



Gestion de l'insuffisance rénale aiguë au cours d'une antibiothérapie

Dr Amandine Gagneux-Brunon
Service d'infectiologie, CHU de Saint-Etienne
CIC-1408 Vaccinologie



Déclaration d'intérêts

- **MSD**
- **Gilead**
- **Pfizer**
- **Astellas**
- **Sanofi**
- **Astute Medical**

Plan

- **Définition de l'IRA**
- **Données épidémiologiques**
- **Conduite à tenir devant une dégradation de la fonction rénale chez un patient sous antibiotiques**
- **Néphrotoxicité des antibiotiques**
 - Association pipéracilline/tazobactam et vancomycine
 - Les aminosides sont-ils vraiment néphrotoxiques?

Définitions de l'IRA selon les KDIGO

Stade	Créatinine sérique	Diurèse	Exemples pour une homme de 45 ans de 70 kg avec créatinine de base à 80 $\mu\text{mol/L}$
1	Multiplication par 1,5 à 1,9 fois la valeur initiale <u>ou</u> une augmentation de 26,5 $\mu\text{mol/L}$	<0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12 heures	Créatinine à 120 $\mu\text{mol/L}$ Diurèse à 400 mL/12 h
2	Multiplication par 2 à 2,9 par rapport à la valeur initiale	<0,5 mL/kg/h pendant au moins 12 heures	Créatinine à 160 $\mu\text{mol/L}$ Diurèse inférieure à 800 mL/24 h
3	Multiplication par 3 de la valeur initiale <u>ou</u> une augmentation au-delà de 353,6 $\mu\text{mol/L}$ <u>ou</u> instauration d'une épuration extra-rénale	<0,3 mL/kg/h pendant au moins 24 heures <u>ou</u> anurie depuis au moins 12 heures	Créatinine à 240 $\mu\text{mol/L}$

<https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>

Les limites de ces classifications

- **Apparition brutale d'une IRA chez notre patient type**
 - DFG estimé par le CKD-EPI initial: 103 mL/min/1,73m²
 - Il devient brutalement anurique
 - La créatinine sérique le jour même monte à 180 µmol/L
- **Quel est son DFG?**
 - 0, il est anurique
 - Si on utilise un estimateur comme le CKD-EPI, 44 mL/min/1.73m²
- **Ne surtout pas utiliser les estimateurs du DFG à la phase aiguë**

La créatinine: un biomarqueur très imparfait

Table 3. Time (hours) to reach within 0.1 mg/dl of predicted steady-state SCr concentration after a given reduction in CrCl^a

Parameter	Reduction in CrCl		
	75%	50%	25%
No CKD	102	34	10
Stage 2 CKD	159	59	21
Stage 3 CKD	223	139	62

^aResults were obtained using a two-compartment model of creatinine kinetics.

Waikar et Bonventre JASN 2009

Pour une même réduction de DFG, il faut au moins deux fois plus de temps pour observer une augmentation de la créatinine sérique chez un patient avec IRC qu'un patient sans IRC.

Lorsque la créatinine est montée, il est souvent « déjà trop tard »...

Données épidémiologiques: l'IRA une complication fréquente de l'hospitalisation

Subgroup	Studies (n)	Patients (n)	Patients with AKI (n)	AKI Incidence Rate (%)	95% Confidence Interval
All	154	3,585,911	573,424	23.2	21.0 to 25.7
Age category					
Adults	130	3,571,001	569,861	21.6	19.3 to 24.1
Children	24	11,220	3563	33.7	26.9 to 41.3
Clinical setting					
Community acquired	7	548,398	4897	8.3	1.6 to 33.0
Critical care	41	888,604	272,580	31.7	28.6 to 35.0
Cardiac surgery	42	164,333	33,157	24.3	20.4 to 28.8
Trauma		14,947	2557	19.9	13.6 to 28.2
Heart failure	1	682	221	32.4	29.0 to 36.0
Hematology/oncology	3	2401	453	21.3	7.5 to 47.6
Nephrotoxins	4	17,786	1681	12.2	6.2 to 22.7
Hospital acquired, unspecified	52	1,948,760	257,878	20.9	17.2 to 25.2

20% des patients hospitalisés développent une IRA

Susantitaphong P, et al.

World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. CJASN. 2013 Sep 6;8(9):1482–93.

Impact de l'IRA

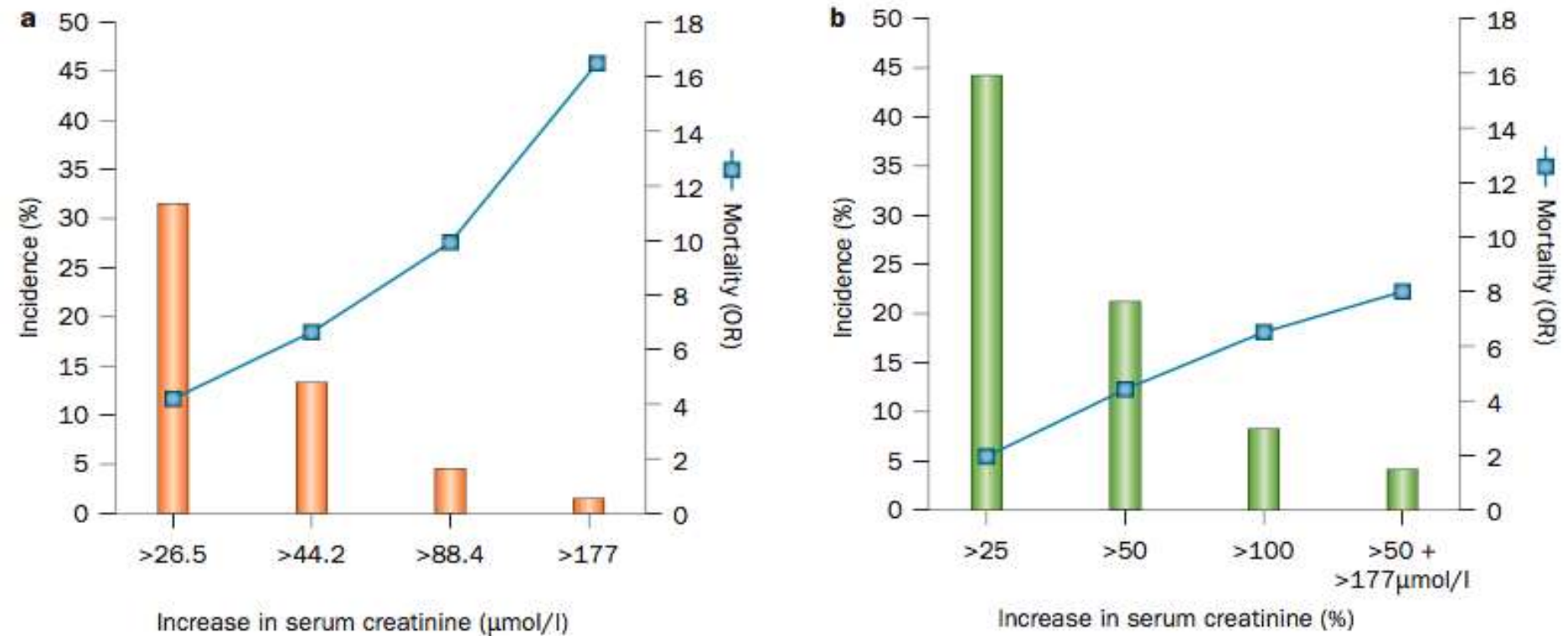


Figure 1 | Association between the incidence and mortality for acute kidney injury when assessed by **a** | absolute changes in serum creatinine levels and **b** | changes in serum creatinine levels relative to baseline. Data obtained from Chertow et al.⁵²

Impact de l'IRA

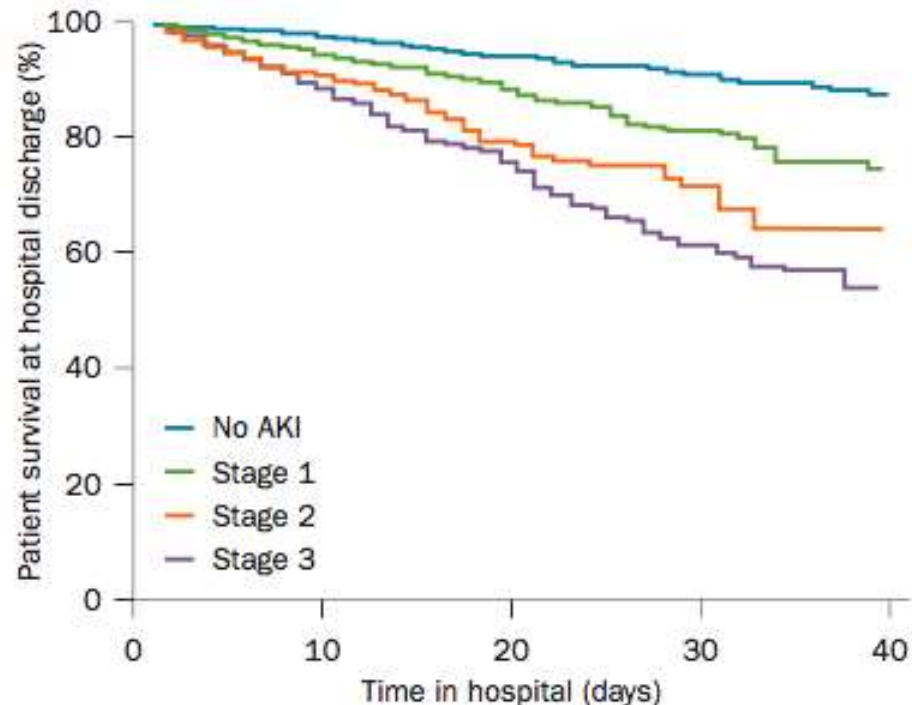


Figure 2 | Kaplan–Meier graph for hospital survival, stratified by KDIGO stages of acute kidney injury. Reproduced with permission from Oxford University Press © Wang, H. E. *et al.* Comparison of absolute serum creatinine changes versus Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 1447–1454 (2013).

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE SUSPICION D'IRA SOUS ANTIBIOTIQUES

KDIGO 2012: identifier les patients à risque

Table 6 | Causes of AKI: exposures and susceptibilities for non-specific AKI

Exposures	Susceptibilities
Sepsis	Dehydration or volume depletion
Critical illness	Advanced age
Circulatory shock	Female gender
Burns	Black race
Trauma	CKD
Cardiac surgery (especially with CPB)	Chronic diseases (heart, lung, liver)
Major noncardiac surgery	Diabetes mellitus
Nephrotoxic drugs	Cancer
Radiocontrast agents	Anemia
Poisonous plants and animals	



Recommandations KDIGO 2012

High Risk	1	2	3
	Discontinue all nephrotoxic agents when possible		
	Ensure volume status and perfusion pressure		
	Consider functional hemodynamic monitoring		
	Monitor Serum creatinine and urine output		
	Avoid hyperglycemia		
	Consider alternatives to radiocontrast procedures		
	Non-invasive diagnostic workup		
	Consider invasive diagnostic workup		
		Check for changes in drug dosing	
		Consider Renal Replacement Therapy	
		Consider ICU admission	
			Avoid subclavian catheters if possible



Que faire devant une élévation de la créatinine sérique chez un patient sous ATB?

IRA fonctionnelle

- Etat d'hydratation
- Volémie
- Pression artérielle
- Fonction cardiaque
- Ionogramme urinaire

IRA obstructive

- Diurèse
- Hématurie macroscopique
- Globe vésical
- Cytologie urinaire
- Echographie rénale et des voies excrétrices et/ou TDM

IRA organique

- Protéinurie
- Cytologie urinaire
- Dosage des ATB Vanco et aminosides le cas échéant
- Appel Néphrologue pour PBR

Dans tous les cas, arrêt des AINS, IEC et ARA II

Conduite à tenir: le bilan minimaliste

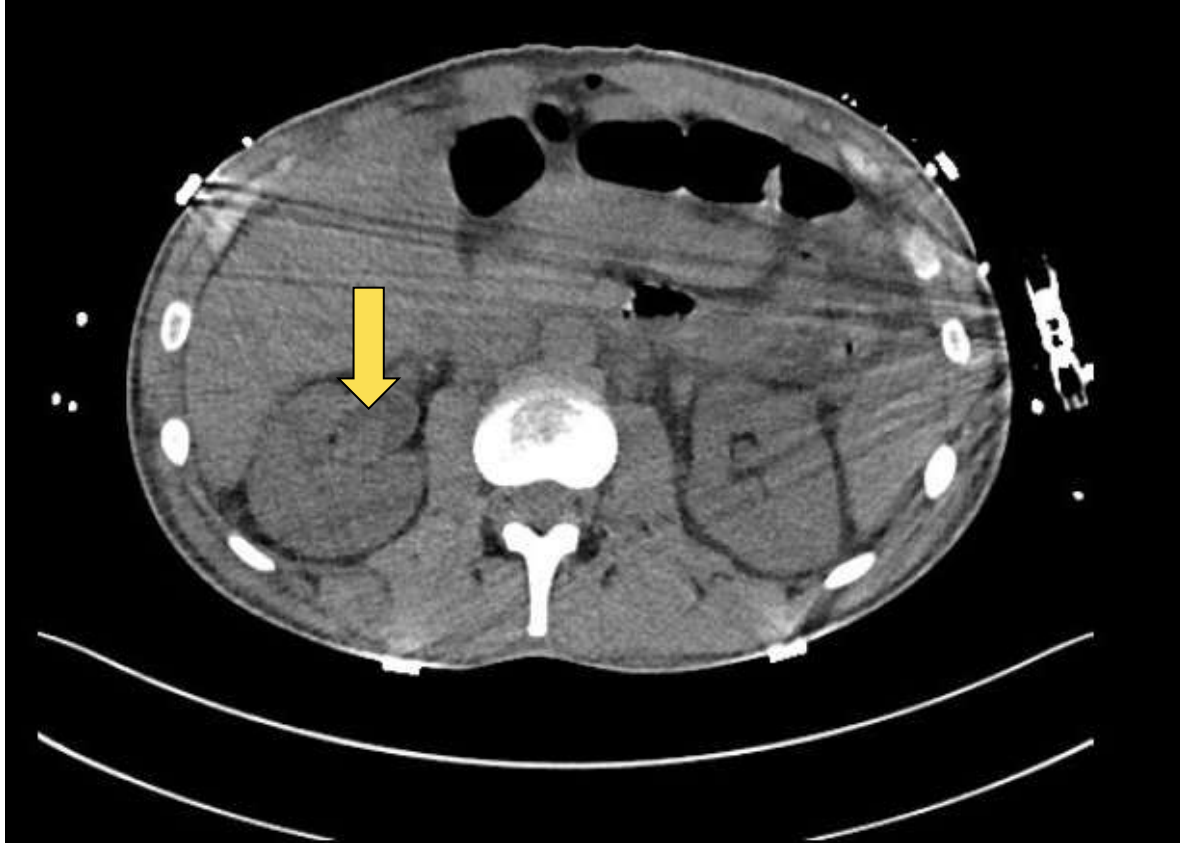
- **Analyse du sédiment urinaire:**
 - Protéinurie
 - Hématurie
 - Leucocyturie
 - Ionogramme urinaire
- **Echographie rénale**
 - Recherche d'une cause obstructive
- **TDM sans injection de produit de contraste:**
 - Gold-standard pour le diagnostic des IRA obstructives et des PNA sur obstacles

Les IRA liées aux antibiotiques

	IRA obstructives	IRA organiques	
	Lithiase médicamenteuse	Nécrose tubulaire aiguë	Néphrite Interstitielle
Contexte, signes cliniques	Hématurie macroscopique Douleurs pelviennes Oligurie	Peu de signes cliniques Augmentation progressive de la créatinine sérique	Fièvre, rash cutané
ATB en cause	amoxicilline IV +++ ciprofloxacine	aminosides +++ vancomycine +++ Quinolones	β-lactamines, rifampicine, ciprofloxacine, triméthoprime, sulfaméthoxazole vancomycine, macrolides Lincomycine...
Arguments diagnostiques	Dilatation pyélo-calicielle en échographie ou TDM Mise en évidence de cristaux en cytologie urinaire	TR Aminosides et glycopeptides élevés Echographie rénale normale Place de la PBR	Leucocyturie Hyperéosinophilie Place de la PBR

D'après Misokami et Mizuno Drugs Aging 2015

Les IRA obstructives liées aux antibiotiques



Patient de 36 ans en cours de traitement pour une EI à *Streptococcus oralis*. Apparition de douleurs pelviennes, d'une oligurie, et multiplication par 3 de la créatinine sérique

Les IRA obstructives



M.Hentzien *et al.* Lancet 2015

Antibiotiques et lithiases urinaires

- **Les antibiotiques inducteurs de calculs:**
 - Sulfadiazine
 - Amoxicilline IV
 - Ampicilline
 - Ceftriaxone
 - Ciprofloxacine
 - Norfloxacine
 - Nitrofurantoïne

D'après Daudon et al. Drugs 2018

Antibiotiques et lithiase urinaire (facteurs de risque)

• FDR liés aux patients

- ATCD personnels et familiaux de lithiase
- Obstacle sur les voies urinaires
- pH bas ou anormalement haut des urines
- Infection urinaire
- Faible diurèse
- Température élevé

• FDR liés au médicament

- Dose
- Durée de traitement
- Taux d'excrétion urinaire important
- Médicament peu hydrosoluble
- Demi-vie courte
- Associations à d'autres médicaments (diurétiques)

D'après Daudon et al. Drugs 2018

Cristallurie à l'amoxicilline recos ANSM Avril 2018

> Respecter le schéma posologique, le mode de préparation et d'administration des perfusions

- En curatif avec l'amoxicilline seule, il convient de respecter un(e) :
 - Posologie maximale journalière de 200 mg/kg/j sans dépasser 12g/j
 - Posologie maximale de 2g/perfusion et une perfusion lente (sur 20 à 30 mn)
 - Délai entre la reconstitution et la fin de la perfusion : au maximum 1 h (si dilution réalisée dans une solution glucosée) ou au maximum 6 h (si dilution réalisée dans du sérum physiologique).
- En préventif avec l'association amoxicilline/acide clavulanique, il convient de respecter un(e) :
 - Posologie maximale de 2g/200mg/perfusion et une perfusion lente (sur 30 à 40 mn)
 - Volume de reconstitution : 50 ml à 100 ml selon le nom de la spécialité
 - Soluté de perfusion : ne pas utiliser de solution glucosée
 - Délai entre la reconstitution et la fin de la perfusion : au maximum 1 h.

> Assurer une bonne hydratation du patient afin de maintenir une bonne diurèse

> Alcaliniser les urines (pH neutre ou alcalin) des patients présentant un ou plusieurs facteurs favorisants

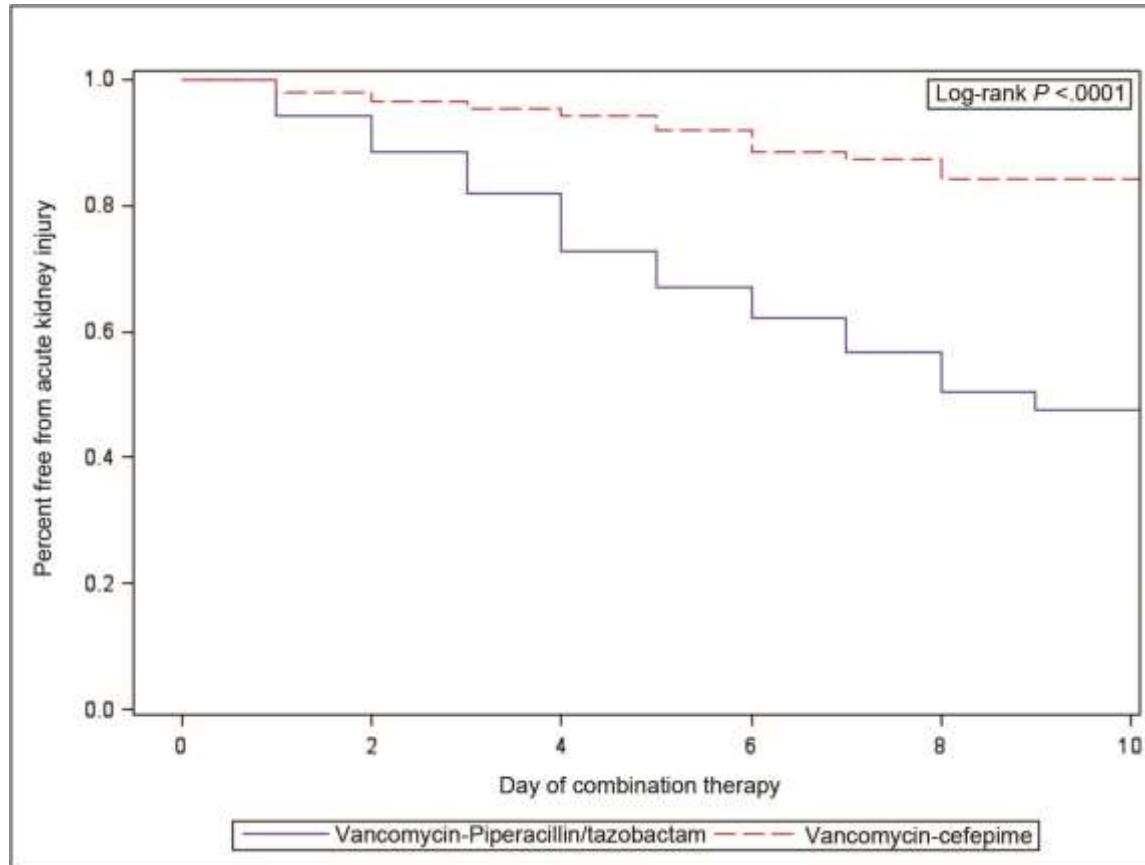
> Surveiller régulièrement la fonction rénale et la diurèse au cours de ces traitements

> Réaliser en cas de traitement curatif avec de fortes posologies administrées, un dosage résiduel de l'amoxicilline sérique afin d'adapter la posologie.

Connaître le risque rénal de nos traitements: L'exemple de l'association Pipéracilline/Tazobactam + Vancomycine

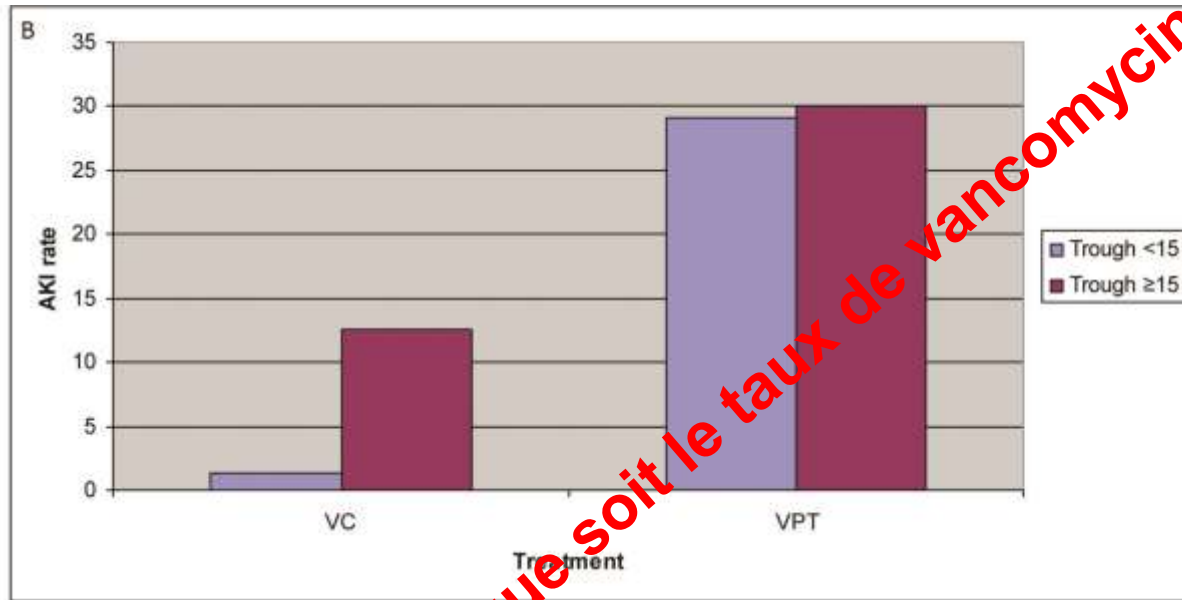
- **Première publication en 2014**
- **Depuis plus de 30 études et une méta-analyse:**
 - Sur-risque d'IRA chez les patients exposés à Pipéracilline/Tazobactam et Vancomycine dans plus de 3/4 des études
 - Pédiatrie
 - Réanimation
 - En dehors de la réanimation

Pipéracilline/Tazobactam + Vancomycine vs Céfépime + Vancomycine



From: Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin–Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime (Navalkele et al. CID 2017)

Pipéracilline/Tazobactam + Vancomycine vs Céfépime + Vancomycine



	<15 mg/L	≥15 mg/L	P
Vancomycin/cefepime	1/16 (1)	20/160 (13)	0.003
Vancomycin/piperacillin-tazobactam	23/79 (29)	44/146 (30)	1.0

Sur-risque quelque soit le taux de vancomycine

From: Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin–Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime

Clin Infect Dis. 2016;64(2):116-123. doi:10.1093/cid/ciw709

Clin Infect Dis | © The Author 2016. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail journals.permissions@oup.com.



Pipéracilline/Tazobactam + Vancomycine: les facteurs de risque

TABLE 3

Multivariate model for independent predictors of AKI in population who received vancomycin and piperacillin-tazobactam combination therapy^a

Variable	Odds ratio	95% confidence interval
Receipt of any concomitant nephrotoxin	2.33	1.19-3.81
Receipt of a vancomycin loading dose	2.30	1.08-4.90
Presence of ≥ 2 SIRS criteria ^b	1.84	0.86-3.92
Documented Gram-positive infection	2.13	1.19-3.81

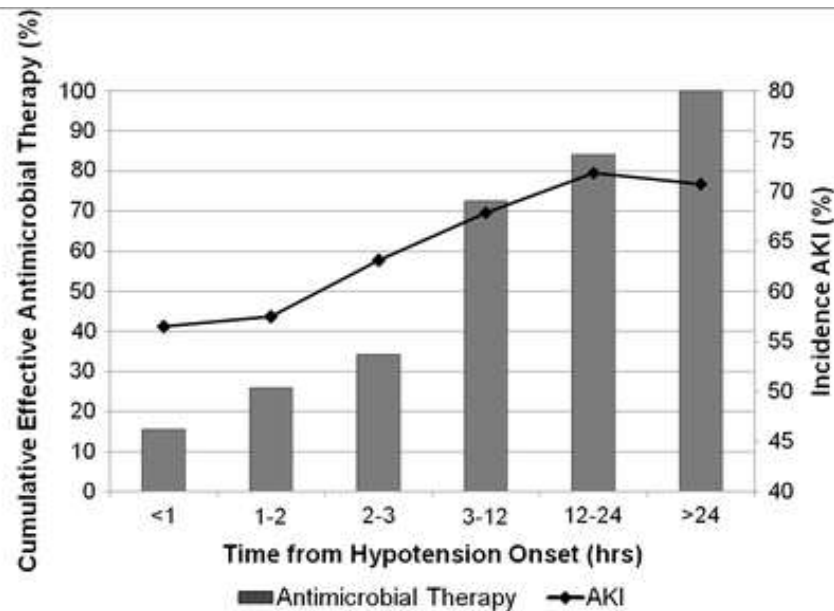
Epidemiology of Acute Kidney Injury among Patients Receiving Concomitant Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam: Opportunities for Antimicrobial Stewardship (Karino et al. AAC 2016)

Les autres néphrotoxiques: IEC, ARAI, AINS, aminosides, diurétiques, colistine, injection d'iode, vasopresseurs

AMINOSIDES: STILL « A MATTER OF DEBATE »?

Prise en charge antibiotique précoce et risque d'IRA au cours du sepsis

- **Le dilemme entre traiter vite le sepsis et limiter les néphrotoxiques?**
 - 30 % des patients avec un sepsis développent une IRA
 - **Time is Kidney !!!**



Les aminosides sont-ils nécessaires à la prise en charge d'une infection sévère?



Cochrane Database of Systematic Reviews

Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (Review)

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L

Main results

We included 69 trials that randomly assigned 7863 participants. Twenty-two trials compared the same beta lactam in both study arms, while the remaining trials compared different beta lactams using a broader-spectrum beta lactam in the monotherapy arm. In trials comparing the same beta lactam, we observed no difference between study groups with regard to all-cause mortality (RR 0.97, 95% CI 0.73 to 1.30) and clinical failure (RR 1.11, 95% CI 0.95 to 1.29). In studies comparing different beta lactams, we observed a trend for benefit with monotherapy for all-cause mortality (RR 0.85, 95% CI 0.71 to 1.01) and a significant advantage for clinical failure (RR 0.75, 95% CI 0.67 to 0.84). No significant disparities emerged from subgroup and sensitivity analyses, including assessment of participants with Gram-negative infection. The subgroup of *Pseudomonas aeruginosa* infections was underpowered to examine effects. Results for mortality were classified as low quality of evidence mainly as the result of imprecision. Results for failure were classified as very low quality of evidence because of indirectness of the outcome and possible detection bias in non-blinded trials. We detected no differences in the rate of development of resistance. Nephrotoxicity was significantly less frequent with monotherapy (RR 0.30, 95% CI 0.23 to 0.39). We found no heterogeneity for all these comparisons.

We included a small subset of studies addressing participants with Gram-positive infection, mainly endocarditis. We identified no difference between monotherapy and combination therapy in these studies.

Quelques études récentes

Auteurs Publication	Méthodologie	Population de l'étude	Incidence IRA	Observations
Ong et al CID 2017	Etude prospective IRA si créatinine *3 (Stade 3)	N=648 Sepsis sévère et choc septique	46 % chez les patients exposés, 39 % chez les non-exposés OR 1.39	Médiane d'utilisation 2 j , dosage médian 5 mg/kg
Ong et al JAC 2016	Rétrospective Stade 1,2, 3 des KDIGO	N=278 Patients de plus de 60 ans	17 % d'IRA sous aminosides	Sur-risque d'IRA au-delà de 10 jours d'utilisation Médiane d'utilisation 5 j
Picard et al. AAC 2014	Rétrospective, monocentrique, score de propensité, RIFLE	N=317 Soins intensifs	OR=0,75 (0,32- 1,76)	Médiane d'utilisation 3 j

Toxicité des aminosides dans l'EI

Severity of Gentamicin's Nephrotoxic Effect on Patients with Infective Endocarditis: A Prospective Observational Cohort Study of 373 Patients

Kristine Buchholtz,¹ Carsten T. Larsen,¹ Christian Hassager,² and Niels E. Bruun¹

¹Department of Cardiology, Gentofte University Hospital, and ²Department of Cardiology, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Background. Gentamicin is often used to treat infective endocarditis (IE). Gentamicin is highly effective, but its applicability is reduced by its nephrotoxic effect. The aim of this study was to quantify the nephrotoxic effect of gentamicin and the association between the nephrotoxic effect and mortality in patients with IE.

Methods. A prospective observational cohort study was performed at 2 tertiary university hospitals in Copenhagen from October 2002 through October 2007; 373 consecutive patients with IE were included. A total of 287 (77%) of the patients received gentamicin treatment (median duration, 14 days); dosage was adjusted according to daily serum creatinine and trough serum gentamicin levels. Kidney function was determined by estimated endogenous creatinine clearance (EECC). Statistical correlation between gentamicin and EECC change was analyzed, and the association between mortality and nephrotoxicity was investigated.

Results. The primary bacteriological etiologies were as follows: *Streptococcus* species (37.1%), *Staphylococcus aureus* (18.2%), and *Enterococcus* species (16.1%). In the gentamicin group, the mean EECC change was an 8.6% decrease, but in the no-gentamicin group, the mean change was an increase of 2.3% ($P = .05$). The decrease in EECC was significantly correlated with the duration of gentamicin treatment: a 0.5% EECC decrease per day of gentamicin treatment ($P = .002$). The decrease in EECC during hospitalization was not related to postdischarge mortality. The mean duration of follow-up was 562 days.

Conclusions. The nephrotoxic effect of gentamicin is directly related to treatment duration, with a decrease in EECC of 0.5% per day of gentamicin treatment. In patients treated with gentamicin, the in-hospital decrease in EECC was not related to postdischarge mortality. Consequently, this study does not support abolishment of gentamicin in treatment of IE.

Toxicité des aminosides dans les EI

Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone

J. M. Pericas¹, C. Cervera¹, A. del Rio¹, A. Moreno¹, C. Garcia de la Maria¹, M. Almela², C. Falces³, S. Ninot⁴, X. Castañeda¹, Y. Armero¹, D. Soy⁵, J. M. Gatell¹, F. Marco², C. A. Mestres⁴, J. M. Miro¹ and The Hospital Clinic Endocarditis Study Group[†]

1) Infectious Diseases Service, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, 2) Microbiology Service, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, 3) Cardiology Service, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, 4) Department of Cardiovascular Surgery, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer and 5) Pharmacy Service, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain

« Renal failure developed in 65% of the A+G group and in 34% of the A+C group (p= 0.014). »

CMI 2014

Aminosides: que nous recommandent les KDIGO?

PREVENTION OF AMINOGLYCOSIDE- AND AMPHOTERICIN-RELATED AKI

3.8.1: We suggest not using aminoglycosides for the treatment of infections unless no suitable, less nephrotoxic, therapeutic alternatives are available. (2A)

3.8.2: We suggest that, in patients with normal kidney function in steady state, aminoglycosides are administered as a single dose daily rather than multiple-dose daily treatment regimens. (2B)

3.8.3: We recommend monitoring aminoglycoside drug levels when treatment with multiple daily dosing is used for more than 24 hours. (1A)

3.8.4: We suggest monitoring aminoglycoside drug levels when treatment with single-daily dosing is used for more than 48 hours. (2C)

Ajustement posologique en cas d'IRA: approche pratique pas « si pratique »

Practical approaches to drug dosing

In nearly all situations, a loading dose that will achieve the target serum concentrations based on the expected volume of distribution should be given.⁷⁰ No adjustments need to be made for residual renal function or RRT for this initial dose. Therapeutic drug monitoring should subsequently be used whenever possible, but is not available for many drugs. Among the antibiotics commonly used in the intensive care unit setting (Table 3), therapeutic drug monitoring is available only for aminoglycosides and vancomycin in most hospitals, and in these two cases monitoring should, therefore, be used to guide dosing. For hybrid RRTs, additional attention should be

Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury
Rachel F. Elyer and Bruce A. Mueller
Nature Reviews Nephrology 2011

En somme

- **Le sepsis est un FDR d'IRA**
- **Le diagnostic de l'IRA est difficile**
 - Les biomarqueurs alternatifs à la créatinine sérique encore peu validés et peu disponibles pour l'évaluation de la toxicité des antibiotiques
- **Ecarter systématiquement devant une IRA, une cause obstructive (Cristaux)**
- **En cas d'IRA, ne pas adapter la posologie au DFG « sur » estimé :**
 - Doser les antibiotiques (AUC de vancomycine...)
- **N'utiliser les aminosides que si nécessaire**
- **Intérêt du « stewardship » pour limiter la prescription d'associations à large spectre et à haut risque**
- **Dernière minute:**
 - Antibiothérapie FDR de lithiase urinaire (JASN Juin 2018)

Merci de votre attention



Antibiotic Class	Model A: Primary Results	Model B: Excluding UTI	Model C: Excluding Treatment Duration <5 d or >6 mo
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Sulfa	2.33 (2.19 to 2.48) ^a	3.36 (3.07 to 3.67) ^a	2.3 (2.11 to 2.5) ^a
Cephalosporins	1.88 (1.75 to 2.01) ^a	1.73 (1.56 to 1.92) ^a	1.84 (1.69 to 2.01) ^a
Fluoroquinolones	1.67 (1.54 to 1.81) ^a	1.58 (1.41 to 1.77) ^a	1.64 (1.47 to 1.83) ^a
Nitrofurantoin	1.7 (1.55 to 1.88) ^a	2.31 (1.84 to 2.9) ^a	1.82 (1.59 to 2.07) ^a
Broad-spectrum penicillins	1.27 (1.18 to 1.36) ^a	1.14 (1.03 to 1.26)	1.19 (1.09 to 1.3) ^a
Metronidazole	1.09 (0.97 to 1.23)	1.11 (0.95 to 1.29)	1.13 (0.98 to 1.29)
Macrolides	1.04 (0.98 to 1.1)	1.05 (0.97 to 1.13)	1.09 (1.01 to 1.16)
<i>H. pylori</i> treatment	1.79 (1.21 to 2.65) ^a	1.62 (1.03 to 2.55)	0.94 (0.26 to 3.36)
Tetracyclines	0.97 (0.9 to 1.04)	0.97 (0.89 to 1.06)	0.97 (0.89 to 1.05)
Mycobacterial treatment	1.35 (0.81 to 2.24)	1.42 (0.74 to 2.71)	1.15 (0.6 to 2.19)
Lincosamides	0.74 (0.41 to 1.34)	0.55 (0.23 to 1.32)	0.79 (0.41 to 1.53)
Penicillins	0.97 (0.94 to 1.01)	0.96 (0.92 to 1)	0.98 (0.94 to 1.02)

Oral Antibiotic Exposure and Kidney Stone Disease Tasian *et al.* JASN
 Juin 2018