

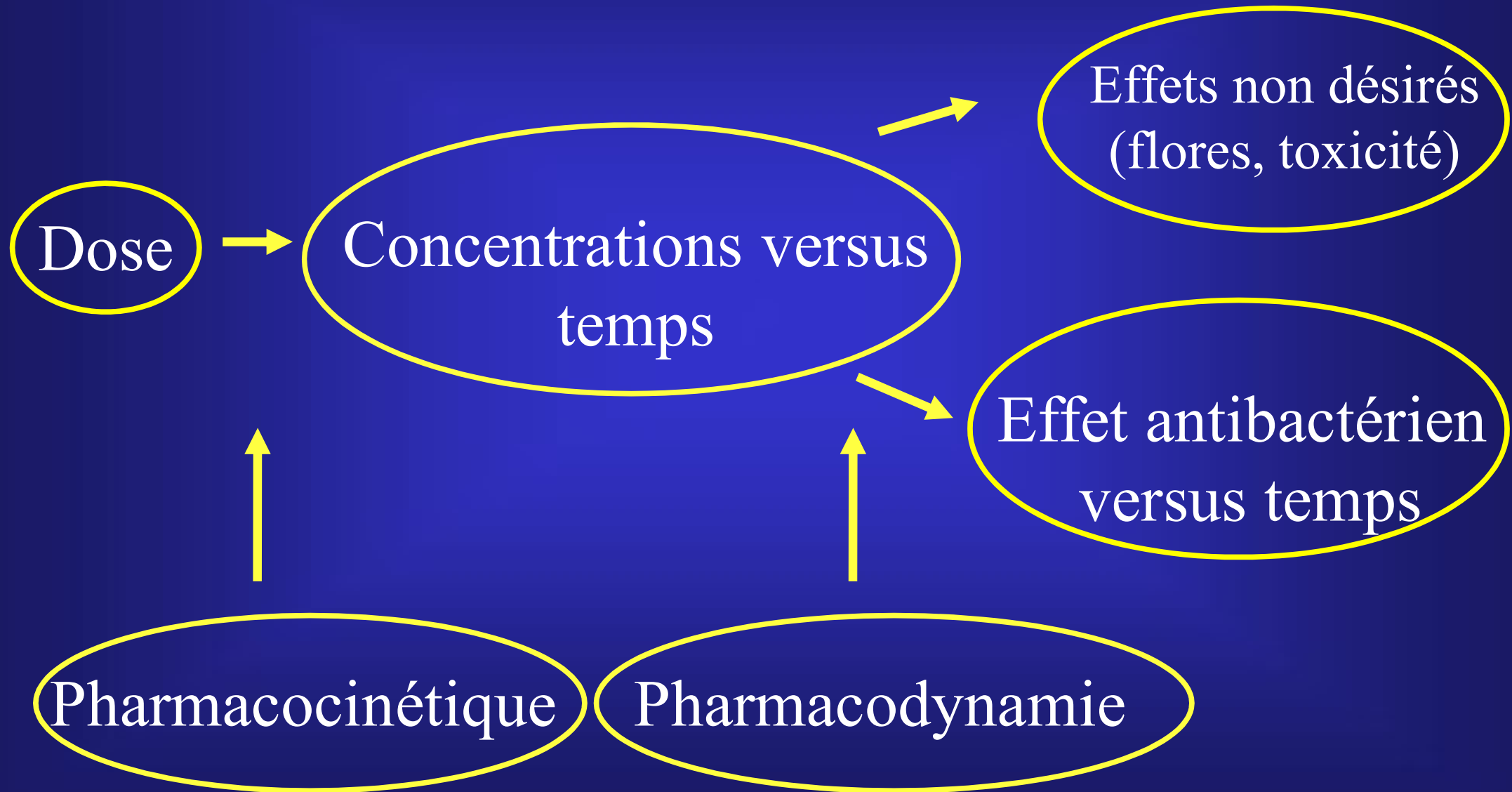
PKPD des antibiotiques: implications sur les modalités d'administration

Bruno FANTIN

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



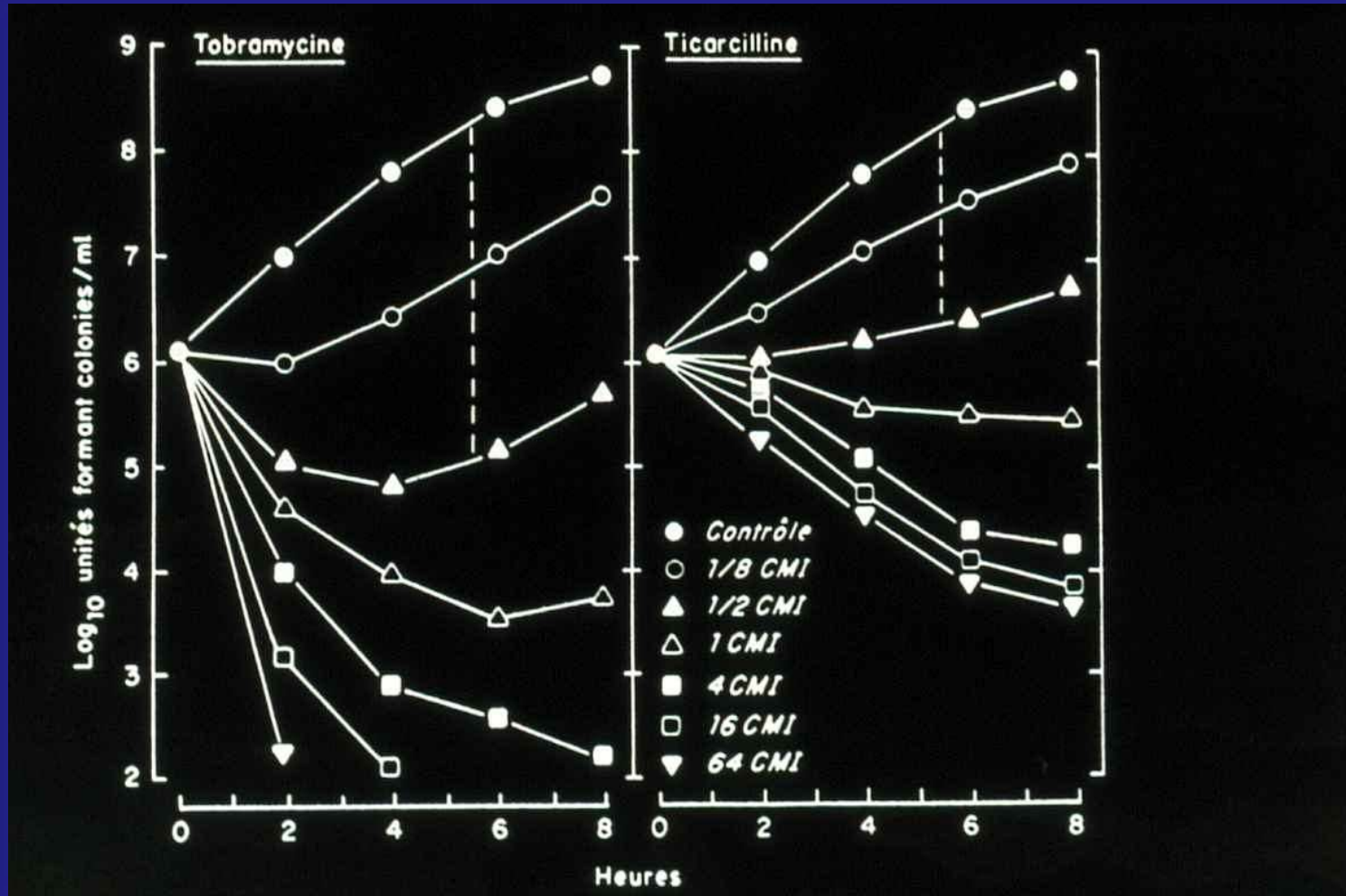
Pharmacologie des antibiotiques



Déterminants des modalités d'administration des antibiotiques

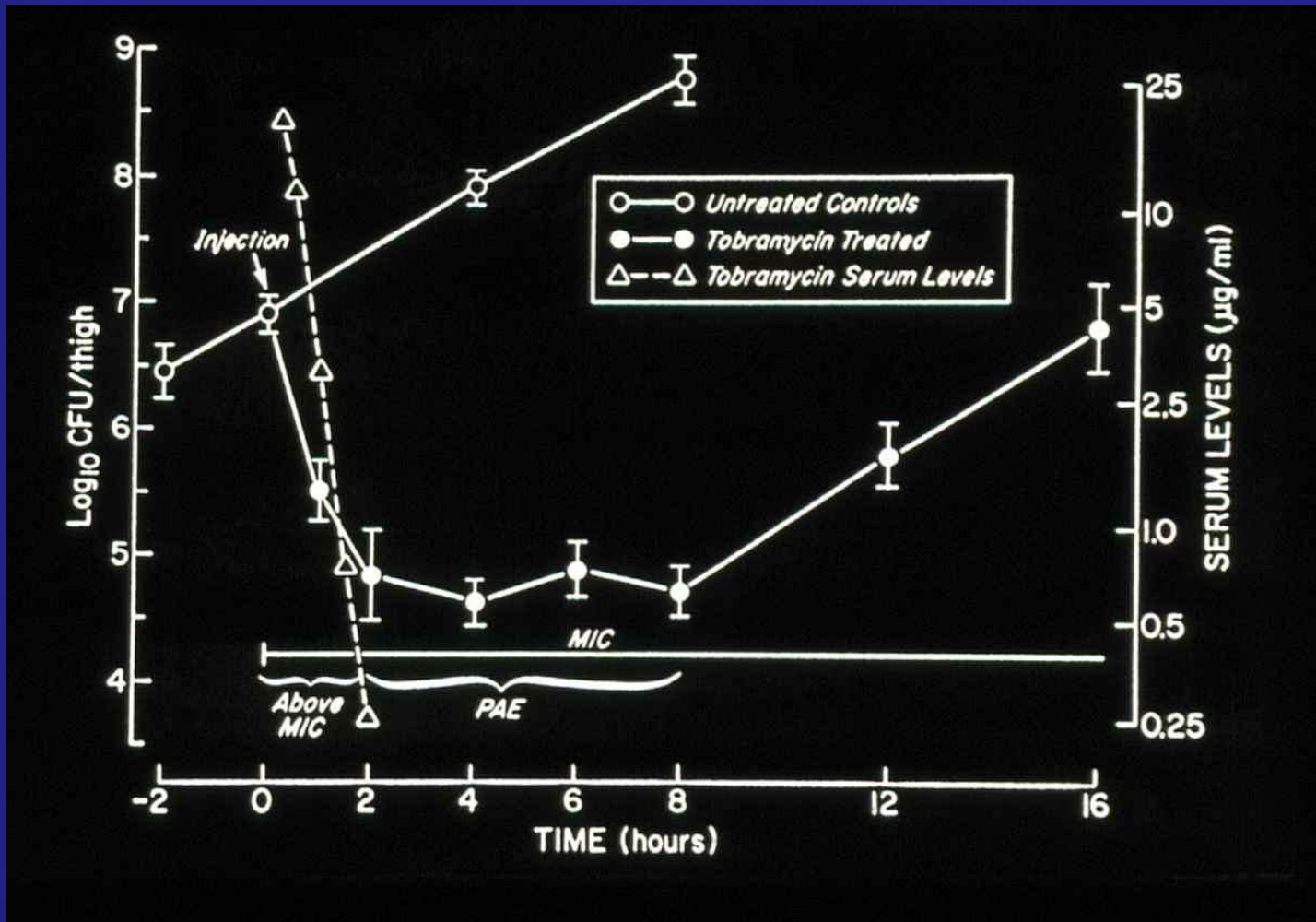
- Pharmacodynamie:
 - Relation dose-effet
 - Effet post-antibiotique
 - Sélection de mutants résistants
 - Paramètre PKPD prédictif de l'activité in vivo
- Pharmacocinétique:
 - Demi-vie d'élimination rapide ou prolongée
- Toxicité:
 - Pic ou temps d'exposition dépendante

Relation dose-effet in vitro

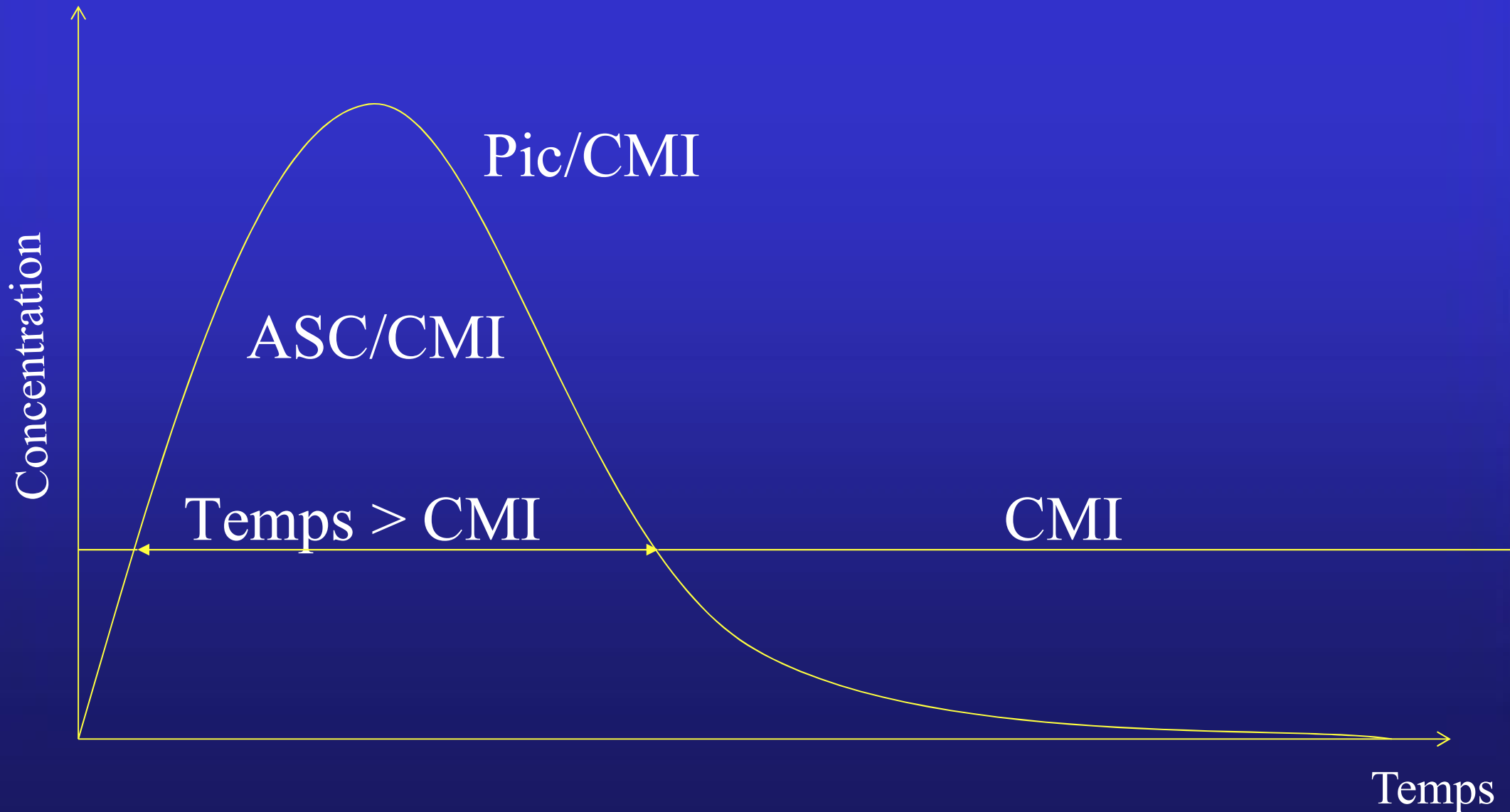


Vogelman & Craig, J Pediatrics 1986

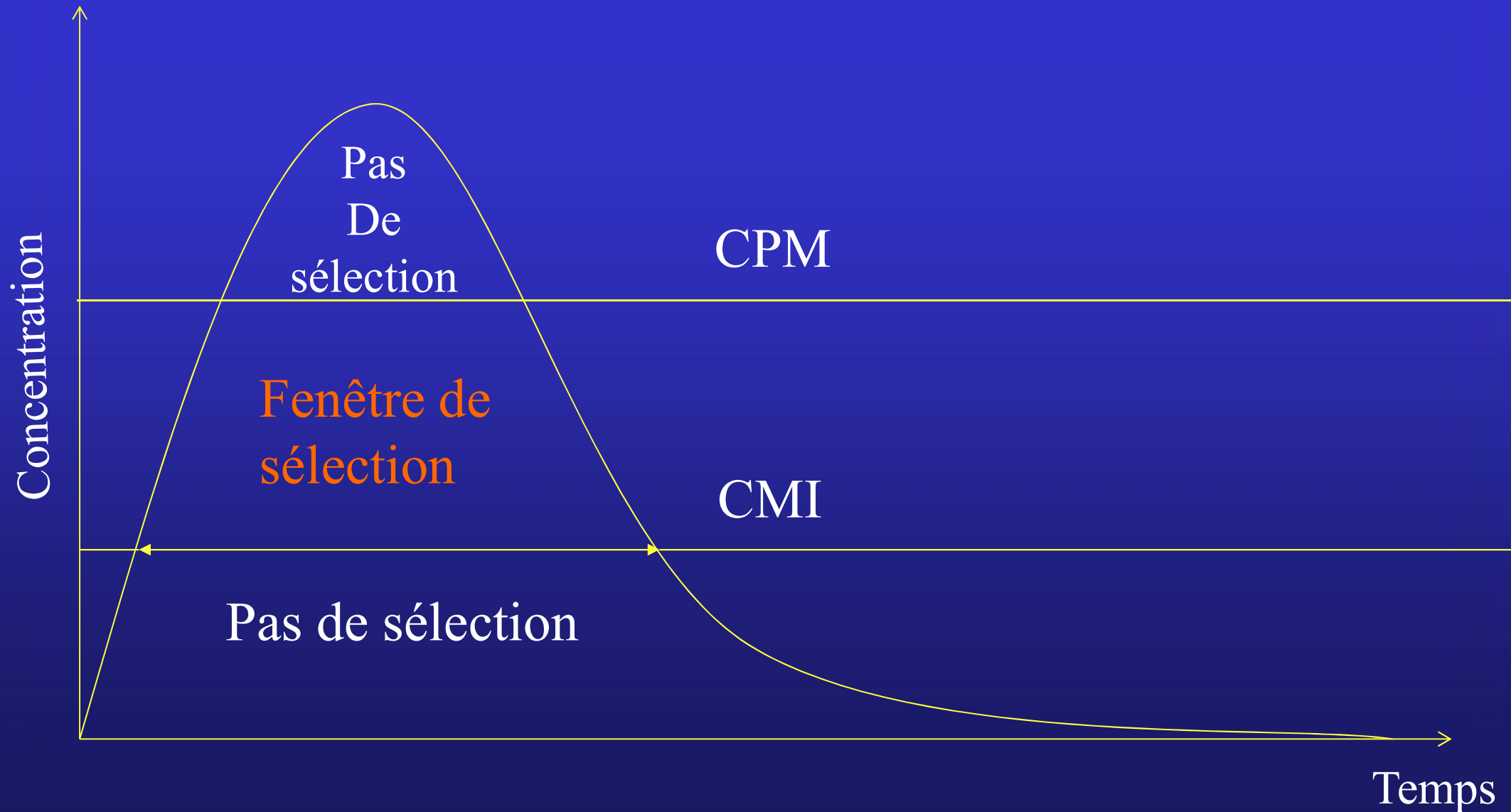
Effet post-antibiotique in vivo



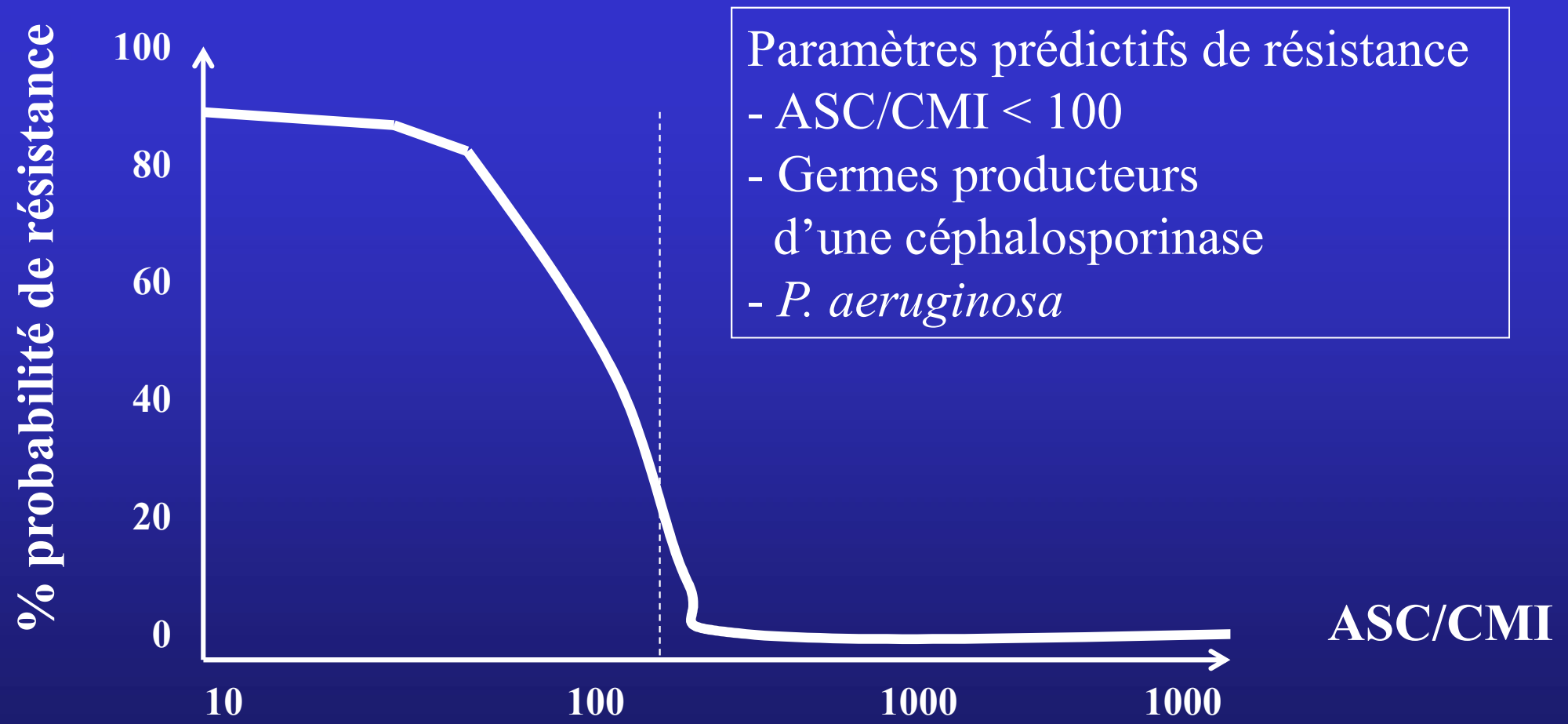
Paramètres PK / PD corrélés avec l'activité in vivo des antibiotiques



Paramètres PK / PD et émergence de mutants résistants

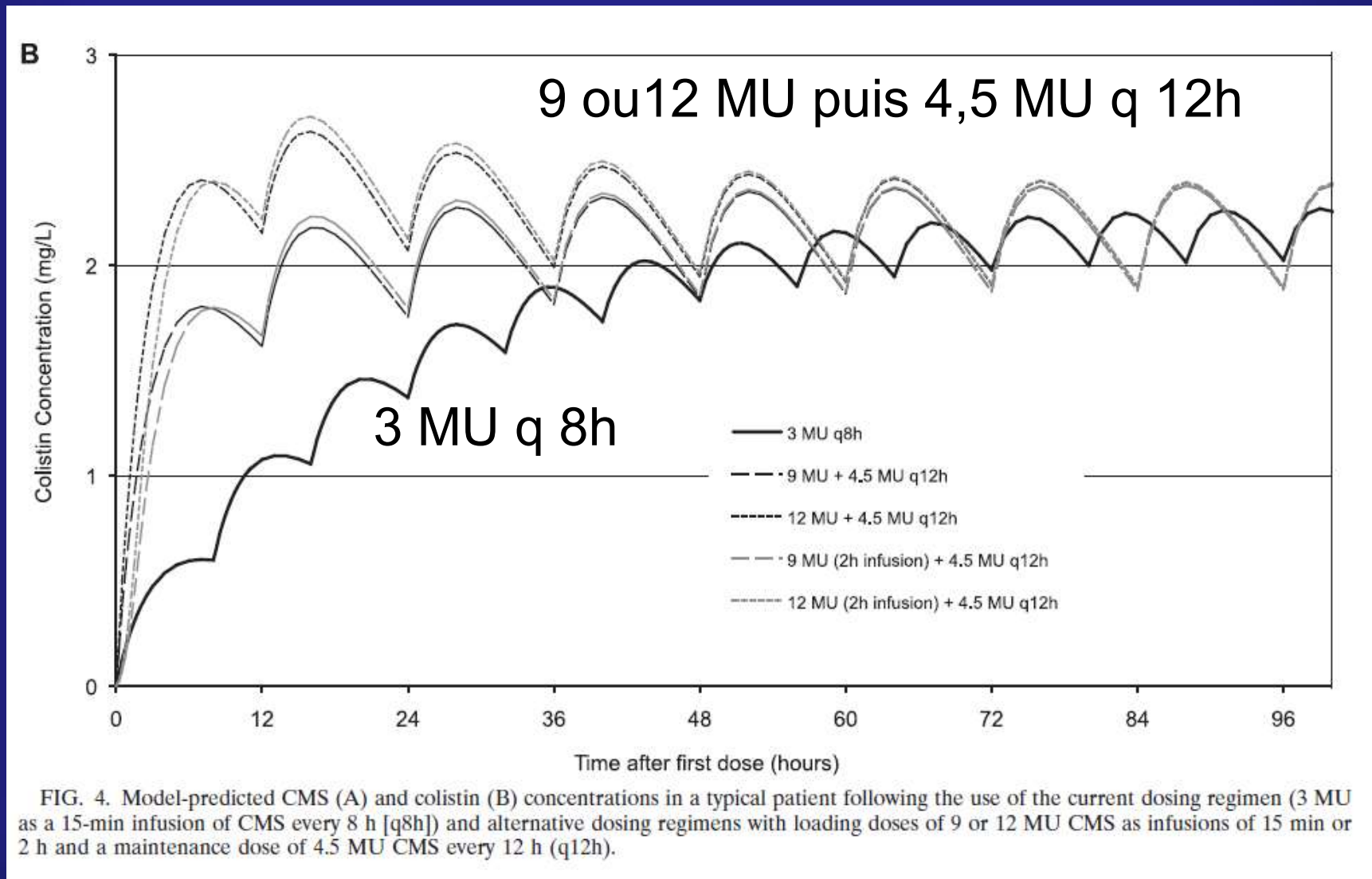


Paramètres prédictifs de l'émergence de la résistance au cours des infections respiratoires basses

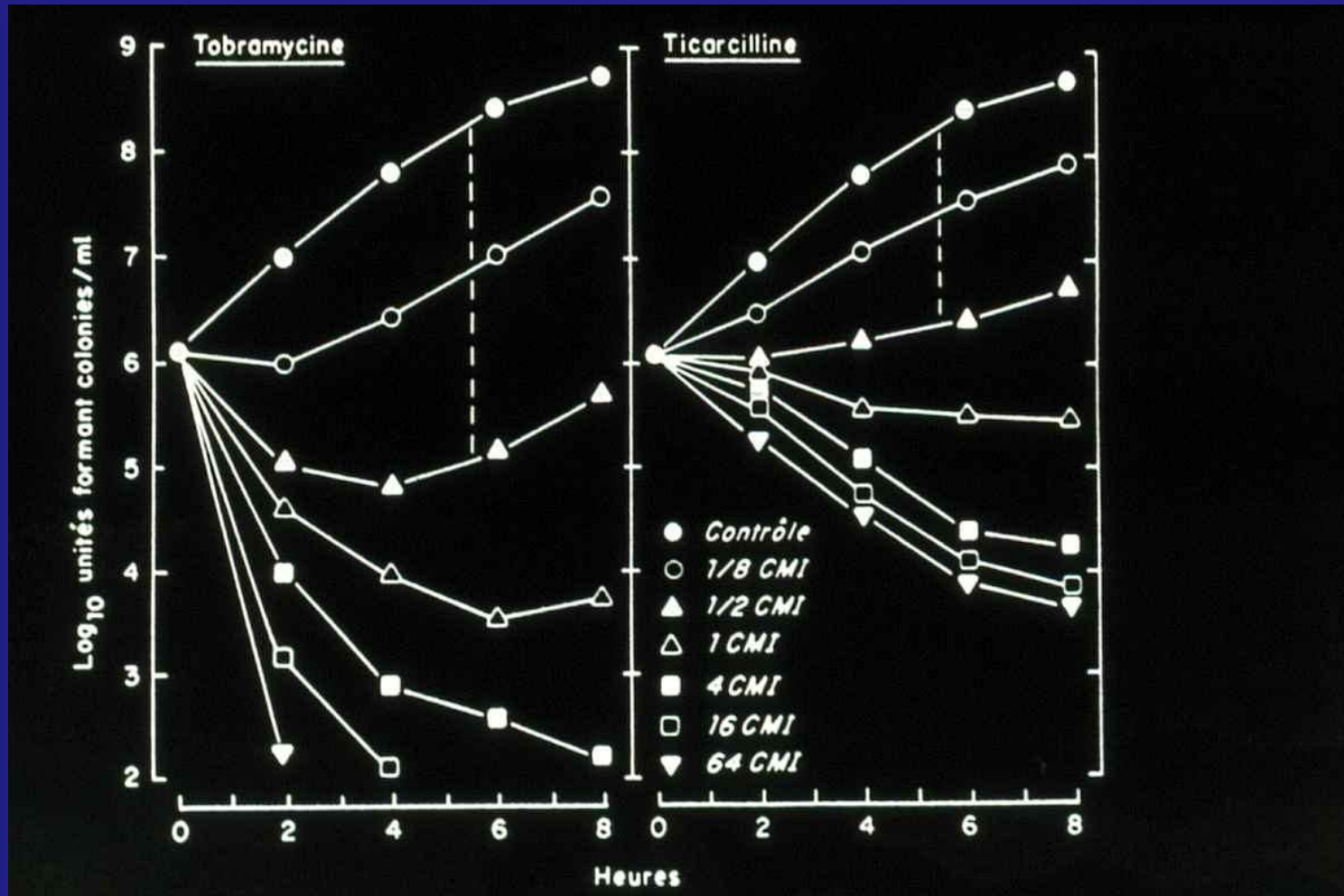


Thomas, AAC, 1998.

Dose de charge: indication PK

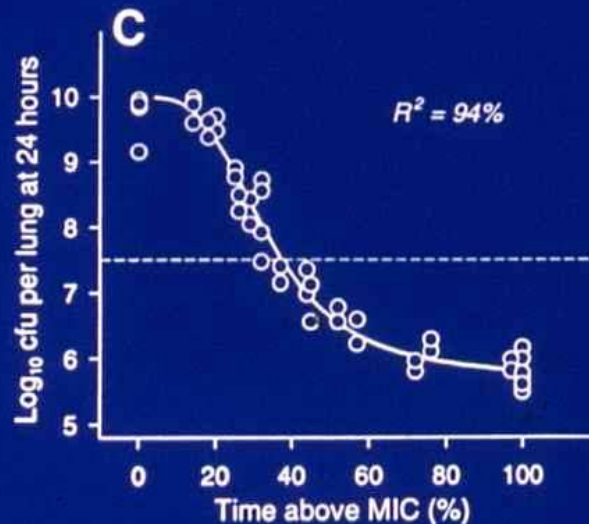
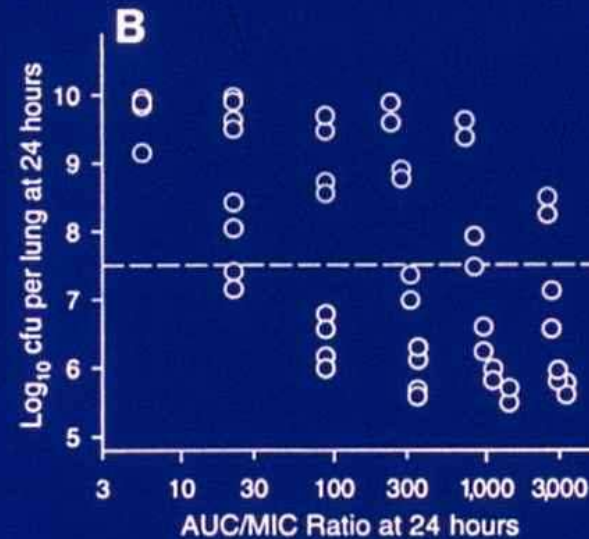
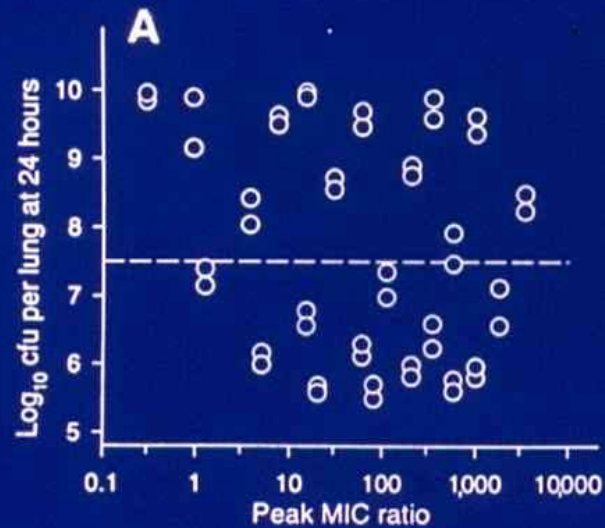


Bactéricidie des bêta-lactamines in vitro



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

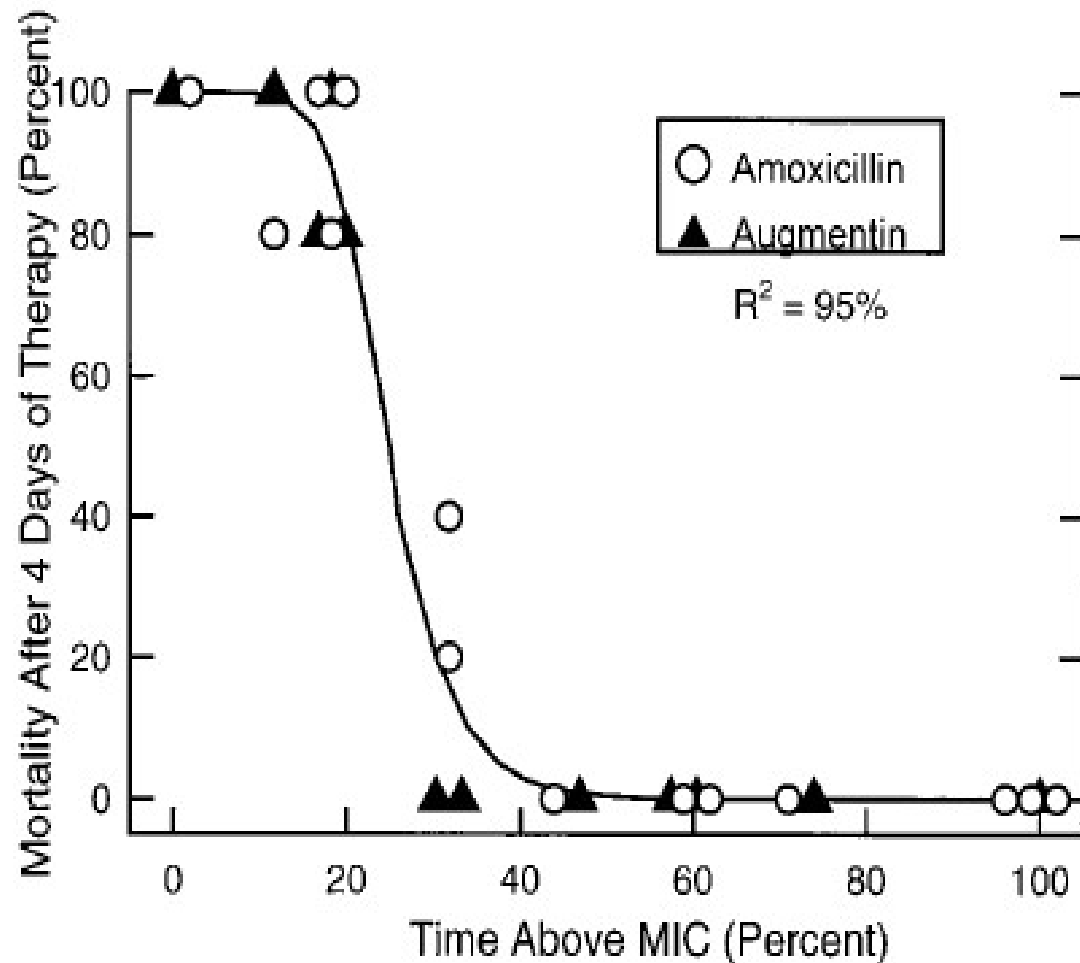
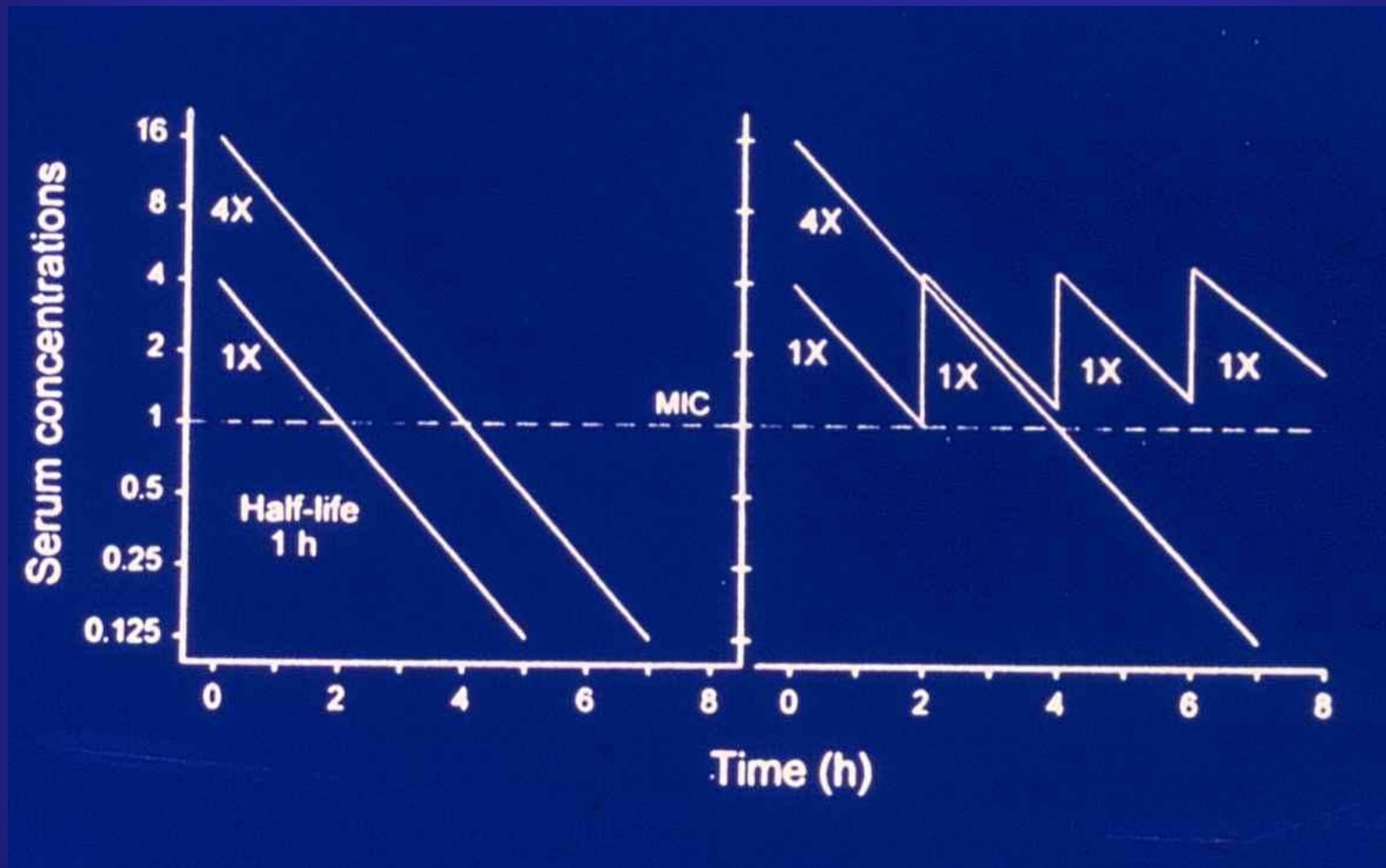


FIG. 3. Relationship between mortality and duration of time that serum levels exceed the MIC following doses of amoxicillin at 2, 7, and 20 mg/kg and amoxicillin-clavulanate at 7 mg/kg every 8 h. Each value represents the mean for two thighs.

Pharmacodynamie des β -lactamines: impact sur le rythme d'administration

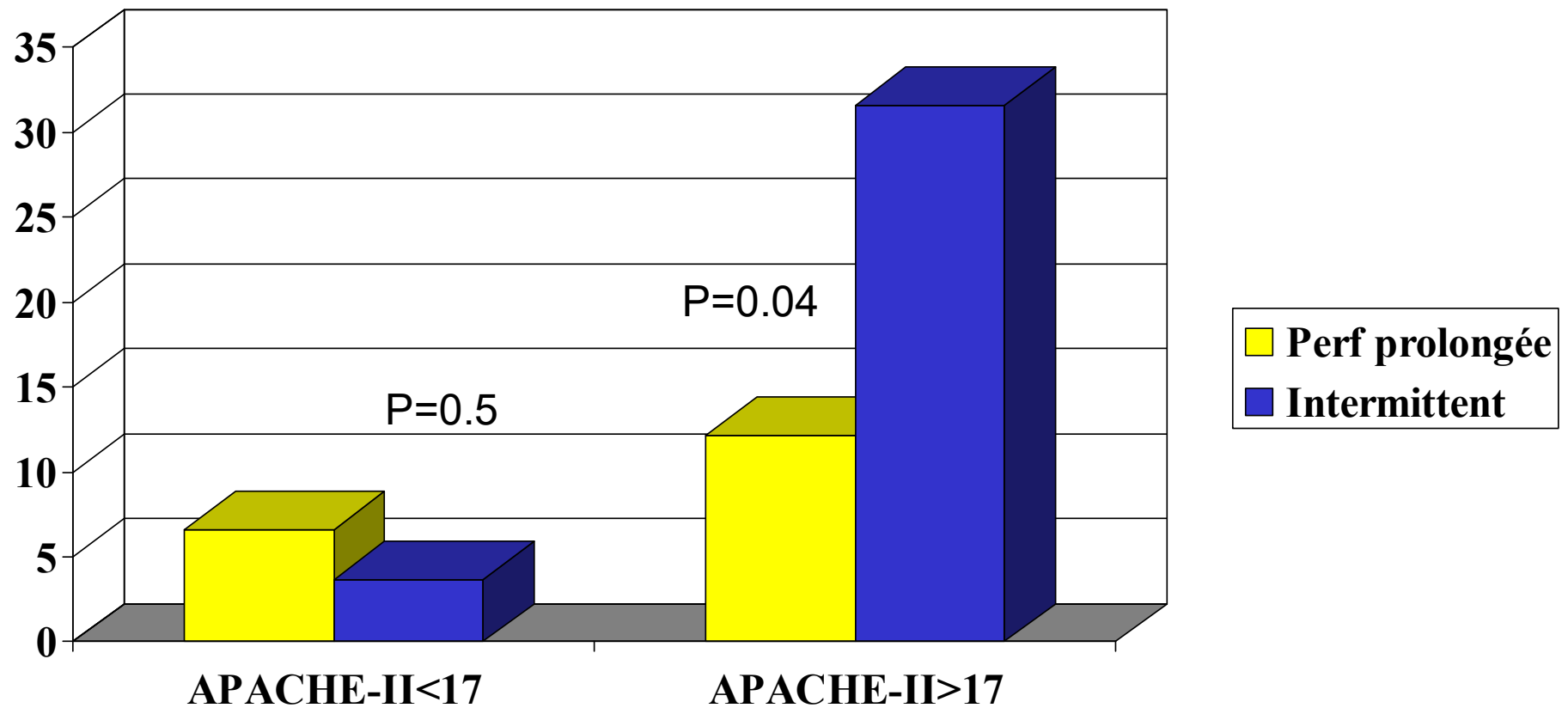


Craig, Diagn Microbiol Infect Dis, 1995

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%) ^a	6 (28.6%) ^a	.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) ^b	16.5 (7–28) ^b	.14
Time to resolution of CRP (days)	6 (2.5–22.5) ^c	5 (3–27) ^c	.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) ^d	18 (12.75–22) ^d	.22
ICU survival	28 (93.3%)	26 (86.7%)	.67
Hospital survival	27 (90.0%)	24 (80.0%)	.47

Perfusion continue vs intermittente β -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 β -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 $\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{h}$

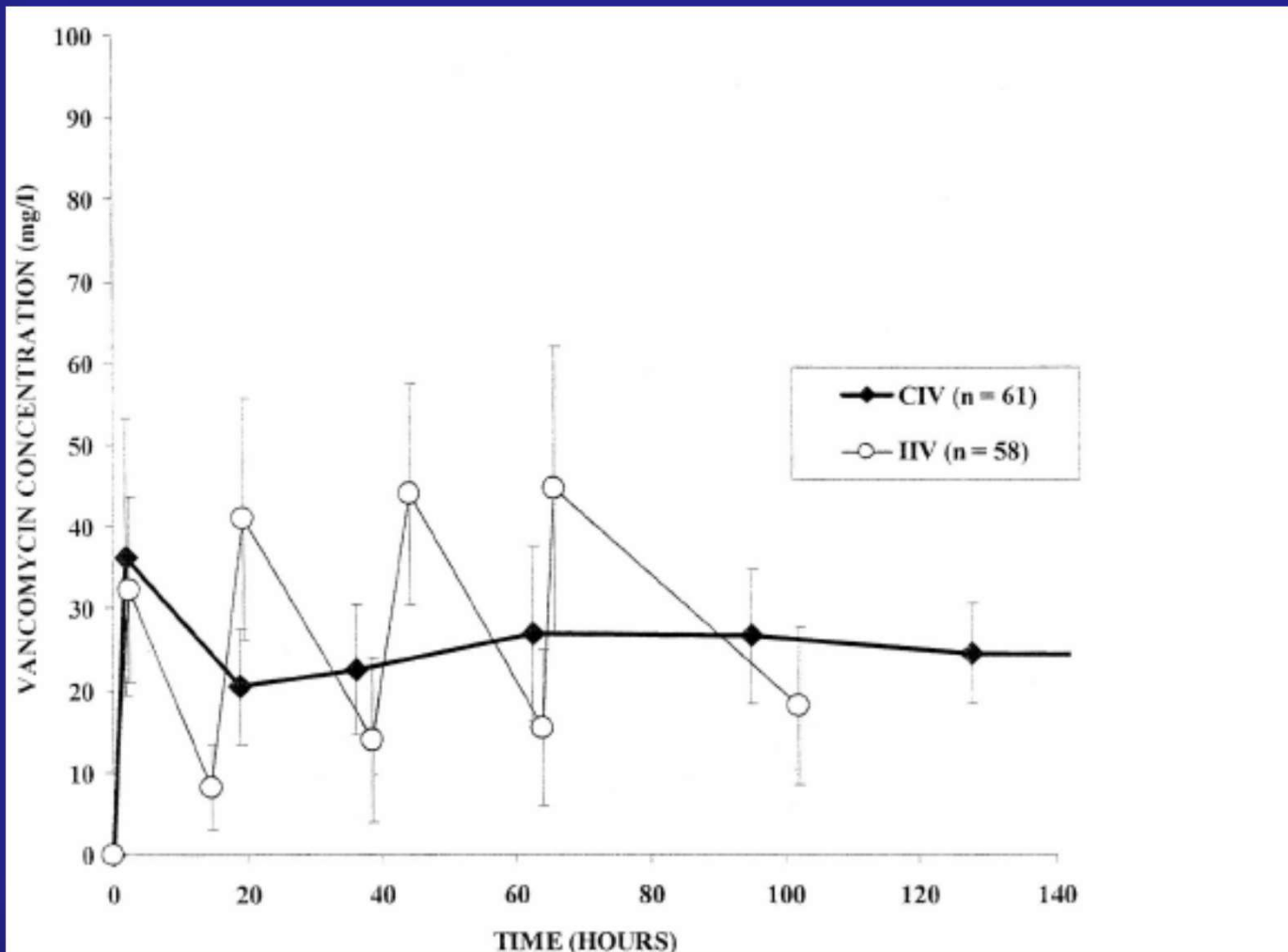
CMI = 1: ASC/CMI # 480

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 $\mu\text{g/ml}$

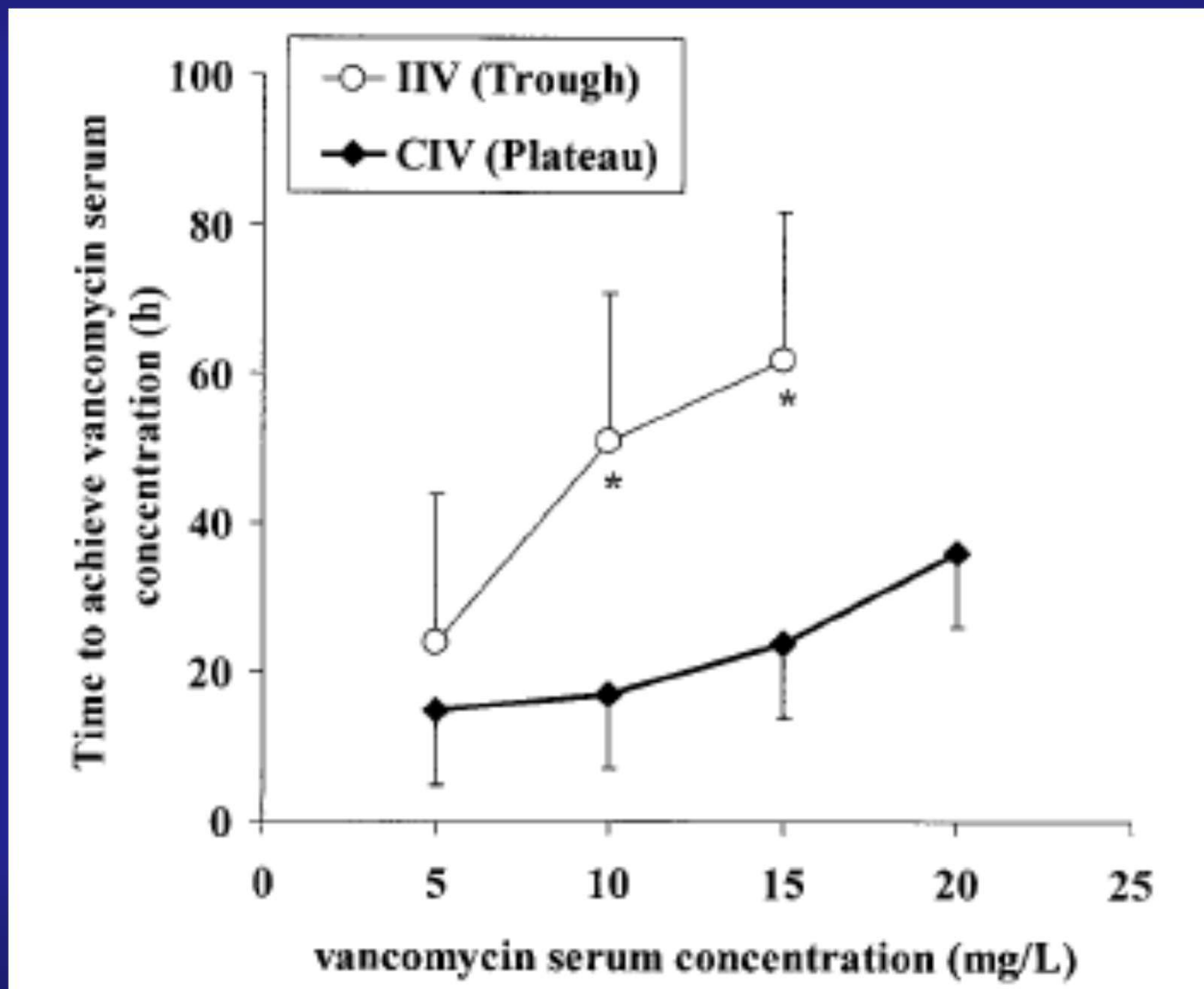
Wysocki, AAC, 2001

Concentrations sériques en fonction du mode d'administration



Wysocki, AAC 2001

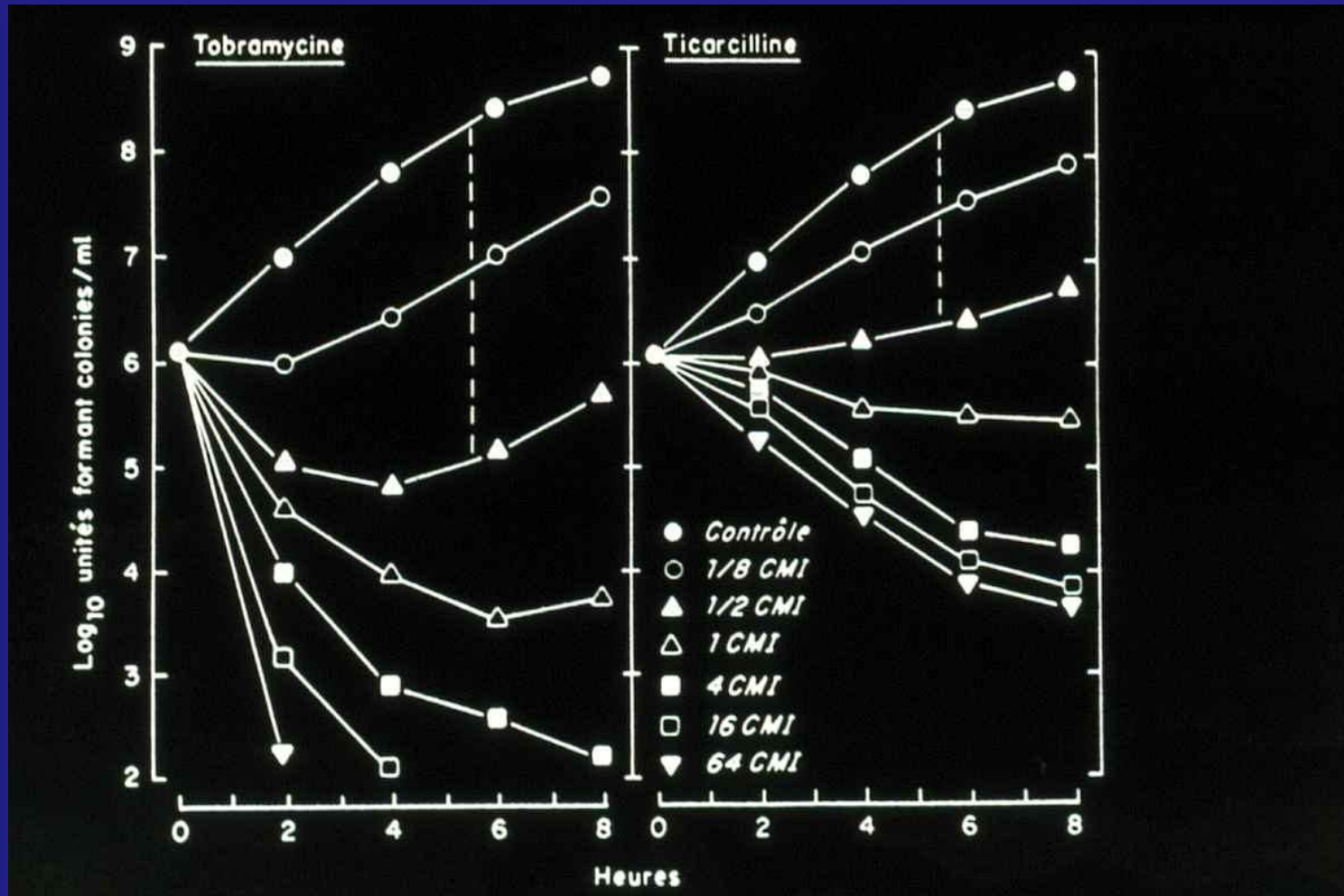
Vitesse d'obtention des concentrations sériques



Administration de la vancomycine continue ou discontinue : résultats

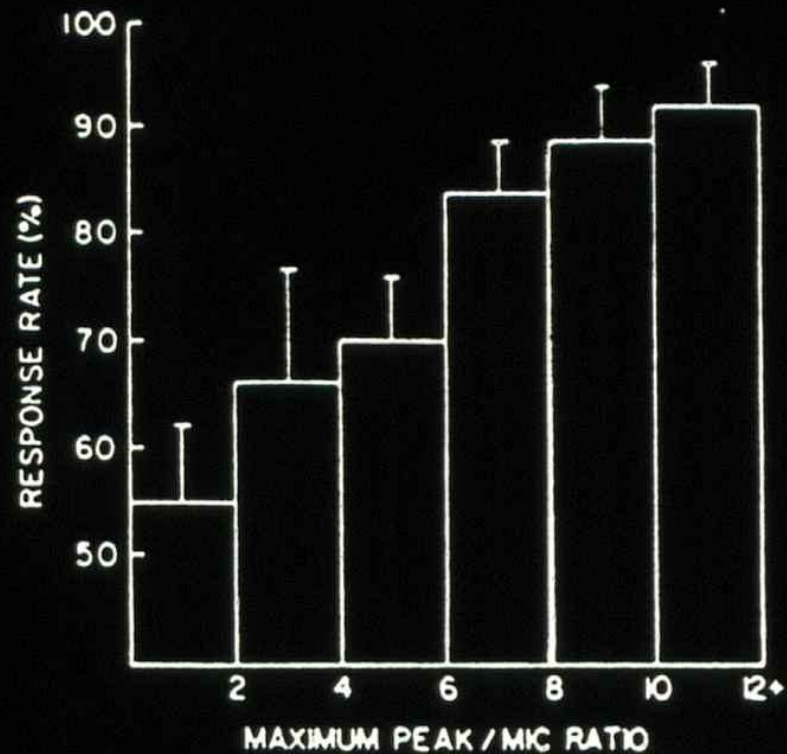
- Efficacité comparable
- Toxicité comparable
- Obtention plus rapide de l'objectif avec la perfusion continue (36 h vs 51 h, $p = 0.03$)
- Variabilité inter-patients plus faible avec la perfusion continue
- Monitoring plus facile et moins coûteux

Relation concentration-effet des aminosides



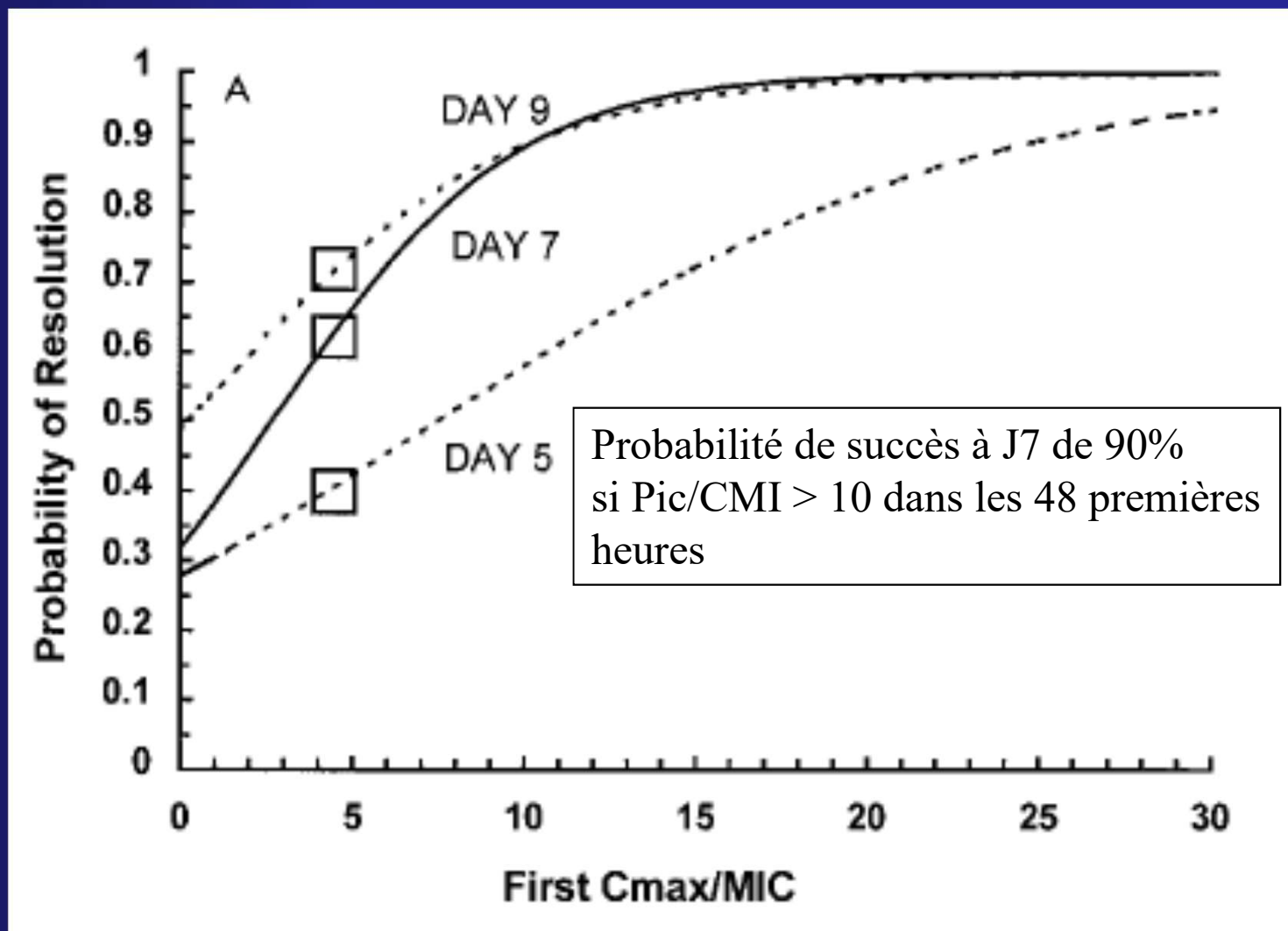
Vogelman et Craig, J Pediatrics 1986

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



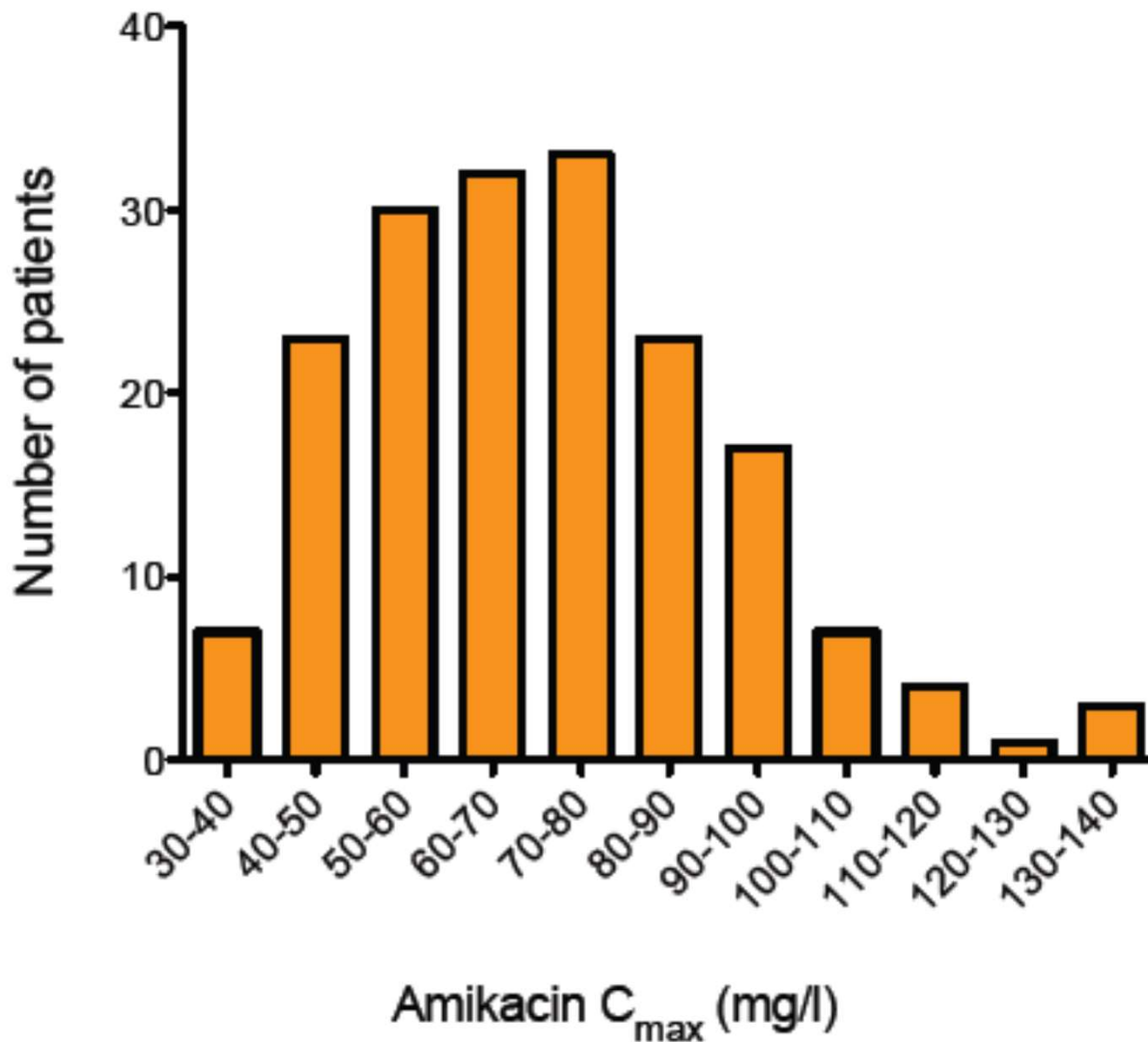
Relationship between the maximal peak level/MIC ratio and the rate of clinical response. Vertical bars represent SE values.

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_{max} < 60 mg/L:

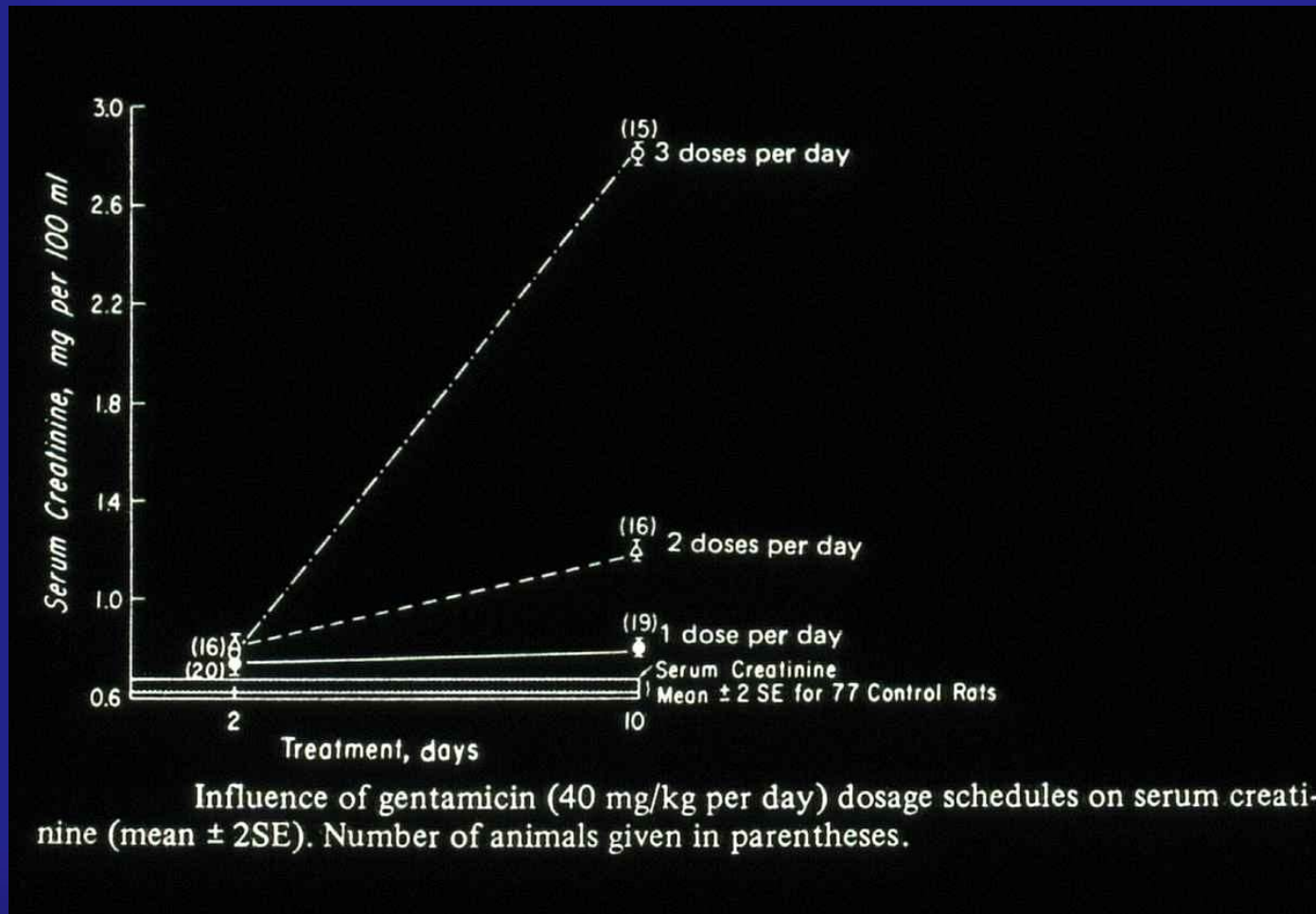
- BMI faible

- 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

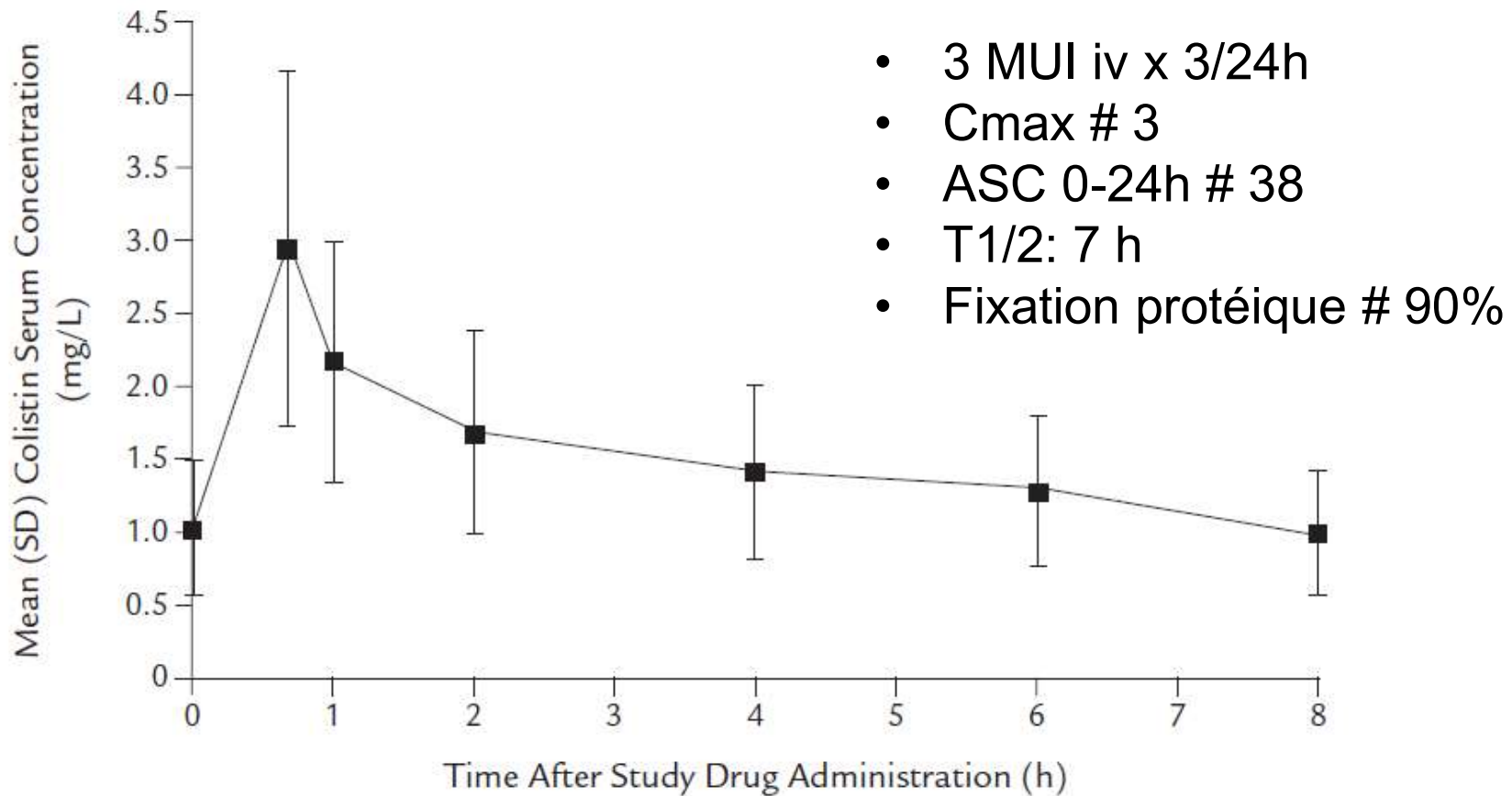


Figure. Mean (SD) colistin serum concentration versus time curve under steady-state conditions with colistin methanesulfonate 225 mg q8h (n = 11).

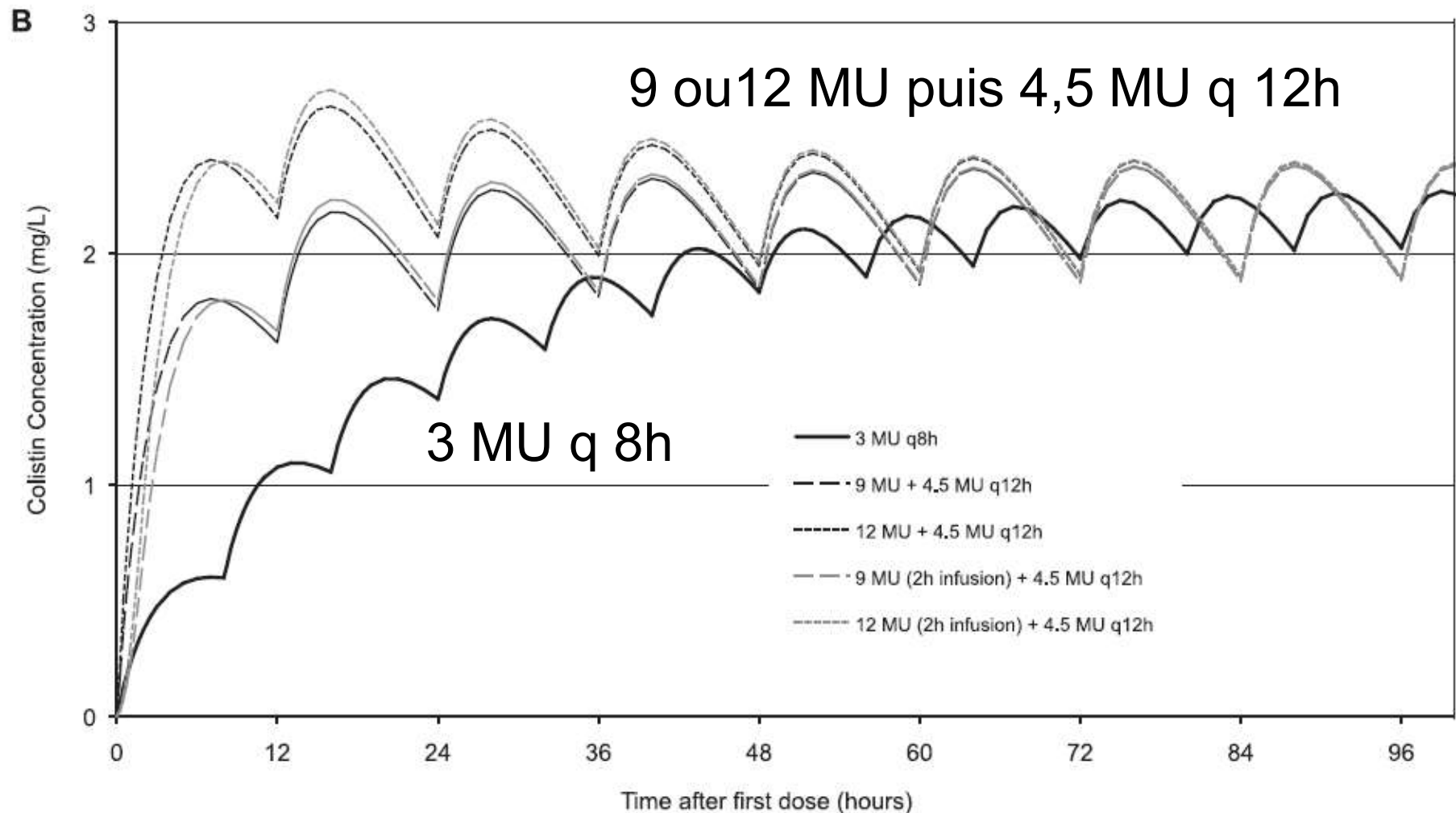


FIG. 4. Model-predicted CMS (A) and colistin (B) concentrations in a typical patient following the use of the current dosing regimen (3 MU as a 15-min infusion of CMS every 8 h [q8h]) and alternative dosing regimens with loading doses of 9 or 12 MU CMS as infusions of 15 min or 2 h and a maintenance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

