

Optimiser les anti-infectieux chez les patients en épuration extra-rénale

Pr Alexandre Boyer, MIR, CHU Bordeaux

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

- OUI NON
- OUI NON
- OUI NON
- OUI NON
 - 4 Living Biotech SAS, Plerixafor dans la covid (antagonist du CXCR4 et CXCL12.)

Quelques rappels importants (1)

- 64% des patients ont des ATB durant leur séjour en réanimation
- Deuxième service prescripteur au sein de l'hôpital
- >1500 doses délivrées journalières/1000 journées d'hospitalisation

Acute kidney injury

Claudio Ronco, Rinaldo Bellomo, John A Kellum

Lancet 2019

AKI 10-15% de toutes les hospitalisations
60 % des patients en réanimation

10% EER

Quelques rappels importants (3)

Facteurs de variation

Pour obtenir la concentration efficace (premières doses)

Pour obtenir la concentration d'équilibre (élimination)

FACTEURS liés aux médicaments

- . Poids moléculaire
- . Volume de distribution
- . Fixation protéique
- . Coefficient de partage (hydrophile/Lipophile)
- . % de métabolisme rénal
- . Charges moléculaire

FACTEURS liés aux patients

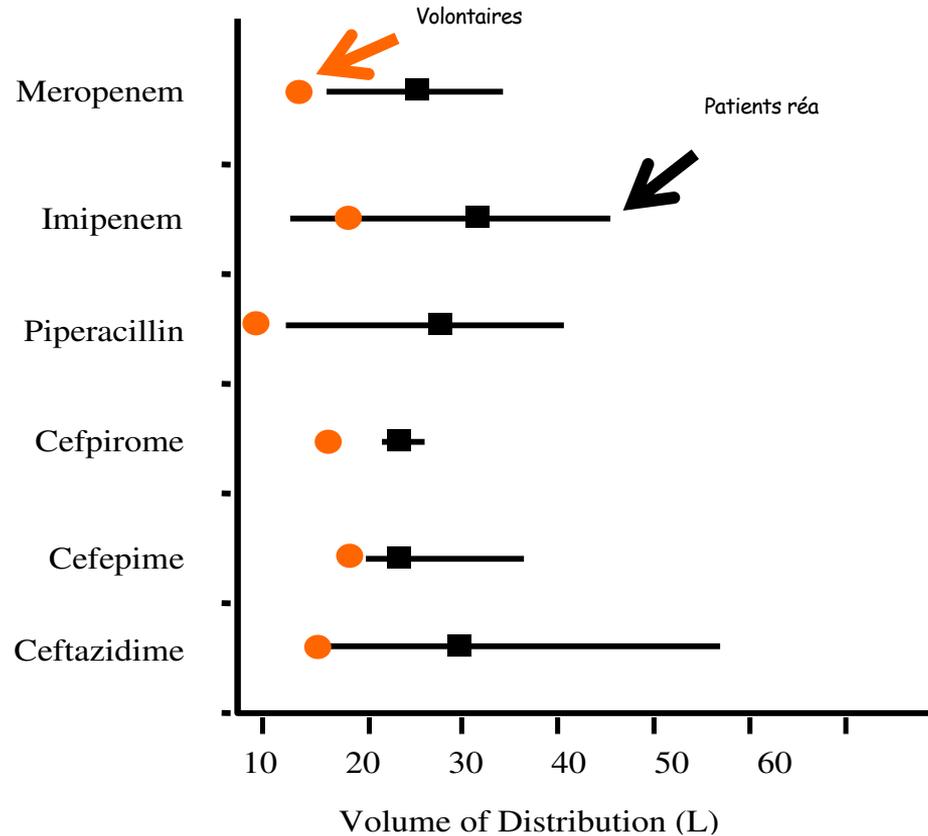
- . Augmentation du volume de distribution
- . pH
- . Héparinothérapie / AG nutrition
- . Albuminémie
- . Clairances résiduelles

FACTEURS liés à la techniques

- . Continue / Intermittent
- . Convectif et/ou Diffusif
- . Pré et/ou Post dilution
- . Qs / Qd / Quf
- . Type de membrane :
 - . Taille des pores
 - . Perméabilité hydrique
 - . Capacité Adsorption
 - . Surface d'échange
 - . Age du filtre
 - . Charges membranaire

Variabilité Vd (1)

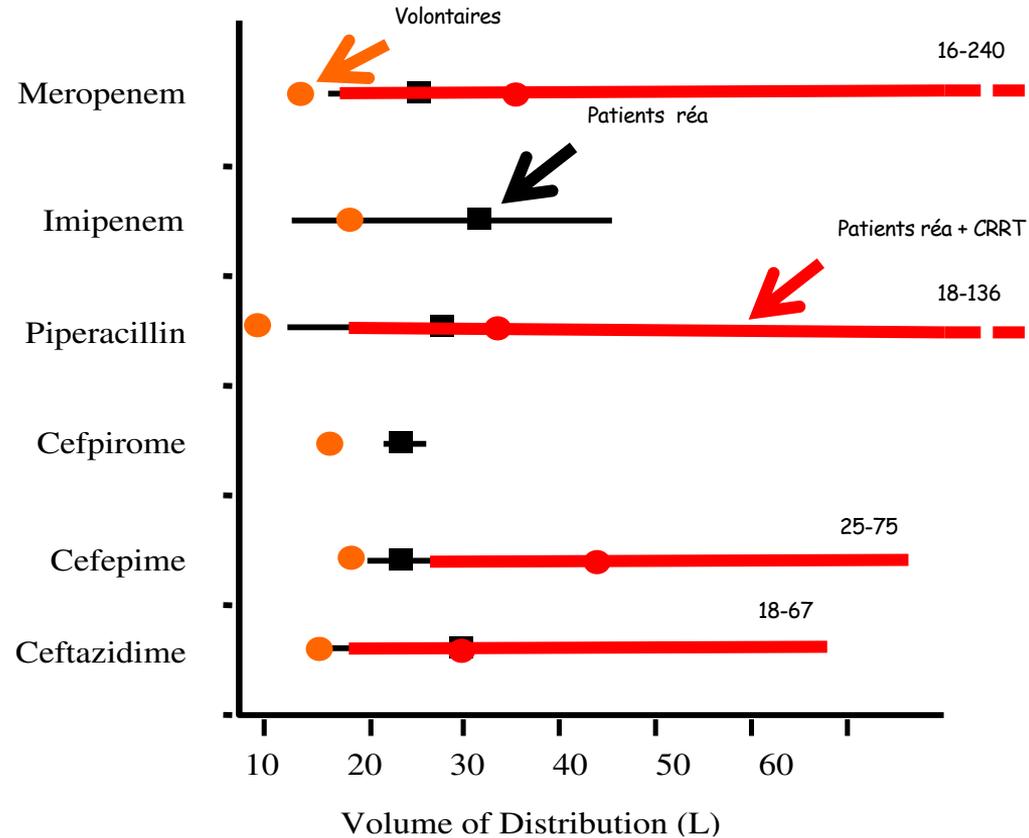
Goncalves-Pereira et al.
Critical Care 2011



Variabilité Vd (2)

Goncalves-Pereira et al.
Critical Care 2011

Seyler et al.
Critical Care 2011



Elimination

Burger et al.
JAC 2018

Table 6. PTA for achieving 100% $fT_{>MIC}$ for different simulated meropenem dosing regimens in 70 kg patients as a function of renal creatinine clearance

CL _{CR} (mL/min)/dosing regimen	PTA (%) of 100% $fT_{>MIC}$ at the indicated MIC (mg/L)									
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
15 to <30 mL/min										
0.5 g q8h	100	99.9	99.6	99.4	98	90.7	63.5	22.2	2.2	0
1.5 g q12h	100	100	100	99.6	97.5	92.5	79.4	48.3	14.7	1.1
30 to <60 mL/min										
1 g q12h	99.7	98.8	95.7	89.4	76.3	51.4	24.9	6.1	0.7	0
2 g q12h	99.9	99.4	98.7	96.6	89.5	75.4	49.8	24.1	6.1	0.7
60 to <90 mL/min										
1 g q8h	99.9	99.4	96.9	91.3	79.4	53.8	22.5	4.1	0.2	0
2 g q8h	100	100	99.8	97.8	92.5	79.4	52.8	20.6	4	0.1
90 to <130 mL/min										
1 g q8h	99.2/99.81 ^a	96.2/98.1 ^a	89.5/94.4 ^a	75.5/83.1 ^a	53.1/60.8^a	27.3/34.1 ^a	6.4/9 ^a	0.8/1.2 ^a	0/0 ^a	0/0 ^a
2 g q8h	99.4/100 ^a	98.3/99.4 ^a	95.8/97.7 ^a	89.3/93.4 ^a	73.3/80.9^a	49/58.5 ^a	26.7/34.4 ^a	6.4/9.4 ^a	0.8/1.1 ^a	0/0 ^a
1.5 g q6h	100/100 ^a	99.9/100 ^a	99.5/99.9 ^a	95.6/98.6 ^a	85.3/92.3^a	67.1/76.9 ^a	37.5/48 ^a	12.7/17 ^a	1.8/2.9 ^a	0/0 ^a
1 g q4h	100/100 ^a	100/100 ^a	100/100 ^a	99.5/100 ^a	96/99.1^a	83/91.6 ^a	54.9/69.6 ^a	22.2/31.5 ^a	2.7/4.1 ^a	0.1/0.1 ^a
>130 mL/min										
1 g q8h	94.2/97 ^a	86.5/92.2 ^a	67.6/77.6 ^a	47.5/57.4 ^a	26.7/32.9^a	10.5/14.5 ^a	1.6/2.6 ^a	0.1/0.1 ^a	0/0 ^a	0/0 ^a
2 g q8h	98.2/99.1 ^a	94.9/97.5 ^a	85.5/92.1 ^a	71.2/78.9 ^a	50.1/60.9^a	27.1/36 ^a	8.1/12.3 ^a	1.1/2.4 ^a	0/0 ^a	0/0 ^a
1.5 g q6h	99.5/100 ^a	98.8/99.3 ^a	96.2/98.1 ^a	88/93.3 ^a	67.5/80.7^a	40.6/53.2 ^a	14.6/24.2 ^a	2.1/4.1 ^a	0/0.5 ^a	0/0 ^a
1 g q4h	100/100 ^a	100/100 ^a	99.4/100 ^a	97.1/99.1 ^a	87.3/95^a	65/79.7 ^a	33.2/47.7 ^a	8.4/13.7 ^a	0.4/0.7 ^a	0/0 ^a

101 patients ICU

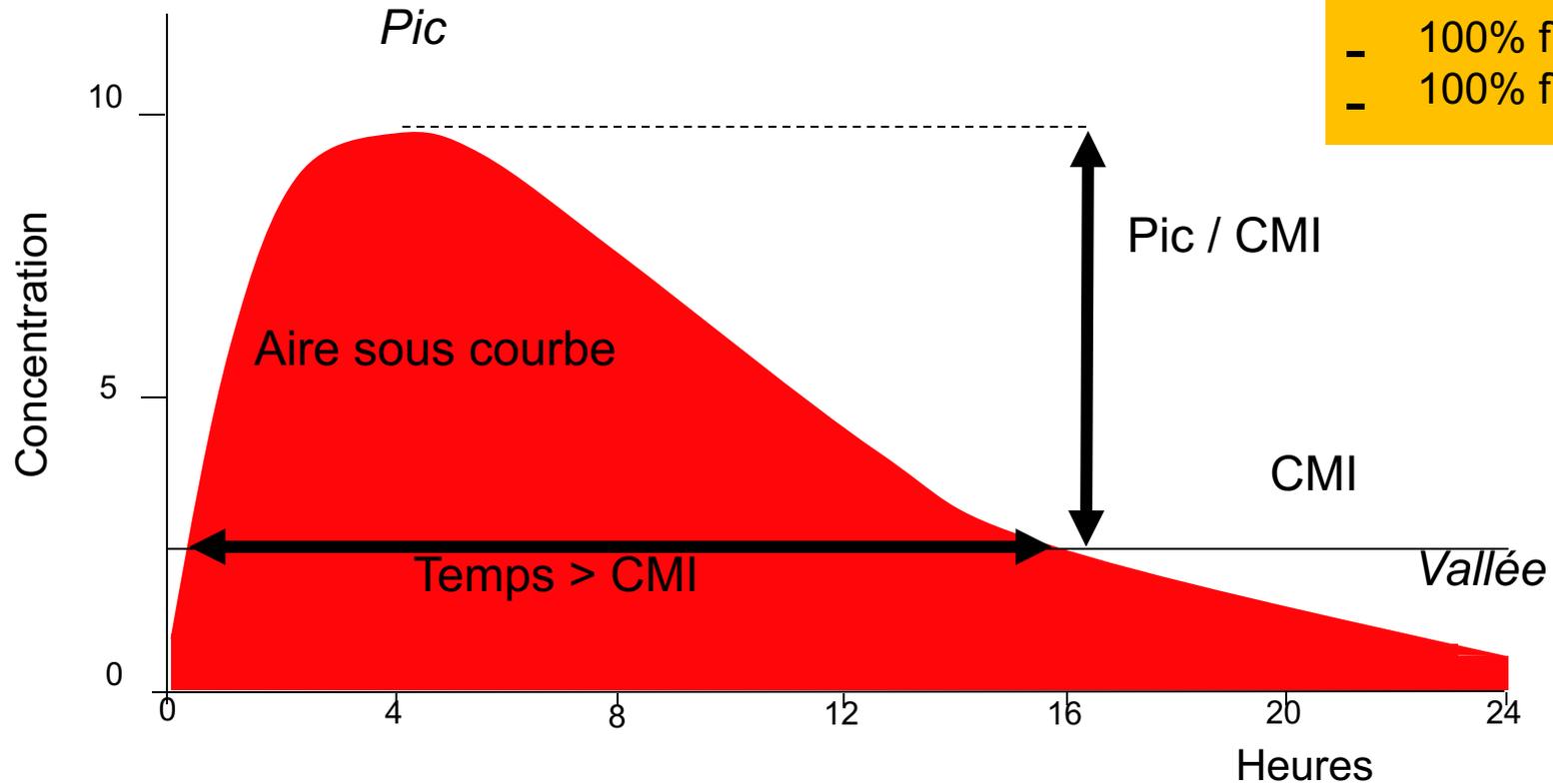
dosages
permettant de
construire un
modèle PK-PD

Les seuls patients
ou le dosage est
efficace sont en
insuffisance
rénale !

Quelques rappels importants (8)

Cible ?

- 100% $fT > MIC$
- 100% $fT > 4xMIC$



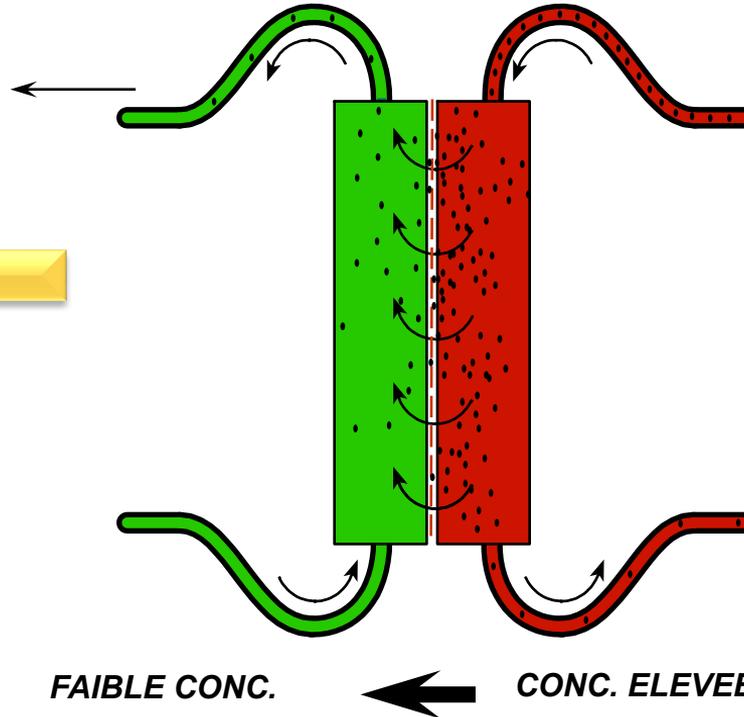
Quelques rappels importants (4)

Hémodialyse

DIFFUSION

$$CL_{UF} = SA * Q_D$$

Saturation de la membrane



Quelques rappels importants (5)

Hémofiltration

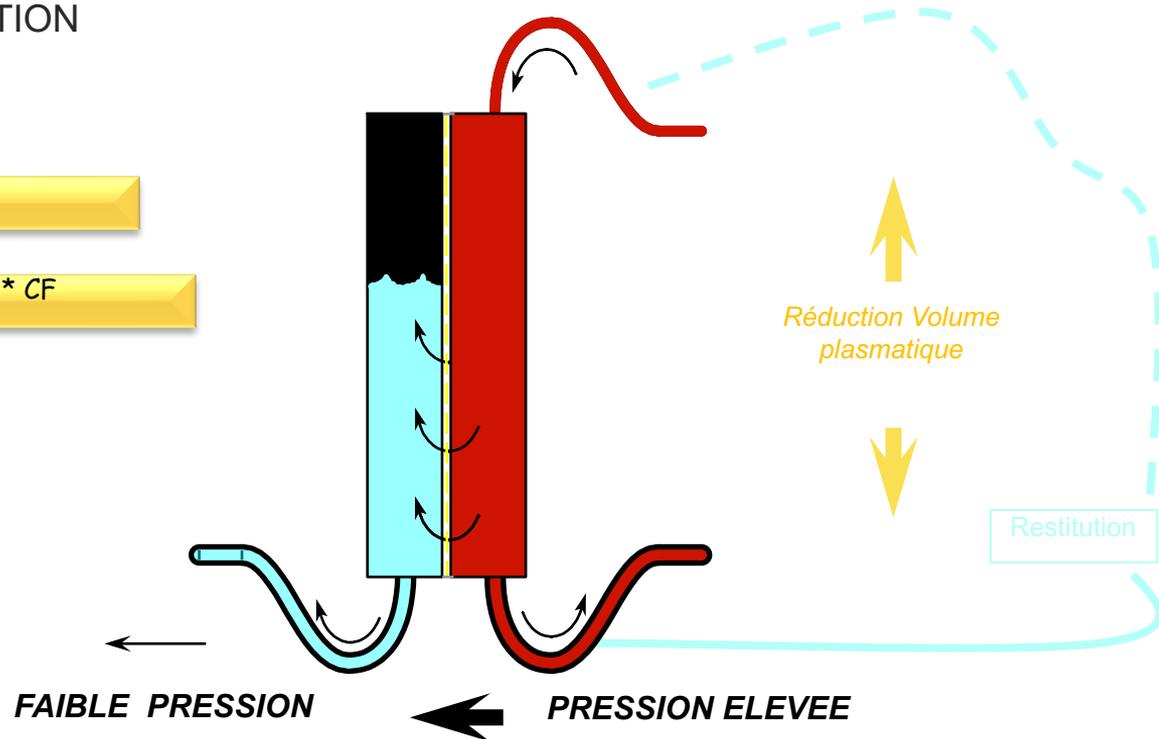
CONVECTION

Postdilution $CL_{UF} = SC * Q_{UF}$

Predilution $CL_{UF} = SC * Q_{UF} * CF$

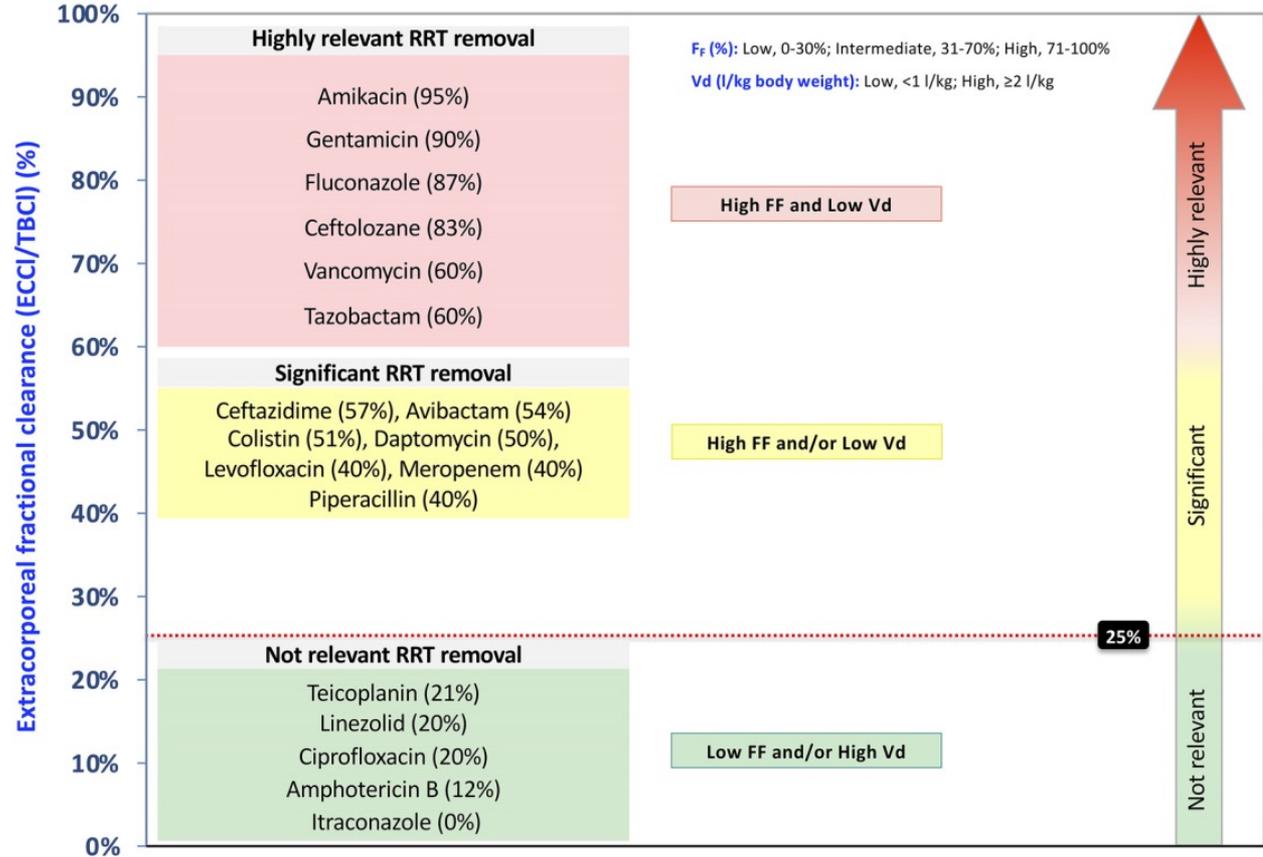
SC Sieving coefficient

Poids moléculaire: jusqu'à 1500 Da
toutes les fractions libres éliminées



Quelques rappels importants (7)

Pistolesi et al.
AAC 2021



En pratique (1)

Clinical Infectious Diseases 2021

MAJOR ARTICLE



The Effect of Renal Replacement Therapy and Antibiotic Dose on Antibiotic Concentrations in Critically Ill Patients: Data From the Multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy Study

Jason A. Roberts,^{1,2,3,4} Gavin M. Joynt,⁵ Anna Lee,⁵ Gordon Choi,⁵ Rinaldo Bellomo,⁶ Salmaan Kanji,^{7,8} M. Yugan Mudaliar,^{9,10} Sandra L. Peake,^{11,12,13}

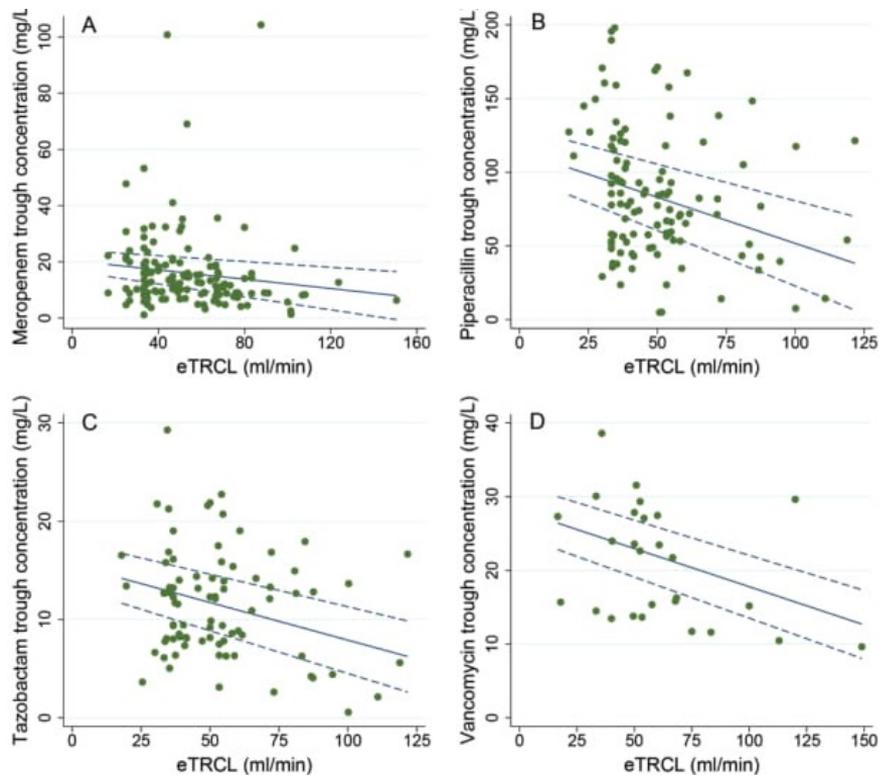
En pratique (2)

Roberts et al.
CID 2021

381 patients
Multicentriques

Il y'a une certaine logique

La vallée est corrélée à la
clairance totale = effluent machine
+ résidu de clairance rénale



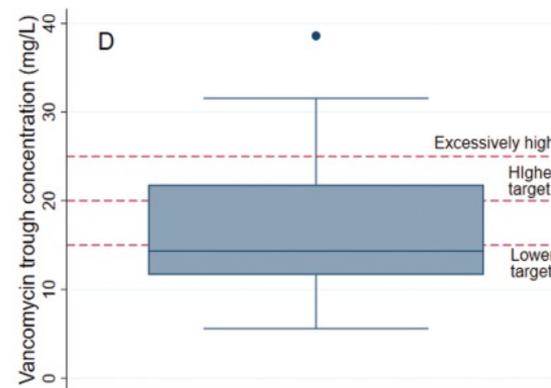
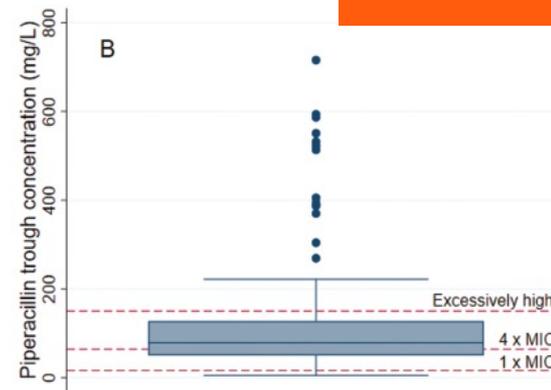
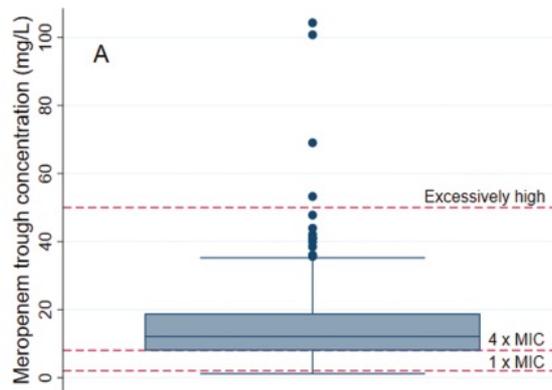
En pratique (3)

On ne sait pas bien ce qu'on fait !

Roberts et al.
CID 2021

Variabilité dans la
clairance totale
de 1 à 8

Variabilité dans la
dose totale journalière
de 1 à 8



J1



George L Drusano University of Florida , Gainesville

Infectious Diseases, Applied Mathematics

M.D.

48.02

First dose supremacy

Après la première dose

... voir après J1

Seuils de toxicités

Abdul-Aziz et al.
ICM 2020

Antibacterial class	Clinical PK/PD threshold for toxicity
Aminoglycosides	
Amikacin	$C_{\min} > 5 \text{ mg/L}^a$
Gentamicin/tobramycin	$C_{\min} > 1 \text{ mg/L}^a$
Beta-lactams	
Carbapenems	$C_{\min} > 44.5 \text{ mg/L}^b$
Cephalosporins	$C_{\min} > 20 \text{ mg/L}^c$
Penicillins	$C_{\min} > 361 \text{ mg/L}^d$
Co-trimoxazole	Unclear
Daptomycin	$C_{\min} > 24 \text{ mg/L}^e$
Fluoroquinolones	Unclear
Glycopeptides	
Teicoplanin	Unclear
Vancomycin	$AUC_{0-24} > 700 \text{ mg h/L}^f$ $C_{\min} > 20 \text{ mg/L}^f$
Linezolid	$AUC_{0-24} > 300^g$ $C_{\min} > 7^g$
Polymyxins	
Colistin	$C_{\min} > 2.4 \text{ mg/L}^f$
Polymyxin B	$AUC_{0-24} > 100^f$

Aminoglycosides (1)

Hydrophile

Petit Vd

Filtration importante avec SC/SA autour de
0,9

CL_{EC} 95%

Concentration dépendant

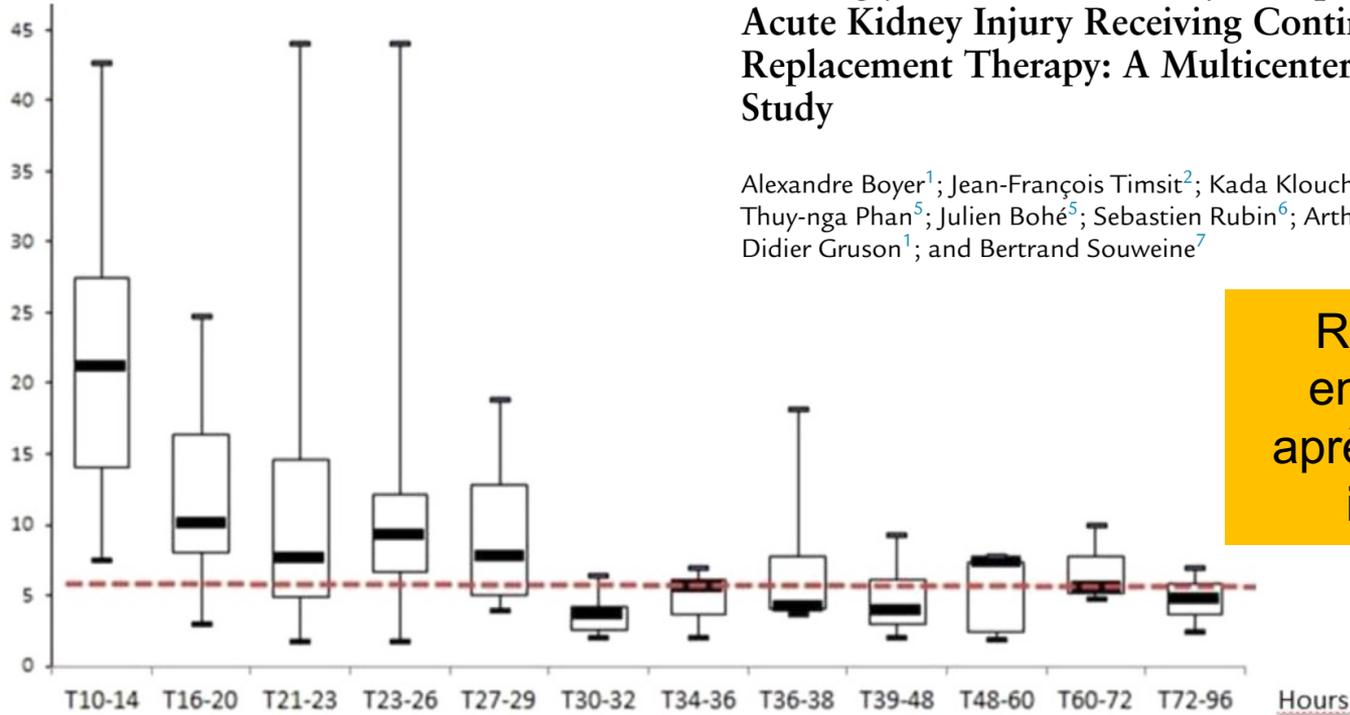
Toxicité liée à la surface d'exposition (AUC
ou vallée)

Même dose mais en allongeant l'intervalle

Aminoglycosides (2)

n=104 patients

$C_{intermediate}$ and C_{min}



Clin ther 2020

Aminoglycosides in Critically Ill Septic Patients With Acute Kidney Injury Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: A Multicenter, Observational Study

Alexandre Boyer¹; Jean-François Timsit²; Kada Klouche³; Emmanuel Canet⁴; Thuy-nga Phan⁵; Julien Bohé⁵; Sebastien Rubin⁶; Arthur Orieux⁶; Alexandre Lautrette⁷; Didier Gruson¹; and Bertrand Souweine⁷

Réinjection
environ 30h
après première
injection

Piperacillin-tazobactam (1)

Hydrophile

Petit Vd

Filtration correcte avec SC/SA 0,8

CL_{EC} 40/60%

Temps dépendant

Même dose avec ajustement de l'intervalle

Piperacillin-tazobactam (2)

Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis

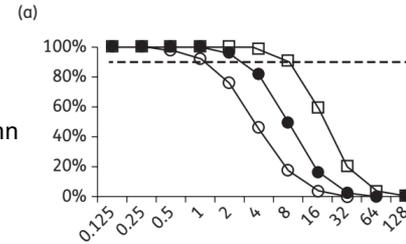
Eduardo Asín-Prieto^{1,2}, Alicia Rodríguez-Gascón^{1,2}, Iñaki F. Trocóniz³, Amaia Soraluze^{1,2}, Javier Maynar⁴, José Ángel Sánchez-Izquierdo⁵ and Arantxazu Isla^{1,2*}

JAC 2014

- 16 patients ICU avec CVVH (réglage standard)
- 21 bactéries avec CMI variables (2-64)
- Comparaison avec patients à cl créat normale ou diminuée

Pip-taz 4g dose de charge
puis 4g /4-6-8h

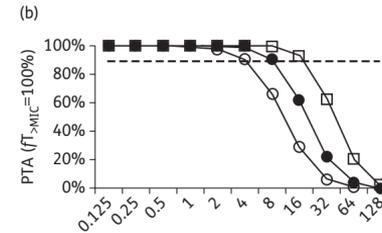
CLcr 100ml/mn



(d)

PTA (%)	MIC (mg/L)				
	1	2	4	8	16
4 g q4 h	100	100	99	91	60
4 g q6 h	99	96	82	49	16
4 g q8 h	92	76	46	17	3

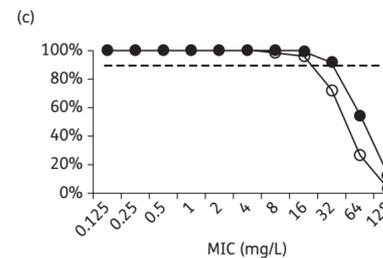
CLcr 50 ml/mn



(e)

PTA (%)	MIC (mg/L)				
	2	4	8	16	32
4 g q4 h	100	100	100	93	63
4 g q6 h	100	99	91	62	22
4 g q8 h	98	91	66	29	6

CLcr 10ml/mn



(f)

PTA (%)	MIC (mg/L)				
	4	8	16	32	64
4 g q6 h	100	100	100	92	55
4 g q8 h	100	100	96	72	27

Piperacillin-tazobactam (3)

Impact of renal replacement modalities on the clearance of piperacillin-tazobactam administered via continuous infusion in critically ill patients

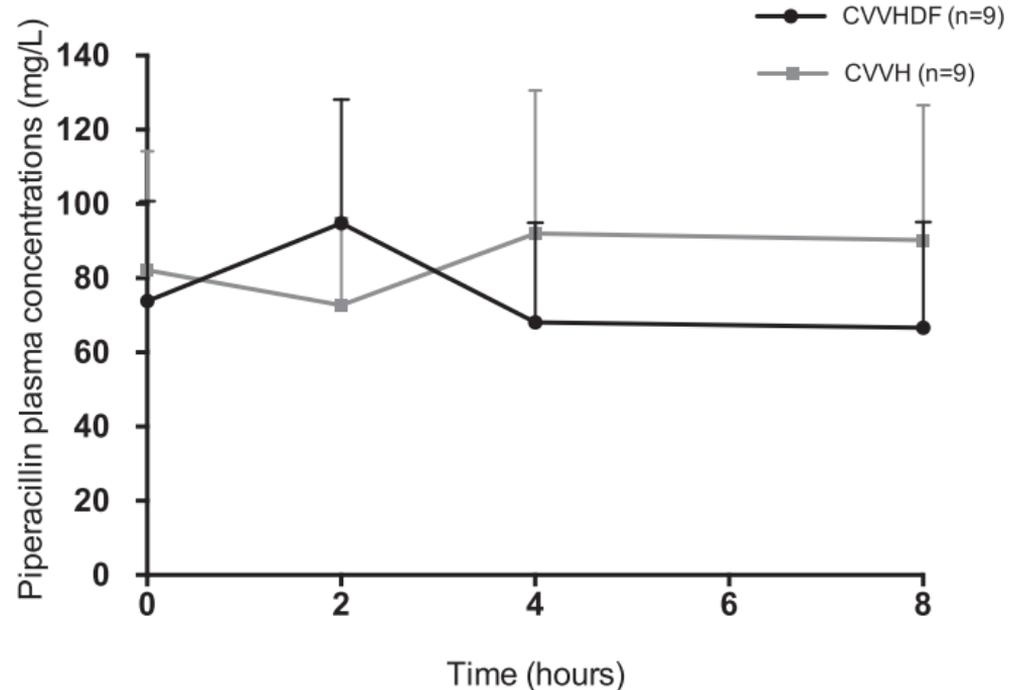
Claire Roger ^{a,b,*}, Menino O. Cotta ^{b,c,e}, Laurent Muller ^a, Steven C. Wallis ^b, Jeffrey Lipman ^{b,c,d}, Jean-Yves Lefrant ^a, Jason A. Roberts ^{b,c,d,e}

Cible 100% fT>MIC
Obtention de la cible pour CMI 16mg/l = 100% dans les 2 modalités

IJAA 2017

N= 12 patients ICU
Réglages standard de CVVH et CVVHDF

Dose de charge 4g
IVSE 500mg/h (= 4g/8h)



Piperacillin-tazobactam (4)

Donc 4g/8h
Sauf si on vise des CMI à 32 ou 64 (/6h)

Meropenem (1)

Hydrophile
Petit Vd
Filtration correcte avec $SC/SA > 0,9$
 $CL_{EC} 40$
Temps dépendant

Ajustement dose avec ajustement de l'intervalle

Meropenem (2)

Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life-threatening infections

Raphaël Burger^{1,2*†}, Monia Guidi^{3,4†}, Valérie Calpini⁴, Frédéric Lamoth^{2,5}, Laurent Decosterd³, Corinne Robatel³, Thierry Buclin³, Chantal Csajka^{3,4‡} and Oscar Marchetti^{2,6‡}

JAC 2018

N= 101 patients ICU avec 49 en CVVHDF

30% choc septique

127 bactéries avec CMI

Modèle Monte Carlo

Filtration rate/dosing regimen	PTA (%) of 100% $fT_{>MIC}$ at the indicated MIC (mg/L)									
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
1000 to <2000 mL/min										
1 g q12h	100	100	99.4	96.9	90.4	75.6	47	14.8	1.6	0.1
1.5 g q12h	100	99.9	99.8	98.8	95.7	88.2	69.2	35.3	5.5	0.2
2000 to <3000 mL/min										
1 g q12h	99.5	98.8	97.7	94	84.8	64.7	32.7	7.1	0.3	0
1.5 g q12h	99.9	99.8	99.2	97.2	90.8	79.8	52.8	21.7	2.6	0
1 g q8h	100	99.9	99.7	99.1	97.7	90.4	68.9	33.3	5.3	0.1

1,5g/12h à 1g/8h

Cefepime (1)

Hydrophile

Petit Vd

Filtration correcte avec SC/SA 0,86/0,78

CL_{EC} 40 à 60%

Temps dépendant

Même dose sans ajustement de l'intervalle

Cefepime (2)

Dosage regimens

- 2g q12 over 30 min
- △ 2g q8 over 30 min
- + 2g q8 over 4 hr
- × 6g continuous

Cefepime Population Pharmacokinetics and Target Attainment in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy

● Mohammad H. Al-Shaer,^{a,b} ● Carolyn D. Philpott,^{c,d} Christopher A. Droege,^{c,d} Joshua D. Courter,^e Daniel P. Healy,^d Molly E. Droege,^{c,d} Neil E. Ernst,^{c,d} Eric W. Mueller,^{c,d} ● Charles A. Peloquin^{a,b}

AAC 2021

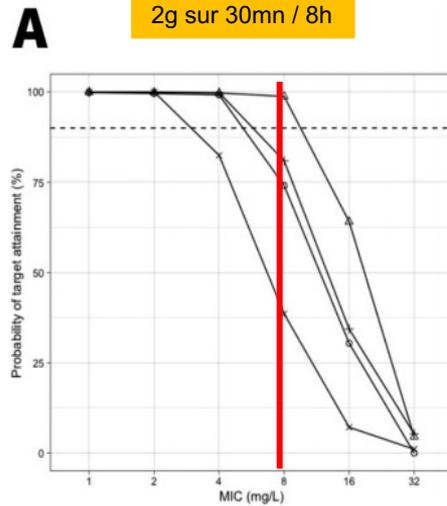
10 patients ICU

CVVH n=8

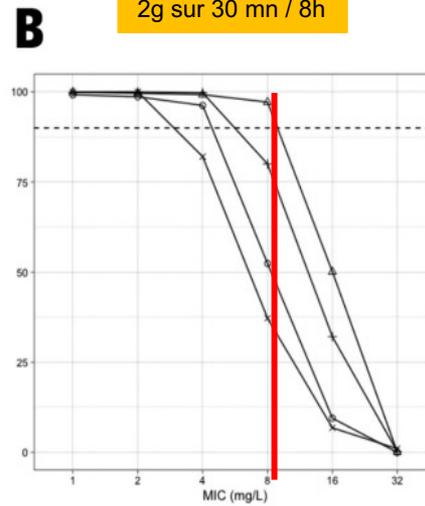
CVVHDF n=2

Pyo et enterobactéries

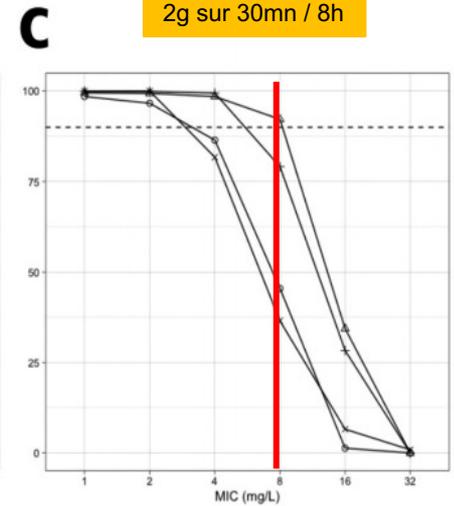
Modèle Monte Carlo



Débit d'effluent 20 ml/kg/h



Débit d'effluent 30 ml/kg/h



Débit d'effluent 40 ml/kg/h

Cefepime (3)

Donc 2g/8h sur 30mn
Si CMI < 16

Effets d'un monitoring

Economou et al. IJAA 2017

Table 2

Effect of indication for antibiotic therapy on the need for β -lactam antibiotic dose adjustment at the first therapeutic drug monitoring (TDM) level.

Indication for antibiotic therapy	TDM samples	Dose maintained	Dose increased	Dose decreased
Primary or secondary bacteraemia	46 (41%)	35 (76%)	4 (9%)	7 (15%)
Hospital-acquired pneumonia	25 (23%)	10 (40%)	5 (20%)	10 (40%)
Community-acquired pneumonia	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Wound prophylaxis post-trauma or post-operative	4 (4%)	1 (25%)	0 (0%)	3 (75%)
Meningitis	2 (2%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)
Skin and soft-tissue infection	4 (4%)	3 (75%)	0 (0%)	1 (25%)
Abdominal sepsis	18 (16%)	16 (89%)	0 (0%)	2 (11%)
Neutropenic sepsis	3 (3%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Urosepsis	8 (7%)	3 (38%)	2 (25%)	3 (38%)
Total	111 (100%)	72 (65%)	12 (11%)	27 (24%)

111 (100%)

72 (65%)

12 (11%)

27 (24%)

Au premier dosage

Dose augmentée

Dose réduite

Conclusions

- La variabilité intra et inter patients est énorme
- Les facteurs rentrant en jeu sont complexes
- J1 comme d'habitude
- Après J1: prédire individuellement à l'aide de modèle est une base de départ mais ne suffit pas
- Attention à efficacité ou toxicité

- Doser doser doser