

# Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

CID 2007, 44: 357-63

Thomas P. Lodise, Jr.,<sup>1,2</sup> Ben Lomaestro,<sup>3</sup> and George L. Drusano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy, <sup>2</sup>Ordway Research Institute, and <sup>3</sup>Department of Pharmacy, Albany Medical Center Hospital, Albany, New York

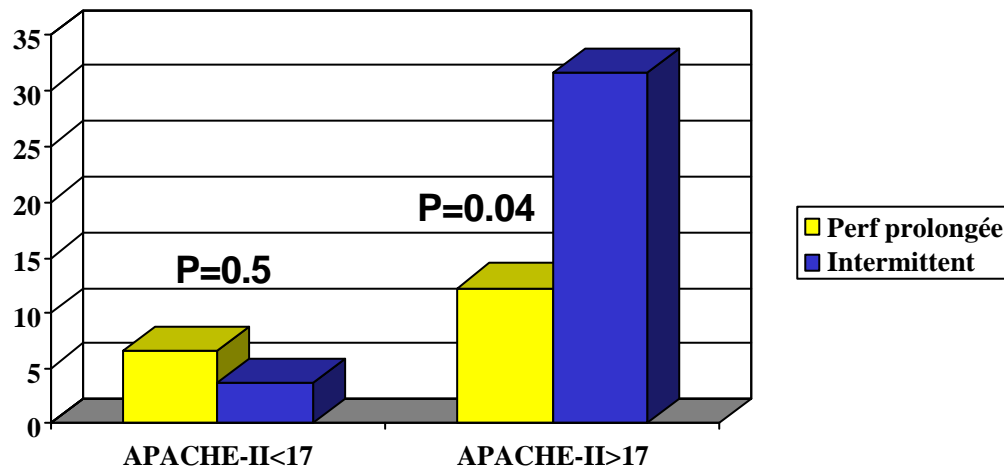
- T>CMI facteur prédictif de l'activité des bêta-lactamines
- Etude de cohorte de 194 pts avec infection à *P. aeruginosa*
  - 2000-2002: 3.375 iv pdt 30 min toutes les 4 à 6 h
  - 2002-2004: 3.375 g iv pdt 4h toutes les 8 h
- Age moyen 63 ans
- 65% en USI au moment de l'inclusion
- 56% ventilés au moment du prélèvement bactériologique
- Aminosides: 24%; Fluroquinolone: 8%

# Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

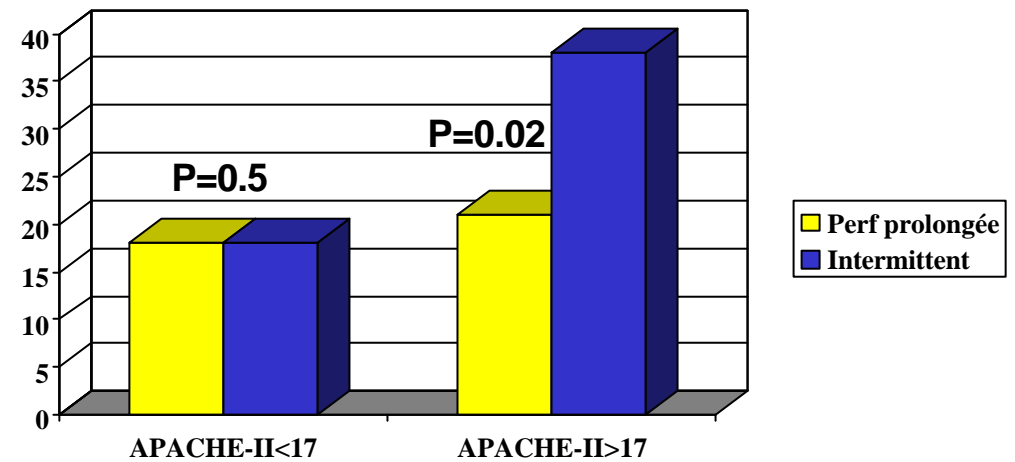
CID, 2007, 44: 357-63

Thomas P. Lodise, Jr.,<sup>1,2</sup> Ben Lomaestro,<sup>3</sup> and George L. Drusano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy, <sup>2</sup>Ordway Research Institute, and <sup>3</sup>Department of Pharmacy, Albany Medical Center Hospital, Albany, New York



Mortalité à 14 jours (%)



Durée d'hospitalisation

# Imipenem en perfusion continue vs courte perfusion chez des patients ayant une pneumonie en réanimation

- T>CMI #40% associé à réduction de 2 log CFU/24h expérimentalement
- Probabilité d'atteindre cette cible dans 2 populations:
  - Simulation de Monte Carlo pour 10 000 pts de réanimation
  - 20 pts de réanimation intubés ventilés avec pneumonie nosocomiale
- Avec 2 régimes thérapeutiques différents:
  - 2 gr/24 h IVSE après bolus de 1 gr
  - 1 gr en perfusion de 40 minutes x 3/24h
- En fonction de la CMI (CA-SFM: cc 4 mg/L)

# Imipenem en perfusion continue vs courte perfusion chez des patients ayant une pneumonie en réanimation

Chez les 20 patients  
Vd compartiment central:  
 $12.2 \pm 9.93$  L  
Clairance:  $12.3 \pm 4.20$  L h<sup>-1</sup>  
T > 4 xCMI chez # 100% pts  
3 décès  
SOFA score prédictif de mortalité

Régime	Probabilité T > CMI # 40%	
Q 8 h	CMI = 1	> 90%
Q 8 h	CMI = 4	# 75%
IVSE	CMI = 1	100%
IVSE	CMI = 4	86%

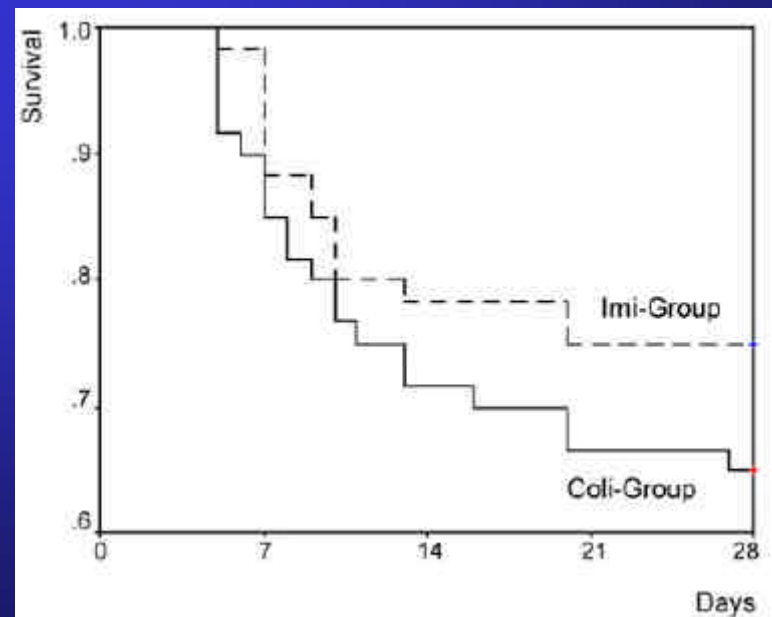
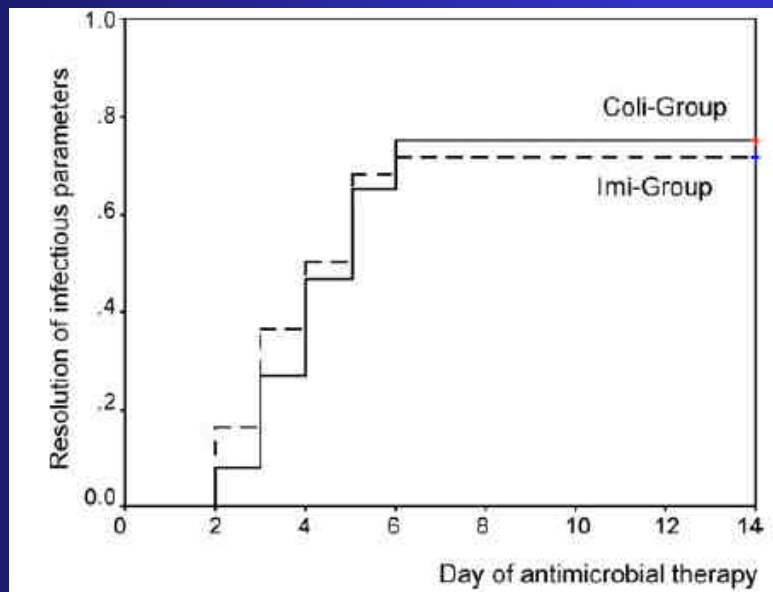
# Pharmacodynamie du meropenem chez les patients ayant une infection des voies respiratoires inférieures

- Analyse de 101 pts ayant reçu 500-1000 mg q 8-12h pour infection documentée
- Analyse de population PK/PD
- 82% des patients avaient un  $T > CMI$  de 100%
- Succès clinique: Résiduelle/ $CMI > 5$
- Succès microbio: idem +  $T > CMI$  # 60%

Analyse multivariée: Ratio concentration résiduelle/ $CMI > 5$  seul paramètre associé à succès clinique et microbiologique

# Effacité et tolérance de la colistine comparée à l'imipénème dans les PAVM: Etude cas-contrôle

- 60 pts avec pan-resistant *P.aeruginosa* ou *A. baumannii* traités par colimycine vs 60 pts appariés traités par imipénème pour souches sensibles à l'imipénème
- Age: 43.4 vs 41.4; polytrauma: 75%; SAPS: 35.2 vs 33.2; creat 80 vs 82; durée de ttt: 9.5 vs 8.9 j
- Colimycin 6 millions/j en 3 injections vs imipénème 2g/j en 4 injections;
- Pas d'insuffisance rénale aiguë
- Guérison: 75 vs 72 %



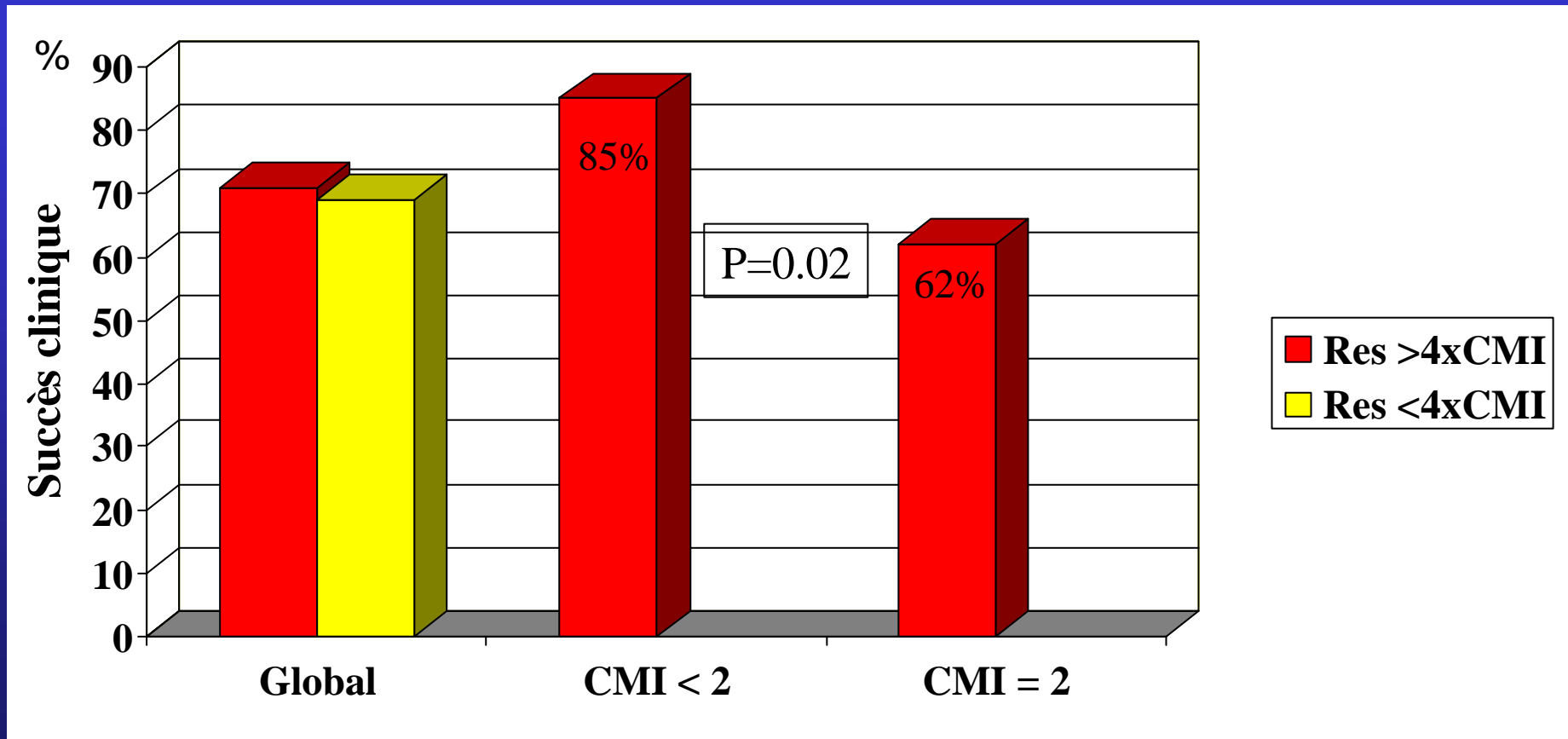
*Kallel et al, Intensive Care Med 2007, 33: 1162-7*

# Colimycine vs *Acinetobacter baumannii* multirésistant dans un modèle PD in vitro

- Multirésistance *A. baumannii*, y compris carbapenemes
- Intérêt association: prévention mutants à la colimycine
- Simulation 4 pics de coli: 3, 6, 12, 24  $\mu\text{g/ml}$   $\pm$  cefta en perfusion continue (50  $\mu\text{g/ml}$ )
- Souche clinique: CMI: coli: 0.5 , cefta: >64
- Coli seule:
  - Réduction de 3 logs en 2-3 h
  - Recroissance bactérienne de 6-24h; CMI: 32->128  $\mu\text{g/ml}$
  - Inefficacité d'une seconde dose à 12h
- Association: pas de recroissance, pas de sélection de mutants

*Kroeger et al, AAC 2007, 51: 3431-3*

# High-dose vancomycine therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection



*Hidayat et al., Arch Int Med, 2006, 166: 2138-44*



## High-dose vancomycine therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection

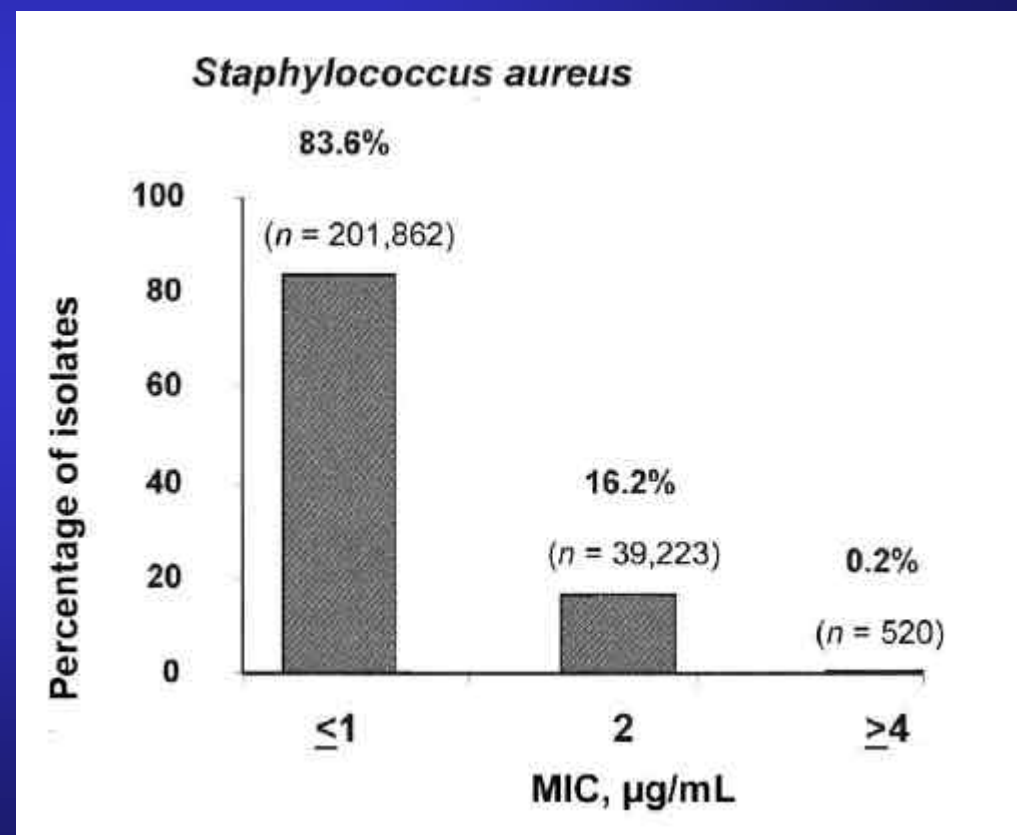
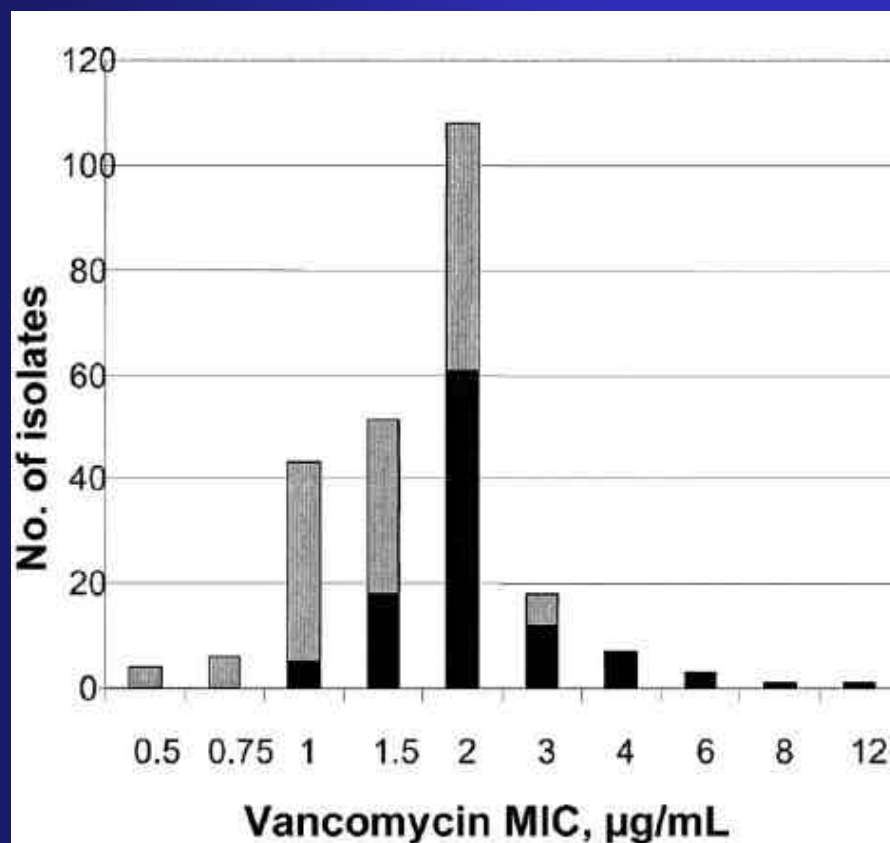
- Analyse multivariée: 2 facteurs associés à évolution clinique défavorable:
  - APACHE II score élevé
  - CMI = 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (CA-SFM 2006: cc = 4  $\mu\text{g}:\text{ml}$ )
- Pas la concentration résiduelle de vancomycine

*Hidayat et al., Arch Int Med, 2006, 166: 2138-44*

# The Rationale for Revising the Clinical and Laboratory Standards Institute Vancomycin Minimal Inhibitory Concentration Interpretive Criteria for *Staphylococcus aureus*

Fred C. Tenover<sup>1</sup> and Robert C. Moellering, Jr.<sup>2</sup>

CID 2007, 44: 1208-1215

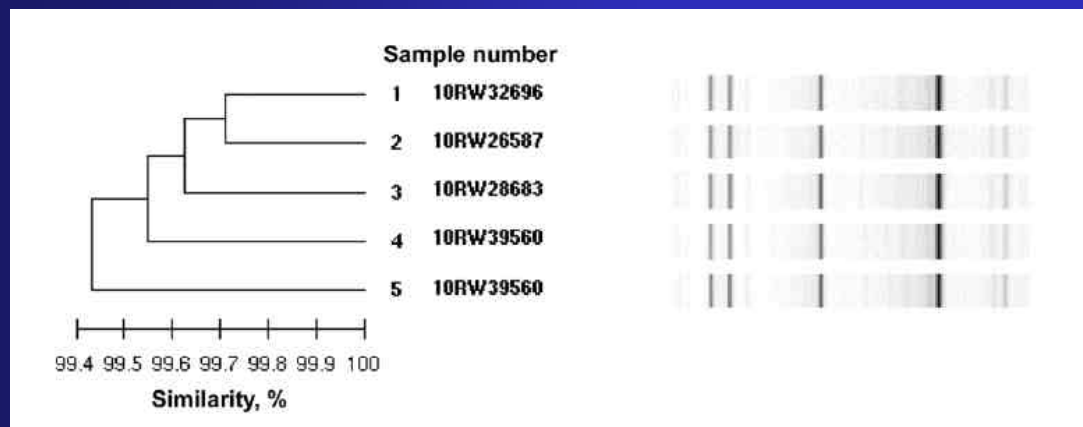


# Emergence de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée à la daptomycine avec échec clinique

Femme de 96 ans; pace-maker depuis 10 ans; bactériémie à SDMR; pas de végétation; 4 semaines de vancomycine

2 mois après: nouvelle bactériémie à SDMR; végétation sur la sonde de PM; PM retiré; vanco avec résiduelle à 20 µg/ml; CMI=2 µg/ml; hémoc positives à J20

Daptomycine 7mg/kg à J26; CMI (E test: <0.75µg/ml); J37: 1 hémoc/4 positive en 4 jours; CMI=1.5µg/ml; J55: fièvre et choc; 4 hémocs positives/4 CMI=2µg/ml; décès à J58



*Hirschwerk et al,*  
*Infect Control Hosp Epidemiol*  
*2006; 27: 315-7*

# Pharmacocinétique du linezolide dans le LCR

5 pts avec DVE pour hydrocéphalie

Ventriculite à staphylocoque (SDMR: 3, SCN: 2)

Linezolide 600mg en 30 min x 2/j pendant 7 jours

Prélèvement sang + LCR 1, 4, 8, 12 h après perfusion

Délai d'obtention du Cmax	240 min (vs 60 min)
Délai stérilisation LCR	48 h
ASC LCR/plasma	80 %
T > 2 mg/L	9 %
T > 4 mg/L	57%

*Beer et al, AAC 2007, 51: 379-382*

# Treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone

Complémentarité de fixation sur PBP chez *E. faecalis*

Amoxicilline: PBP 4 et PBP 5

Cefotaxime: PBP 2 et PBP 3

Mainardi et al, AAC 1995

Intérêt de l'association pour souches HNR aminosides ?

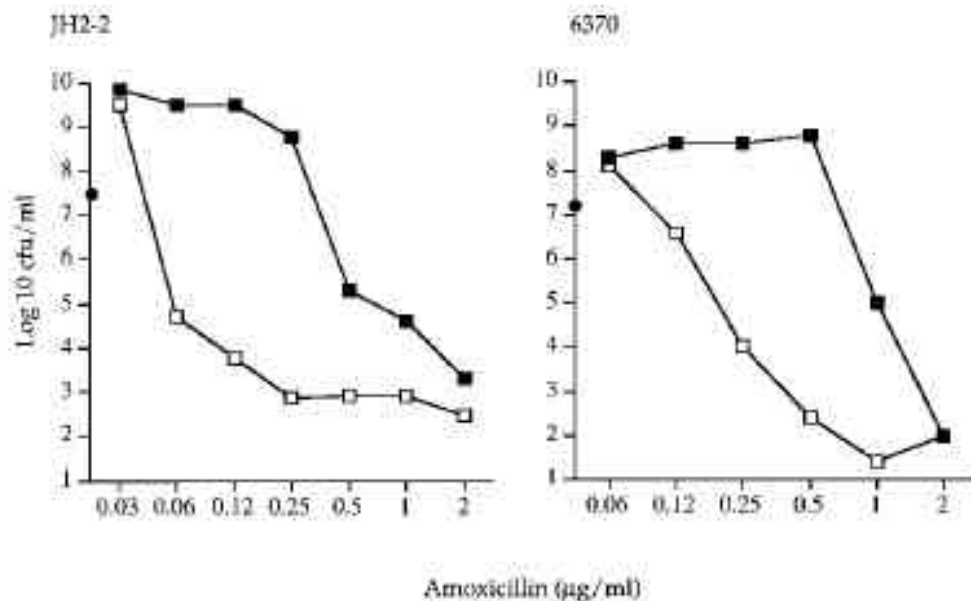


FIG. 1. Bactericidal effect on *E. faecalis* JH2-2 and 6370 after 24 h of incubation with amoxicillin alone (■) or combined with cefotaxime at 4 µg/ml (□). ●, the initial inoculum.

Gavaldà et al, Ann Intern Med, 2007, 146: 574-579

# Treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone

- 21 pts HNR + 22 pts CI AG
- Ampi. iv 2 gr x 4 + ceftriaxone 2 gr x 2 x 6 sem.
- Guérison à 3 mois: 29/43 (67%)
  - 10 décès sous traitement liés à l'infection (23%)
  - 2 rechutes à l'arrêt du traitement
  - 1 arrêt de traitement pour allergie
- Conclusion: alternative à l'association classique en cas d'impossibilité d'utiliser les AG

# Emergence de résistance chez *S. pneumoniae* avec différentes fluoroquinolones

- ASC/CMI associé à efficacité des fluoroquinolones
- Système in vitro à fort inoculum ( $10^{8-9}$  CFU/ml)
- Etude de 2 isolats cliniques sauvages ++
- Simulation de différentes posologies pour 4 FQ: gati, gemi, moxi et levo x 96 h
- Détection de mutations dans QRDR
  - Premier niveau dans *parC*
  - Deuxième niveau dans *gyrA*

# Emergence de résistance chez *S. pneumoniae* avec différentes fluoroquinolones

Fluoroquinolone	Dose/j	Evénement
Levofloxacinine	843 mg	Mutation <i>parC</i> + <i>gyrA</i>
Levofloxacinine	875 mg	Pas de mutation
Moxifloxacinine	75 mg	Mutation <i>parC</i> + <i>gyrA</i>
Moxifloxacinine	100 mg	Pas de mutation

Pour la prévention de l'émergence de résistance au pneumocoque:  
Moxi=Gemi > Gati > Levo

*LaPlante et al, AAC 2007, 51: 1315-20*