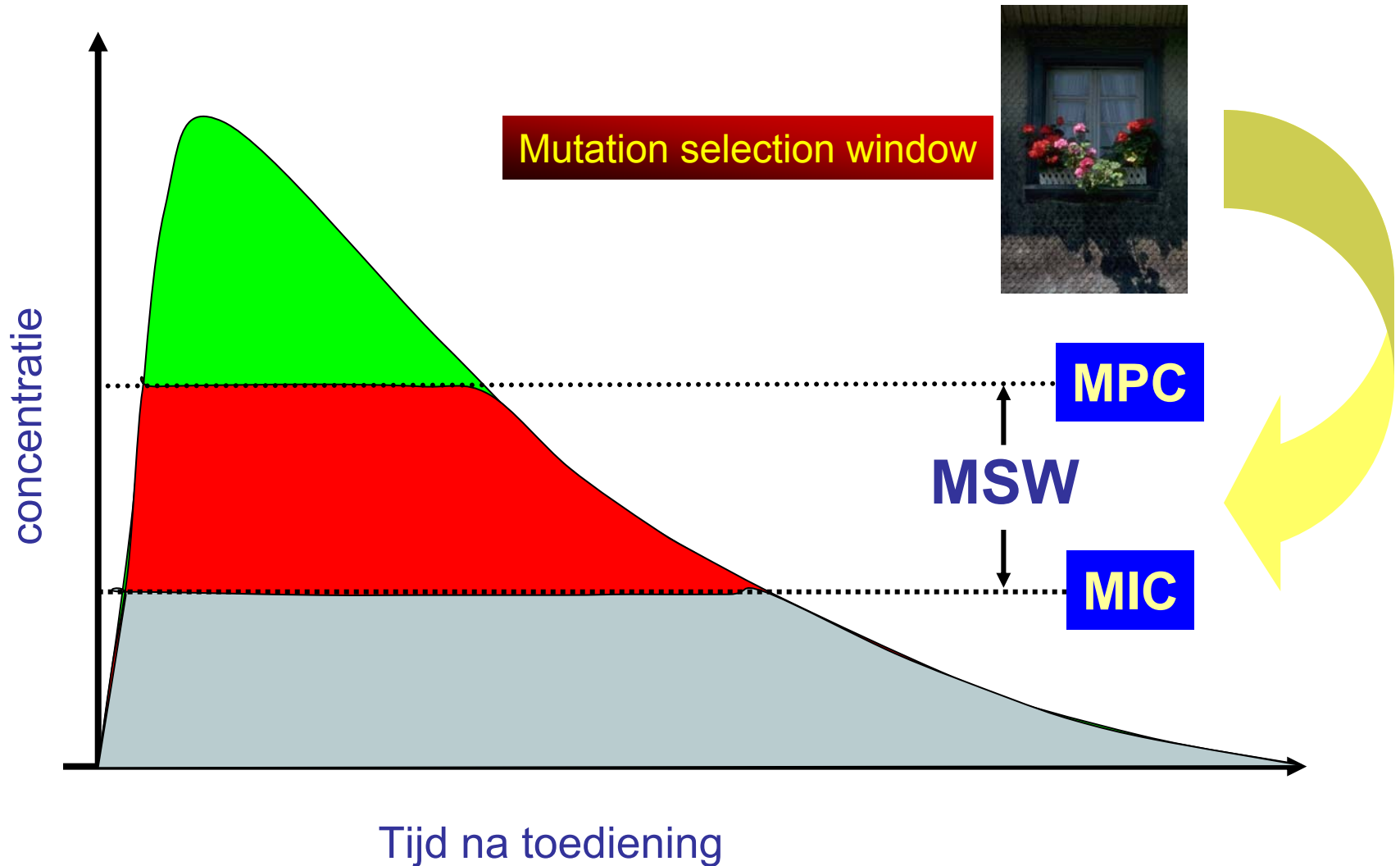
<b>AB</b>	<b>PK/PD parameter</b>	<b>Doel</b>
aminoglycosiden fluorochinolonen daptomycine telithromycine amphotericine	<b>piek / MIC</b> <b>en</b> <b>AUC<sub>24h</sub> / MIC</b>	Piek en dag dosis optimaliseren

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

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

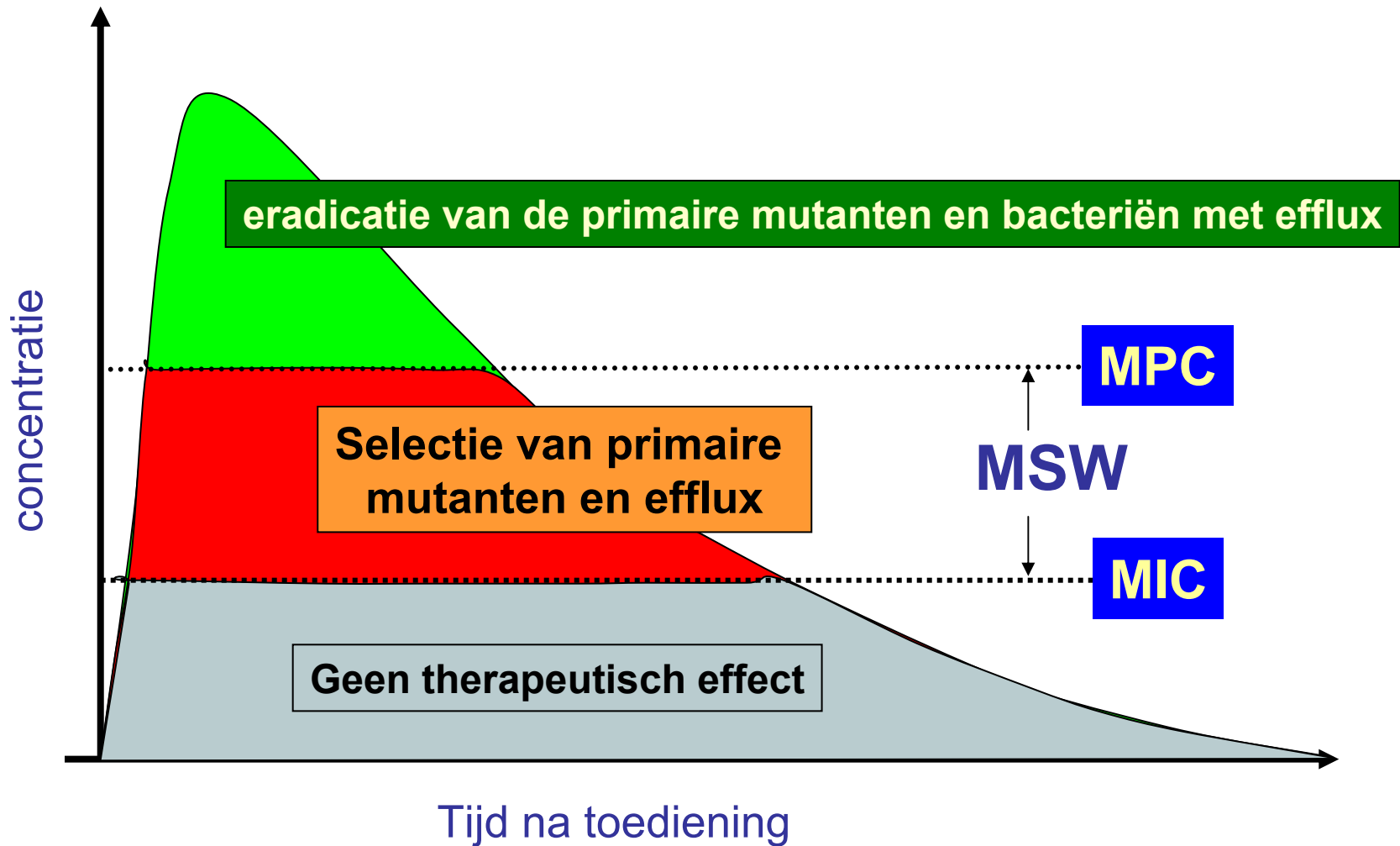


# Venster waarbinnen selectie van mutaties en efflux plaatsvindt...



concept overgenomen van Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

# Venster waarbinnen selectie van mutaties plaatsvindt...



concept overgenomen van Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

# 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 bruggen ...

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

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



# PK/PD et MPC: boven de MPC blijven om selectie van mutanten te voorkomen

Geneesmiddel	Dosis (per keer)	C <sub>max</sub> (mg/L)	MPC waargenomen (mg/L)	
norfloxacin	400	1.2 *	~ 2.0	☹️
ciprofloxacin	500	2.4 *	~ 2.0	😊
ofloxacin	200	1.5-3 *, +	~ 5.0	☹️
levofloxacin	500	5-6 *, +	~ 8.0	☹️
moxifloxacin	400	4.5 *	~ 2.0	😊

\* farmacokinetische gegevens voor registratie

# literatuurgegevens;

+ eerste dosis en evenwicht

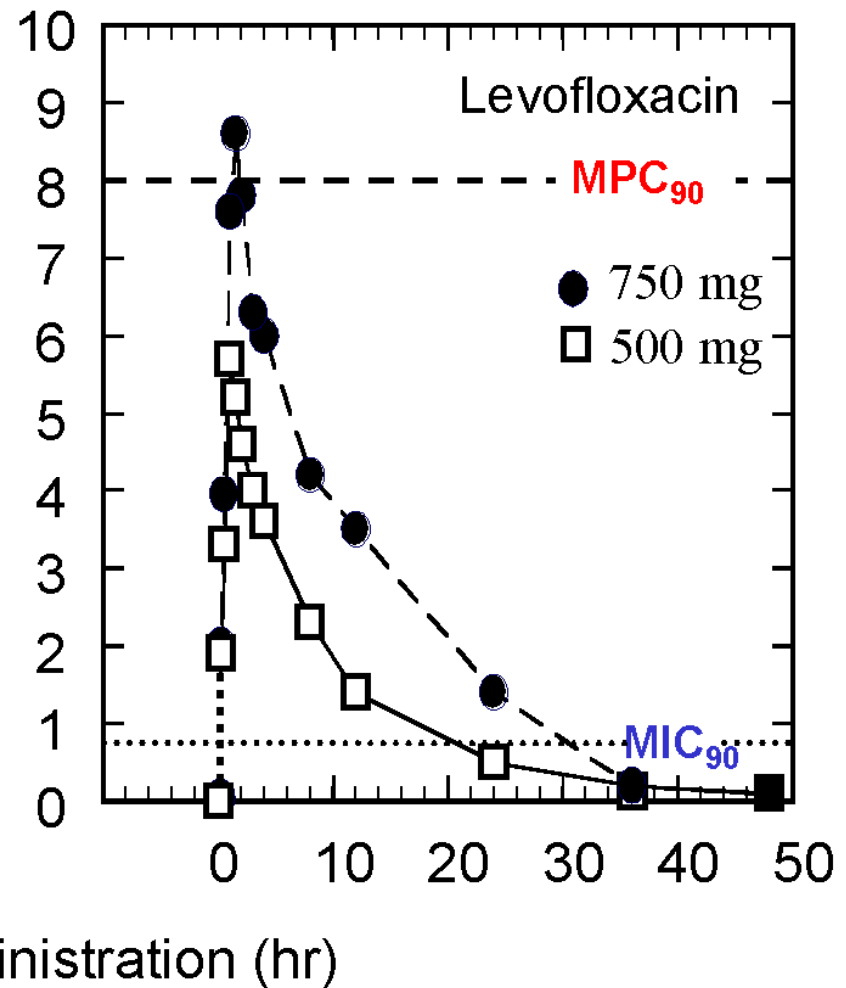
Door C8-methoxy

# MPC en levofloxacin in de praktijk...

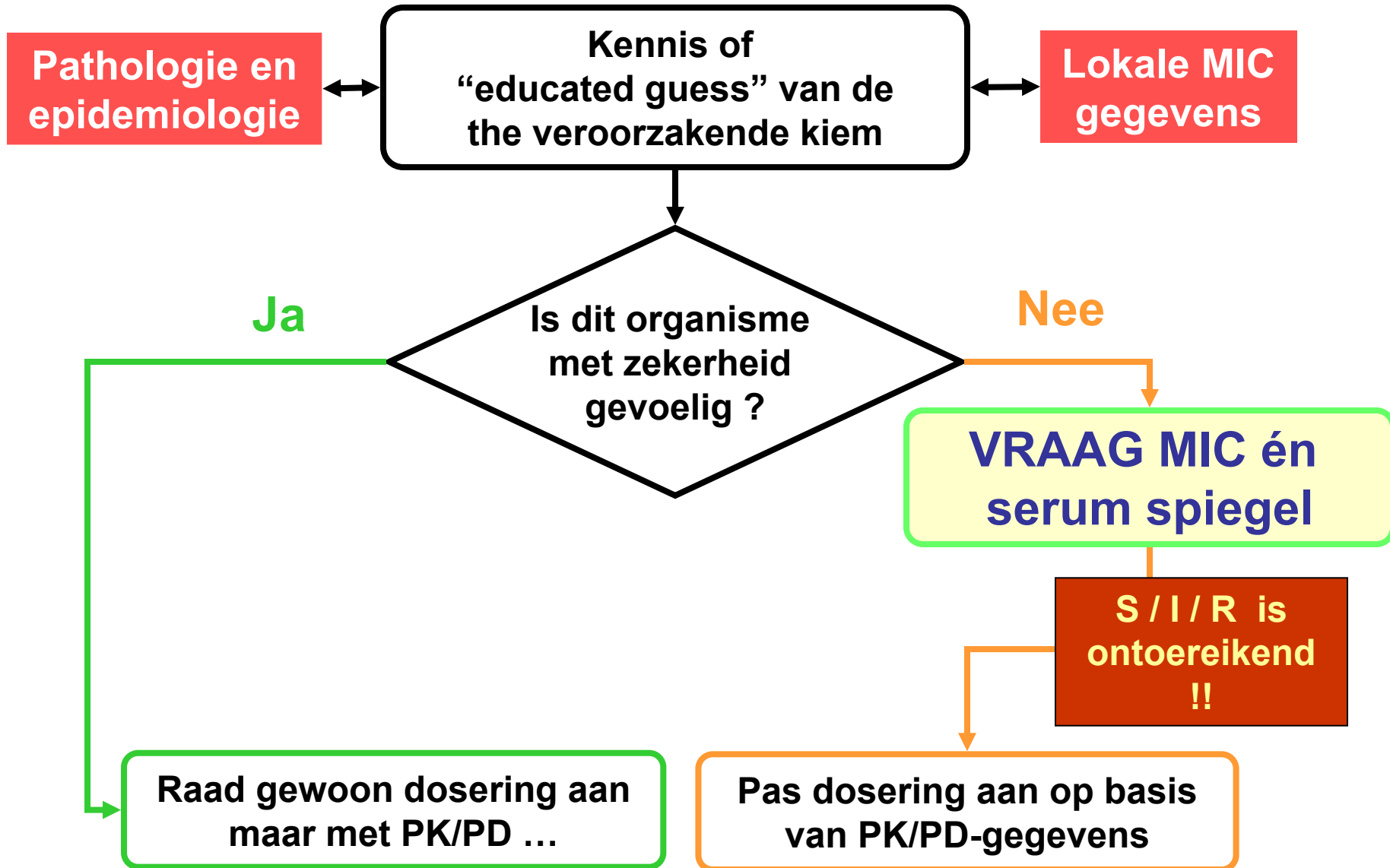
De serumconcentratie van levofloxacin blijft  $> \text{MIC}$  gedurende 20 h MAAR is nog altijd  $< \text{MPC}$  voor de pneumococ



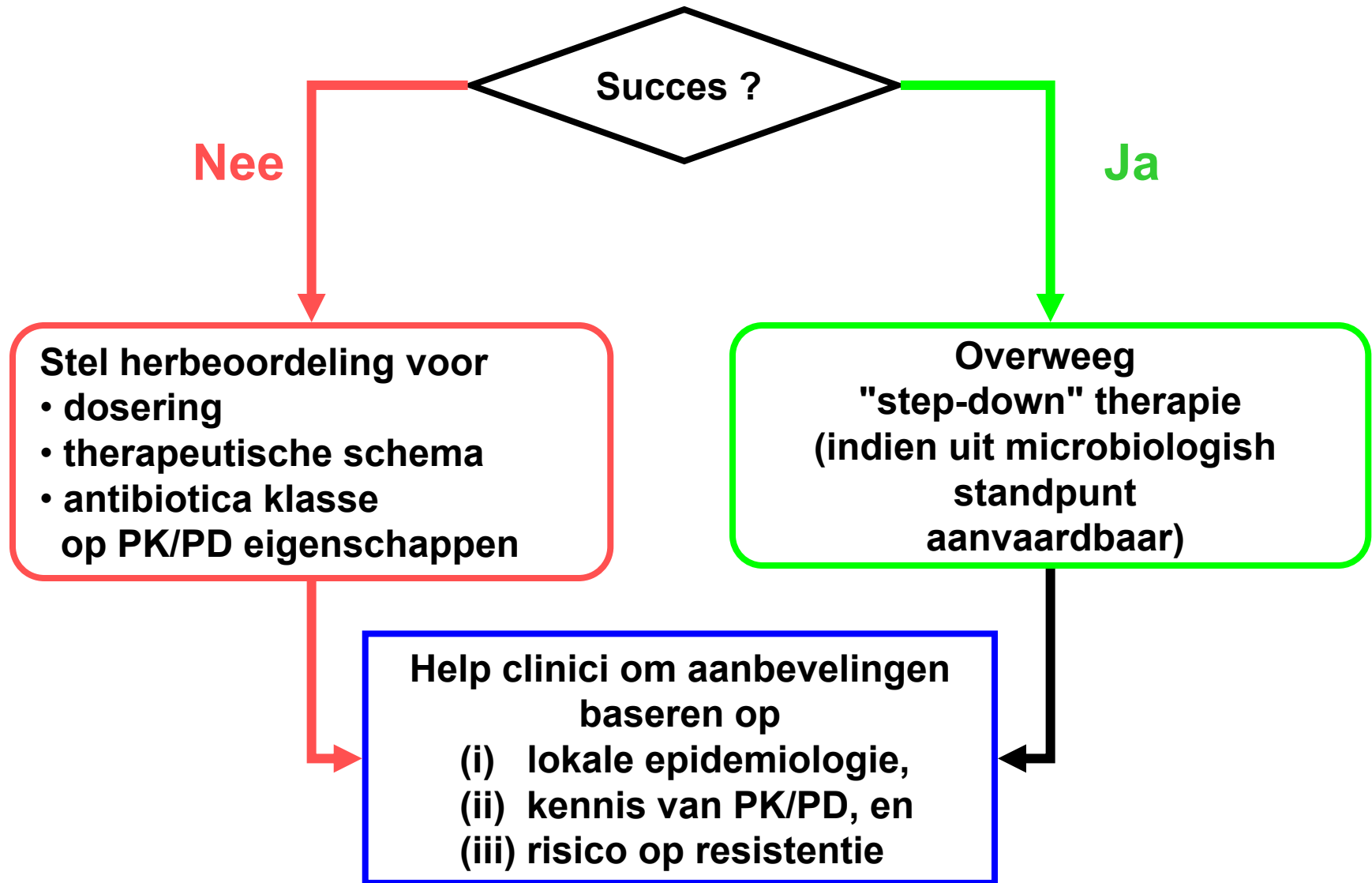
**Belangrijk risico op selectie van resistentie !**



# Enkele sleutels tot succes ...



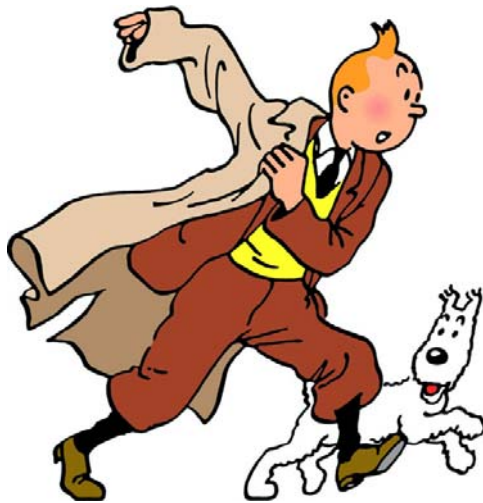
# Enkele sleutels tot succes (vervolg...)...



# En om te besluiten...



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, ...
- vergoedingen voor voordrachten: AstraZeneca, Aventis, Bayer, ...
- penninggeld van Belgische RIZIV en FOD "Volksgezondheid"

- Dankbetuigingen

- W. Craig, J.J. Schentag, G. Drusano, K. Drlica (voor concepten van PK/PD)
- Gunnar Kalhmeter (voor dias en discussies over EUCAST)
- Johan Mouton (voor inleiding tot de populatiefarmacokinetiek, dias, en veel discussies),
- Els Ampe (voor discussies en taal [Vlaams] herziening) ... en veel werk met vancomycine en klinische farmacie