

# Posologies fortes des $\beta$ -Lactamines

## Pour : les arguments PK/PD

Sylvain Goutelle

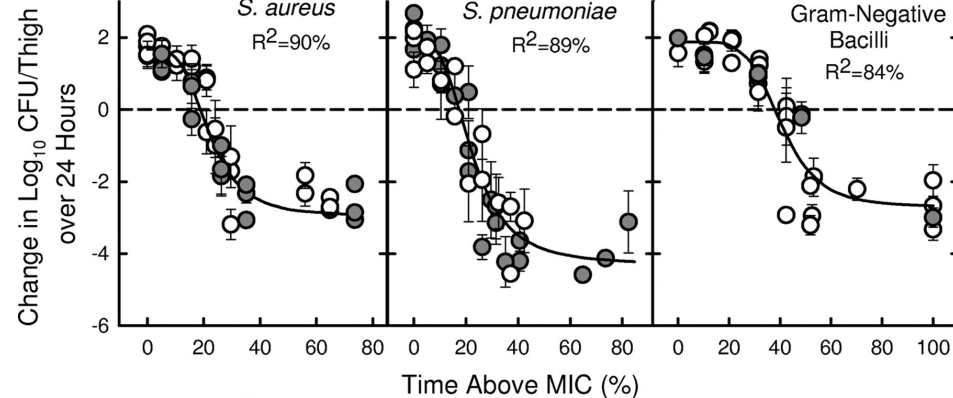
## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : participation à des symposia / board sans rémunération personnelle (Menarini, MSD, Pfizer, Shionogi)
- Intérêts indirects : aucun

# PK/PD des bêta-lactamines : les bases

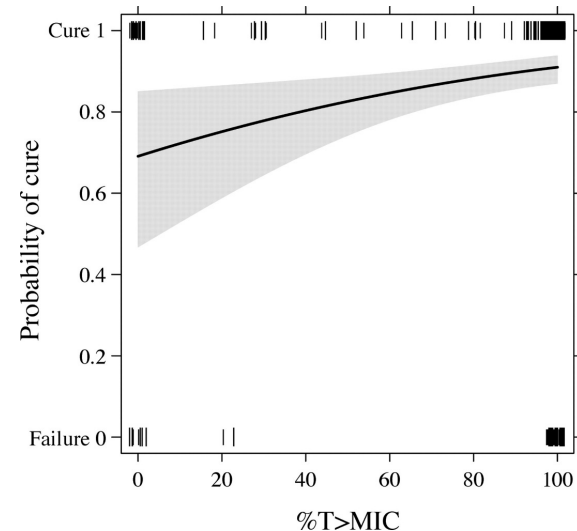
- Bactéricidie temps-dépendante
- Indice PK/PD :  $fT > MIC$  (concentration libre)
- Valeur cible de l'indice (EUCAST) :  $fT > MIC = 30-75\%$  selon la molécule
- Bonne corrélation à la réponse clinique

# PK/PD des bêta-lactamines : les bases



## Ceftobiprole – Modèle murin

*Craig & Andes, AAC 2008*



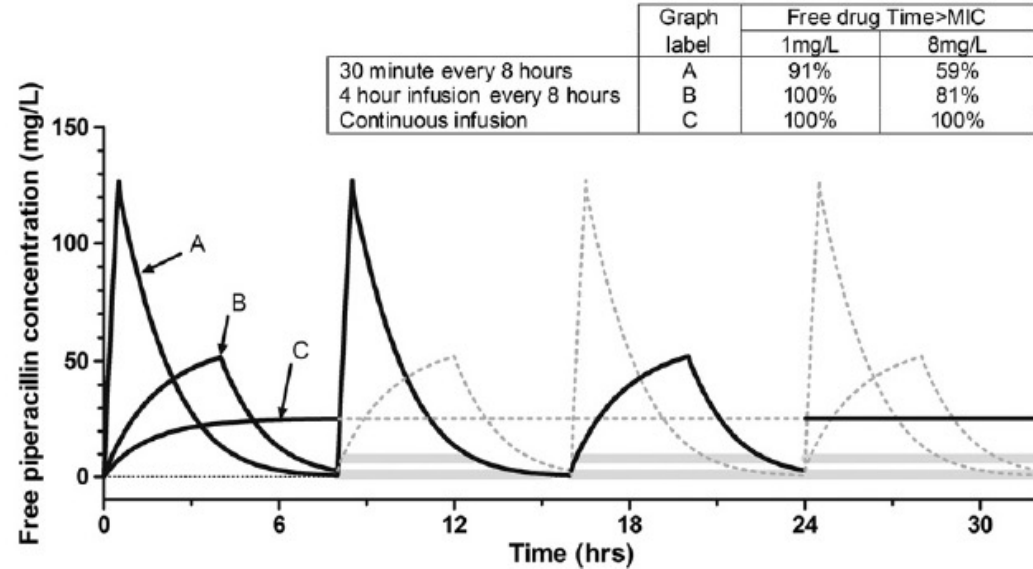
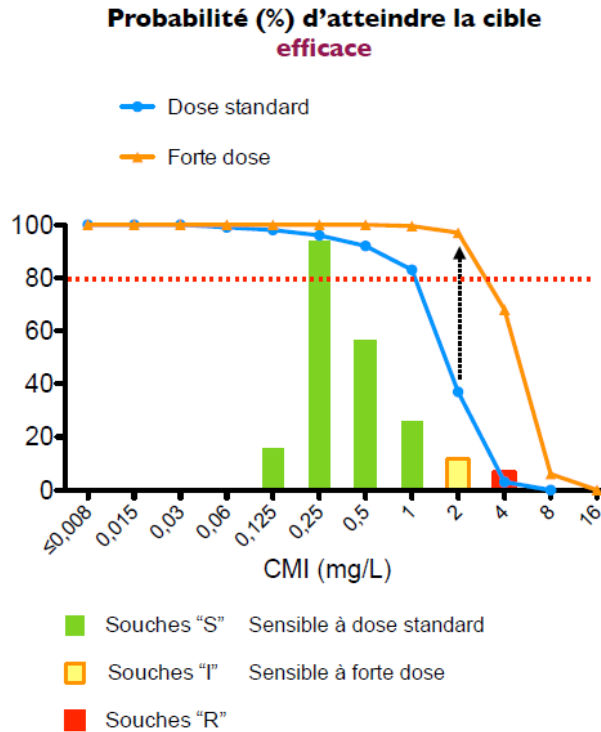
## Ceftobiprole - Peau et tissus mous

N = 309 patients

*Kimko et al. AAC 2009*

% T>MIC	No. (%) of clinical:		
	Cures	Failures	P value <sup>a</sup>
≥30	261 (91)	26 (9)	0.003
<30	15 (68)	7 (32)	

# Fortes posologies des bêta-lactamines: pourquoi ?

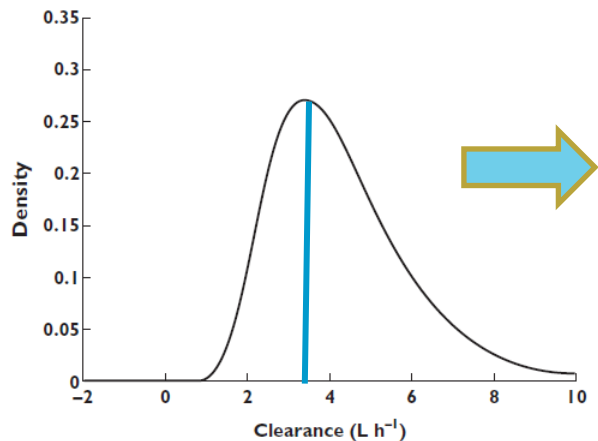


# Fortes posologies des bêta-lactamines: de quoi parle-t-on ?

## CA-SFM : Annexe 7

	Posologie standard	Forte posologie	Commentaire
Pipéracilline-tazobactam	<b>Perfusions courtes</b> : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	<b>Perfusions courtes</b> : objectif non atteignable	<b><i>Pseudomonas spp. et anaérobies stricts</i></b> : forte posologie uniquement.
	<b>Perfusions prolongées</b> : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	<b>Perfusions prolongées</b> : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	<b>Administration continue</b> : [8 g pipéracilline + 1 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	<b>Administration continue</b> : [12 g pipéracilline + 1,5 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	
Méropénème	1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	2 g toutes les 8 h en perfusions de 3 à 8 h	<b><i>Anaérobies stricts</i></b> : forte posologie uniquement.

# PK/PD, concentrations critiques et posologies



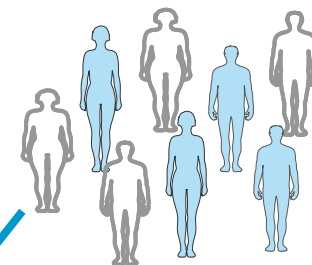
Tirage au sort

Paramètres PK

$CL_1, V_1$

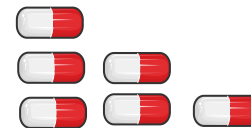
...

$CL_n, V_n$

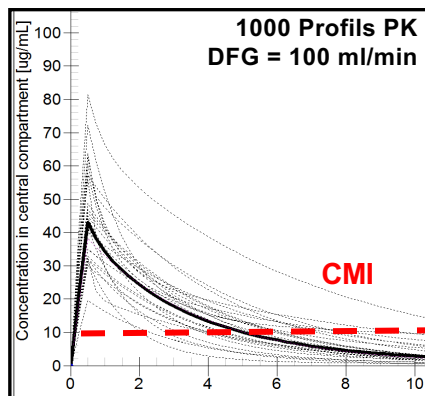
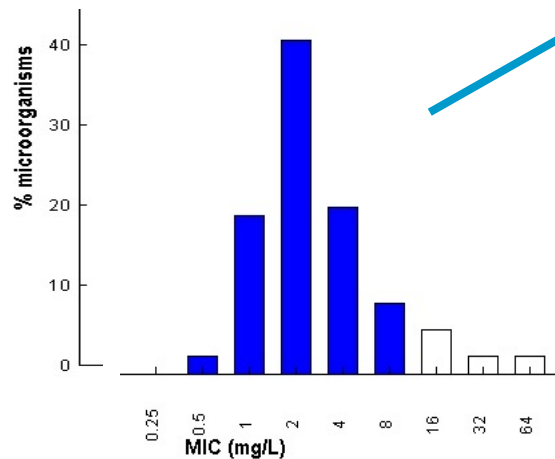


1000 patients virtuels

Schémas posologiques

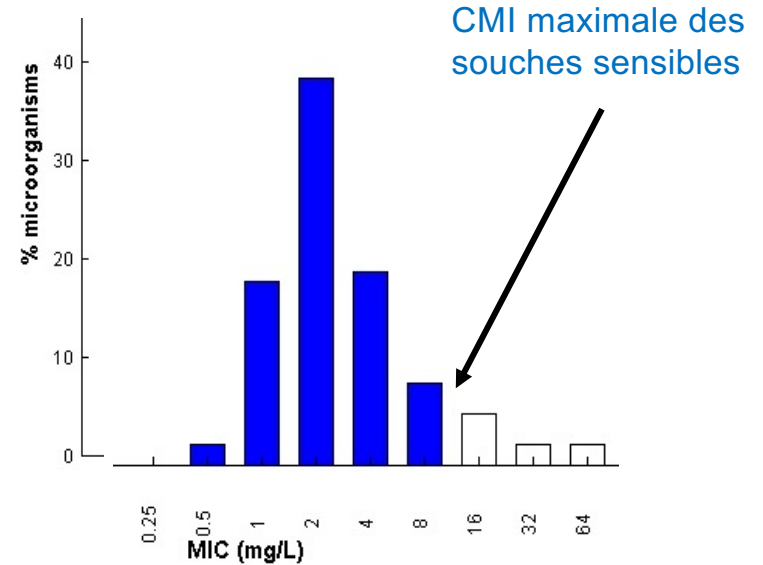
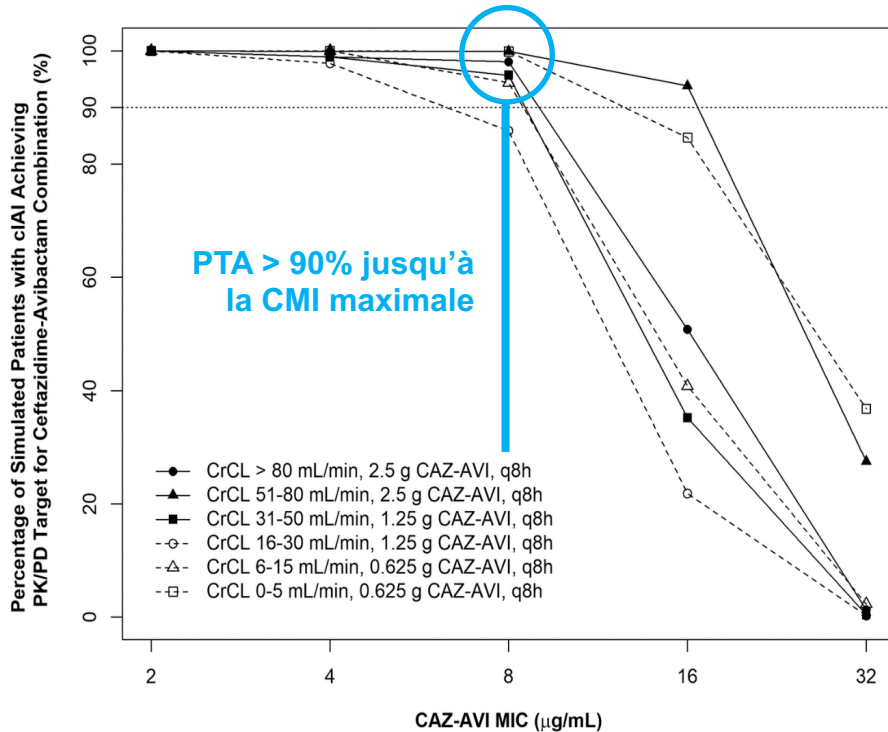


Modèle PK  
Distribution CMI  
Cible PK/PD



Probabilité d'atteindre  
la cible PK/PD =  
PTA

# PK/PD, concentrations critiques et posologies

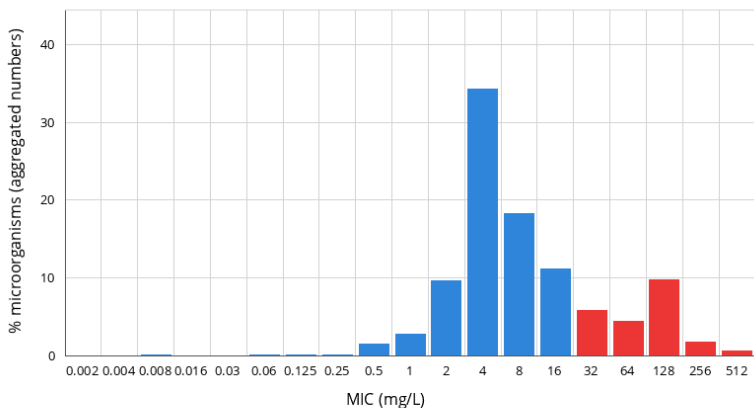




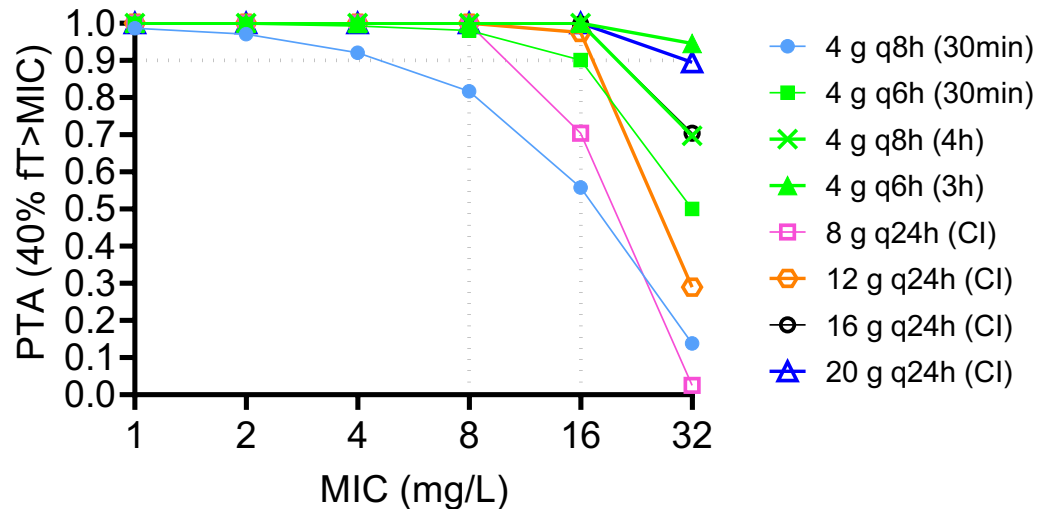
# Argument 1 : maximiser les chances de succès

Piperacillin-tazobactam / Pseudomonas aeruginosa  
International MIC distribution - Reference database 2023-05-31  
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



## Piperacillin

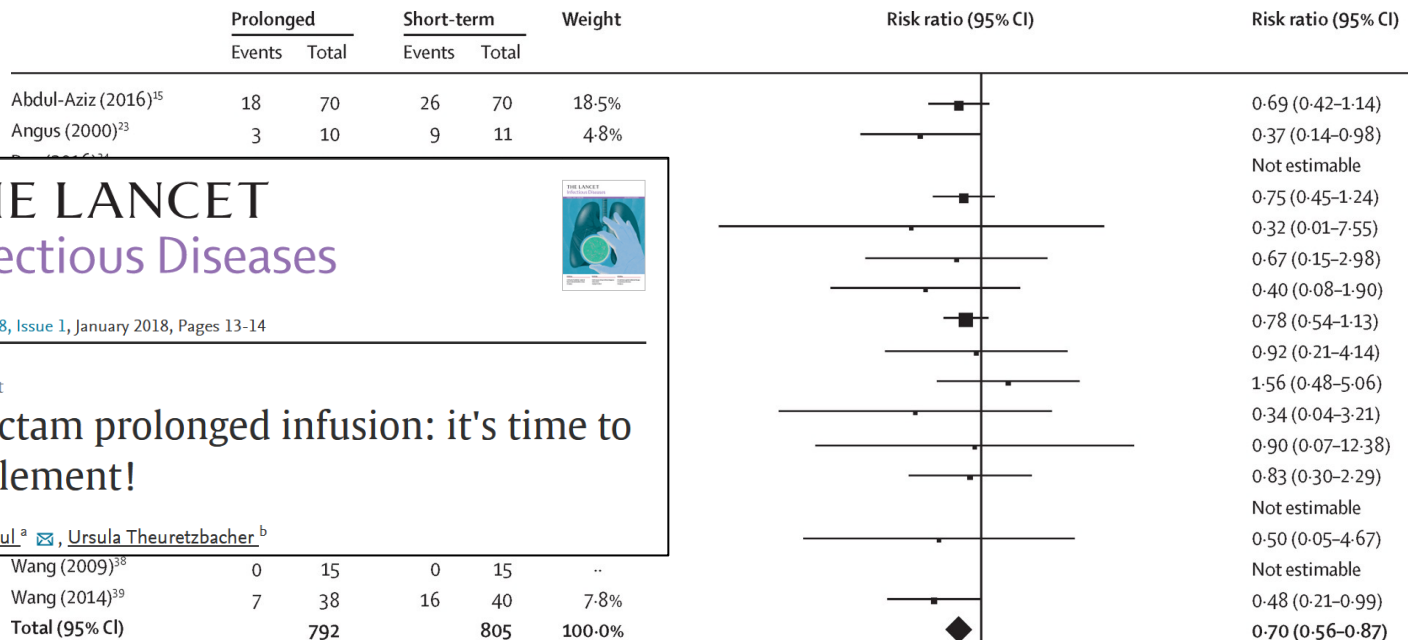


PTA cumulative pondérée

	4 g / 8h (30 min)	4 g / 6h (30 min)
<i>K. pneumoniae</i>	94%	99.5%
<i>P. aeruginosa</i>	85%	98%

# Argument 1 : maximiser les chances de succès

## Sepsis / beta-lactamines antipyocyaniques, perfusion longue (≥ 3h) ou courte (<1h) Mortalité toute cause (22 RCT)



### THE LANCET Infectious Diseases



Volume 18, Issue 1, January 2018, Pages 13-14

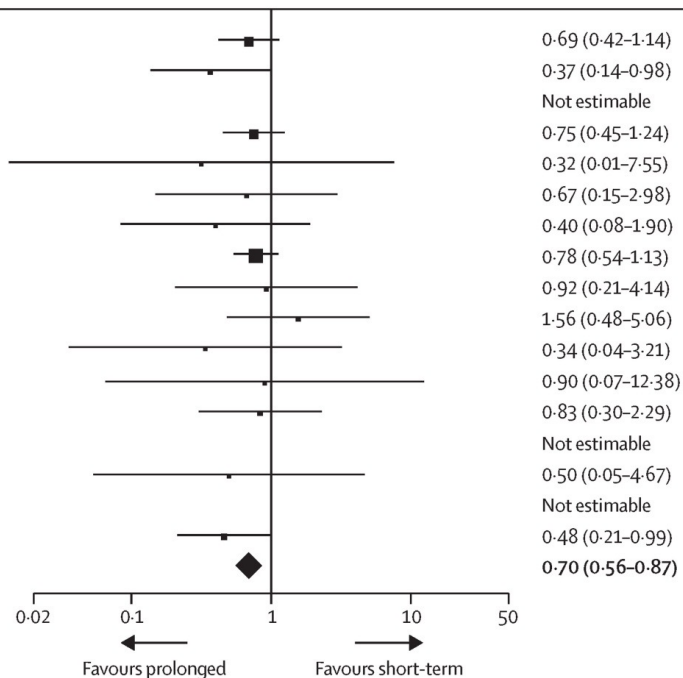
Comment

## β-lactam prolonged infusion: it's time to implement!

Mical Paul <sup>a</sup>, Ursula Theuretzbacher <sup>b</sup>

Wang (2009) <sup>38</sup>	0	15	0	15	..
Wang (2014) <sup>39</sup>	7	38	16	40	7.8%
<b>Total (95% CI)</b>		<b>792</b>		<b>805</b>	<b>100.0%</b>
<b>Total events</b>	<b>108</b>		<b>159</b>		

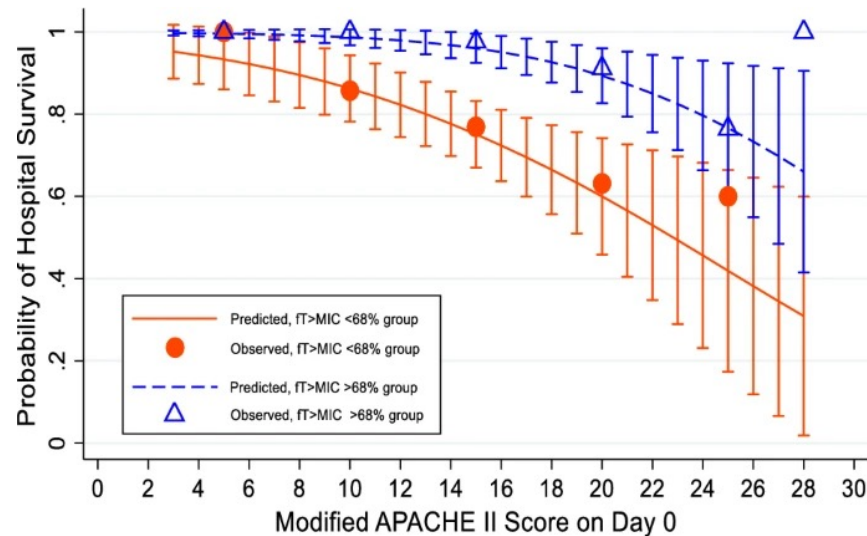
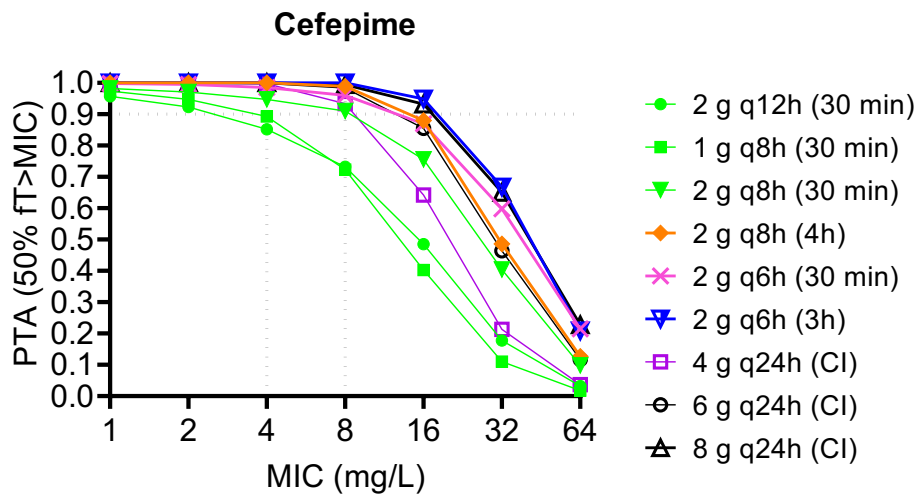
Heterogeneity:  $\tau^2=0.00$ ;  $\chi^2=6.47$ ,  $df=13$  ( $p=0.93$ );  $I^2=0\%$   
Test for overall effect:  $Z=3.25$  ( $p=0.001$ )



# Argument 2 : les cibles PK/PD sont basses

- Cibles EUCAST : 30-75% fT > MIC selon molécule
- Suffisant pour un effet bactéricide ( $1-2 \log_{10}$ ) sur modèle animal
  
- Des cibles plus élevées ont été suggérées en clinique
  - 50-100% fT > MIC
  - 100% fT > 4xMIC (réanimation, neutropénie)
  
- Même les fortes posologies ne garantissent pas 100% fT > MIC

# Argument 2 : les cibles PK/PD sont basses



*Pais et al. Clin PK 2022*

# Argument 2 : les cibles PK/PD sont basses

Témocilline - Posologie: 2g q8h en 30 min  
Influence de la cible

CMI	PTA 35% fT>MIC fu = 41%	PTA 50% fT>MIC fu = 41%
1	1	1
2	1	1
4	1	1
8	0.996	0.99
16	0.924	0.826
32	0.332	0.22

# Argument 3 : individu *versus* population

- Certains breakpoint PK/PD et posologies sont basés sur des modèles PK/PD peu adaptés (faible effectif, sujets sains...)
- L'approche PK/PD admet 10% d'échec au breakpoint...
- Patients à risque de sous-exposition
  - Fonction rénale > 90 ml/min
  - Surpoids, obésité

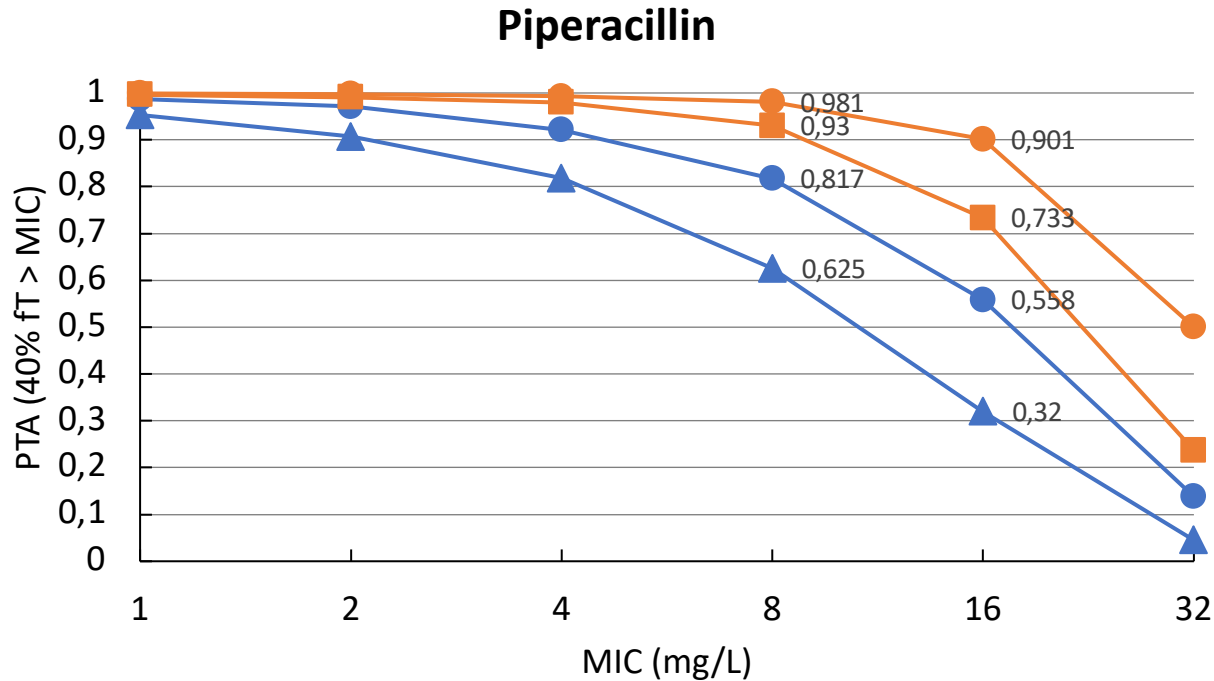
# Argument 3 : individu *versus* population

## Ceftobiprole – EUCAST rationale document

Probability of Target Attainment (PTA), based on a target of 50%  $fT > MIC$  for a target of 4 mg/L, from two Monte Carlo simulations are shown below.

Study	Target	Dosing regimen	PTA (MIC of 4 µg/mL)	Source data [number patients receiving ceftobiprole]
Mouton, 2004	50% $fT > MIC$	500 mg x 3 (30min infusion)	99%	Phase I MAD study [12 subjects]
Lodise, 2008	50% $fT > MIC$	500 mg x 3 (2h infusion)	80%	Numerous Phase 1 studies, including renal impairment study [150 subjects] Phase 2 complicated skin and soft tissue infection study [27 subjects]

# Argument 3 : individu *versus* population



Pour une même posologie, les PTA diminuent quand la fonction rénale augmente de 90 à 120 ml/min

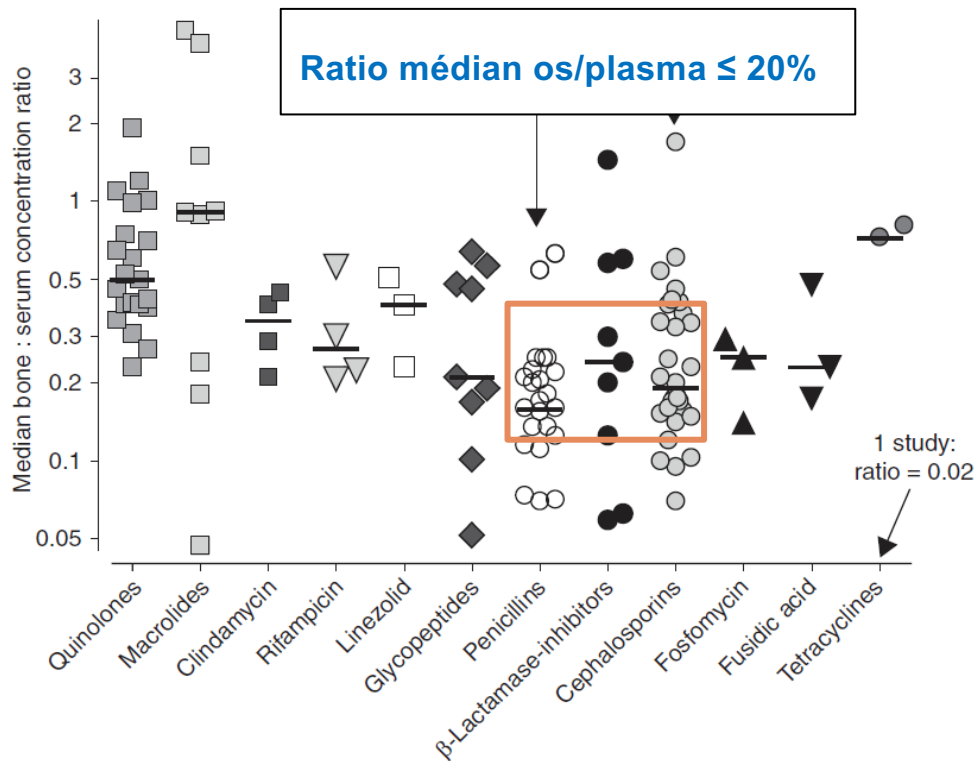
- 4 g q8h CCR = 90 ml/min
- 4 g q6h CCR = 90 ml/min
- ▲ 4 g q8h CCR = 120 ml/min
- 4 g q6h CCR = 120 ml/min



# Argument 4 : les infections profondes

- Modèles PK/PD et PTA sont basés sur des concentrations plasmatiques libres (non-liées aux protéines)
- Extrapolation incertaine aux sites profonds
- Diffusion limitée des bêta-lactamines dans certains tissus
- Risque de sous-exposition dans poumon, os, prostate...
- Les fortes posologies semblent justifiées dans les infections profondes

# Argument 4 : les infections profondes



Classe (nb études)	Poumon Ratio moyen ELF/serum
Pipéracilline (n = 5)	0.26 – 0.63
Ceftolozane (n = 1)	0.48
Ceftazidime (n = 3)	0.21 -0.44
Céfépime (n = 1)	1.04
Ceftaroline (n = 1)	0.2 – 0.34 (range)
Méropénème (n = 5)	0.2 – 0.5
Imipénème (n = 1)	0.32 – 0.55 (range)
Doripénème (n = 1)	0.25
Tazobactam (n = 2)	0.54 – 0.85
Relebactam (n = 1)	0.32 – 0.51 (range)
Avibactam (n = 1)	0.3
Vaborbactam (n = 1)	0.44 – 0.74 (range)

# Argument 5 : la marge thérapeutique est large

- Peu de concentrations toxiques identifiées (sauf céfépime, pipéracilline)
- Sauf exception (céfépime) les concentrations toxiques sont très élevées
- Marge importante entre fortes posologies et posologies potentiellement toxiques

# Argument 5 : la marge thérapeutique est large

Risk factor of neurotoxicity	Odds ratio (95% CI)	P value
Multivariate analysis		
eGFR of <30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	1.37 (0.31–5.97)	0.6769
Vasopressive comedications	1.78 (0.37–8.54)	0.4705
Sepsis	2.36 (0.52–10.66)	0.2656
Calcemia of <2 mM	3.55 (0.78–16.18)	0.1013
Piperacillin concn of ≥157.2 mg/liter	14.86 (1.27–173.23)	0.0313

Quinton et al. AAC 2017

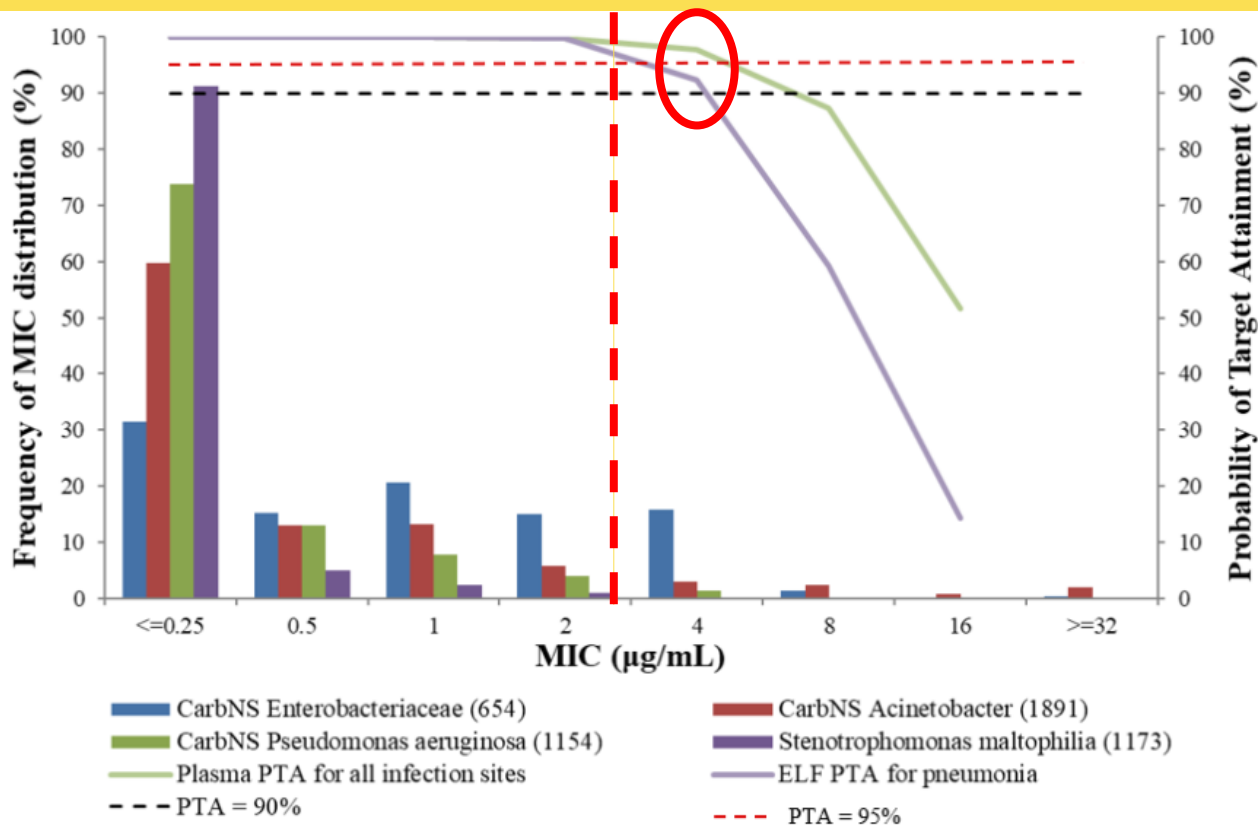
Fonction rénale (ml/min)	Posologie IV continue	Concentration de pipéracilline (C <sub>ss</sub> en mg/L [intervalle de prédiction 95%])*
90	12 g / 24h	34 (8 – 59)
90	24 g / 24h	68 (39 – 118)
15	24 g / 24h	150 (4 – 261)

\*Calcul basé sur le modèle de Li et al. JAC 2005

## Argument 6 : les fortes posologies, standard des nouveaux ATB

	Standard dosage	High dosage
<b>Ceftazidime</b>	1 g x 3 iv	2 g x 3 iv or 1 g x 6 iv
<b>Ceftazidime - avibactam</b>	(2 g ceftazidime + 0.5 g avibactam) x 3 iv over 2 hours	
<b>Meropenem</b>	1 g x 3 iv over 30 minutes	2 g x 3 iv over 3 hours
<b>Meropenem - vaborbactam</b>	(2 g meropenem + 2 g vaborbactam) x 3 iv over 3 hours	

# Argument 6 : les fortes posologies, standard des nouveaux ATB



PTA cefiderocol  
2 g / 8h (perfusion  
de 3h)

Breakpoint et  
posologies efficaces  
tiennent compte de  
la diffusion  
pulmonaire

# Fortes posologies des bêta-lactamines : n'ayez pas peur !

- Nécessaires pour atteindre les cibles (minimales) de bactéricidie pour certaines bactéries/souches
- Justifiées pour les infections profondes (os, poumon)
- Ne nécessitent pas forcément une augmentation de la dose (perfusion prolongée / continue)
- N'exposent pas à un risque important de toxicité
- « Ajustement posologique » pour les anciennes molécules
- Standard posologique des nouvelles molécules
- Savoir individualiser au cas par cas (fonction rénale, dosages sanguins, CMI)