



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^{es} 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

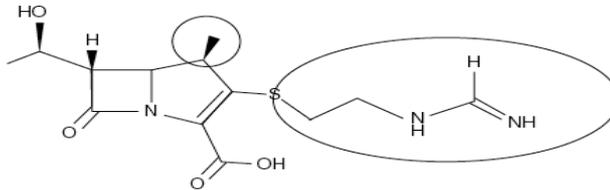
Comment optimiser les prescriptions des carbapénèmes

L'orateur ne souhaite pas répondre

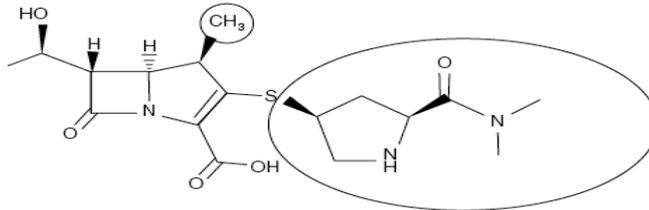
- Consultant ou membre d'un conseil scientifique** OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents** OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations** OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une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

Pharmacocinétique

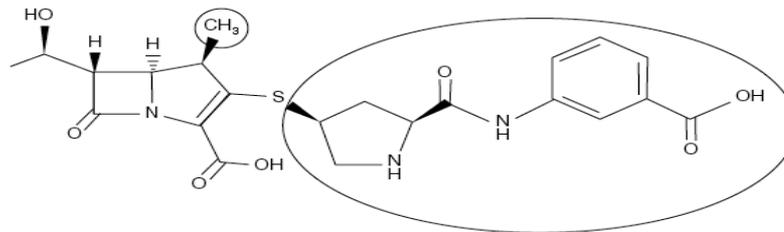
1985
Imipénème



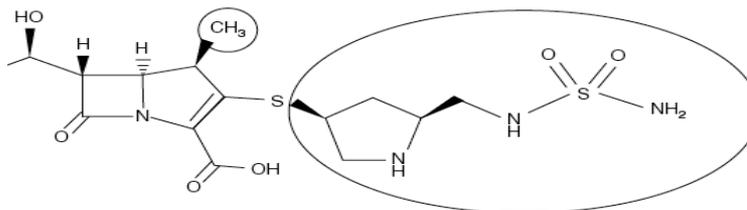
1995
Méropénème



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 [†] depending on type of infection	1000 mg [§]	TBD
Administration				
Intravenous infusion	Yes	Yes	Yes	Yes
Infusion duration	20 – 60 min	15 – 30 min [¶]	30 min	TBD
Intramuscular injection	Yes	No	Yes	No
Frequency of administration	Every 6 – 8 h	Every 8 h [‡]	Every 24 h	TBD
Pharmacologic properties				
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

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 [†] depending on type of infection	1000 mg [§]	AMM 2008 500 mg
Administration				
Intravenous infusion	Yes	Yes	Yes	Yes
Infusion duration	20 – 60 min	15 – 30 min [¶]	30 min	1h - 4h
Intramuscular injection	Yes	No	Yes	No
Frequency of administration	Every 6 – 8 h	Every 8 h [‡]	Every 24 h	Toutes les 8 h
Pharmacologic properties				
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

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

%T > CMI supérieur à 40-50 %

(autres β -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

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

%T > CMI supérieur à 40-50 %

(autres β -lactamines plutôt 60-70 %)

Arguments en faveur de la perfusion prolongée ou continue



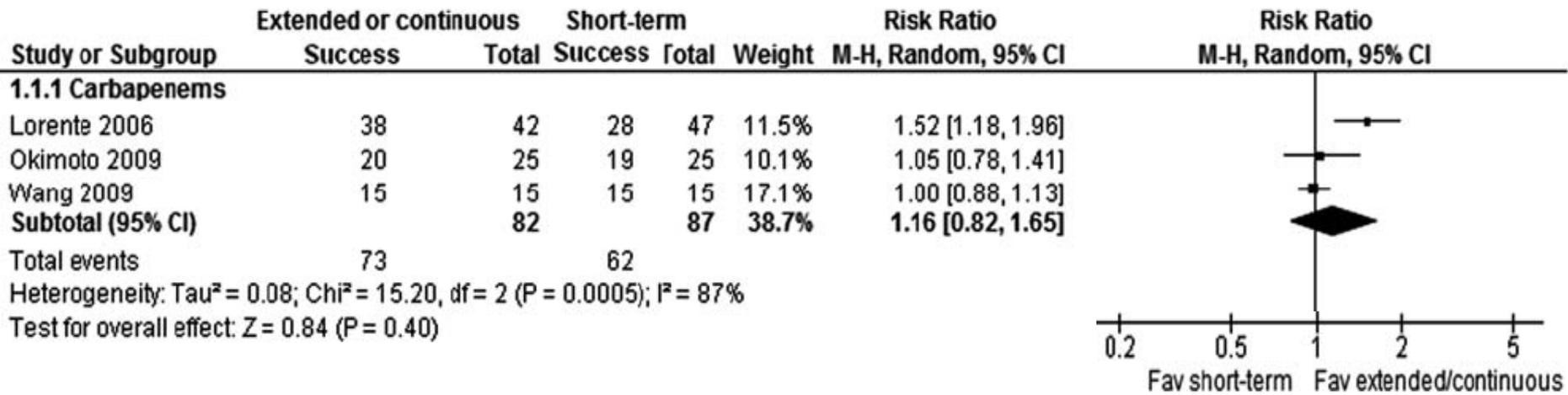
- Pb des posologies recommandées par RCP
 - si CMI \leq 1 mg/l : risque d'échec microbio minime
 - si CMI > 1 mg/l : probabilités d'échec \nearrow (*Pseudomonas* +++)

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

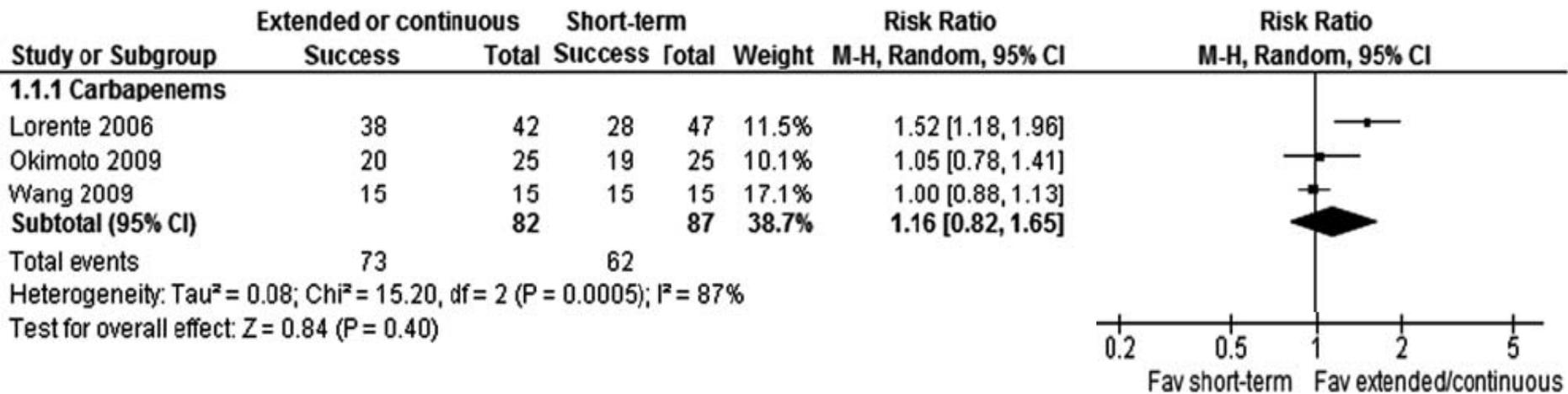
- **14 études, 1 229 pts**
Seulement 3 études contrôlées randomisées
- **Carbapénèmes**
6 études, 302 pts
1 seule étude contrôlée randomisée (20 PAVM)

PAVM	189	
PAC		50
Pneumonie sévère		42
Bactériémie	71	

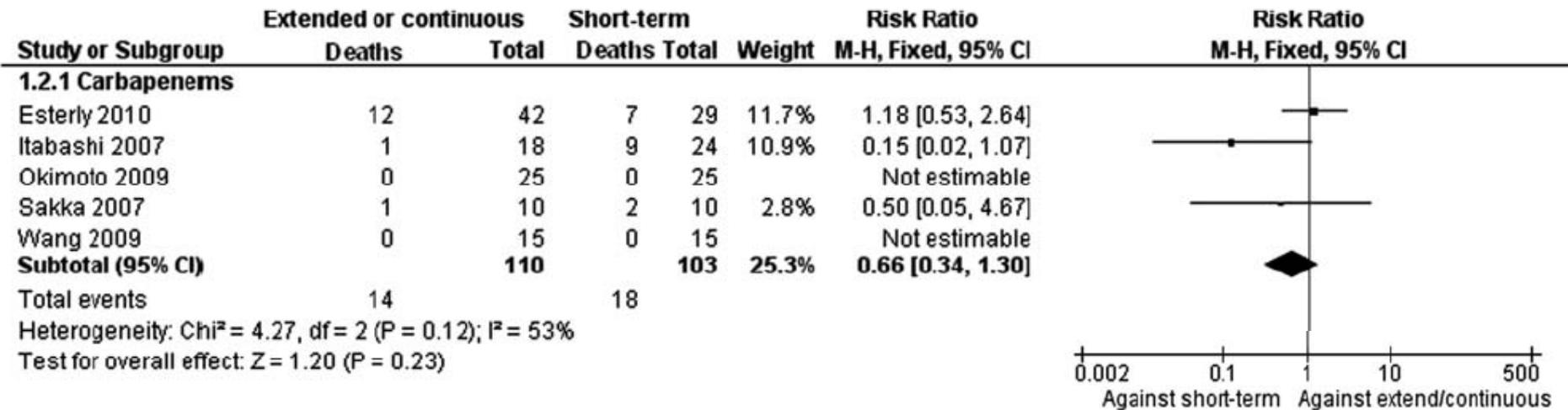
Guérison clinique



Guérison clinique



Mortalité



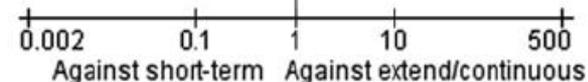
Guérison clinique

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		
1.1.1 Carbapenems									
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]			
Subtotal (95% CI)	73	82	62	87	38.7%	1.16 [0.92, 1.45]			

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		
1.2.1 C									
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			
Subtotal (95% CI)		110		103	25.3%	0.66 [0.34, 1.30]			
Total events	14		18						
Heterogeneity: Chi ² = 4.27, df = 2 (P = 0.12); I ² = 53%									
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)									



Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients

Florian Thalhammer^{a*}, Friedericke Traummüller^a, Ibrahim El Menyawi^a, Michael Frass^b,
Ursula M. Hollenstein^a, Gottfried J. Locker^b, Brigitte Stoiser^b, Thomas Staudinger^b,
Renate Thalhammer-Scherrer^c and Heinz Burgmann^a



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
AUC^a (mg/L · h)	193.8 ± 21.1	117.5 ± 12.9
Cl_{tot}^a (L/h)	9.4 ± 1.2	7.7 ± 1.4

^a $P < 0.05$.

Perfusion prolongée ... ?

Doripénème

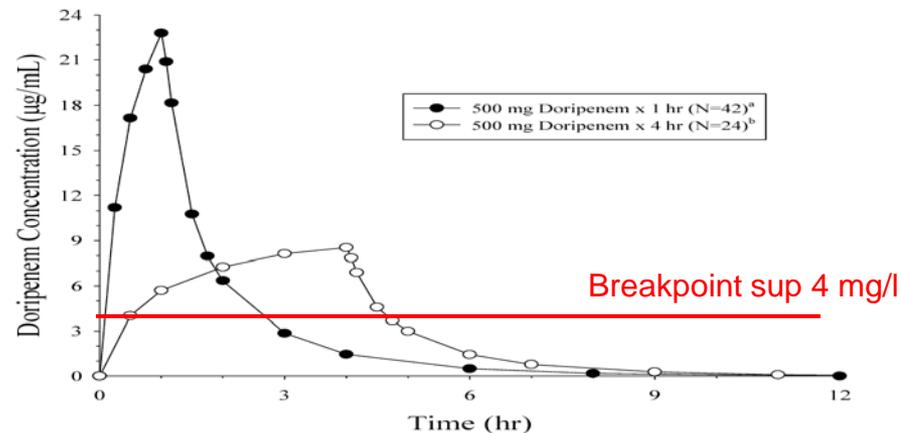
- Dossier AMM 500 mg/8 h : risque sous dosage ?
- Objectif pris pour déterminer la posologie (%T>CMI = 35 %) trop modeste ?

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.



^a 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

^b 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%) ^a	6 (28.6%) ^a	.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) ^d	18 (12.75–22) ^d	.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 ; $p=0.04$)

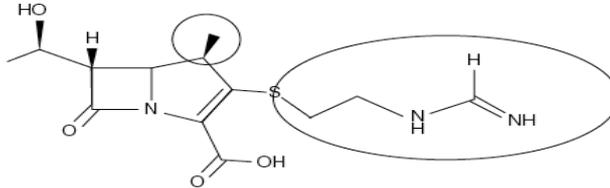
Guérison clinique	83 %	75 %	$p=0.2$
Succès microbio	91 %	78 %	$p=0.02$
Mortalité ICU	12 %	14 %	$p=0.7$
Durée VM	9 j	12 j	$p=0.06$
DMS ICU	10 j	13 j	$p=0.042$
Durée méropénème	7 j	8 j	$p=0.03$

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

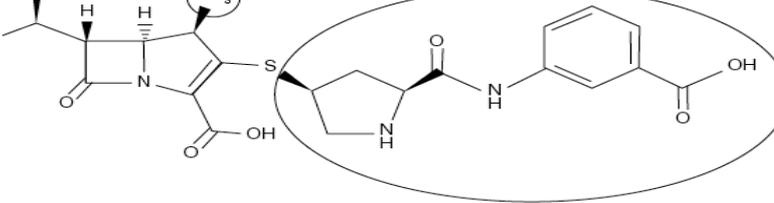


1995
Méropénème

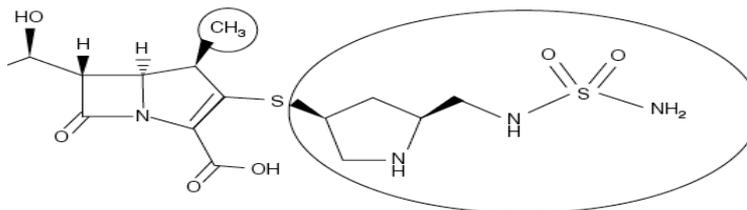


**AB temps-dépendants ?
C'est sur...?**

2002
Ertapénème



2008
Doripénème



Tous égaux ?

Certains plus égaux
que d'autres ?

Vraiment T - dépendants ?

- Bactéricidie (perte de 3 log₁₀ 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 _{>CMI}	100% (4-6 x CMI)	35-40%	35-45%	40% (cipro)
C _{max} /CMI	-	8-12	8-12	10-12
AUC ₂₄ /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 β -lactams in critically ill patients:
proof of concept

Jason A. Roberts^{a,b,c,*}, Marta Ulldemolins^{a,d}, Michael S. Roberts^{e,f}, Brett McWhinney^g,
Jacobus Ungerer^g, David L. Paterson^{h,i}, Jeffrey Lipman^{a,c}

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

Fekade Bruck Sime^{1,2}, Michael S Roberts^{1,2,3}, Sandra L Peake⁴, Jeffrey Lipman^{5,6} and Jason A Roberts^{1,5,6,7*}

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 β -lactam concentrations in the early
phase of severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone¹, Pierre-François Laterre², Thierry Dugernier³, Herbert Spapen⁴, Isabelle Delattre⁵,
Xavier Wittebole², Daniel De Backer¹, Brice Layeux⁶, Pierre Wallemacq⁵, Jean-Louis Vincent¹ and Frédérique Jacobs^{*6}

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**