



# Comment passer des concepts Pk/Pd théoriques à la pratique

**Rémy Gauzit**  
**Unité de réanimation thoracique**  
**Equipe mobile transversale d'infectiologie**  
**CHU Cochin - Paris V**

# Antibiothérapie

## Constat

- ⑩ ↗ des résistances
- peu de nouvelles molécules

## 3 intervenants

- le patient
- la bactérie
- l'antibiotique

- Interactions avec :
  - le patient : toxicité
  - la bactérie :
    - ✓ efficacité thérapeutique
    - ✓ émergence/sélection de résistances
- **Seul intervenant « modifiable »**

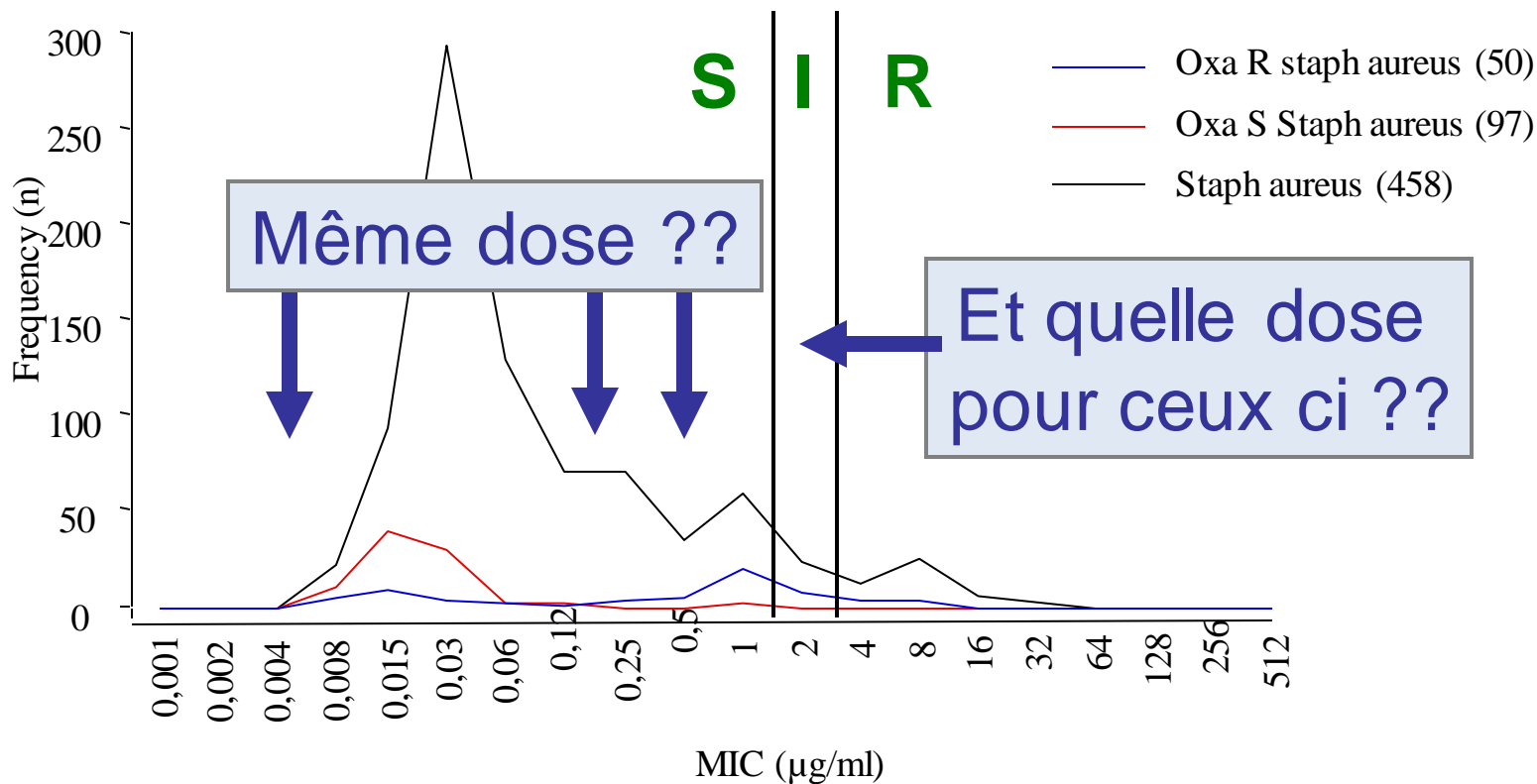
# Comment mieux utiliser les ATB ...?

## **Population bactérienne « hétérogène » :**

- sensible ... mais CMI variables
- effet inoculum, effet post-antibiotique

# C'est quoi une souche sensible ?

Trovafloxacin vs Staphylococcus aureus (n=458)



# Effet inoculum

TABLE 4. Representative strains with low MICs of ESBL screening agents: standard- and high-inoculum MICs

Strain (enzyme)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of drug at the indicated inoculum (CFU/ml) <sup>a</sup>															
	MEM		CTT		CTX		CAZ		CRO		FEP		ATM		TZP	
	10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>
<i>P. mirabilis</i> 177 (TEM-10)	0.06	0.06	0.25	0.25	0.12	1	4	256	0.5	4	2	64	0.25	32	2	8
<i>E. coli</i> MISC 377 (SHV-10)	$\leq 0.015$	$\leq 0.015$	0.12	$\leq 0.03$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.25$	4	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.12	$\leq 0.06$	4	8
<i>K. pneumoniae</i> 98 (TEM-10, TEM-1, SHV-1)	0.03	4	0.25	1	1	128	512	>1,024	4	128	4	>128	256	>1,024	1,024	>1,024
<i>K. pneumoniae</i> 221 (TEM-12-like)	0.06	0.12	0.12	0.25	0.5	8	128	>1,024	1	512	8	>128	8	>1,024	8	16
<i>K. pneumoniae</i> 222 (SHV-3, SHV-1 or -2 <sup>b</sup> )	0.03	0.03	0.06	0.06	2	128	1	8	4	512	1	>128	0.5	4	4	8
<i>C. freundii</i> M421b (SHV-3-like)	0.03	0.06	0.12	1	2	256	1	32	4	512	0.5	>128	0.5	32	2	16
<i>E. cloacae</i> 154 (SHV-3)	0.06	0.12	1	64	8	>1,024	4	512	4	>1,024	1	>128	2	>1,024	2	>1,024
<i>M. morgani</i> M518b (SHV-4)	0.12	1	1	4	2	64	2	128	1	128	0.06	4	4	32	0.5	64

<sup>a</sup> Abbreviations: MEM, meropenem; CTT, cefoteten; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; CRO, ceftriaxone; FEP, cefepime; ATM, aztreonam; TZP, piperacillin/tazobactam.

Modification parfois très importante des CMI en fonction de l'inoculum

# Comment mieux utiliser les ATB ...?

## Population bactérienne « hétérogène » :

- sensible ... mais CMI variables
- effet inoculum,
- population S, mais présence de mutants-R qui ↗ sous traitement

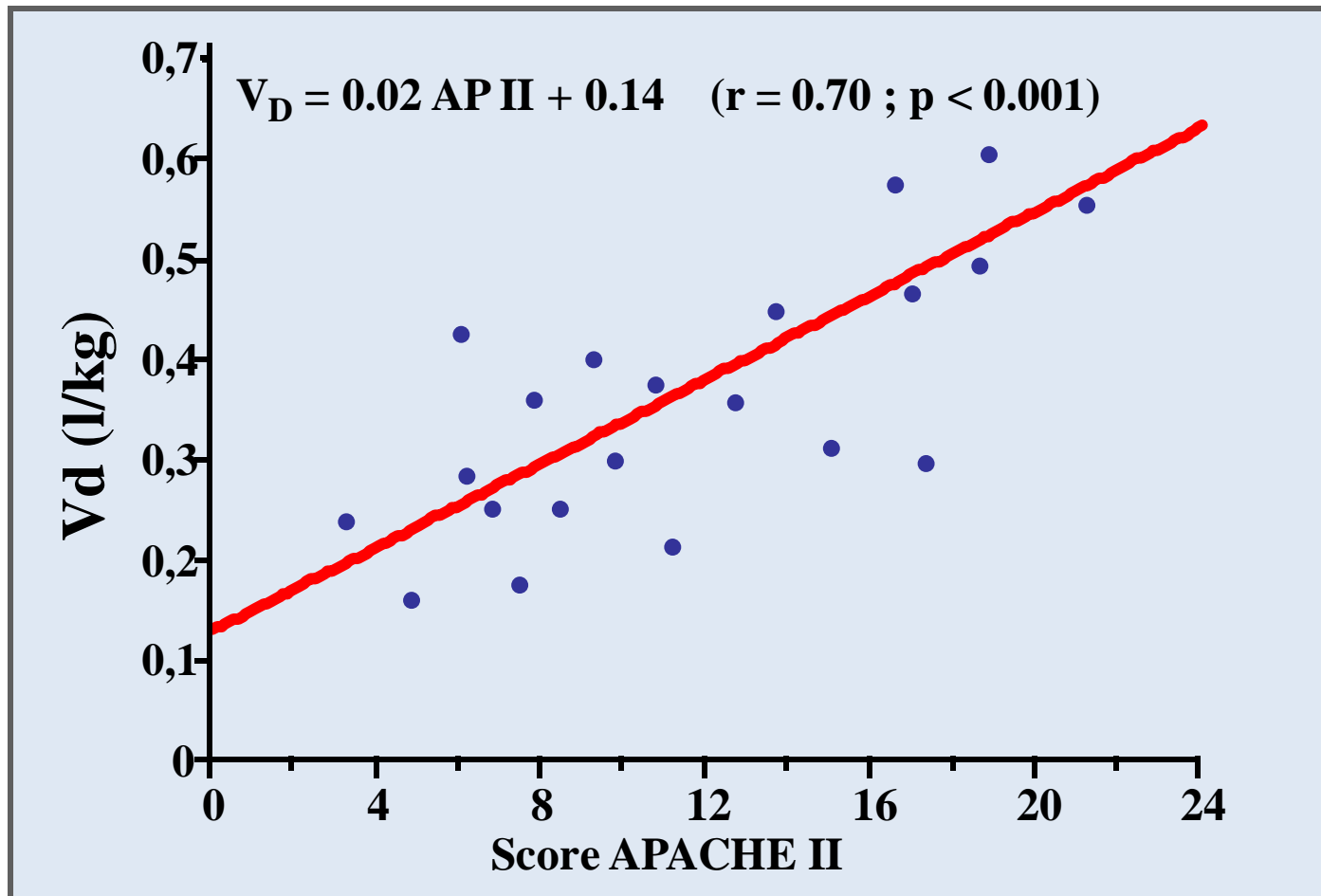
## Patients « hétérogènes »:

- expression de susceptibilité génétique infection
- Immunodépression
- gravité du tableau clinique
- site infecté variable, tableaux évolutifs dans le temps
- délai de mise en route du traitement AB

**Mêmes schémas posologiques et thérapeutique  
pour tous quelque soit les situations  
Apprentis et sorciers**

# Pk chez les patients de réanimation

VD de l' AMK : proportionnel à la gravité



# Variabilités Pk et réanimation

Teicoplanine 6 mg/kg/48 h puis 6 mg/kg/j, test à J4

N=12

	Age (Years)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Albumine (g/L)	Cl cr (mL/min)
Médiane	49	23	19	184
Min	20	16	11	71
Max	75	27	33	255

	C max (µg/mL)	C min (µg/mL)	ASC 0-24h (µg/mL/h)	Cl (ml/kg/min)	T>10µg/mL (%)	ASC 0-24>10µg/mL
Médiane	77	9	369	0.26	79	92
Min	53	5	171	0.11	13	43
Max	106	30	955	0.68	100	239

**X 2**

**X 6**

**X 6**

**X 6**

**X 8**

**X 5**



# Conséquences Pk d'un choc septique

- Pipéracilline 4 g en 10 min APACHE [36-66]
- Microdialyse : muscle et tissu graisseux sous cutané

	Volontaire sain	Choc septique
<b>Plasma</b>		
C <sub>max</sub> (µg/ml)	695 ± 132	265 ± 54
Cl <sub>totale</sub> (ml/min)	131 ± 15	136 ± 33
Vd (l)	9,6 ± 1,8	40,7 ± 8,6
T1/2 <sub>β</sub> (min)	63 ± 5	246 ± 75

# Conséquences Pk d'un choc septique

- Pipéracilline 4 g en 10 min APACHE [36-66]
- Microdialyse : muscle et tissu graisseux sous cutané

	Volontaire sain	Choc septique
<b>Plasma</b>		
C <sub>max</sub> (µg/ml)	695 ± 132	265 ± 54
Cl <sub>totale</sub> (ml/min)	131 ± 15	136 ± 33
Vd (l)	9,6 ± 1,8	40,7 ± 8,6
T1/2 <sub>β</sub> (min)	63 ± 5	246 ± 75
<b>Muscle</b>		
C <sub>max</sub> (µg/ml)	216 ± 20	27 ± 5
T <sub>max</sub> (min)	32 ± 3	63 ± 8
T1/2 (min)	106 ± 22	232 ± 65
AUC interstitium/plasma (forme libre)	0,55 ± 0,09	0,19 ± 0,03

# Pharmacocinétique/pharmacodynamie

- **Pharmacocinétique**

Ce que l'hôte fait avec le médicament....

- absorption

- métabolisme

- élimination



Cmax

AUC

demi-vie

# Paramètres Pk

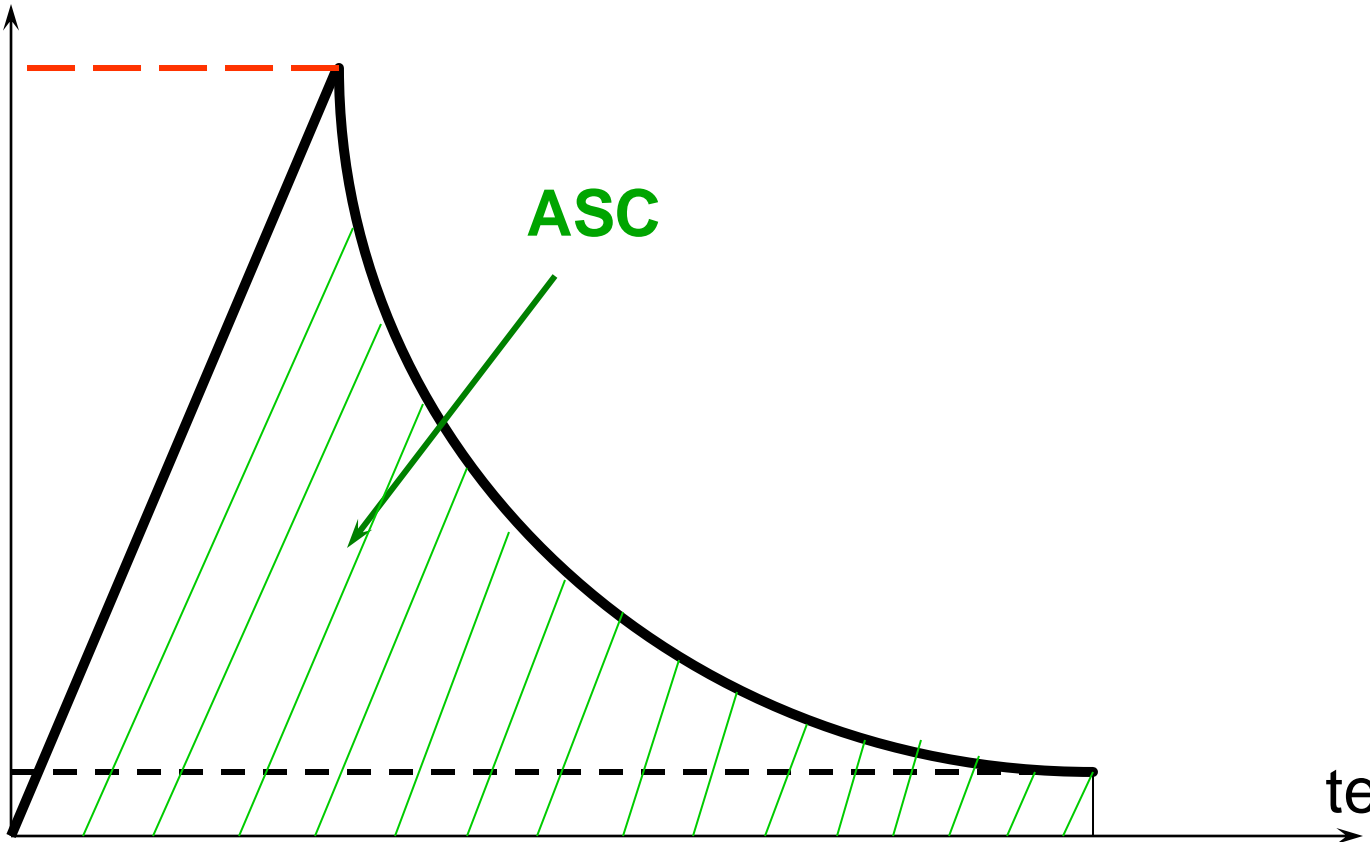
concentrations

**C max**

**ASC**

**Cmin**

temps



# Pharmacocinétique/pharmacodynamie


- **Pharmacocinétique**

Ce que l'hôte fait avec le médicament....

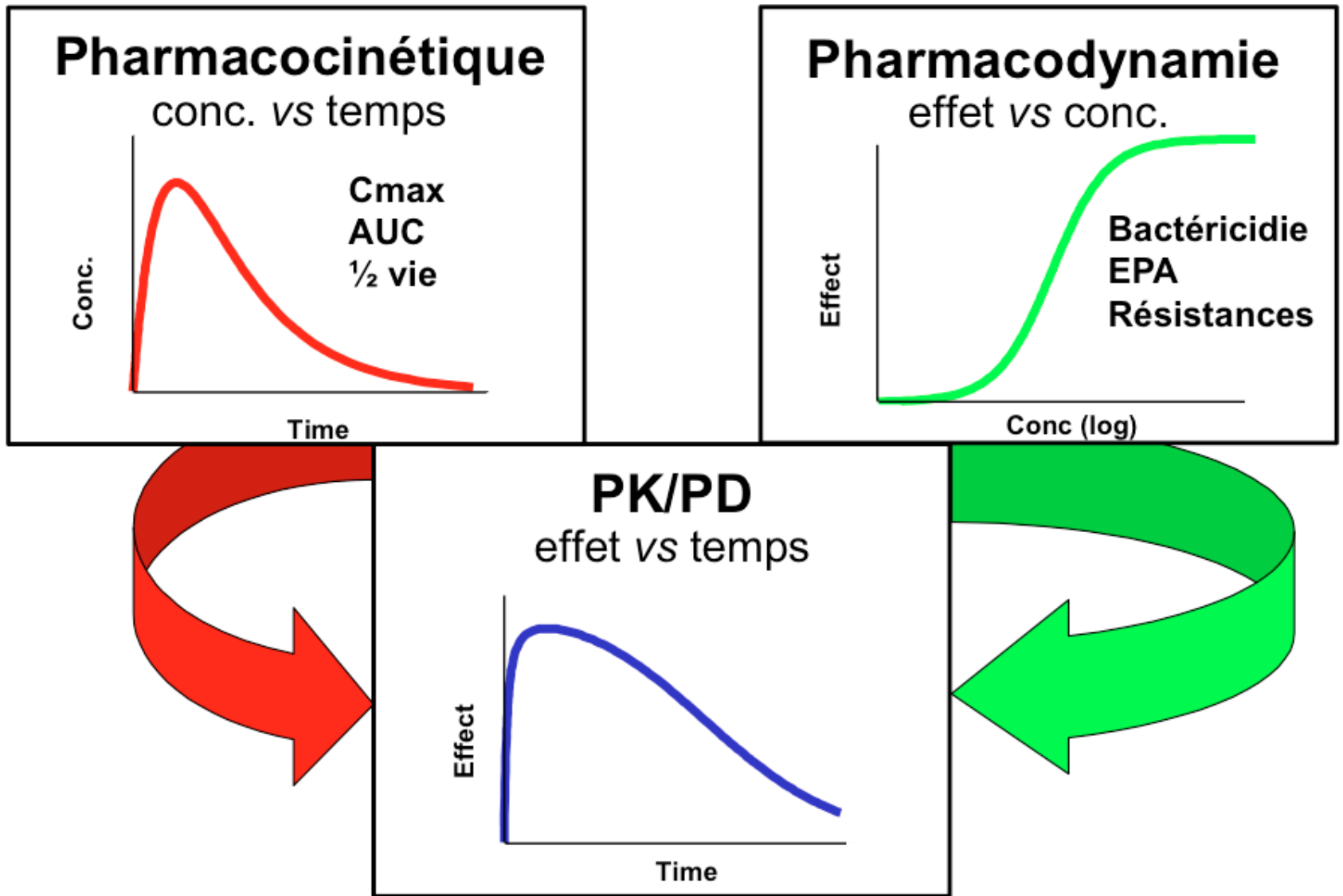
- absorption
  - métabolisme
  - élimination
- 
- C<sub>max</sub>
  - AUC
  - demi-vie

- **Pharmacodynamie**

Ce que le médicament fait au micro-organisme....

- effets directs
  - effets post-exposition
  - sélection / induction
- 
- vitesse de bactéricidie
  - EPA...
  - résistance

# Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



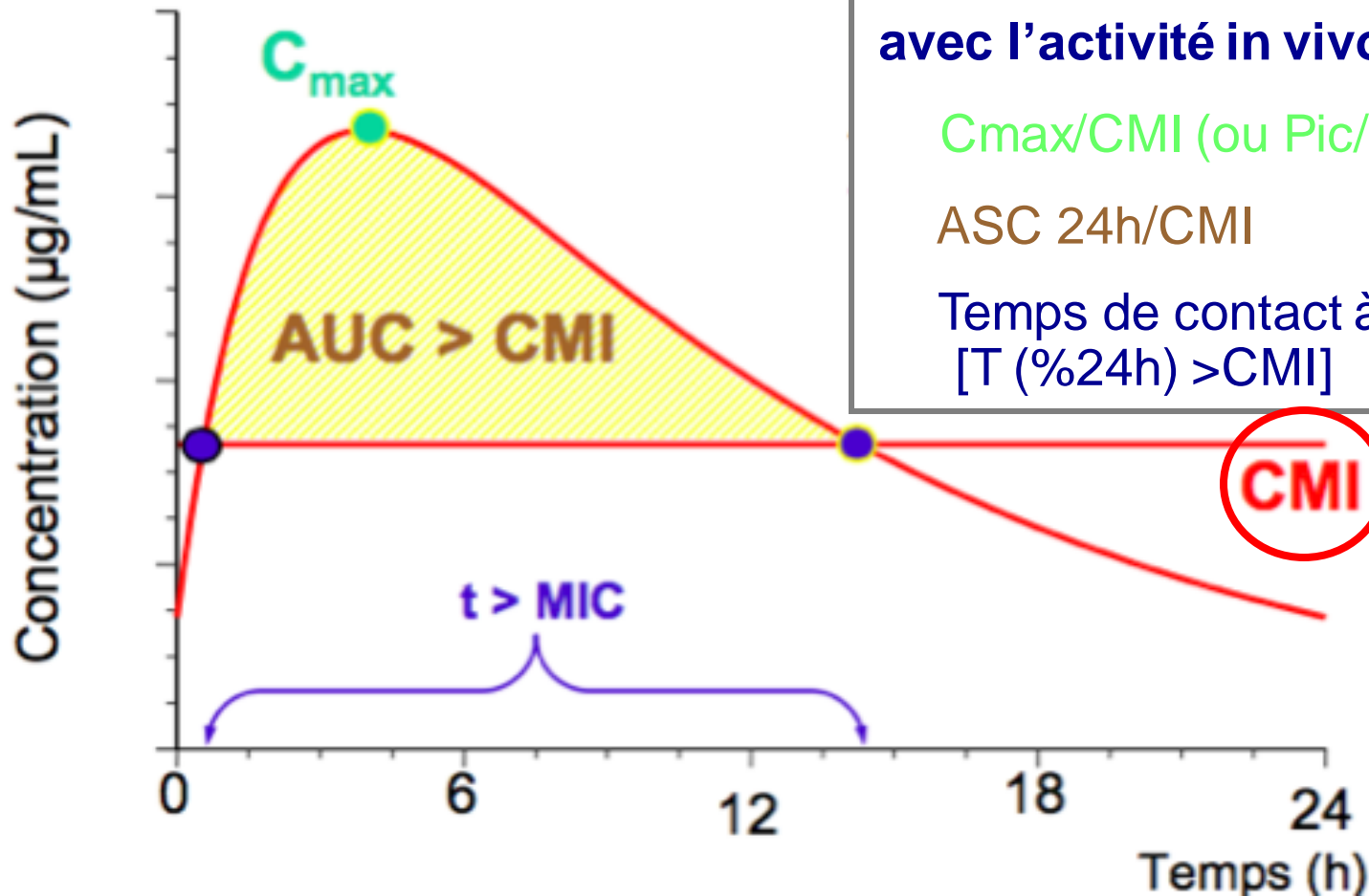
# Paramètres Pk/Pd en relation avec l'activité des antibiotiques

Paramètres PK/PD corrélés avec l'activité in vivo des ATB

$C_{max}/CMI$  (ou  $Pic/CMI$ )

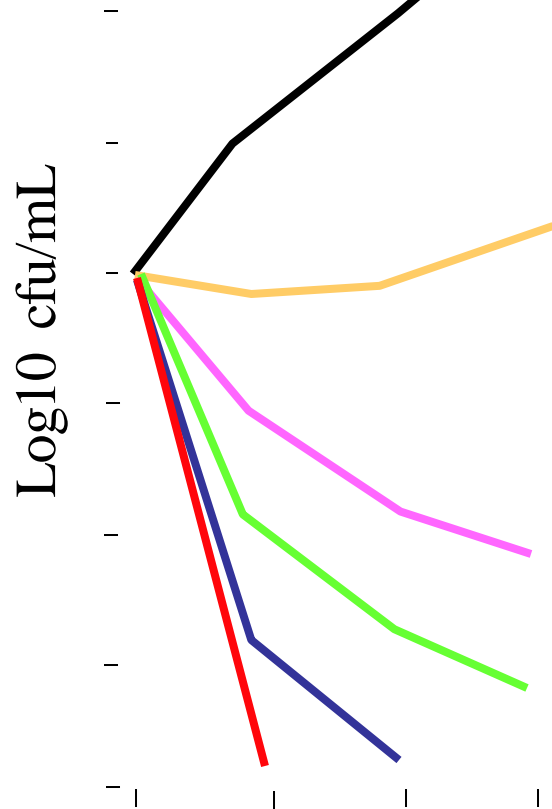
ASC 24h/CMI

Temps de contact à  $C > CMI$   
[T (%24h) > CMI]

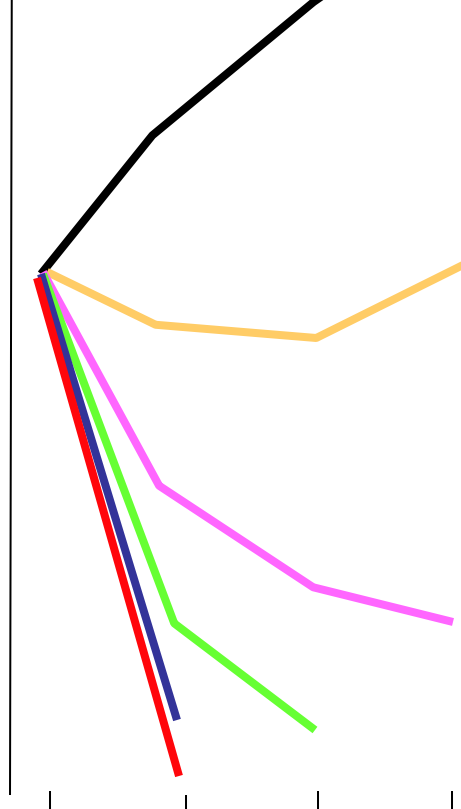


# Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent

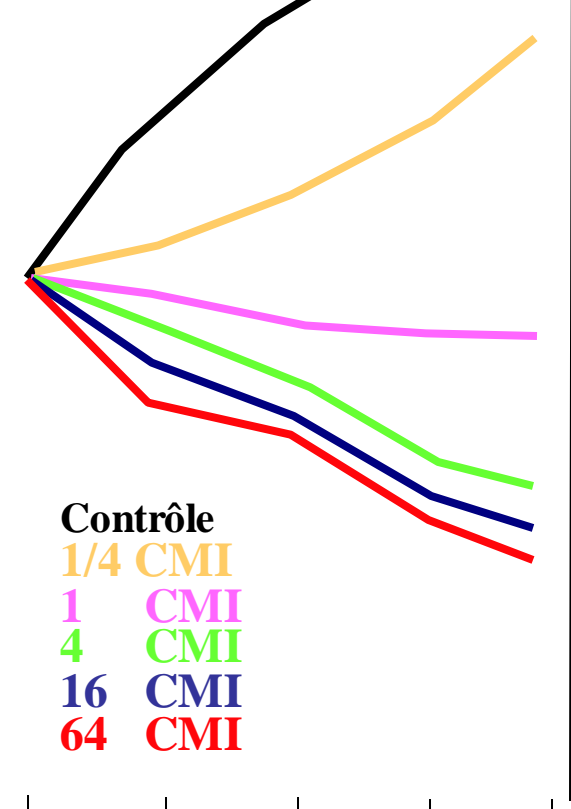
Concentration dépendant



AUC -dépendant



Temps-dépendant

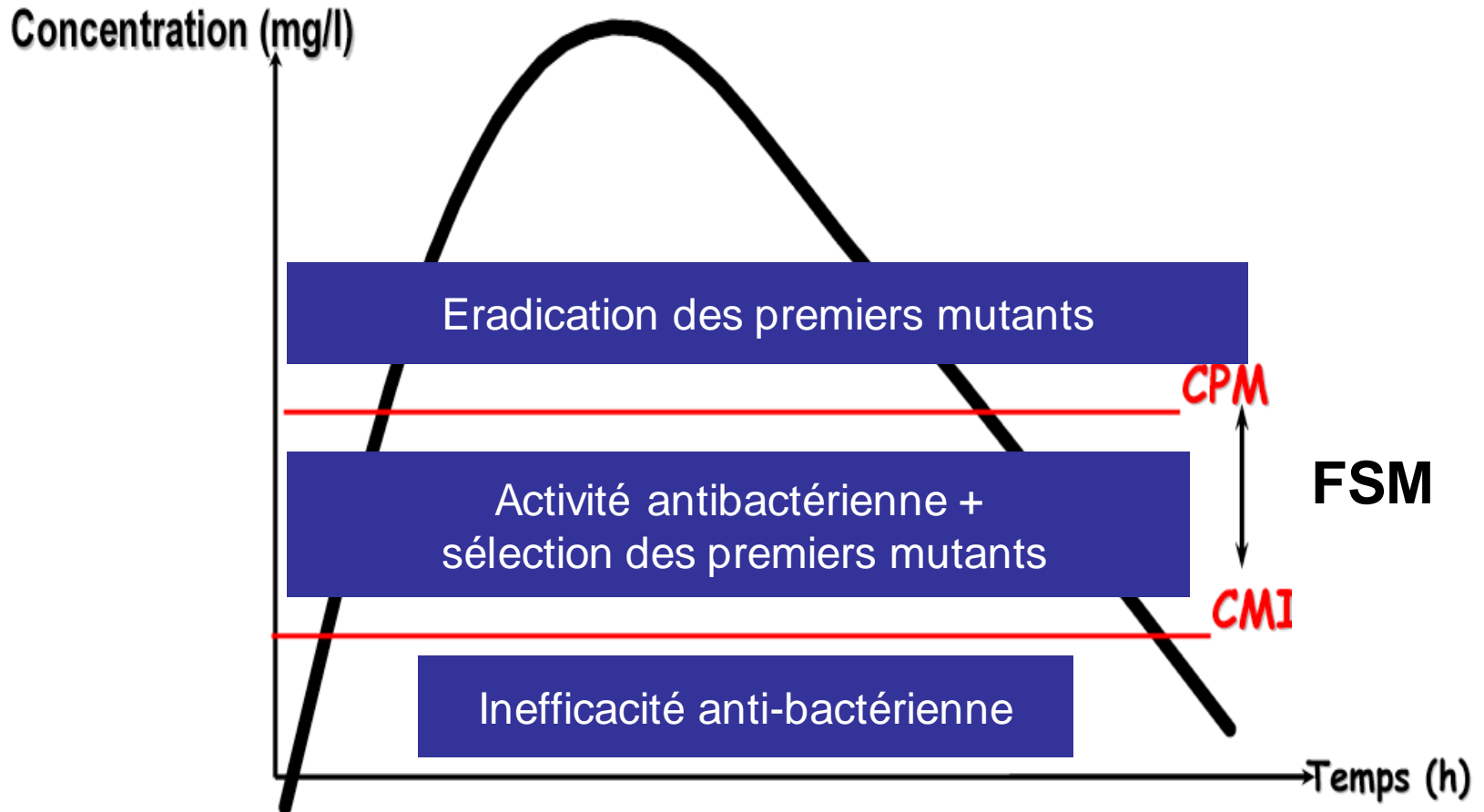


Contrôle  
1/4 CMI  
1 CMI  
4 CMI  
16 CMI  
64 CMI

- *Time-kill curves of Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27 27853 with exposures to tobramycin, ciprofloxacin and ticarcillin at 0.25 to 64-times MIC R. Garraffo Nov 1999



# Concentration de prévention et fenêtre de sélection de mutants-R



# Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients

## Essais cliniques virtuels !!!

- Permet de déterminer les meilleures schémas thérapeutiques pour → un objectif Pk/Pd prédéfini (ex :  $T > 4 \times \text{CMI}$  pendant 100% du temps), en fonction des différentes CMI de la bactérie que l'on traite  
« PTA » = Probability of target attainment
- Données Pk obtenus à partir de différents schémas thérapeutiques dans la population d'intérêt (500 dosages)
- Modélisation dans un logiciel d'analyse avec covariables (clearance rénale, distribution, poids, âge, sexe, SAPSII, albuminémie, trauma, complication post op, causes médicales....)
- $10^4$  simulations Pk/Pd avec ≠ schémas thérapeutiques, ≠ CMI et ≠ cibles Pk/Pd

**Quelques exemples de l'intérêt,  
dans la « vraie vie », de tout ce qui  
a été dit jusqu'à maintenant...**

**Comment optimiser les  
prescriptions ?**

# Le Dictionnaire VIDAL 2014

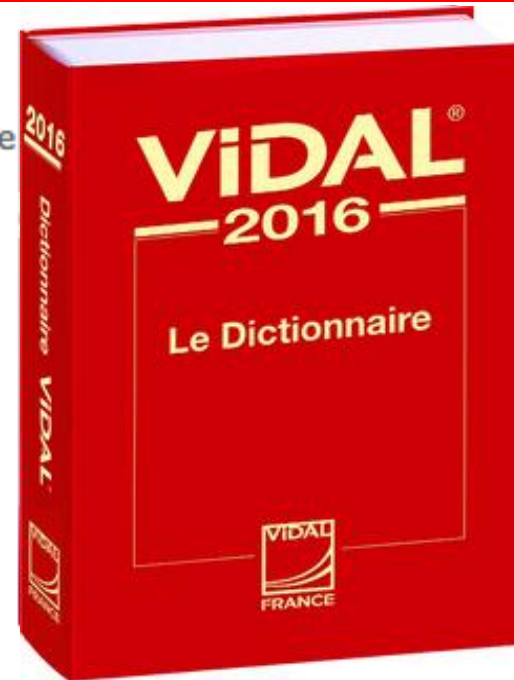
La référence en matière d'information sur le médicament

## La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques

Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88<sup>e</sup> édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.

**Les monographies VIDAL** sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal officiel. Toutes structurées de la même façon, les monographies permettent une lecture rapide et pratique.

Elles sont le **reflet de l'information officielle** disponible au moment de la publication du Dictionnaire.



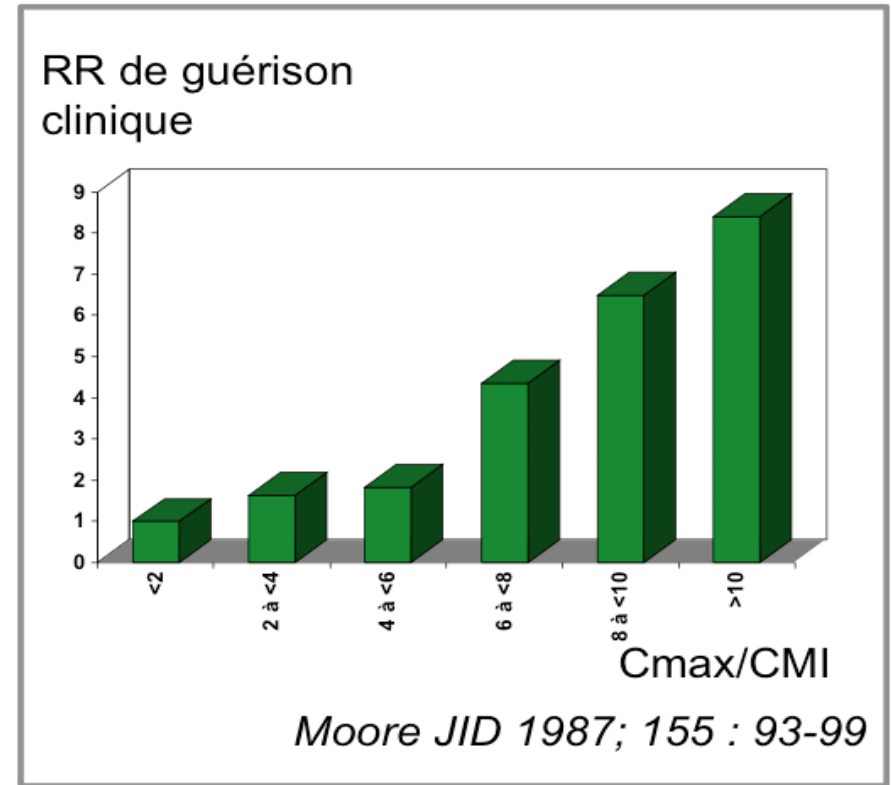
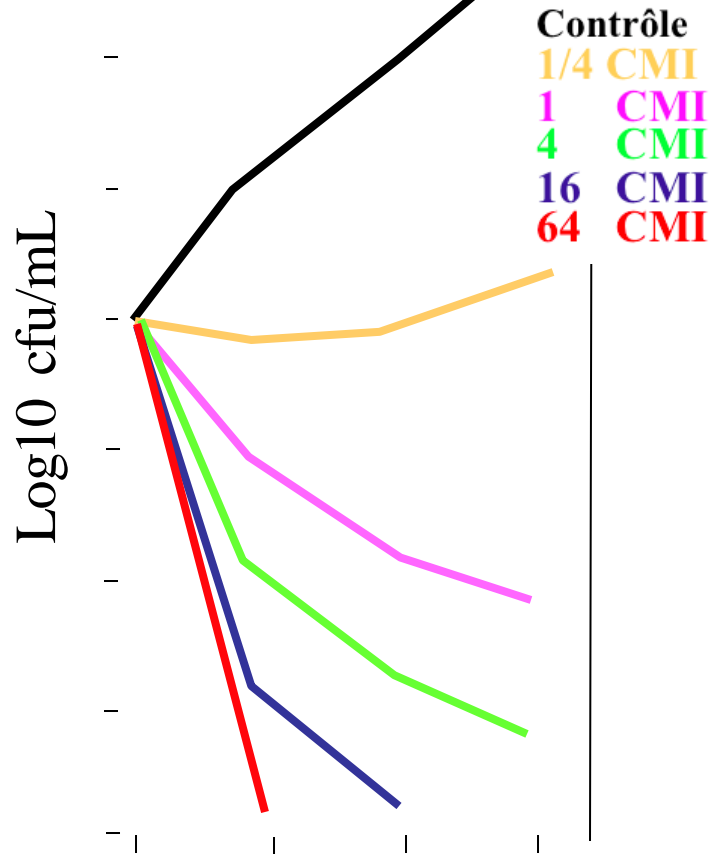
# Quels objectifs Pk/Pd ?

## Aminosides

- Paramètre Pk/Pd le mieux corrélé à l'efficacité ?

# Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent

Concentration dépendant

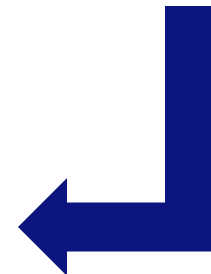


- Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27 27853 with exposures to tobramycin, ciprofloxacin and ticarcillin at 0.25 to 64-times MIC R. Garraffo Nov 1999

# Aminosides

- Bactéricidie conc-dépendante → pic/CMI = 8 à 10
- EPA prolongé  
2 à 4 h *in vitro*, x 2 à 10 *in vivo*
- Phénomène de résistance adaptative à la 1<sup>ère</sup> dose
  - ↗ CMI chez les « survivants » après la 1<sup>ère</sup> dose
  - réversible en 24 h
- « Prévention » émergence résistances si pic/CMI > 8

Quelles conséquences ?  
Quelles posologies ?



# Aminosides

## Concentration-dépendant

- Dose unique journalière  
Moindre toxicité
- Forte posologie en probabiliste
  - AMK 30 mg/kg
  - genta/tobra : 8 mg/kg
- Cmax : efficacité  
Cres : toxicité



# Objectifs de concentration

- Probabiliste : germe et *a fortiori* CMI inconnus



Pour atteindre objectif Pk/Pd ( $P_{ic} = 8 \times CMI$ )



Prendre les  $CMI_{90}$

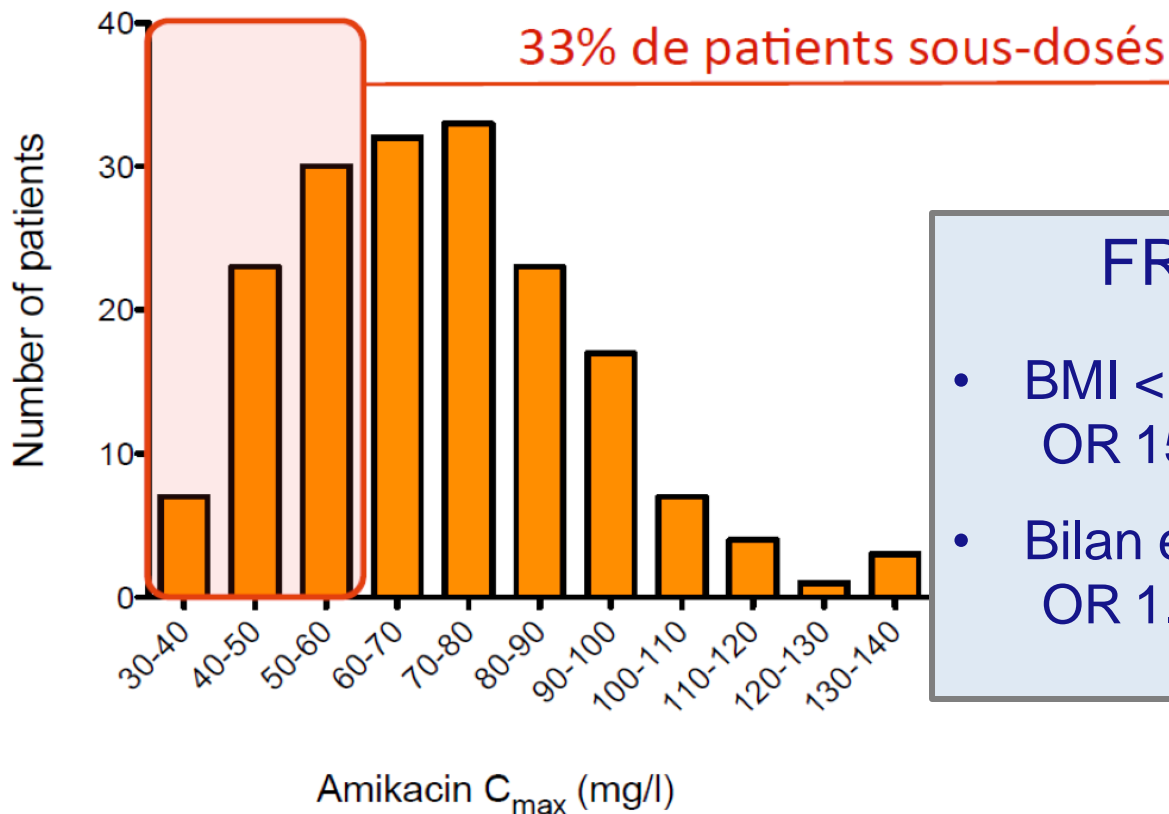
(Genta tobra, netil : 4 mg/l , AMK : 8 mg/l)

	Pic (mg/L)	Résiduelle (mg/L)
<b>Genta, Tobra, Netil</b>	<b>30-40</b>	<b>&lt;0.5</b>
<b>Amikacine</b>	<b>60-80</b>	<b>&lt;2.5</b>

- Si CMI connu objectif :  $P_{ic} = 8 \times CMI$

**Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen**

181 injections AMK à 25 mg/kg  
Objectif de concentration 60 -70 mg/l



**FR de sous dosage**

- BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>  
OR 15.95 (3.68-69.20)
- Bilan entrées-sorties/24 h pos  
OR 1.06 (1.01-1.11) par 250 ml

**Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis**

- ICU, sepsis graves
- AMK 30 mg/kg, genta 8 mg/kg
- Poids total si BMI < 30  
Poids corrigé si BMI > 30
- AMK : Pic > 60 mg/l dans 77 % des cas  
Genta : Pic > 30 mg/ dans 6 % des cas
- Résiduelle à J1
  - AMK > 2,5 mg/l : 50 %
  - Genta > 0,5 mg/l : 56 %
    - ➔ Conduisant a repousser 2ème injection  
ou stop traitement

# Posologie et insuffisance rénale

- Utilisation que s'ils sont absolument nécessaires
- Les objectifs Pk/Pd restent les mêmes

*La posologie de la 1<sup>ère</sup> injection est identique à celle du sujet avec une fonction rénale normale, quel que soit le degré d'insuffisance rénale*

- Si plusieurs injections:
  - toutes les réinjections sont faites avec la même posologie que celle de la 1<sup>ère</sup> injection
  - dosages de résiduelle pour ajuster les intervalles entre les injections
- Surveillance fonctions auditives

# Posologie et insuffisance rénale

## HD intermittente ou DP

- Traditionnellement injection en fin de dialyse
- **Alternative : injection et réinjections (en fonction de la résiduelle) 2 à 4 h avant la séance**  
(permet pour un même pic de ↘ exposition et donc le risque d'accumulation)

*Veinstein A AAC 2013*

*Venisse N JAC 2015*

## EER continue

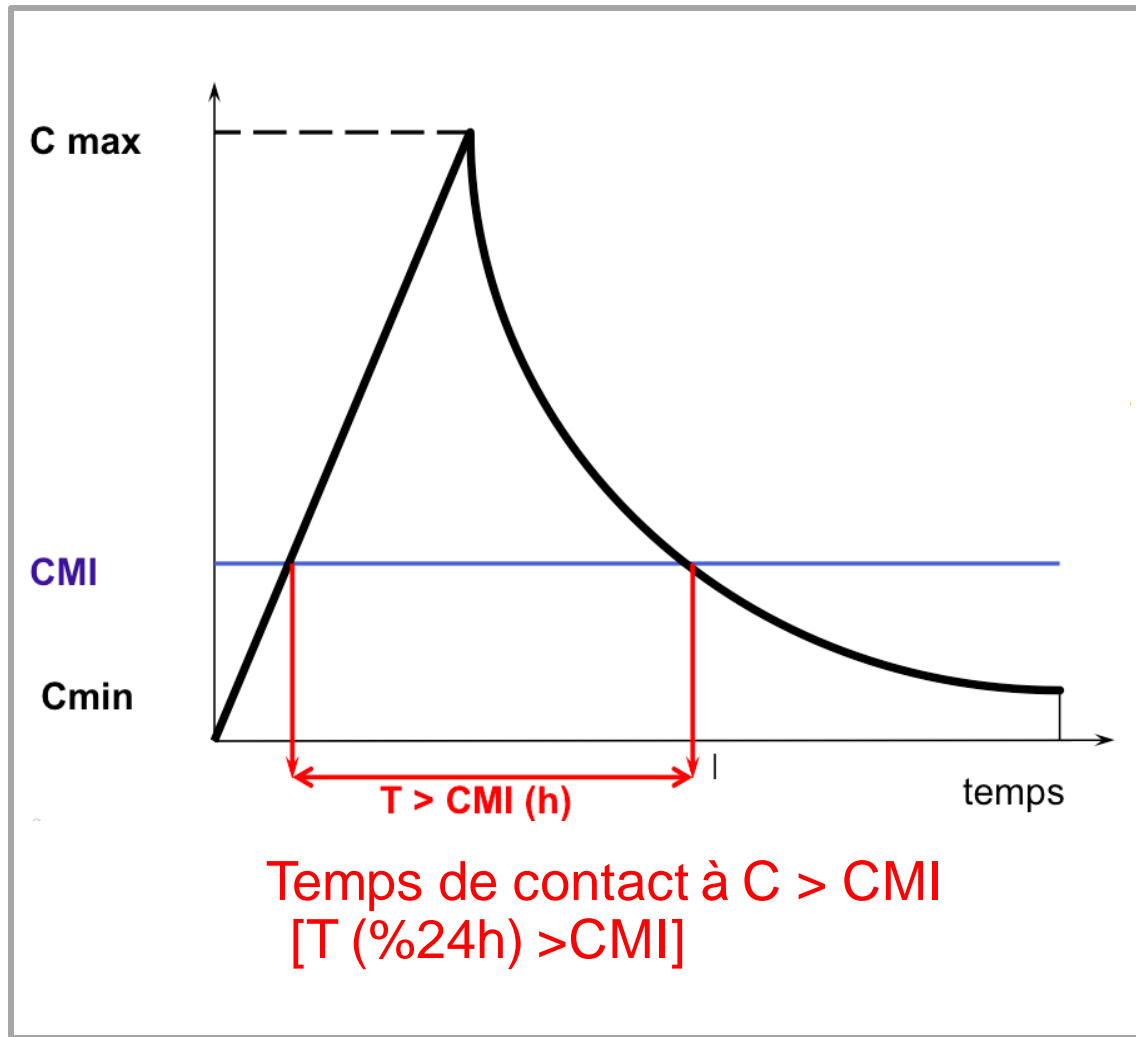
- Techniques, générateurs, membranes très variables
- Réinjections quand résiduelle < seuil de toxicité

# Quels objectifs Pk/Pd ?

## $\beta$ -lactamines

- Paramètre Pk/Pd le mieux corrélé à l'efficacité ?

# Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent



Temps-dépendant

Contrôle  
1/4 CMI  
1 CMI  
4 CMI  
16 CMI  
64 CMI

- Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27 27853 with exposures to tobramycin, ciprofloxacin and ticarcillin at 0.25 to 64-times MIC R. Garraffo Nov 1999

# Quels objectifs Pk/Pd pour une bêta-lactamine T- dépendante ?

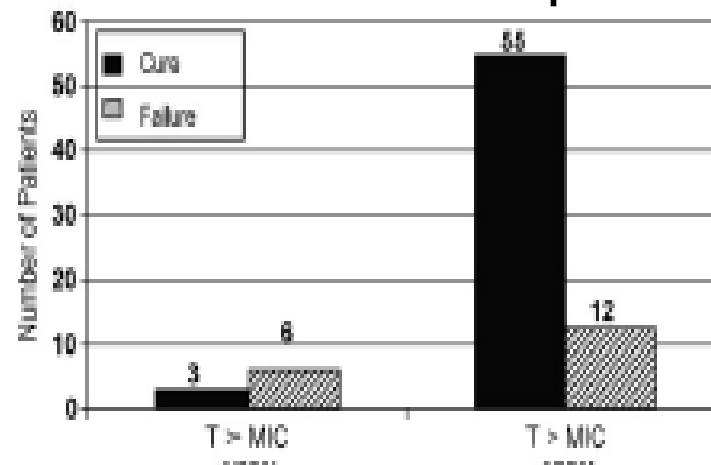
- Infection modérée à peu sévère :  $T > CMI$  40 à 70%

*F Jehl, Réanimation 2009*

Couple antibiotique–bactéries	T > CMI pour une activité bactéricide
C3G/entérobactéries	70
C3G/ <i>Staphylococcus aureus</i>	40
C3G/pneumocoques	40
Amoxicilline/pneumocoques	50

- Réanimation :  $T > 4-10 \times CMI$  pendant 100% du temps

➔ succès clinique avec cefepime ou ceftazidime



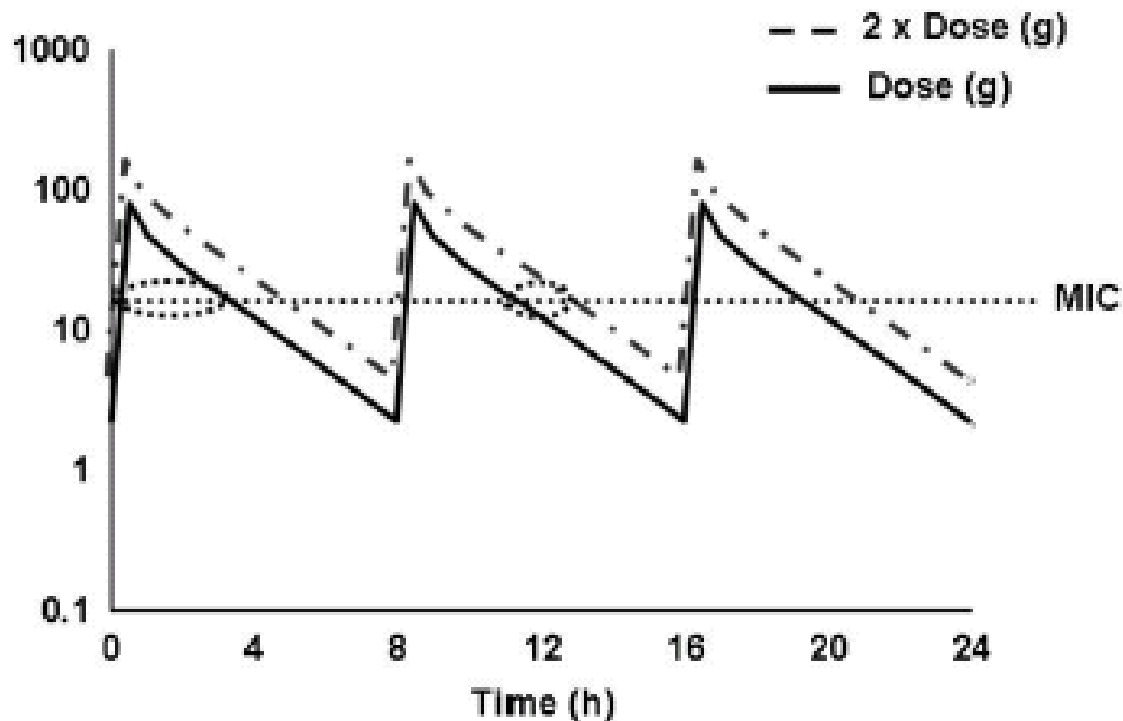
*McKinnon Int J Antimicrob Agents 2008*



# Comment obtenir cet objectif ?

- ↗ Posologie unitaire ?
- Fractionner les doses ?
- Perfusion prolongée/continue ?

# Rationnel pour le rapprochement des injections ou la perfusion prolongée/continue

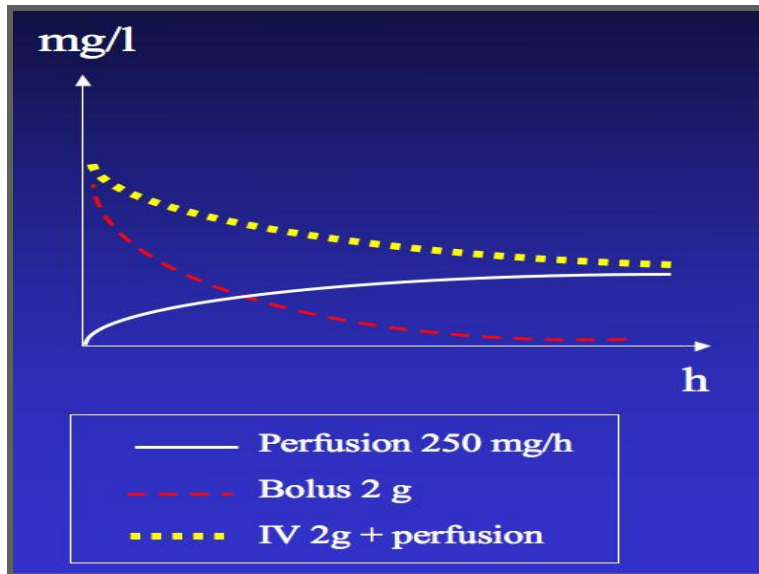


**Si demi-vie courte 2g x 3 est inférieur à 1g x 6 en terme de  $t > CMI$  !!!!!**

# Comment obtenir cet objectif ?

- ↗ Posologie unitaire ?
- Fractionner les doses ?
- Perfusion prolongée/continue ?
- Pour « mesurer » l'efficacité  
C<sub>max</sub> ou C<sub>res</sub> ?

# Comment obtenir $C > 4-5 \times \text{CMI}$ pendant 100 % du temps ?



## Ceftazidime

Injection continue avec  
dose de charge de 2g

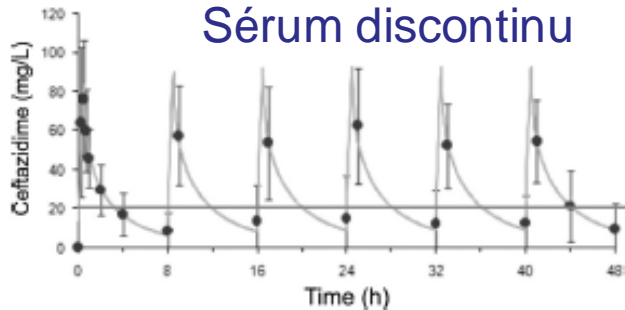
- Si CMI à 2 ou à 4 mg/l : équivalence clinique et Pk/Pd entre 2 g/8 h vs 4 g/24 h  
 $C_{\text{res}} = C_{\text{plat}} = 25 \text{ à } 30 \text{ mg/l} = 5 \times \text{CMI}$

Si CMI à 8 mg/l (CMI<sub>90</sub> Pyo) → seuls 6 g/24 h permettent d'atteindre  $C_{\text{plat}} = 40 \text{ mg/l} = 5 \times \text{CMI}$

# Lung Concentrations of Ceftazidime Administered by Continuous versus Intermittent Infusion in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia

- 34 PAVM à BGN
- Cefta 20 mg/kg/8h vs 60 mg/kg IVSE après bolus 20 mg/kg

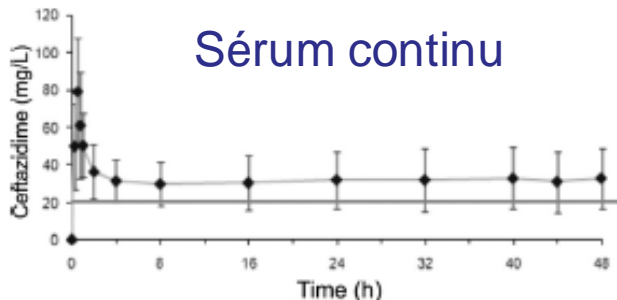
Sérum discontinu



T > 20 mg/l : 46 % [16-100]

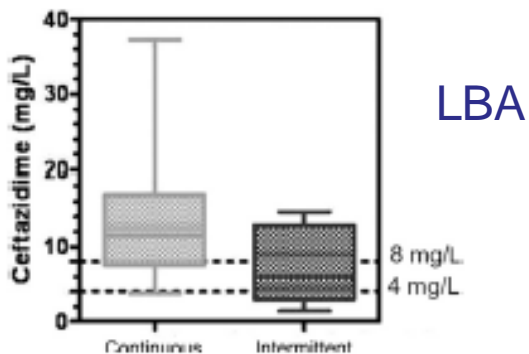
T > 20mg/l pdt100 % du temps : 1/17 patients

Sérum continu



T > 20 mg/l : 100% [3-100]

T > 20mg/l pdt100 % du temps: 14/17 patients



AUC 48 h

variations individuelles +++

pas de différence significative

# Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum $\beta$ -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections<sup>☆</sup>

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau\*

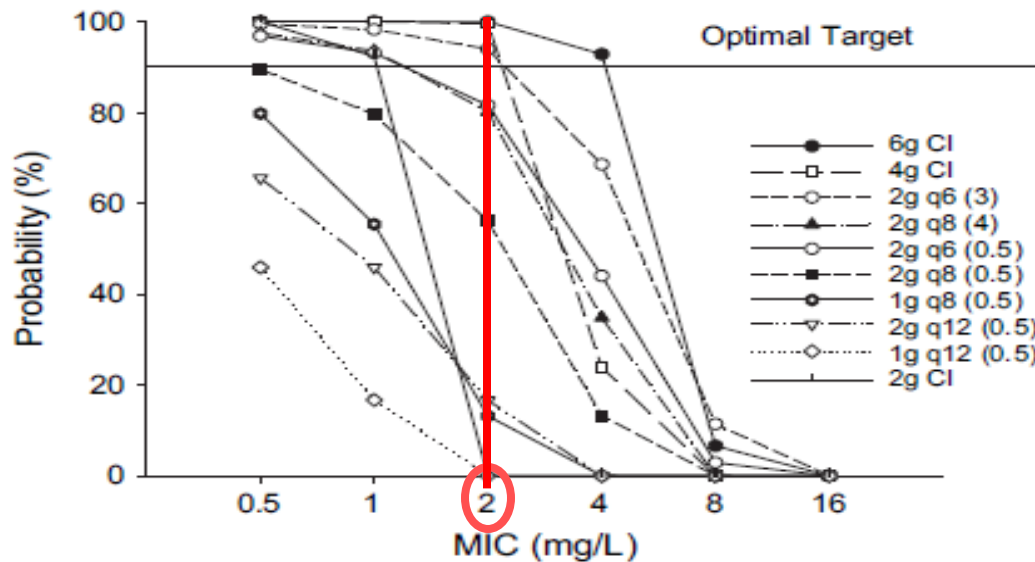


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain  $fC_{min}/MIC > 7.6$  for simulated subjects with  $CL_{CR}$  between 60 and 120 ml/min.

Objectif atteint avec

- 4 et 6g en continu
- 2g en 3h / 6h
- 2g en 4h / 8h

# Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum $\beta$ -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections<sup>☆</sup>

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau\*

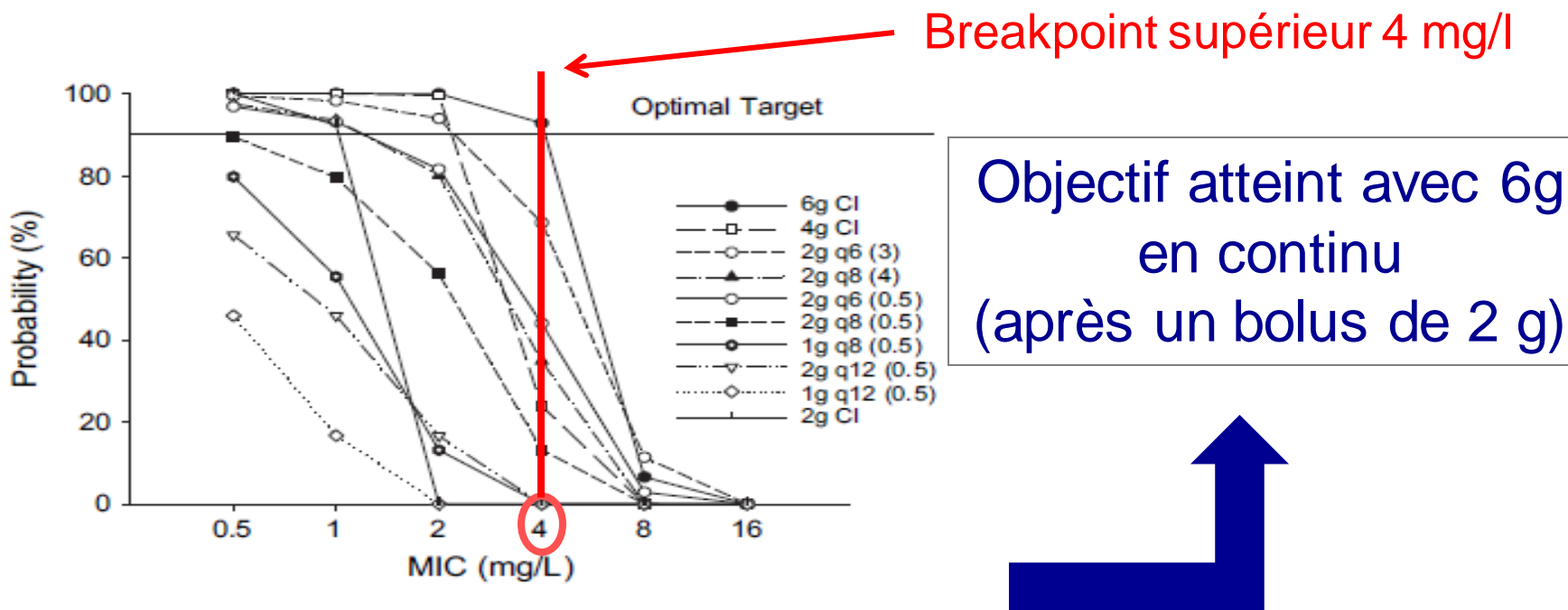


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain  $fC_{min}/MIC > 7.6$  for simulated subjects with  $CL_{CR}$  between 60 and 120 ml/min.

# **Comment administrer la pipéracilline-tazobactam ?**

**Bactéricidie temps-dépendante  
effet inoculum,  
pas d'EPA**



**4g/6h minimum (pour patient grave)**



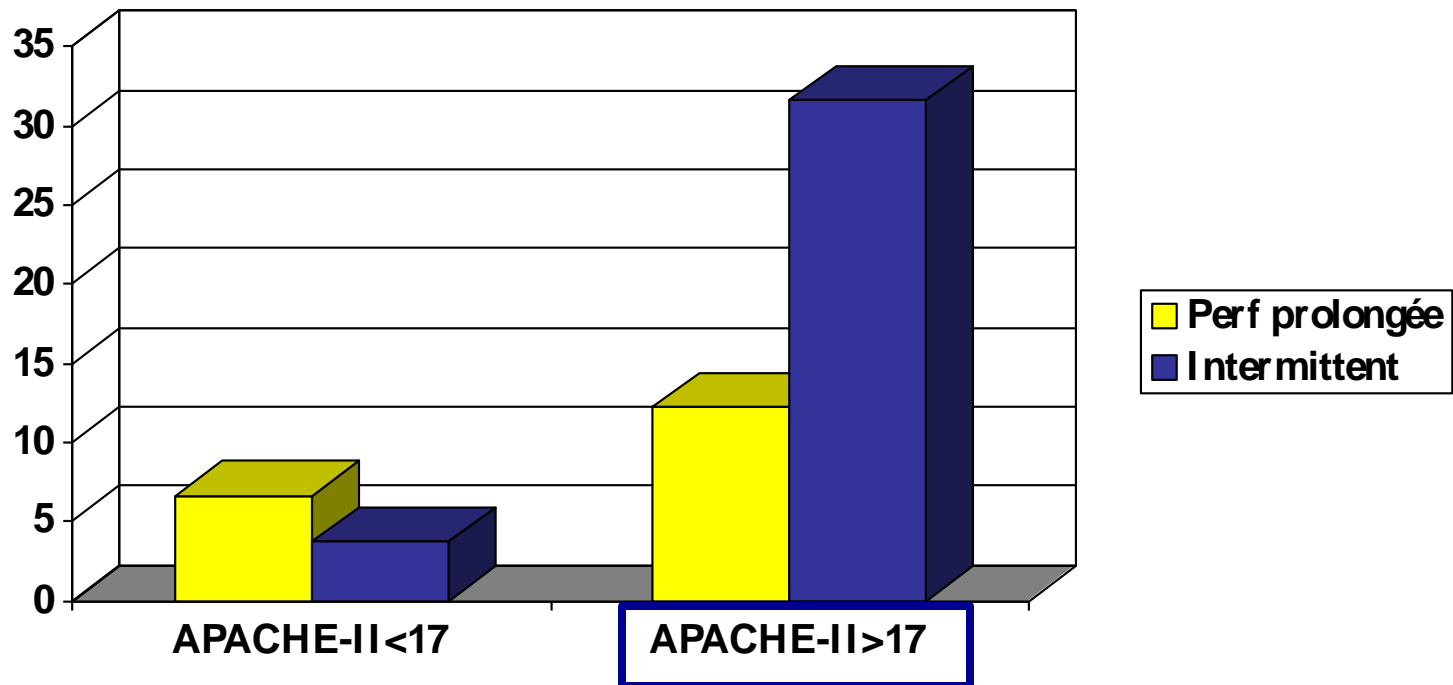
# Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

Clinical Infectious Diseases

2007; 44: 357

Thomas P. Lodise, Jr.,<sup>1,2</sup> Ben Lomaestro,<sup>3</sup> and George L. Drusano<sup>2</sup>

## Mortalité à 14 j (%)



**$\beta$ -lactamine en continu :  
supériorité clinique ?**

# Au moins 6 méta-analyses récentes

RESEARCH

Open Access

Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis

Clarence Chant<sup>1,2</sup>, Ann Leung<sup>1</sup> and Jan O Friedrich<sup>2,3,4\*</sup>

*Crit Care* 2013

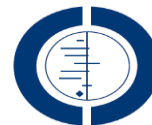
Prolonged infusion versus intermittent boluses of  $\beta$ -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis

Jocelyn Teo, Yixin Liew, Winnie Lee, Andrea Lay-Hoon Kwa\* *IJAA* 2014

A systematic review on clinical benefits of continuous administration of  $\beta$ -lactam antibiotics\* *CCM* 2009

Jason A. Roberts, PhD; Steven Webb, FJFICM, PhD; David Paterson, FRACP, PhD; Kwok M. Ho, FJFICM, PhD; Jeffrey Lipman, FJFICM, MD

Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections (Review)



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

Shiu JR, Wang E, Tejani AM, Wasdell M

2013

Continuous versus Intermittent Beta-lactam Infusion in Severe Sepsis: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Trials

Jason A Roberts, Mohd-Hafiz Abdul-Aziz, Joshua S Davis, Joel M Dulhunty, Menino O Cotta, John Myburgh, Rinaldo Bellomo, and Jeffrey Lipman

*AJRCCM* 2016

Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

*CID* 2013

Matthew E. Falagas,<sup>1,2,4</sup> Giannoula S. Tansarli,<sup>1</sup> Kazuro Ikawa,<sup>3</sup> and Konstantinos Z. Vardakas<sup>1,2</sup>

# Limites de ces méta-analyses

- Résultats discordants
- Qualité méthodologique ↘, peu d'études randomisées
- Petits effectifs et/ou études monocentriques
- Posologies plutôt basses
- Pas toujours de dose de charge pour le continu
- Possibilité d'associations (pas toujours définies)
- Objectif principal souvent paramètres Pk/Pd
- Le plus souvent, différentes molécules étudiées
- Pas toujours des patients graves et peu de patients de réanimation

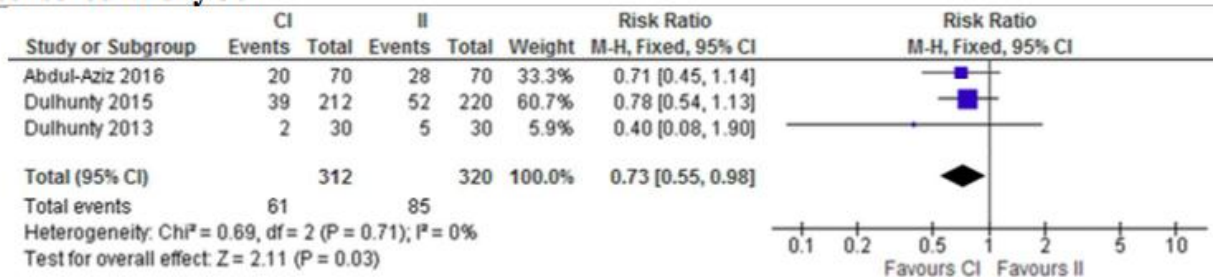
## Continuous versus Intermittent Beta-lactam Infusion in Severe Sepsis: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Trials

AJRCCM2016

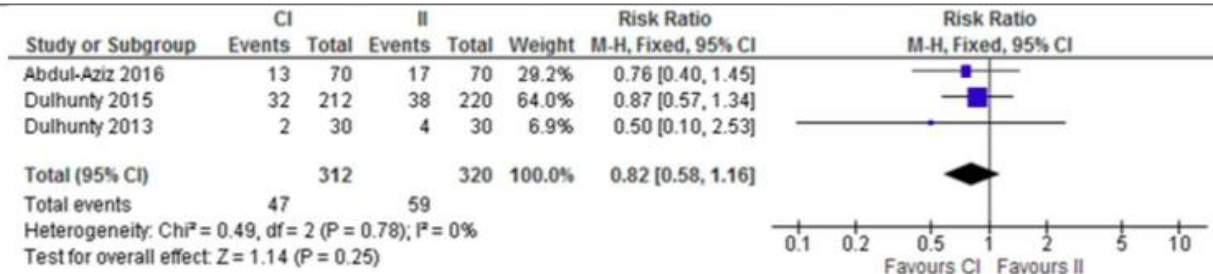
Jason A Roberts, Mohd-Hafiz Abdul-Aziz, Joshua S Davis, Joel M Dulhunty,  
Menino O Cotta, John Myburgh, Rinaldo Bellomo, and Jeffrey Lipman

- 3 RCT, 632 patients, ICU en sepsis sévère
  - Dulhunty JM (*CID 2013*)  
60 pts, pipéracilline/taz, méropénème, ticar/ac.clavulanique  
En faveur perfusion continue
  - Dulhunty JM (*AJRCCM2015*)  
432 pts, piéracillinep/taz, méropénème, ticar/ac.clavulanique  
Pas de différence significative
  - Abdul-Aziz MH (*ICM 2016*)  
140 pts, céfépime, méropénème, Pip/taz  
En faveur perfusion continue

### A. Hospital mortality censored at day 30

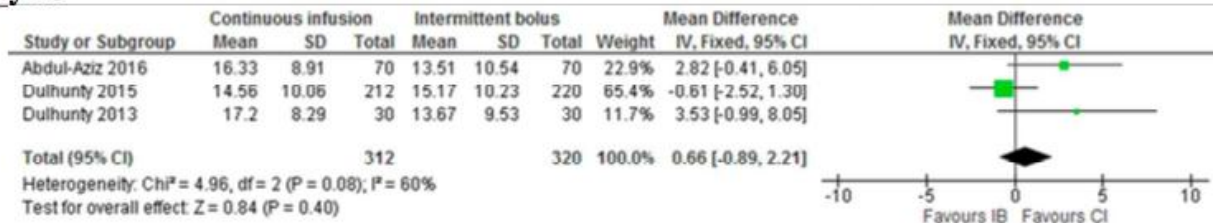


### B. ICU mortality



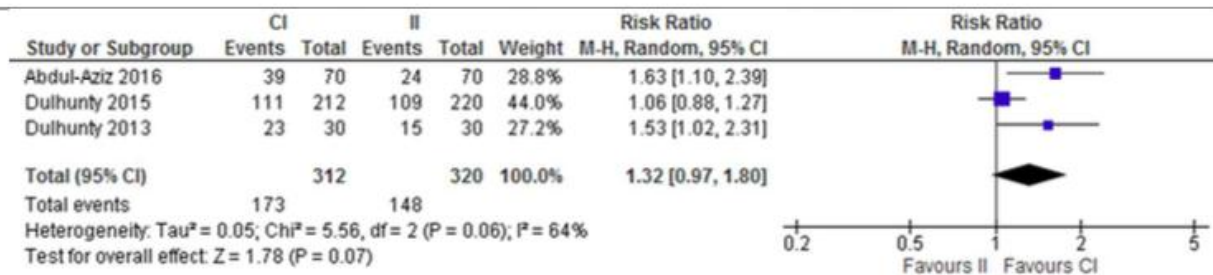
NS

### C. ICU-free days at Day 28



NS

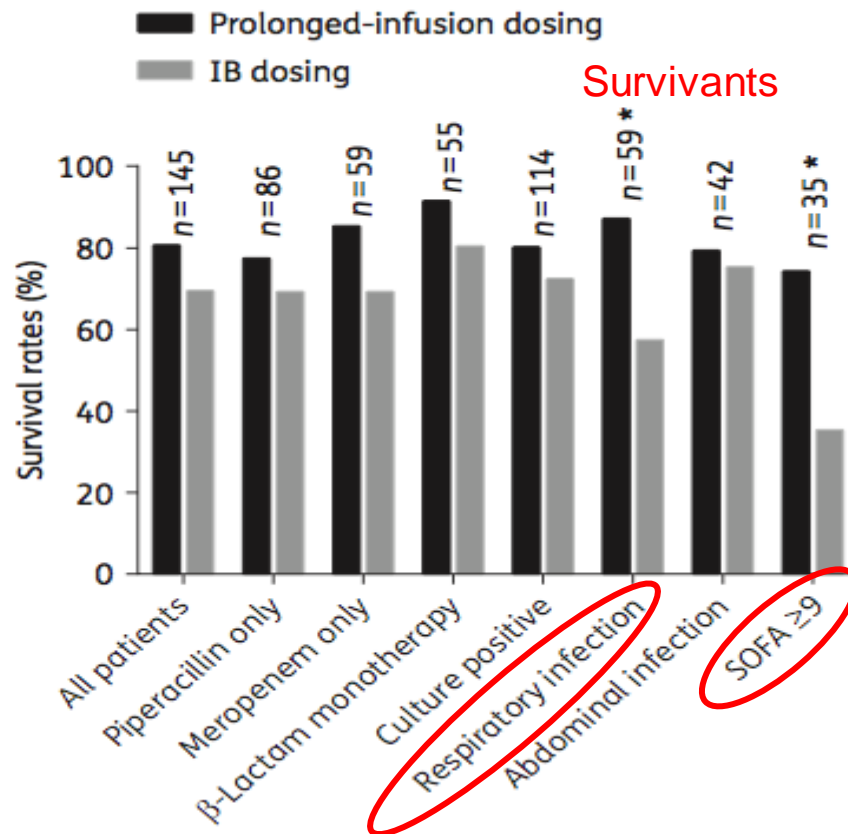
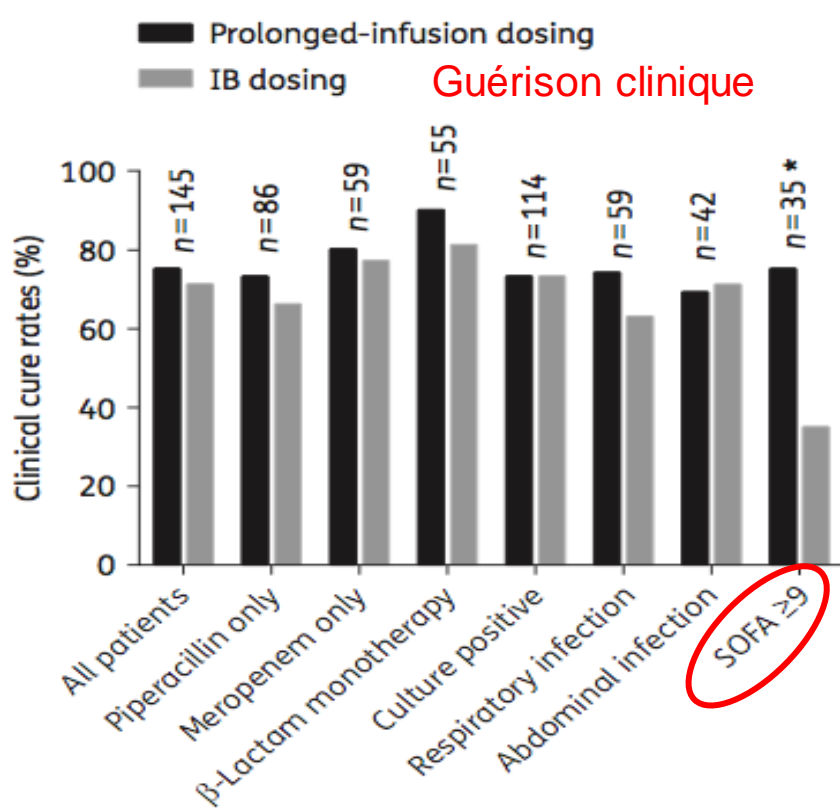
### D. Clinical cure



NS

**Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/ pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort**

Analyse post hoc cohorte prospective DALI, 182 pts



# Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

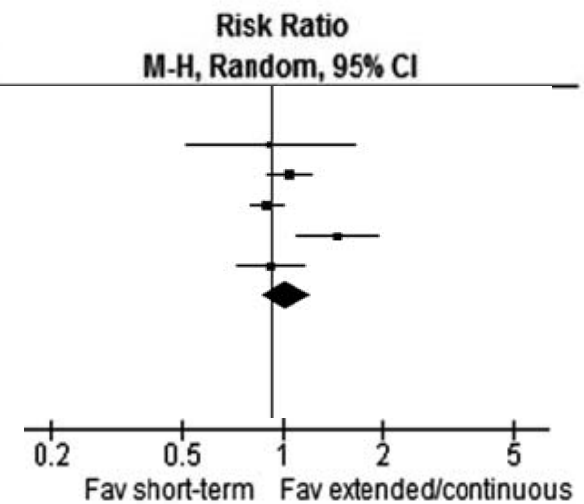
## **Méta-analyse : 14 études, 1 229 pts**

- Seulement 3 études contrôlées randomisées
- Pipéracilline/tazobactam : 806 pts  
Pipéracilline/tazobactam ou méropénème : 121 pts  
Carbapénèmes : 302 pts



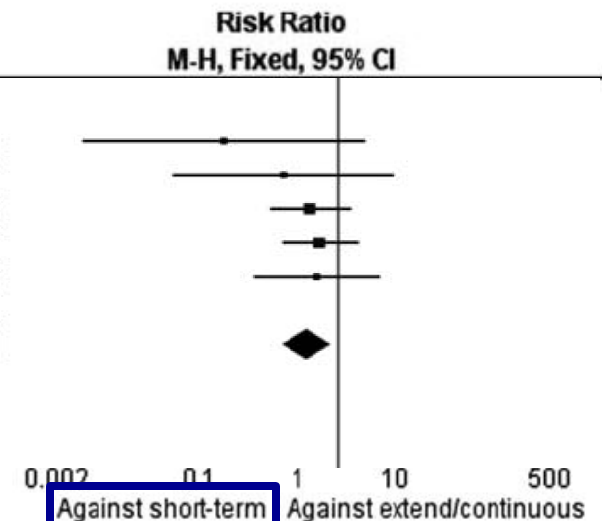
## Pipéracilline/taz : guérison clinique

Study or Subgroup	Extended or continuous		Short-term		Weight	Risk Ratio	
	Success	Total	Success	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
<b>1.1.2 Piperacillin/ tazobactam</b>							
Buck 2005	8	12	8	12	4.3%	1.00 [0.57, 1.76]	
Grant 2002	44	47	42	51	16.1%	1.14 [0.98, 1.32]	
Lau 2006	70	81	76	86	17.5%	0.98 [0.87, 1.10]	
Lorente 2009	33	37	26	46	10.7%	1.58 [1.20, 2.08]	
Roberts 2010	8	8	8	8	12.8%	1.00 [0.80, 1.25]	
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>185</b>		<b>203</b>	<b>61.3%</b>	<b>1.11 [0.95, 1.31]</b>	
Total events	163		160				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.02; Chi <sup>2</sup> = 11.99, df = 4 (P = 0.02); I <sup>2</sup> = 67%							
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)							

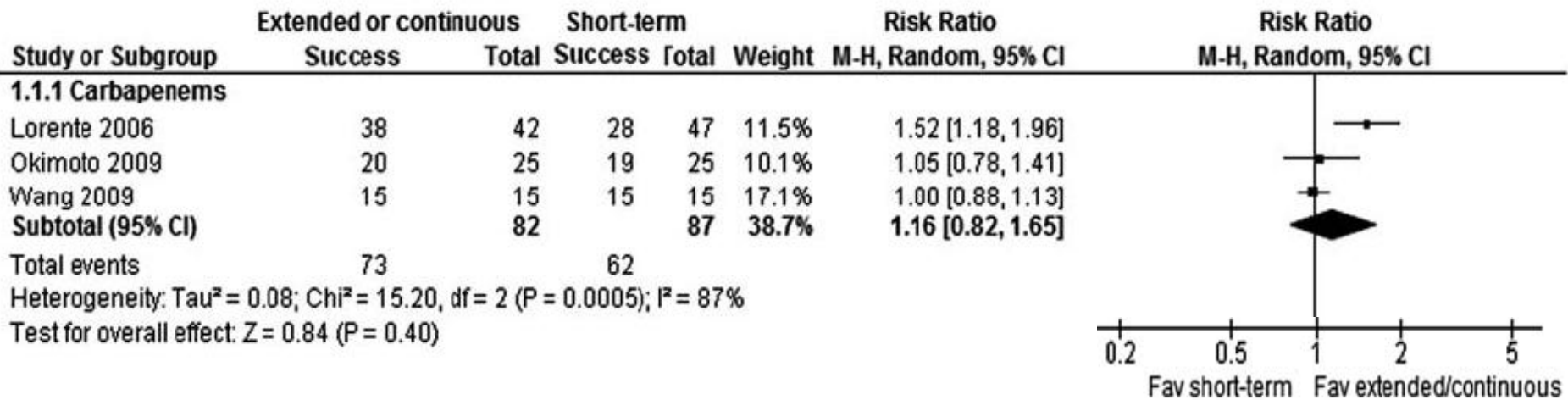


## Pipéracilline/taz : mortalité

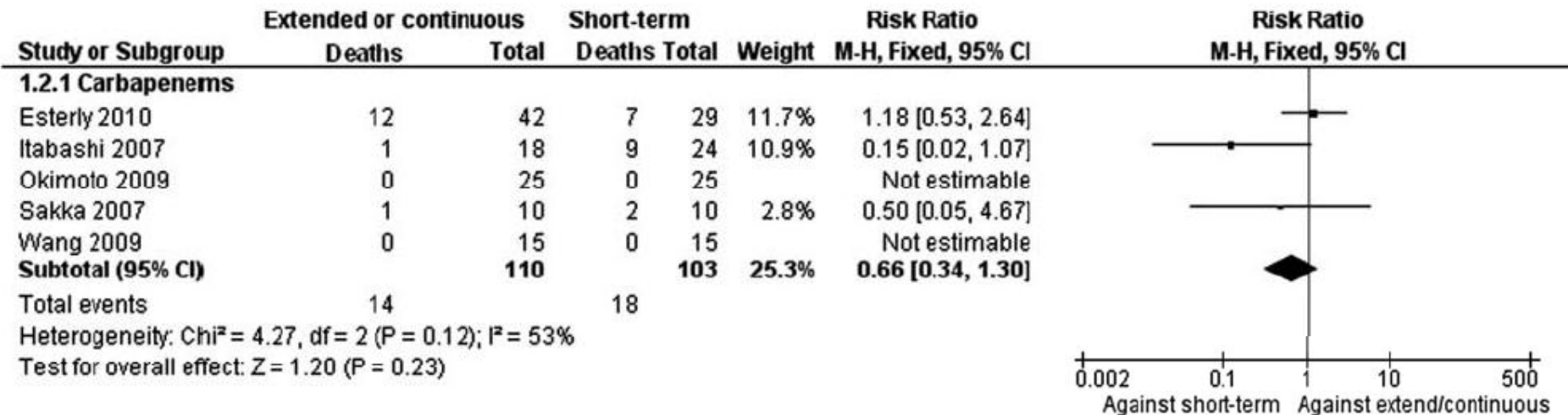
Study or Subgroup	Extended or continuous		Short-term		Weight	Risk Ratio	
	Deaths	Total	Deaths	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
<b>1.2.2 Piperacillin/ tazobactam</b>							
Grant 2002	0	47	5	51	7.4%	0.10 [0.01, 1.73]	
Lau 2006	1	130	3	132	4.2%	0.34 [0.04, 3.21]	
Lodise 2007	9	102	14	92	20.7%	0.58 [0.26, 1.28]	
Lorente 2009	8	37	14	46	17.6%	0.71 [0.33, 1.51]	
Patel 2009	4	70	5	59	7.6%	0.67 [0.19, 2.40]	
Roberts 2010	0	8	0	8		Not estimable	
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>394</b>		<b>388</b>	<b>57.5%</b>	<b>0.55 [0.34, 0.89]</b>	
Total events	22		41				
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 2.11, df = 4 (P = 0.72); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.44 (P = 0.01)							



## Carbapénèmes : guérison clinique



## Carbapénèmes : mortalité



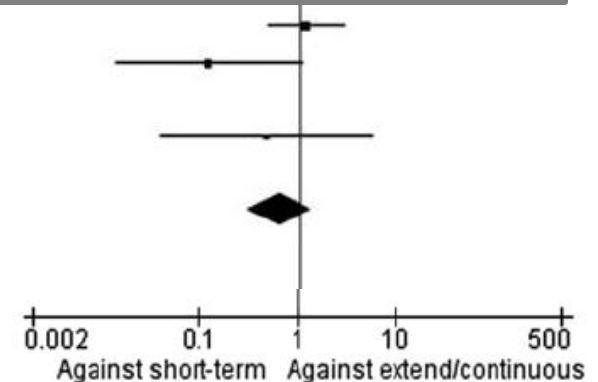
# Guérison clinique

Study or Subgroup	Extended or continuous		Short-term		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio	
	Success	Total	Success	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI		
<b>1.1.1 Carbapenems</b>									
Lorente 2006	38	42	28	47	11.5%	1.52 [1.18, 1.96]			
Okimoto 2009	20	25	19	25	10.1%	1.05 [0.78, 1.41]			
Wang 2009	15	15	15	15	17.1%	1.00 [0.88, 1.13]			
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>82</b>		<b>87</b>	<b>38.7%</b>	<b>1.16 [0.92, 1.46]</b>			

Alors que dans la conclusion il est écrit :

*« The available evidence... suggests that extended or continuous infusion of carbapénems... was associated with lower mortality... » ???*

Study or Subgroup	Success	Total	Success	Total	Weight	Risk Ratio
<b>1.2.1 C</b>						
Esterly 2010	12	42	7	29	11.7%	1.18 [0.53, 2.64]
Itabashi 2007	1	18	9	24	10.9%	0.15 [0.02, 1.07]
Okimoto 2009	0	25	0	25		Not estimable
Sakka 2007	1	10	2	10	2.8%	0.50 [0.05, 4.67]
Wang 2009	0	15	0	15		Not estimable
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>110</b>		<b>103</b>	<b>25.3%</b>	<b>0.66 [0.34, 1.30]</b>
Total events	14		18			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 4.27, df = 2 (P = 0.12); I <sup>2</sup> = 53%						
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)						



# Particularités des carbapénèmes

- Bactéricidie (perte de 3  $\log_{10}$  en 2 à 6h) plus rapide et supérieure à celle des autres  $\beta$ -lactamines
- ↗ effet avec ↗ des doses
- EPA (8 à 10 h *in vivo* sur *P. aeruginosa*)
- Dans 2 modèles animaux : le coefficient de corrélation efficacité/temps est 60-70 % (autres  $\beta$ -lactamines > 95%)
- Modèle de bactéricidie dynamique
  - doripénème : équivalence perfusion 1 h vs 4 h
  - vitesse de bactéricidie méropème  
perfusion 30 min > 2 h > 4 h

# Carbapénèmes vraiment T - dépendants ?



- A Cmax équivalente : perf 30 min ou 1 h à priori équivalente à perf prolongée
- A Cmax/CMI identique l'effet obtenu est le même quel que soit le niveau de % T > CMI
- EPA prolongé *in vivo*

Modèle de type concentration dominant

*Petitjean O, Gauzit R*

*In : Infectiologie en réanimation. Collection de la SRLF, Ed M Wolff et P Carbonneau ;  
éditions Springer-Verlag France ; 83-104, 2013*

# Vraiment T - dépendants ?



Caractéristiques des AB concentration-dépendants

	Pénicillines/CIIG	Carbapénèmes	Aminosides	FQ
% T <sub>&gt;CMI</sub>	100% (4-6 x CMI)	35-40%	35-45%	40% (cipro)
C <sub>max</sub> /CMI	-	8-12	8-12	10-12
AUC <sub>24</sub> /CMI	-	?	175-250	250

- Carbapénèmes à la fois T et C dépendant
- En jouant sur le mode d'administration, on favorise le caractère T ou C-dépendant de l'activité

# En pratique...?



- **Préférer perf courte si patient avec ↗ VD pour diminuer les risques de sous-dosages**
- **Tout gain d'effet passe par ↗ de la posologie/j + que par un changement de mode d'administration (+++ pour prévention émergence de mutants-R)**

# Quels objectifs Pk/Pd ?

## Fluoroquinolones

- Paramètre Pk/Pd le mieux corrélé à l'efficacité ?



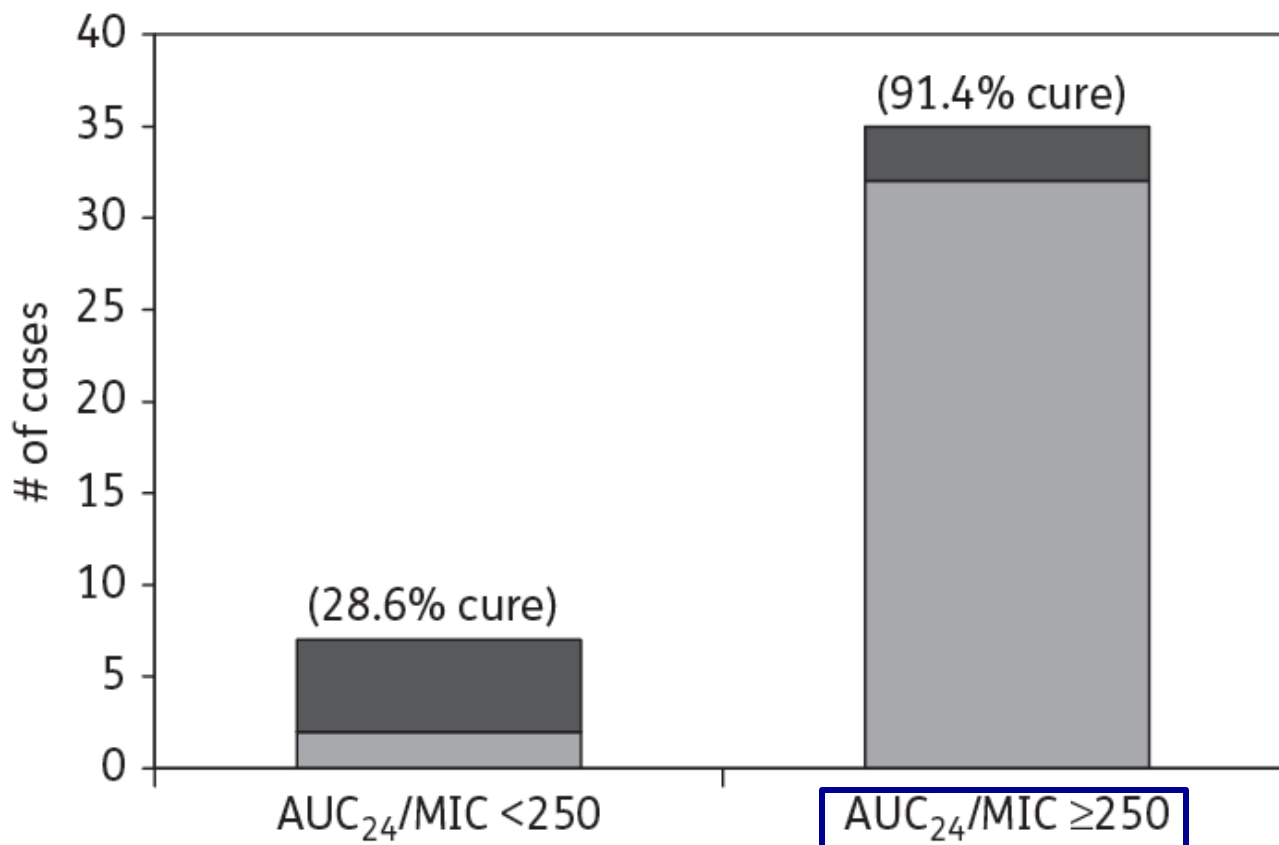
# Quels objectifs Pk/Pd pour les FQ ?

- Concentration-dépendance, EPA modéré
- Pic/CMI et ASC/CMI prédictifs de l'activité
- Valeurs seuils prédictives de l'activité in vivo :
  - Pic/CMI > 10
  - ASC/CMI # 40 (125 ?) sur CG+  
125 voire 250 sur BGN
- Impact majeur de toute élévation de la CMI sur la probabilité d'atteindre la cible.
- Limitation émergence résistance sous traitement si AUC/CMI > 100

*Legett Scand J Infect Dis 1990, Forrest AAC 1993,  
Zelenistky JAC 2003, Zelenistky AAC 2005*

# Support for higher ciprofloxacin $AUC_{24}/MIC$ targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

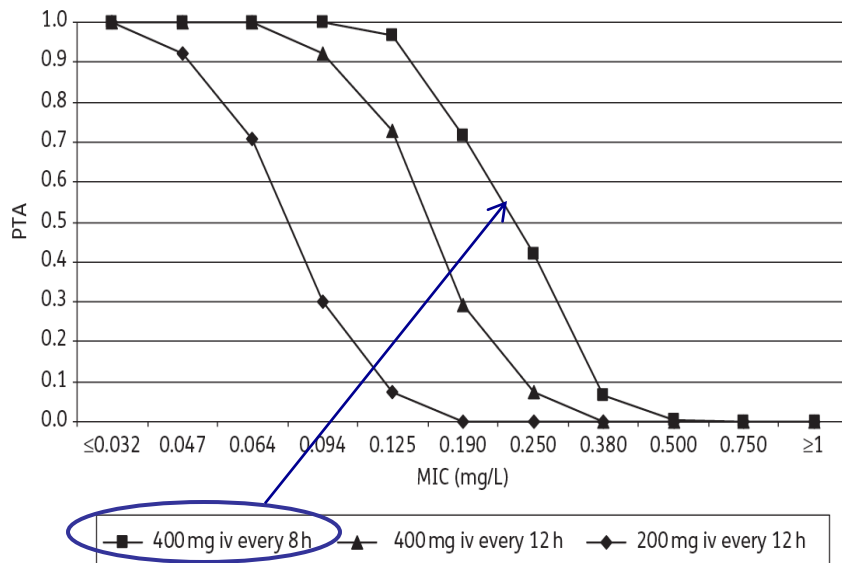
Sheryl A. Zelenitsky<sup>1,2\*</sup> and Robert E. Ariano<sup>1,2</sup>



# Support for higher ciprofloxacin $AUC_{24}/MIC$ targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky<sup>1,2\*</sup> and Robert E. Ariano<sup>1,2</sup>

## Probabilités d'atteindre $AUC/CMI > 250$ stratifiées sur la CMI (Monte Carlo 5000 pts)



**Avec 400 mg/8 h : objectif atteint dans < 50 % des cas si CMI = 0,25**

***P.aeruginosa* :**

**CMI 50% : 0,25 mg**

**CMI 90% = 2 mg/l**

**Nécessité de mesurer la CMI  
(le plus souvent non fait)**

**Association indispensable**

# Quels objectifs Pk/Pd ?

## Vancomycine

- Paramètre Pk/Pd le mieux corrélé à l'efficacité ?

# Vancomycin $AUC_{24}/MIC$ Ratio in Patients with Complicated Bacteremia and Infective Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Its Association with Attributable Mortality during Hospitalization

- Revue rétrospective 2006-2008
- 68 bactériémies à SARM

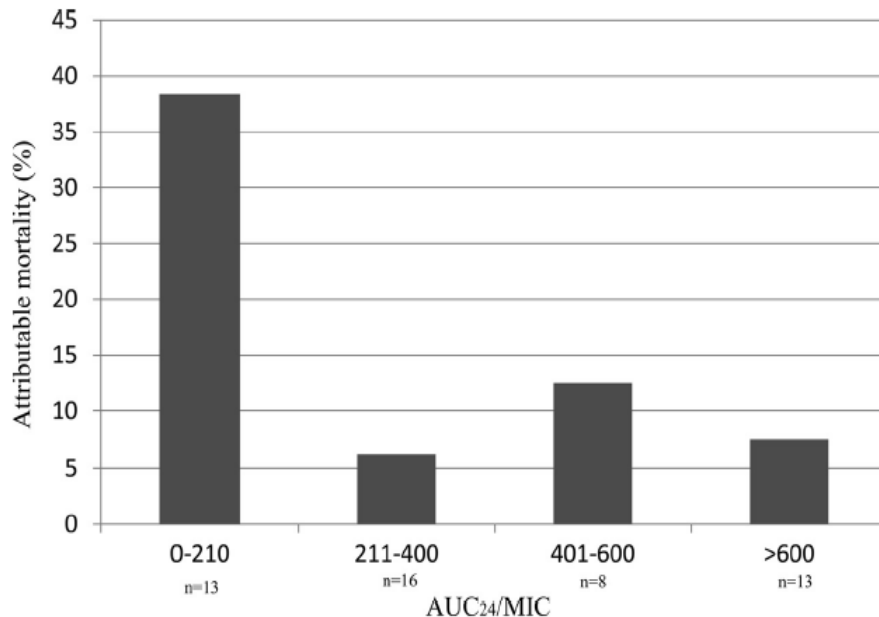


FIG 1 Attributable mortality stratified by the  $AUC_{24}/MIC$  ratio.

Objectifs Pk/Pd pour la vancomycine

$AUC/CMI > 400$   
(résiduelle 25-30 mg/l)

*Rybak ICCAC 1997*

*Drew ICAAC 2004*

*Jeffres Chest 2006*

*Moise-Broder Pharmacokinet 2004*

*Hidayat Arch Intern Med 2006*

# Vanco/infections sévères – mode d'emploi

- Pas de souci si CMI < 1
- Si CMI = 1
  - Dose de charge 20-30 mg/kg
  - IVSE 30-35 mg/kg/j

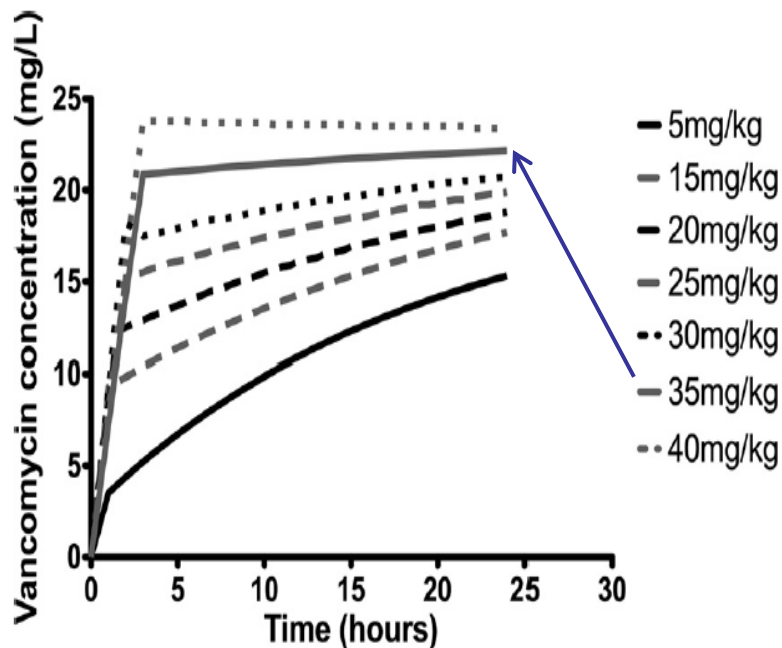
# Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens<sup>∇</sup>

Jason A. Roberts,<sup>1\*</sup> Fabio Silvio Taccone,<sup>2</sup> Andrew A. Udy,<sup>1</sup> Jean-Louis Vincent,<sup>2</sup>  
Frédérique Jacobs,<sup>3</sup> and Jeffrey Lipman<sup>1</sup>

**AAC 2011; 55: 2704**

Simulation Monte Carlo à partir de vancomycinémies  
chez 206 pts en sepsis sévère/choc septique  
→ pour obtenir une concentration cible de 20 mg/l

Effet dose de charge



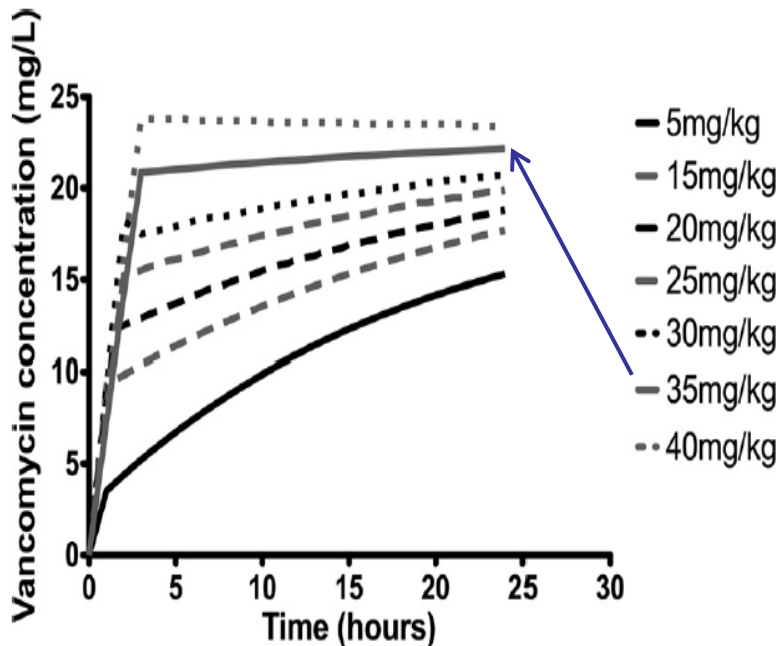
# Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens<sup>▽</sup>

Jason A. Roberts,<sup>1\*</sup> Fabio Silvio Taccone,<sup>2</sup> Andrew A. Udy,<sup>1</sup> Jean-Louis Vincent,<sup>2</sup>  
Frédérique Jacobs,<sup>3</sup> and Jeffrey Lipman<sup>1</sup>

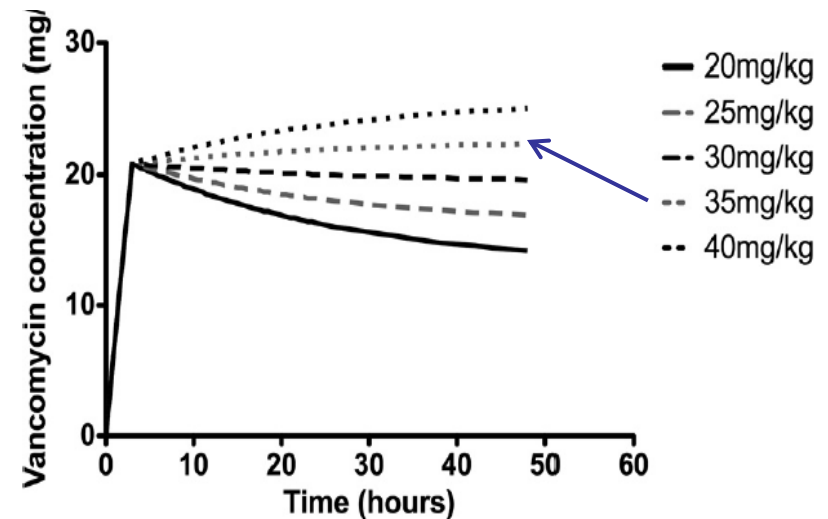
**AAC 2011; 55: 2704**

Simulation Monte Carlo à partir de vancomycinémies  
chez 206 pts en sepsis sévère/choc septique  
→ pour obtenir une concentration cible de 20 mg/l

Effet dose de charge



Effet posologie/24 h  
après dose de charge de 35 mg/kg



Pour cl. créat à 100 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>



# Vanco/infections sévères – mode d'emploi

- Pas de souci si CMI < 1
- Si CMI = 1
  - Dose de charge 20-30 mg/kg
  - IVSE 30-35 mg/kg/j
- Si CMI > 1: Trouver autre chose !
  - Pneumopathie ????

# Vanco/infections sévères – mode d'emploi

- Pas de souci si CMI < 1
- Si CMI = 1
  - Dose de charge 20-30 mg/kg
  - IVSE 30-35 mg/kg/j
- Si CMI > 1: Trouver autre chose !
  - Pneumopathie = **linézolide**

# Vanco/infections sévères – mode d'emploi

- Pas de souci si CMI < 1
- Si CMI = 1
  - Dose de charge 20-30 mg/kg
  - IVSE 30-35 mg/kg/j
- Si CMI > 1: Trouver autre chose !
  - Pneumopathie : **linézolide**
  - Bactériémie, endocardite, os ???

# Vanco/infections sévères – mode d'emploi

- Pas de souci si CMI < 1
- Si CMI = 1
  - Dose de charge 20-30 mg/kg
  - IVSE 30-35 mg/kg/j
- Si CMI > 1: Trouver autre chose !
  - Pneumopathie : **linézolide**
  - Bactériémie, endocardite, os : **daptomycine**
    - Fortes doses (10 à 12 mg/kg/j) : conc dépendant
    - En association (rifampicine, genta??)
    - Vérifier CMI daptomycine
    - Stop statines, CPK 1/semaine

# Au total

## Arguments Pk/Pd forts pour

- Aminosides : DUJ
- Administration continue : vanco, ceftazidime, céfépime  
Administration prolongée (voire continue) pour Pip/taz  
Carbapénèmes ???  
Avantages cliniques, à confirmer à grande échelle  
Probablement pas utile si infections peu graves  
Probablement utile pour les patients graves de réa  
Probablement utile si CMI élevées
- Importance des dosages +++

## DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current $\beta$ -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

- 68 ICUs in 10 countries throughout Europe
- $V_d$  – commonly 2 x healthy volunteers
- CL – highly variable – in >25% of patients is double that seen in healthy volunteers
- Beta-lactams
  - 20% of patients don't achieve 50%  $fT_{>MIC}$
  - 50% don't achieve 50%  $fT_{>4xMIC}$
- Vancomycin
  - 55% of patients don't achieve AUC/MIC 400

# The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for $\beta$ -lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France

A. Charmillon<sup>1,2</sup>, E. Novy<sup>2,3</sup>, N. Agrinier<sup>4,5</sup>, M. Leone<sup>6</sup>, A. Kimmoun<sup>3,7</sup>, B. Levy<sup>3,7</sup>,  
B. Demoré<sup>8,9</sup>, J. Dellamonica<sup>10,11</sup>, C. Pulcini<sup>1,5,12,\*</sup>

Clinical Microbiology and Infection 22 (2016) 625–631

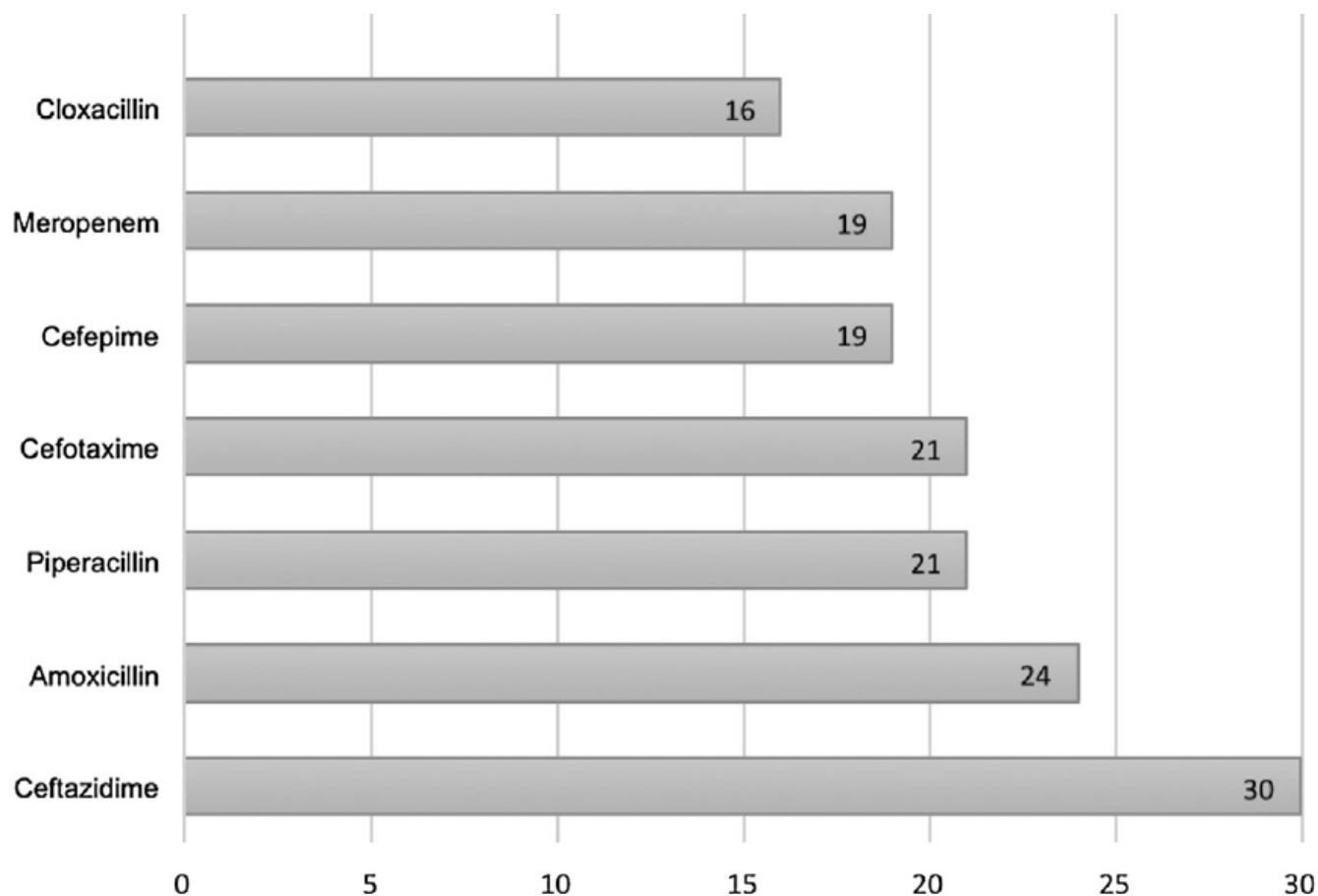
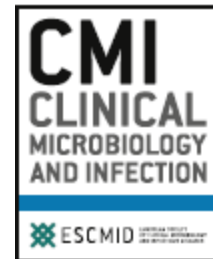
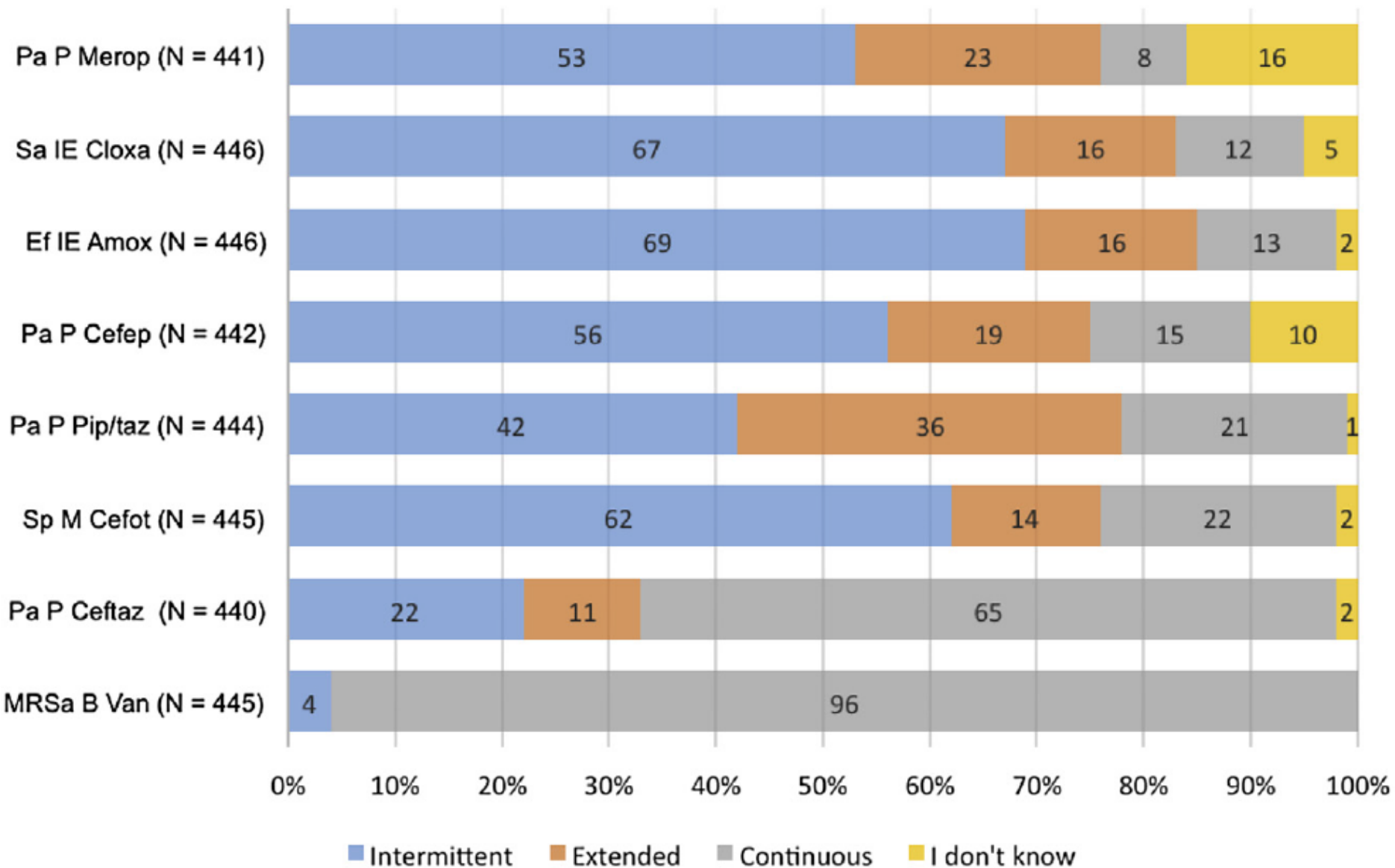
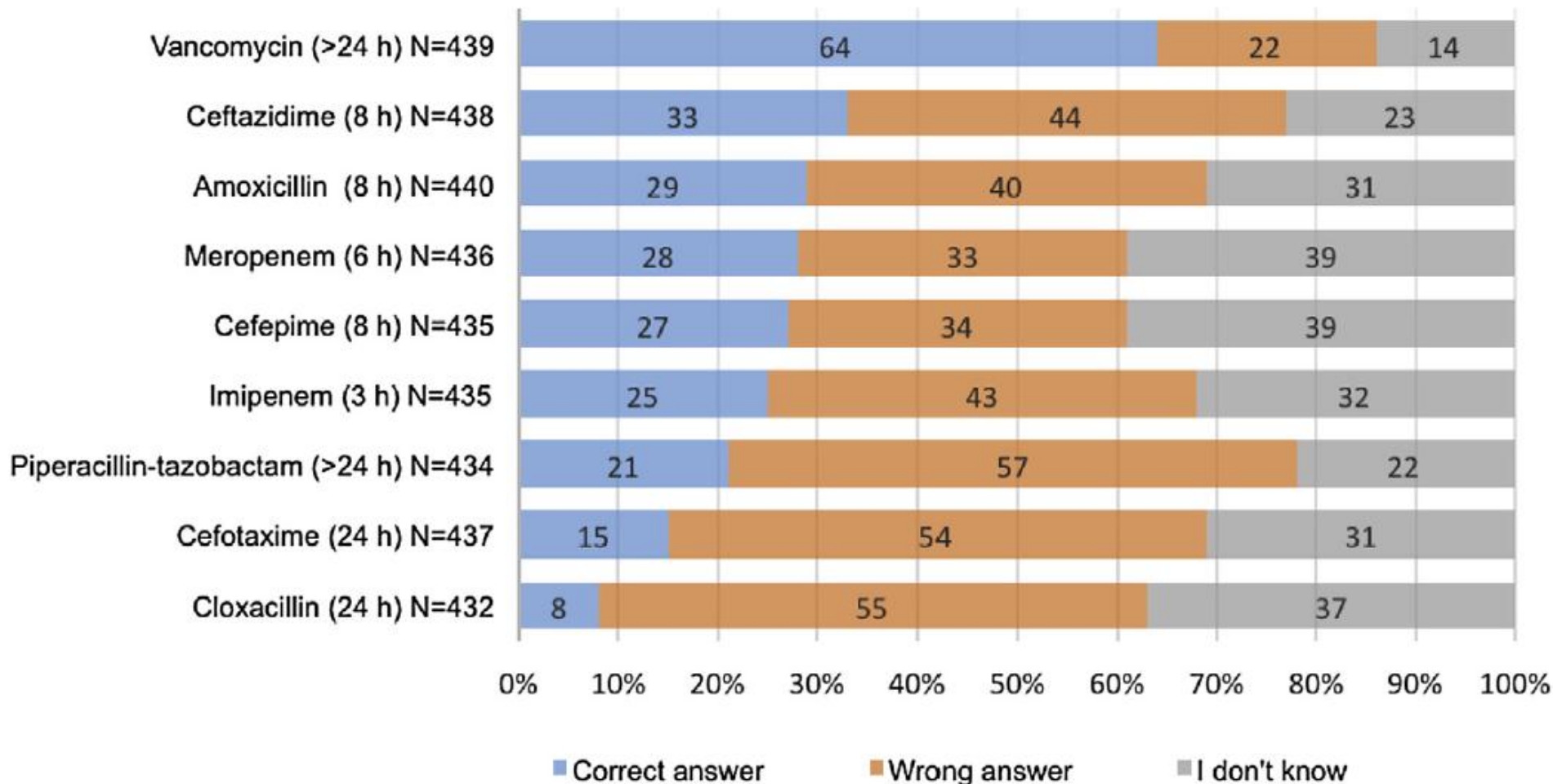


FIG. 1. Availability of therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics (in %,  $n = 490$ ).





# Réponses sur la stabilité des antibiotiques



# Perfusion prolongée/continue

## Attention +++

- Incompatibilité, interactions → ligne « dédiée »
- Stabilité : 5 déterminants
  - milieu de dilution
  - concentration de l'ATB dans le milieu
  - température
  - composants seringues, tubulures
  - temps

# **Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion.**

- **Incompatible with :**

- ✓  $\beta$ -lactams (temocillin, piperacillin/tazobactam, ceftazidime, imipenem, cefepime and flucloxacillin)
- ✓ moxifloxacin, but not with ciprofloxacin
- ✓ aminoglycosides and macrolides
- ✓ propofol, valproic acid, phenytoin, theophylline, methylprednisolone and furosemide

- **Compatible with :**

- ✓ ketamine, sufentanil, midazolam, morphine,
- ✓ nicardipine, urapidil
- ✓ dopamine, dobutamine and adrenaline

Recommendation/Recommandations

## Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God

*Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l'apprenti sorcier*◇

P. Longuet<sup>a</sup>, A.L. Lecapitaine<sup>b</sup>, B. Cassard<sup>c</sup>, R. Bastita<sup>d</sup>, R. Gauzit<sup>e,\*</sup>, P. Lesprit<sup>f</sup>, R. Haddad<sup>g</sup>, D. Vanjak<sup>h</sup>, S. Diamantis<sup>i</sup>, Groupe des référents en infectiologie d'Ile-de-France (GRIF)

MOLECULE IVSE /POMPE	CONCENTRATION MAXIMALE APRES DILUTION	SOLUTE DE DILUTION	DOSE JOURNALIERE PRESCRITE	DILUTION ET ADMINISTRATION	COMMENTAIRES
CEFTAZIDIME IVSE continue	80 mg/ml	NaCl ou G5	6 g	3 seringues de 2 g sur 8h Soit 2 g dans chaque seringue de 48cc sur 8h	Stable 8h à 21° Effet toxique des produits de dégradation
	80 mg/ml	NaCl ou G5	8 g	4 seringues de 2 g sur 6h Soit 2 g dans chaque seringue de 48cc sur 6h	Stable 8h à 21° Effet toxique des produits de dégradation
PIPERACILLINE + TAZOBACTAM IVSE continue	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	12 g + 1,5 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h	Stable 24h à 25°
	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	16 g + 2 g	4 seringues de 4 g sur 6h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc, sur 6h	Stable 24h à 25°
CEFEPIME* IVSE	50 à 100 mg/ml	NaCl ou G5	3 g	3 seringues de 1 g sur 8h Soit 1 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h	Stable 8h à 25° Toxicité des produits de dégradation non connue Changement de seringue toutes les 8h
	50 à 100 mg/ml	NaCl ou G5	6 g	3 seringues de 2 g sur 8h Soit 2g dans chaque seringue de 48cc sur 8h	Stable 8h à 25° Toxicité des produits de dégradation non connue

CEFTAZIDIME	80 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	8hrs at 21° 8hrs at 37°	3 administrations / day	Community pharmacy
CEFOTAXIME*	20 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	24hrs at 24° Stability limit	Favor 2 administrations / day for home-based treatment	Hospital pharmacy
PIPERACILLIN + TAZOBACTAM	80 mg/mL + 10 mg/mL	NaCl or Glucose 5%	24hrs at 25° 24hrs at 37°	Possibility of a single daily administration	Community pharmacy