

# Principes van farmacokinetiek en dynamiek bij antibiotica (met een overzicht over 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 2014-2015

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

# PK / PD van antibiotica : van waar komen we ?

## Oorsprong:

- farmacodynamisch gezien was de anti-infectieuze therapie lange tijd irrationeel en wetenschappelijk niet gefundeerd...
  - toediening van lage dosissen uit vrees voor toxiciteit
  - “fouten” in de dosering bij de registratie
  - verkeerd interpreteren van “optimale toedieningschema’s”
- farmacokinetiek werd eerder gebruikt om de aanwezigheid van het geneesmiddel te staven dan om de doeltreffendheid te verbeteren door dosisaanpassing



Farmacodynamie van antibiotica was 20 jaar geleden algemeen “*terra incognita*”

# PK/PD sedert 1989 ...

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






---

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

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

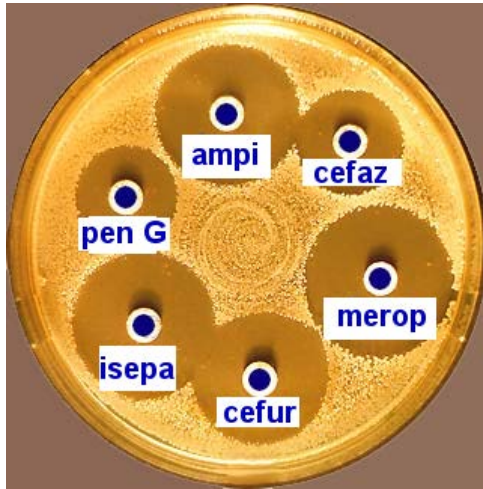


# Het programma, alstublieft ...

1. Basis microbiologische parameter: MIC 
2. Farmacokinetiek (PK) en Farmacodynamie (PD)  
het concept en de methode  
het gebruik van de grootste antibioticaklassen 
3. Toepassingen
  - EUCAST breekpunten
  - Therapeutic Drug Monitoring
  - continu infuus
4. Resistentie 
5. Geselecteerde referenties 

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

# 1. Microbiologie



S-I-R

MIC

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

# In vitro bepaling van de activiteit van een antibioticum:

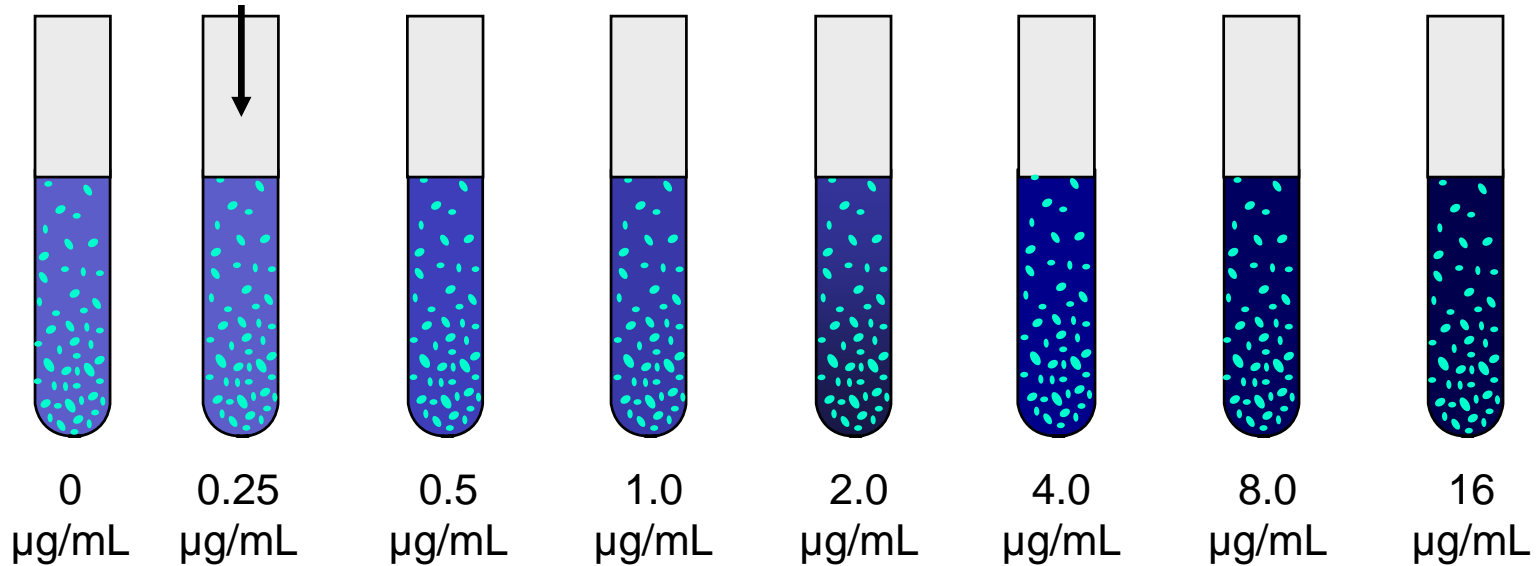
## MIC

*Minimal  
inhibitory  
concentration*

⇒ kwantitatieve bepaling

### 1. inoculatie

Gekende hoeveelheid  
bacteriën



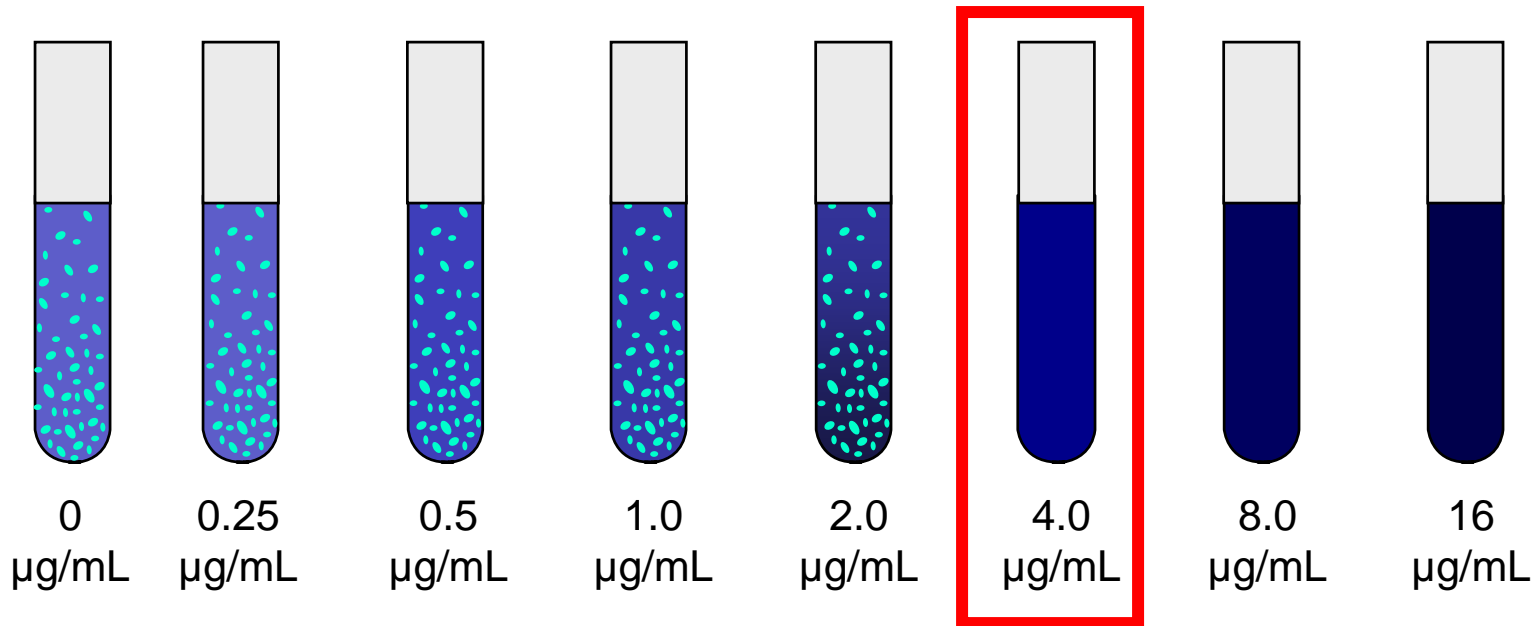
Steeds hogere concentraties  
antibioticum



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

⇒ kwantitatieve bepaling

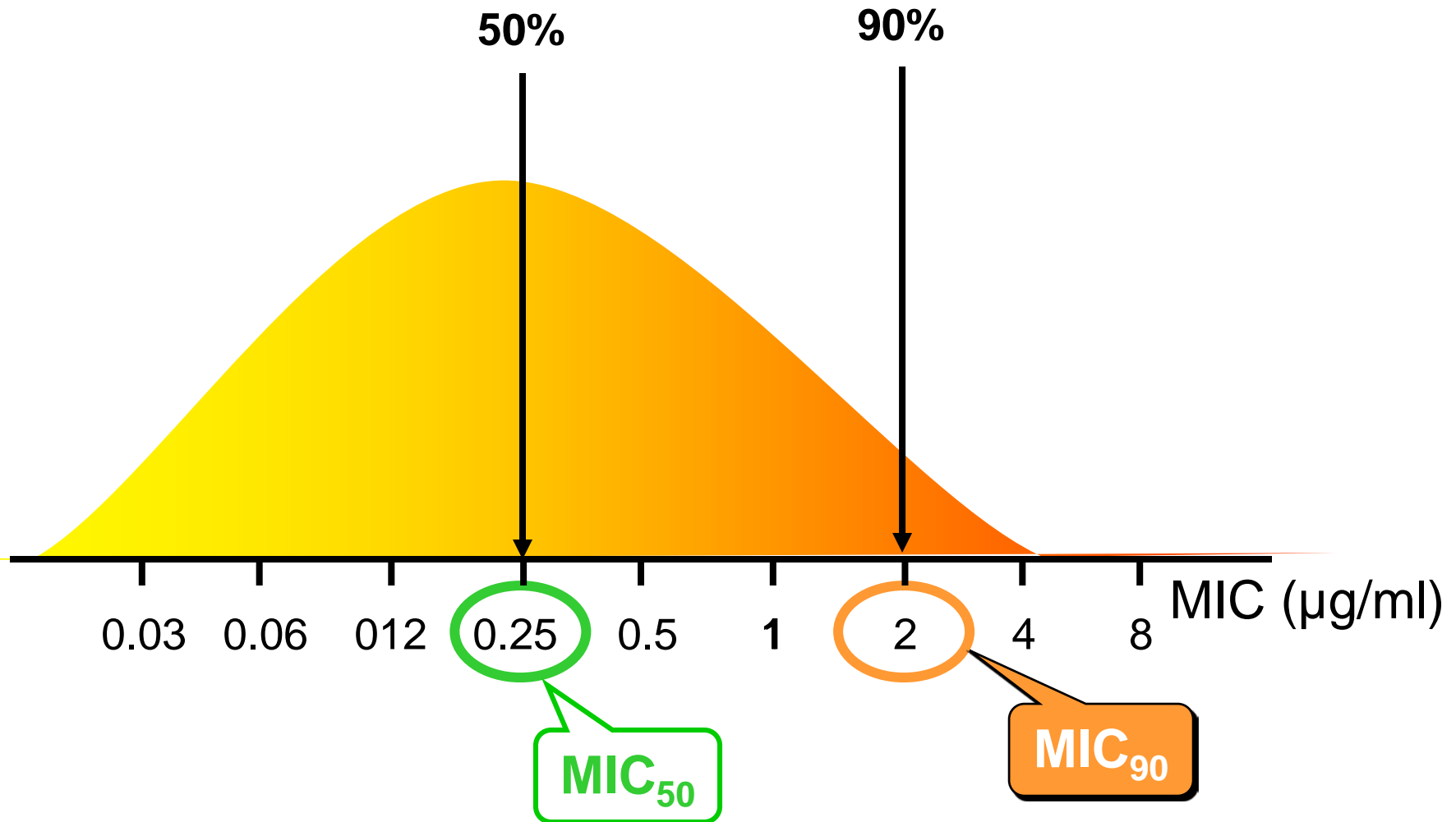
2. incubatie 37°C - 18-24 u



**MIC = de laagste antibioticum- concentratie die de bacteriegroei verhindert**

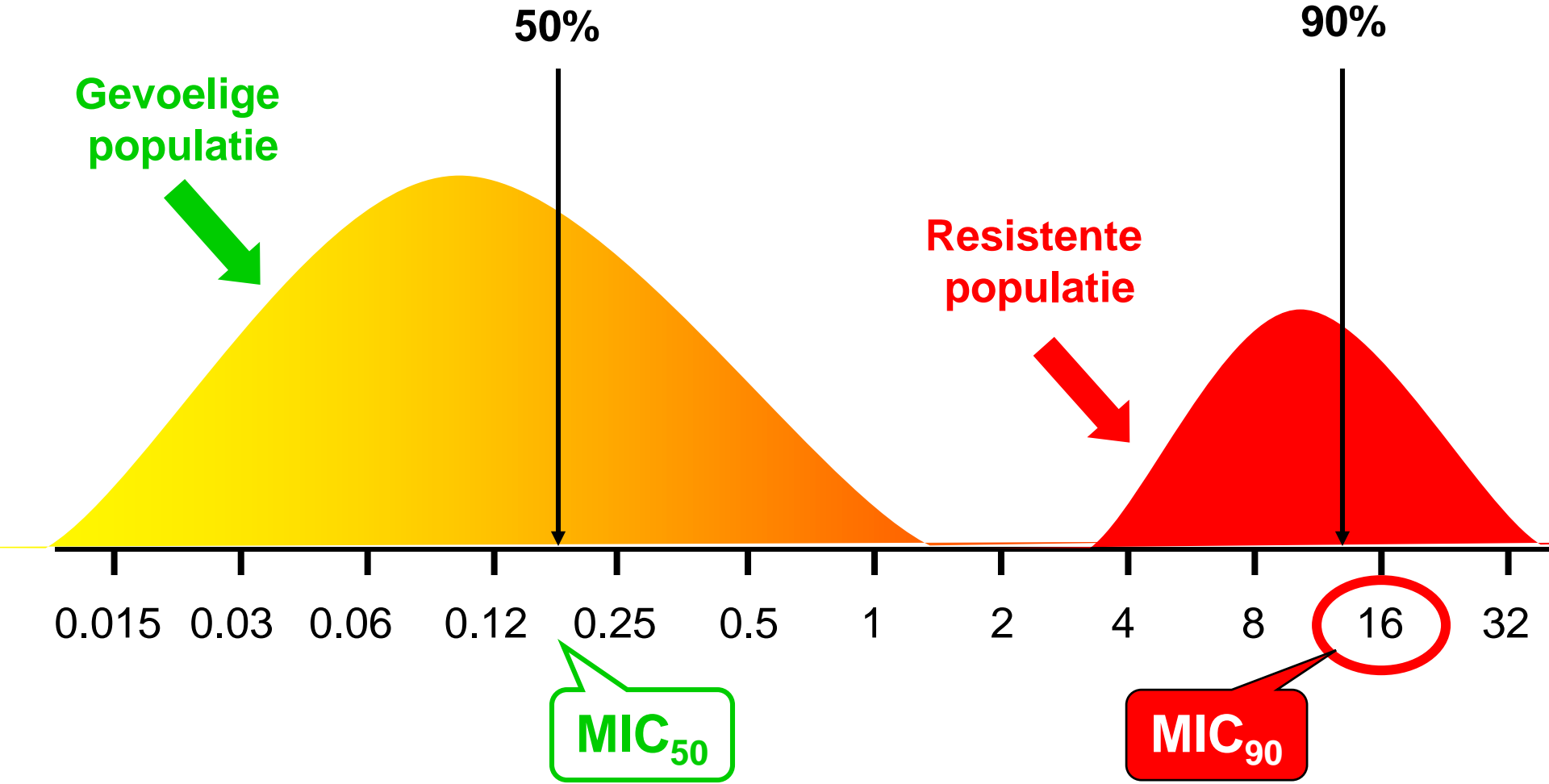
# Verdeling van de MIC : unimodale populaties

➔ Geen resistentiemechanismen



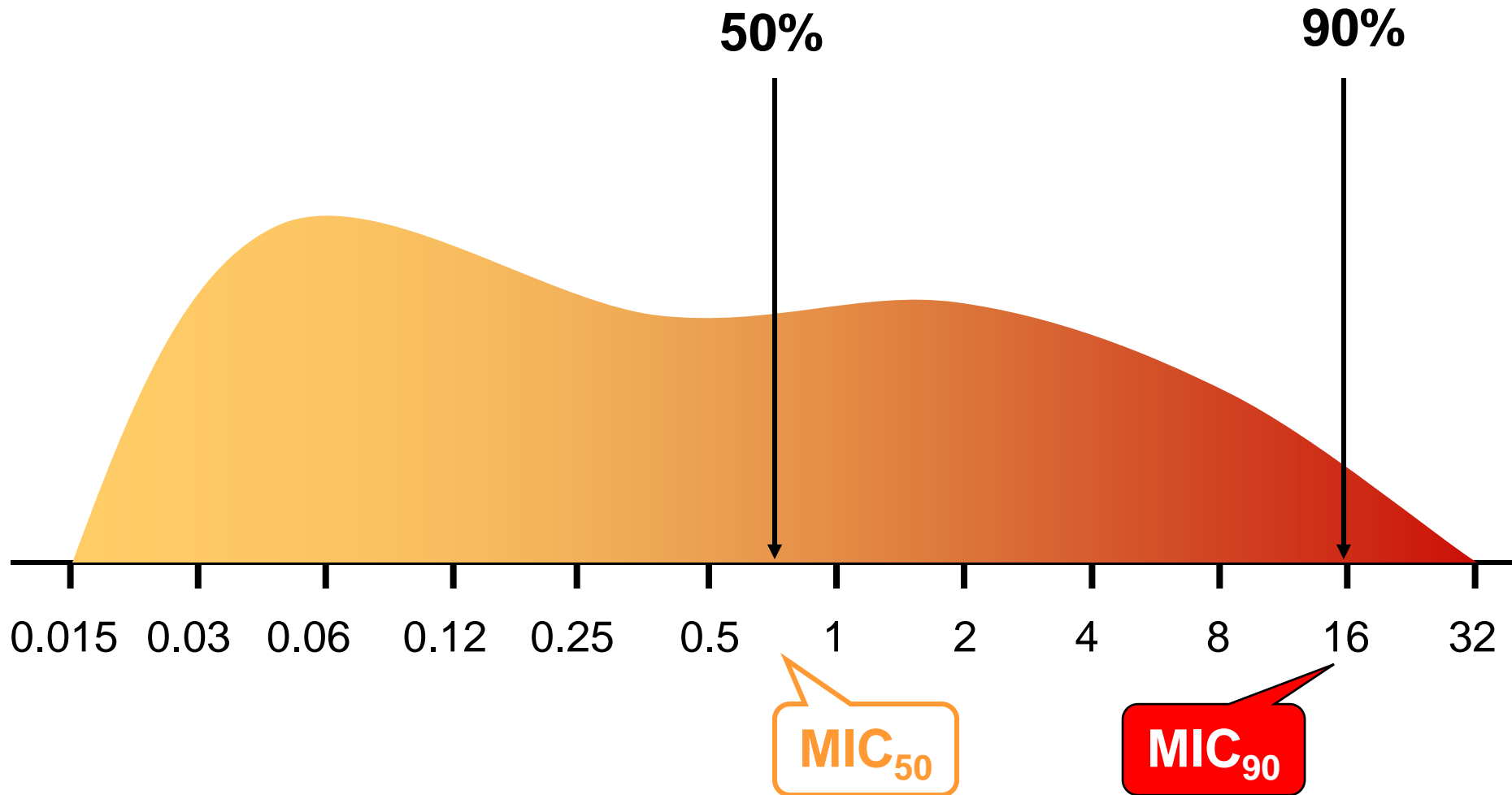


# Verdeling van de MIC : bimodale populaties



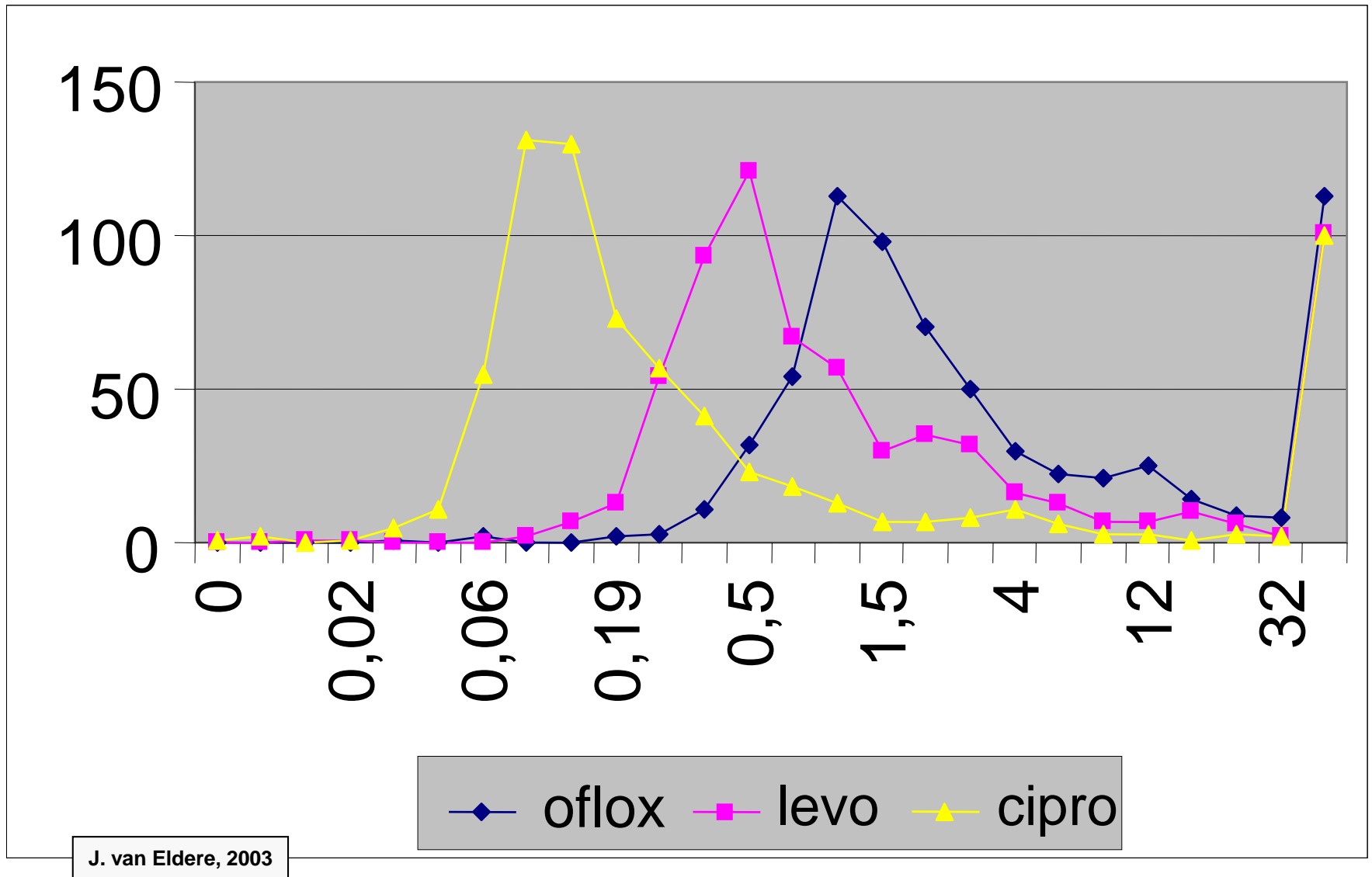
# Verdeling van de MIC : populaties met continuüm

➔ Meerdere resistentiemechanismen



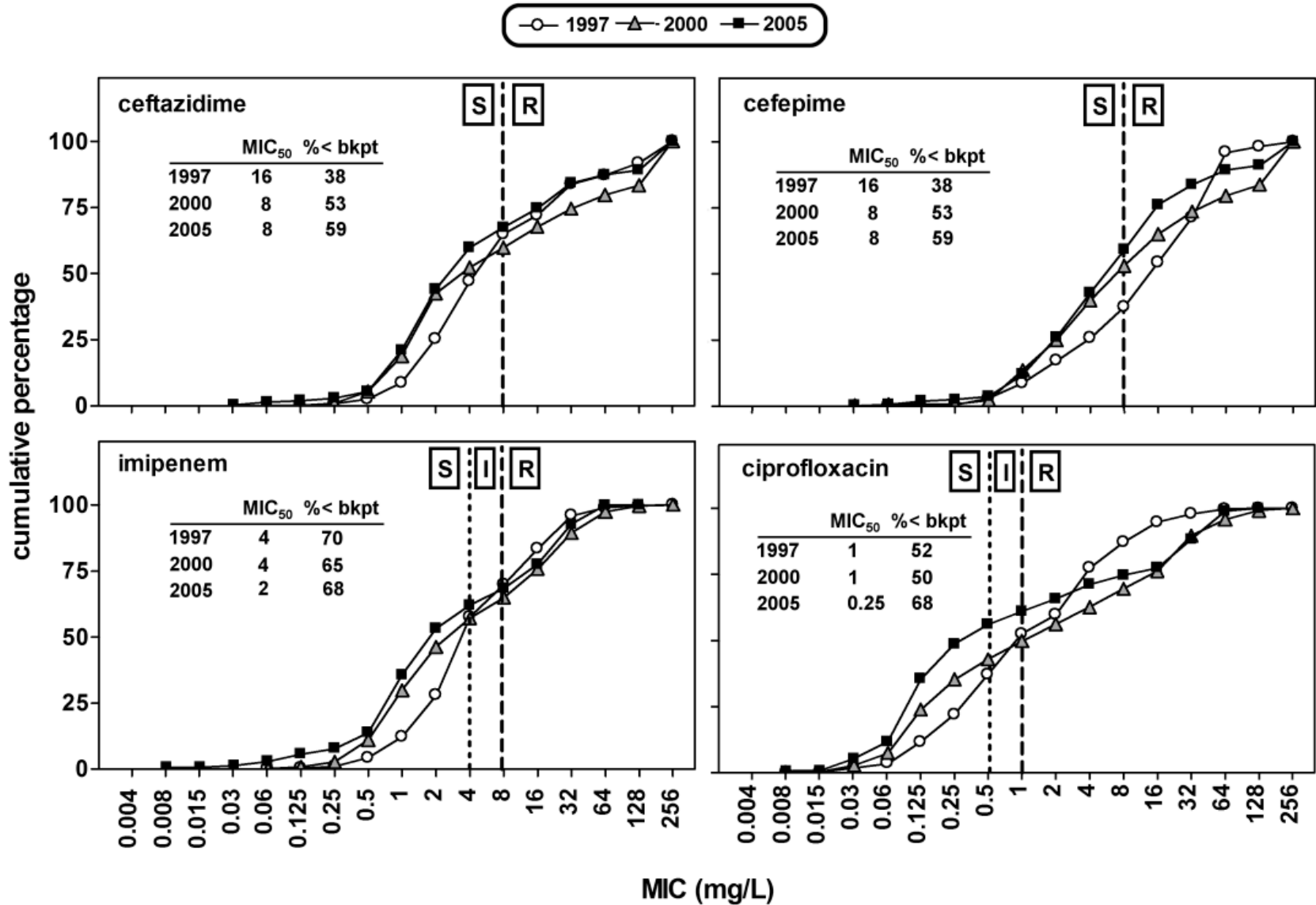
# Een voorbeeld...

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

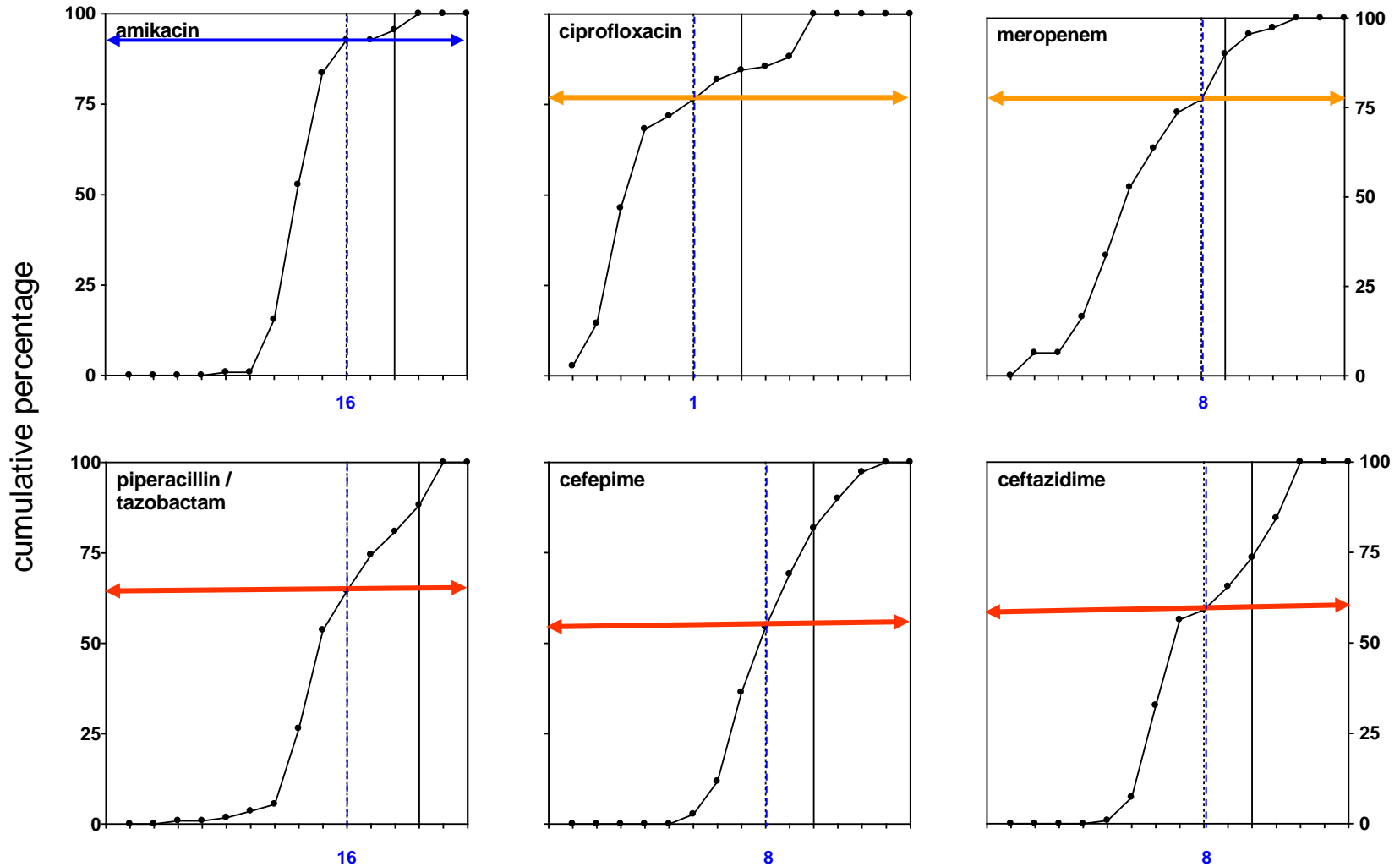


J. van Eldere, 2003

# *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

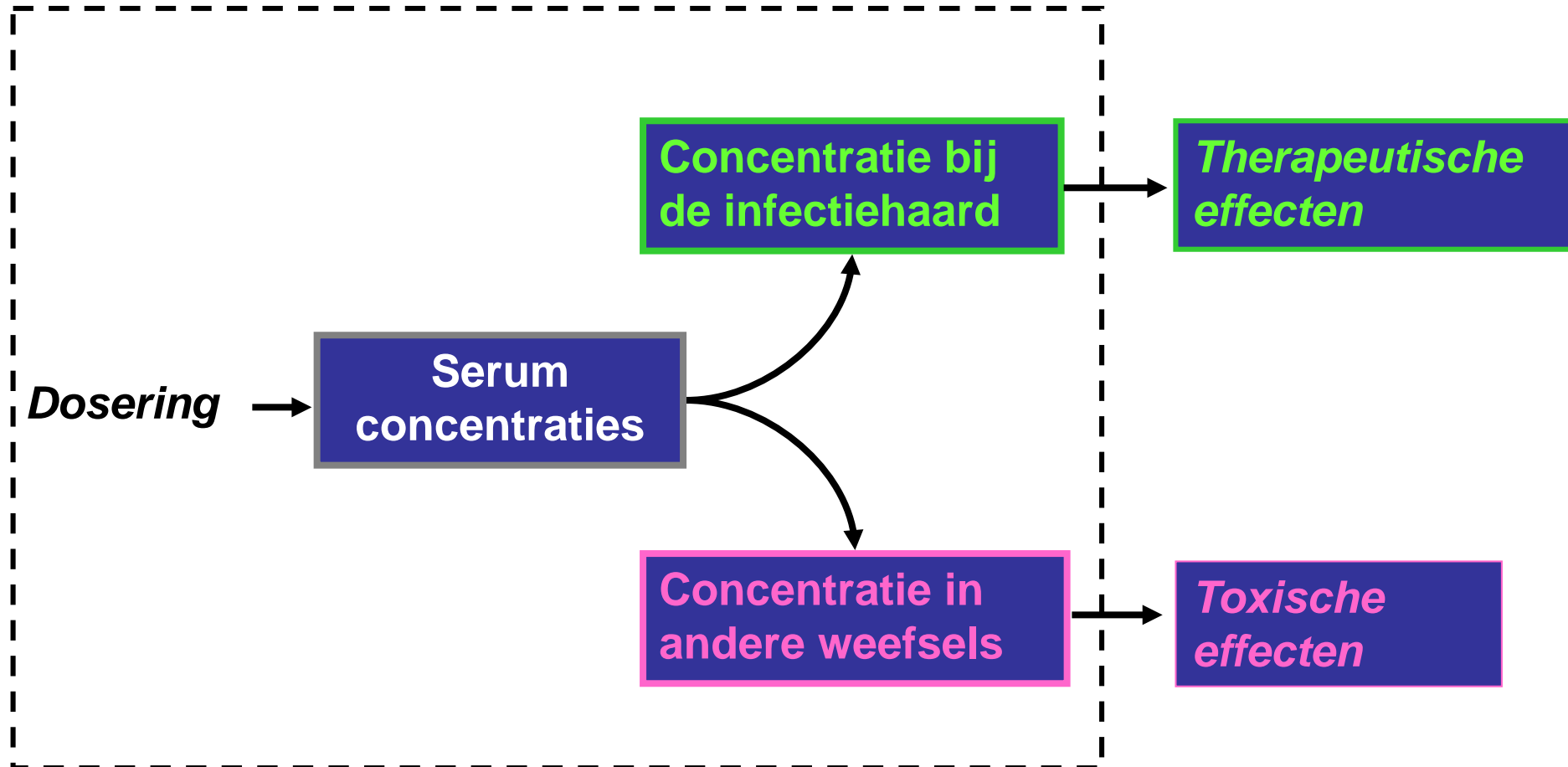
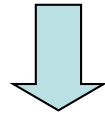
----- EUCAST bkpt > R

———— CLSI bkpt ≥ R

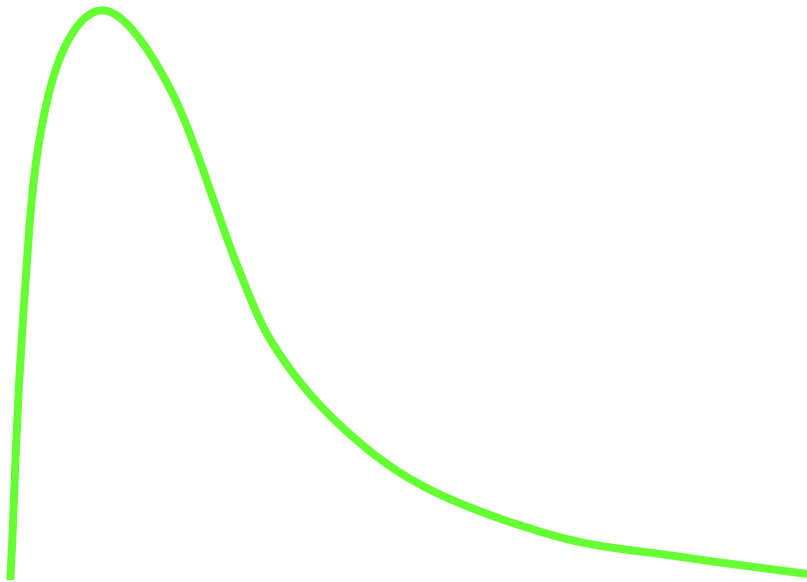
# Eerste aandachtspunten ...

- **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 begevende omgeving (zoals een dienst, een ziekenhuis, een regio ...)

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



# 2.1. Farmacokinetiek



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



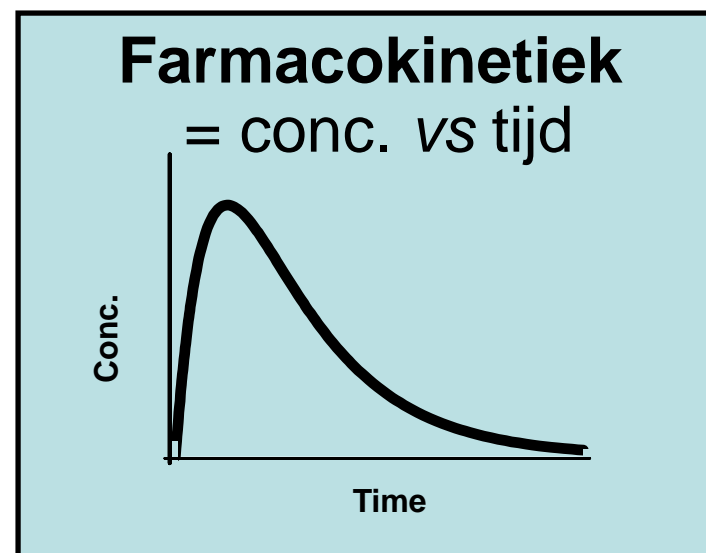
Wat is dit jargon ?  
Is dit belangrijk voor mij ?



# Wat is het belang van PK ?

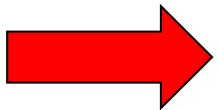
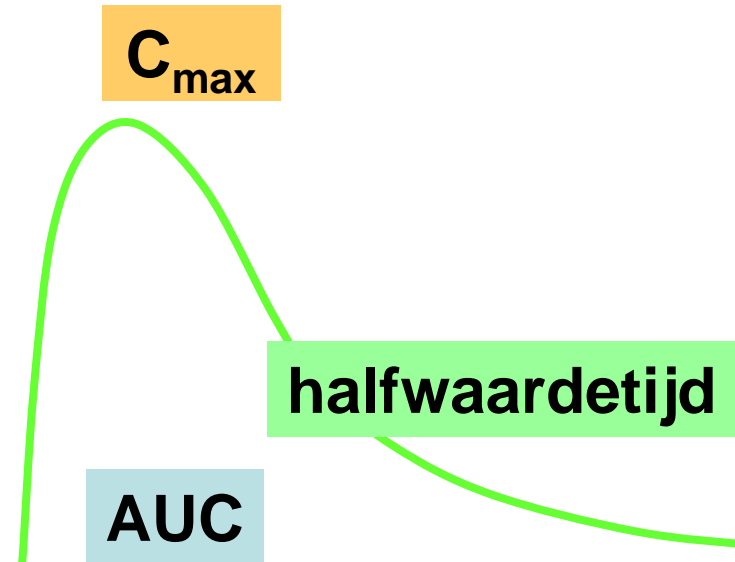
PK helpt om het geneesmiddel zo doeltreffend mogelijk te maken ...

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



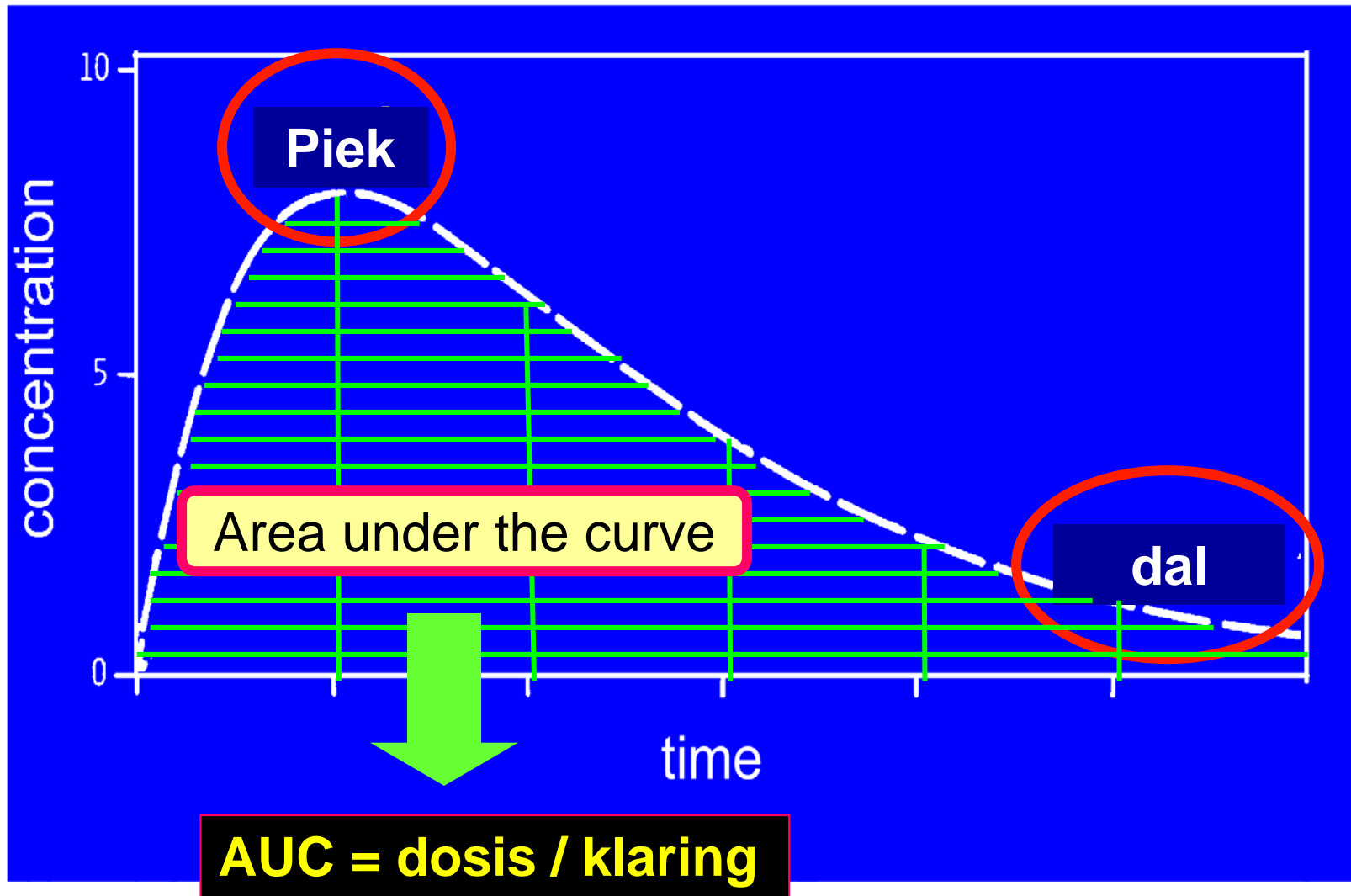
# Welke zijn de belangrijkste farmacokinetische parameters (en hun betekenissen) voor uw praktijk

parameter	what is het ?	wordt bepaald door
$C_{max}$	dosis / $V_d$	eenheids dosis
$t_{1/2}$	$0.693 \times V_d / Cl$	klaring (en $V_d$ )
AUC	dosis / Cl	dosis en klaring



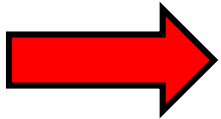
- **dosis:** wat **U** aan de patiënt geeft ..
- **klaring:** afhankelijk van het **antibioticum** en de **patiënt**

# Area under the curve (AUC)



Een ander belangrijk parameter:  
**Biologische beschikbaarheid**

- Kwantificeert de **ABSORPTIEGRAAD** vanuit de plaats van toediening **naar het bloed**
- word gemeten door de orale toediening (of een andere toedieningswijze) te vergelijken met intraveneuze toediening



Een gebrekkige biologische beschikbaarheid vermindert zowel de  $C_{\max}$  als de AUC ... waardoor de werkzaamheid sterk afneemt !!!

# Biologische beschikbaarheid van antibiotica: IV naar perorale switch

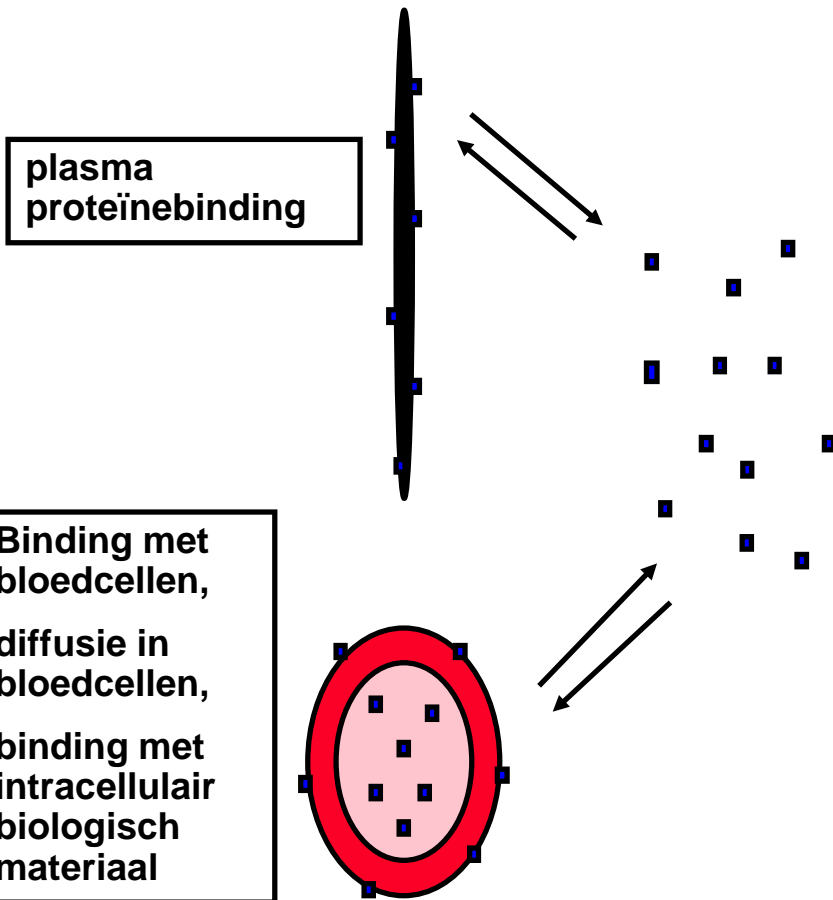
molecule	% beschikbaarheid		gevolgen
ampicilline	50	} →	amoxicillin is 1ste keus
amoxicilline	89		
cefuroxime-axetil	37-52	→	dosis is <u>zeer</u> belangrijk *
-----			
ciprofloxacine	70-80	} →	dosis van cipro vs. levo is essentieel **
levofloxacine	99		
-----			
vancomycine	0	→	nooit voor system. infecties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

\* met een maaltijd om beschikbaarheid te verhogen

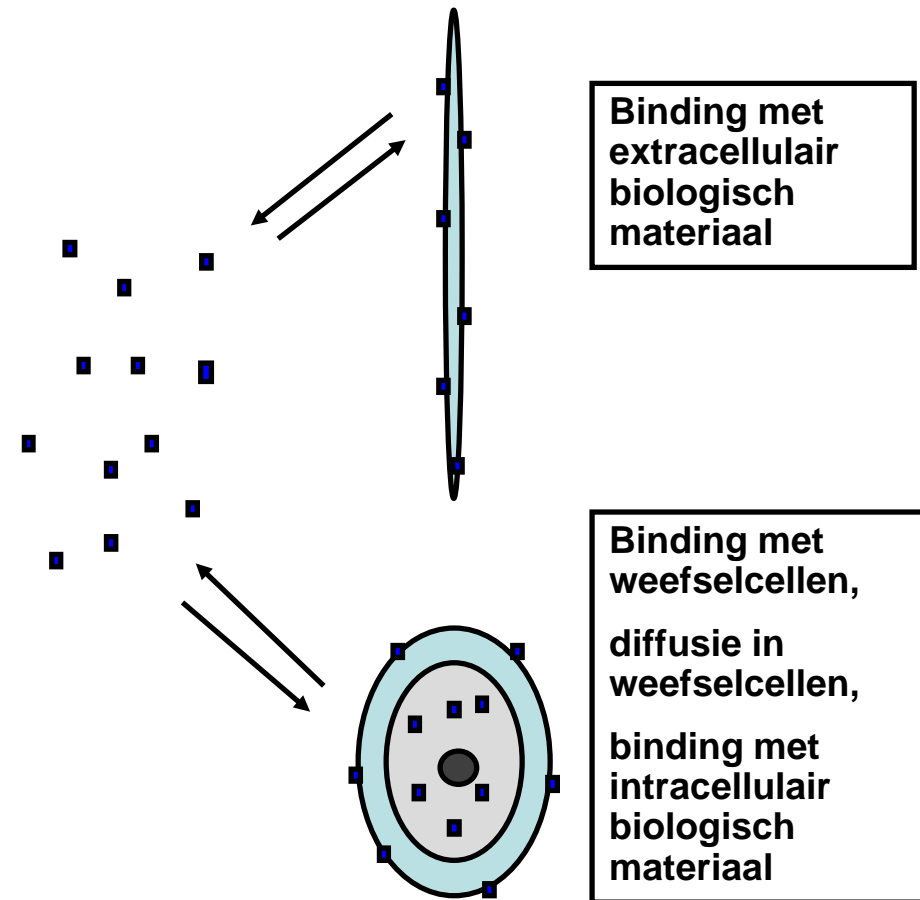
\*\* voor of 2 u na een maaltijd , en niet met  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Al}^{+++}$ , of  $\text{Fe}^{++}$  bevattende medicaties (vorming van onoplosbare complexen).

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

## Intravasculair gebied

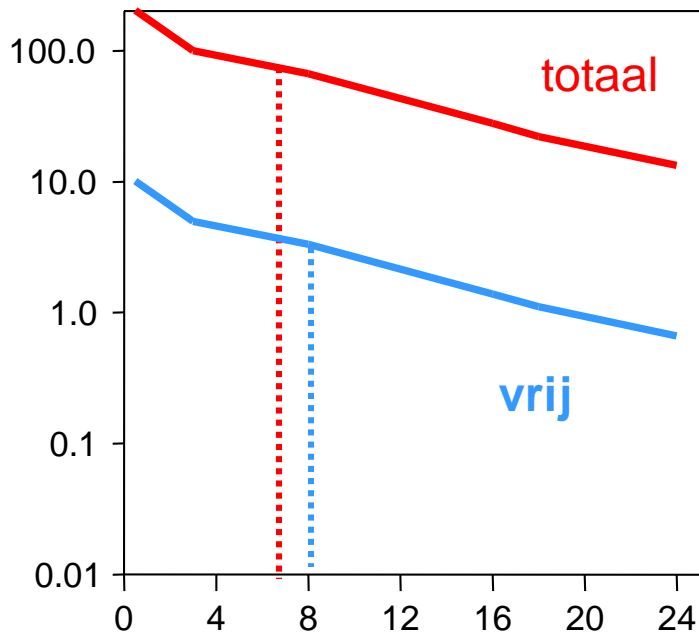


## Extravasculair gebied



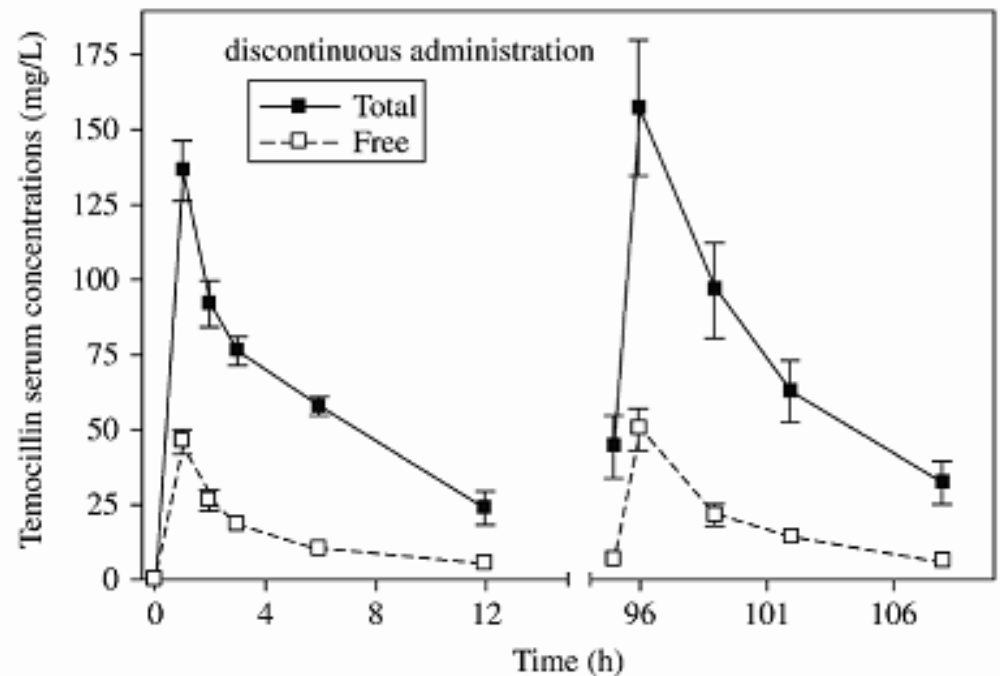
# Proteïnebinding vertraagt de eliminatie ... maar alleen de vrije fractie van de antibioticum is actief !

ceftriaxone 1 g



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

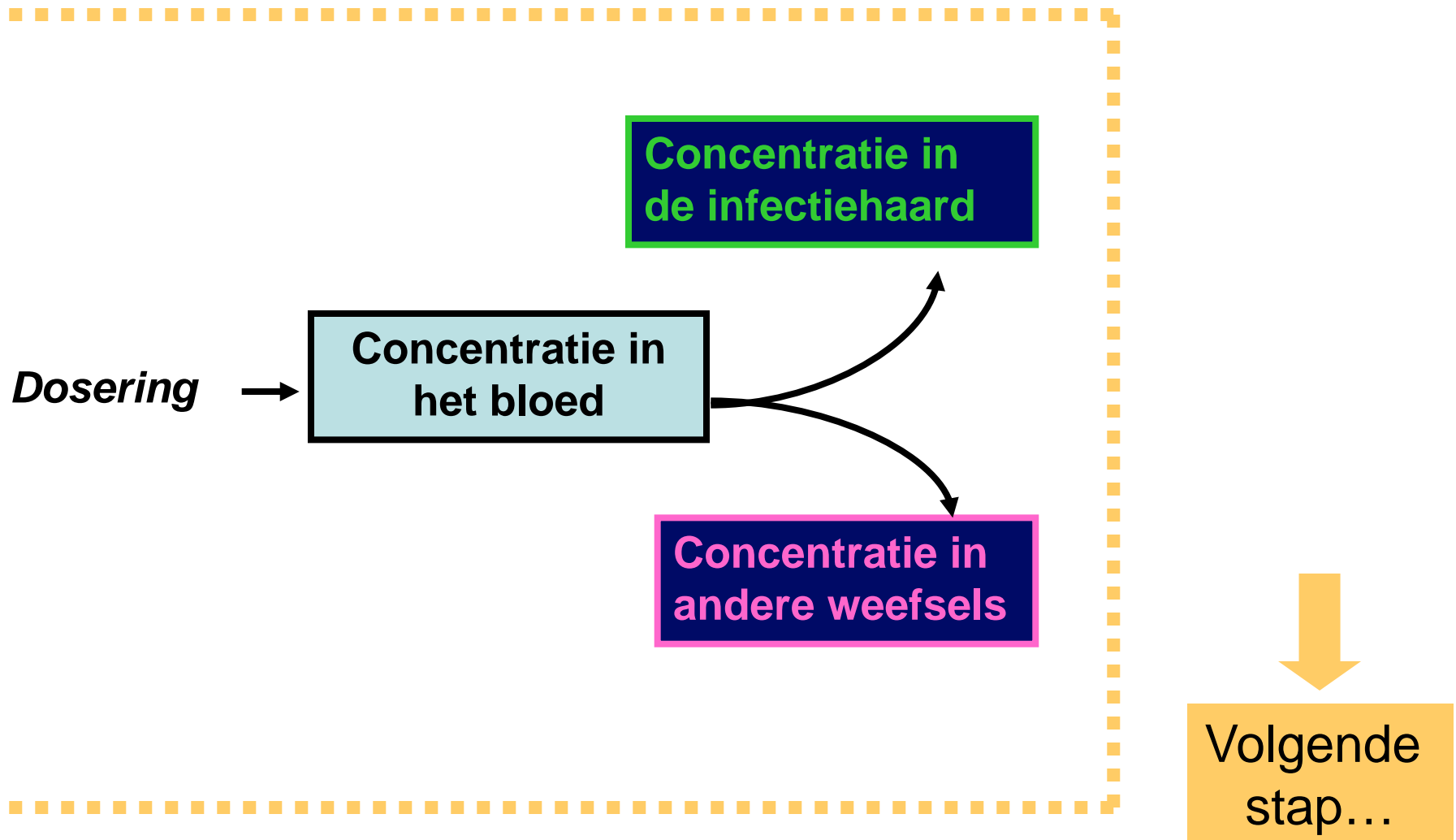
temocilline 2 g



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

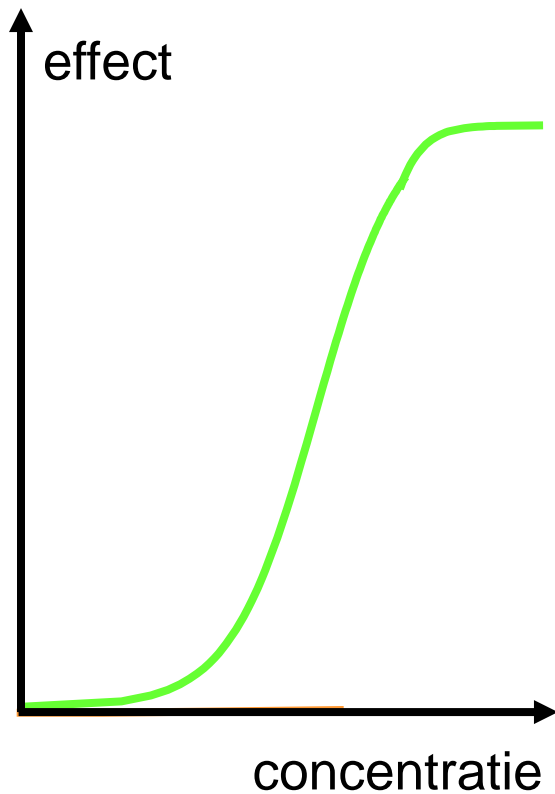
# Zover staan we ...

## Farmacokinetiek



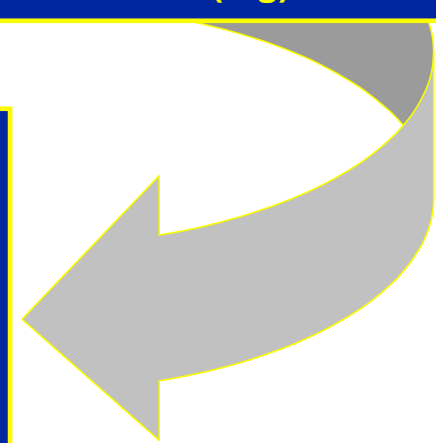
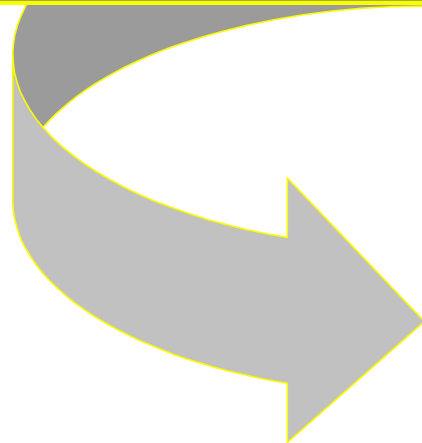
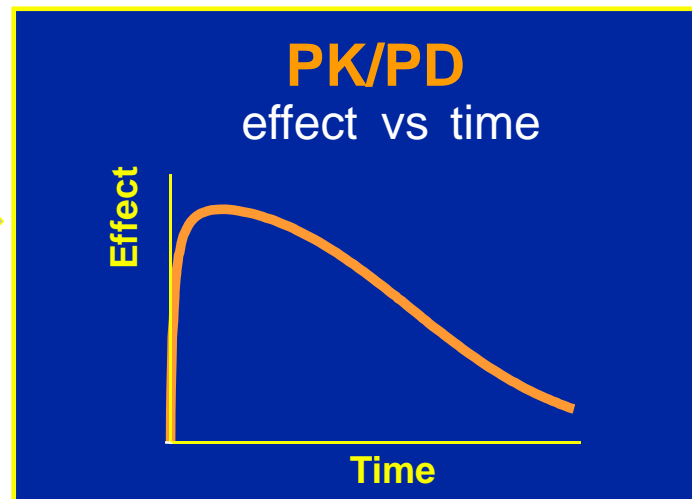
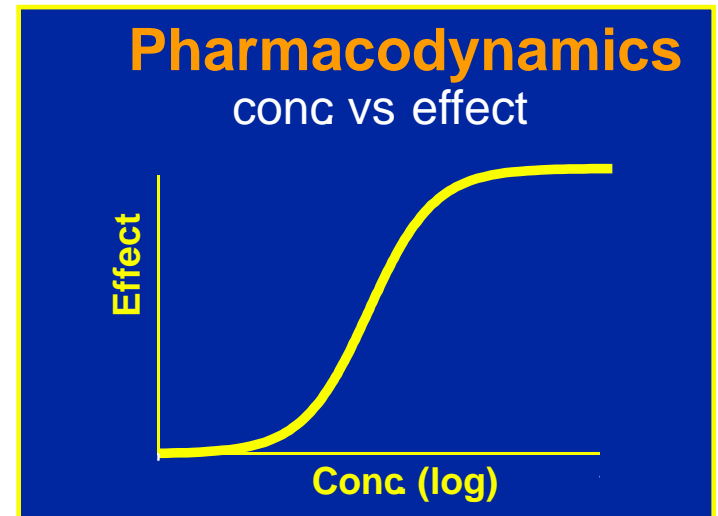
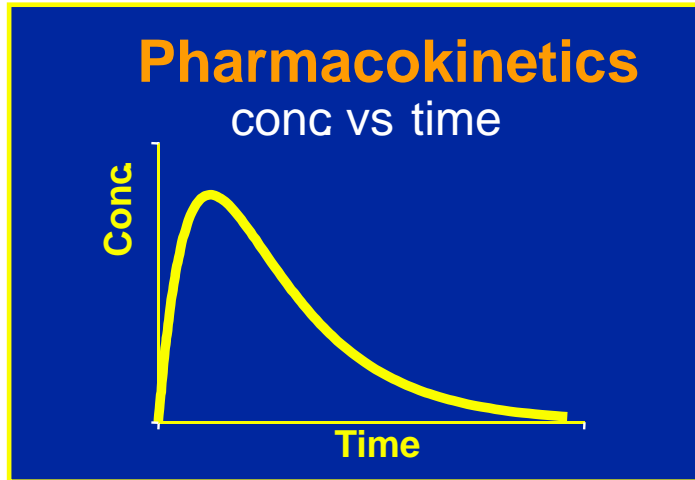


## 2.2. Farmacodynamie: het concept

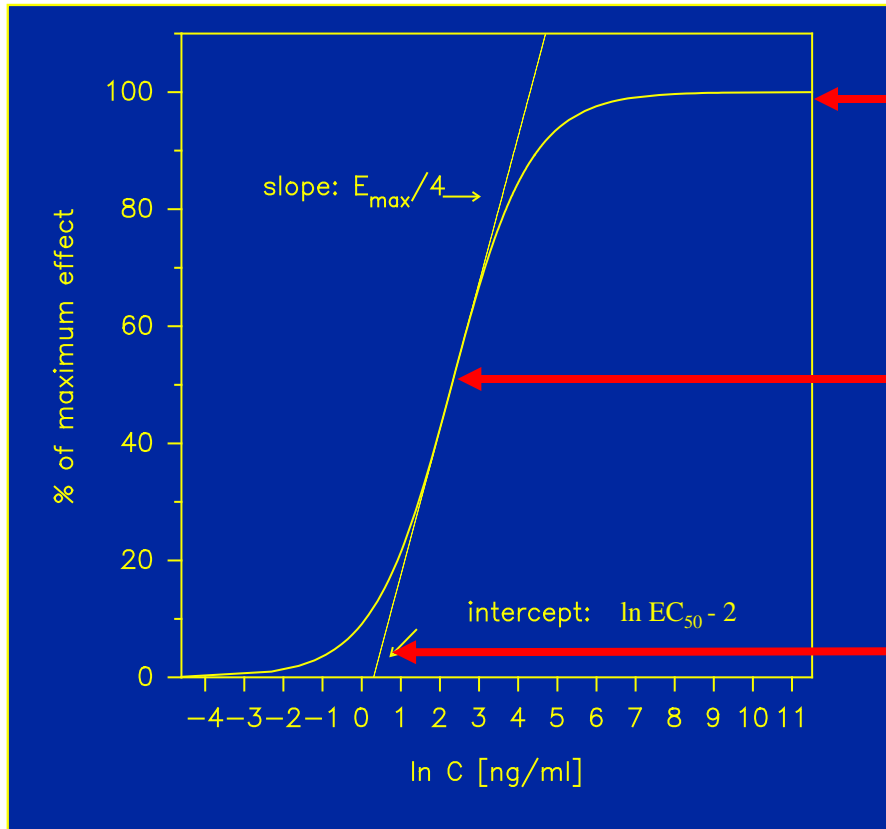


- Wat is farmacodynamie ?
- dosisrespons modellen ...
- invloed van de tijd ...

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



# Klassieke Farmacodynamie



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

**Maximaal effect**

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

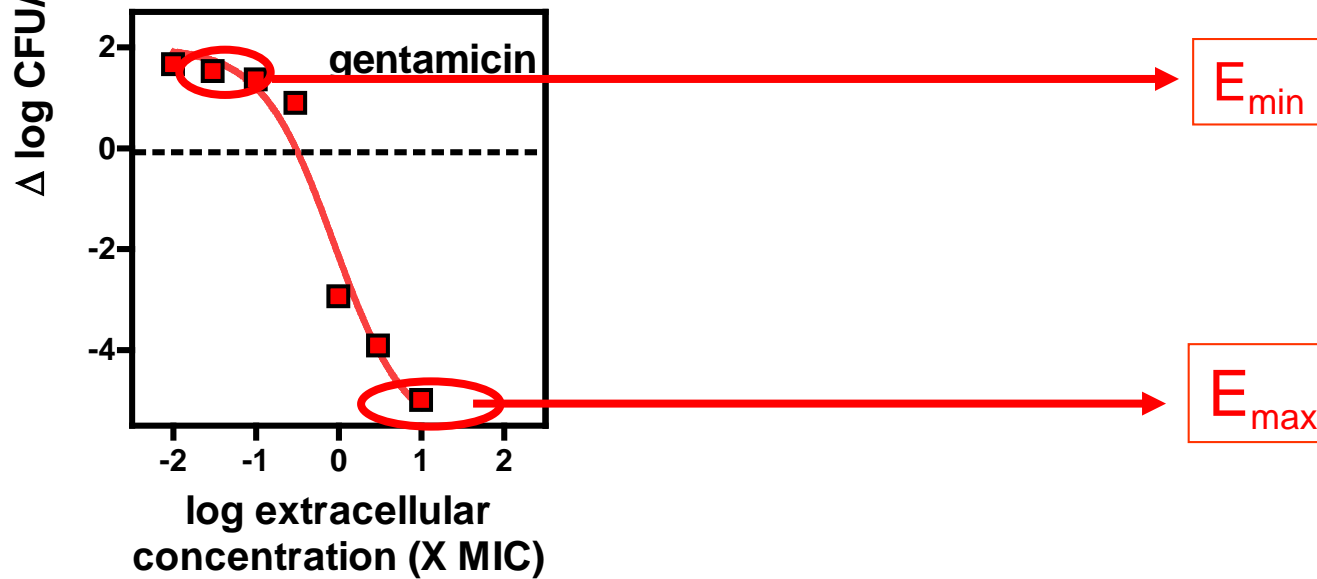
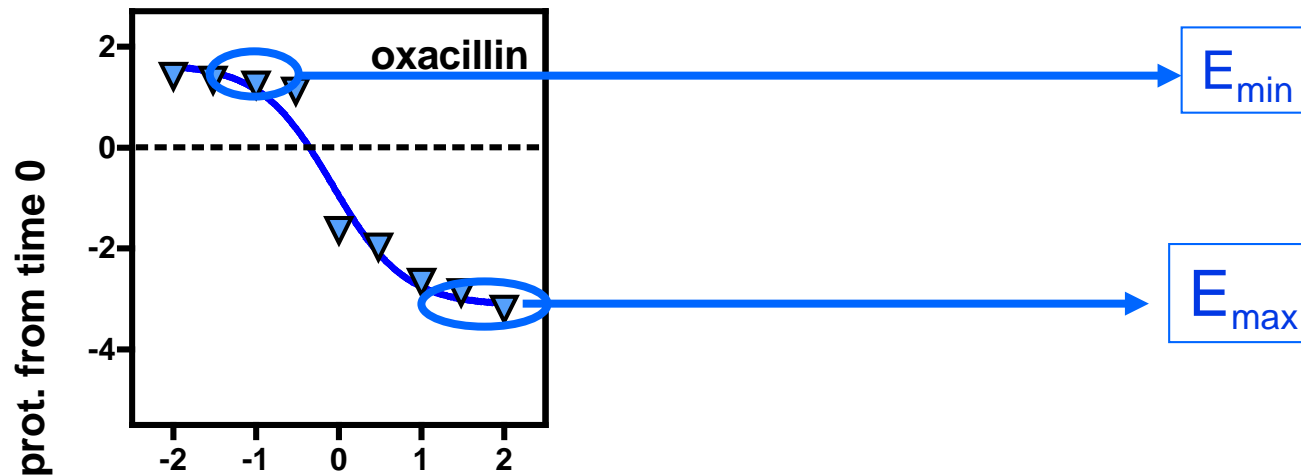
**E<sub>min</sub>**

**Minimaal effect**

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

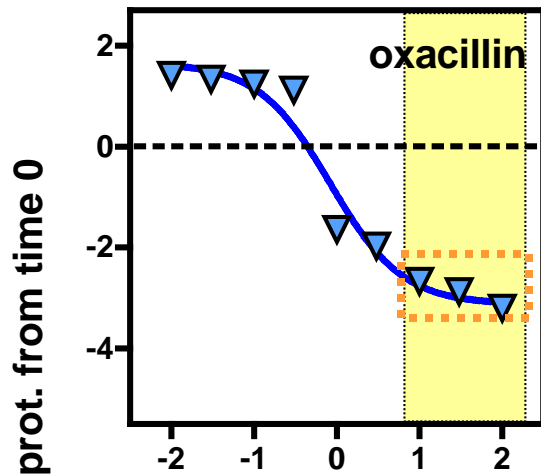
# Farmacodynamie van antibiotica

*S. aureus*



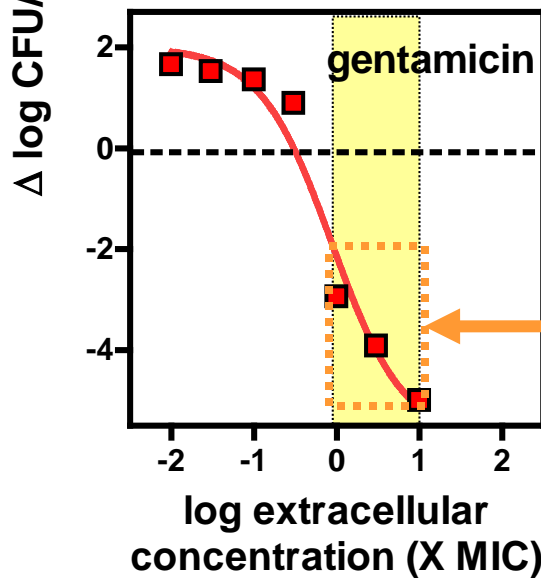
# En met farmacokinetiek...

*S. aureus*



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

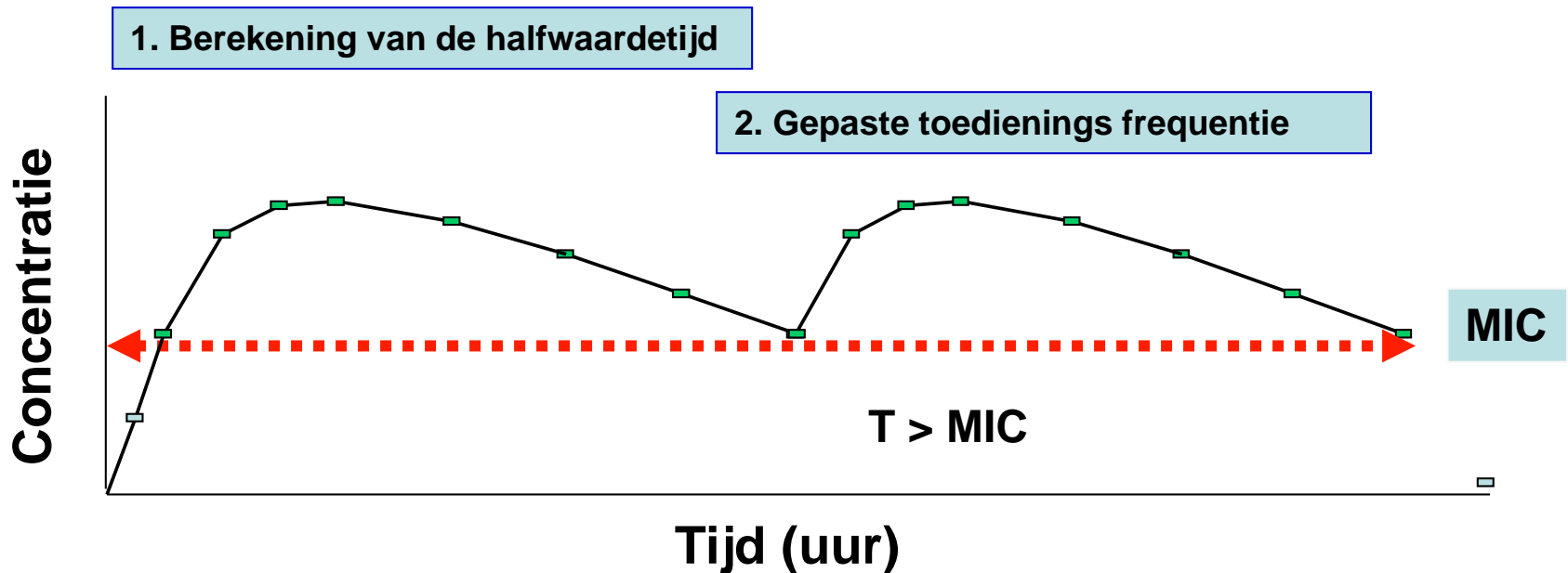
$C_{\min}$ - $C_{\max}$



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

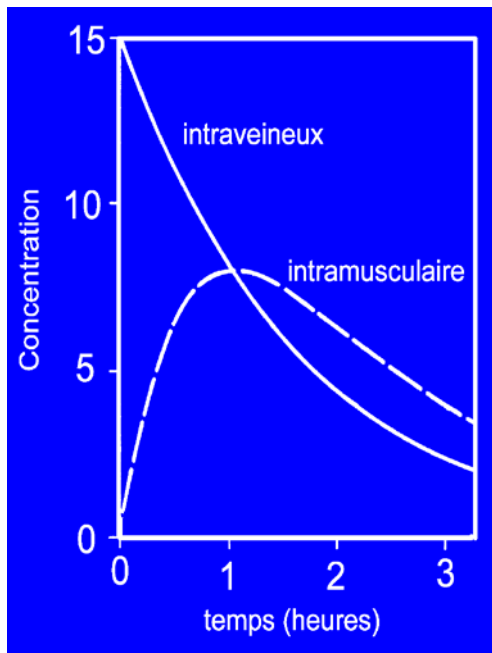
# Eerste conclusies (1 van 3)...

- Alle antibiotica zijn in principe concentratie-afhankelijk ...
- **MAAR:** voor  $\beta$ -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  **$\beta$ -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

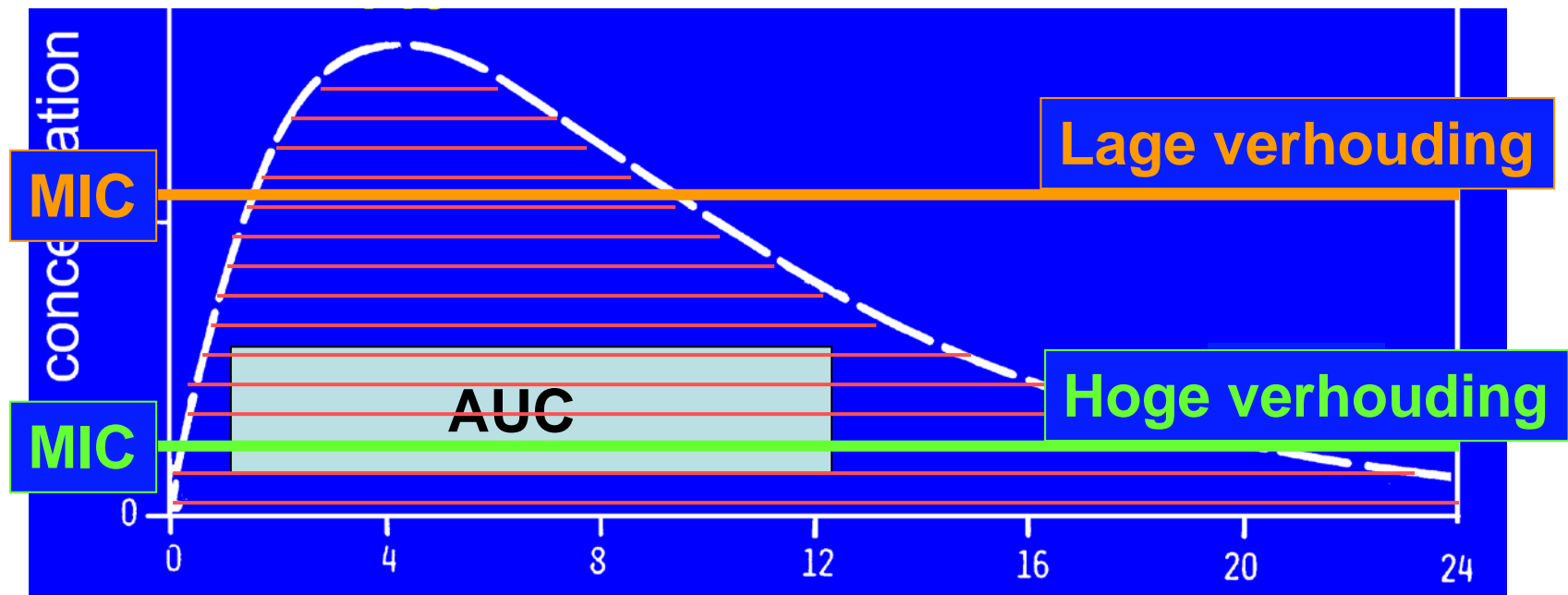
1. Gepaste toedieningsmethode ( IV > IM )

2. Berekening van de gewenste piek

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

## Eerste conclusies ... (3 van 3)

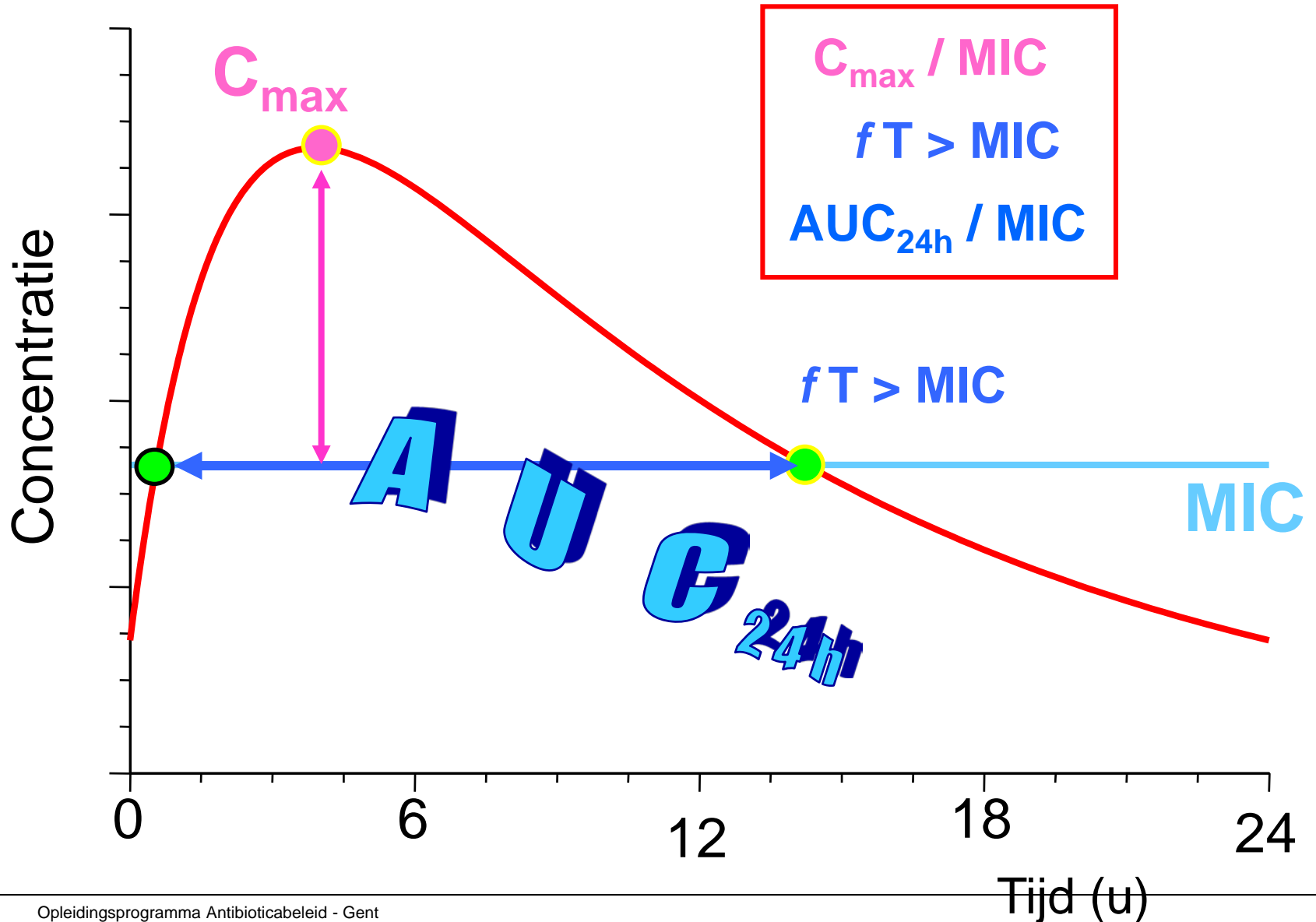
- Voor de meeste andere antibiotica is de situatie gemengd (**tijds- en concentratie afhankelijk**), met matig tot belangrijk post-antibioticum effect
  - Deze antibiotica worden **AUC-afhankelijk\*** genoemd



\* AUC is dosis / klaring !! → hogere eenheidsdosis betekent hogere piek, hoger AUC en langere tijd > MIC



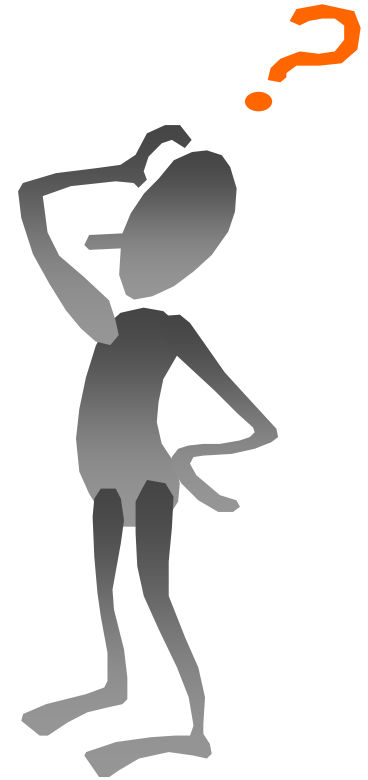
# Van farmacokinetiek naar farmacodynamie...



# 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



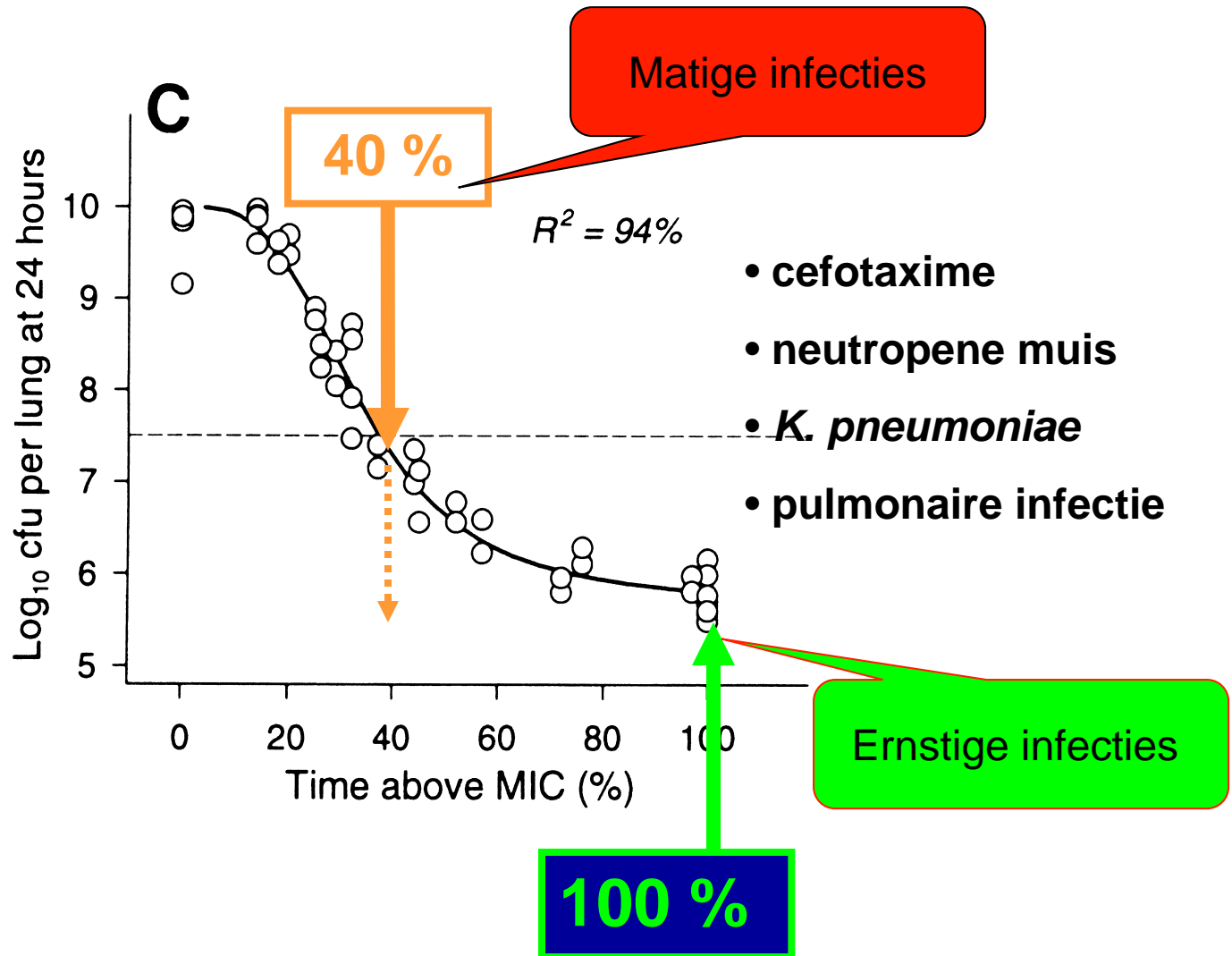
# Antibiotica van Groep # 1

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

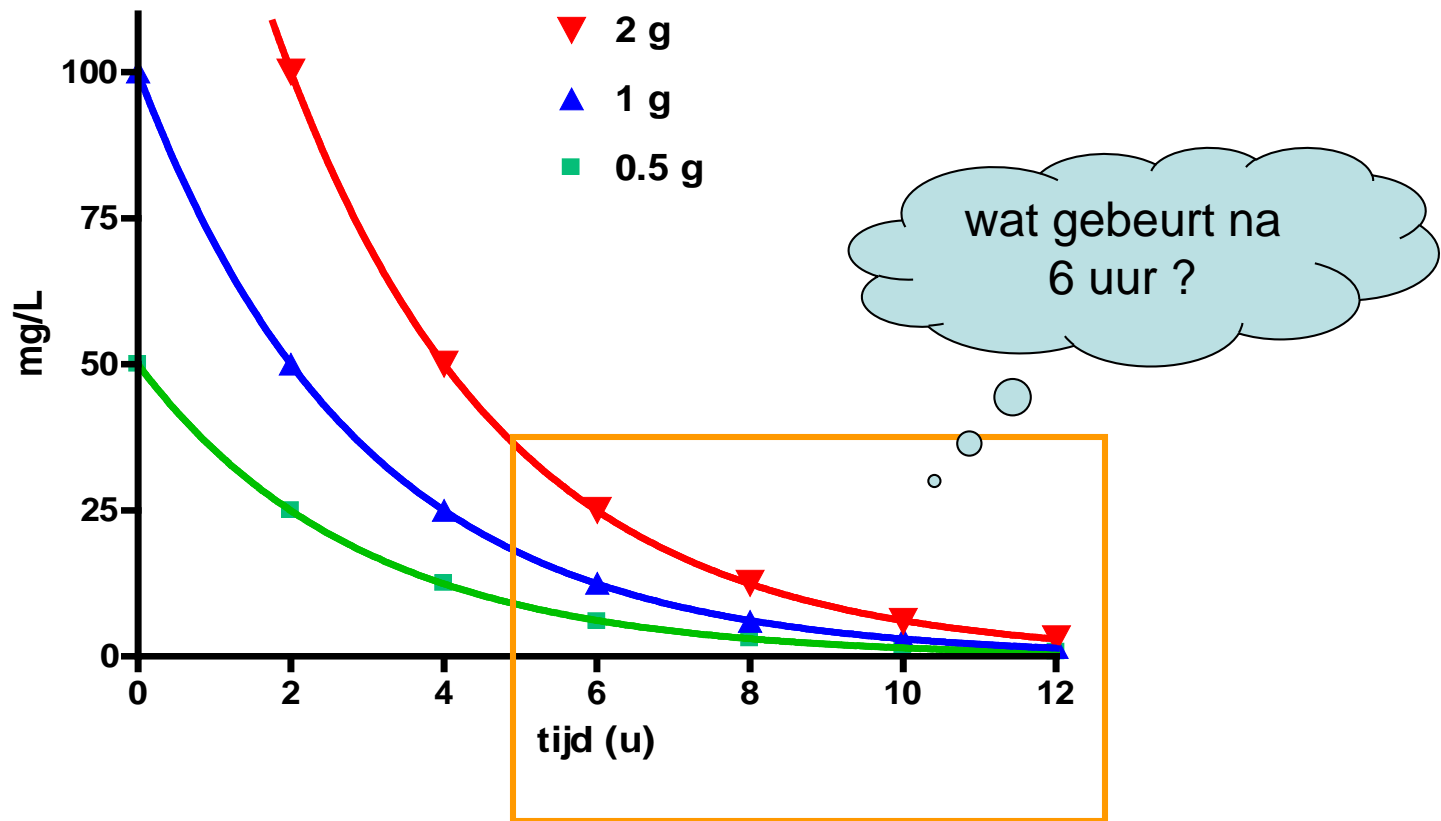
1. Antibiotica met tijdsafhankelijke effecten en geen of weinig aanhoudende nawerking (postantibiotisch effect)

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

# Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



# Typische farmacokinetiek van een $\beta$ -lactam IV \*



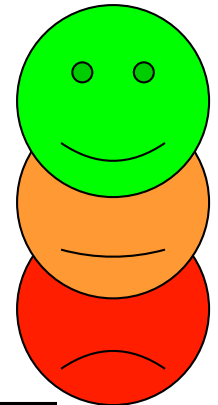
\* éénmalige toediening; halfwaardetijd van 2u ;  $V_d = 0.2$  l/kg

# Typische farmacokinetiek van een $\beta$ -lactam IV \*

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


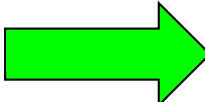
Hoelang zou U graag wachten ?

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 $\beta$ -lactams IV tegenover “hardnekkige” organismen


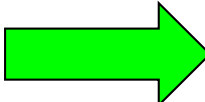
- 2 g elke 12u   $fT > MIC = 100\%$   
enkel voor  $MIC \leq 3 \text{ mg/L}$  !
- 2 g elke 8 u   $fT > MIC = 100\%$   
enkel voor  $MIC \leq 12 \text{ mg/L}$

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:  
 $MIC < 8 \text{ } \mu\text{g/ml}$**

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

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

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:  
 $MIC < 8 \text{ } \mu\text{g/ml}$**



# EUCAST Breekpunten van $\beta$ -lactams IV voor *Enterobacteriaceae*

Antibiotic	MIC breakpoint (mg/L)	
	S $\leq$	R $>$
Amoxicillin-clavulanate	8 <sup>1,3</sup>	8 <sup>3</sup>
Amoxicillin-clavulanate (uncomplicated UTI only)	32 <sup>1,3</sup>	32 <sup>3</sup>
Piperacillin	8	16
Piperacillin-tazobactam	8 <sup>4</sup>	16 <sup>4</sup>
Cefotaxime	1	2
Ceftazidime	1	4
Doripenem	1	2
Ertapenem	0.5	1
Imipenem <sup>2</sup>	2	8
Meropenem	2	8

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. <http://www.eucast.org>.

# EUCAST Breekpunten van $\beta$ -lactams IV voor *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotic	MIC breakpoint (mg/L)	
	S $\leq$	R $>$
Piperacillin <sup>1</sup>	16	16
Piperacillin-tazobactam <sup>1</sup>	16 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>
Ceftazidime	8 <sup>1</sup>	8
Cefepime	8 <sup>1</sup>	8
Doripenem	1 <sup>1</sup>	2
Ertapenem	-	-
Imipenem	4 <sup>1</sup>	8
Meropenem	2	8

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. <http://www.eucast.org>.

# 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

meer over glycopeptiden later...

# 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

# Aminoglycosiden: piek is meest kritiek ...

- om nefrotoxiciteit te verminderen, "een-keer-per dag 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



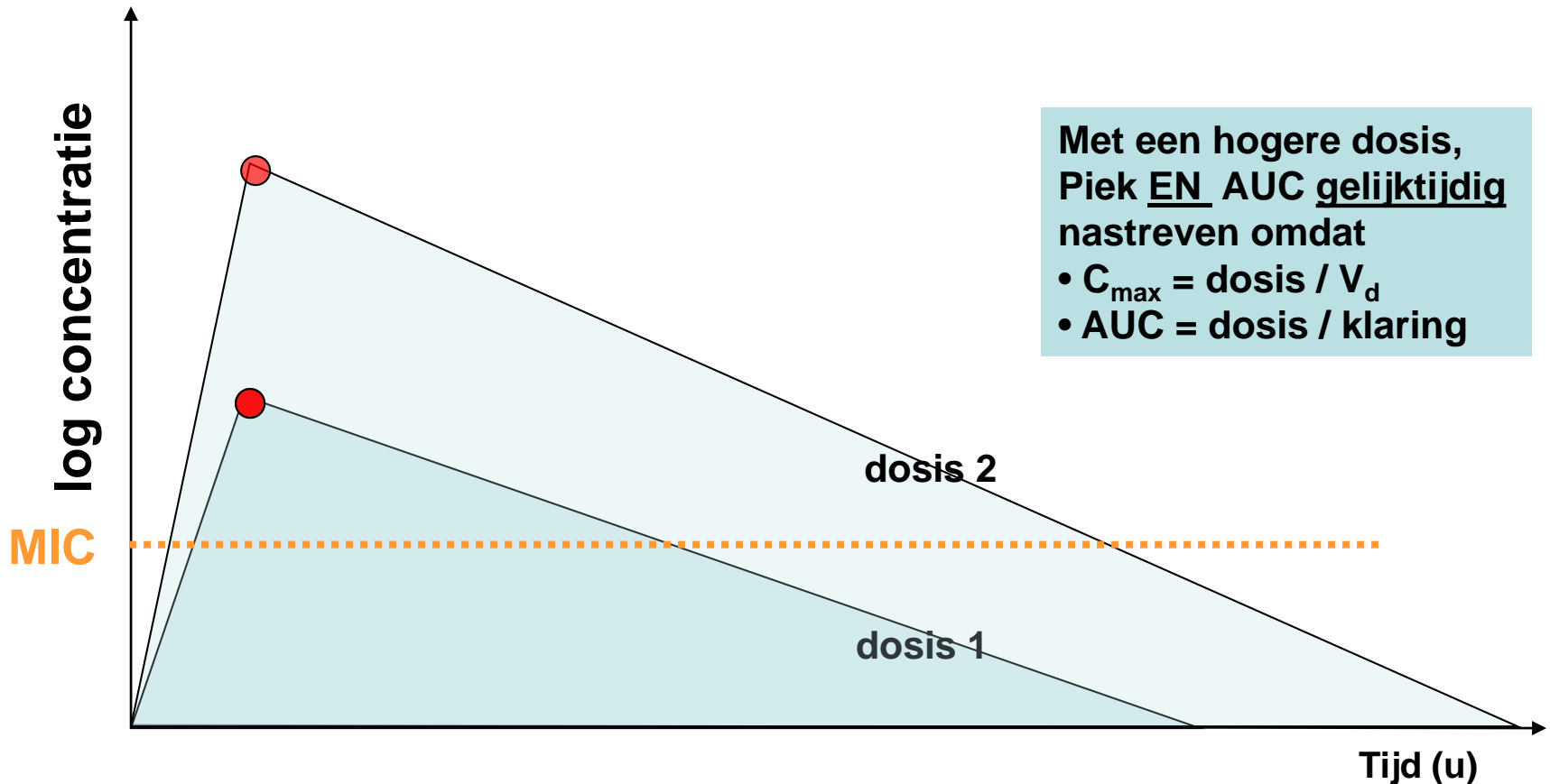
## Kritische PK / PD -punten voor aminoglycosiden

- Genta, Netil, Tobra : 2 µg / ml
- Amika : 4 µg / ml

# 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 ...

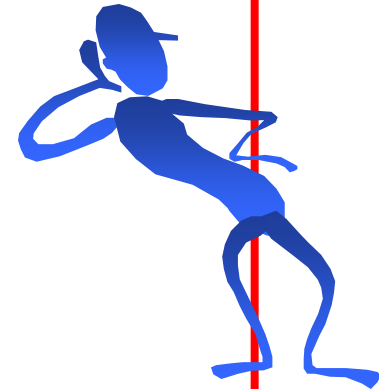
## We herhalen :

- 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 <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)	$\text{AUC}_{24 \text{ h}}$ (mg $\times$ h/L) total/free	Efficacy <sup>b</sup>
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

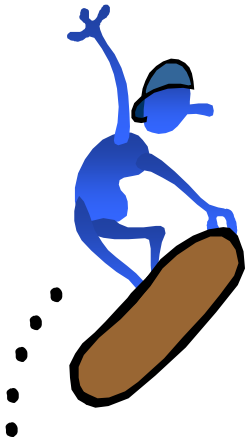
90

~ 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 ?

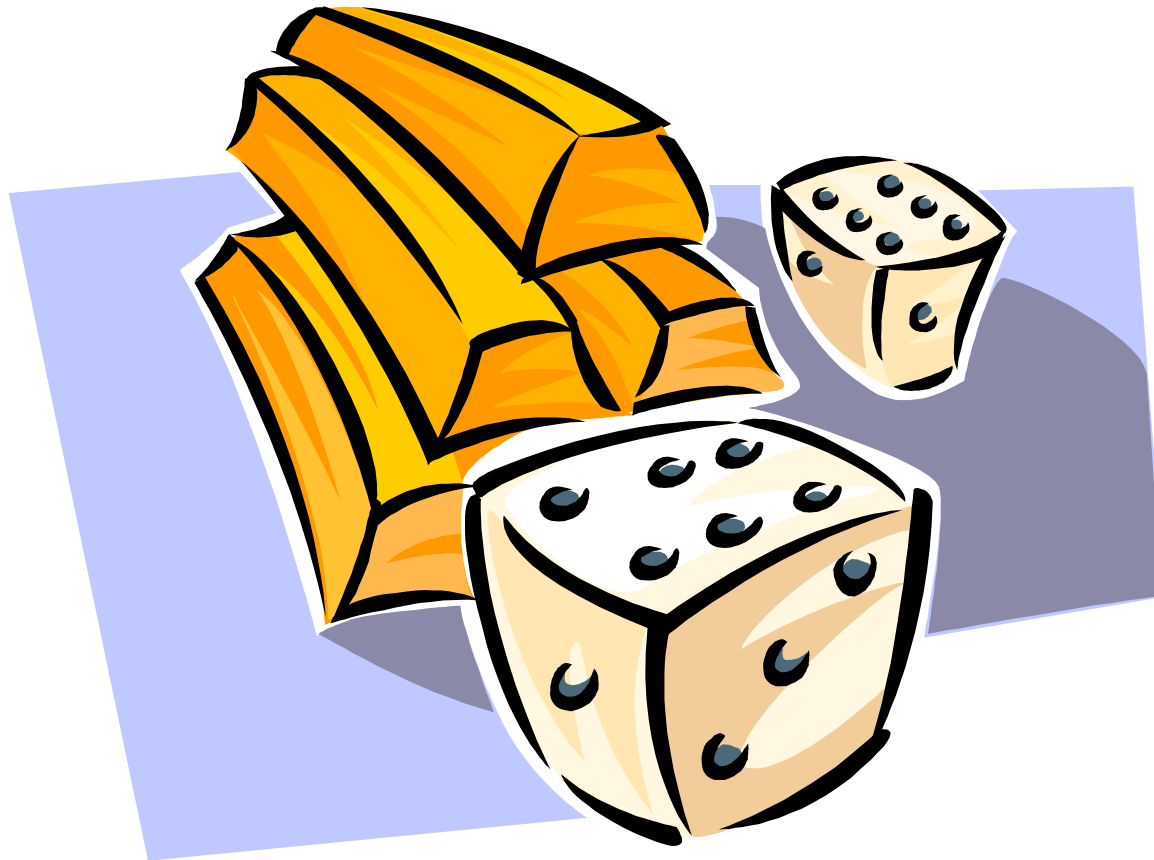


# PK/PD : wat moeten we onthouden ?

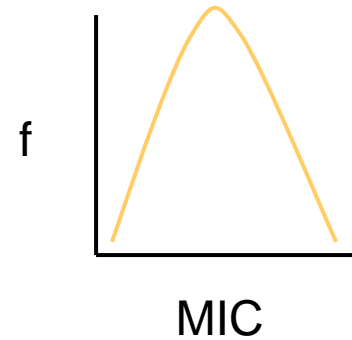
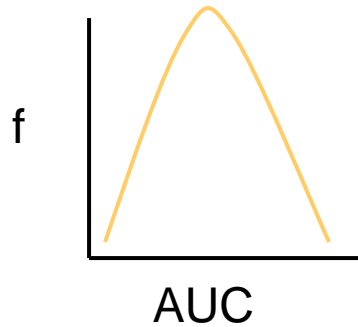
1. Voor elk antibioticum moeten we, op basis van PK/PD
  - het toedieningschema bepalen
  - de dagelijkse dosis bepalen
2. De dosering aanpassen aan de gevoeligheid van de bacterie
  - op basis van de MIC van de geïsoleerde kiem
  - of, bij gebrek hieraan, op basis van de lokale epidemiologie

# “Monte Carlo”-simulatie

(voor populatie studies)



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



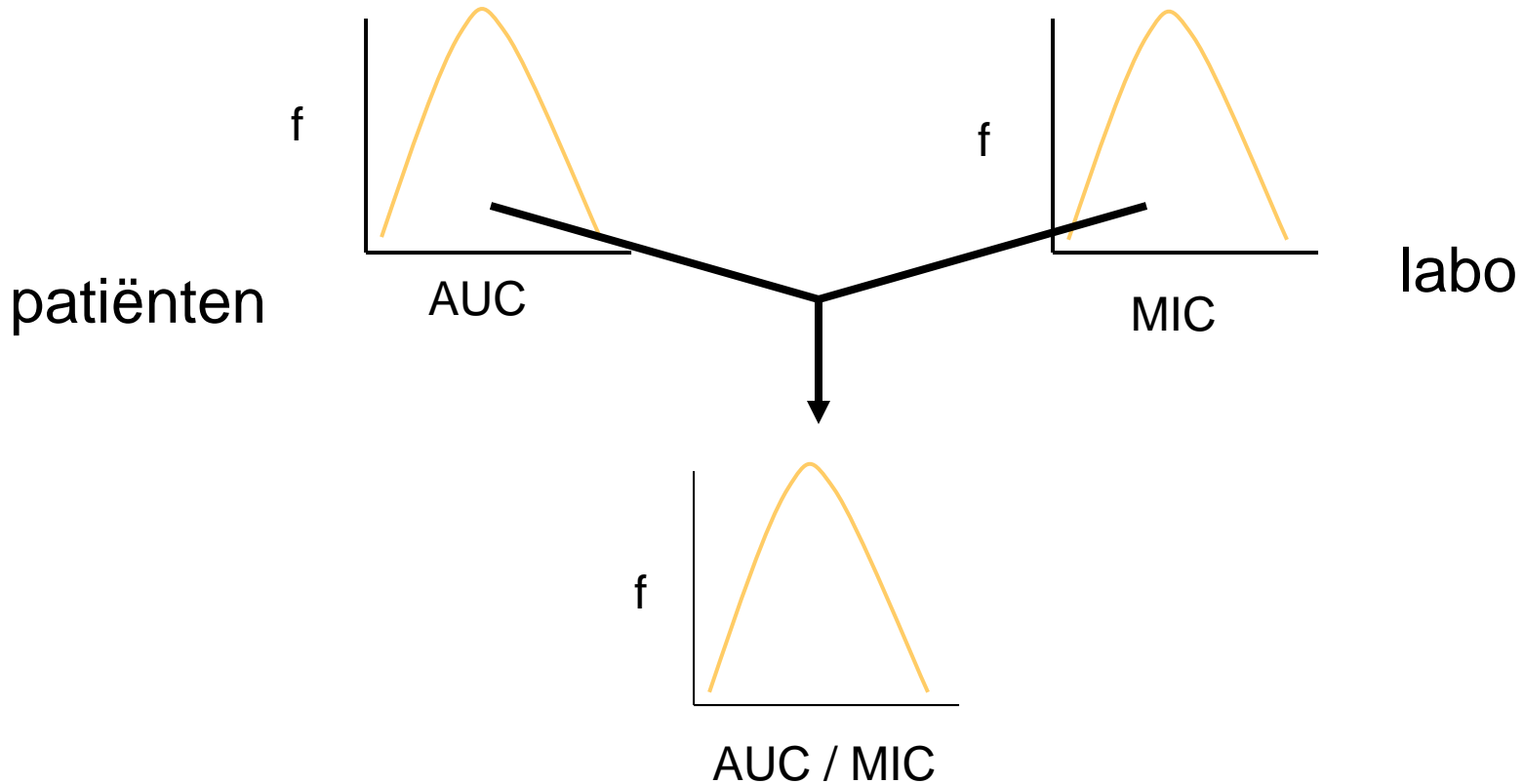
1. AUC-verdeling bij de patiënten (PK)

2. MIC-verdeling van de bacteriën

---

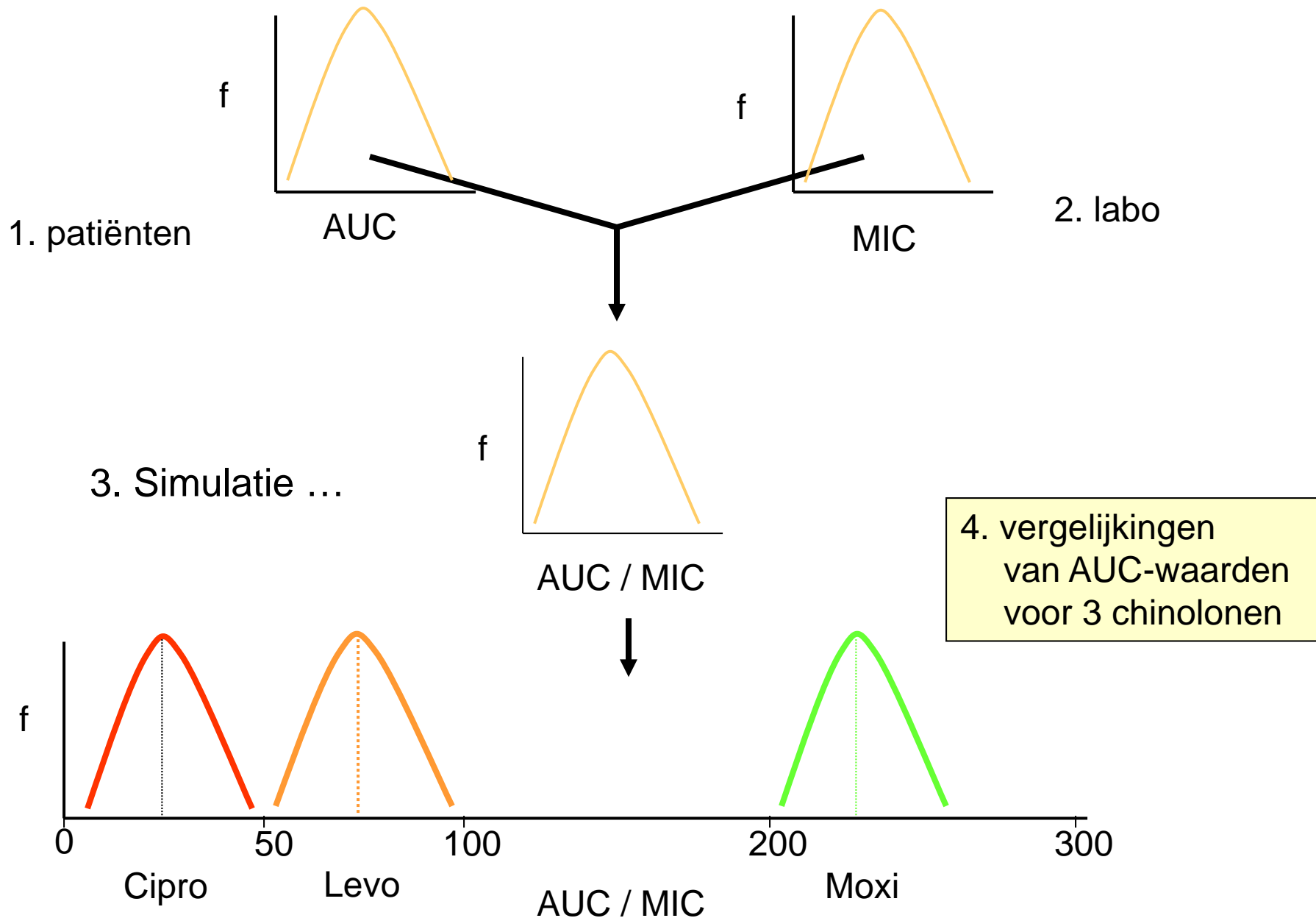
\* dus, voor en chinolone...

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

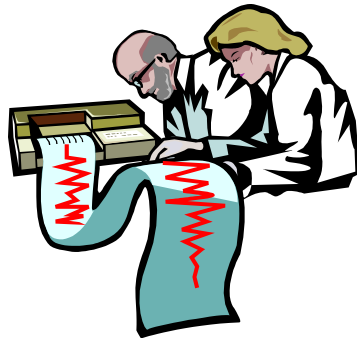


## 3. Simulatie van AUC/ MIC-verdeling

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



# Farmacodynamie: welke zijn de methoden



- *in vitro* modellen
- Dierenmodellen
- Klinische studies
- Populatiestudies



# Maar hoe kan IK dit gebruiken ?

1. ken de antibioticum en zijn PD parameter
  - tijd-,  $AUC_{24h}$ -, of  $C_{max}$ - afhankelijkheid
2. zoek naar de pertinente farmacokinetiek gegevens voor de aanbevolende dosering ...
3. ken de relevante "PK/PD parameter – MIC" verhouding die zal doeltreffendheid bieden
  - $\beta$ -lactamen:  $fT > MIC = 30$  to 100 % of het dag
  - aminoglycosiden:  $C_{max} = 8 \times MIC$
  - fluoroquinolonen:  $C_{max} = 10 \times MIC$  en  $AUC_{24h} = 30-100 \times MIC$
  - vancomycine:  $AUC_{24h} = 350 \times MIC$  (en boven)
  - macroliden:  $AUC_{24h} = 30 \times MIC$
  - tetracyclinen (met tigecycline):  $AUC_{24h} = 7-10 \times MIC$
4. zie of dit in verband met uw epidemiologie is ... →

Kijk naar de  
bijsluiter en  
publicaties,

...

of

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

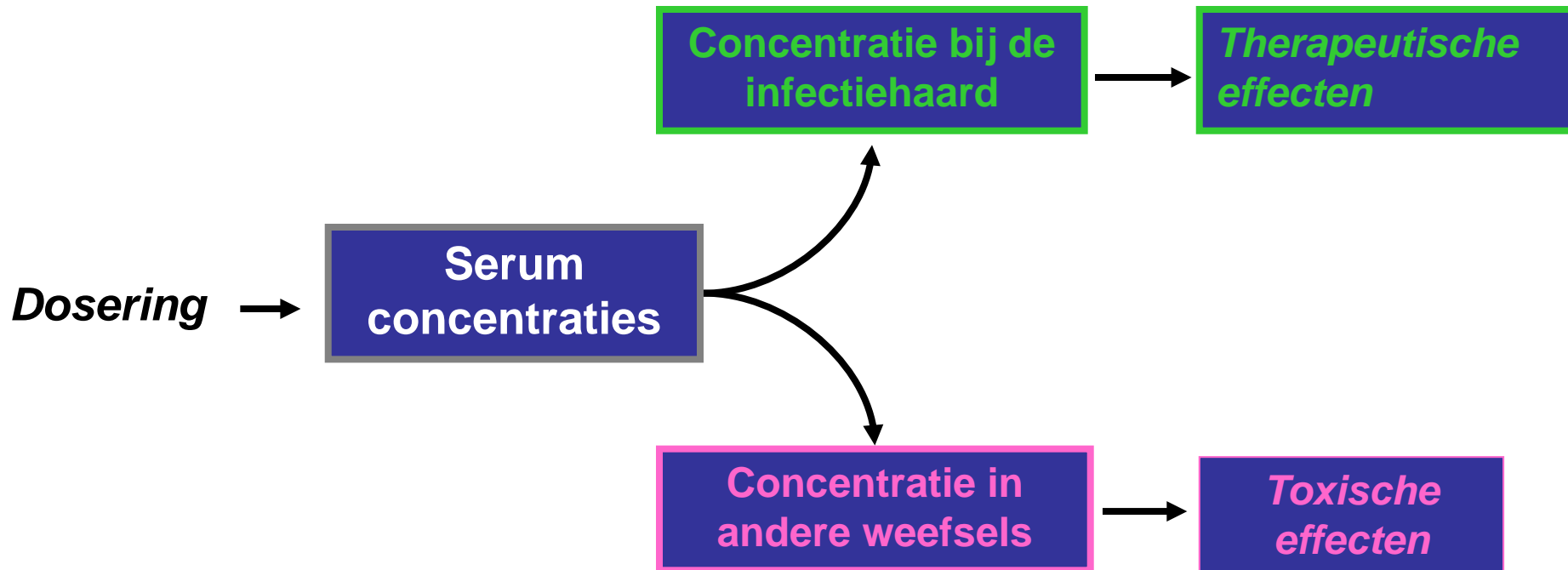
Vraag aan uw  
microbioloog ...  
ze / hij weet dat



# Farmacokinetiek



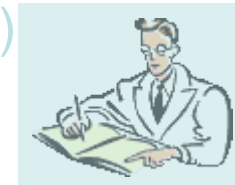
# Farmacodynamie





# Maar waar zijn we nu ? ...

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. 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...



# Wat is een breekpunt ?

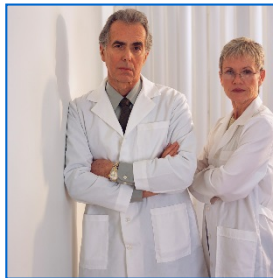
- Een ‘magisch getal’ dat ***in vitro*** bepaald wordt door de microbioloog en dat tot doel heeft te voorspellen of het antibioticum doeltreffend zal zijn ***in vivo***.
- De *in vitro* verkregen waarden vormen een continue functie. Het verkregen cijfer wordt echter als volgt geïnterpreteerd...

– gevoelig ... **(S)**

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

– intermediair... **(I)**

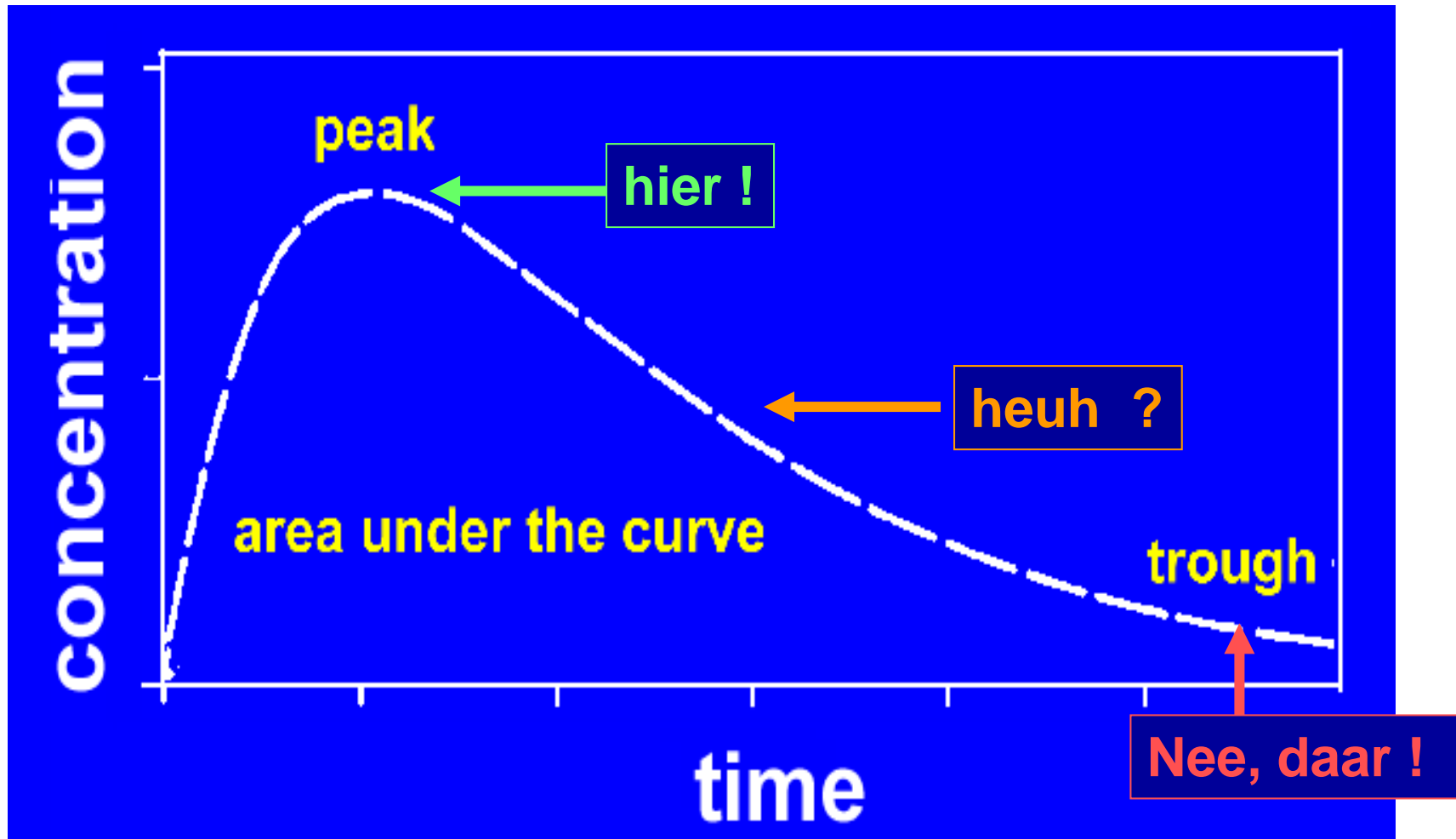
– resistent ... **(R)**



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

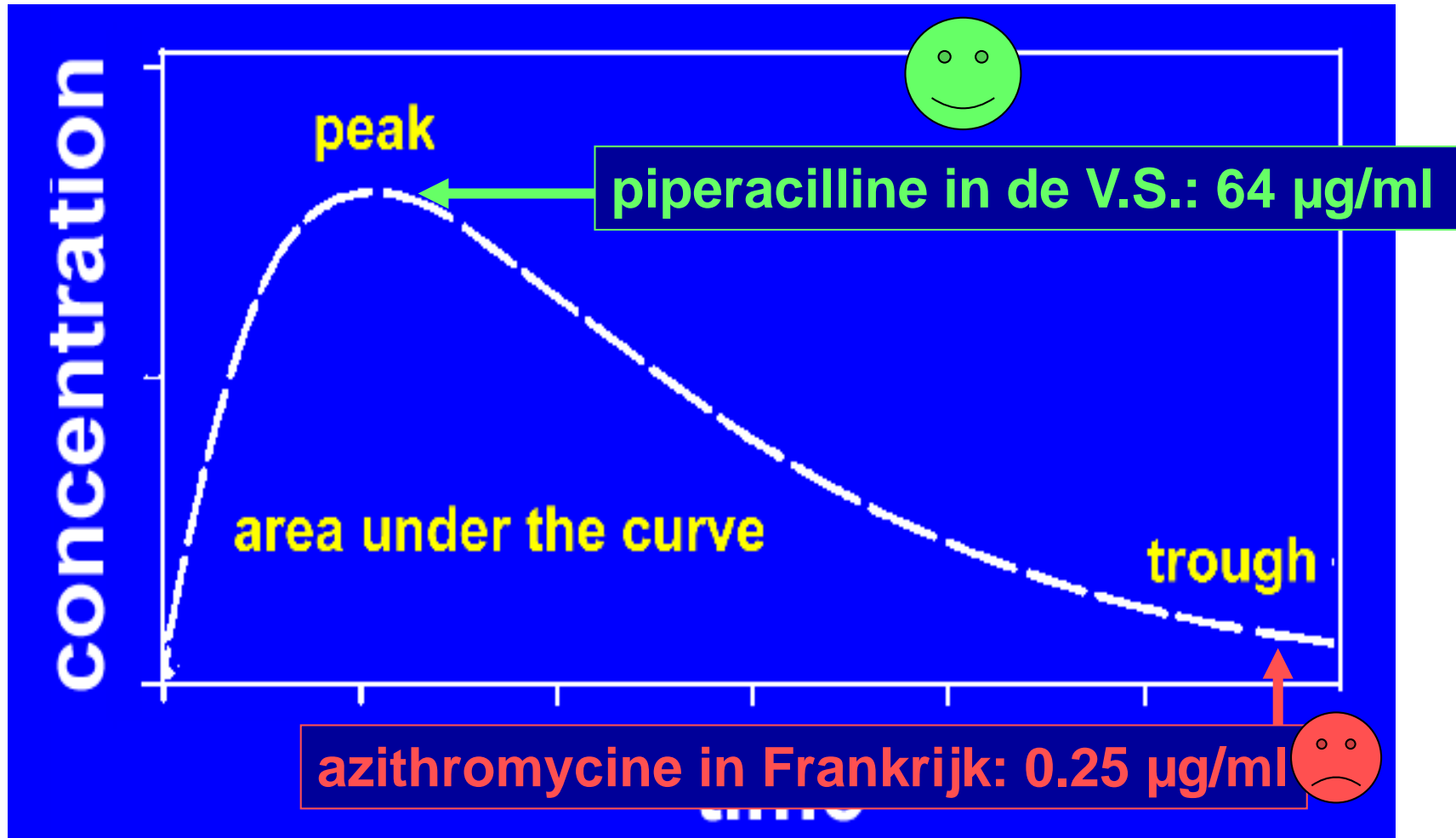
<sup>1</sup> kan omgezet worden in een MIC (zie verder); geautomatiseerde systemen gebruiken groeisnelheid...

Waar moet het breekpunt liggen in verband met serum concentraties?



# 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 / $\geq 4$
CA-SFM	Frankrijk	4 / $> 32$
CRG	Nederland	4 / $> 16$
DIN	Duitsland	2 / $\geq 16$
NWGA	Noorwegen	1 / $\geq 32$
SRGA	Zweden	0.5 / $\geq 2$
NCCLS	V.S.	8 / $\geq 64$

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

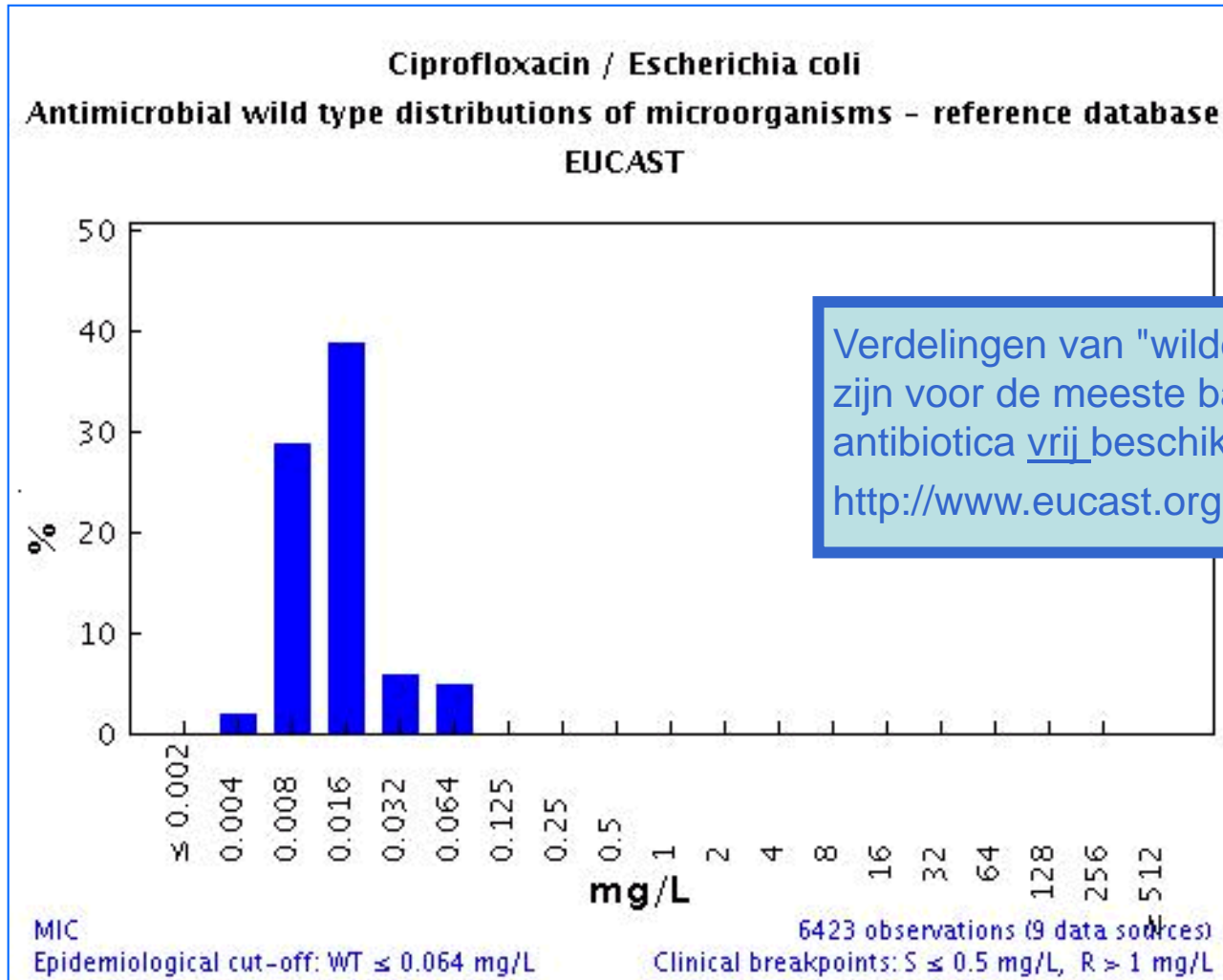
- **In Europa**

- **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 de groepen die zich buigen over gevoeligheidsbepalingen en epidemiologie van de resistentie
- de **Europese Unie adviseren** i.v.m. de gebruikte methoden en de interpretatie van de genomen maatregelen

- **In de wereld**

- met andere groepen (bv. CLSI [nieuwe naam van het NCCLS]) samenwerken teneinde een internationale consensus te bereiken over de methoden voor gevoeligheidsbepaling en, indien mogelijk, ook voor de breekpunten

# EUCAST 1<sup>ste</sup> stap: definitie van MIC verdelingen voor epidemiologische "cut off" waarden ("wilde stammen")

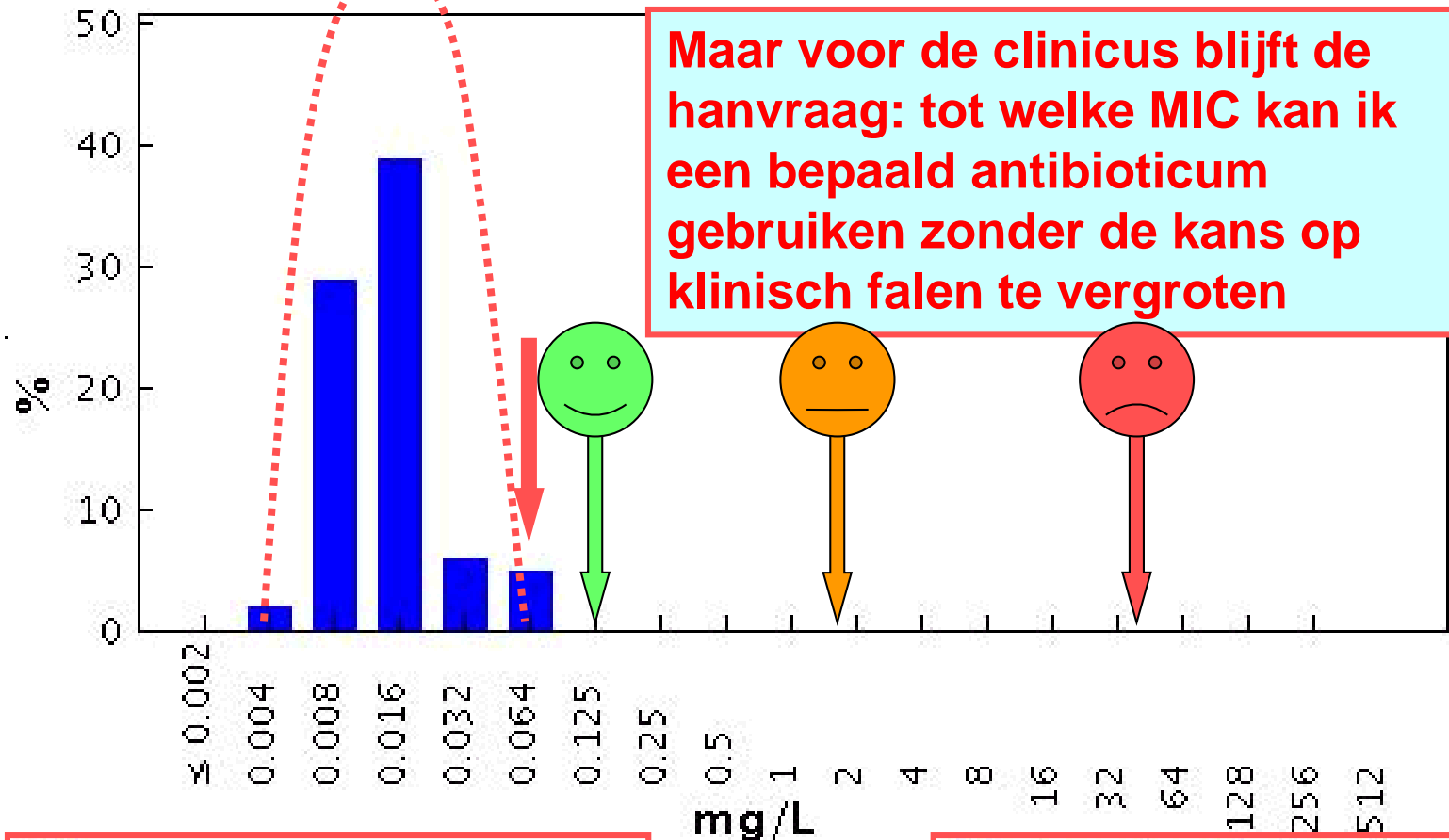


Epidemiologische "cut-off" waarden veranderen **niet** naargelang de omstandigheden ...

# Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



Maar voor de clinicus blijft de hanvraag: 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>

# 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 <sup>1</sup>	0.5	1	5	22	19
Levofloxacin	1	2	5	22	19
Moxifloxacin	0.5	1	5	20	17
Nalidixic acid (screen)	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	30	16 <sup>A</sup>	16 <sup>A</sup>
Norfloxacin	0.5	1	10	22	19
Ofloxacin	0.5	1	5	22	19

**Deze zijn VEEL lager dan CLSI (huidige) breekpunten die tussen 1 – 2 – 4 (ciprofloxacine) en 2 – 4 – 8 (ofloxacine) liggen**

**maar dicht bij de PK/PD breekpunten...**

# PK/PD breekpunten voor fluorochinolonen

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**

# 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.*

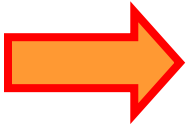
voor (bijna) alle antibiotica zijn EUCAST breekpunten nu vrij beschikbaar op <http://www.eucast.org> (surf naar "Clinical breakpoints")

Ook de meeste recente !

## 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

Waarom zo laag ?



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

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

Waarom zo laag ?

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.

Om ESBL met te hoge MIC uit te sluiten ...

# En voor *Pseudomonas*...

## *Pseudomonas* spp.

	MIC breakpoint (mg/L)	
	S ≤	R >
Piperacillin <sup>1</sup>	16	16
Piperacillin-tazobactam <sup>1,2</sup>	16	16
Ticarcillin <sup>3</sup>	16	16
Ticarcillin-clavulanate <sup>2, 3</sup>	16	16
Cefepime	8 <sup>1</sup>	8
Ceftazidime	8 <sup>1</sup>	8
Doripenem	1	4
Ertapenem	-	-
Imipenem	4 <sup>1</sup>	8
Meropenem	2	8
Ciprofloxacin	0.5	1
Levofloxacin	1	2

Oude piperacilline NCCLS breekpunten voor *Pseudomonas* waren S ≤ 64 en R ≥ 128 !!!

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

## 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 respectieve 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 (**bel uw leverancier...**)... en elk systeem zal in 2010 geadapteerd worden...
- 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*)  
stuurt de operatie...**


**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 (Voorzitter: Prof. J. Van Eldere [UZ Gashuisberg])**


**Meer en meet labos zijn aan te veranderen van CLSI tot EUCAST**


**Les francophones en Nederlandstaligen gaan akkoord !!**


# EUCAST in Europa in 2012

## % Laboratories

 >50%

 10-50%

 <10%

 No information 2012



Countries not on the map:

 Australia

 Iceland

 Israel

# 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
<b>PUBLIC</b>		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...

Dit geldt al voor

- **tigecycline**, daptomycine, **doripenem**, **ceftaroline**...
- en alle moleculen die de registratieprocedure nu doorlopen

# EMA – EUCAST for new drugs

- Antibiotics already registered
  - Tigecyclin
  - Daptomycin
  - Telavancin
  - Ceftaroline
  - Ceftobiprole (decentralized procedure)
  - Bedaquilin (antituberculosis agent)
- Antibiotics in process
  - Oritavancin (lipoglycopeptide in “once” administration)
  - Dalbavancin (lipoglycopeptide in “once-a-week” administration)
  - Tedizolid (oxazolidinone with less myelotoxicity and shorter duration of treatment)
  - ...
- Several other antibiotics were withdrawn  
(one fluoroquinolone, one diaminopyrimidine)

# Therapeutic Drug Monitoring ?

- $\beta$ -lactamen:  $fT > MIC = 30$  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:

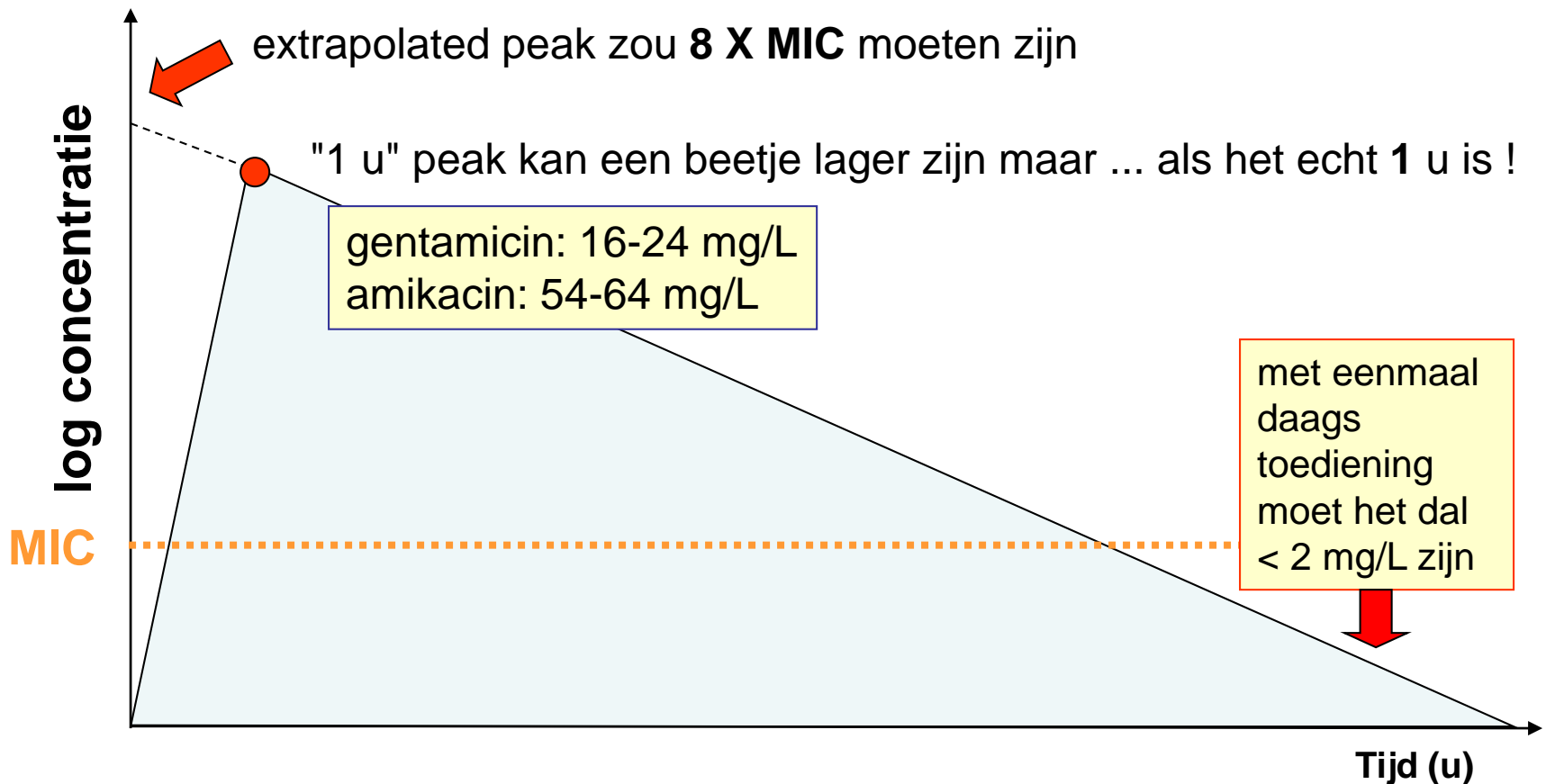
## Enterobacteriaceae

Aminoglycosides <sup>1</sup>	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

- Piek moet tenminste 16 (gentamicin) to 64 (amikacin) mg/L om de limiet van gevoeligheid ( $\leq S$ ) te bereiken

# Therapeutic Drug Monitoring: aminoglycosiden (2)

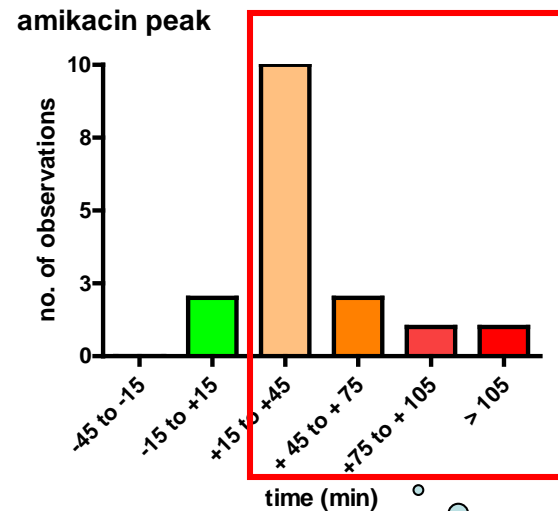
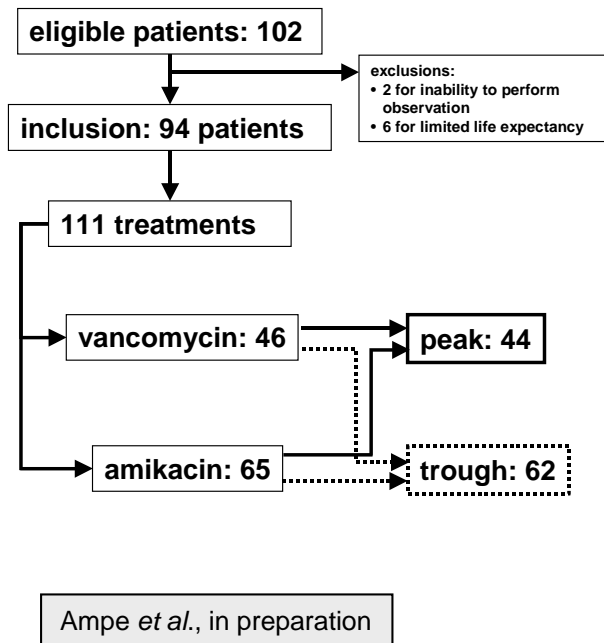
Aminoglycosiden (korte halfwardetijd !):



# Therapeutic Drug Monitoring: aminoglycosiden (3)

Aminoglycosiden: probleem met de piek is de correcte tijd !

Een "klinische apotheker" studie over "klassieke toediening" van amikacin (1 X / dag en "piek en dal" staalname)



meestal stalen werden NIET binnen de correcte tijdsperiode afgenomen...



# Therapeutic Drug Monitoring: aminoglycosiden (4)

Aminoglycosiden: de "Nicolau" nomogram met ~ 8 u staalname

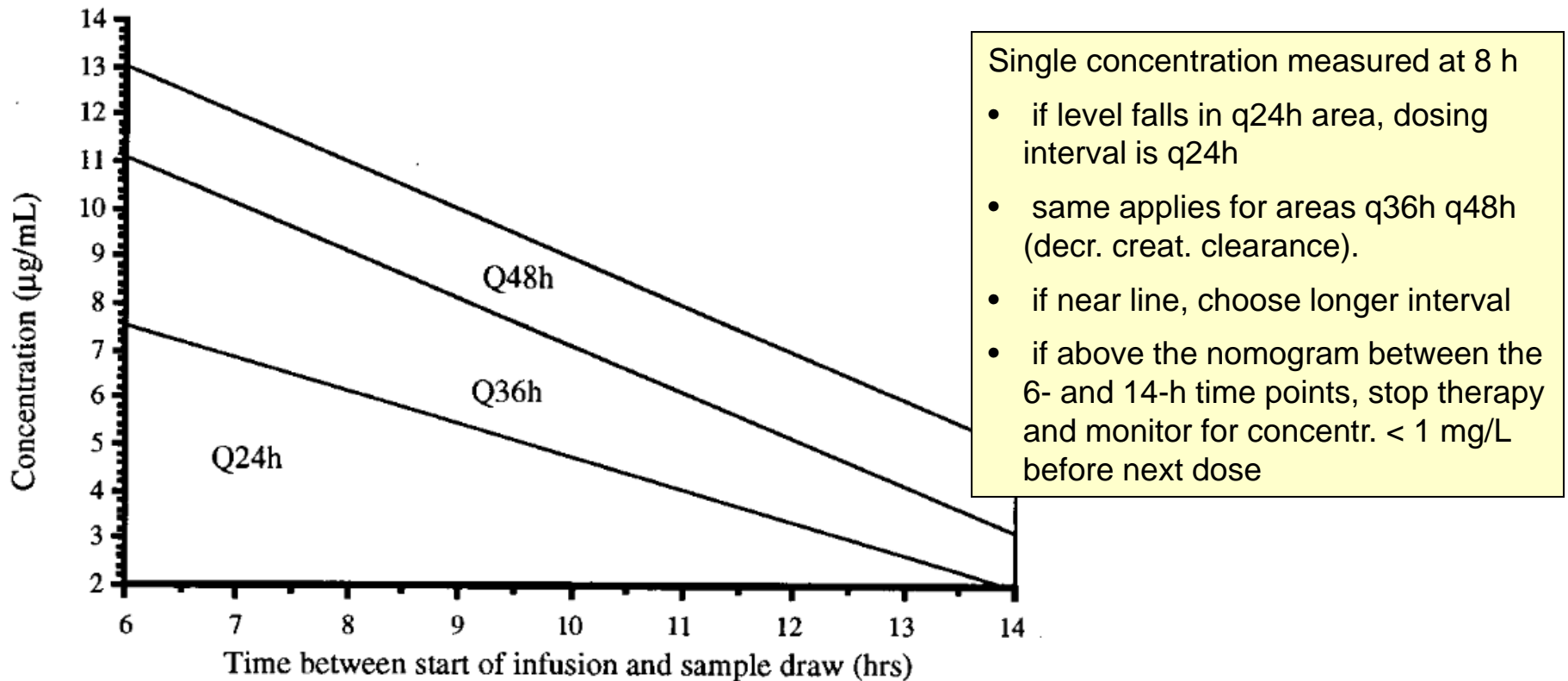


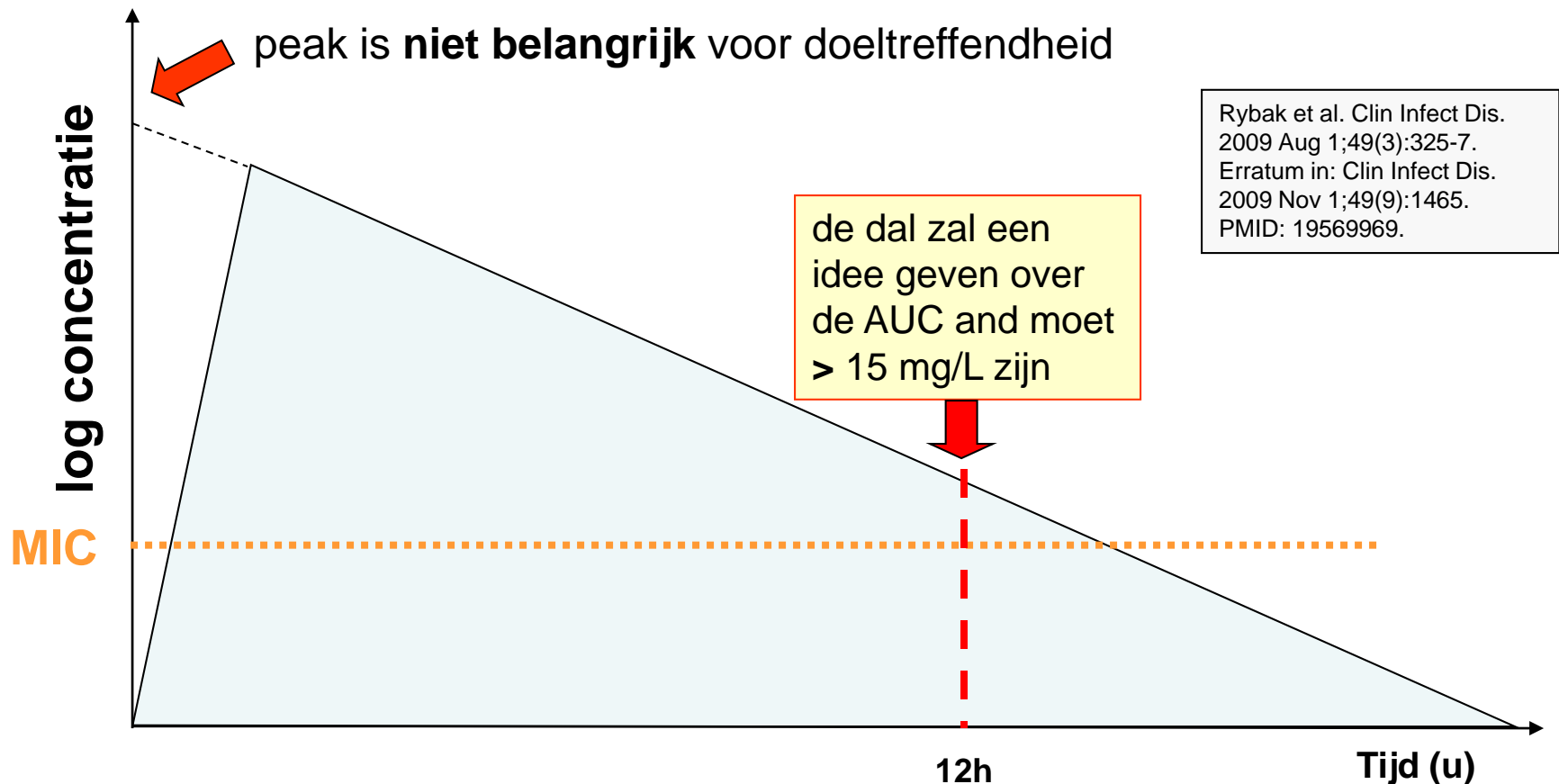
FIG. 1. ODA nomogram for gentamicin and tobramycin at 7 mg/kg.

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;

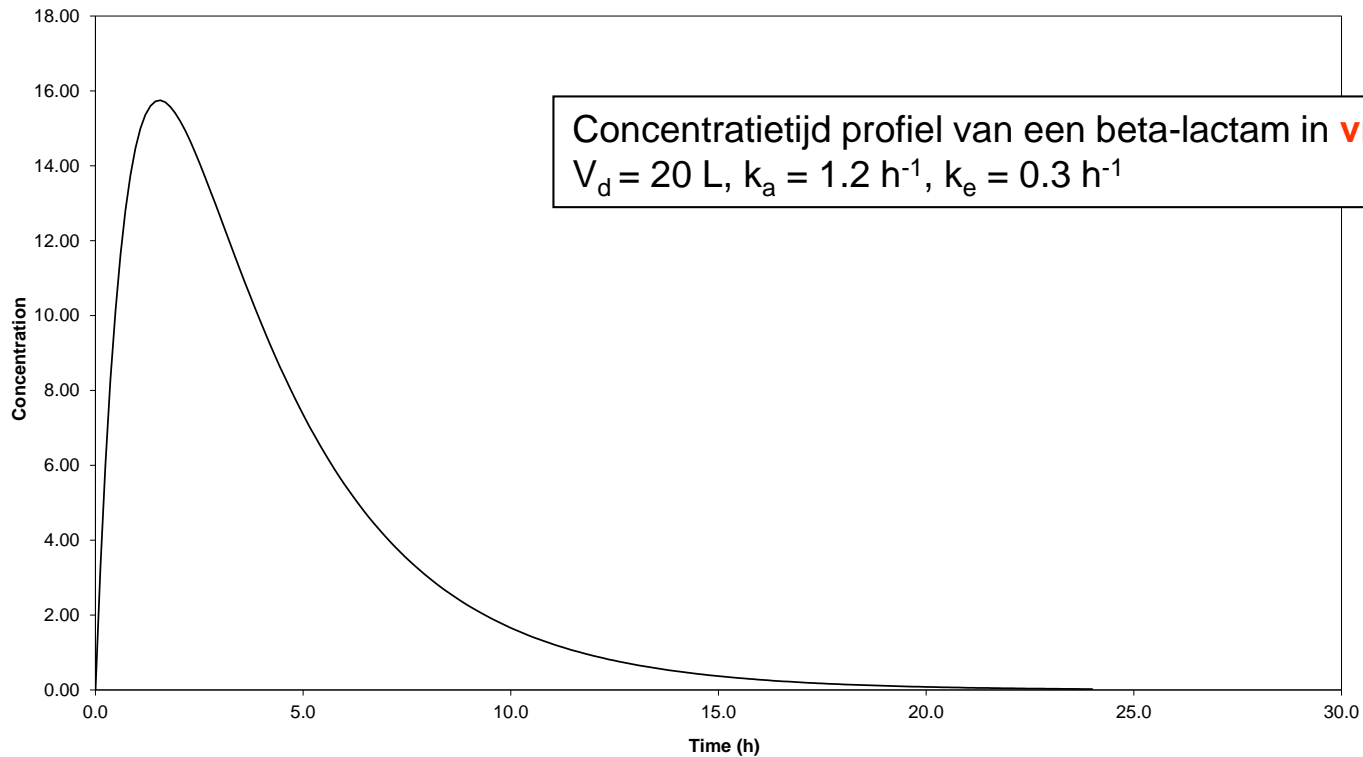
# Therapeutic Drug Monitoring: vancomycin

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

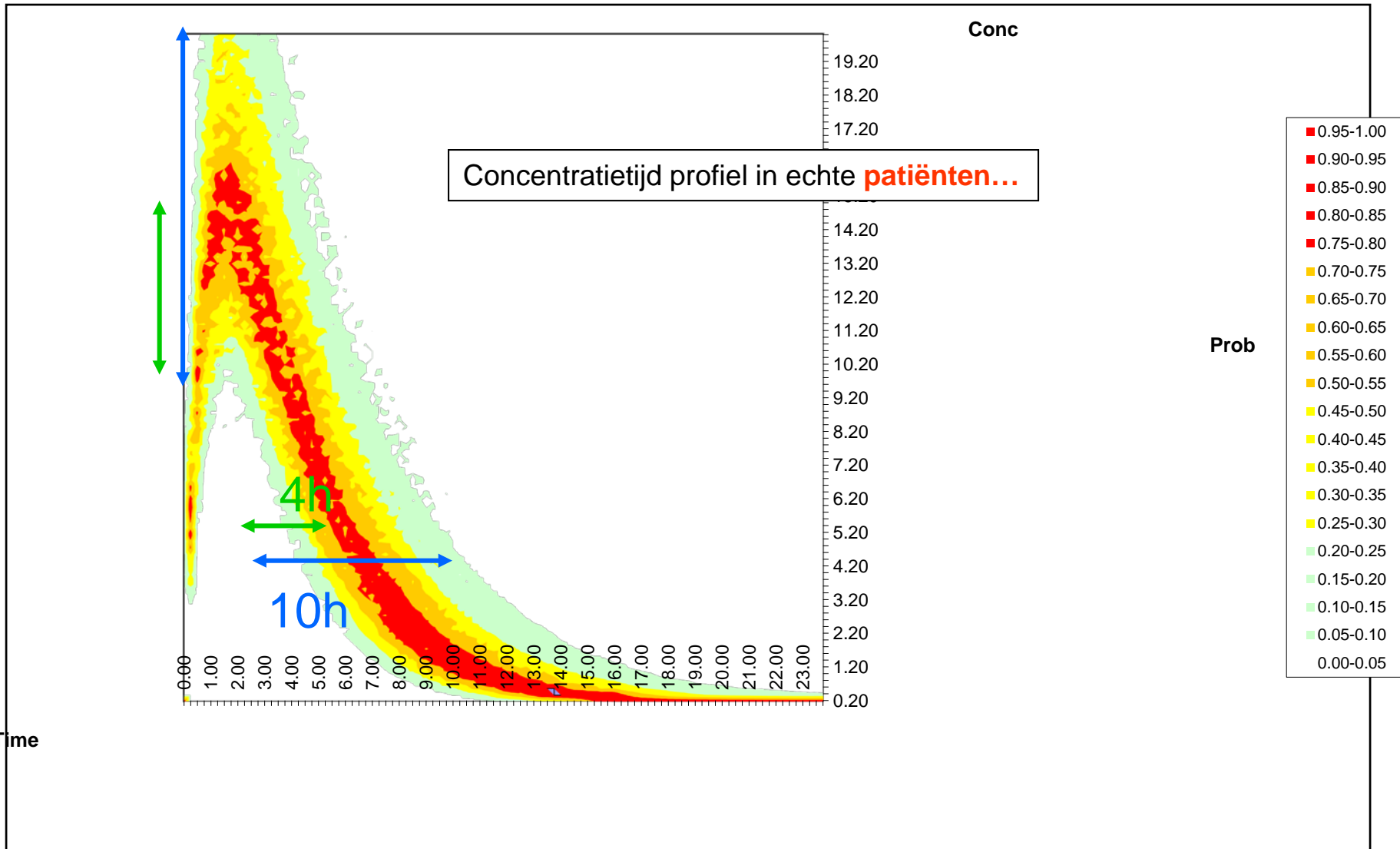
➤ dal is genoeg ...



# Moeten we $\beta$ -lactams serum spiegels volgen ?



# Dit is de realiteit ...





van J. Mouton, ISAP workshop

# Continu infuus ...

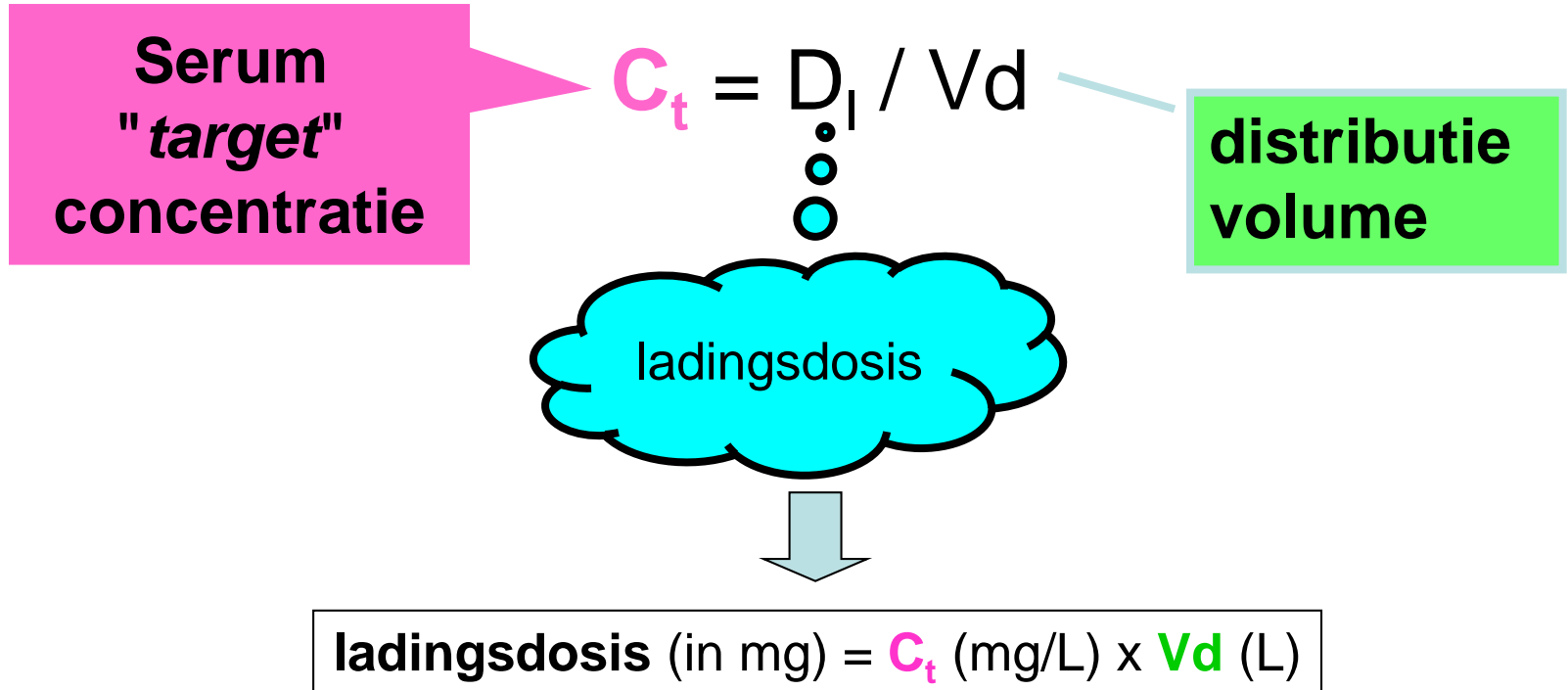


# Continu infuus: welke antibiotica ?

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

# Continu infuus in het praktijk:

## 1. ladingsdosis

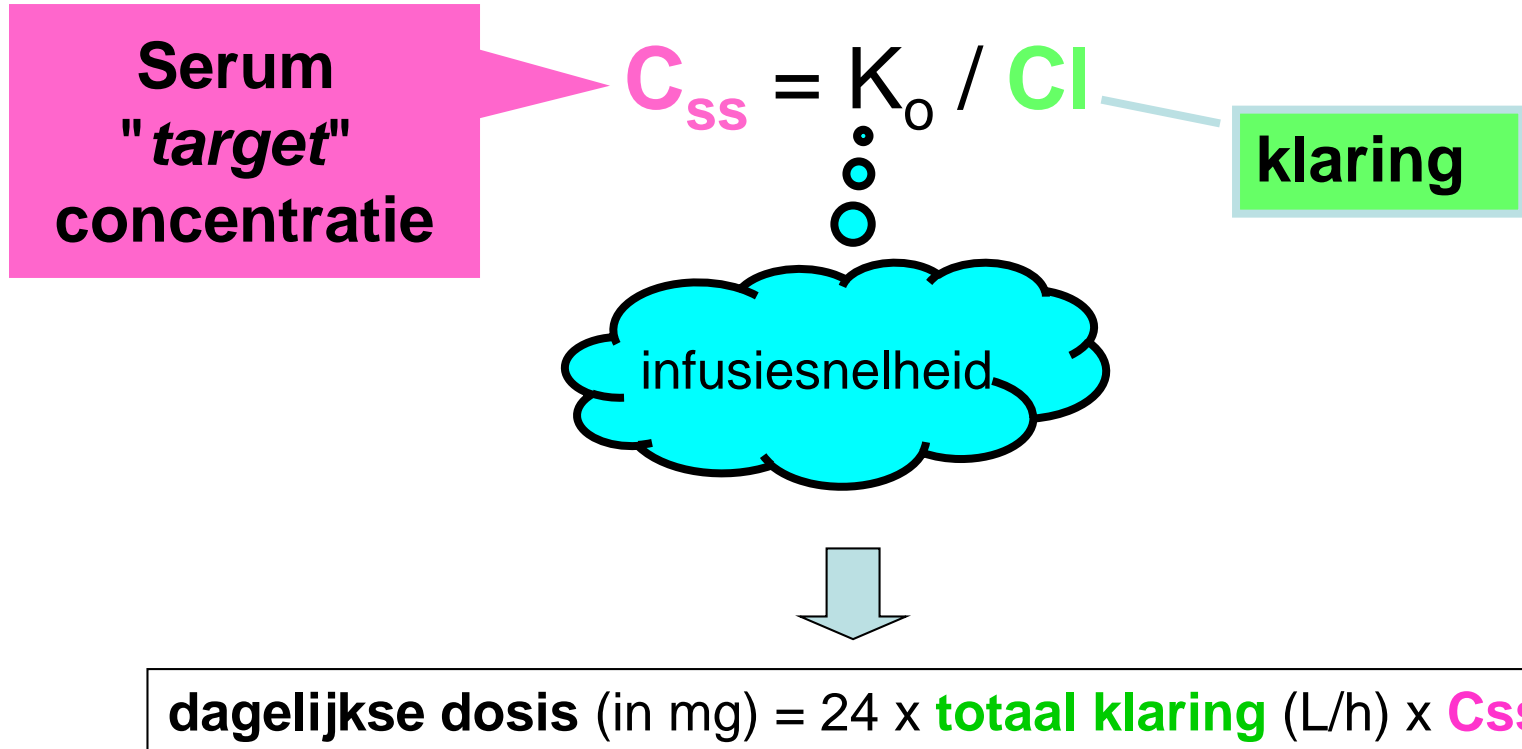


\* ladingsdosis is afhankelijk van het distributievolume, en dus, van het gewicht van de patient EN zijn/haar medische situatie...

Typische distributievolumes:

- $\beta$ -lactam: 0.2 - 0.4 L/kg
- vancomycine: 0.7 - 0.8 L/kg

# Continu infuus in het praktijk: 2: infusie

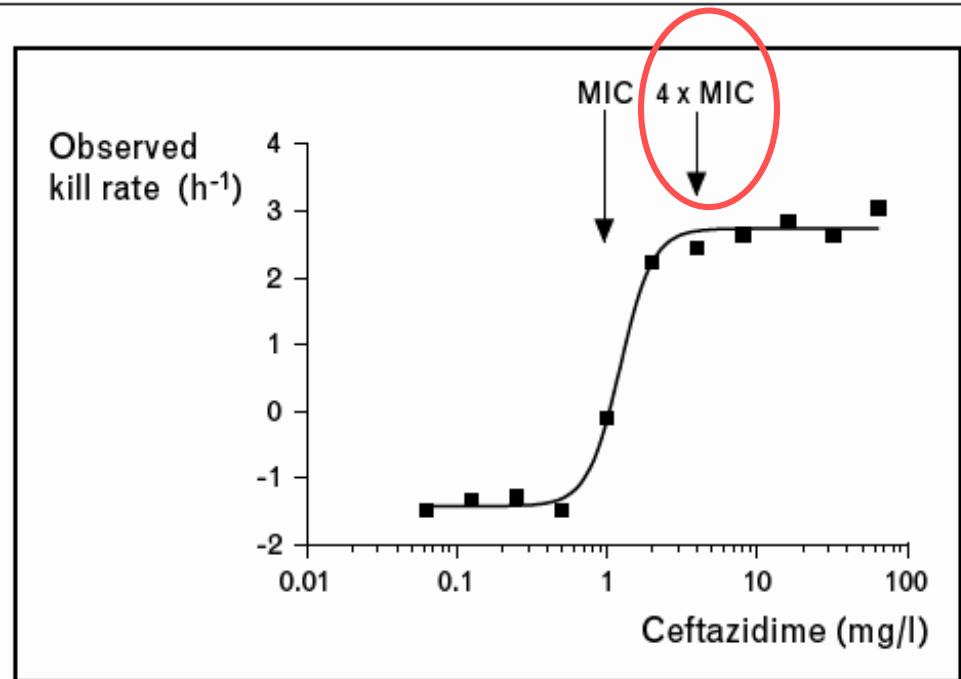


\* gedurende de infusie is dosis uitsluitend afhankelijk van de klaring (dus is het gewicht niet meer van belang)



# $\beta$ -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 $\beta$ -lactam antibiotica: een voorbeeld...



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



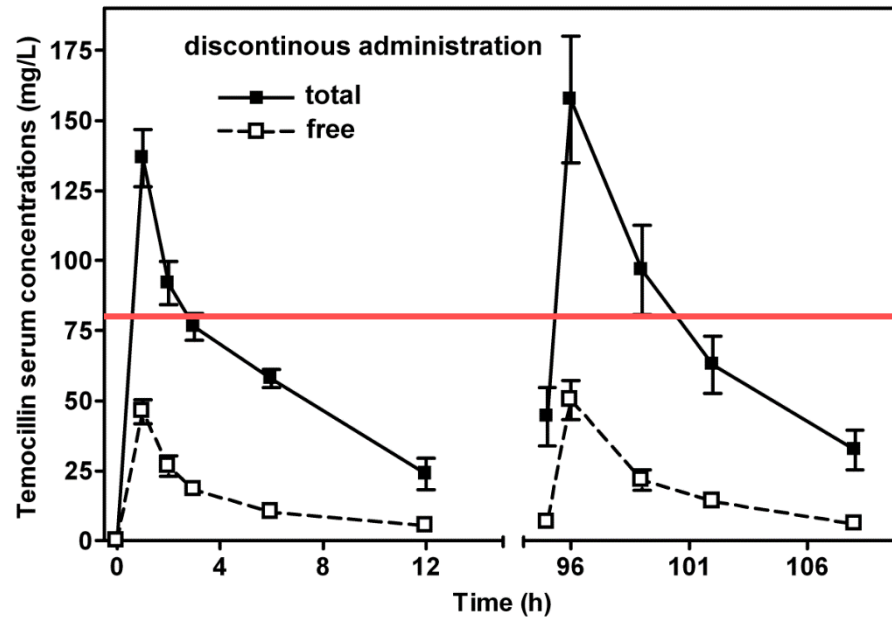
V. Basma, R. de Jongh, F. Van Bambeke, M.P. Mingeot-Leclercq, P.M. Tulkens  
(Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;  
Dienst voor intensieve zorgen, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk; Belgium)

- **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)

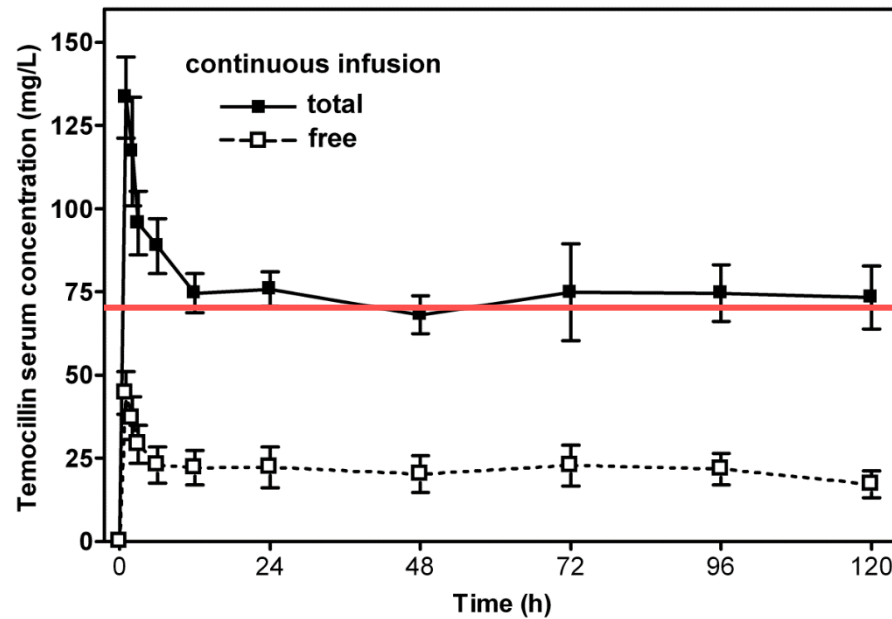
[drug diluted in 48 ml of water; infusion through motor-operated syringe at a rate of 2 ml/h; temperature: 25°C or lower].

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

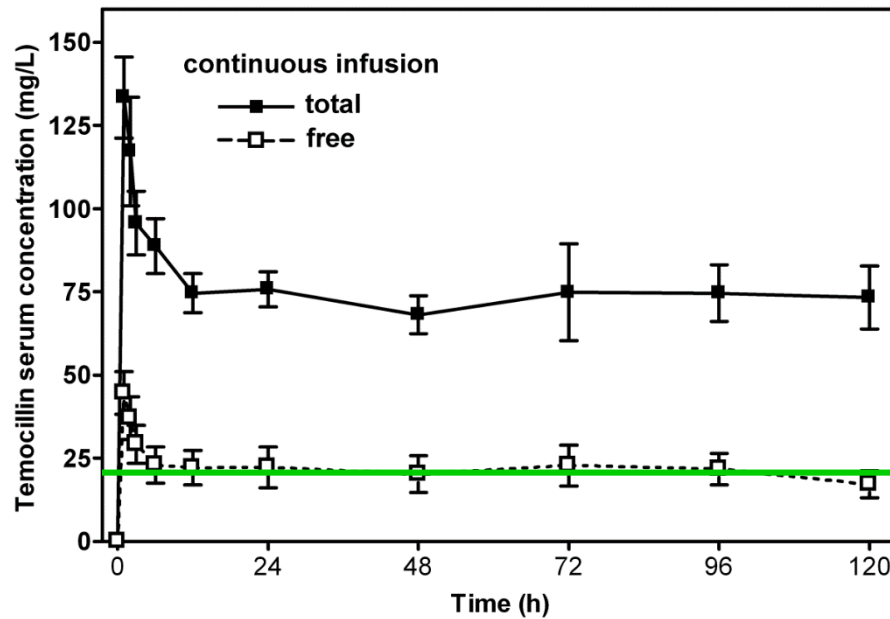
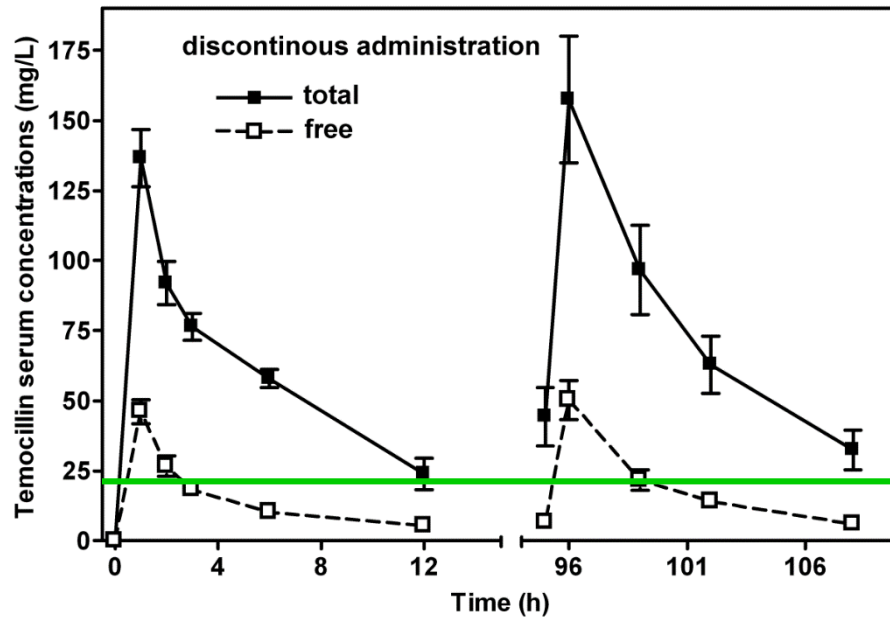
# Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag



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



# Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag



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

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



## 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 !



# Is continu infuus mogelijk voor alle $\beta$ -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) en **temocilline** (JAC 2008;61:382-8) en zijn beschikbaar bij ons voor **vancomycine**
- **stabiliteitgegevens**: zie dezelfde publicaties en ook AAC 2002;46:2327-32 en Curr Opin Crit Care. 2007;13:598-606.

# 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)



# 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?

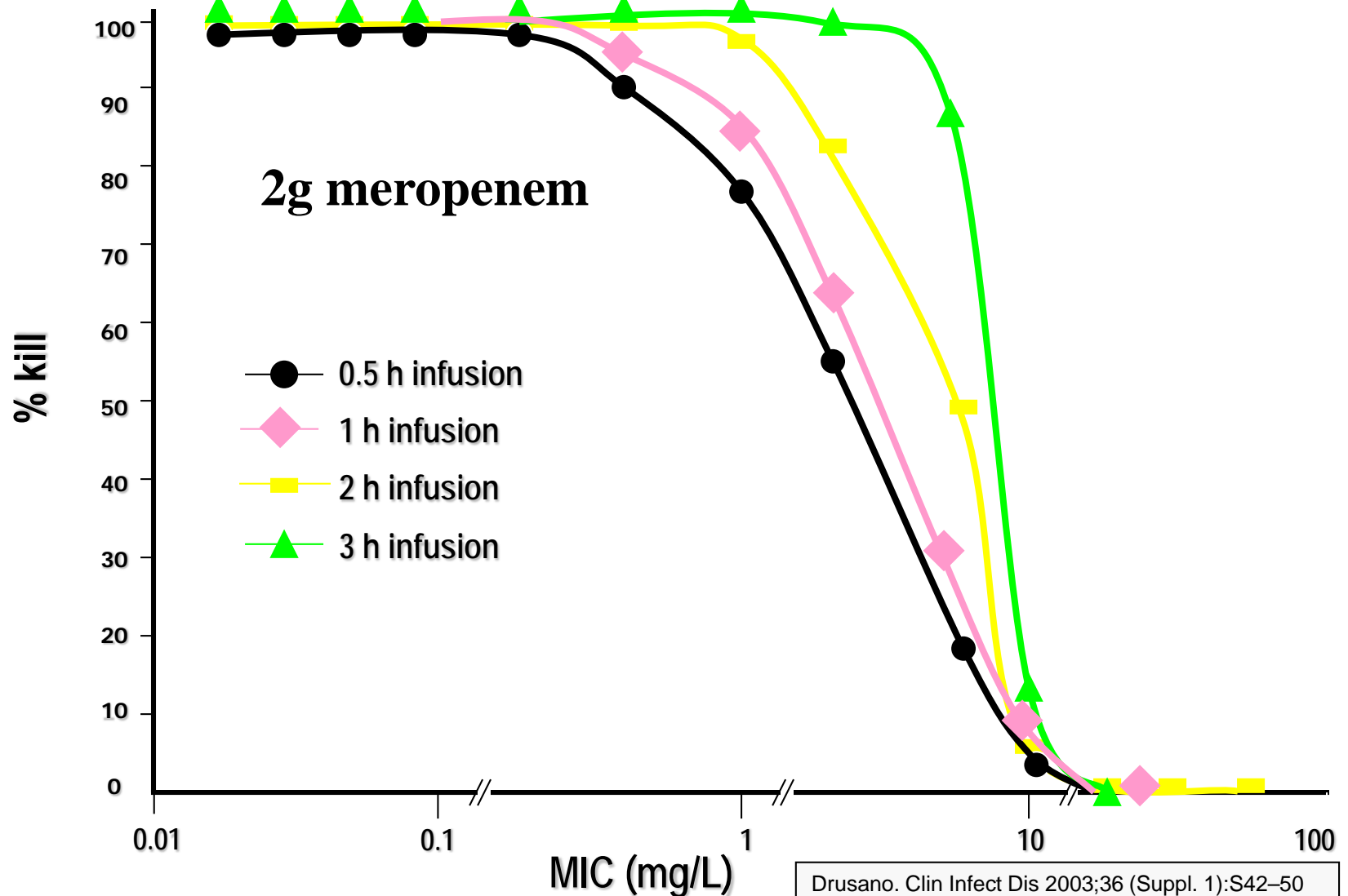
Bruno Van Herendael<sup>1\*</sup>, Axel Jeurissen<sup>2</sup>, Paul M Tulkens<sup>3</sup>, Erika Vlieghe<sup>4,5</sup>, Walter Verbrugghe<sup>6</sup>, Philippe G Jorens<sup>6</sup> and Margareta Ieven<sup>1</sup>

### 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

# Verbeterde potentieel doeltreffendheid van meropenem door een 3 u infuus in vergelijking met standard 0.5 u infuus



# 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

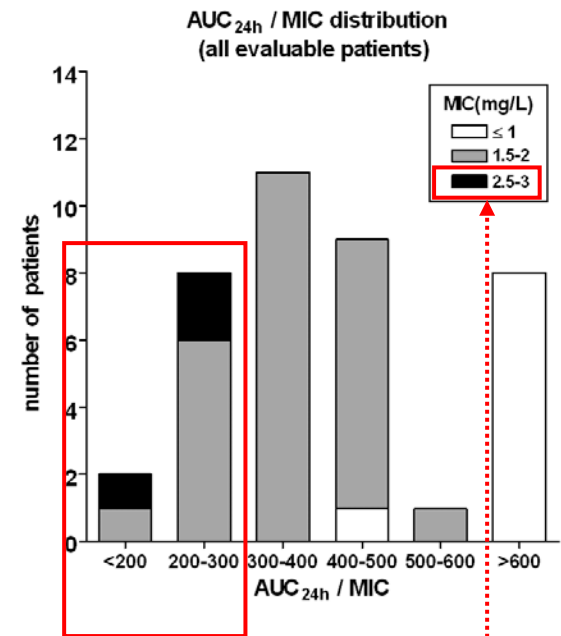
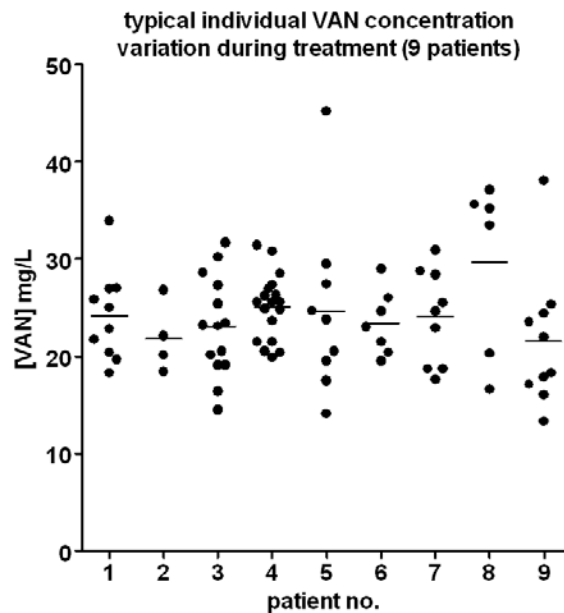
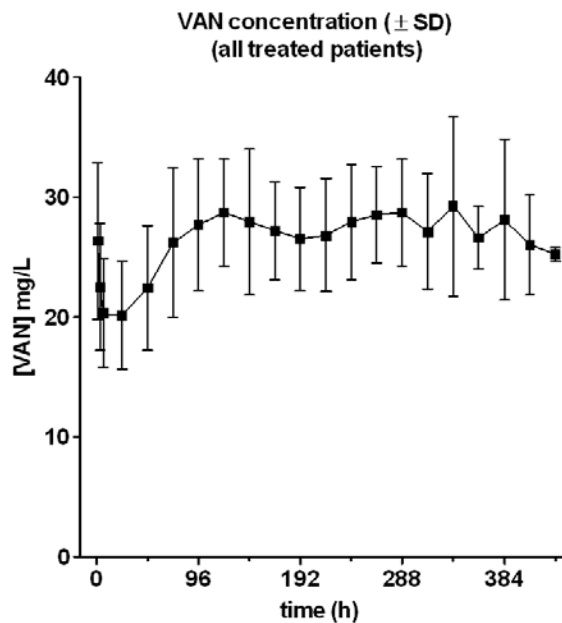
streptograminen

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

Dag dosis  
optimaliseren

Wat kan U doen ?...

# Ervaring met vancomycin in continu infuus in Mont-Godinne



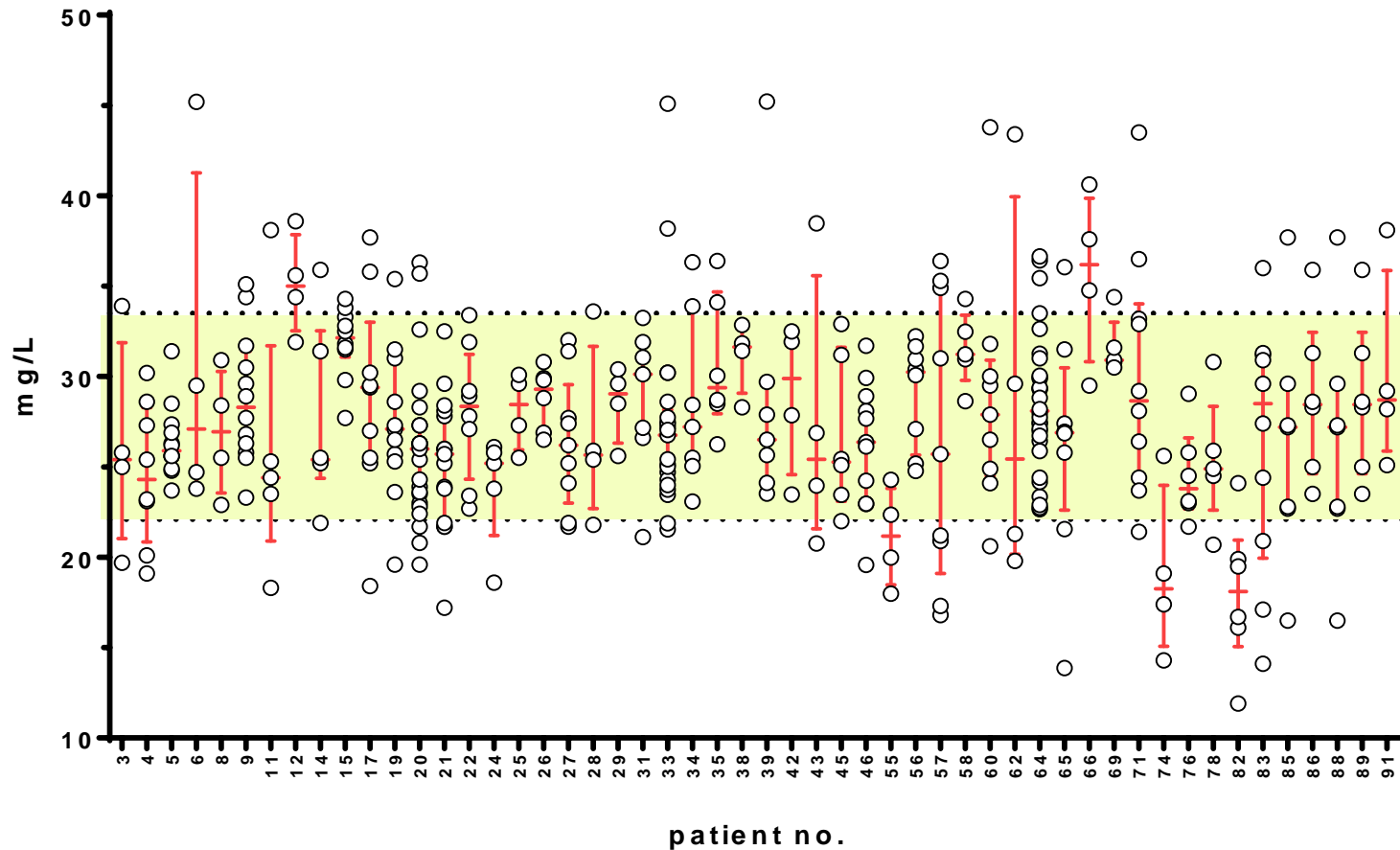
- 54 patients (40 documented infections)
- target concentration: 25-30 mg/L
- loading dose: 20 mg/kg;
- infusion rate: 2.5 g/day  
(adapted to renal function and corrected by therapeutic drug monitoring)

patiënten met  
risico van  
onvoldoende  
"target  
attainment"

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

# Maar hoge variatie in serum spiegels

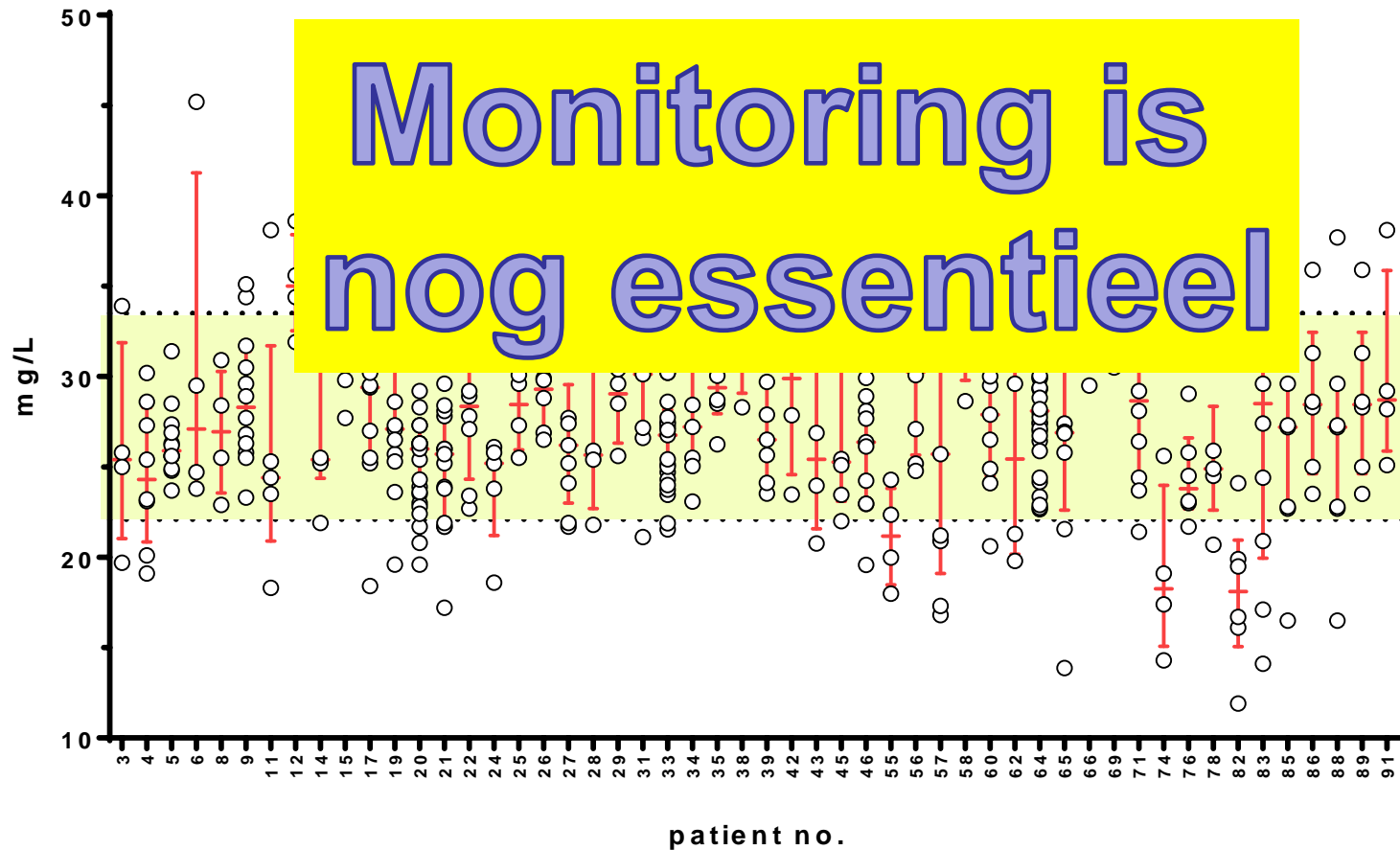
sucessive vancomycin serum levels values in individual patients  
with > 3 determinations after the first 96h of treatment (n = 52)



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

# Maar hoge variatie in serum spiegels

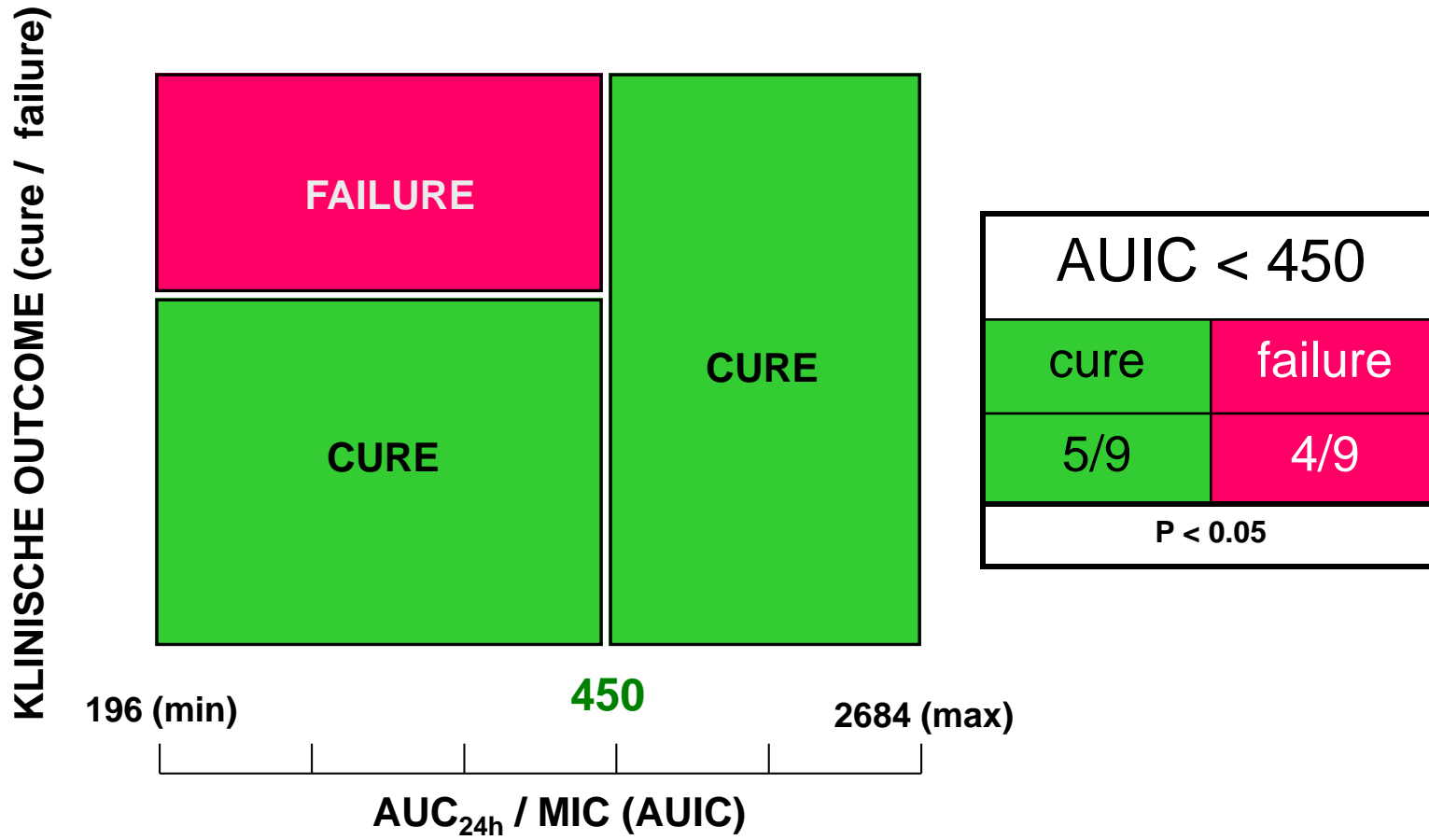
successive vancomycin serum levels values in individual patients  
with > 3 determinations after the first 96h of treatment (n = 52)



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

# PK/PD en resistentie: Hoe kunnen we er tegen vechten (in enkele dias)



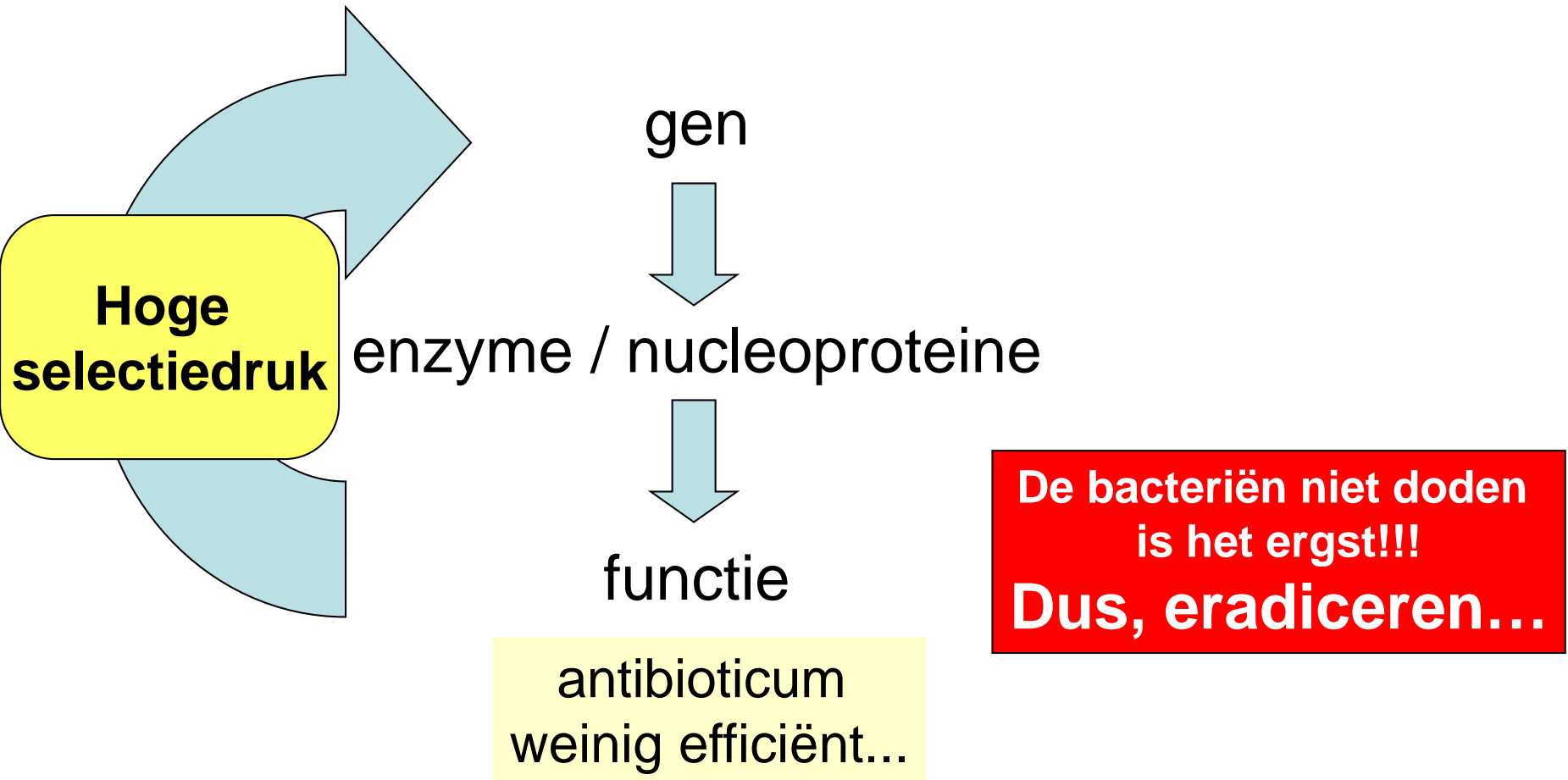
- Eradiceren
  - Mutaties
  - Effluxpompen
- Concentratie die mutaties en/of efflux voorkomt
- En in de praktijk (voorbeeld met chinolonen)...



# De vier reden om te eradiceren...

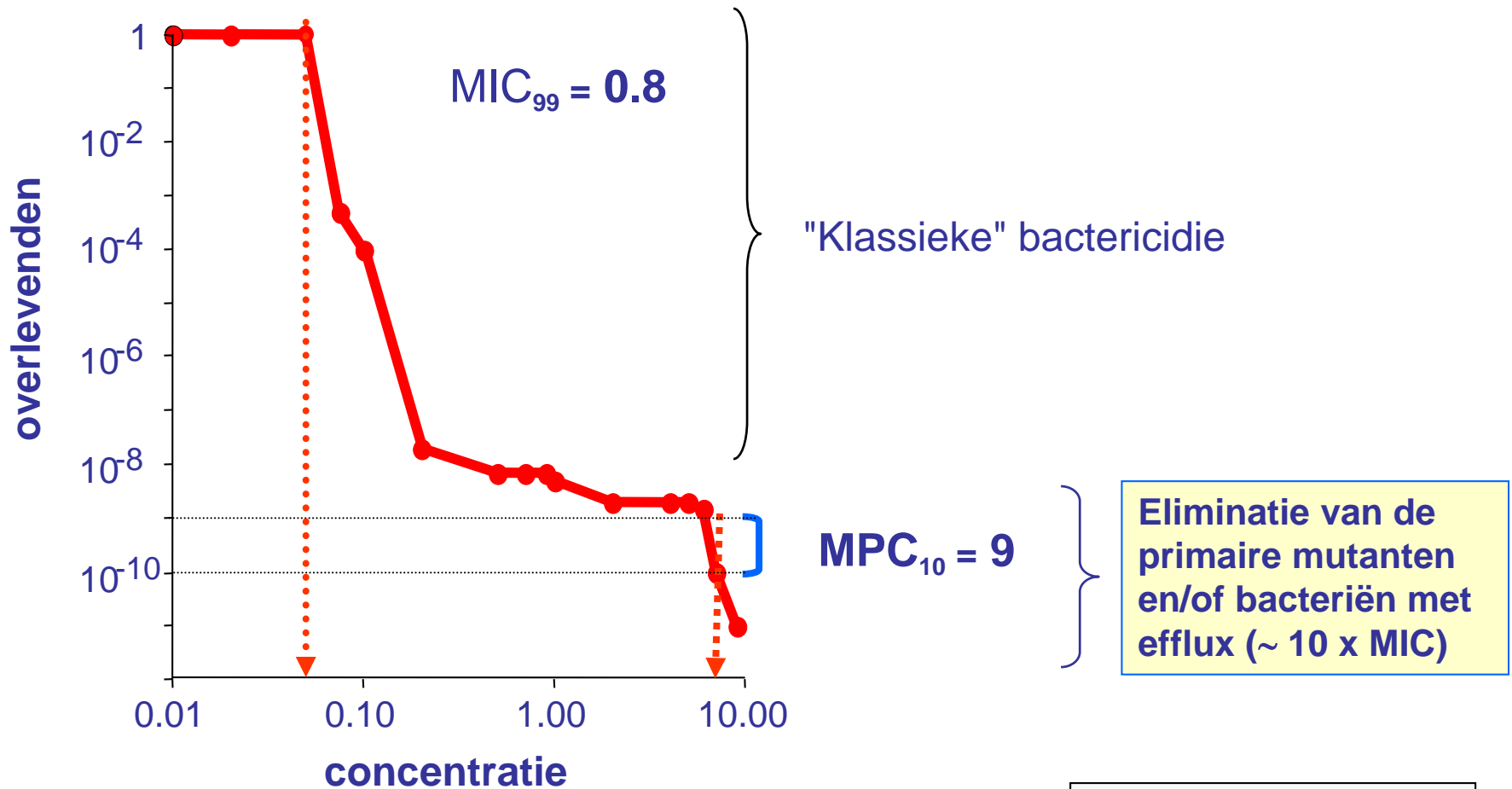
- Dode bacteriën muteren niet meer...  
(eenvoudige toepassing op de principes van Darwin...)
- Als ze dood zijn kunnen ze hun buur niet meer gaan contamineren...  
(basisprincipe van acties in de epidemiologie...)
- Hoe dan ook, als Pasteur gelijk heeft (en hij heeft gelijk...), moet men de ziekteverwekker 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...



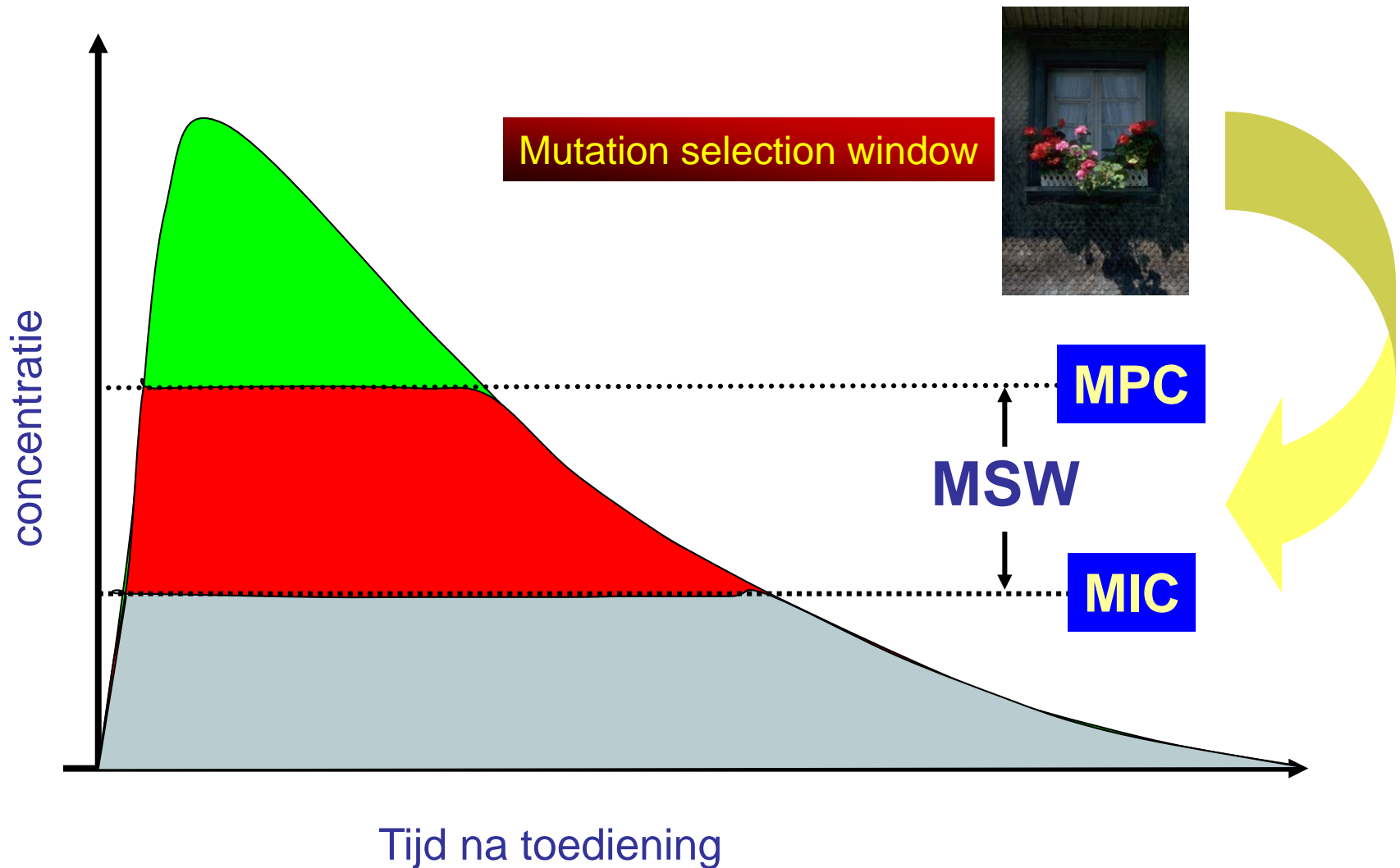
# Concentratie die mutaties / efflux voorkomt... (Mutation Preventing Concentration [MPC])

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



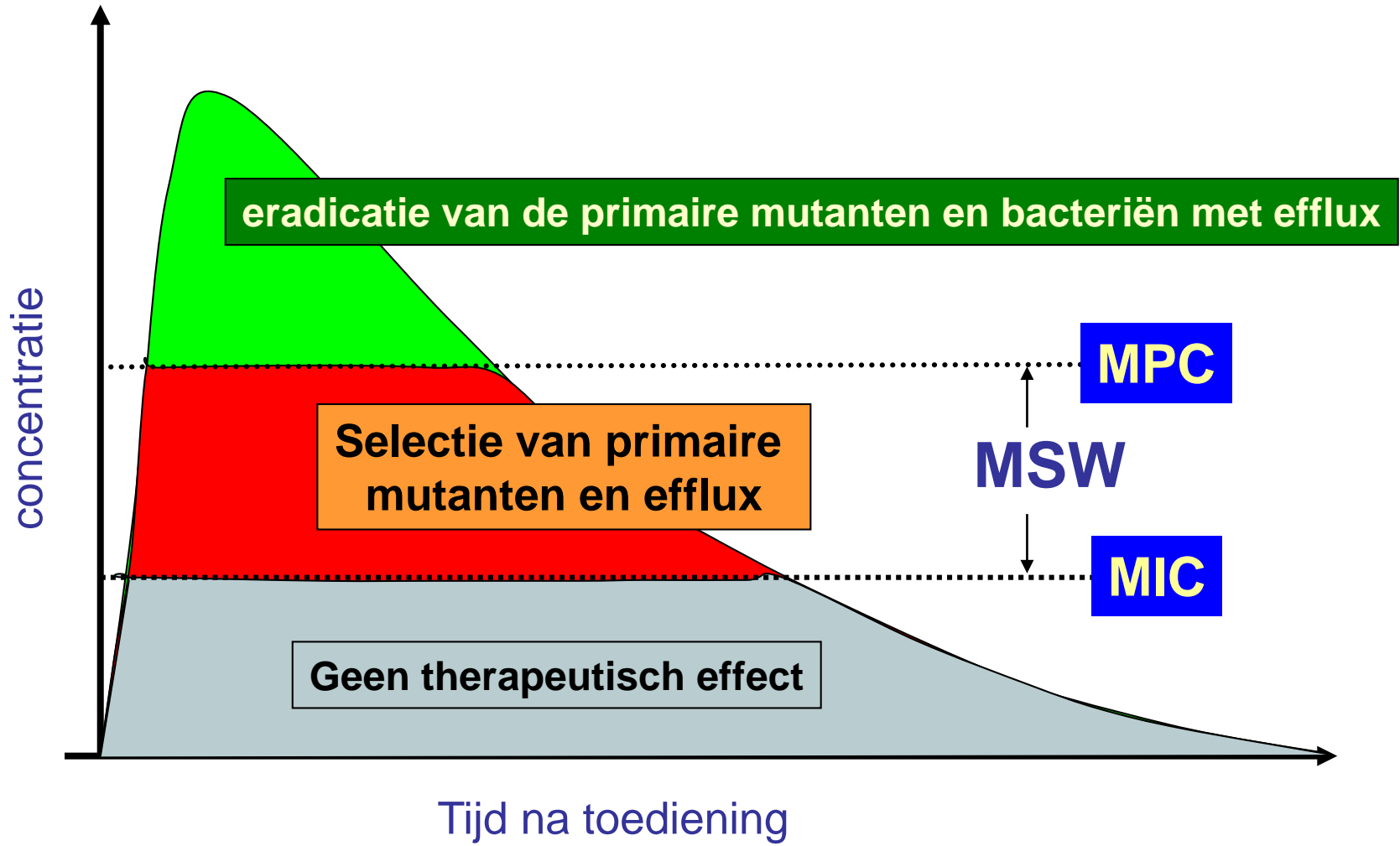
Dong et al; AAC 43:1756-1758

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



concept overgenomen van Drlca & 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

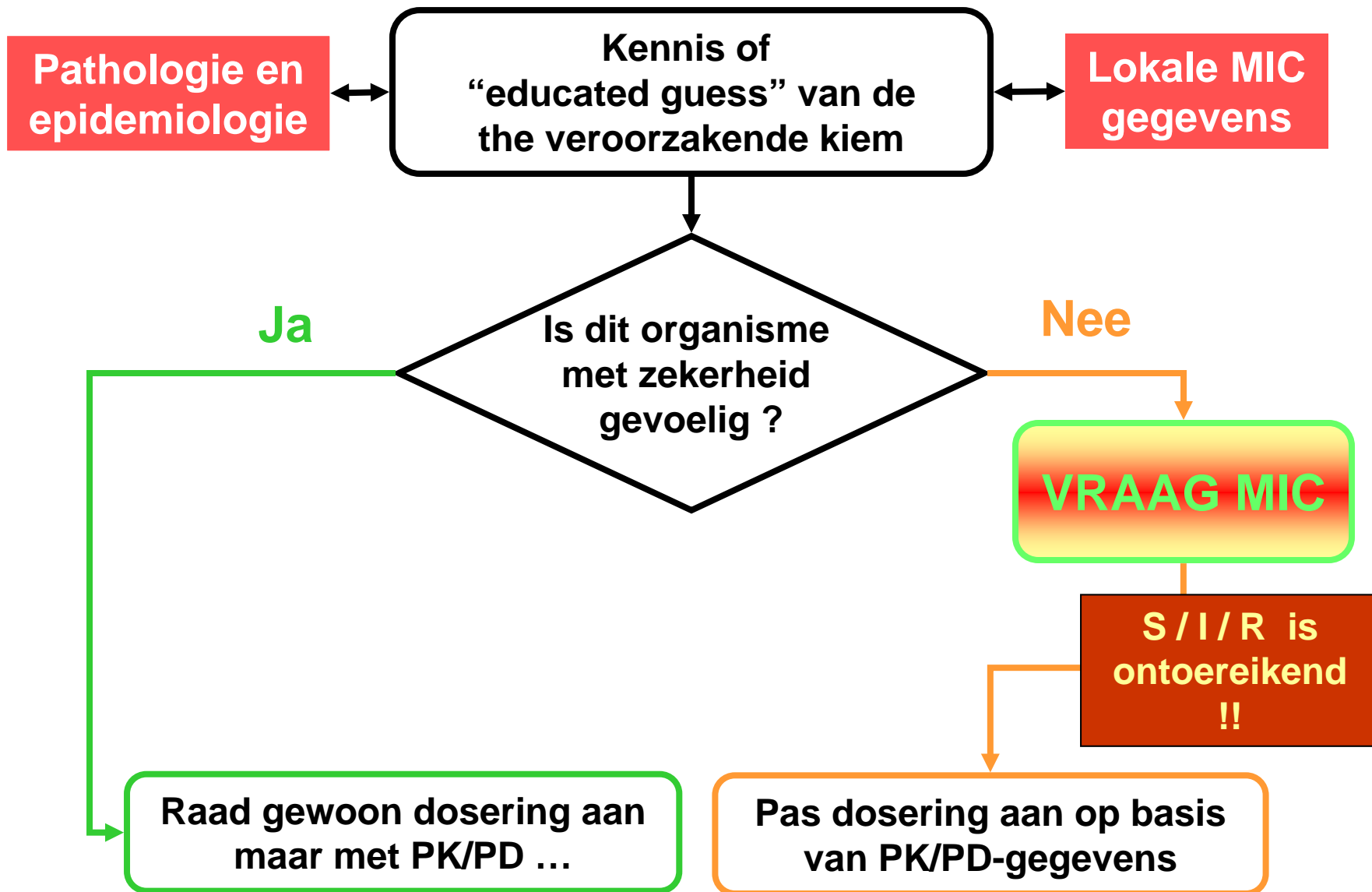
- vancomycine (selectie van zo-genoemd "hetero-VISA")
- tigecycline en macroliden (overexpressie of efflux pompen)

**$AUC_{24h} / MIC = 125$**  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

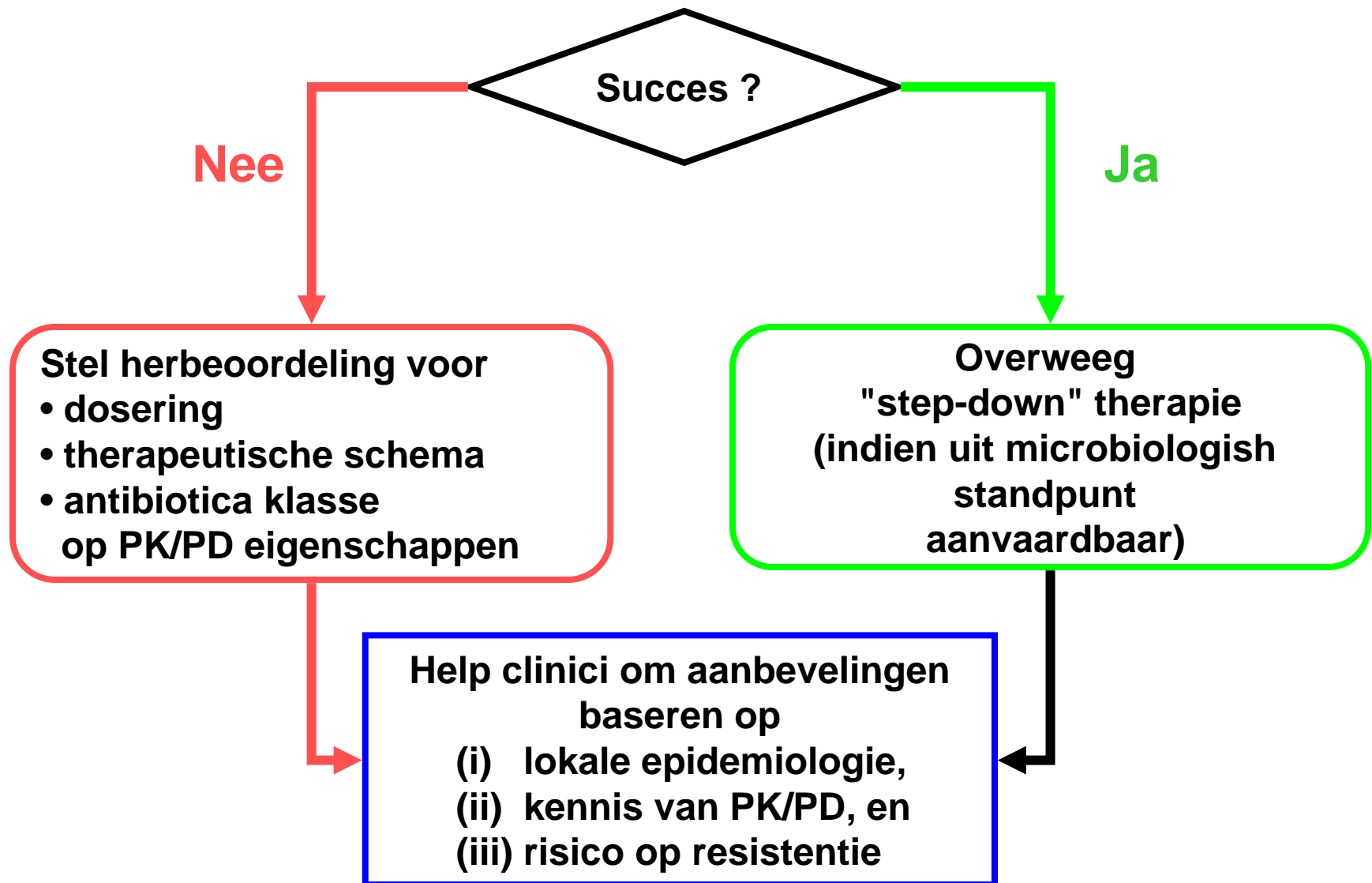
Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM.  
Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005 Apr;11(4):256-80. PMID: 15760423

# 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 het praktijk ...

# 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, 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, ...)
- Els Ampe (voor discussies en taal herziening) ... en veel werk met vancomycin en klinische farmacie

# Enkele referenties (PDF \* )...

## • Inleiding naar PK/PD

- Van Bambeke *et al.* **Optimisation des traitements antibactériens sur base des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques.** Louvain Médical (1999) 118:43-63.
- Craig W. **Does the dose matter?** Clin Infect Dis. 2001 Sep 15;33 Suppl 3:S233-7.
- Drusano GL **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials.** Clin Infect Dis. 2007 Jul 15;45 Suppl 1:S89-95
- Mouton JW *et al.* **Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update.** J Antimicrob Chemother. 2005 May;55(5):601-7
- Amsden *et al.* **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents.** Principles and Practice of Infectious Diseases (Mandell et al. ed.) on-line version (2011)

## • Animal models

- Andes & Craig. **Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review.** Int J Antimicrob Agents. 2002 Apr;19(4):261-8.

## • Fluorochinolonen en PK/PD

- Van Bambeke *et al.* **Quinolones in 2005: an update.** Clinical Microbiology and Infection (2005) 11:256-280 - Erratum published: 11:513, 2005.

## • $\beta$ -lactamen: PK/PD

- MacGowan A. **Revisiting Beta-lactams - PK/PD improves dosing of old antibiotics.** Curr Opin Pharmacol. 2011 Oct;11(5):470-6. Epub 2011 Aug 19. Review. PubMed PMID: 21862409.

## • Efflux pompen en resistentie

- Mesaros *et al.* **Actieve efflux van antibiotica en bacteriële resistentie: actualisatie en implicaties** Tijdschrift voor Geneeskunde (2005) 61:1407-1417

## • "Mutant prevention concentration" / PK/PD en Resistentie

- Zhao & Drlica. **A unified anti-mutant dosing strategy.** J Antimicrob Chemother. 2008 Sep;62(3):434-6
- Mouton *et al.* **Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective.** Drug Resist Updat. 2011 Apr;14(2):107-17. PubMed PMID: 21440486.
- Jacobs MR. **Combating resistance: application of the emerging science of pharmacokinetics and pharmacodynamics.** Int J Antimicrob Agents. 2007 Dec;30 Suppl 2:S122-6. Review. PubMed PMID: 17936592.

## • Continu infuus van antibiotica

- Ampe *et al.* **Implementation of a protocol for administration of vancomycin by continuous infusion: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicological aspects.** International Journal of Antimicrobial Agents (2013) 41:439-446
- Van Herendael *et al.* **Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: the new holy grail for beta-lactams and vancomycin?** Annals of Intensive Care (2012) 2:22

\* beschikbaar op <http://www.facm.ucl.ac.be/facm-conferences-nl.htm>