

Introduction/rappels aux notions PK/PD en antibiothérapie

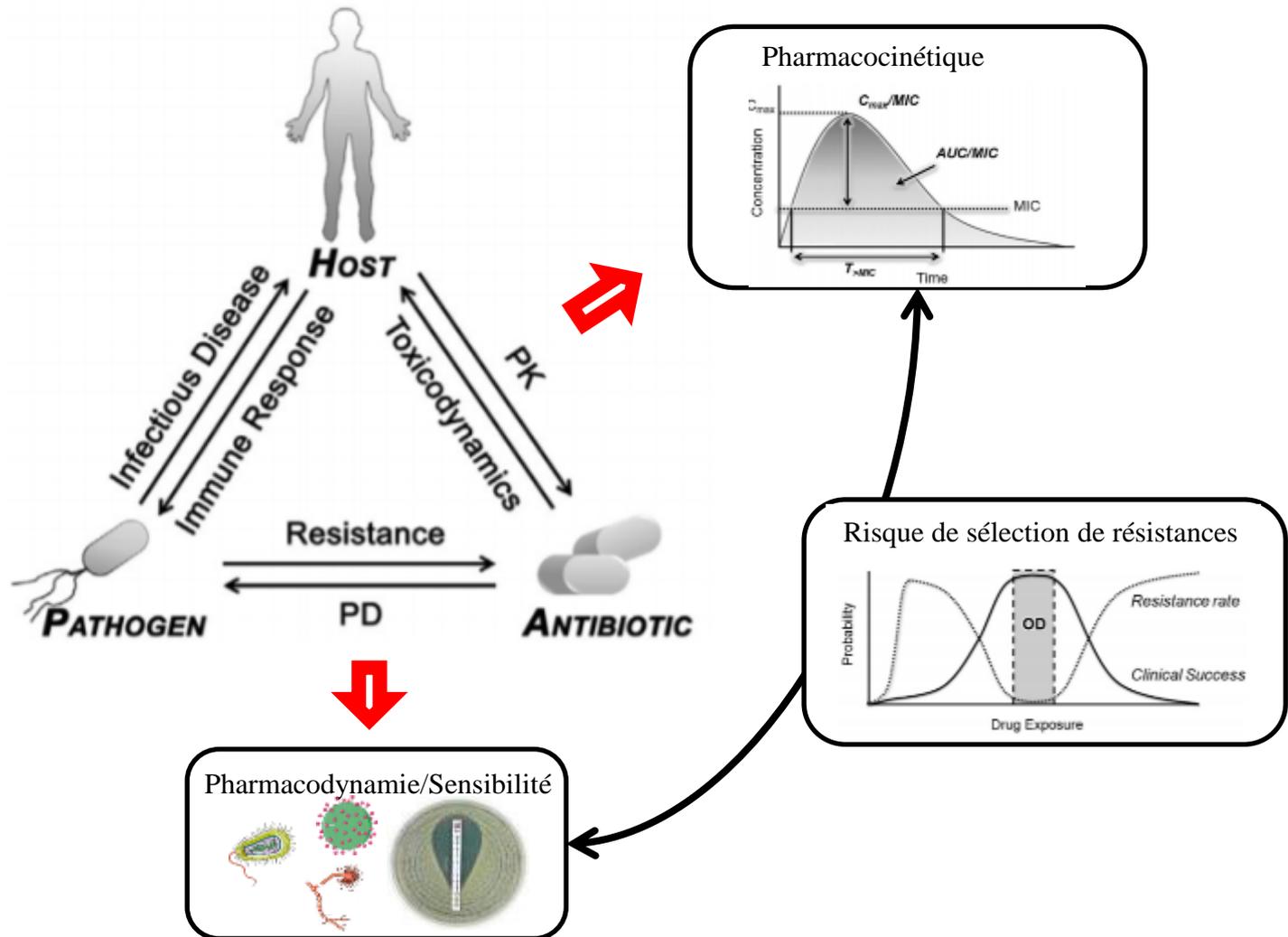
Pr F. STANKE-LABESQUE

Laboratoire de pharmacologie-Pharmacogénétique-Toxicologie
CHU Grenoble
INSERM 1300

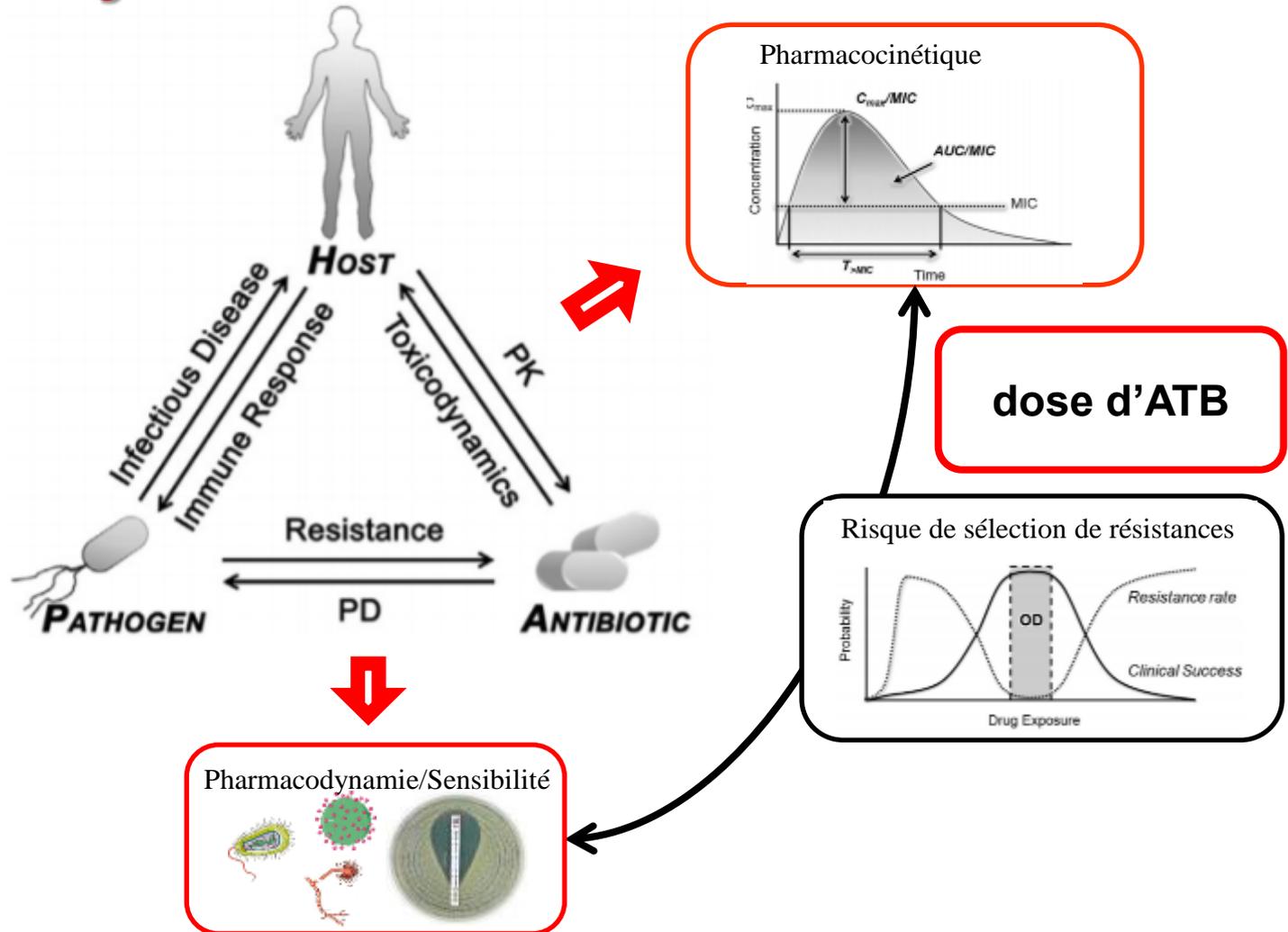
*Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses
Université Grenoble Alpes
1^{ère} session – Janvier 2025*



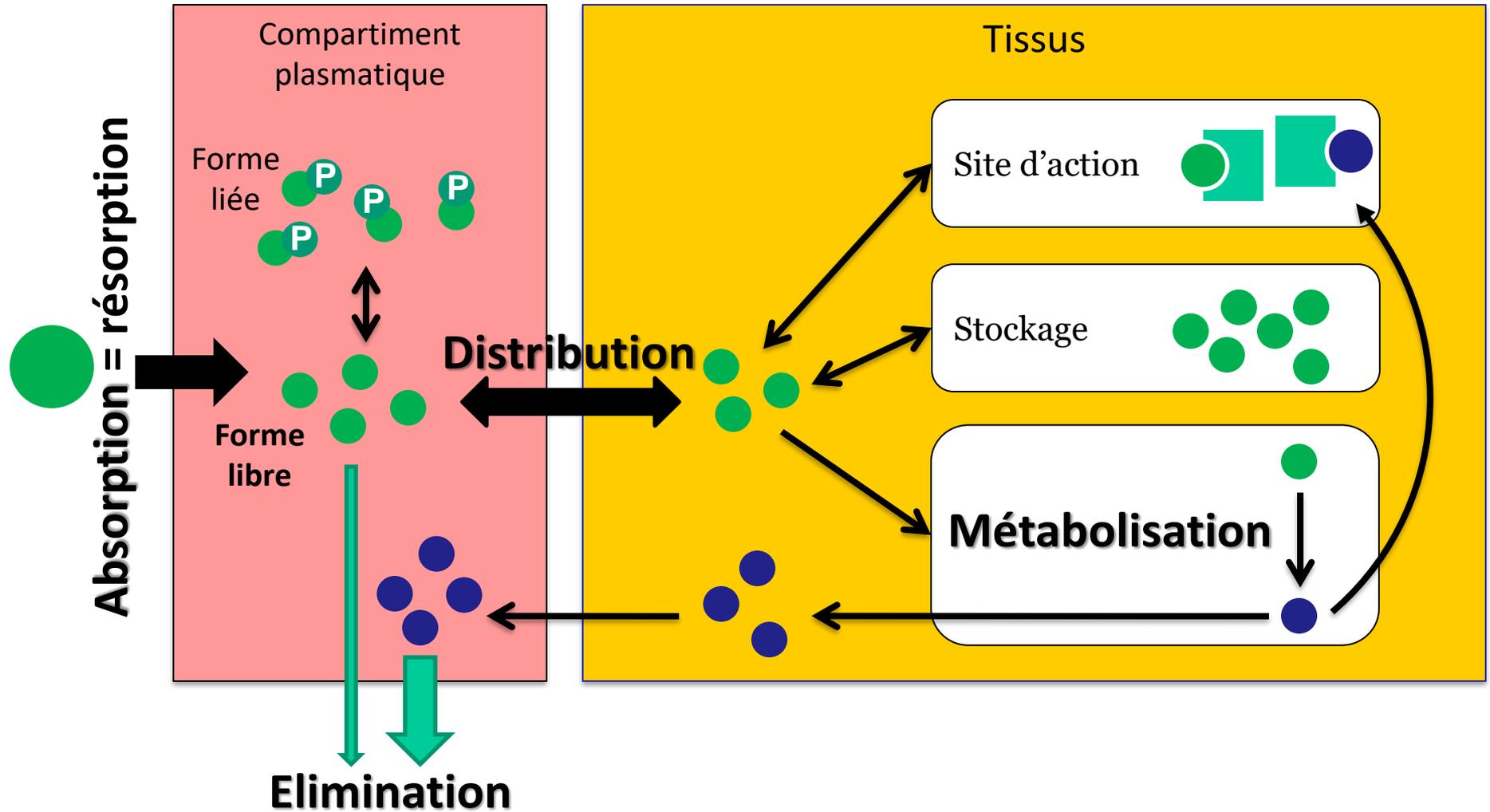
Problématique PK/PD des antibiotiques



Variabilités PK à connaître pour ajuster la dose d'ATB



Rappels pharmacocinétiques



Principaux paramètres pharmacocinétiques

Etapas

Pharmacocinétiques

- Résorption
- Distribution
- Métabolisation
- Elimination

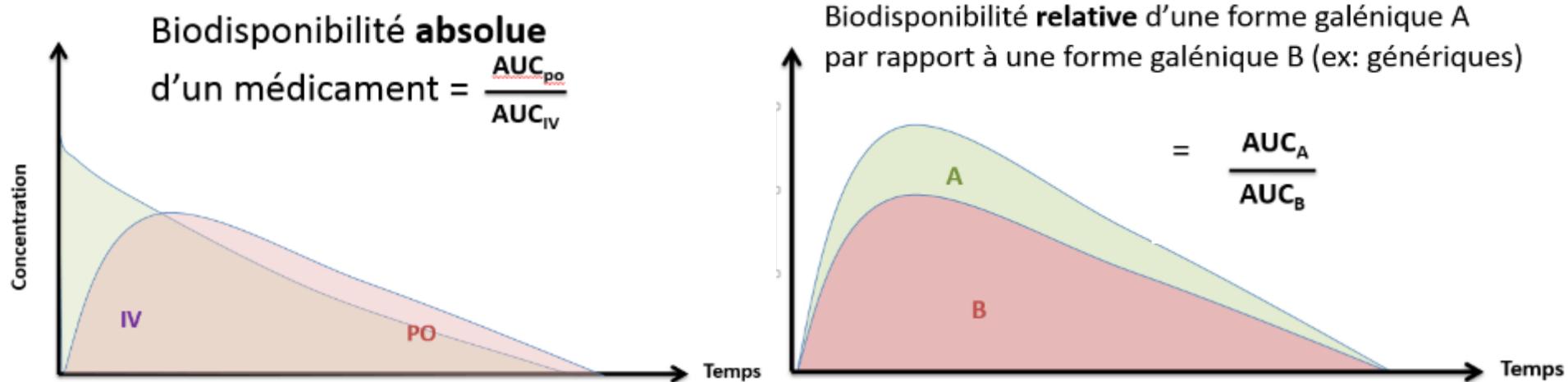
Paramètres

Pharmacocinétiques

- Biodisponibilité
- Volume de distribution
- Clairance
- Clairance et demi-vie d'élimination

Quelques rappels

- **Biodisponibilité** : fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale



Biodisponibilité : notion importante à connaître lors d'un switch de forme galénique

Quelques rappels

- V_d = volume **théorique** dans lequel semble se répartir la totalité de la dose de médicament pour que sa concentration plasmatique soit en équilibre avec celle des tissus

$$V_d = \frac{\text{Quantité de médicament dans l'organisme}}{\text{Concentration plasmatique}}$$

Si V_d augmente, les concentrations plasmatiques diminuent

Quelques rappels

- **Clairance** : volume de plasma épuré du médicament par unité de temps



Donne une indication des capacités métaboliques et d'excrétion d'un médicament

- Après administration du PA par voie IV

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{AUC IV}}$$

- Après administration du PA par voie orale

$$Cl = \frac{\text{dose} \times F}{\text{AUC orale}}$$

Quelques rappels

- **Demi-vie d'élimination** : temps nécessaire pour que la concentration plasmatique de principe actif soit divisée par 2

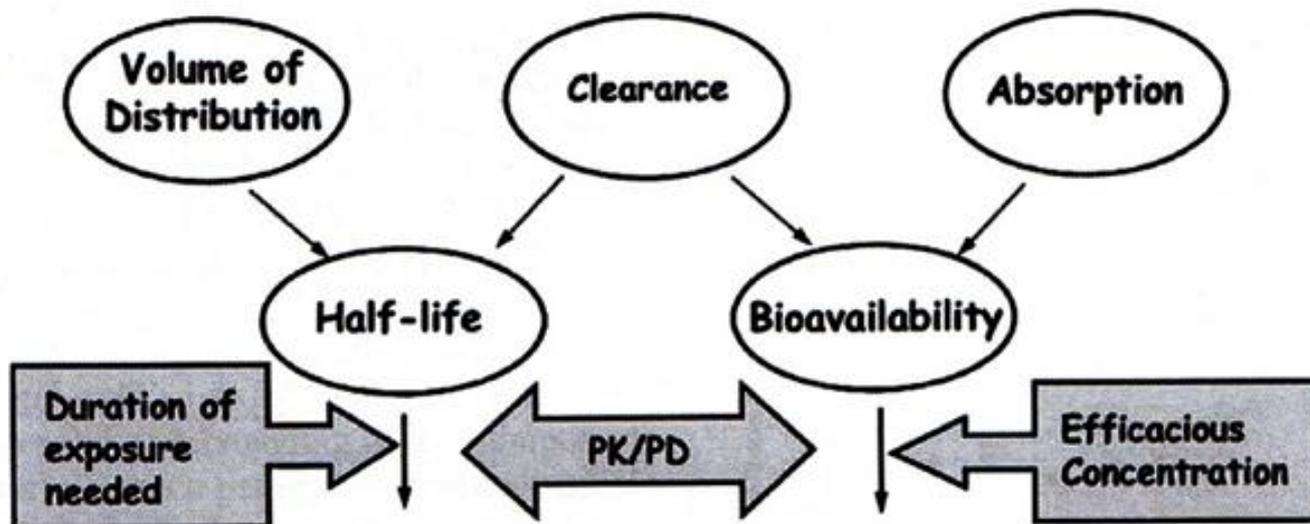
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{C_{L\text{totale}}}$$



Donne une indication sur le délai nécessaire pour :
-atteindre l'état d'équilibre des concentrations (5 T1/2)
- totalement éliminer le médicament (7 T1/2)

Pourquoi connaitre ces paramètres pharmacocinétiques ?

Pour adapter le schéma posologique des médicaments



HOW OFTEN

HOW MUCH

Reflection of Oral Clearance (CL/F)

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{C_{L\text{totale}}}$$

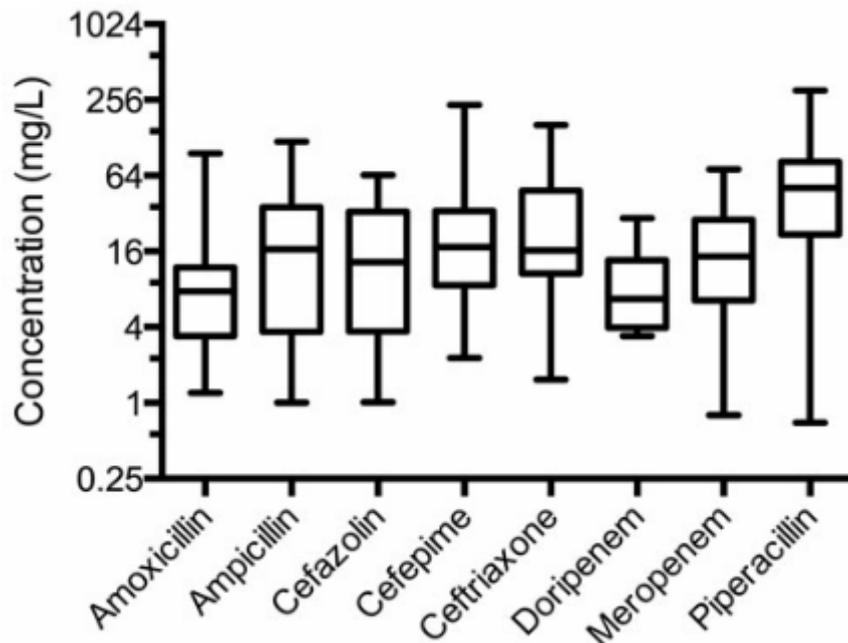
$$Cl = \frac{\text{dose} \times F}{\text{AUC orale}}$$

Pourquoi connaitre ces paramètres pharmacocinétiques ?

Pour comprendre la variabilité des concentrations plasmatiques

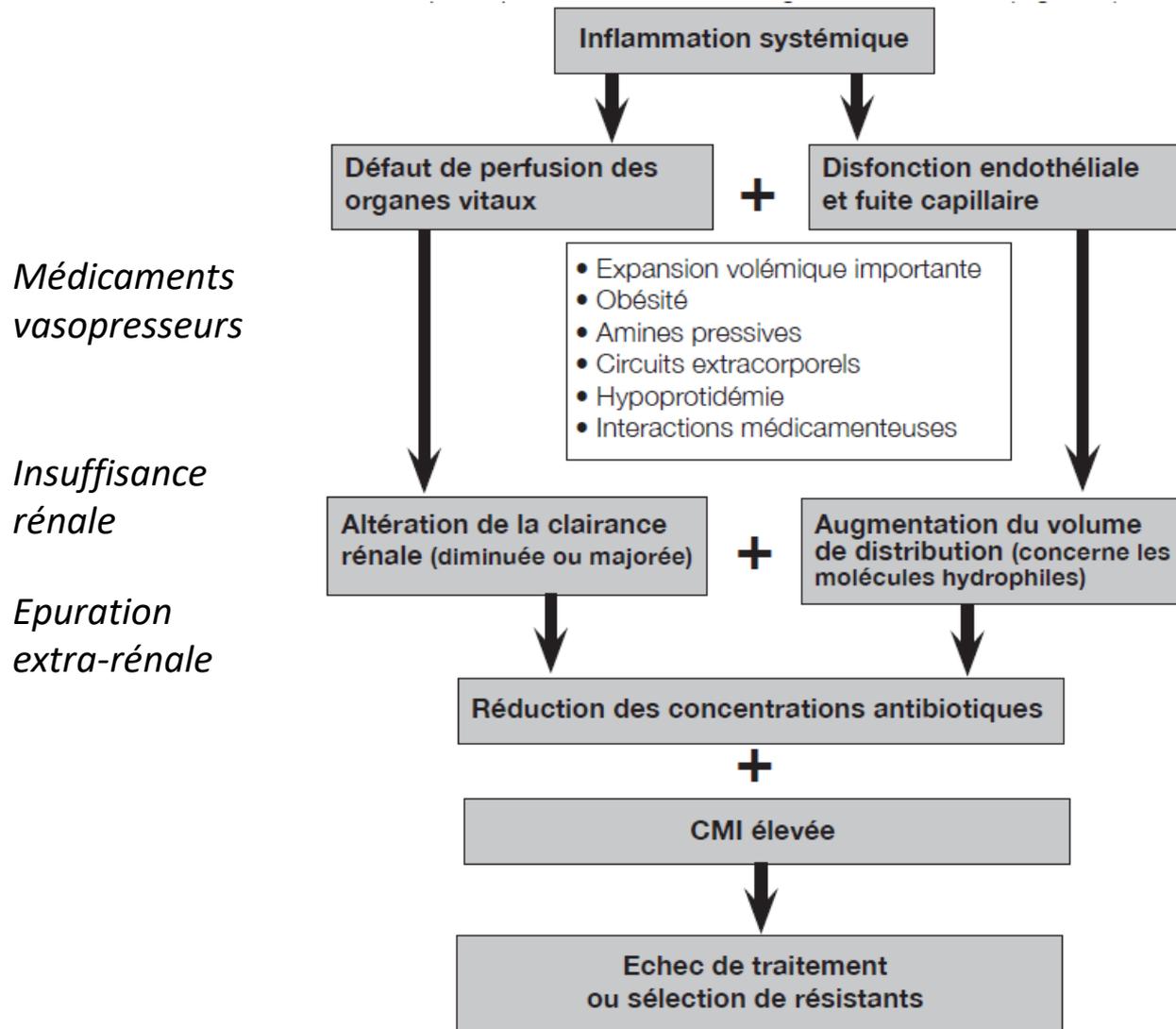
Variabilité inter-individuelle

Variabilité intra-individuelle

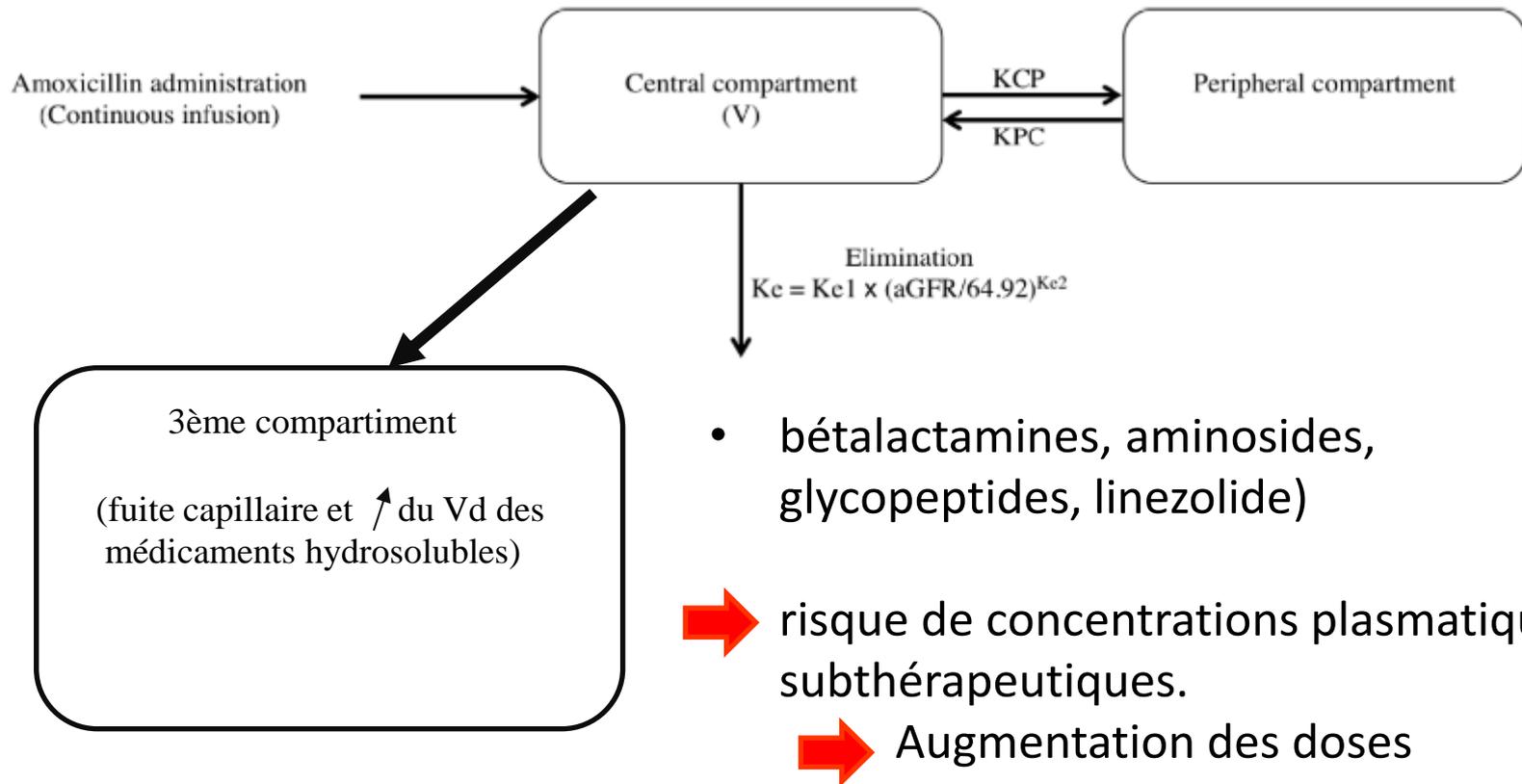


Exemple piperacilline
CV 6.4 % to 129 %

Sources de variabilité pharmacocinétique chez le patient de réanimation infecté



Syndrome de réponse inflammatoire systémique et variabilité pharmacocinétique (patient de réanimation)



Variabilité pharmacocinétique difficile à prédire chez le patient de réanimation

En résumé

Vd augmenté	Cl diminuée	Cl augmentée	Variation du Vd et/ou de la Cl
Hypoalbuminémie (augmentation Fu) Fuite capillaire Remplissage vasculaire 3 ^{ème} secteur	Hypoperfusion rénale IRA Dysfonction rénale/hépatique	Cl rénale augmentée	Circuit extracorporel (ECMO, EER)

Fu : fraction libre, IRA : insuffisance rénale aiguë, ECMO : oxygénation par membrane extra corporel, EER : épuration extra rénale

Variations pharmacocinétiques chez le sujet obèse

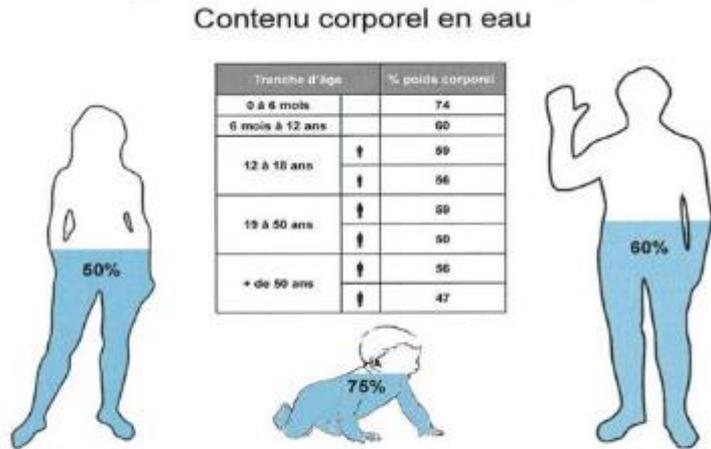
- Augmentation des volumes de distribution
- Augmentation des protéines plasmatiques dont orosomucoïde
- Variation de la clairance rénale ?
 - Augmentation taille des néphrons
 - Augmentation débit de perfusion rénal
 - Certaines études montrent une baisse du DFG

Sources de variabilités PK chez le sujet obèse

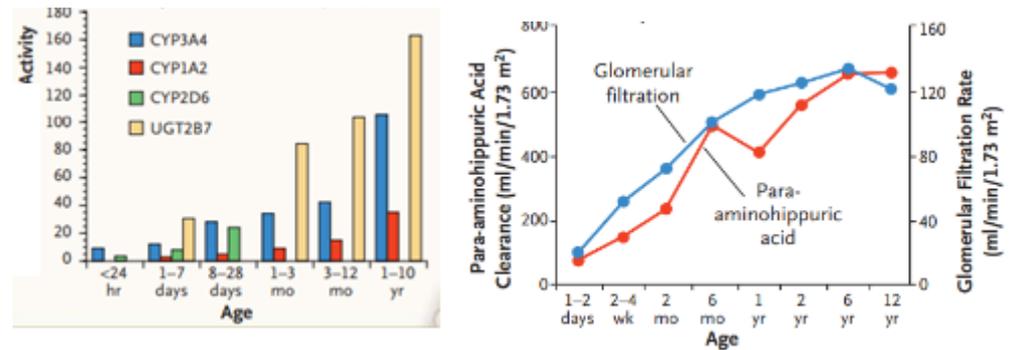
Propriétés physicochimiques	Exemple	Paramètre PK/PD	Différences PK			Outil de calcul de poids suggéré
			Paramètre PK	Non-obèse	Obèse	
Lipophile	Fluoroquinolones	AUC/CMI Ou Cmax/CMI	Vd	Grand ($> 0,7 \text{ l.kg}^{-1}$)	Encore augmenté	LBW
	Glycylcyclines	AUC/CMI	Cl	Principalement hépatique	Augmentée ou diminué selon la fonction hépatique.	
	Oxazolidinones	Cmax/CMI				
	Macrolides	AUC/CMI				
Hydrophile	Bêta-lactamines	T > CMI	Vd	Petit ($< 0,7 \text{ l.kg}^{-1}$)	Augmenté	LBW/ABW
	Aminosides	Cmax/CMI				
	Glycopeptides	AUC/CMI	Cl	Principalement rénale, variable selon la fonction rénale	Augmentée ou diminué selon la fonction rénale.	
	Polymyxines	AUC/CMI				
	Lipopeptides	AUC/CMI Ou Cmax/CMI				

Sources de variabilités PK en pédiatrie

Modification de la distribution des médicaments



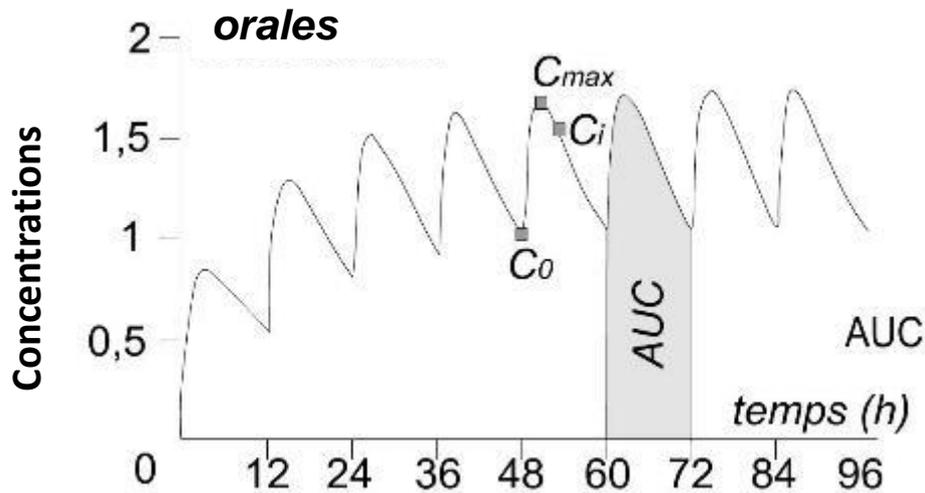
Modification de l'élimination des médicaments



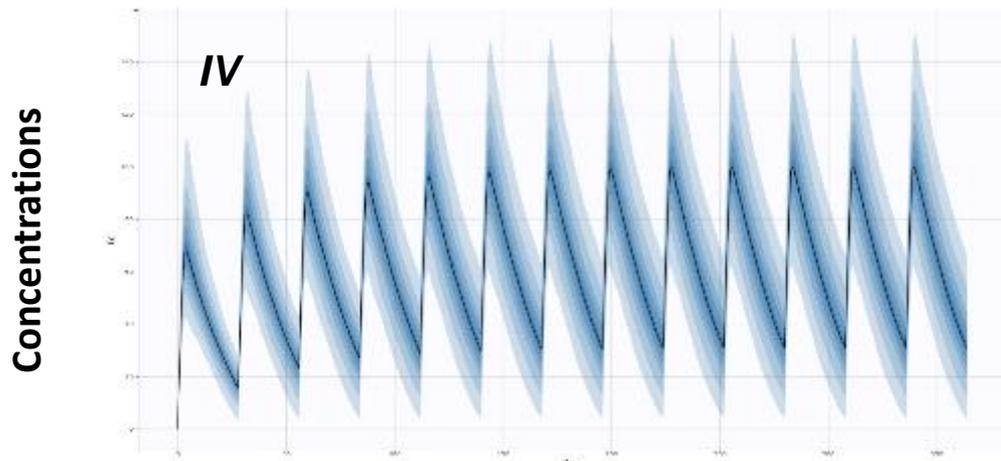
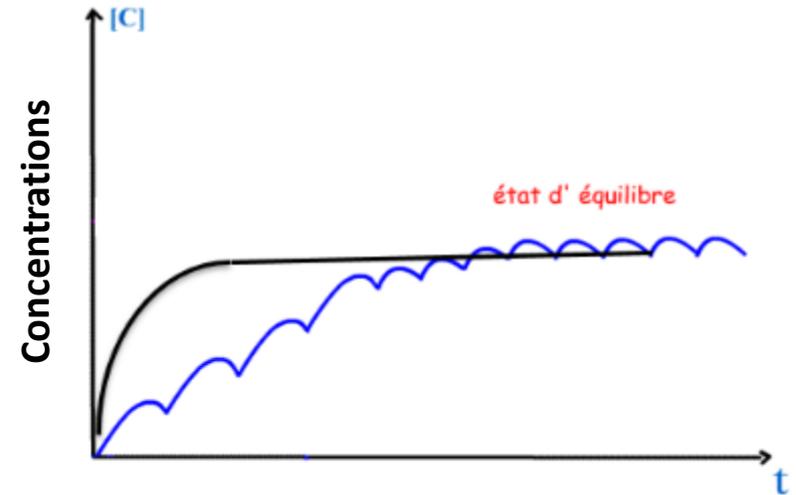
Kearns GL et al, NEJM 2003

Variabilités PK et voies d'administration des médicaments

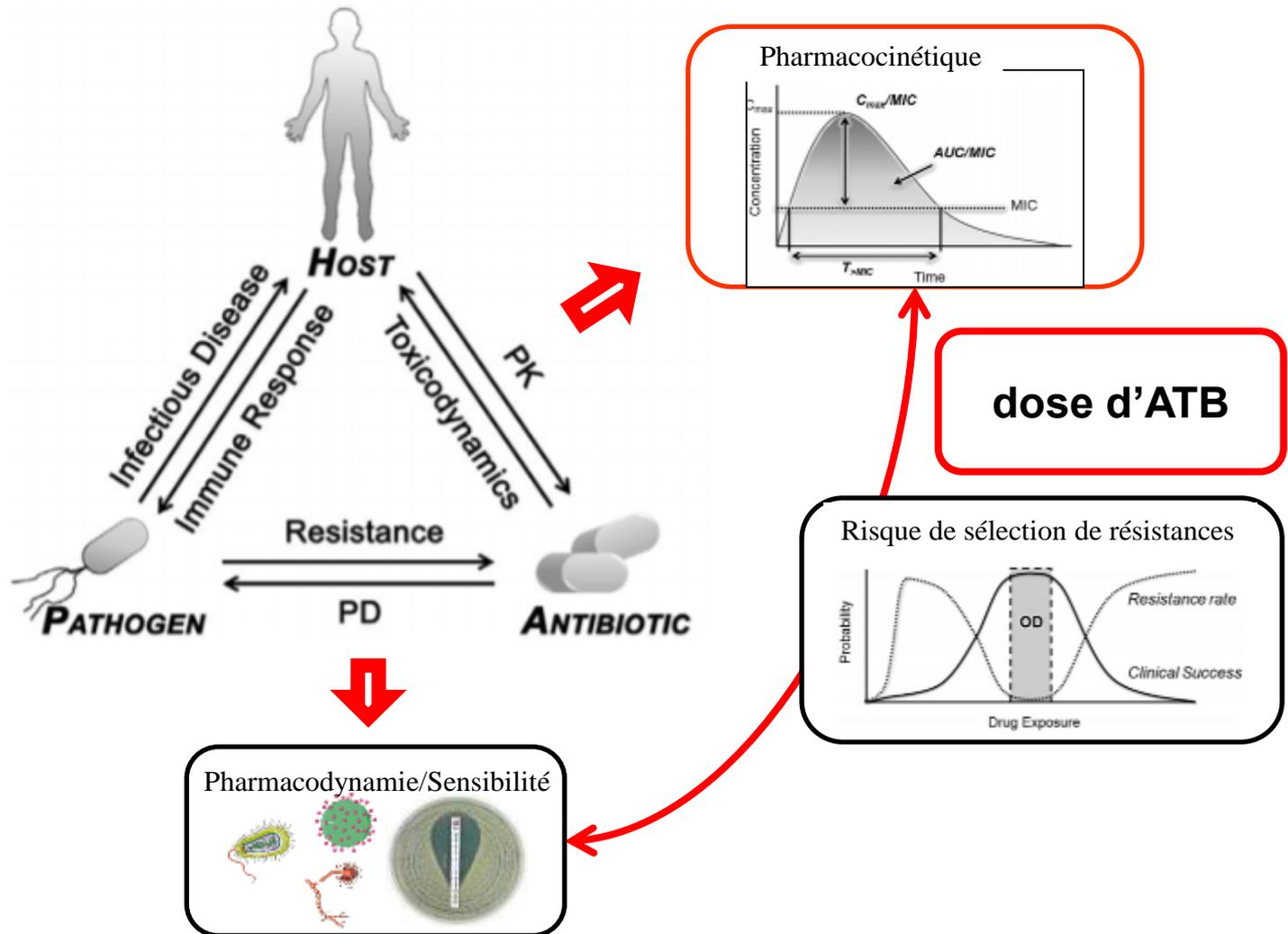
Administrations discontinues



Administrations continues



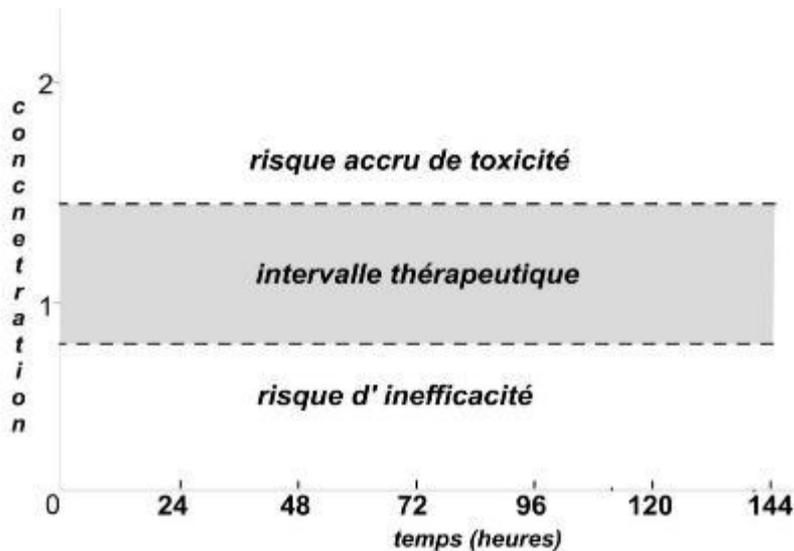
Le suivi thérapeutique pharmacologie (STP) : un outil d'aide du choix de la dose



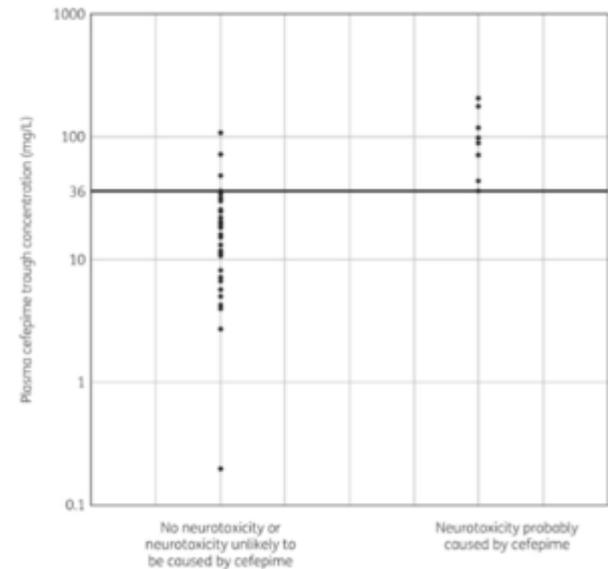
STP définition

- “TDM is the measurement and interpretation of drug concentrations in biological fluids so as to determine the correct drug dosage for an individual patient ».

JH Beumer, *Clinical Pharmacol Ther* 2013; 93 :228.

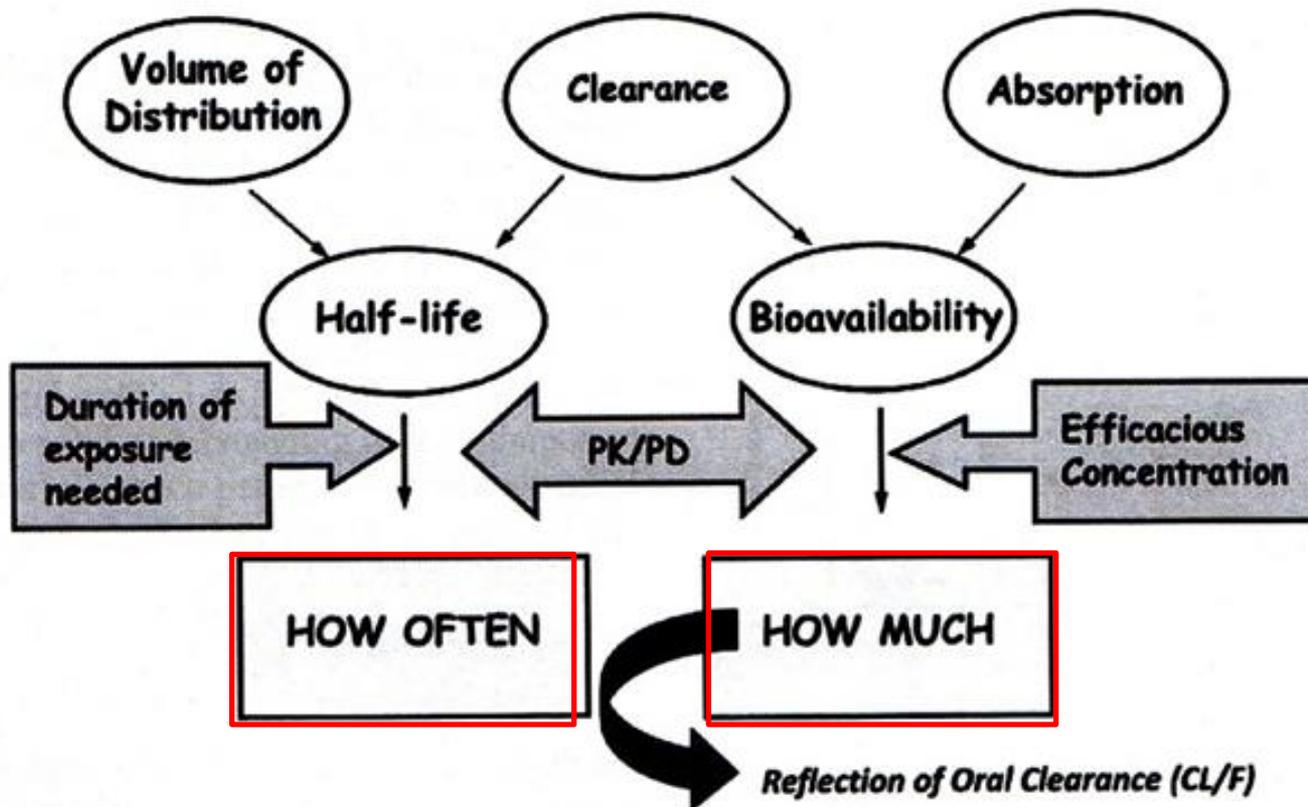


Neurotoxicité concentration-dépendante
(e.g. céfépime)

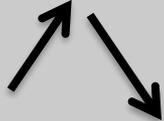
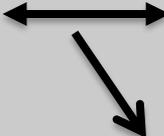
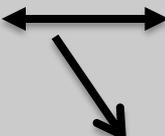
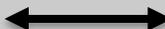
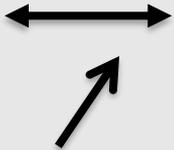


Objectif du STP

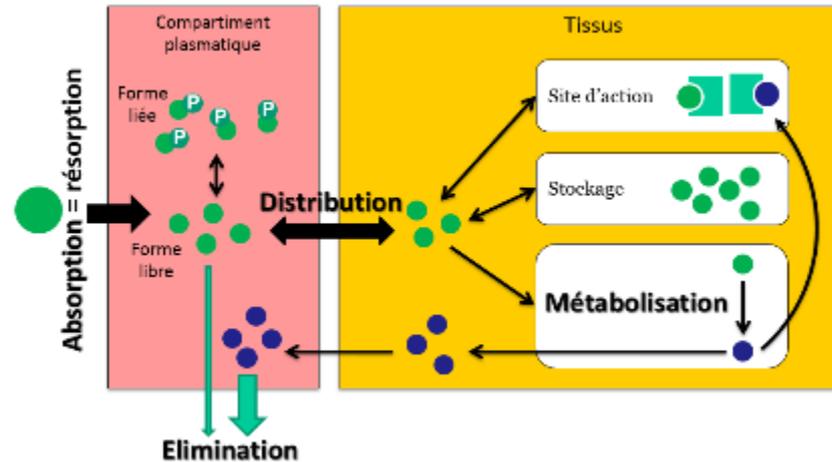
Adapter le schéma posologique des médicaments



Populations devant bénéficier du STP

	Nouveau né	Patient de réanimation	Sujet âgé	Sujet obèse
Vd molécules lipophiles				
Vd molécules hydrophiles				
Clairance hépatique				
Clairance rénale				

Que mesure-t-on dans le plasma lors du STP ?



Dans le plasma

$$[\text{totale}] = [\text{libre}] + [\text{liée}]$$

$$\text{Concentration totale} = \underbrace{\text{Concentration libre}}_{\text{clairance}} + \frac{B_{\text{max}} \times \text{Concentration libre}}{K_D + \text{Concentration libre}} \underbrace{\hspace{10em}}_{\text{Liaison aux PP}}$$

clairance

Liaison aux PP

Particularités PK/PD des antibiotiques

- Pénétration tissulaire variable
 - Gradient de concentration de l'ATB (périphérie vers le centre)
 - Présence d'un biofilm bactérien
- Facteurs bactériens
 - Concentration en bactéries
 - Quiescence des colonies

Paramètres PK/PD des ATB

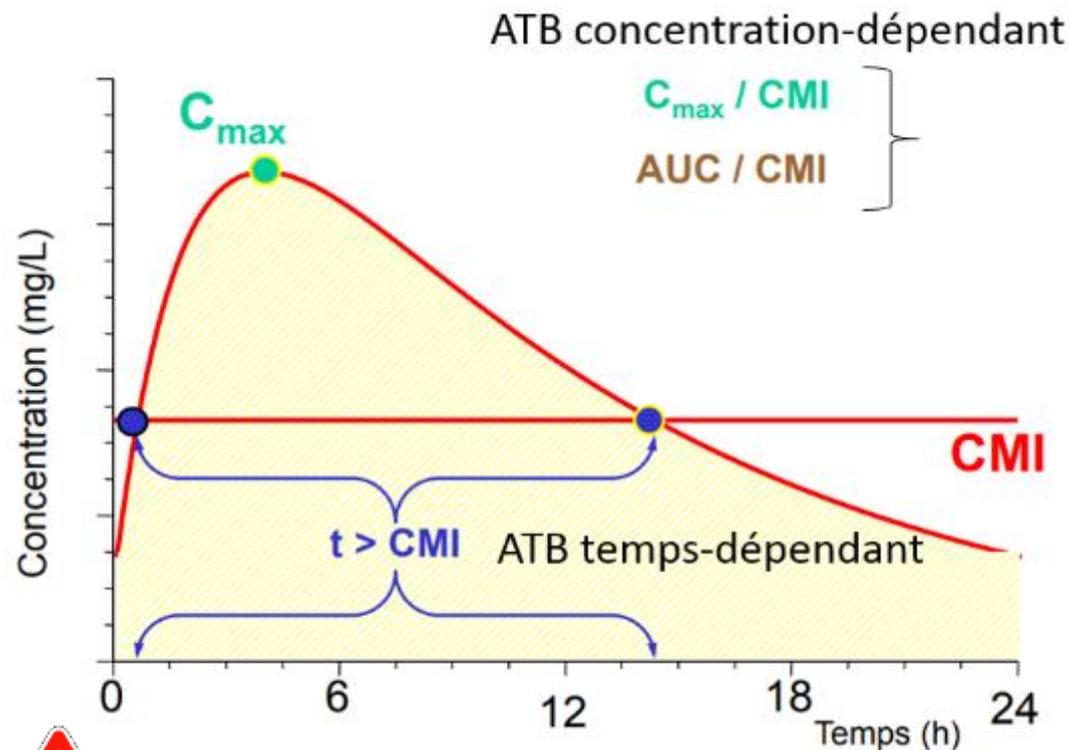
- **CMI** : concentration minimale d'antibiotique nécessaire et suffisante pour empêcher la croissance bactérienne
- Déterminée *in vitro*
- Mises à jour régulièrement par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, <http://www.eucast.org/>)



Sensibilité d'une espèce bactérienne à un antibiotique donné :
Sensible à dose standard (S), sensible à forte posologie (I) ou résistante (R)

Type de bactéricidie des ATB

Bactéricidie concentration- ou temps dépendante

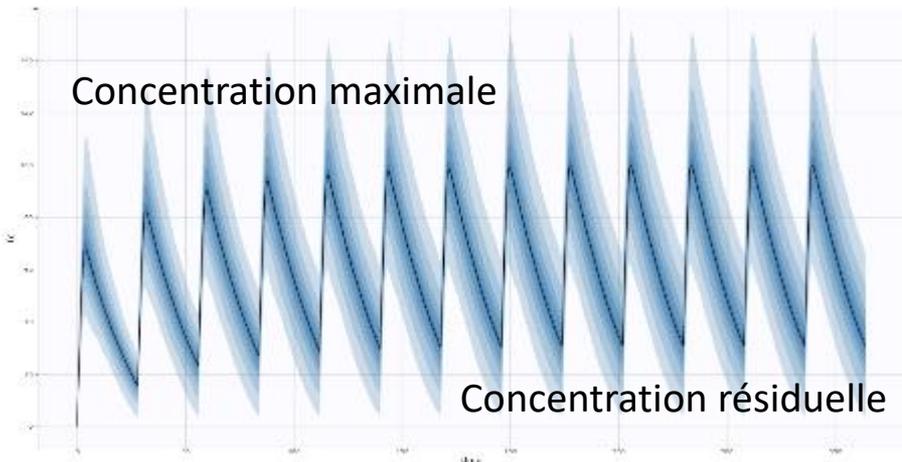


n'intègre pas l'effet post antibiotique
[C] = concentration libre

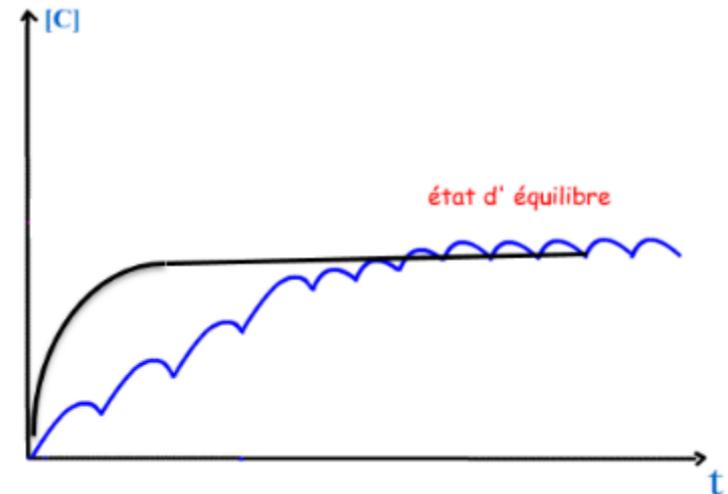
STP : Quels paramètres d'exposition en médicament mesurer ?

Le choix dépendra du type de bactéricidie de l'antibiotique

Administrations discontinues



Administrations continues



ATB à bactéricidie concentration-dépendante

Exemple des aminosides

concentrations

C max

Marqueur d'efficacité

ASC

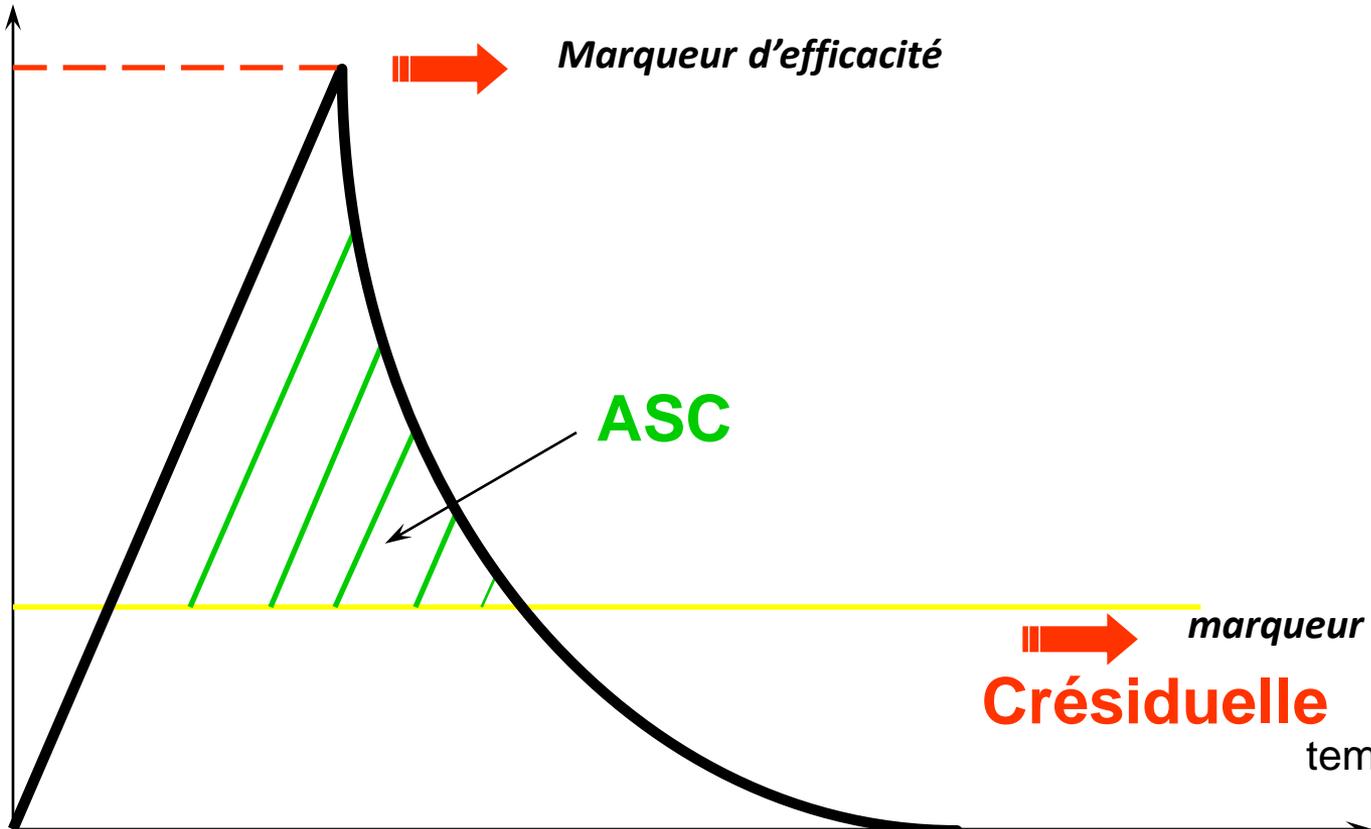
CMI

marqueur de toxicité

Crésiduelle

temps

24 h



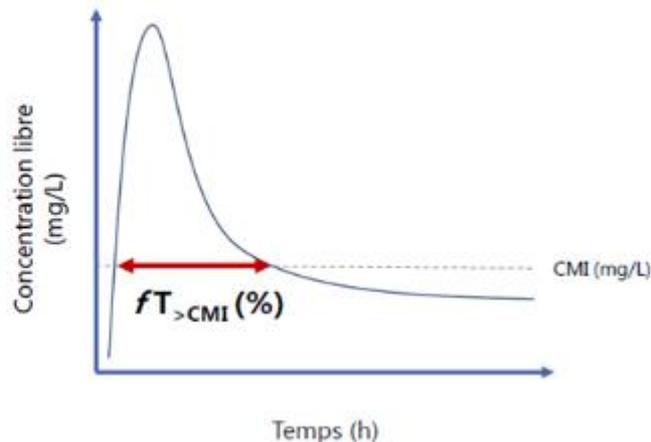
ATB à bactéricidie temps-dépendante

Exemple des bêta-lactamines

Fraction de Temps [ATB]>xCMI = Pourcentage de temps pendant lequel la concentration de la forme libre d'ATB est supérieure à une ou plusieurs fois la CMI

100% FT>4-8x CMI

- Concentration minimale inhibitrice (CMI)
 - S : sensible
 - I : sensible à forte posologie
 - R : résistant
- 100 % $fT_{>CMI}$
- 100 % $fT_{>4 \times CMI}$ pour les infections sévères



Détermination de concentrations plasmatiques (totales) minimales efficaces

- En fonction de la CMI
- En fonction du pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques

$$[\text{forme libre}] = [\text{totale}] \times \text{fraction libre}$$

$$[\text{Totale}] = [\text{forme libre}] / \text{fraction libre}$$

Exemple de la piperacilline

-CMI pour P Aeruginosae = 16 mg/L (cf EUCAST)

-[Forme libre] \geq 4-8 x CMI

- Liaison aux protéines plasmatiques = 20 % (fu =80 %)

➔ intervalle thérapeutique $> 4 \cdot 16 / 0.8 = 80 \text{ mg/L}$
 $< 8 \cdot 16 / 0.8 = 160 \text{ mg/L}$

Détermination d'intervalles thérapeutiques

Table 2 Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCss) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

	Free fraction (%)	Recommended target concentrations [#]		MIC threshold [‡] [130]	Ref.
		Documented infection	Non-documented infection		
Amoxicillin	≈ 80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80* mg/L [§] Css 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L [§] Css 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[132]
Cefepime	80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin < 20 mg/L Css < 35 mg/L	Cmin 5–20 mg/L Css 5–35 mg/L	1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ^{§§}	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 60 mg/L	Cmin 25–60 mg/L Css 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 35–80 mg/L [§] Css 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 100 mg/L	Cmin 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>)	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 50 mg/L	Cmin 20–50 mg/L [§] Css 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin < 10 mg/L	Cmin 5–10 mg/L	0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{§§§}	[117, 134]
Imipenem	≈ 80%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 5 mg/L	Cmin 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[135]
Meropenem	≈ 100%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 16 mg/L	Cmin 8–16 mg/L [§] Css 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Css < 160 mg/L	Css 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[75]

Recommandations des Société française de Pharmacologie et de Thérapeutique et Société Française d'Anesthésie Réanimation

REVIEW

Open Access

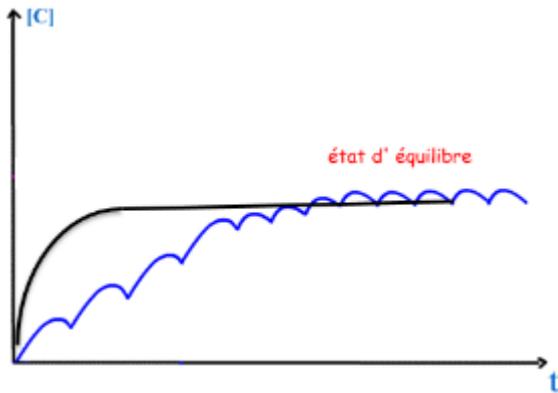
Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR)



Romain Guilhaumou¹, Sihem Benaboud², Youssef Bennis³, Claire Dahyot-Fizelier⁴, Eric Dailly⁵, Peggy Gandia⁶, Sylvain Goutelle⁷, Sandrine Lefeuvre⁸, Nicolas Mongardon⁹, Claire Roger¹⁰, Julien Scala-Bertola¹¹, Florian Lemaître¹² and Marc Garnier^{13*} 

Comment adapter la dose ?

Adaptation a posteriori



CLASSICAL TDM



USING GUIDELINES



INITIAL DOSE



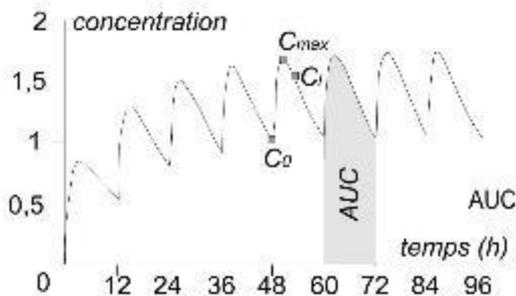
WAIT FOR STEADY STATE



DRUG CONCENTRATION

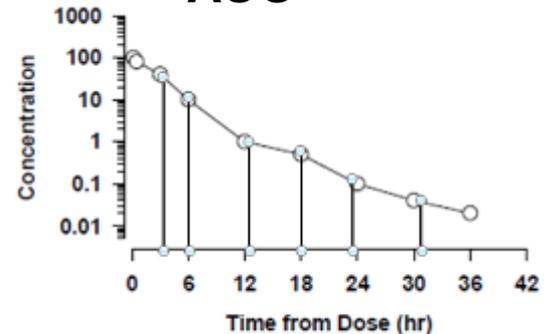


PHYSICIAN'S ADAPTATION



$$Cl = \frac{\text{dose} \quad (X F)}{\quad}$$

AUC



↓

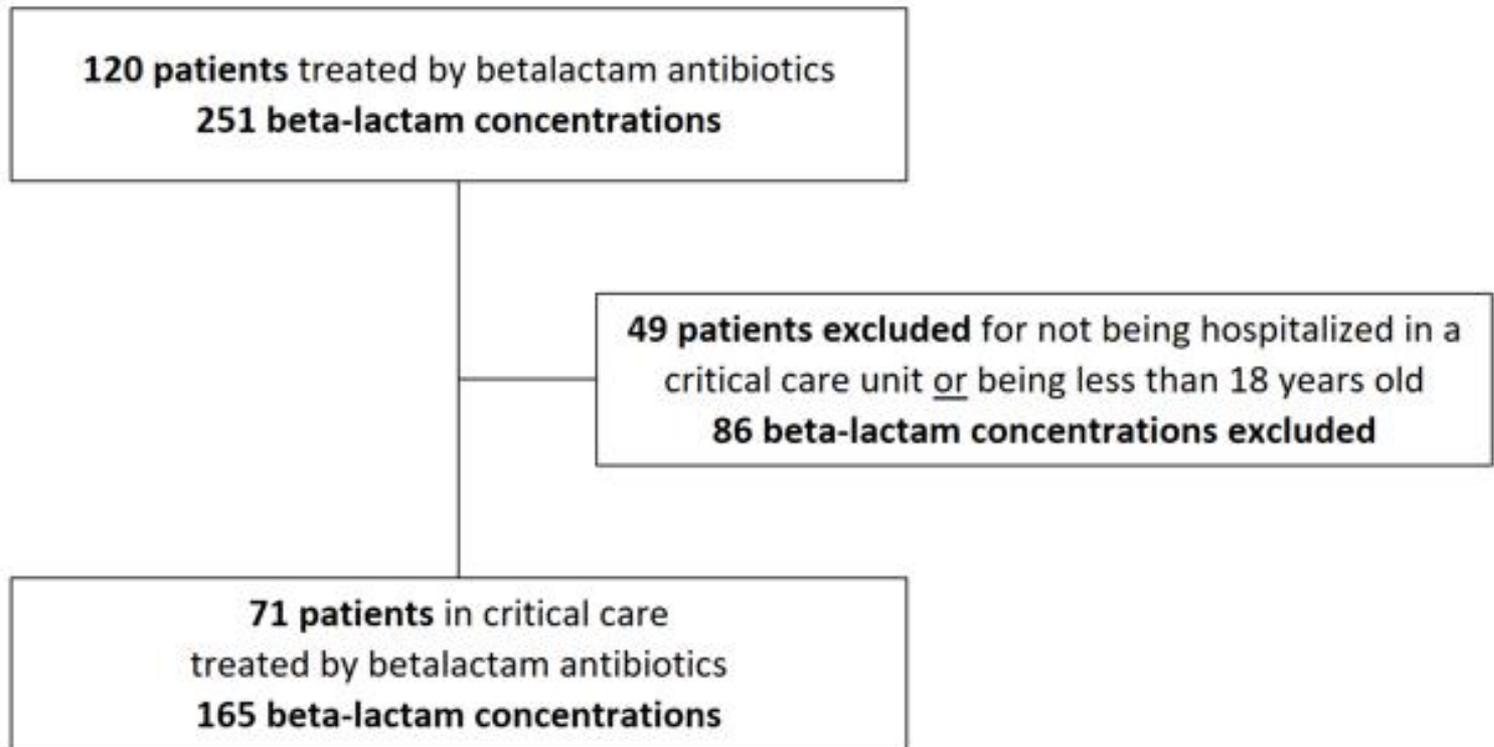
$$\text{Dose d'entretien} = Cl \times C_{ss}$$

Comment *adapter* la dose/ paramètres pharmacocinétiques ?

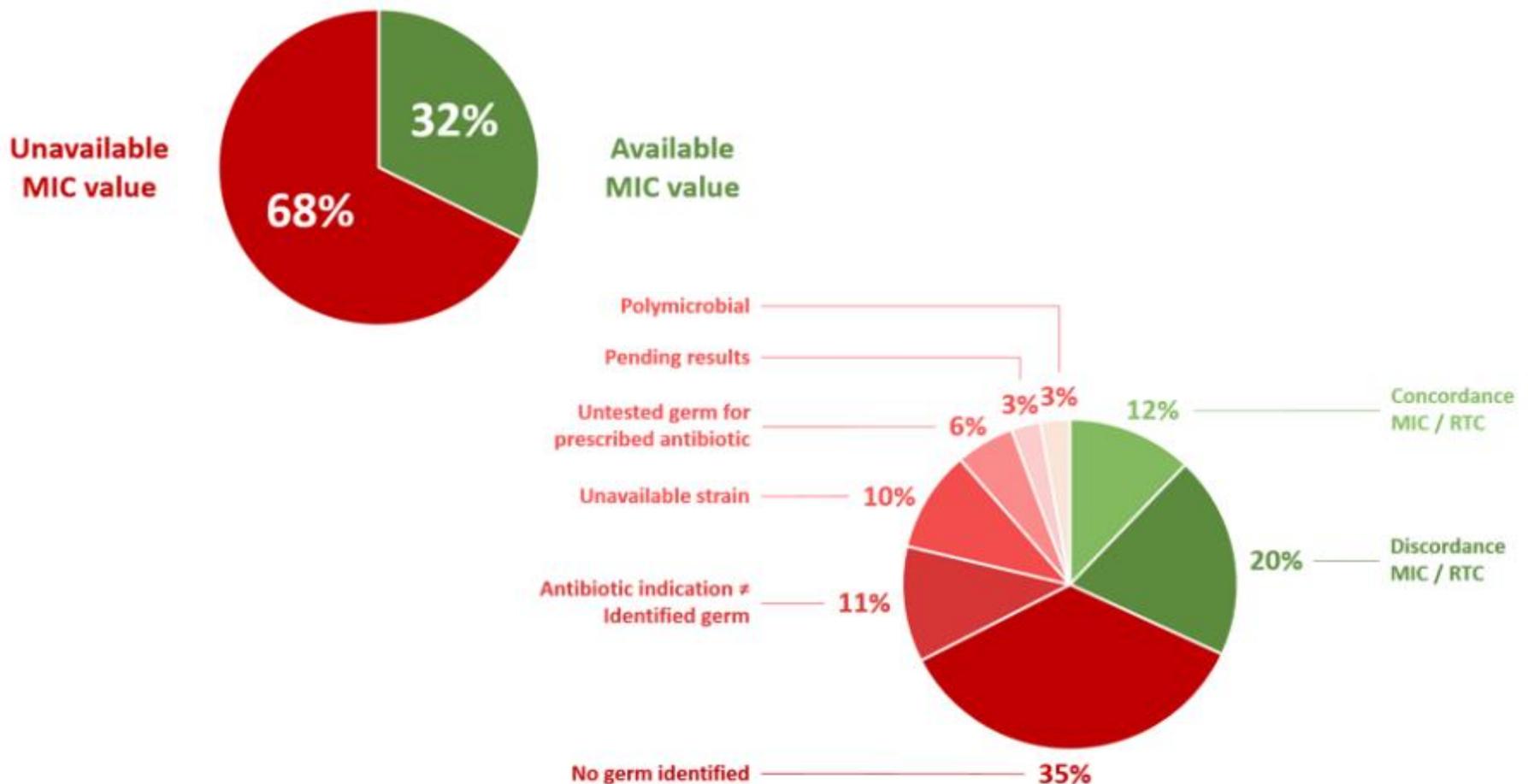
Adaptation a posteriori

- Par le suivi thérapeutique pharmacologique
 - réalisé sur une concentration résiduelle
 - réalisé à partir d'une aire sous la courbe (AUC)
 - réalisé à partir du ratio [ATB]/CMI

Faisabilité de la détermination [ATB]/CMI



Faisabilité de la détermination [ATB]/CMI en routine



Intégration [ATB]/CMI en routine

STPharmaco

RP.

Dosage+CMI

Pipéraciline perf,

traitement ATB

R

Date init. Traitement

13/11/24

Posologie

8 000,0 mg/24h

Epurat. extra-rénale

80UI Oui

pipera perf PL

V

72,5 mg/L

V

117,8 du 10/10

Méthode CL-SM/SM

V

Val. Réf. Pipéraciline

commentaire pharmaco

V

Concentration inférieure aux concentratio

CMI Dosage Pharmaco

ATB Pour Dosage

= ML

PIPEPERACILINE

Identificat° Germe

CITFR Citrobacter complexe freundii

CMI DOSAGE PHARMACO

=

4,000 mg/l

CMI <4 mg/L pour asso pipéracilline-tazobactam

Cal Pipe ratio Cmi

=V

14,500

Val Ref Ratio Cmi

Acquittement CMI

=V ML

"/"

V ML

du 10/10

commentaire pharmaco

V ML

Même si la concentration en pipéracilline

ENVOIS

VAL TEC

9 005 + Collection

Collection mai 2023

Collect°2023 texte 1

=

/ /

Collect°2021 texte 2

Même si la concentration en pipéracilline est inférieure à l'intervalle thérapeutique, celle-ci est tout à fait suffisante au regard de la sensibilité du germe identifié (lorsque la pipéracilline est utilisée en association avec le tazobactam). Si la réponse clinique est satisfaisante, le ratio concentration libre/CMI du germe élevé n'est pas en faveur d'une augmentation de la posologie.

Comment adapter la dose ?

Développement et validation du modèle à partir de données obtenues de cohortes

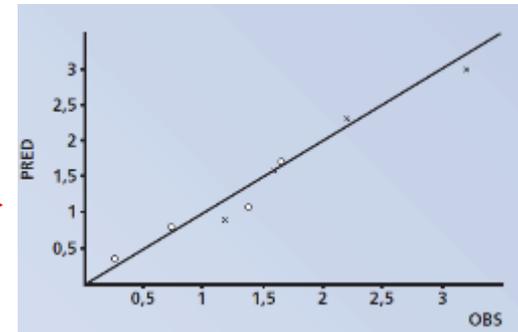
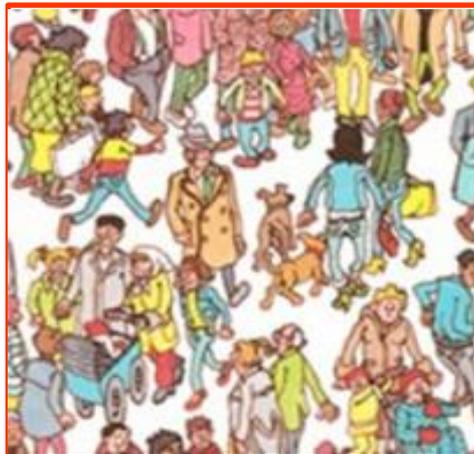


Poids
Age
Paramètres
biologiques

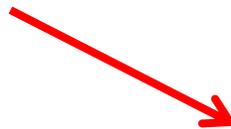
**+ Concentrations
mesurées**



Modèle
pharmacocinétique

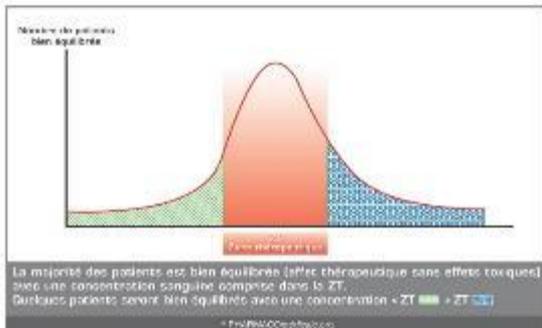


Paramètres PK (Vd, Cl) du
médicament
chez l'individu

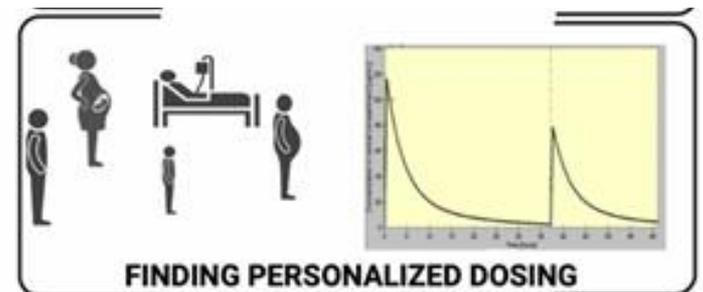
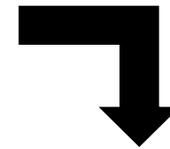
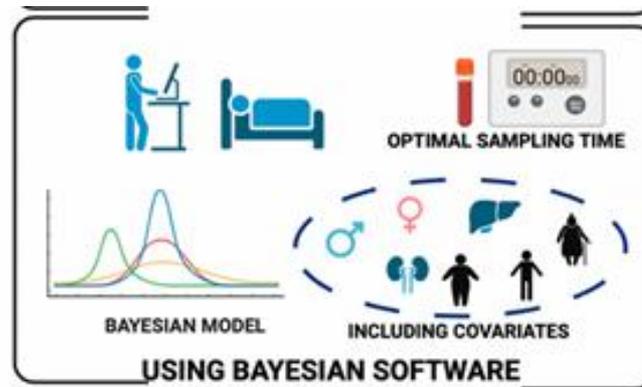
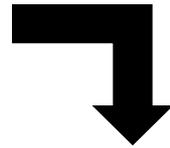
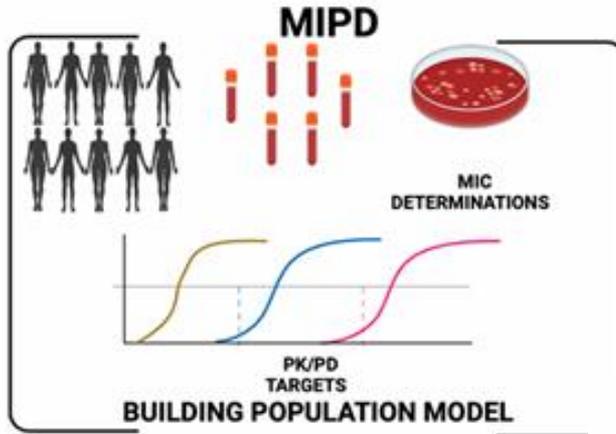


Adaptation posologique personnalisée

$$\text{Dose} = \text{Concentration cible} \times \text{Cl}$$



Model informed precision dosing



Le STP des beta-lactamines est-il bénéfique pour les patients de soins critiques ?



Evaluation rétrospective

J Antimicrob Chemother 2020; **75**: 3644–3651
doi:10.1093/jac/dkaa359 Advance Access publication 10 September 2020

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients

Mohammad H. Al-Shaer ^{1,2}, Eric Rubido¹, Kartikeya Cherabuddi ³, Veena Venugopalan¹, Kenneth Klinker^{1†}
and Charles Peloquin^{1,2*}

¹Department of Pharmacotherapy and Translational Research, College of Pharmacy, University of Florida, Gainesville, FL, USA;
²Infectious Disease Pharmacokinetics Lab, Emerging Pathogens Institute, University of Florida, Gainesville, FL, USA; ³Division of Infectious Diseases, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, USA

*Corresponding author. Present address: College of Pharmacy, and Emerging Pathogens Institute, University of Florida, 1600 SW Archer Rd, Rm P4-33, PO Box 100486, Gainesville, FL, USA. E-mail: peloquin@cop.ufl.edu
†Present address: Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA.

O1 : to determine whether achieving early β -lactam 100% fT>MIC and fT>4%MIC in ICU patients is associated with positive clinical outcomes.

Etude retrospective,
monocentrique Gainesville, USA



Clinical cure = resolution of infection-related symptoms at the end of therapy, including normalization ventilation or vasopressors, and non-initiation of a new antibiotic within 48h of stopping the original one.

	Parameter estimate or aOR (95% CI)	N
Clinical cure		
100% $fT_{>MIC}$ (yes)	3.00 (1.11–8.12)	203
SOFA	0.89 (0.82–0.97)	
days to measuring concentration	0.93 (0.87–0.98)	
$fC_{min}:MIC$	0.99 (0.98–1.00)	
dialysis (yes)	0.64 (0.29–1.43)	
β -Lactam hours of infusion	1.04 (0.96–1.14)	
Microbial eradication		
100% $fT_{>MIC}$	2.56 (1.01–6.51)	202
SOFA	0.93 (0.87–1.01)	
days of therapy	0.98 (0.96–1.01)	
days to measuring concentration	0.97 (0.92–1.02)	
Emergence of new resistance		
100% $fT_{>4\times MIC}$ (yes)	0.21 (0.07–0.62)	203
polymicrobial infection (yes)	0.45 (0.14–1.49)	
receiving aminoglycoside (yes)	0.29 (0.06–1.41)	
ICU length of stay (days)		
100% $fT_{>MIC}$ (yes)	-0.29 (-0.61 to 0.02)	204
SOFA	0.03 (0.01–0.06)	
days to measuring concentration	0.03 (0.02–0.05)	
days of therapy	0.03 (0.02–0.04)	
receiving colistin (yes)	0.34 (-0.05 to 0.72)	

Evaluation prospective

ORIGINAL



Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial

Tim M. J. Ewoldt^{1,2,3*} , Alan Abdulla^{2,3}, Wim J. R. Rietdijk², Anouk E. Muller^{3,4,5}, Brenda C. M. de Winter^{2,3}, Nicole G. M. Hunfeld^{1,2}, Ilse M. Purmer⁶, Peter van Vliet⁷, Evert-Jan Wils^{1,8}, Jasper Haringman⁹, Annelies Draisma¹⁰, Tom A. Rijpstra¹¹, Attila Karakus¹², Diederik Gommers¹, Henrik Endeman¹ and Birgit C. P. Koch^{2,3}

Main objective : to assess whether early MIPD using pharmacometric modelling of beta-lactam antibiotics decreases ICU **length of stay (LOS)** compared to standard dosing

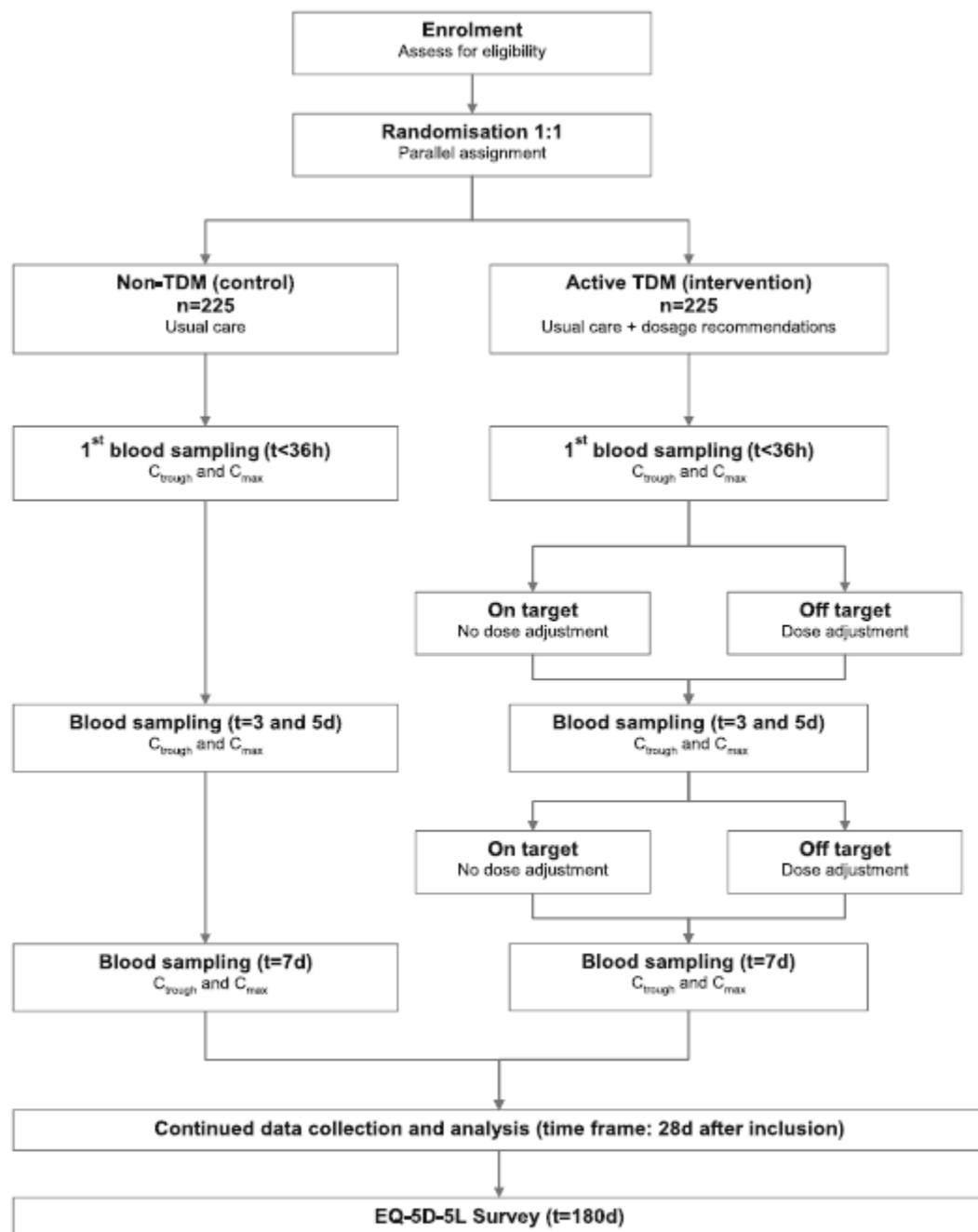


Fig. 1 Diagram of the trial design. C_{trough} , trough concentration of study antibiotic; C_{max} , maximum concentration of study antibiotic

Design of the study

T1 au moins 36 h après la 1ère dose d'ATB (T0).

T3 Dosing was re-evaluated on day 3 (T3) after initiation of the antibiotic
T5 Dosing was and day 5 (T5) after initiation of the antibiotic

T1



Within 12 h after blood sampling

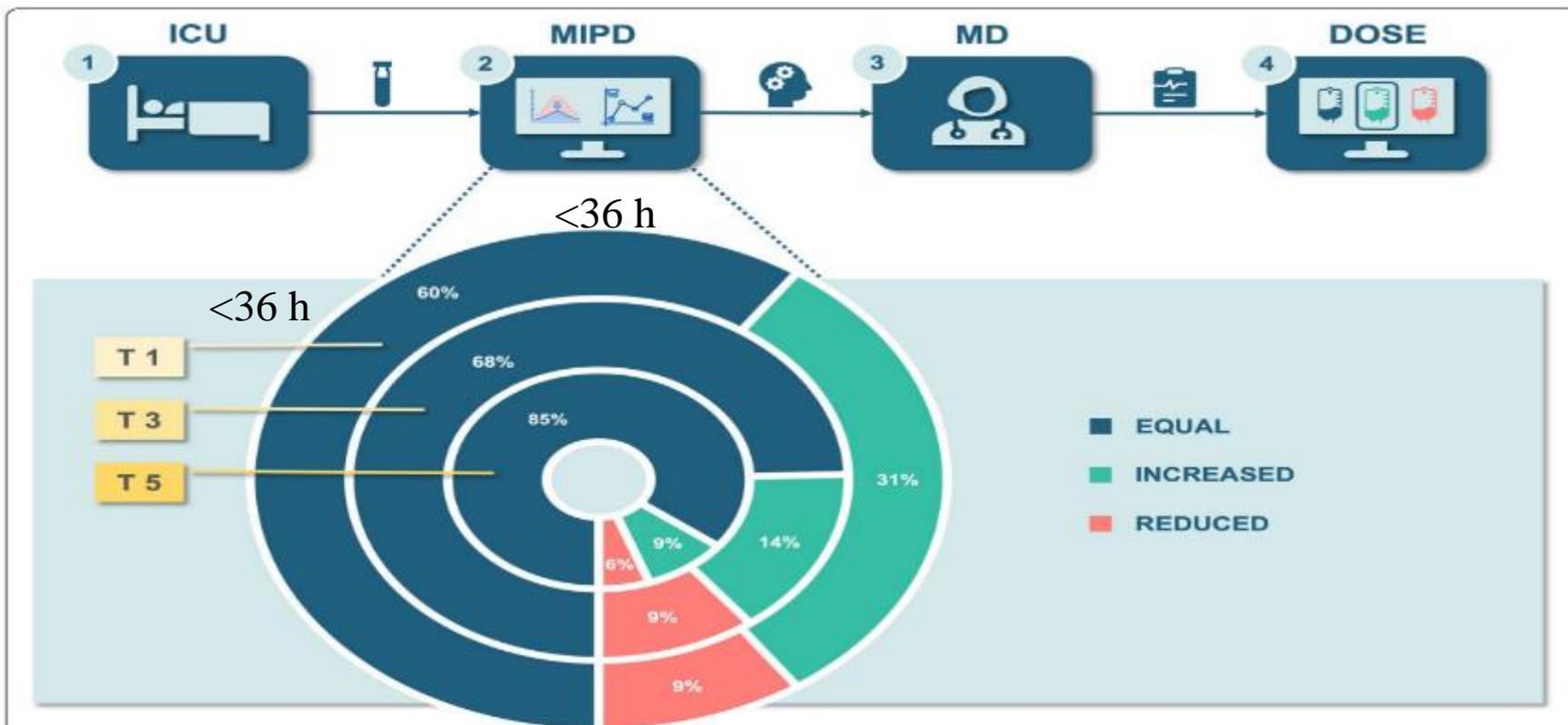


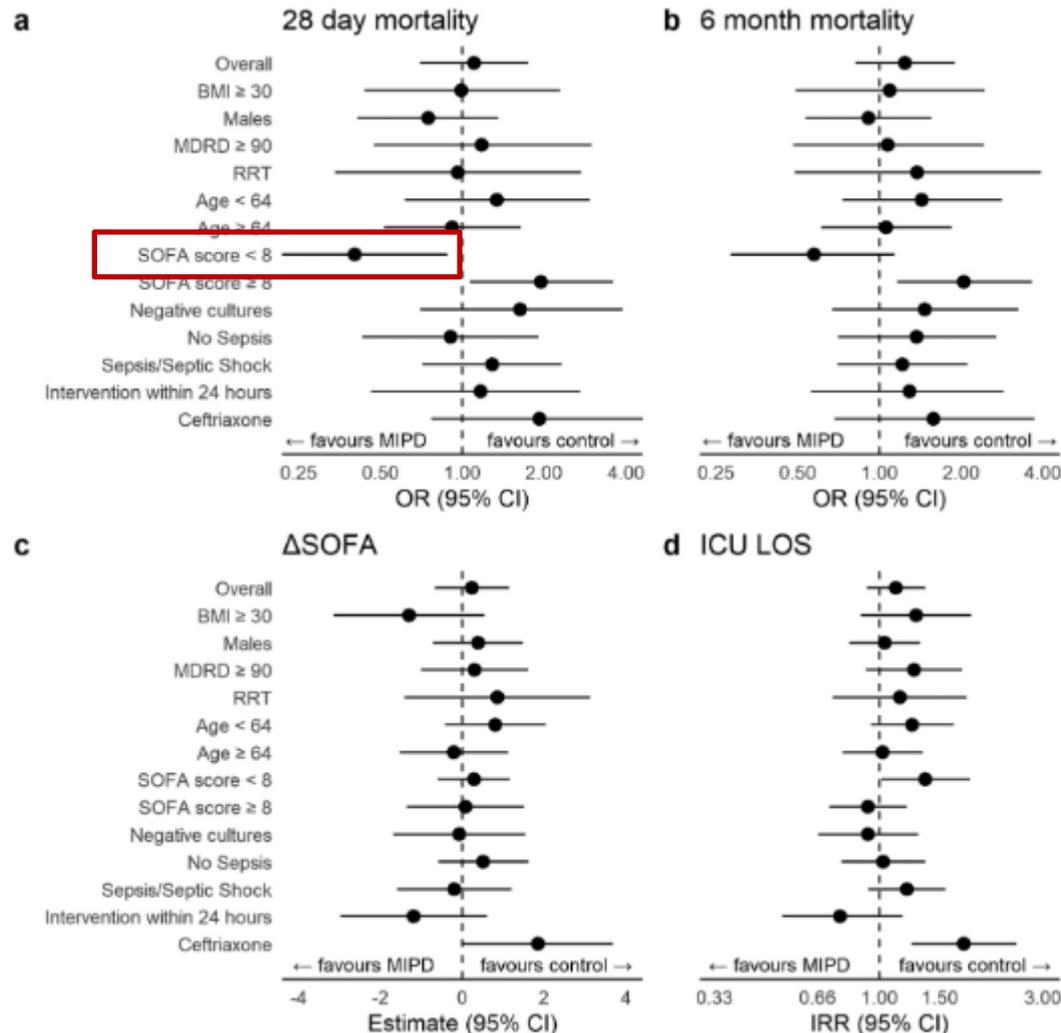
Fig. 2 Study flow and dose advice given. *ICU* intensive care unit; *MIP* model-informed precision dosing; *MD* medical doctor; T1, first moment of antibiotic sampling, 1 day after initiation of antibiotic; T3, second moment of sampling, 48 h after T1; T5, third moment of sampling, 48 h after T3. (1) Patients in the ICU were sampled in the morning, after a logistical route the sample was analysed in the laboratory and the analytical results were imported into the analysing software. (2) A Bayesian prediction was made using previously published population PK models. Dose adjustments were simulated, after which a final dose advice was chosen. (3) The bedside physician (MD) was informed of the dosing advice. (4) The dosing of the antibiotic was altered by the physician. In the bottom panel, the given dose advice are reported. Doses could be increased, decreased or kept equal

Results

Table 2 Study outcomes

Outcome	MIPD	Standard therapy	Crude effect (95% CI)	Adjusted Effect (95% CI)	P-value	P-value adjusted
ICU LOS, median (IQR)	10 (5–20)	8 (3–19)	1.12 (0.92–1.36) ^b	1.16 (0.96–1.41) ^b	0.27	0.13
ICU LOS after T0, median (IQR)	7 (3–13)	6 (3–14)	1.09 (0.9–1.31) ^b	1.11 (0.92–1.34) ^b	0.4	0.27
ICU-free days alive, median (IQR) ^a	16 (0–23)	18 (0–25)			0.21 ^h	
ICU mortality, No. (%)	41 (21.7)	36 (18.1)	1.25 (0.76–2.07) ^c	1.21 (0.74–2.02) ^c	0.37	0.44
28-day mortality, no. (%)	50 (26.5)	49 (24.6)	1.1 (0.7–1.74) ^c	1.04 (0.65–1.66) ^c	0.68	0.87
Hospital mortality, no. (%)	53 (28)	51 (25.6)	1.13 (0.72–1.77) ^c	1.07 (0.68–1.7) ^c	0.59	0.76
6 month mortality, no. (%)	69 (36.5)	64 (32.2)	1.21 (0.8–1.85) ^c	1.14 (0.74–1.76) ^c	0.37	0.57
SOFA score at T5, median (IQR)	3 (0–6)	1.5 (0–7)			0.11 ^h	
Delta-SOFA score at T5, median (IQR)	4 (1–7)	4 (1–7)	– 0.03 (– 0.92 to 0.87) ^d	– 0.1 (– 0.99 to 0.79) ^d	0.95	0.82

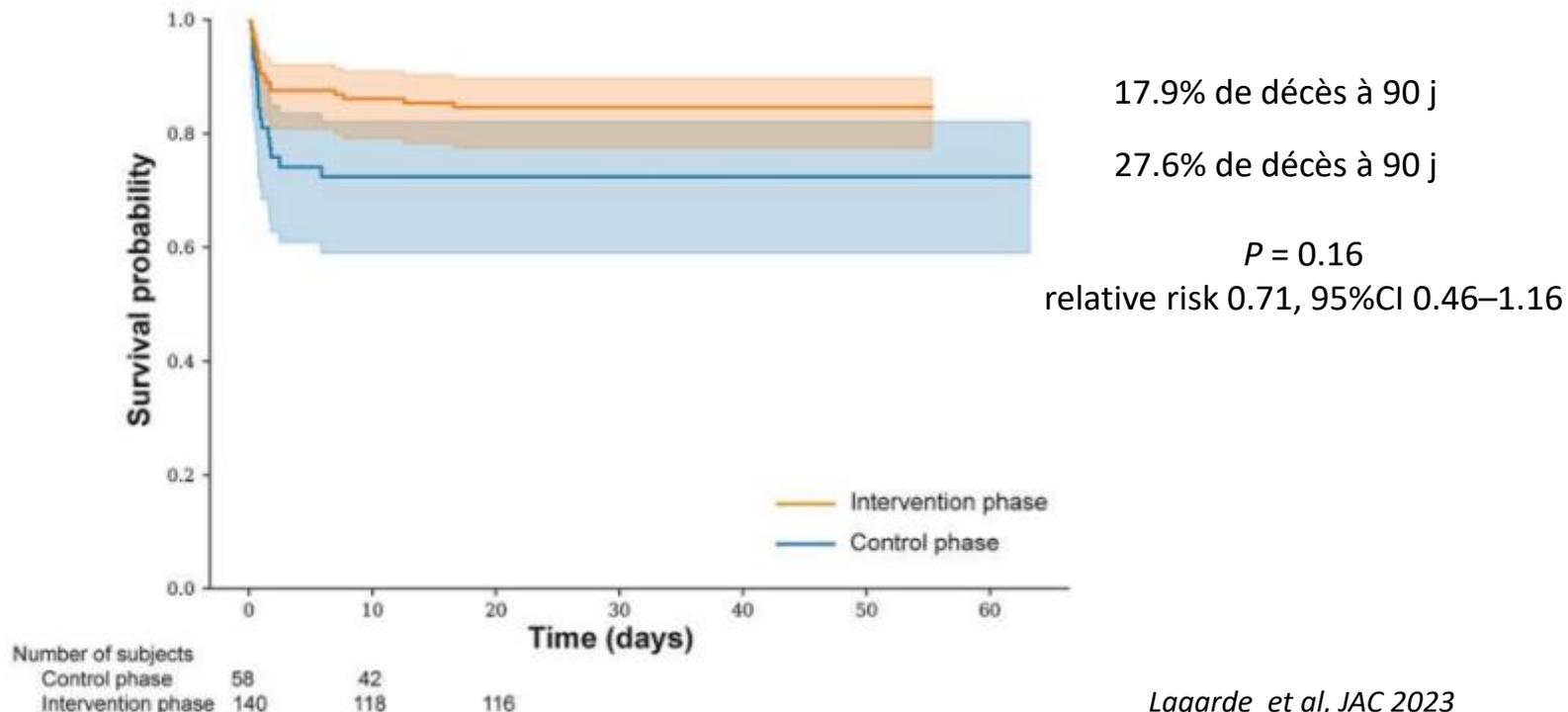
Quels sous groupes de patients pourraient avoir un bénéfice du TDM ?



Optimisation administration betalactamines et des aminosides en réanimation

Influence d'un changement de pratiques

- Administration des Beta-lactamines en perfusions continues **et** STP pour atteindre les objectifs PKPD (Objectifs PK/PD >4 pour betalactamines, Objectifs PK/PD >8 pour aminosides (Cmax))



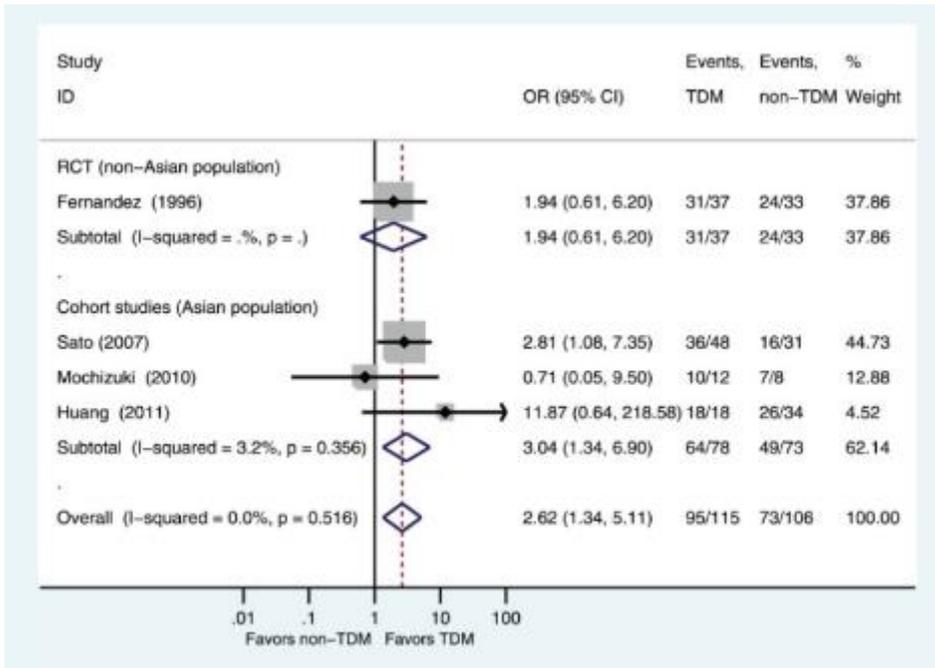
Le STP de vancomycine est il bénéfique pour les patients ?



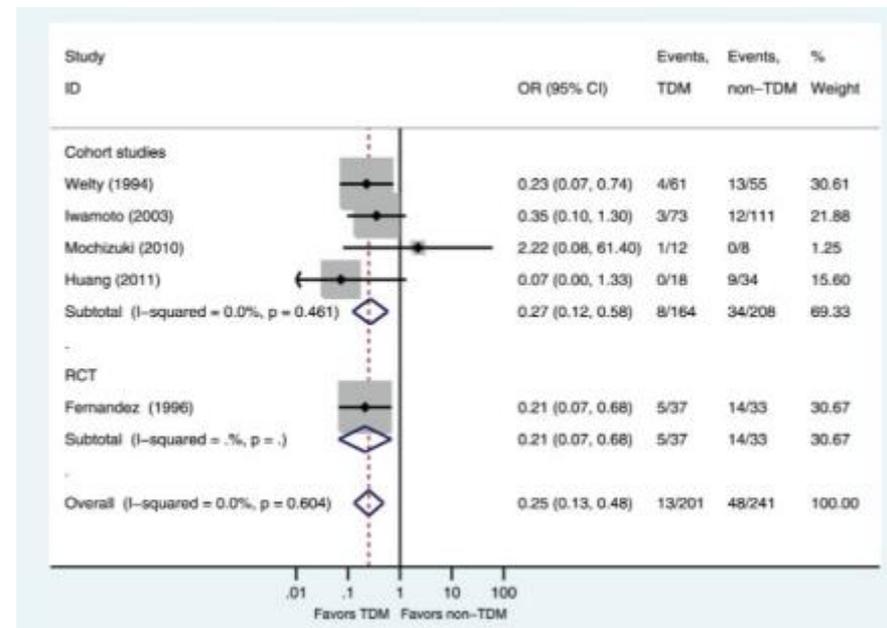
Le STP de la vancomycine est-il bénéfique ?

Exemple de la vancomycine chez le patient de soins critiques

Meilleure réponse clinique



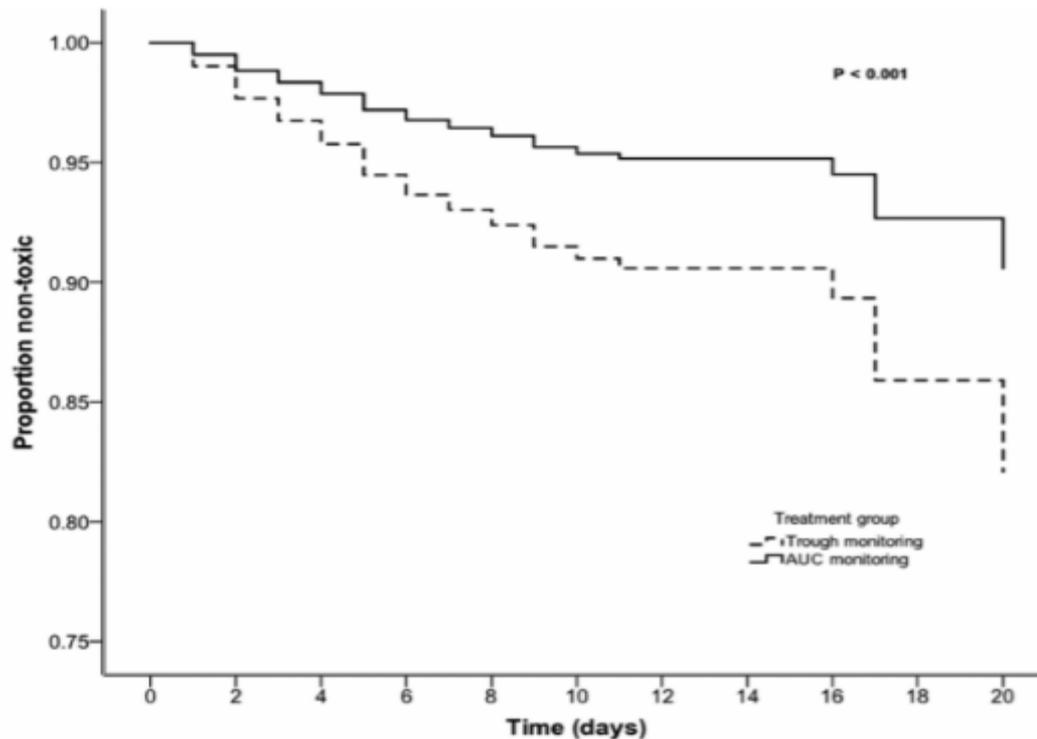
Moins de néphrotoxicité



Intérêt du STP + modélisation vancomycine chez l'adulte

STP + modélisation pharmacocinétique de la vancomycine a posteriori

Moins de néphrotoxicité si STP + modélisation chez l'adulte



Le STP de vancomycine est-il bénéfique pour les patients de réanimation néonatale ?



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

PHARMACOLOGY



Implementation of a Vancomycin Dose-Optimization Protocol in Neonates: Impact on Vancomycin Exposure, Biological Parameters, and Clinical Outcomes

Laura Gomez,^a Diane Boegler,^b Chloé Epiard,^b Layli Alin,^b Julie Arata-Bardet,^c Yvan Caspar,^{d,e} Thierry Debillon,^{b,f} Françoise Stanke-Labesque,^{a,g}  Elodie Gautier-Veyret^{a,g}

Contexte

1^{er} semestre 2019 :

- 15 septicémies nosocomiales en réanimation néonatale CHUGA
- Traitement antibiotique → vancomycine
- 100% de [vancomycine] initiales <15 mg/L



Contexte :

Protocole d'adaptation de la dose de vancomycine utilisé :

	Age postconceptionnel (semaines)	Posologie
Dose de charge (mg/kg)	Tous	7
	<26	10
	27-28	12
	29-30	15
	31-32	18
Dose d'entretien (mg/kg/j)	33-34	20
	35-36	23
	37-38	26
	39-40	29
	41-42	31

Pawlotsky et al. J Clin Pharmacol, 1998



MAIS : Nombreux dosages infra thérapeutiques (**de 47 à 93%**) selon les études

Contexte

- Mise en place d'un protocole d'optimisation posologique personnalisé de la vancomycine (*Zhao et al. Arch Dis Child 2013*)

$$V = 0.791 \times (\text{current weight}/1416)^{0.898}$$
$$CL = 0.0571 \times (\text{current weight}/1416)^{0.513} \times (\text{birth weight}/1010)^{0.599} \times (1 + 0.282 \times (\text{PNA}/17)) \times (1/(\text{serum créatinine}/42))^{0.525}$$
$$\text{Loading dose (mg)} = \text{Target concentration} \times V$$
$$\text{Maintenance dose (mg) per 24h} = \text{Target concentration} \times CL \times 24\text{h}$$

Poids Actuel (g)	950
Poids de naissance (g)	730
Age postnatal (j)	10
Créatininémie (μmol/L)	56
Concentration cible (mg/L)	20

Calcul
automatique



Dose de charge (mg)	Dose d'entretien (mg) par 24h
11,1	18,4

- Installation d'une macro excel dans le service de néonatalogie

Evaluation du changement de pratique

- Objectif principal : *impact sur l'exposition en vancomycine?*
 - Critère de jugement principal : % de [vancomycine] initiales entre 15 et 25 mg/L
- Objectifs secondaires : *impacts biologiques, pharmaceutiques et cliniques ?*

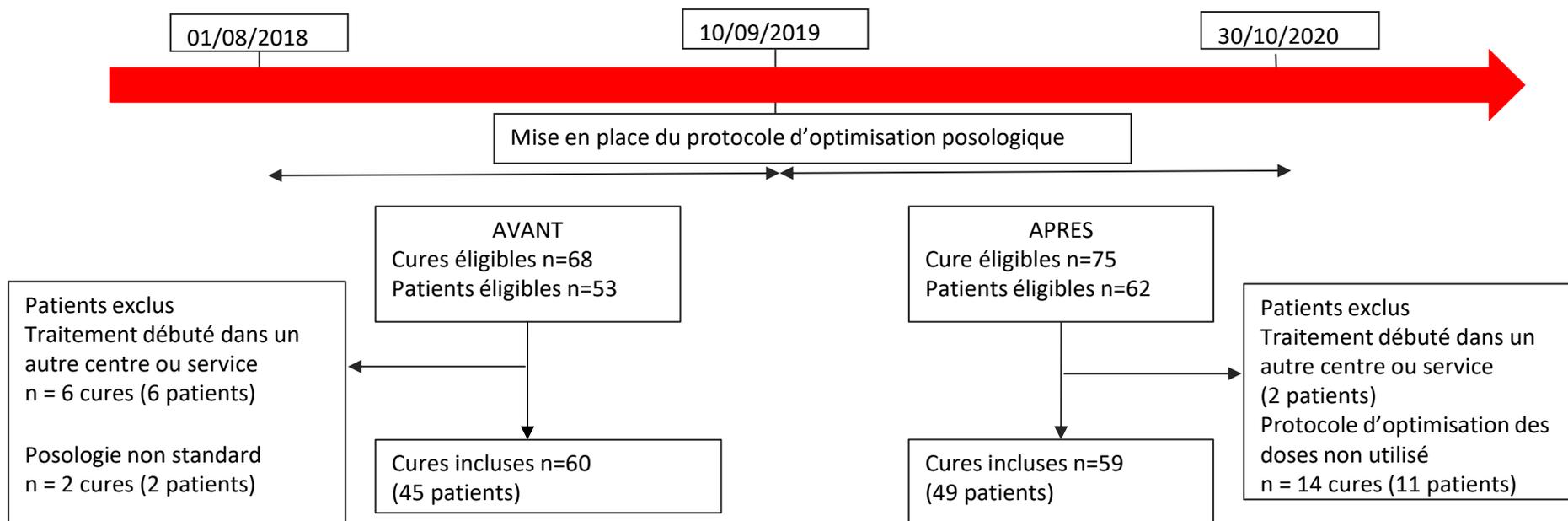
- Css au cours du STP entre 15 et 25mg/L
- ratio Css/CMI ≥ 8
- Evolution syndrome inflammatoire
- Durée bactériémie
- Rechutes
- Néphrotoxicité :
Créatinine \nearrow X2 ou \nearrow de + de 52,8 $\mu\text{mol/L}$

- Taux de retrait des cathéters
- **Antibiothérapie et autres traitements**
Durée/ Changement
Majoration support ventilatoire
Durées drogues vasoactives/ nutrition parentérale/ insulinothérapie
- **Conséquences sur morbidité/mortalité**
Dysplasie bronchopulmonaire sévère
Leucomalacie périventriculaire
Durée d'hospitalisation
Mortalité en lien avec l'infection

Méthodologie

- Descriptive
- Rétrospective
- Monocentrique
- Comparative

Calcul d'effectif :
Passage de 30 à 60 % de
[vancomycine] initiale dans
l'intervalle thérapeutique (α 5%,
puissance 80%)
N=60 /groupe



Population d'étude

Facteur		Groupe avant (n = 60)	Groupe après (n = 59)	p
Sexe	Masculin	33 (55,0)	42 (71,2)	0.067
Age post-natal à l'initiation du TT (jours)		15.5 [7-30-3]	11 [5 - 19]	0.066
Terme de naissance (semaines d'aménorrhée)		29.4 [25.8-36.6]	28.3 [26.9-35.6]	0.79
Age gestationnel (semaines), Nbre (%)	≥ 37	14 (23.3)	12 (20.3)	0.59
	≥ 32 et < 37	10 (16.7)	8 (13.6)	
	≥ 28 et < 32	10 (16.7)	16 (27.1)	
	≥ 24 et < 28	26 (43.3)	23 (39.0)	
Corticothérapie anténatale	Non indiquée	19 (31.7)	15 (25.4)	0.48
	Cure non faite ou incomplète	11 (18.3)	8 (13.6)	
	Cure complète	30 (50.0)	36 (61.0)	
Poids de naissance < 10 ^{ème} percentile	Oui	17 (28.3)	12 (20.3)	0.31
Poids de naissance (g)		928 [678-2320]	970 [785-2373]	0.53
Poids à l'initiation du traitement (g)		1590 [908-2853]	1300 [930-2725]	0.44
Créatinine plasmatique (μmol/L)		39 [25.8-59.8]	38 [27.5-54.0]	0.88

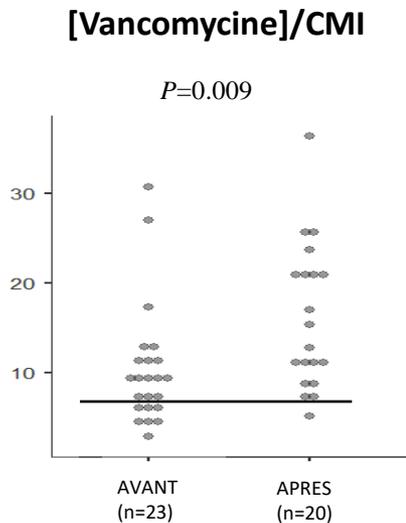
Résultats

- Objectif principal

Concentration initiale vancomycine		Groupe avant (n = 60)	Groupe après (n = 59)	P
Répartition n(%)	Infra-thérapeutique	78 (67.2)	13 (12.6)	<0.001
	Thérapeutique	36 (31.0)	77 (74.8)	<0.001
	Supra-thérapeutique	2 (1.7)	13 (12.6)	0.025
Concentration (mg/L)		13.1 [11.3-16.2]	19.8 [16.8-22.1]	<0.001

Résultats

- Objectifs secondaires



Facteur	Groupe avant	Groupe après	P
Durée de l'antibiothérapie par vancomycine (jours)	6 [3-10] (n=60)	5 [2-9] (n=58)	0.089
Changement d'antibiotique	9/31 (29)	1/22 (4.5)	0.025
Délai de négativation des hémocultures (h)	54.6 [48.9 – 107] (n=31)	37.5 [28.1- 53.6] (n=22)	<0.001

Résultats

- Objectifs secondaires

Facteur	Groupe avant	Groupe après	P
Néphrotoxicité n, (%)	1/59 (1.7)	2/57 (3.5)	0.54
Durée d'hospitalisation (jours)	86.5 [46.3-107.0] (n=36)	86.5 [55.0-123.0] (n=46)	0.75
Décès directement lié à l'infection	1/9 (11.1)	1/3 (33.1)	0.37

Discussion-Conclusion

Mise en place d'un protocole d'adaptation personnalisée a priori et a posteriori de la dose de vancomycine

- ✓ Meilleure exposition à la vancomycine
- ✓ Sécurité d'utilisation → pas de majoration de néphrotoxicité
- ✓ Amélioration de l'évolution clinico-biologique
- Résultats à confirmer de façon prospective sur une plus grande cohorte



Adaptation posologique des antibiotiques

Vers une adaptation a priori de la dose des beta lactamines ?

- Adaptation des doses de beta-lactamines après dosage surviennent au plus tôt 30 heures après initiation du traitement
 - Importance d'obtenir des concentrations efficaces dès les premières heures
- ⇒ Développement de nomogrammes pour adaptation *a priori* des doses de beta-lactamines

STP et pharmacocinétique de population

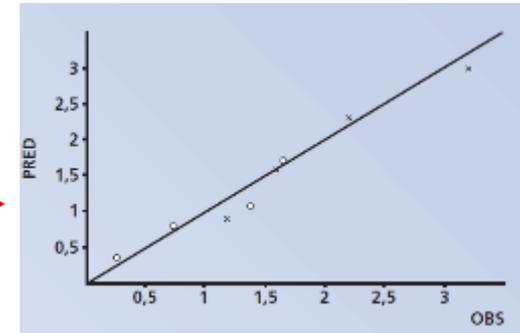
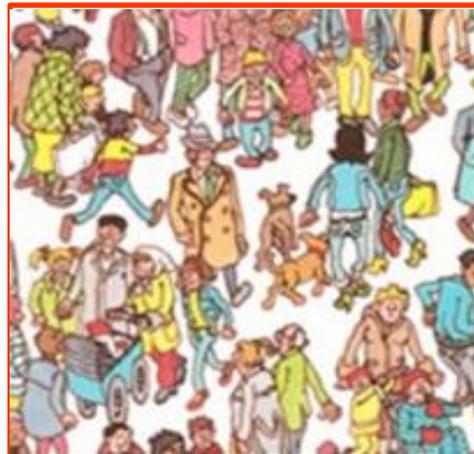
Développement et validation du modèle à partir de données obtenues sur des cohortes



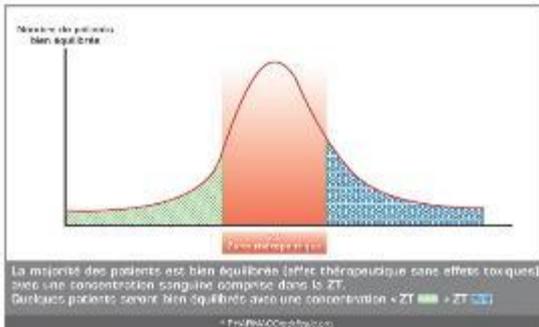
Poids
Age
Paramètres
biologiques

+ Concentrations
mesurées

Modèle
pharmacocinétique



Paramètres PK (Vd, Cl) du
médicament
chez l'individu



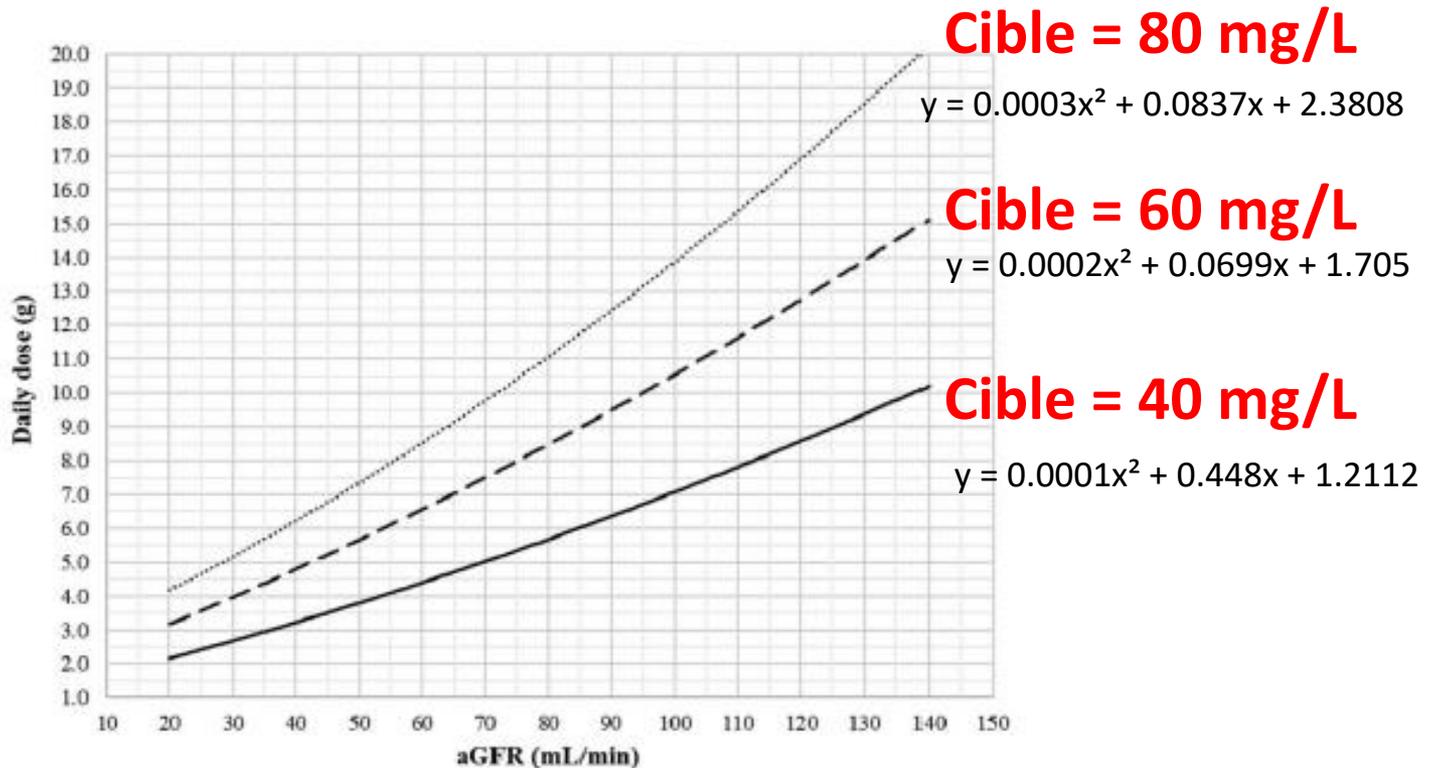
Adaptation posologique personnalisée

$$\text{Dose} = \text{Concentration cible} \times \text{Cl}$$



Utilisation de nomogrammes

Cas de la cefazoline dans l'endocardite infectieuse



CFZ

Dosing nomogram

Age (years)

69

Serum creatinine

85

Unit

$\mu\text{mol/L}$

mg/dL

Height (cm)

179

Weight (kg)

92

Sex

Male

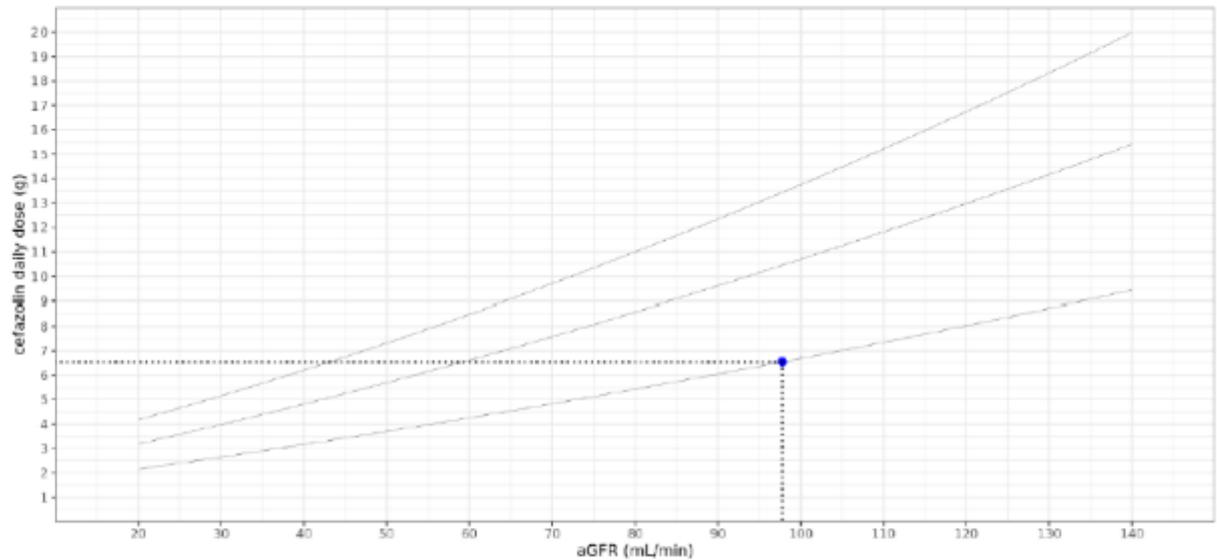
Female

Plasma concentration target (probability of target attainment)

40 mg/L (PTA 0.9)

v.0.1

Sat Nov 13 15:01:08 2021



BSA = 2.11 m²

eGFR = 80.2 mL/min/1.73 m²

aGFR = 97.8 mL/min

Recommended cefazolin dose is 6.5 g/day (continuous infusion)

BSA: body surface area, Du Bois formula. (1)

eGFR: estimated glomerular filtration rate, CKD-EPI formula. (2)

aGFR: absolute value of glomerular filtration rate, calculated as eGFR × BSA / 1.73

1. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989 Oct;5(5):303-11; discussion 312-313.
2. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12.

Adaptation des doses *a priori* de beta-lactamines

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2020; 75: 2941–2950
doi:10.1093/jac/dkaa232 Advance Access publication 30 June 2020

Development and validation of a dosing nomogram for amoxicillin in infective endocarditis

Antoine Rambaud^{1,4}, Benjamin Jean Gaborit^{2,3}, Colin Deschanvres², Paul Le Turnier², Raphaël Lecomte², Nathalie Asseray-Madani², Anne-Gaëlle Leroy^{3,4}, Guillaume Deslandes¹, Éric Dailly^{1,5}, Pascale Jolliet¹, David Boutoille^{2,3}, Ronan Bellouard^{1,5} and Matthieu Grégoire^{1,6} on behalf of the Nantes Anti-Microbial Agents PK/PD (NAMAP) study group†

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY
Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

PHARMACOLOGY



Population Pharmacokinetic Study of Cefazolin Dosage Adaptation in Bacteremia and Infective Endocarditis Based on a Nomogram

● Ronan Bellouard,^{1,2} Colin Deschanvres,^{1,3} Guillaume Deslandes,¹ Éric Dailly,^{1,4} Nathalie Asseray,^{1,5} Pascale Jolliet,^{1,6} David Boutoille,^{1,7} Benjamin Gaborit,^{1,8} ● Matthieu Grégoire^{1,9}

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY
Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

PHARMACOLOGY



High-Dose Ceftriaxone for Bacterial Meningitis and Optimization of Administration Scheme Based on Nomogram

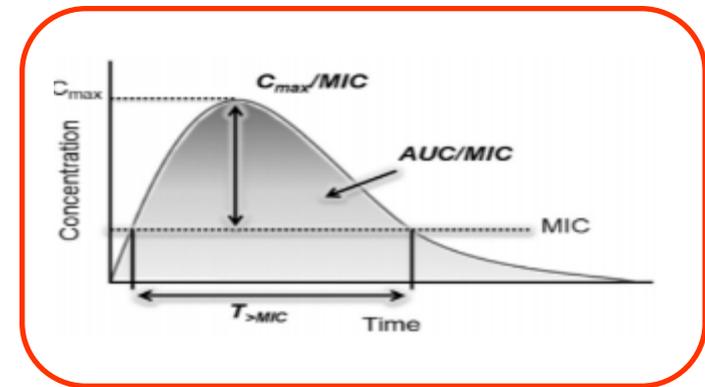
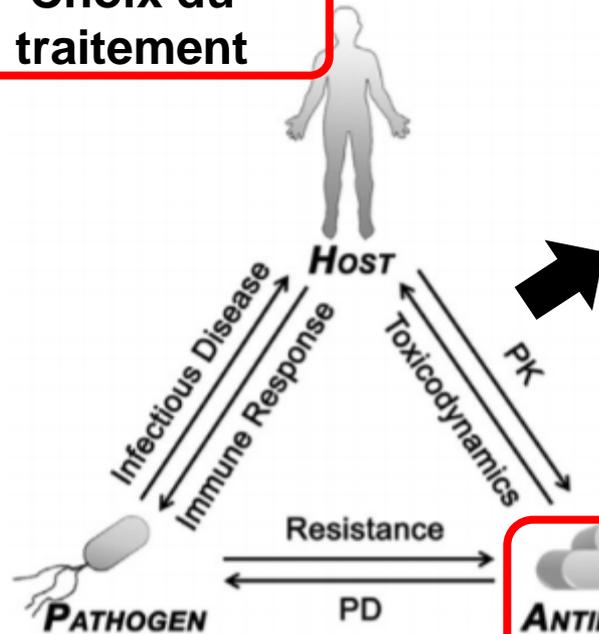
● Matthieu Grégoire,^{1,2} Eric Dailly,^{1,3} Paul Le Turnier,¹ Denis Garot,¹ Thomas Guimard,¹ Louis Bernard,¹ Pierre Tattevin,¹ Yves-Marie Vandamme,¹ Jérôme Hoff,¹ Florian Lemaître,^{1,2} Marie-Clémence Verdier,^{1,3} Guillaume Deslandes,¹
● Ronan Bellouard,¹ Veronique Sébille,^{1,2} Anne Chiffolleau,¹ David Boutoille,^{1,3} Dominique Navas,^{1,4} Nathalie Asseray¹

➔ Intérêt clinique de ces nomogrammes à évaluer

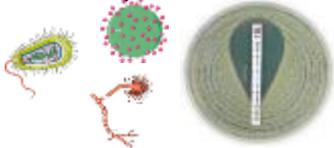
Take home messages

Choix du traitement

	Nouveau né	Patient de réanimation	Sujet âgé
Vd molécules lipophiles	↓		↑
Vd molécules hydrophiles	↑	↓ ↑	↓
Clairance hépatique	↓	↓ ↑	↔ ↓
Clairance rénale	↓	↓ ↑	↓



Pharmacodynamie/Sensibilité



Risque de sélection de résistances

