

# **PKPD betalactamines**

**P Chavanet**

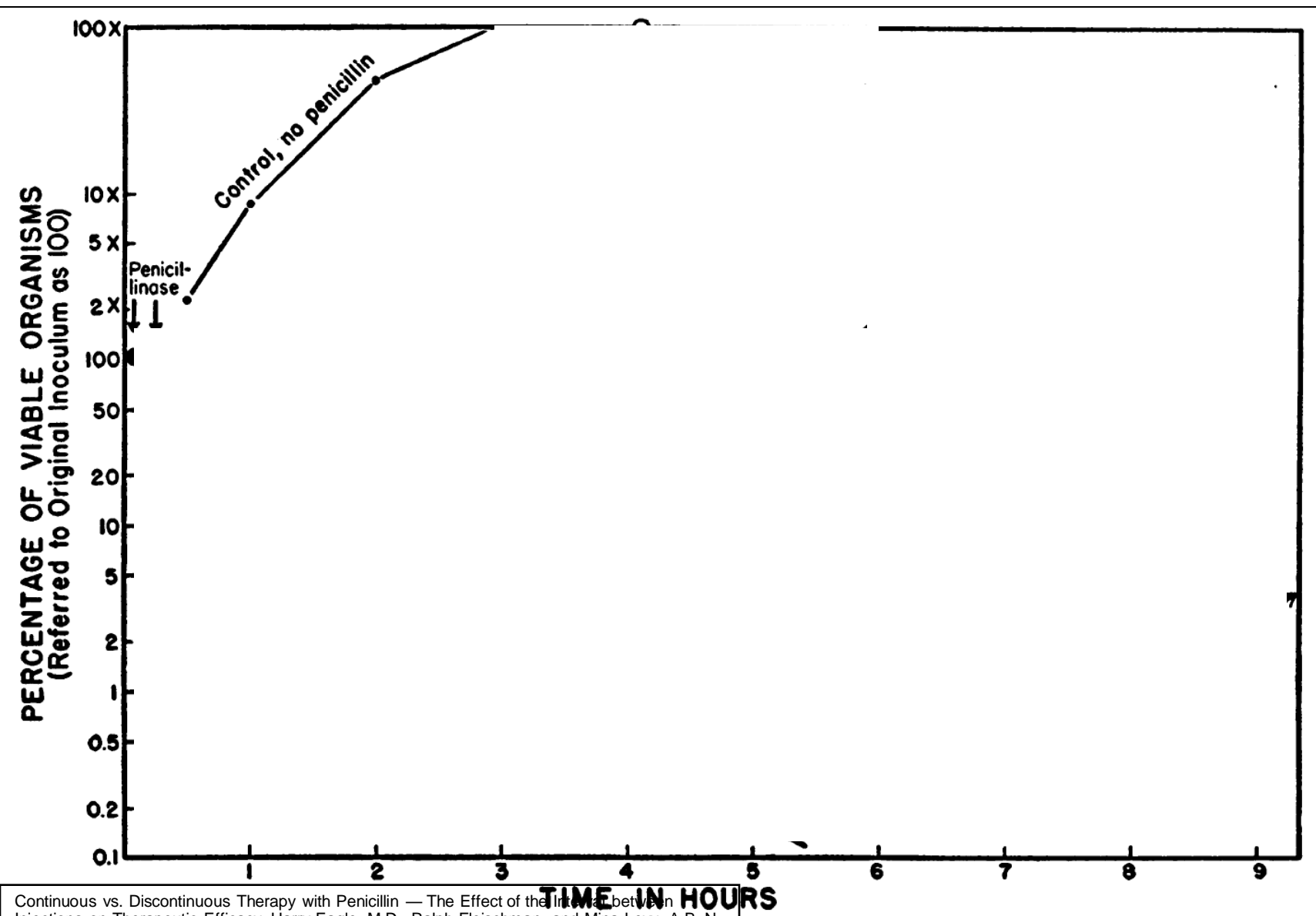
**avril 2019**

# Lime Doctor qui soigne aussi bien les verts que les jaunes



# Eagle H, 1949: penicilline vs streptocoque

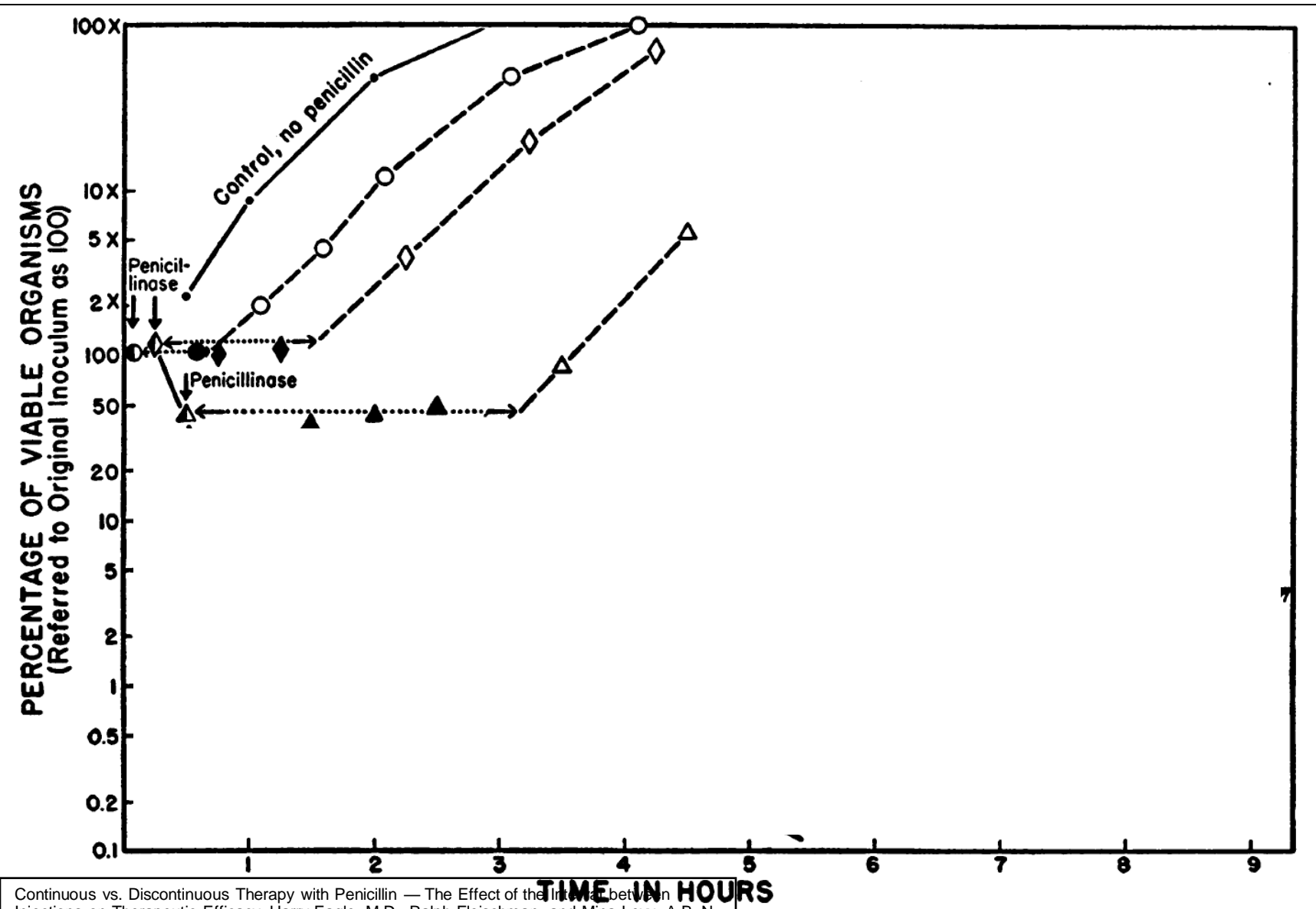
## Temps d'exposition, intensité de bactéricide, pause, repousse



Continuous vs. Discontinuous Therapy with Penicillin — The Effect of the Interval between Injections on Therapeutic Efficacy. Harry Eagle, M.D., Ralph Fleischman, and Mina Levy, A.B. N Engl J Med 1953; 248:481-488

# Eagle H, 1949: penicilline vs streptocoque

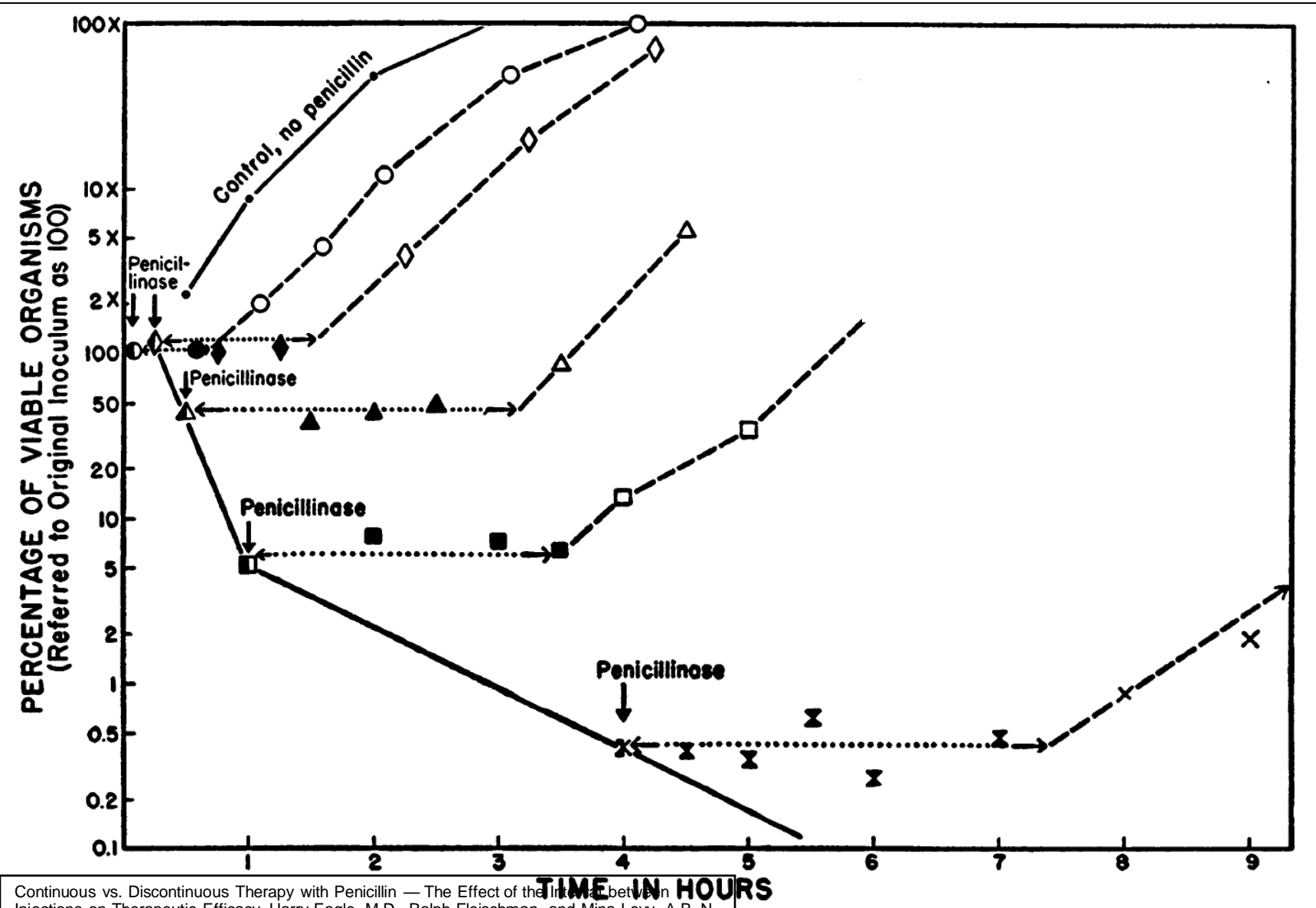
## Temps d'exposition, intensité de bactéricide, pause, repousse



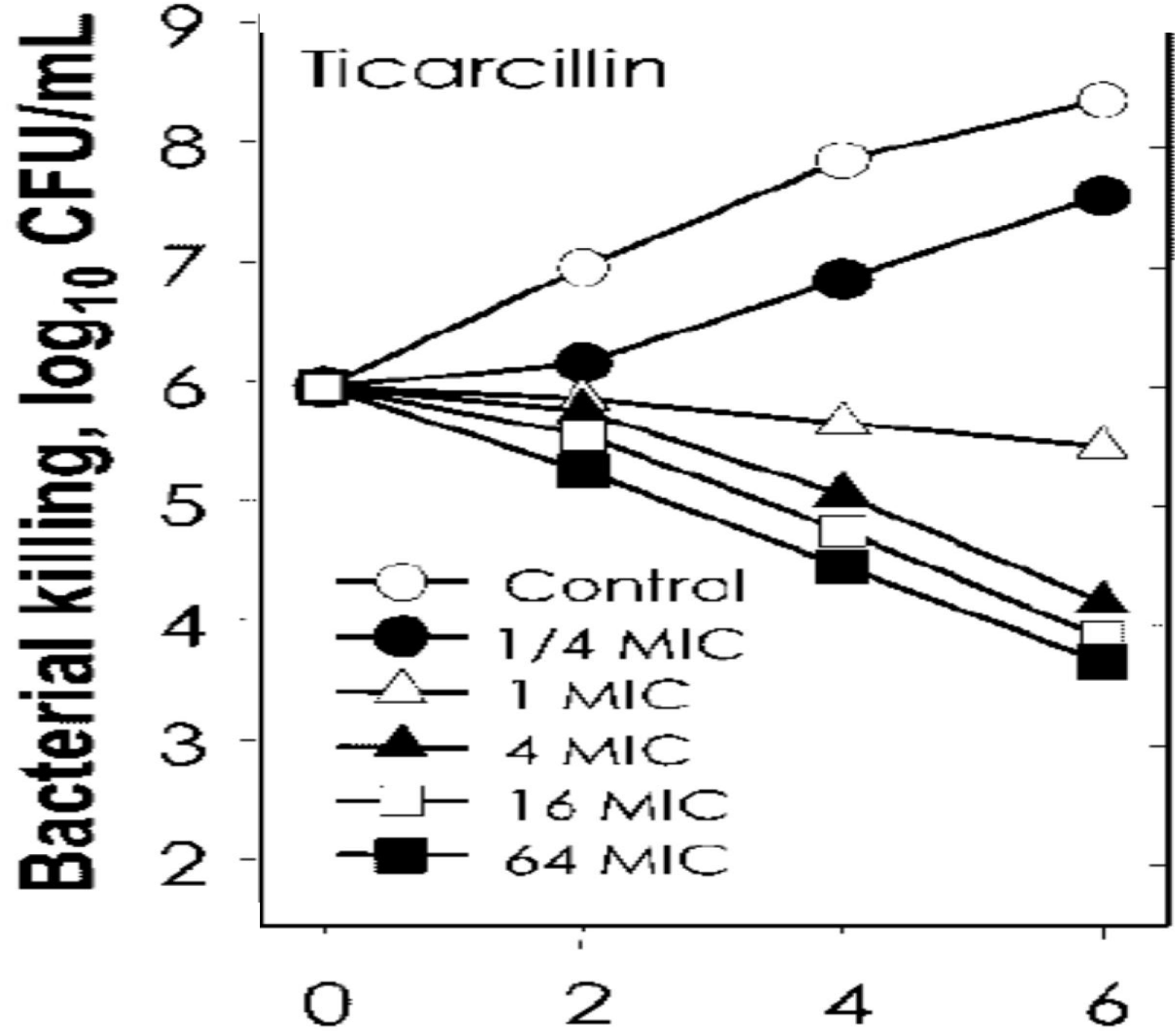
Continuous vs. Discontinuous Therapy with Penicillin — The Effect of the Interval between Injections on Therapeutic Efficacy. Harry Eagle, M.D., Ralph Fleischman, and Mina Levy, A.B. N Engl J Med 1953; 248:481-488

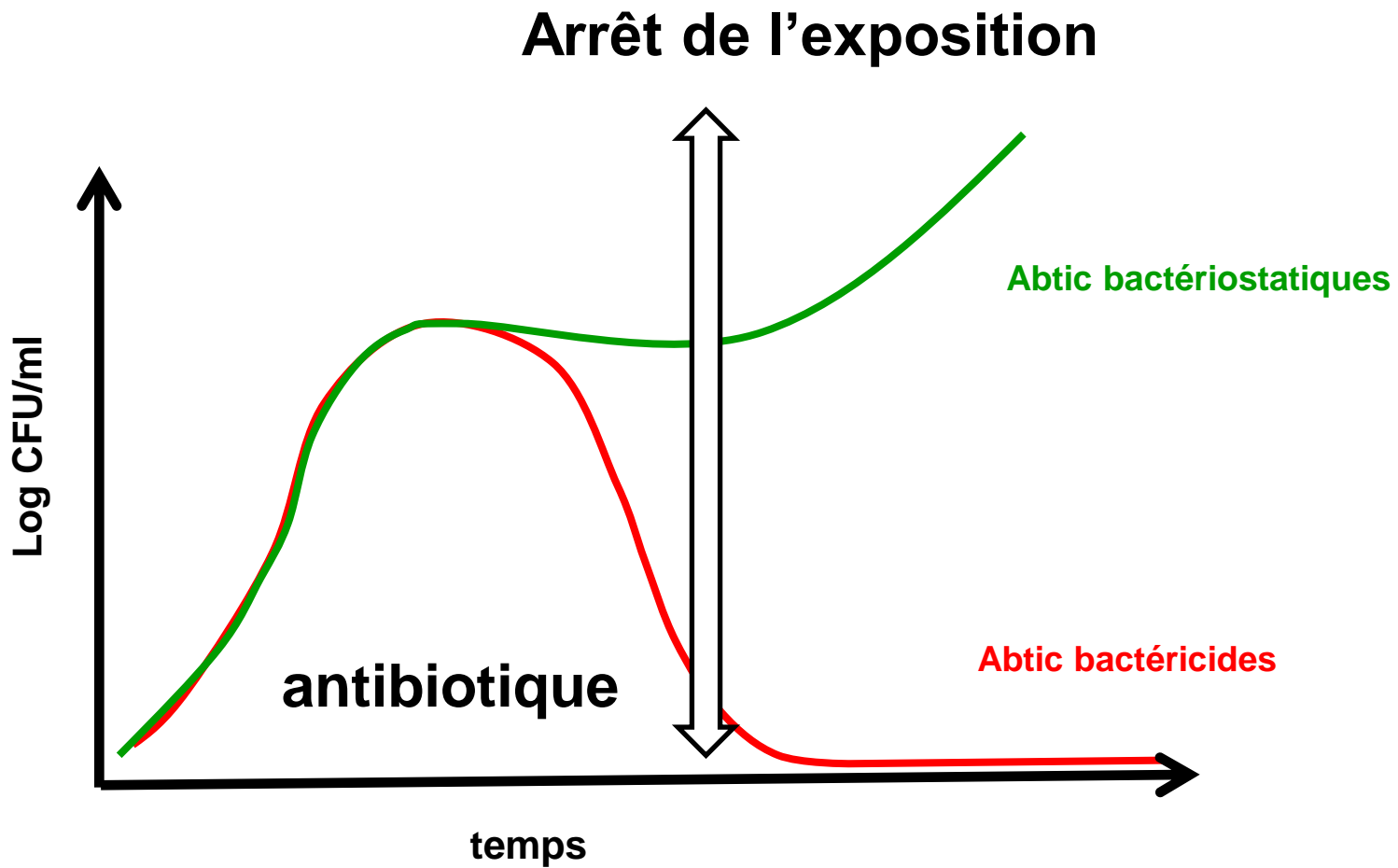
# Eagle H, 1949: penicilline vs streptocoque

Temps d'exposition, intensité de bactéricide, pause, repousse

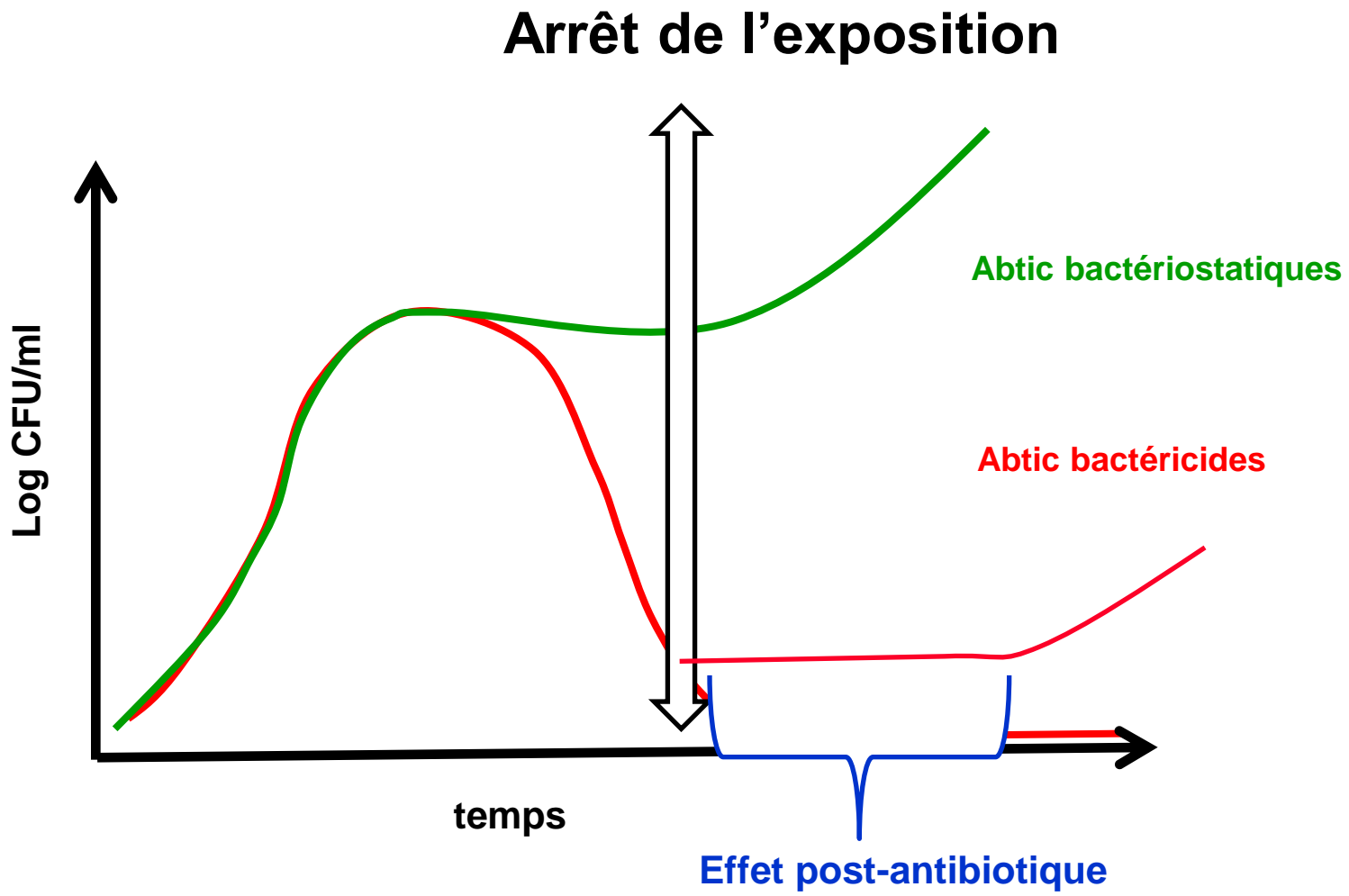


Continuous vs. Discontinuous Therapy with Penicillin — The Effect of the Interval between Injections on Therapeutic Efficacy. Harry Eagle, M.D., Ralph Fleischman, and Mina Levy, A.B. N Engl J Med 1953; 248:481-488



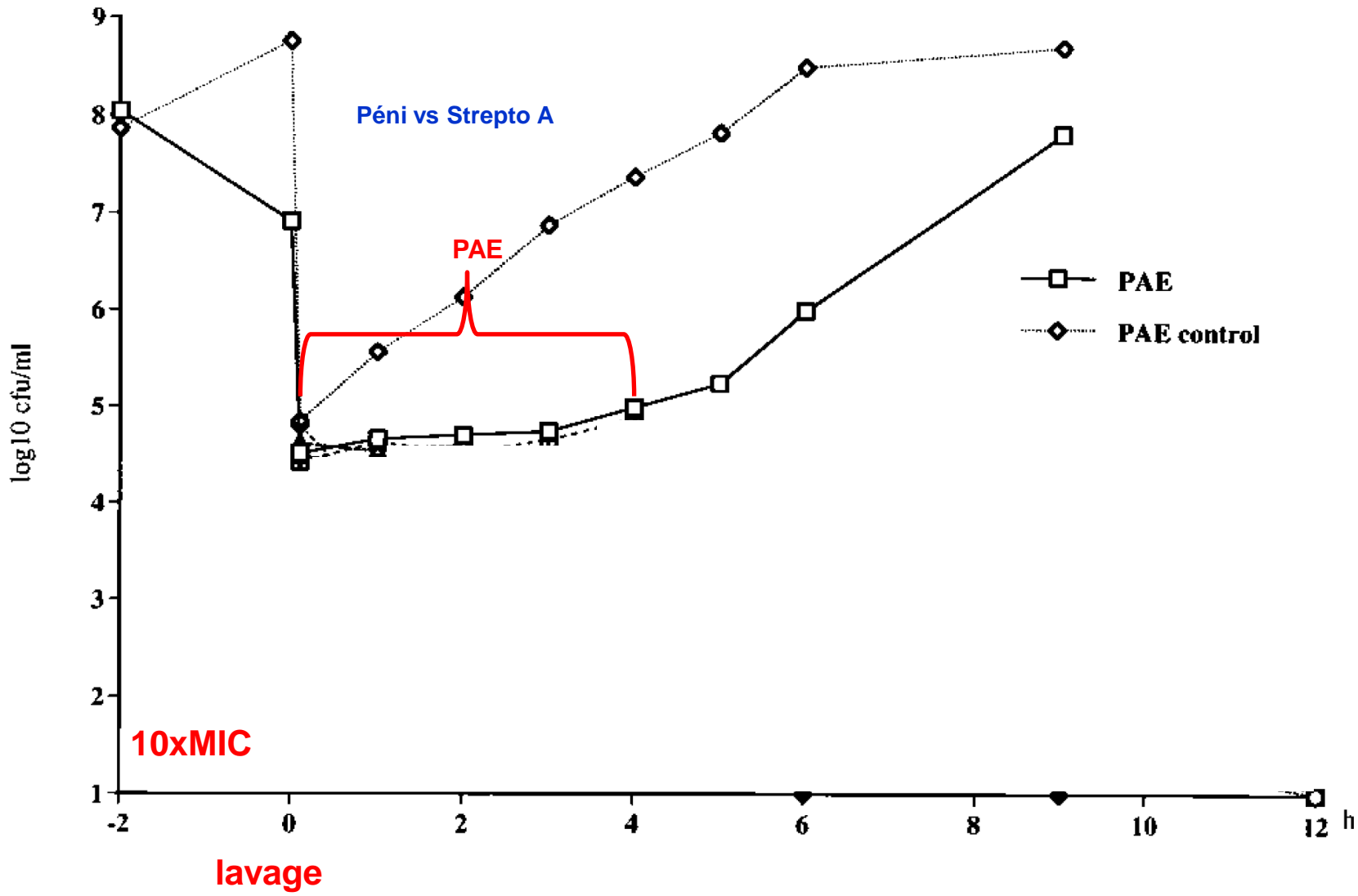


# Effet post-antibiotique



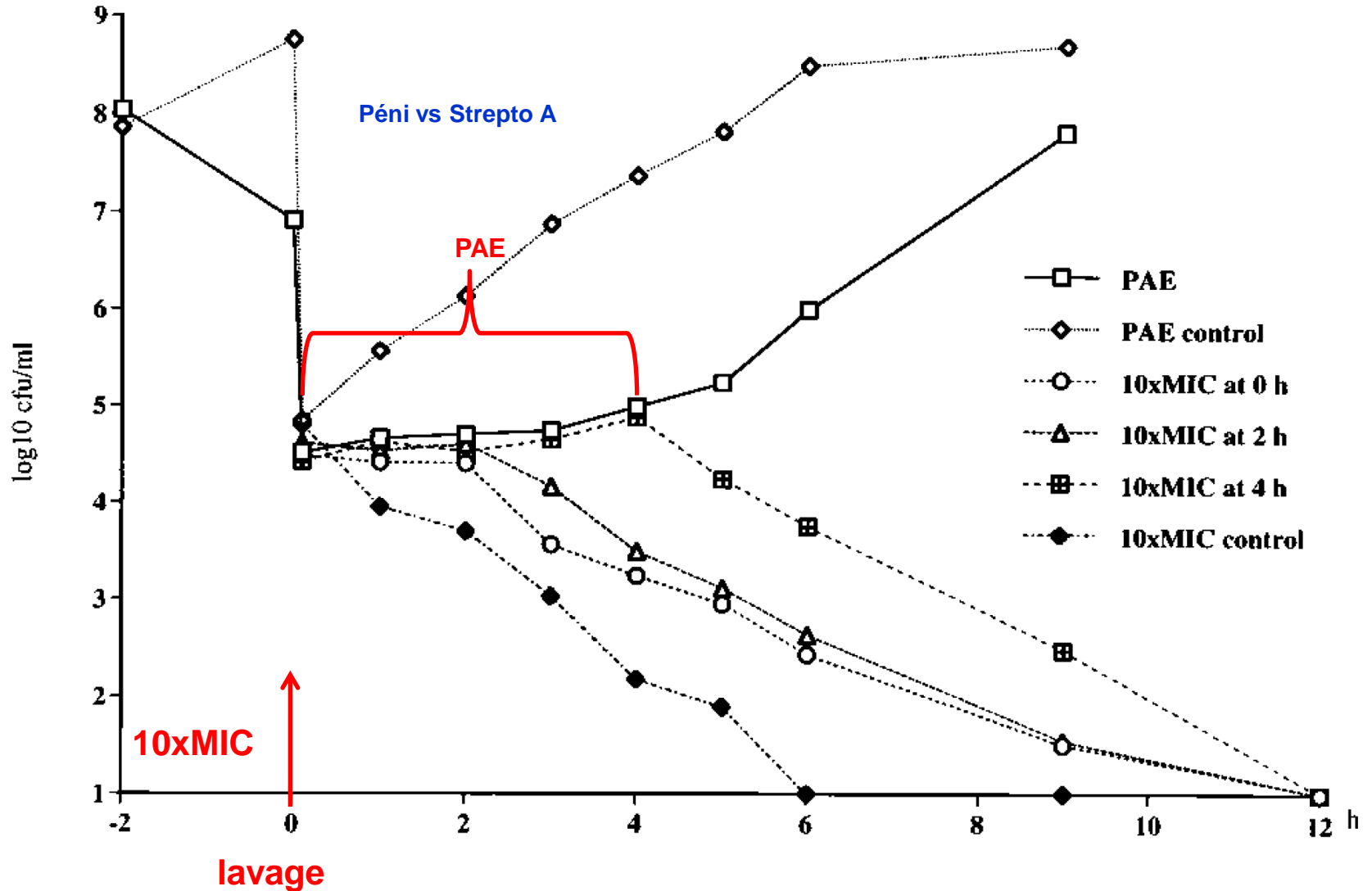


# Effet des beta lactamines pendant l'effet post-antibiotique



INGA ODENHOLT,\* ELISABETH LO'WDIN, AND OTTO CARLS  
Studies of the Killing Kinetics of Benzylpenicillin, Cefuroxime, Azithromycin, and Sparfloxacin on Bacteria in the Postantibiotic Phase  
AAC 1997;41:2522-26

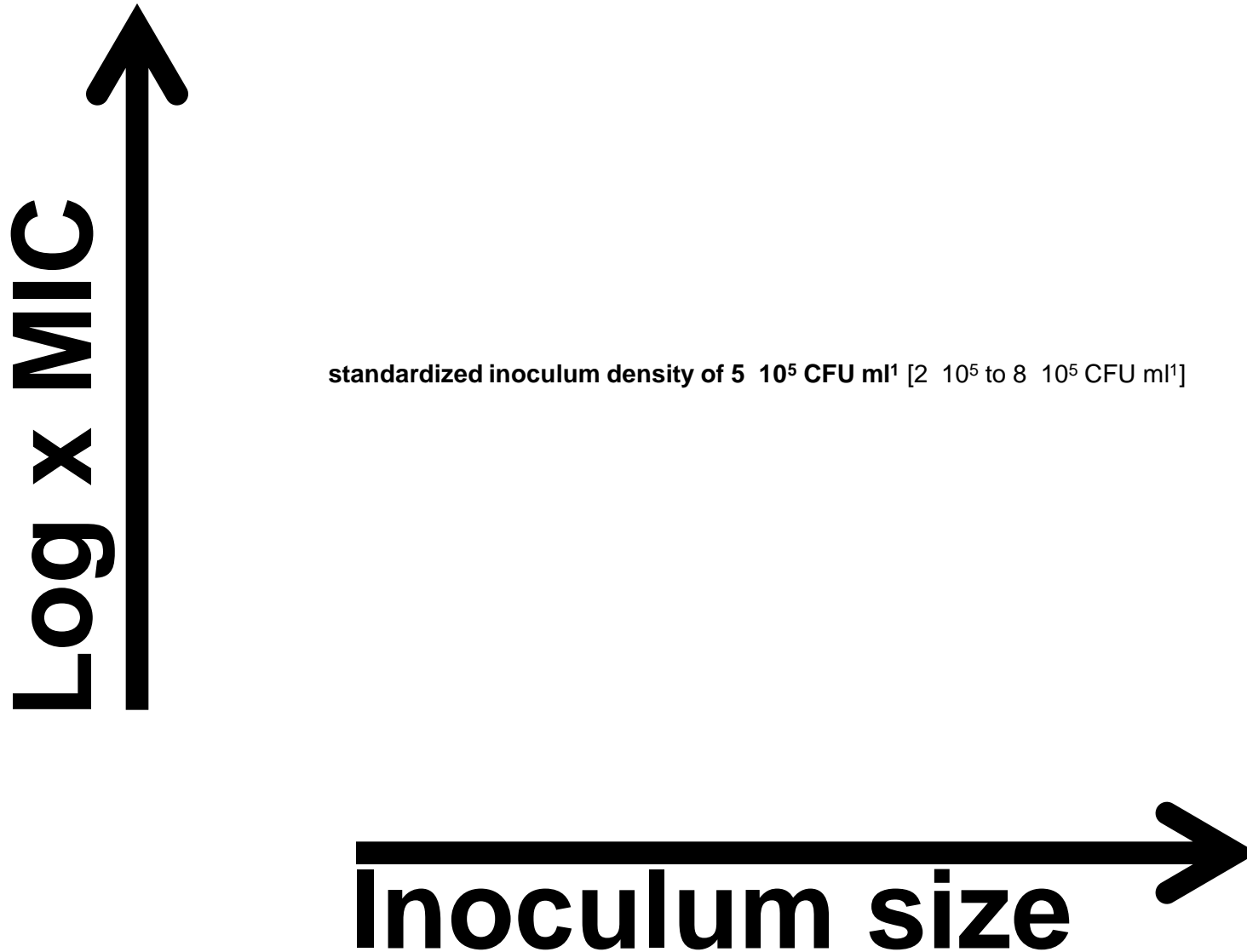
# Effet des beta lactamines pendant l'effet post-antibiotique



INGA ODENHOLT,\* ELISABETH LO'WDIN, AND OTTO CARS

Studies of the Killing Kinetics of Benzylpenicillin, Cefuroxime, Azithromycin, and Sparfloxacin on Bacteria in the Postantibiotic Phase  
AAC 1997;41:2522-26

# Effet inoculum



# Effet inoculum

**Log x MIC**



**Inoculum size**

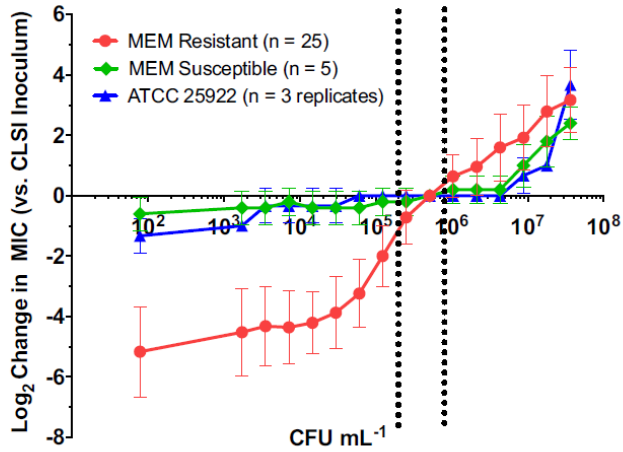


# Effet inoculum

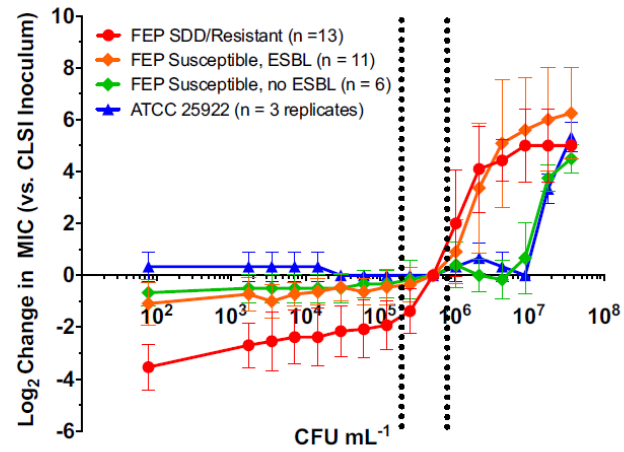
Log x MIC

standardized inoculum density of  $5 \times 10^5$  CFU ml<sup>-1</sup> [ $2 \times 10^5$  to  $8 \times 10^5$  CFU ml<sup>-1</sup>]

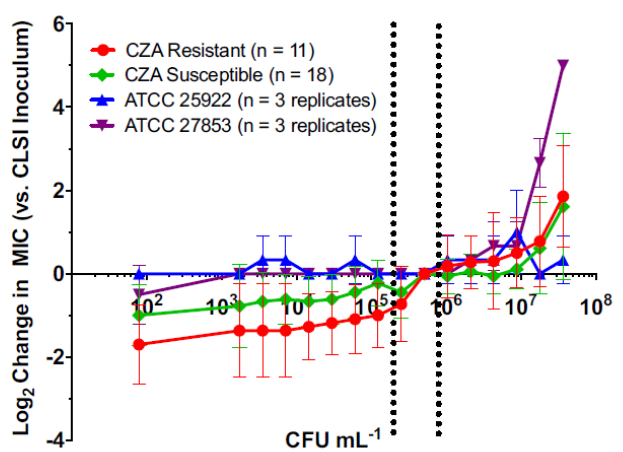
A



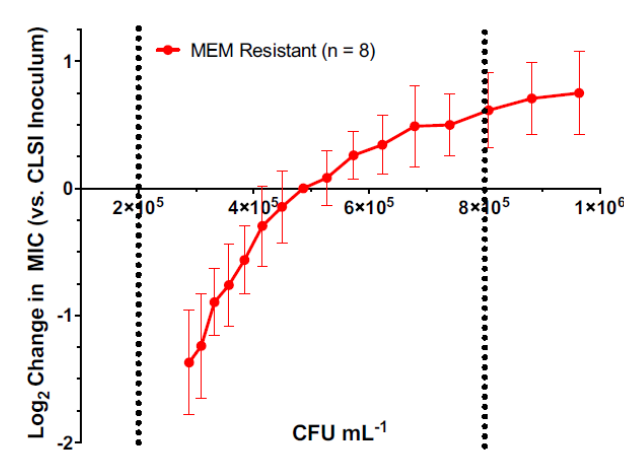
B



C



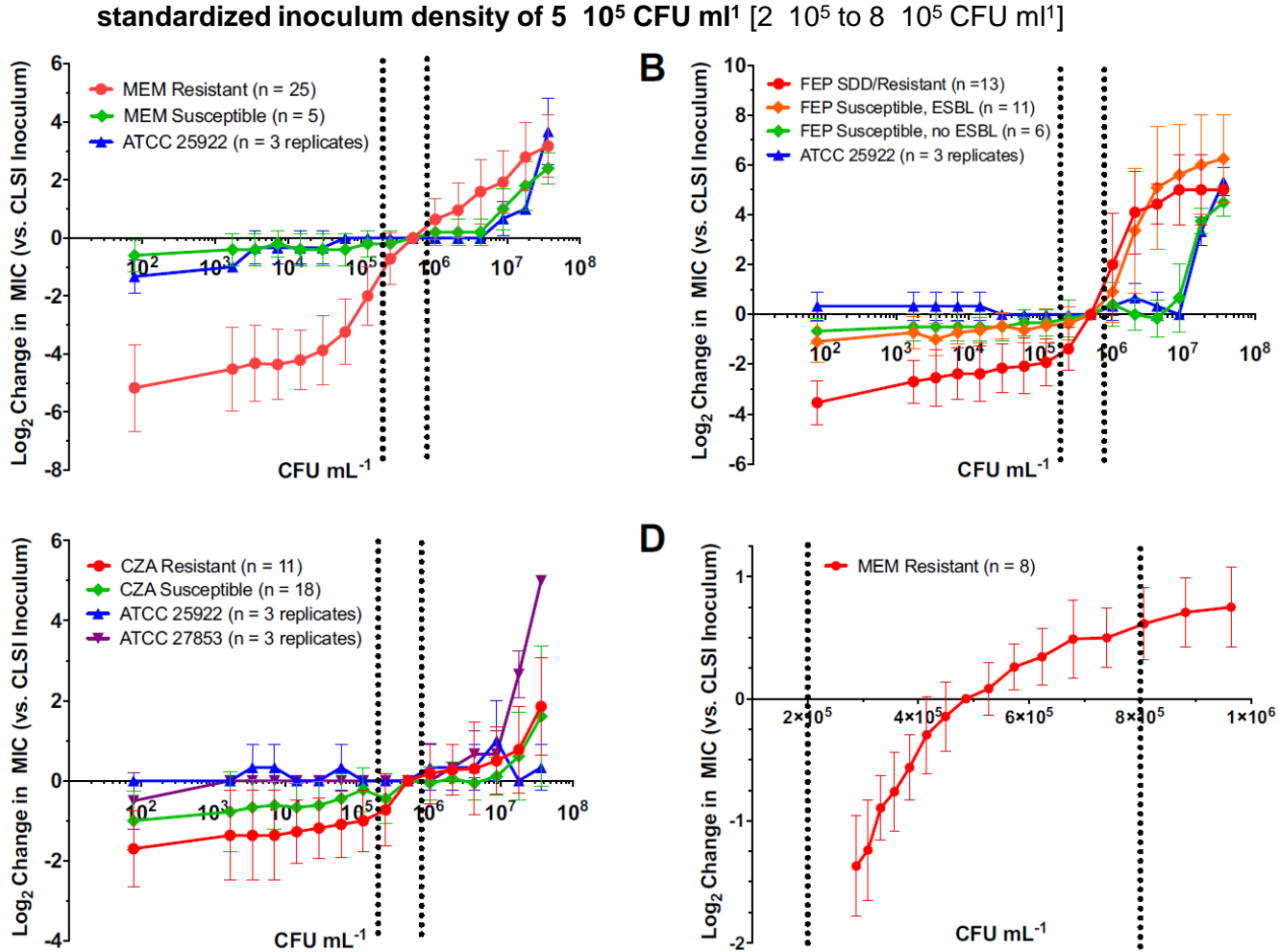
D



Inoculum size

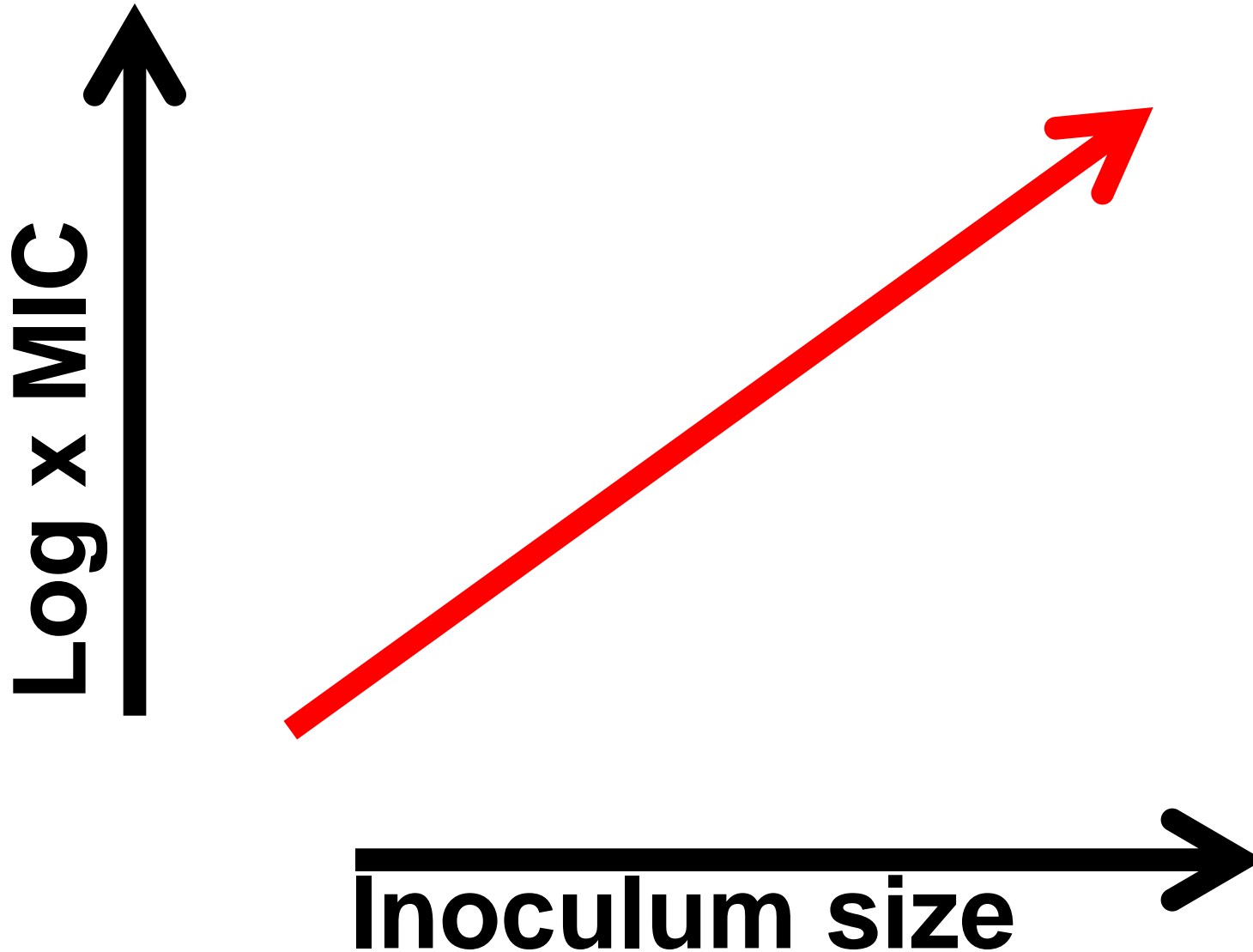
# Effet inoculum

Log x MIC

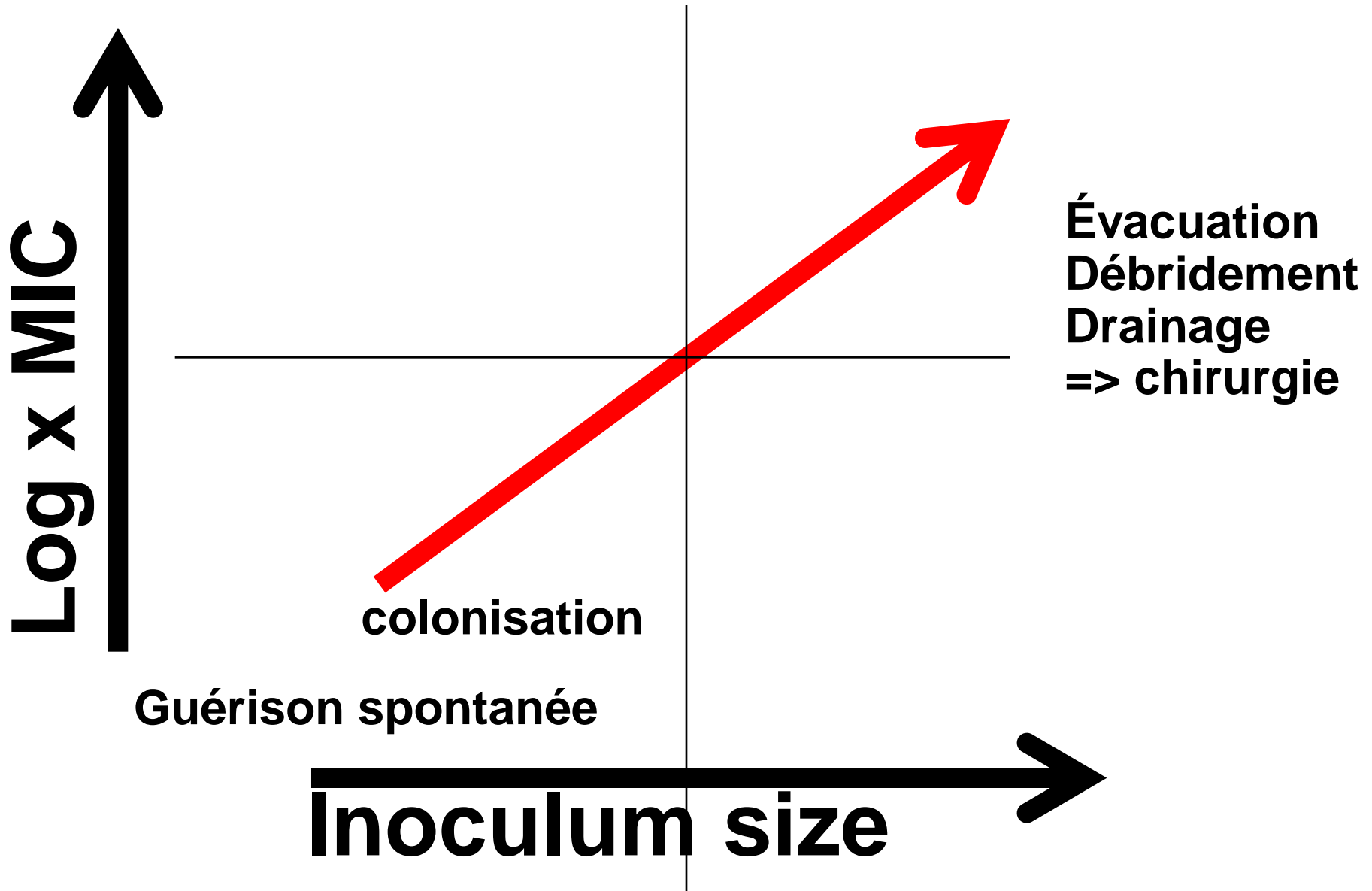


Inoculum size

# Les effets combinés

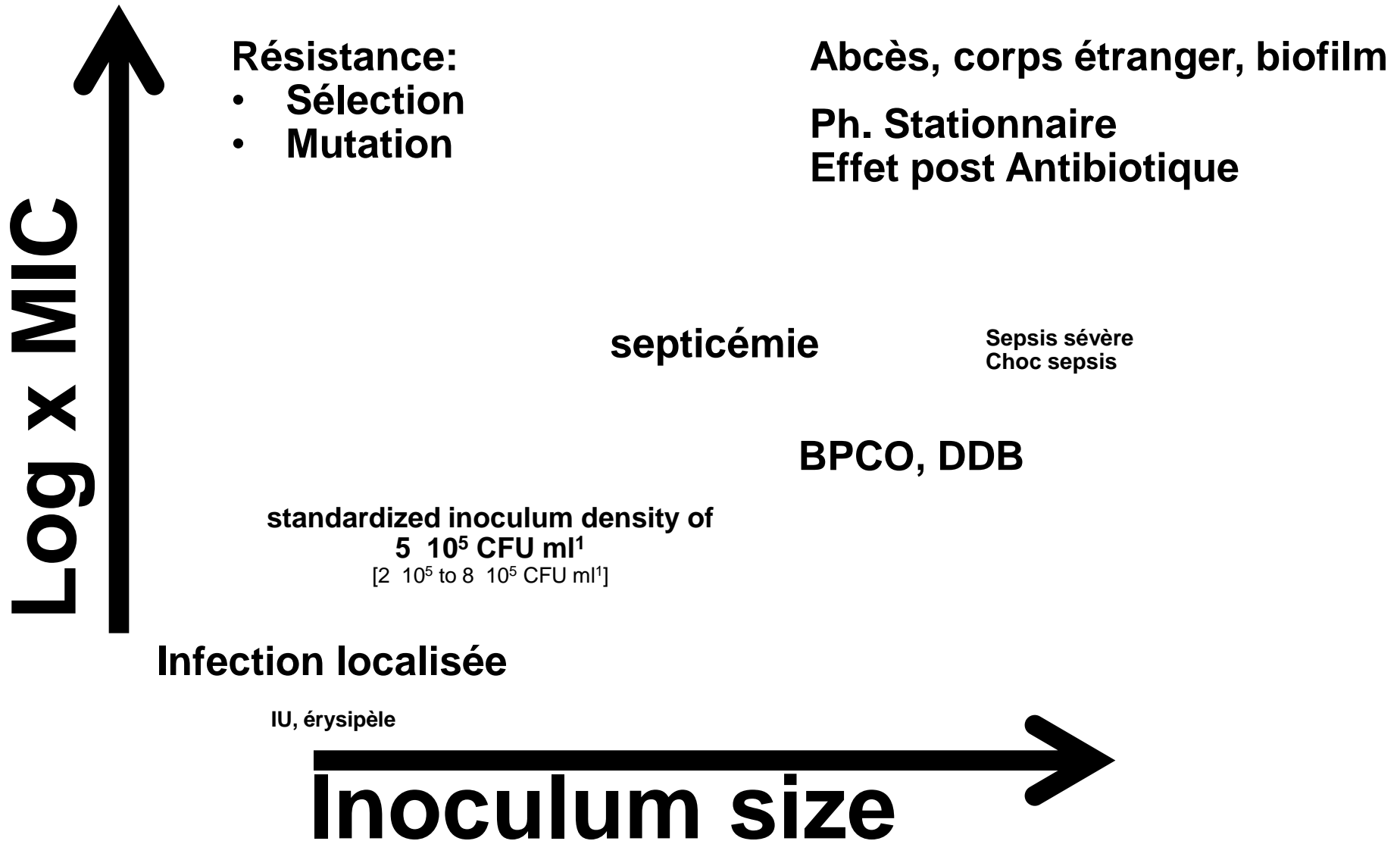


# Les effets combinés



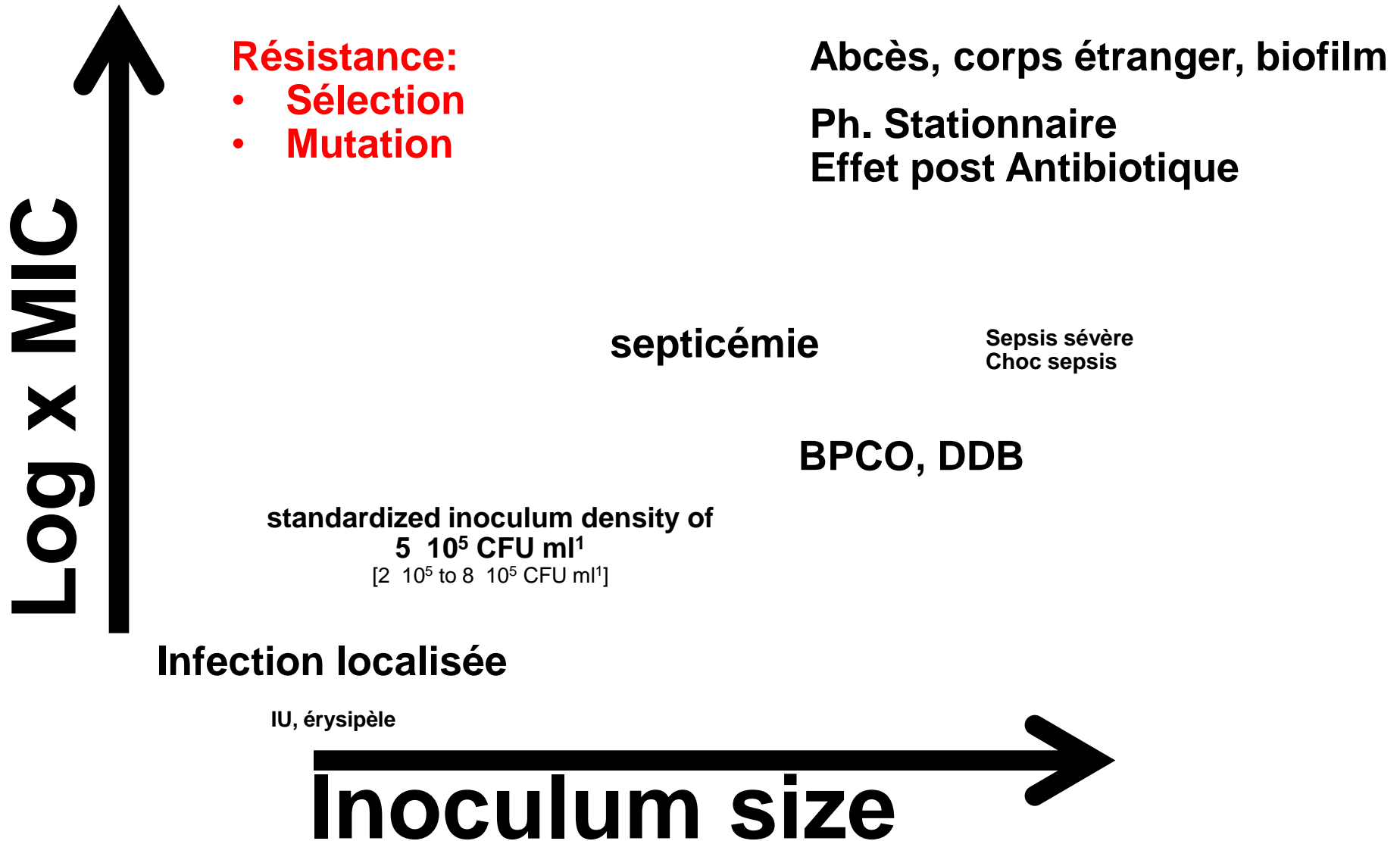


# Les effets combinés



PABLO YAGUPSKY AND FREDERICK S. NOLTE Quantitative Aspects of Septicemia, CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, JULY 1990, p. 269-279 Vol. 3, No. 3  
van den Brand et al. Critical Care (2018) 22:105 Evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of bacterial DNA directly in blood of preterm neonates with suspected late-onset sepsis  
Liao CH et al Correlation between time to positivity of blood cultures with clinical presentation and outcomes in patients with Klebsiella pneumoniae bacteraemia: prospective cohort study Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1119-1125  
Tang PO et al Time-to-positivity of blood culture: An independent prognostic factor of monomicrobial Pseudomonas aeruginosa bacteremia, Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2017) 50, 486e493

# Les effets combinés



# Réduction d'inoculum et/puis exposition antibiotique optimale

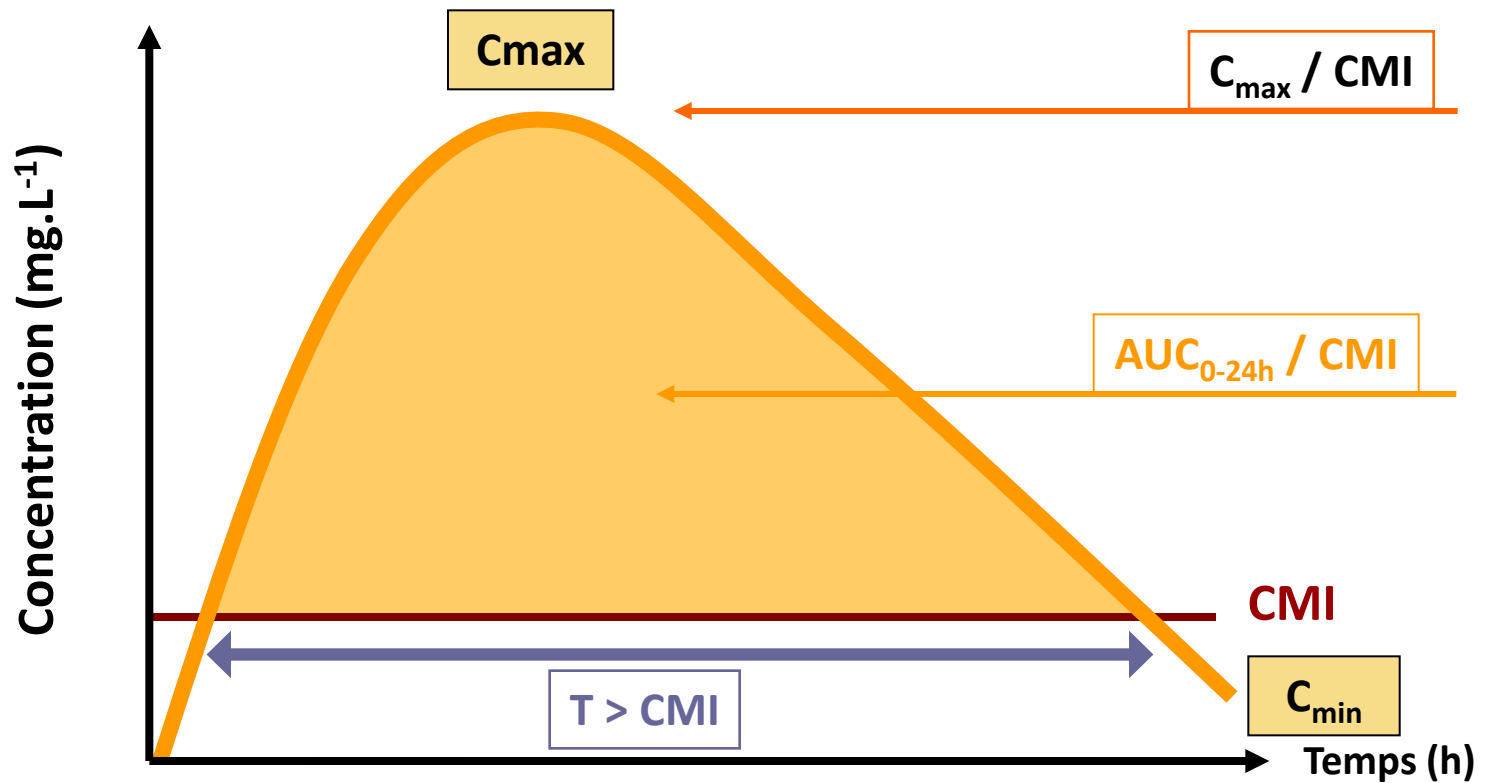
- **Réduction de l'inoculum**

- « Le traitement des maladies infectieuses est chirurgical jusqu'à preuve du contraire »

- **Exposition antibiotique optimale**

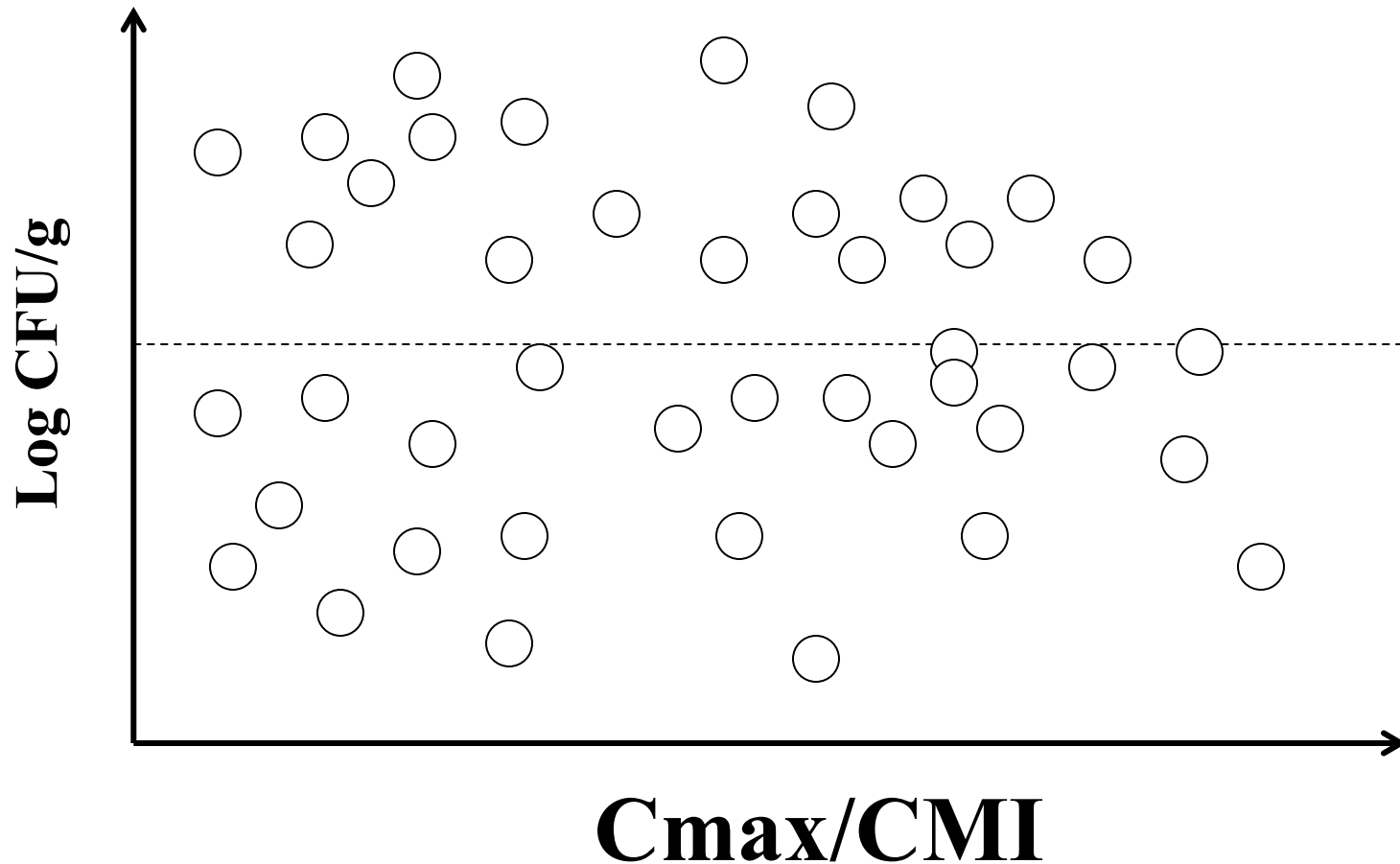
- Pour les beta-lactamines
  - »  $T > CMI > 100 \Leftrightarrow C_{min} > 3-4 \times CMI$
- Pour aminosides
  - »  $C_{max}/CMI$
- Pour les Fluoroquinolones
  - »  $AUC/CMI$

# LES PRINCIPAUX PARAMÈTRES PK-PD



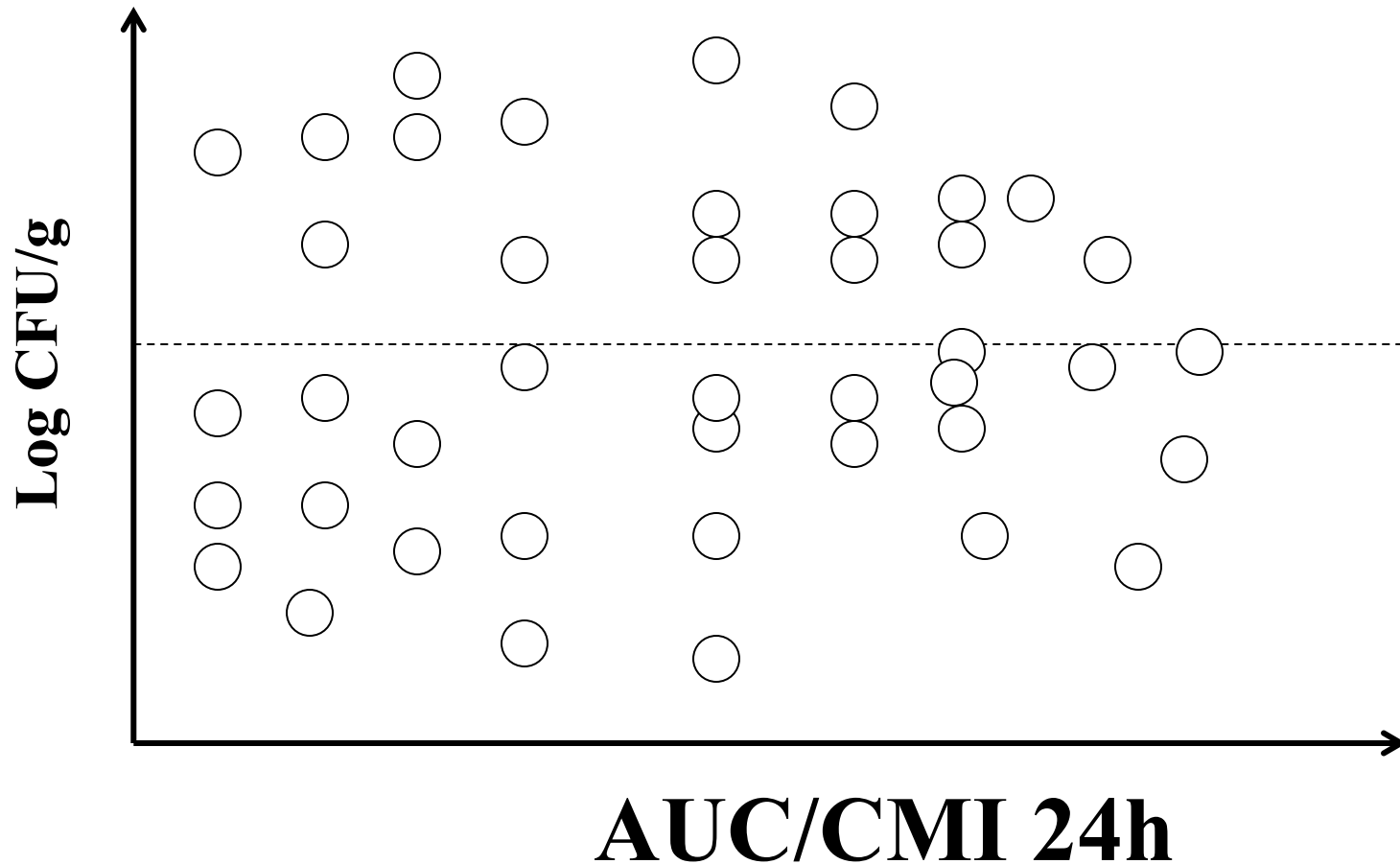
chez l'animal

# Effacité anti-bactérienne $\beta$ -lactam vs *K.pneumoniae* -1



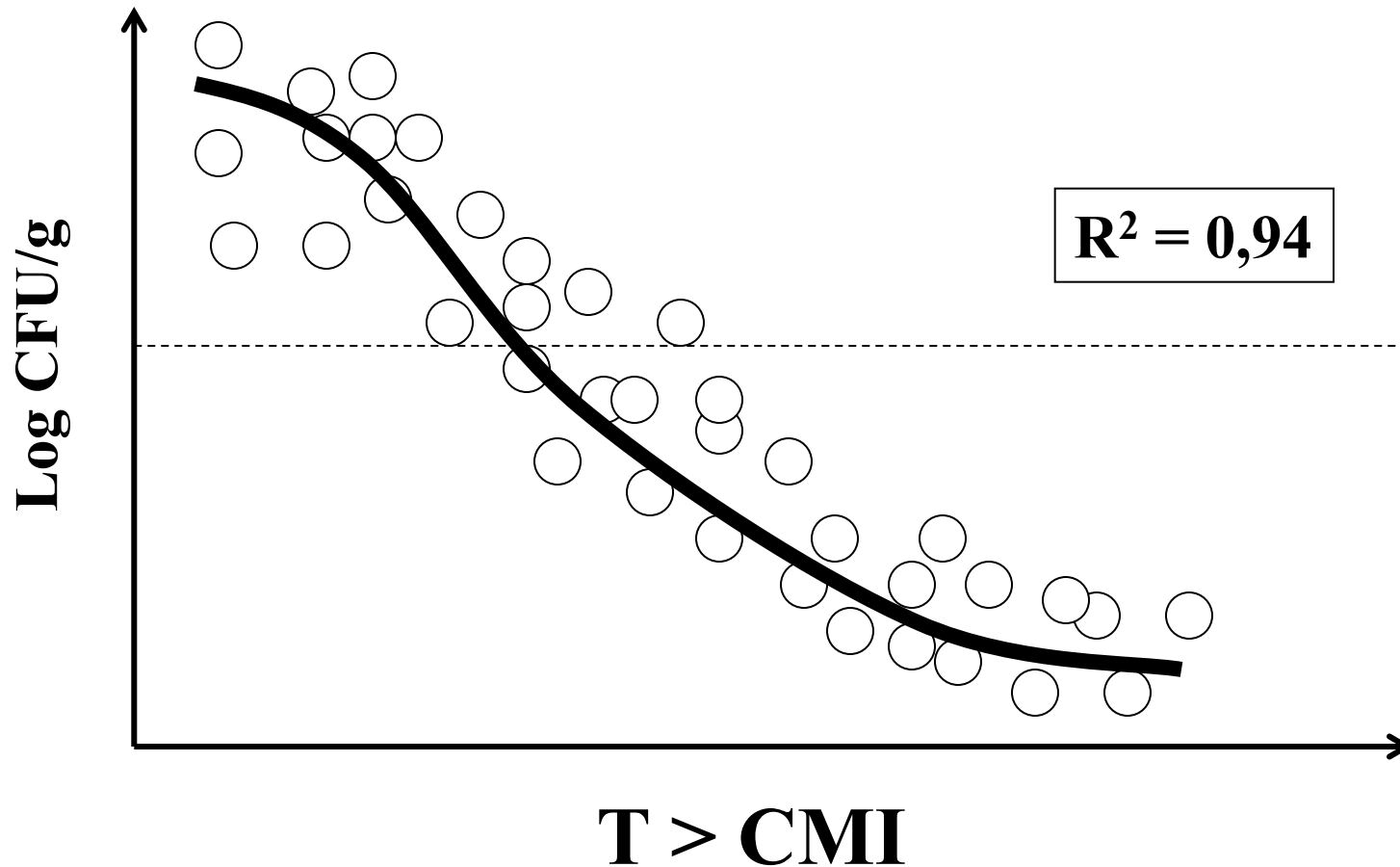
chez l'animal

## Efficacité anti-bactérienne b-lactam vs *K.pneumoniae* -2



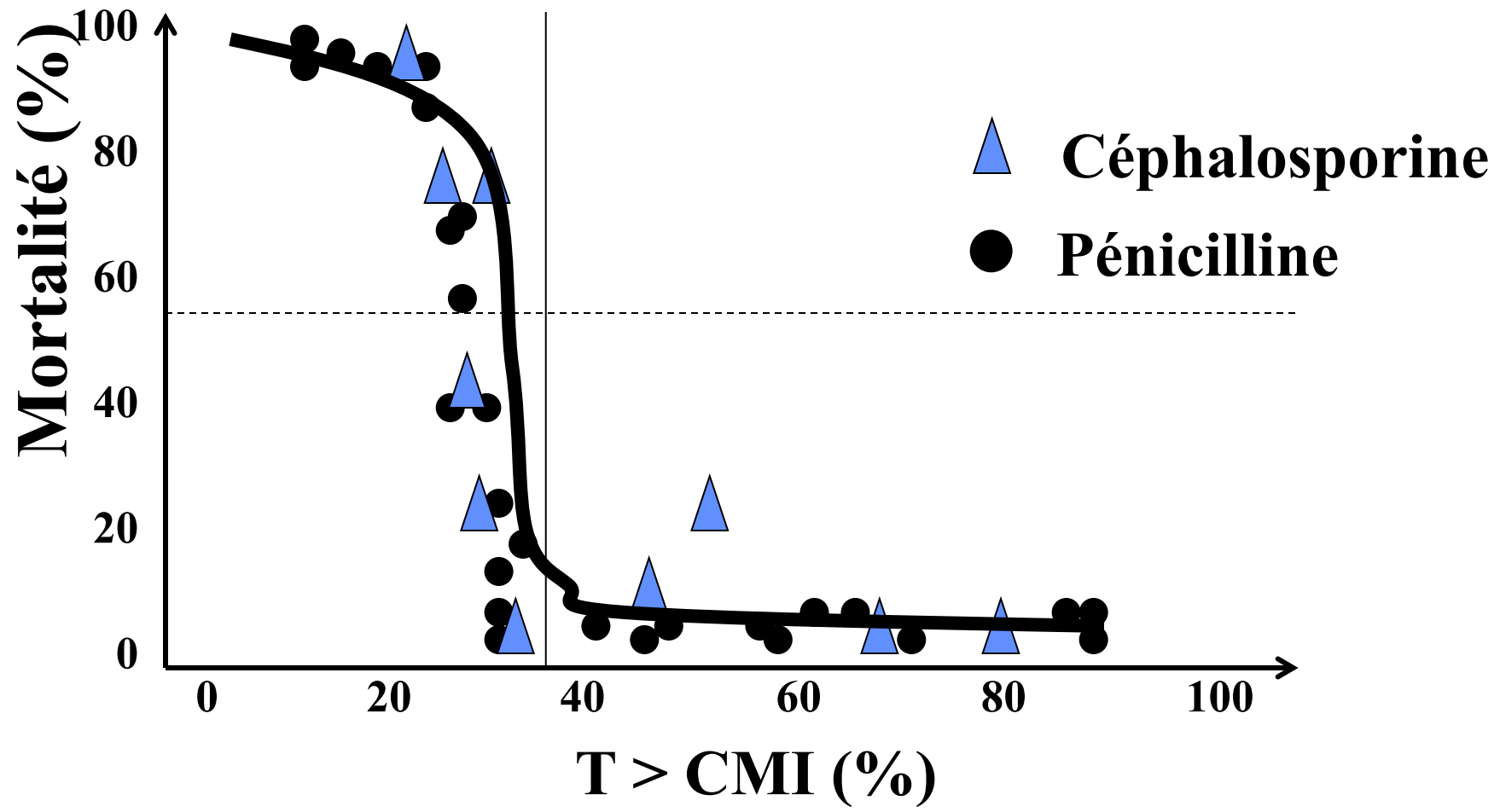
chez l'animal

## Efficacité anti-bactérienne b-lactam vs *K.pneumoniae* -3



chez l'animal

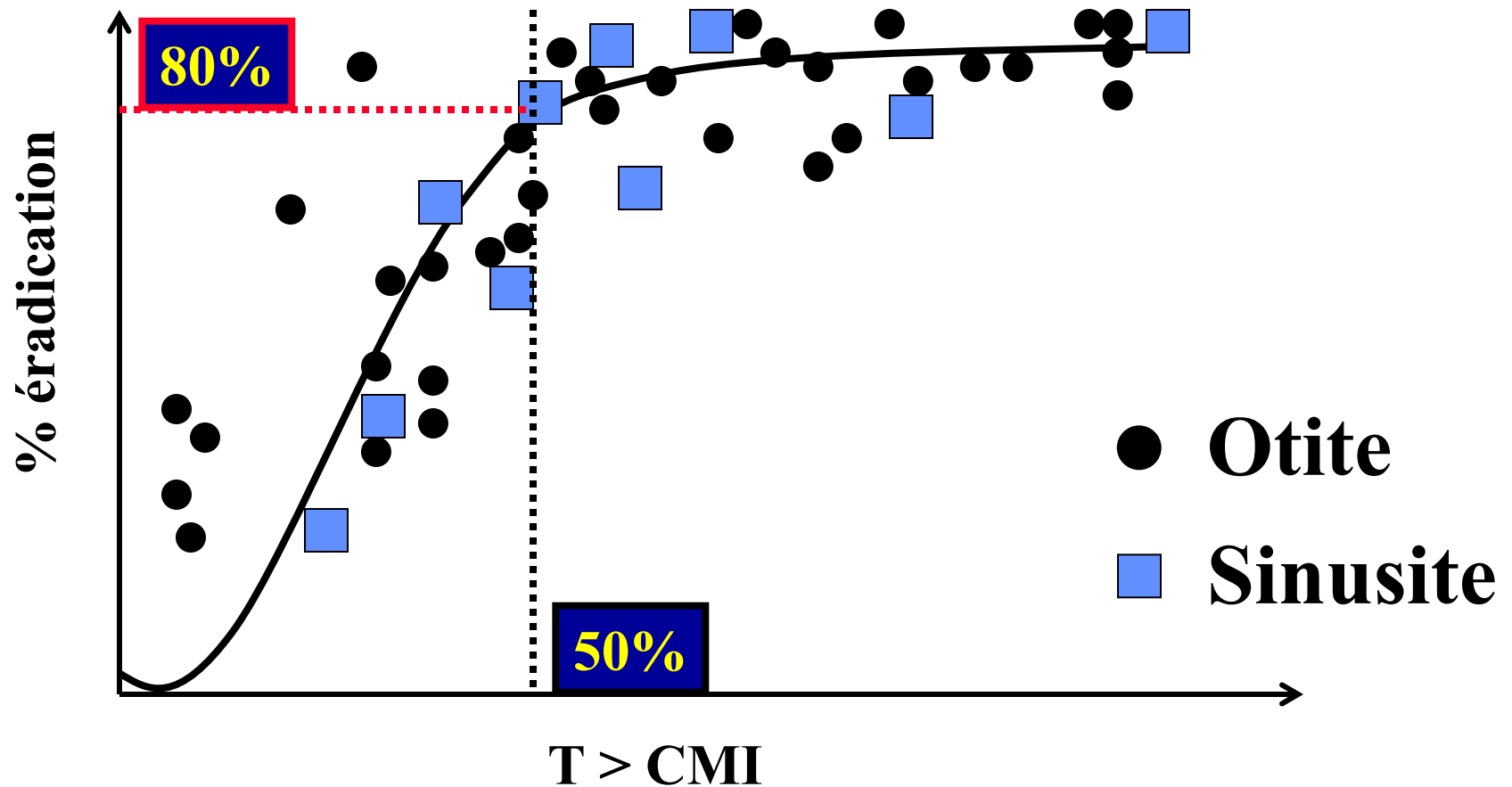
# Efficacité anti-bactérienne b-lactam vs S.pneumoniae -4





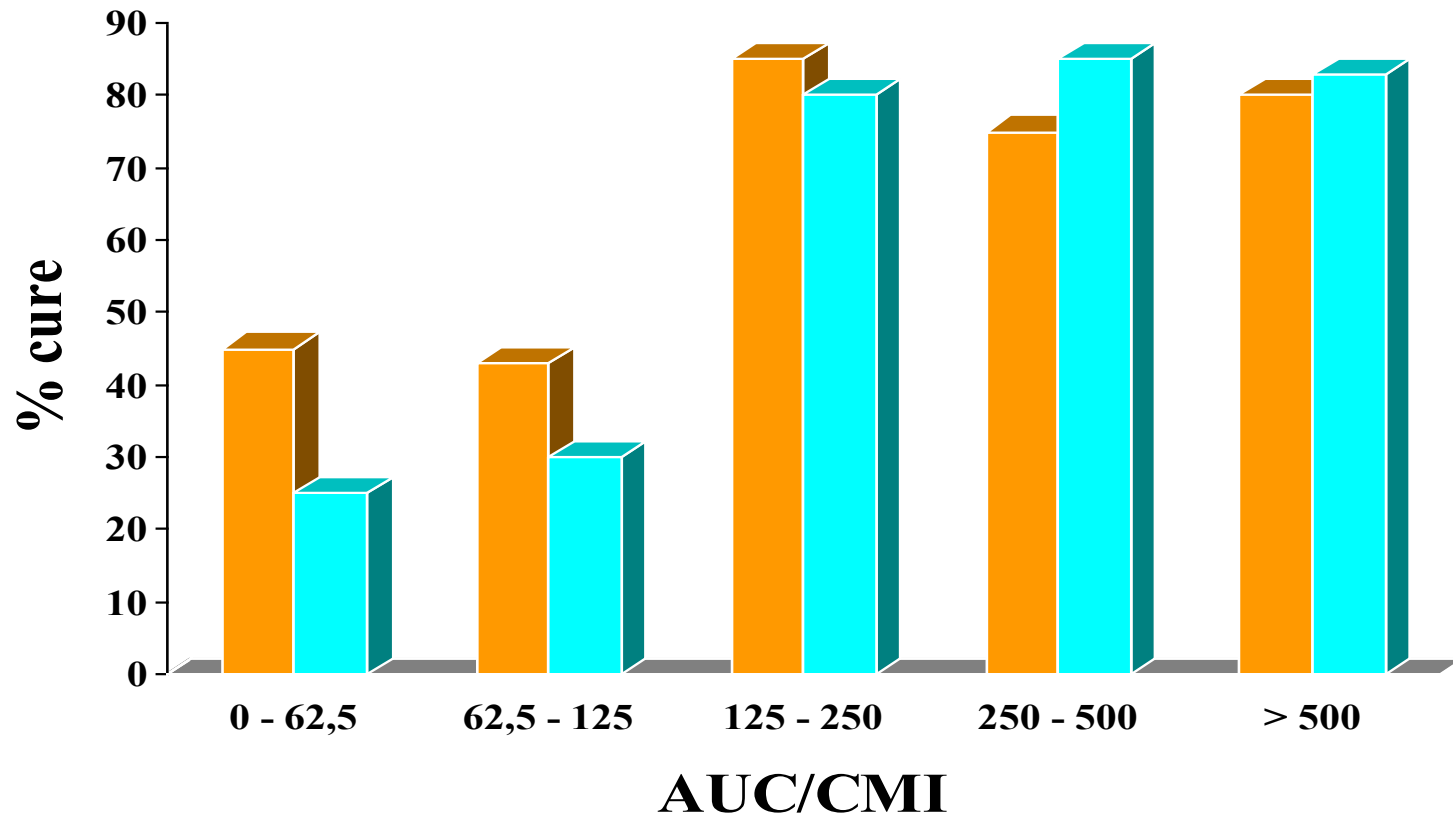
# chez l'homme – observations concordantes

Relation  $T > CMI$  et succès  
b-lactam, macrolides



chez l'homme

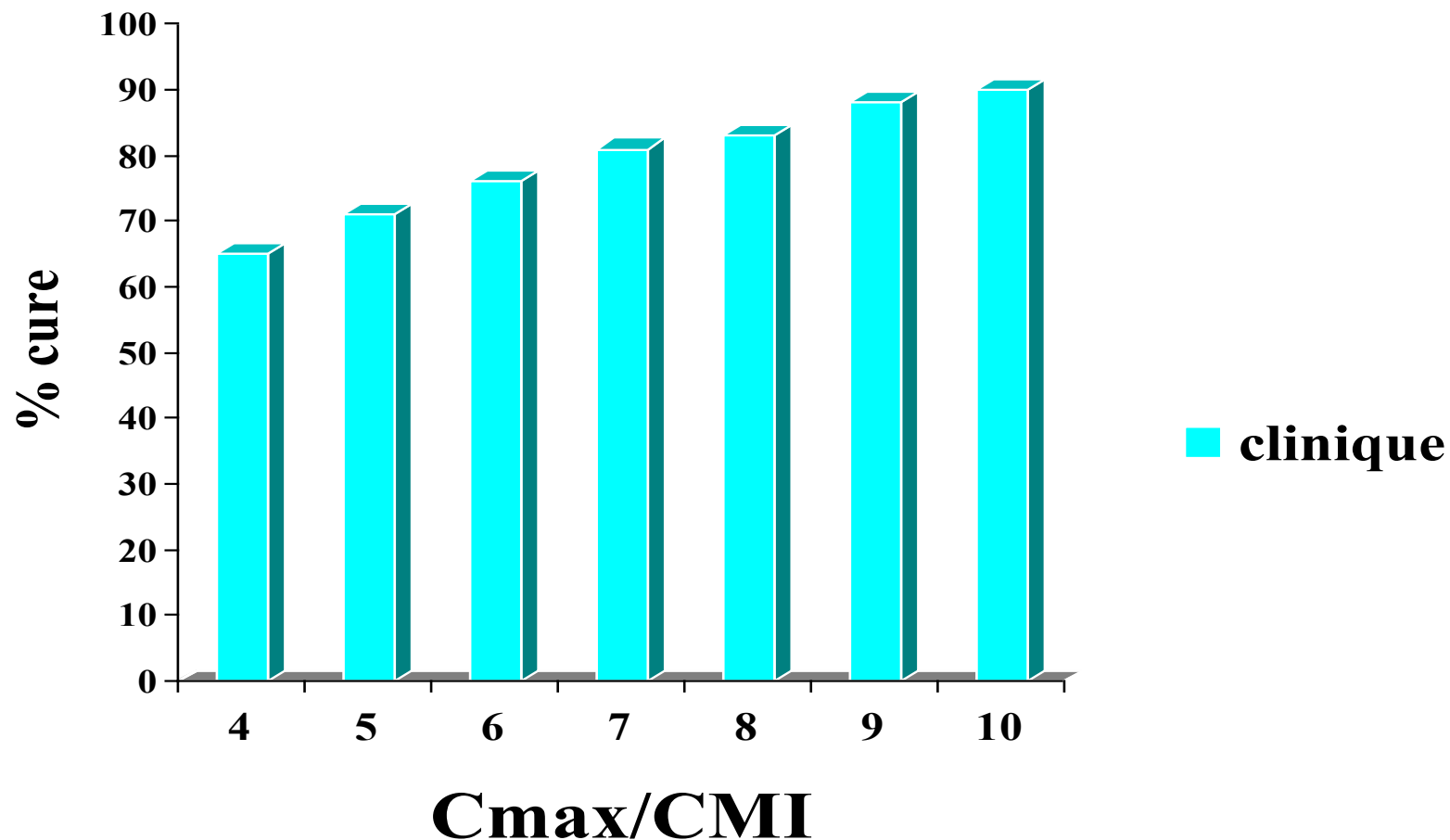
# Fluoroquinolone vs Pneumonie à BGN



■ éradic. bacterio ■ guérison clinique

chez l'homme

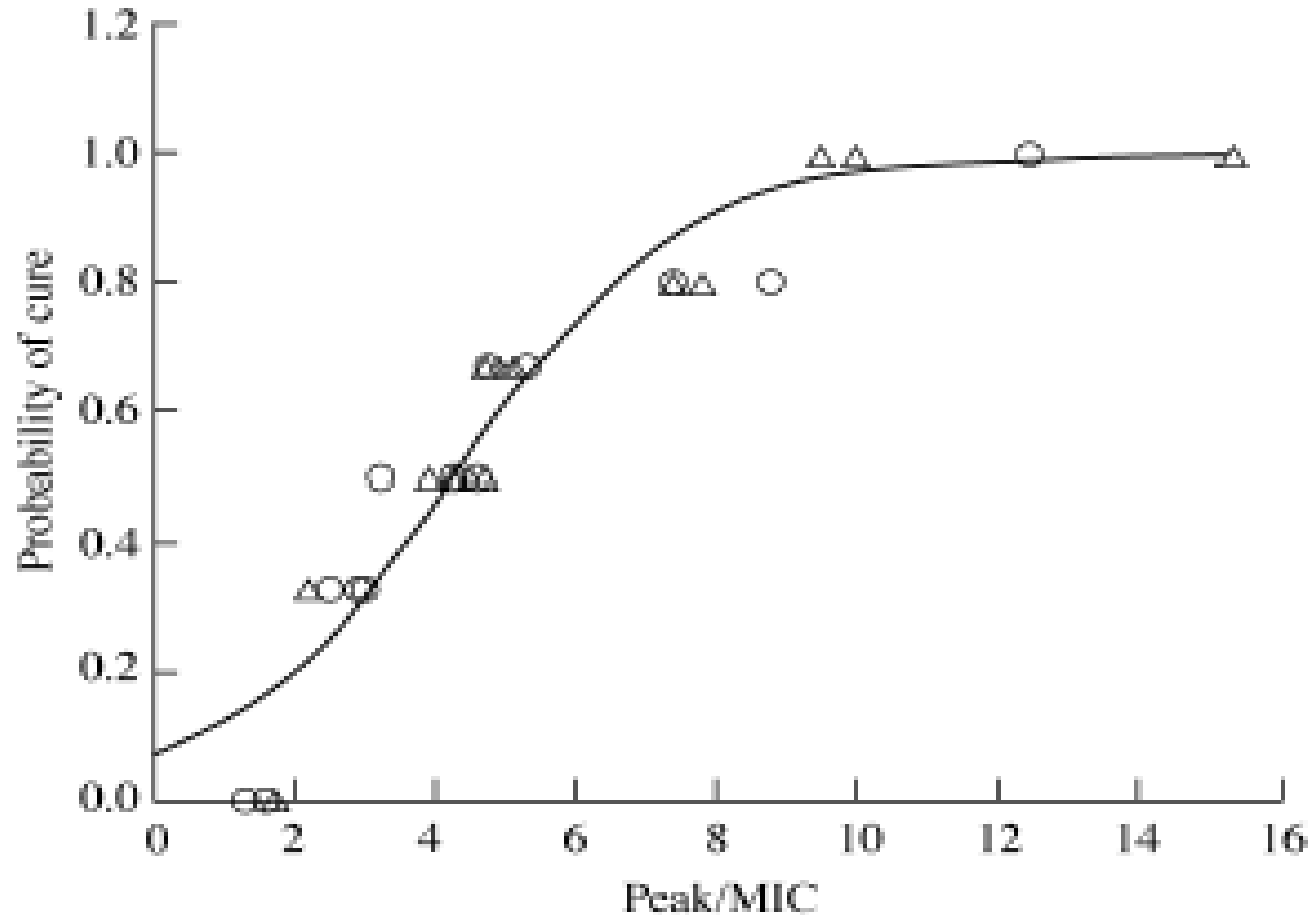
# Aminosides vs Pneumonie à BGN





# Pharmacodynamics of aminoglycosides, fluoroquinolone

## Outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia



Open triangle= aminoglycosides

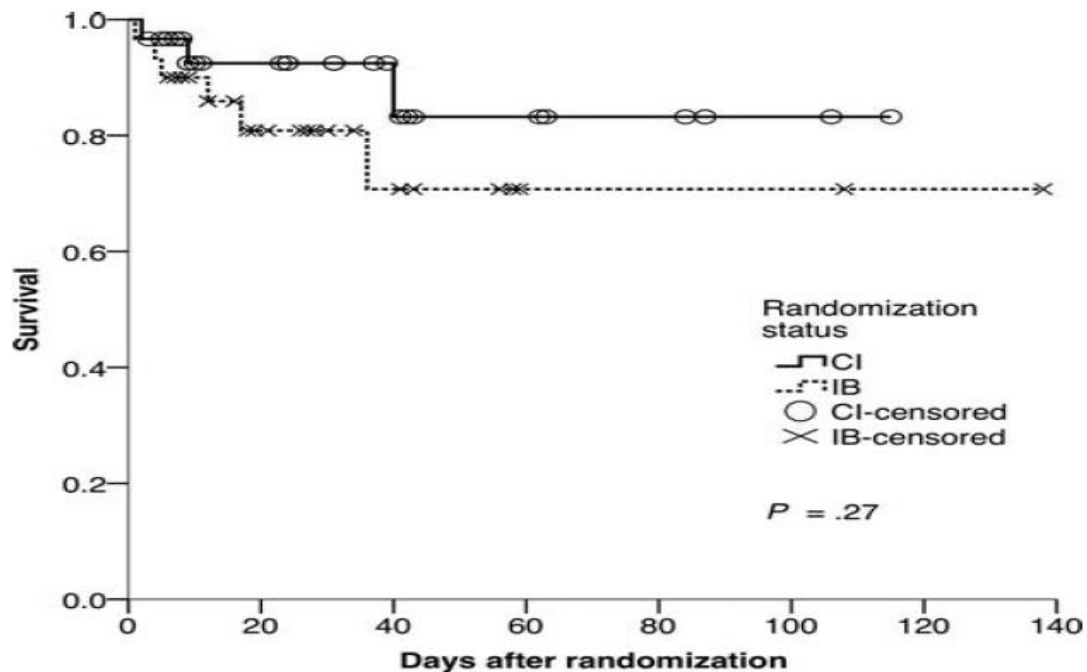
Circle= ciprofloxacin

# antibiotique

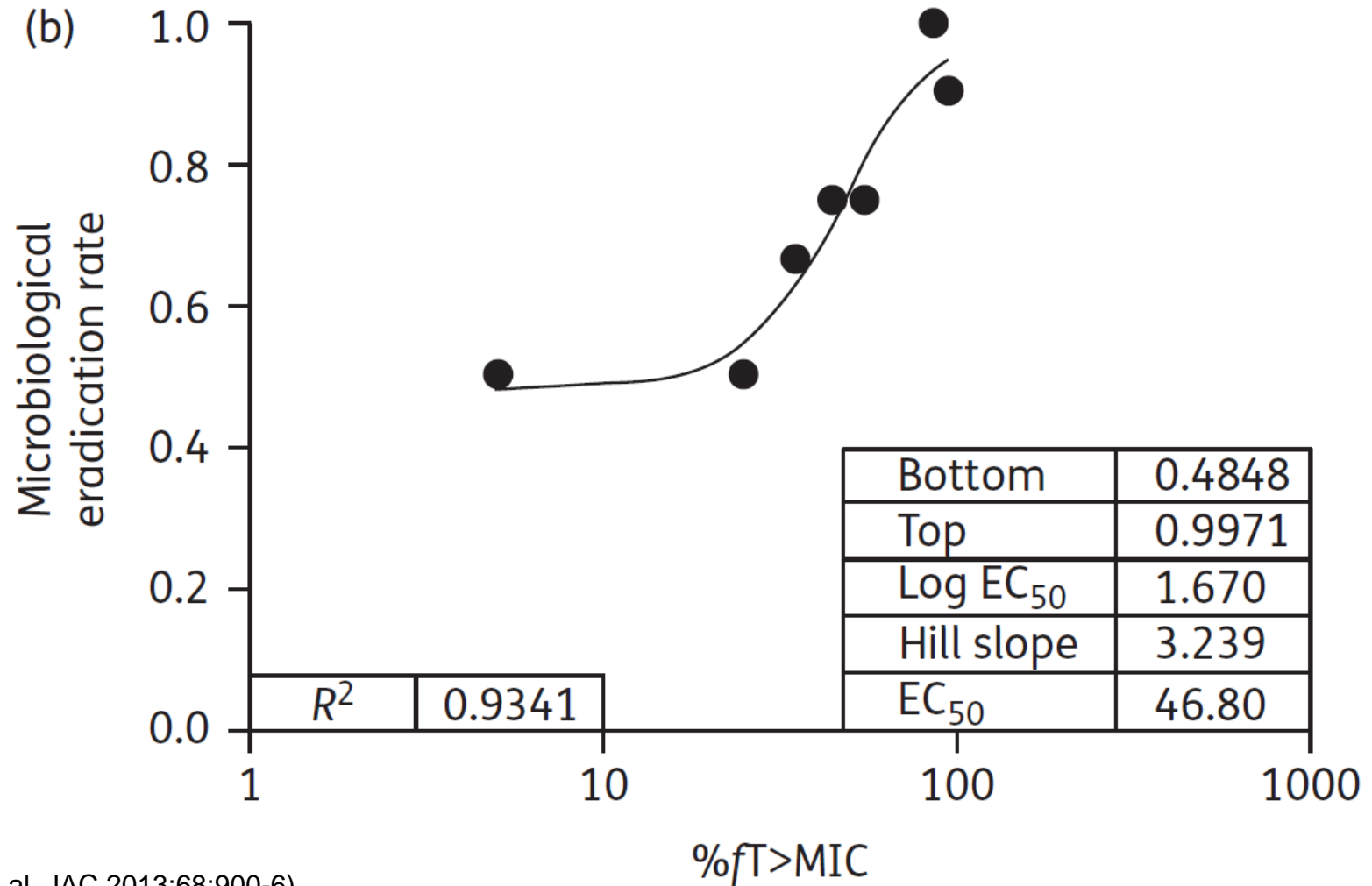
- **1949 - 1953: Eagle « in vitro »**
  - **Pénicillin vs pneumo ou strepto**
    - » **Temps de concentration > CMI: bactéricidie**
    - » **Repousse**
- **1988: Vogelman - Craig W « in vivo » (souris)**
  - **B-lactamines: efficacité maximale si T > CMI maximal**
- **2013: chez les patients – études randomisées**
  - => **imputation de l'intervention**
  - **sepsis sévère en réanimation** (Dulhunty JM et al 2013;56(2):236–44)
    - **Perfusion continue > perf. Intermittentes**
  - **Pneumonie nosocomiale (VAP)** (Muller AE et al.,JAC 2013;68:900-6)
    - » **T > CMI >> 50%**

# Sepsis sévère

Endpoint	Intervention Group	Control Group	<i>P</i>
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



# T> CMI ceftazime chez patients VAP





# **Peut-on éviter de perdre 50 ans**

**Les données issues des modèles (animaux)  
sont-elles suffisamment prédictibles ?**

# **Les données PKPD animal = homme**

# PKPD « trans espèce »: les indices sont du même ordre de grandeur

---

valeurs PKPD libres

---

infections

IResp comm

IResp noso

I tissus mous

Bactériémie

---

# PKPD « trans espèce »: les indices sont du même ordre de grandeur

		valeurs PKPD libres
infections	molécules	
IResp comm	quinolones b-lactam	
IResp noso	quinolones	
I tissus mous	linezolid tigecycline	
Bactériémie	oritavancin linezolid	

# PKPD « trans espèce »:

## les indices sont du même ordre de grandeur

infections	molécules	valeurs PKPD libres	
		homme	souris
IResp comm	quinolones	AUC/CMI 34	AUC/CMI 25-34
	b-lactam	T>CMI 40%	T>CMI 30-40%
IResp noso	quinolones	AUC/CMI 62-75	AUC/CMI 70-90
I tissus mous	linezolid	AUC/CMI 110	AUC/CMI 83
	tigecycline	AUC/CMI 17.9	AUC/CMI 15-20
Bactériémie	oritavancin	T>CMI 22%	T>CMI 20%
	linezolid	AUC/CMI 85	AUC/CMI 83

# Correspondance « situation clinique vs intensité de réduction bactérienne PK-PD non cliniques basées sur des modèles d'infections murines neutropéniques

« facile » → Situation clinique « infectieuse » → « difficile »

- Efficacité fréquente
- Inoculum faible
- Foyer bien contrôlé (chir.)
- Peu ou pas de comorbidités
- Forte probabilité de guérison sans traitement

- PK variable: sous exposition probable
- Inoculum fort
- Foyer non accessible
- comorbidités
- Faible probabilité de guérison sans traitement

Réduction microbienne dans le modèle

0

bactériostase

-1 logCFU

Bactéricidie modérée

-2 logCFU

Bactéricidie forte

E<sub>max</sub>

Bactéricidie max



Efficacité clinique  
Marge basse  
Ex: érysipèle, pyélo



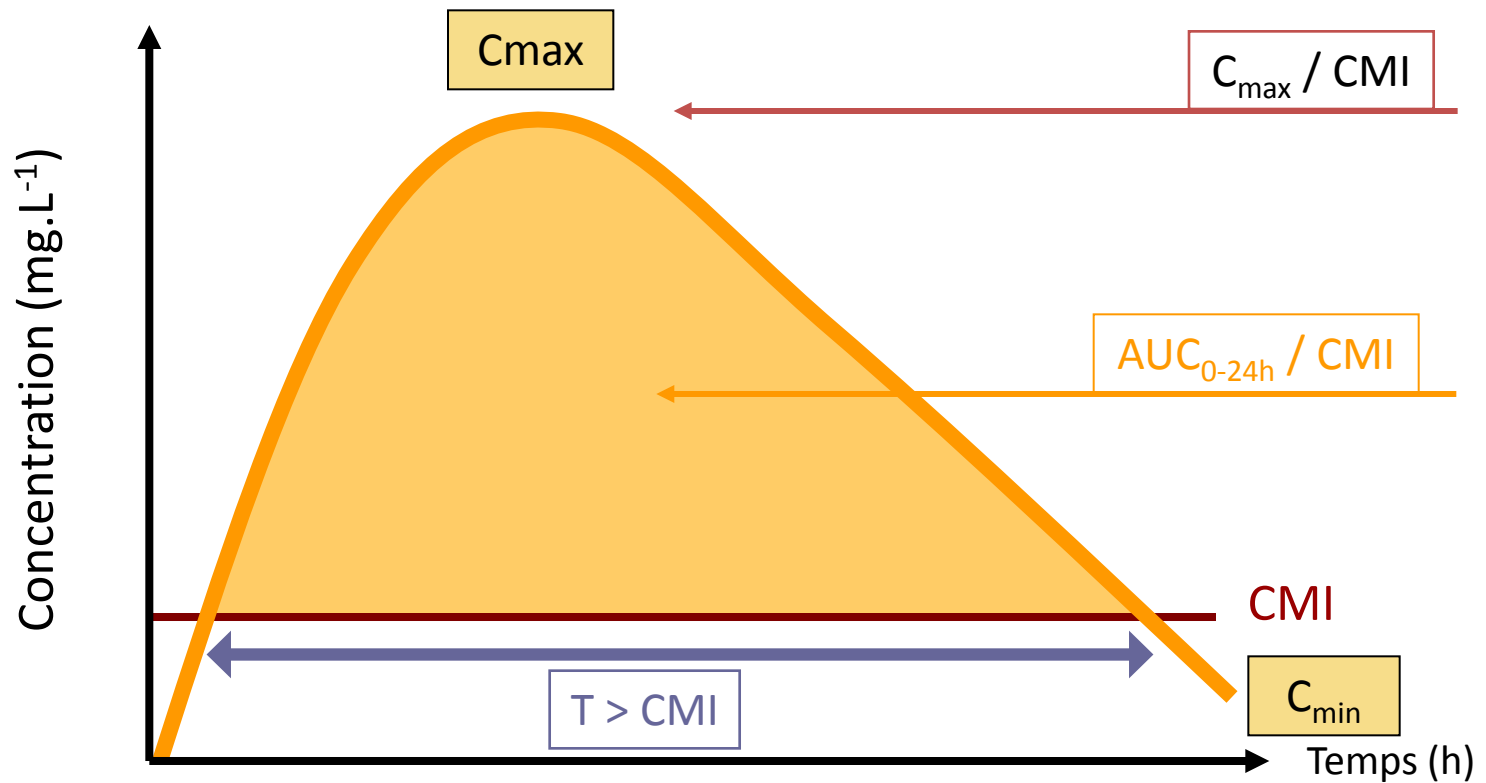
Efficacité clinique  
Marge haute  
Ex PNP communautaire



« tout optimiser »  
Risque de résistance.....échec  
Ex VAP

**Donc,  
bien exposer c'est « Bien Prescrire »**

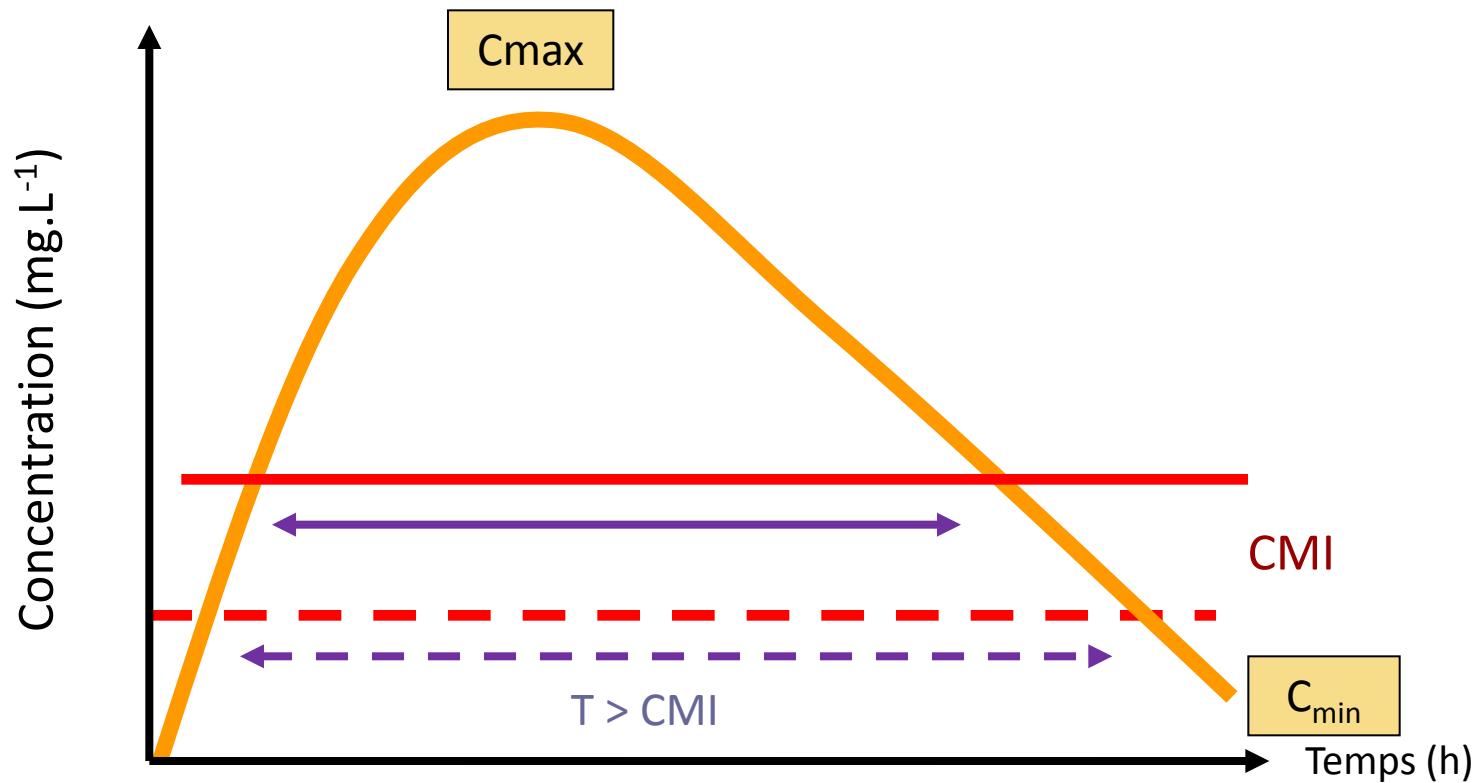
# LES PRINCIPAUX PARAMÈTRES PK-PD





# LES PRINCIPAUX PARAMÈTRES PK-PD b-lactam

## Si la CMI est augmentée

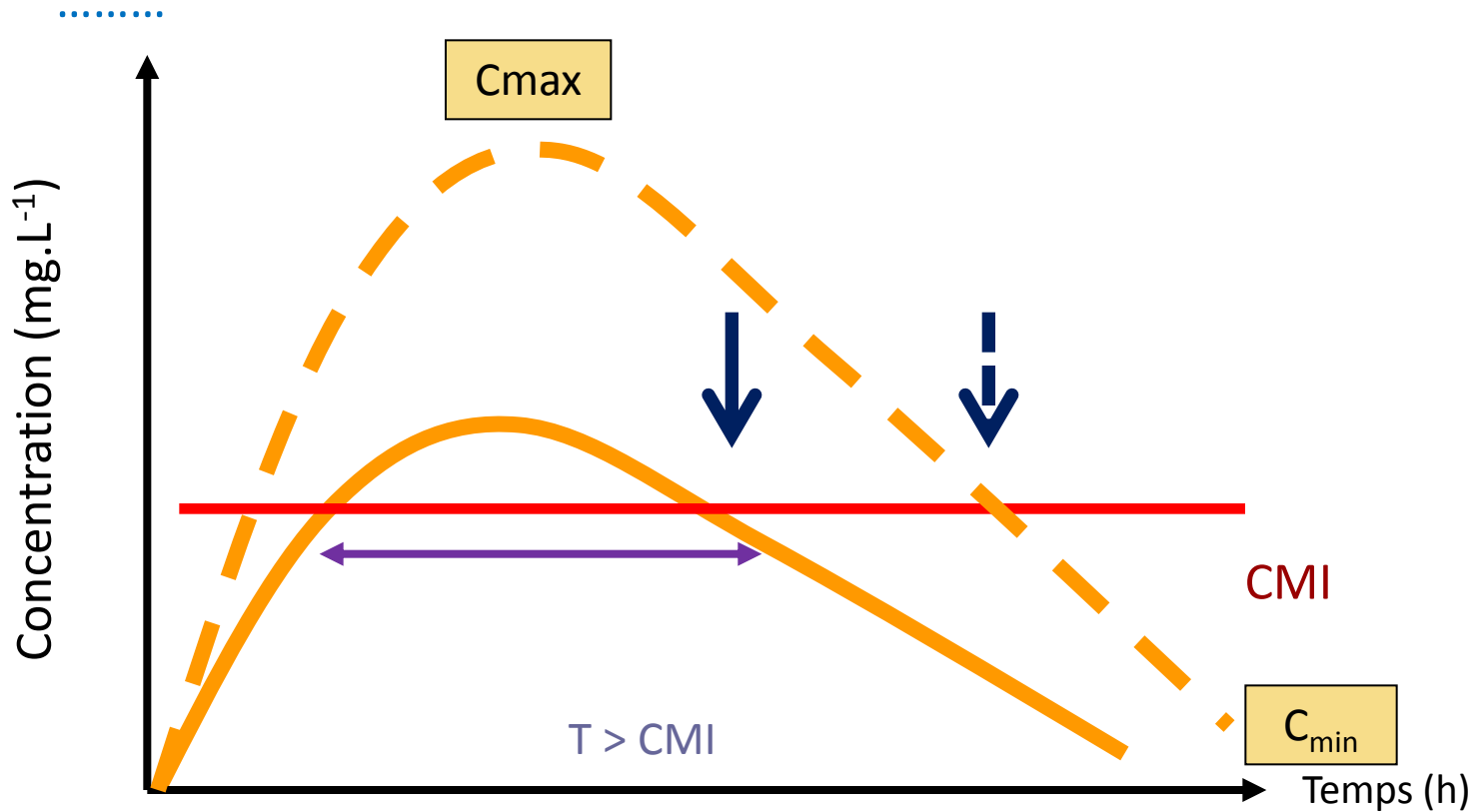


# LES PRINCIPAUX PARAMÈTRES PK-PD

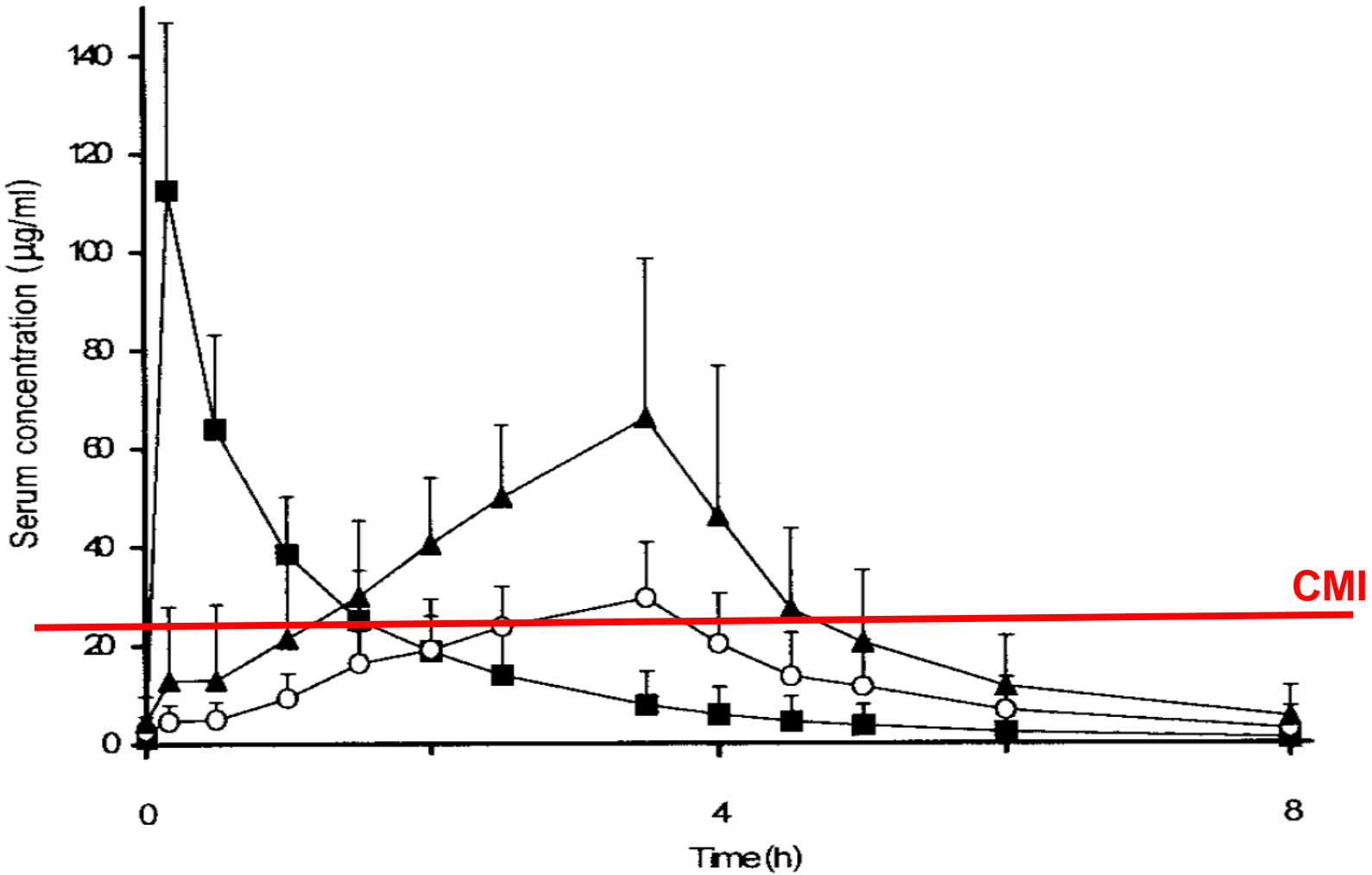
Malades vs volontaires sains

Infection

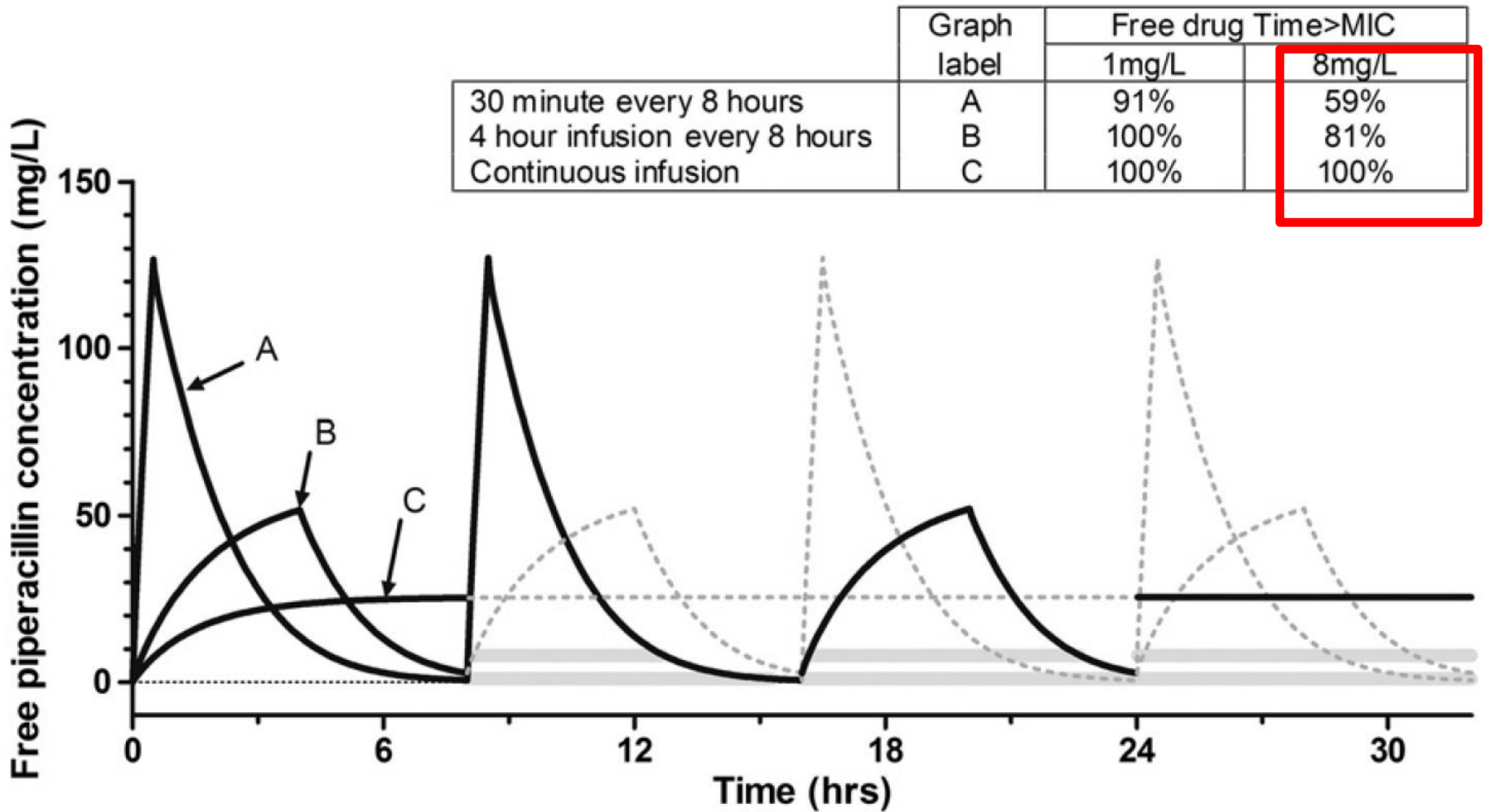
Réanimation



Mean serum meropenem concentration-time data for nine patients with VAP following administration of 1 g by bolus injection (filled squares), 1 g by a 3-h infusion (open circles), and 2 g by a 3-h infusion (filled triangles).



# piperacilline



Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day  
Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae  
Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance

A Randomized Clinical Trial

Patrick N. A. Harris et al

*JAMA*. 2018;320(10):984-994. doi:10.1001/jama.2018.12163

Essai Mérito

# Les malades

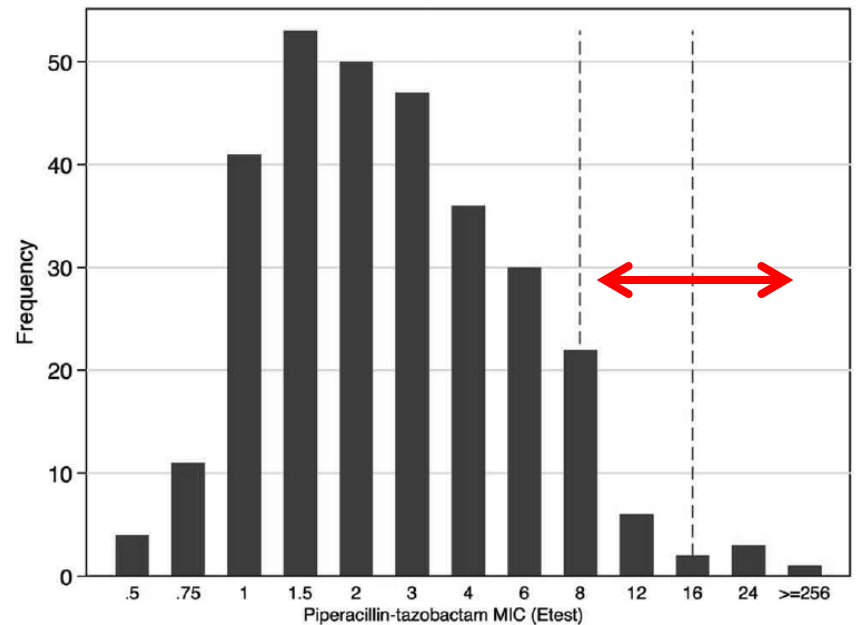
Table 1. Baseline Characteristics of Patients in the Primary Analysis Population<sup>a</sup>

Characteristic	Piperillin-Tazobactam (n = 188)	Meropenem (n = 191)	
<b>Source of bacteremia</b>			
Urinary tract	103 (54.8)	128 (67.0)	Moins d'infections de bon pronostic
Immune compromise	51 (27.1)	40 (20.9)	Plus d'immunodéprimés
Neutropenia	16 (8.5)	9 (4.7)	
Central venous catheter	35 (18.6)	20 (10.5)	Plus de cathéters
Urinary catheter/ nephrostomy	51 (27.1)	37 (19.4)	
qSOFA score $\geq 2^g$	86 (45.7)	77 (40.3)	Un peu plus de présentations graves

NS en univarié

# Les germes: 266 E coli + 40 KP

- CMI piptaz
  - Médiane 2 mg/l (1,5-4)
  - Dont:
    - 12 (3,9%) MIC > 8 (eucast)et
    - 4 (1,3%) MIC >4 (clsi)
- CMI mero
  - Médiane 0,023 mg/l (0,016-0,032)



eTable 9: Mortality in Patients Randomized to Piperacillin-Tazobactam According to MIC<sup>a</sup>

	Minimum inhibitory concentration (MIC) mg/L											
	.5	.75	1	1.5	2	3	4	6	8	12	16	24
No. deaths/ No. treated	0/2	1/6	5/15	1/26	3/20	2/24	0/12	3/10	1/11	1/3	0/1	1/2
				<b>13%</b>						<b>33%</b>		

# Les TT et expositions

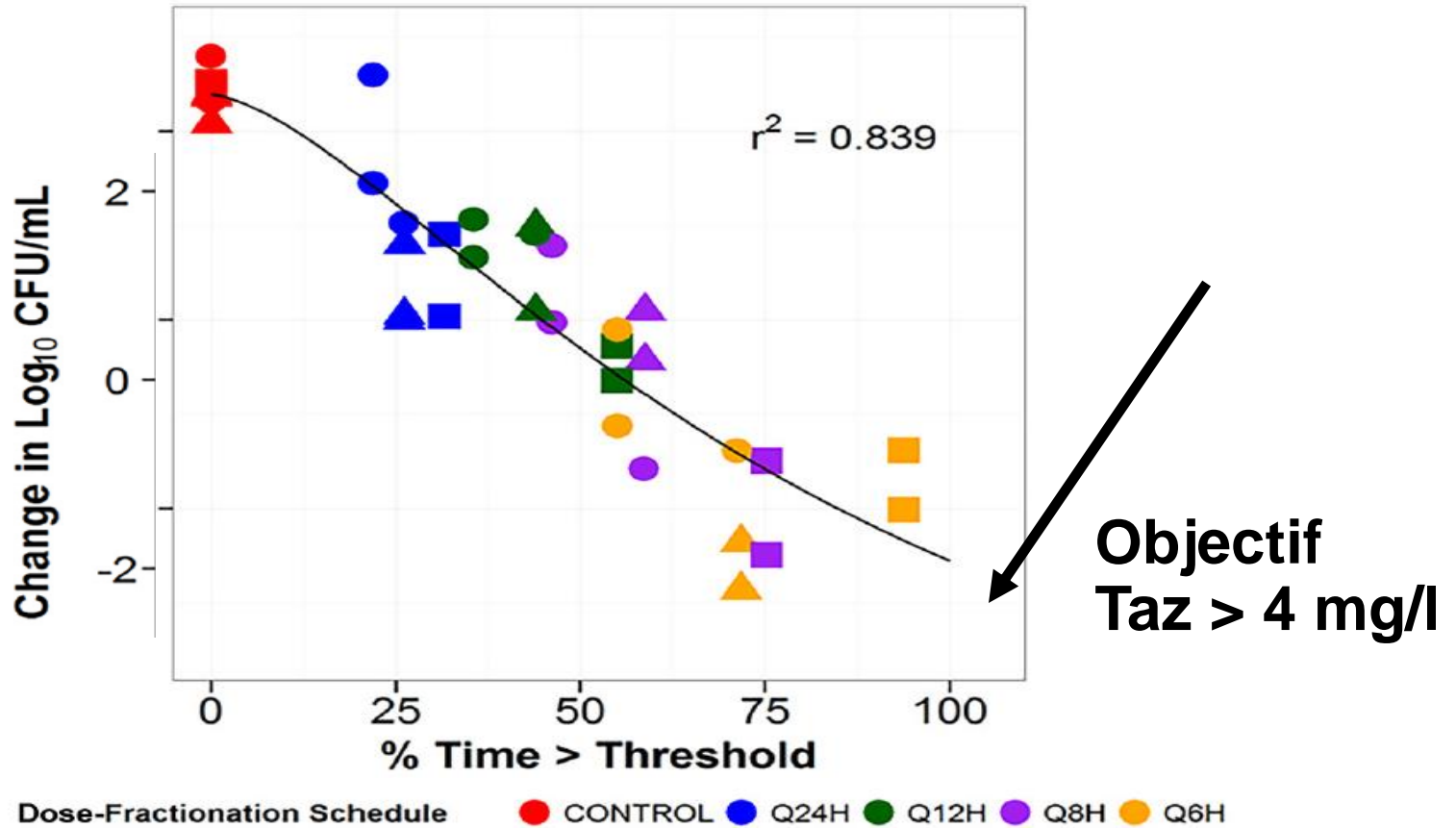
- PipTaz 16g/j; 4g sur 0,5h tte 6h
- Mero 1g sur 0,5h tte les 8h
  - Adaption fc rein qs vidal
- Indication du poids
- Pas de précisions sur fonction rénale



# Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Tazobactam in Combination with Piperacillin in an *In Vitro* Infection Model

Anthony M. Nicasio et al

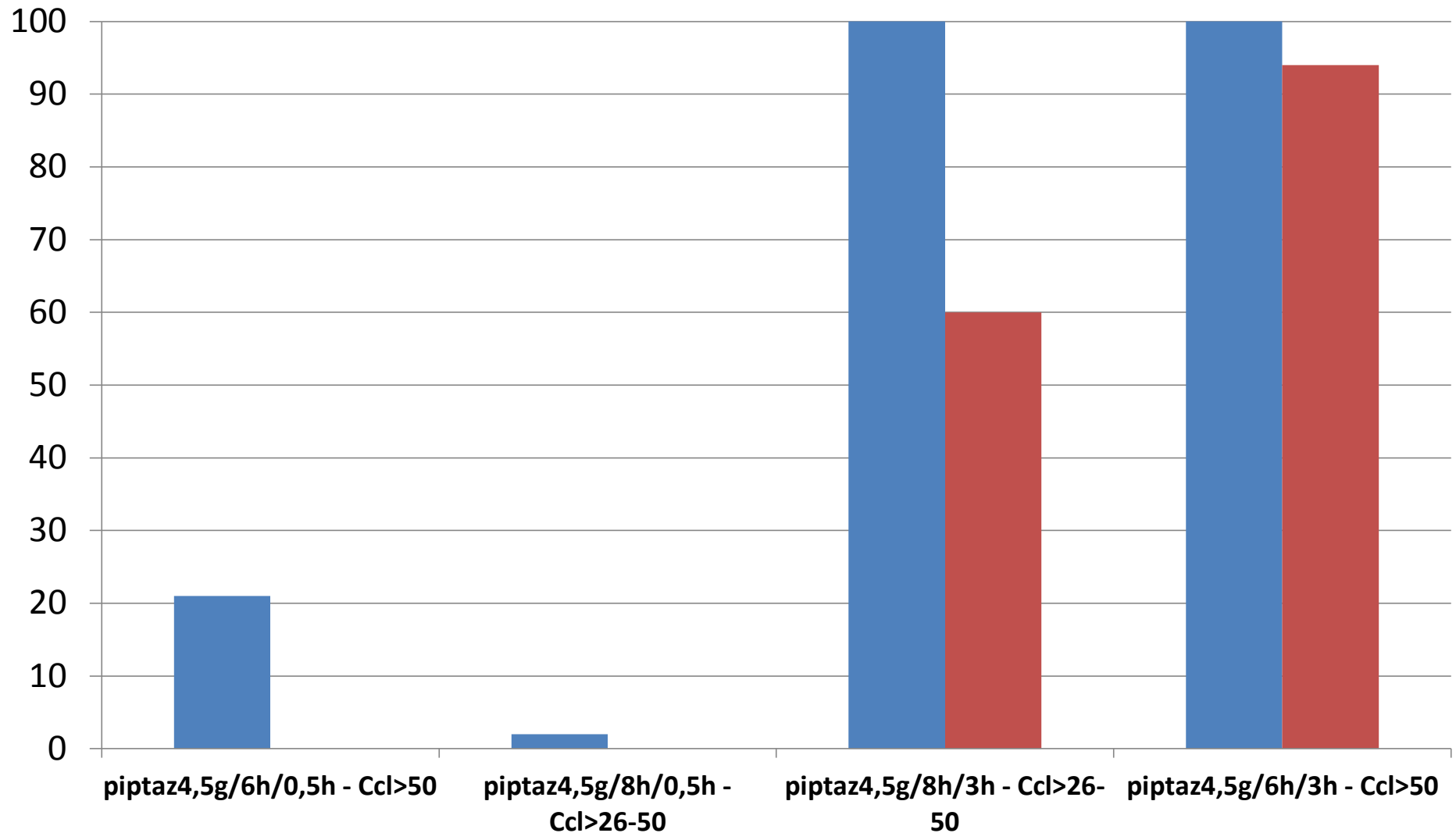
April 2016 Volume 60 Number 4 Antimicrobial Agents and Chemotherapy aac.asm.org 2075



Variable selon souche

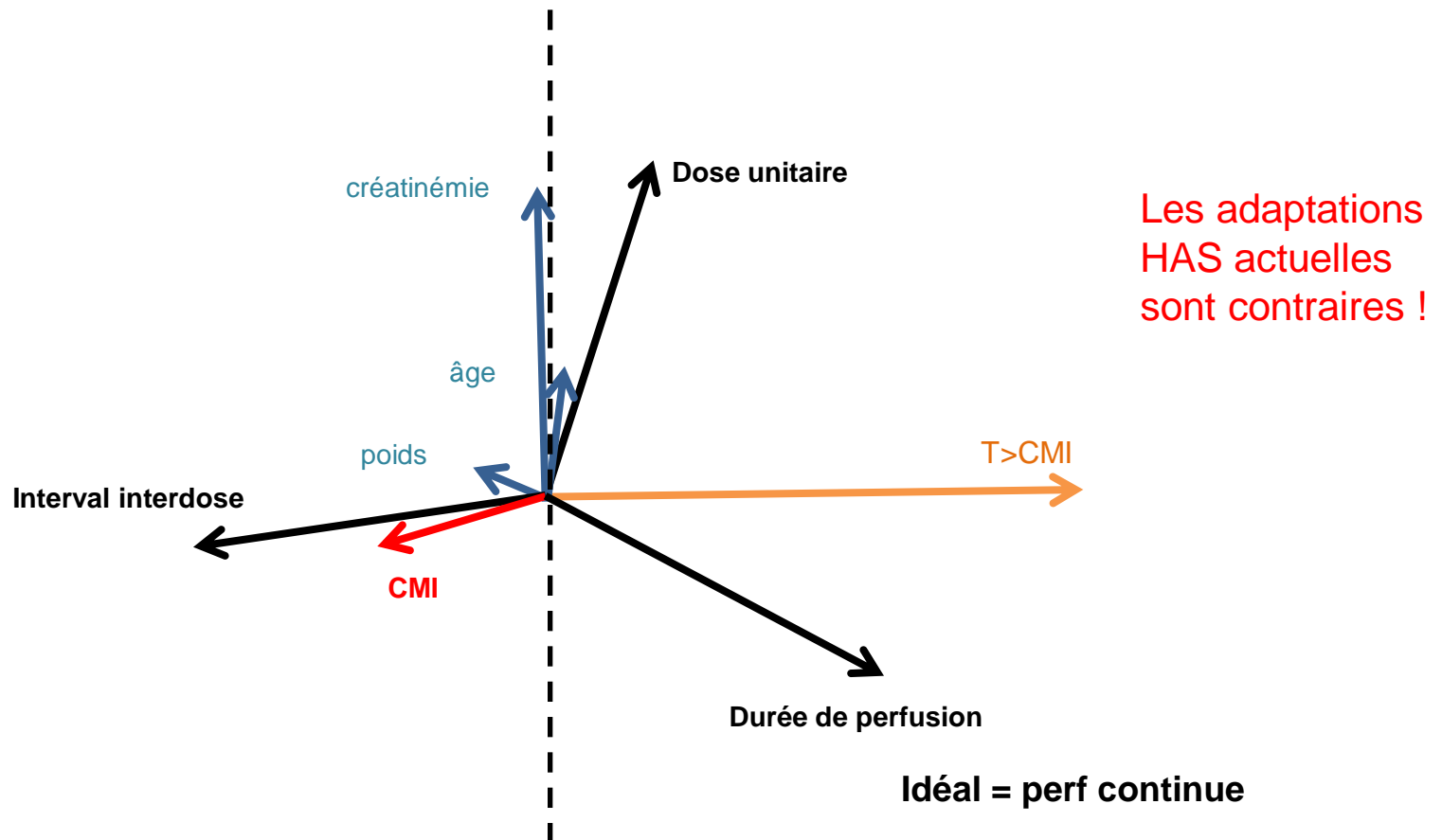
# Pip taz : l'enseignement de Mérino

■ %Tazo>4mg/l    ■ % T>CMI>100%



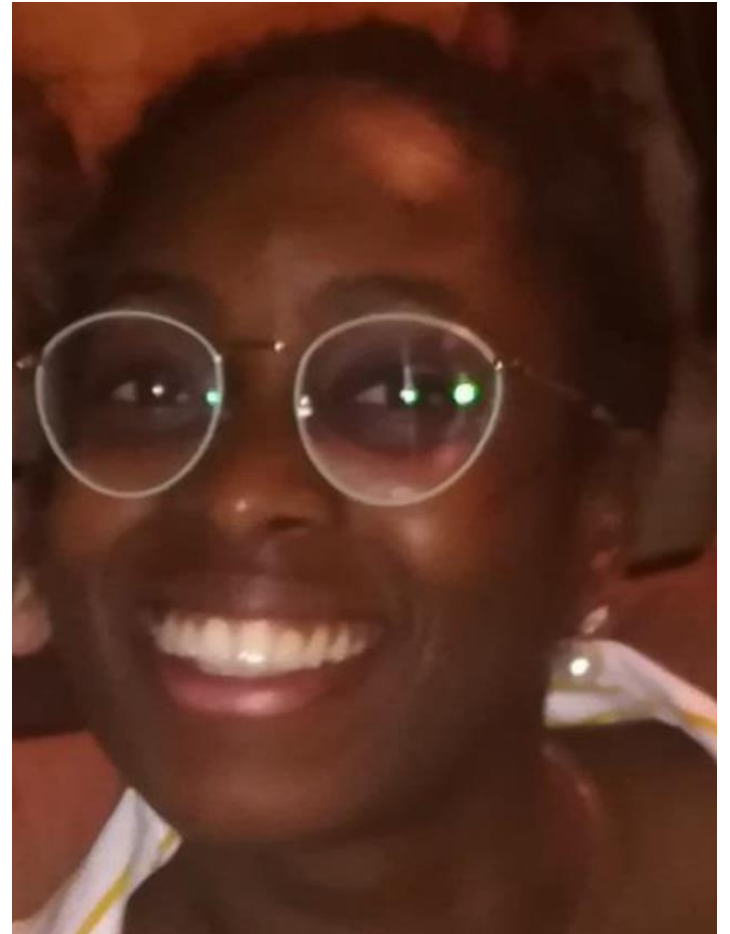
# Beta-lactamines

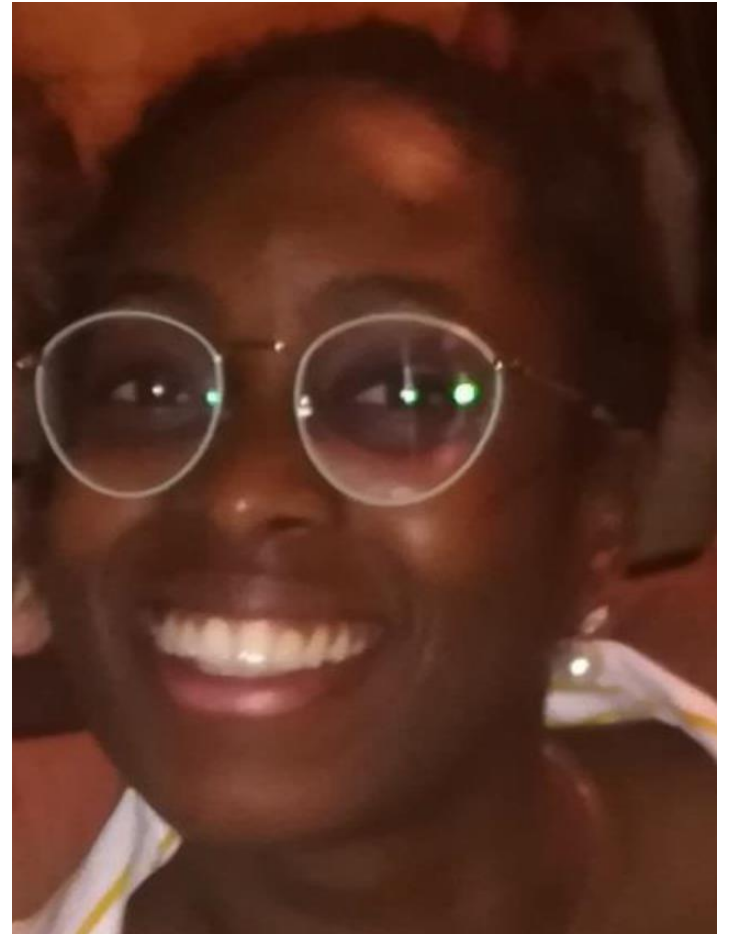
## Le « T>CMI des malades » et ses composantes



# perspectives

- **Poursuivre les efforts**
  - « hygiène »
  - Épargne des antibiotiques « à risques écologiques » et/ou sans issue
    - Carbapenem
    - Fluoroquinolones
- **Mieux prescrire**
  - Ajuster fréquemment la prescription
  - Dosages sanguins des antibiotiques
  - Utilisation « popPK (PD)
- **Surveillance**
  - Espèces, résistances vs syndromes (sites)





Merci de votre attention