

Farmacodinamia *in vivo* de
moxifloxacina contra
Enterococcus spp.

Carlos A. Rodríguez, Andrés F. Zuluaga
CIEMTO, Facultad de Medicina, Universidad de
Antioquia

INTRODUCCIÓN

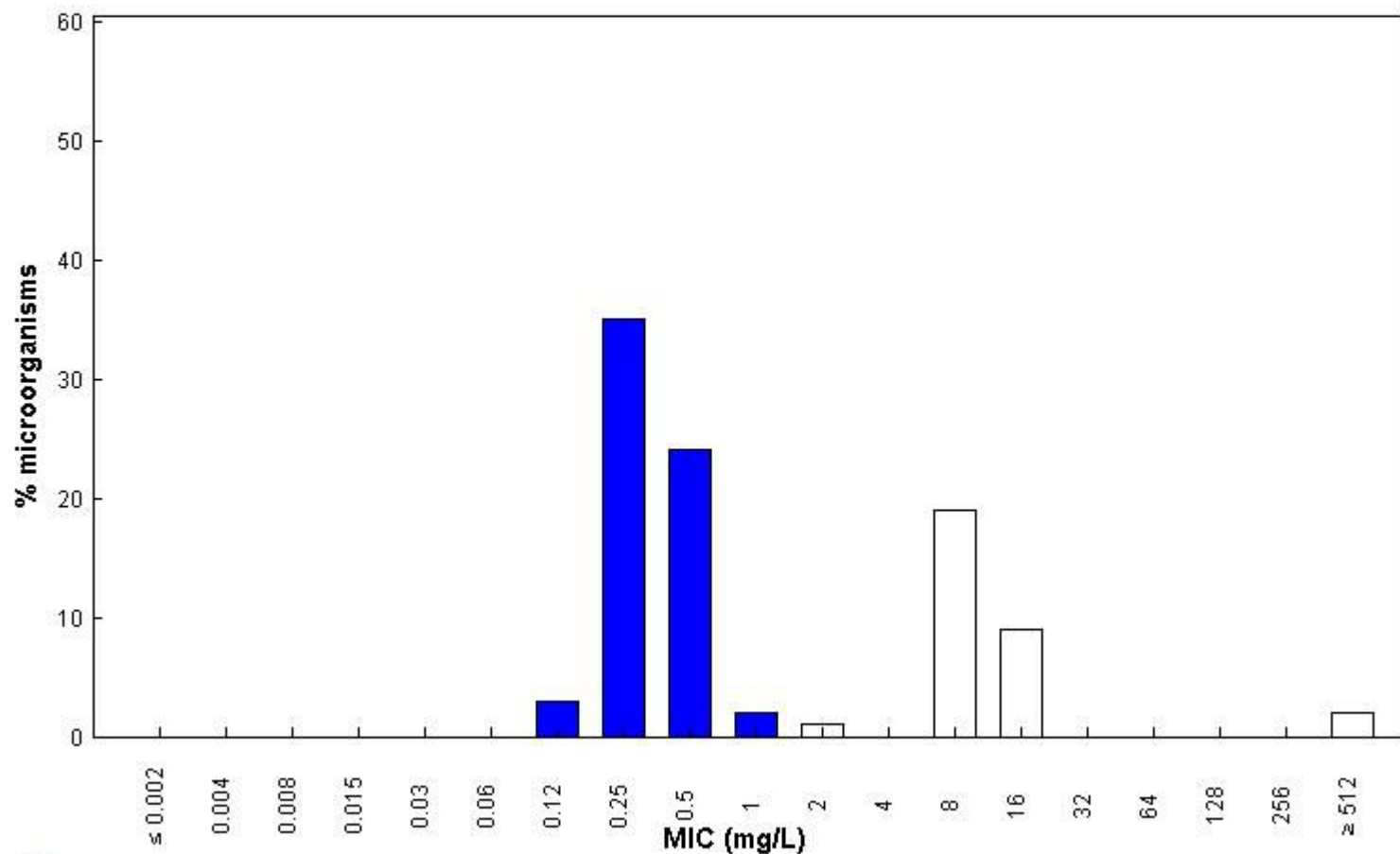
- Los enterococos son microorganismos comensales en una gran cantidad de especies animales, desde insectos hasta mamíferos
- Sin embargo, son también la tercera causa de infecciones hospitalarias.
- Son intrínsecamente resistentes a una gran cantidad de antibióticos y pueden desarrollar resistencia a los fármacos en uso clínico

INTRODUCCIÓN

- Moxifloxacina es la quinolona más activa in vitro contra *Enterococcus faecalis*:
- El 66% de los aislamientos tiene MIC \leq 1 mg/L

Moxifloxacin / *Enterococcus faecalis*
International MIC Distribution - Reference Database 2015-11-12

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC

Epidemiological cut-off (ECOFF): 1 mg/L

Wildtype (WT) organisms: ≤ 1 mg/L

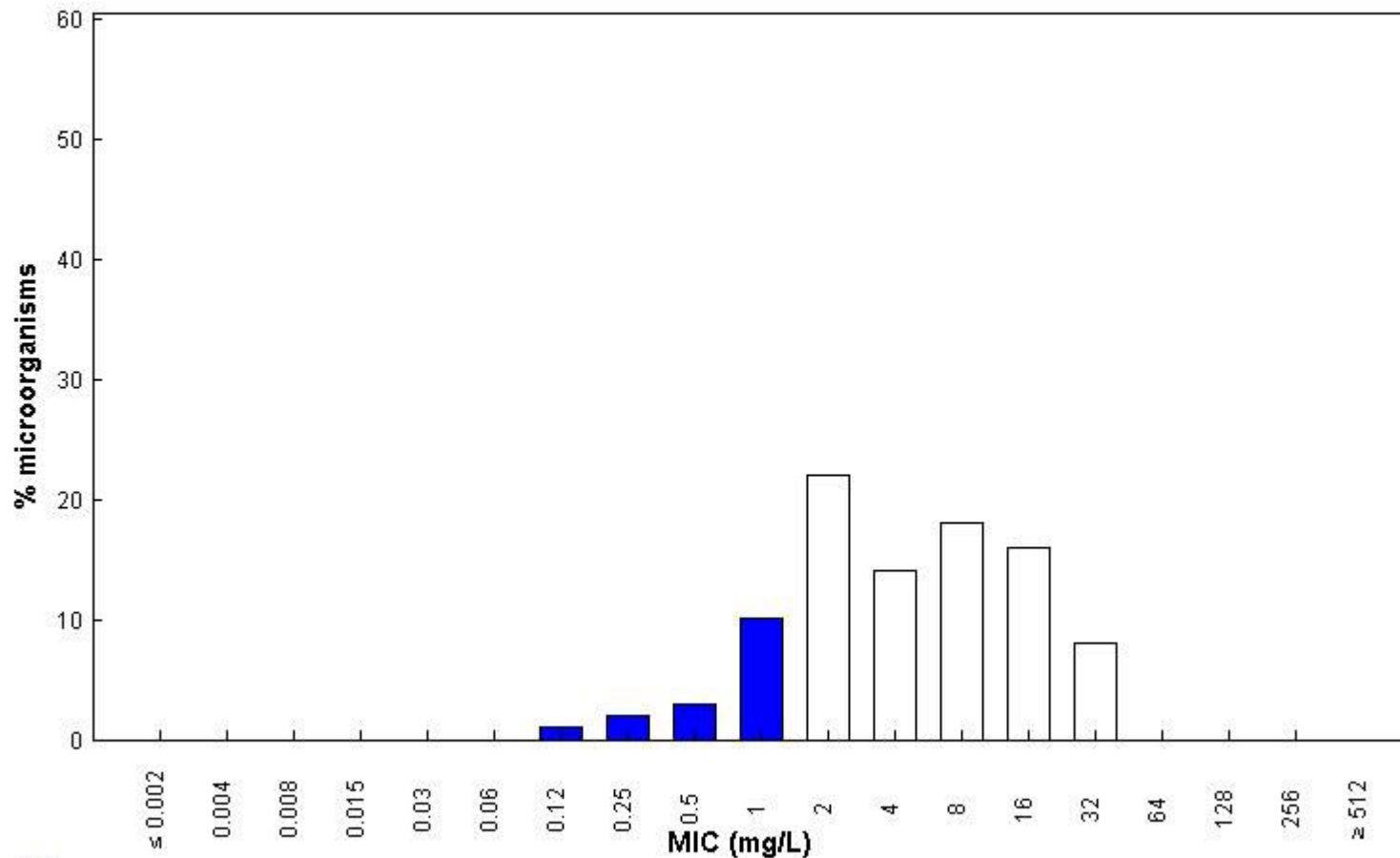
6811 observations (9 data sources)

INTRODUCCIÓN

- La sensibilidad de *Enterococcus faecium* es menor, y sólo el 19% de las cepas tienen $\text{MIC} \leq 1 \text{ mg/L}$.

Moxifloxacin / *Enterococcus faecium*
International MIC Distribution - Reference Database 2015-11-12

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 1 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 1 mg/L

571 observations (4 data sources)

INTRODUCCIÓN

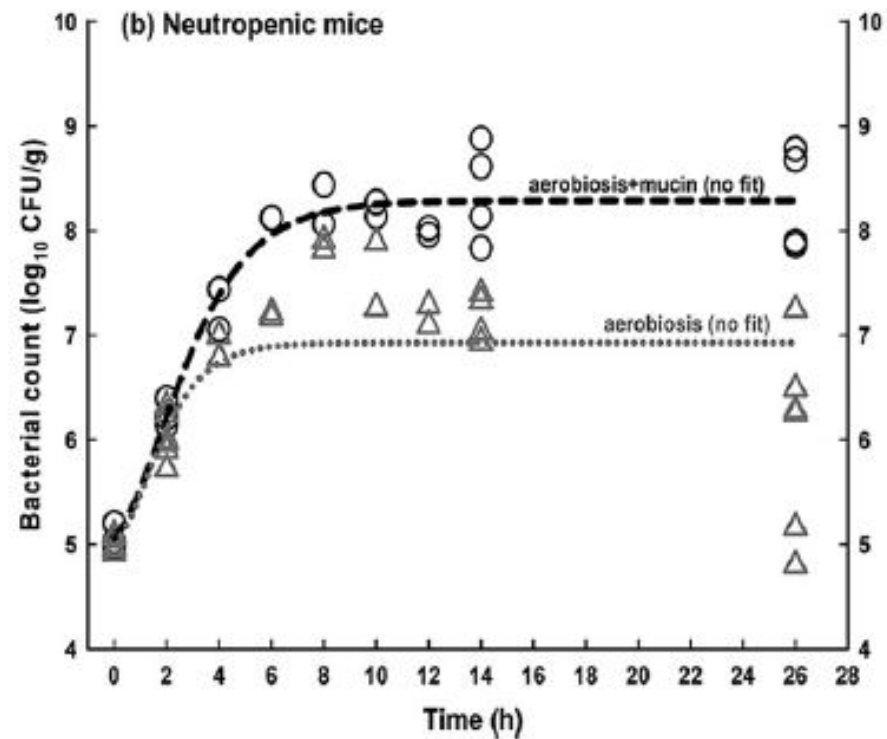
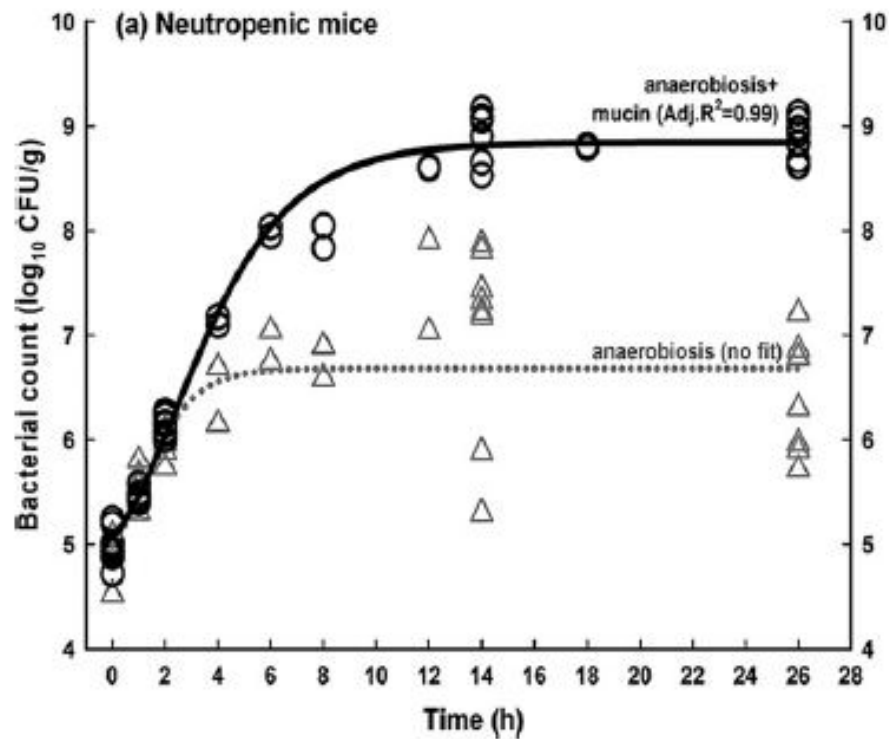
- La farmacodinamia in vivo contra Enterococo no ha podido determinarse por la ausencia de un modelo animal donde la bacteria crezca de manera activa y reproducible (crecimiento en los controles $> 2 \log$ CFU/g en 24 horas).
- La utilidad clínica de moxifloxacina en infecciones por Enterococo sigue sin definirse.

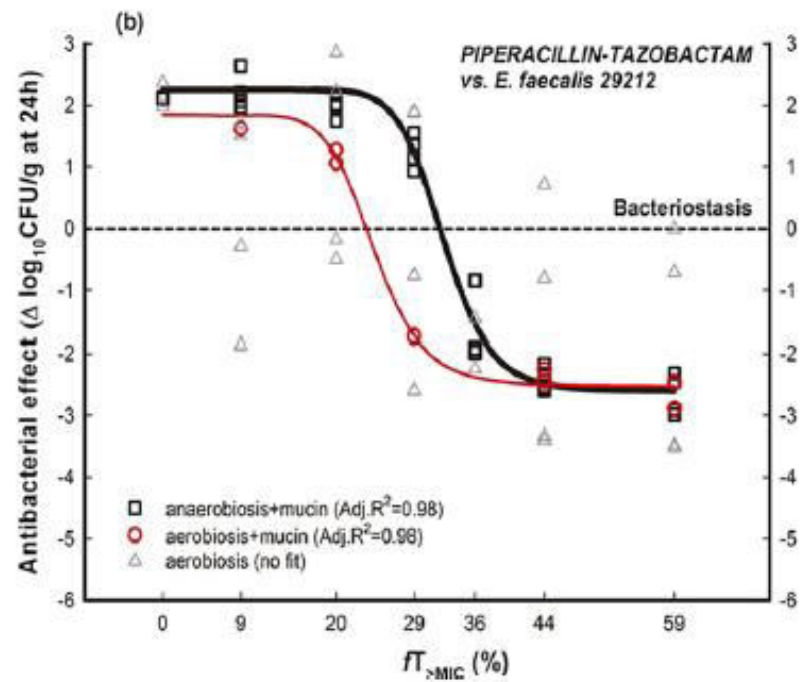
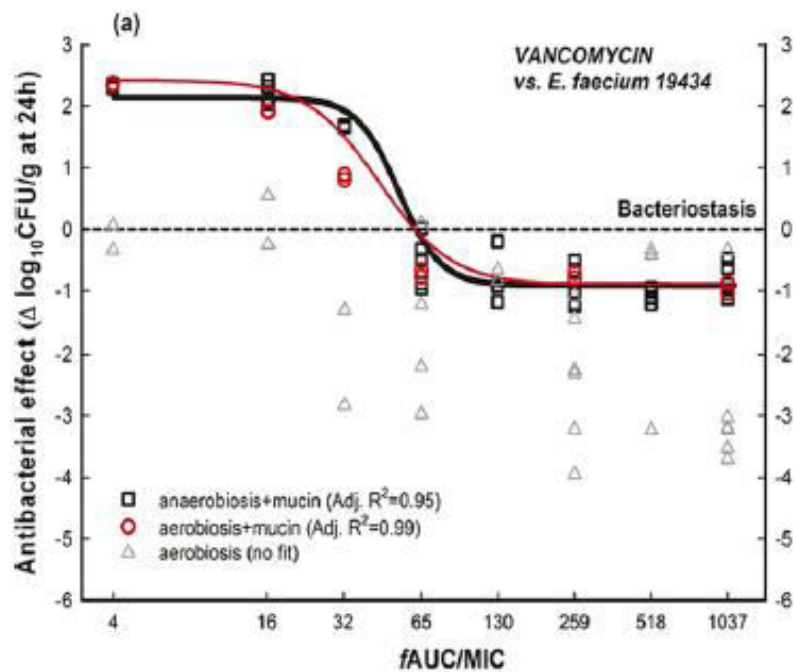
An Optimized Mouse Thigh Infection Model for Enterococci and Its Impact on Antimicrobial Pharmacodynamics

Carlos A. Rodriguez,^a Maria Agudelo,^{a,c} Javier M. Gonzalez,^{a,c} Omar Vesga,^{a,b,c}  Andres F. Zuluaga^a

GRIPE (Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas), Department of Pharmacology and Toxicology,^a and Department of Internal Medicine,^b School of Medicine, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia^c

Negligible *in vivo* growth of enterococci and high-level dispersion of data have led to inaccurate estimations of antibiotic pharmacodynamics (PD). Here we improved an *in vivo* model apt for PD studies by optimizing the *in vitro* culture conditions for enterococci. The PD of vancomycin (VAN), ampicillin-sulbactam (SAM), and piperacillin-tazobactam (TZP) against enterococci were determined *in vivo*, comparing the following different conditions of inoculum preparation: aerobiosis, aerobiosis plus mucin, and anaerobiosis plus mucin. Drug exposure was expressed as the ratio of the area under the concentration-time curve for the free, unbound fraction of the drug to the MIC ($fAUC/MIC$) (VAN) or the time in a 24-h period that the drug concentration for the free, unbound fraction exceeded the MIC under steady-state pharmacokinetic conditions ($fT_{>MIC}$) (SAM and TZP) and linked to the change in \log_{10} CFU/thigh. Only anaerobiosis plus mucin enhanced the *in vivo* growth, yielding significant PD parameters with all antibiotics. In conclusion, robust *in vivo* growth of enterococci was crucial for better determining the PD of tested antibacterial agents, and this was achieved by optimizing the procedure for preparing the inoculum.





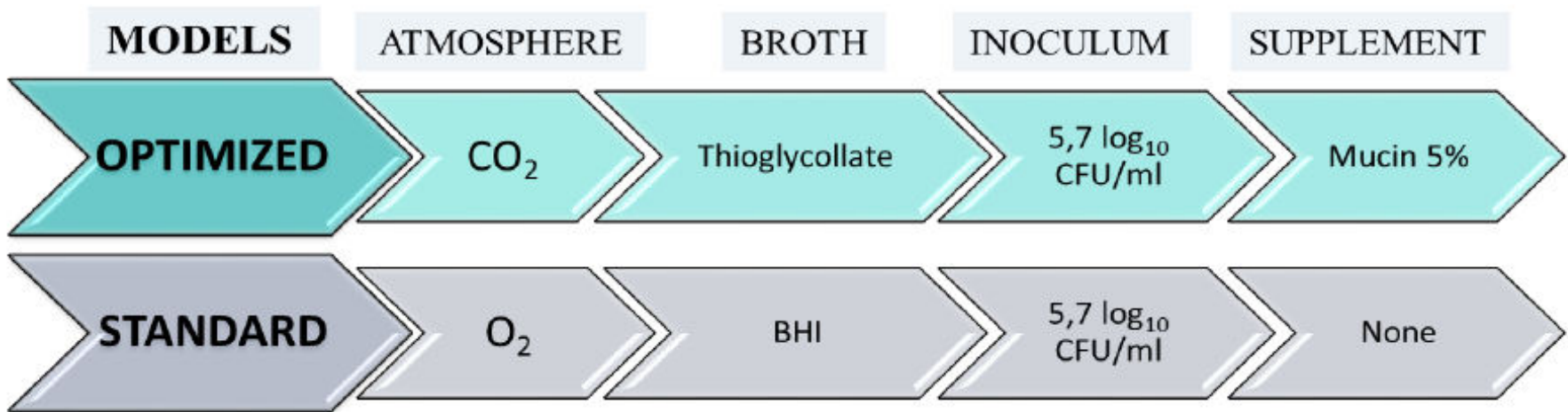
Objetivos

- Determinar la farmacodinamia in vivo de moxifloxacina contra *Enterococcus* spp en el modelo optimizado de infección del muslo en ratón neutropénico
- Derivar el índice $fAUC/MIC$ necesario para estasis y máxima eficacia
- Extrapolar los resultados a la clínica mediante simulación Monte Carlo con la farmacocinética humana.

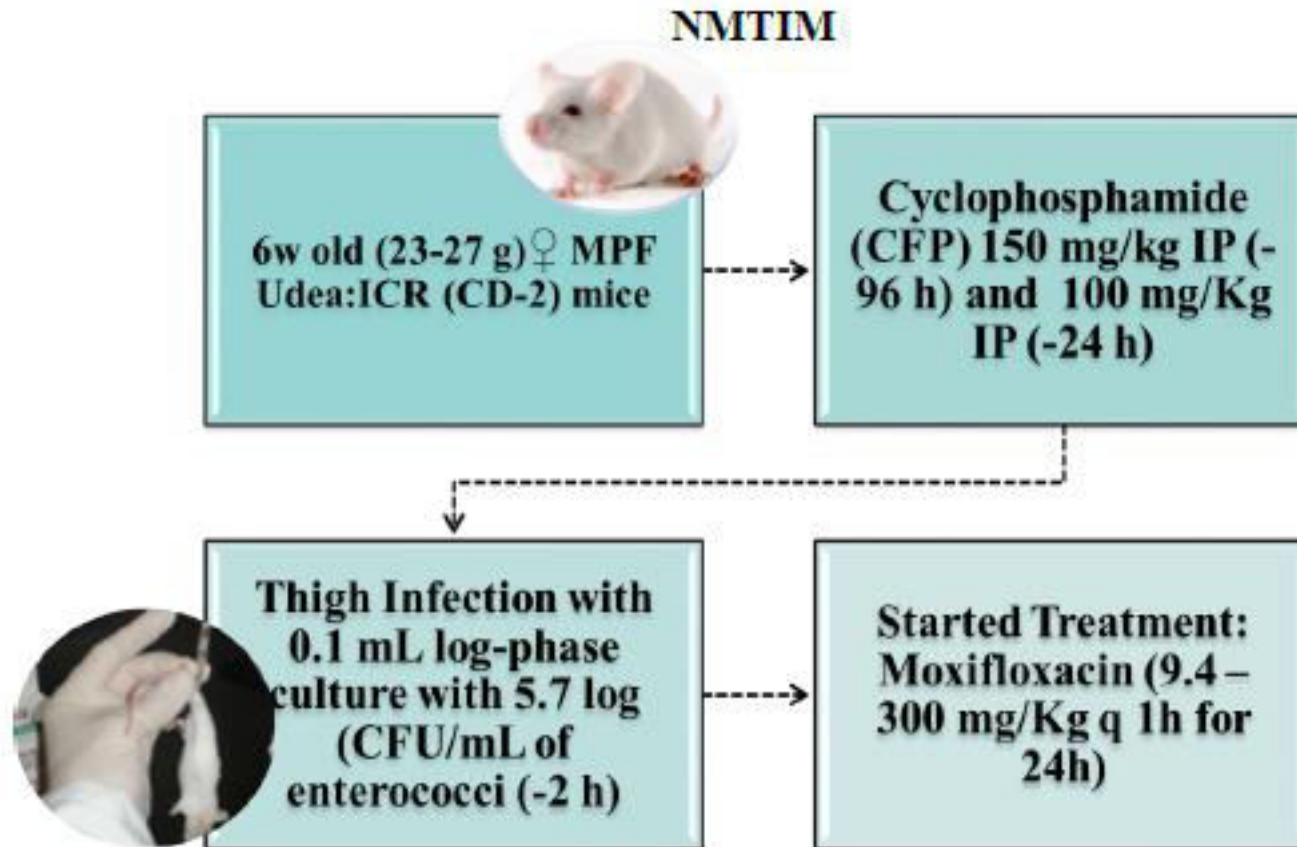
MÉTODOS

- Se empleó las cepa:
 - *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (MIC 0.125 mg/L)
- La farmacocinética en el ratón fue obtenida de la literatura y reanalizada en ADAPT 5:
 - $CL=0.1837$ L/h
 - $Vd=0.1137$ L
 - $Ka=5.006$ h⁻¹
- La unión a proteínas fue de 42%.

MÉTODOS



MÉTODOS



MÉTODOS

- Determinación de parámetros farmacodinámicos primarios y secundarios, ajustando la ecuación de Hill a los datos mediante regresión no lineal
 - E_{max}
 - ED_{50}
 - N
 - BD
 - MKD
- Parámetros en términos de dosis (mg/kg día) y $fAUC/MIC$ (SigmaPlot y Prism).

MÉTODOS

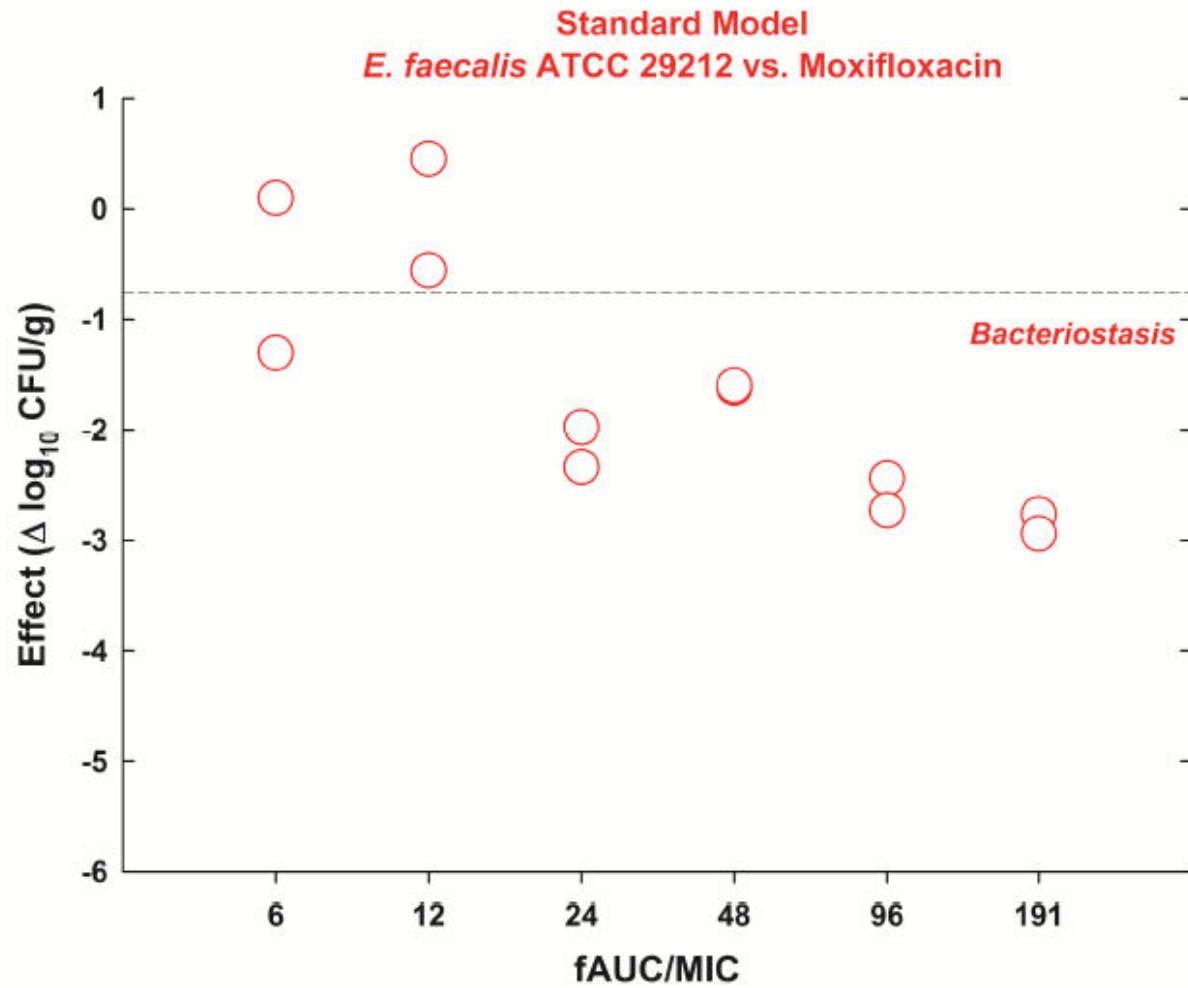
- Farmacocinética humana

MOXIFLOXACIN HUMAN POPULATION PK		
Parameter	Mean	σ^2
CL (L/h)	11.3	0.056
Vc (L)	55.6	--
CLd (L/h)	47.7	--
Vp (L)	59.6	0.023
Residual Proportional Error (SD Slope)	0.126	--
Residual Additive Error (SD intercept)	0.02	--

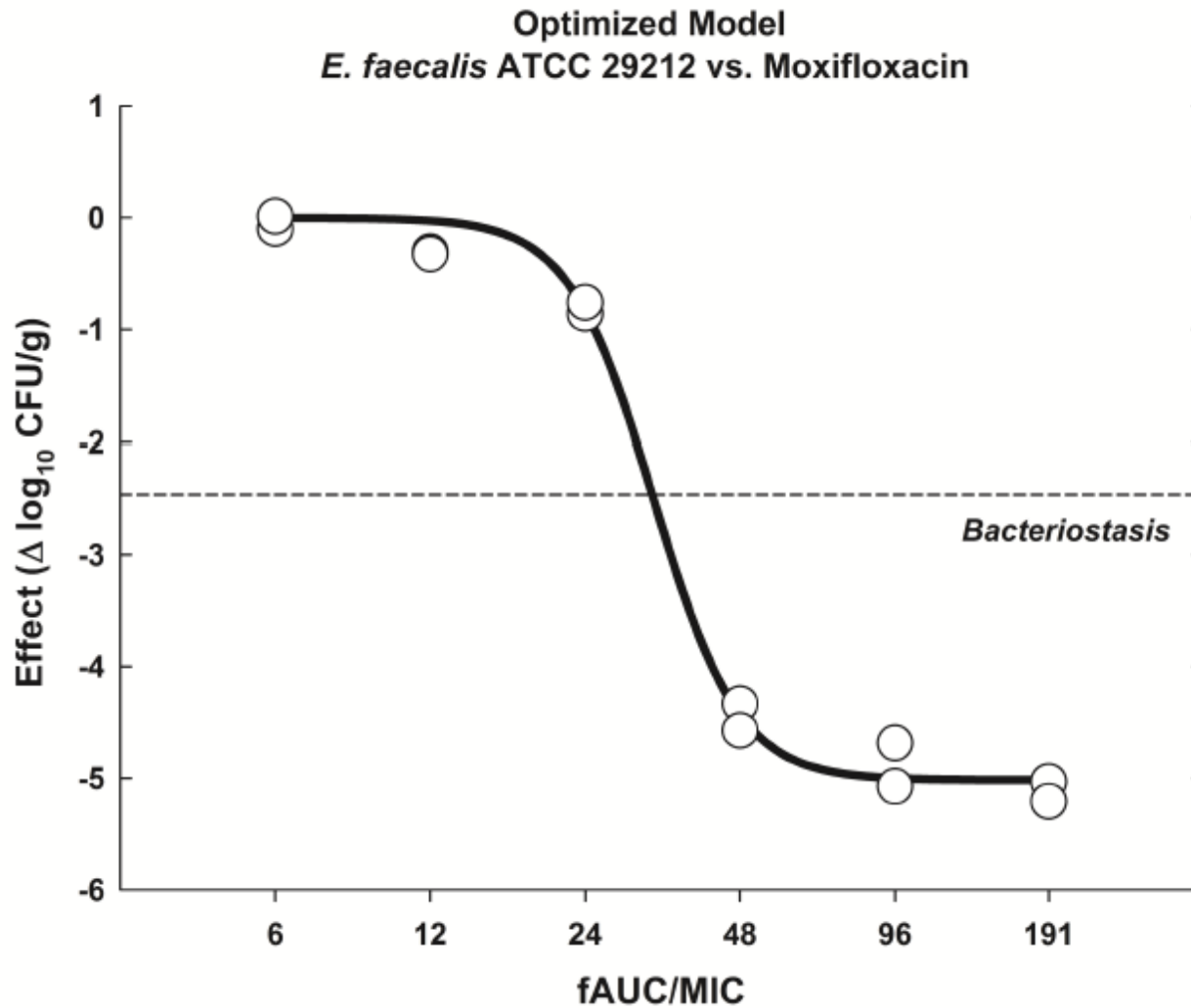
MÉTODOS

- Simulación Monte Carlo de 10,000 pacientes recibiendo una dosis de 400 mg/día
- Determinación de la probabilidad de alcanzar las metas farmacodinámicas (PTA) utilizando la distribución de la base de datos EUCAST

RESULTADOS



RESULTADOS

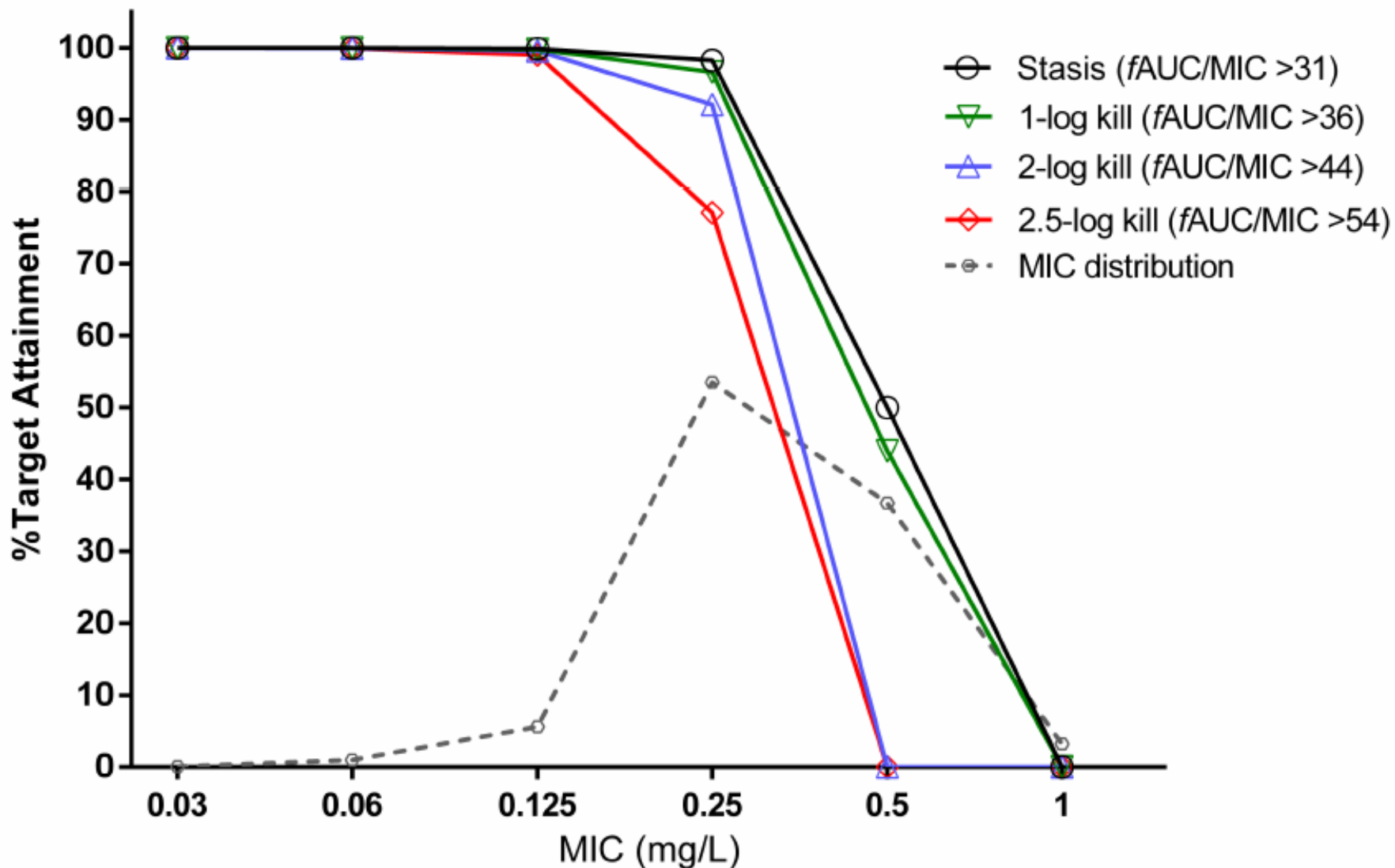


RESULTADOS

MODEL	Adj.R²	Sy x	E_{max} log CFU/g ±SE	ED₅₀ mg/kg/day ±SE	Slope ±SE	BD fAUC/MIC ±SE	1LKD fAUC/MIC ±SE	2LKD fAUC/MIC ±SE	2.5LKD fAUC/MIC ±SE
Standard	0.62	0.69	—	—	—	NC	NC	NC	NC
Optimized	0.99	0.20	5.02 ± 0.1	51.01 ± 1.8	5.25 ± 0.5	31.1 ± 1.0	36.2 ± 1.3	44.4 ± 2.1	53.9 ± 3.4

The standard model did not fit Hill's equation, primary and secondary PD parameters were not computable (NC).

PTA of moxifloxacin vs. *E. faecalis* in 10,000 simulated patients*



*Moxifloxacin protein binding of 40% (range 30-50%), MIC distribution from 4484 susceptible isolates by EUCAST

CONCLUSIONES

- Similar a lo observado con otros antibióticos (vancomicina, TZP, SAM), solo fue posible estimar la farmacodinamia de moxifloxacin en el modelo optimizado.
- Moxifloxacin fue bactericida in vivo contra *E. faecalis*, alcanzando una reducci3n m3xima de 2.5 log en la carga bacteriana (99.7%)

CONCLUSIONES

- Las metas farmacodinámicas in vivo para *E. faecalis* fueron en términos de $fAUC/MIC$:
 - Bacteriostasis: 31
 - Reducción del 99% de la carga bacteriana (2LKD): 44
- Estos resultados son similares a los obtenidos con quinolonas contra otros grampositivos como *Streptococcus pneumoniae*

CONCLUSIONES

- Empleando la dosis aprobada de moxifloxacina de 400 mg/día se alcanzarían las metas de estasis y 2 LKD en >90% de los pacientes infectados con cepas con MIC hasta 0.25 mg/L, el 60% de las cepas sensibles.
- El punto de susceptibilidad actual (1 mg/L) podría ser demasiado alto y debería revisarse a la luz de los nuevos datos.