

## Farmacokinetiek en farmacodynamica (PK/PD<sup>1</sup>): toepassing op antibiotica

De *in vitro* bepaalde MIC-waarde en MBC-waarde blijken onvoldoende om de slaagkansen van een therapie *in vivo* in te schatten. Uit diverse studies (*outcome*-studies bij patiënten en dierexperimentele studies) is echter gebleken dat deze MIC-waarden moeten aangevuld worden met farmacokinetische/farmacodynamische parameters. Men heeft experimenteel kunnen vaststellen dat de antibiotica kunnen ingedeeld worden in twee grote klassen: tijdsafhankelijke en concentratie-dependente antibiotica.

### 1. Microbiologische parameters

#### 1.1. MIC en MBC

De meest gebruikte parameter voor de vergelijking van de microbiologische activiteit van antibiotica is de MIC-waarde (*minimal inhibitory concentration*). Deze MIC-waarde is het resultaat van een gestandaardiseerde gevoeligheidsbepaling *in vitro*. Het inoculum bij de MIC-bepaling is gestandaardiseerd op  $5 \times 10^5$  CFU (*colony forming units*, kolonie vormende eenheden) per ml maar het reële inoculum *in vivo* is uiteraard afhankelijk van de plaats van de infectie (veel hoger bij endocarditis, lager in sommige andere situaties). De MIC<sup>50</sup> en MIC<sup>90</sup> zijn deze MIC-waarden waarbij respectievelijk 50 en 90 % van een bepaalde bacteriesoort geïnhibeerd worden. De MBC (*minimal bactericidal concentration*) geeft geen informatie over de snelheid van bactericidie of hoe deze kan verhoogd worden.

#### 1.2. PAE, PAE-SME, PALE

Het post-antibiotisch effect (PAE) weerspiegelt de persisterende onderdrukking van de bacteriële groei na contact met een antibioticum (2). Het wordt uitgedrukt als de tijd die nodig is voor een micro-organisme om als het ware te bekomen van het contact met het antibioticum. *In vivo* zal men heel dikwijls te maken hebben met de PAE-SME (*postantibiotic sub-MIC effect*) wanneer de serum-(weefselconcentratie) daalt onder de MIC, voornamelijk in de periode welke de volgende toediening voorafgaat. PALE (*postantibiotic leukocyte enhancement*) verwijst naar de observatie dat bacteriën in de postantibiotische fase gevoeliger zijn voor fagocytose en of voor intracellulaire vernietiging door leukocyten. Een praktische toepassing van het post-antibiotisch effect is de eenmalige toediening daags van aminoglycosiden.

### 2. Farmacokinetische parameters

De farmacokinetiek bestudeert de distributie, accumulatie en uitscheiding van geneesmiddelen. De belangrijkste bacteriële pathogenen bevinden zich extracellulair in de weefsels zodat de lokale extracellulaire concentraties determinant zijn (2). Sommige antibiotica (azaliden, fluoroquinolones, macroliden, ea) vertonen een zeer groot distributievolume ( $V_d$ ) omdat de intracellulaire concentraties hoger zijn dan de extracellulaire (serumspiegel).

De belangrijkste farmacokinetische parameters zijn: de tijd ( $T_{max}$ ) na dewelke de maximale concentratie ( $C_{max}$ ) bereikt wordt, het halfleven ( $T_{1/2}$ ) en de *area under the curve* (AUC, een integratie van de concentraties over de tijd).

### 3. Farmacodynamica

De farmacodynamica volgt de activiteit van een geneesmiddel in de tijd. Het effect van een geneesmiddel kan tijdsgebonden en of concentratie afhankelijk zijn.

#### 3.1. Tijds-afhankelijke antibiotica ( $T\% > MIC$ )

Voor  $\beta$ -lactam antibiotica, macroliden en clindamycine werd aangetoond dat de belangrijkste parameter die voorspellend is voor een gunstig klinisch resultaat de tijd is tijdens dewelke de serum-(weefsel-)concentratie de MIC overschrijdt. Met de meeste oraal toegediende antibiotica, afhankelijk van de MIC en de farmacokinetiek van het betrokken antibioticum, is deze tijd slechts

---

<sup>1</sup> PK/PD afkorting van het engelse *pharmacokinetics/pharmacodynamics*.

een fractie van 24 uren. Gemiddeld is een tijd boven de MIC van minstens 40 % (10 uren op 24) vereist om een genezingspercentage van 85-100% te bekomen. De eiwitbinding is eveneens belangrijk. Er wordt immers dikwijls aangenomen dat enkel de niet-eiwit gebonden fractie biologisch actief is. De maximale activiteit wordt meestal bereikt bij een concentratie van 4 tot 5 maal boven de MIC (2).

### 3.2. Concentratie-afhankelijke antibiotica (AUC/MIC, AUIC)

De 24 uren AUC/MIC (*area under the curve*/MIC) geeft een beter beeld dan het therapeutisch quotiënt (serumspiegel/MIC) omdat men een vergelijking maakt tussen gemiddelde serum- (weefsel)spiegels over een langere periode (24 uren) in plaats van slechts één momentopname. Het is gebruikelijk om de MIC<sup>90</sup> te hanteren omdat de aldus bekomen AUC/ MIC<sup>90</sup> een beeld geeft van het te verwachten resultaat in 90 % van de gevallen. In geval van gecombineerde therapie mogen de AUIC's van de verschillende antibiotica samengeteld worden (3). De eiwitbinding is eveneens belangrijk. Er wordt immers dikwijls aangenomen dat enkel de niet-eiwit gebonden fractie biologisch actief is. De AUC/MIC (*area under the curve*/MIC) kan dan ook berekend worden zowel op basis van de totale concentratie als van de vrije (niet-eiwit gebonden) fractie.

De 24 uren AUC/MIC (*area under the curve*/MIC) correleert het best met een gunstig resultaat voor concentratie-afhankelijke antibiotica (aminoglycosiden, fluoroquinolones, azithromycine, tetracyclines, vancomycine en quinupristin/dalfopristin). Met quinolones werd in dierproeven een bacteriostatisch effect waargenomen met AUC/MIC waarden van  $\approx 35$ . Voor ernstige infecties wordt een waarde van minimaal 125 (100) voorgesteld. Dit komt overeen met een gemiddelde concentratie over 24 uren van vijf (vier) maal de MIC (5 x 24 uren = 120) (1, 2, 3, 4).

### 3.3. Piek/MIC (C<sub>max</sub>)/MIC)

Deze verhouding correleert eveneens goed met een gunstig resultaat voor aminoglycosiden en fluoroquinolones. Bovendien werd aangetoond dat een verhouding piek (C<sub>max</sub>) / MIC van minstens 10 tot 12 de selectie van resistente mutanten verhindert. Aangezien de piek/MIC verhouding parallel evolueert met de AUC/MIC is het niet eenvoudig om beide effecten te dissociëren en te vergelijken (1, 2).

## 4. Therapeutische implicaties

Het bepalen van de optimale posologie en toedieningsintervallen is zinvol. In sommige gevallen, voornamelijk wanneer men te doen heeft met (mono-)therapieën, die in de buurt komen van de kritische farmacokinetische/farmacodynamische drempel (AUIC  $\approx 100$ ) kan het aangewezen zijn de posologie te individualiseren rekening houdend met onder meer het gewicht en de nierfunctie van de patiënt. De nieuwe NCCLS breakpoints voor amoxicilline en cefuroxime en de pneumokok kwamen onder meer tot stand op basis van farmacokinetische/farmacodynamische gegevens.

De optimale wijze van toedienen moet strikt gerespecteerd worden zo men een therapeutisch succes nastreeft en de selectie van resistente mutanten wenst te vermijden.

In een benadering volgens het principe van “*evidence based medicine*” voor antibiotica zijn farmacokinetische/farmacodynamische gegevens onontbeerlijk.

### Referenties:

1. Amsden G.W., Ballou C.H., Bertino J.S. 2000. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. *In* Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, Churchill Livingstone: 253-261.
2. Craig W.A. 1998. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical Infectious Diseases*. 26: 1-10.
3. Schentag J.J. 1999. Antimicrobial action and pharmacokinetics/pharmacodynamics: the use of AUIC to improve efficacy and avoid resistance. *Journal of Chemotherapy*. 6, 426-439.
4. Turnridge J. 1999. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs*. 58, Suppl. 2: 29-36.