



β -lactam and fluoroquinolone pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment in critically ill patients (EXPAT) - interim results

A. Abdulla, N.G.M. Hunfeld, A. Dijkstra, S. Duran, J.W. Mouton, D.A.M.P.J Gommers,
T. van Gelder, B.C.P. Koch

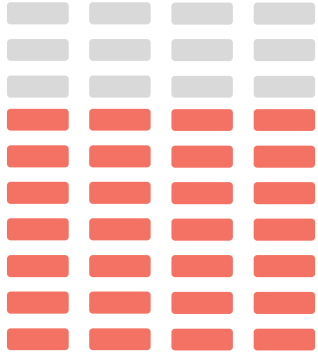
Intensivistendagen 2017

Disclosure belangen spreker

| (potentiële) belangenverstrengeling | Geen / Zie hieronder |
|--|---|
| Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven | Bedrijfsnamen |
| <ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ... | <ul style="list-style-type: none">• Geen• Geen• Geen• Geen |

Achtergrond

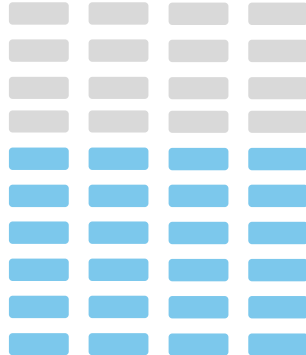
Antibiotica in de intensive care setting



70%

**EPIC II studie
(2009)**

71% van de IC-patiënten
wordt behandeld met een
antibioticum [1]



60%

**Luyt et al.
(2014)**

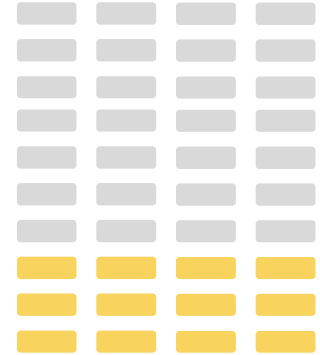
30-60% van de antibiotica
voorschriften op IC zijn
suboptimaal [2]



60%

**DALI studie
(2014)**

60% v/d IC-patiënten die
 β -lactams krijgen bereikt
100% $fT > MIC$ target [3]



30%

**Van Zanten et al.
(2008)**

31% v/d IC-patiënten die
ciprofloxacin 2dd 400mg
krijgen bereikt
AUC/MIC > 125 target [4]

Achtergrond

Farmacodynamische target (PDT)

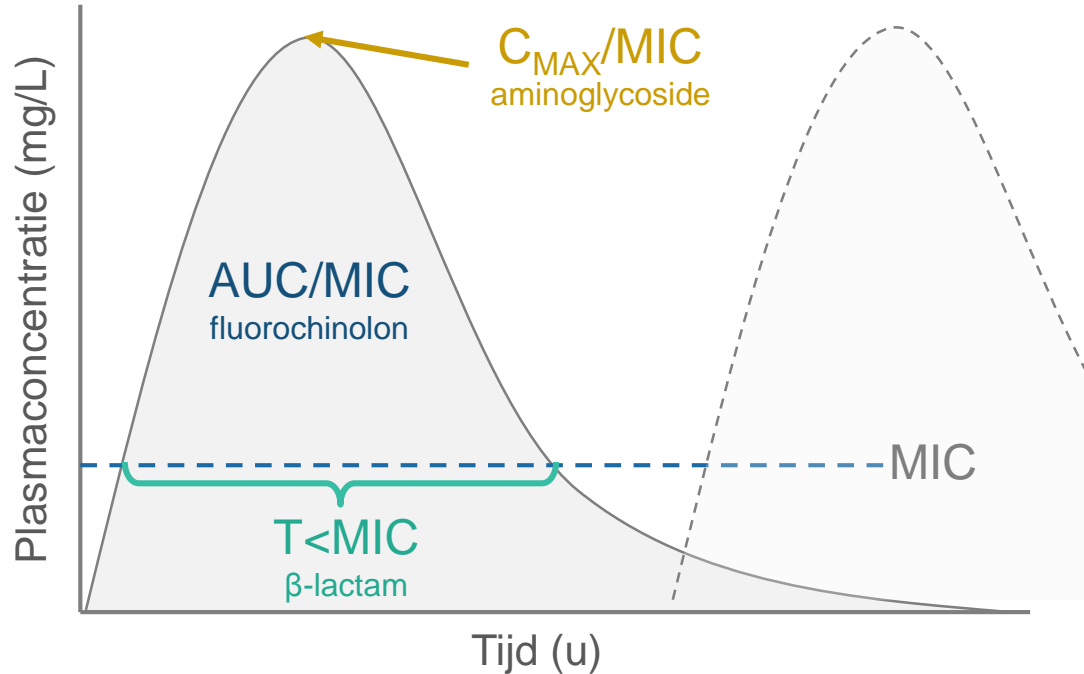
Farmacokinetiek (PK)

Wat het lichaam doet met het geneesmiddel

Farmacodynamiek (PD)

Wat het geneesmiddel doet op de plaats van werking (therapeutisch/toxisch)

Concentratie-tijdcurve



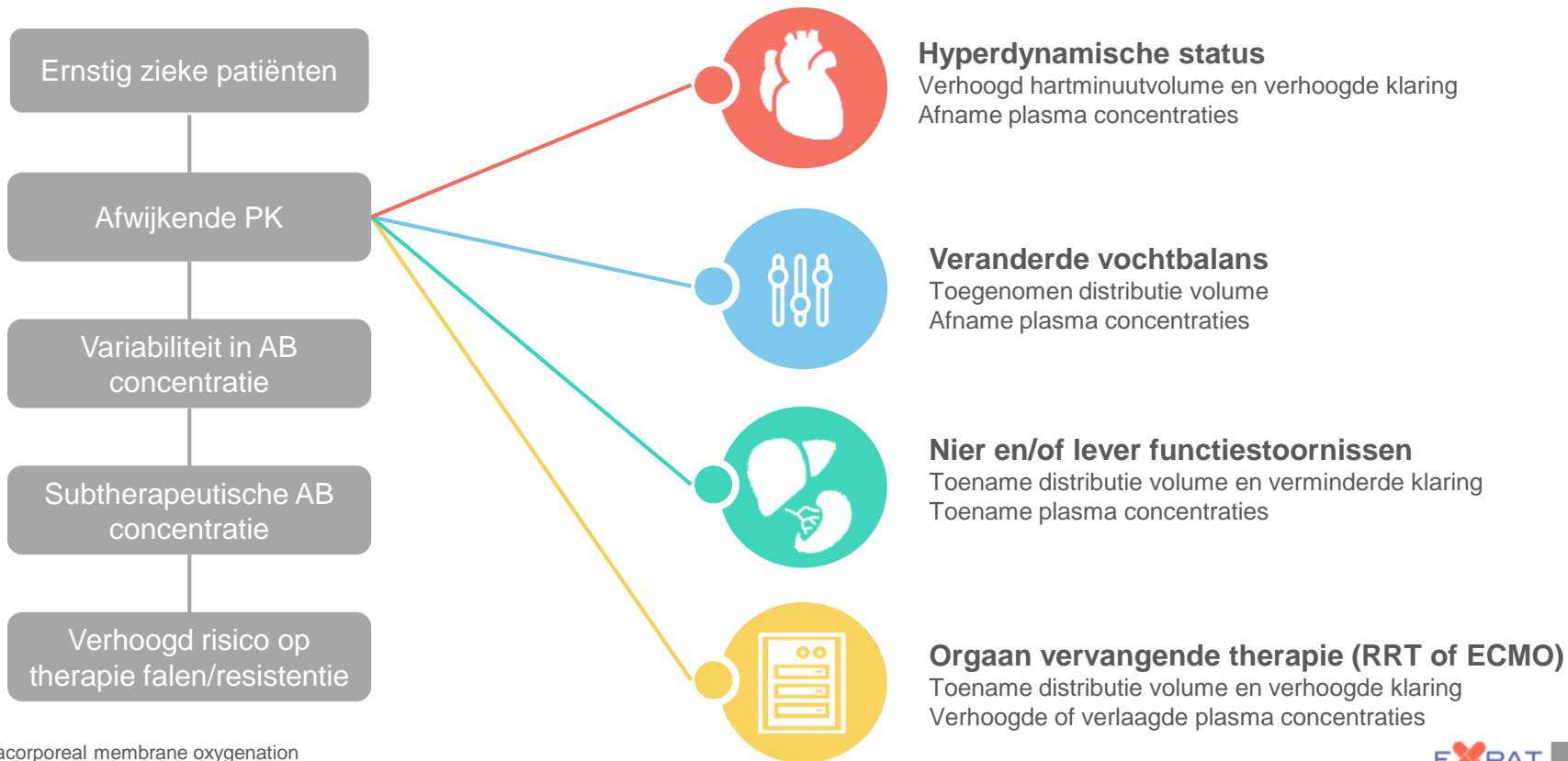
AUC: area under the curve

Cmax: maximale plasmaconcentratie

MIC: minimum inhibitory concentration

Achtergrond

Pathofysiologische veranderingen bij IC patiënten - effecten op geneesmiddelconcentraties



Methode

Studieopzet

Studie design



Twee-center, prospectieve, observationele PK/PD studie, over een periode van 18 maanden

Studiepopulatie



IC-patiënten (+18 jaar) in het Erasmus MC en Maasstad Ziekenhuis, behandeld met beta-lactam of fluorochinolonen

Doelstellingen



Analyse empirische doseringsschema beta-lactam en fluoroquinolonen bij ernstig zieke patiënten

Analyse



Bioanalyse: UPLC-MS/MS lab apotheek Erasmus MC
Microbiologie: MIC lab med. microbiologie/EUCAST database
Data: mediane PK/PD data, NONMEM

UPLC-MS/MS: Ultra-performance liquid chromatography tandem mass-spectrometry

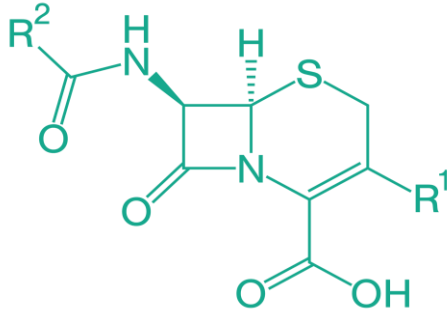
MIC: Minimum inhibitory concentration

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

NONMEM: Non-linear mixed effect modelling

Methode

Target antibiotica - eindpunten



Beta-lactam

*amoxicilline,
amoxicilline/clavulaanzuur en
cefotaxim, ceftazidim,
ceftriaxon, cefuroxim en
meropenem*

Farmacokinetiek

Hydrofiel
Kleine verdelingsvolume
Renale klaring 40-90%

Target: $fT > MIC$

Bacteriostase 40%
Ernstige infecties 100%

Primaire eindpunten

% $fT > MIC$
100% $fT > MIC$
100% $fT > 4xMIC$

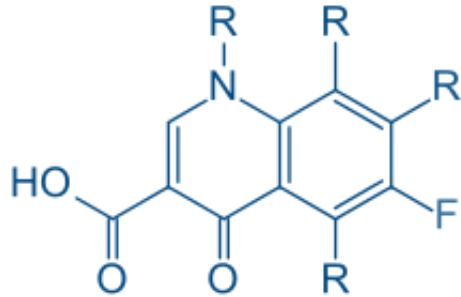
Secundaire eindpunten

Duur IC opname en ziekte ernst scores:

- $T > MIC < 100\%$ vs 100%
- $T > 4xMIC < 100\%$ vs 100%

Methode

Target antibiotica - eindpunten



Fluorchinolonen

ciprofloxacin

Farmacokinetiek

Hydrofoob
Grote verdelingsvolume
Renale klaring 65%

Target: $fAUC/MIC$

Bacteriostase ≥ 40
Ernstige infecties ≥ 100

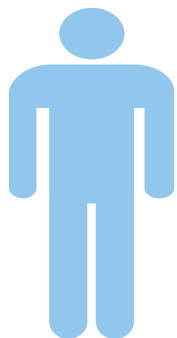
Primaire eindpunten

$fAUC/MIC$
 $\% fAUC/MIC \geq 100$
 $\% C_{max}/MIC \geq 10$

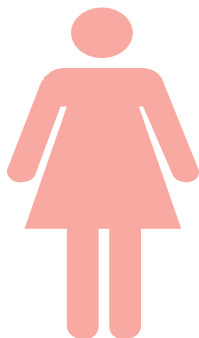
Secundaire eindpunten

Duur IC opname en ziekte ernst scores:

- $AUC/MIC < 100$ vs ≥ 100
- $C_{max}/MIC < 10$ vs ≥ 10



60%



40%

80 patiënten in beide centra

Leeftijd



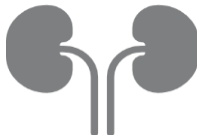
62 jaar
(24-85)

Apache II



23
(7-38)

Klaring

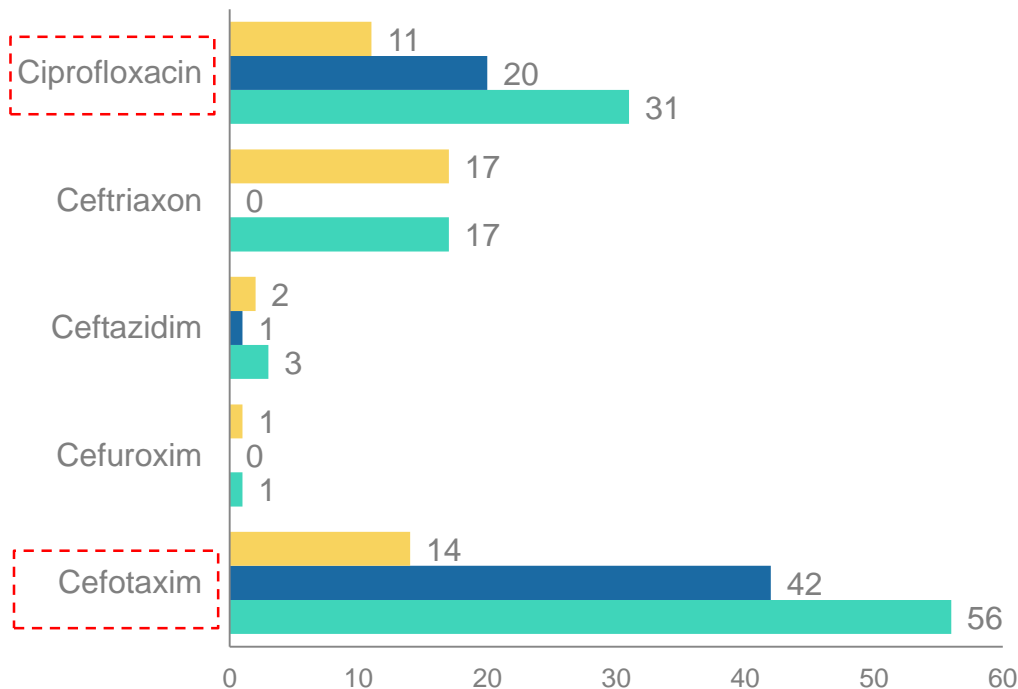


66 mL/min
(24-85)

Resultaten

Patiënt karakteristieken

ERASMUS MC MAASSTAD ZIEKENHUIS BEIDE ZIEKENHUIZEN



Cefotaxim - Farmacodynamische target

4dd 1000 mg – MIC van 4 mg/L (*S. aureus* epidemiological cut-off MIC¹)

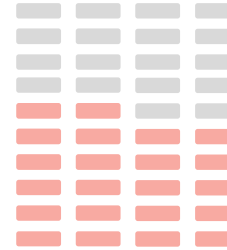
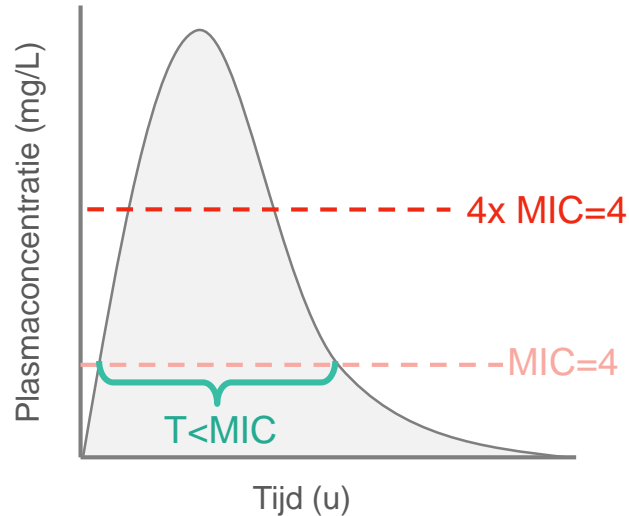
% $fT > MIC \rightarrow 76\%$ (gem; n=35)

IC target: 100% $fT > MIC$

Max bactericide activiteit: 100% $fT > 4x MIC$

Target bacteriostase: 40% $fT > MIC$

Concentratie-tijdcurve



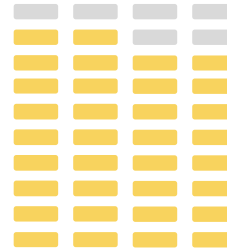
58%

100% $fT > MIC$



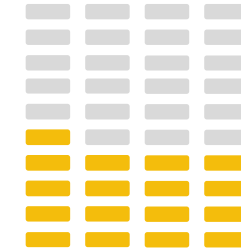
19%

100% $fT > 4x MIC$



86%

40% $fT > MIC$



42%

40% $fT > 4x MIC$

Ciprofloxacin - Farmacodynamische target

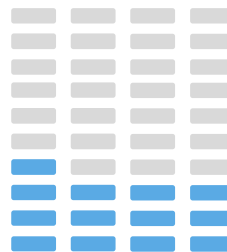
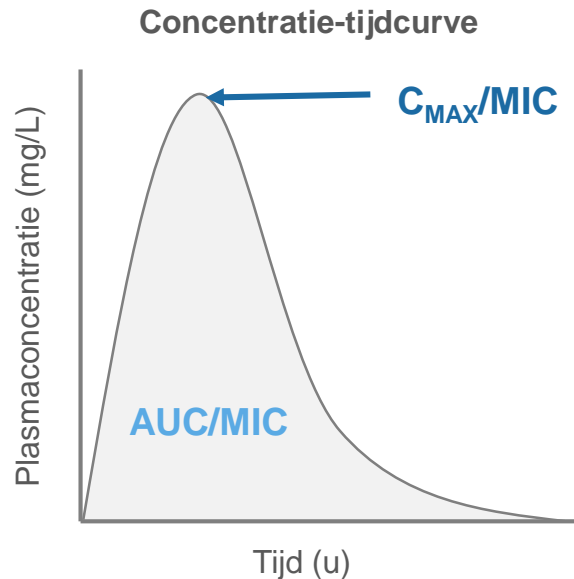
2dd EN 3dd 400 mg – MIC van 0,5 mg/L (*P. aeruginosa* epidemiological cut-off MIC¹)

$fAUC/MIC \rightarrow 98$ (gem; n=24)

IC target: $fAUC/MIC \geq 100$

Max bactericide activiteit: $C_{max}/MIC \geq 10$

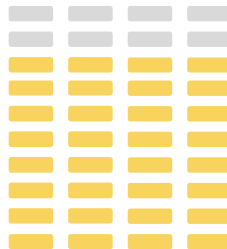
Target bacteriostase: $fAUC/MIC \geq 40$



$fAUC/MIC \geq 100$

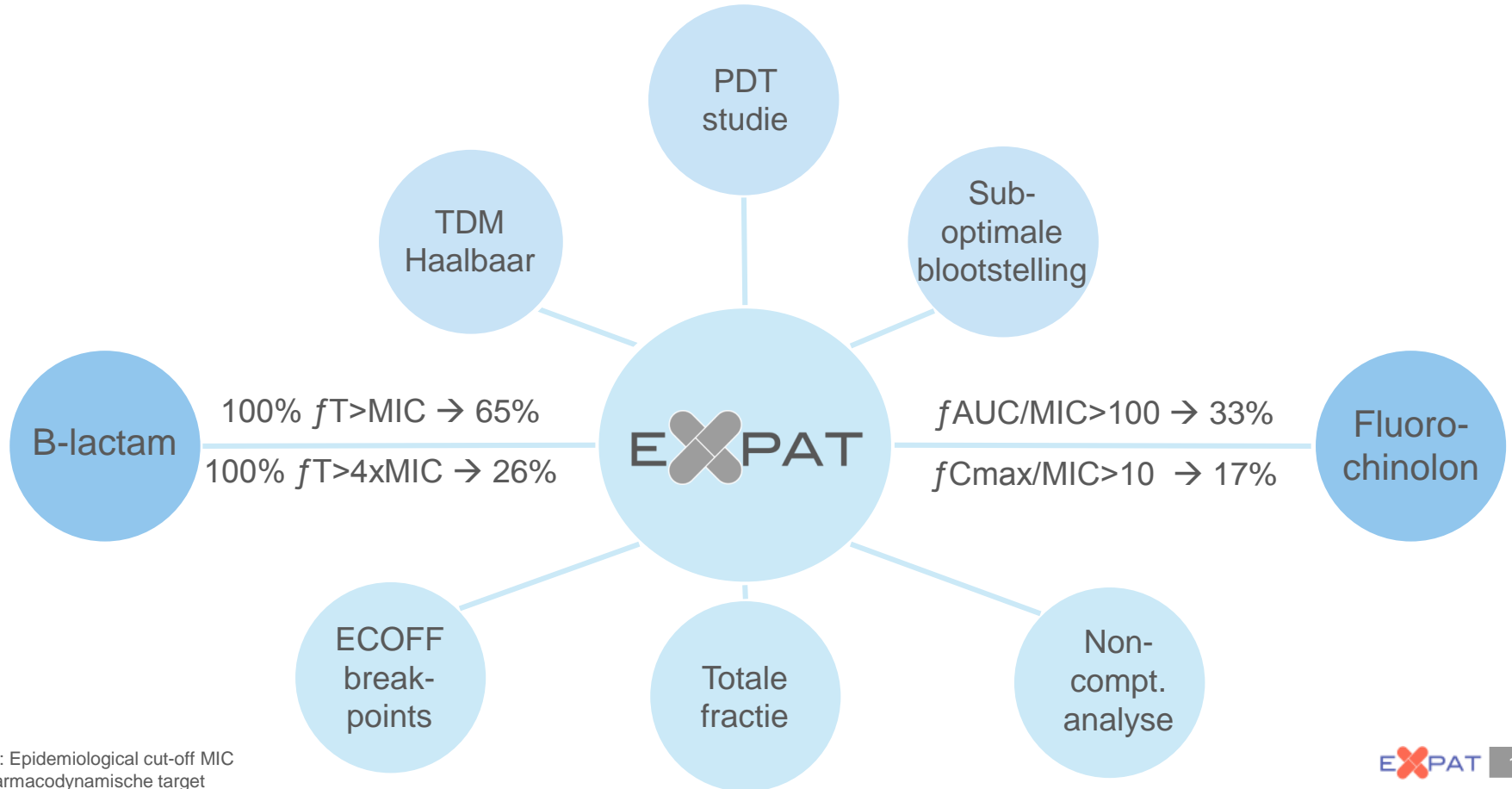


$C_{max}/MIC \geq 10$



$fAUC/MIC \geq 40$


Beschouwing



Conclusie

Empirische doseringen van β -lactam en chinolonen bij ernstig zieke patiënten resulteert vaak in suboptimale blootstelling

Geïndividualiseerde doseringsschema op de IC zijn noodzakelijk om blootstelling van β -lactam en chinolonen te optimaliseren



**TDM *and* MIC
based therapy**

Erasmus Medisch Centrum

Dr. B.C.P. Koch

Ziekenhuisapotheker / klinisch farmacoloog

Hoofdonderzoeker

Dr. N.G.M. Hunfeld

Ziekenhuisapotheker

Uitvoerend onderzoeker

Dr. H.R.H. de Geus

Internist-Intensivist

Onderzoek adviseur

Prof. dr. T. van Gelder

Internist-Nefroloog / klinisch farmacoloog

Onderzoek adviseur

Prof. dr. J.W. Mouton

Arts-microbioloog

Onderzoek adviseur

Prof. dr. D.A.M.P.J. Gommers

Internist

Onderzoek adviseur

Maasstad Ziekenhuis

Drs. A. Dijkstra

Anesthesioloog / Intensivist

Uitvoerend onderzoeker

Drs. S. Duran

Intensivist

Onderzoek adviseur

Research verpleegkundigen

D. van Duijn (EMC)

P.M. Omskerk (EMC)

E. Toscano (MSZ)

Onafhankelijke arts

Dr. J. G. Langendonk

Internist

Onafhankelijke arts

A. Abdulla, MSc

AIOS Ziekenhuisfarmacie

Coördinerend onderzoeker/projectleider



a.abdulla@erasmusmc.nl



+31(0) 6 - 42119481



Erasmus Medisch Centrum

Afdeling Ziekenhuisapothek

's-Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam

Timeline

Interim analyse

Juli 2016

Toevoeging meropenem+amoxicilline

Einde inclusie - 2^e deel

Juli 2017

Meropenem+amoxicillin

Start inclusie

Jan 2016

Cefalosporines+ciprofloxacine

Einde inclusie - 1^e deel

Jan 2017

Cefalosporines+ciprofloxacine

Data analyse

Juli 2017

Ceftriaxon - Farmacodynamische target

1dd 2000 mg – MIC van 4 mg/L (*S. aureus* epidemiological cut-off MIC¹)

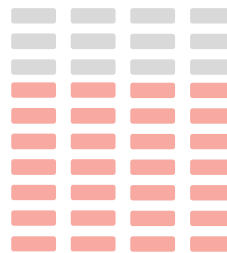
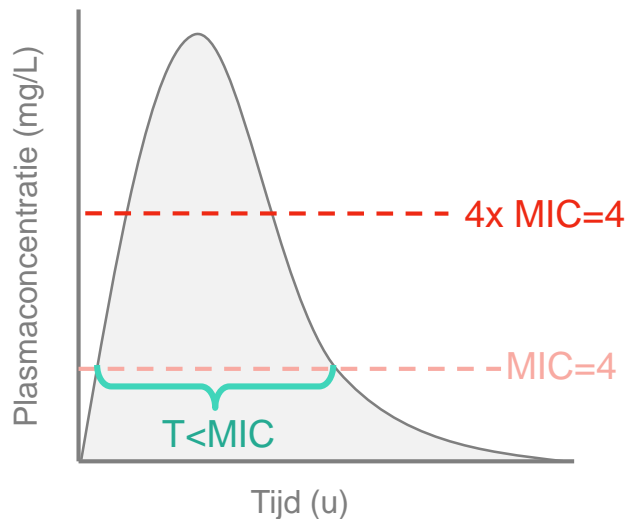
% $fT > MIC \rightarrow 88\%$ (gem; n=14)

IC target: 100% $fT > MIC$

Max bactericide activiteit: 100% $fT > 4x MIC$

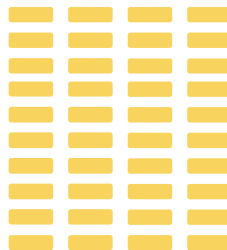
Target bacteriostase: 40% $fT > MIC$

Concentratie-tijdcurve



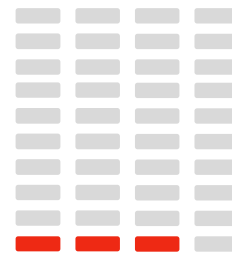
71%

100% $fT > MIC$



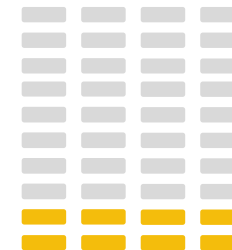
100%

40% $fT > MIC$



7%

100% $fT > 4x MIC$



21%

40% $fT > 4x MIC$

Resultaten

Tabel 1 - Patiënt karakteristieken. De gegevens worden getoond als mediaan (IQR)

| | Alle patiënten (n=90) |
|--|------------------------------|
| Geslacht, man (n, %) | 54 (60%) |
| Lijftijd (jaren) | 63,0 (24-85) |
| Lengte (cm) | 170 (143-196) |
| Gewicht (kg) | 75,0 (52,0-167) |
| ICU opnameduur (dagen) | 9,0 (2,0-57,0) |
| APACHE II | 23,0 (7,0-38,0) |
| SOFA | 10,5 (4-21) |
| Albumine (g/L) | 25,0 (11-43) |
| Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$) | 100,5 (19-1330) |
| Lichaamstemperatuur ($^{\circ}\text{C}$) | 37,0 (32,3-38,3) |
| WBC ($\times 10^9/\text{L}$) | 12,6 (1,72-100) |
| CRP₀ (mg/L) | 92,5 (1,3-445,0) |
| CRP₂ (mg/L) | 149,0 (2,40-460) |
| Vochtbalance (mL) | 1749 (-1900-24229) |
| Ureum (mmol/l) | 9,3 (2,90- 58,90) |

Antibiotic PK/PD target attainment in ICU patients

Table 1 - Antibiotic PK/PD target attainment in ICU patients

| | Cefotaxime 1g q6h n=35 | | Cefotaxime 1g q4h n=6 | | Ceftriaxone 2g q24h n=14 | | Ciprofloxacin 400mg q12h n=16 | | Ciprofloxacin 400mg q8h n=8 | |
|------------|------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|
| MIC (mg/L) | 100% fT>MIC | 100% fT>4xMIC | 100% fT>MIC | 100% fT>4xMIC | 100% fT>MIC | 100% fT>4xMIC | fAUC/MIC ≥100 | fCmax/MIC ≥10 | fAUC/MIC ≥100 | fCmax/MIC ≥10 |
| 0.5 | 97% | 83% | 83% | 83% | 100% | 86% | 25% | 13% | 50% | 25% |
| 1 | 97% | 64% | 83% | 67% | 100% | 71% | 6% | 6% | 13% | 0% |
| 2 | 78% | 47% | 83% | 50% | 86% | 43% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 4 | 58% | 19% | 67% | 50% | 71% | 7% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 8 | 39% | 6% | 50% | 17% | 36% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |

Referenties

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302: 2323–9.
2. Luyt et al. *Critical Care* 2014, 18:480
3. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J: DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014, 58:1072–1083.
4. van Zanten, A.R.H., et al., Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: A prospective cohort study. *Journal of Critical Care*, 2008. 23(3): p. 422-430.

ICONS: <http://www.flaticon.com>