

**8<sup>e</sup>** Journée  
des Référents  
en Antibiothérapie

**Mercredi 12 juin 2013**

Polydome, centre d'expositions  
et des congrès  
Clermont-Ferrand



# **Principes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie**

## ***Impact de la pharmacologie sur les schémas de prescription***

**Jean Pierre Bru – CH de la région d'Annecy**

**Rémy Gauzit –CHU Hôtel Dieu Paris**

# Déclaration de liens d'intérêts de 2010 à 2012

## Rémy Gauzit

- **Intervenant au titre d'orateur**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer,  
Astra-zeneca

- **Participation à des groupes de travail**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas

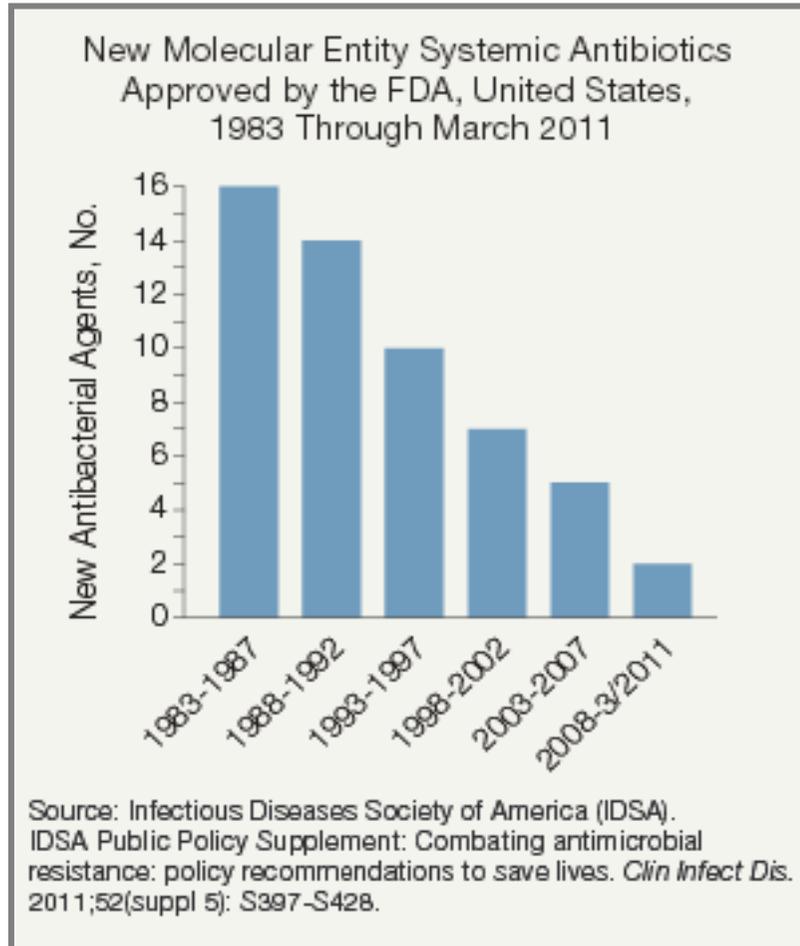
- **Invitation congrès/journées scientifiques**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,  
Pfizer

- **Vice-président de la Spilf**



# ATB nouvelles AMM



**Boucher CID 2011; 52 : S397**

## Recherche & développement

- $\geq 10$  ans
- 800 M à 1.7 milliards \$
- Plus de blockbusters en ATB
- Mode de développement, d'évaluation, de validation, d'adéquation à des besoins en plein changement



**Inadaptés à la réalité actuelle  
Problème du retour  
sur investissement**



**Actuellement développement  
a minima par les firmes**

**Buts de l'optimisation thérapeutique**

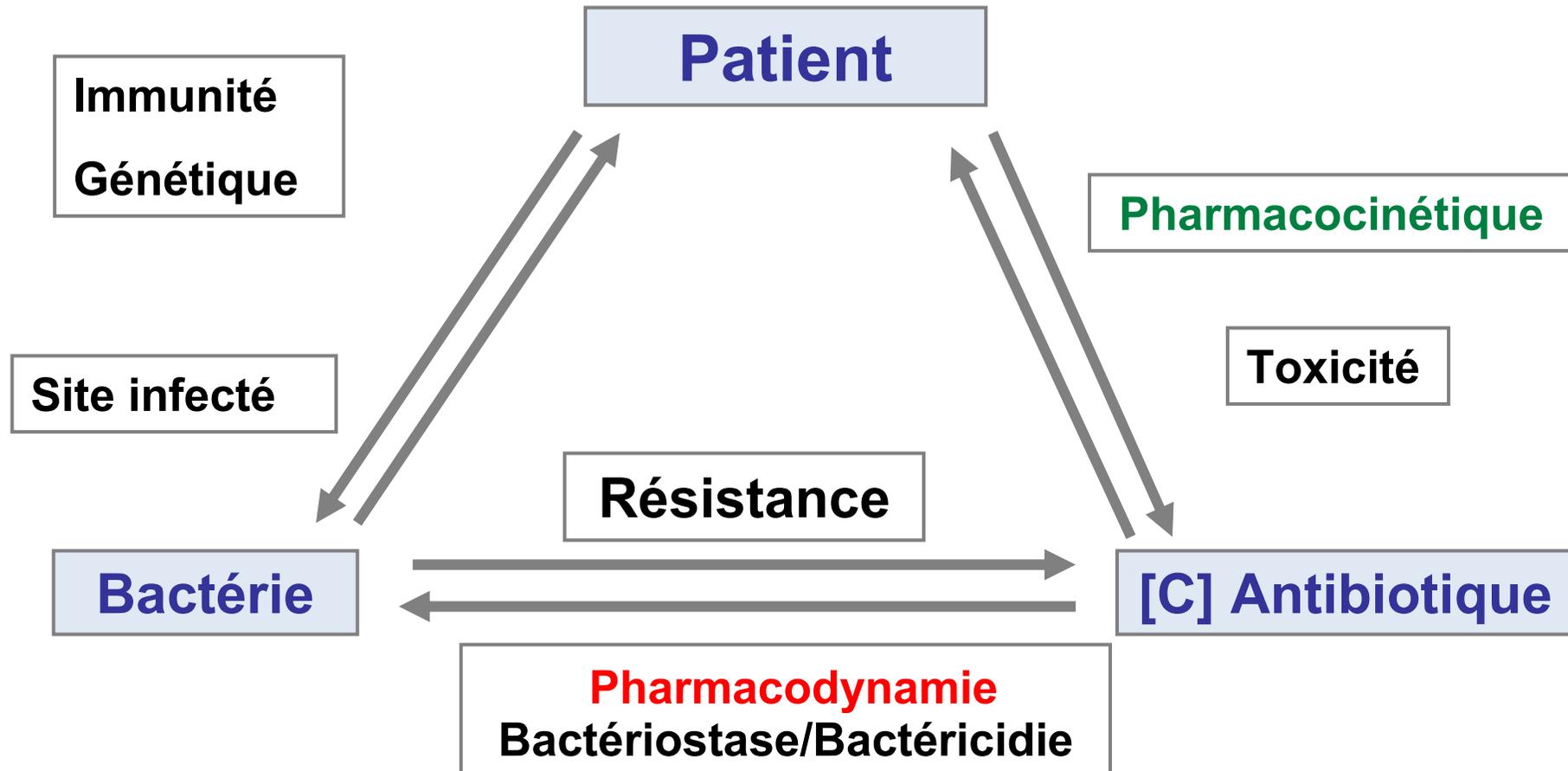


**Pas : d'échec, de résistance, de toxicité**

# Buts de l'optimisation thérapeutique



Pas : d'échec, de résistance, de toxicité



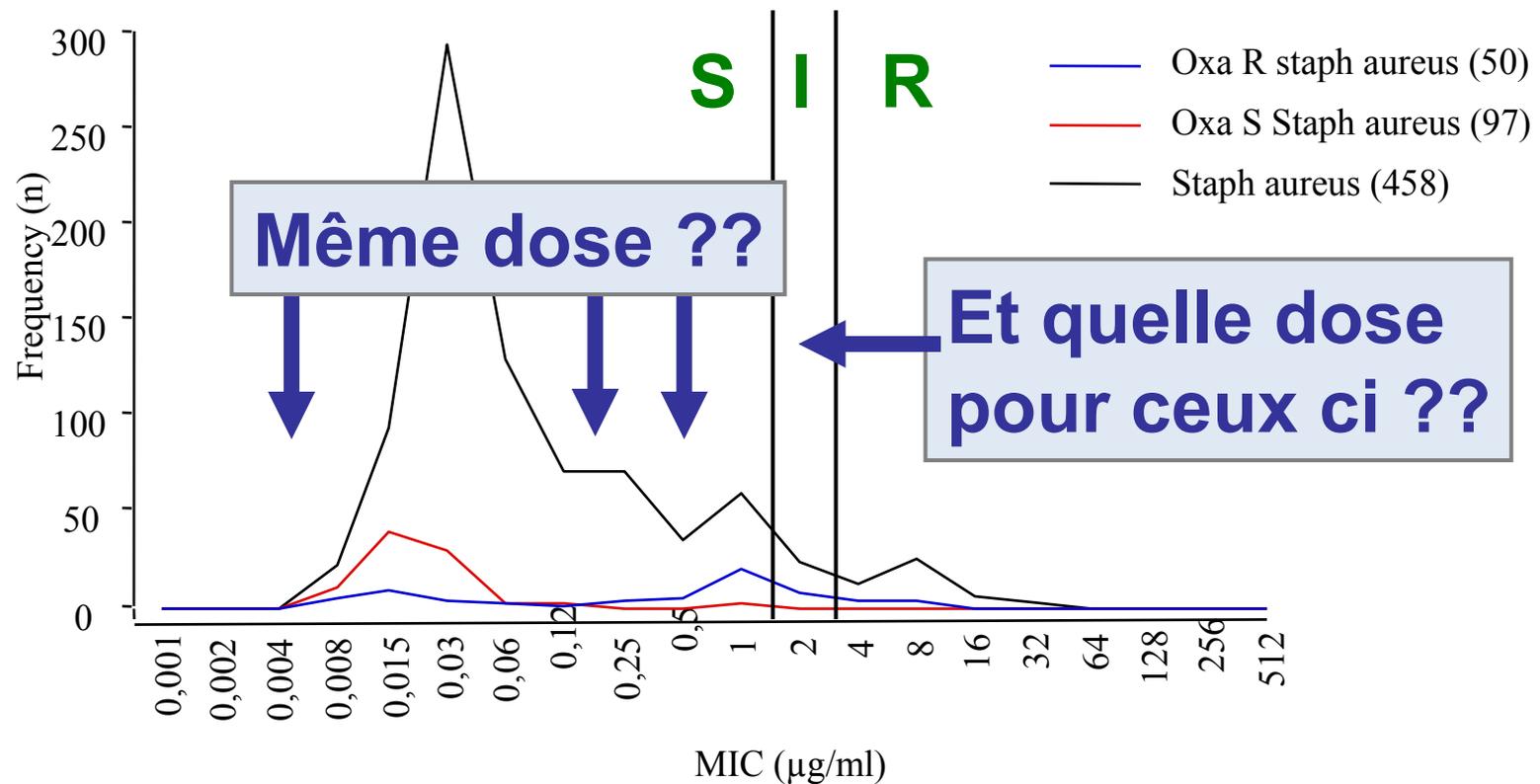
# Comment mieux utiliser les ATB ...?

**Population bactérienne « hétérogène » :**

- sensible ... mais CMI variables

# La sensibilité des micro-organismes suit une fonction continue (potentiellement) complexe

Trovafloxacine vs Staphylococcus aureus (n=458)



# 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
- site infecté variable, tableaux évolutifs dans le temps
- délai de mise en route du traitement AB

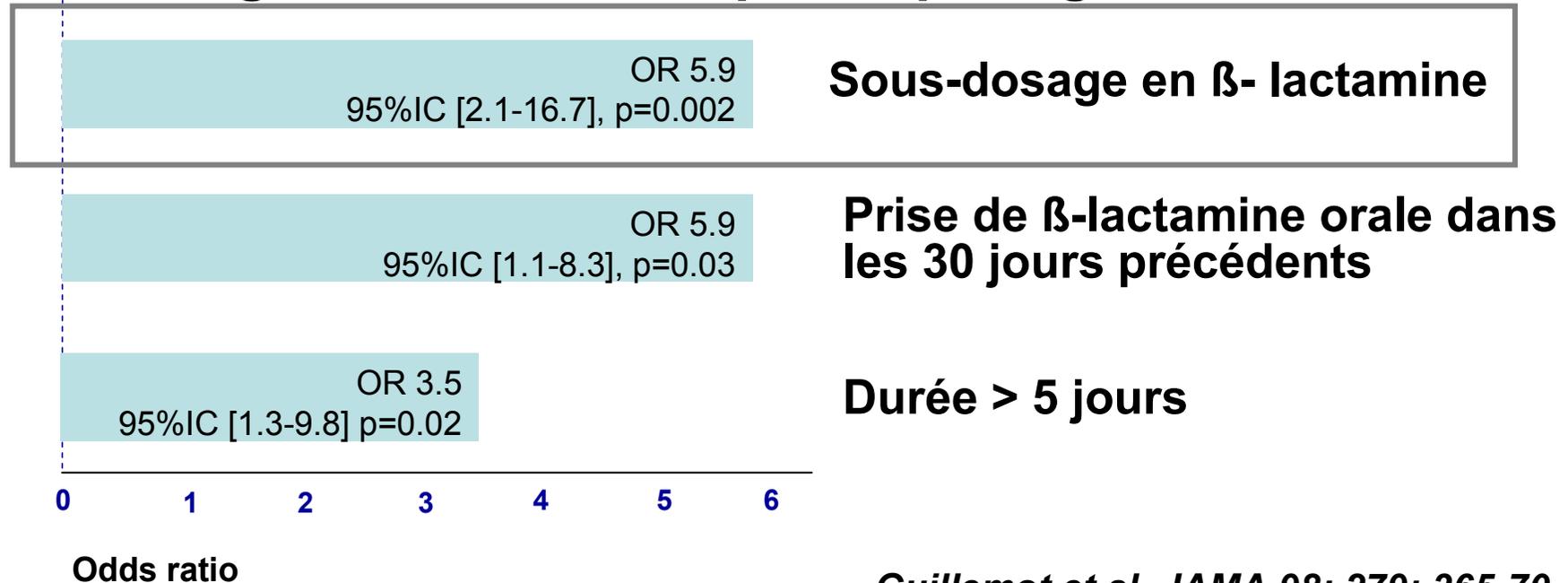
**Mêmes schémas posologiques et thérapeutique  
pour tous quelque soit les situations  
Apprentis et sorciers**

# Modalités d'administration

## Le sous-dosage favorise la sélection de souches résistantes

- Etude du portage de pneumocoque résistant à la pénicilline (PRP) chez 941 enfants de 3 à 6 ans

### Augmentation du risque de portage de PRP avec



# Pharmacocinétique/pharmacodynamie

- **Pharmacocinétique**

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

- absorption

- métabolisme

- élimination



Cmax

AUC

demi-vie

- **Pharmacodynamie**

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

- effets directs

- effets post-exposition

- sélection / induction



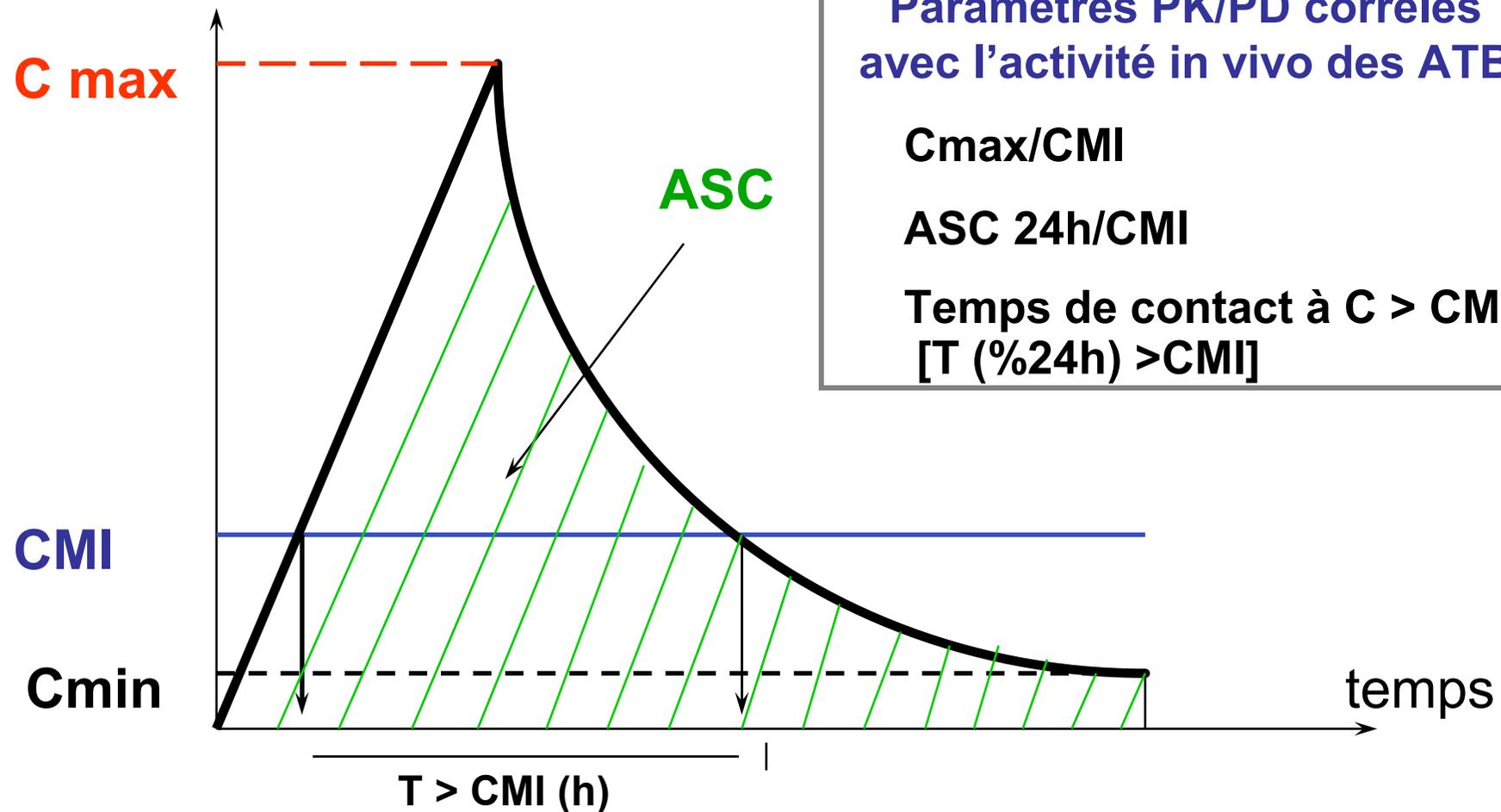
vitesse de bactéricidie

EPA...

résistance

# Optimisation des paramètres PK/PD

concentrations



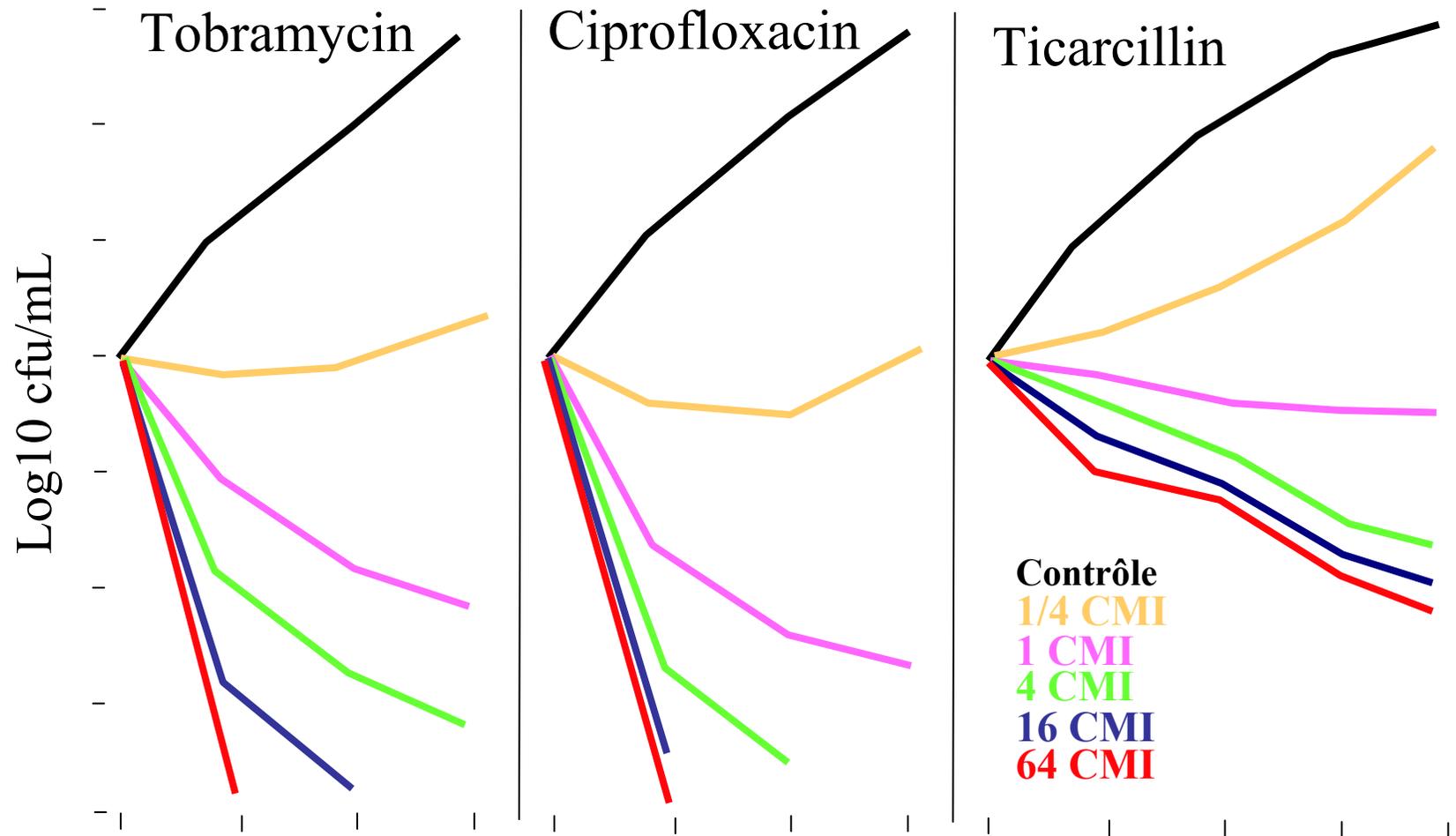
Paramètres PK/PD corrélés  
avec l'activité in vivo des ATB

$C_{max}/CMI$

$ASC\ 24h/CMI$

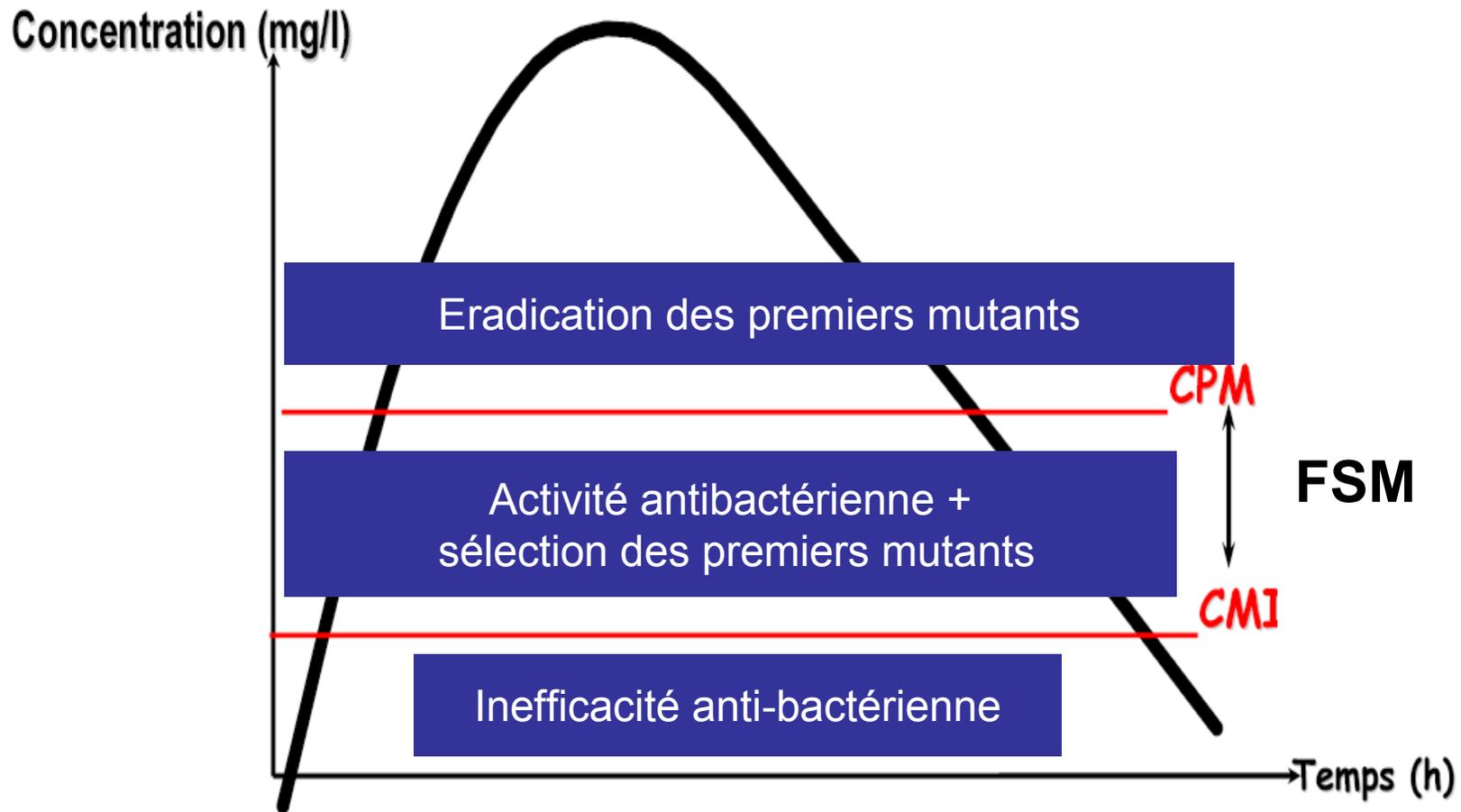
Temps de contact à  $C > CMI$   
[ $T\ (%24h) > CMI$ ]

## 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



# Optimisation Pk/Pd

## Réanimation, hématologie : conditions défavorables

- **Risque d'infections avec souches de sensibilité ↘**
- **Patients « particuliers »**
  - sepsis, choc, ventilation mécanique, oedèmes
  - dysfonction rénale, hépatique, hypo albuminémie
  - interactions médicamenteuses...

# Optimisation Pk/Pd

## Réanimation, hématologie : conditions défavorables

- Risque d'infections avec souches de sensibilité ↘
- Patients « particuliers »
  - sepsis, choc, ventilation mécanique, oedèmes
  - dysfonction rénale, hépatique, hypo albuminémie
  - interactions médicamenteuses...



- Diffusion tissulaire altérée
- Modifications Pk

- Vd ↗ (x 2 à 4) → Cmax diminuée
- demie-vie ↗ (x 2 à 3) → Crésiduelle augmentée
- clearance rénale ↗ si sepsis ou ↘ si ins rénale

→ Risque de sous dosage

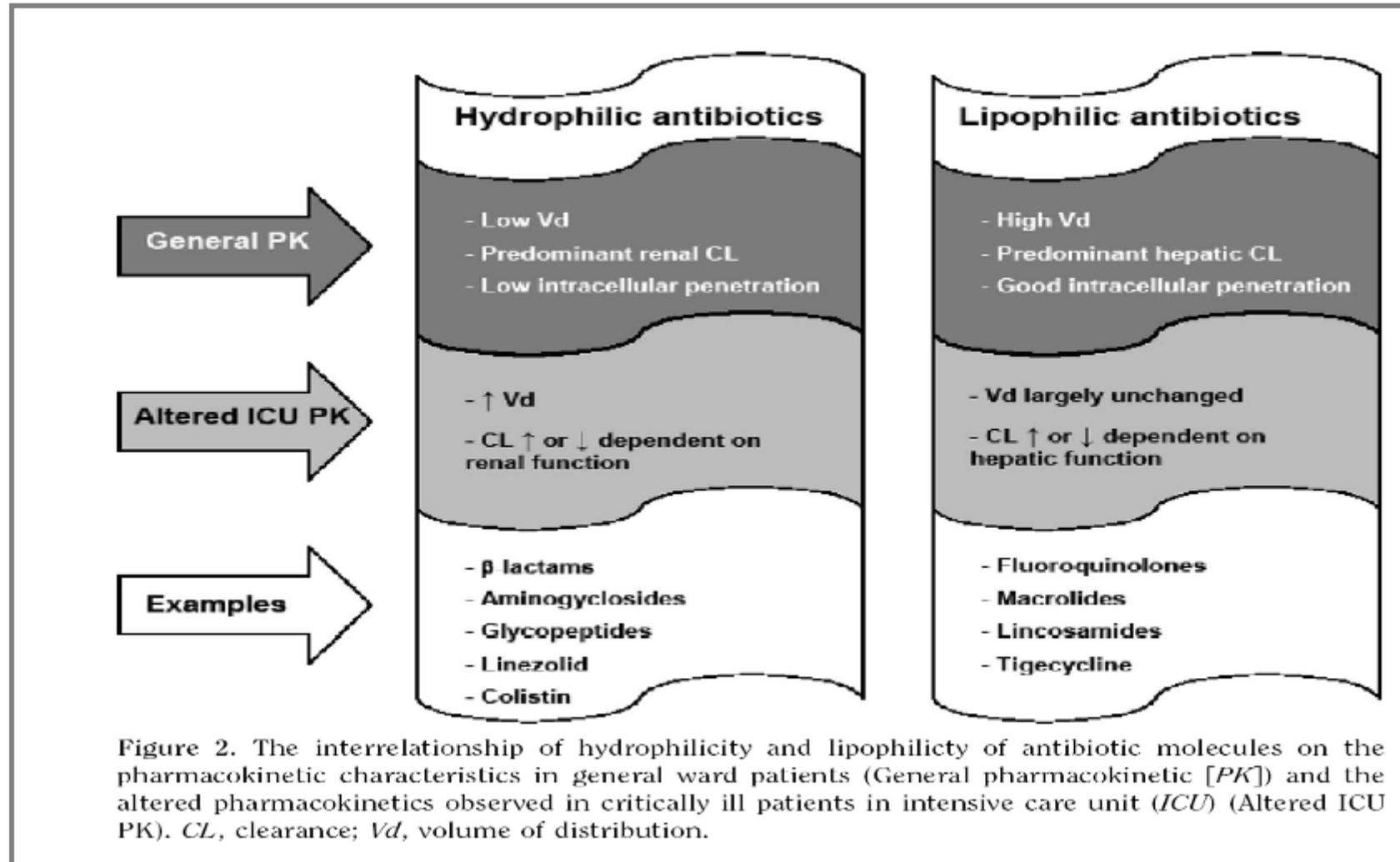
### Variabilités +++

- inter patients
- intra patient au cours du temps, suivant l'évolution clinique

# Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient

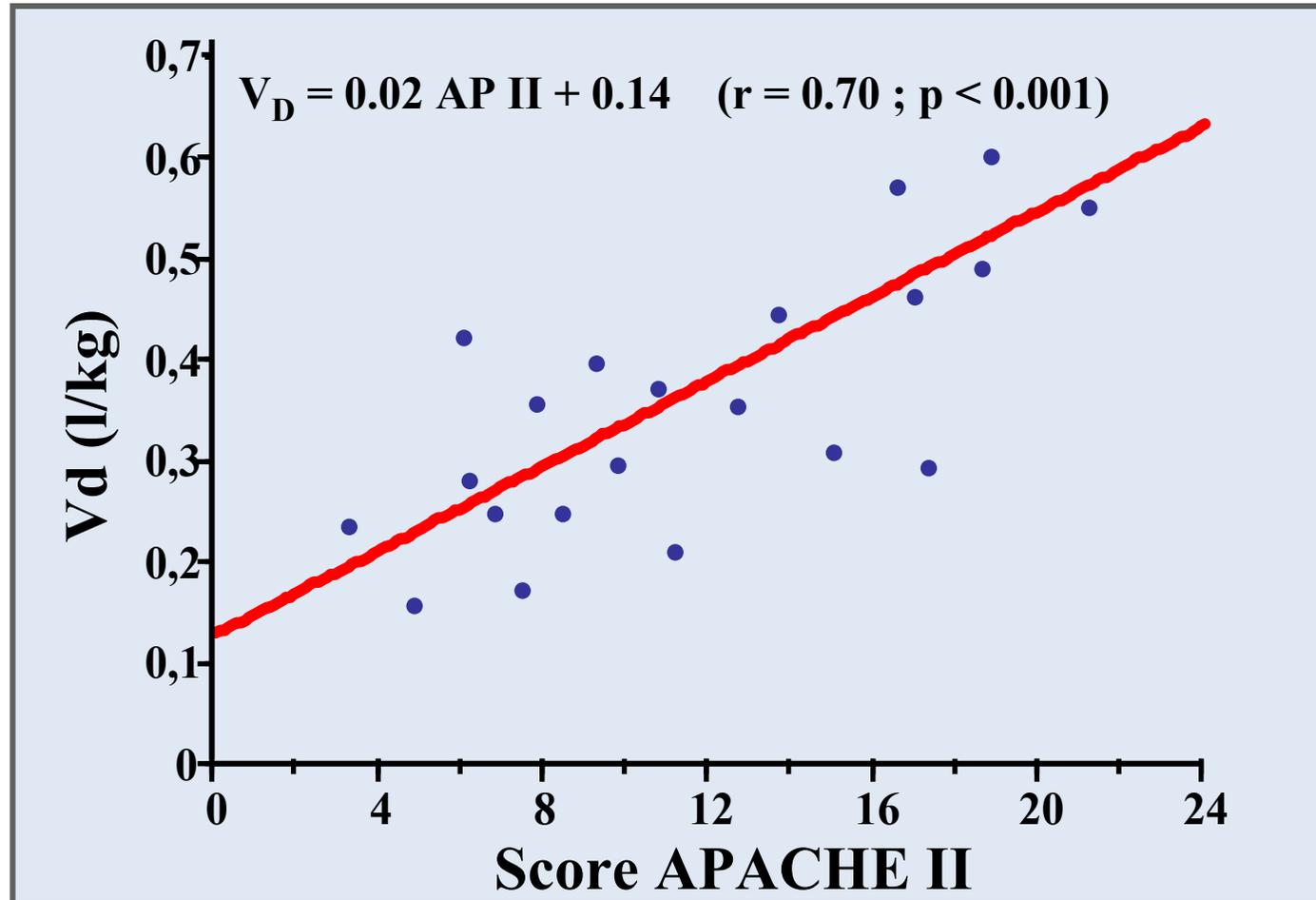
Jason A. Roberts, B Pharm (Hons); Jeffrey Lipman FJFICM, MD

Mars 2009



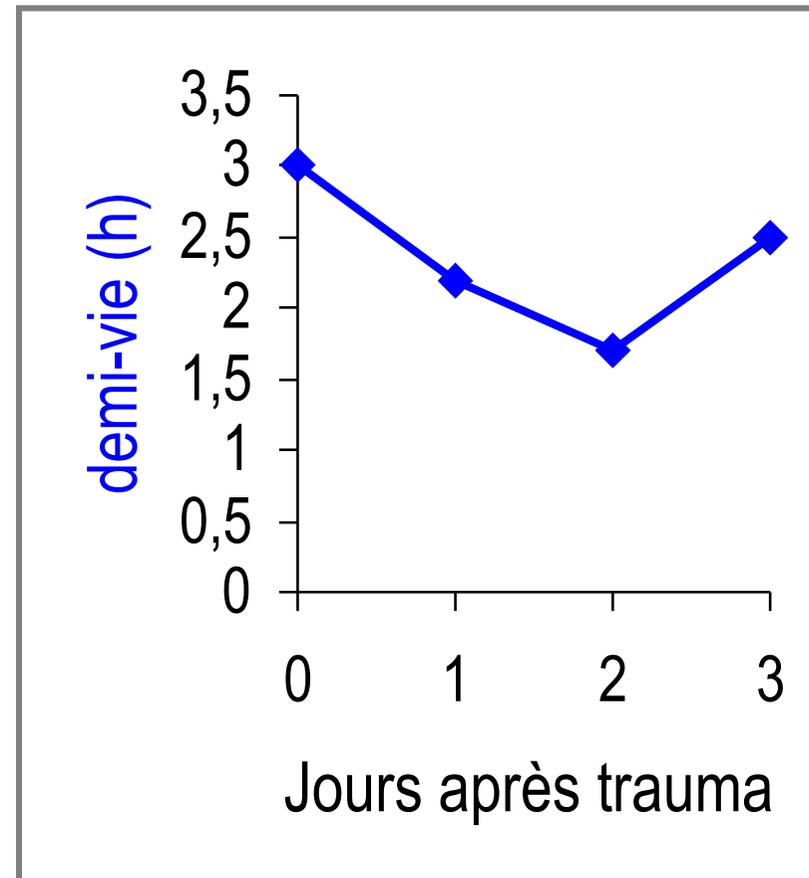
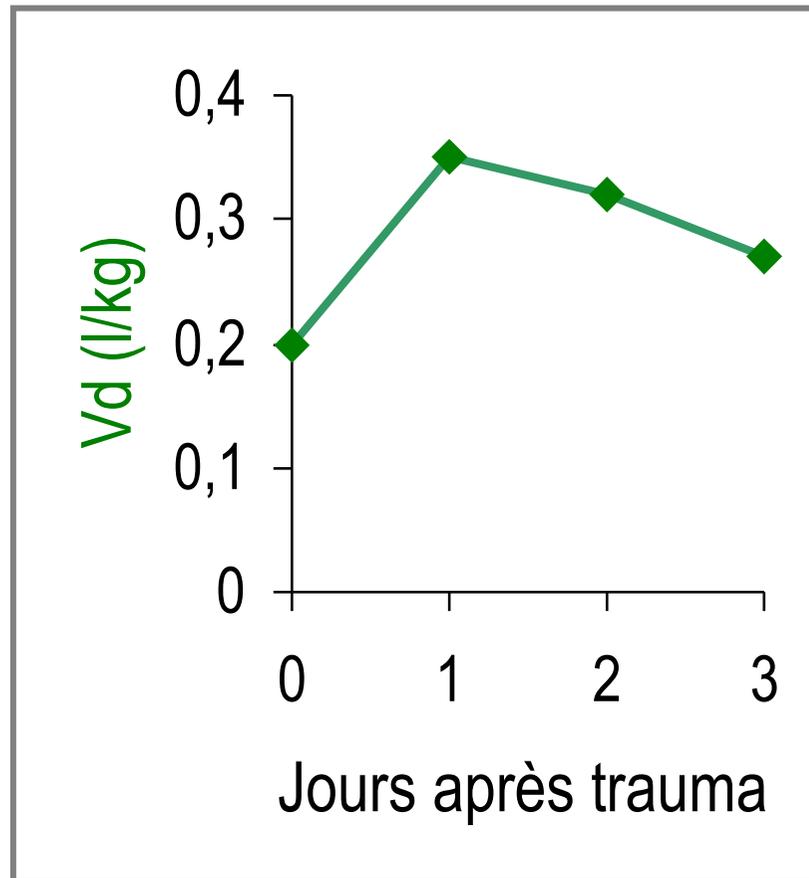
# Pk chez les patients de réanimation

VD de l'AMK : proportionnel à la gravité



*MARIK Anaesth Intens Care, 1993*

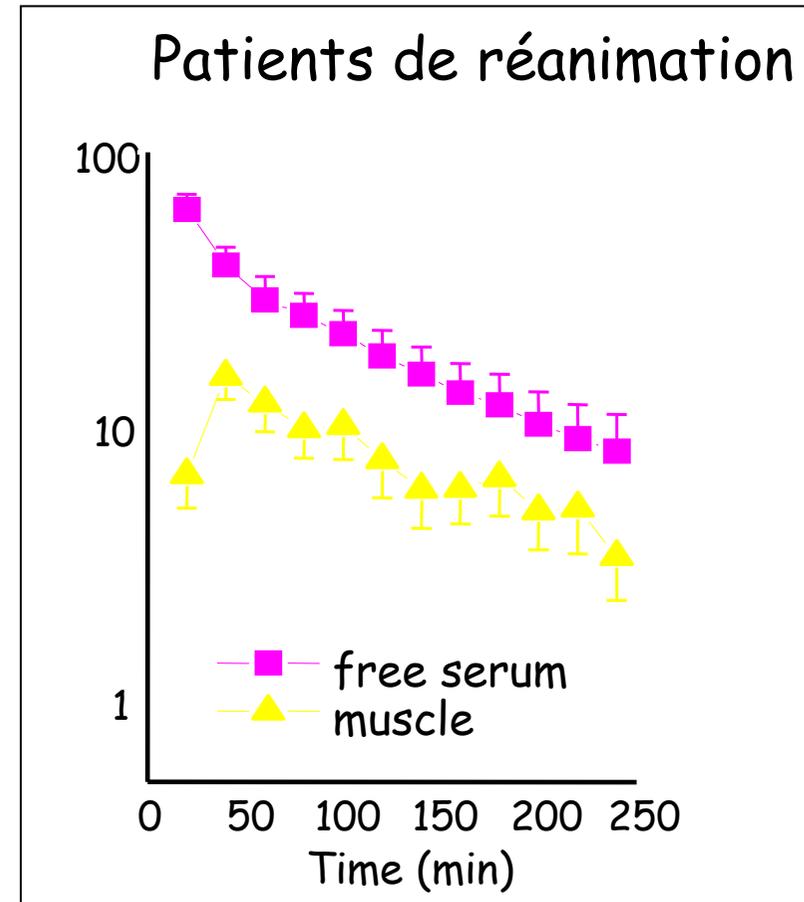
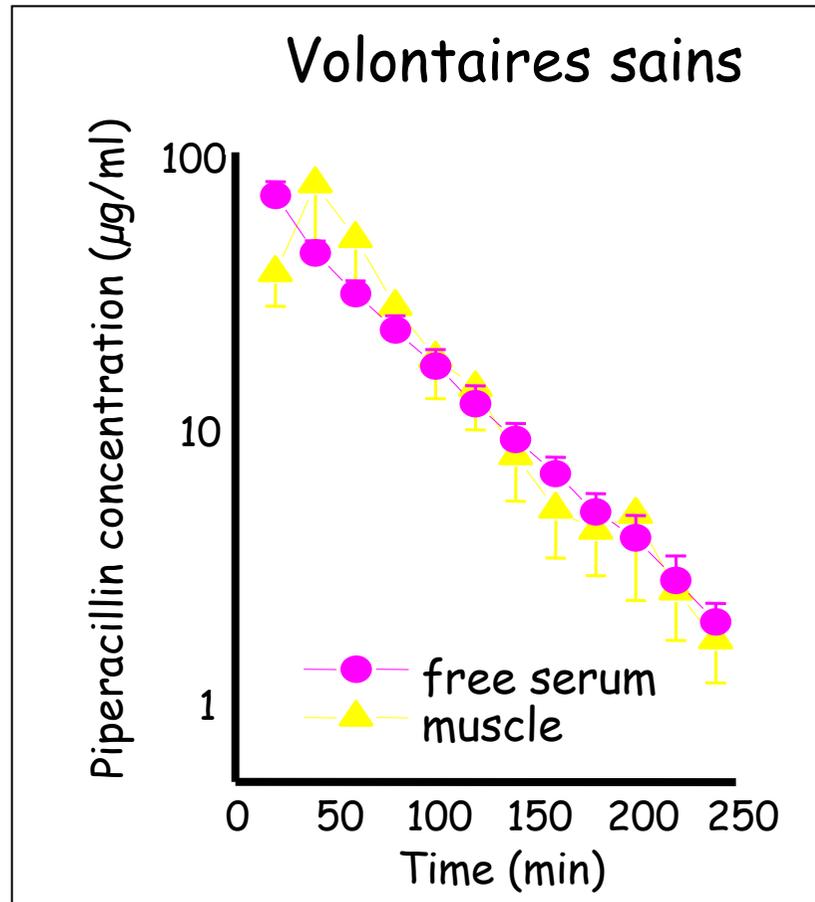
# PK amikacine chez le traumatisé



Reed RD et al, J Trauma 1992

# Pk chez les patients de réanimation

## Diffusion de la pipéracilline



# Intérêt des dosages pour la surveillance de l'antibiothérapie

- Leur but est de permettre :

**Contrôle de l'efficacité optimale par respect des paramètres PK/PD propres à chaque classe ATB**

**- C<sub>max</sub>/CMI : pic**

**- AUC/CMI, %T > CMI : résiduelle**

**Réduction du risque d'émergence de mutants-R**

**Plus que contrôle du risque toxique**

- **Importance +++ si infections sévères (inoculum+++, site) et/ou bactéries ayant des CMI élevées**

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

## **Mr C, 74 ans**

- **BPCO, ancien fumeur sevré**
- **HTA**
- **IDM 1987, récurrence 2001**
- **Endartériectomies carotidiennes en 2004**
- **Artériopathie oblitérante des membres inf**  
**→ stent en 2006**
- **Traitement : Kardégic, Sintrom, Detensiel**
- **Néphropathie hypertensive avec insuffisance rénale à 130  $\mu\text{mol/l}$  de créatinine**

## Episode actuel

- **Surinfection bronchique depuis 3 mois**
  - **clamoxyll (7j)**
  - **puis augmentin (10 j)**
  - **puis ketek (10 j)**
- **Arrêt ATB il y a 15 j**
- **Occlusion sur bride (appendicite il y a 25 ans)**
- **Inextubable en post opératoire → réanimation**

### J2

- **Fièvre à 39° C, sécrétions « très sales »**
- **GB 17 000/mm<sup>3</sup>, hypoxémie**
- **Image de pneumopathie du lobe moyen**

- **LBA**
  - **direct : nbx polynucléaires**  
**nbx BGN**  
**> 4 % cellules infectées**

**Antibiothérapie ?**

**Pipéracilline/tazobactam : 4 g en 4 h x 4**

**Ciprofloxacinine : 800 mg puis 400mg x 3**

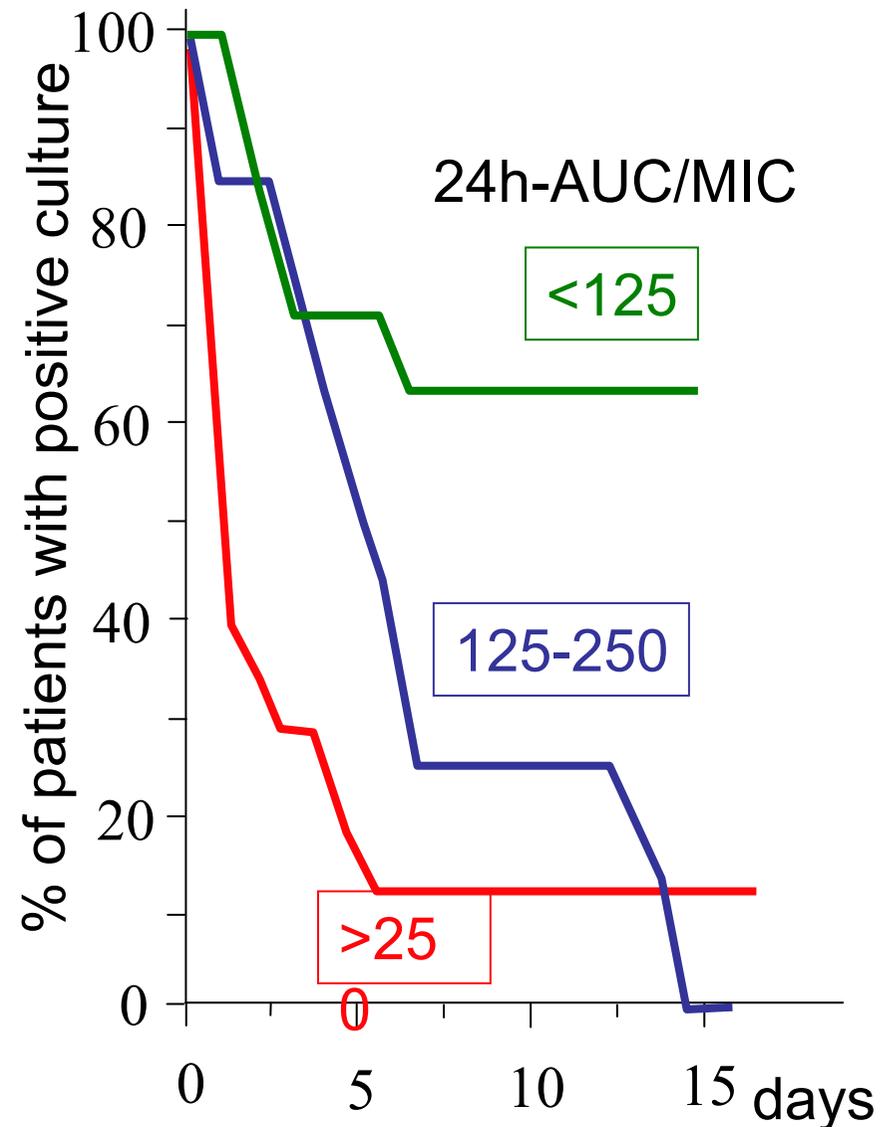
# Quels objectifs Pk/Pd pour les FQ ?

- Concentration et dose-dépendance, EPA modéré
- Valeurs seuils prédictives de l'activité in vivo :
  - **Pic/CMI > 10**
  - **ASC/CMI # 40 (125 ?) sur CG+**  
**125 voire 250 sur BGN**
- Limitation émergence résistance sous traitement  
si **AUC/CMI > 100**

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

# Ciprofloxacin in hospital-acquired pneumonia

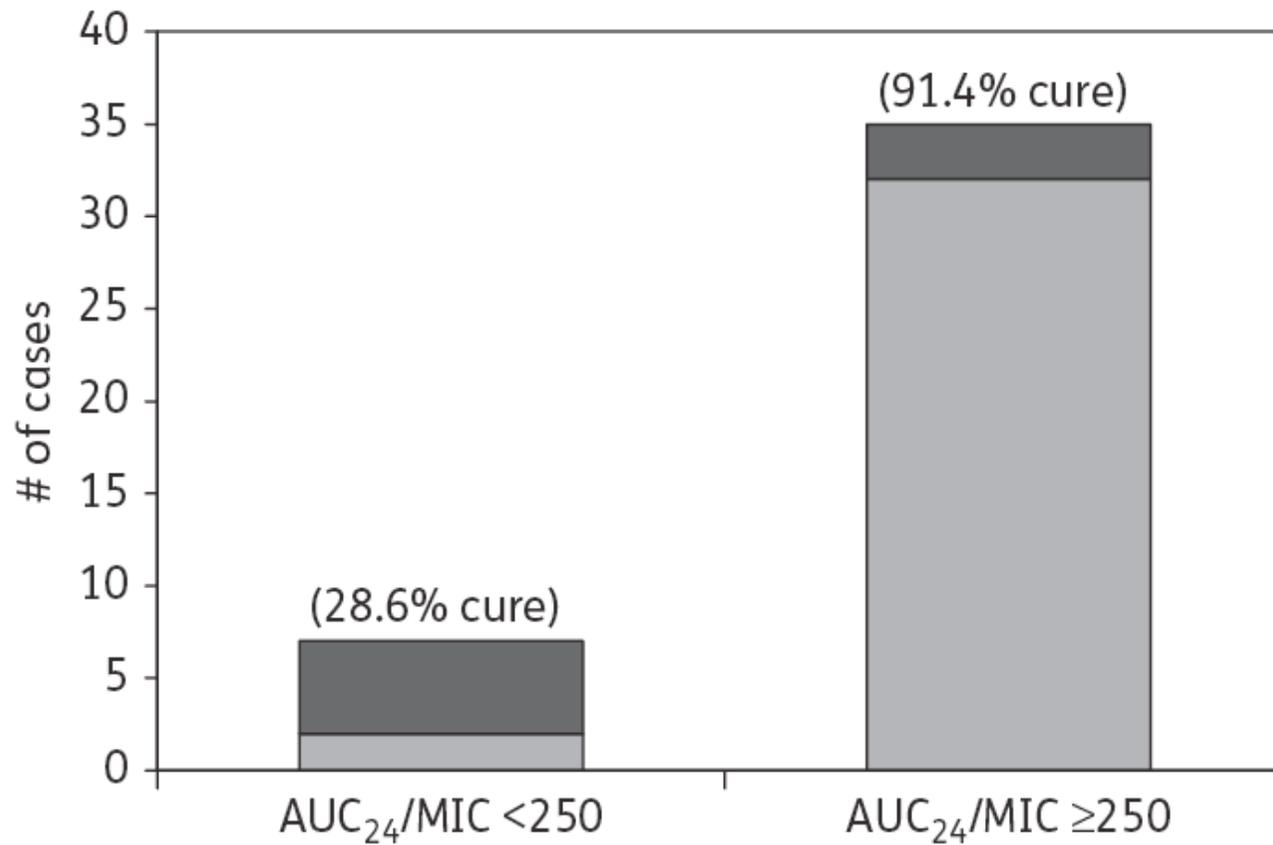
**Démonstration clinique**  
**du rôle du rapport**  
 **$ASC_{24h}/CMI$**



*Forrest et al., AAC, 1993*

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

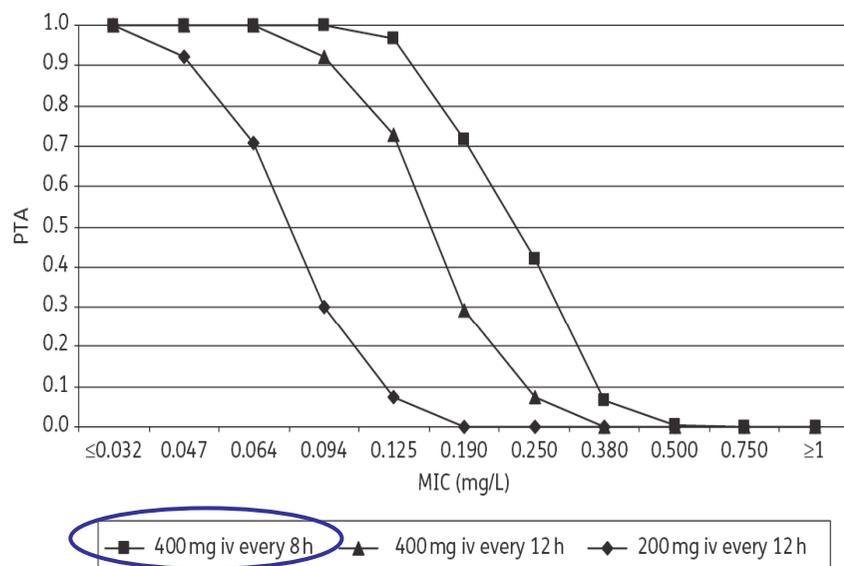
Sheryl A. Zelenitsky<sup>1,2\*</sup> and Robert E. Ariano<sup>1,2</sup>



# Support for higher ciprofloxacin AUC<sub>24</sub>/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**

**JAC 2010;65: 1725**

## Comment administrer pipéracille/tazo ?

- **Bactéricidie temps-dépendante, effet inoculum, pas d'EPA → 4g/ 6h minimum (pour PAVM)**

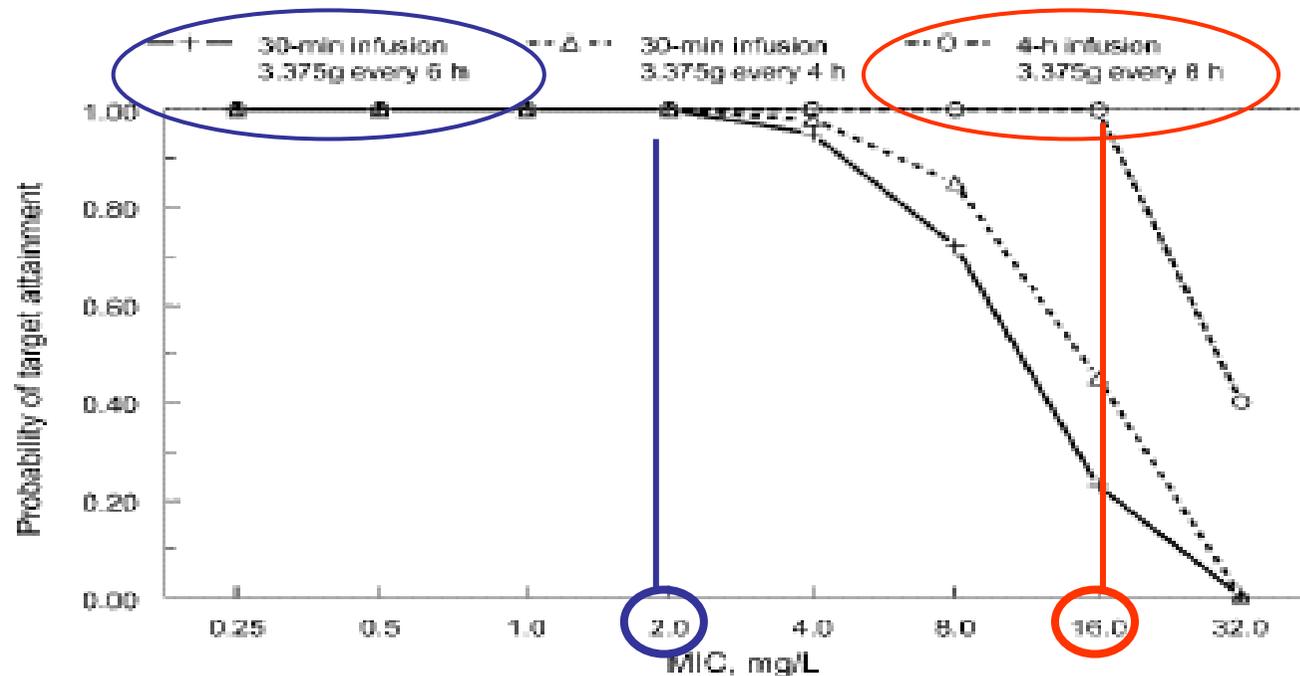
# Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

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>

- Etude de cohorte de 194 pts, infection à *P. aeruginosa*
- Deux périodes d'étude:
  - 2000-2002: 3.375 g iv en 30 min toutes les 4 à 6 h
  - 2002-2004: 3.375 g iv en 4h toutes les 8 h



Cible : 50% T > CMI

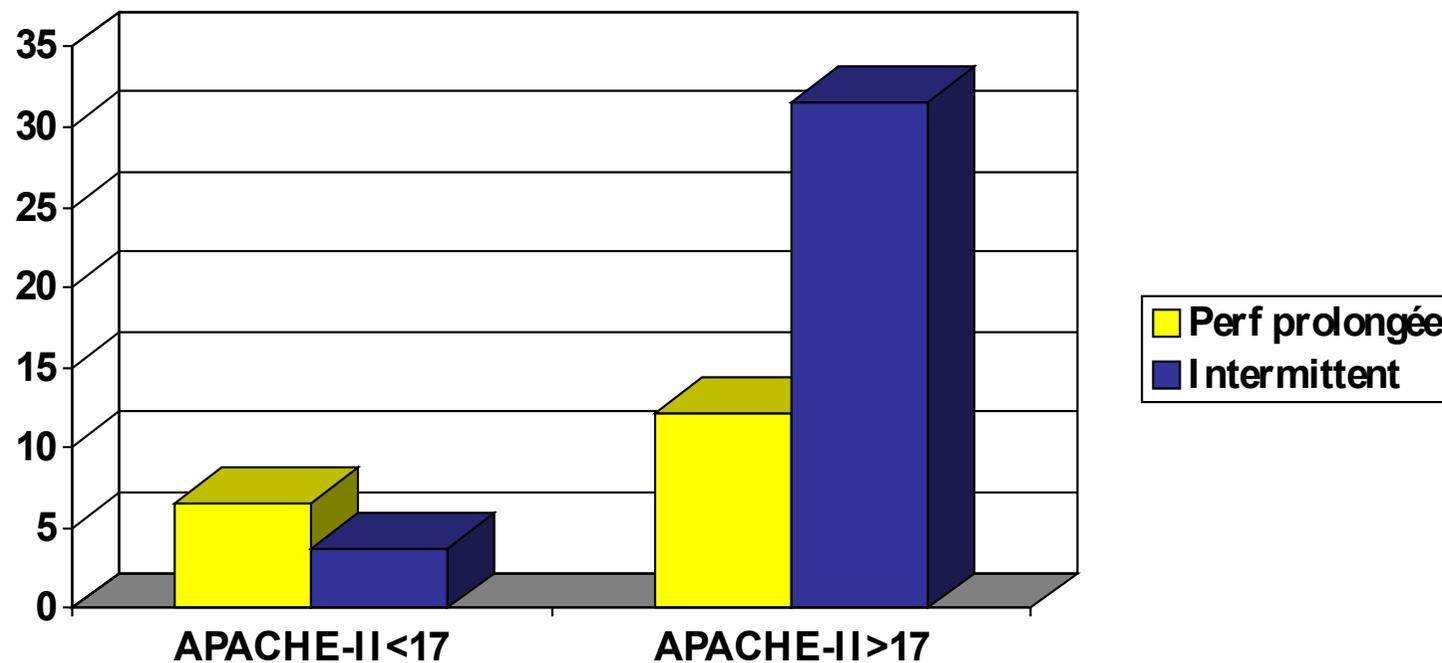
# Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

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 (%)

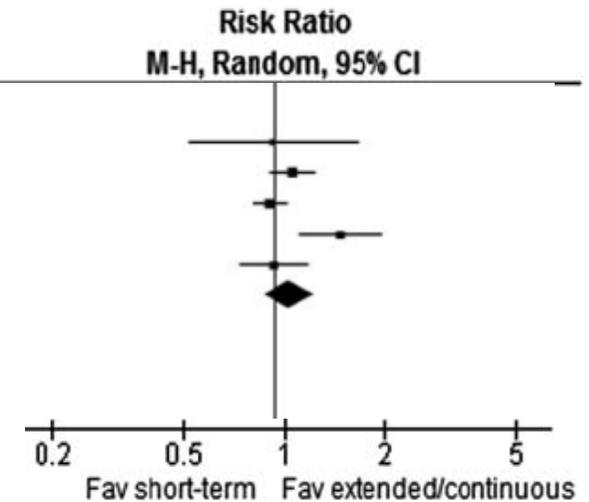


## Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

- **Méta-analyse :14 études, 1 229 pts**
  - 3 études contrôlées randomisées**
  - 3 études prospectives non randomisées**
  - 8 études rétrospectives**
- **Pipéracilline/tazobactam**
  - 7 études, 806 pts**
  - 2 études contrôlées randomisées (PAC/HAP et IIA)**
- **Pipéracilline/tazobactam ou méropénème**
  - 1 étude rétrospective (infections en ICU), 121 pts**

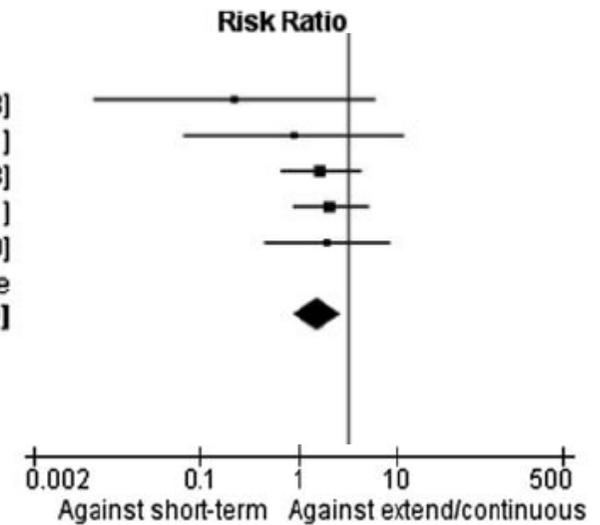
## Pipéracilline/taz : guérison clinique

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</b>	<b>[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	
	Success	Total	Success	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 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</b>	<b>[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)							



## J4

- **Résultat LBA : *P. aeruginosa* multi-S**
  - ➔ **relais ticarcilline (désescalade +++)**  
**+**  
**ciprofloxacine (association 2-5 j)**

## J5

- **Toujours intubation/ventilation**
- **Pose CVC (difficulté d'abord vasculaire)**

## J12

- **Arrêt des antibiotiques**
- **Sevrage de ventilation mécanique en cours**

## **J14**

- **Choc septique (remplissage, noradrénaline)**

- **Epanchement pleural G**

**Nouvelle image radio**

**Détérioration gazométrique**

- **LBA**

- **direct : nbx polynucléaires**

- nbx BGN**

- > 3 % cellules infectées**

- **Hémocultures**

**Antibiothérapie ?**

**J14**

**méropénème 2 g x 3/24 h**

**+**

**tobramycine 8 mg/kg x 1/24 h**

**J15**

**• Identification germes LBA**

***P. aeruginosa***

**Poursuite méropénème**

**+**

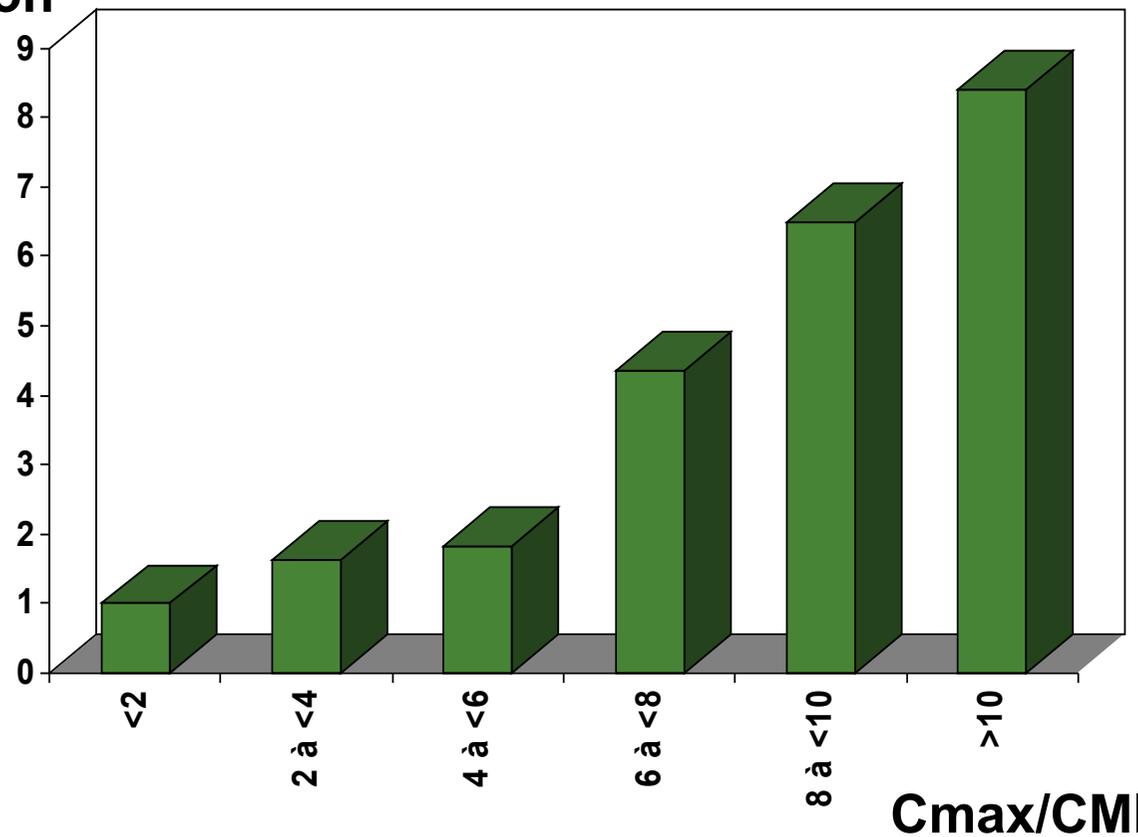
**tobramycine**

## Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$

# Aminosides : relation Cmax/CMI et guérison clinique

RR de guérison clinique



*Moore JID 1987; 155 : 93-99*

## Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

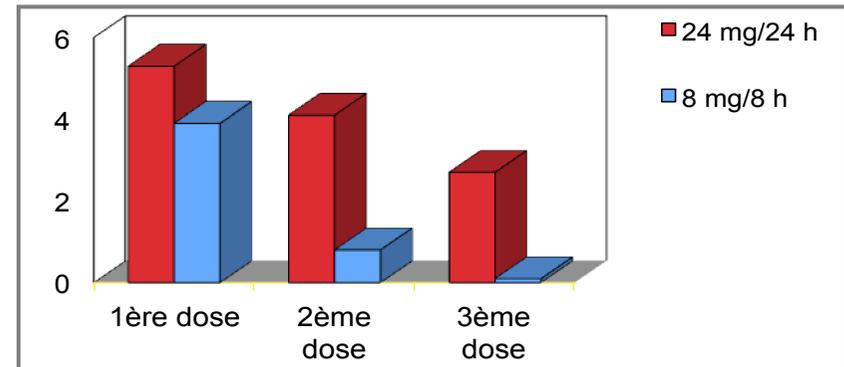
- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) → pic/CMI = 8 à 10
- EPA (temps entre le moment où Cser devient inférieure à la CMI et la recroissance bactérienne)  
**2 à 4 h *in vitro*, x 2 à 10 *in vivo***

## Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$
- EPA (temps entre le moment où Cser devient inférieure à la CMI et la recroissance bactérienne)  
 $2 \text{ à } 4 \text{ h } \textit{in vitro}$ ,  $\times 2 \text{ à } 10 \textit{ in vivo}$
- **Phénomène de résistance adaptative à la 1<sup>ère</sup> dose (réduction vitesse de bactéricidie et EPA)**

# Résistance adaptative et aminoside (effet 1<sup>ère</sup> dose)

«Down régulation» du transport  
entre l'aminoside et sa cible  
ribosomiale chez les bactéries  
 survivantes après la 1<sup>ère</sup> dose  
 d'aminoside



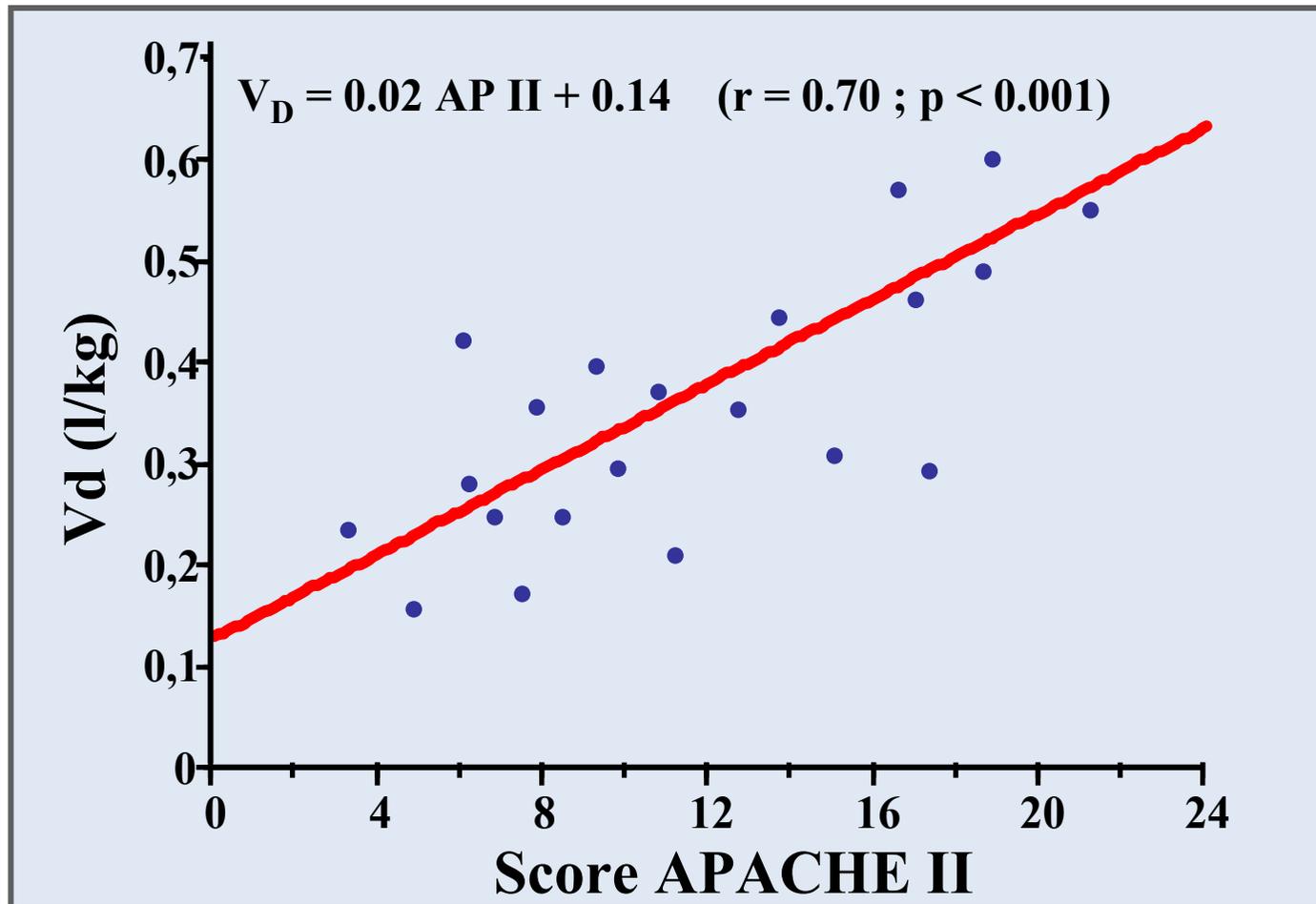
## Conséquences

- CMI augmente
- ⚡ vitesse de la bactéricidie et de l'EPA
- Réversible après 24h
- Implique principalement Pyocyanique et *E coli*

# Modalités d'administration

- **Dose unique journalière (IV 30 minutes)**
  - Pk/Pd
  - Gradient tissulaire
  - Toxicité comparable voire inférieure (saturation de la mégaline)
  - Emergence de résistance
- **Posologies variables (gravité du tableau clinique, du terrain et du germe identifié ou suspecté)**
  - Gentamicine/tobramycine/netilmicine**  
3-5 mg/kg/j → 7-8 mg/kg/j
  - Amikacine**  
15-20 mg/kg/j → 25-30 mg/kg/j

# Pk chez les patients de réanimation



*MARIK Anaesth Intens Care, 1993*

## En pratique

- **Gande majorité des prescriptions = probabiliste**
- **Dans toutes les situations où existe un risque de :**
  - **augmentation du Vd**
  - **souche avec une CMI augmentée**



**Utilisation des posologies les plus élevées**

**Gentamicine/tobramycine/netilmicine : 7-8 mg/kg/j**

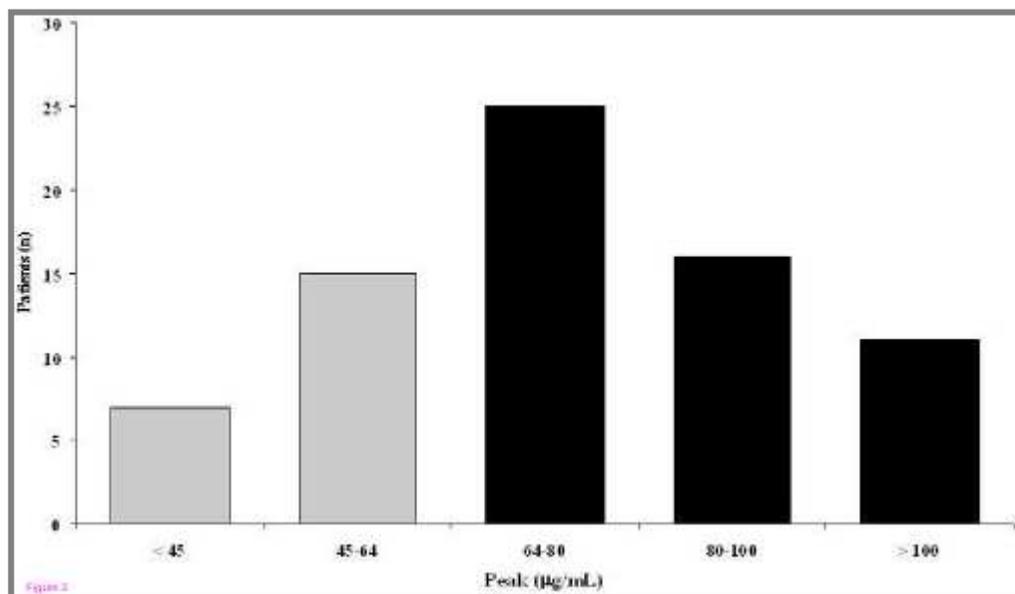
**Amikacine : 25-30 mg/kg/j**

**Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock**

***Crit Care 2010, 14:R53***

**Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>, Herbert Spapen<sup>3</sup>, Thierry Dugernier<sup>4</sup>,  
Isabelle Delattre<sup>5</sup>, Brice Layeux<sup>6</sup>, Daniel De Backer<sup>1</sup>, Xavier Wittebole<sup>2</sup>, Pierre  
Wallemacq<sup>5</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup>, Frédérique Jacobs<sup>6,\*</sup>**

- 74 pts ICU, sepsis sévère ou choc septique
- AMK 25 mg/kg en 30 min **calculé sur poids total**
- Pic 30 min après fin perfusion



**Seuls 70 % des pts  
C<sub>max</sub> ≥ 64 mg/l  
(8 x breakpoint sup)**

**Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock**

***Crit Care 2010, 14:R53***

**Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>, Herbert Spapen<sup>3</sup>, Thierry Dugernier<sup>4</sup>,  
Isabelle Delattre<sup>5</sup>, Brice Layeux<sup>6</sup>, Daniel De Backer<sup>1</sup>, Xavier Wittebole<sup>2</sup>, Pierre  
Wallemacq<sup>5</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup>, Frédérique Jacobs<sup>6,\*</sup>**

**Suivant le mode de calcul utilisé/déterminer la posologie  
si objectif = pic  $\geq$  60 mg/l**

**Poids total  
Objectif atteint**

**54 % si BMI < 20**

**64 % si BMI 20-25**

**89 % si BMI > 30**

**Simulation/poids idéal**



**Objectif atteint  
seulement chez 47 % des pts**

**Si on utilise le poids corrigé  
(poids idéal + 0.43 x surcharge)**



**Persistance du risque de sous dosage**

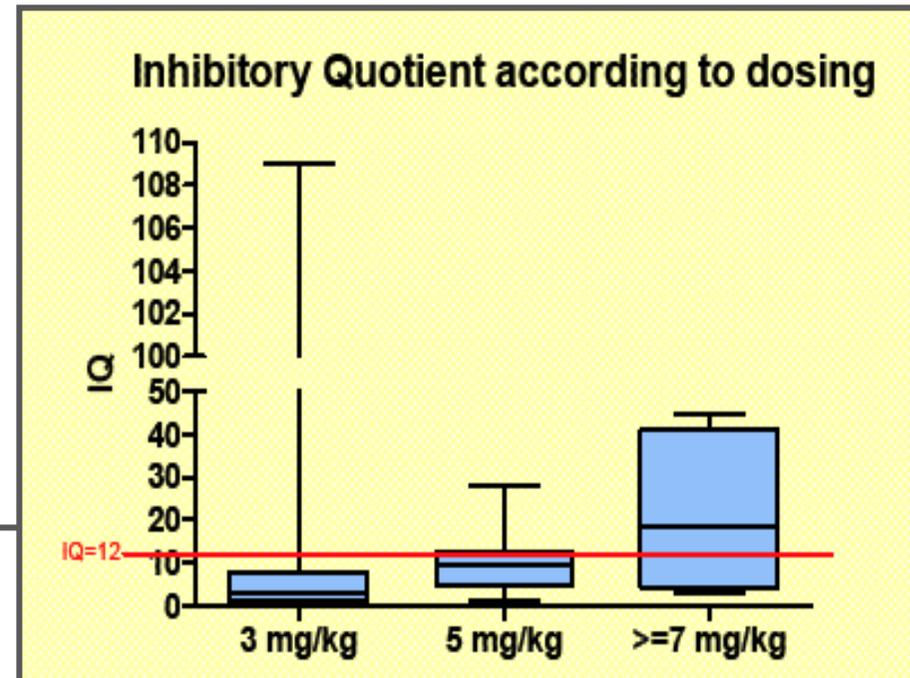
# Pharmacologic Assessment of Guidelines on Gentamicin Use in Infective Endocarditis

G. Beraud, A. Elsendoorn, C. Landron, C. Plouzeau, G. Le Moal, C. Godet, C. Burucoa, F. Roblot\*  
University Hospital of Poitiers, POITIERS, France  
\* INSERM 1070

ICAAC 2012

- 33 endocardites
- *Staphylococcus aureus* : 5
- *Enterococcus sp* : 7
- *Streptococcus sp* : 16

- Avec genta : 5 mg/kg
- Pic/CMI > 12
  - *Staphylococcus aureus* : 70 %
  - *Enterococcus sp* : 0
  - *Streptococcus sp* : 22 %
- Pas de différence significative DUJ et 2 injections/j

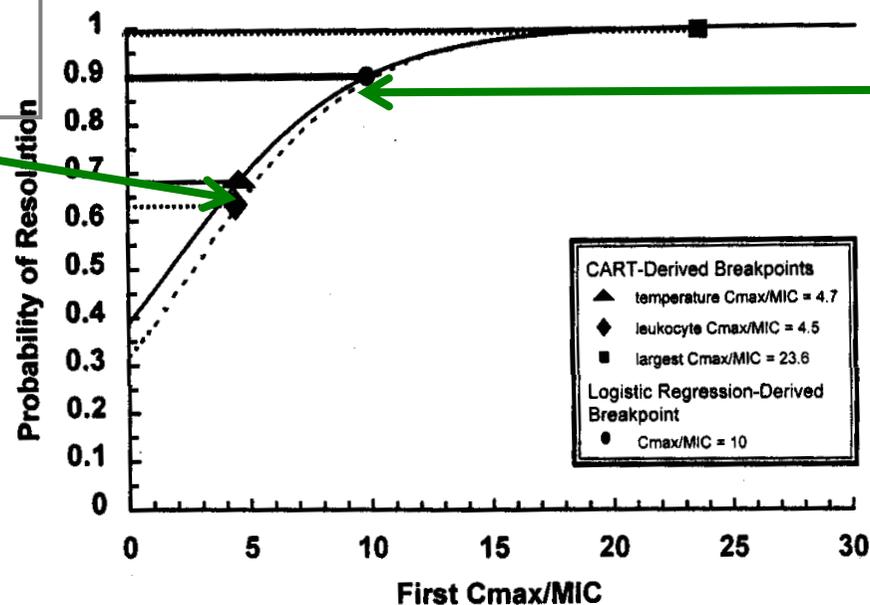


# Surveillance

- **Durée < 3 jours**
  - **Aucun dosage même si insuffisance rénale**
- **Patient sévère**
  - **Dosage du 1<sup>er</sup> pic plasmatique**

# Probabilité de réponse thérapeutique en fonction du premier $C_{max}/CMI$

Succès à J7 60%  
si 1<sup>er</sup> Pic/CMI = 5



Succès à J7 90% de  
si 1<sup>er</sup> Pic/CMI  $\geq 10$

FIG. 3. Probability of therapeutic response by day 7 of aminoglycoside therapy by using first  $C_{max}/MIC$  as the predictor variable: comparison of logistic regression- and CART-derived breakpoints. —, temperature resolution data; - - -, leukocyte count resolution data; —, temperature resolution and leukocyte count resolution probability as determined by logistic regression analysis.

# Surveillance

- **Durée < 3 jours**  
Aucun dosage même si insuffisance rénale
- **Patient sévère**  
Dosage du 1<sup>er</sup> pic plasmatique
- **Durée > 5 jours**  
Dosage de résiduelle après 48h puis deux fois/semaine  
Surveillance fonction rénale

# Objectifs de concentration

- Probabiliste : germe et *a fortiori* CMI inconnus



Pour atteindre objectif Pk/Pd ( $Pic = 8 \times CMI$ )



Prendre les breakpoint sup  
(Genta tobra, netil : 4 mg/l , AMK : 8 mg/l)

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

- Si CMI connu objectif :  $Pic = 8 \times CMI$

# 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 diminuer l'exposition et donc le risque d'accumulation)

## EER continue

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

# Comment prescrire les carbapénèmes ?

- $\beta$ -lactamines  $\Leftrightarrow$  activité T - dépendante  
Efficacité microbio et clinique max si :

**Arguments en faveur de la perfusion  
prolongée ou continue**

- Diffusion adéquat dans la majorité des organes...  
**MAIS** : variations individuelles +++  
concentrations variables selon les études  
💣 si CMI > 1 mg/l : risques concentrations  
tissulaires insuffisantes, tout en restant au dessous  
des concentrations critiques



**Probabilités d'échec augmentent (*Pseudomonas* +++)**

# Perfusion prolongée ... ?

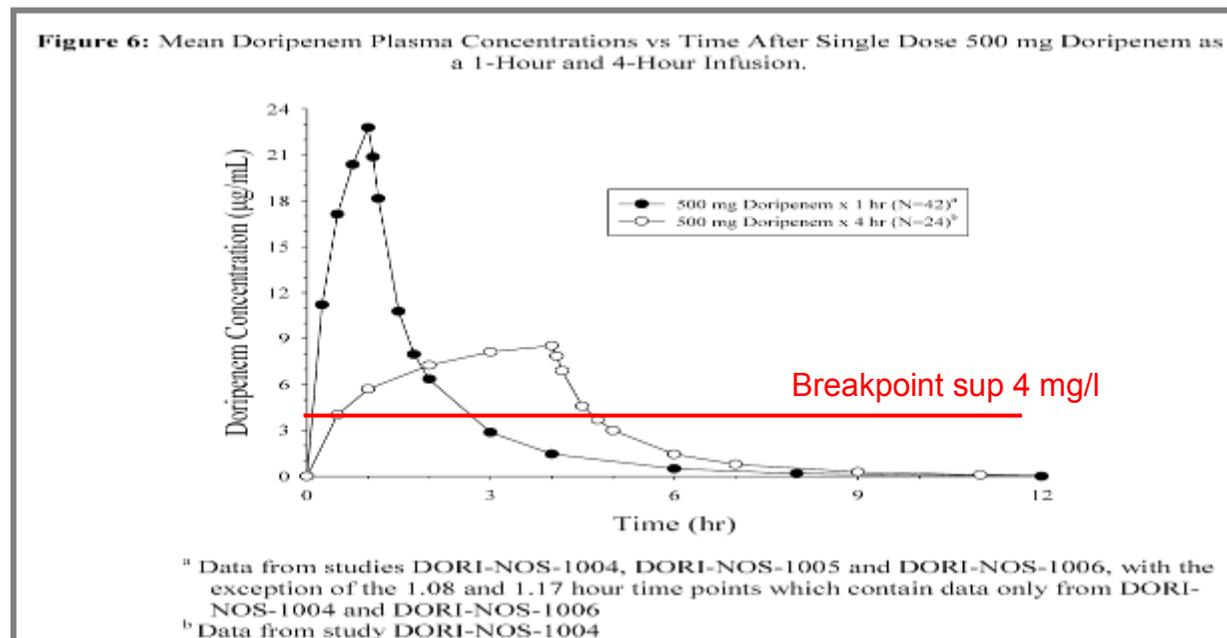
## Doripénème

- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?

# Perfusion prolongée ... ?

## Doripénème

- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?
- Intérêt de la perfusion prolongée (4 h)

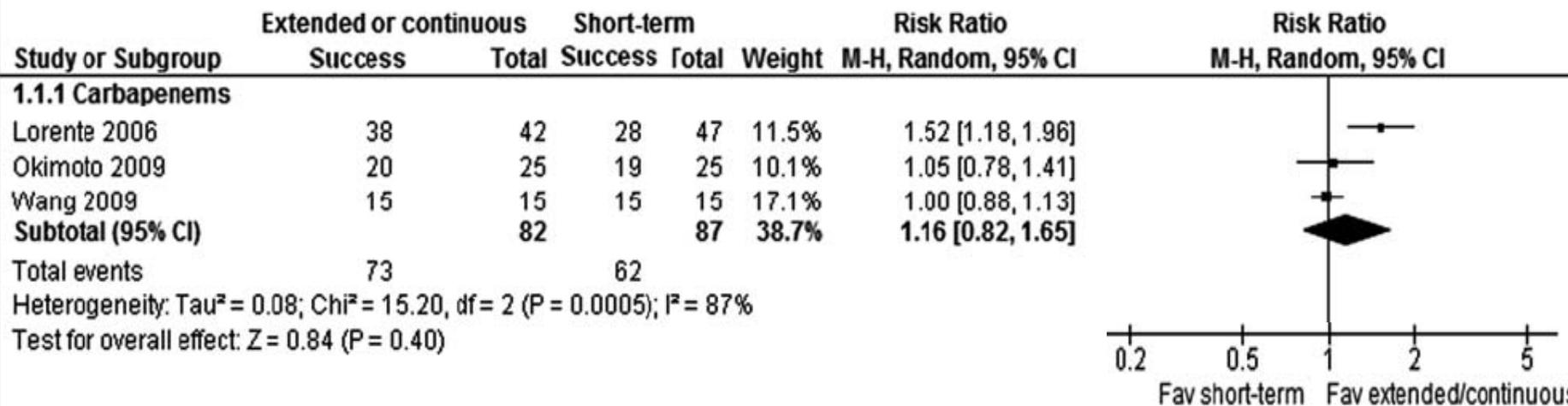


# Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

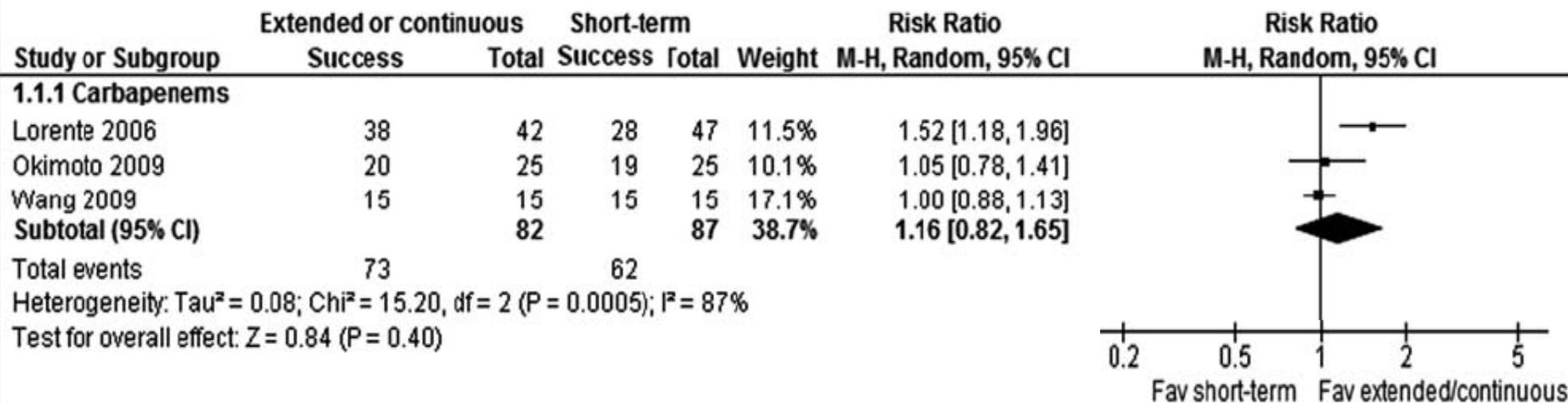
- **14 études, 1 229 pts**  
**Seulement 3 études contrôlées randomisées**
- **Carbapénèmes**  
**6 études, 302 pts**  
**1 seule étude contrôlée randomisée (20 PAVM)**

<b>PAVM</b>	<b>189</b>	
<b>PAC</b>		<b>50</b>
<b>Pneumonie sévère</b>		<b>42</b>
<b>Bactériémie</b>	<b>71</b>	

## Guérison clinique



## Guérison clinique



## 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>73</b>	<b>82</b>	<b>62</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 Carbapenems</b>							
Esterlysin							
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>	

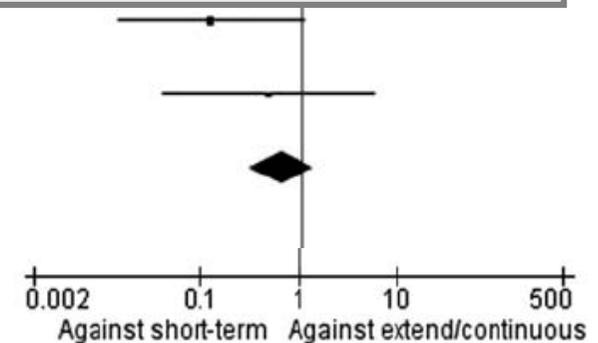
Total events

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)



# Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients

Florian Thalhammer<sup>a\*</sup>, Friedericke Traummüller<sup>a</sup>, Ibrahim El Menyawi<sup>a</sup>, Michael Frass<sup>b</sup>,  
 Ursula M. Hollenstein<sup>a</sup>, Gottfried J. Locker<sup>b</sup>, Brigitte Stoiser<sup>b</sup>, Thomas Staudinger<sup>b</sup>,  
 Renate Thalhammer-Scherrer<sup>c</sup> and Heinz Burgmann<sup>a</sup>



1999; 43: 523

**Table II.** Pharmacokinetic parameters

Parameter (unit)	Intermittent administration (mean ± S.D.)	Continuous infusion (mean ± S.D.)
$k_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	0.32 ± 0.12	ND
$t_{1/2}$ (h)	2.4 ± 0.7	ND
$V_{SS}$ (L)	26.6 ± 3.2	25.9 ± 5.7
$C_{max}$ (mg/L)	110.1 ± 6.9	ND
$C_{min}$ (mg/L)	8.5 ± 1.0	ND
$C_{ss}$ (mg/L)	ND	11.9 ± 5.0
<b>AUC<sup>a</sup> (mg/L · h)</b>	<b>193.8 ± 21.1</b>	<b>117.5 ± 12.9</b>
$Cl_{tot}$ <sup>a</sup> (L/h)	9.4 ± 1.2	7.7 ± 1.4

<sup>a</sup> $P < 0.05$ .

## Vraiment T - dépendants ?

- Bactéricidie plus rapide et supérieure à celle des autres  $\beta$ -lactamines
- ↗ effet avec ↗ des doses
- EPA (8 à 10 h *in vivo* sur *P. aeruginosa*)
- Le coefficient de corrélation efficacité/temps est de l'ordre de 70 % (autres  $\beta$ -lactamines : coef > 95 %)



### Caractéristiques des AB concentration-dépendants

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

*Louie IDSA 2007, Egushi ICAAC 2007*

*Mitropoulos ICAAC 2008, Muller-Serieys ICAAC 2008*

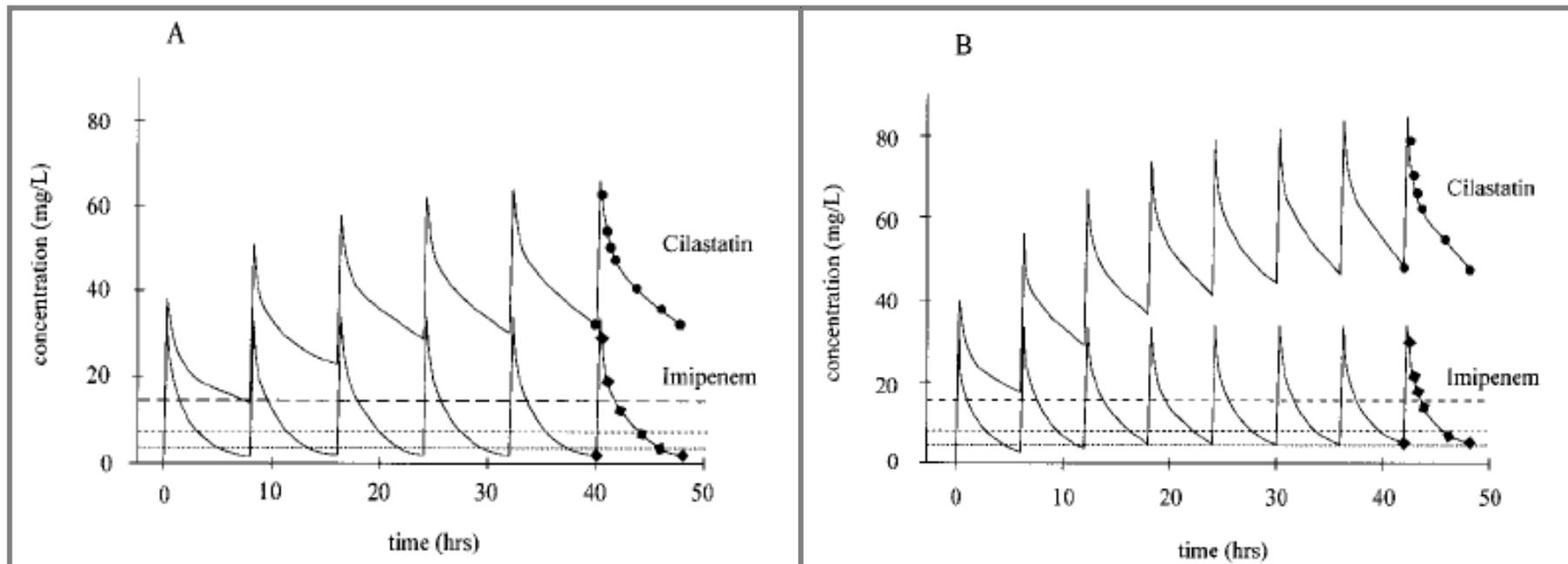
## En pratique...?



- Perf 1 h à priori équivalente à perf prolongée
- 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)
  - harmonisation européennes récentes des RCP
  - méropénème : 2 g x 3/24 h pour tout patient grave et si suspicion *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter*
  - imipénème 1 g x 4 pour patient sévère

# Imipenem/cilastatin et insuffisance rénale

**Clearance totale**  
**imipénème  $122 \pm 29$  ml/min**  
**cilastatine  $29 \pm 14$  ml/min**



*Tegeder | AAC 1997*

# J16 : antibiogramme du *P. aeruginosa*

	J14 LBA			
Germe	<i>P aeruginosa</i>			
Ticar/Pipé	S			
Pipéra/Tazo	S			
Cefta	S			
Céfépime	S			
Imipéneme	R			
Tobramycine	S			
Amikacine	S			
Cipro	R			
Coli				
Fosfo	R			
Rifampicine	S			

**Ceftazidime**  
**2 g en bolus**  
**puis 6 g en continu**  
**+**  
**poursuite tobramycine**  
**8 mg/kg x 1/24 h**

**Antibiothérapie ?**

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

- Temps  $>$  CMI prédictif de l'activité *in vivo*  
EPA peu marqué
- Valeur du T  $>$  CMI nécessaire varie en fonction de la sévérité de l'infection et du foyer :
  - T  $>$  CMI # 40 % : effet bactériostatique
  - T  $>$  CMI 100% et résiduelle # 4-5xCMI au site infectieux : bactéricidie optimale nécessaire dans infections sévères

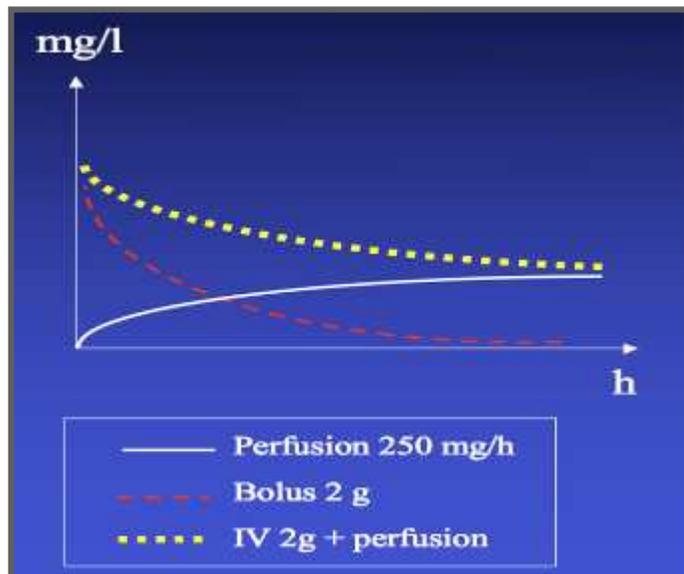
**Nécessité de C résiduelle  $\geq 4$  à 5 X CMI  
(50 % en interstitiel)**

- Importance du mode d'administration +++

## **Comment obtenir cet objectif...?**

- **Perfusion continue à Conc = 4 à 8 x CMI**
- **Fractionnement important des doses /6h**
- **Fractionnement moins important au prix d'une augmentation posologique**
- **Antibiotique à demi-vie longue : ceftriaxone**

## Comment obtenir cet objectif avec la ceftazidime ?



### Injection continue avec dose de charge de 2 g

- C plat atteinte + rapidement
- ⚡ délai nécessaire pour C ser > CMI
- ⚡ risque de sous dosage si VD ⚡
- ⚡ rapidité diffusion extravasculaire

- Equivalence clinique et Pk/Pd entre 2 g/8 h vs 4 g/24 h

C res = C plat = 25 à 30 mg/l

Si CMI à 2 ou à 4 mg/l → posologie OK

Si CMI à 8 mg/l → seuls 6 g/24 h permettent  
d'atteindre C plat = 40 mg/l = 5 x CMI

- Importance du dosage sérique

# Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections



S. L. C. E. Buijk<sup>a\*</sup>, I. C. Gyssens<sup>b</sup>, J. W. Mouton<sup>b,c</sup>, A. Van Vliet<sup>b</sup>, H. A. Verbrugh<sup>b</sup>  
and H. A. Bruining<sup>a</sup>

2002; 49:121

- **12 pts, péritonites graves**  
**Ceftazidime 1 g IV suivi de :**  
**1.5 g x 3/24 h vs 4.5 g en continu**

	% temps au dessus de 4 x CMI			
	Perfusion continue		Bolus intermittents	
CMI = 2mg/l	sérum	100 %	sérum	100 %
	exudat	100 %	exudat	88 %
CMI = 4mg/l	sérum	100 %	sérum	90 %
	exudat	92 %	exudat	44 %
CMI = 8mg/l	sérum	67 %	sérum	69 %
	exudat	45 %	exudat	6 %

# Comparison of Clinical Cure Rates in Adults with Ventilator-Associated Pneumonia Treated with Intravenous Ceftazidime Administered by Continuous or Intermittent Infusion: A Retrospective, Nonrandomized, Open-Label, Historical Chart Review

Clinical Therapeutics 2007

Leonardo Lorente, MD, PhD<sup>1</sup>; Alejandro Jiménez, PhD<sup>2</sup>; Salome Palmero, MD<sup>1</sup>;

- **Etude rétrospective, 121 PAVM**
- **Ceftazidime 2g/12h vs bolus 1g puis 4g/j + Tobra 7mg/kg x 1 +**
- **Pas de dosages plasmatiques ...**

Characteristic	Continuous Infusion	Intermittent Infusion	<i>P</i>
Cure, all VAP, n/N (%)	50/56 (89.3)	34/65 (52.3)	<0.001
Cure of VAP, by MIC of causative organism, n/N (%)			
≤2 µg/mL	35/38 (92.1)	28/45 (62.2)	<0.001
<u>4 µg/mL</u>	9/10 (90.0)	5/13 (38.5)	0.02
<u>8 µg/mL</u>	6/8 (75.0)	1/7 (14.3)	0.03

**Arrêt tobramycine après 3 injections**

**Poursuite ceftazidime 6 g/24 h**

**Ceftazidémie = 32 mg/l**

# Suite de l'histoire...

## J15-J20

- **Aucune amélioration**
- **Ponction pleurale à J20 : pus franc, drainage**  
**Pas de modification ATB**

## J20- J30

- **Bactériologie : même germe**
- **Amélioration progressive**
- **Arrêt ATB à J29 (13 j ceftazidime)**
- **Patient inextirpable de la VM**

# Suite de l'histoire...

**J33**

- **Détérioration clinique, radiologique et gazométrique**

**→ LBA : nbx leuco**

**BGN au direct**

**Antibiothérapie ?**

**Céfépime 2g x 3  
+  
AMK 30 mg/kg x 1**

# *P. aeruginosa*

	J14 LBA	J33 LBA		
Germe	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>		
Ticar/Pipé	S	R		
Tazo	S	R		
Cefta	S	R	<b>Antibiothérapie ?</b>	
Céfépime	S	I		
Imipénème	R	R		
Tobra	S	S		
Amiklin	S	S		
Cipro	S	R		
Coli		E-test : S		
Fosfo	R	R		
Rifampicine	S	S		

**Case hyperproduite ± pénicillinase  
Résistance non enzymatique à l'imipénème**

**CMI céfépime : 12**

### **Dosage**

**- Céfépime**

**pic : 136 mg/l**

**résiduelle : 18 mg/l**

**- AMK**

**pic (1<sup>ère</sup> dose) : 60 mg/l**

**résiduelle (3<sup>ème</sup> dose) : 1,8 mg/l**

**Céfépime 8 g en continu  
Amiklin 30 mg/Kg x1**

**Dosage céfépime 51 mg/l**

## Céfépime en continu ?

*Georges B Int J Clin Pharmacol 2005; 43: 360*

- 50 VAP ou bactériémies à BGN  
2g /12h            vs            bolus de 2g + 4g en continu

**Si CMI = 4 mg/l (breakpoint français)**

# Céfépime en continu ?

*Georges B Int J Clin Pharmacol 2005; 43: 360*

- 50 VAP ou bactériémies à BGN  
2g /12h vs bolus de 2g + 4g en continu

Si CMI = 4 mg/l (breakpoint français)

T > CMI = 72 %

T > CMI = 100 %

**Efficacité clinique idem**

# Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units

Juliana F. Roos<sup>1\*</sup>, Jurgen Bulitta<sup>2</sup>, Jeffrey Lipman<sup>3</sup> and Carl M. J. Kirkpatrick<sup>1</sup>



2006; 58:987

**Table 3.** Expected probabilities of target attainment (PTA expectation values) for intermittent administration versus continuous infusion of cefepime in ICU patients (the target chosen was 65% of unbound concentration above the MIC)

Dosing regimens	PTA expectation values (%)			
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
<b>Intermittent administration</b>				
1 g every 4 h (6 g/day)	95.3	95.3	82.6	57.9
2 g every 8 h (6 g/day)	95.8	95.8	84.9	61.1
1 g every 6 h (4 g/day)	91.9	91.9	69.5	41.5
2 g every 12 h (4 g/day)	78.9	78.9	53.6	28.2
1 g every 12 h (2 g/day)	66.1	66.1	35.5	11.6
<b>Continuous infusion with loading dose (0.5 g)</b>				
2 g/day	95.2	95.2	81.3	56.3
4 g/day	96.9	96.9	91.7	68.5
6 g/day	97.9	97.9	94.8	74.6

**Alors que cible n'est que 65 % T > CMI**

# Suite et fin (?) de l'histoire

- Disparition fièvre en 3 jours
- LBA de contrôle après 5 j de traitement : stérile
- Poursuite ATB :
  - AMK jusqu'à J43 (10 j)  
(surveillance +++ des dosages)
  - Céfépime jusqu'à J48 (15 j)  
Dosage après 5 j : 54 mg/l  
(pas de convulsions)

**J45** : extubation

**J50** : transfert en pneumo

# J60 : le retour

- **Tableau de sepsis grave**  
**GB 28 000/mm<sup>3</sup>**  
**Dégradation respiratoire**  
**Intubation/ventilation mécanique**
- **LBA : nbx leuco**  
**BGN au direct, > 4 % cellules infectées**

**Antibiothérapie ?**

**Colimycine 9 MU x 1**

**Puis 4,5 MU x 2**

**+**

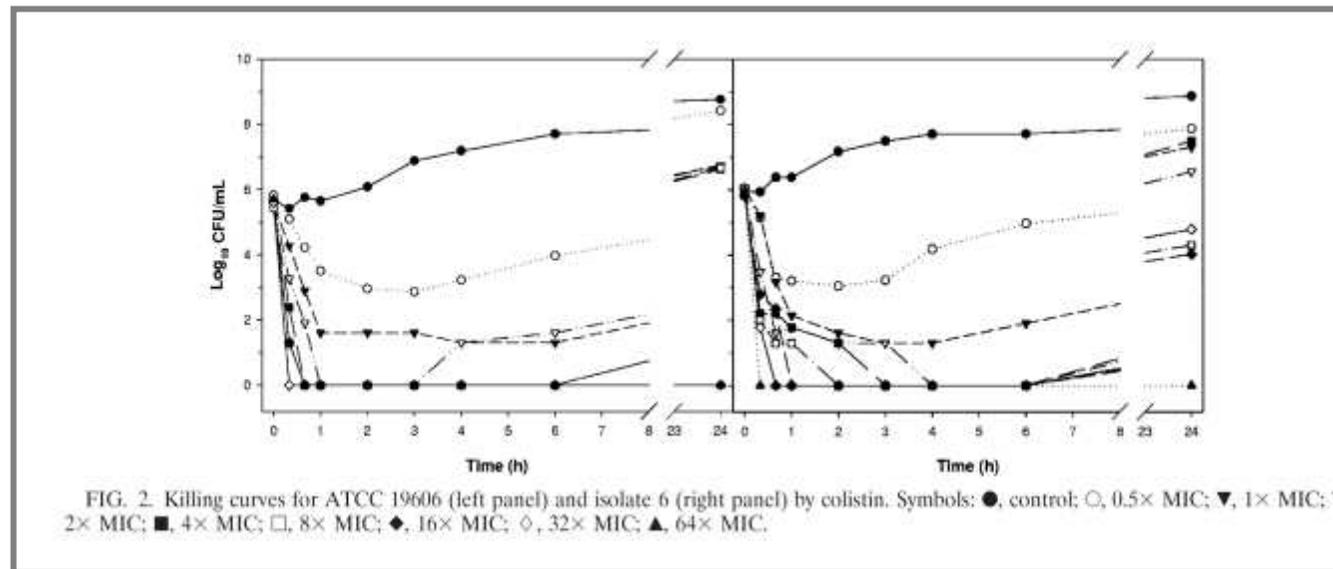
**AMK 30 mg/kg x 1**

# Colistine : activité microbiologique

- **Bactéricidie très rapide, conc. dépendante**

# Colistine : activité microbiologique

- Bactéricidie initiale très rapide avec diminution des UFC/ml après 5 min d'exposition



- Puis, une repousse survient...

# Colistine : activité microbiologique

... puis, une repousse survient :

- les bactéries survivantes ont une CMI ↗
- cette ↗ de CMI est stable dans le temps

*Poudyal JAC 2008*

- Mécanisme ?
  - induction de résistance
  - sélection d'une sous-population
- Phénomène non détectable par les tests standards

Mesure de la sensibilité : mesure CMI ou E-test  
Pas de monothérapie...si possible

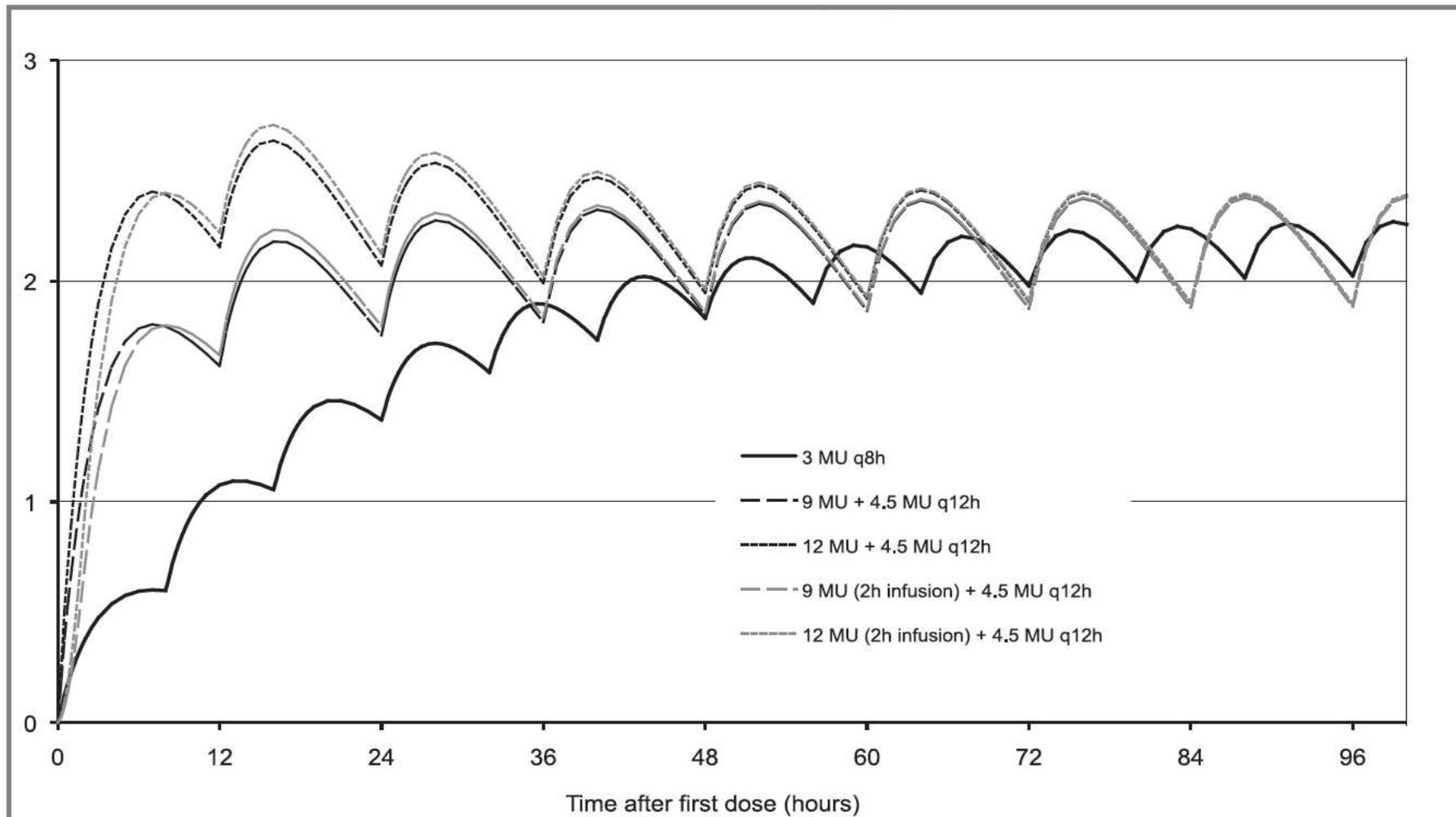
# Colistine : activité microbiologique

- Bactéricidie très rapide, conc. dépendante
- Pk/PD : C<sub>max</sub>/CMI  
ou plutôt AUC/CMI (*Durdhani AAC 2010*)
- EPA (?) :
  - peu marqué voire inexistant sur *K. pneumoniae*
  - prolongé (*in vivo* +++) sur *P. aeruginosa*  
*Acinetobacter spp*
- Effet inoculum : net pour *P. aeruginosa*
- Taux de mutation élevé 10<sup>-6</sup>- 10<sup>-7</sup>

*Li JAC 2001, Gunderson AAC 2003*  
*Dudhani ICAAC 2007, Bergen JAC 2008*  
*Bulitta AAC 2010*

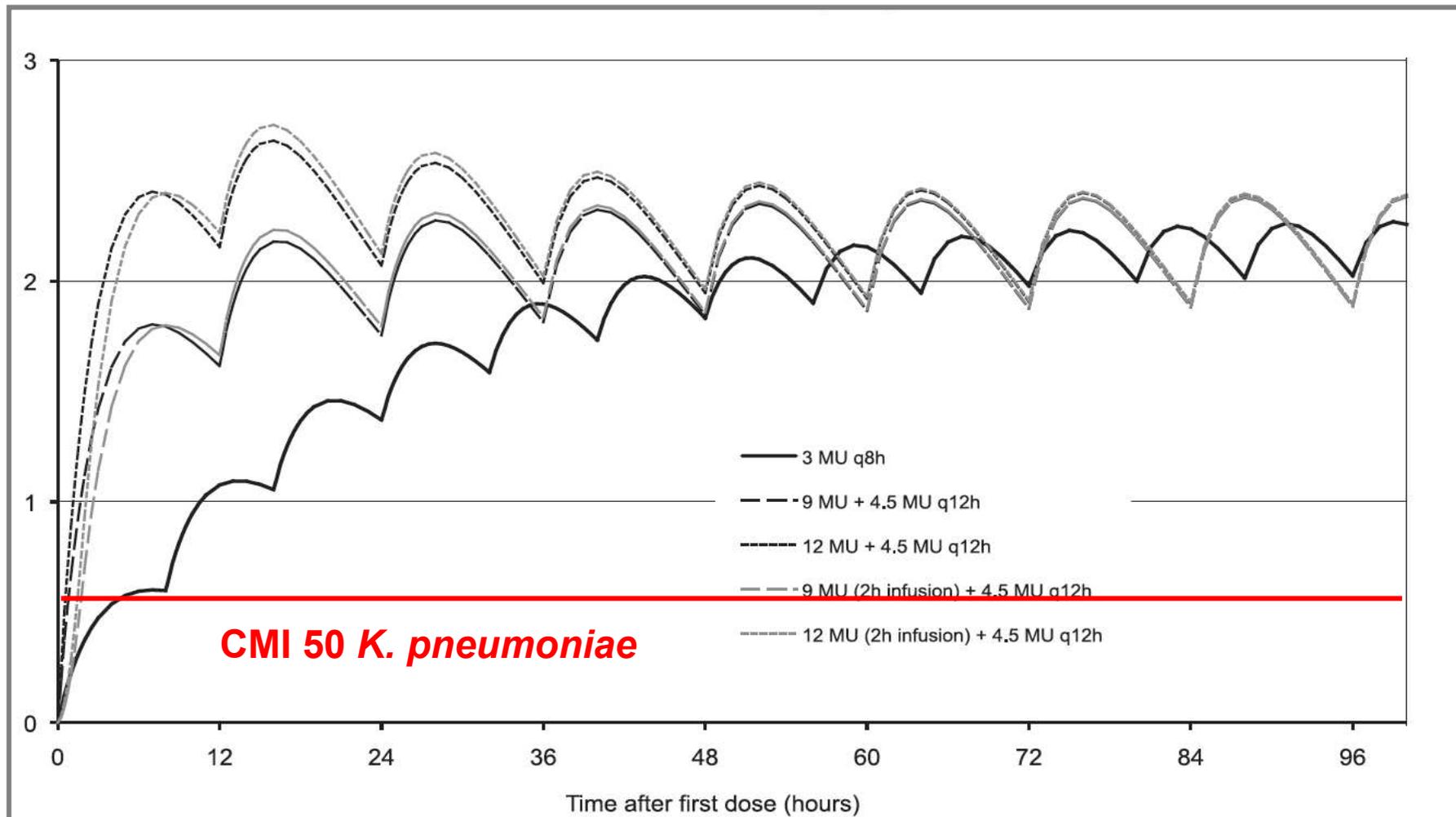
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>



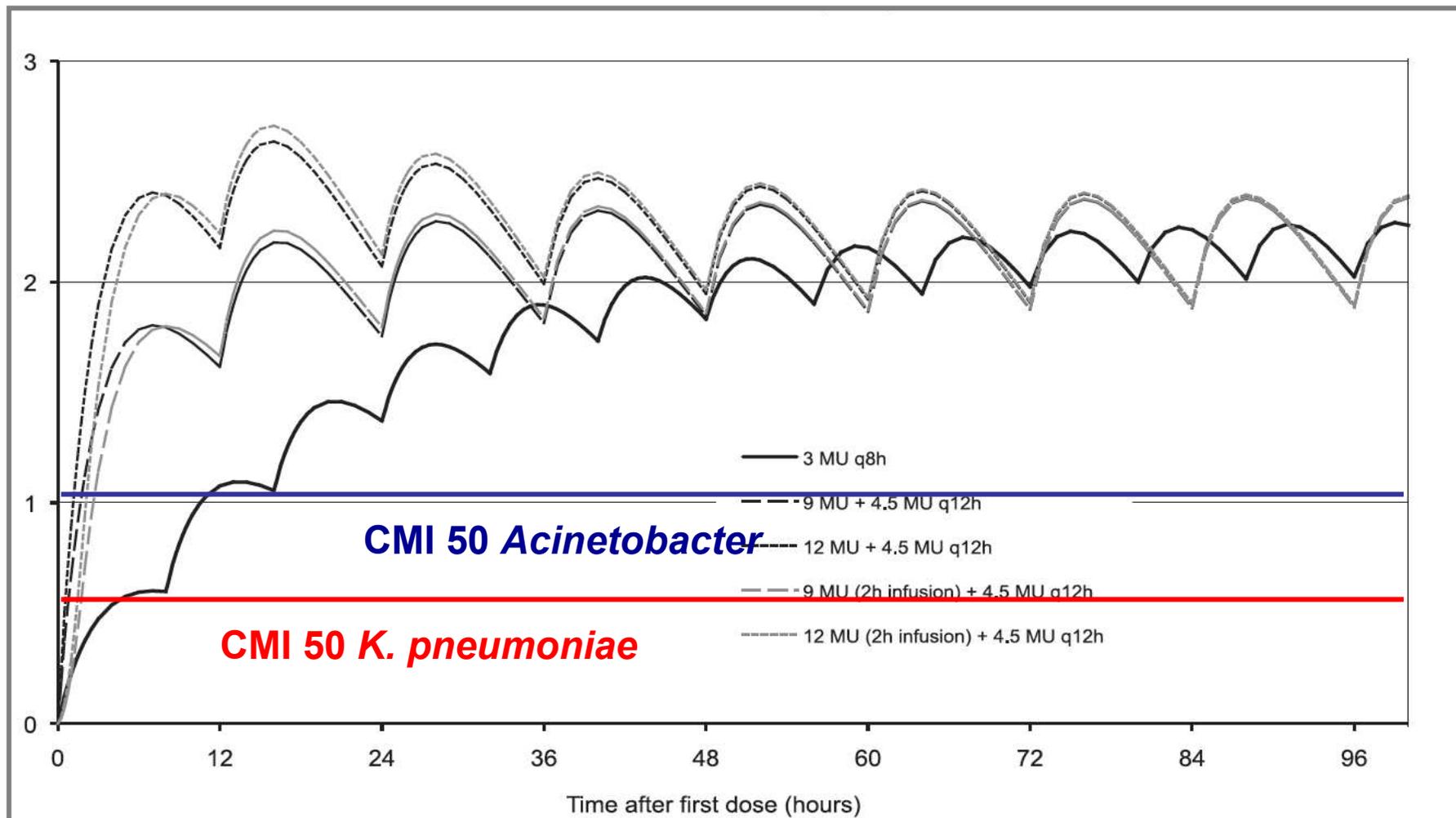
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>



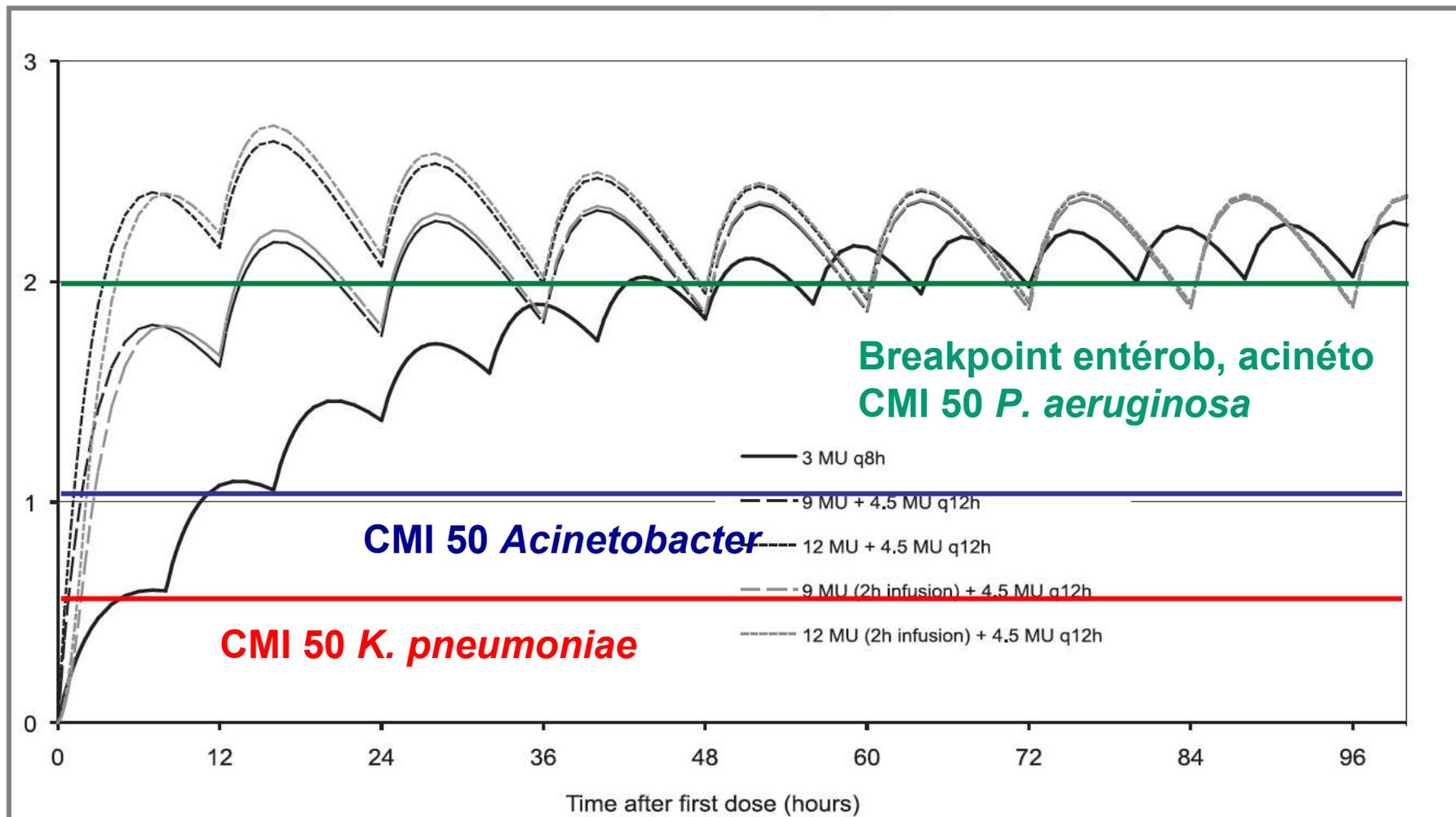
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>



# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>



# High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study

Lidia Dalfino,<sup>1</sup> Filomena Puntillo,<sup>1</sup> Adriana Mosca,<sup>2</sup> Rosa Monno,<sup>2</sup> Maria Luigia Spada,<sup>1</sup> Sara Coppolecchia,<sup>1</sup> Giuseppe Miragliotta,<sup>2</sup> Francesco Bruno,<sup>1</sup> and Nicola Brienza<sup>1</sup>

- **38 VAP ou septicémies à *A. Baumannii*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa***
- **Colistine : 9 MUI dose de charge  
4,5 MUI x 2/j**

- **Guérison clinique : 82,1%**
- **Ins rénale : 17,8 % (aucune nécessitant EER)  
Régression en 10 j après l'arrêt de la colistine**

- **Validation du modèle de Plachouras**

**Table 1. Patients' Characteristics and Clinical Features of Infectious Episodes Among 23 Infectious Episodes With and 5 Without a Favorable Response to Colistimethate Sodium Therapy**

Variable	CMS Response <sup>a</sup>	No CMS Response
Age (years), mean ± SD	62 ± 18	76 ± 3
Charlson comorbidity index, mean ± SD	2 (1.5)	3.2 (2.2) <sup>b</sup>
Surgical admission, No. (%) of patients	8/20 (40)	4/5 (80)
APACHE II score, mean ± SD	18 ± 6	25 ± 7 <sup>b</sup>
SOFA score, mean ± SD	7.6 ± 2	9.1 ± 2
ICU LOS (days)	56 (30–85)	75 (52–86)
ICU mortality, No. (%) of patients	5/20 (25)	5/5 (100) <sup>b</sup>
Infectious episodes, No. (%) of cases	23/28 (82.1)	5/28 (17.9)
Onset time of infection (days)	22 (12–47)	42 (23–54)
BSI, No. (%) of cases	13/23 (56.5)	5/5 (100)
BSI-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	13/13 (100)	0/5 <sup>b</sup>
VAP, No. (%) of cases	10/23 (43.5)	0/5
VAP-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	4/10 (40)	0/5 (0)
Clinical presentation, No. (%) of cases		
Severe sepsis	16/23 (69.5)	0/5 (0) <sup>b</sup>
Septic shock	7/23 (30.5)	5/5 (100) <sup>b</sup>
Daily CMS dose (MU/d)	8.5 (7.3–9)	7.7 (5–8.5)
Cumulative CMS dose (MU/course)	91 (61–122)	105 (17–142)
CMS monotherapy, No. (%) of courses	12/23 (52.2)	2/5 (40)
CMS treatment duration (days)	11 (10–14.5)	15.5 (7–21)

- Validation du modèle de Plachouras**

- Echecs : patients les plus graves (↗ VD..?)**

**Table 1. Patients' Characteristics and Clinical Features of Infectious Episodes Among 23 Infectious Episodes With and 5 Without a Favorable Response to Colistimethate Sodium Therapy**

Variable	CMS Response <sup>a</sup>	No CMS Response
Age (years), mean ± SD	62 ± 18	76 ± 3
Charlson comorbidity index, mean ± SD	2 (1.5)	3.2 (2.2) <sup>b</sup>
Surgical admission, No. (%) of patients	8/20 (40)	4/5 (80)
APACHE II score, mean ± SD	18 ± 6	25 ± 7 <sup>b</sup>
SOFA score, mean ± SD	7.6 ± 2	9.1 ± 2
ICU LOS (days)	56 (30–85)	75 (52–86)
ICU mortality, No. (%) of patients	5/20 (25)	5/5 (100) <sup>b</sup>
Infectious episodes, No. (%) of cases	23/28 (82.1)	5/28 (17.9)
Onset time of infection (days)	22 (12–47)	42 (23–54)
BSI, No. (%) of cases	13/23 (56.5)	5/5 (100)
BSI-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	13/13 (100)	0/5 <sup>b</sup>
VAP, No. (%) of cases	10/23 (43.5)	0/5
VAP-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	4/10 (40)	0/5 (0)
Clinical presentation, No. (%) of cases		
Severe sepsis	16/23 (69.5)	0/5 (0) <sup>b</sup>
Septic shock	7/23 (30.5)	5/5 (100) <sup>b</sup>
Daily CMS dose (MU/d)	8.5 (7.3–9)	7.7 (5–8.5)
Cumulative CMS dose (MU/course)	91 (61–122)	105 (17–142)
CMS monotherapy, No. (%) of courses	12/23 (52.2)	2/5 (40)
CMS treatment duration (days)	11 (10–14.5)	15.5 (7–21)

- **Validation du modèle de Plachouras**

- **Limitations**
  - **BMR mais CMI basses**
  - **Absence données Pk montrant que objectifs de C atteints**

**Table 1. Patients' Characteristics and Clinical Features of Infectious Episodes Among 23 Infectious Episodes With and 5 Without a Favorable Response to Colistimethate Sodium Therapy**

Variable	CMS Response <sup>a</sup>	No CMS Response
Age (years), mean ± SD	62 ± 18	76 ± 3
Charlson comorbidity index, mean ± SD	2 (1.5)	3.2 (2.2) <sup>b</sup>
Surgical admission, No. (%) of patients	8/20 (40)	4/5 (80)
APACHE II score, mean ± SD	18 ± 6	25 ± 7 <sup>b</sup>
SOFA score, mean ± SD	7.6 ± 2	9.1 ± 2
ICU LOS (days)	56 (30–85)	75 (52–86)
ICU mortality, No. (%) of patients	5/20 (25)	5/5 (100) <sup>b</sup>
Infectious episodes, No. (%) of cases	23/28 (82.1)	5/28 (17.9)
Onset time of infection (days)	22 (12–47)	42 (23–54)
BSI, No. (%) of cases	13/23 (56.5)	5/5 (100)
BSI-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	13/13 (100)	0/5 <sup>b</sup>
VAP, No. (%) of cases	10/23 (43.5)	0/5
VAP-associated pathogens, No. of isolates		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
Bacteriological clearance, No. (%) of cases	4/10 (40)	0/5 (0)
Clinical presentation, No. (%) of cases		
Severe sepsis	16/23 (69.5)	0/5 (0) <sup>b</sup>
Septic shock	7/23 (30.5)	5/5 (100) <sup>b</sup>
Daily CMS dose (MU/d)	8.5 (7.3–9)	7.7 (5–8.5)
Cumulative CMS dose (MU/course)	91 (61–122)	105 (17–142)
CMS monotherapy, No. (%) of courses	12/23 (52.2)	2/5 (40)
CMS treatment duration (days)	11 (10–14.5)	15.5 (7–21)

## *A. baumannii* + *P. aeruginosa*

R	J14 LBA	J33 LBA	J61 Hémoc	J60 LBA
Germe	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>	<i>A baumannii</i>	<i>P aeruginosa</i> + ( <i>A baumannii</i> )
Ticar/Pipé	S	R	R	R
Tazo	S	R	R	R
Cefta	S	R	R	R
Céfépime	S	I	R	R
Imipéneme	R	R	R	R
Tobra	S	S	R	R
Amiklin	S	S	R	R
Cipro	S	R	R	R
Coli		E test S	E test S	E test S
Rifampicine			S	S
Tigecycline			E test S	

**Antibiothérapie ?**

**Taux de mutation élevé  
+ mécanisme d'action**

**→ colistine et quoi ...?**

**Si CMI > 1 mg/l  
« il faut » une association...**

### **Nombreuses synergies**

- **$\beta$  -lactamines (ceftazidime ++)**
- **Rifampicine +++**
- **Glycopeptides**
- **Fosfomycine**
- **Tigécycline**

*Gunderson BW AAC2003, Rynn C CMI 1999*

*Kroeger LA AAC 2003, Cirioni O AAC 2003*

*Bratu R 2005*

*Timurkaynak F Int J Antimicrob Agents 2006*

*Fishbain CID 2010*

*Hornsey AAC 2011*

*Pournaras S IJAA 2011*

*Mayo Clin Proc 2011*

*Livermore DM IJAA 2011*

*Cho Y AAC 2012*

*Deris ZZ AAC 12*

*Ozbeck B JAC 2012*

*Corvec S AAC 2013*

...

## Restauration sensibilité des pénèmes

**7 souches de *P. aeruginosa* multi-résistantes  
(CMI aux carbapénèmes >16 µg/ml)**

- **Pré-exposition à colistine (4-24 µg/ml) pdt 30 min**
- **6/7 souches ont récupéré une sensibilité aux carbapénèmes (CMI ≤4 µg/ml)**
- **Action sur la paroi bactérienne ?**

*Ullman ICAAC 2009*

**En pratique → tester les associations**

## **Colistine en association : données cliniques**

- **Analyse rétrospective de 125 PAVM à KP-C**
  - **Colimycine + tigécycline + méropénème : facteur indépendant associé à la survie (OR 0.11)**  
*Tumbarello CID 2012*
- **Analyse rétrospective de 41 bactériémies à KP-C**
  - **Colimycine en association : facteur indépendant associé à la survie (OR 0.007)**
  - **Associations les plus utilisées : colimycine et/ou tigécycline + carbapénème**  
*Qureshi AAC 2012*

# **Colistine en association : données cliniques**

**En cours : 2 études multicentriques,  
randomisée, en double aveugle**

- **PAVM et/ou bactériémie**
- **A. baumannii carbapénème et ampi/sulbactam-R**  
**Entérobactéries carbapénème-R**  
**P. aeruginosa  $\beta$ -lactamines et carbapénème-R**
- **Colimycine/imipénème vs colimycine/placebo**
  - coli dose de charge 5 mg/kg puis 5 mg/kg/j
  - imipénème 500 mg x 6
- **Traitement 7-14 j**

**Poursuite colimycine  
+  
Rifampicine 10 mg/kg x 2**

## **Suite et fin de l'histoire**

- **Aggravation progressive**
  - **détérioration paramètres respiratoires**
  - **apparition instabilité hémodynamique**
- **J69 : décès**

# Quels objectifs Pk/Pd pour la vancomycine ?

**Pas de paramètre Pk/Pd clairement identifié**  
**Data contradictoires**

- **En fonction des études :**
  - pas de relation concentration/succès
  - pas de relation AUC ou résiduelle et survie
  - **relation AUC/CMI > 400 et succès clinique**

*Rybak ICCAC 1997*

*Moise-Broder Pharmacokinet 2004*

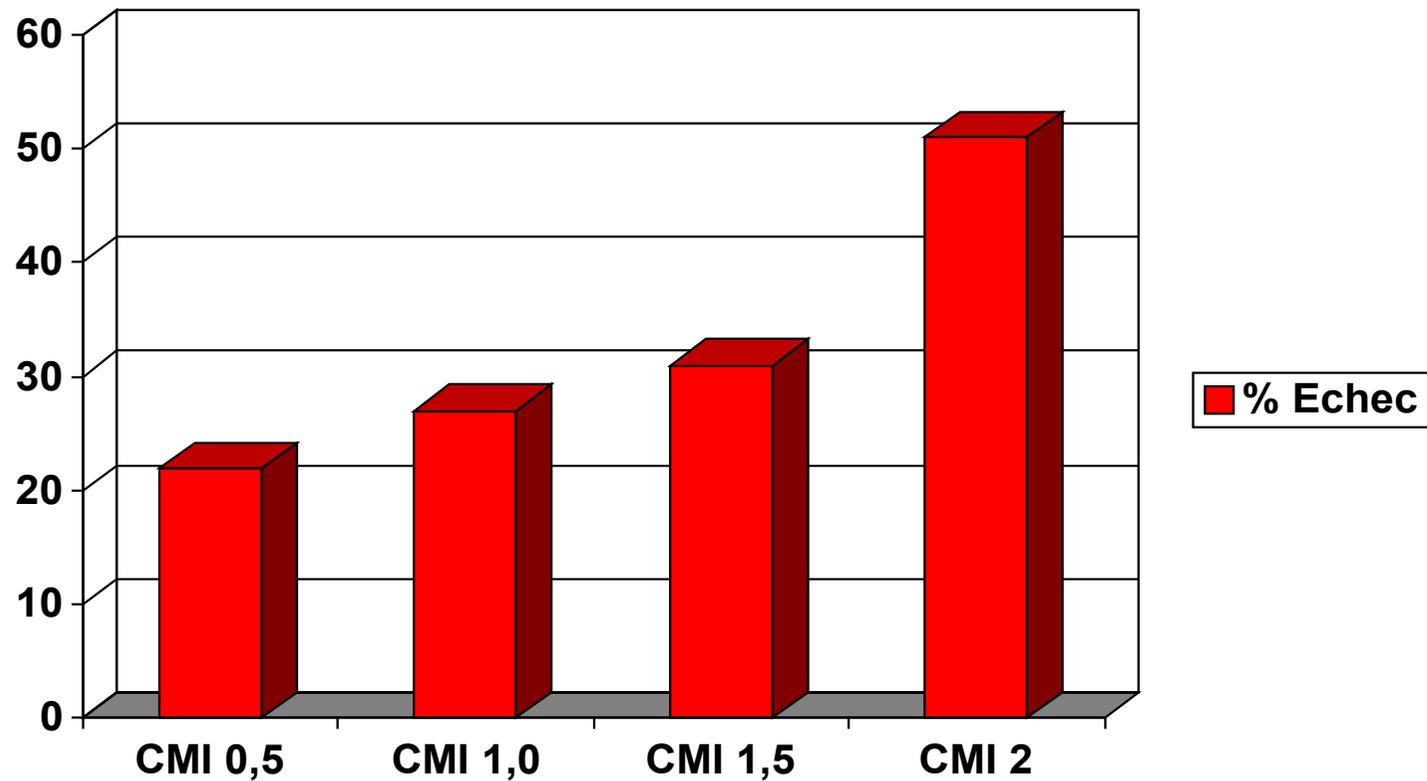
*Hidayat Arch Intern Med 2006*

*Rybak Am J Health Syst pharm 2011*

*Brown J AAC 2012*

# Relation CMI/échec clinique

**87 patients infectés à SARM**



*Moise-Broder CID 2004*

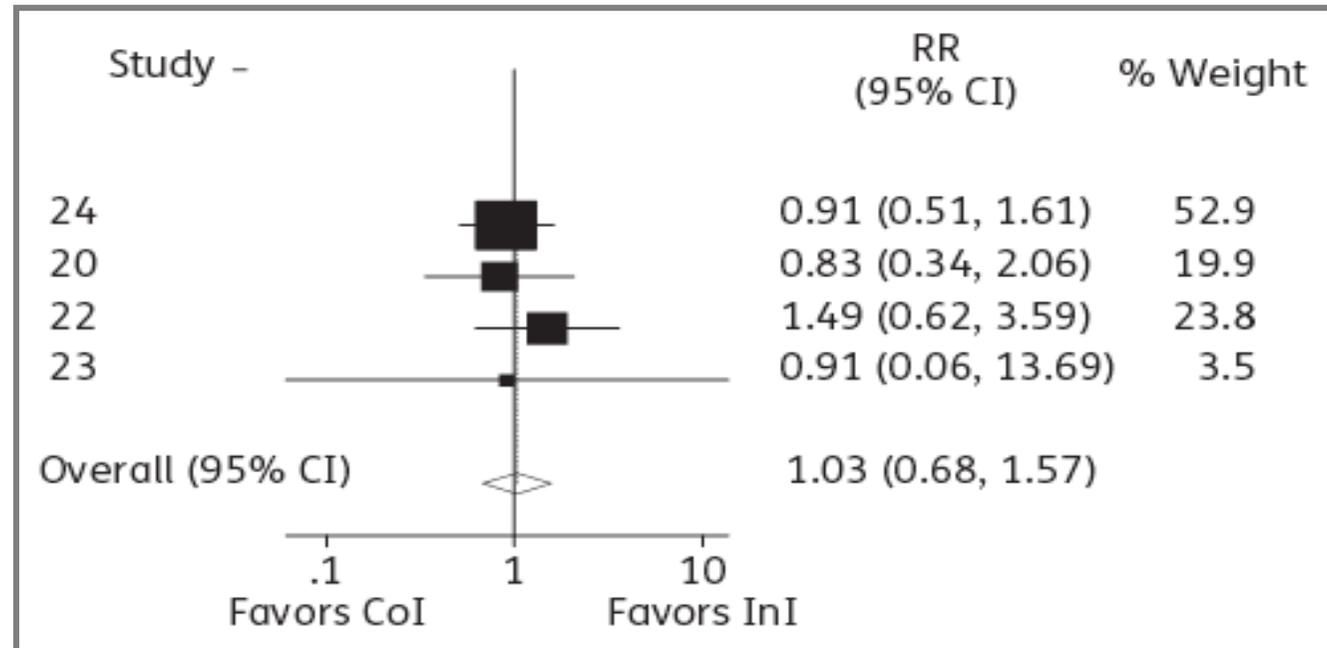
## Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis

- 5 études observationnelles + 1 RCT  
Perfusion continue (n=267) vs discontinue (n=176)

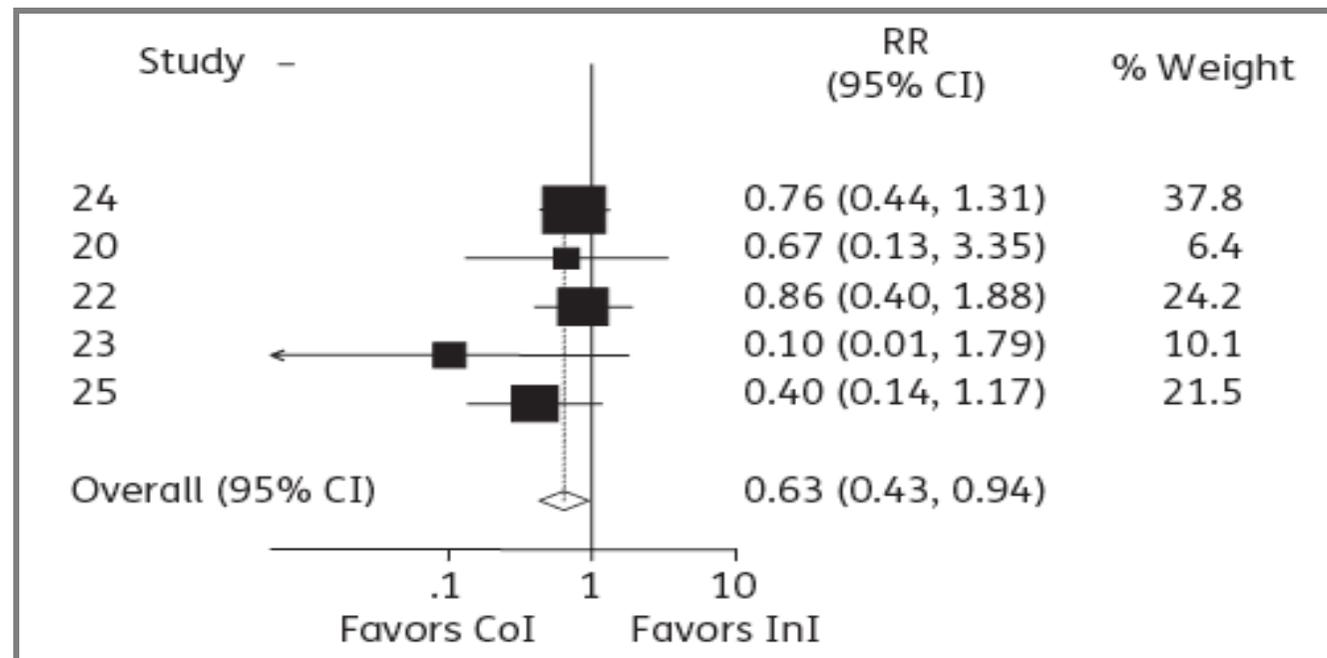
**Table 4.** Vancomycin serum drug exposure values in the included studies

Reference	Vancomycin serum concentration (mg/L), $\pm$ SD		AUC <sub>24</sub> (mg/L/h), $\pm$ SD	
	CoI (C <sub>ss</sub> )	InI (C <sub>min</sub> )	CoI	InI
Wysocki <i>et al.</i> <sup>20</sup>	24 $\pm$ 6	6 $\pm$ 8	—	—
Di Filippo <i>et al.</i> <sup>21</sup>	24 $\pm$ 4	30 $\pm$ 6	—	—
Wysocki <i>et al.</i> <sup>22</sup>	24 $\pm$ 8	15 $\pm$ 9	577 $\pm$ 120	653 $\pm$ 232
Vuagnat <i>et al.</i> <sup>23</sup>	26 $\pm$ 6	22 $\pm$ 9	—	—
Hutschala <i>et al.</i> <sup>24</sup>	25 $\pm$ 4	17 $\pm$ 5	529 $\pm$ 98	612 $\pm$ 213
Ingram <i>et al.</i> <sup>25</sup>	14 $\pm$ 6	10 $\pm$ 5	—	—

## Mortalité



## Ins rénale



# PAVM à *S. aureus* :

## facteurs pronostiques en analyse multivariée

Table 3. Odds ratios for intensive care unit (ICU) mortality in the multivariate analysis

Variable	ICU Mortality	
	Full Cohort (n = 150) OR (95% CI)	VAP-ORSA (n = 75) OR (95% CI)
VAP-ORSA	3.8 <sup>a</sup> (1.05–14.1)	—
Bacteremia by ORSA	NS	4.4 <sup>a</sup> (1.1–17.5)
Vancomycin in continuous infusion	—	0.22 <sup>a</sup> (0.05–0.8)
Trauma	NS	NS

# Vancomycine: quelle cible ?

- **Administration intermittente**  
résiduelle 15 à 20 mg/l
- **Perfusion continue**  
plateau 20 à 25 mg/l

**Recommandations... sans « preuve »**

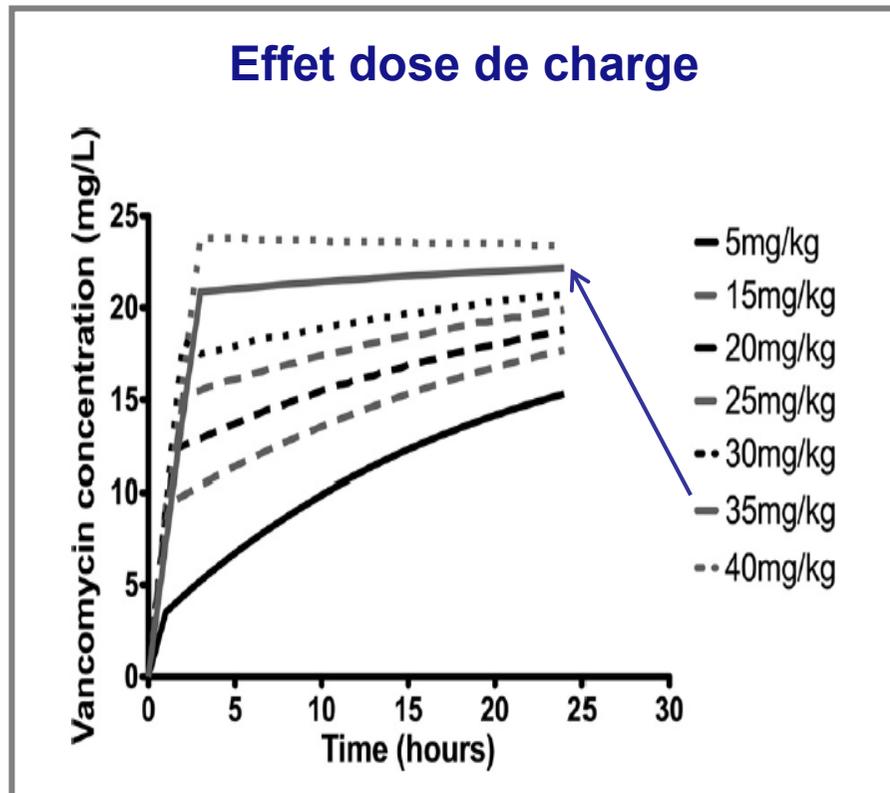
*Rybak Am J Health Syst Pharm 2011  
Cataldo MA JAC 2012  
Vandecasteele SJ JAC 2013*

# 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



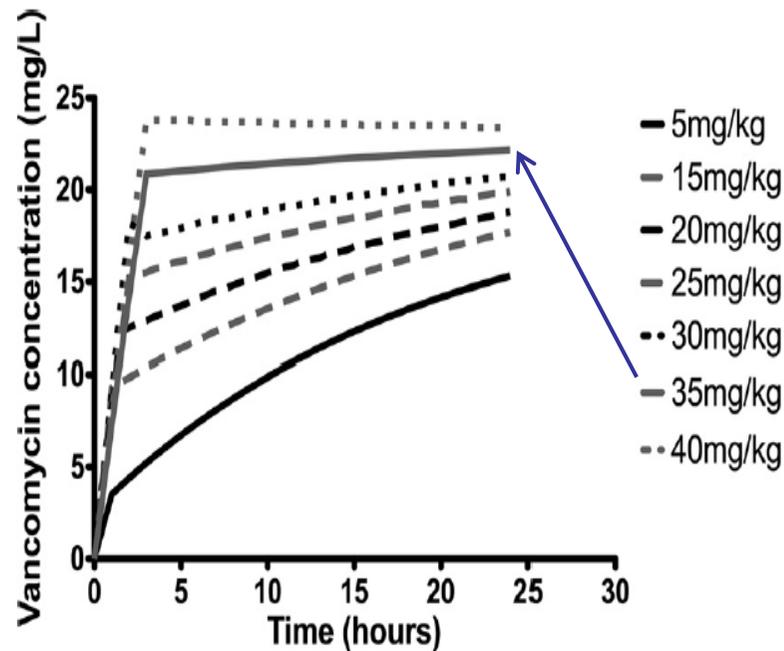
# Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens<sup>▽</sup>

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>

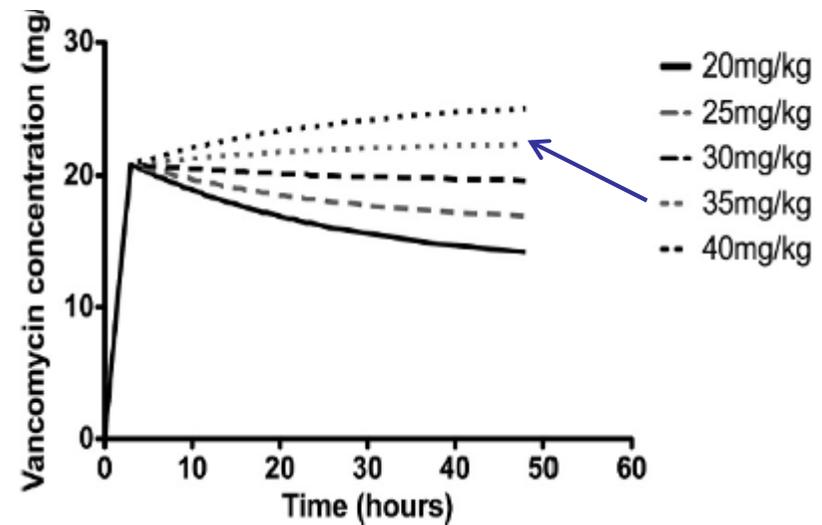
**AAC 2011; 55: 2704**

## Simulation Monte Carlo à partir de vancomycinémies chez 206 pts en sepsis sévère/choc septique

**Effet dose de charge**



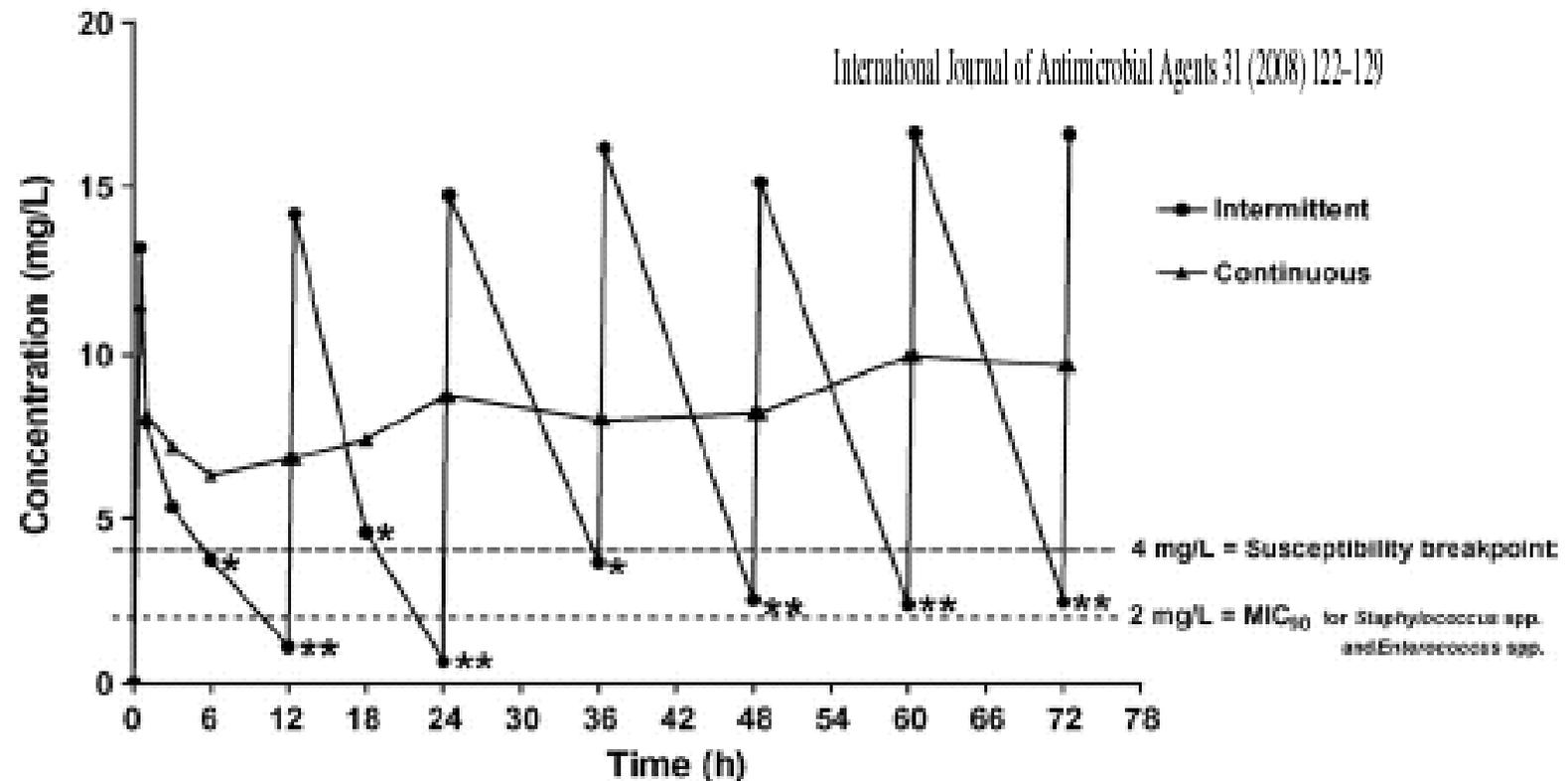
**Effet posologie/24 h après dose de charge de 35 mg/kg**



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

## Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion<sup>☆</sup>

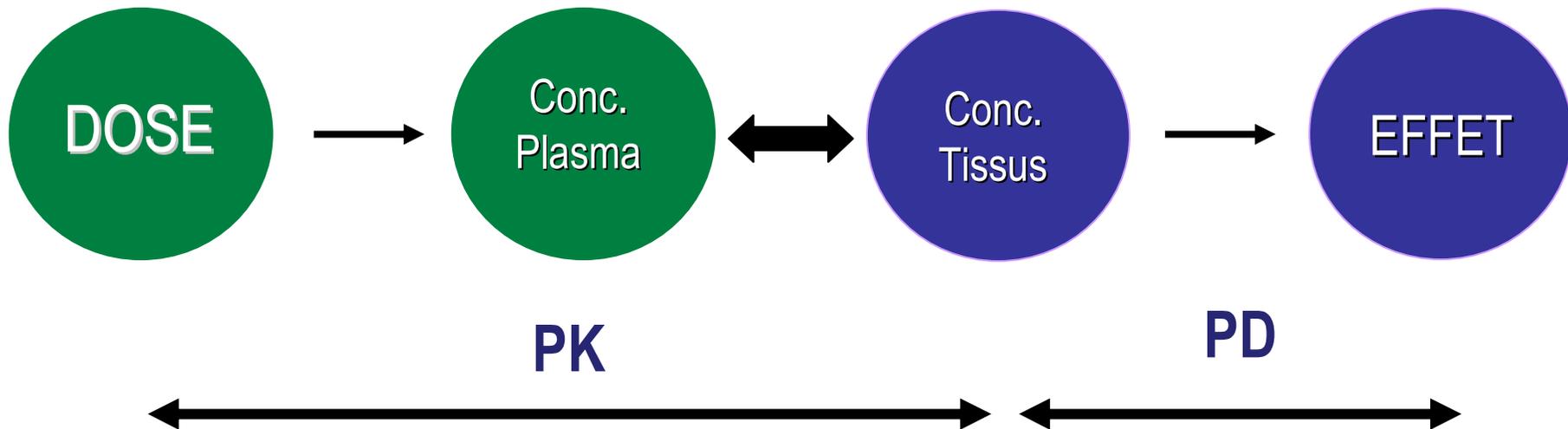
Chiara Adembri<sup>a,\*</sup>, Stefania Fallani<sup>b</sup>, Maria Iris Cassetta<sup>b</sup>, Silvia Arrigucci<sup>b</sup>,  
Alessandra Ottaviano<sup>a</sup>, Patrizia Pecile<sup>c</sup>, Teresita Mazzei<sup>b</sup>,  
Raffaele De Gaudio<sup>a</sup>, Andrea Novelli<sup>b</sup>



16 pts (8 péritonites / 5 pneumonies) 600mg/12h ou 300mg charge puis 900 mg IVSE J1 puis 1200 mg IVSE J2...

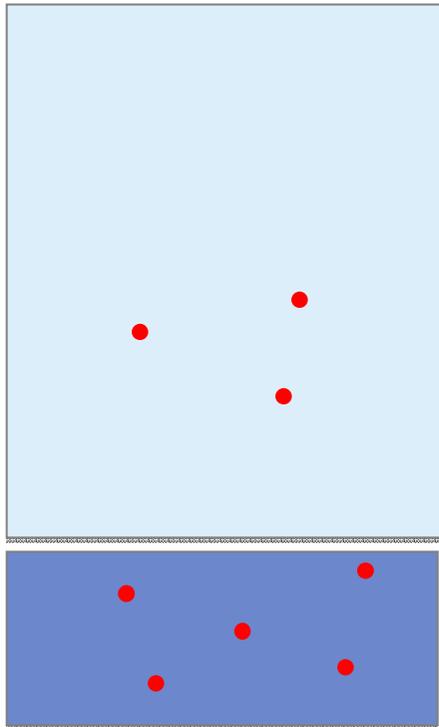
# Limites de la relation Pk/PD

Raisonnement basé sur C sériques  
Pas forcément exact pour infection tissulaire



# Relation concentrations extracellulaire et intracellulaire

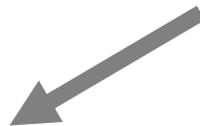
AB diffusant mal



Secteur intracellulaire  
lieu de l'infection

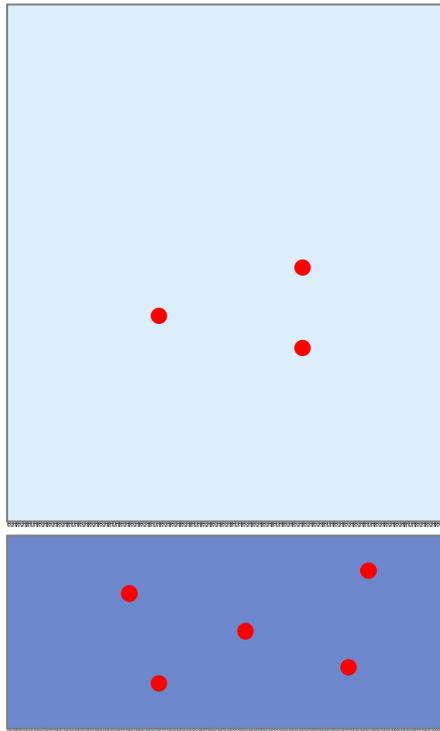
Secteur extracellulaire  
valeur mesurée

Sur-estimation de  
la C. tissulaire



# Relation concentrations extracellulaire et intracellulaire

AB diffusant mal

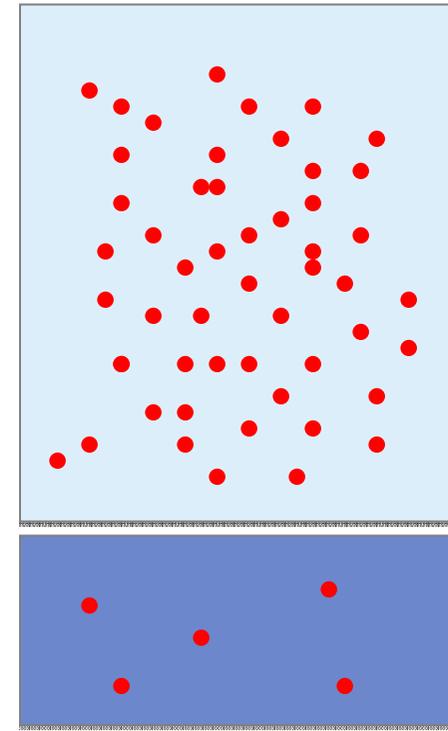


Sur-estimation de la C tissulaire

Secteur Intracellulaire  
lieu de l'infection

Secteur extracellulaire  
valeur mesurée

AB diffusant bien



Sous-estimation de la C tissulaire

Monsieur C. Robert 64 ans a une EI aortique sur valve native à SAMS

Vous allez le traiter avec une Pénicilline M

Quel schéma thérapeutique prescrivez vous ?

# Continuous versus Intermittent Infusion of Oxacillin for Treatment of Infective Endocarditis Caused by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*<sup>∇</sup>

Darrel W. Hughes,<sup>1,2,3</sup> Christopher R. Frei,<sup>2,3</sup> Pamela R. Maxwell,<sup>1,2,3</sup> Kay Green,<sup>1</sup>  
Jan E. Patterson,<sup>4,5</sup> George E. Crawford,<sup>4,5</sup> and James S. Lewis II<sup>1,2,3,4\*</sup>

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May 2009, p. 2014–2019

TABLE 4. Primary and secondary outcomes for patients receiving CI versus II oxacillin

Outcome or parameter	No. (%) of patients or days <sup>a</sup>			P value	OR (95% CI) <sup>b</sup>
	CI or II (overall)	CI (n = 78)	II (n = 29)		
30-Day microbiological cure	97 (91)	73 (94)	23 (79)	0.03	3.8 (1.06–13.6)
Hospital LOS <sup>c</sup>	21	20	25	0.4	
30-Day mortality	9 (8)	6 (8)	3 (10)	0.7	0.7 (0.2–3.1)
Clearance of bacteremia	7	7	7	0.5	
Time to defervescence	3	3	3	0.8	
Duration of therapy	42	42	39	0.6	
Concurrent administration of gentamicin <sup>d</sup>	63 (59)	40 (51)	23 (79)	0.009	0.3 (0.1–0.8)

# Clinical pharmacokinetics of continuous intravenous administration of penicillins

Clin Infect Dis 1993;17:491-5

	dose	(C) Plasmatique Study state
Cloxacillin	12 g / 24 h	48.8 ( 14.5 – 148.3) mg/L

Monsieur C. Robert 64 ans a une EI aortique sur valve native à *Enterococcus faecalis*

Vous allez le traiter avec de l'amoxicilline

Quel schéma thérapeutique prescrivez vous ?

Pharmazie. 2011 Aug;66(8):631-2.

**Stability of amoxicillin in portable pumps is drug concentration dependent.**

Arlicot N, Marie A, Cade C, Laffon M, Antier D.  
Service de Pharmacie, CHRU de Tours, France.

Stability of 20, 40, and 60g/L amoxicillin solutions in 300 mL portable pumps stored at 20 or 35 degrees C

(C) dans le contenant g / L	Dégradation amoxicilline %	
	T + 24	T + 48
20	12 %	< 18 %
40	12 %	< 18 %
60	24.5 %	37 %

Comparative Stability Studies of Antipseudomonal  $\beta$ -Lactams for  
Potential Administration through Portable Elastomeric Pumps  
(Home Therapy for Cystic Fibrosis Patients) and  
Motor-Operated Syringes (Intensive Care Units)

Eric Viaene,\* Hugues Chanteux, H el ene Servais, Marie-Paule Mingeot-Leclercq,  
and Paul M. Tulkens

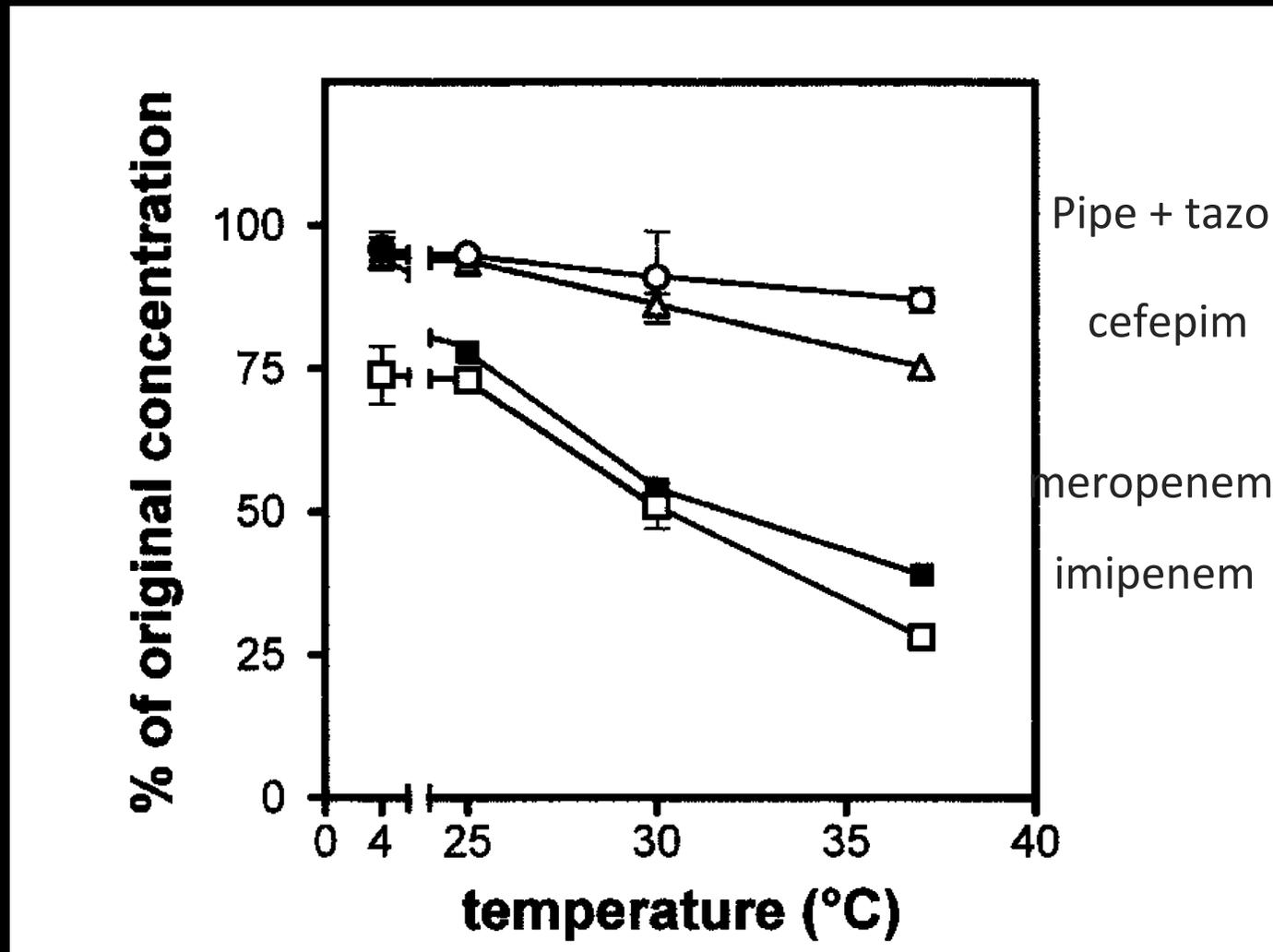
*Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, B-1200 Brussels, Belgium*

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2002, p. 2327–2332

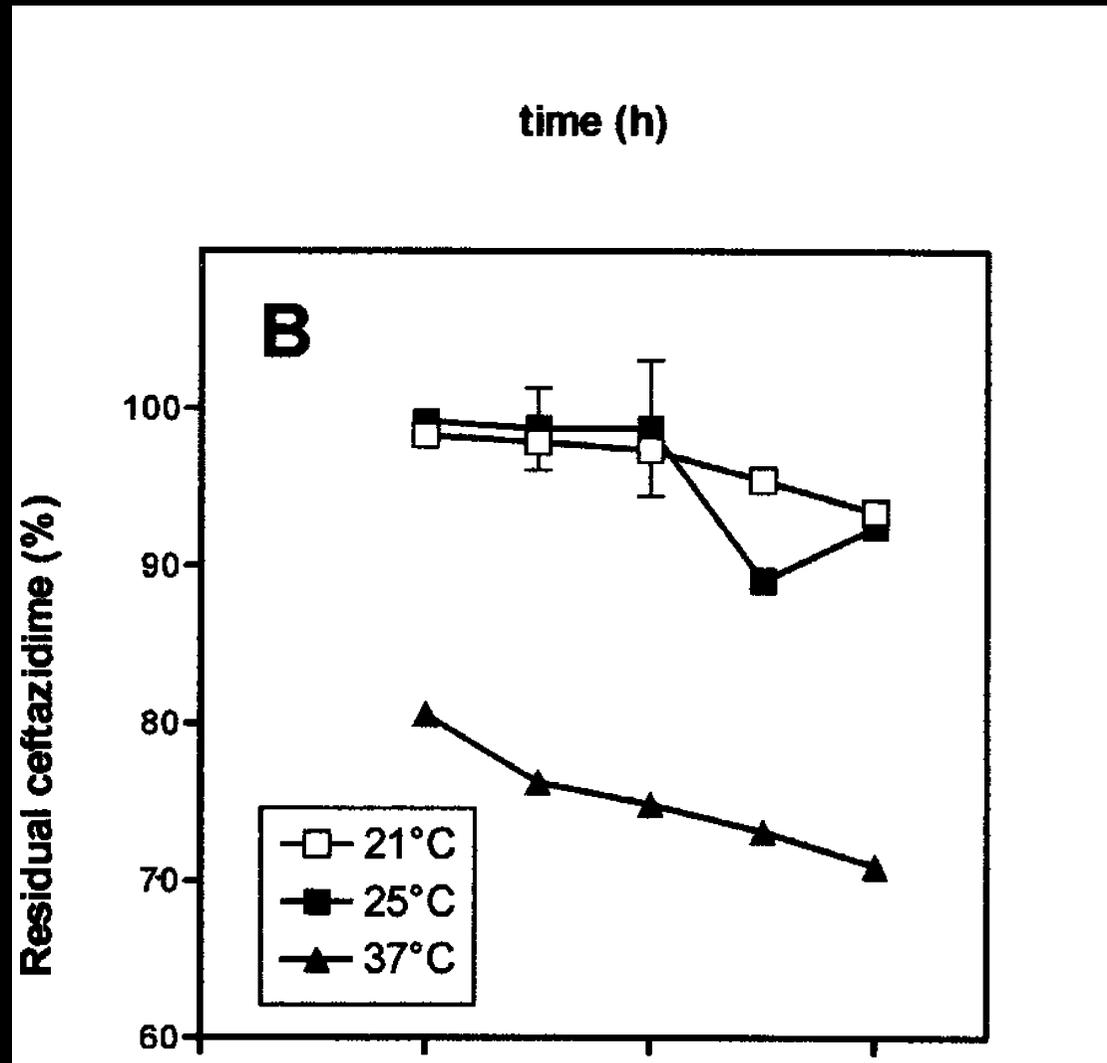
TABLE 3. Time during which  $\beta$ -lactams remains  $>90\%$  stable at the highest concentration tested (see Table 1)

Drug(s)	Time (h, min) <sup>a</sup> at:	
	37°C	25°C
Aztreonam	>24	ND
Piperacillin	21, 40	~30
Piperacillin + tazobactam	>24	$\geq 72^b$
Azlocillin	>24	$\geq 72^b$
Mezlocillin	14	46, 30
Ceftazidime	8	24
Cefepime	13	20, 30
Cefpirome	7, 15	23, 40
Imipenem + cilastatin	2, 45	3, 30
Meropenem	1, 50	5, 15
Faropenem	>24	~80

% dégradation à 24 h . ( C ) optimale dans la solution



# ceftazidime



Stability and Compatibility of Ceftazidime Administered by Continuous Infusion to Intensive Care Patients

HELENE SERVAIS\* AND PAUL M. TULKENS

AAC, 2001, p. 2643–2647

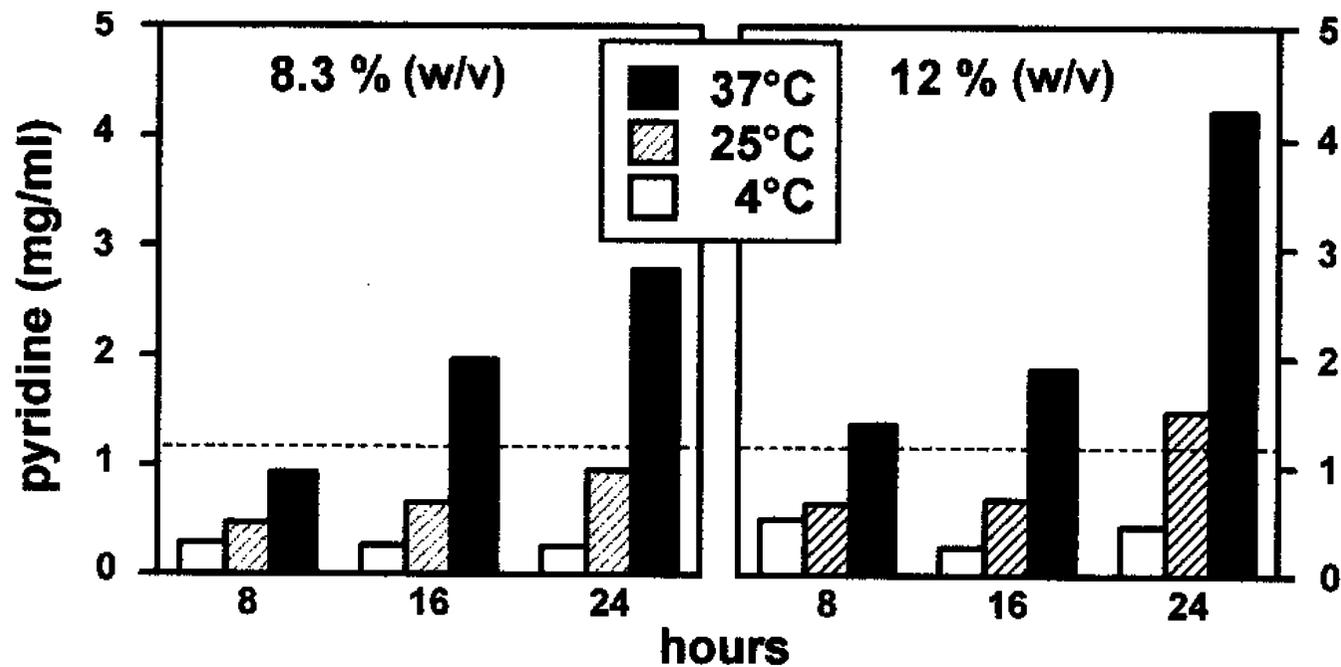
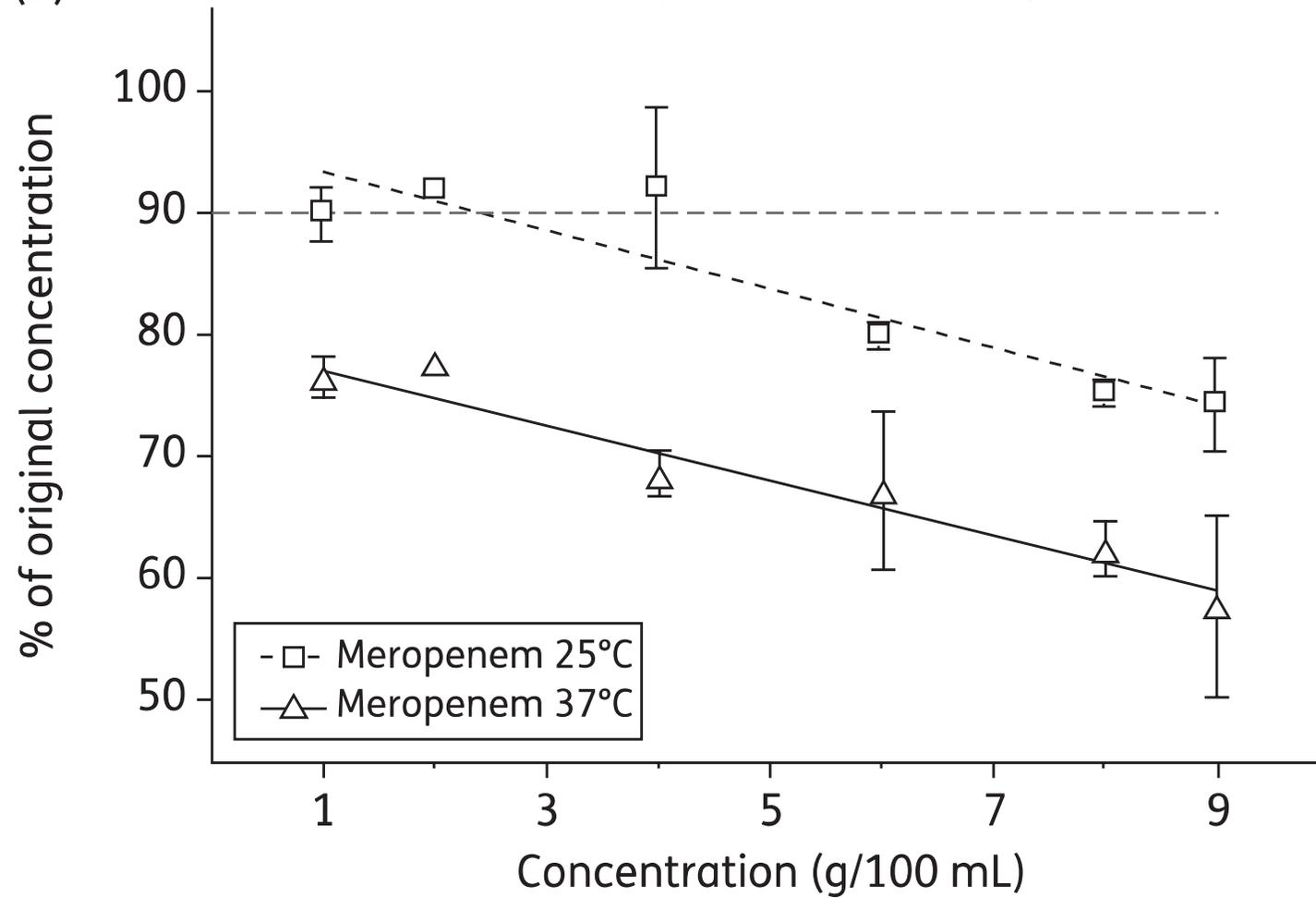


FIG. 3. Release of pyridine from ceftazidime upon incubation at 4°C (□), 25°C (▨), and 37°C (■) at two different initial concentrations (left panel, 8.3% [wt/vol]; right panel, 12% [wt/vol]). Freshly prepared samples contained <0.1 mg of pyridine/ml. The dotted line indicates the upper limit allowed for pyridine content in ceftazidime solutions according to the U.S. Pharmacopeia (39).

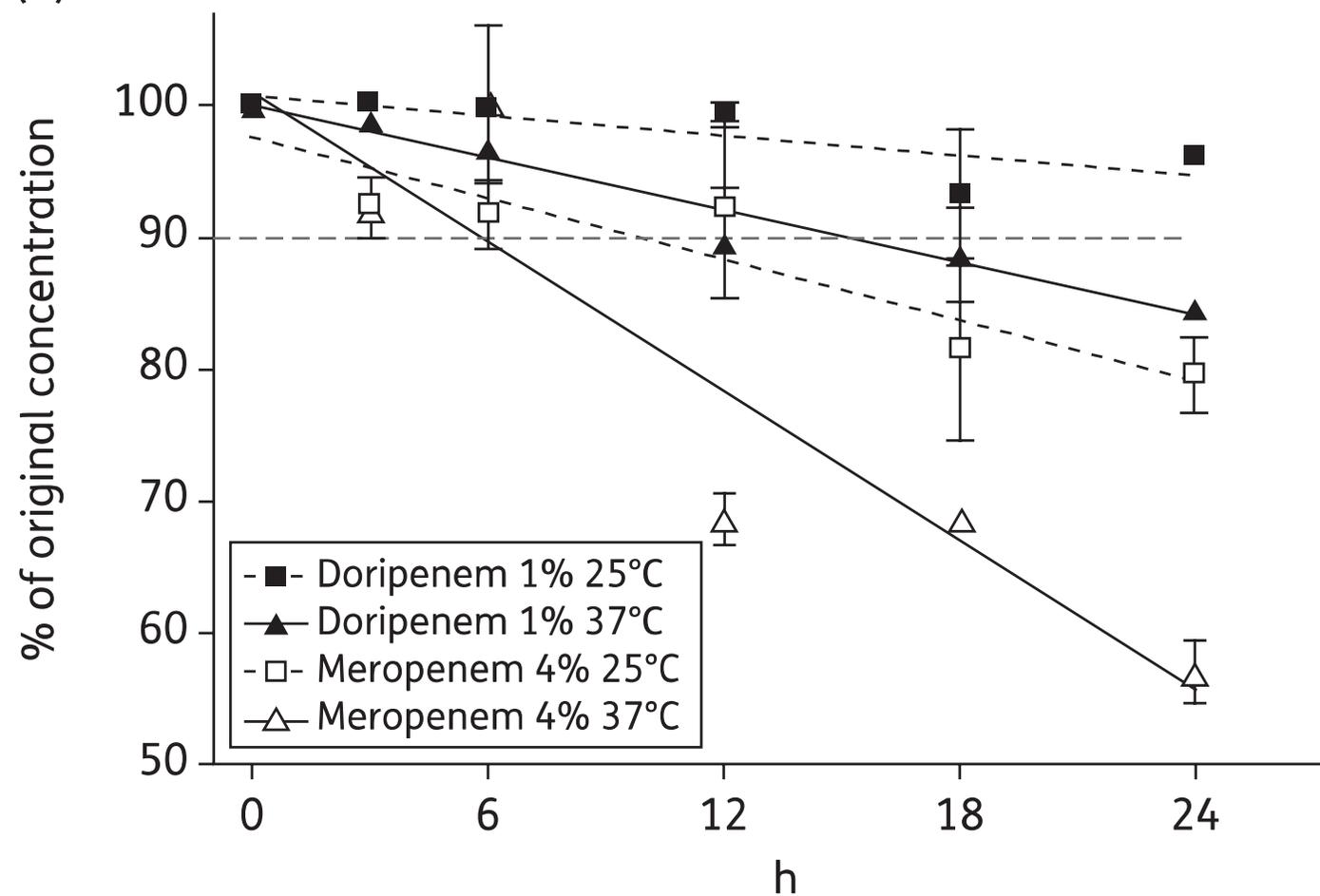
TABLE 3. Time during which  $\beta$ -lactams remains  $>90\%$  stable at the highest concentration tested (see Table 1)

Drug(s)	Time (h, min) <sup>a</sup> at:	
	37°C	25°C
Aztreonam	>24	ND
Piperacillin	21, 40	~30
Piperacillin + tazobactam	>24	$\geq 72^b$
Azlocillin	>24	$\geq 72^b$
Mezlocillin	14	46, 30
Ceftazidime	8	24
Cefepime	13	20, 30
Cefpirome	7, 15	23, 40
Imipenem + cilastatin	2, 15	3, 30
Meropenem	1, 50	5, 15
Faropenem	>24	~80

(b) Influence of concentration (12 h of incubation)



(a) Influence of time



# http://www.stabilis.org

**STABILIS**

Dernière mise à jour :  
11/06/2013

Lettre d'actualité :



INFOSTAB



Liste des  
molécules



Listes  
récapitulatives



Recherche  
d'incompatibilités



Bibliographie



Auteurs



Manuel  
d'utilisation



Lettre d'actualité

## Stabilité et compatibilité des médicaments injectables

Bienvenue dans Stabilis.

Si vous désirez recevoir la newsletter trimestrielle, indiquez votre adresse email.

Pour toute question ou remarque, contactez : [stabilis@wanadoo.fr](mailto:stabilis@wanadoo.fr)

### Base de données

Références bibliographies :	1681
Molécules :	407
Classes pharmacologiques :	39
Stabilités en mélange :	882
Stabilités en solution :	3901
Incompatibilités :	2033
Noms commerciaux :	1924

### Nouveautés - Molécules

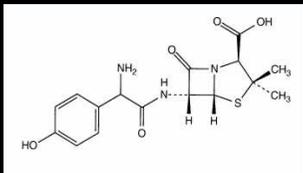
		<a href="#">Protamine hydrochloride</a>	20/05/2013
		<a href="#">Levofolinate disodium</a>	20/05/2013
		<a href="#">Pertuzumab</a>	24/02/2013
		<a href="#">Ipilimumab</a>	24/02/2013
		<a href="#">Carfilzomib</a>	09/12/2012
		<a href="#">Tigecycline</a>	09/12/2012
		<a href="#">Sodium citrate</a>	09/09/2012
		<a href="#">Tenecteplase</a>	09/09/2012

### Nouveautés - Références bibliographies

		Date de saisie
3415	Stability-Indicating HPLC Assay and Stability Study Over Two Years of Morphine Hydrochloride Diluted Solutions in Polypropylene Syringes Pharmaceut Anal Acta	17/05/2013
3413	Oxaliplatin degradation in the presence of chloride: Identification and cytotoxicity of the monochloro monooxalato complex. Pharm Res	14/05/2013
3409	Stability of extemporaneously compounded diltiazem hydrochloride infusions stored in polyolefin	12/05/2013

<http://www.stabilis.org>

amoxicilline

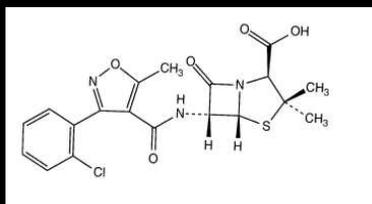


Stabilité des solutions

PP		5 mg/ml	2-8°C	?	4		1523
PP		5 mg/ml	2-8°C		4		1845
PP		5 mg/ml	25°C	?	24		1523
PP		5 mg/ml	25°C		24		1845
?		10 & 20 mg/ml	25°C	?	8		1333
?		50 mg/ml	25°C	?	3		1333
?		10 & 20 mg/ml	25°C	?	8		1333
?		50 mg/ml	25°C	?	3		1333
?		10 mg/ml	25°C	?	2		1333
?		50 mg/ml	25°C	?	1		1333

<http://www.stabilis.org>

oxacilline

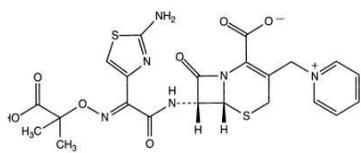


### Stabilité des solutions

		5 >> 50 mg/ml	4°C		7		1278
		5 >> 50 mg/ml	23°C		4		1278
		20 mg/ml	-20°C		30		573
		10 mg/ml	-20°C		100		1329
		20 mg/ml	-27°C		270		1349
		20 mg/ml	-27°C		90		1349

<http://www.stabilis.org>

ceftazidime

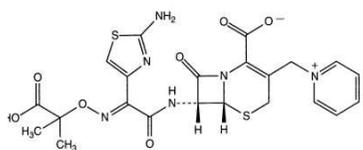


Stabilité des solutions

		100 & 200 mg/ml	-20°C		91		445
		100 & 200 mg/ml	21°C-23°C		8		445
		100 & 200 mg/ml	4°C		96		445
		270 mg/ml	20°C		18		1857
		270 mg/ml	4°C		7		1857
		20 mg/ml	25°C		48		432
		40 mg/ml	20°C		20		1651
		40 mg/ml	35°C		20		1651

<http://www.stabilis.org>

ceftazidime

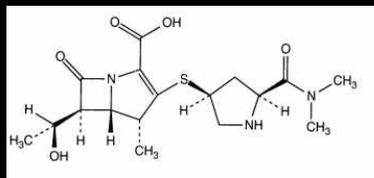


élastomère

PP		20 mg/ml	2-8°C		10		1523
PP		20 mg/ml	25°C		2		1452
PP		20 mg/ml	25°C		48		1523
PE		10 mg/ml	22°C		24		1067
PE		10 mg/ml	4°C		24		1067
		20 mg/ml	-20°C		84		133
		20 mg/ml	25°C		18		133
		20 mg/ml	5°C		7		133
		5 & 40 mg/ml	25°C		24		604

<http://www.stabilis.org>

meropenem



PVC	◆	22 mg/ml	-20°C		7	◐	1275
PVC	◆	22 mg/ml	23°C		8	☑	1275
PVC	◆	22 mg/ml	4°C		2	◐	1275
PP	▲	5 mg/ml	2-8°C	?	24	☑	1523
PP	▲	5 mg/ml	25°C	?	6	☑	1523
○	▲	10 mg/ml	2-8°C		96	☑	1639
○	▲	10 mg/ml	24°C		6	☑	1639
○	▲	10 & 20 mg/ml	5°C	?	5	◐	1942
○	▲	4 mg/ml	5°C	?	7	◐	1942
○	▲	5 mg/ml	2-8°C		96	☑	1639
○	▲	5 mg/ml	24°C		24	☑	1639
?	▲	20 & 30 mg/ml	5°C		24	☑	1454

# **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

# Conclusion

- **Malgré des limites dans la majorité des études :**
  - critère de jugement = atteinte des objectifs Pk/Pd
  - manque de données d'efficacité clinique
- **Optimisation Pk/Pd doit faire partie du bon usage des ATB et pas uniquement en réa et en hématologie**
- **Non respect de la relation Pk/PD :**
  - explication de nombreux échecs cliniques
  - favorise l'émergence des résistances
- **Nécessité +++ de développer les dosages des concentrations plasmatiques et les mesures des CMI**

# Conclusion

- **Données « robustes »**
  - ceftazidime, vancomycine et aminosides DUJ
  - pipéra/tazocilline en perfusion prolongée
  - doripénème en perfusion prolongée (?)
  - céfépime en continue ( ? )
- **Autres molécules ???????**
- **Attention +++**
  - Stabilité : 3 déterminants (dilution, température, temps)
  - Incompatibilité, interactions : ligne « dédiée »