

Optimisation de l'antibiothérapie par voie intraveineuse

Rémy Gauzit*, Philippe Lesprit**

*Unité de réanimation thoracique, équipe mobile transversale d'infectiologie, CHU Cochin - Paris V;

**Infectiologie transversale, Service de biologie clinique, hôpital Foch- Suresnes

Déclarations d'intérêts de 2014 à 2017


Rémy Gauzit





- **Intervenant au titre d'orateur**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer, Astra-Zeneca, Novartis, Eumédica
- **Consultant/membre conseils scientifiques**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas, Astra-Zeneca, Eumédica, Pfizer
- **Invitations congrès/journées scientifiques**
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas, Pfizer, Astra-Zeneca, Eumédica

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Lesprit Philippe

Titre : Optimisation de l'antibiothérapie par voie intraveineuse

 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

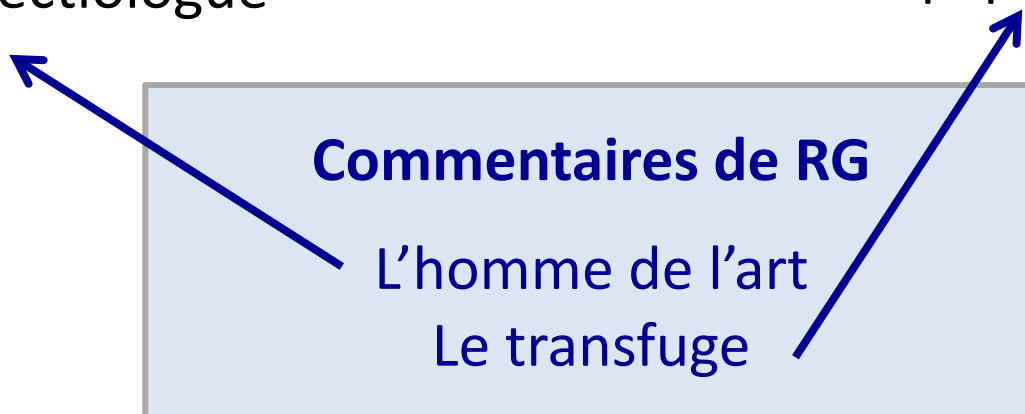
Atelier interactif animé par :

Le besogneux

- ESPIC
- Un établissement
- 466 lits
- Un infectiologue

L'expert

- CHU
- 3 hôpitaux, 7 sites
- 1489 lits
- Une équipe



On compte sur votre participation !

Dossier 1

Mr. B.R., 62 ans

- Cirrhose OH
- Diabétique
- Cystoprostatectomie totale + Bricker le 29/11/2016
Pneumonie postopératoire : pipéracilline/tazobactam
puis amoxiclav
Ablation des sondes urétérales
Sortie le 16/12/2016

Hospitalisation le 21/12/2016 (J22)

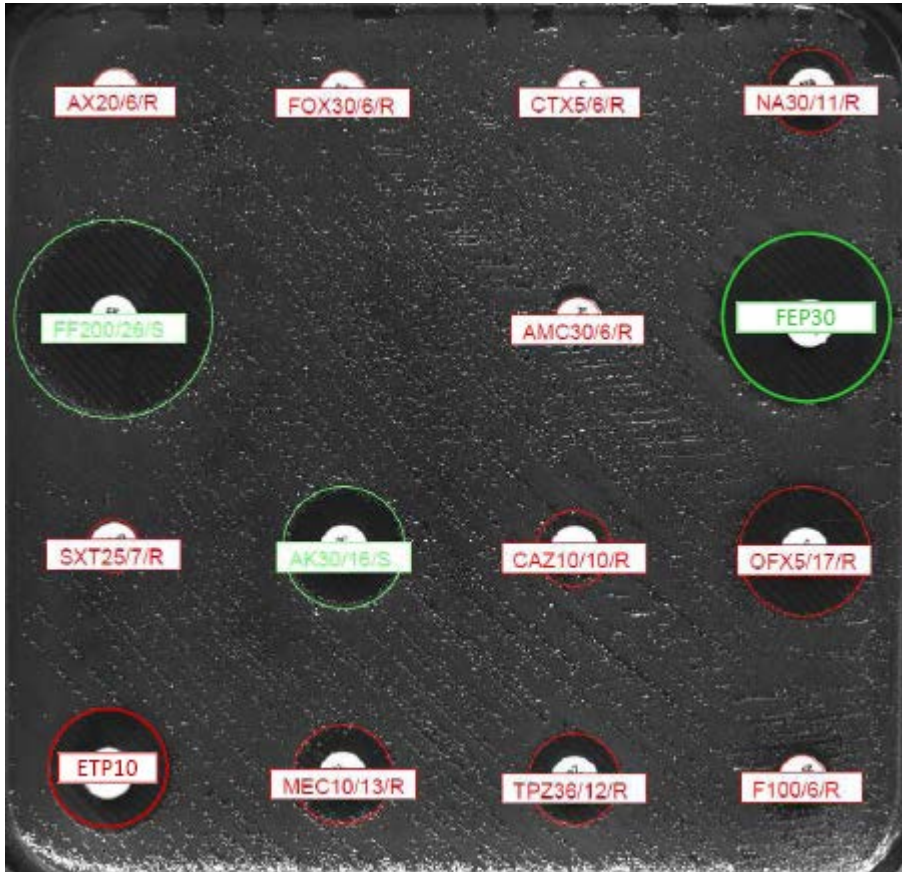
- Urosepsis le 20/12, hématurie macroscopique
- Bilan : GB 6 100/mm³, créatininémie 176 μmol/L
- ECBU et hémocultures + à BGN type entérobactéries
- TDM : retard excrétoire à G, uretère hypotonique
- Antibiothérapie par céfotaxime
- Bloc en urgence : échec montée sonde mono J, pose d'une néphrostomie
- Choc septique post-op



Réanimation le 22/12/2016

- Hémodcultures et ECBU + *E. cloacae*
- Antibiogramme : cf. dia suivante
- Poids 67 kgs
- Créatininémie 232 $\mu\text{mol/l}$

On vous demande votre avis :
quelle antibiothérapie et modalités?



Céfépime ? Imipénème ? Méropénème ? Amikacine ?
Fosfomycine ? Autre choix ?

Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): RCT of continuous versus intermittent β -lactam infusion

Table 2 Primary and secondary endpoints by treatment arm in the intention-to-treat population and the subgroups of interest

Primary endpoint	Intervention (n = 70)	Control (n = 70)	Absolute difference (95 % CI)	Significance (p value) ^{a,b}
Clinical cure for ITT population, n (%)	39 (56)	24 (34)	22 (-0.4 to -0.1)	0.011
Clinical cure by antibiotic, n (%) ^c				
Piperacillin/tazobactam	22 (58)	15 (32)	26 (-0.4 to -0.1)	0.016
Meropenem	14 (67)	8 (38)	29 (-0.5 to 0.1)	0.064
Cefepime	3 (27)	1 (50)	23 (-0.3 to 0.7)	1.000
Clinical cure by concomitant antibiotic treatment, n (%) ^d				
Yes	14 (42)	13 (39)	3 (-0.3 to 0.2)	0.802
No	25 (68)	11 (30)	38 (-0.6 to -0.2)	0.001
Clinical cure by site of infection, n (%) ^e				
Lung	27 (59)	12 (33)	25 (-0.4 to -0.1)	0.022
Clinical cure by <i>A. baumannii</i> or <i>P. aeruginosa</i> infection, n (%) ^f				
Yes	13 (52)	6 (25)	27 (-0.5 to 0.1)	0.052
No	10 (44)	12 (38)	6 (-0.3 to 0.2)	0.655

Beta-Lactam of continu

LISS): RCT m infusion

Table 2 Primary and second

Primary endpoint

Clinical cure for ITT popula

Clinical cure by antibiotic, n

Piperacillin/tazobactam

Meropenem

Cefepime

Clinical cure by concomitant

Yes

No

Clinical cure by site of infec

Lung

Clinical cure by *A. baumann*

Yes

No

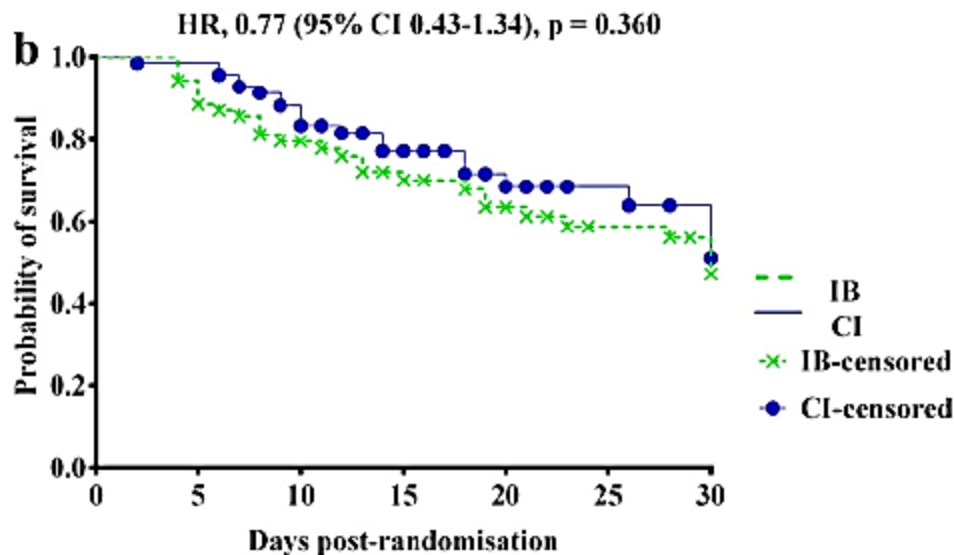
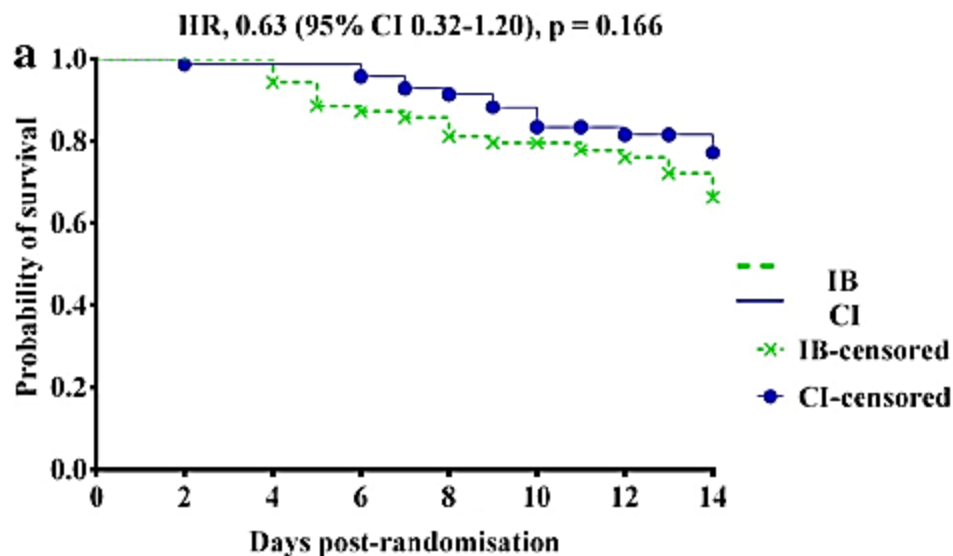


Fig. 1 Kaplan–Meier survival curves for the intention-to-treat population censored at a 14 days and b 30 days post-randomisation. HR hazard ratio, CI confidence interval

Subgroups of interest

Subgroup	Significance (p value) ^{a,b}
0.1)	0.011
0.1)	0.016
1)	0.064
7)	1.000
2)	0.802
0.2)	0.001
0.1)	0.022
1)	0.052
2)	0.655

Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): RCT of continuous versus intermittent β -lactam infusion

Secondary endpoints	Intervention (n = 70)	Control (n = 70)	Absolute difference (95 % CI)	Significance (p value) ^{a,b}
PK/PD target attainment, n (%) ^g				
50 % $fT_{>MIC}$ on day 1	56 (98)	49 (93)	5 (-0.2 to 0.1)	0.194
100 % $fT_{>MIC}$ on day 1	55 (97)	37 (70)	27 (-0.4 to -0.1)	<0.001
50 % $fT_{>MIC}$ on day 3	56 (98)	49 (93)	5 (-0.2 to 0.1)	0.194
100 % $fT_{>MIC}$ on day 3	55 (97)	36 (68)	29 (-0.4 to -0.1)	<0.001
ICU-free days	20 (12-23)	17 (0-24)	3 (-3 to 9)	0.378
ICU survivors ^h	21 (19-23)	21 (14-24)	0 (-3 to 3)	0.824
Ventilator-free days	22 (0-24)	14 (0-24)	8 (-2 to 18)	0.043
ICU survivors ⁱ	23 (21-25)	21 (0-25)	2 (-3 to 7)	0.076
14-day survival, n (%)	56 (80)	50 (71)	9 (-0.2 to 0.1)	0.237
30-day survival, n (%)	52 (74)	44 (63)	11 (-0.3 to 0.1)	0.145
WCC normalisation days	3 (2-7)	8 (4-15)	5 (1 to 5)	<0.001

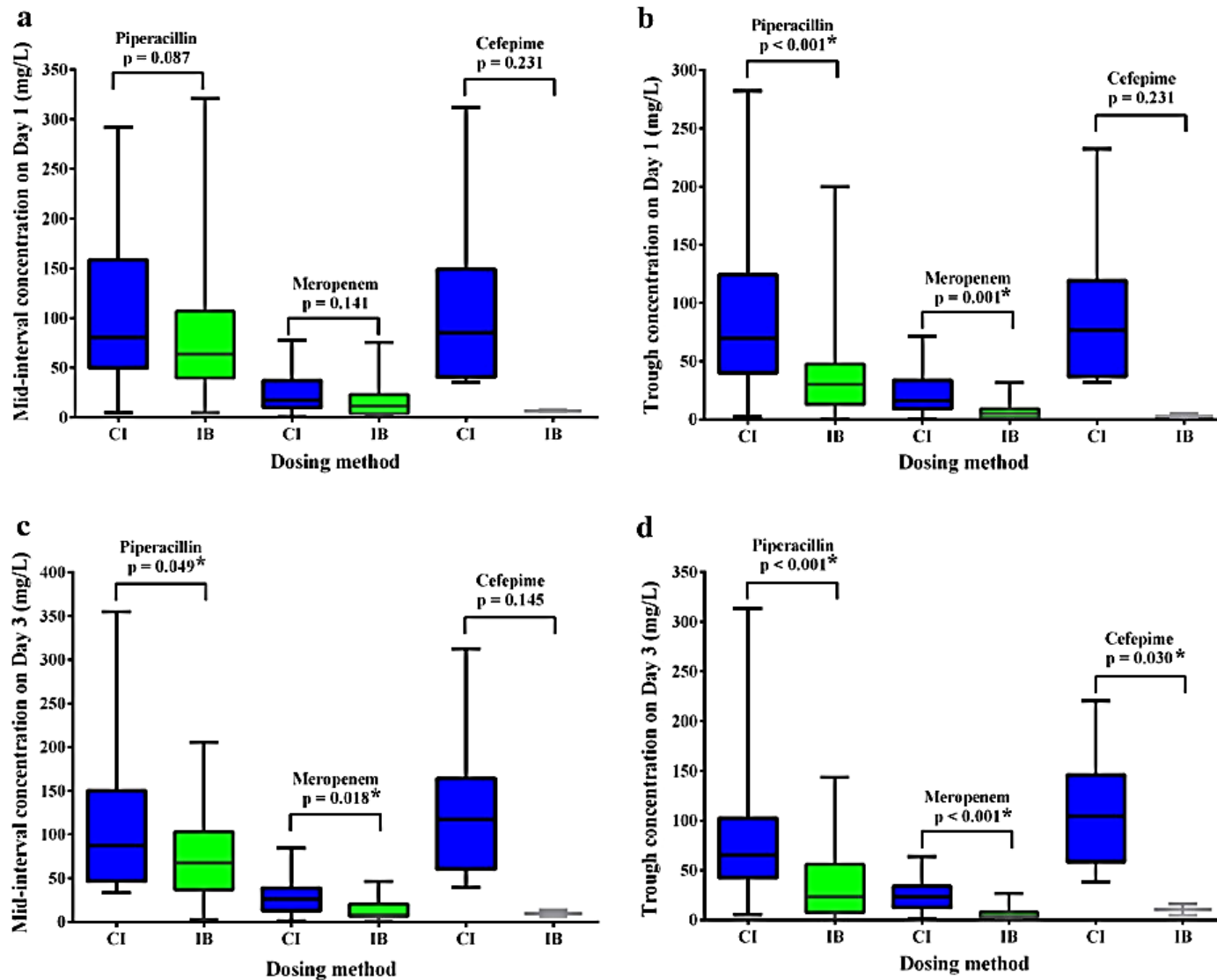
Best of c

ACT
sion

Secondary er

PK/PD target
50 % $fT_{>MIC}$
100 % $fT_{>M}$
50 % $fT_{>MIC}$
100 % $fT_{>M}$
ICU-free da
ICU survivo
Ventilator-fr
ICU survivo
14-day survi
30-day survi
WCC norma

Significance
(p value)^{a,b}



0.194
<0.001
0.194
<0.001
0.378
0.824
0.043
0.076
0.237
0.145
<0.001

Fig. 2 Free plasma antibiotic concentration by beta-lactam antibiotics and treatment groups measured at a 50 % of the dosing interval on day 1, b 100 % of the dosing interval on day 1, c 50 % of the dosing interval on day 3 and, d 100 % of the dosing interval

on day 3. *CI* continuous infusion, *IB* intermittent bolus. Median, interquartile range and range are presented. An *asterisk* indicates a significant difference between continuous infusion and intermittent bolus dosing ($p < 0.05$)

ANTIBIOPERF study: practices for β -lactam administration and TDM

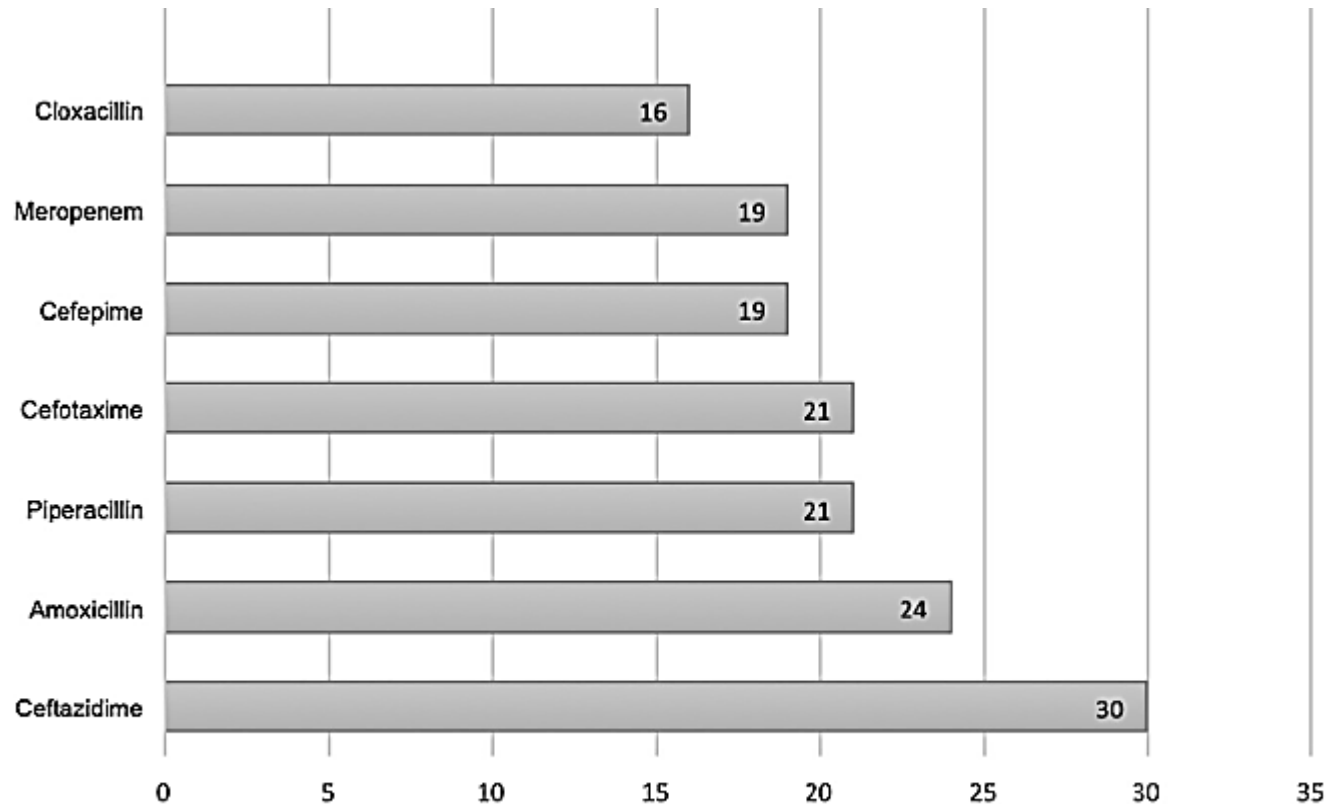


FIG. 1. Availability of therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics (in %, $n = 490$).

ANTIBIOPERF study: practices for β -lactam administration and TDM

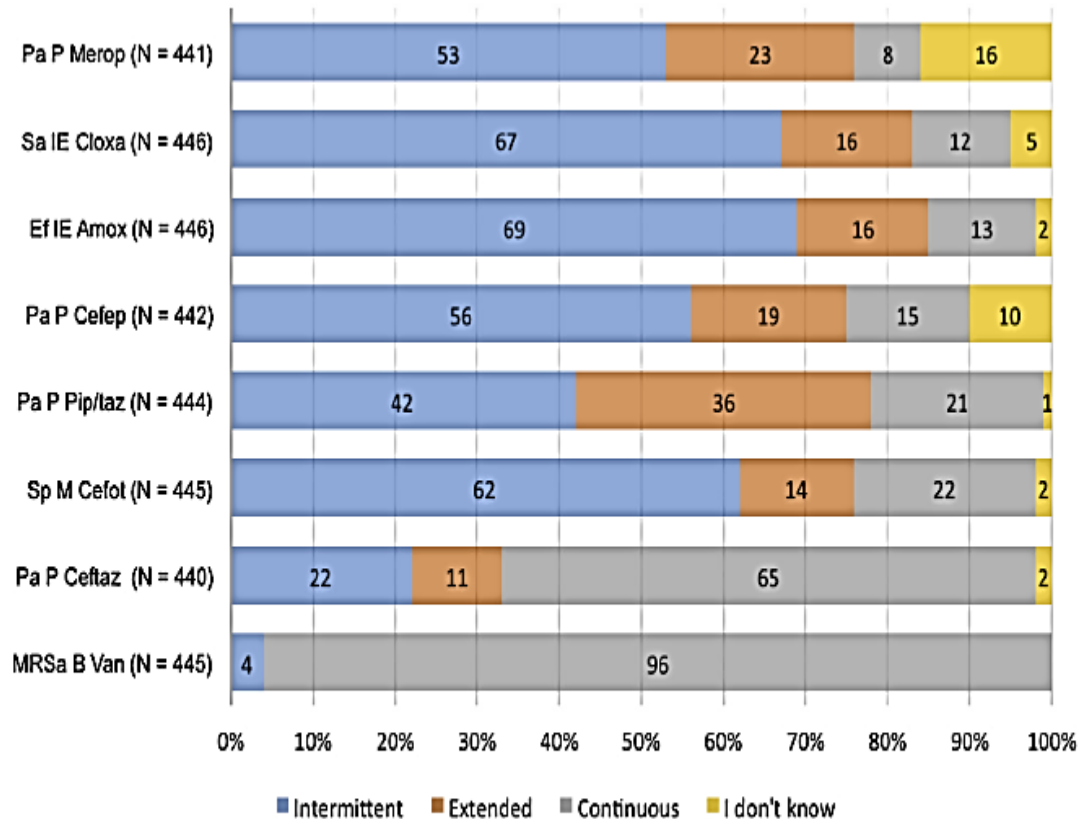


FIG. 2. Current antibiotic administration practices, assessed through clinical vignettes describing a patient weighing 80 kg, with severe sepsis and normal renal function. Pa (*Pseudomonas aeruginosa*), Sa (*Staphylococcus aureus*), Ef (*Enterococcus faecalis*), Sp (*Streptococcus pneumoniae*), MRSa (methicillin-resistant *S. aureus*); P (pneumonia), IE (infective endocarditis), M (meningitis), B (bacteraemia); Merop (Meropenem), Cloxa (Cloxacillin), Amox (Amoxicillin), Cefep (Cefepime), Pip/taz (Piperacillin/tazobactam), Cefot (Cefotaxime), Ceftaz (Ceftazidime), Van (Vancomycin). Intermittent = intermittent infusion (<30 min); Extended = extended infusion (2–4 h); Continuous = continuous infusion (>8 h)

ANTIBIOPERF study: practices for β -lactam administration and TDM

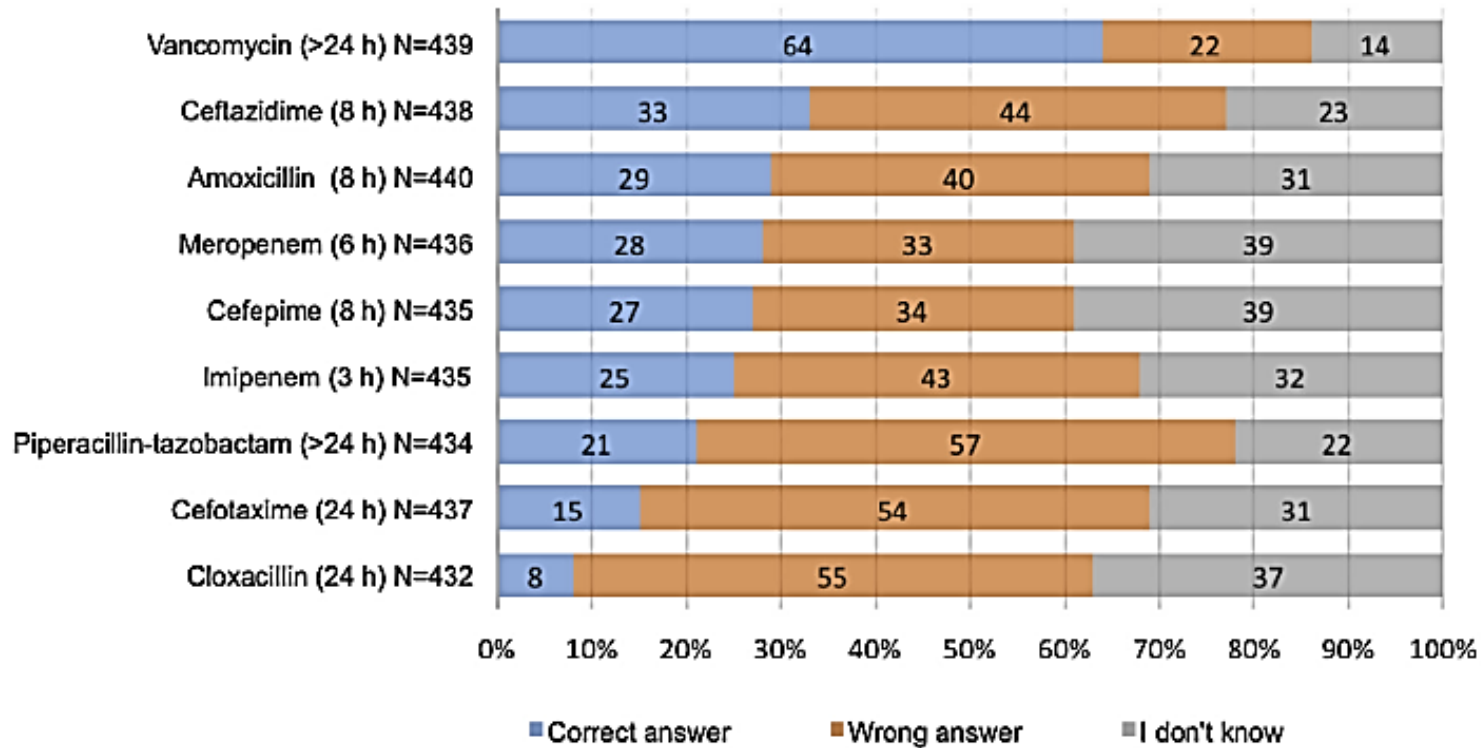
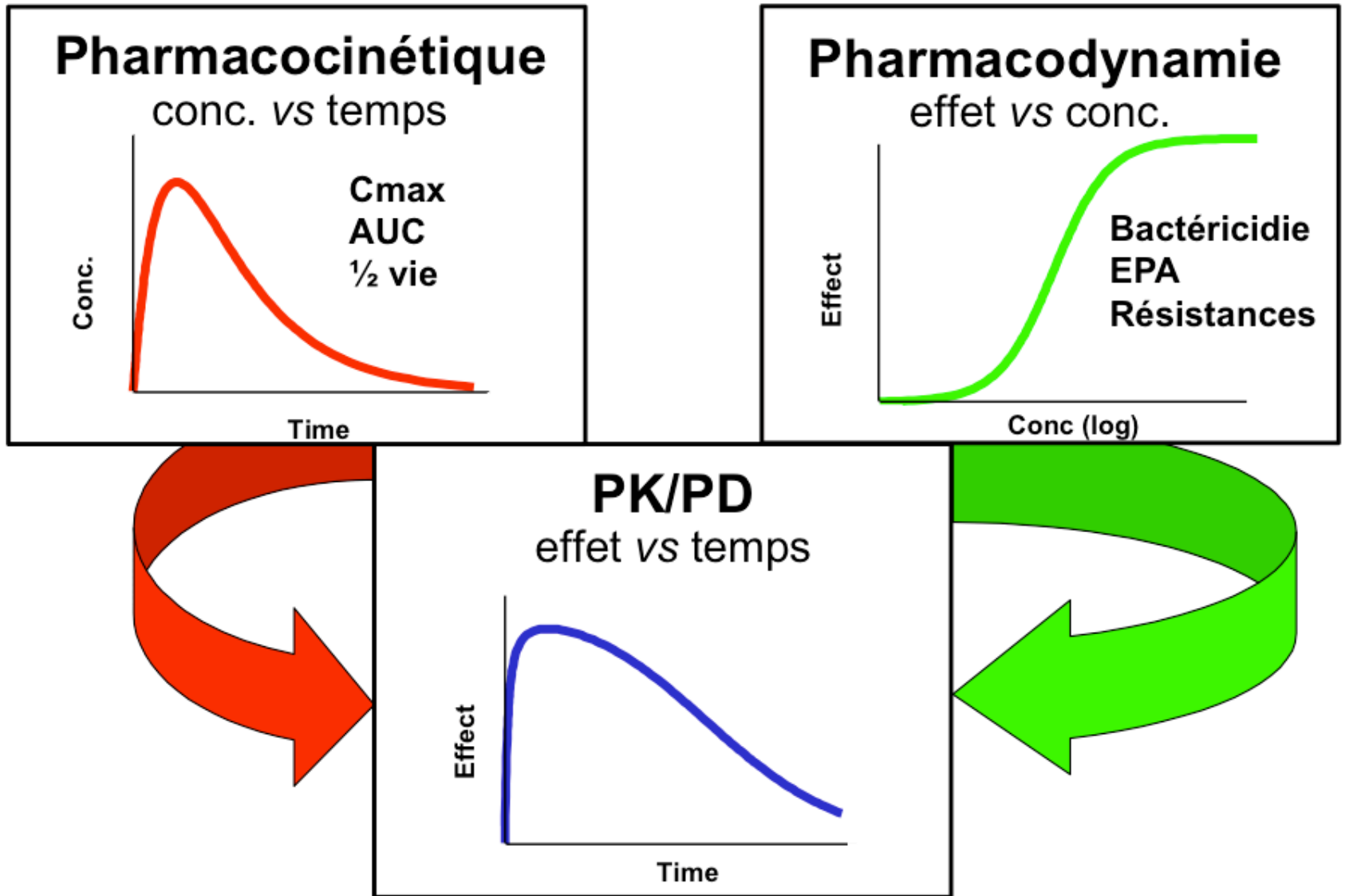


Fig.3. Participants' responses about the duration of stability of the antibiotics considered.

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

Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



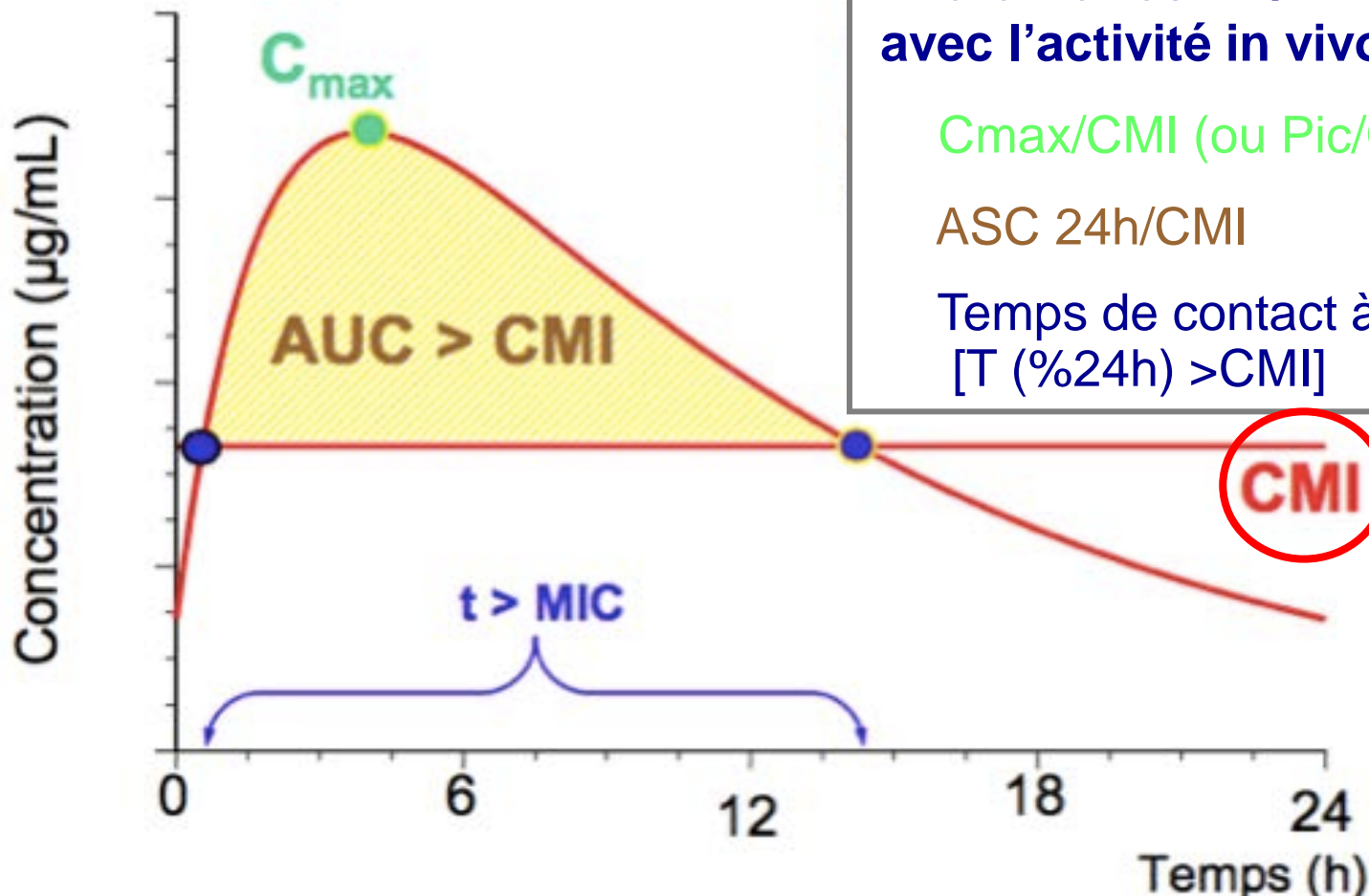
Paramètres Pk/Pd en relation avec l'activité des antibiotiques

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

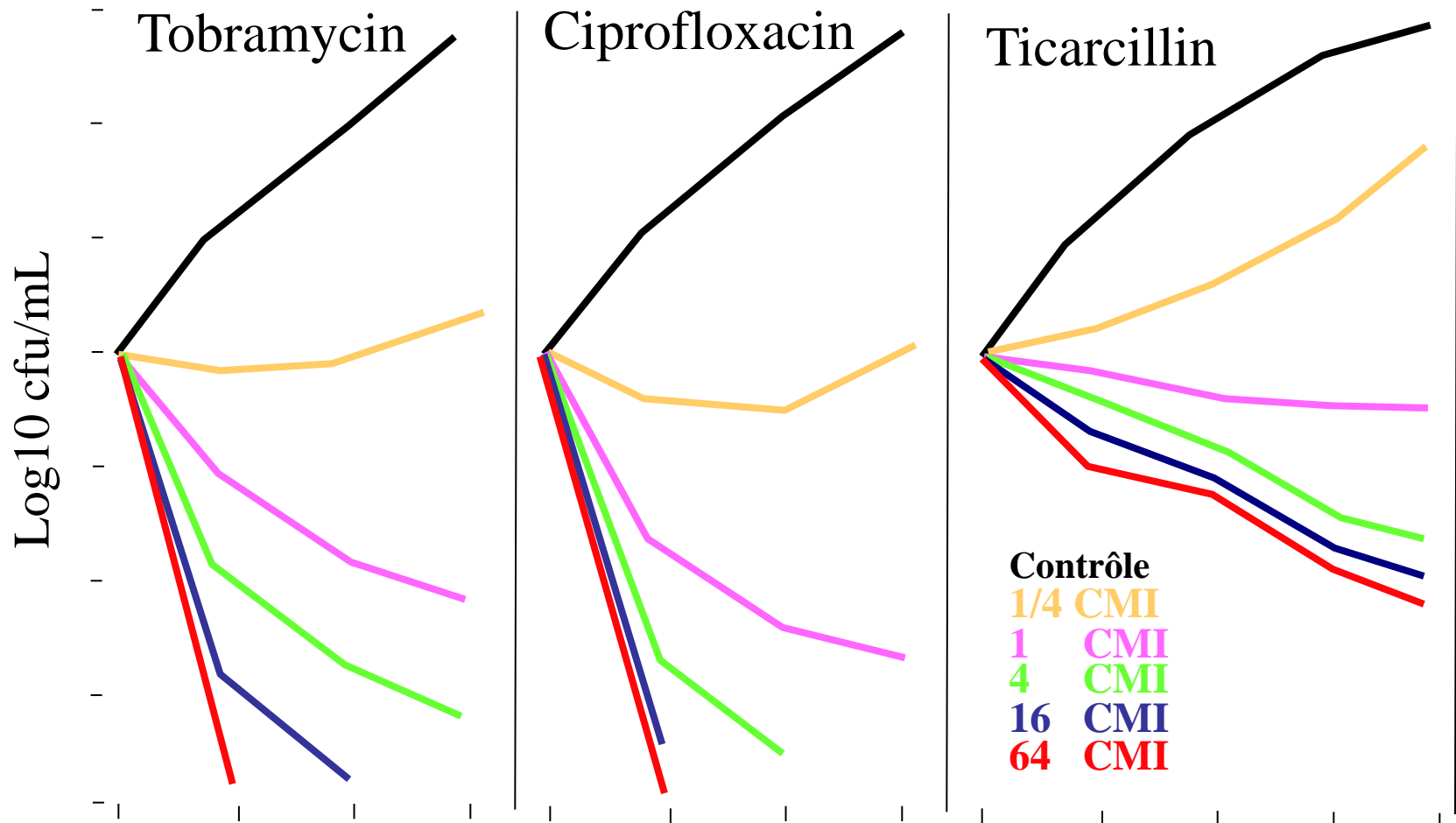
C_{max}/CMI (ou Pic/CMI)

ASC 24h/CMI

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

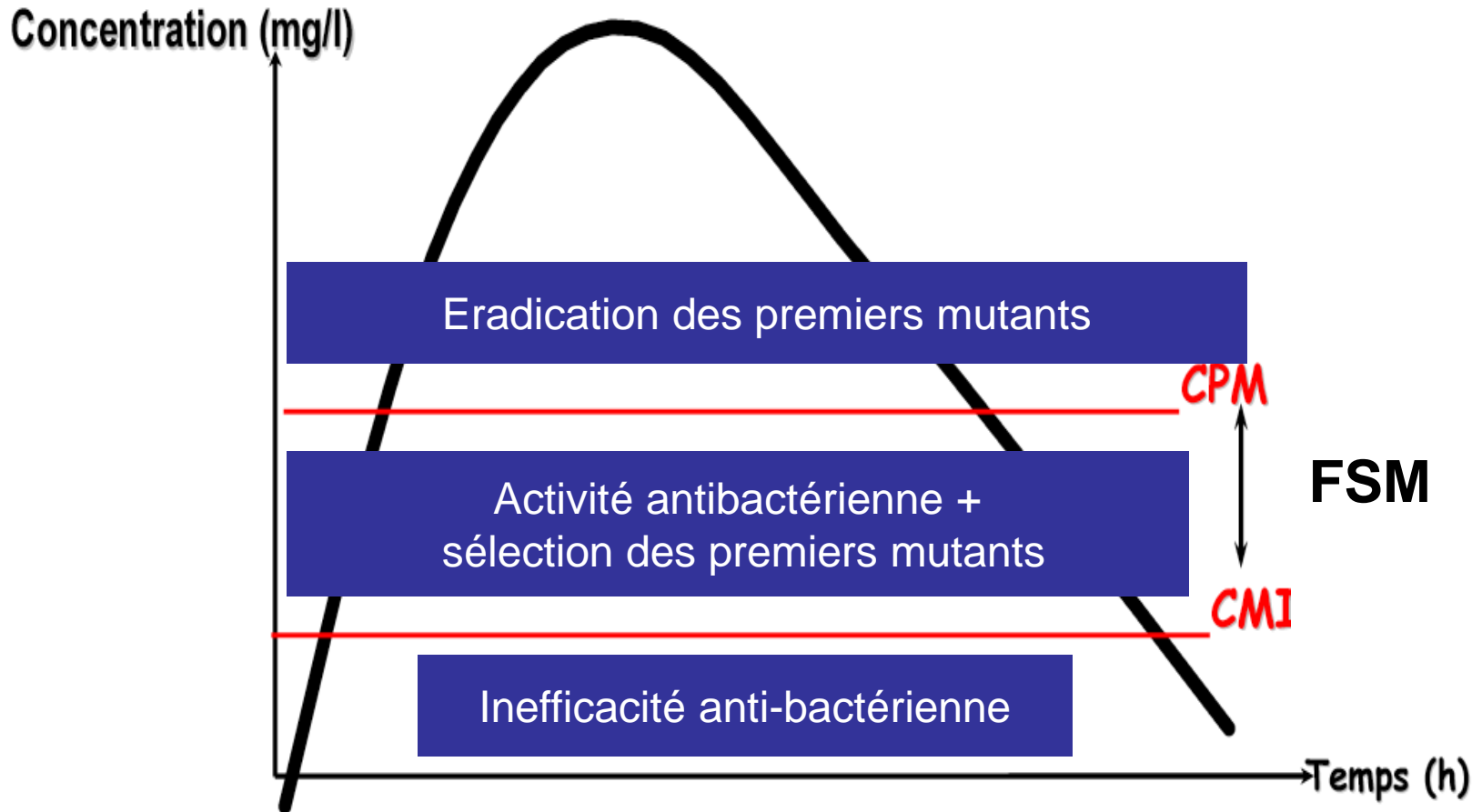


Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent



▪ *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

Evolution du patient

- Relais céfépime IV 2g/8h en perf. discontinue

Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): RCT of continuous versus intermittent β -lactam infusion

Table 2 Primary and secondary endpoints by treatment arm in the intention-to-treat population and the subgroups of interest

Primary endpoint	Intervention (n = 70)	Control (n = 70)	Absolute difference (95 % CI)	Significance (p value) ^{a,b}
Clinical cure for ITT population, n (%)	39 (56)	24 (34)	22 (-0.4 to -0.1)	0.011
Clinical cure by antibiotic, n (%) ^c				
Piperacillin/tazobactam	22 (58)	15 (32)	26 (-0.4 to -0.1)	0.016
Meropenem	14 (67)	8 (38)	29 (-0.5 to 0.1)	0.064
Cefepime	3 (27)	1 (50)	23 (-0.3 to 0.7)	1.000
Clinical cure by concomitant antibiotic treatment, n (%) ^d				
Yes	14 (42)	13 (39)	3 (-0.3 to 0.2)	0.802
No	25 (68)	11 (30)	38 (-0.6 to -0.2)	0.001
Clinical cure by site of infection, n (%) ^e				
Lung	27 (59)	12 (33)	25 (-0.4 to -0.1)	0.022
Clinical cure by <i>A. baumannii</i> or <i>P. aeruginosa</i> infection, n (%) ^f				
Yes	13 (52)	6 (25)	27 (-0.5 to 0.1)	0.052
No	10 (44)	12 (38)	6 (-0.3 to 0.2)	0.655

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

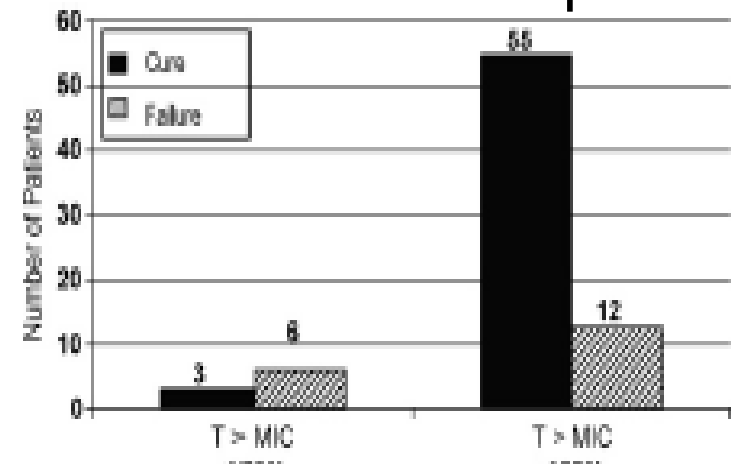
- Infection modérée à peu sévère : $T > CMI$ 40 à 70%

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

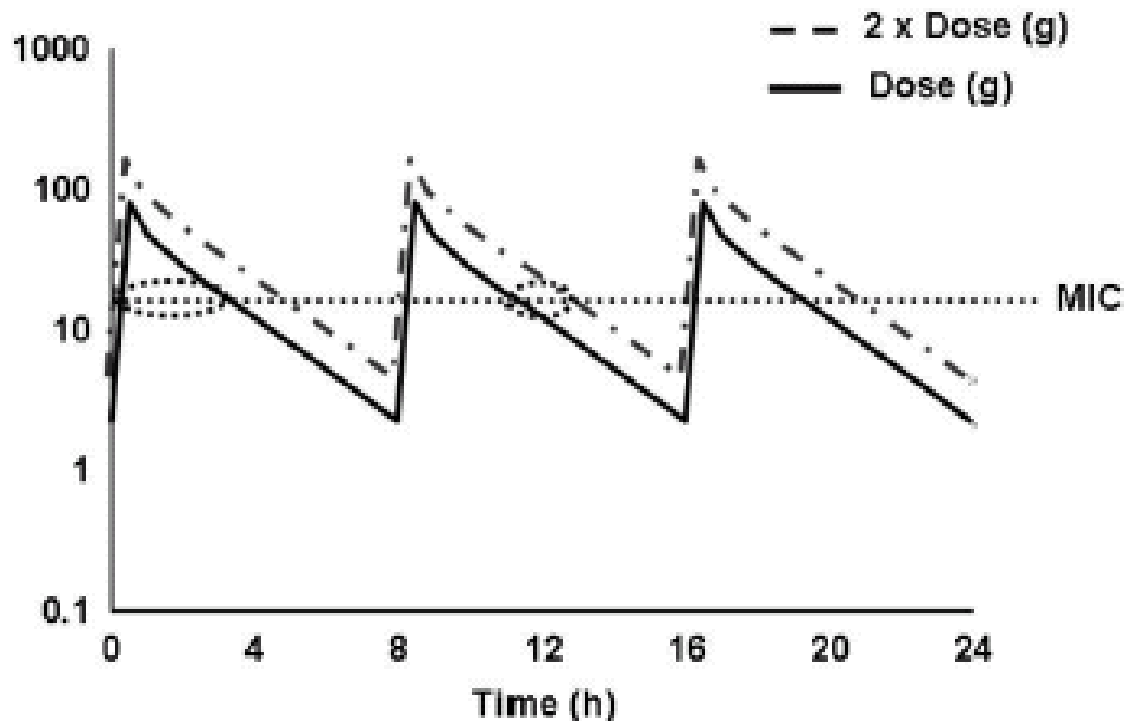


McKinnon Int J Antimicrob Agents 2008

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 $t > CMI$!!!!!

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections[☆]

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

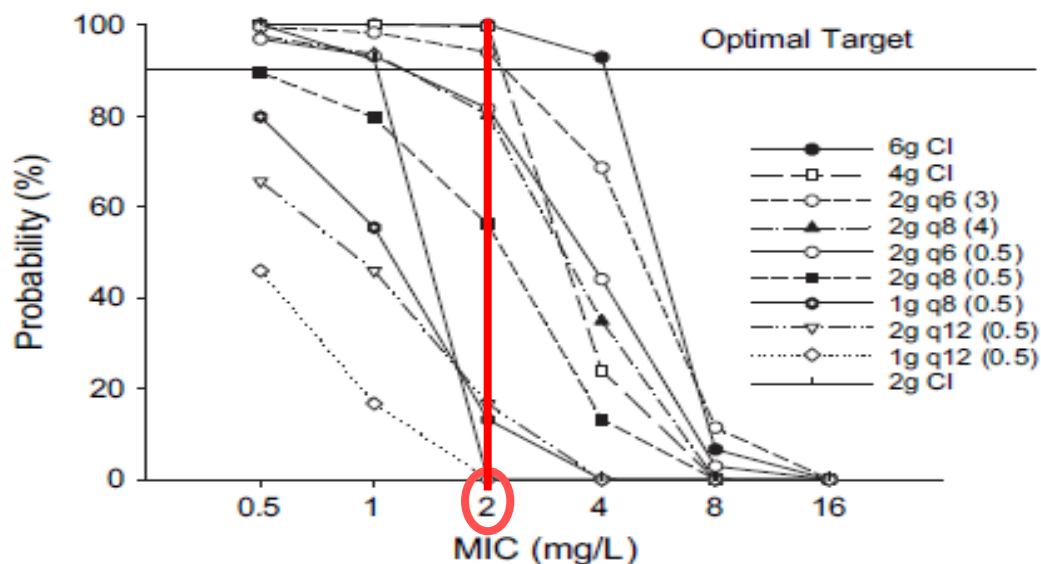


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Objectif atteint avec

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

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections[☆]

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

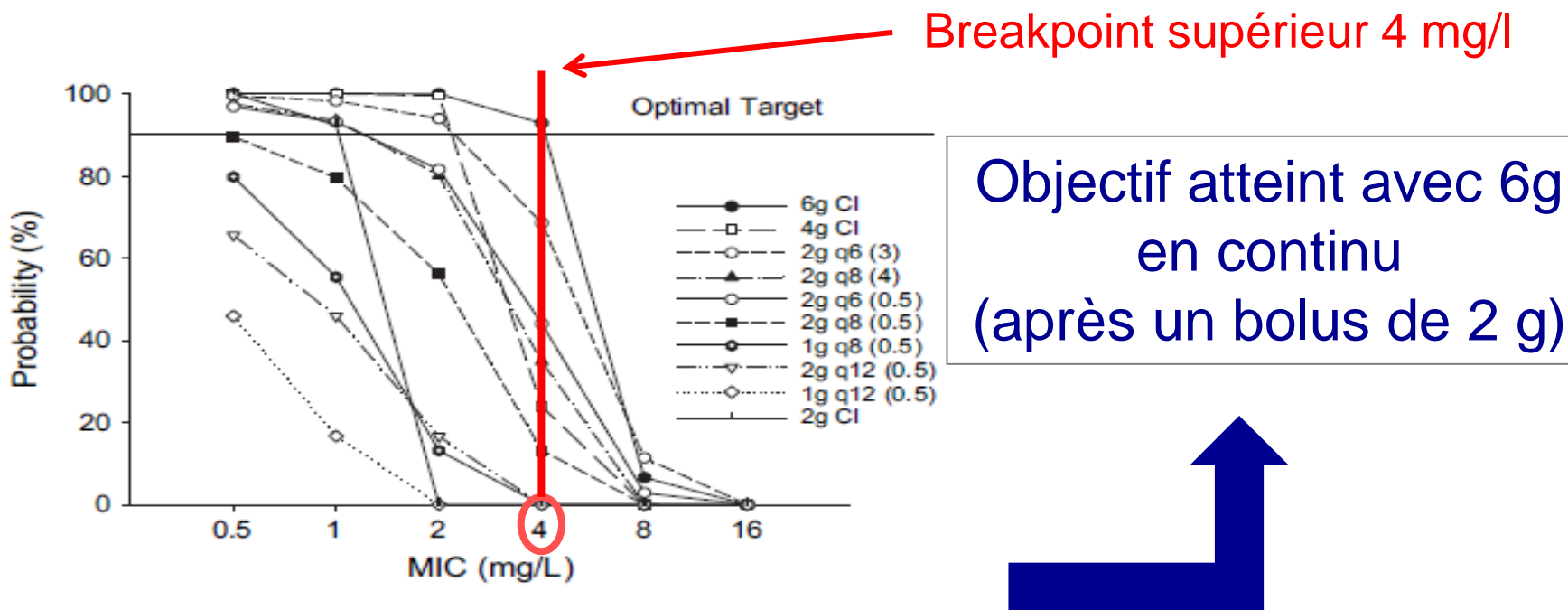


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Evolution du patient

- Relais céfépime IV 2g/8h en perf. discontinue
- Adaptation posologie céfépime :
 - Le 26/12 : 1 g/8h; créatininémie 106 umol/L
 - Le 28/12 : 2 g/8h; créatininémie 95 umol/L
- Hémodcultures des 25,27 et 29/12 toujours positives; ECBU négatif
- Changement des cathéters (cultures négatives); TDM de contrôle RAS sauf ascite

On vous demande votre avis :
que conseillez vous ?

Bilan réalisé

- Antibiogramme inchangé
- CMI : céfépime = 1 mg/L; ertapénème 0,25 mg/L; imipénème 1,5 mg/L
- Dosage céfépime : 24,5 mg/L (taux attendu \pm 5-10 mg/L)

Vous faites quoi ?

Bilan réalisé

- Antibiogramme inchangé
- CMI : céfépime = 1 mg/L; ertapénème 0,25 mg/L; imipénème 1,5 mg/L
- Dosage céfépime : 24,5 mg/L
(taux attendu \pm 5-10 mg/L)
- Poursuite céfépime

Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity

	Toxicity* +	Toxicity -	P
N	10(11%)	83 (89%)	
ICU	6 (60%°	13 (16%)	0.004
Mean duration of therapy, days (SD)	13.3 (14.2)	8.4 (6.7)	0,071
Mean trough concentration, mg/l (SD)	52.2 (8.4)	21.3 (19.2)	<0.001
Mean steady-state concentration, mg/l (SD)	48.8 (35.3)	33.8 (24.6)	0,260

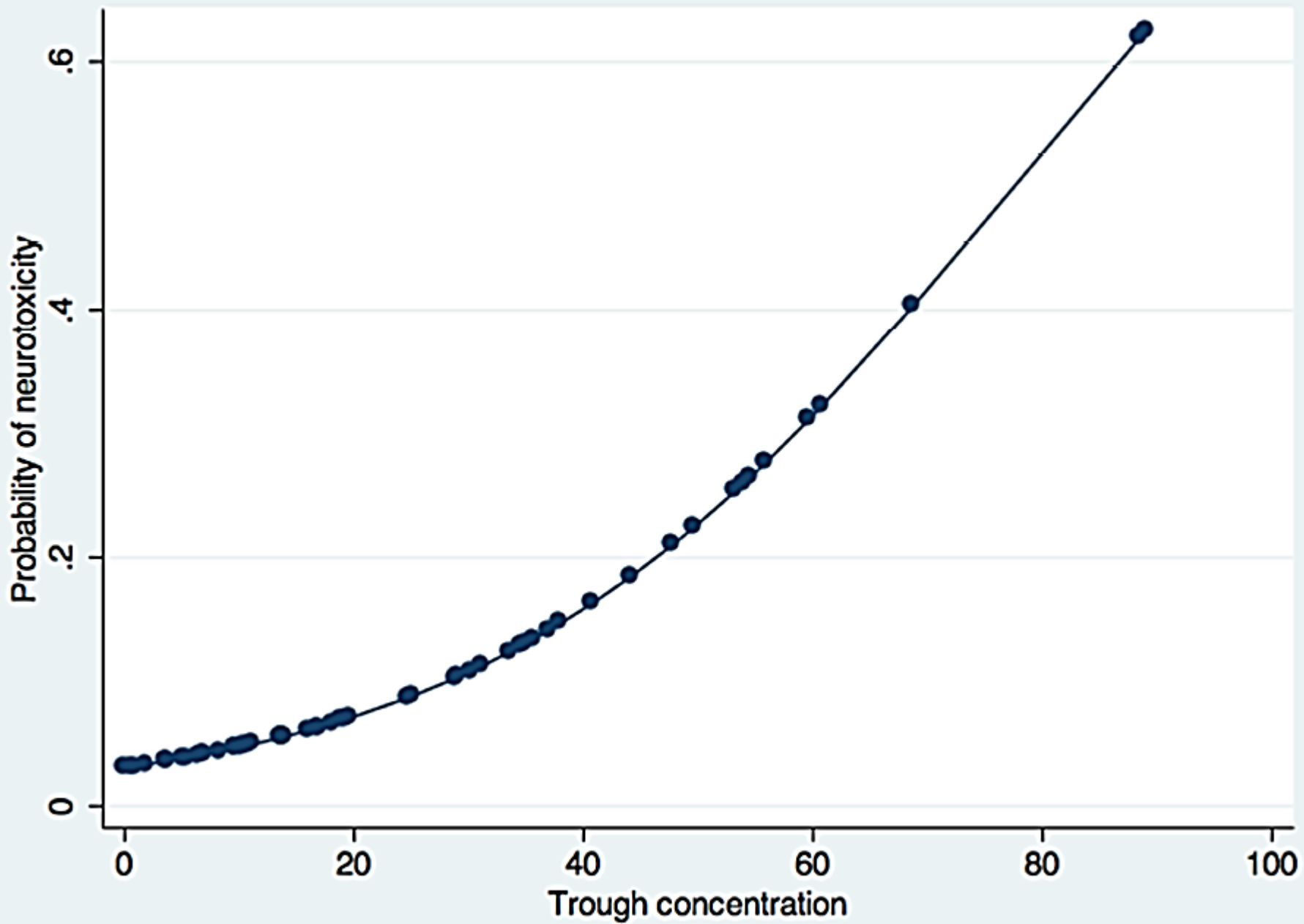
* confusion (n=5), altered level of consciousness, (n=4), seizures (n=1)

Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity

Univariate regression models for neurologic events while on cefepime therapy

	All patients	Patients with neurological events	OR (95%CI)
ICU			
Yes	19	32	8.1
No	74	5	(2.0-32.6)
Cefepime trough c.			
>20 mg/l	25	24	5.1
≤20 mg/l	68	6	(1.3-19.8)
Cefepime trough c.			
>40 mg/l	13	39	9.4
≤40 mg/l	80	6	(2.2-39.5)
Cefepime steady-state c.			
>40 mg/l	28	14	1.6
≤40 mg/l	65	9	(0.4-6.3)

Cefepime plasma concentrations and



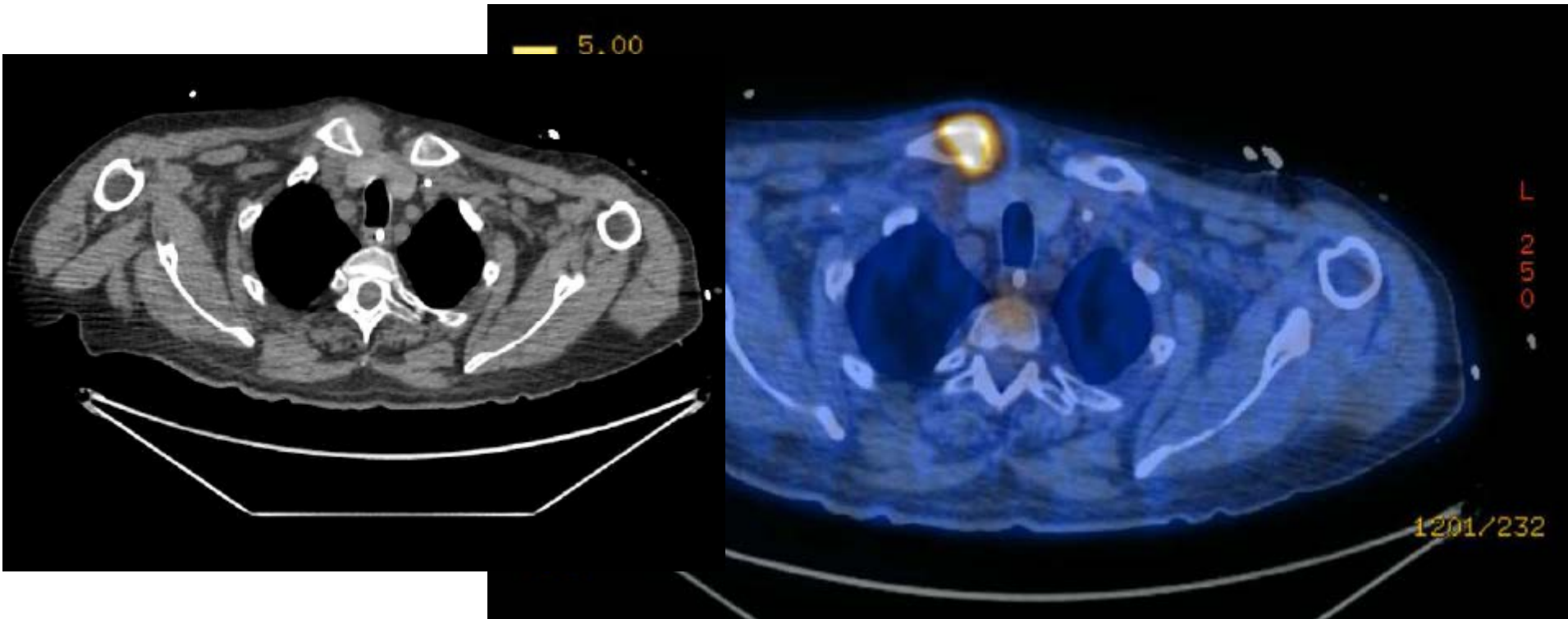
Bilan réalisé

- Antibiogramme inchangé
- CMI : céfépime = 1 mg/L; ertapénème 0,25 mg/L; imipénème 1,5 mg/L
- Dosage céfépime : 24,5 mg/L
(taux attendu \pm 5-10 mg/L)
- Poursuite céfépime
- Hémocultures négatives à partir du 31/12
... mais le patient reste fébrile

En désespoir de cause, réalisation d'un PET Scan

PET Scan

- Foyer hypermétabolique de l'articulation sternoclaviculaire droite, extension dans les parties molles



Ponction le 6 janvier

- Prélèvementensemencé sur flacon d'hémoculture : culture + à *E. cloacae*
- Dosage céfépime 33,7 mg/L
- Transfert du patient en médecine après pose d'un PICC-line

Comment adaptez vous ATB : durée, modalités ?

- CMI's :

céfépime = 4 mg/L

imipénème = 0,38 mg/L

ertapénème = 0,38 mg/L

tigécycline = 1,5 mg/L

Céfépime

Imipénème

Ertapénème

Tigécycline

Fosfomycine

Autre choix

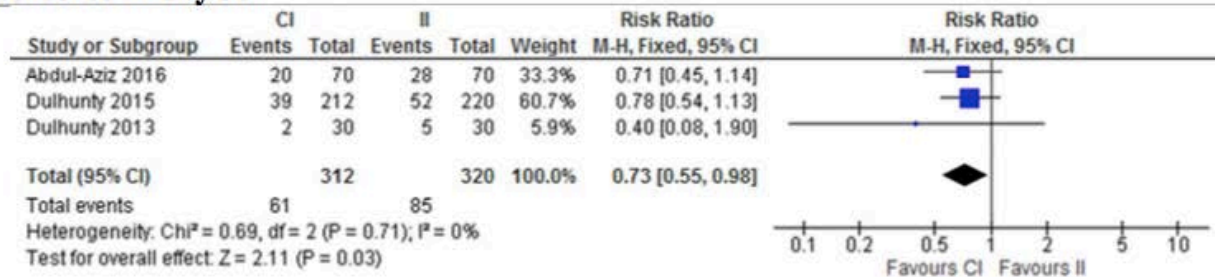
Continuous versus Intermittent Beta-lactam Infusion in Severe Sepsis: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Trials

AJRCCM 2016

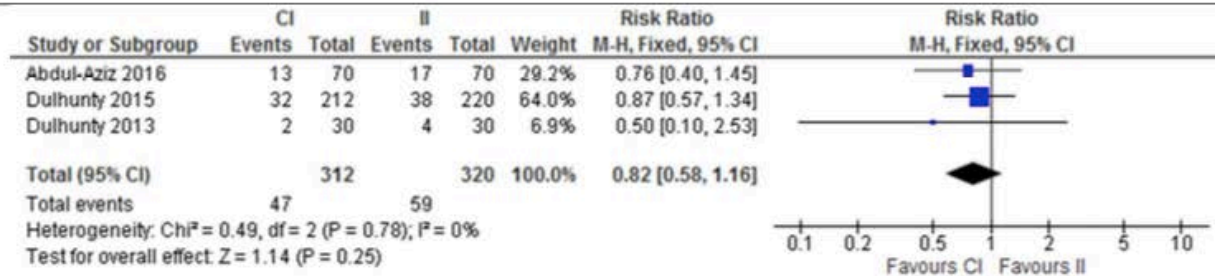
Jason A Roberts, Mohd-Hafiz Abdul-Aziz, Joshua S Davis, Joel M Dulhunty,
Menino O Cotta, John Myburgh, Rinaldo Bellomo, and Jeffrey Lipman

- 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 (*AJRCCM 2015*)
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

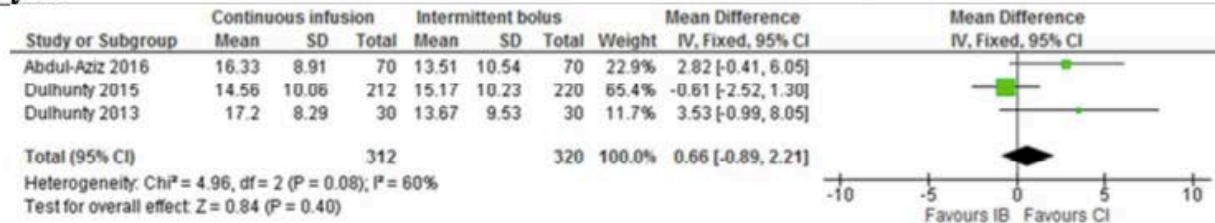


B. ICU mortality



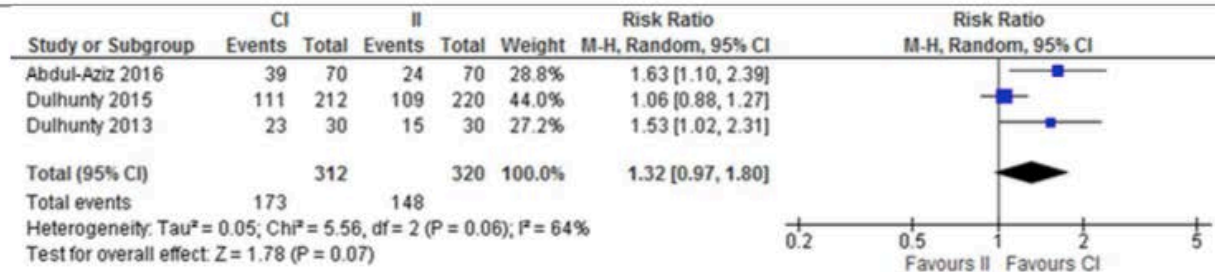
NS

C. ICU-free days at Day 28



NS

D. Clinical cure



NS

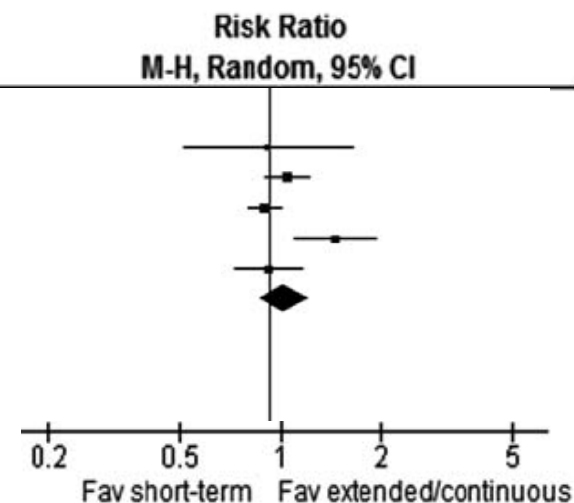
Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

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

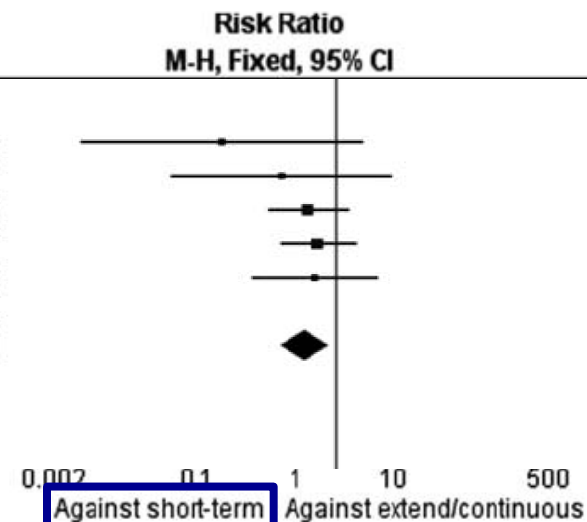
Pipéracilline/taz : guérison clinique

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
1.1.2 Piperacillin/ tazobactam							
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]	
Subtotal (95% CI)		185		203	61.3%	1.11 [0.95, 1.31]	
Total events	163		160				
Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 11.99, df = 4 (P = 0.02); I ² = 67%							
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)							

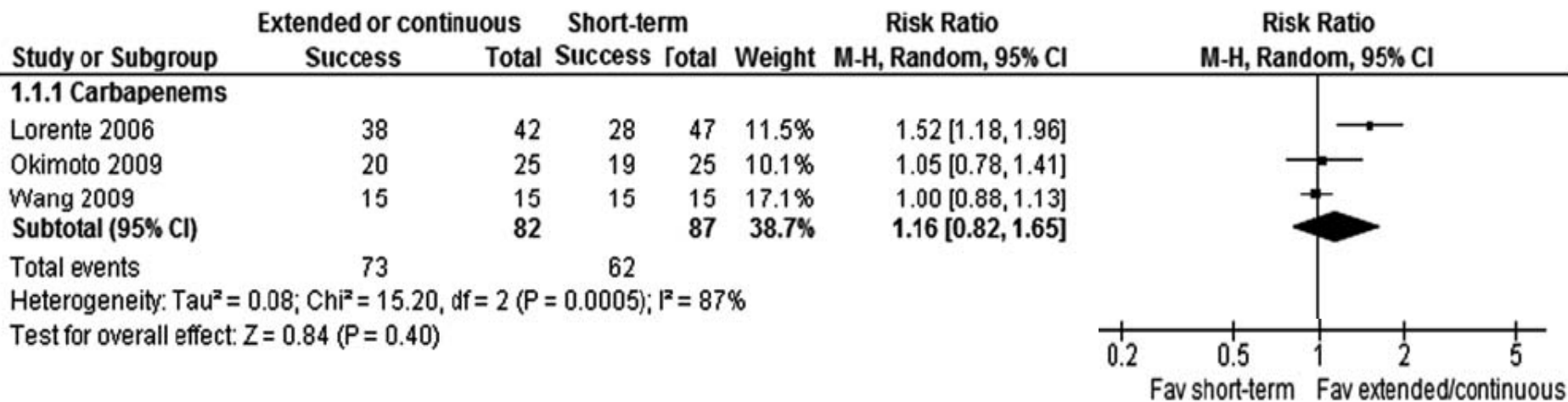


Pipéracilline/taz : mortalité

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
1.2.2 Piperacillin/ tazobactam							
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	
Subtotal (95% CI)		394		388	57.5%	0.55 [0.34, 0.89]	
Total events	22		41				
Heterogeneity: Chi ² = 2.11, df = 4 (P = 0.72); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.44 (P = 0.01)							



Carbapénèmes : guérison clinique



Carbapénèmes : mortalité



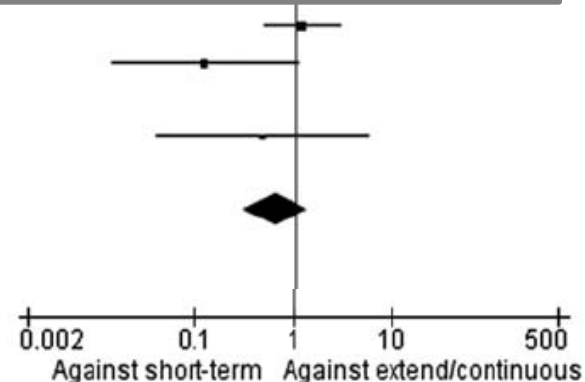
Guérison clinique

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		
1.1.1 Carbapenems									
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]			
Subtotal (95% CI)		82		87	38.7%	1.16 [0.92, 1.46]			

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
1.2.1 C						
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
Subtotal (95% CI)		110		103	25.3%	0.66 [0.34, 1.30]
Total events	14		18			
Heterogeneity: Chi ² = 4.27, df = 2 (P = 0.12); I ² = 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 β -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 β -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 _{>CMI}	100% (4-6 x CMI)	35-40%	35-45%	40% (cipro)
C _{max} /CMI	-	8-12	8-12	10-12
AUC ₂₄ /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, plus que par un changement de mode d'administration (+++ pour prévention émergence de mutants-R)

Evolution

- Relais ertapénème IV 1g/12h en perf. courte de 30 minutes
- Dosages :
Pic 124,6 mg/L; résiduelle 10,8 mg/L (taux attendu \pm 5-10 mg/L)
- Durée 6 semaines
- Revu le 11 mai avec PET Scan de contrôle :
« diminution fixation du foyer sternoclaviculaire, mais progression tumorale avec métastases osseuses multiples »

Ertapenem as salvage therapy in patients with difficult-to-treat bone and joint infection

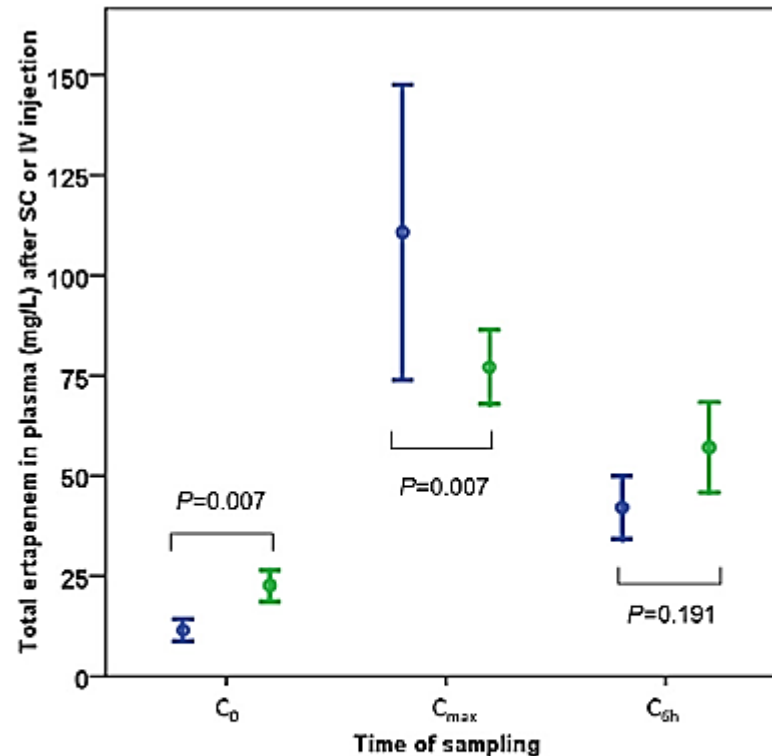


Figure 1 Ertapenem plasma concentrations (median and 95% IC) obtained at C_0 , C_{max} and C_{6h} from 16 patients who received ertapenem 1 g bid by the IV (blue) or the SC (green) route (119 samples). Comparison was done using the ANOVA test.

Dossier 2

Mr. C., 72 ans

- Diabétique
- Pace maker pour maladie de l'oreillette en 2012
- Pose PTH droite pour coxarthrose dans une clinique le 14/01/2017
- Suites post-opératoires : écoulement purulent de la cicatrice puis dermohypodermite
- Chute au domicile

Hospitalisation le 24/01/2017

- Adressé au SAU pour chute et fièvre
- Le 25/01 : 4 flacons d'hémocultures + à cocci Gram +; réalisation d'un test rapide (GenExpert) = *S. aureus* méti-R
- Vous examinez le patient au SAU :
Fièvre mal tolérée : hypotension artérielle répondant au remplissage vasculaire
Cicatrice inflammatoire avec écoulement purulent
Poids 80 kgs. Créatininémie 75 $\mu\text{mol/L}$.

On vous demande votre avis

- Contexte : vous exercez dans un hôpital sans service d'orthopédie ... et certaines molécules anti SARM (daptomycine, ceftaroline ...) ne sont pas admises dans votre établissement
- Vous prenez contact avec le CRIOA; prise en charge acceptée mais transfert possible dans 48 heures
- Vous prenez donc en charge la bactériémie

Quelle antibiothérapie et modalités?

- Vancomycine en monothérapie, perfusion discontinue
- Vancomycine en monothérapie, perfusion continue
- Linézolide en IV
- Linézolide per os
- Pristinamycine per os
- Autre choix

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

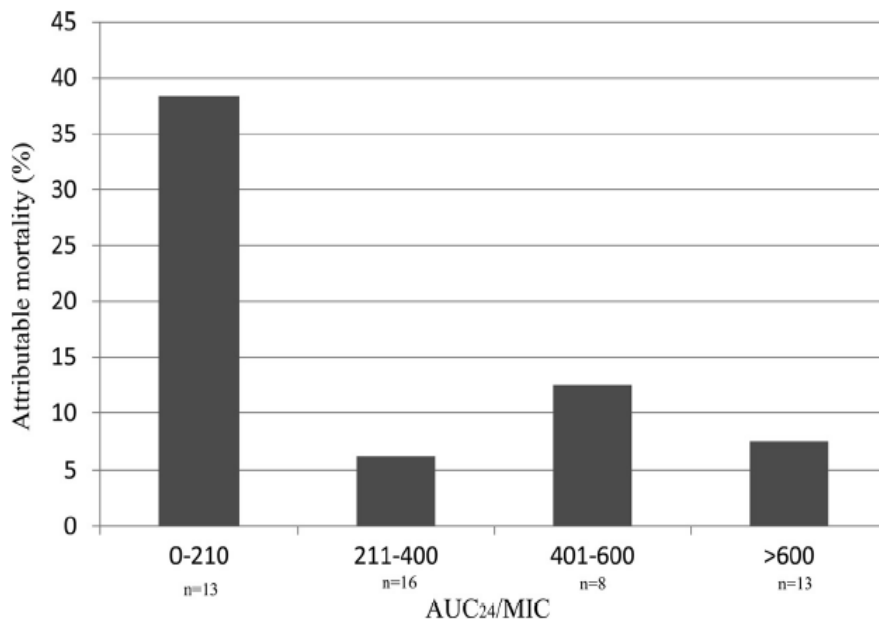


FIG 1 Attributable mortality stratified by the AUC_{24}/MIC ratio.

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

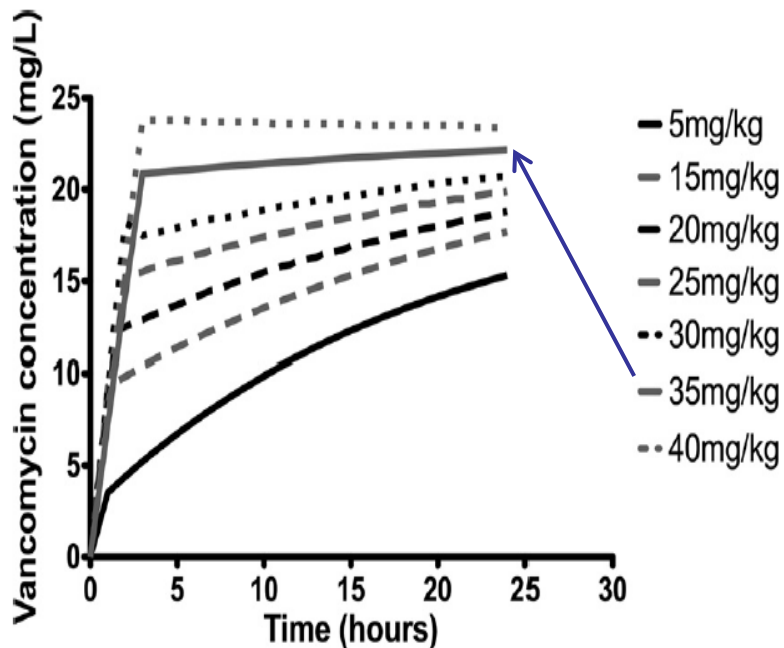
Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens[▽]

Jason A. Roberts,^{1*} Fabio Silvio Taccone,² Andrew A. Udy,¹ Jean-Louis Vincent,²
Frédérique Jacobs,³ and Jeffrey Lipman¹

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



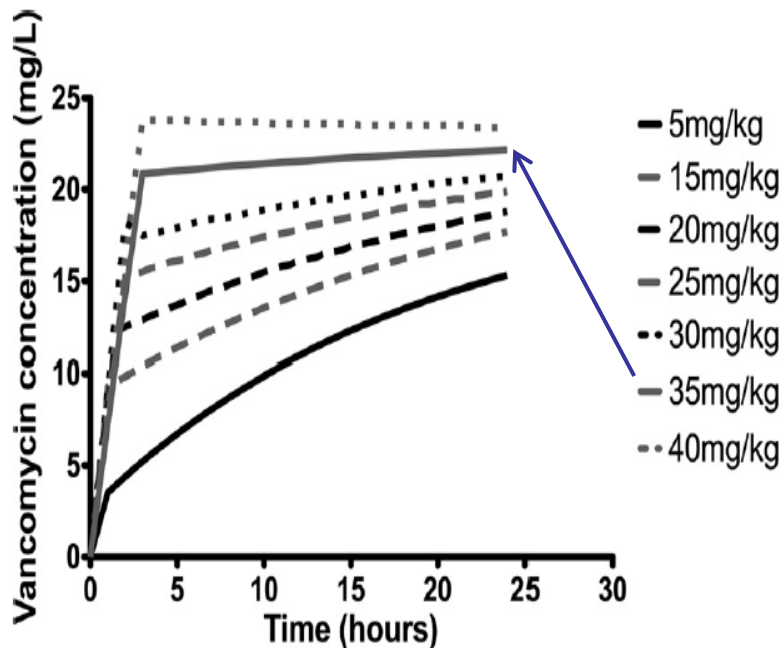
Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens[▽]

Jason A. Roberts,^{1*} Fabio Silvio Taccone,² Andrew A. Udy,¹ Jean-Louis Vincent,²
Frédérique Jacobs,³ and Jeffrey Lipman¹

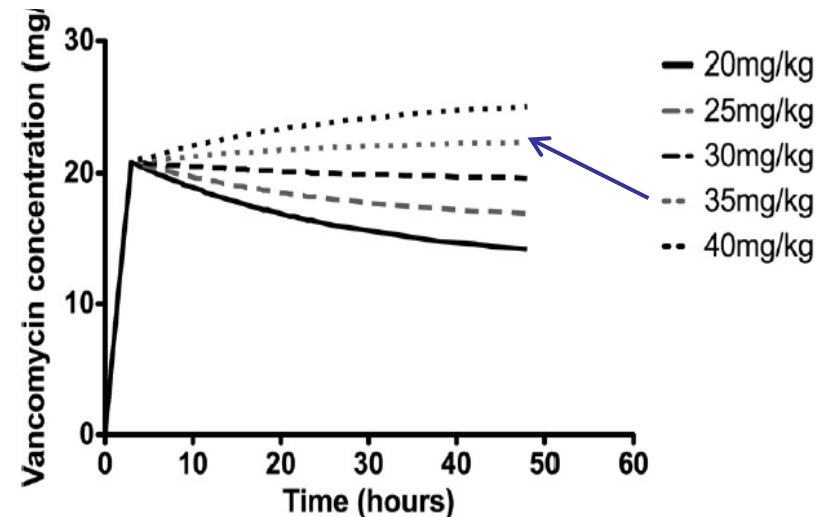
AAC 2011; 55: 2704

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 m²

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

Dossier 3

Mr. L..., 79 ans

- Colectomie droite pour adénocarcinome, 1999
- AC/FA, sous AVK
- Adénome de prostate, traitement médical
- Absence d'allergie
- Colonisation rectale à *E. coli* BLSE
- Poids 67 kgs

Hospitalisation le 20/03/2017

- Fièvre, dysurie depuis 3 jours
- SAU : rétention aiguë d'urine, sondage vésical
Antibiothérapie ceftriaxone IV 1 g/j
- Post sondage : sepsis sévère et détresse respiratoire
- Transfert en réanimation
Créatininémie 79 $\mu\text{mol/l}$, TP 23%
VNI, remplissage vasculaire
Antibiothérapie : imipénème IV 1 g/8h
Hémocultures et ECBU + à *E. coli* BLSE

Vous êtes membre de la police des carbapénèmes. Que conseillez vous ?



Céfoxitine ? Ceftazidime ? Témocilline ? Pipéracilline/tazobactam ?
Imipénème ? Ertapénème ? Amikacine ? Autre choix ?

Vous êtes classique et vous optez pour pipéracilline/tazobactam

Le laboratoire vous rend une CMI à 0,5 mg/L

- Posologie et modalités de la perfusion ?
- L'antibiothérapie peut elle être poursuivie à domicile ?
- Si oui, selon quelles modalités ?

Pipéracilline-tazobactam : modalités

Table 1

Susceptibility of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-Ec) and *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-Kp) strains to piperacillin/tazobactam.

	ESBL-Ec (n = 144)	ESBL-Kp (n = 111)
Inhibition zone diameter ≥ 21 mm	133 (92.4%)	74 (66.7%)
MIC ≤ 8 mg/L	128 (88.9%)	51 (45.9%)
MIC ₅₀	2	8
Minimum MIC (mg/L)	0.5	0.19
Maximum MIC (mg/L)	16	64

MIC, minimum inhibitory concentration; MIC₅₀, MIC for 50% of the isolates.

Table 2

Probability of pharmacological success for two targets (50% $f_{T_{>MIC}}$ and 100% $f_{T_{>MIC}}$) with two different population pharmacokinetic models in the extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-Ec) and *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-Kp) strains studied.

Dosage	Duration of infusion	50% $f_{T_{>MIC}}$				100% $f_{T_{>MIC}}$			
		ESBL-Ec		ESBL-Kp		ESBL-Ec		ESBL-Kp	
		Model A	Model B	Model A	Model B	Model A	Model B	Model A	Model B
4 g t.i.d.	1 h	71%	74%	50%	44%	7%	13%	2%	3%
4 g t.i.d.	4 h	98%	99%	95%	97%	26%	34%	9%	11%
12 g/day	CI	97%	97%	87%	89%	97%	97%	87%	89%
4.5 g q.i.d.	1 h	92%	91%	74%	76%	29%	43%	11%	16%
4.5 g q.i.d.	4 h	98%	99%	96%	98%	77%	75%	45%	47%
18 g/day	CI	98%	98%	93%	95%	98%	98%	93%	95%

$f_{T_{>MIC}}$, percentage of the dosing interval that the free drug concentration exceeds the minimum inhibitory concentration of the micro-organism; t.i.d., three times daily; q.i.d., four times daily; CI, continuous infusion.

Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship: challenges and checklists

The stewardship/OPAT dilemma:

- ✓ Drug stability
- ✓ Lack of narrow-spectrum antimicrobials with convenient (once-daily) dosing regimens
- ✓ Lack of antimicrobials with rapid method of administration
- ✓ *Clostridium difficile* risk



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

**Médecine et
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses xxx (2016) xxx-xxx

Recommandation/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^a, A.L. Lecapitaine^b, B. Cassard^c, R. Bastita^d, R. Gauzit^{e,*}, P. Lesprit^f, R. Haddad^g,
D. Vanjak^h, S. Diamantisⁱ, Groupe des référents en infectiologie d'Ile-de-France (GRIF)

Paramètres

- ✓ Incompatibilités (ligne dédiée)
- ✓ Stabilité
 - milieu de dilution
 - concentration de l'ATB dans le milieu
 - température
 - composants seringues/tubulures
 - Temps
- ✓ Osmolarité
- ✓ Disponibilité

Dans le Fig. 6 sont détaillés pour chaque antibiotique injectable :

- le nom de spécialité (première lettre en majuscule) et le nom chimique (DCI en minuscule) ;
- le mode de reconstitution du produit (solvant à utiliser) ;
- la dilution à effectuer pour les perfusions (choix du solvant et de son volume adapté à la meilleure stabilité) ;
- la stabilité dans le temps en fonction de la température et de la concentration après dilution ;
- les différents modes d'administration possibles par voie intraveineuse (IVD, perfusion intermittente prolongée ou non, perfusion continue) ;
- les différents dispositifs d'administration parentérale (perfuseur, pousse seringue, pompe, diffuseur) ;
- les modalités pratiques de l'administration intermittente.

Tableau 3 : Administration des antibiotiques en perfusion prolongée / continue a l'hôpital

MOLECULE IVSE /POMPE	CONCENTRATION MAXIMALE APRES DILUTION	SOLUTE DE DILUTION	DOSE JOURNALIERE PRESCRITE	DILUTION ET ADMINISTRATION	COMMENTAIRES
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 x 3/j	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 x 4/j	Stable 24h à 25°

Tableau 4 : Administration prolongée des antibiotiques en ambulatoire, dans des diffuseurs ou par pompe

PIPERACILLINE + TAZOBACTAM	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 25° 24 h à 37°	Possibilité un seul passage par jour	O
-------------------------------	---------------------	------------	-------------------------	--------------------------------------	---

Disponibilité : O (en officine), ou R (rétrocédable) H : HAD

Disponibilité : O (en officine) ou R (Rétrocédable) / H : HAD

Vous êtes moderne et vous optez pour la témocilline

- Demandez vous une CMI de la témocilline ?
- Posologie et modalités de la perfusion ?
- L'antibiothérapie peut elle être poursuivie à domicile ?
- Si oui, selon quelles modalités ?

Modalités témocilline ?

- Posologie ?
- Mode d'administration ?

Témocilline

- Effet inoculum

Livermore DM JAC 2011 ; 63 : 243

Soubirou JF JAC 2015 ; 70 : 1466

Livermore DM JAC 2009; 63 : 243

Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981

Rodriguez-Villalobos H JAC 2011 ; 66 : 37

Activity of temocillin in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* producing or not producing the ESBL CTX-M-15

Effet inoculum

Table 1. MICs of temocillin for *E. coli* strains according to reference methods, inoculum size and the presence of albumin in the medium

<i>E. coli</i> strains	MIC (mg/L)					
	agar dilution method	microdilution broth method	macrodilution broth method ^a			
			10 ³ cfu/mL	10 ⁵ cfu/mL	10 ⁵ cfu/mL + albumin	10 ⁷ cfu/mL
CFT073-RR	4	8	8	32	128	32
CFT073-RR CTX-M-15	8	8	8	32	128	64

^aMICs were determined by the macrodilution method in MH broth with or without 4% human albumin.

Témocilline

- Effet inoculum
- Pas de breakpoint « officiels » de l'EUCAST
UK : breakpoint systémique 8 mg/l, urinaire 32 mg/l
En fonction des breakpoints choisis (8 mg/l ou 32 mg/l)
70 à 96 % des BLSE sont S

Livermore DM JAC 2011 ; 63 : 243

Soubirou JF JAC 2015 ; 70 : 1466

Livermore DM JAC 2009; 63 : 243

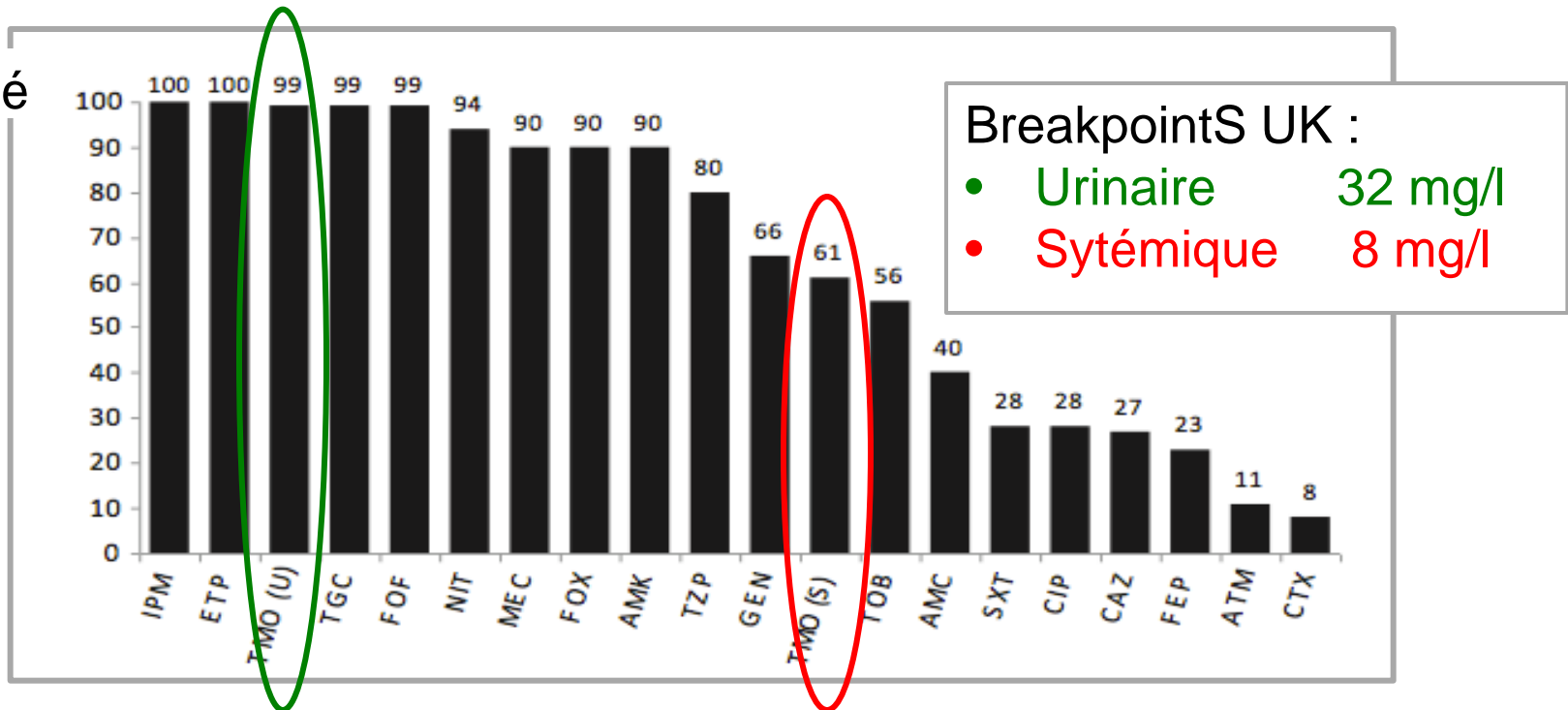
Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981

Rodriguez-Villalobos H JAC 2011 ; 66 : 37

Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections

- CHU Besançon (juin 2009 - septembre 2010)
- IU ; 100 souches de *E. coli* BLSE

Sensibilité (%)



CMI₉₀ des 100 souches 16 mg/l

Activité microbiologique

- Effet inoculum
- Pas de breakpoint « officiels » de l'EUCAST
UK : breakpoint systémique 8 mg/l, urinaire 32 mg/l
En fonction des breakpoints choisis (8 mg/l ou 32 mg/l)
70 à 96 % des BLSE sont S
CA-SFM 2014 : 8mg/l
- Activité temps-dépendante **MAIS** données Pk/Pd
«limites» (forte liaison protéines et CMI «élevées»)
Modèles animaux : $fT > CMI$ de l'ordre de 80 % permet
bactéricidie maximale (souche CTXM-15
et souche non-BLSE)

Livermore DM JAC 2011 ; 63 : 243

Soubirou JF JAC 2015 ; 70 : 1466

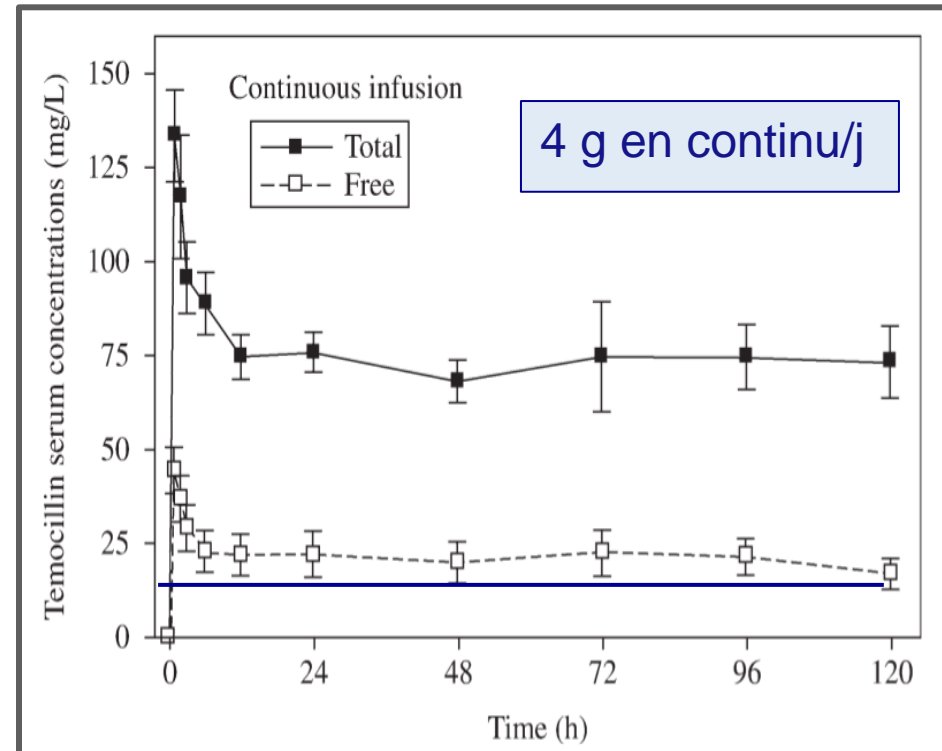
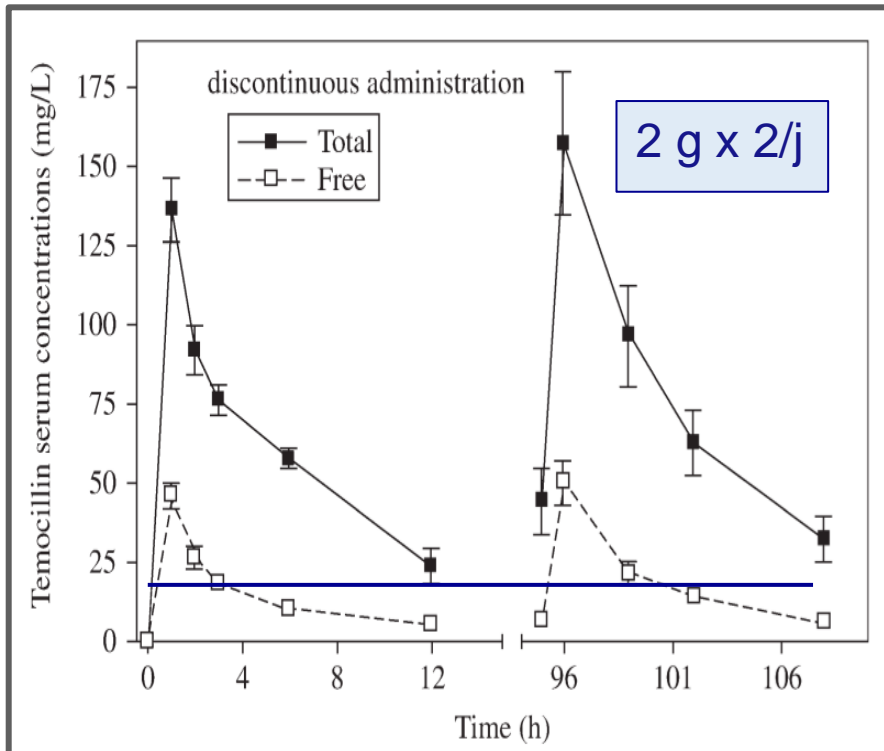
Livermore DM JAC 2009; 63 : 243

Tarnberg M ERJCMID 2011; 30 : 981

Rodriguez-Villalobos H JAC 2011 ; 66 : 37

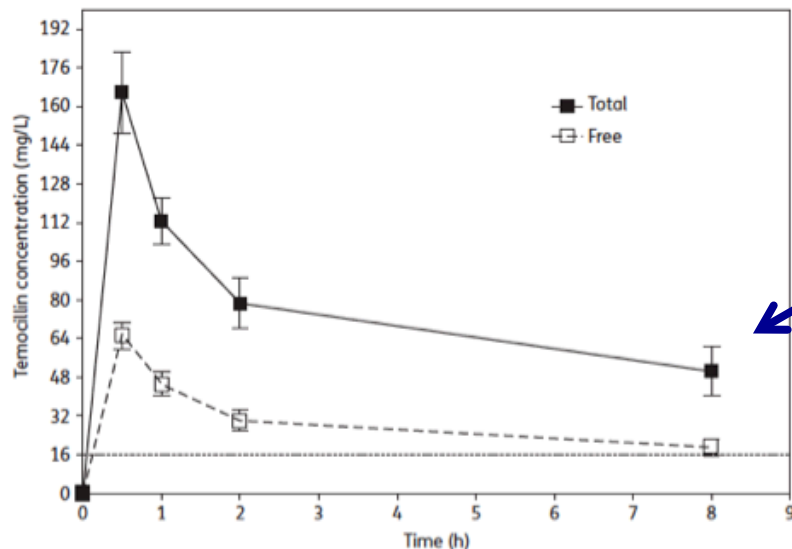
Témocilline

- Monté Carlo à partir des données Pk de patients de réanimation

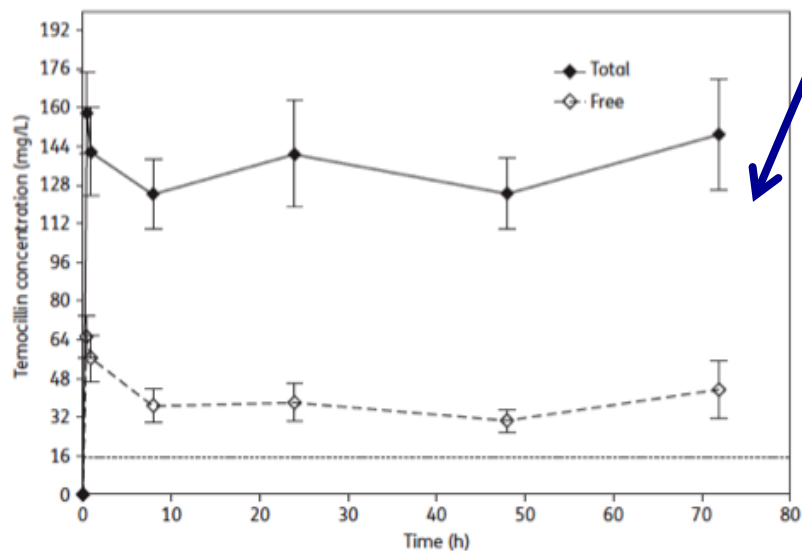


— CMI₉₀

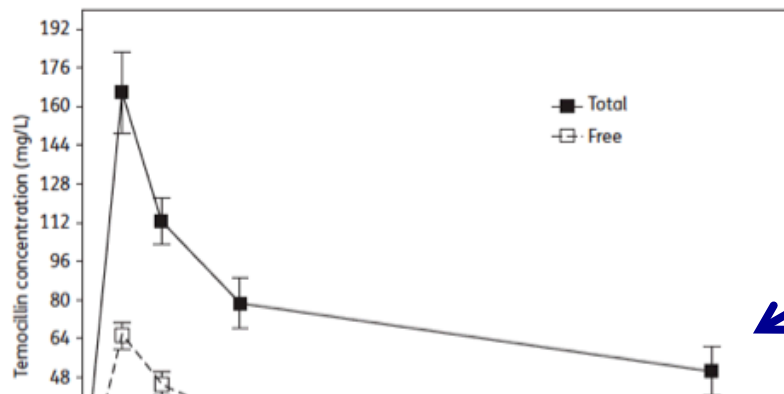
Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration



En faveur breakpoint
à 16 mg/l



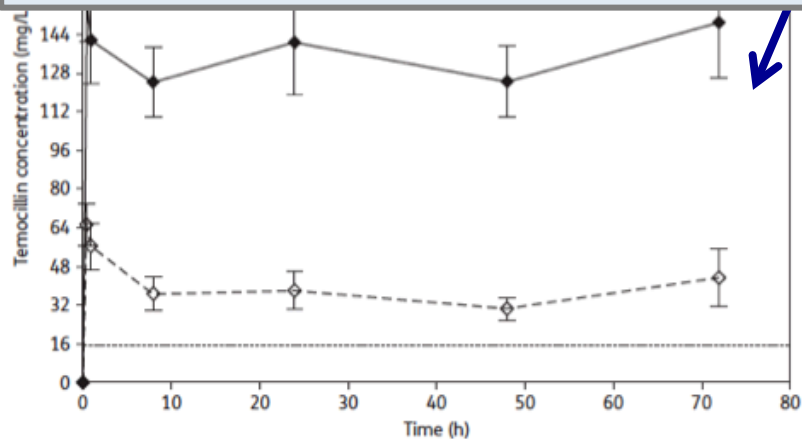
Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration



En faveur breakpoint
à 16 mg/l

Modèles murins d'IU également en faveur
d'un breakpoint à 16 mg/l

Soubirou JF JAC 2015 ; 70 : 1466



Laterre PF JAC 2015; 70 : 891

Patatras ...

- Rupture de stock de pipéracilline/tazobactam dans votre établissement
- Et la direction trouve que le coût de la témocilline est exorbitant
- Vous optez donc pour la céfoxitine

Relais par la céfoxitine

- Demandez vous une CMI au laboratoire ?
- Posologie et modalités de la perfusion ?
- L'antibiothérapie peut elle être poursuivie à domicile ?
- Si oui, selon quelles modalités ?

Céfoxitine : modalités

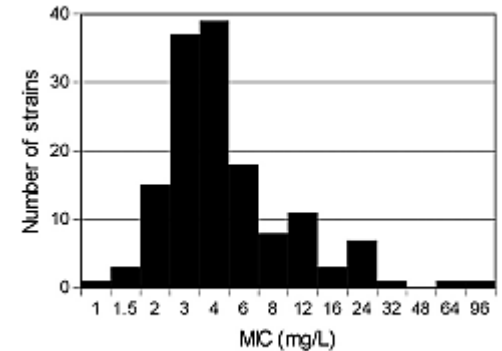
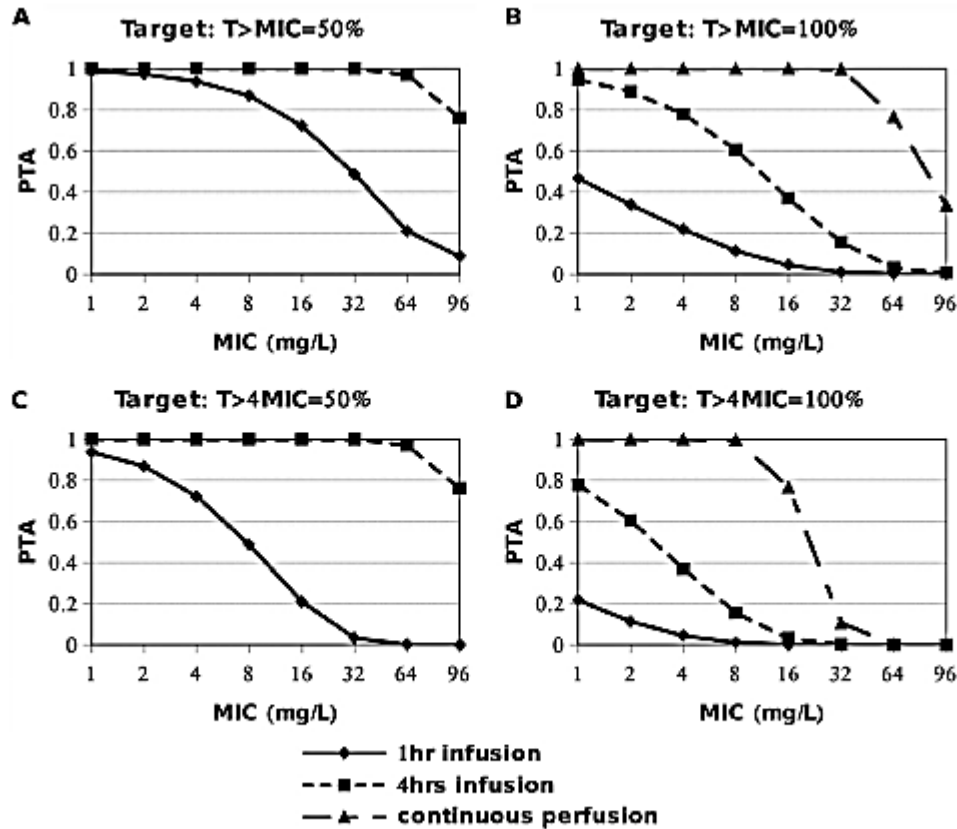


FIG 1 Distribution of ceftiofloxacin MICs ($n = 145$).

FIG 2 Probability of target attainment (PTA), depending on the MIC, for a dosage of 2 g 4 times/day and the following targets: $T > MIC = 50\%$ (A), $T > MIC = 100\%$ (B), $T > 4MIC = 50\%$ (C), and $T > 4MIC = 100\%$ (D).

TABLE 2 Probability of pharmacological success

Dosage	Duration of infusion	% of strains with pharmacological success by target ^a			
		$T > MIC = 50\%$	$T > MIC = 100\%$	$T > 4MIC = 50\%$	$T > 4MIC = 100\%$
2 g 4 times/day	1 h	92	22	70	5.4
2 g 4 times/day	4 h	100	76	99	38
8 g/day	Continuous	100	100	100	98.5

^a The probability of target attainment was calculated with all strains susceptible to ceftiofloxacin according to antimicrobial susceptibility testing ($n = 142$).

Tableau 3 : Administration des antibiotiques en perfusion prolongée / continue a l'hôpital

MOLECULE IVSE /POMPE	CONCENTRATION MAXIMALE APRES DILUTION	SOLUTE DE DILUTION	DOSE JOURNALIERE PRESCRITE	DILUTION ET ADMINISTRATION	COMMENTAIRES
CEFOXITINE IVSE continue	100 mg/ml	NaCl	6 g	2 seringues de 3 g sur 12 h Soit 3 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	
	100 mg/ml	NaCl	8 g	2 seringues de 4 g sur 12h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à température ambiante
	100 mg/ml	NaCl	10 g	2 seringues de 5 g sur 12h Soit 5 g dans chaque seringue de 48 cc sur 12h x 2/j	Stable 24h à température ambiante
	100 mg/ml	NaCl	12 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à température ambiante

Tableau 4 : Administration prolongée des antibiotiques en ambulatoire, dans des diffuseurs ou par pompe

CEFOXITINE	40 mg/ml	NaCl	24 h à 37°	1 à 2 passages/jour, en HAD	R
------------	----------	------	------------	--------------------------------	---

Disponibilité : O (en officine), ou R (rétrocédable) H : HAD

Evolution du patient

- Relais par céfoxitine IV 2g/8h en perfusion sur 4 heures
- Reprise de la fièvre à J6
- Sonde vésicale en place
- TDM : abcès prostatique en voie de constitution
- Avis urologique : abcès non drainable
- A J9 : hémoculture + à *E. coli*



Comment interprétez vous cet échec ?

2^{ème} antibiogramme : inchangé



3^{ème} dossier suite

- Relais par imipénème IV 500 mg/6h
- CMI céfoxitine 2 mg/L
- Dosage plasmatique : céfoxitine ... indosable
- Relais par céfoxitine IV 6 g/j en perf. continue (3 g/12h)
- Dosage plasmatique céfoxitine : 14,6 mg/L (taux attendu en l'absence de CMI : 30-40 mg/L)

Adaptez vous la posologie de la céfoxitine ?

Dossier 3 fin

- Poursuite céfoxitine 8 g/j en perf. continue
- Durée 4 semaines
- Evolution favorable
- Revu en consultation d'urologie à 1 mois

Dans la vraie vie

	Céfoxitine	Piptaz
N	31	21
Infection urinaire	26	14
<i>E. coli</i>	27	12
Posologie conforme	27	21
Perf. discontinuée < 1h	17	13
Guérison clinique 1 mois	28/28	19/19
Eradication	21/25	10/18
Rechute à 2 mois	3/25	5/18

DAI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -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

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

Pour l'ensemble des B-lactamines existence d'une relation entre "l'exposition" et le pronostic

- Guérison clinique
 - 60 % si concentration $> 1 \times$ CMI pendant 50 % du temps entre 2 injections
 - 80 % si concentration $> 1,5 \times$ CMI pendant 50 % du temps entre 2 injections