



R I C A I

38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Lundi 17 et mardi 18 décembre 2018
Palais des Congrès de Paris

β -lactamines : Quel objectif de concentration ?

Rémy Gauzit

Equipe mobile transversale d'infectiologie

Unité de réanimation thoracique

CHU Cochin - Paris V

Groupement d'Hôpitaux Paris Centre



© RICAI 2018 Tous droits réservés.





RICAI

38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Lundi 17 et mardi 18 décembre 2018
Palais des Congrès de Paris

Rémy Gauzit : liens d'intérêts 2014 – 2018

- Indépendant Clinical Adjudication Committee : Sanofi
- Intervenant au titre d'orateur
MSD, Sanofi, Pfizer, Eumedica, Frezenius
- Participation à des groupes de travail, consultant
Astellas, Sanofi, MSD, Eumedica, Pfizer
- Invitation congrès/journées scientifiques
MSD, Sanofi, Astellas, Pfizer, Astra-Zeneca,
Eumedica
- Investigateur
Eumedica, Cubist, Astellas, MSD

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

Le Dictionnaire VIDAL

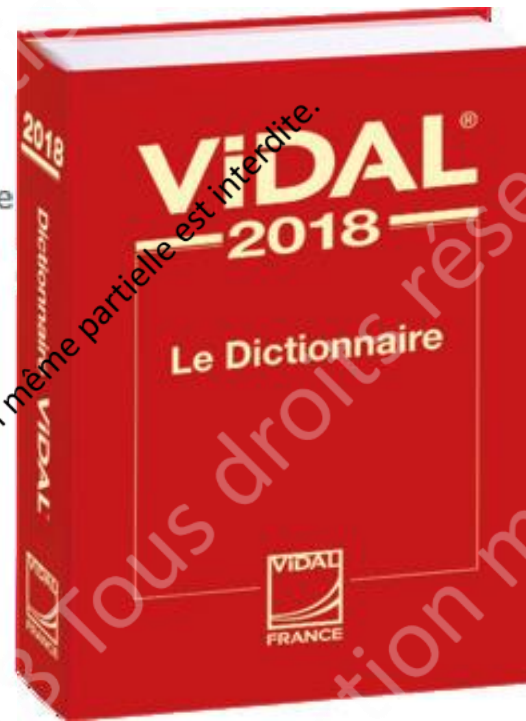
La référence en matière d'information sur le médicament

La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques

Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88^e édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.

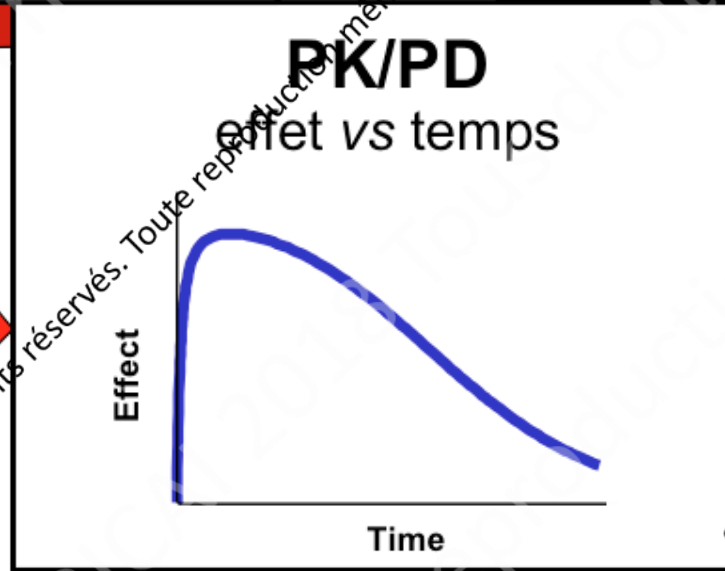
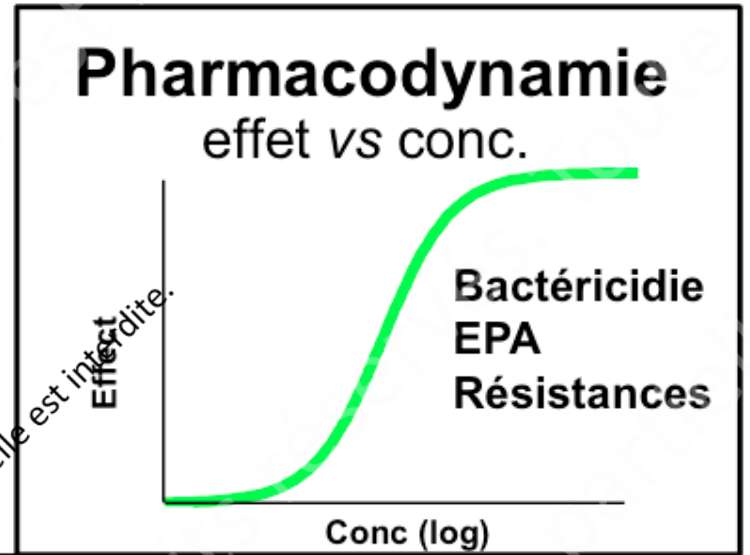
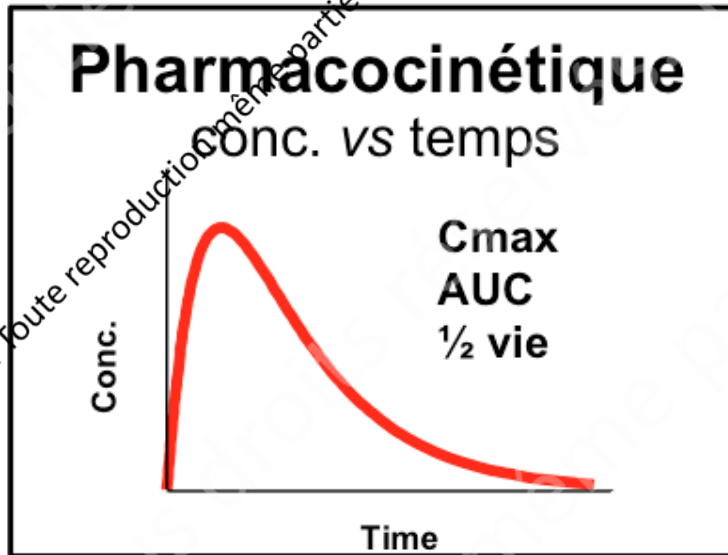
Les monographies VIDAL sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal officiel. Toutes structurées de la même façon, les monographies permettent une lecture rapide et pratique.

Elles sont le **repas de l'information officielle** disponible au moment de la publication du Dictionnaire.



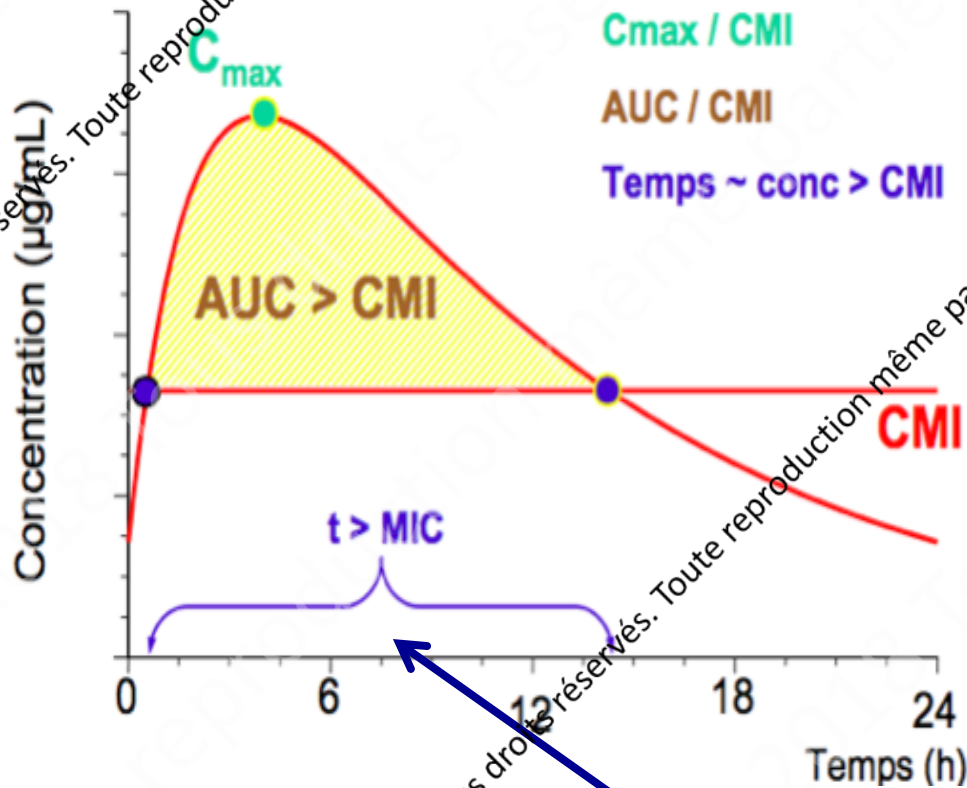
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



Relation Pk/Pd : efficacité / temps

β -lactamines : T. dépendantes



↗ CMI avec ↗ inoculum
(variable suivant couple
bactérie/ β -lactamine)

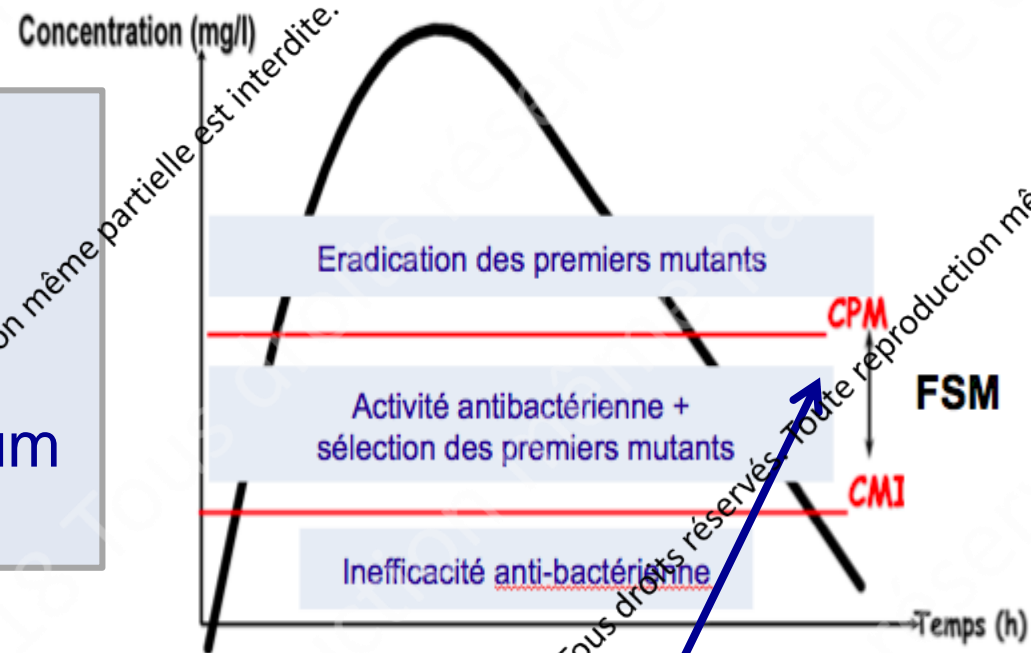
Efficacité bactério -
clinique

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

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

Relation Pk/Pd : efficacité / temps

- Pour la plupart des ATB
CPM = 5 à 10 x CMI
- Pour certains ATB
↗ CPM avec ↗ inoculum
(carbapénem +++)



Passer le moins de temps possible dans FSM

β -lactamines : objectif Pk/Pd

$T > CMI$ permettant bactéricidie « maximale »

| Couple AB-bactérie | $T > CMI$ pour une bactéricidie |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| Amox/pneumocoques | 50 % |
| C3G/ <i>Staphylococcus aureus</i> | 40 % |
| C3G/pneumocoques | 40 % |
| C3G/entérobactéries | 70 % |
| Péni/BGN | 50 % |
| Carabapénems/BGN | 40 % |

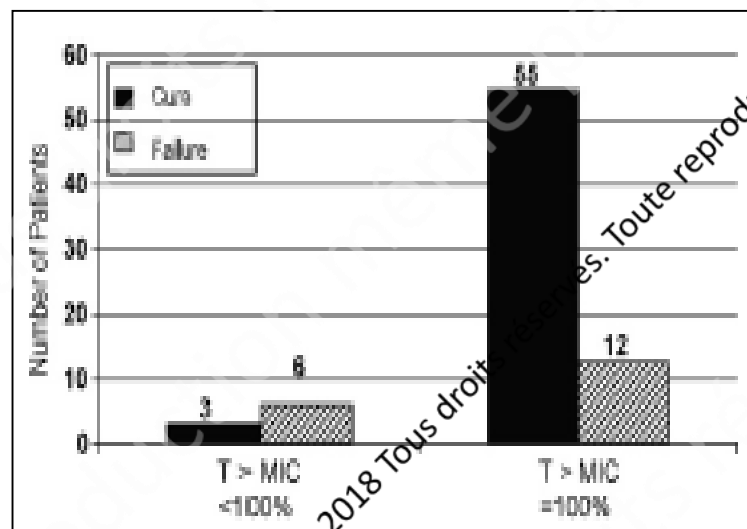
Infection modérée à peu sévère : $T > CMI = 40$ à 70%

Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections

- Pneumonies et IU compliquées, \pm bactériémie
- Ceftazidime (n=38), céfépime (n=38)

Organism susceptibility as minimum inhibitory concentration (MIC) values

| Isolates (n) | MIC (mg/L) (median (range)) | |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------|
| | Cefepime | Ceftazidime |
| <i>Escherichia coli</i> (38) | 0.03 (0.015–8.0) | 0.25 (0.06–16.0) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (10) | 2.0 (1.0–16.0) | 2.0 (1.0–16.0) |
| <i>Klebsiella</i> sp. (7) | 0.03 (0.015–2.0) | 0.125 (0.06–2) |



β -lactamines : objectif Pk/Pd

Infections graves

$$T > N \times \text{CMI} \Rightarrow 100 \%$$

Quelle valeur pour N ?

| Données expérimentales | |
|---|-------------------------------|
| Bactéricidie <i>in vitro</i> N = 4-5 | <i>Craig Inf Dis CNA 2003</i> |
| Modèle Pk/Pd infection à Pyo/cefepime en continu N = 2-6 au plateau | <i>Tessier IJECC 1999</i> |
| Endocardites expérimentales à Pyo/ceftazidime N = 4-5 à l'équilibre | <i>Potel JAC 1995</i> |
| Infection <i>in vitro</i> mucoviscidose Pyo/ceftazidime N = 10 | <i>Manderu JAC 1997</i> |
| Modèle Pk/Pd <i>in vitro</i> Pyo/ceftazidime N = 4 | <i>Mouton JAC 1997</i> |

| Données cliniques | |
|--|--------------------------|
| Infections SAMS/oxacilline, guérison clinique N = 6-10 | <i>Lee J infect 2007</i> |
| Infections BGN/céfepime, guérison clinique N = 4-7 | <i>Tam JAC 2002</i> |

Objectif de concentration

Infections graves en réanimation

$$T > 4-8 \times \text{CMI} = 100 \%$$



Cres ou C_{plateau} ≥ 4-8 x CMI
Permet également de rester > CPM

Mouton JAC 96, Craig CID 1998, Mc Govan Clin Pharm 1998,
Gomez AAC 1999, Lipman JAC 1999,, Vinks JAC 1999 ,
Alouf JAC 2005, Kaziakou, LID, 2005, Ryback M J AJIC 2006, Roberts, IJAA, 2007

Objectif de concentration

Si probabiliste (germe et *a fortiori* CMI inconnus),
Cres/plateau $\geq 4-8 \times$ breakpoint inf ? **OU breakpoint sup ???**

Augmente la probabilité que « cela marche »

| | Breakpoints Entérobactéries (mg/l) | | Breakpoints <i>Pseudomonas</i> (mg/l) | |
|----------------------|---------------------------------------|-------|--|-------|
| | S \leq | R $>$ | S \leq | R $>$ |
| Pipéracilline/tazo | 8 | 16 | 16 | 16 |
| Ceftazidime/céfépime | 1 | 4 | 8 | 8 |
| Cefta/avibactam | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Cefotolozane/tazo | 1 | 1 | 4 | 4 |
| Imipénem/méropénem | 2/2 | 8/8 | 4/2 | 8/8 |

Comment atteindre ces objectifs ?
Quel risque toxique ?

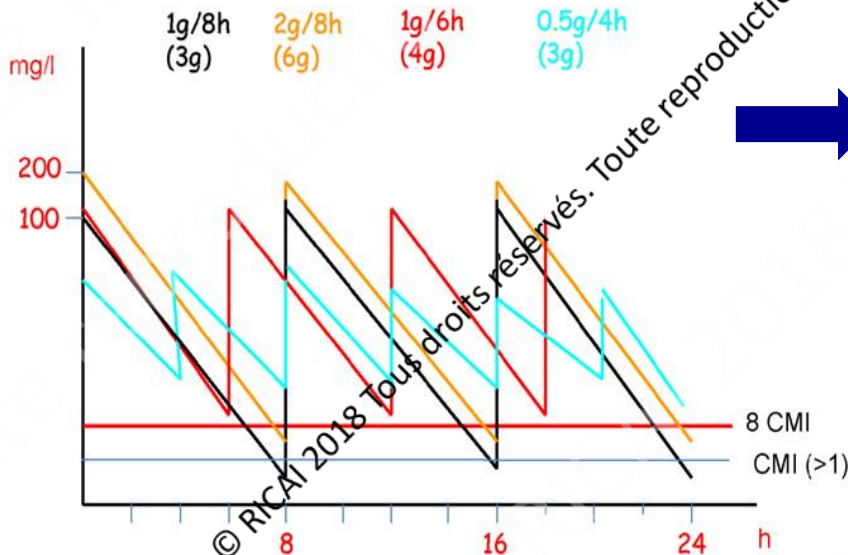
Comment atteindre ces objectifs ?

Cres des C3G à ½ vie courte et objectif $T > 5-8 \times \text{CMI} = 100\%$

| CMI | Concentrations cibles ($8 \times \text{CMI}$) | Concentrations résiduelles des C3G aux posologies usuelles |
|------|---|--|
| 0,01 | 0,08 | $3 \times 1 \text{ g}$ |
| 0,1 | 0,8 | $3 \times 2 \text{ g}$ |
| 0,5 | 4 | 0,2–2,0 |
| 1 | 8 | |
| 4 | 32 | |

Objectif inatteignable si $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/l}$

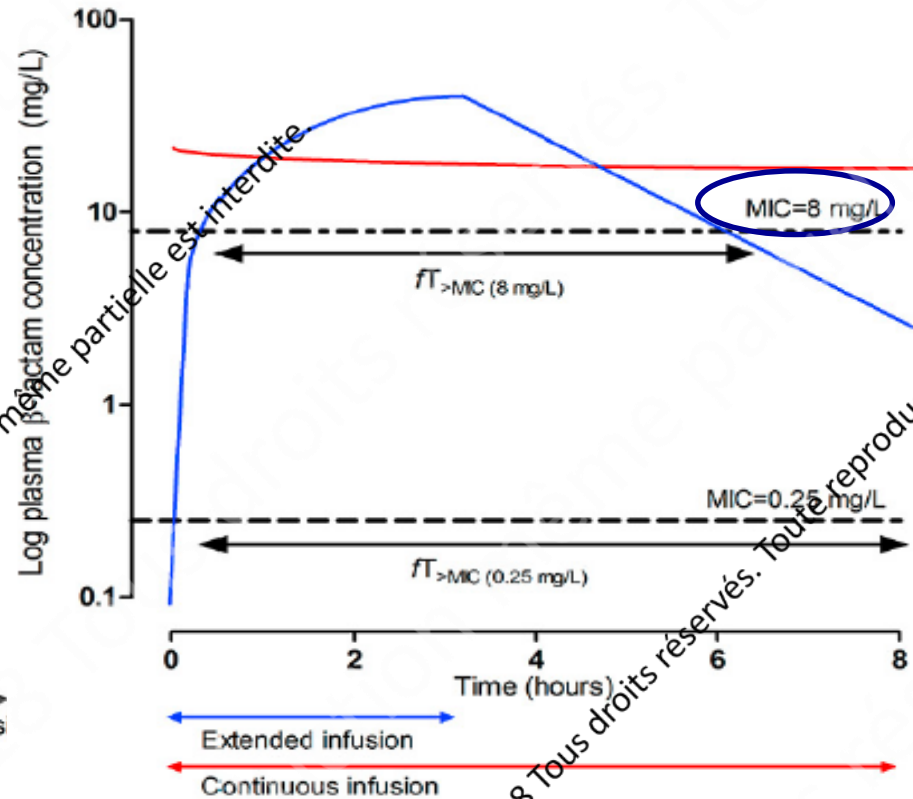
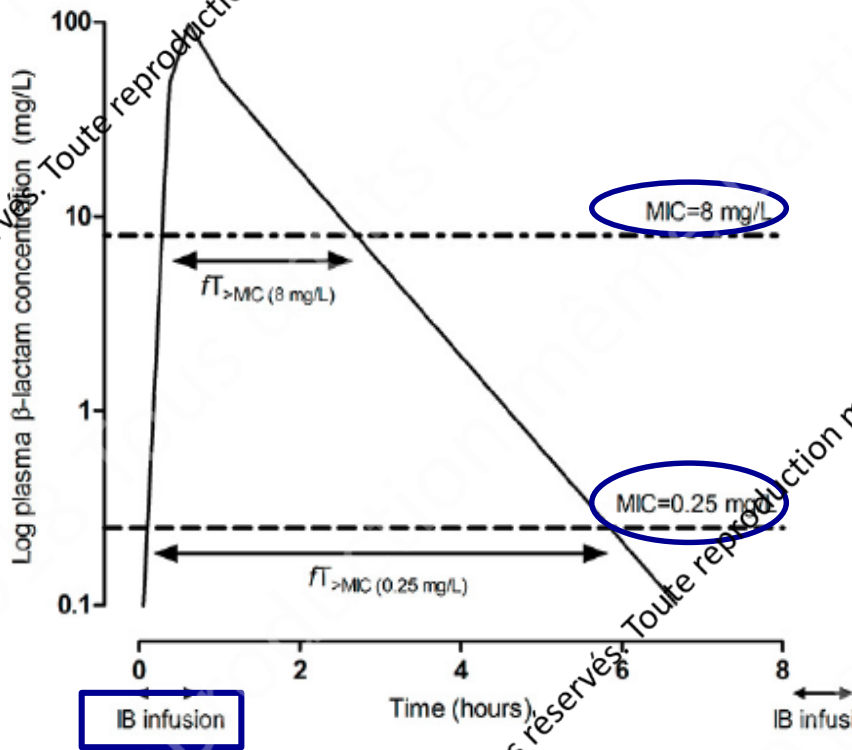
Influence du rythme d'administration



- Soit fractionnement +++ de la dose journalière
- Soit perfusion continue /prolongée (avec dose de charge)

D'après Jehl F

β -lactamines : conséquences des modalités d'administration



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

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

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections [☆]

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*

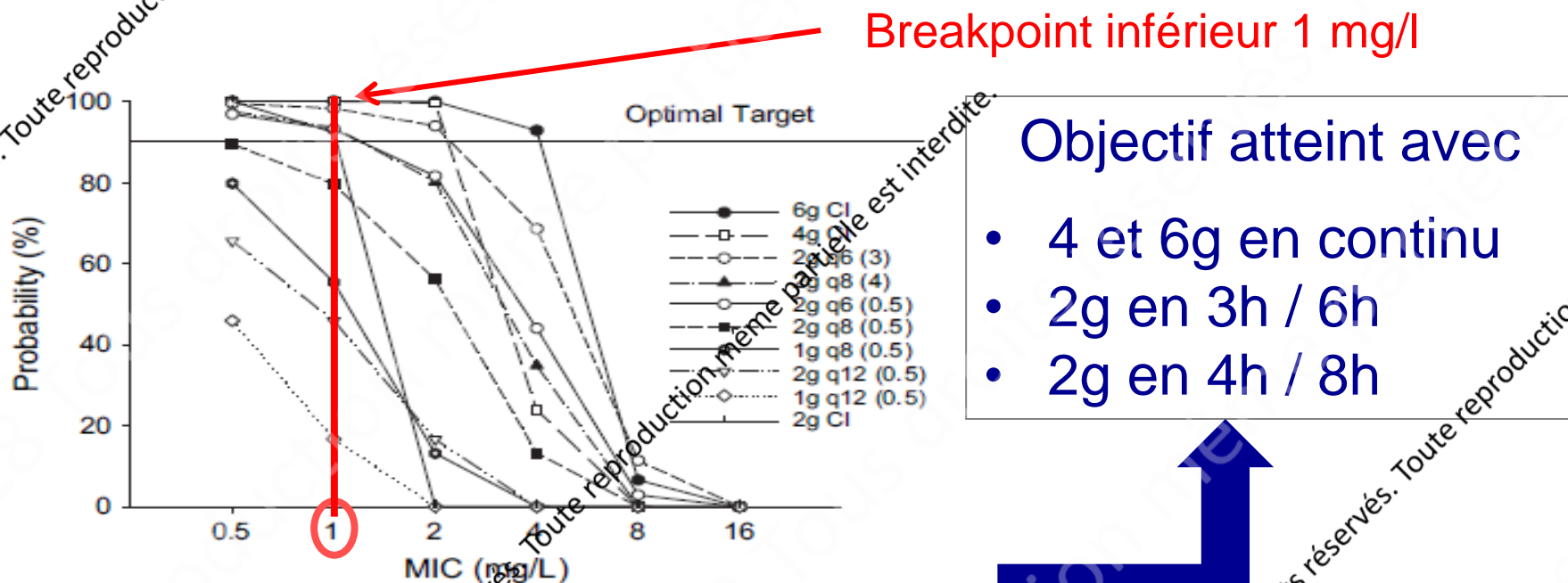


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections [☆]

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*

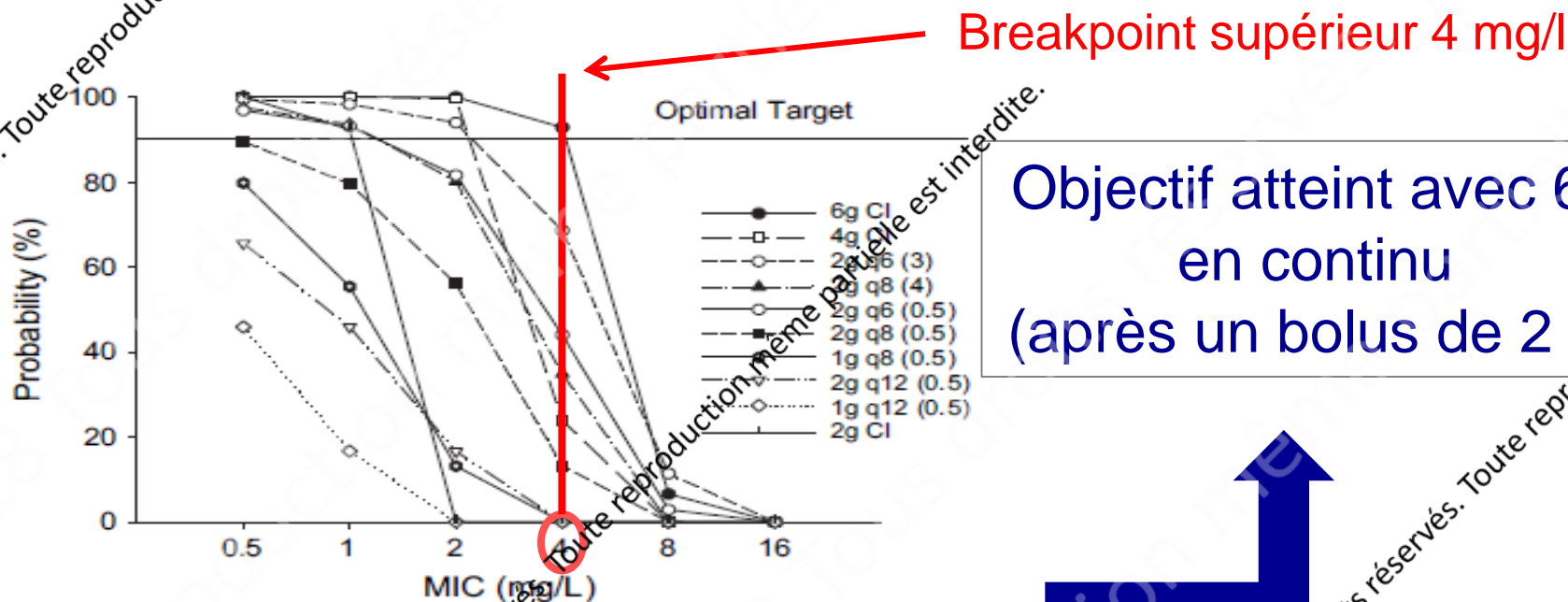


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

The New England
Journal of Medicine

Copyright, 1953, by the Massachusetts Medical Society

Volume 248

MARCH 19, 1953

Number 12

"CONTINUOUS" VS. "DISCONTINUOUS" THERAPY WITH PENICILLIN

The Effect of the Interval between Injections on Therapeutic Efficacy

HARRY EAGLE, M.D.,† RALPH FLEISCHMAN,† AND MINA JOVY, A.B.§

BETHESDA, MARYLAND

Au moins 7 méta-analyses de 2013 à 2018

Toutes vont dans le même sens
En faveur perfusion continue/prolongée
(réserve sur les carbapénèmés ?)

Chang C Crit Care 2013, Falagas ME CID 2013,
Shiu JR Rev Cochrane 2013, Théo J IJAA 2014,
Roberts JA AJRCCM 2016, Vardakas KZ LID 2017, Rhodes NJ CCM 2018

Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis*

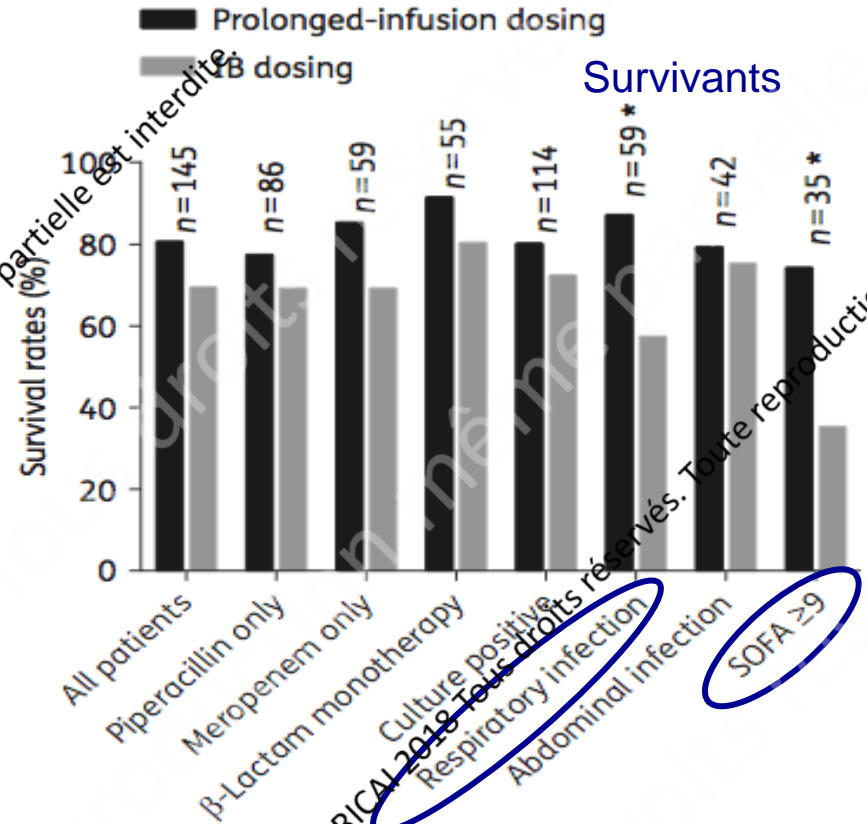
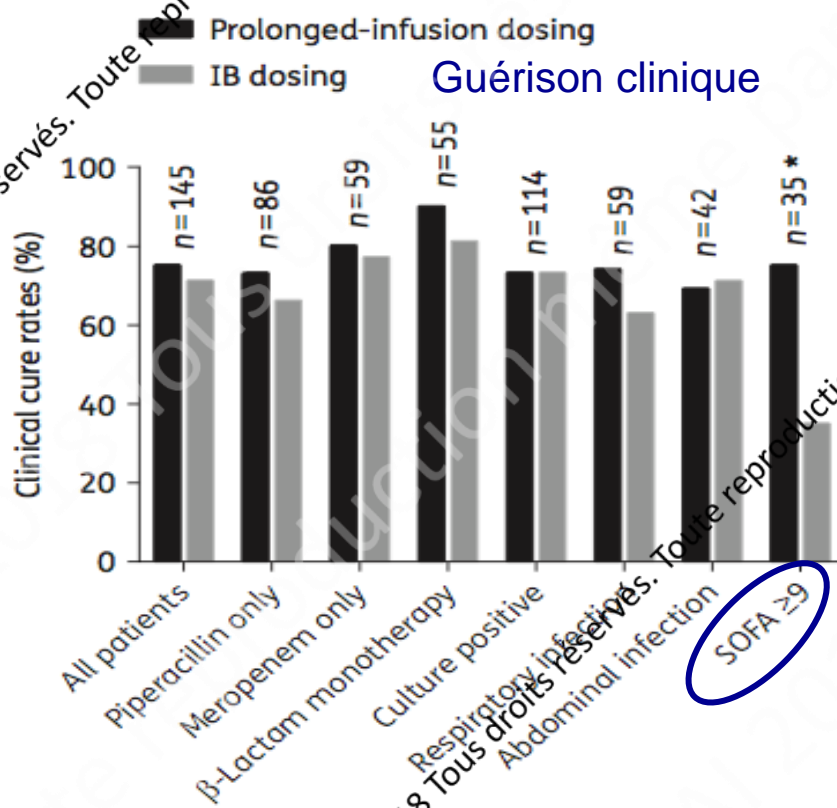
- 18 études, 3 401 pts
- Perfusion prolongée 57 % (continue 31 %)
- Doses quotidiennes équivalentes
- Inf. respi 53 %, IIA 22 %, IU 12 %
- 30 % des cas : piperacillin/tazobactam en association

Perfusion prolongée ou continue

- Mortalité : 1,46 fois moindre
- Guérison clinique : 1,77 fois supérieur
- Guérison microbio : non différente
- Durées de séjour en ICU et d'hospitalisation : non différentes

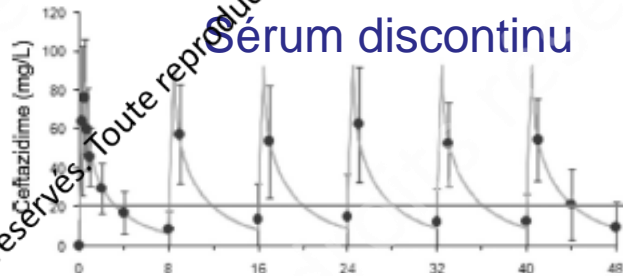
Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/ pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort

Analyse post hoc cohorte prospective DALI, 182 pts

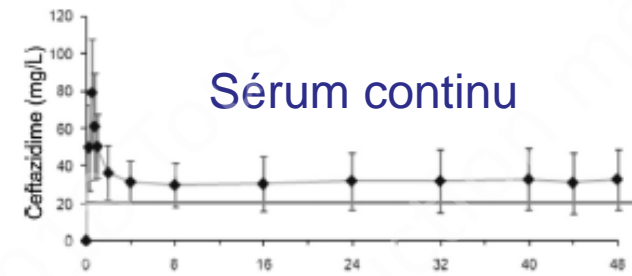


Lung Concentrations of Ceftazidime Administered by Continuous versus Intermittent Infusion in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia

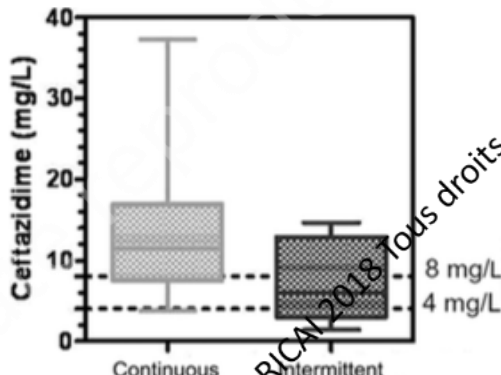
- 34 PAVM à BGN
- Ceftazidime 20 mg/kg/8h vs 60 mg/kg IVSE après bolus 20 mg/kg



T > 20mg/l pdt 100 % du temps : 1/17 patients



T > 20mg/l pdt 100 % du temps: 14/17 patients



C_{ELF} (44 h)
12 mg/l (1-40) vs 6 mg/l (0-28) mg/l (NS)

Variations individuelles ++++

† Ceftazidime concentrations in the epithelial lining fluid.

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

Roberts JA CID 2014; 58 :
1072

- 68 ICUs in 10 countries throughout Europe
- Vd – commonly 2 x healthy volunteers
- CL – highly variable – in >25% of patients is double that seen in healthy volunteers
- Beta-lactams
 - 20% of patients don't achieve 50% $fT_{>MIC}$
 - 50% don't achieve 50% $fT_{>4xMIC}$

Résultats superposables

Wong G JAC 2018 doi:10.1093/jac/dky314
Jacobs A AAC 2018 doi:10.1128/AAC.02534-17

Suivi thérapeutique pharmacologique des beta-lactamines administrées en perfusion continue en réanimation

- Dose de charge de 2 g, puis perfusion continue sur 24 h :
Cefepime, ceftazidime, cefotaxime 6 g et méropénèm 4 g
- C. plasmatiques mesurées à J1, J4 et J7
- Concentration efficace définie (à partir des breakpoints EUCAST) pour avoir $T > 4-5 \times CMI = 100\%$



Cefepime et ceftazidime 40 mg/l
Cefotaxime 20 mg/l
Méropénème 10 mg/l

Variabilités ++++ des C. plasmatiques

Concentrations < objectifs

| | Céfépime | Céfotaxime | Ceftazidime | Méropénem |
|---|----------|------------|-------------|-----------|
| J1 | 36 % | 45 % | 59 % | 43 % |
| Posologies adaptées en fonction concentrations plasmatiques de J1 et J4 | | | | |
| J4 | 27 % | 45 % | 7,7 % | 14 % |

Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration–toxicity relationships

- ICU australienne, 387 patients

| | Pipéracilline | Méropénem | Flucloxacilline |
|---------------------|---------------|-----------|-----------------|
| Neurotoxicité | 11,4 % | 15,9 % | 10,5 % |
| Néphrotoxicité | 8,5 % | 6,9 % | 7,4 % |
| Hepatotoxicité | 6,7 % | 8,3 % | 8,7 % |
| <i>C. difficile</i> | 7,9 % | 2,6 % | 0 |

| | Pipéracilline | Méropénem | Flucloxacilline |
|--|---------------|-------------|-----------------|
| Risque de toxicité neuro de 50 %, si Cres : | > 361,4 mg/l | > 64,2 mg/l | > 125,4 mg/l |
| Risque de toxicité rénale de 50 %, si Cres : | > 452,4 mg/l | > 44,2 mg/l | - |
| Aucune toxicité rénale ou neuro si Cres : | < 75 mg/l | < 15 mg/l | 25-30 mg/l |

RESEARCH

Open Access

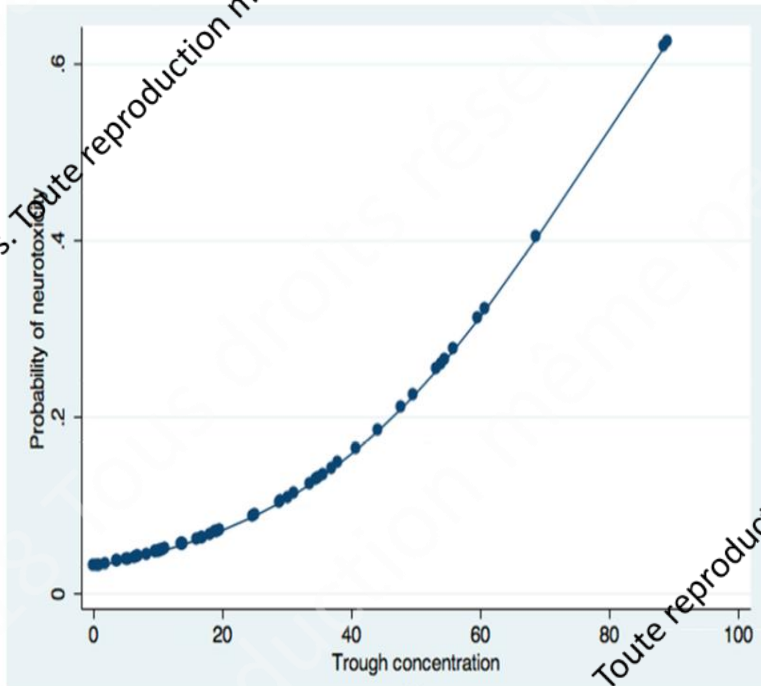
Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy

Table 3 Characteristics of 100 ICU patients receiving intravenous (IV) cefepime

| | Cefepime neurotoxicity n = 15 | Rest of cohort n = 85 | P value |
|--|----------------------------------|--------------------------|--------------|
| Age, years, mean | 69 | 66 | 0.16 |
| Male gender, n (%) | 1 (73) | 50 (59) | 0.99 |
| Acute kidney injury, n (%) | 13 (87) | 64 (75) | 0.51 |
| Chronic kidney disease, n (%) | 10 (67) | 30 (35) | 0.042 |
| Hemodialysis, n (%) | 4 (27) | 28 (33) | 0.77 |
| Peak creatinine, median (IQR) | 2.8 (1.7-3.1)* | 2.3 (1.5-3) | 0.36 |
| Nadir eGFR, median (IQR) | 22.5 (20.8-34.3) | 27.5 (18-45) | 0.53 |
| Mean daily cefepime dose, g, median (IQR) | 2.5 (1.7-4)* | 2.5 (2-3.5) | 0.66 |
| Cefepime duration, days, median (IQR) | 5 (4.8-7.3)* | 7 (4-10) | 0.26 |
| Appropriate dose reduction for renal function, n (%) | 4 (29)* | 4 (75) | 0.001 |

*Data available for 14 of the 15 cases of cefepime neurotoxicity. IQR, interquartile range; g, grams.

Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study



- 93 patients, 161 dosages
- 9 patients → événement neuro considéré comme toxique

Risque toxicité neuro si

- Concentration > 35 mg/l en continu
- Résiduelle > 20 mg/l en discontinu

Plaidoyer pour le suivi des concentrations plasmatiques...

The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for β -lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France

A. Charmillon^{1,2}, E. Novy^{2,3}, N. Agrinier^{4,5}, M. Leone⁶, A. Kimmoun^{3,7}, B. Levy^{3,7}, B. Demoré^{8,9}, J. Dellamonica^{10,11}, C. Pulcini^{1,12,*}

Clinical Microbiology and Infection 22 (2016) 625–631



Réalité en France

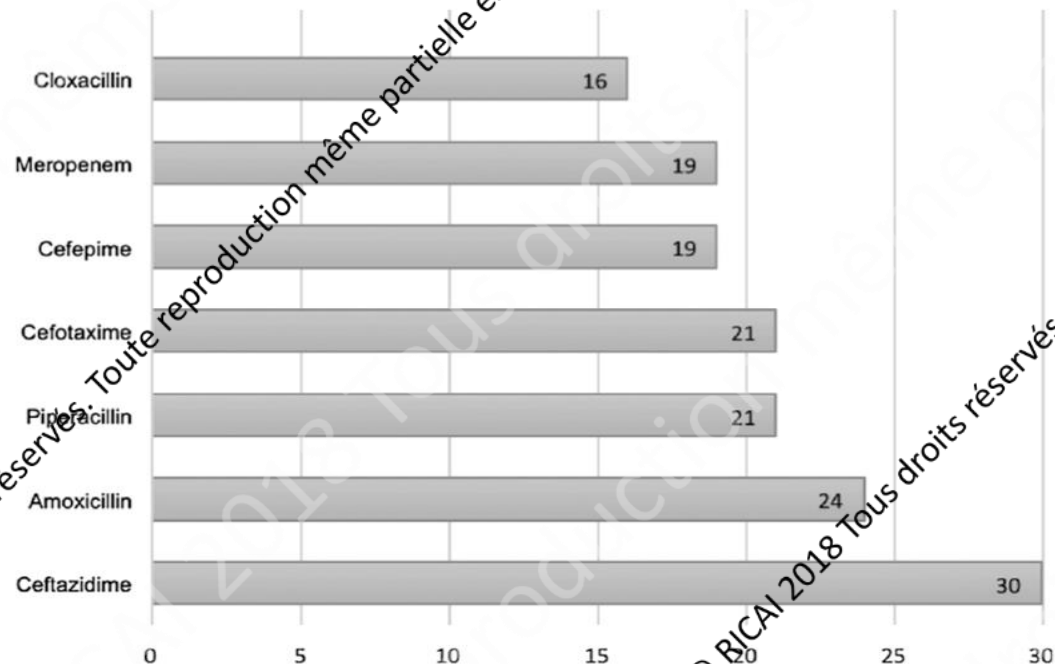


FIG. 1. Availability of therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics (in %, $n = 490$).

A partir des données de la littérature en tenant compte :

- des breakpoints de l'EUCAST
- du fait que C. plasmaticque > voire >> C. tissulaires
- de la liaison proteique
- de la toxicité (neuro +++)

| | C. plasmaticque cible (mg/l) | |
|---------------|---|--|
| Amoxicilline | Res 15 - 20 IVSE 30 - 40 | |
| Cloxacilline | IVSE 33 - 50 | |
| Cefazoline | IVSE 40 - 60 | |
| Cefoxitine | IVSE 20 - 30 | |
| Cefépime | Res 20 - 30 IVSE 30 - 40 50 - 60 (pyo et Hcase) | Risque de toxicité neuro si > 20 mg/l en discontinu > 35 mg en continu |
| Ceftazidime | IVSE 60 - 80 | Seuil de risque toxicité neuro ? |
| Méropénème | Res 10 - 30 | Seuil de risque toxicité neuro ? 50 % toxicité neuro si > 60 mg/l |
| Piperacilline | IVSE 65 - 120 | Risque toxicité neuro si > 150 mg/l |

Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God[◇]

Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l'apprenti sorcier

P. Longuet^a, A.L. Lecapitaine^b, B. Cassard^c, R. Batista^d, R. Gauzit^{e,*}, P. Lesprit^f, R. Haddad^g,
D. Vanjak^h, S. Diamantisⁱ, Groupe des référents en infectiologie d'Île-de-France (GRIF)

- Incompatibilité, interactions → ligne « dédiée »
- Stabilité : 5 déterminants
 - milieu de dilution
 - concentration de l'ATB dans le milieu
 - température
 - composants seringues, tubulures
 - temps