

Symposium: *Données récentes de la pharmacodynamie en 2018: morceaux choisis*

La pharmacodynamie spécifique des inhibiteurs de bêta-lactamases

François JEHL

Laboratoire de Bactériologie
Plateau Technique de Microbiologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Liens d'intérêts

Pas de liens d'intérêts pour cette communication

Un antibiotique, selon ses modalités de bactéricidie dynamique, est:

Temps -dépendant

Concentration -dépendant

Les paramètres PK/PD pertinents, potentiellement prédictifs de l'efficacité et/ou de la prévention de la résistance sont:

• **%T>CMI**

• **PIC / CMI**

• **ASC / CMI**

*Ces paramètres deviennent prédictifs à la condition qu'ils atteignent des **pré-requis**, à minima, en fonction de la CMI*

ASC / CMI = 600 (glycopeptides)

PIC / CMI = 10 (aminosides)

*La valeur de ce pré-requis est fonction de l'**effet anti-bactérien** demandé à l'antibiotique*

$T > CMI = x \% \text{ de l'intervalle (bêta-lactamines), } x \text{ fixé par:}$

Bactériostatique?

1 log bactéricidie?

2 log bactéricidie

La « logique PK/PD »

Infections expérimentales animales

- Choix du modèle animal
- Déterminer le paramètre PK/PD d'intérêt:
 - plusieurs posologies
 - plusieurs fractionnement des doses
 - plusieurs voies d'administration
 - plusieurs genres bactériens
 - plusieurs niveaux de sensibilité (CMI)

→ paramètre - clef
→ sa valeur seuil minimale
requis en fonction de l'objectif
choisi
(bactériostase, bactéricidie
1 log, 2 log ...)

.... et chez l'Homme

- Pharmacocinétique;
 - plusieurs posologies
 - plusieurs voies d'administrations
- Bactériologie: choix des bactéries?
 - grandes études épidémiologiques
 - fourchette des CMI testées
 - Monte Carlo
- Probability of Target Attainment (PTA)
 - Choix des posologies et
 - des break points afférents

Les inhibiteurs...anciens.

- Ce que l'on sait des pré-requis **de l'acide clavulanique**:

- 0,01 mg/l *B. catarrhalis*

- 0,1 mg/l *H. influenzae*

- 1-2 mg/l anaérobies

« Essayons d'avoir 1 mg/L dans tout l'intervalle entre deux administrations.... »

- *ECCMID 2017; Mouton et al: PK (not PD) of clavulanic acid*

« *The consequences of the highly variable CA concentrations for efficacy and dosing regimen, such as underdosing, should be further studied. Monte Carlo simulation can be performed using the current model to optimize dosing regimen* »



Les inhibiteurs...nouveaux (?).

Les choses se précisent, mais...

TAZOBACTAM
(Ceftolozane)

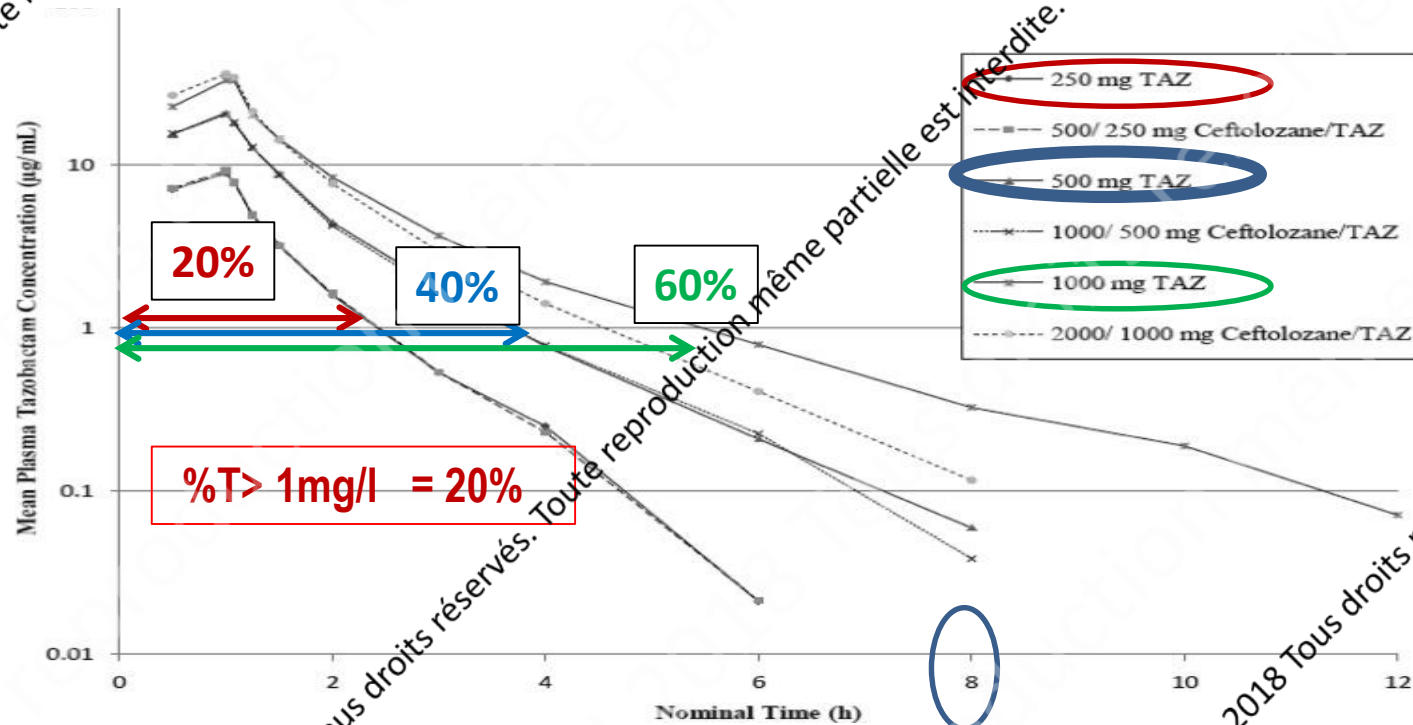
Tazobactam: les pré-requis PK/PD

- **CME** = concentration minimale efficace (sur la majorité des enzymes...)

CME = 1 mg/l en considérant les principales enzymes sensibles

Le paramètre- clef du tazobactam = **T > CME**, soit le temps au dessus de la (CME)

- **Pré-requis : au moins 20 % de l'intervalle;**



MAIS....

EST-CE AUSSI SIMPLE QUE CELA?

1 mg/l pendant 20 % de l'intervalle?

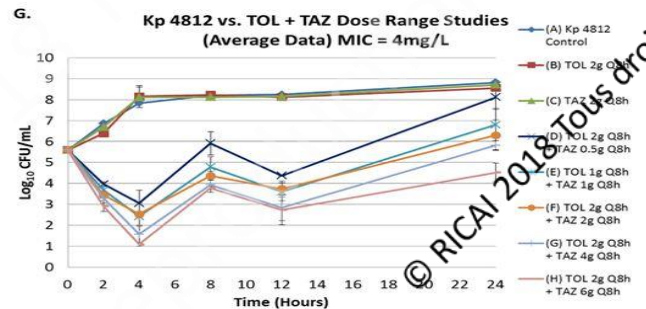
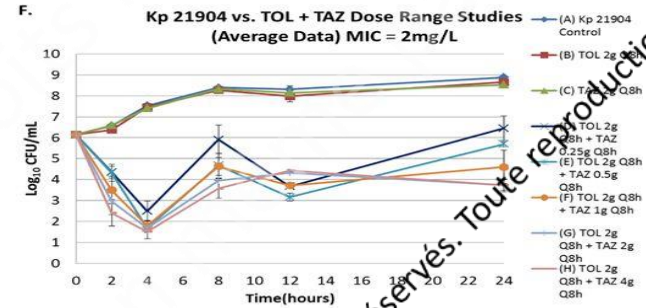
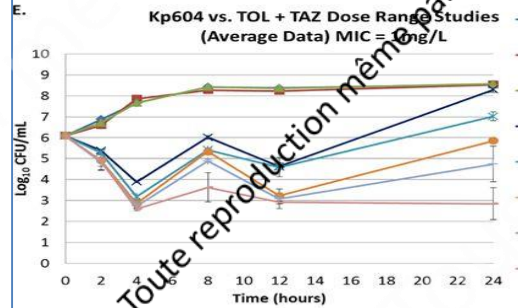
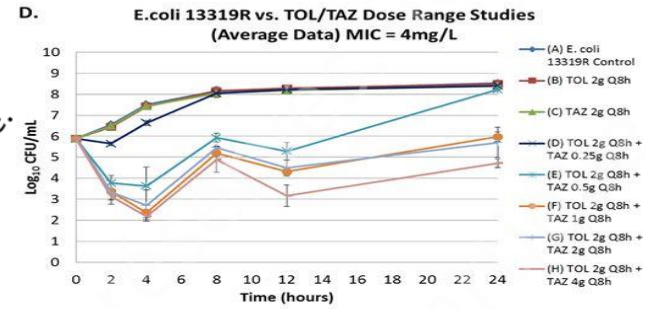
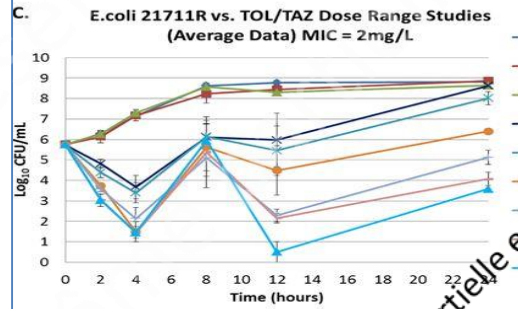
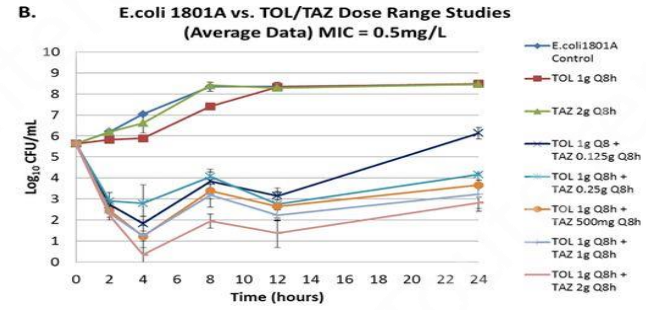
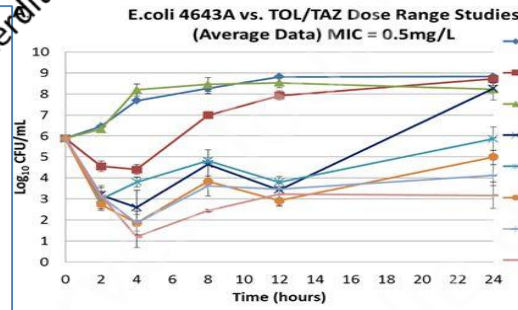
La bactéricidie de Ceftolozane/Tazobactam est fonction de :

- la souche
 - CMI
 - enzymes

- de la quantité de Tazobactam

ajoutée à Ceftolozane

0,125 mg/l à 4/g !!



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

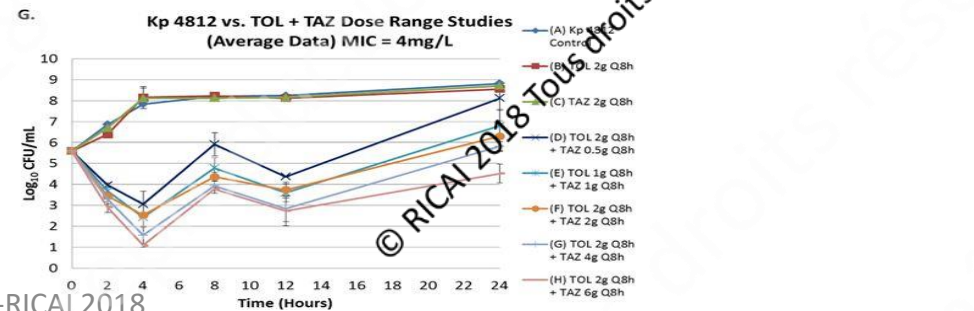
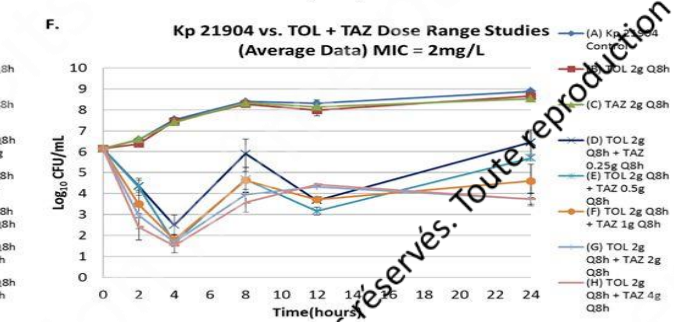
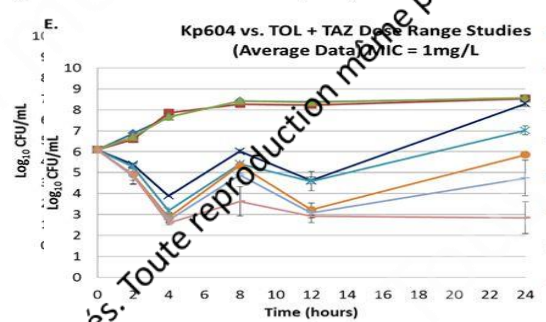
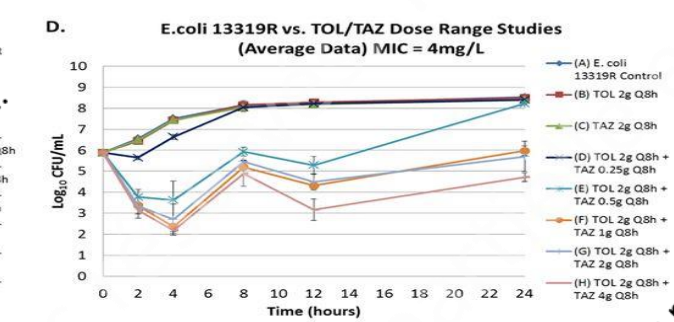
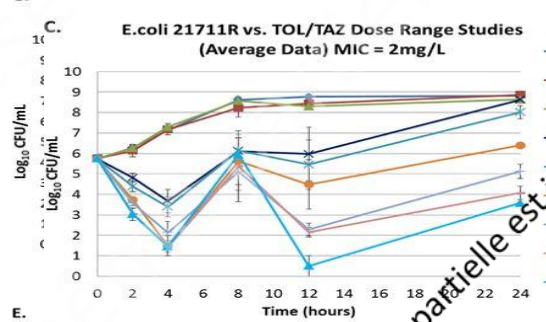
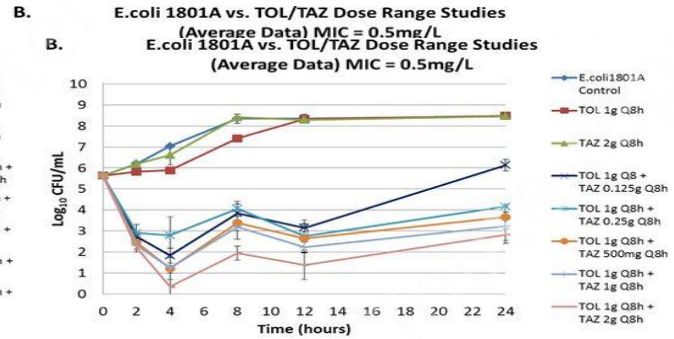
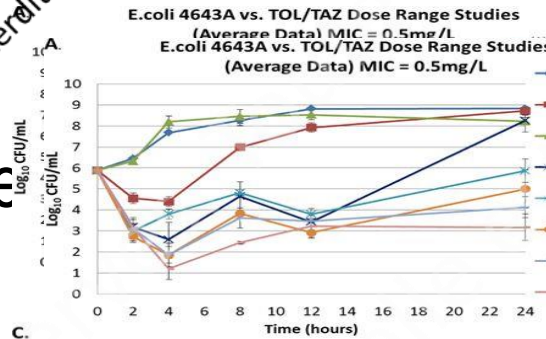
Le pré-requis
(threshold) est de

100 %

(et non 20%)

de l'intervalle
entre deux
administrations
pour une
bactéricidie
optimale

VanScoy. AACAI 2013



JehI-RICAI 2018

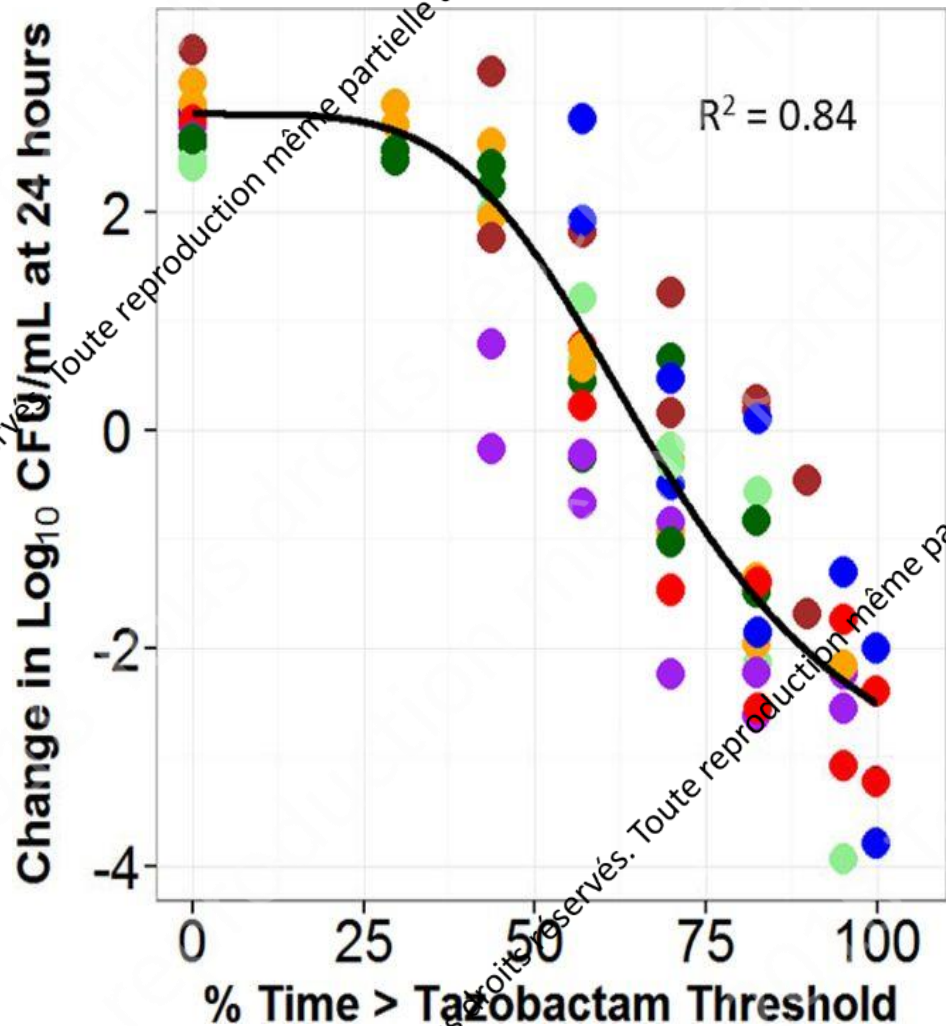
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Vrai pour *E. coli* et *K. pneumoniae*

VanScoy. AAC; 2013



Escherichia coli

● 1801A	MIC 0.5 mg/L	Threshold 0.25mg/L
● 4643E	MIC 0.5 mg/L	Threshold 0.25mg/L
● 21711R	MIC 2mg/L	Threshold 1mg/L
● 13319R	MIC 4mg/L	Threshold 2mg/L

Klebsiella pneumoniae

● 604C	MIC 1 mg/L	Threshold 0.5mg/L
● 21904E	MIC 2 mg/L	Threshold 1mg/L
● 4812E	MIC 4mg/L	Threshold 2mg/L

La valeur du pré-requis
du tazobactam
est : **CMI tazo / 2 !!**

TAZOBACTAM : %ft > CMI/2 = 100%

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

AVIBACTAM (Ceftazidime)

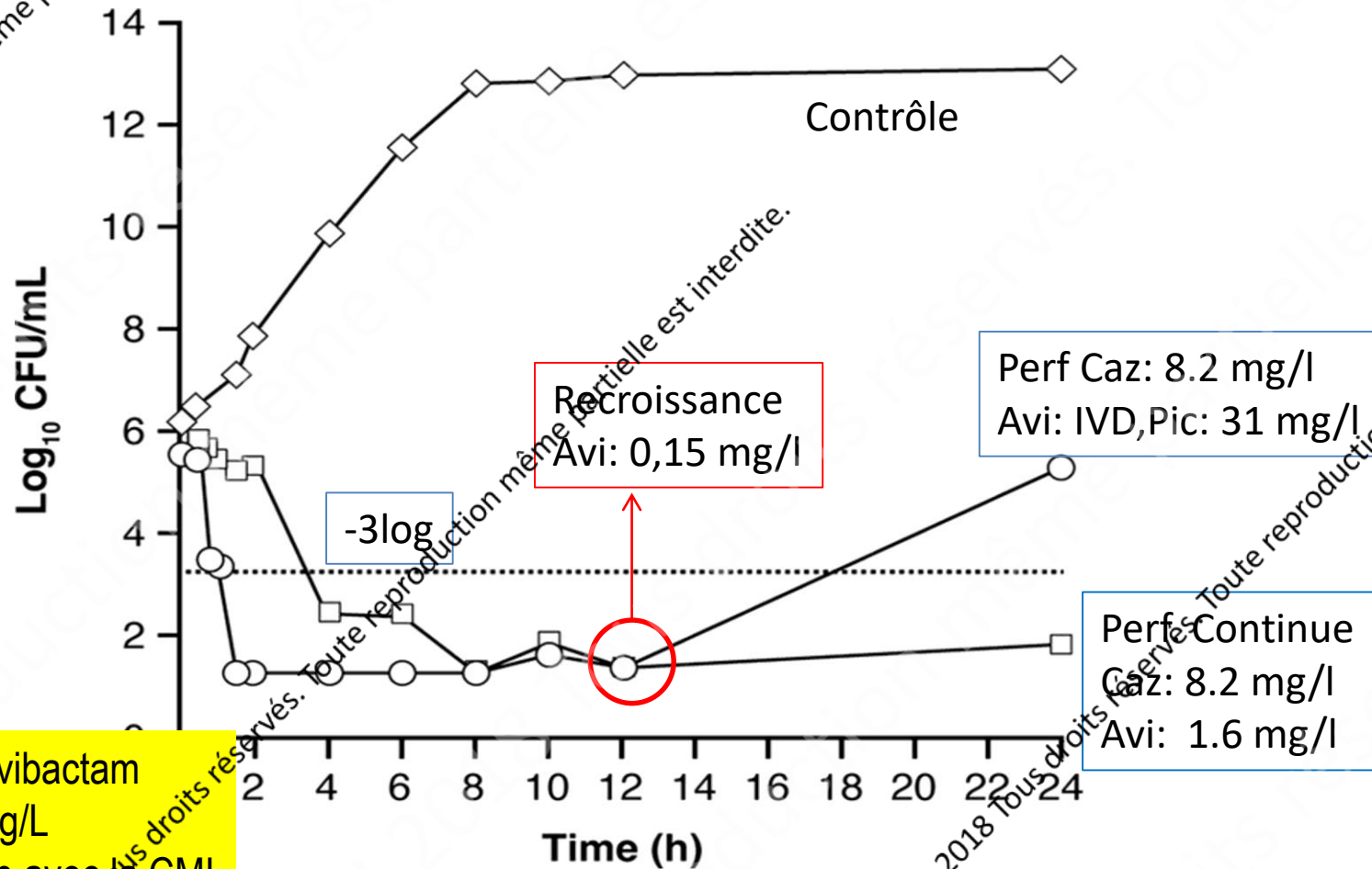
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Perfusion continue de ceftazidime (hollow fiber model) + avibactam à deux posologies. *E. cloacae* (AmpC ++)

CMI Caz:128

CMI Caz/Avi: 4



Pré-requis Avibactam
0.15 mg/L
Pas de corrélation avec la CMI
Pas de corrélation avec AUC

Même expérimentation,

- Mais concentration fixe d' avibactam (perf):
 - 0,25 à 1,0 mg/l
 - + Caz toutes les 8 heures (2g)
- *K. pneumoniae* KPC3, *C. freundii* AmpC +++

Pré-requis: 0,5 mg/l



Utilisé pour le calcul du PTA

Ceftazidime –avibactam: recherche du paramètre PK/PD pertinent de l'avibactam
 Modèle infection souris neutropénique (cuisse –poumon)

P. aeruginosa

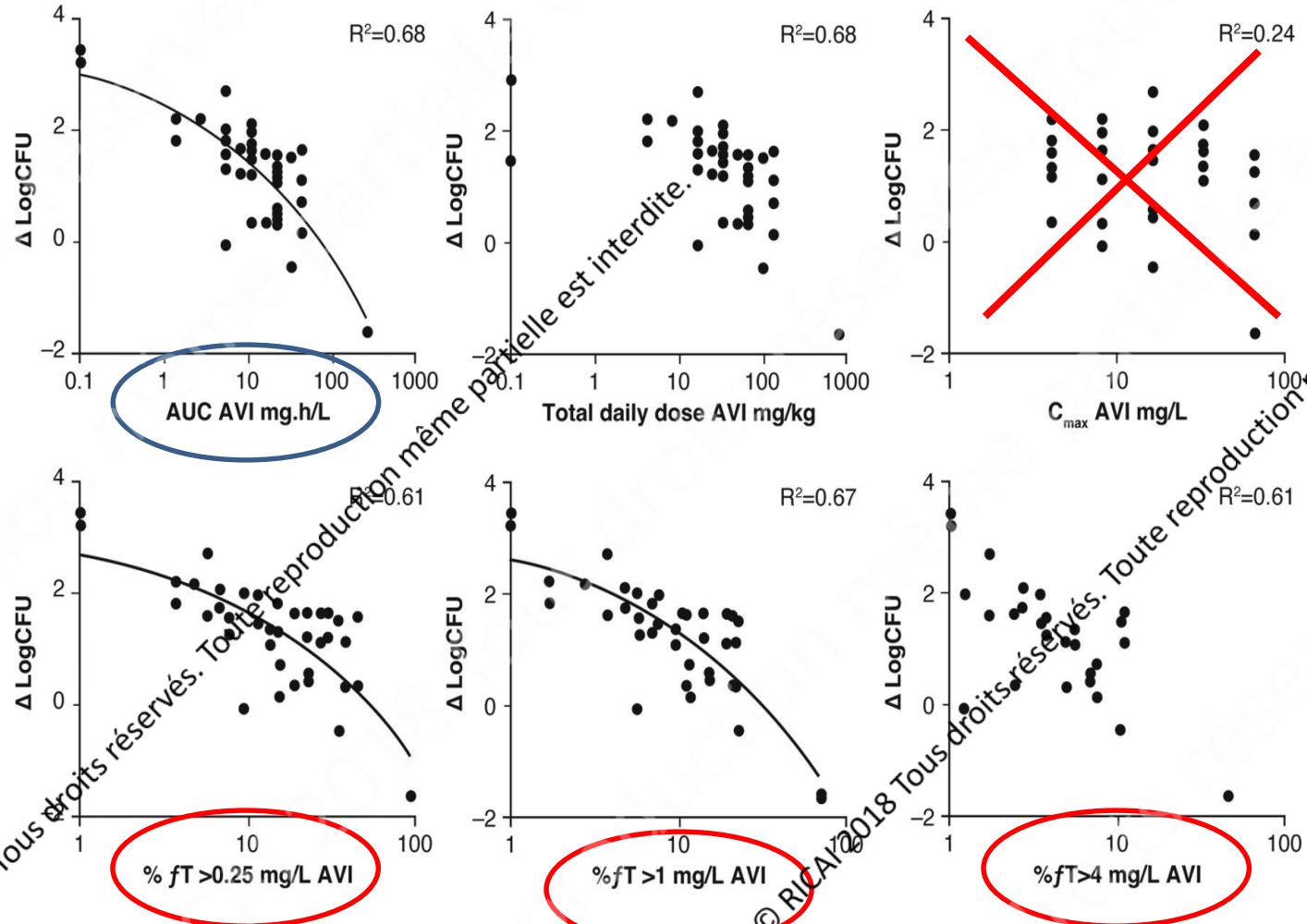
P. aeruginosa 18 thigh CAZ 27.2 mg/kg q2h

CMI : 2-16 mg/l
 Caz: q2h
 Avi: q2h ou q8h

1- paramètre?
 %fT>Ct

2- Valeur Ct ?
 %fT> 1 mg/l

3- rythme optimal ?
 q2h. Tps dépendant



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

AVIBACTAM

AZTREONAM

CEFTAROLINE

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

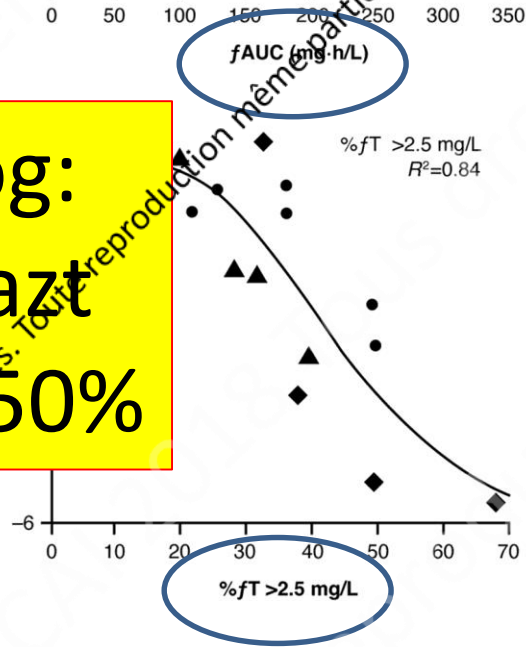
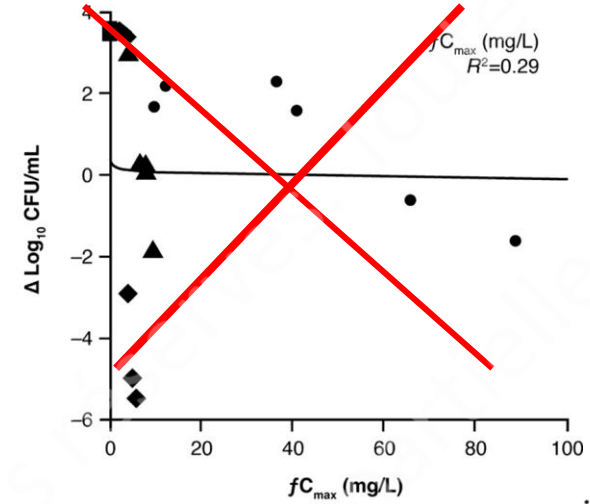
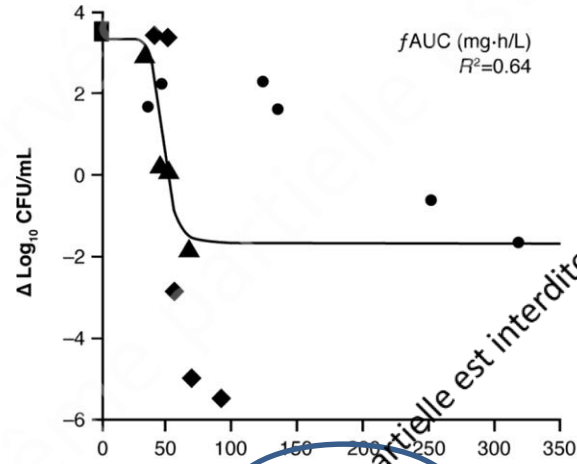
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

PK/PD relationship between fAUC, fCmax, and %fT>CT for **avibactam** -fixed dosing of **aztreonam** - E. coli strain.(hollow-fiber model).

1- parametre?
%fT>Ct

2- Valeur Ct ?
%fT> 2,5 mg/l

3- Objectif/ -1log:
AVIBACTAM/azt
%fT> 2,5mg/l = 50%



- Avibactam q24h
- ▲ Avibactam q12h
- ◆ Avibactam q6h
- Vehicle controls

Azt: q6h
Avi: q6h
q12h
q24h

Singh et al AAC, 2015

AVIBACTAM - AZTREONAM

Strain ^b	Avibactam %fT>2.5 mg/liter yielding:	
	Stasis	1-log ₁₀ kill
<i>K. pneumoniae</i> ARC3602	39.3	46.1
<i>K. pneumoniae</i> ARC3803	41.8	44.3
<i>E. coli</i> ARC3600	36.1	40.9
<i>E. coli</i> ARC3805	56.4	58.2
<i>E. coli</i> ARC3807	43.2	48.1
Mean	43.4	47.5
SD	7.8	6.5

PK/PD indices for avibactam in combination with β -lactams

β -lactamase inhibitor	β -Lactam	Model	Derived PK/PD index
Avibactam	Ceftazidime	Hollow fiber; EB	$C_T \geq 0.5$ mg/liter
Avibactam	Ceftazidime	Neutropenic mouse thigh; P. aeruginosa	$fT > C_T$ 1 mg/liter
Avibactam	Ceftazidime	Neutropenic mouse lung; P. aeruginosa	$fT > C_T$ 1 mg/liter
Avibactam	Aztreonam	Hollow fiber; EB	$fT > C_T$ 2–2.5 mg/liter
Avibactam	Aztreonam	Neutropenic mouse thigh; enterics	$fT > C_T$ 2–2.5 mg/liter
Avibactam	Ceftaroline	Hollow fiber; EB	$fT > C_T$
Avibactam	Ceftazidime	Constant-volume fermenter; EB	fAUC
Avibactam	Ceftaroline	Constant-volume fermenter; EB	fAUC

Berkhout J et al. AAC; 2016

Singh et al. AAC, 2015

Louie et al. AAC 2012

RELEBACTAM

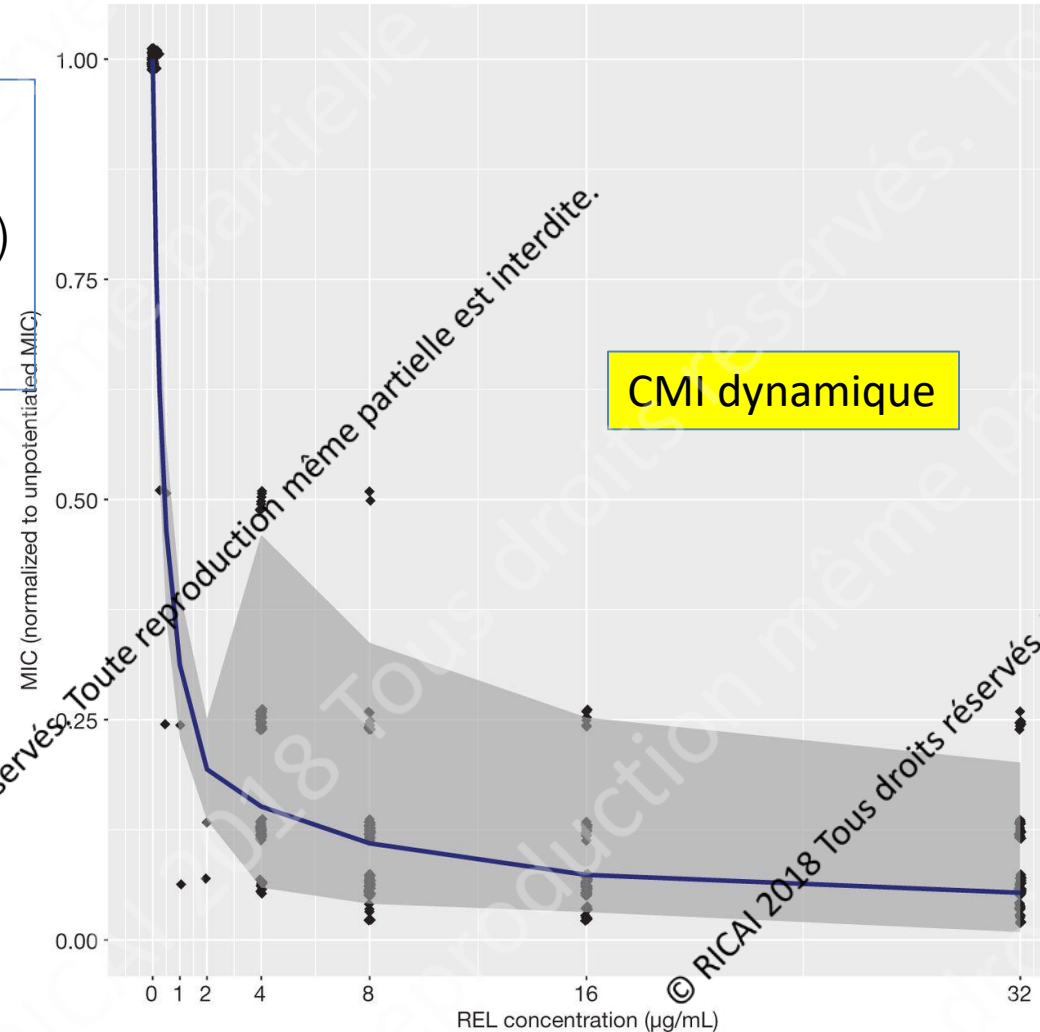
Imipénème

La détermination de la relation PK/PD entre une bêta-lactamine et un IBL est complexe en raison de l'interdépendance de leurs activités respectives.
La CMI dynamique.....

La CMI de l'Impipénème change en fonction de la concentration de relebactam

Classiquement :
le pré-requis $T > CMI$ est calculé
pour une CMI fixe (établie in vitro)
Impipénème: $T > CMI = 40\%$

Inclusion de la CMI
dynamique:
93 souches de
P.aeruginosa
à 5 concentrations
différentes
de relebactam

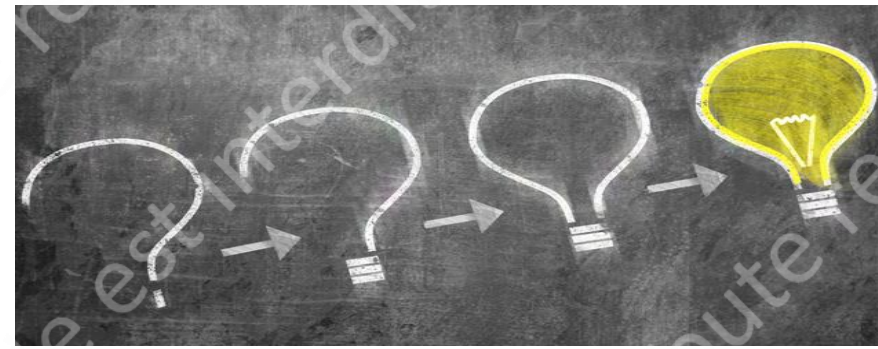


- Avec 200 mg d' IMI (moins de la moitié de la posologie usuelle), et 200 mg de rélébactam:
 - pré-requis est $T > CMI_{dyn} = 40\%$, soit identique à 500 mg IMI + 200 mg REL avec une $CMI_{statique}$
- Avec 500 mg d'IMI et 200 REL, le $T > CMI_{dyn}$ sur la même souche aboutirait à 65% , soit \gg au pré-requis

Vérifié sur diverses souches aux équipements enzymatiques très variables

- Intégrer la PK/PD spécifique de l'inhibiteur par la CMI dynamique est une solution à l'approche de la détermination d'une PK/PD plus pertinente des associations bêta-lactamine / IBL

Conclusions



Les choses se précisent, mais :

- Pas de pré-requis unique applicable à tous les inhibiteurs:
 - $\%fT > Ct$ (valeur de Ct)
 - CMI/x (valeur de x)
 - Durée de $\%fT > Ct$: 50%, 70%, 100% ?
- Définir clairement les exigences pour ces molécules: stase, 1 log, 2 log bactéricidie
- Définir clairement les modalités d'investigations
 - place respective des modèles *in vitro*; *in vivo*
- Quid de la nature de la bactérie: pré-requis spécifiques?
- Comment intégrer le changement de CMI dans le temps pour ces ASSOCIATIONS (CMI dyn)? (Les CMI sont mesurées à conc fixe!)

NPO: les PTA, donc les breakpoints sont étroitement liés aux exigences imposées aux paramètres PK/PD des inhibiteurs.