



iame
RESEARCH CENTER
ON INFECTIOUS DISEASES

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



Université
Paris Cité

Sous-dosage et effets indésirables des antibiotiques en réanimation : comment les éviter ?

Minh Lê

PharmD, PhD

MCU-PH

Laboratoire de Pharmacologie
Hôpital Bichat-Claude Bernard
INSERM, IAME UMR 1137

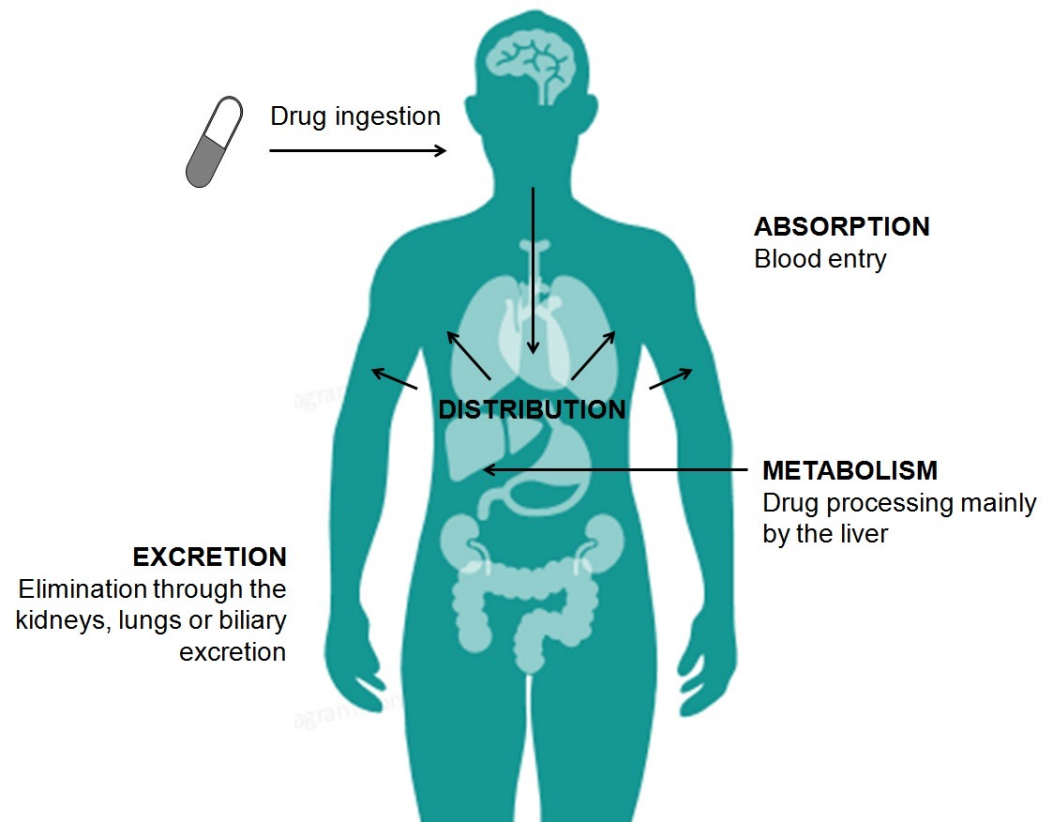
Etienne de Montmollin

MD, PhD

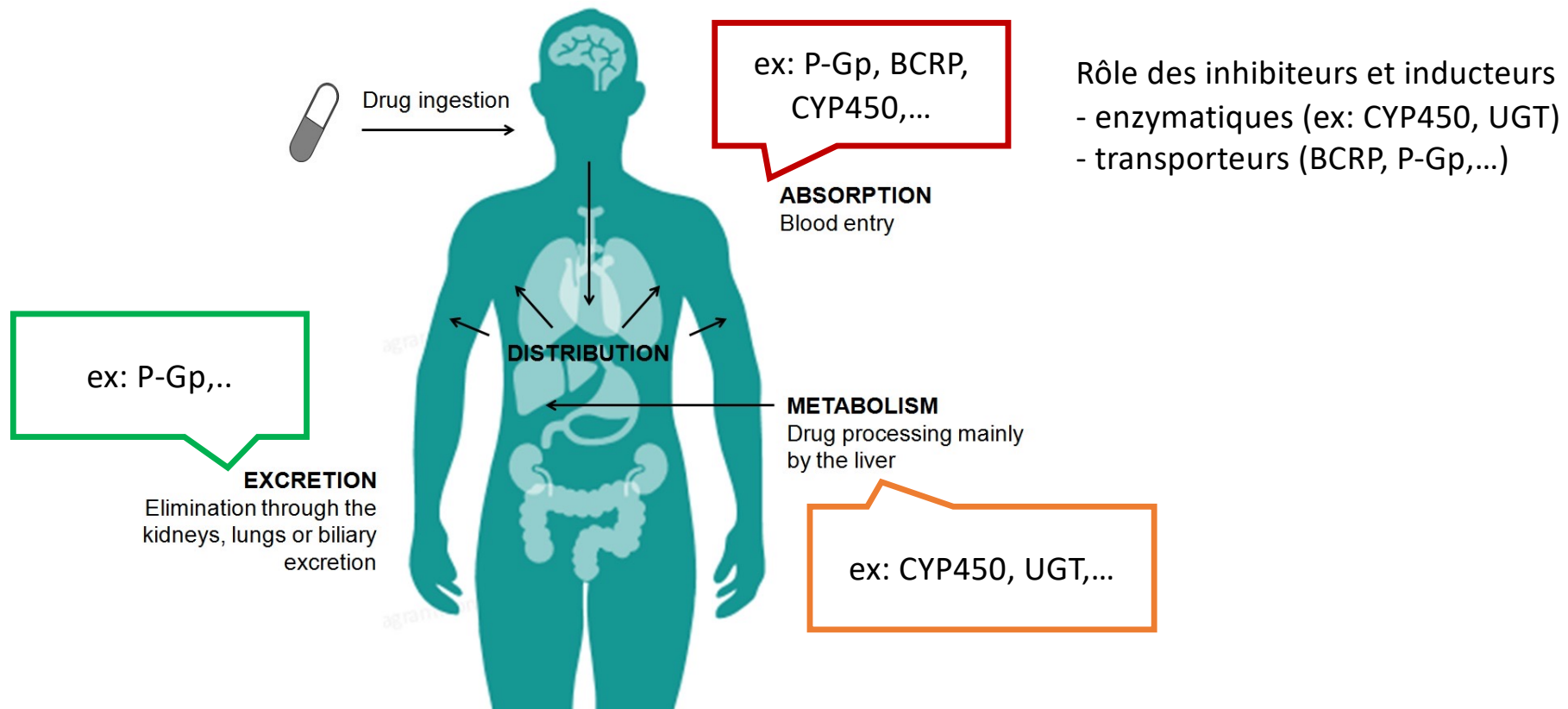
Praticien hospitalier

Médecine Intensive et Réanimation infectieuse
Hôpital Bichat-Claude bernard
INSERM, IAME UMR 1137

Rappels généraux de Pharmacocinétique

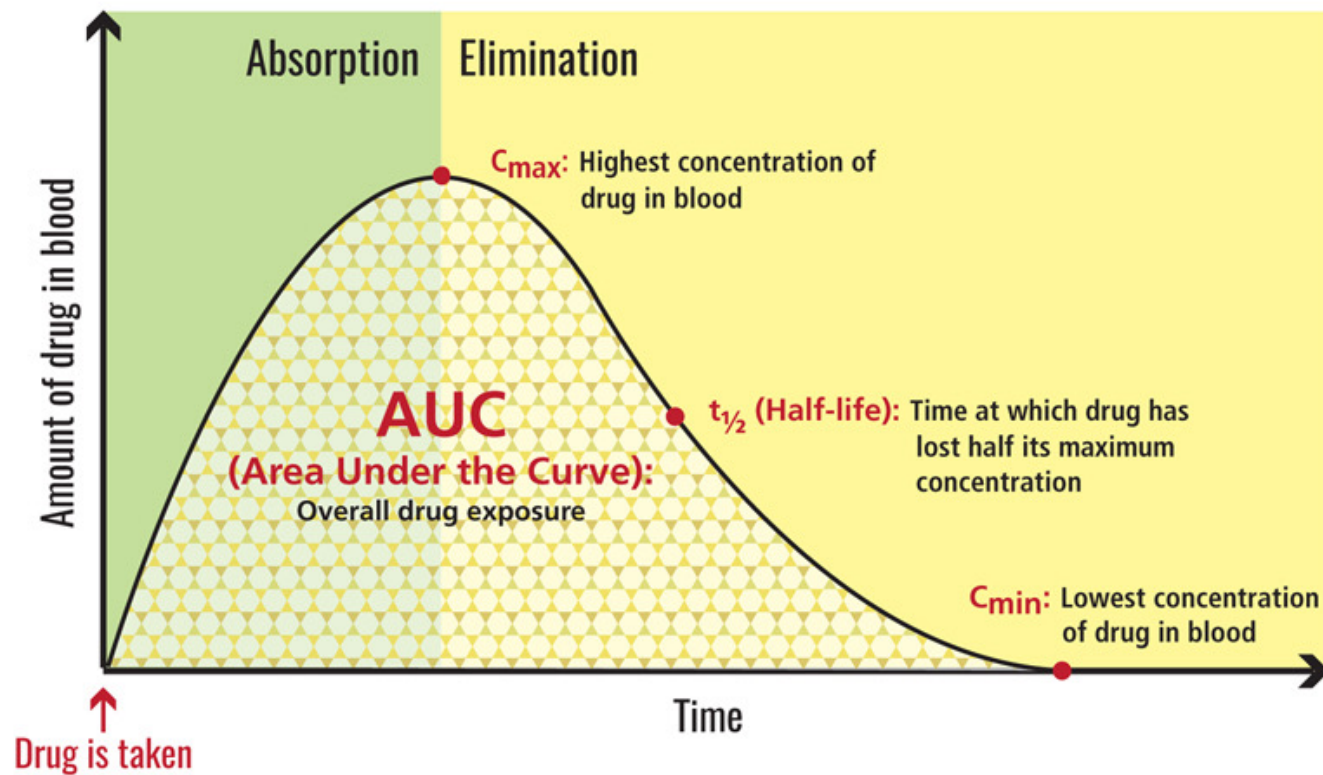


Rappels généraux de Pharmacocinétique



Rappels généraux de Pharmacocinétique (2)

Pharmacokinetics



Modifications des paramètres PK en réanimation

- **Absorption et distribution :**
 - **Absorption orale** altérée :
 - péristaltisme intestinal,
 - biodisponibilités des comprimés écrasés,...
 - ➔ privilégier les formes intraveineuses

Modifications des paramètres PK en réanimation

- **Absorption et distribution :**

- **Absorption orale** altérée :

- péristaltisme intestinal,
 - biodisponibilités des comprimés écrasés,...

- ➔ privilégier les formes intraveineuses

- Modifications du **volume de distribution** :

- soluté de remplissage,
 - ascite,
 - ventilation mécanique et débit lymphatique pulmonaire diminué
 - déshydratation intra- ou extra- cellulaire...

Modifications des paramètres PK en réanimation

- **Absorption et distribution :**
 - **Absorption orale** altérée :
 - péristaltisme intestinal,
 - biodisponibilités des comprimés écrasés,...
 - ➔ privilégier les formes intraveineuses
 - Modifications du **volume de distribution** :
 - soluté de remplissage,
 - ascite,
 - ventilation mécanique et débit lymphatique pulmonaire diminué
 - déshydratation intra- ou extra- cellulaire...
 - Modifications de la **fixation protéique** :
 - Forme **ACTIVE** = forme **LIBRE**
 - attention au taux de protéines plasmatiques pour les molécules fortement liées

Modifications des paramètres PK en réanimation (2)

- **Métabolisme et élimination :**

- Si **défaillance hépatique** : diminution du métabolisme hépatique
- Risques **d'interactions médicamenteuses** +++
 - Inducteurs enzymatiques : phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, rifampicine, inhibiteurs de la pompe à proton...
 - Inhibiteurs enzymatiques : voriconazole, itraconazole, posaconazole, ritonavir,...
- Attention aux effets **inhibiteurs** des **cytokines pro-inflammatoires**

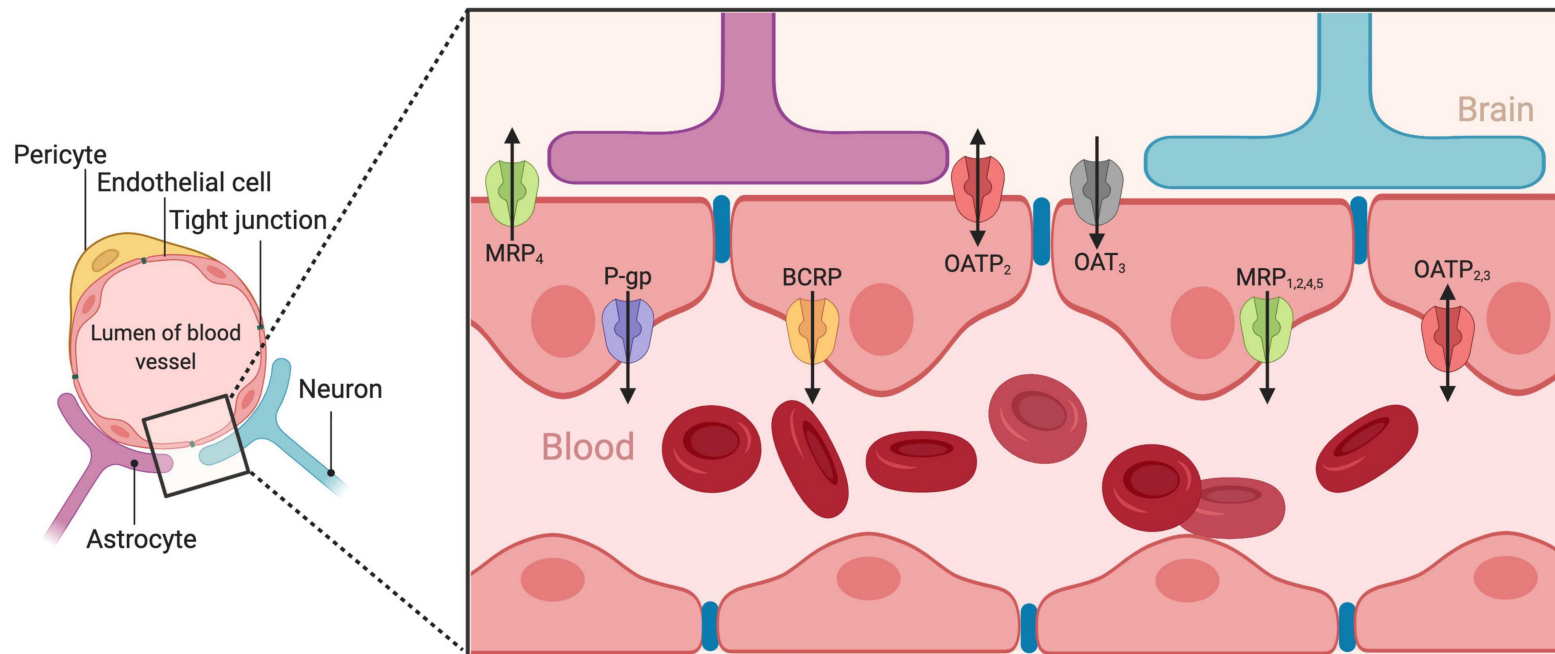
Modifications des paramètres PK en réanimation (2)

- **Métabolisme et élimination :**

- Si **défaillance hépatique** : diminution du métabolisme hépatique
- Risques **d'interactions médicamenteuses** +++
 - **Inducteurs** enzymatiques : phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, rifampicine, inhibiteurs de la pompe à proton...
 - **Inhibiteurs** enzymatiques : voriconazole, itraconazole, posaconazole, ritonavir,...
- Attention aux effets **inhibiteurs** des **cytokines pro-inflammatoires**
- **Insuffisance rénale**
- **Hyperclairance** (exemple des grands brûlés,...)
- Impact des **hémodiltrations**, dialyse péritonéale et hémodialyse continue ou intermittente, etc...

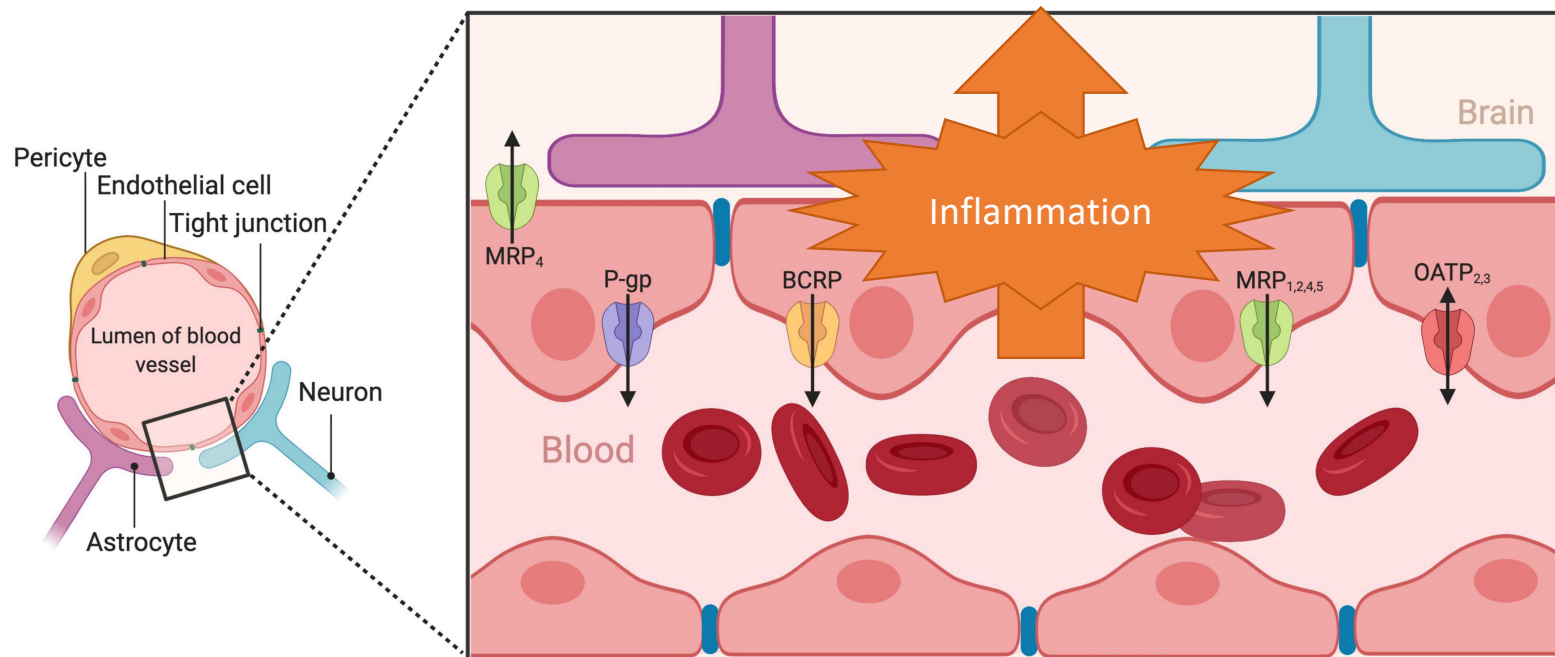
Pénétration des antiviraux dans les compartiments profonds

- Exemple du passage dans le système nerveux central



Pénétration des antiviraux dans les compartiments profonds

- Exemple du passage dans le système nerveux central



Pénétration des médicaments dans les compartiments profonds

- Quels composés pénètrent dans les compartiments profonds ?
 - Fixation aux protéines plasmatiques,
 - Lipophilie/hydrophilie,
 - Poids moléculaire (<1000 Da),
 - Demi-vie d'élimination plasmatique, ...
- **Bon usage** du dosage en pharmacologie :
 - **Toujours prélever un échantillon plasmatique** en parallèle du liquide de ponction (LCR, LBA, etc...)

Impact de l'inflammation sur la pénétration centrale des composés

- **Augmentation de la perméabilité**

- Libération de **cytokines** (TNF- α , IL-1 β , IL-6) :
- → Altération des **jonctions serrées** entre les cellules endothéliales de la BHE
- Altération de l'expression des gènes codant les transporteurs d'efflux comme la **P-glycoprotéine (P-gp)**

- **Perturbation de l'homéostasie du cerveau**

- Régulation du passage des nutriments, ions et neurotransmetteurs
- Conséquence sur le passage de fluides (composés hydrophiles +++)

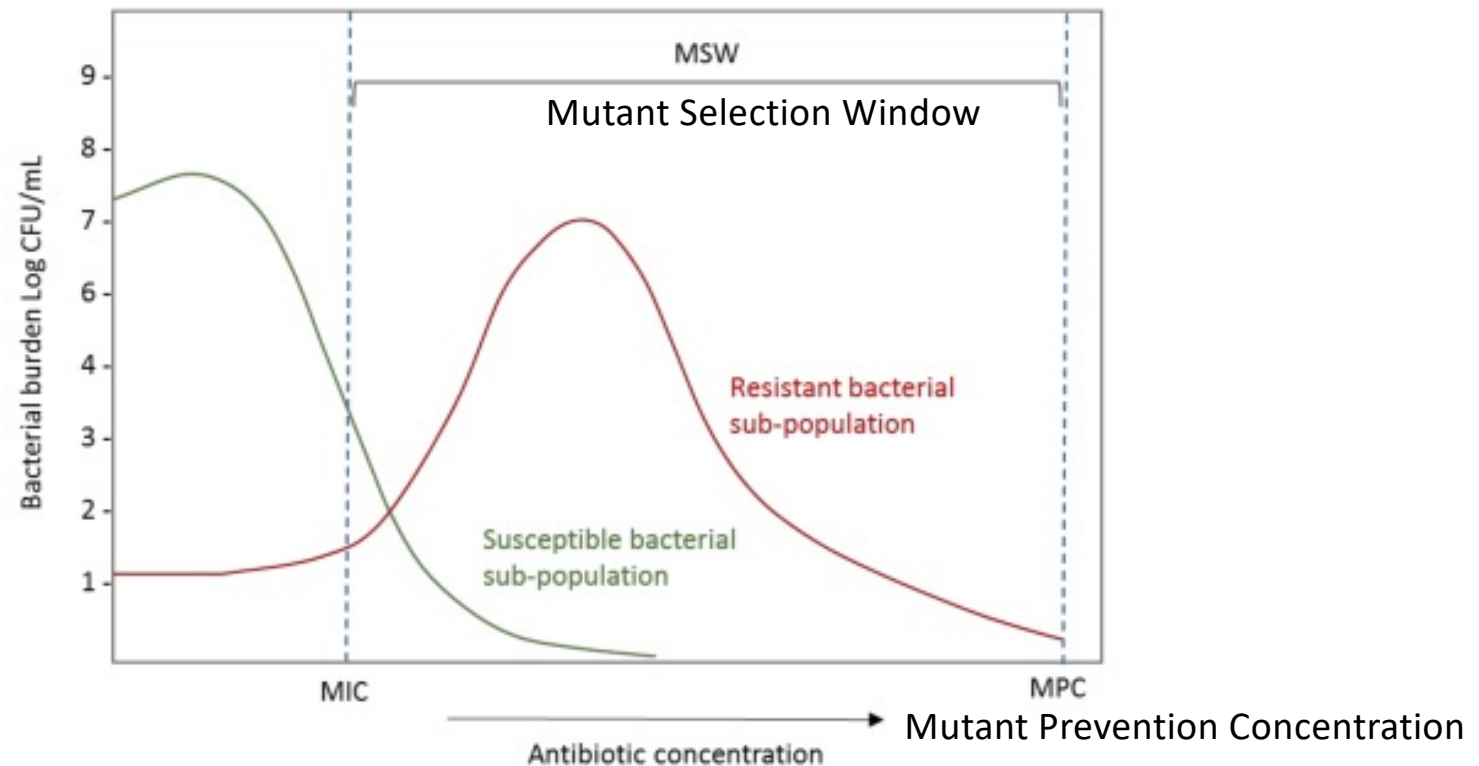
Relation PK-PD : classification des antibiotiques

Table 1. PD indices related to the efficacy of different antimicrobials.

Antimicrobial Activity	PK/PD Index	
Concentration-dependent activity		
Aminoglycosides	fC_{max}/MIC	
Quinolones	$fAUC_{24}/MIC$	
Time-dependent activity		
β -lactams	$fT_{>MIC}$	
Penicillins		
Cephalosporins		
Carbapenems		
Concentration-dependent activity with time-dependence		
Vancomycin	Fosfomycin	$fAUC_{24}/MIC$
Linezolid	Fluoroquinolones	
Daptomycin	Colistin	

fC_{max}/MIC : Free-drug maximum concentration to the MIC; $fT_{>MIC}$: The percentage of time that the antimicrobial free serum concentration remained above the MIC; $fAUC_{24}/MIC$: The area under the free concentration-time curve over 24 h divided by the MIC.

Effet de l'exposition sur le risque de sélection de sous population de bactéries résistantes



Recommendations SFPT/SFAR (2019)

Table 2 Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCss) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

	Free fraction (%)	Recommended target concentrations ^a		MIC threshold ^e [130]	Ref.
		Documented infection	Non-documented infection		
Amoxicillin	≈ 80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L [§] Css 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L [§] Css 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[132]
Cefepime	80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin < 20 mg/L Css < 35 mg/L	Cmin 5–20 mg/L Css 5–35 mg/L	1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ^{§§}	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 60 mg/L	Cmin 25–60 mg/L Css 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 35–80 mg/L [§] Css 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 100 mg/L	Cmin 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>)	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 50 mg/L	Cmin 20–50 mg/L [§] Css 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin < 10 mg/L	Cmin 5–10 mg/L	0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{§§§}	[117, 134]
Imipenem	≈ 80%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 5 mg/L	Cmin 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[135]
Meropenem	≈ 100%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 16 mg/L	Cmin 8–16 mg/L [§] Css 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Css < 160 mg/L	Css 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[75]

Recommendations SFPT/SFAR (2019)

Table 2 Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCss) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

	Free fraction (%)	Recommended target concentrations ^a		MIC threshold ^e [130]	Ref.
		Documented infection	Non-documented infection		
Amoxicillin	≈ 80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L [§] Css 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L [§] Css 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[132]
Cefepime	80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin < 20 mg/L Css < 35 mg/L	Cmin 5–20 mg/L Css 5–35 mg/L	1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ^{§§}	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 60 mg/L	Cmin 25–60 mg/L Css 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 35–80 mg/L [§] Css 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 100 mg/L	Cmin 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>)	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 50 mg/L	Cmin 20–50 mg/L [§] Css 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin < 10 mg/L	Cmin 5–10 mg/L	0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{§§§}	[117, 134]
Imipenem	≈ 80%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 5 mg/L	Cmin 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[135]
Meropenem	≈ 100%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 16 mg/L	Cmin 8–16 mg/L [§] Css 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Css < 160 mg/L	Css 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[75]

Recommandations SFPT/SFAR

- Evaluer chaque jour toutes les **sources de variabilités PK** (catécholamines, remplissage vasculaire, défaillance d'organes, thérapies extra-corporelles, etc...)
- Evaluer le **débit de filtration glomérulaire** ($U \times V/P$) au début de ttt et à chaque changement de condition
- Mesurer l'**albumine** (ou au moins les protéines plasmatiques)
- Evaluer **%fT** > 4-8 x CMI
- Envisager une **dose de charge** avant toute administration continue
- Effectuer un **STP** si présence d'une source de variabilité PK ou toxicité, EER, etc..

β -lactamines et risque convulsifs

Table 1 Convulsing activity of beta-lactams compared to penicillin G, from [67, 69, 70]

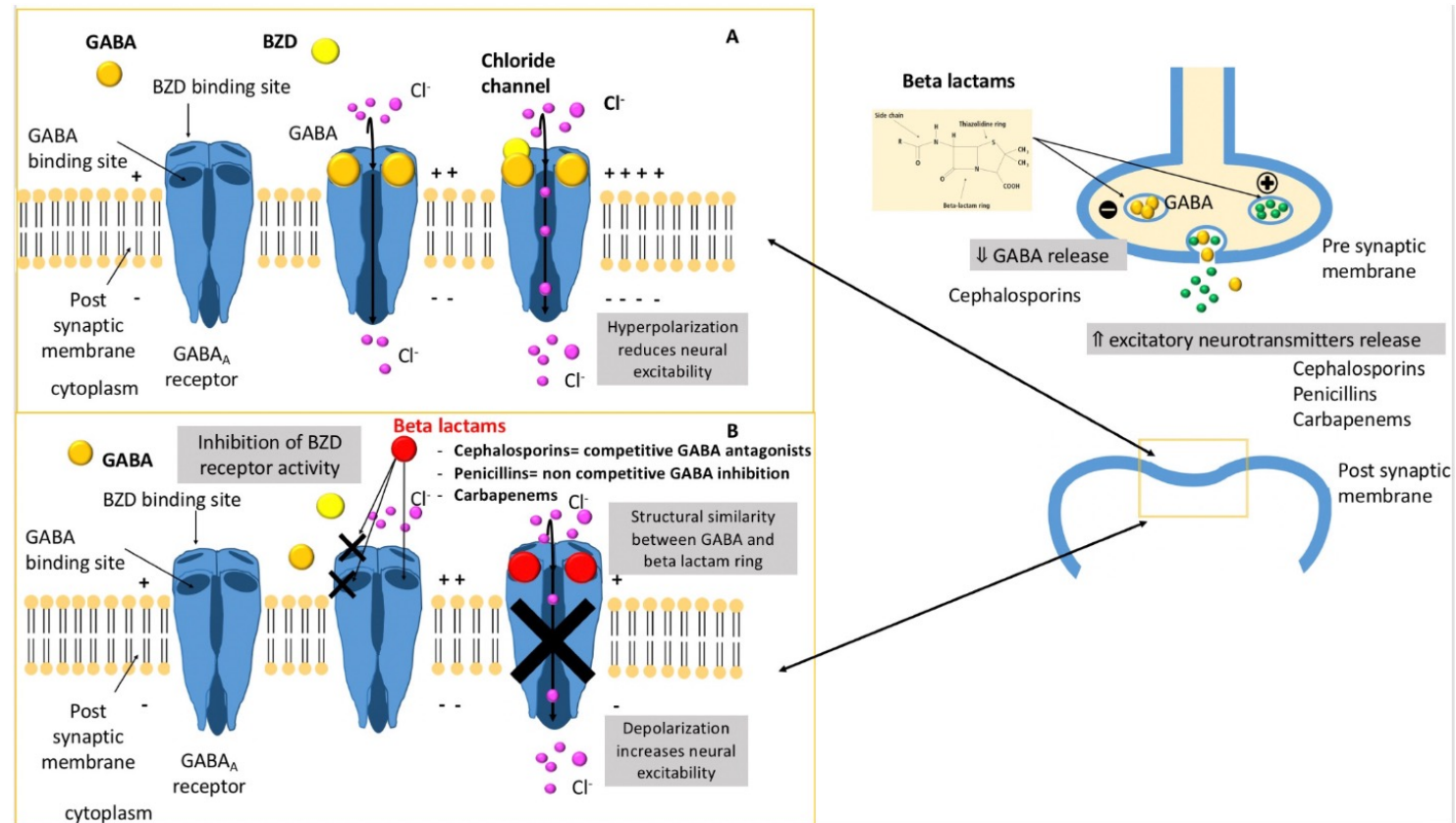
Beta-lactam	Relative pro-convulsive activity (reference: penicillin G = 100)
Cefazolin	294
Cefepime	160
<i>Penicillin G</i>	100
Imipenem	71
Aztreonam	42
Ampicillin	21
Ceftazidime	17
Meropenem	16
Ceftriaxone	12
Piperacillin	11
Cefotaxime	8,8
Cefoxitine	1,8

Mécanisme probable de neurotoxicité

- **Hyperexcitabilité neuronale** par :

- **Inhibition des récepteurs GABA-A**, réduisant l'inhibition neuronale,
- **Agoniste des récepteurs NMDA**, augmentant l'excitation neuronale.

→ convulsions ou encéphalopathie



Exemple de céfépime

- **Cible thérapeutique (résiduelle)** : 5-35 mg/L, à l'équilibre
- **Neurotoxicité** : si résiduelle >35 mg/l

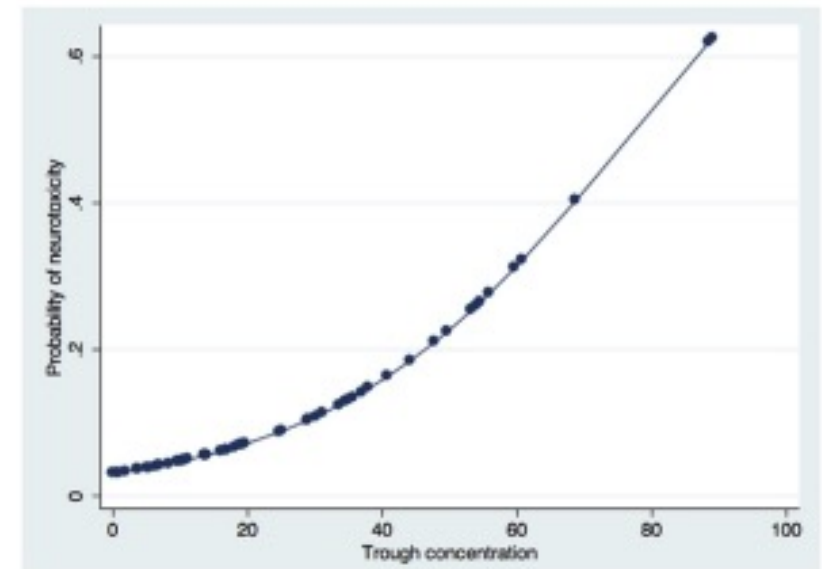
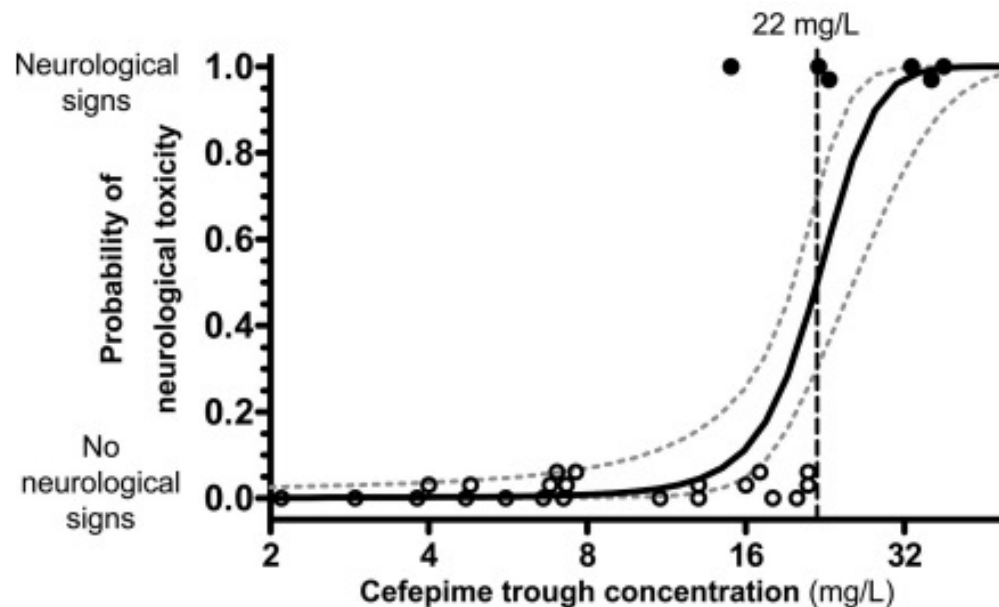
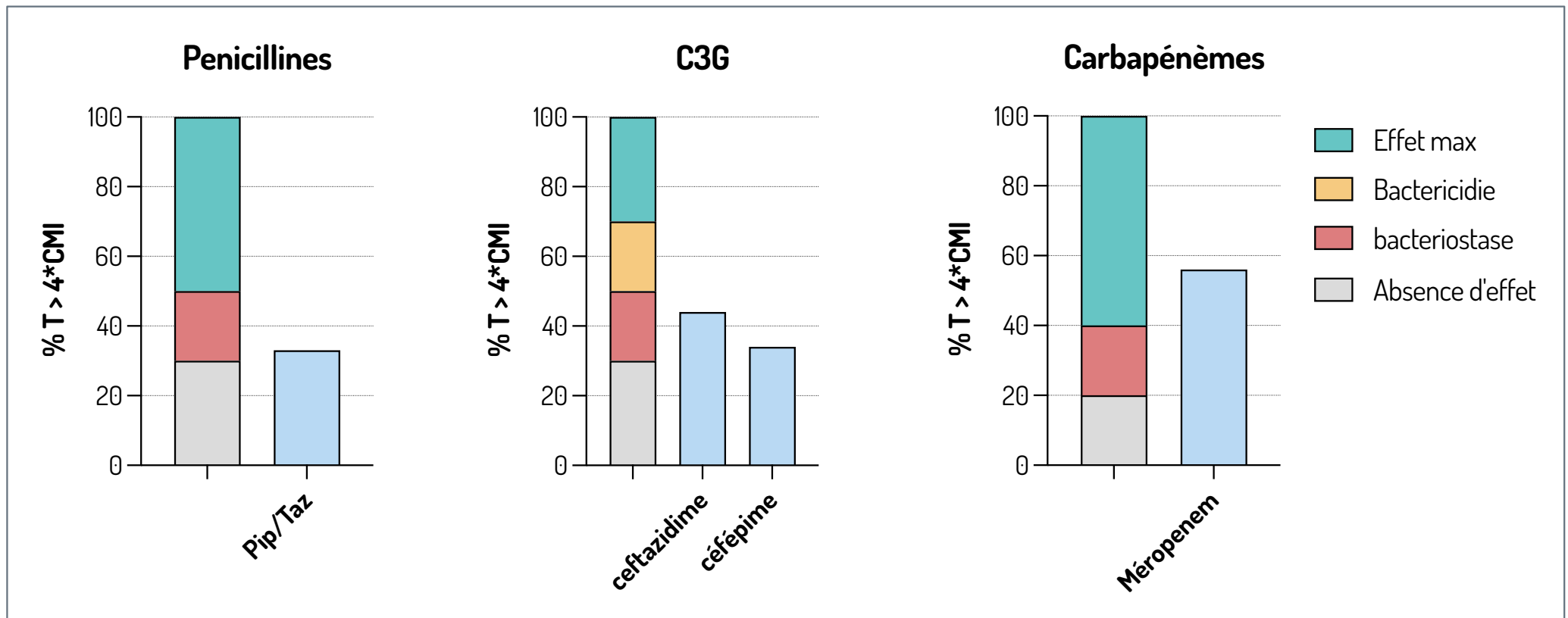


Fig. 1. Estimated probability of the occurrence of neurotoxicity according to cefepime plasma concentrations in patients with measured trough levels ($n = 55$).

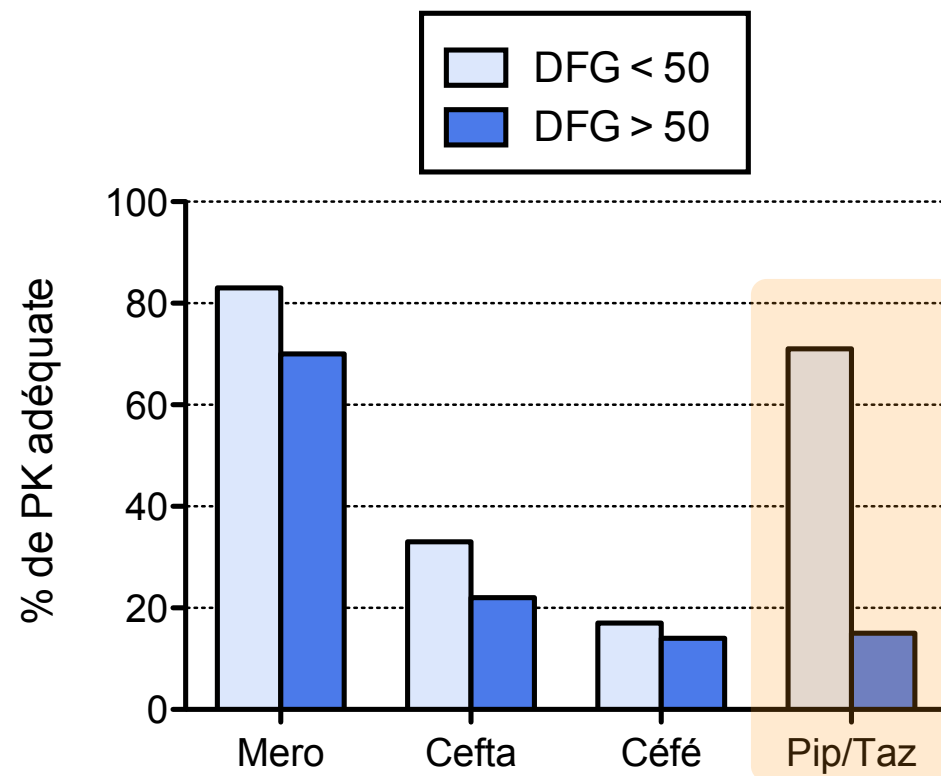
Utilisation des β -lactamines en pratique clinique

Le sous-dosage en pratique



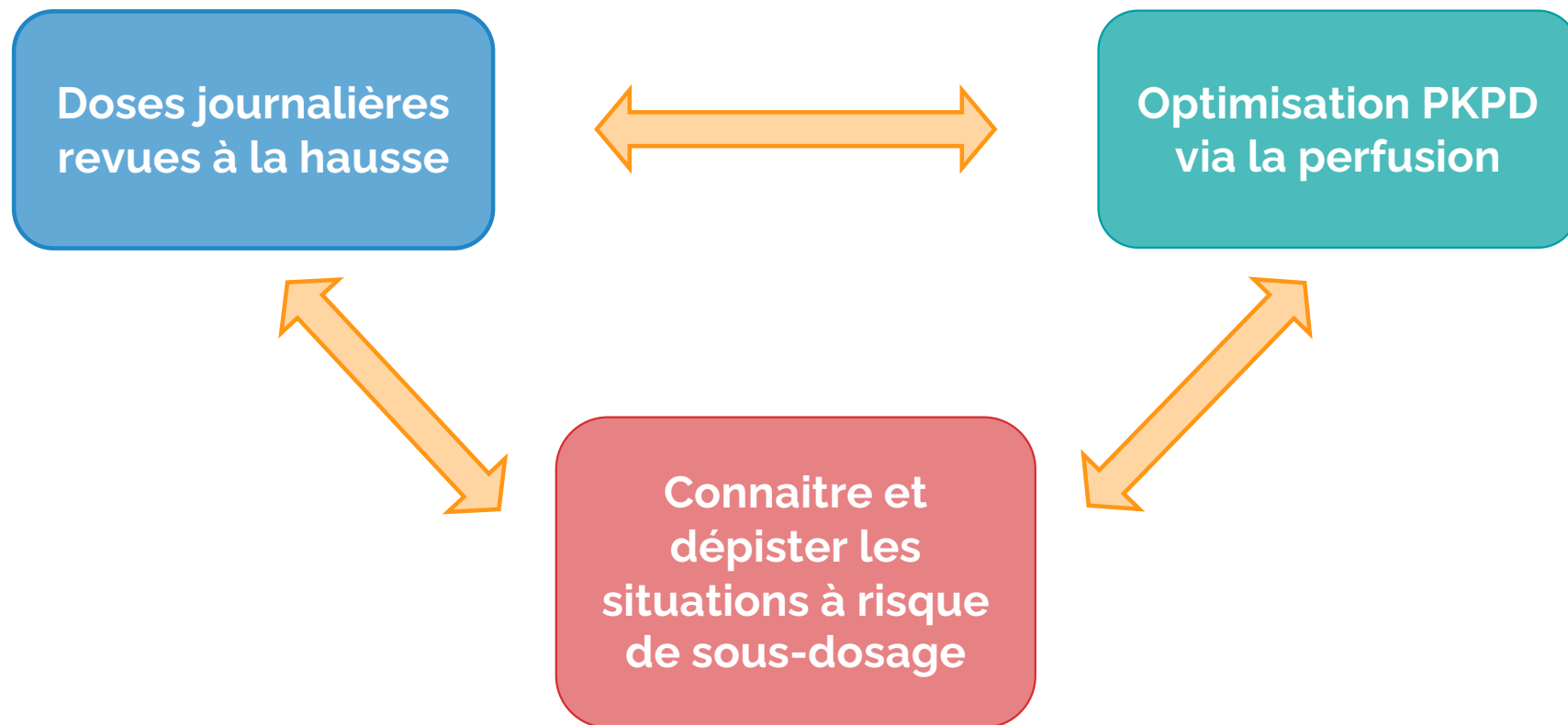
Le sous-dosage en pratique

Molécule	Dose journalière
	DFG > 80mL/min
Ceftazidime	2g/8h
Pip/tazo	4g/6h
Méropénème	1g/8h



Bonne conduite du traitement

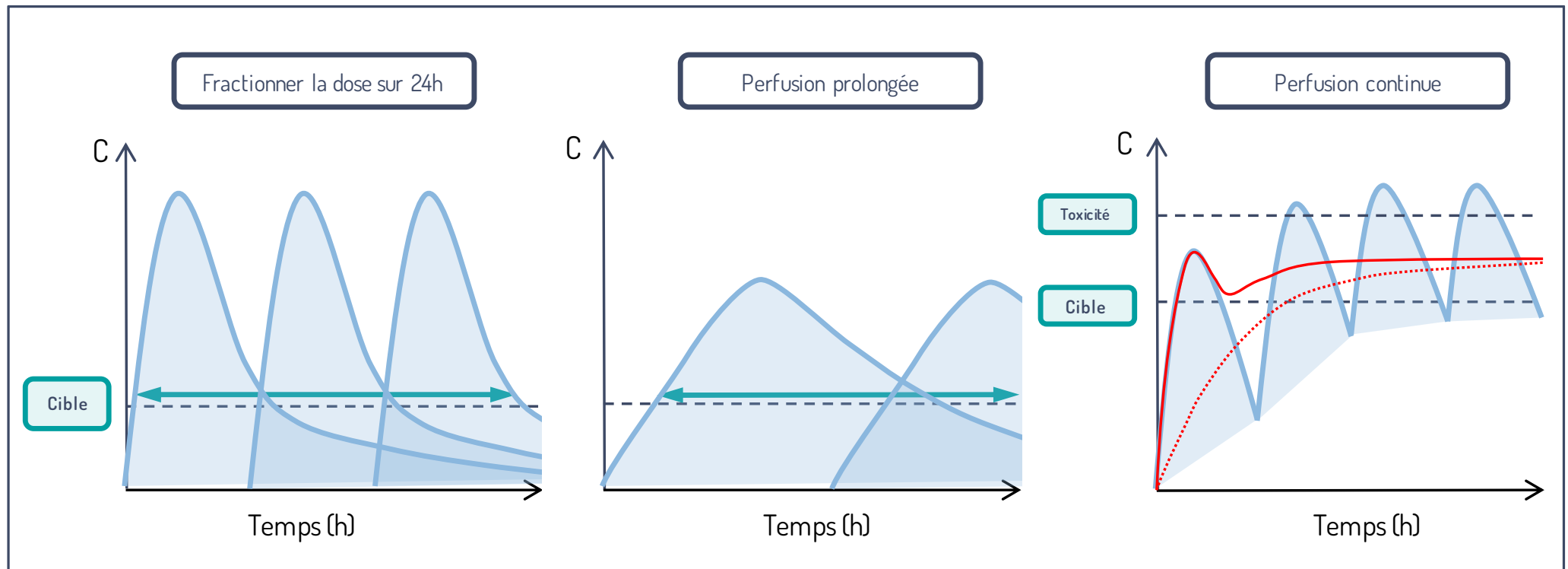
Les 3 piliers



Doses journalières

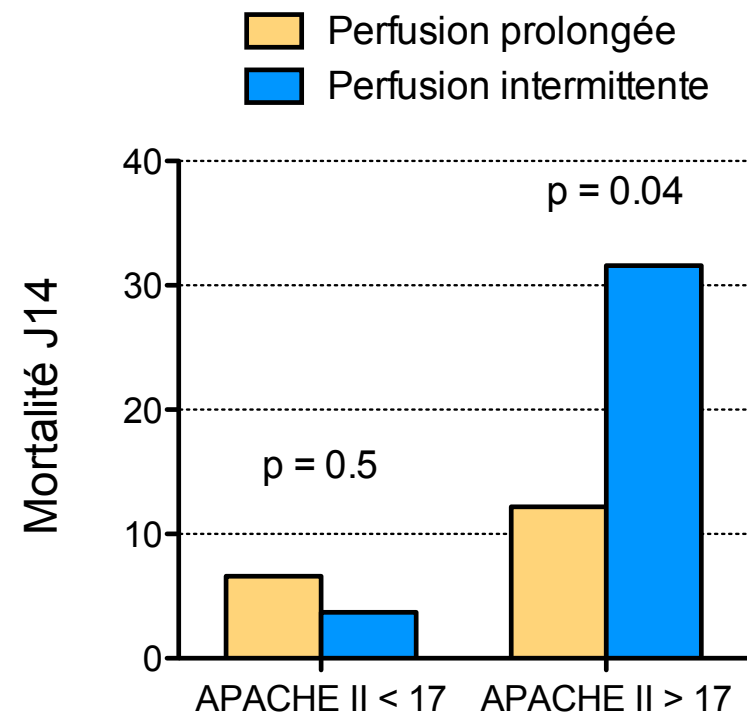
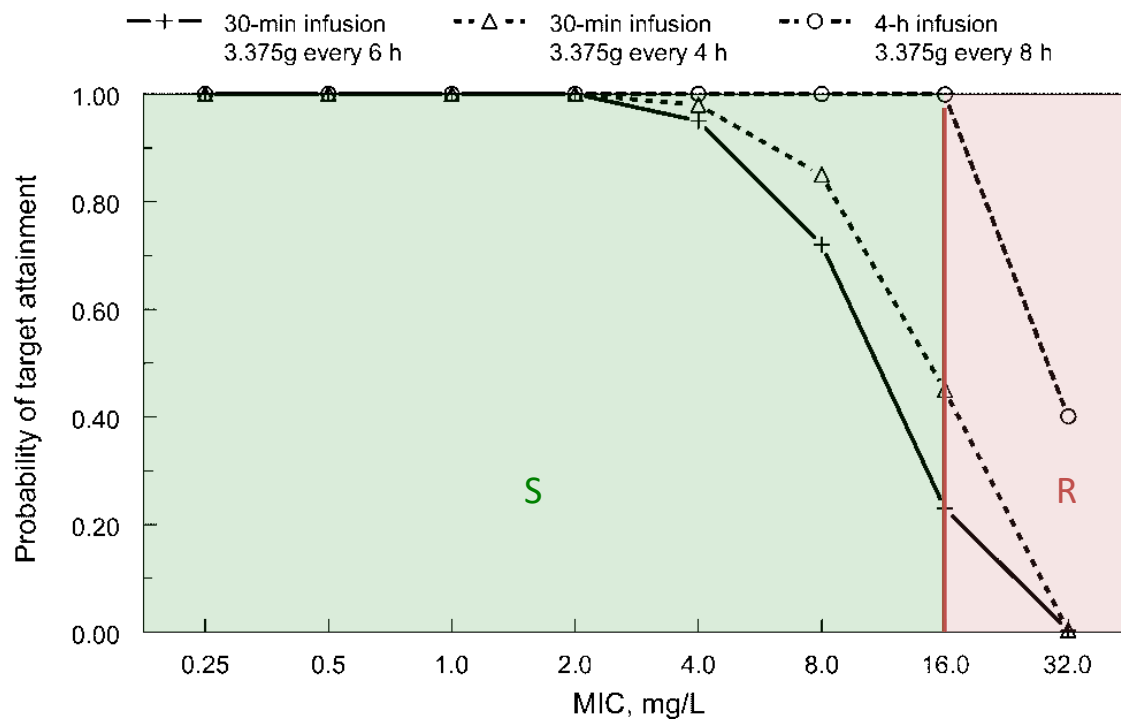
Molécule	Dosage recommandé en réanimation
Pipéracilline / Tazobactam	16g par 24h
Ceftazidime	6g par 24h
Céfépime	6g par 24h
Imipénem / Cilastatine	4g par 24h
Méropénème	6g par 24h

Optimisation des β -lactamines



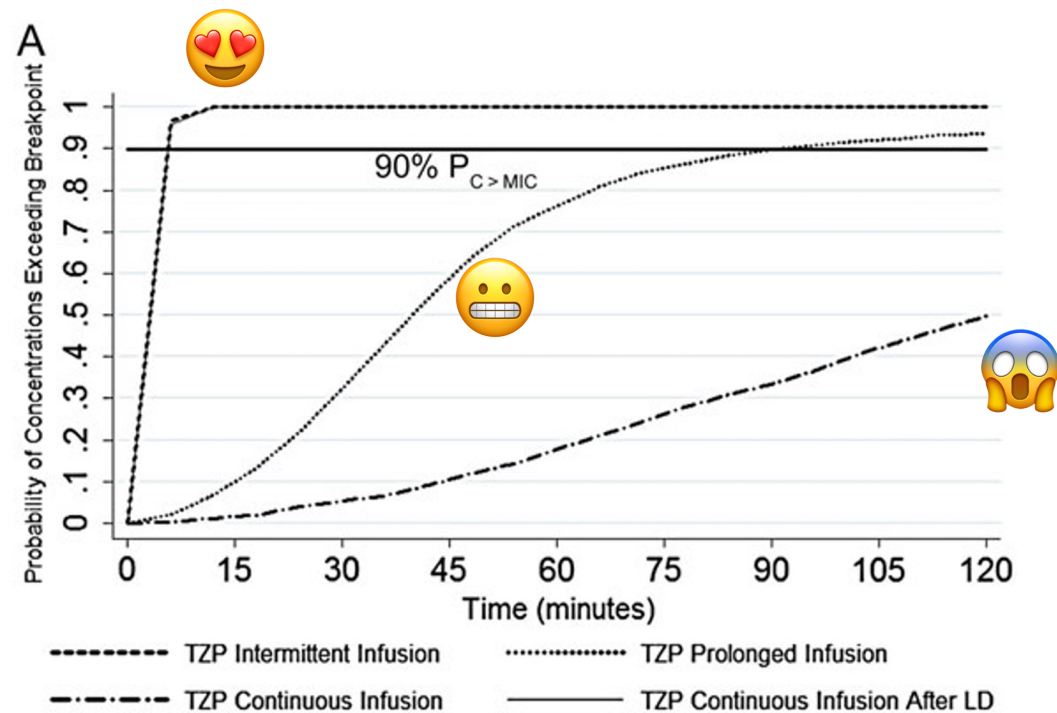
Optimisation des β -lactamines

PIP/TAZO – perfusion prolongée



Optimisation des β -lactamines

⚠️ ⚠️ Pas de perfusion prolongée/continue sans **dose de charge** ⚠️ ⚠️

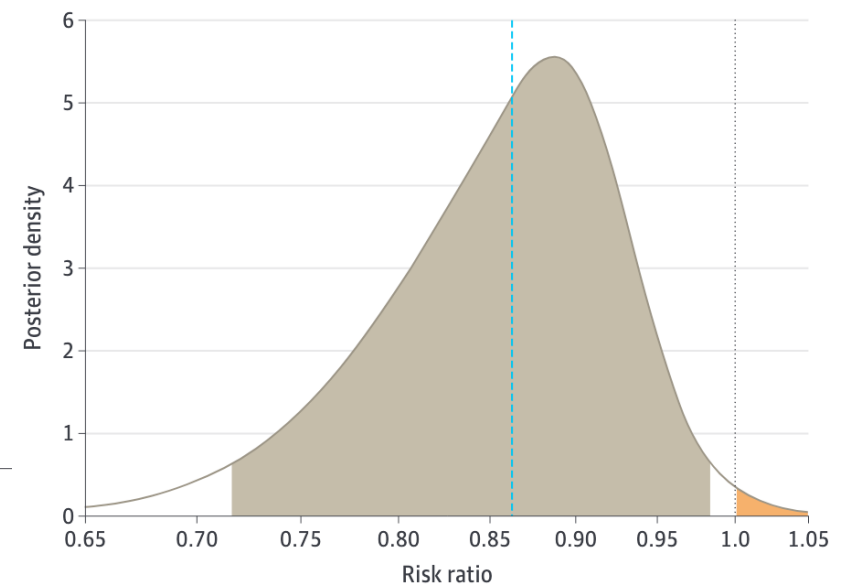
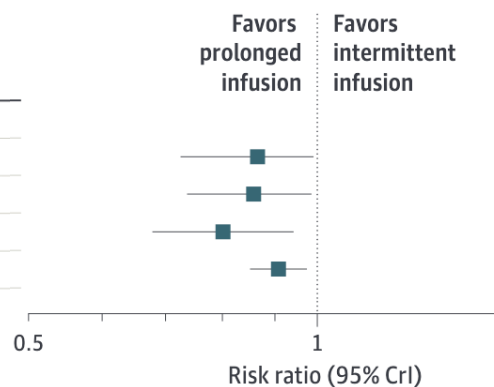


Optimisation des β -lactamines

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

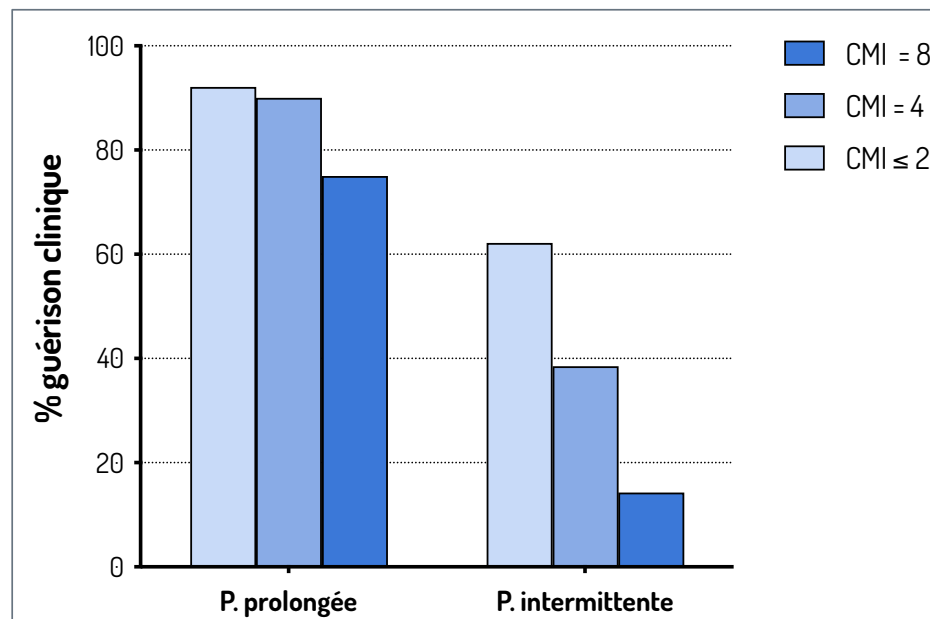
Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock A Systematic Review and Meta-Analysis

Outcomes	No. of trials	No. of participants
Primary outcome: all-cause 90-d mortality		
Vague priors	17	9014
Semi-informative priors	17	9014
Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman ^a	17	9014
DerSimonian-Laird ^a	17	9014

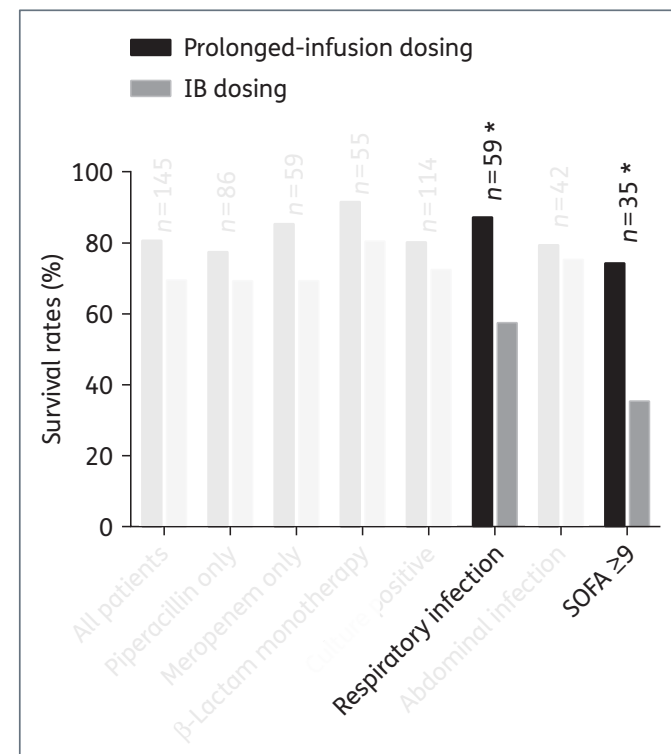


Hétérogénéité de l'effet du traitement

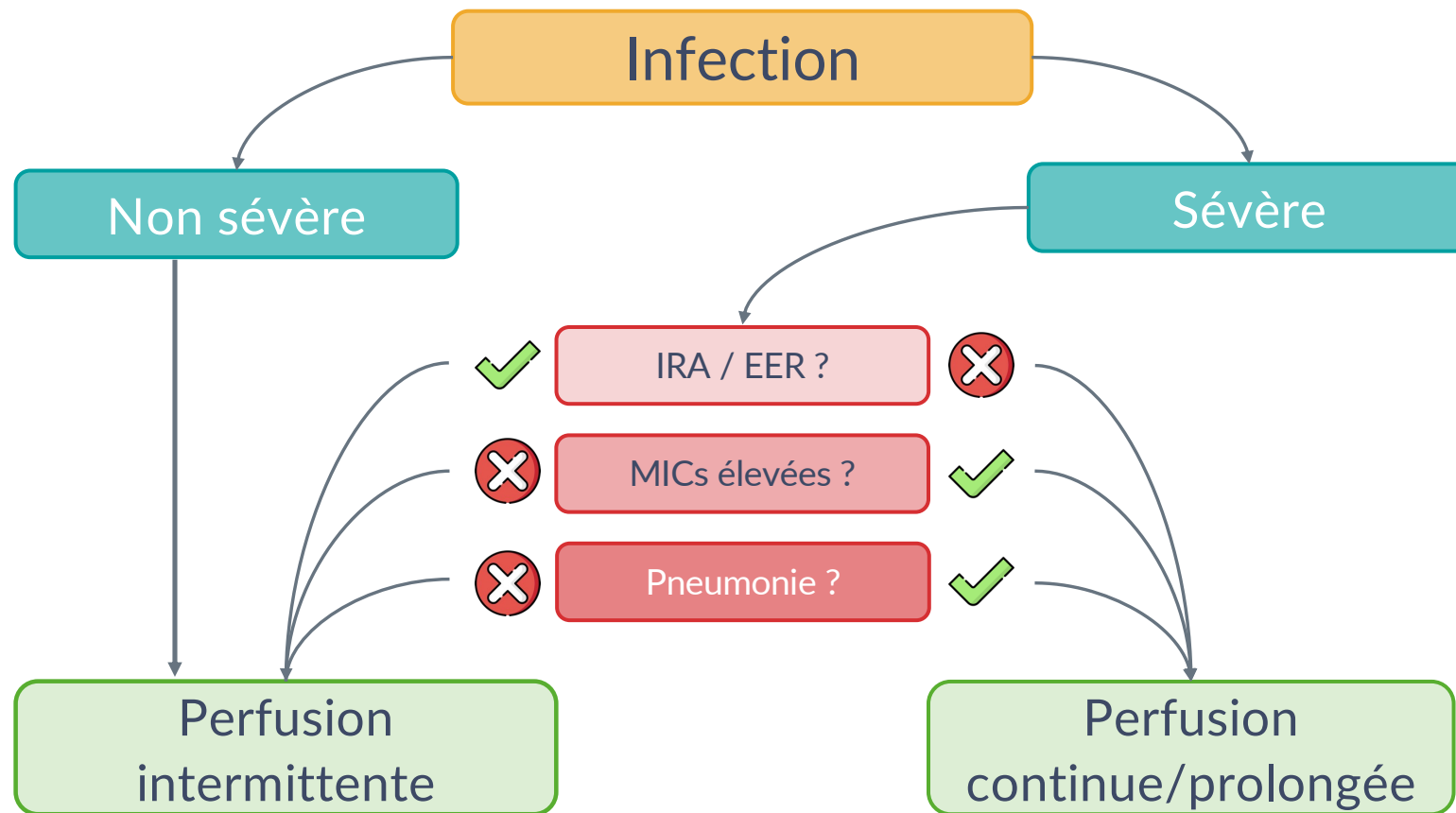
Selon la CMI



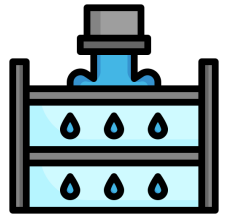
Selon gravité et site infecté



Optimisation PD – pour qui ?

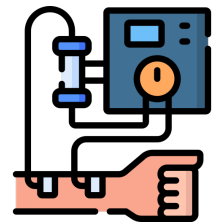


Situation particulière : patients hyperclairants



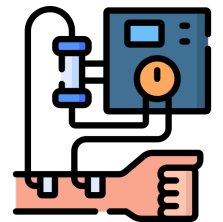
- ▷ Définition : $Cl_{creat} \geq 130 \text{ mL/min}$
- ▷ Fréquence : 20-60% des patients critiques
 - Trauma crânien => 85%
 - HSA => 100%
- Sous-évaluation +++ par méthodes CKD-EPI, MDRD, ...
 - De -30 à -60 mL/min

Situation particulière : IRA



- ▶ Pas d'adaptation de dose dans les 24 premières heures
 - Le V_d des patients est largement altéré
 - A la phase précoce, le risque est toujours au sous-dosage ++
- ▶ Adaptation secondaire après 24h
 - ⚠ Ne pas oublier, sinon surdosage secondaire assuré
 - En cas d'EERc, adaptation pour un DFG entre 20 et 50 mL/min
 - Impact EER faible en cas de liaison protéique forte

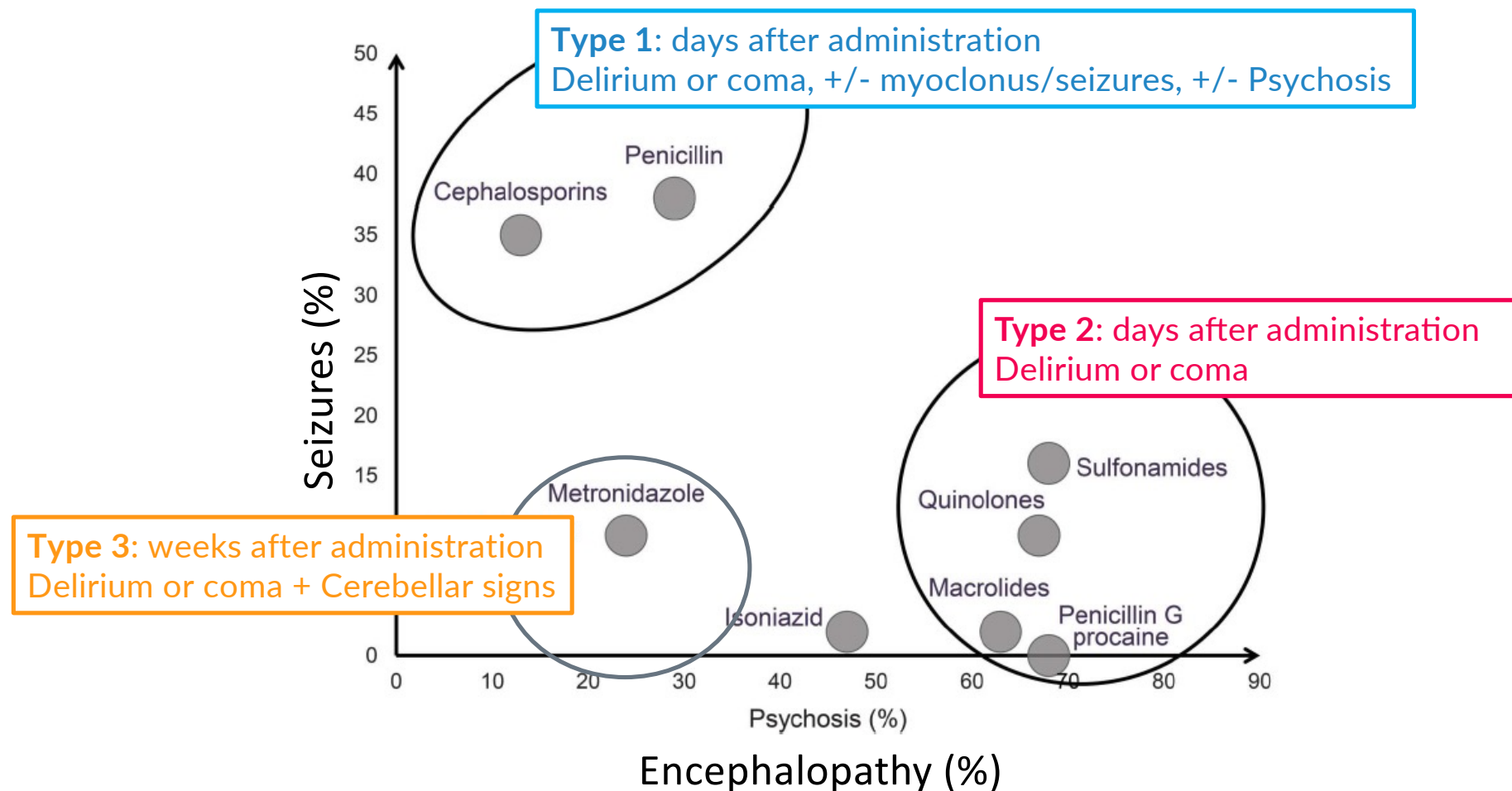
Situation particulière : EERc



- ▶ Variabilité ++ selon les techniques
 - Peu de données dans la littérature
 - Adaptation pour un DFG entre 20 et 50 mL/min
 - Privilégier perfusion continue/prolongée

Molécule	Effluent < 3L/h	Effluent ≥ 3L/h
Piperacilline / Tazobactam	4g toutes les 8h 12g PSE + 4g dose de charge	4g toutes les 8h 12g PSE + 4g dose de charge
Céfépime	1g toutes les 8h 3g PSE + 2g dose de charge	1g toutes les 6h 4g PSE + 2g dose de charge
Méropénème	0.5g toutes les 8h 1,5g PSE + 1g dose de charge	0.5g toutes les 6h 1,5g PSE + 1g dose de charge

La contrepartie de fortes posologies



La contrepartie de fortes posologies

RESEARCH

Open Access

Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy

Jennifer E Fugate¹, Ejaz A Kalimullah², Sara E Hocker¹, Sarah L Clark³, Eelco FM Wijdicks¹ and Alejandro A Rabinstein^{1*}

15% des
patients!

Table 3 Characteristics of 100 ICU patients receiving intravenous (IV) cefepime

	Cefepime neurotoxicity n = 15	Rest of cohort n = 85	P value
Age, years, mean	69	66	0.16
Male gender, n (%)	11 (73)	50 (59)	0.39
Acute kidney injury, n (%)	13 (87)	64 (75)	0.51
Chronic kidney disease, n (%)	10 (67)	30 (35)	0.042
Hemodialysis, n (%)	4 (27)	28 (33)	0.77
Peak creatinine, median (IQR)	2.8 (1.7-3.1)*	2.3 (1.5-3)	0.36
Nadir eGFR, median (IQR)	22.5 (20.8-34.3)	27.5 (18-45)	0.53
Mean daily cefepime dose, g, median (IQR)	2.5 (1.7-4)*	2.5 (2-3.5)	0.66
Cefepime duration, days, median (IQR)	5 (4.8-7.3)*	7 (4-10)	0.26
Appropriate dose reduction for renal function, n (%)	4 (29)*	64 (75)	0.001

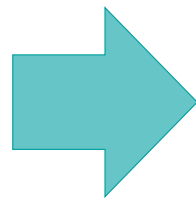
*Data available for 14 of the 15 cases of cefepime neurotoxicity. IQR, interquartile range; g, grams.

Utilisation des aminosides en pratique clinique

Définition de la cible $C_{\max}/\text{CMI}$

- ▶ Objectif pharmacodynamique : $C_{\max}/\text{CMI} = 8 - 10$
- ▶ CMI maximale des bactéries ciblées :

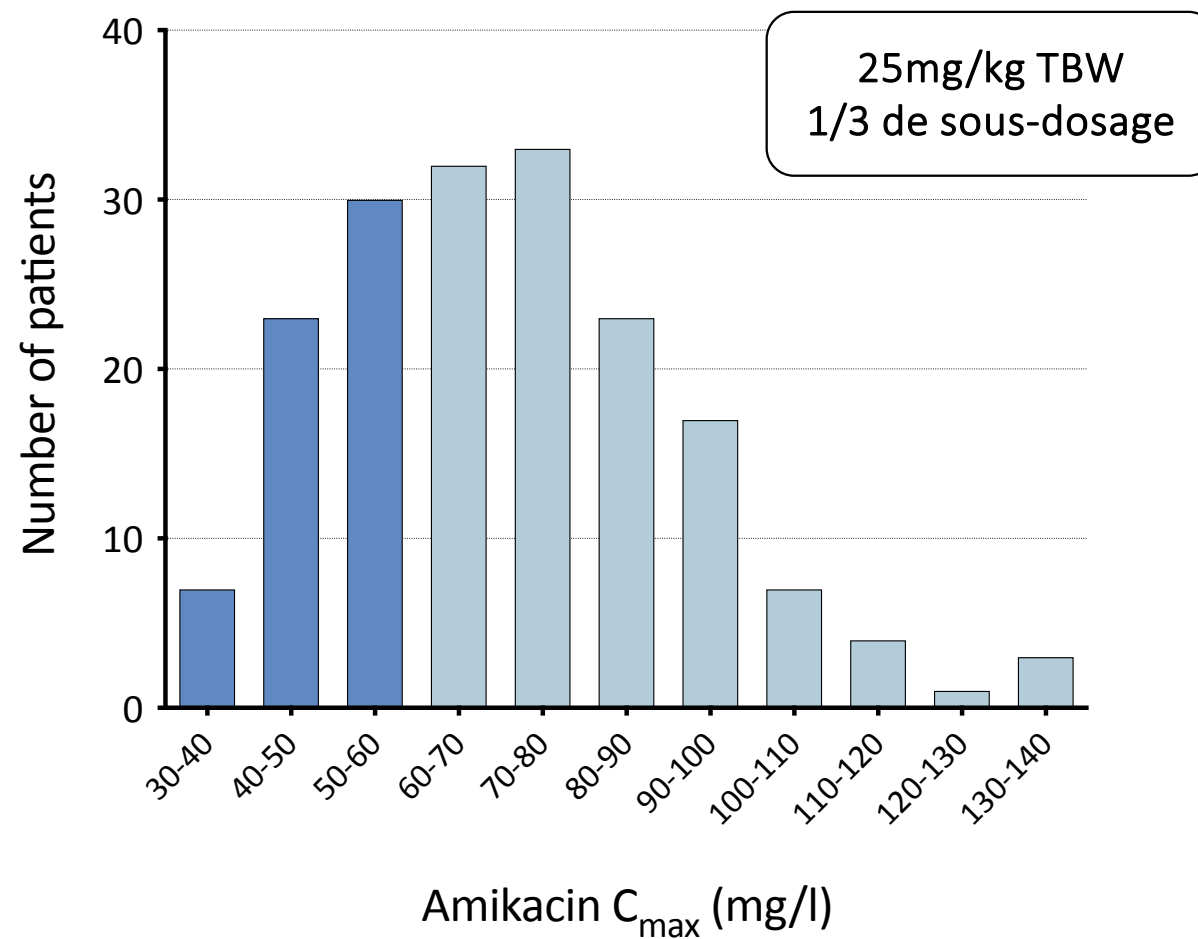
	Entérobactéries	Pyo/Acineto
Gentamicine/Tobramycine	2 mg/L	4 mg/L
Amikacine	8 mg/L	8 mg/L



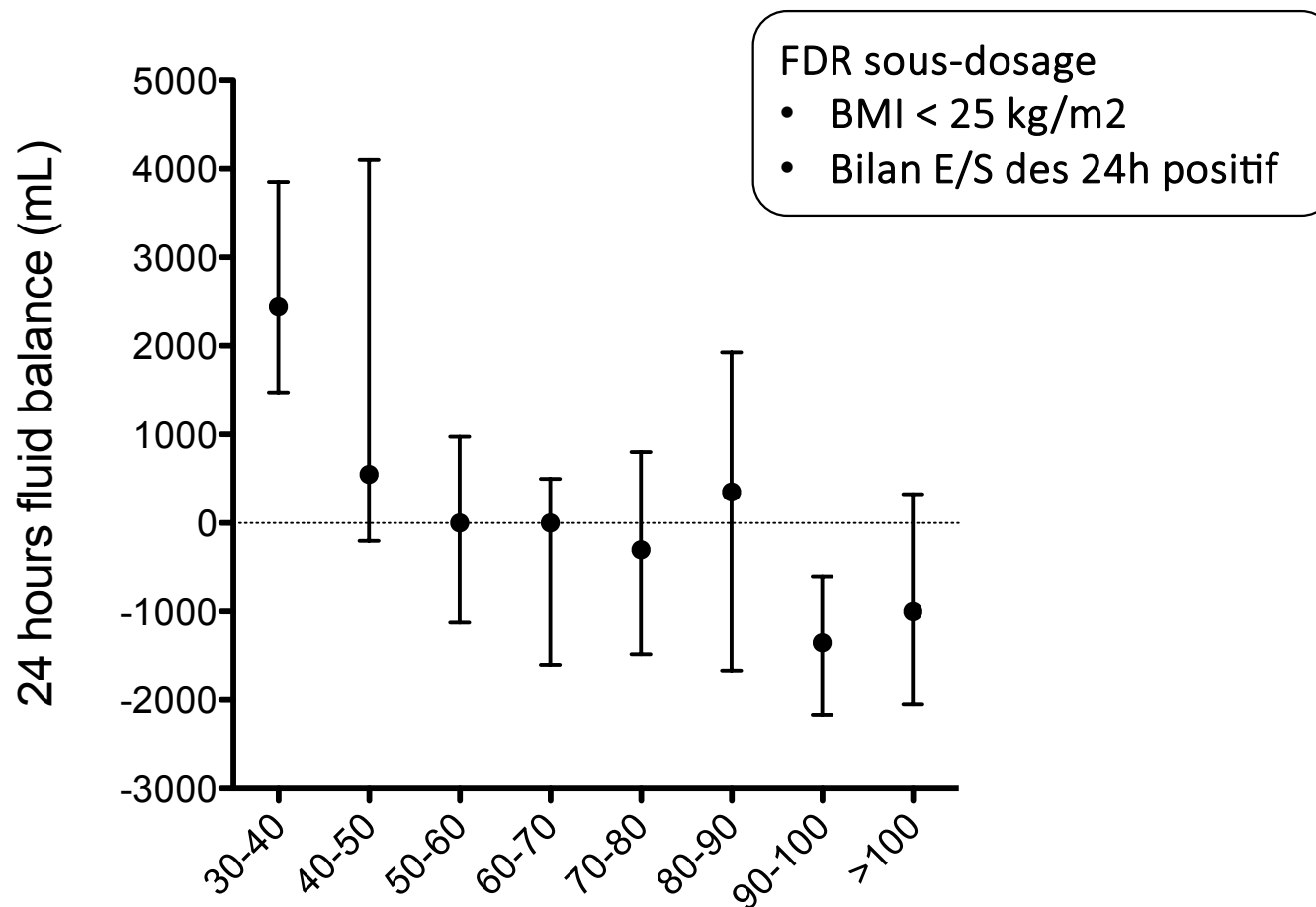
Cible de $C_{\max}$ en contexte probabiliste

- Amikacine : 64 - 80 mg/l
- Genta/tobra : 32 - 40 mg/l

Choix de la dose

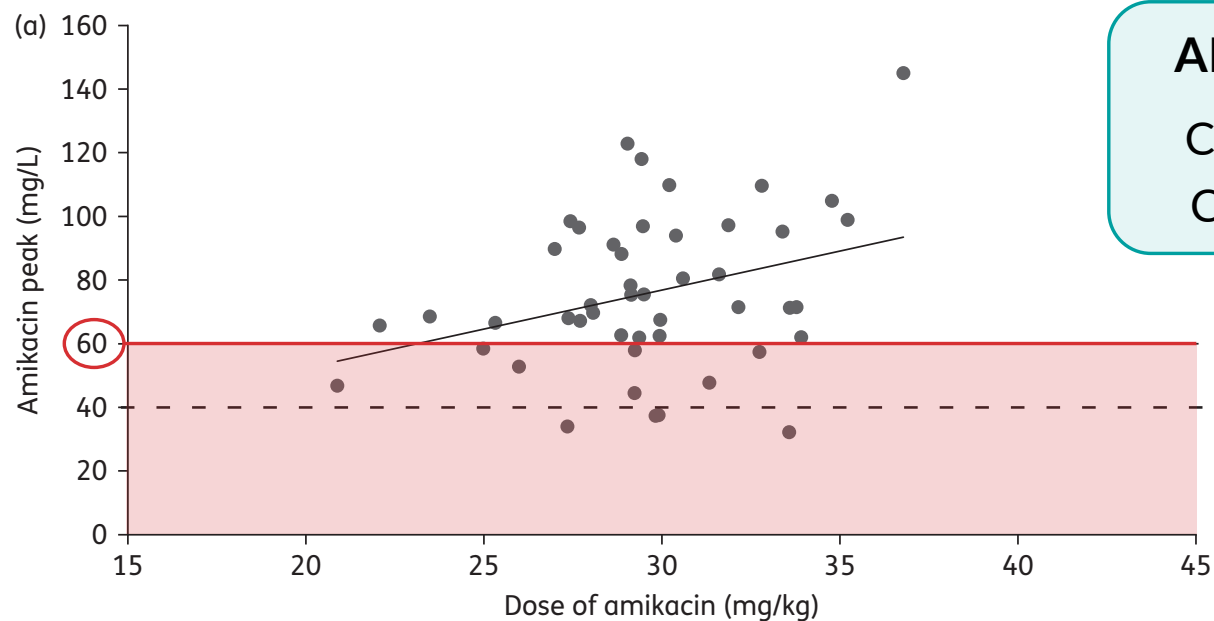


Choix de la dose



Poids ajusté ?

$$ABW = IBW + 0,4*(TBW-IBW)$$



AMK 30mg/kg ABW

$C_{\max} > 60 \text{ mg/L} : 77\%$

$C_{\max}/C_{\text{MI}} \geq 10 : 94\%$

Aminosides et EER

- ▶ L'EER n'influence pas (peu) le Vd des aminosides
- ▶ Seule la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est modifiée
 - Grande variabilité selon techniques/matériels/paramètres d'EER

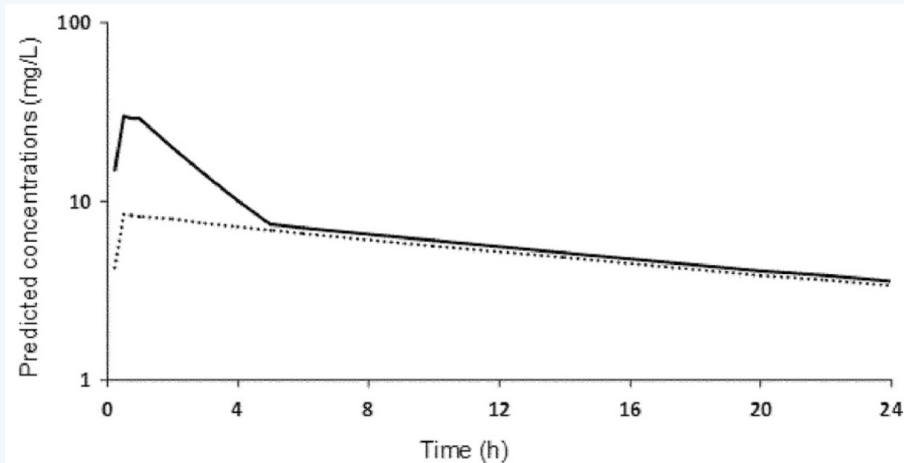
Techniques d'EER	Cl _{AMK}	$\frac{1}{2}$ vie
HDI	100mL/min	-
CVVHF	10-45 mL/min	6-20h



- Pas de modification de posologie initiale
- Espacement des doses
- Surveillance de la C_{min} impérative

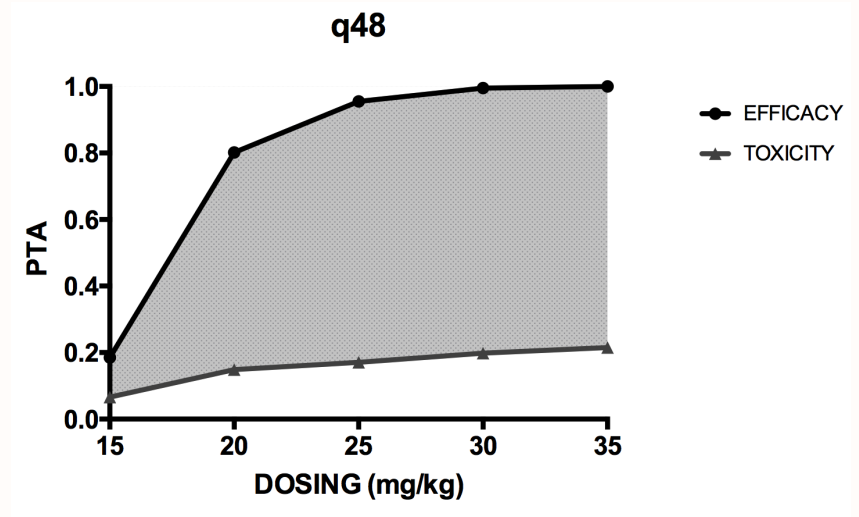
Aminosides et EER

HDI



- Dose unique 1-4h avant séance d'HDI
 - Réduction intervalle inter-dose

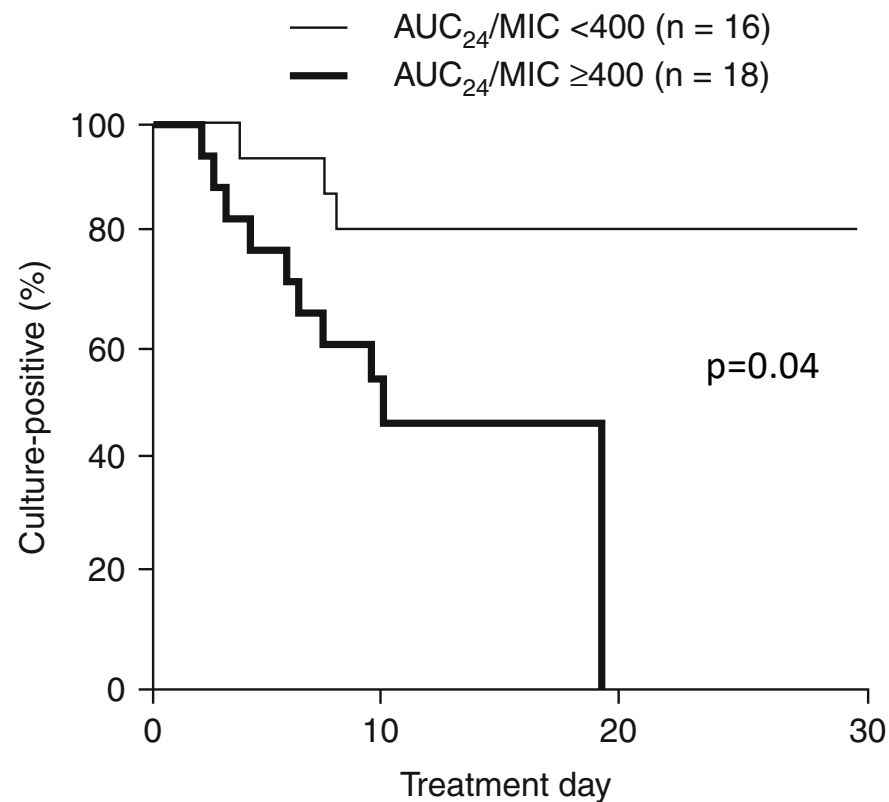
CVVHF



- EERc à 30mL/kg/h d'effluent
 - 25mg/kg/48h
 - indicatif, TDM +++

Utilisation des glycopeptides en pratique clinique

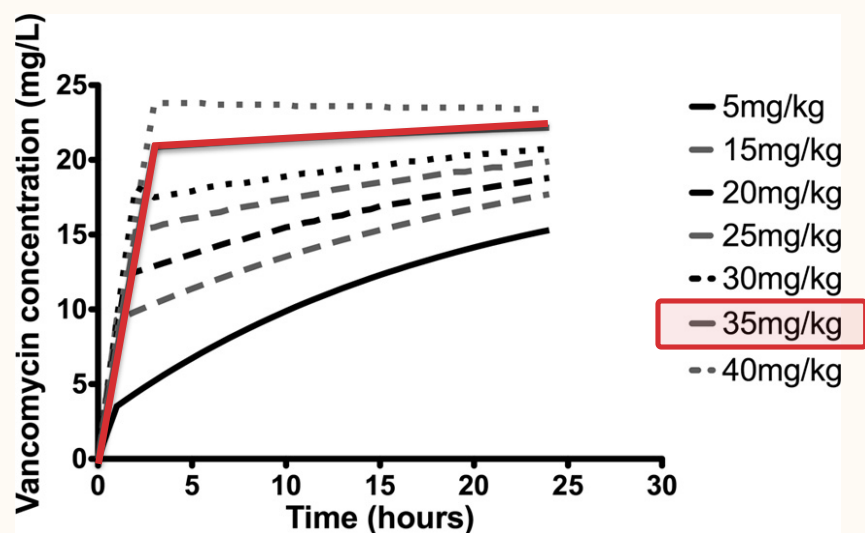
Quelle cible d'AUC/CMI_{24h}



**AUC/CMI cible
≥ 400**

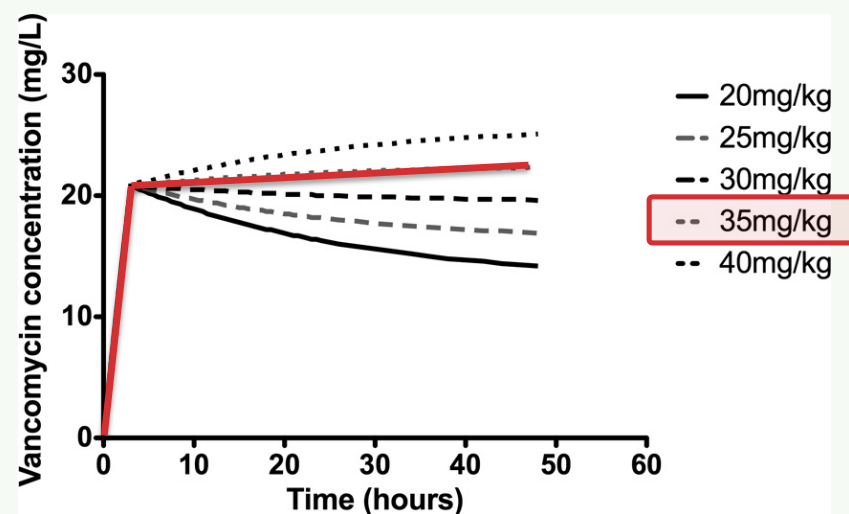
Quelle dose pour cet objectif?

DOSE DE CHARGE



=> 25-35 mg/kg

DOSE D'ENTRETIEN



Continue => 35 mg/kg/24h

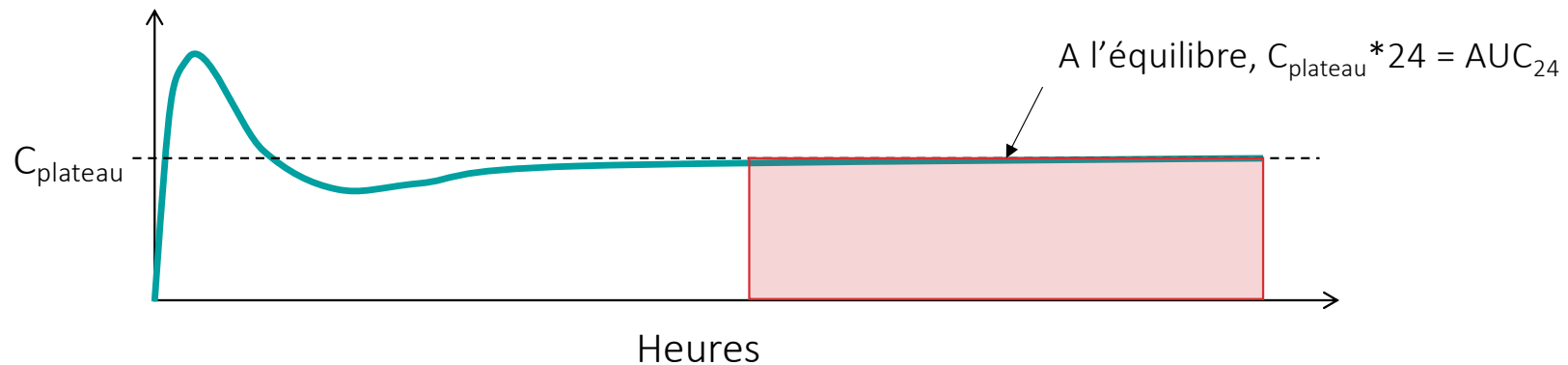
Discontinue => 15-20mg/kg/12h

En pratique

- ▶ AUC_{24h} difficile à évaluer
 - La concentration résiduelle permet d'avoir une estimation

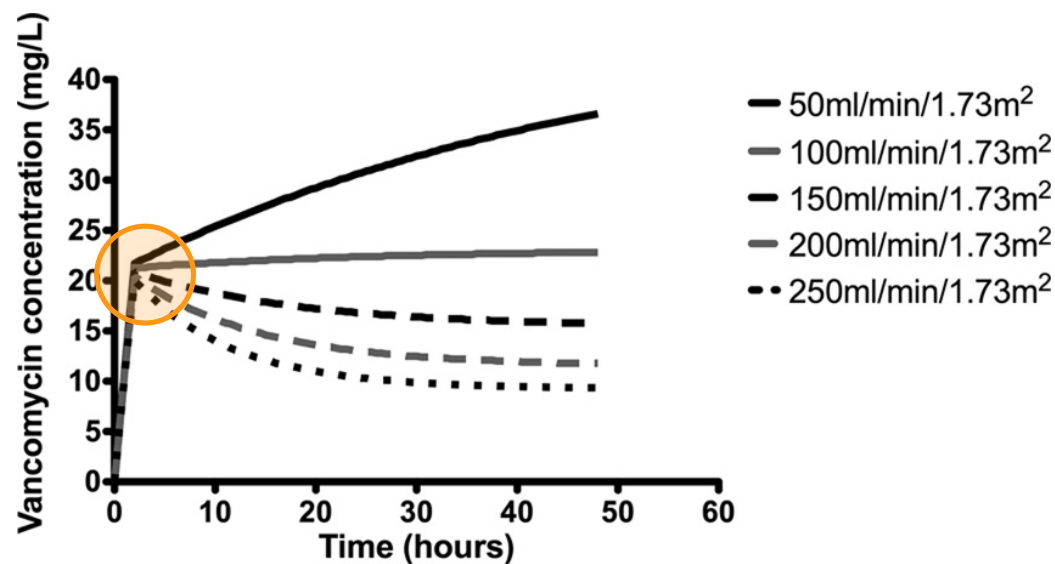
Si CMI $\leq 1\text{mg/L}$	$C_{\min} \geq 15\text{mg/L}$ $AUC/CMI > 400$
----------------------------	--

- ▶ Intérêt majeur de la perfusion continue



Situation particulière : DFG altéré

- ▶ La dose de charge garde toute son importance ++
 - Peu de modification du Vd lié à l'insuffisance rénale
 - Atteindre les taux thérapeutiques le + vite possible

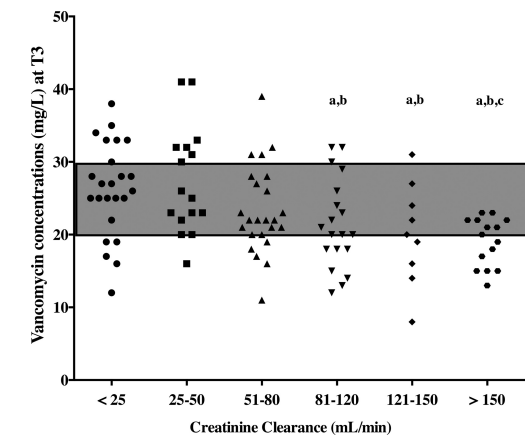
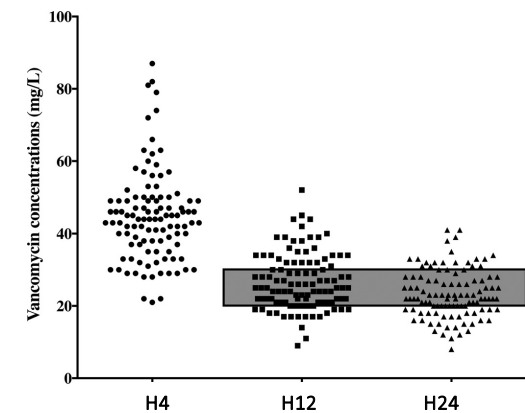


Situation particulière : DFG altéré

- ▷ Perfusion continue à privilégier ++

CrCL, L/minute	Daily dose
>150	45 mg/kg
120 to 150	40 mg/kg
80 to 120	35 mg/kg
50 to 80	25 mg/kg
25 to 50	14 mg/kg
<25 or oliguria	7 mg/kg

Roberts, AAC 2011
Cristallini, AAC 2016



Surveillance des taux plasmatiques

Fraction libre des antibiotiques

- Forme **ACTIVE** = forme **LIBRE**
- **Comparaison directe** avec les seuils de **4-8 x CMI**
- Risques importants de sous-dosages pour les antibiotiques avec une faible liaison aux protéines plasmatiques
- **Intérêt** si recherche de diffusion dans les **compartiments profonds** (SNC, tissus etc,..)

Barrières au STP

- **Disponibilité du STP** : délai de rendu trop important
- Nécessité d'une **interaction proche** avec le **pharmacologue**
- **Cibles optimales** non consensuelles
- **Difficultés pratiques** à appliquer une stratégie encore trop théorique
- **Cout-efficacité** non démontrée pour les β -lactamines (versus aminosides, vancomycine)
 - Probablement en relation avec le délai de rendu trop long
 - Résultats de l'étude DOLPHIN (essai multicentrique randomisé) attendus

Surcoût du STP

- Evaluation du surcout lié à l'atteinte de la cible thérapeutique ou « Target attainment »

TABLE 3. Daily ICU Costs Split by Cost Category

Categories	Target Attainment (N = 50)		Target Nonattainment (N = 29)		<i>P</i>	
	Median	IQR1–IQR3	Median	IQR1–IQR3	Mann–Whitney <i>U</i> Test	Bootstrapped <i>t</i> test
Total	€2.680	2.420–3.290	€2.700	2.930–3.370	0.95	0.95
Variable	€1.080	889–1.630	€1.090	783–1.570	0.76	0.80
Fixed admission	€1.790	1700–1.880	€1.820	1.760–1.890	0.33	0.90
Consultation	€98.3	57–163	€111	68–242	0.42	0.25
RRT	€0	0–0	€0	0–0	0.06	<0.01
Bedside procedures	€48.9	19.1–98.1	€52.9	28.9–83.9	0.85	0.97
Laboratory diagnostics	€181	141–232	€164	134–217	0.38	0.66

Quand et comment faire un « bon » dosage pharmacologique des antibiotiques?

- Indispensable de **renseigner les horaires** de dernières prises et de prélèvement
- Pour la prescription:
 - **Ne pas se fier à la seule notion du terme « Résiduelle »** dont l'interprétation peut fluctuer
 - Préciser l'horaire de prélèvement ou le moment
- **Efficacité/Toxicité** : idéalement résiduelle (dans les 30min qui précèdent la prochaine administration)
- **Si galénique orale écrasée** : nécessité d'évaluer la **bonne absorption intestinale**
→ **cinétique d'absorption**

Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper[#]

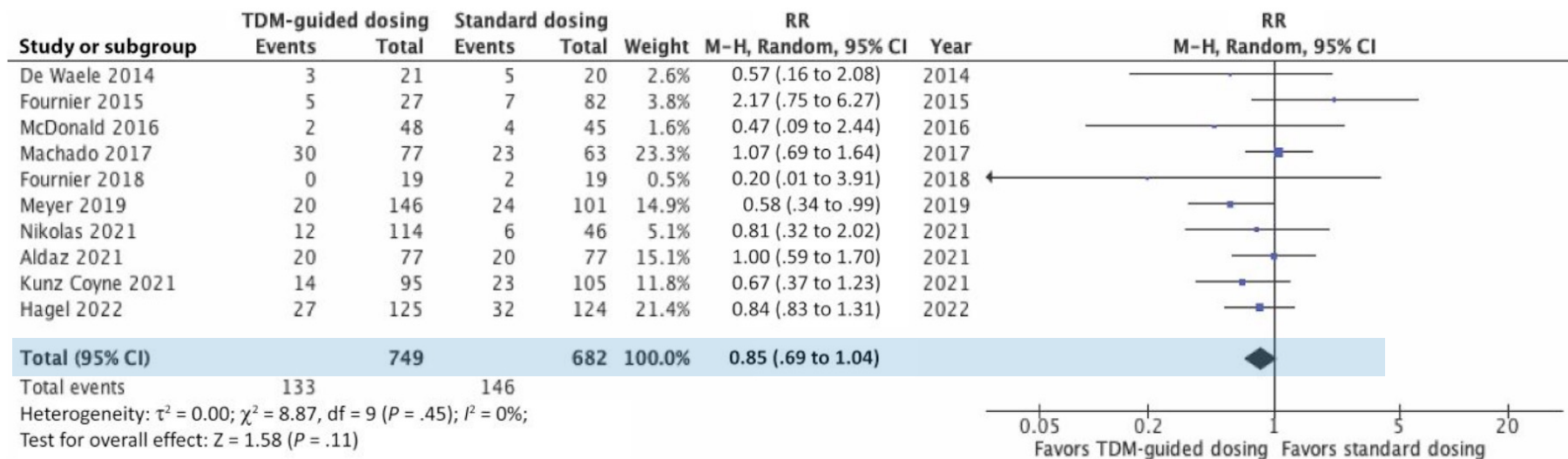


Table 4 Recommendations for therapeutic drug monitoring (TDM) for antibiotics, antifungals and antivirals in critically ill patients^a

Antibacterials	TDM recommendation, suggested TDM sampling and targets in critically ill patients
Beta-lactams	TDM recommendation by Panel: "YES"
Aminoglycosides	TDM recommendation by Panel: "YES"
Linezolid	TDM recommendation by Panel: "YES"
Vancomycin	TDM recommendation by Panel: "YES"

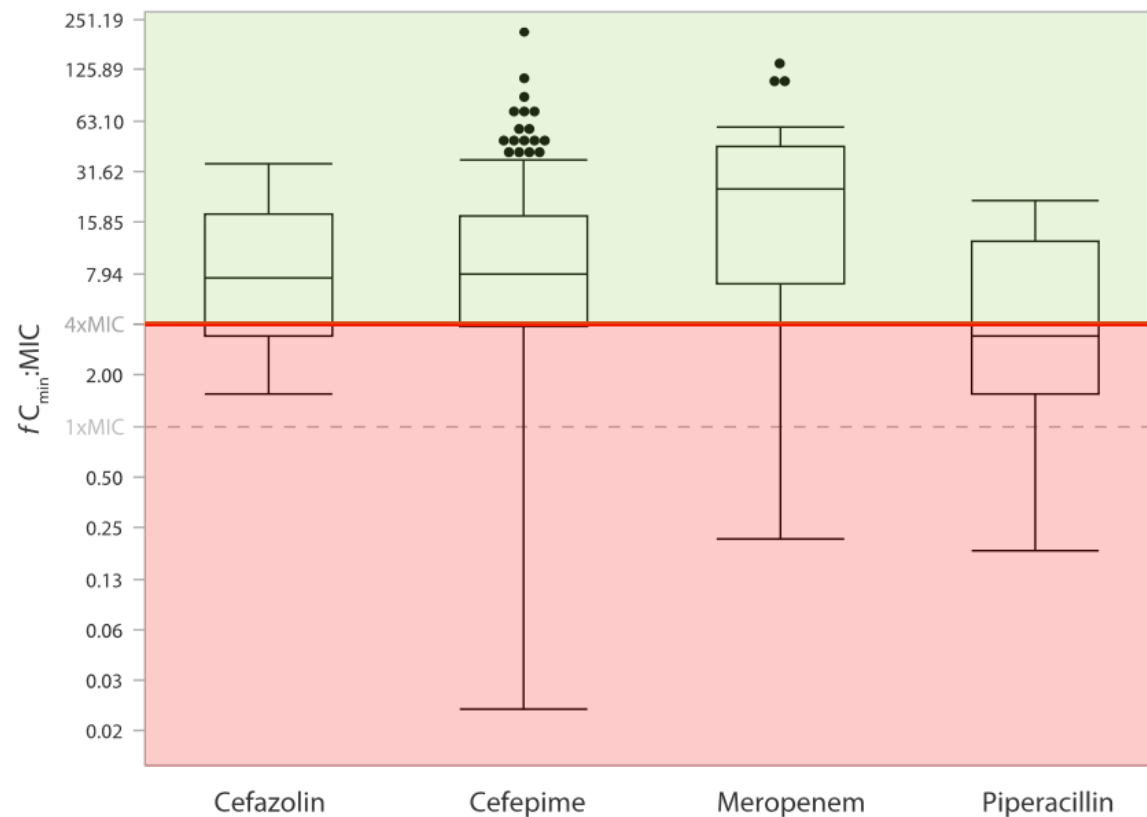
Antibacterials	TDM recommendation, suggested TDM sampling and targets in critically ill patients
Fluoroquinolones	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"
Co-trimoxazole	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"
Daptomycin	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"
Colistin	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"

Surveillance des taux plasmatiques?



Pas d'effet sur la mortalité !

Surveillance des taux plasmatiques?



206 patients de réanimation

75% sont dans la cible thérapeutique

Surveillance des taux plasmatiques?

	<i>Value</i>		
	<i>n</i>	<i>MIC</i>	CC : EB / Pyo
<i>β-lactams</i>			
<i>Piperacillin/tazobactam</i>	41	2 {0.85–4} (0.2;256)	CC : 8 / 16
<i>Cefepime</i>	22	0.1 {0.0395–1} (0.023;4)	CC : 4 / 8
<i>Ceftazidime</i>	9	1.5 {0.8–13} (0.1;256)	CC : 4 / 8
<i>Imipenem</i>	9	0.35 {0.2–2.62} (0.1;32)	CC : 4 / 4
<i>Meropenem</i>	8	0.2 {0.043–1.05} (0.023;32)	CC : 8 / 8

MIC, minimal inhibitory concentration. Data are presented as median {IQR} (min;max) or n (%).

Et des CMI très loin des concentrations critiques +++

Que retenir ?

1. Attention aux **modifications PK** propres à la réanimation
2. **Sous dosages fréquents**
3. **Optimisation** de l'antibiothérapie par :
 - Augmentation des doses
 - Perfusion adaptée aux caractéristiques pharmacodynamiques
4. **TDM** : Adapter doses selon concentrations mesurées
5. Ne pas hésiter à **contacter** votre service de **Pharmacologie** !



Merci de votre
attention

