



# Comment optimiser les prescriptions des carbapénèmes ?

**Rémy Gauzit**  
**Unité de réanimation thoracique**  
**CHU Cochin - Paris V**



## Déclaration des liens d'intérêts 2010 – 2014

- **Vice-président de la Spilf**

- **Intervenant au titre d'orateur**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer,  
Astra-Zeneca, Novartis

- **Participation à des groupes de travail**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas, Astra-Zeneca

- **Invitation congrès/journées scientifiques**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,  
Pfizer, Astra-Zeneca



**JNI** 15<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Bordeaux  
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au  
vendredi 13 juin 2014  
Palais des congrès de Bordeaux



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

Rémy Gauzit

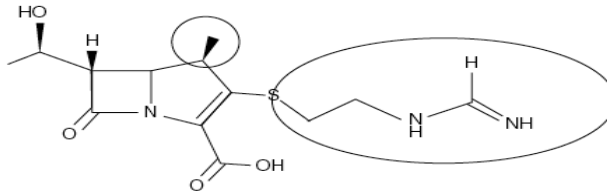
Comment optimiser les prescriptions des carbapénèmes

L'orateur ne souhaite pas répondre

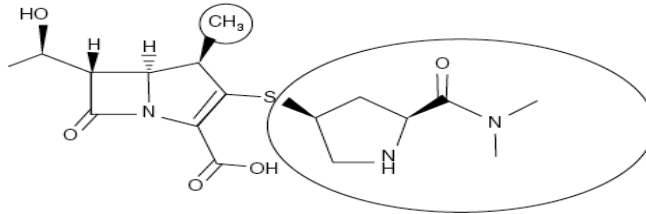
- Consultant ou membre d'un conseil scientifique**  OUI  NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents**  OUI  NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations**  OUI  NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique**  OUI  NON

# Pharmacocinétique

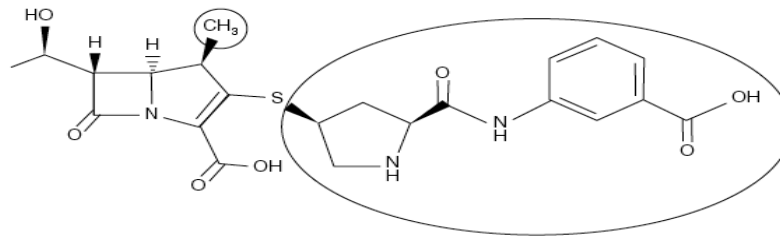
1985  
Imipénème



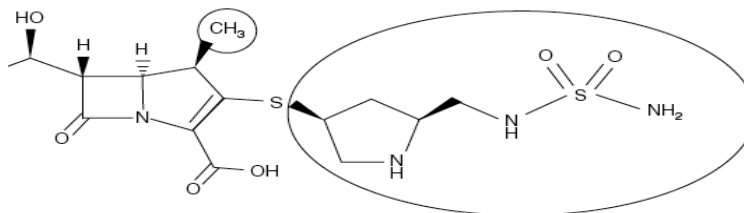
1995  
Méropénème



2002  
Ertapénème



2008  
Doripénème



Tous égaux ?

Certains plus égaux  
que d'autres ?

# Carbapenems: a potent class of antibiotics

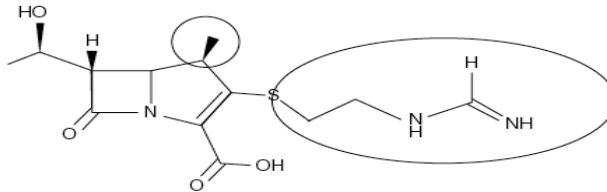
David P Nicolau

**Table 1. Comparison of the characteristics of each carbapenem.**

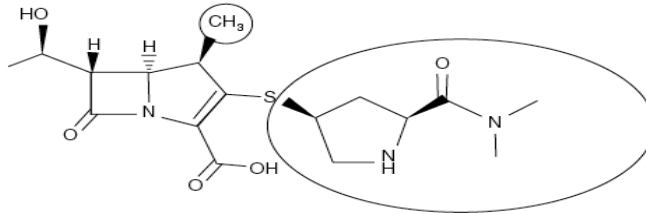
Characteristic	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
FDA status	Approved 1985	Approved 1996	Approved 2001	Fast-track designation
Dose	250 – 1000 mg depending on type and severity of infection	500 – 2000 mg <sup>†</sup> depending on type of infection	1000 mg <sup>§</sup>	TBD
<b>Administration</b>				
Intravenous infusion	Yes	Yes	Yes	Yes
Infusion duration	20 – 60 min	15 – 30 min <sup>¶</sup>	30 min	TBD
Intramuscular injection	Yes	No	Yes	No
Frequency of administration	Every 6 – 8 h	Every 8 h <sup>‡</sup>	Every 24 h	TBD
<b>Pharmacologic properties</b>				
Half-life	~ 1 h	~ 1 h	~ 4 h	~ 1 h
Protein binding	20%	2%	85 – 95%	9%
Renal excretion	70%	70%	80%	60 – 75%
Stability in aqueous solution at room temperature	~ 4 h	~ 6 h	~ 6 h	~ 12 h

# Pharmacocinétique

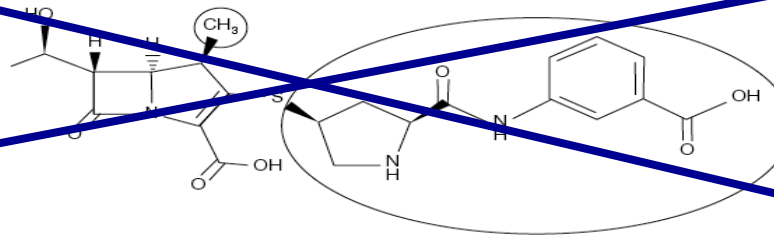
1985  
Imipénème



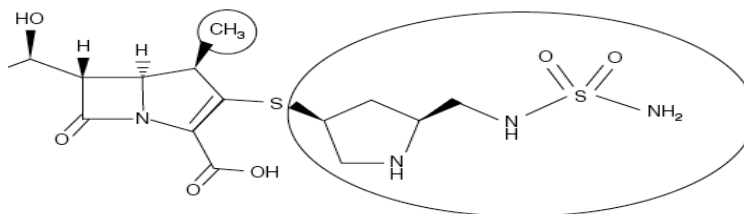
1995  
Méropénème



2002  
Ertapénème



2008  
Doripénème



Tous égaux ?

Certains plus égaux  
que d'autres ?

# Carbapenems: a potent class of antibiotics

David P Nicolau

**Table 1. Comparison of the characteristics of each carbapenem.**

Characteristic	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
FDA status	Approved 1985	Approved 1996	Approved 2001	Fast track designation
Dose	250 – 1000 mg depending on type and severity of infection	500 – 2000 mg <sup>†</sup> depending on type of infection	1000 mg <sup>§</sup>	AMM 2008 500 mg
<b>Administration</b>				
Intravenous infusion	Yes	Yes	Yes	Yes
Infusion duration	20 – 60 min	15 – 30 min <sup>¶</sup>	30 min	1h - 4h
Intramuscular injection	Yes	No	Yes	No
Frequency of administration	Every 6 – 8 h	Every 8 h <sup>‡</sup>	Every 24 h	Toutes les 8 h
<b>Pharmacologic properties</b>				
Half-life	~ 1 h	~ 1 h	~ 4 h	~ 1 h
Protein binding	20%	2%	85 – 95%	9%
Renal excretion	70%	70%	80%	60 – 75%
Stability in aqueous solution at room temperature	~ 4 h	~ 6 h	~ 6 h	~ 12 h

**Comment optimiser les prescriptions des carbapénèmes du G2 ?**

# Pharmacodynamie et Pk/Pd

- $\beta$ -lactamines  $\Leftrightarrow$  activité T - dépendante  
Efficacité microbio et clinique max si :

**%T > CMI supérieur à 40-50 %**

(autres  $\beta$ -lactamines plutôt 60-70 %)



Diffusion : adéquat dans la majorité des tissus...

**MAIS** : variations individuelles +++



- Pb des posologies recommandées par RCP
  - si CMI  $\leq$  1 mg/l : risque d'échec microbio minime
  - si CMI > 1 mg/l : probabilités d'échec  $\nearrow$  (*Pseudomonas* +++)



# Pharmacodynamie et Pk/Pd

- $\beta$ -lactamines  $\Leftrightarrow$  activité T - dépendante  
Efficacité microbio et clinique max si :

**%T > CMI supérieur à 40-50 %**

(autres  $\beta$ -lactamines plutôt 60-70 %)

**Arguments en faveur de la perfusion prolongée ou continue**



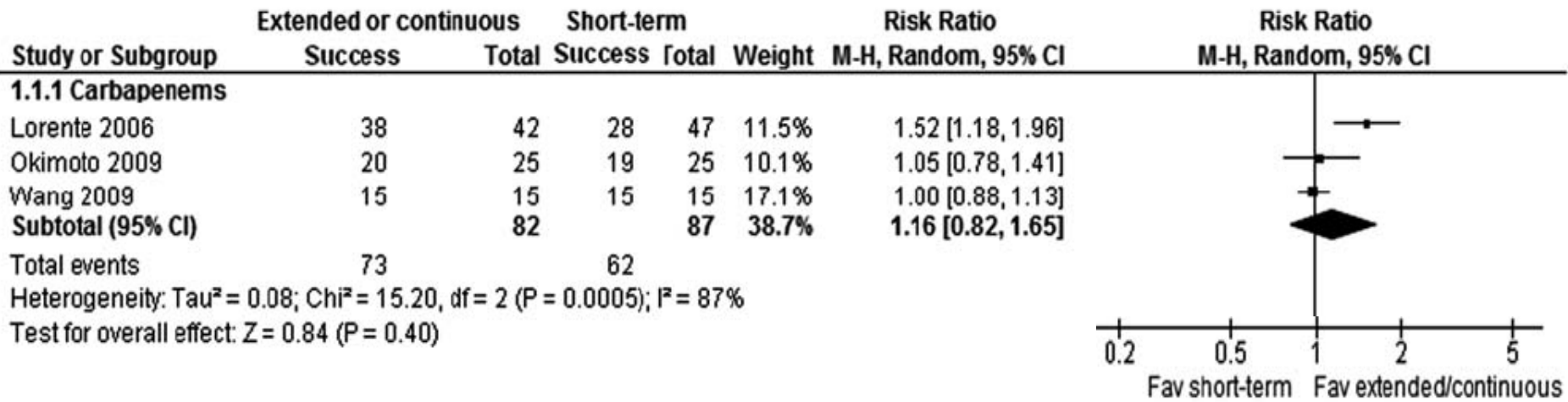
- Pb des posologies recommandées par RCP
  - si CMI  $\leq$  1 mg/l : risque d'échec microbio minime
  - si CMI > 1 mg/l : probabilités d'échec  $\nearrow$  (*Pseudomonas* +++)

# Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

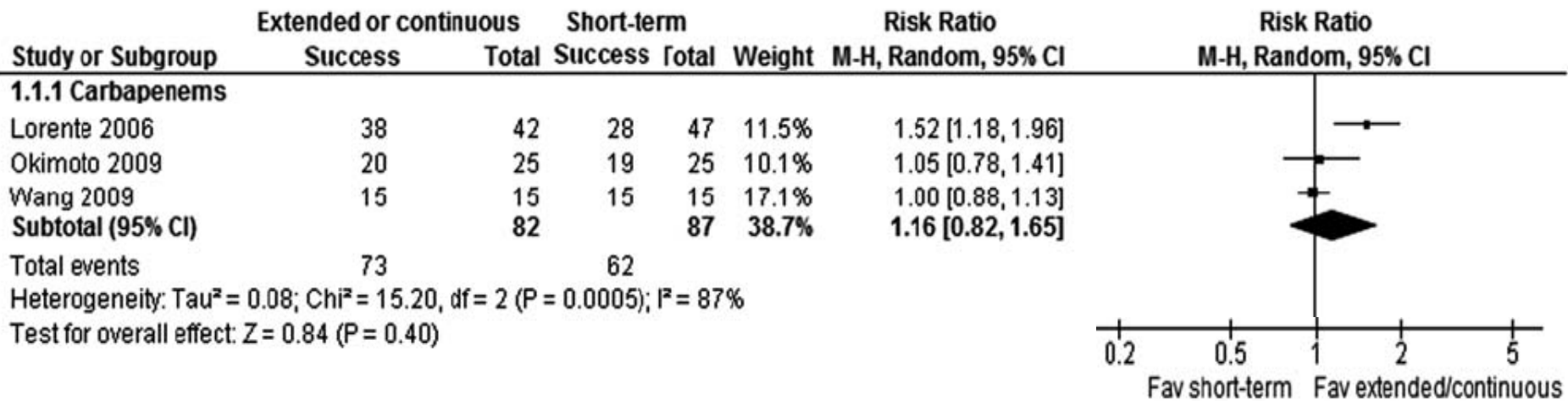
- **14 études, 1 229 pts**  
**Seulement 3 études contrôlées randomisées**
- **Carbapénèmes**  
**6 études, 302 pts**  
**1 seule étude contrôlée randomisée (20 PAVM)**

<b>PAVM</b>	<b>189</b>	
<b>PAC</b>		<b>50</b>
<b>Pneumonie sévère</b>		<b>42</b>
<b>Bactériémie</b>	<b>71</b>	

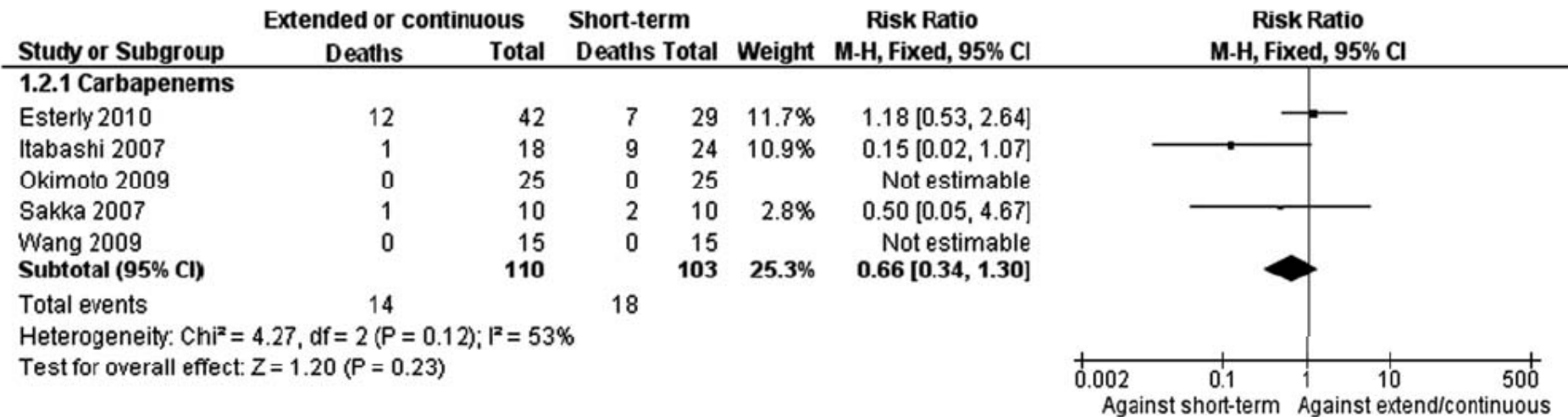
# Guérison clinique



# Guérison clinique



# Mortalité



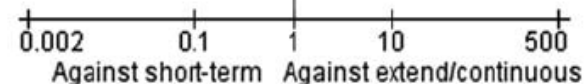
# Guérison clinique

Study or Subgroup	Extended or continuous		Short-term		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio	
	Success	Total	Success	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI		
<b>1.1.1 Carbapenems</b>									
Lorente 2006	38	42	28	47	11.5%	1.52 [1.18, 1.96]			
Okimoto 2009	20	25	19	25	10.1%	1.05 [0.78, 1.41]			
Wang 2009	15	15	15	15	17.1%	1.00 [0.88, 1.13]			
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>82</b>		<b>87</b>	<b>38.7%</b>	<b>1.16 [0.92, 1.46]</b>			

Alors que dans la conclusion il est écrit :

*« The available evidence... suggests that extended or continuous infusion of carbapénems... was associated with lower mortality... » ???*

Study or Subgroup	Success	Total	Success	Total	Weight	Risk Ratio	Risk Ratio		
<b>1.2.1 C</b>									
Esterly									
Itabashi 2007	1	18	9	24	10.9%	0.15 [0.02, 1.07]			
Okimoto 2009	0	25	0	25		Not estimable			
Sakka 2007	1	10	2	10	2.8%	0.50 [0.05, 4.67]			
Wang 2009	0	15	0	15		Not estimable			
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>110</b>		<b>103</b>	<b>25.3%</b>	<b>0.66 [0.34, 1.30]</b>			
Total events	14		18						
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 4.27, df = 2 (P = 0.12); I <sup>2</sup> = 53%									
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)									



# Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients

Florian Thalhammer<sup>a\*</sup>, Friedericke Traummüller<sup>a</sup>, Ibrahim El Menyawi<sup>a</sup>, Michael Frass<sup>b</sup>,  
 Ursula M. Hollenstein<sup>a</sup>, Gottfried J. Locker<sup>b</sup>, Brigitte Stoiser<sup>b</sup>, Thomas Staudinger<sup>b</sup>,  
 Renate Thalhammer-Scherrer<sup>c</sup> and Heinz Burgmann<sup>a</sup>



1999; 43: 523

**Table II.** Pharmacokinetic parameters

Parameter (unit)	Intermittent administration (mean ± S.D.)	Continuous infusion (mean ± S.D.)
$k_{el}$ ( $h^{-1}$ )	0.32 ± 0.12	ND
$t_{1/2}$ (h)	2.4 ± 0.7	ND
$V_{SS}$ (L)	26.6 ± 3.2	25.9 ± 5.7
$C_{max}$ (mg/L)	110.1 ± 6.9	ND
$C_{min}$ (mg/L)	8.5 ± 1.0	ND
$C_{ss}$ (mg/L)	ND	11.9 ± 5.0
<b>AUC<sup>a</sup> (mg/L · h)</b>	<b>193.8 ± 21.1</b>	<b>117.5 ± 12.9</b>
$Cl_{tot}^a$ (L/h)	9.4 ± 1.2	7.7 ± 1.4

<sup>a</sup> $P < 0.05$ .

# Perfusion prolongée ... ?

## Doripénème

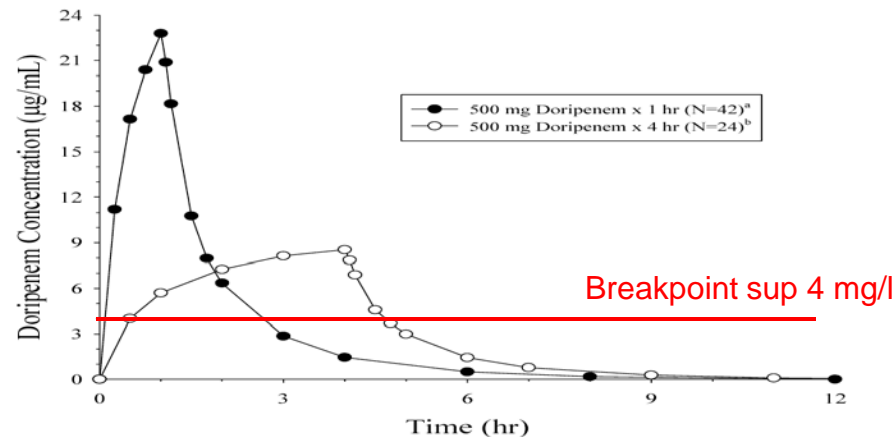
- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?

# Perfusion prolongée ... ?

## Doripénème

- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?
- Intérêt de la perfusion prolongée (4 h)

**Figure 6:** Mean Doripenem Plasma Concentrations vs Time After Single Dose 500 mg Doripenem as a 1-Hour and 4-Hour Infusion.



<sup>a</sup> Data from studies DORI-NOS-1004, DORI-NOS-1005 and DORI-NOS-1006, with the exception of the 1.08 and 1.17 hour time points which contain data only from DORI-NOS-1004 and DORI-NOS-1006

<sup>b</sup> Data from study DORI-NOS-1004



# Perfusion prolongée ... ?

## Doripénème

- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?
- Intérêt de la perfusion prolongée (4 h)
- **Bonne posologie : 1g/8 h perf courte ?  
perf prolongée ?**

**Mais pb de tolérance ?**

- ↗ transaminases ?
- convulsions ?

# Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

## Etude prospective, randomisée, X2 aveugle

- 5 ICU Australie et Hong Kong, sepsis sévères
- Pipéracilline/tazo et méropénème : perf continue (n=30) vs bolus (n=30)
- Posologie laissée au choix
- Objectif I : résiduelles J1-2, J3 et J4 > breakpoints de *P. aeruginosa* [ pipéracilline/tazo : 16 mg/l  
méropénème : 2 mg/l

# Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

Endpoint	Intervention Group	Control Group	<i>P</i>
Plasma antibiotic concentration >MIC	18 (81.8%) <sup>a</sup>	6 (28.6%) <sup>a</sup>	.001
Clinical cure (test of cure date with treatment exclusions)	21 (70.0%)	13 (43.3%)	.037
ICU-free days			
All	19.5 (12.75–24)	17 (.75–22)	.14
ICU survivors	20.5 (16–24) <sup>d</sup>	18 (12.75–22) <sup>d</sup>	.22
Hospital survival	27 (90.0%)	24 (80.0%)	.47

## Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial

- Méropénème 2 g puis 4 g en continu vs 2 g x 3
- Infection nosocomiale : 92 % vs 94 %  
Infection pulmonaire : 55 vs 51 %  
ATB concomitants : 48 vs 51 %

Population cliniquement évaluable			
	Continu (n=106)	Bolus (n=108)	
Guérison clinique	83 %	75 %	$p = 0.2$
Mortalité ICU	12 %	14 %	$p = 0.7$
Durée VM	9 j	12 j	$p = 0.06$
DMS ICU	10 j	13 j	$p = 0.042$
Durée méropénème	7 j	8 j	$p = 0.03$

## Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial

- Méropénème 2 g puis 4 g en continu vs 2 g x 3
- Infection nosocomiale : 92 % vs 94 %  
Infection pulmonaire : 55 vs 51 %

**Perfusion continue facteur indépendant prédictif de succès microbiologique (OR 2.98 ; CI 1.05-8.44 ;  $p=0.04$ )**

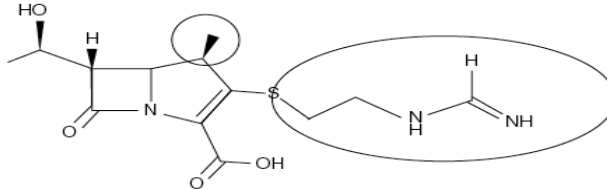
Guérison clinique	83 %	75 %	$p=0.2$
Succès microbio	91 %	78 %	$p=0.02$
Mortalité ICU	12 %	14 %	$p=0.7$
Durée VM	9 j	12 j	$p=0.06$
DMS ICU	10 j	13 j	$p=0.042$
Durée méropénème	7 j	8 j	$p=0.03$

**Prospective randomized trial of bolus of meropenem versus infusion meropenem versus ceftazidime/amikacin as empiric initial therapy for infections and fever of unknown origin in neutropenic patients with hematologic malignancies**

- **55 patients, neutropénie fébrile**
- **Méropénème 3 g bolus vs 3 g en 1 h**
- **Réponse clinique à 72 h**  
**79 vs 59 %**
- **Réponse clinique en fin de traitement**  
**68 vs 48 %**

# Pharmacodynamie et Pk/Pd

1985  
Imipénème

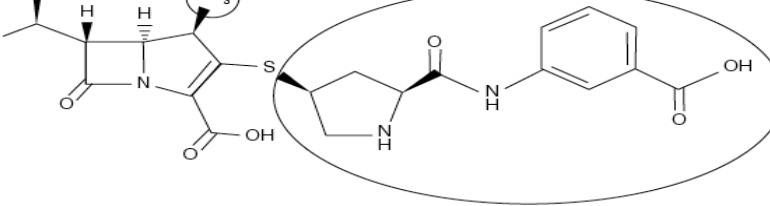


1995  
Méropénème

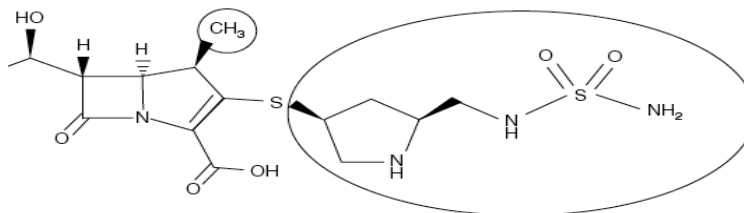


**AB temps-dépendants ?  
C'est sur...?**

2002  
Ertapénème



2008  
Doripénème



Tous égaux ?

Certains plus égaux  
que d'autres ?

# Vraiment T - dépendants ?

- Bactéricidie (perte de 3 log<sub>10</sub> en 2 à 6h) plus rapide et supérieure à celle des autres β-lactamines
- ↗ effet avec ↗ des doses
- EPA (8 à 10 h *in vivo* sur *P. aeruginosa*)
- Dans 2 modèles animaux : le coefficient de corrélation efficacité/temps est 60-70 % (autres β-lactamines : coef > 95 %)
- Modèle de bactéricidie dynamique
  - doripénème : équivalence perfusion 1 h vs 4 h
  - vitesse de bactéricidie méropème

perfusion 30 min > 2 h > 4 h     *Andes IDSA 2003, Louie IDSA 2007*

*Egushi ICAAC 2007, Mitropoulos ICAAC 2008*

*Andes ICAAC 2008, Muller-Serieys ICAAC 2008*



# Vraiment T - dépendants ?



- A Cmax équivalente : perf 30 min ou 1 h à priori équivalente à perf prolongée
- A Cmax/CMI identique l'effet obtenu est le même quel que soit le niveau de % T > CMI
- EPA prolongé *in vivo*

**Modèle de type concentration dominant**

*Petitjean O, Gauzit R*

*In : Infectiologie en réanimation. Collection de la SRLF, Ed M Wolff et P Carbonneau ; éditions Springer-Verlag France ; 83-104, 2013*

# Vraiment T - dépendants ?



## Caractéristiques des AB concentration-dépendants

	Pénicillines/CIIG	Carbapénèmes	Aminosides	FQ
% T <sub>&gt;CMI</sub>	100% (4-6 x CMI)	35-40%	35-45%	40% (cipro)
C <sub>max</sub> /CMI	-	8-12	8-12	10-12
AUC <sub>24</sub> /CMI	-	?	175-250	250

- Carbapénèmes à la fois T et C dépendant
- En jouant sur le mode d'administration, on favorise le caractère T ou C-dépendant de l'activité

# En pratique...?



- Préférer perf courte si patient avec ↗ VD pour diminuer les risques de sous-dosages
- Tout gain d'effet passe par ↗ de la posologie/j + que par un changement de mode d'administration (+++ pour prévention émergence de mutants-R)
  - harmonisation RCP (2011)
    - ✓ méropénème : 2 g x 3/24 h  
pour tout patient grave  
si suspicion *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter*
    - ✓ imipénème (2010): 1 g x 4 pour tout patient grave
  - Doripénème : efficacité 1 g x 3 en 1 h vs 4 h

# Plaidoyer pour les dosages

Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactams in critically ill patients:  
proof of concept

Jason A. Roberts<sup>a,b,c,\*</sup>, Marta Ulldemolins<sup>a,d</sup>, Michael S. Roberts<sup>e,f</sup>, Brett McWhinney<sup>g</sup>,  
Jacobus Ungerer<sup>g</sup>, David L. Paterson<sup>h,i</sup>, Jeffrey Lipman<sup>a,c</sup>

Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in  
Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug  
Monitoring? A Systematic Review

Fekade Bruck Sime<sup>1,2</sup>, Michael S Roberts<sup>1,2,3</sup>, Sandra L Peake<sup>4</sup>, Jeffrey Lipman<sup>5,6</sup> and Jason A Roberts<sup>1,5,6,7\*</sup>

Antibiotic resistance—What's dosing got to do with it?

Jason A. Roberts, B Pharm (Hons); Peter Kruger, MBBS, FJFICM; David L. Paterson, MBBS, FRACP, PhD;  
Jeffrey Lipman, MBBCh, FJFICM, MD

Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early  
phase of severe sepsis and septic shock

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

Jan J. De Waele  
S. Carrette  
M. Carlier  
V. Stove  
J. Boelens  
G. Claeys  
I. Leroux-Roels  
E. Hoste  
P. Depuydt  
J. Decruyenaere  
A. G. Verstraete

**Therapeutic drug monitoring-based dose  
optimisation of piperacillin and meropenem:  
a randomised controlled trial**