



# **Aminosides toujours et encore...**

## ***Bon usage et suivi thérapeutique***

**Rémy Gauzit**  
**Unité de réanimation Ste Marthe**  
**Hôtel Dieu - Paris V**  
**Commission d'AMM, GTA - Afssaps**





Toulouse

JNI 12<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



## Déclaration de conflits d'intérêts de 2009 à 2011

Rémy Gauzit

- Intervenant au titre d'orateur  
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer
- Participation à des groupes de travail  
Janssen-Cilag, MSD
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques  
Janssen-Cilag, MSD, Astellas, Sanofi-Aventis

# Aminosides

- **Avènement début des années 70**
- **Famille homogène : Pk et Pd**
- **Index thérapeutique étroit (toxicité rénale et auditive)**
- **Inhibition de la synthèse protéique des bactéries par fixation sur le ribosome S30**
- **Large spectre, bactéricides**
- **Pas beaucoup de littérature récente**
- **Utilisation pas toujours optimale**

- **Gentamicine**
- **Nétilmicine**
- **Tobramycine**
- **Amikacine**

## **Providing guidelines and education is not enough: an audit of gentamicin use at The Royal Melbourne Hospital**

C. L. Leong,<sup>1,2</sup> K. Busing,<sup>2</sup> M. Richards,<sup>2</sup> M. Robertson<sup>3</sup> and A. Street<sup>2</sup>



Janv 2006

## **National Survey of Extended-Interval Aminoglycoside Dosing**

Susan K. Chuck,<sup>1</sup> Susan R. Raber,<sup>3,4</sup>  
Keith A. Rodvold,<sup>1,2</sup> and Danyel Areff<sup>1</sup>

Clinical Infectious Diseases  
Mars 2000

## **Eight years' experience of an extended-interval dosing protocol for gentamicin in neonates**

Evan J. Begg<sup>1,\*</sup>, Jane W. A. Vella-Brincat<sup>1</sup>, Barbara Robertshawe<sup>2</sup>,  
Mark J. McMurtrie<sup>3</sup>, Carl M. J. Kirkpatrick<sup>3</sup> and Brian Darlow<sup>4</sup>

JAC

Mars 2009

## **Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team**

Jean-Ralph Zahar<sup>1</sup>, Christophe Rioux<sup>2</sup>, Emmanuelle Girou<sup>2,3</sup>, Anne Hulin<sup>4</sup>,  
Colette Sauve<sup>2</sup>, Alexandra Bernier-Combes<sup>3</sup>, Christian Brun-Buisson<sup>1</sup> and Philippe Lesprit<sup>2,\*</sup>

JAC

Sept 2006

- Par rapport aux guidelines locaux, nationaux ou internationaux, **sont appropriés** :
  - posologie 40 à 60 % (sous dosage > 80 %)
  - rythme administration 50 à 60 %
  - application recommandations de dosage 10 à 50 %
  - durée de traitement 50 à 60 % (trop long > 80 %)

## **Intervention d'un « team infectieux »** (Zahar JAC sept 2006)

- Prescriptions modifiées : 32 % des cas
- Prescriptions appropriées : 50 → 73 % ( $p=0,01$ )
- Durée moyenne de traitement : 6 → 4 j ( $p=0,0002$ )
- Monitoring adapté : 40 → 60 % ( $p=0,05$ )

### **F. Indépendants de traitement approprié :**

- réanimation
- infection polymicrobienne
- intervention du team

# Spectre

- Bactéricidie à large spectre
- **Activité *in vitro* :**
  - BGN : entérobactéries, *P. aeruginosa*,  
*Acinetobacter spp*
  - CG+ : staphylocoques  
entérocoques  
streptocoques
- **Activité ↘ en anaérobiose**  
si pH acide  
présence de débris cellulaires (pus ++)
- **Gardent une activité bactéricide sur les bactéries quiescentes**

Résistance naturelle  
de bas niveau

# Break-points (EUCAST) (CMI critiques) - Avril 2010

## Gentamicine/netilmicine/tobramycine

- **Staphylocoques**

S si CMI  $\leq$  1 mg/l

R si CMI  $>$  1 mg/l

- **Entérobactéries**

S si CMI  $<$  2 mg/l

R si CMI  $>$  4 mg/l

- ***P. aeruginosa, A. baumannii***

S si CMI  $<$  2 mg/l

R si CMI  $>$  4 mg/l

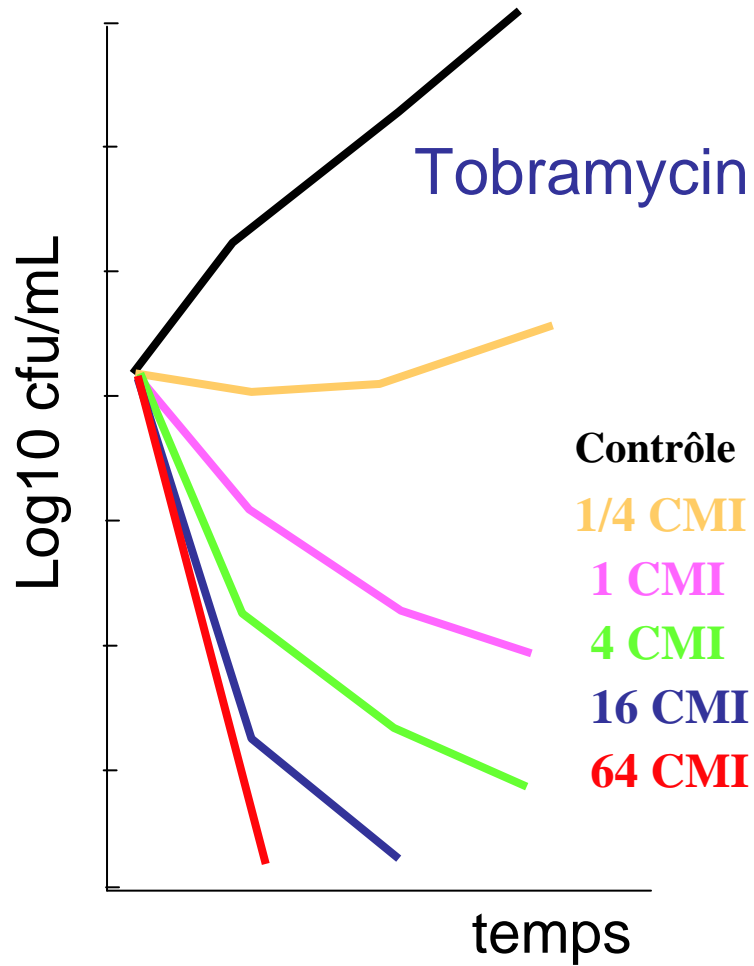
## Amikacine

S si CMI  $\leq$  4 mg/l

R si CMI  $>$  8 mg/l



# Pharmacodynamie



*R. Garraffo Nov 1999*

- **Bactéricidie concentration dépendante**
  - C<sub>max</sub>/CMI**
  - AUC/CMI**
- **EPA prolongé**
- **Pas d'effet inoculum**

# Pharmacocinétique

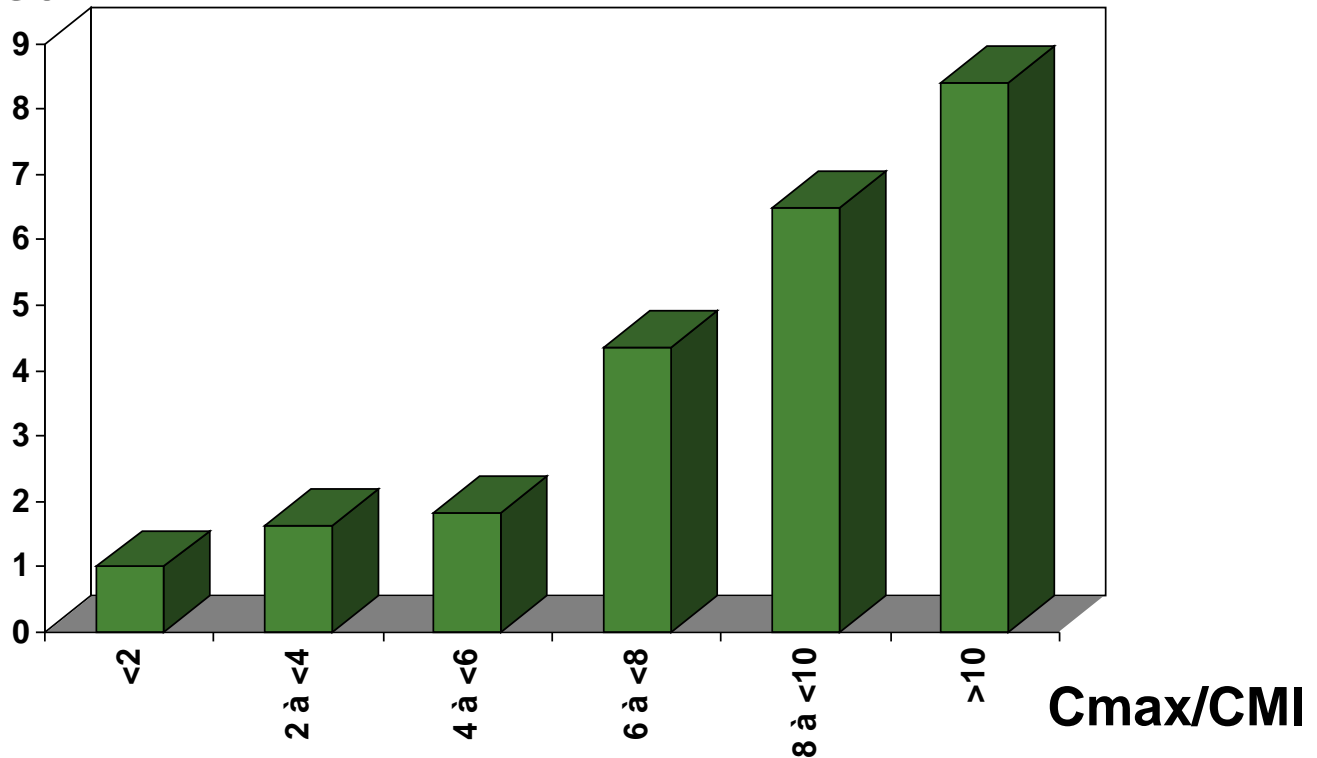
- **Très polarisées, très hydrosolubles**
- **Elimination**
  - rénale
  - pas de sécrétion biliaire ou digestive
- **Faible Volume de distribution (0.3-0.4 L/kg)**
- **Demi-vie d'environ 2h**

## Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- **Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$**

# Aminosides : relation Cmax/CMI et guérison clinique

RR de guérison  
clinique



*Moore JID 1987; 155 : 93-99*

*Spanu Intern J Antimicrob Agents 2003*

## Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

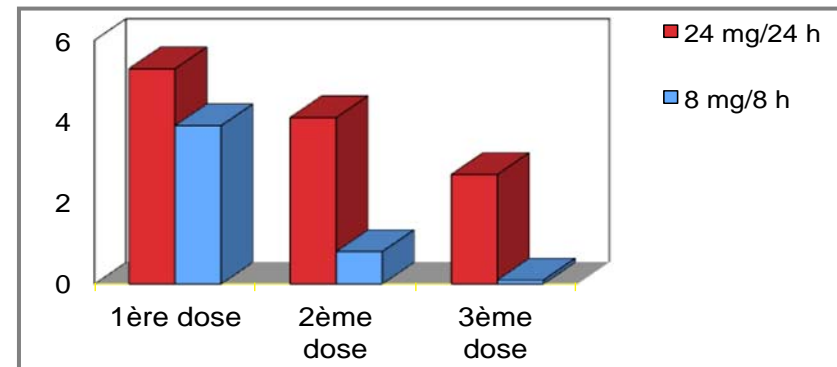
- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$
- EPA (temps entre le moment où Cser devient inférieure à la CMI et la recroissance bactérienne)  
***2 à 4 h in vitro, x 2 à 10 in vivo***

## Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$
- EPA (temps entre le moment où Cser devient inférieure à la CMI et la recroissance bactérienne)  
 $2 \text{ à } 4 \text{ h } in vitro, \times 2 \text{ à } 10 in vivo$
- **Phénomène de résistance adaptative à la 1<sup>ère</sup> dose (réduction vitesse de bactéricidie et EPA)**

# Résistance adaptative et aminoside (effet 1<sup>ère</sup> dose)

«Down régulation» du transport  
entre l'aminoside et sa cible  
ribosomiale chez les bactéries  
 survivantes après la 1<sup>ère</sup> dose  
 d'aminoside



## Conséquences

- CMI augmente
- ⚡ vitesse de la bactéricidie et de l'EPA
- Réversible après 24h
- Implique principalement Pyocyanique et *E coli*

## Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$
- EPA (temps entre le moment où Cser devient inférieure à la CMI et la recroissance bactérienne)  
 $2 \text{ à } 4 \text{ h } \textit{in vitro}$ ,  $\times 2 \text{ à } 10 \textit{ in vivo}$
- Phénomène de résistance adaptative après la 1<sup>ère</sup> dose (réduction vitesse de bactéricidie et EPA)
- Risque +++ de mutants-R →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$   
*Nilsson JAC 1987, Blaser AAC 1987*



# Comment administrer un aminoside ?

- **Tous ces arguments sont en faveur de la DUJ**
- **Bénéfice en terme d'efficacité difficile à démontrer par les essais cliniques**
- **DUJ et tolérance ?**

# Tolérance

## Toxicité auditive (souvent irréversible) et rénale

- **Facteurs de risque multiples**
  - âge > 75 ans
  - diabète
  - néphropathie préexistante ou concomitante
  - AINS, vancomycine, ampho B, produits iodés...
  - déshydratation, hypoalbuminémie, états de choc
  - hypovolémie + diurétique (situation courante)
  - IVG
  - cirrhose (doit être considéré comme CI)
  - si ins rénale chronique : surveiller audiogramme
  - durée de traitement

# Toxicité

**Durée traitement > 5-7 jours**

- **Rénale**

**Toxicité indépendante  
de la  $C_{\max}$**

- **Auditive et vestibulaire**

**Pas de preuve d'une  
corrélation à la  $C_{\max}$**

*Bertino JID 1993, Maller JAC 1994, Prins JAC 1994*

# Comment administrer un aminoside ?

- Tous ces arguments sont en faveur de la DUJ
- Bénéfice en terme d'efficacité difficile à démontrer par les essais cliniques
- DUJ et tolérance ?

## 9 méta-analyses entre 95 et 97

- ↗ réponses clinique et microbiologique avec DUJ  
Aucune ne soutient le concept de la DMJ
- Tolérance :  
↘ néphrotoxicité avec la DUJ (7 méta-analyses/9)  
Pas d'influence DUJ sur toxicité cochléaire ?
- Absence d'informations sur la mortalité et la toxicité vestibulaire

# Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis

JAC 2011;66 : 251

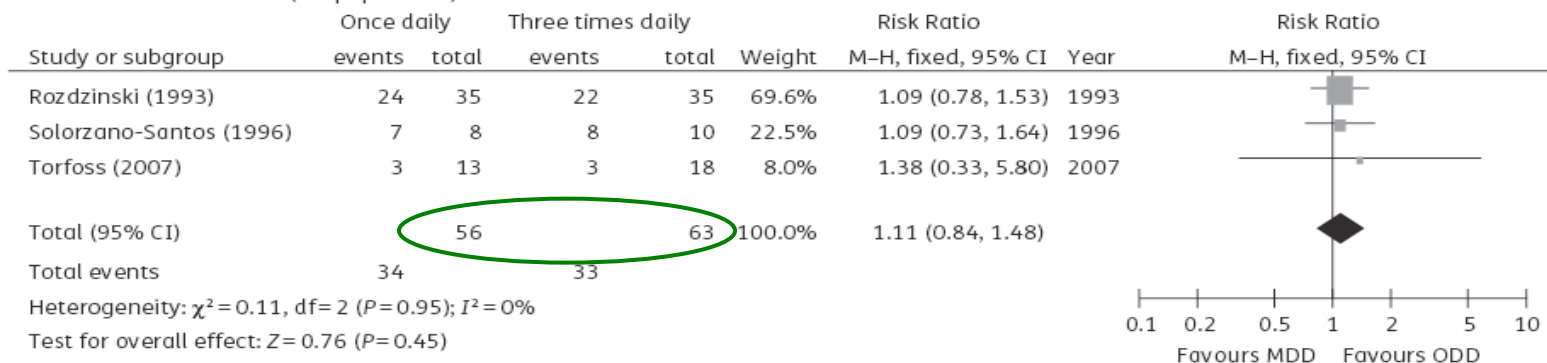
Michael N. Mavros<sup>1</sup>, Konstantinos A. Polyzos<sup>1</sup>, Petros I. Rafailidis<sup>1,2</sup> and Matthew E. Falagas<sup>1-3\*</sup>

## 9 études contrôlée, randomisées

### Effectiveness assessment (CE population)



### Effectiveness assessment (ME population)

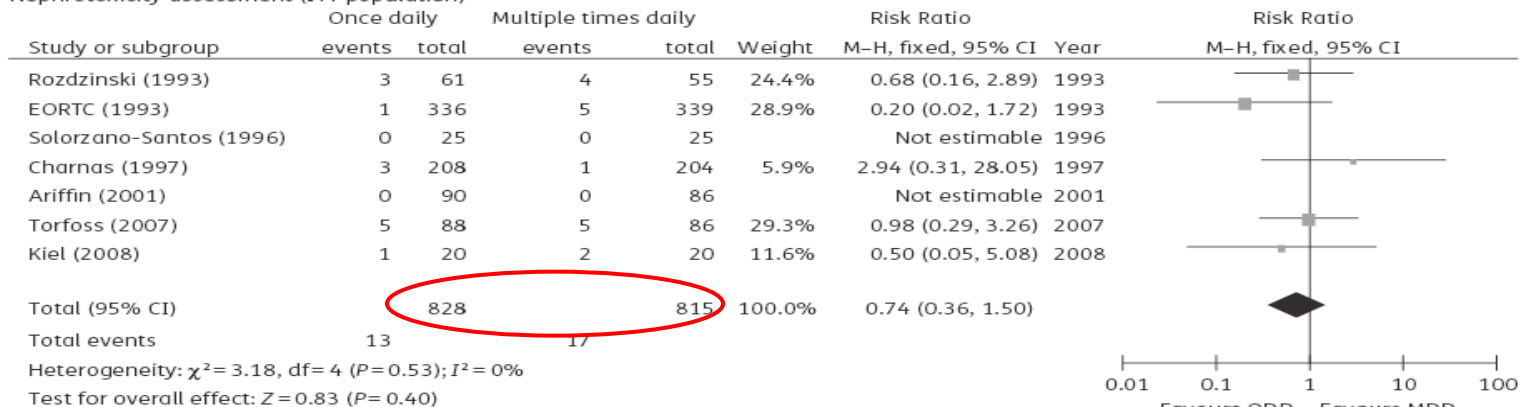


# Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis

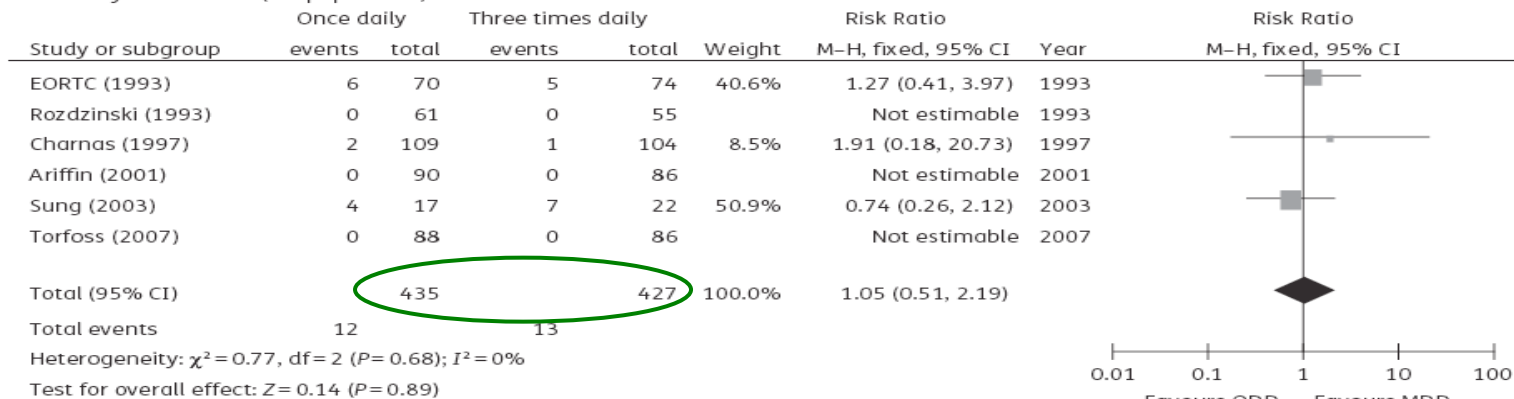
JAC 2011;66 : 251

Michael N. Mavros<sup>1</sup>, Konstantinos A. Polyzos<sup>1</sup>, Petros I. Rafailidis<sup>1,2</sup> and Matthew E. Falagas<sup>1-3\*</sup>

## Nephrotoxicity assessment (ITT population)



## Ototoxicity assessment (ITT population)



# Indications

- **Chocs septiques non documentés**
- **Traitements probabilistes des infections à risque**  
infections nosocomiales tardives,  
infections sur corps étranger
- **Sujets à risque**  
co-morbidités, neutropénies si sepsis sévère,  
nouveau nés, mucoviscidose
- **Certaines infections urinaires**
- **Endocardites**
- **Infections documentées ou suspectées à :**  
*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., BGN Case+,  
entérocoques, *S. viridans* et du groupe B.
- **Listérioses et méningites à *Listeria monocytogenes***

# Principes généraux

- **Début de traitement (inoculum)**
- **Association**
  - **synergie**
  - **émergence de résistance**
  - **élargissement du spectre +++**
- **Durée < 5 jours**  
**Arrêt à 48-72 h dans la majorité des cas**



# Administration

- **Dose unique journalière (IV 30 minutes)**
  - Pk/Pd
  - Gradient tissulaire
  - Toxicité comparable voire inférieure (saturation de la mégaline)
  - Emergence de résistance
- **Posologies variables (gravité du tableau clinique, du terrain et du germe identifié ou suspecté)**
  - Gentamicine/tobramycine/netilmicine**  
3-5 mg/kg/j → 7-8 mg/kg/j
  - Amikacine**  
15-20 mg/kg/j → 25-30 mg/kg/j

# Optimisation Pk/Pd

## Réanimation, hématologie : conditions défavorables

- **Risque d'infections avec souches de sensibilité** ↘
- **Patients « particuliers »**
  - sepsis, choc, ventilation mécanique, oedèmes
  - dysfonction rénale, hépatique, hypo albuminémie
  - interactions médicamenteuses...

# Optimisation Pk/Pd

## Réanimation, hématologie : conditions défavorables

- Risque d'infections avec souches de sensibilité ↘
- Patients « particuliers »
  - sepsis, choc, ventilation mécanique, oedèmes
  - dysfonction rénale, hépatique, hypo albuminémie
  - interactions médicamenteuses...



- Diffusion tissulaire altérée
- Modifications Pk

- Vd ↗ (x 2 à 4) → Cmax diminuée
- demie-vie ↗ (x 2 à 3) → Crésiduelle augmentée
- clearance rénale ↗ si sepsis ou ↘ si ins rénale

→ Risque de sous dosage

### Variabilités +++

- inter patients
- intra patient au cours du temps, suivant l'évolution clinique

# Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient

Jason A. Roberts, B Pharm (Hons); Jeffrey Lipman FJFICM, MD

Mars 2009

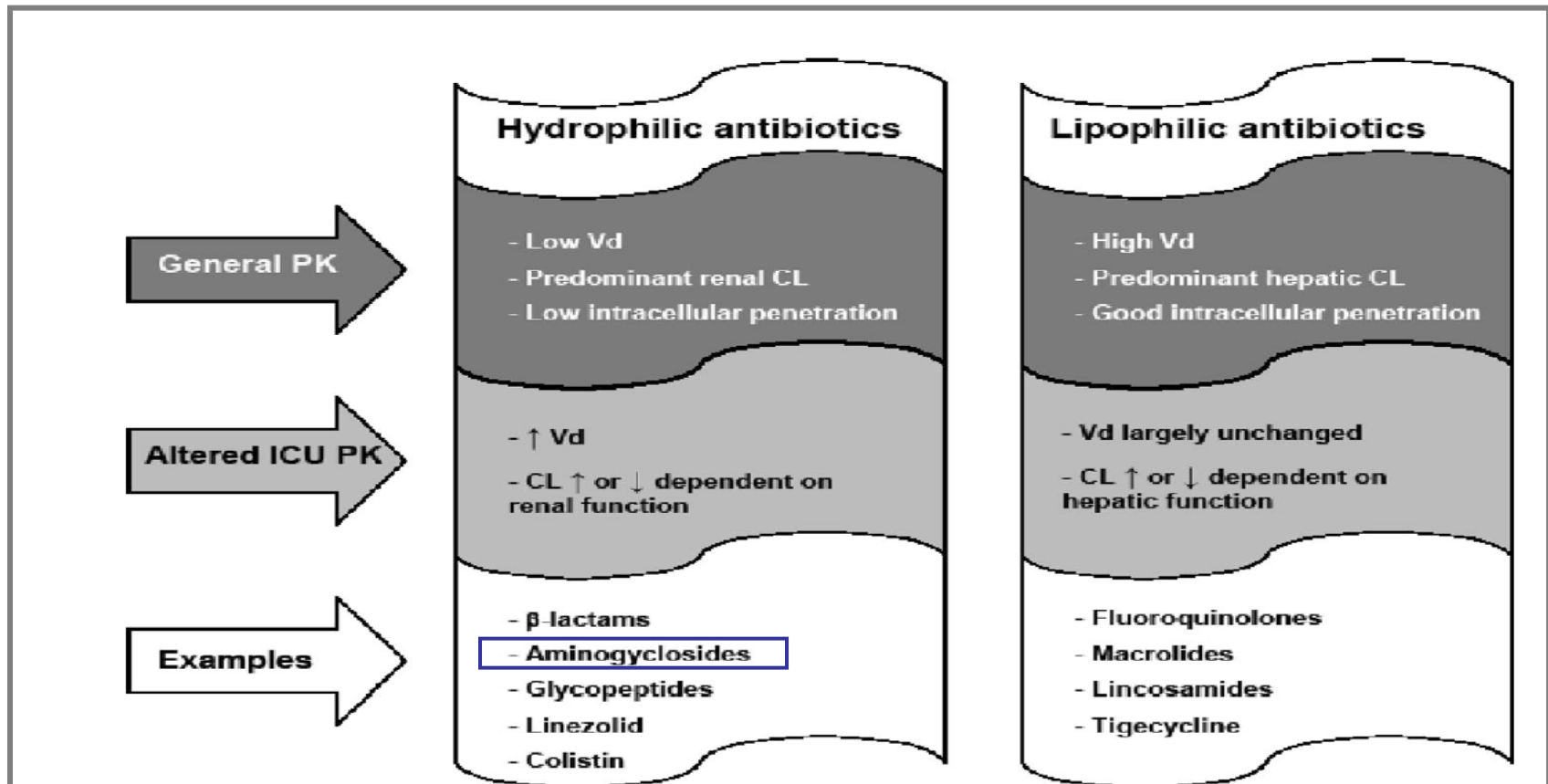
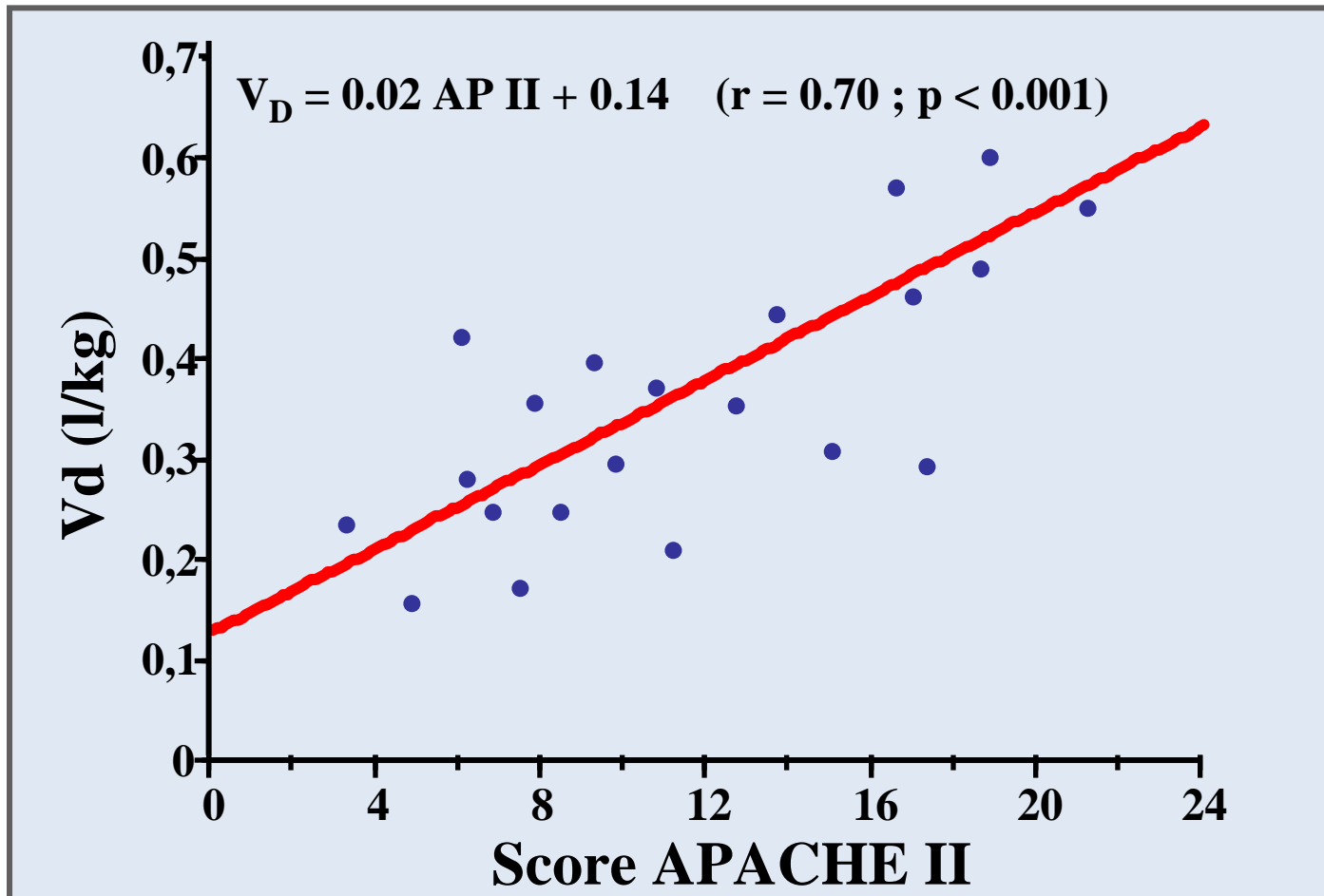


Figure 2. The interrelationship of hydrophilicity and lipophilicity of antibiotic molecules on the pharmacokinetic characteristics in general ward patients (General pharmacokinetic [PK]) and the altered pharmacokinetics observed in critically ill patients in intensive care unit (ICU) (Altered ICU PK). CL, clearance; Vd, volume of distribution.

# Pk chez les patients de réanimation

VD de l'AMK : proportionnel à la gravité



# En pratique

- **Gande majorité des prescriptions = probabiliste (germe et *a fortiori* CMI inconnus)**
- **Dans toutes les situations où existe un risque de :**
  - **augmentation du Vd**
  - **souche avec une CMI augmentée**



**Utilisation des posologies les plus élevées  
(permettant atteindre objectif Pk/Pd : 8 à 10 x break point sup)**

**Gentamicine/tobramycine/netilmicine : 7-8 mg/kg/j**

**Amikacine : 25-30 mg/kg/j**

# Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock

*Crit Care 2010, 14:R53*

Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>, Herbert Spapen<sup>3</sup>, Thierry Dugernier<sup>4</sup>,  
Isabelle Delattre<sup>5</sup>, Brice Layeux<sup>6</sup>, Daniel De Backer<sup>1</sup>, Xavier Wittebole<sup>2</sup>, Pierre  
Wallemacq<sup>5</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup>, Frédérique Jacobs<sup>6,\*</sup>

- 74 pts ICU, sepsis sévère ou choc septique
- AMK 25 mg/kg en 30 min **calculé sur poids total**
- Pic 30 min après fin perfusion

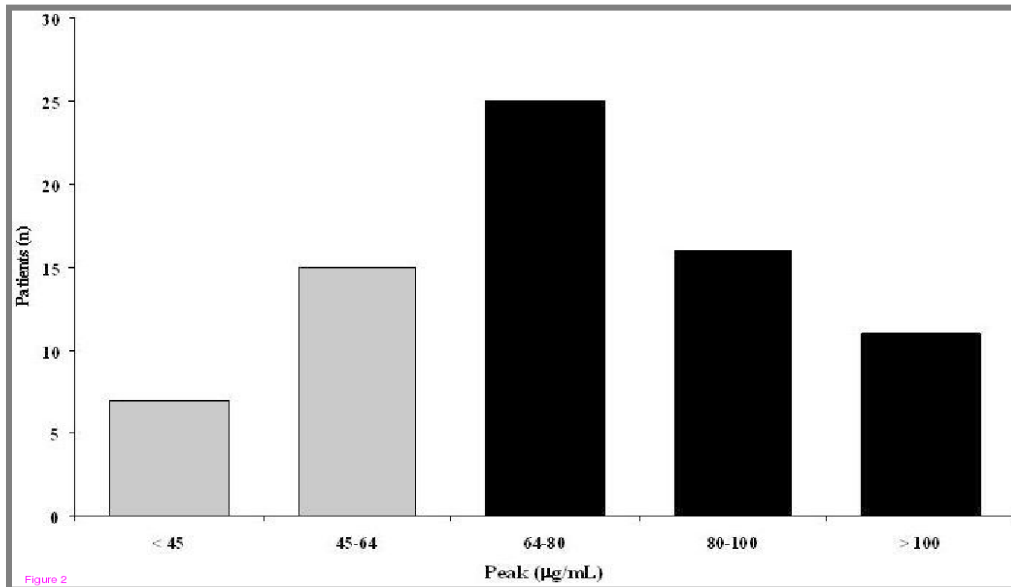


Figure 2

**Seuls 70 % des pts  
C<sub>max</sub> ≥ 64 mg/l  
(8 x breakpoint sup)**

**Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock**

*Crit Care 2010, 14:R53*

Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>, Herbert Spapen<sup>3</sup>, Thierry Dugernier<sup>4</sup>,  
Isabelle Delattre<sup>5</sup>, Brice Layeux<sup>6</sup>, Daniel De Backer<sup>1</sup>, Xavier Wittebole<sup>2</sup>, Pierre  
Wallemacq<sup>5</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup>, Frédérique Jacobs<sup>6,\*</sup>

**Suivant le mode de calcul utilisé/déterminer la posologie  
si objectif = pic  $\geq$  60 mg/l**

**Poids total  
Objectif atteint**

**54 % si BMI < 20**

**64 % si BMI 20-25**

**89 % si BMI > 30**

**Simulation/poids idéal**



**Objectif atteint  
seulement chez 47 % des pts**

**Si on utilise le poids corrigé  
(poids idéal + 0.43 x surcharge)**



**Persistance du risque de sous dosage**



# Surveillance

- **Durée < 3 jours**  
**Aucun dosage même**  
**si insuffisance rénale**
- **Patient sévère**  
**Dosage du 1<sup>er</sup> pic**  
**plasmatisque**

# Probabilité de réponse thérapeutique en fonction du premier $C_{max}/MIC$

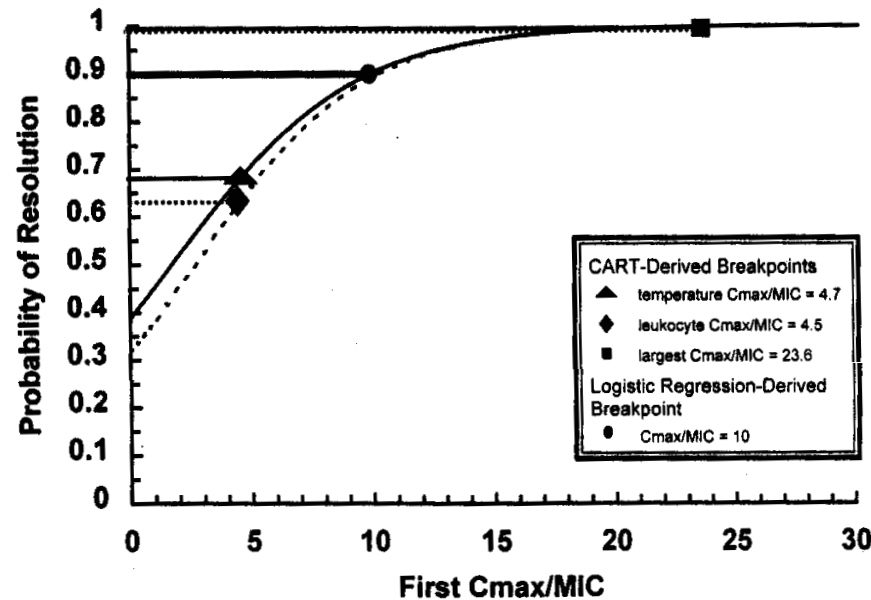


FIG. 3. Probability of therapeutic response by day 7 of aminoglycoside therapy by using first  $C_{max}/MIC$  as the predictor variable: comparison of logistic regression- and CART-derived breakpoints. —, temperature resolution data; ---, leukocyte count resolution data; ···, temperature resolution and leukocyte count resolution probability as determined by logistic regression analysis.

# Surveillance

- **Durée < 3 jours**  
**Aucun dosage même si insuffisance rénale**
- **Durée > 5 jours**  
**Dosage de résiduelle après 48h puis deux fois/semaine**  
**Surveillance fonction rénale**
- **Patient sévère**  
**Dosage du 1<sup>er</sup> pic plasmatique**

	Pic (mg/L)	Résiduelle (mg/L)
<b>Genta, Tobra, Netil</b>	<b>30-40</b>	<b>&lt;0.5</b>
<b>Amika</b>	<b>60-80</b>	<b>&lt;2.5</b>

Si CMI connue objectif de Pic (mg/l) : 8 à 10 x CMI

# Posologie et insuffisance rénale

- Utilisation que s'ils sont absolument nécessaires
- Les objectifs Pk/Pd restent les mêmes

*La posologie de la 1<sup>ère</sup> injection est identique à celle du sujet avec une fonction rénale normale, quel que soit le degré d'insuffisance rénale*

- Si plusieurs injections:
  - toutes les réinjections sont faites avec la même posologie que celle de la 1<sup>ère</sup> injection
  - dosages de résiduelle pour ajuster les intervalles entre les injections
- Surveillance fonctions auditives +++

# Posologie et insuffisance rénale

## HD intermittente ou DP

- Traditionnellement injection en fin de dialyse
- **Alternative : injection et réinjections (en fonction de la résiduelle) 2 à 4 h avant la séance**  
(permet pour un même pic de diminuer l'exposition et donc le risque d'accumulation)

## EER continue

- Techniques, générateurs, membranes très variables
- Réinjections quand résiduelle < seuil de toxicité

# Autres adaptations posologiques

- **Patients > 75 ans**
  - pas de schéma posologique particulier
  - adaptation à la fonction rénale (pré-requis)  
sous-estimée par formule de Cockcroft  
sur-estimée par MDMR simplifié
- **Obésité**
  - aminosides : hydrosolubles et peu liposolubles  
→ Vd rapporté au poids est ↓
  - posologie à calculer sur la masse maigre

**Poids corrigé = poids idéal + 0,43 x surcharge pondérale**  
Suffisant si choc septique ou sepsis sévère ???  
(Taccone CritCare 2010)



**Mars 2011**  
*Version intégrale de la MAP*

**MISE AU POINT SUR LE BON USAGE DES AMINOSIDES ADMINISTRÉS PAR VOIE INJECTABLE :  
GENTAMICINE, TOBRAMYCINE, NÉTILMICINE, AMIKACINE**

**Propriétés pharmacologiques, indications, posologies et modes d'administration,  
surveillance du traitement**

# **Les raisons pour ne pas s'en priver !**

- **Bactéricidie très rapide (1ère heure), indépendante de la densité bactérienne (absence d'effet inoculum)**
- **Modalités d'utilisation standardisées**
  - **durée courte (  $\leq 5$  jours le plus souvent)**
  - **dose unique journalière**
- **La toxicité n'est plus vraiment un problème**