

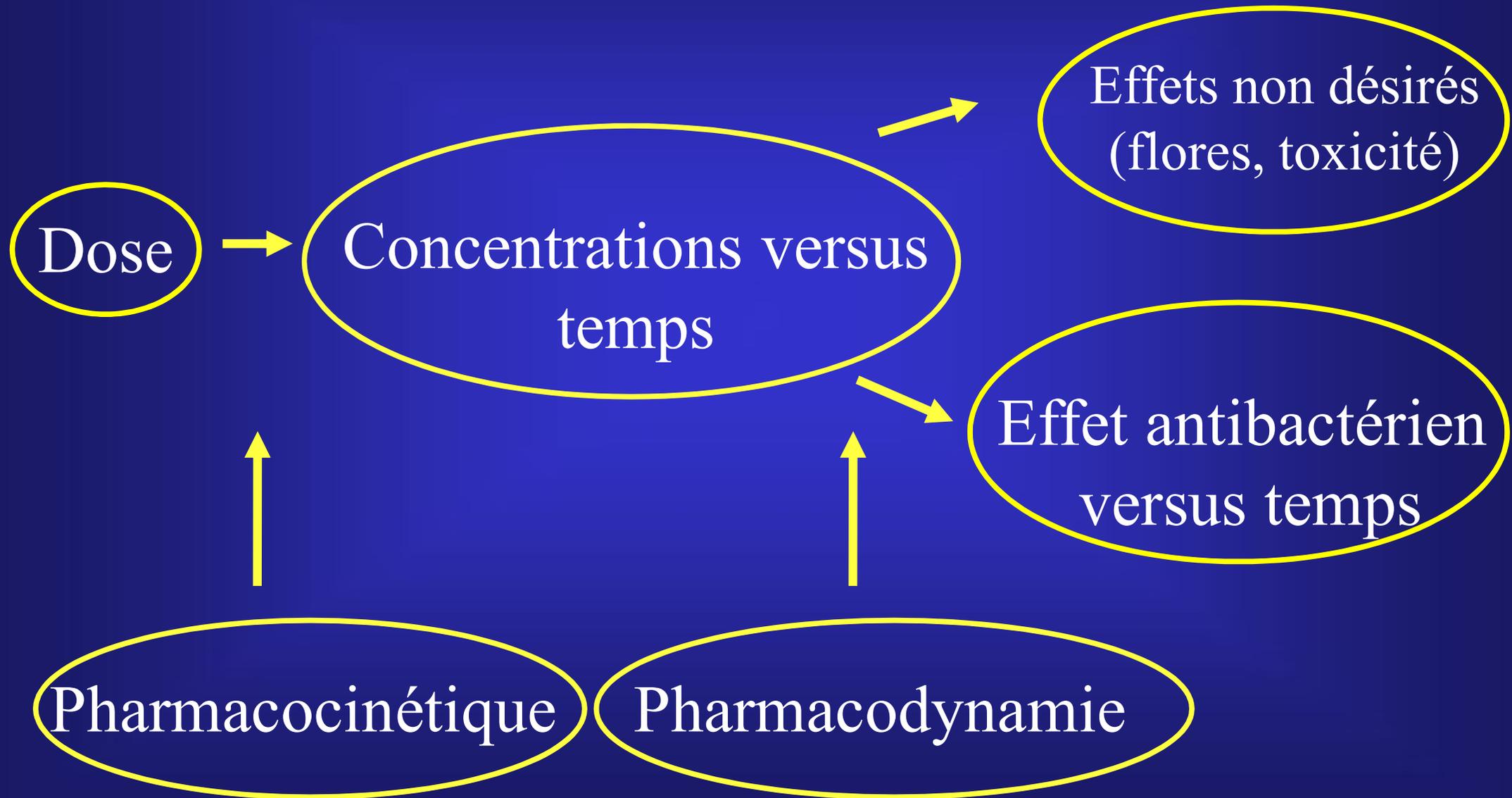
# PKPD des antibiotiques: implications sur les modalités d'administration

Bruno FANTIN

Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon;  
Université Paris Diderot.



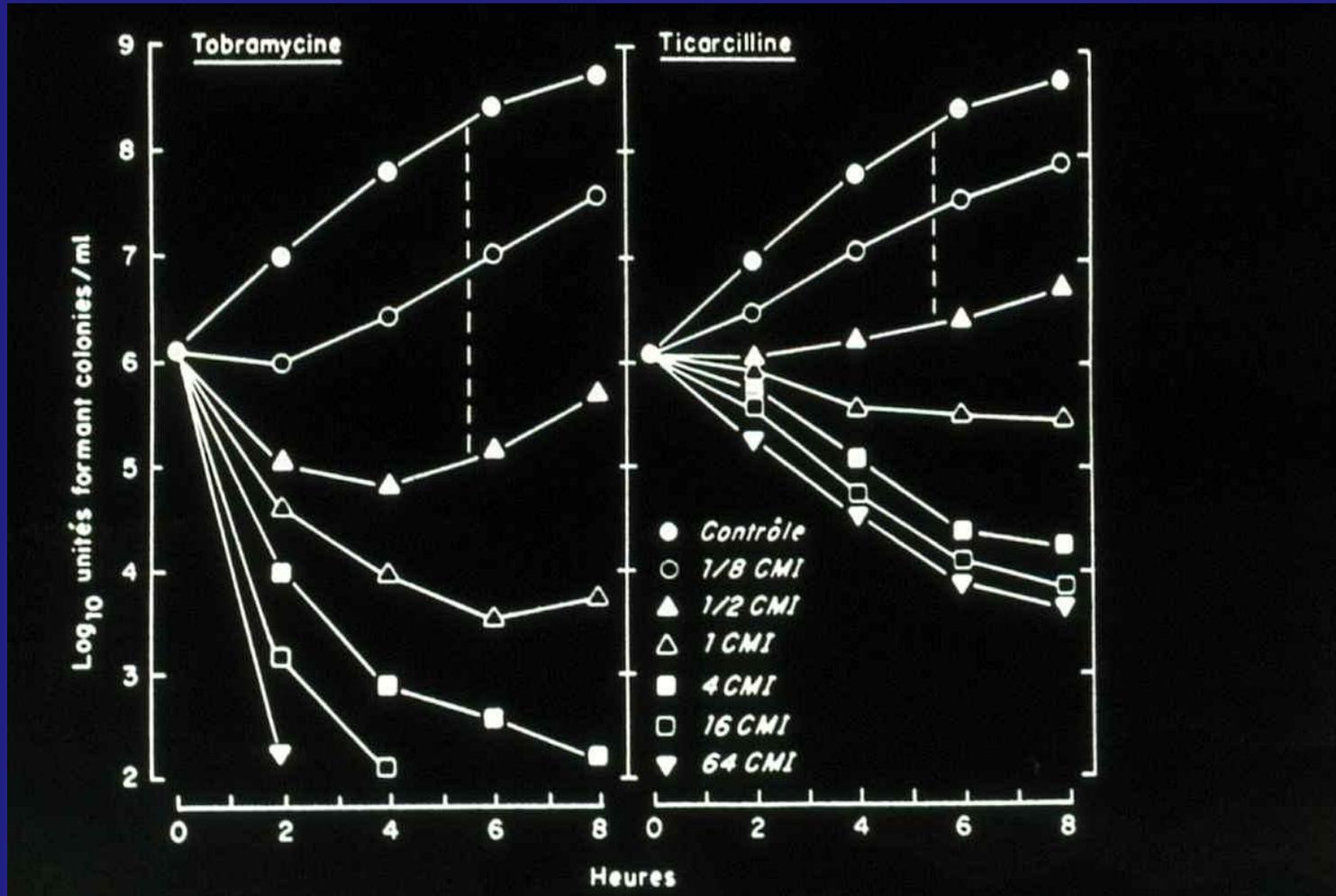
# Pharmacologie des antibiotiques



# Déterminants des modalités d'administration des antibiotiques

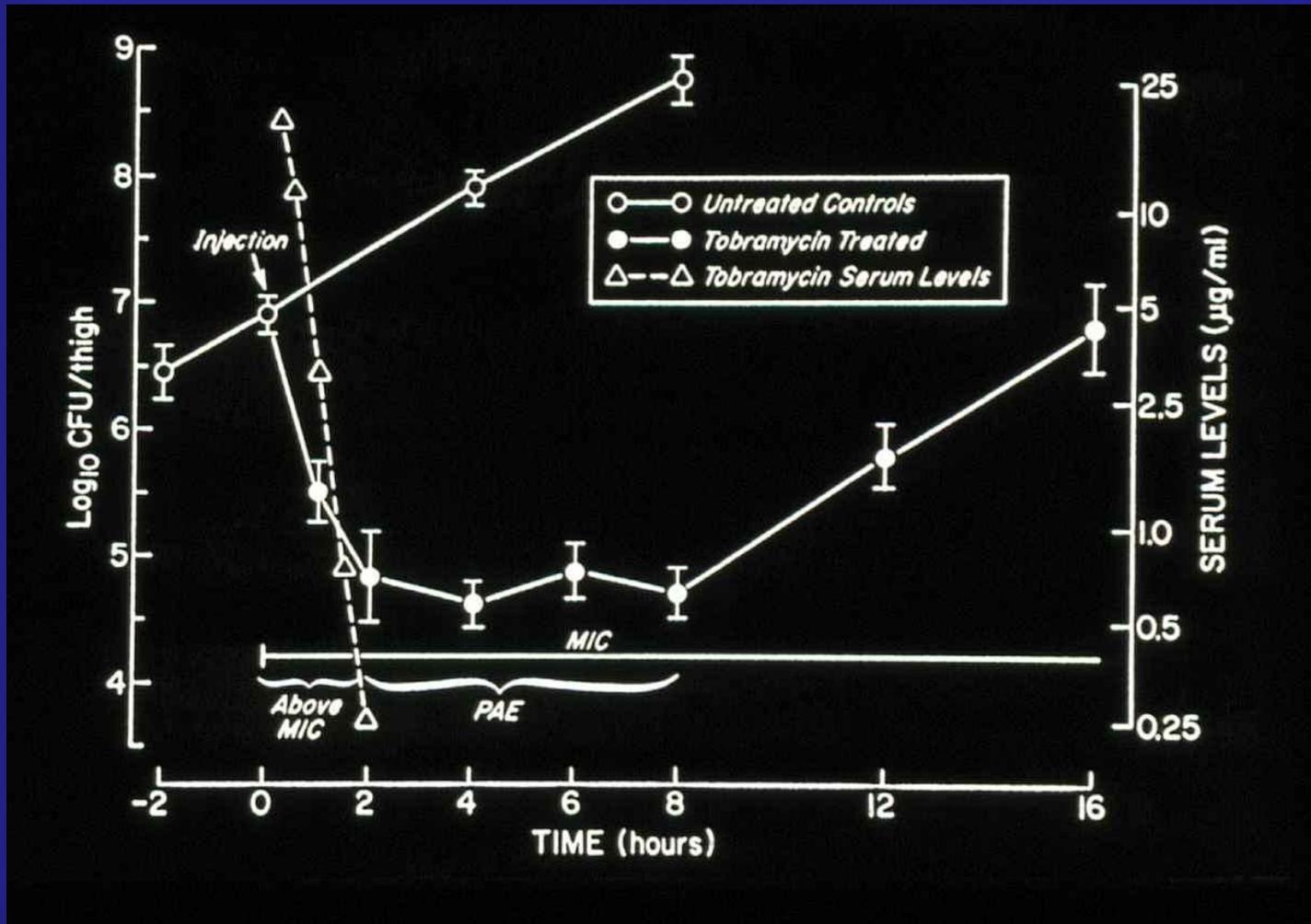
- Pharmacodynamie:
  - Relation dose-effet
  - Effet post-antibiotique
  - Sélection de mutants résistants
  - Paramètre PKPD prédictif de l'activité in vivo
- Pharmacocinétique:
  - Demi-vie d'élimination rapide ou prolongée
- Toxicité:
  - Pic ou temps d'exposition dépendante

# Relation dose-effet in vitro

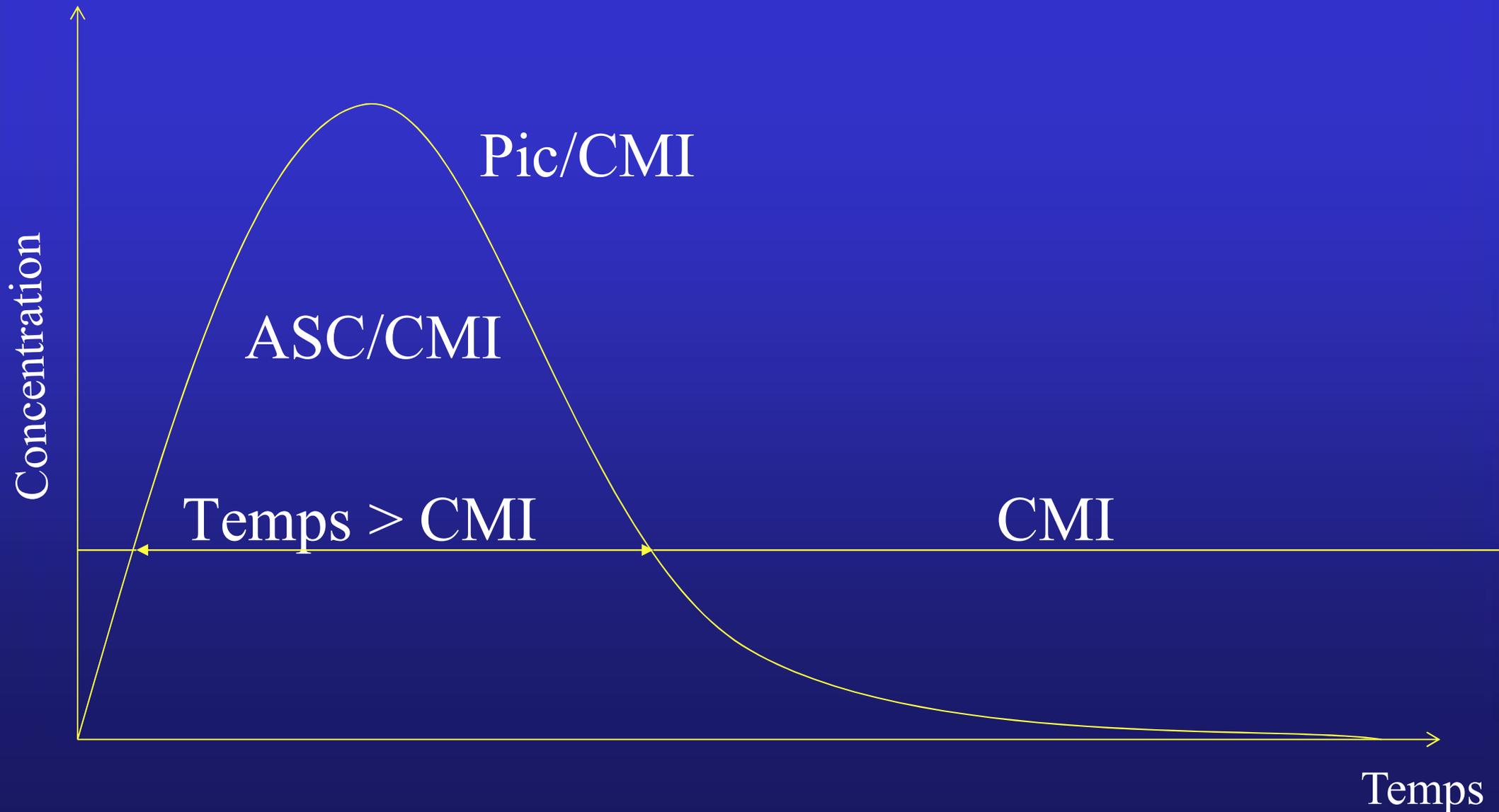


*Vogelman & Craig, J Pediatrics 1986*

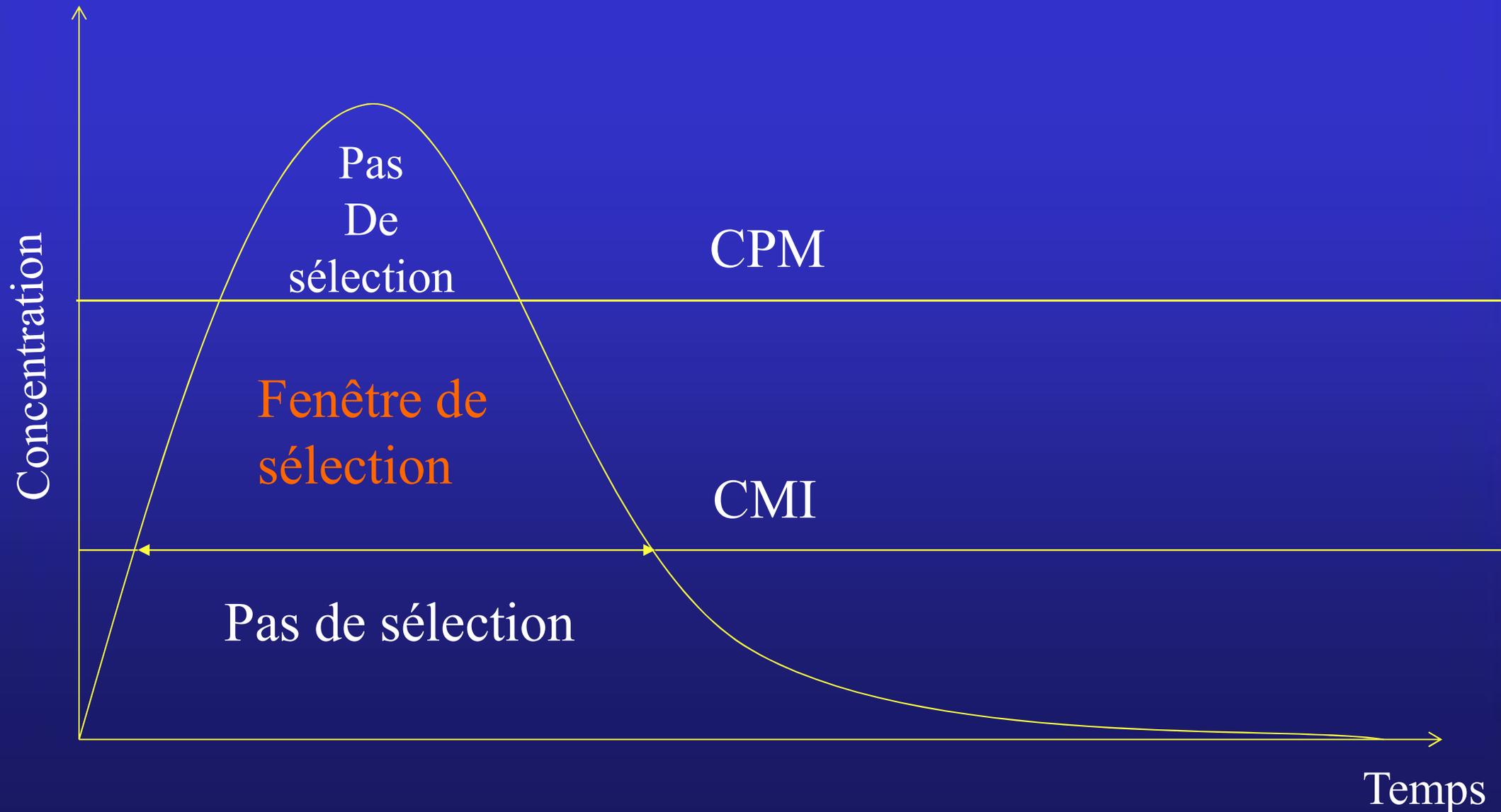
# Effet post-antibiotique in vivo



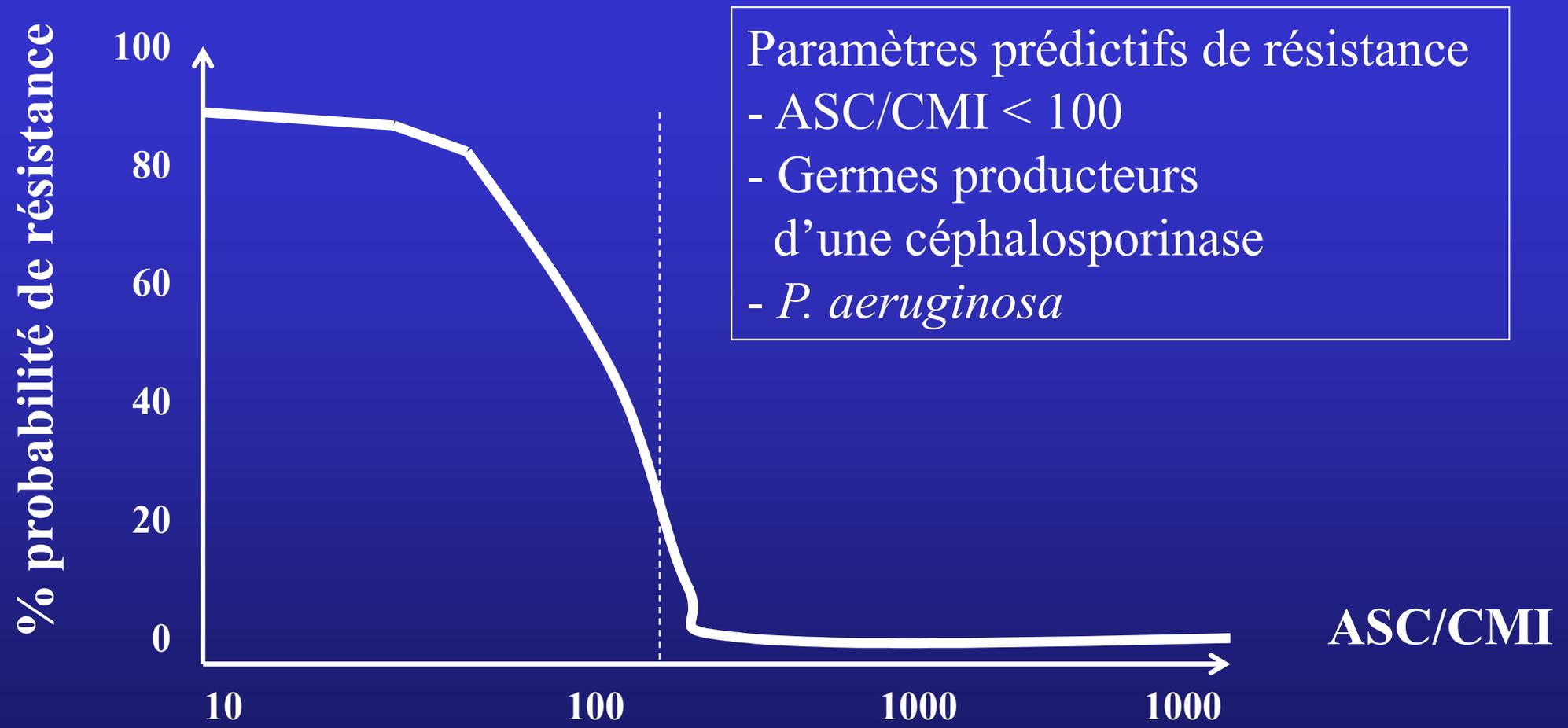
# Paramètres PK / PD corrélés avec l'activité in vivo des antibiotiques



# Paramètres PK / PD et émergence de mutants résistants

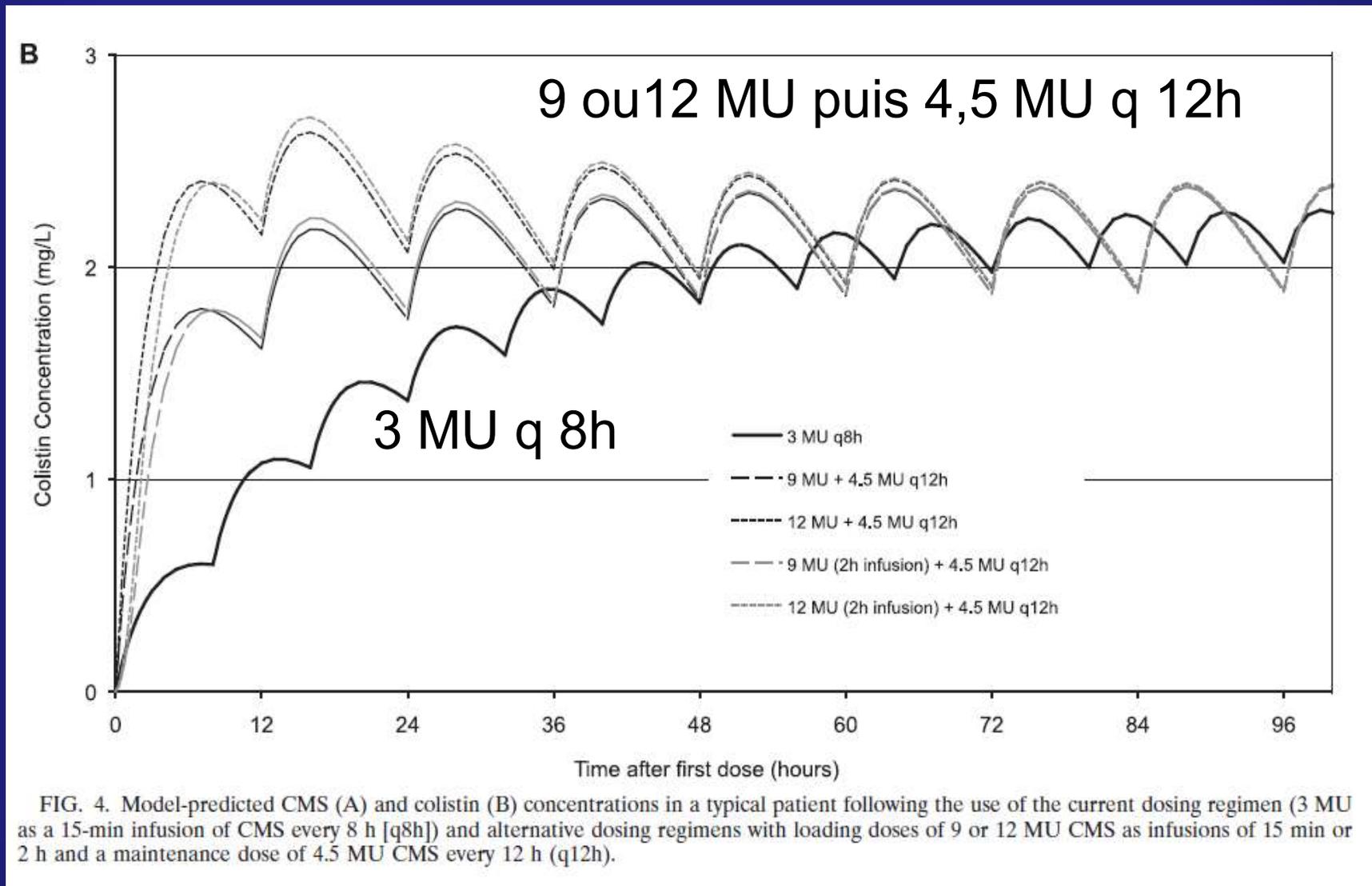


# Paramètres prédictifs de l'émergence de la résistance au cours des infections respiratoires basses

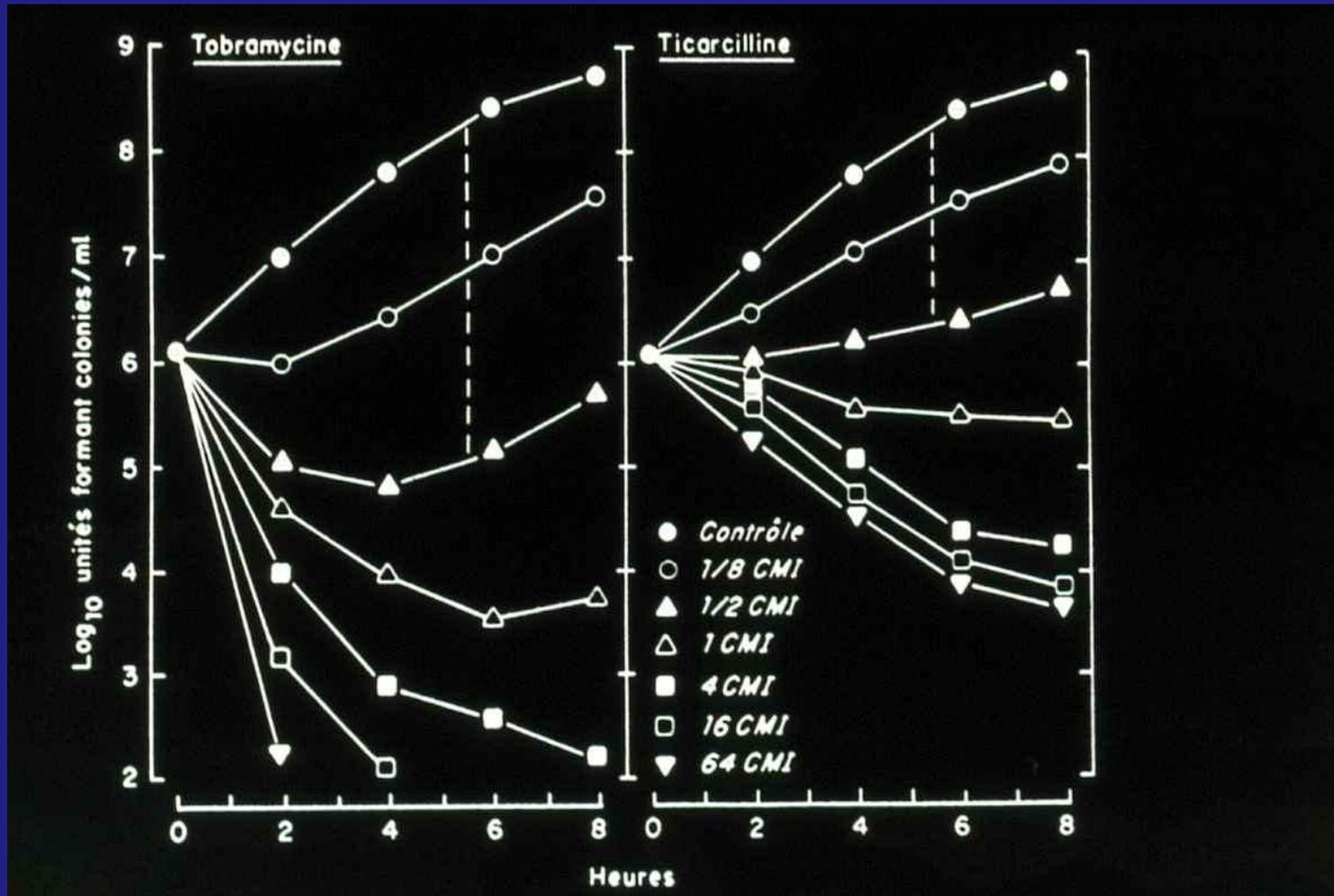


Thomas, AAC, 1998.

# Dose de charge: indication PK

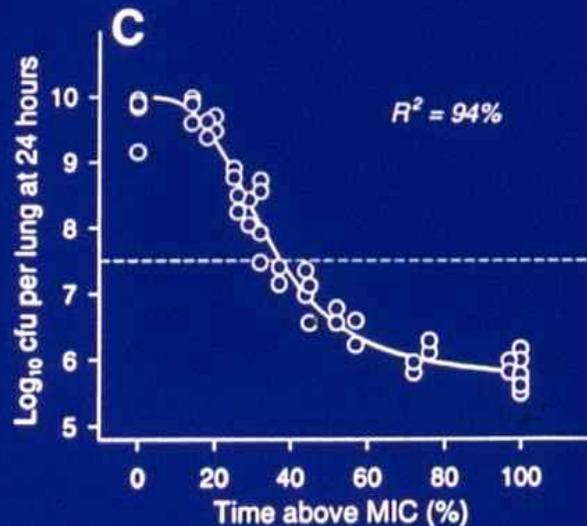
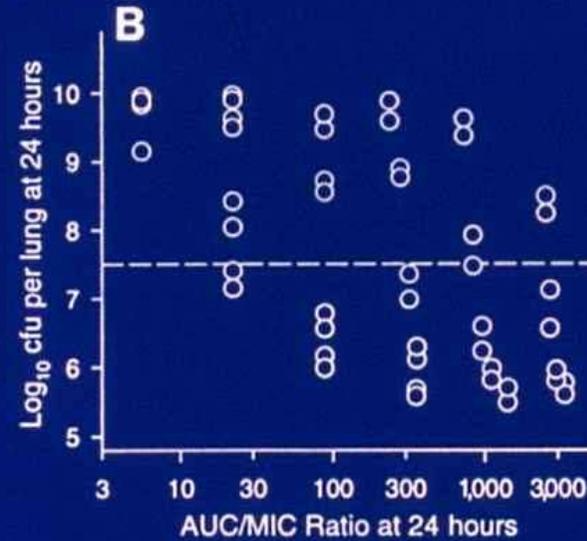
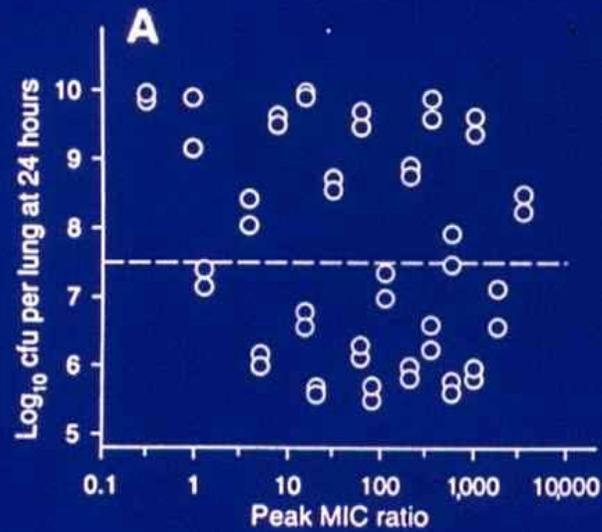


# Bactéricidie des bêta-lactamines in vitro



*Vogelman & Craig, J Pediatrics 1986*

# Paramètre PK/PD prédictif de l'activité in vivo des bêta-lactamines



Cefotaxime vs *K. pneumoniae*

# Béta-lactamines: T>CMI et mortalité

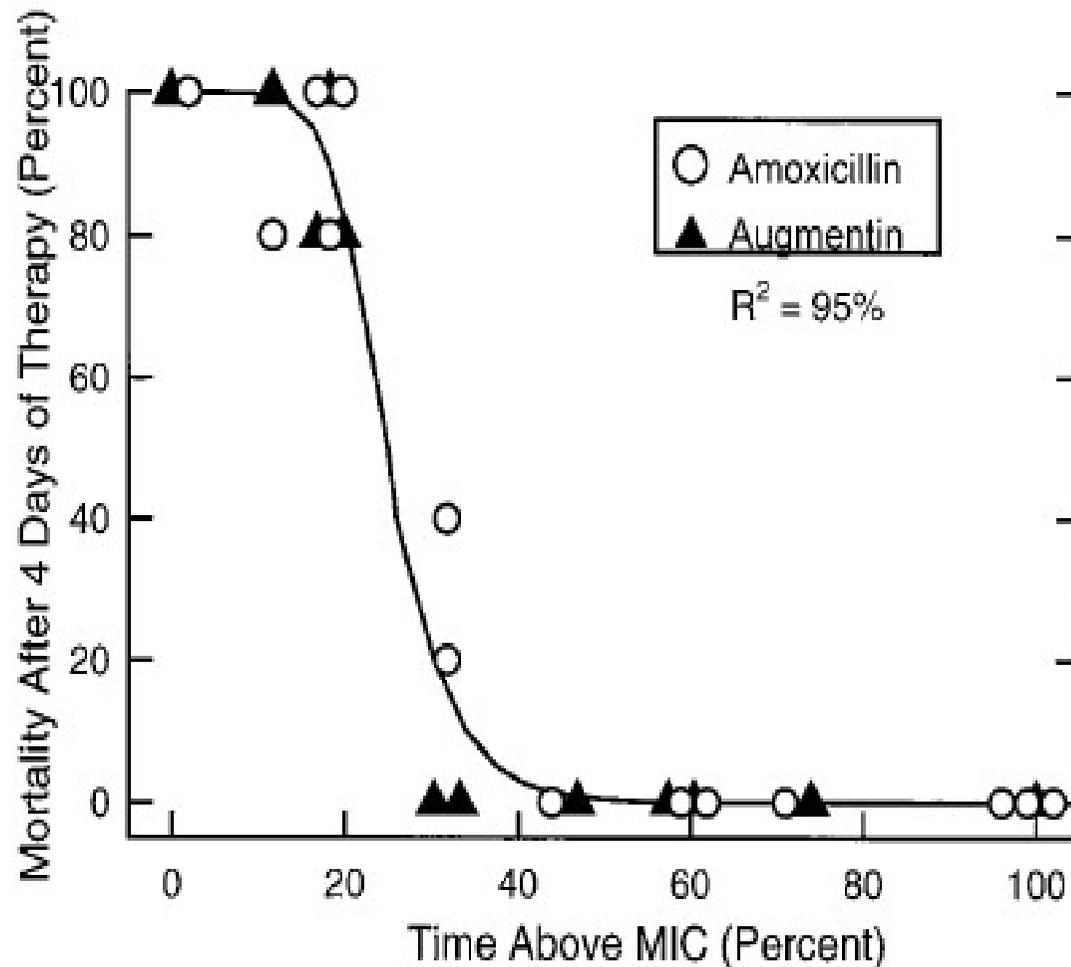
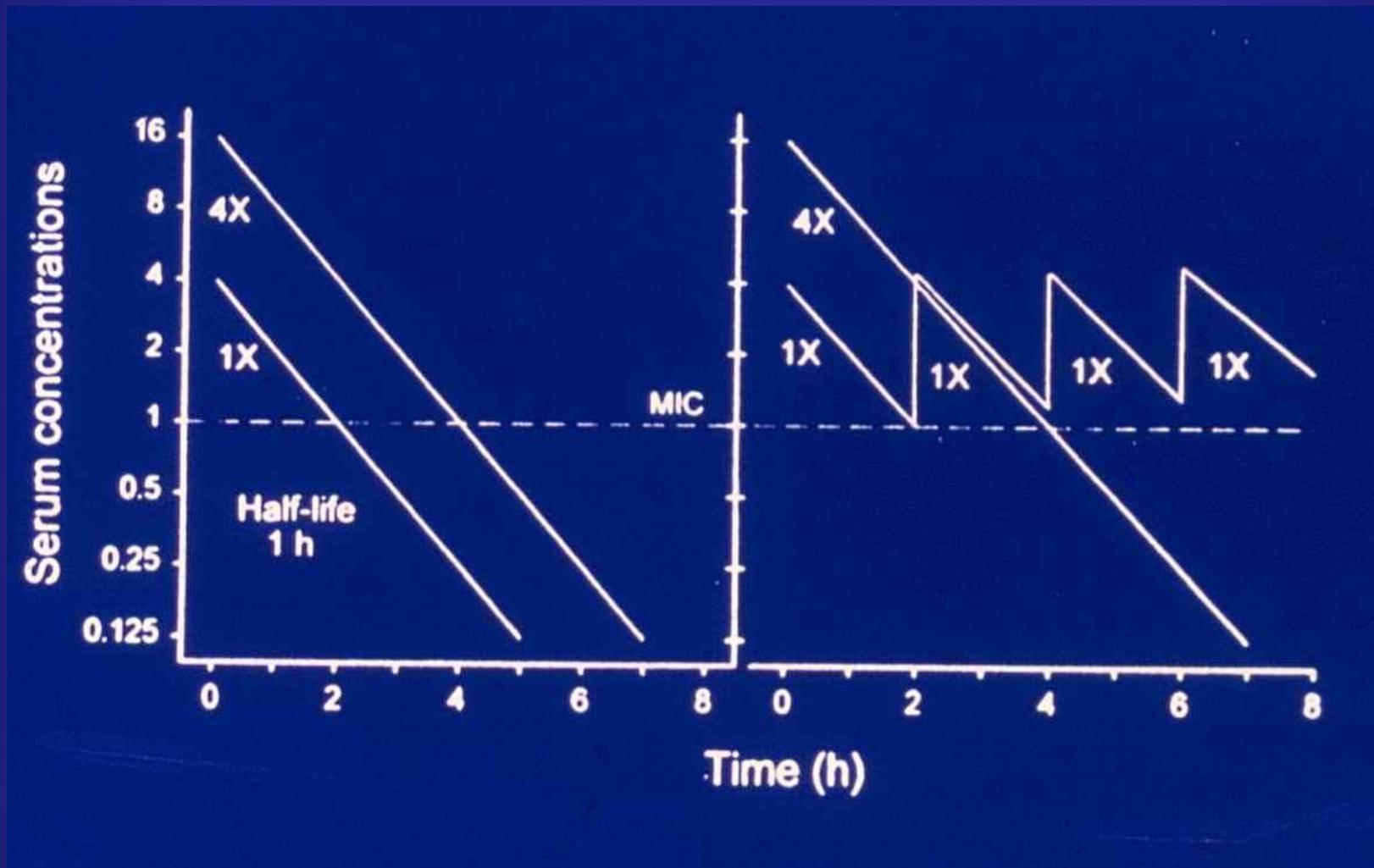


FIG. 3. Relationship between mortality and duration of time that serum levels exceed the MIC following doses of amoxicillin at 2, 7, and 20 mg/kg and amoxicillin-clavulanate at 7 mg/kg every 8 h. Each value represents the mean for two thighs.

# Pharmacodynamie des $\beta$ -lactamines: impact sur le rythme d'administration

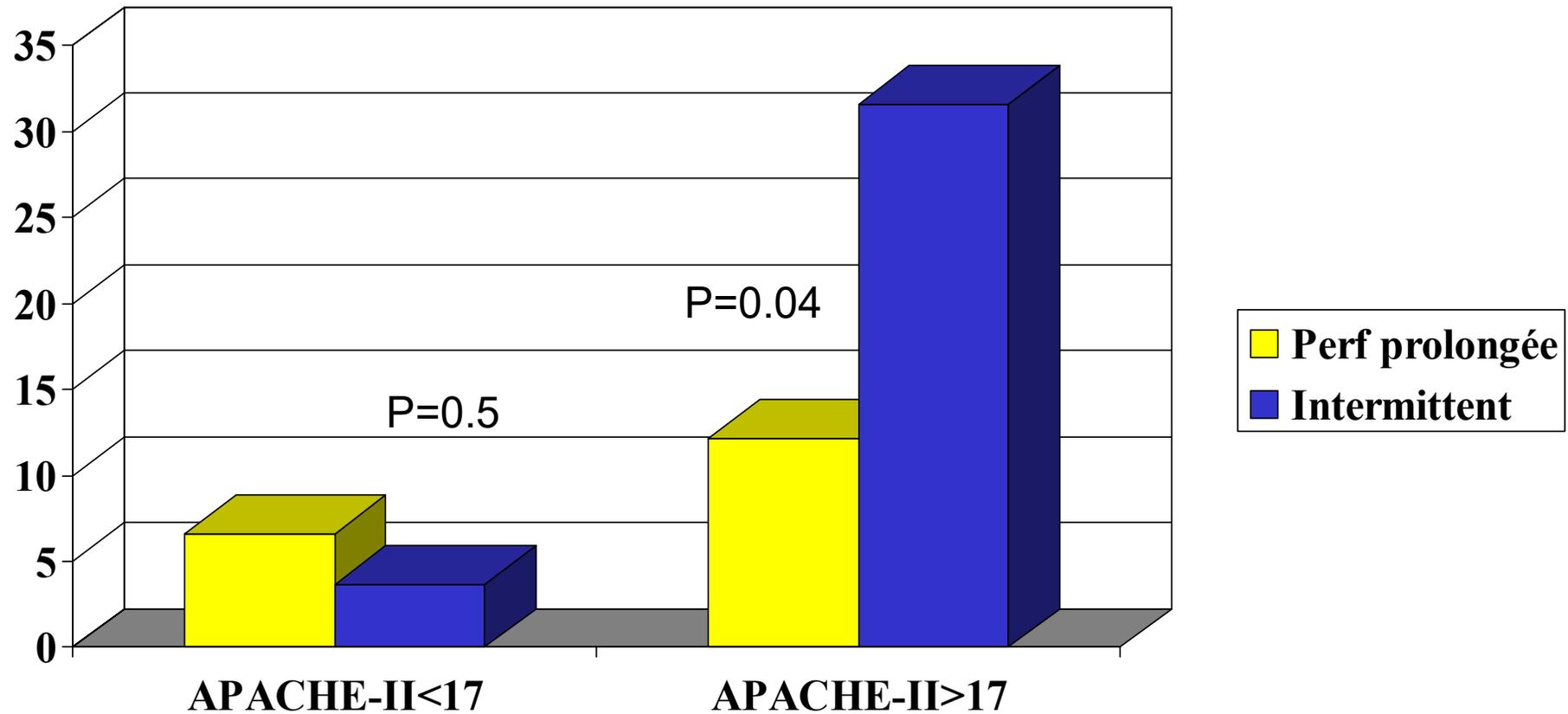


*Craig, Diagn Microbiol Infect Dis, 1995*

# Perfusion prolongée de Pipéracilline-Tazobactam dans les infections à *P. aeruginosa*

- Etude de cohorte de 194 pts avec infection à *P. aeruginosa*
- Deux périodes d'étude:
  - 2000-2002: 3.375 iv pdt 30 min toutes les 4 à 6 h
  - 2002-2004: 3.375 g iv pdt 4h toutes les 8 h
- Analyse en fonction du score APACHE-II score de 2 paramètres:
  - Mortalité
  - Durée d'hospitalisation après le diagnostic microbiologique

# Mortalité à 14 jours (%)



# Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

- Patients de réanimation: 30 dans chaque groupe
- Pipe/tazo, meropeneme ou ticar/clavulante
- Guérison clinique à 7-14j
- Survie intra-hospitalière

Endpoint	Intervention Group	Control Group	P
Plasma antibiotic concentration >MIC	18 (81.8%) <sup>a</sup>	6 (28.6%) <sup>a</sup>	.001
Clinical cure (test of cure date)	23 (76.7%)	15 (50.0%)	.032
Clinical cure (test of cure date with treatment exclusions)	21 (70.0%)	13 (43.3%)	.037
Clinical cure (last day of blinding)	9 (30.0%)	6 (20.0%)	.37
Time to clinical resolution (days)	11 (6.75–24.25) <sup>b</sup>	16.5 (7–28) <sup>b</sup>	.14
Time to resolution of CRP (days)	6 (2.5–22.5) <sup>c</sup>	5 (3–27) <sup>c</sup>	.79
ICU length of stay (postrandomization)	7.5 (4–12)	9 (5–14.25)	.50
ICU-free days			
All	19.5 (12.75–24)	17 (.75–22)	.14
ICU survivors	20.5 (16–24) <sup>d</sup>	18 (12.75–22) <sup>d</sup>	.22
ICU survival	28 (93.3%)	26 (86.7%)	.67
Hospital survival	27 (90.0%)	24 (80.0%)	.47

# Perfusion continue vs intermittente $\beta$ -lactamines: meta-analyse

- Etudes comparatives:
  - Pipe/tazo = 4
  - Cephalosporines = 7
  - Carbapénèmes = 2
- Globalement:
  - pas de différence reproductible
  - bénéfice potentiel chez les malades les plus sévères (réanimation, immunodéprimés):
    - variabilité PK
    - CMI élevées

# Pharmacodynamie des $\beta$ -lactamines: conclusions

- Bactéricidie temps-dépendante in vitro et in vivo
- EPA limité ou absent vs BGN
- Temps > CMI prédictif de l'activité in vivo
- Valeur du T > CMI nécessaire varie en fonction de la sévérité de l'infection et du foyer:
  - #40 %: effet bactériostatique suffisant pour le succès clinique des infections ORL et respiratoires
  - T > CMI #100% et résiduelle # 4-8 x CMI: effet optimal nécessaire dans infections sévères
    - méningite, endocardite
    - patient de réanimation, immunodéprimé

# Pharmacodynamie de la vancomycine

- 108 patients avec infections des voies respiratoires inférieures à *S. aureus*
- Relation entre:
  - Guérison clinique
  - Eradication microbiologique
  - $ASC/CMI > 400$  (P= .04)

# Relation posologie- ASC de la vancomycine chez l'homme

Administration  
intermittente

1 gr # ASC 200  $\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{h}$

1 gr x 2 # 400  $\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{h}$

CMI = 1: ASC/CMI # 400

Perfusion continue

20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en plateau x 24 h

ASC: 480  $\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{h}$

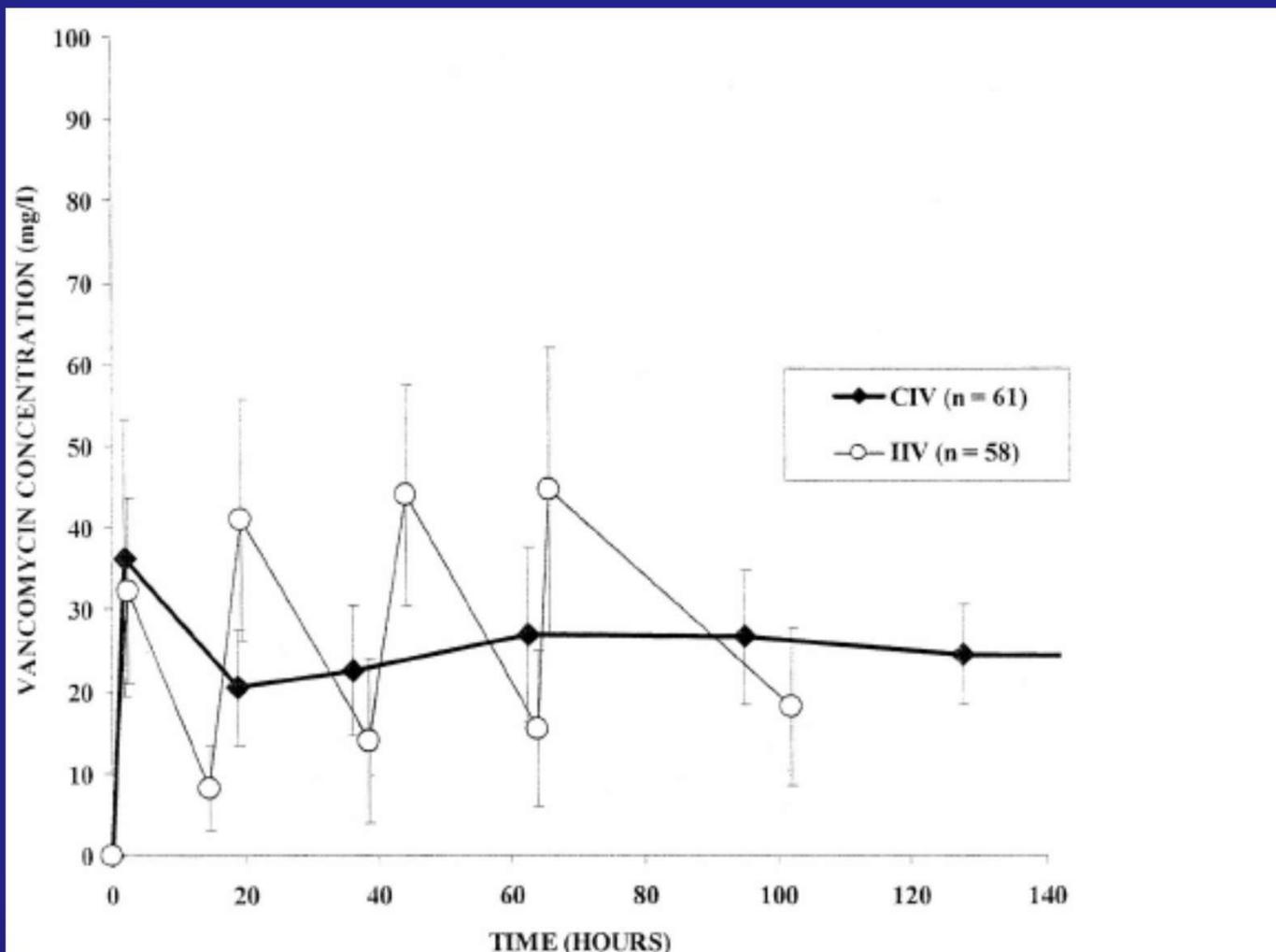
CMI = 1: ASC/CMI # 480

# Administration de la vancomycine continue ou discontinuée

- Randomisation de 160 patients de réanimation avec administration de vancomycine
- 119 patients avec SMR évaluables
- Vancomycine administrée :
  - Perfusion continue : 15 mg/kg en bolus de 1 h puis 30 mg/kg/j  
objectif : plateau 20-25  $\mu\text{g/ml}$
  - Administration intermittente : 15 mg/kg en 1 h toutes les 12 heures  
objectif : résiduelle 10-15  $\mu\text{g/ml}$

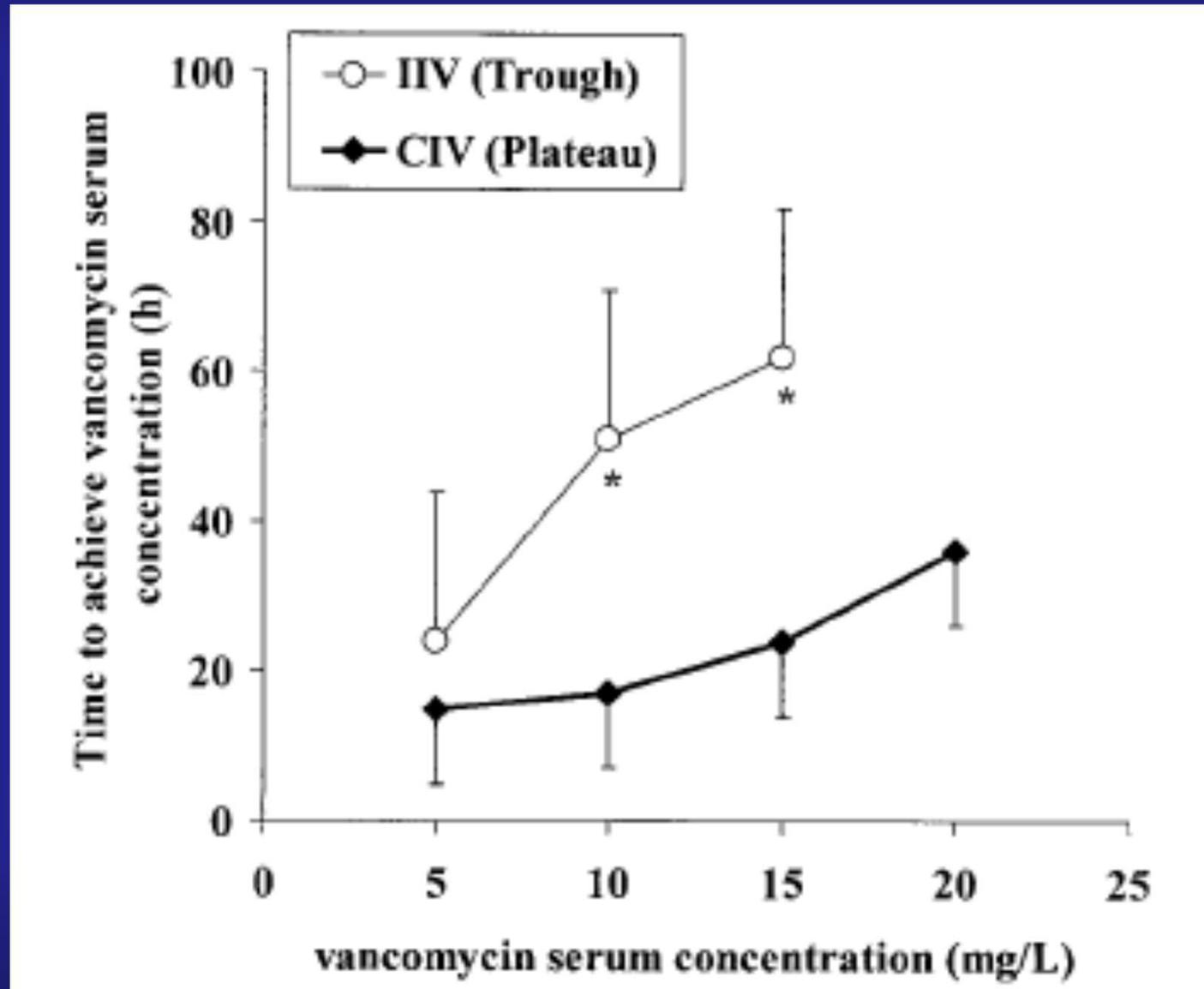
*Wysocki, AAC, 2001*

# Concentrations sériques en fonction du mode d'administration



*Wysocki, AAC 2001*

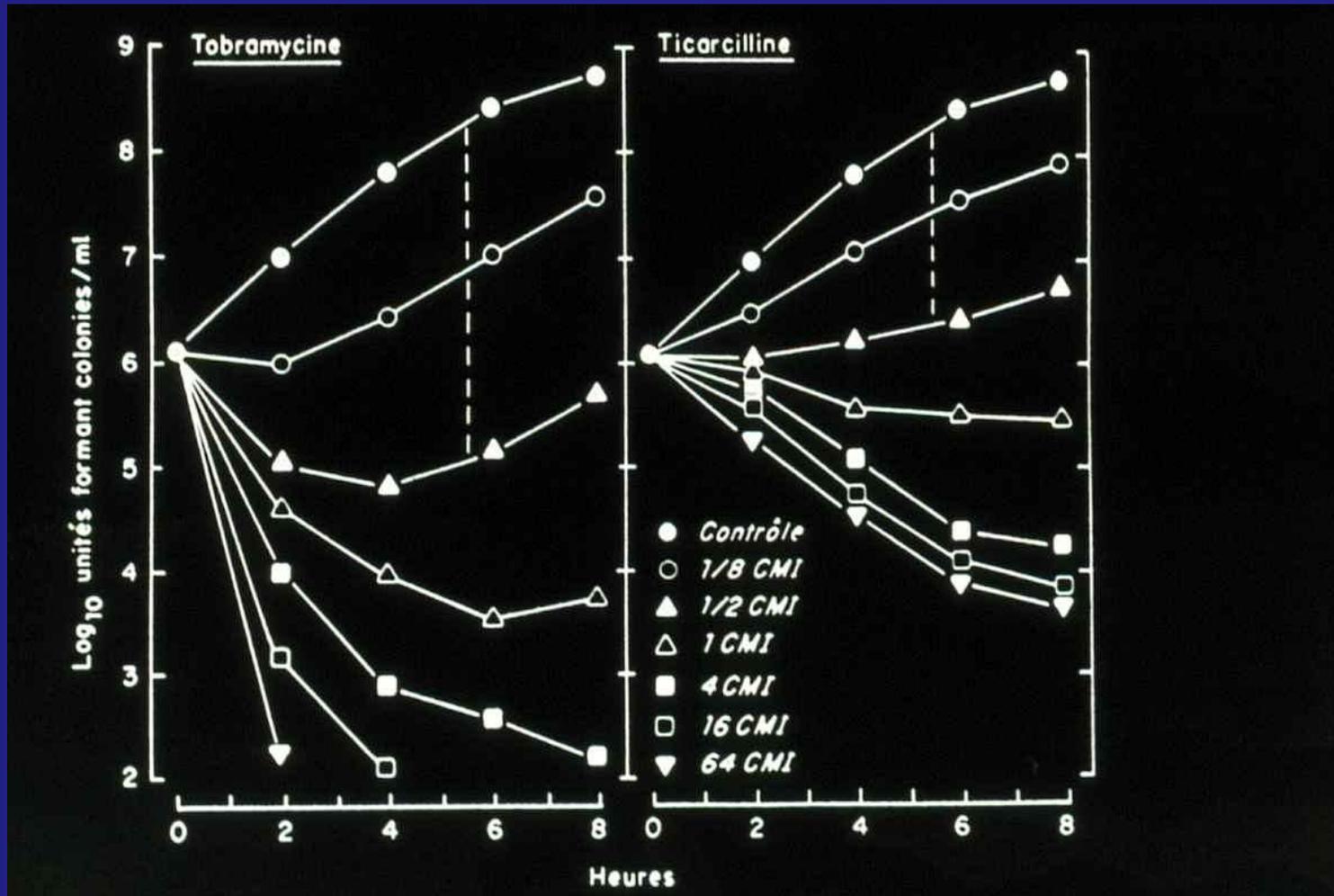
# Vitesse d'obtention des concentrations sériques



# Administration de la vancomycine continue ou discontinue : résultats

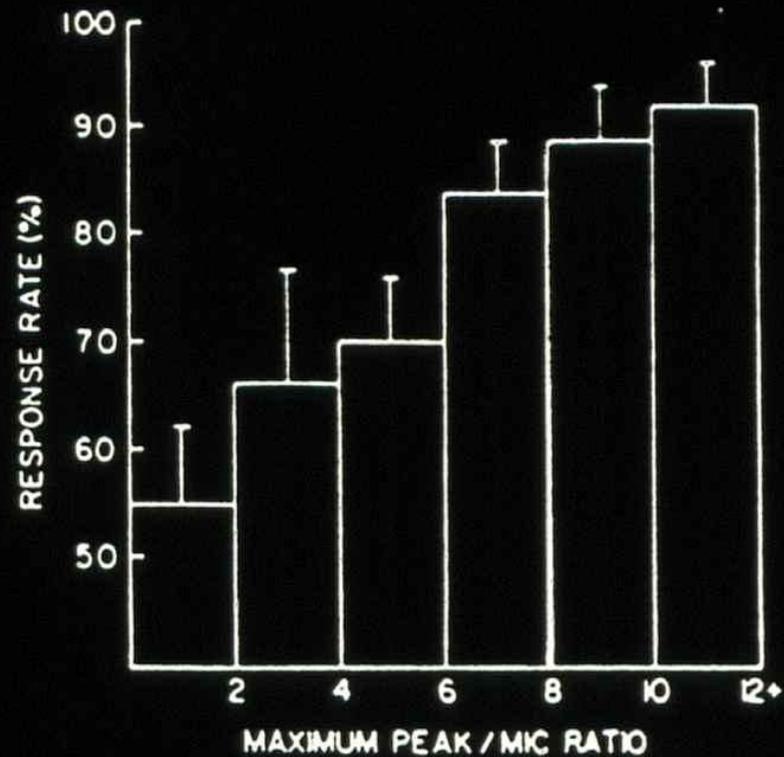
- Efficacité comparable
- Toxicité comparable
- Obtention plus rapide de l'objectif avec la perfusion continue (36 h vs 51 h,  $p = 0.03$ )
- Variabilité inter-patients plus faible avec la perfusion continue
- Monitoring plus facile et moins coûteux

# Relation concentration-effet des aminosides



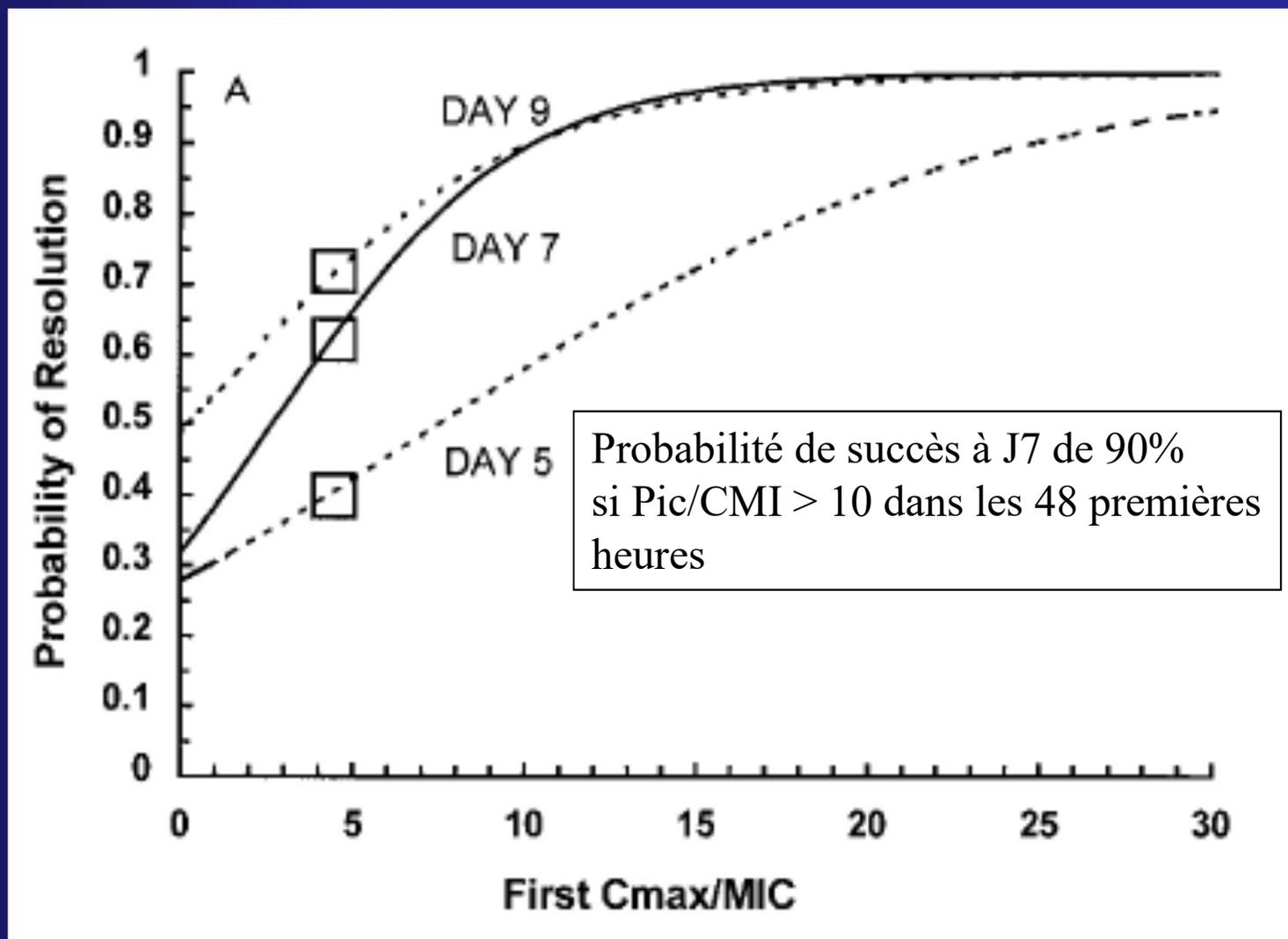
*Vogelman et Craig, J Pediatrics 1986*

# Relation pic sérique initial/CMI chez des patients ayant une bactériémie à BGN



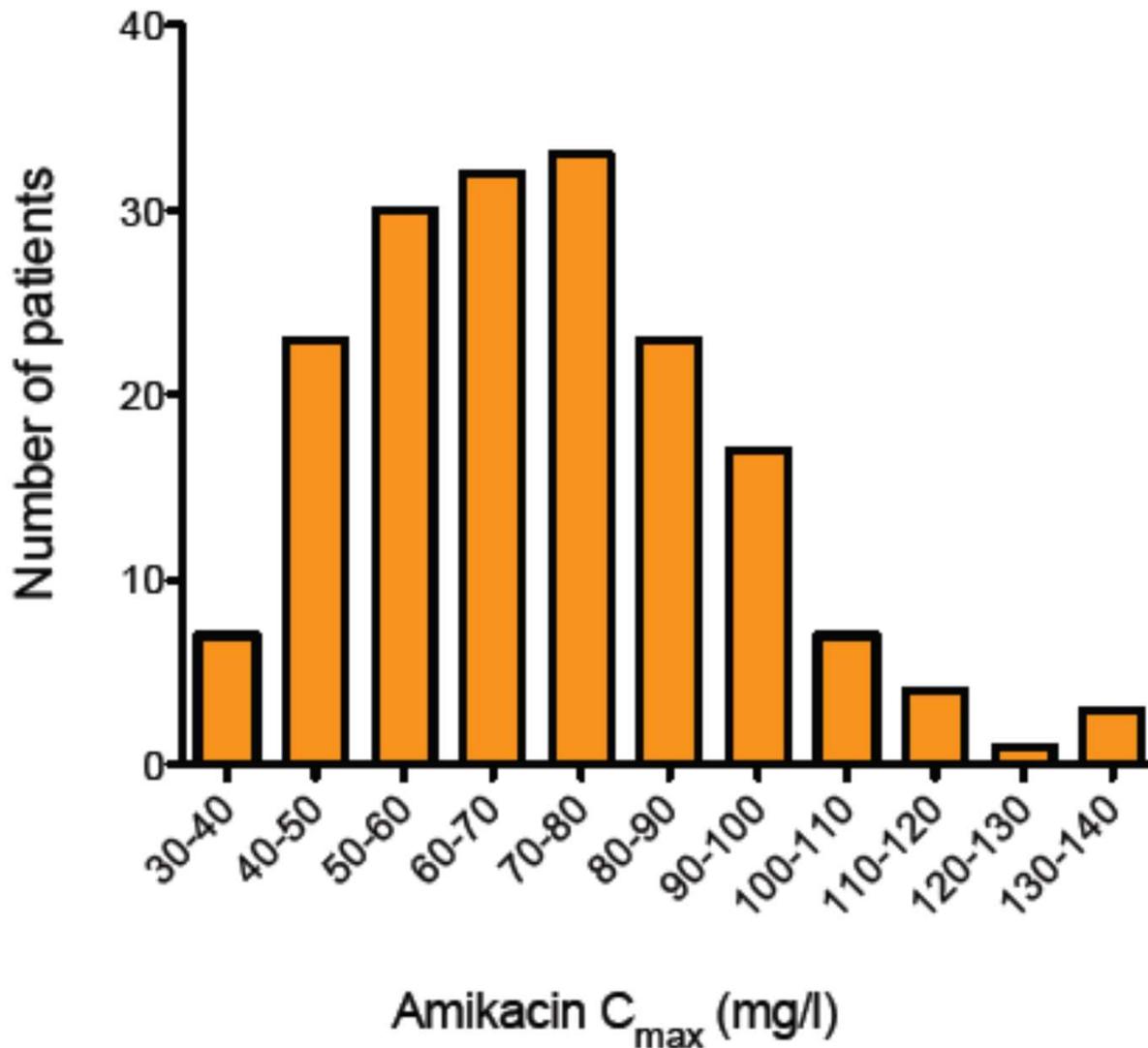
Relationship between the maximal peak level/MIC ratio and the rate of clinical response. Vertical bars represent SE values.

# Aminosides dans les pneumopathies nosocomiales à BGN: Valeur du Pic/CMI initial



# Aminosides en réanimation: Variabilité du Pic/CMI initial

- Pic initial en réanimation  $> 8-10 \times$  CMI
- # cible de 60 mg/L pour les pathogènes les moins sensibles ( $8 \times 8 \text{ mg/L} = 64 \text{ mg/L}$ )
- Posologie recommandée: 25 mg/kg pour amikacine



- Cible non obtenue chez 33% des malades

- FdR de C<sub>max</sub> < 60 mg/L:

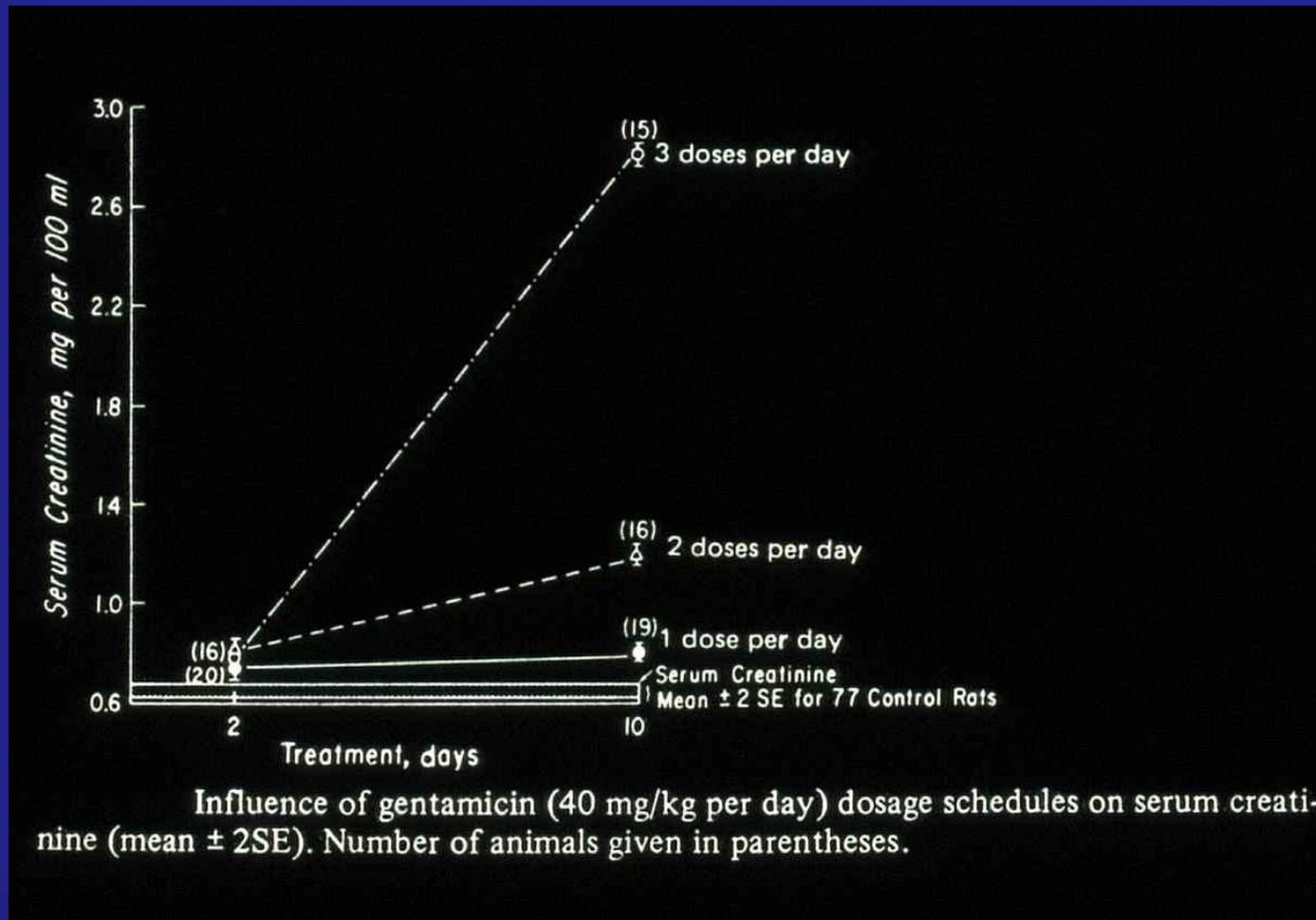
- BMI faible

- Cirrhose

- Balance hydrique +

*de Montmollin,  
Intensive Care Med, 2014*

# Relation entre le nombre d'administrations quotidiennes de gentamicine et la néphrotoxicité chez le rat



*Bennett, JID, 1989*

# Colistine (polymyxine E)

- Intérêt: activité sur MDR BGN
- Administrée sous forme de prodrogue inactive: colistine methanesulfonate (CMS)
- Forme active: colistine sulfate
- Toxicité rénale et neurologique dose dépendante
- Concentration critique EUCAST = 2mg/L

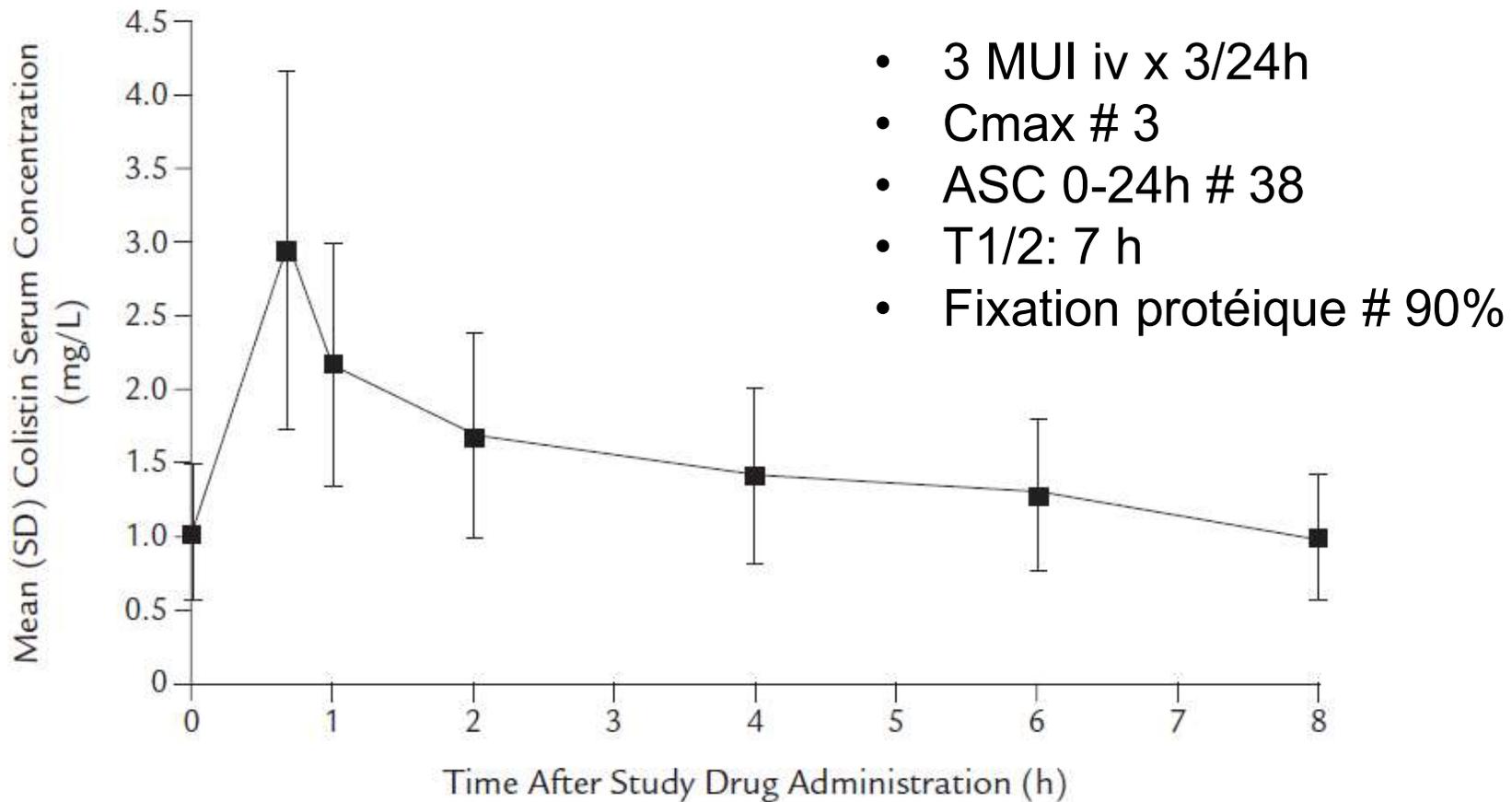


Figure. Mean (SD) colistin serum concentration versus time curve under steady-state conditions with colistin methanesulfonate 225 mg q8h (n = 11).

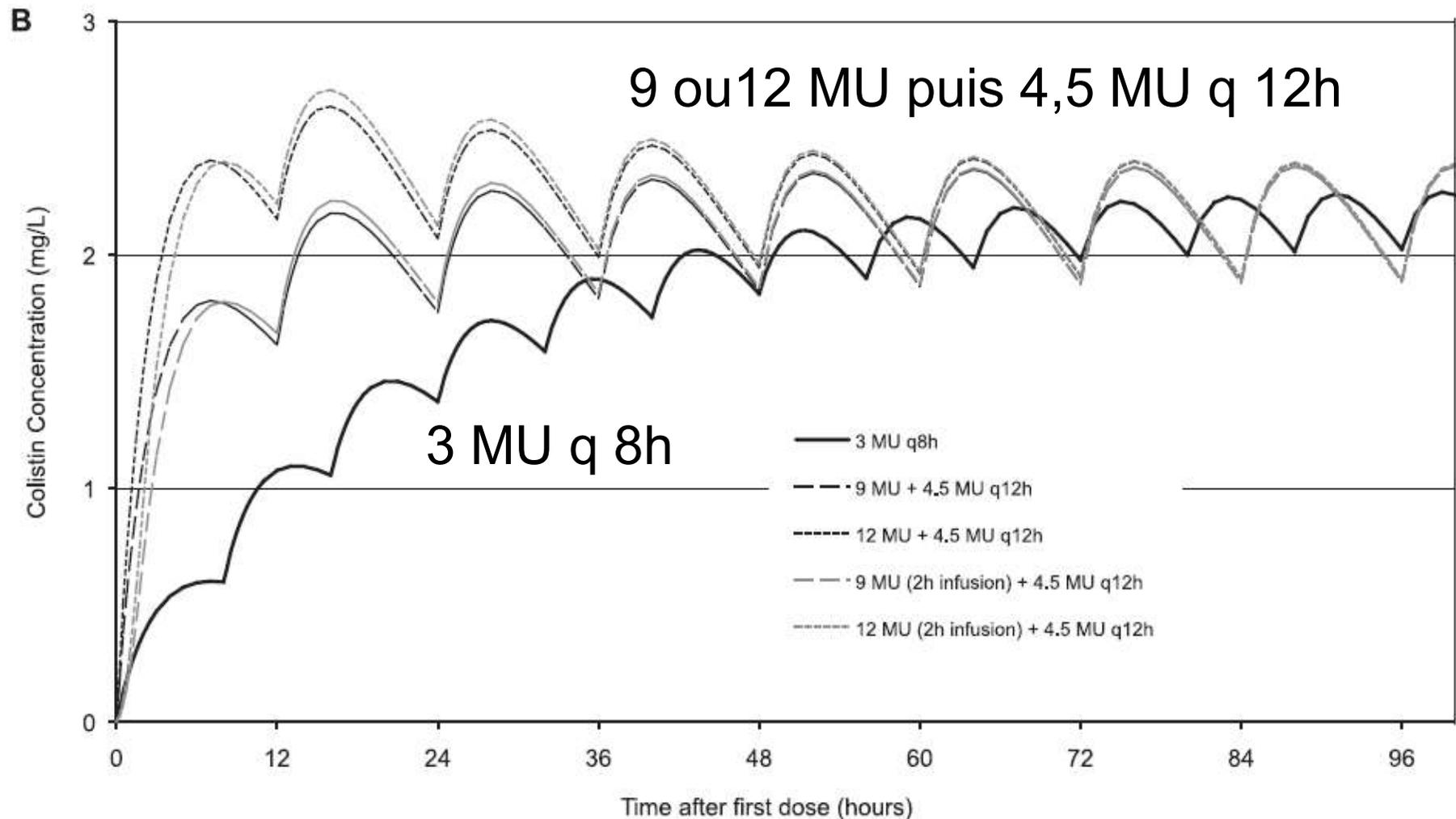


FIG. 4. Model-predicted CMS (A) and colistin (B) concentrations in a typical patient following the use of the current dosing regimen (3 MU as a 15-min infusion of CMS every 8 h [q8h]) and alternative dosing regimens with loading doses of 9 or 12 MU CMS as infusions of 15 min or 2 h and a maintenance dose of 4.5 MU CMS every 12 h (q12h).

Concepts	Objectifs	Exemples
Bolus PK	Atteindre des concentrations rapidement élevées avant perfusion continue	Vancomycine Colistine
Bolus PD	Atteindre des concentrations rapidement élevées pour efficacité maximale	Aminosides Daptomycine
Perfusion prolongée	Augmenter le T>CMI	B-lactamines
Perfusion continue	Augmenter le T>CMI	B-lactamines
	Limiter la variabilité PK	Vancomycine

Classe AB	PD	PK	Toxicité	Administration
B-Lactamines	T>CMI	Courte T1/2	-	Perfusion continue ou perfusion prolongée ou intervalles courts
Vancomycine	ASC/CMI	Longue T1/2	Résiduelle	Bolus PK pour Css Perfusion continue
Aminosides	Pic/CMI précoce mutants EPA prolongé	Courte T1/2	Résiduelle	Bolus 1 x/j Efficacité, mutants, tolérance
Daptomycine	Pic/CMI EPA prolongé	Longue T1/2	Résiduelle	1 x /j Efficacité, tolérance
Colistine	ASC/CMI	Longue T1/2	Pic élevé	Bolus PK pour Css



**In Memoriam: William A. Craig**





Mohd H. Abdul-Aziz  
Helmi Sulaiman  
Mohd-Basri Mat-Nor  
Vineya Rai  
Kang K. Wong  
Mohd S. Hasan  
Azrin N. Abd Rahman  
Janattul A. Jamal  
Steven C. Wallis  
Jeffrey Lipman  
Christine E. Staatz  
Jason A. Roberts

## Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis

