



Ceftriaxone forte dose dans les infections du système nerveux central: PK/PD et Tolérance

Nathalie ASSERAY MADANI et Matthieu GREGOIRE

Liens d'intérêt

- **Nathalie ASSERAY:**
 - Pas de lien d'intérêt en rapport avec la Ceftriaxone.
 - Financement de l'étude: PHRC
 - Pas de participation aux boards médicaux de l'industrie pharmaceutique
 - Pas de conférence donnée sur invitation de l'industrie pharmaceutique
 - Inscription aux JNI 2018 sponsorisée par CARDIOME
- **Matthieu GREGOIRE:**
 - Pas de lien d'intérêt en rapport avec la Ceftriaxone
 - Pas de participation aux boards médicaux de l'industrie pharmaceutique
 - Pas de conférence donnée sur invitation de l'industrie pharmaceutique
 - Inscription aux JNI 2018 sponsorisée par GILEAD

Plan

- **Présentation de l'étude.**
 - N.Asseray
- **PK/PD Ceftriaxone et Méningites, optimisation du mode d'administration.**
 - M.Grégoire
- **Tolérance de la Ceftriaxone dans le traitement des infections neuro-méningées.**
 - N.Asseray
- **Approche toxicodynamique.**
 - M.Grégoire
- **Conclusion.**
 - N.Asseray

Présentation de l'étude: Objectifs

Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de la ceftriaxone administrée à posologie élevée dans le traitement des infections neuro-méningées de l'adulte.

NTC01745679

- **Questions de recherche:**
 - Peut-on utiliser une posologie de Ceftriaxone supérieure à 4G/jour chez l'adulte, contrairement aux recommandations américaines et européennes? (et pas aux recos françaises)
 - Faut-il tenir compte de la fonction rénale dans l'adaptation de posologie? (contrairement à la mention du RCP)
 - ➔ Quelle est la pharmacologie de ce médicament aux posologies recommandées en France pour le traitement des méningites?

Présentation de l'étude: Méthodologie

- **Etude Pharmaco-Epidémiologique Prospective, multicentrique, interrégionale.**
- **Centres investigateurs: Tours, Nantes, La Roche sur Yon, Rennes, Angers, Saint Nazaire**
- **Durée des inclusions: 31 mois (dec 2012 – juil 2015)**

PATIENTS INCLUS

- Adultes traités pour une infections neuro-méningée communautaire ou nosocomiale
- Prescription de Ceftriaxone IV à posologie $>4G/jour$ (ou $>75mg/kg/jour$)

Présentation de l'étude: Population de l'étude

- Age médian: 59 ans (IQ 40-69)
- 62% d'hommes
- Poso médiane: 7G/j (IQ 6-8)
- Schéma d'administration:
69% en 2 X/j ou +
- Durée médiane: 8j (IQ 5-12)
- 7 Décès

Concentrations plasmatiques à l'équilibre:

- Totale 57mg/L (IQ 33-82)
- Libre 3.9mg/L (IQ 1.7-6.8)

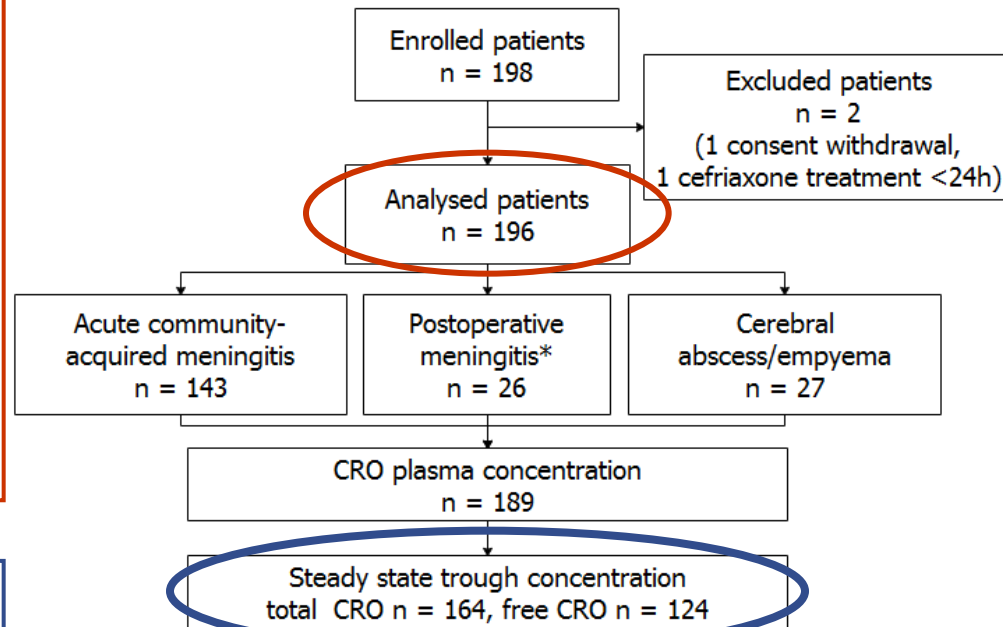


Figure 1. Flow chart of the study patient with initial indication of ceftriaxone and details of obtained plasma concentrations. * Corresponding to external ventricular drain associated infection in 4 cases.

Présentation de l'étude: Population de l'étude

- Age médian: 59 ans (IQ 40-69)
- 62% d'hommes
- Poso médiane: 7G/j (IQ 6-8)
- Schéma d'administration:
69% en 2 X/j ou +
- Durée médiane: 8j (IQ 5-12)
- 7 Décès

Concentrations plasmatiques à l'équilibre:

- Totale 57mg/L (IQ 33-82)
- Libre 3.9mg/L (IQ 1.7-6.8)

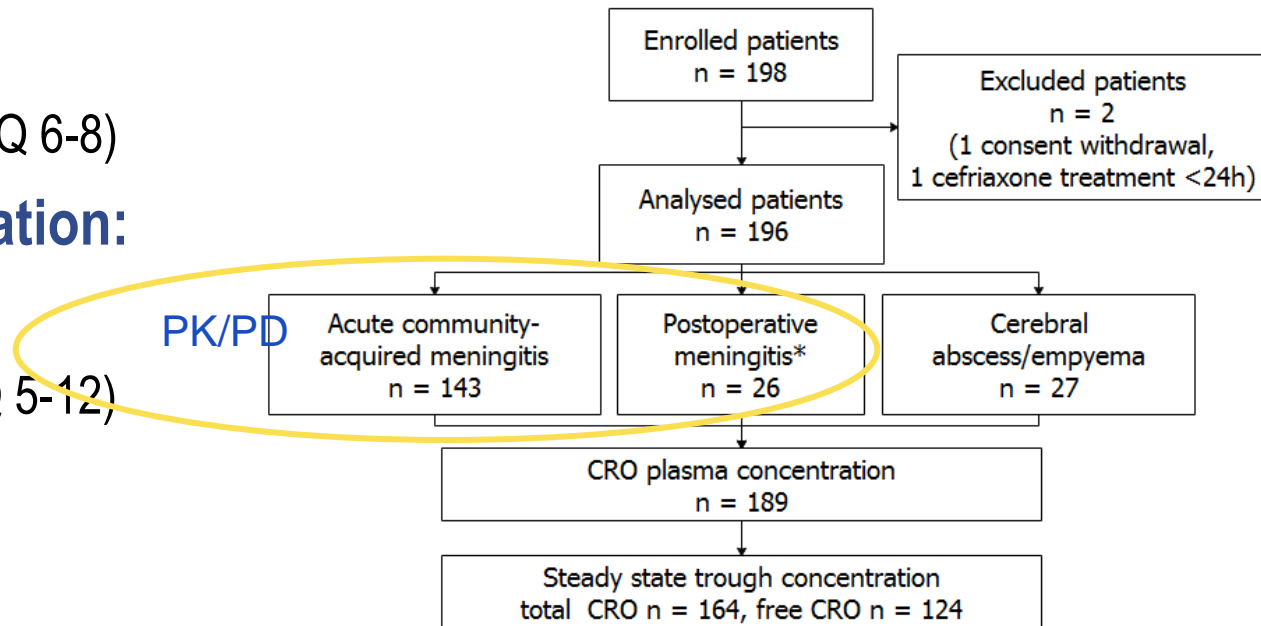


Figure 1. Flow chart of the study patient with initial indication of ceftriaxone and details of obtained plasma concentrations. * Corresponding to external ventricular drain associated infection in 4 cases.

Présentation de l'étude: Population de l'étude

- Age médian: 59 ans (IQ 40-69)
- 62% d'hommes
- Poso médiane: 7G/j (IQ 6-8)
- Schéma d'administration:
69% en 2 X/j ou +
- Durée médiane: 8j (IQ 5-12)
- 7 Décès

Concentrations plasmatiques à l'équilibre:

- Totale 57mg/L (IQ 33-82)
- Libre 3.9mg/L (IQ 1.7-6.8)

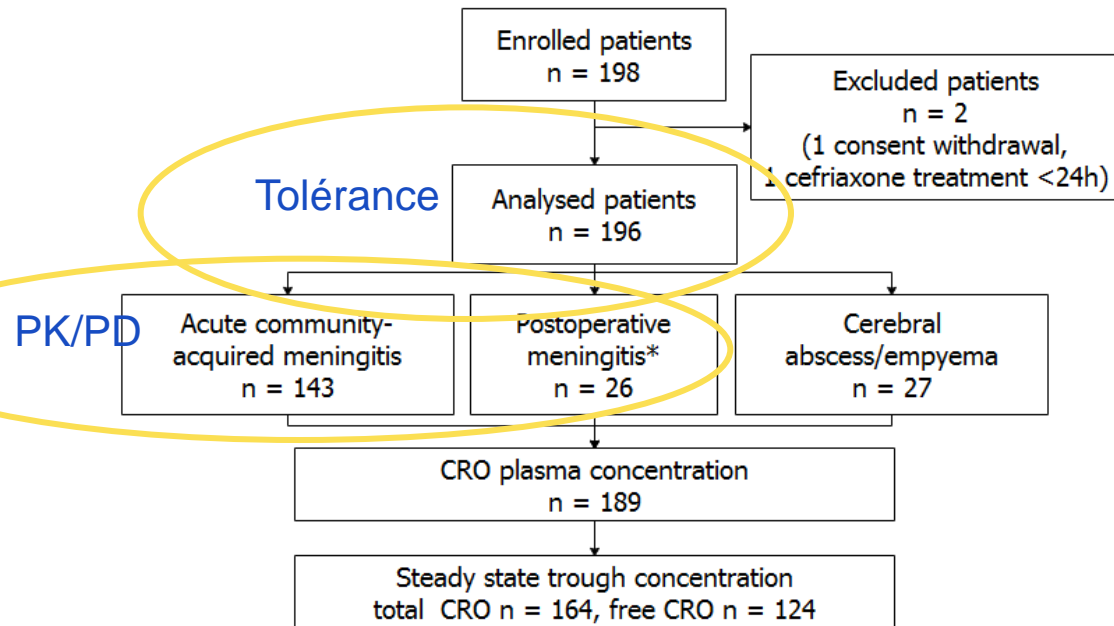
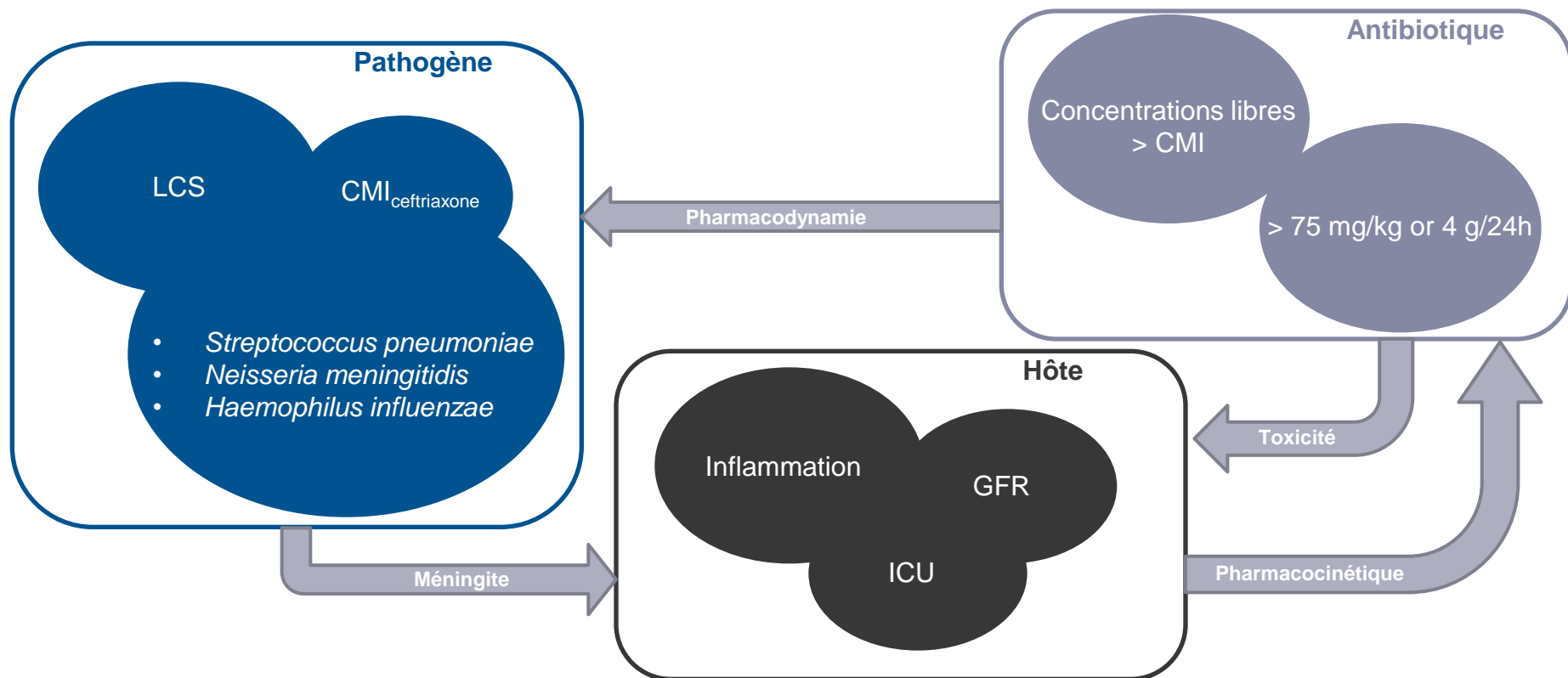


Figure 1. Flow chart of the study patient with initial indication of ceftriaxone and details of obtained plasma concentrations. * Corresponding to external ventricular drain associated infection in 4 cases.

Sous-étude PK-PD: principes



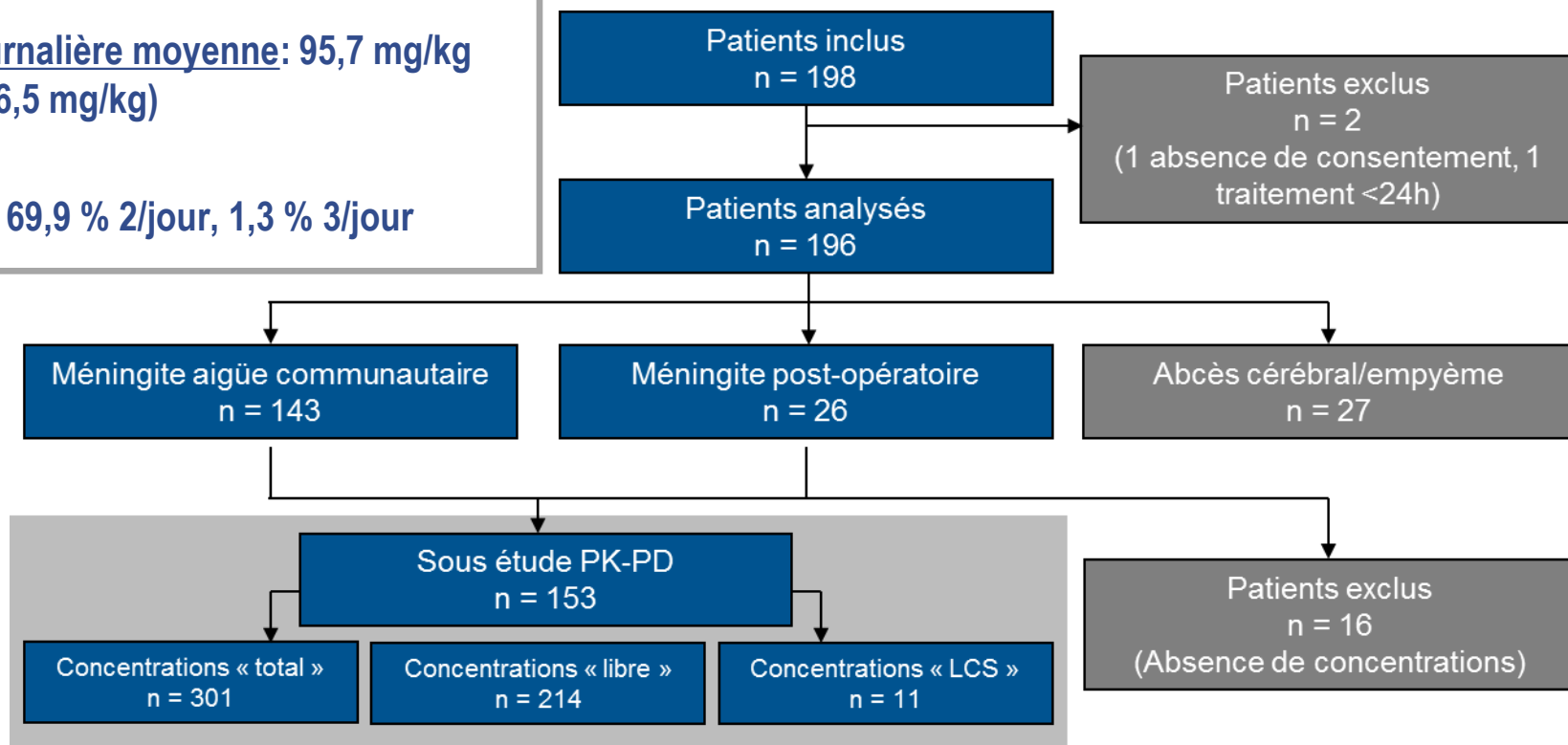
Sous-étude PK-PD: population

Age moyen: 53 ans (écart-type: 19,8 ans)

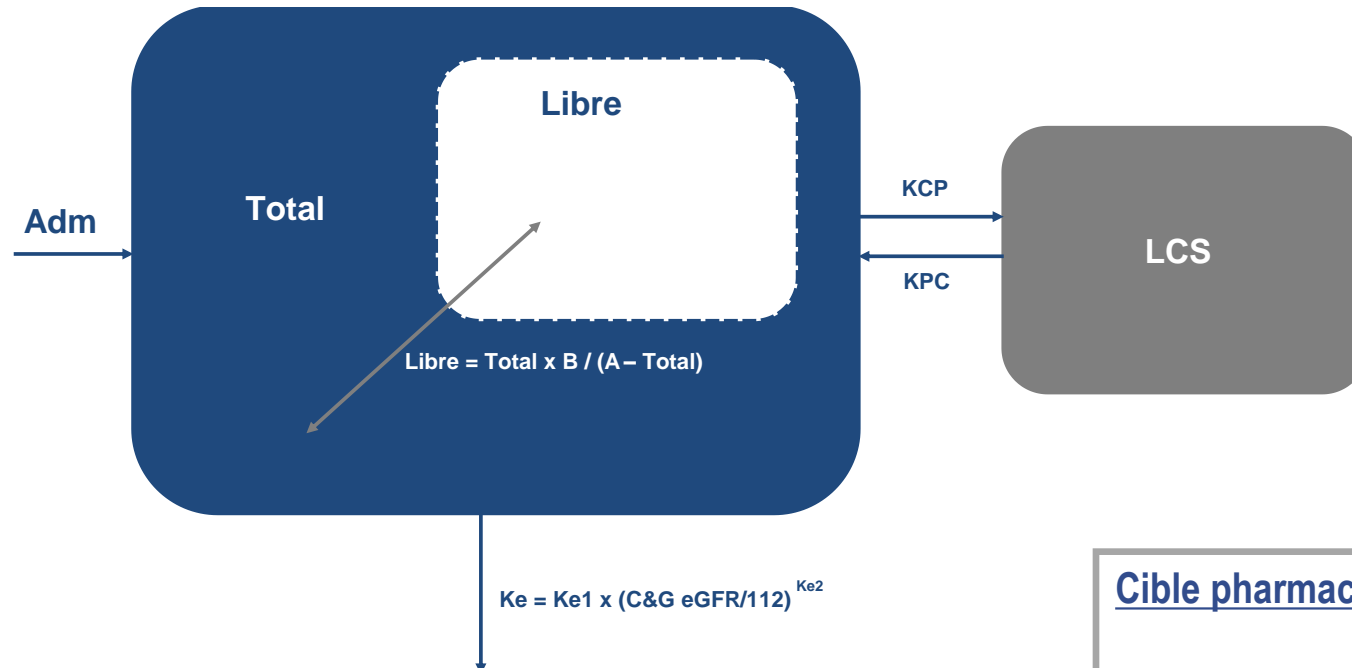
57,5 % d'hommes

Posologie journalière moyenne: 95,7 mg/kg
(écart-type: 16,5 mg/kg)

28,8 % 1/jour, 69,9 % 2/jour, 1,3 % 3/jour



Sous-étude PK-PD: modélisation



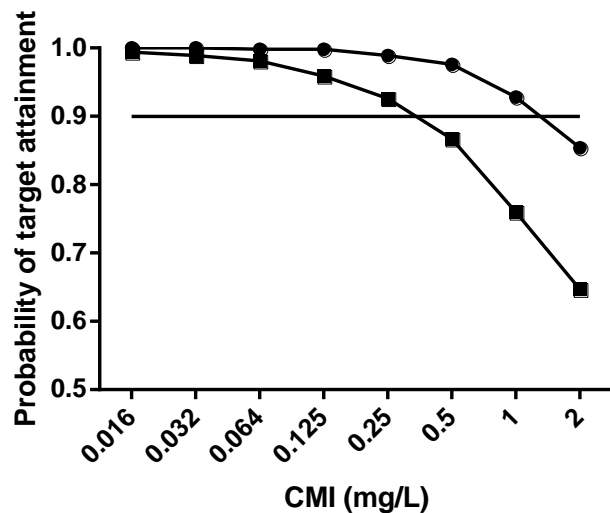
Cible pharmacodynamique

Pathogène identifié dans 56 % des cas:

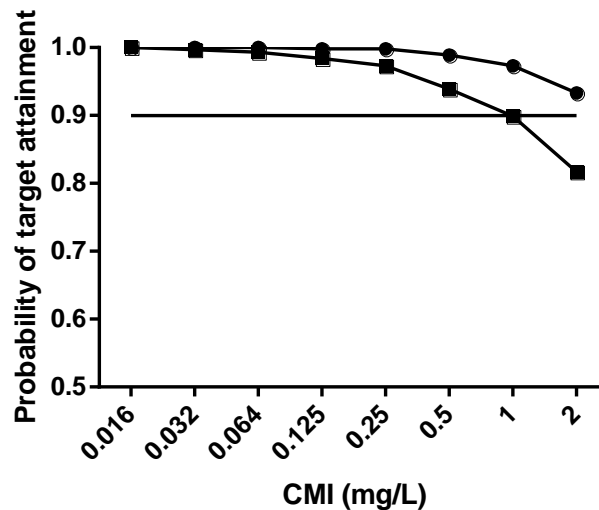
- Streptococcus pneumoniae* *
- Neisseria meningitidis*
- Haemophilus influenzae*
- Other *Streptococci*
- Enterobacteriaceae*
- Staphylococcus epidermidis*
- Autres

*Les valeurs des CMI ont été déterminées pour *Streptococcus pneumoniae* et étaient comprises entre <0.016 to 0.5 mg/L

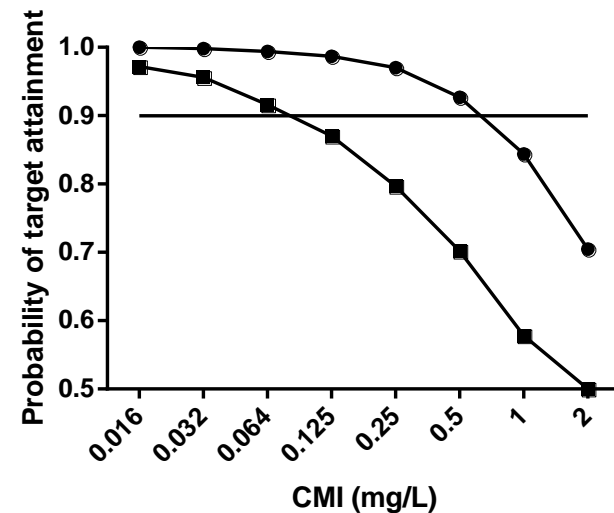
Sous-étude PK-PD: quelle adaptation?



« Normoréal »



« Insuffisant rénal »



« Supranormal »

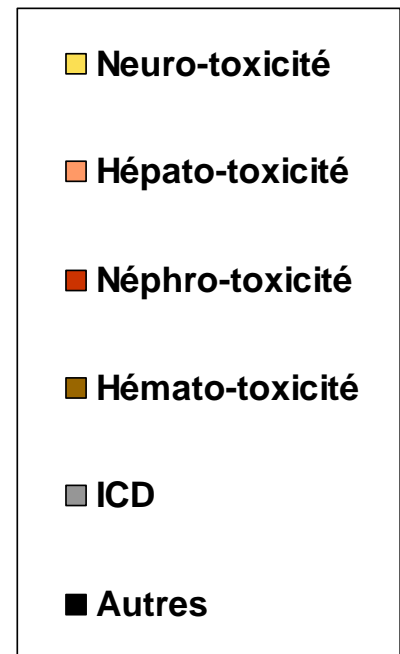
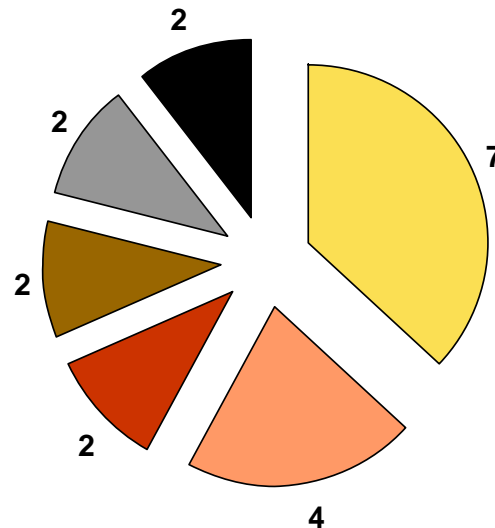
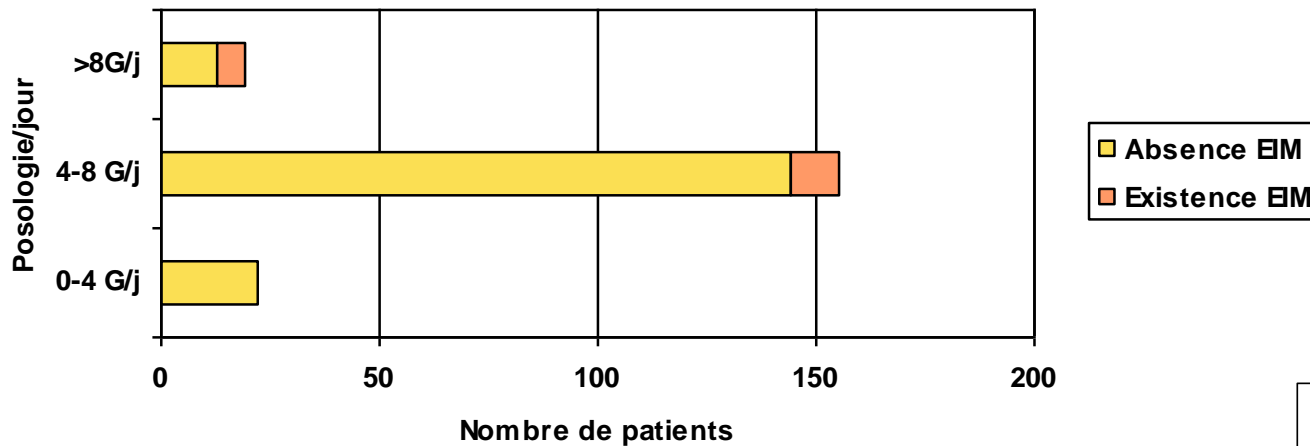
Take home message:

2 injections/24h chez le normoréal et le supranormal
1 seule injection/24h chez l'insuffisant rénal

Tolérance de la Ceftriaxone forte dose dans le traitement des infections neuro-méningées

- **Population étudiée: 196 patients**
- **Comité d'expert indépendant**
 - 1 médecin infectiologue, 1 médecin clinicien interniste polyvalent, 1 pharmacien clinicien, 1 pharmacovigilant
 - relecture SYSTEMATIQUE de TOUS les dossiers.
- **Nombre d'effets indésirables (EIM):**
 - 19 EIM chez 17 patients
 - Dont 5 repérés par les médecins investigateurs
 - Dont 1 arrêt de traitement pour toxicité
 - Dont 0 décès, 0 séquelles

Tolérance de la Ceftriaxone forte dose dans le traitement des infections neuro-méningées



Tolérance de la Ceftriaxone forte dose dans le traitement des infections neuro-méningées

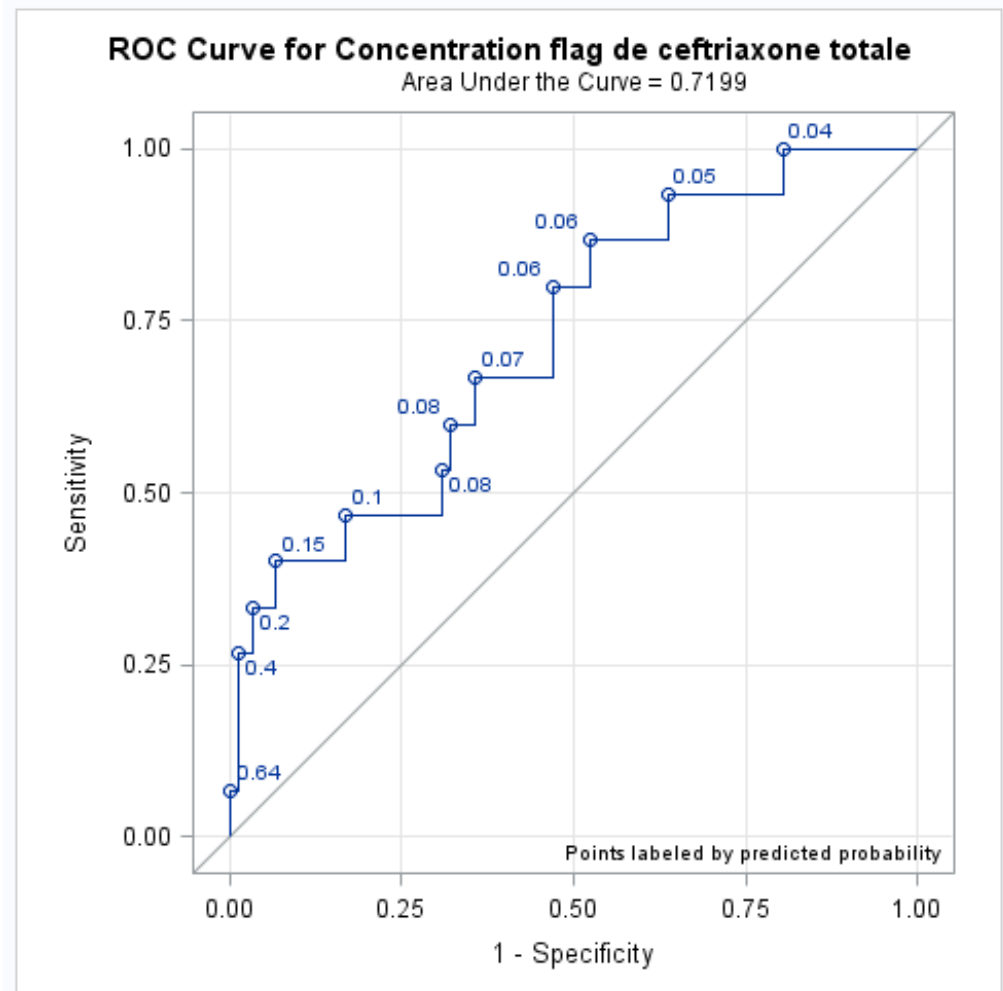
Variables	Unadjusted Odds Ratio	95% CI	p value	Adjusted Odds Ratio	95% CI	p value
<i>Age ≥ 70 years</i>	6.56	2.32-18.54	<0.001	6.64	1.45-30.39	0.015
Male gender	5.05	1.12-22.74	0.035	9.19	0.97-87.44	0.054
Mental status alteration at hospital admission	2.19	0.69-6.97	0.186	-	-	-
ICU admission	0.90	0.33-2.46	0.834	-	-	-
Weight (+1kg)	1.03	1.01-1.06	0.019	1	0.95-1.05	0.946
Free CRO plasma trough concentration (+1 mg/L)	1.09	1.04-1.14	<.001	-	-	-
Total CRO plasma trough concentration (+1 mg/L)	1.02	1.01-1.02	<.001	1	0.99-1.02	0.775
<i>Dosage ≥ 10 grams/day</i>	24.44	5.21-114.73	<0.0001	25.73	1.42-465.76	0.028
Baseline MDRD creatinine clearance <30 ml/min	9.21	1.87-45.32	0.006	7.20	0.46-113.42	0.161
Corticosteroid therapy	2.20	0.73-6.64	0.161	-	-	-
Preexisting neurological condition	0.94	0.32-2.80	0.911	-	-	-

Factors associated with the occurrence of ceftriaxone-related adverse drug reactions

Tolérance de la Ceftriaxone forte dose dans le traitement des infections neuro-méningées

Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for evaluation of total ceftriaxone (CRO) plasma concentration as diagnostic test for CRO-related adverse drug reactions occurrence

For a specificity of 85%, the total CRO plasma concentration level was 100 mg/l.
At this threshold, the sensitivity was 40%.



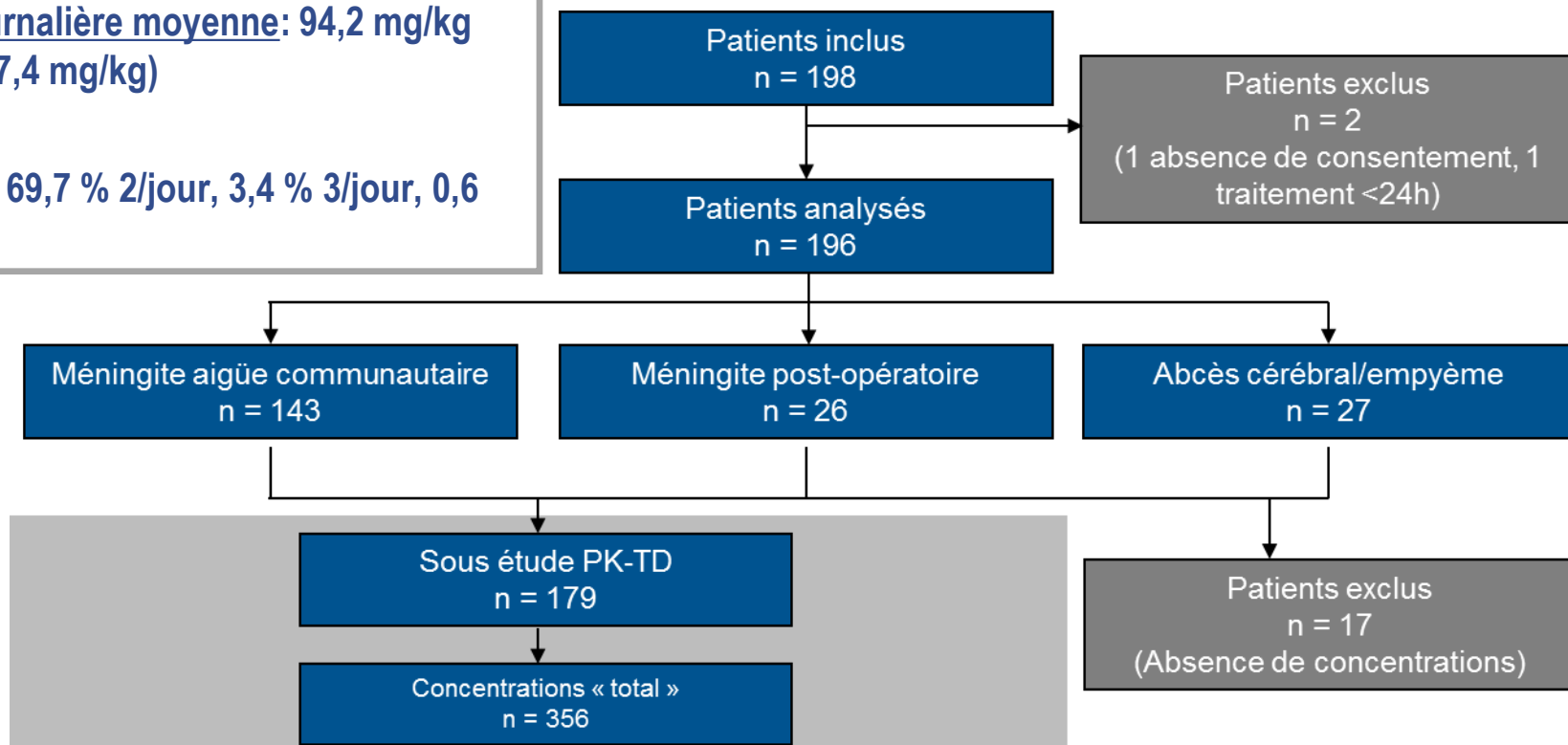
Sous-étude PK-TD

Age moyen: 54 ans (écart-type: 19 ans)

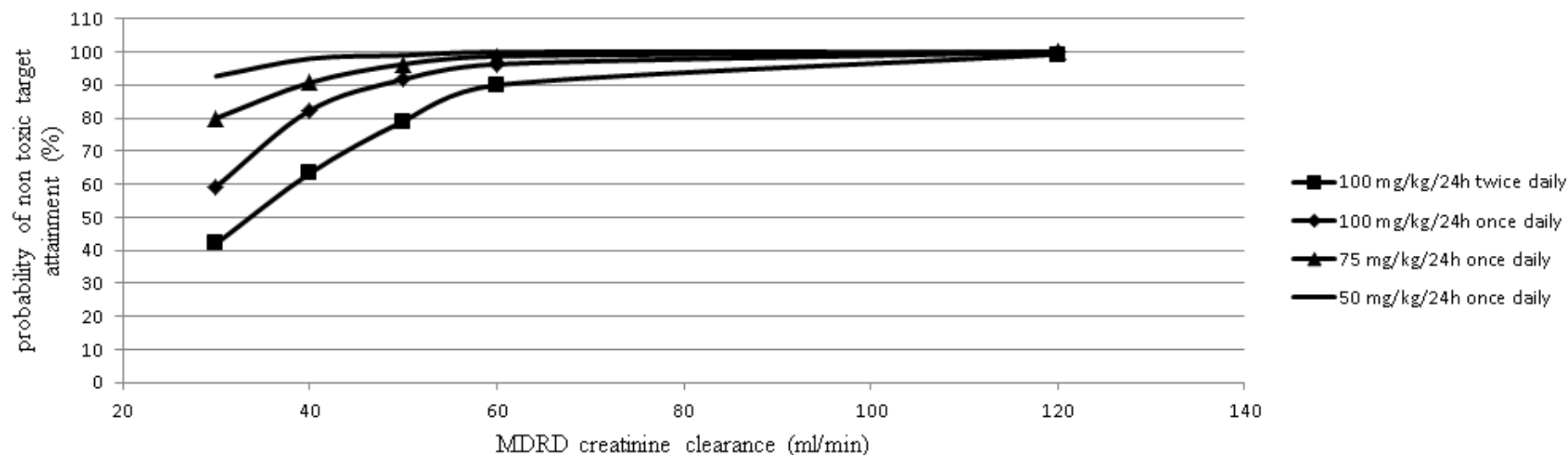
60,3 % d'hommes

Posologie journalière moyenne: 94,2 mg/kg
(écart-type: 17,4 mg/kg)

26,3 % 1/jour, 69,7 % 2/jour, 3,4 % 3/jour, 0,6
4/jour



Sous-étude PK-TD: quelle adaptation?



Take home message:

Un DFG supérieur à 60 mL/min écarte le risque de surdosage

Un DFG inférieur à 40 mL/min obligerait à un schéma posologique à 50 mg/kg en une fois/24h

CONCLUSION

- Peut-on utiliser une posologie de Ceftriaxone supérieure à 4G/jour chez l'adulte?

OUI. Le risque iatrogène est très inférieur au bénéfice attendu du traitement.

- Faut-il tenir compte de la fonction rénale dans l'adaptation de posologie?

OUI. Le schéma d'administration doit être adapté au débit de filtration glomérulaire pour prévenir le risque de sous-dosage (concentration trop basse en vallée) ou sur-dosage (concentration trop élevée en vallée).

OUI. L'insuffisance rénale est associée à la survenue de iatrogénie médicamenteuse. Ceci n'est pas indépendant des autres facteurs de risque testés.

MERCI

- Aux centres investigateurs



- Au comité scientifique (Pdt Pr François RAFFI)
- Au groupe d'experts (tous BENEVOLES)

Données complémentaires

Type of CRO-related ADRs	Patient number	Symptoms	Delay after CRO initiation (days)	Duration (days)	Evolution	ADR imputed to CRO by investigators
Neurological toxicity	1	Hallucination	6	1	Resolved, no sequelae	Yes
	2	Seizure	3	4	No (septic shock, death)	No
	3	Visual hallucination*	10	Unknown	Improving	No
	4	Confusion	2	10	Resolved, no sequelae	No
	5	Somnolence	6	7	Resolved, no sequelae	No
	6	Hallucination and confusion	4	3	Resolved, no sequelae	No
	7	Confusion	5	10	Resolved, no sequelae	No
Liver toxicity	8	Cytolysis, no ultrasonography	1	Unknown	Unknown	No
	9	Cholestasis and cytolysis, no ultrasonography	5	3	Resolved, no sequelae	Yes
	10	Cytolysis x 5 normal, biliary sludge and liver steatosis on ultrasonography	2	8	Resolved, no sequelae	Yes and lead to CRO discontinuation
	11	Cytolysis, no ultrasonography	2	Unknown	Unknown	No

Données complémentaires

Type of CRO-related ADRs	Patient number	Symptoms	Delay after CRO initiation (days)	Duration (days)	Evolution	ADR imputed to CRO by investigators
Renal toxicity	12	Renal failure (creatininaemia x 5), no ultrasonography	2	5	Resolved, no sequelae	No
	13	Renal failure (creatininaemia x 3), no ultrasonography	4	Unknown	Improving	No
Infection	14	<i>Clostridium difficile</i> infection, non-severe form	8	4	Resolved, no sequelae	No
	15	<i>Clostridium difficile</i> infection, non-severe form	3	10	Resolved, no sequelae	No
Haematological toxicity	16	Thrombocytopenia	7	7	Resolved, no sequelae	Yes
	17	Neutropenia	20	28	Resolved, no sequelae	Yes

Two patients developed two CRO-related ADRs: oral mycosis (patient 3) and skin rash (patient 16).

Données complémentaires

Patient	Time between CRO initiation and CSF sample (days, hh:mm)	Dosage of CRO (grams, dosing frequency)	Time between CRO injection and CSF sample (hh:mm)	CRO concentration (mg/l)			Time between plasma and CSF sample (days, hh:mm)	Ratio of CSF/plasma total CRO concentration
				CSF total CRO	Plasma			
					Total CRO	Unbound CRO		
1	0, 16:10	3, q12h	04:25	2.5	-	-	NA	NA
2	4, 13:20	8, q24h	07:20	14.7	245	38.99	-3h	0.06
3	4, 15:15	7, q24h	15:30	9.7	57.9	-	concomitant	0.17
4	2, 22:00	5, q24h	22:00	15.2	39.4	-	+1h	0.39
5	1, 22:00	5.5, q24h	23:59	1.6	21.6	0.78	concomitant	0.08
6	3, 18:00	9, q24h	18:00	5.8	75.2	1.21	-22:10 h	0.08
7	8, xx:xx	6, q24h	03:30	27.1	41.1	-	concomitant	0.66
8	2, xx:xx	3, q12h	11:59	11.8	201.3	23.4	concomitant	0.06
9	3, 21:00	4, q12h	11:00	17.7	147.1	-	concomitant	0.12
10	7, 22:30	3, q12h	10:15	18.4	-	-	NA	NA
11	4, 14:00	3.5, q12h	01:35	21.1	69.2	8.7	-1:50h	0.30
12	6, 05:00	2, q12h	17:17	91.2	88.6	43.68	-3 days 15:50h	1.03
13	3, 11:30	4, q12h	12:30	0.9	83.7	7.22	-1 day 04:00h	0.01
14	2, xx:xx	3, q12h	12:13	2.2	30.2	1.95	concomitant	0.07
15	2, 14:00	7, q24h	13:53	5.2	33.9	NA	+2days 15:00 h	0.15
16	7, 22:45 h	8, q24h	24:00	24	69.4	NA	+3 days 01:00 h	0.35

CSF diffusion of high-dose ceftriaxone

Pharmacological data from two French cohorts

("High-dose Ceftriaxone" and "COMBAT")

Paul Le Turnier* (1), Dominique Navas (2), Matthieu Grégoire (3), Thomas Guimard (4), David Boutoille (1), Denis Garot (5), Xavier Duval (6), Louis Bernard (7), Eric Dailly (3), Nathalie Asseray (1)