

41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

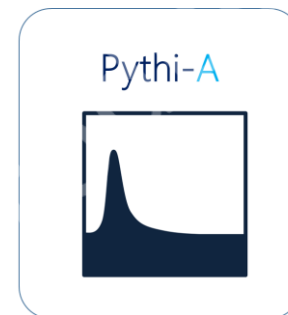
LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



# Dalbavancine: PK-PD, quand faut-il doser?

Dr. Matthieu GREGOIRE (Nantes)



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

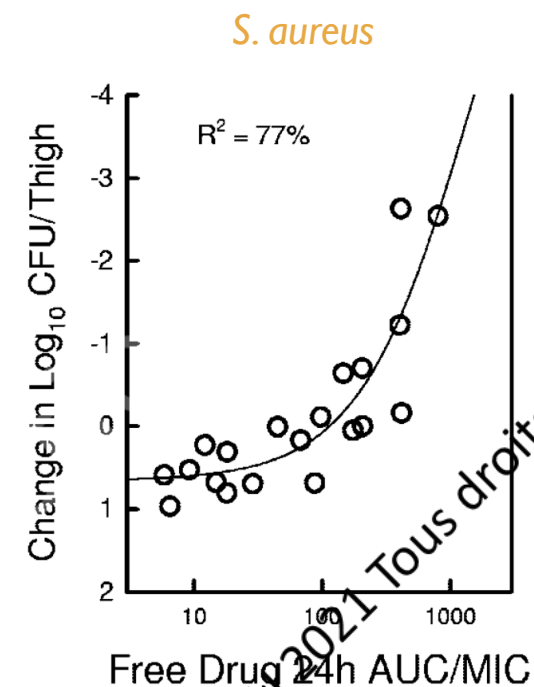
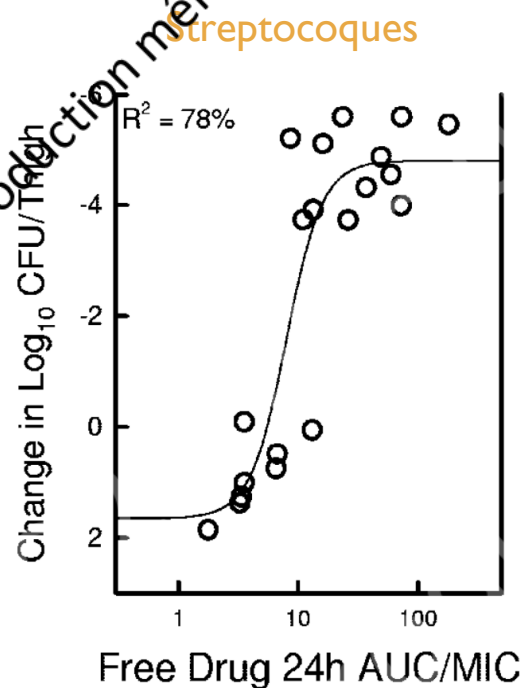
# PK-PD DE LA DALBAVANCINE

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# PK-PD DE LA DALBAVANCINE

- Ratio de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique libre de dalbavancine sur 24h / CMI
- Streptocoques :  $fAUC_{24h}/MIC \geq 25 \text{ mg/L.h}$ 
  - Aucun intérêt du dosage
- Staphylocoques :  $fAUC_{24h}/MIC \geq 300 \text{ mg/L.h}$ 
  - Intérêt du dosage
- Entérocoques et *Corynebacterium* : absence de données
  - On se base sur la cible des staphylocoques



# PK-PD DE LA DALBAVANCINE

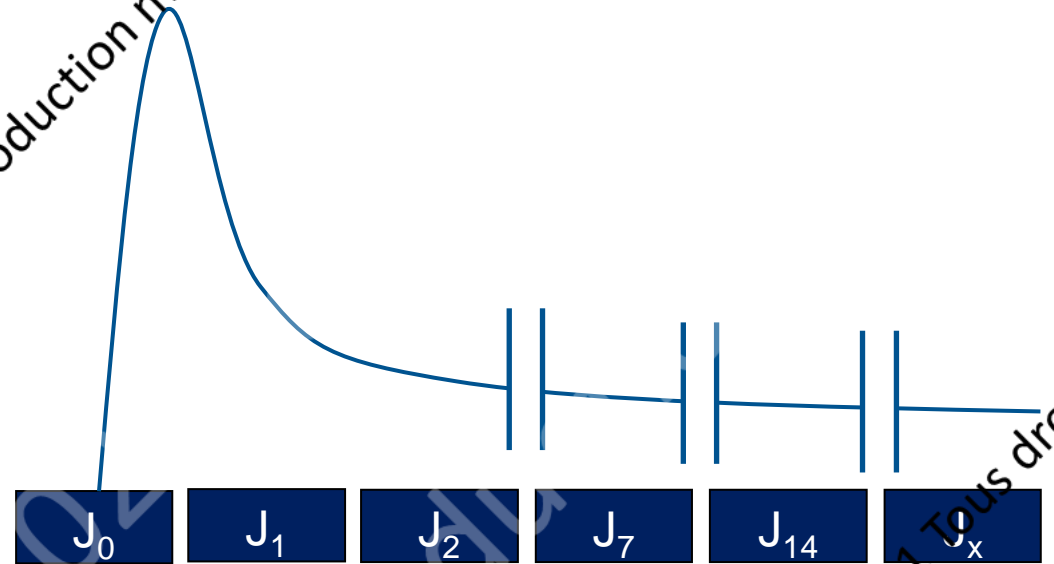
- Effet bactériostatique obtenu pour *S. aureus* avec une  $fAUC_{24h}/MIC \geq 160 \text{ mg/L.h}$
- Cible pour les traitements suppressifs ?

Regimen and organism	MIC (mg/liter)	MIC/MBC (mg/liter)	Static effect	
			Dose (mg/kg/24 h or mg/kg/72 h)	Free-drug 24-h AUC/MIC
<b>q24h regimen</b>				
<i>S. pneumoniae</i>				
1199	0.06		0.40	16.0
1293	0.004		0.44	17.4
1325	0.008		1.46	29.0
1329	0.008		0.90	18.0
ATCC 10813	0.03		1.34	7.5
Mean ± SD			0.91 ± 0.44	17.6 ± 6.9
<i>S. aureus</i>				
ATCC 25923		0.12/0.50	42.7	216
33591		0.12/0.25	22.3	96.2
31005		0.06/0.12	49.3	483
MRSA		0.06/0.25	37.7	374
Smith		0.12/0.25	33.5	156
Mean ± SD			37.1 ± 9.1	265 ± 143
<b>q72h regimen</b>				
<i>S. pneumoniae</i>				
1325	0.008		0.83	6.0
1293	0.004		1.01	14.1
1199	0.004		0.72	10.3
1396	0.008		0.52	4.0
ATCC 10813	0.03		0.71	1.4
Mean ± SD			0.77 ± 0.18	7.2 ± 4.5
<i>S. aureus</i>				
ATCC 25923		0.12/0.50	160	274
33591		0.12/0.25	74	123
MRSA		0.06/0.25	43	147
Smith		0.12/0.25	59	96
307109		0.06/0.50	31	94
31005		0.06/0.12	67.7	223
Mean ± SD			72 ± 41	160 ± 67

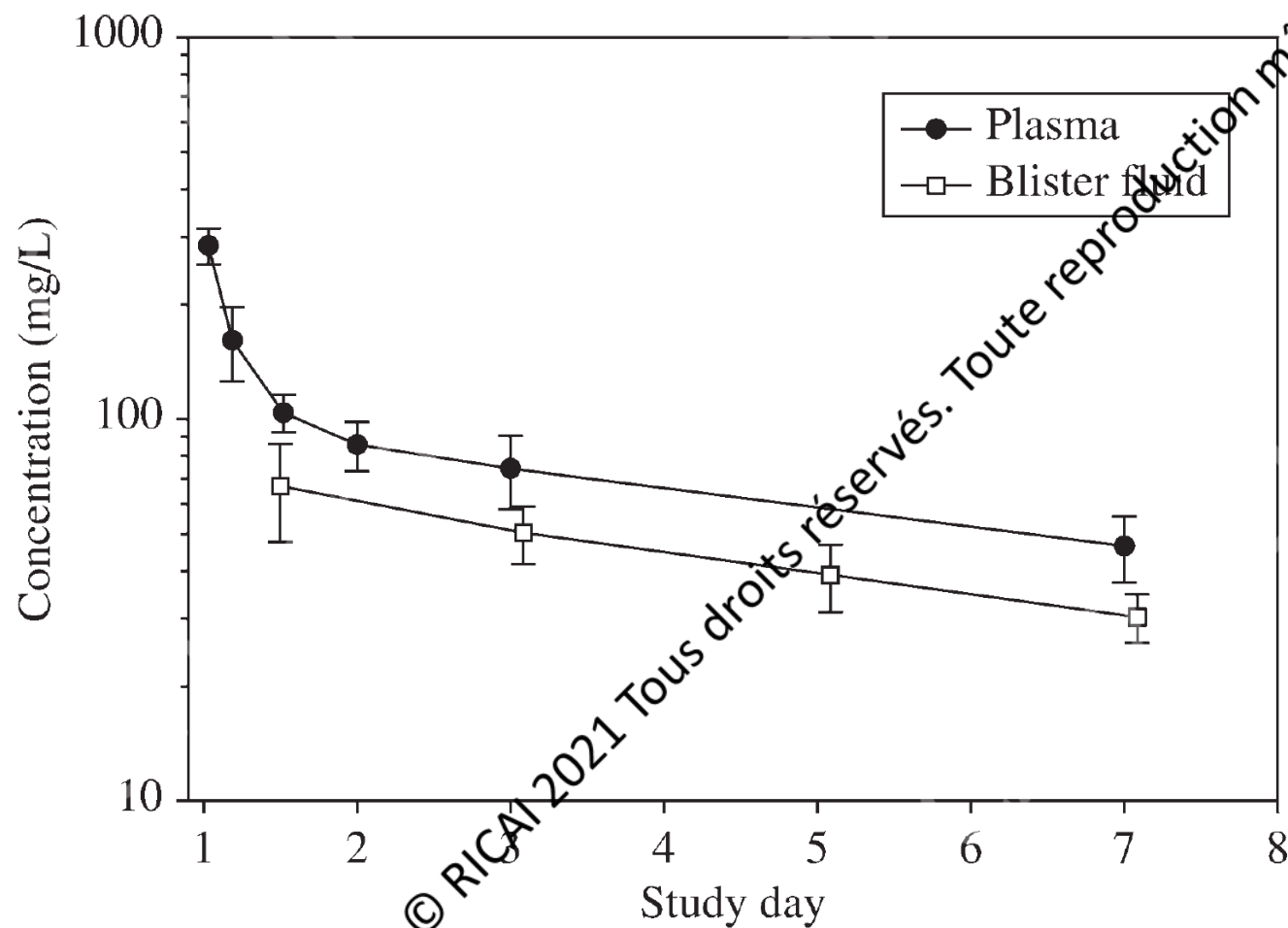
Anderson and Craig, AAC, 2007  
 Lepak et al., AAC, 2015

# PK-PD DE LA DALBAVANCINE

- Demi-vie  $\approx 7$  à 10 jours
- Liaison aux protéines plasmatiques  $\approx 93\%$
- $fAUC_{24h}$  extrapolable à partir de la concentration résiduelle
- **Cible PK/PD : concentration totale résiduelle**
- Pour obtenir une  $fAUC_{24h}/MIC \geq 300$  mg/L.h
  - **20 mg/L** pour une CMI à 0,125 mg/L (ECOFF)
  - **10 mg/L** pour une CMI  $\leq 0,06$  mg/L



# PK-PD DE LA DALBAVANCINE



- Cibles compatibles avec les concentrations réellement observées « dans la vraie vie »

# DIFFUSION DE LA DALBAVANCINE : OS

TABLE 4 Dalbavancin tissue concentrations (safety population)

Tissue	Dalbavancin concn (mean [SD]; no. of samples) at hours (days) postdose that samples were collected:					
	12 (0.5)	24 (1)	48 (3)	168 (7)	240 (10)	336 (14)
Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>	85.3 (18.9); 31	ND <sup>b</sup>	ND	ND	ND	15.3 (4.1); 31
Synovium ( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>c</sup>	25.0 (0); 3	17.9 (7.8); 3	19.5 (4.9); 3	19.2 (8.9); 4	25.0 (0); 2	15.9 (7.9); 3
Synovial fluid ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>c</sup>	22.9; 1	27.4 (10.8); 4	19.2 (4.9); 3	11.6 (3.3); 2	13.9 (1.0); 3	6.2 (1.7); 2
Bone ( $\mu\text{g/g}$ )	6.3 (3.1); 5	5.0 (3.5); 5	4.6 (3.8); 5	3.8 (2.7); 5	3.7 (2.2); 5	4.1 (1.6); 5
Skin ( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>c</sup>	19.4 (7.9); 2	12.5 (5.5); 3	13.8 (1.4); 2	15.7 (1.0); 2	21.6; 1	13.8 (2.1); 2

<sup>a</sup> Mean (SD) plasma concentrations in 31 subjects at 772 and 1,080 h were 6.2 (2.4) and 3.4 (1.7), respectively.

<sup>b</sup> ND, not detected.

<sup>c</sup> Concentrations above the upper limit of quantification are reported as 25  $\mu\text{g/unit}$ .



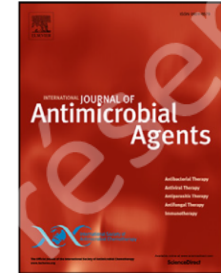


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijantmicag](http://www.elsevier.com/locate/ijantmicag)



Short Communication

### Usefulness of therapeutic drug monitoring in estimating the duration of dalbavancin optimal target attainment in staphylococcal osteoarticular infections: a proof-of-concept

Pier Giorgio Cojutti<sup>a</sup>, Matteo Rinaldi<sup>b,c</sup>, Milo Gatti<sup>a,b</sup>, Sara Tedeschi<sup>b,c</sup>, Pierluigi Viale<sup>b,c</sup>, Federico Pea<sup>a,b,\*</sup>

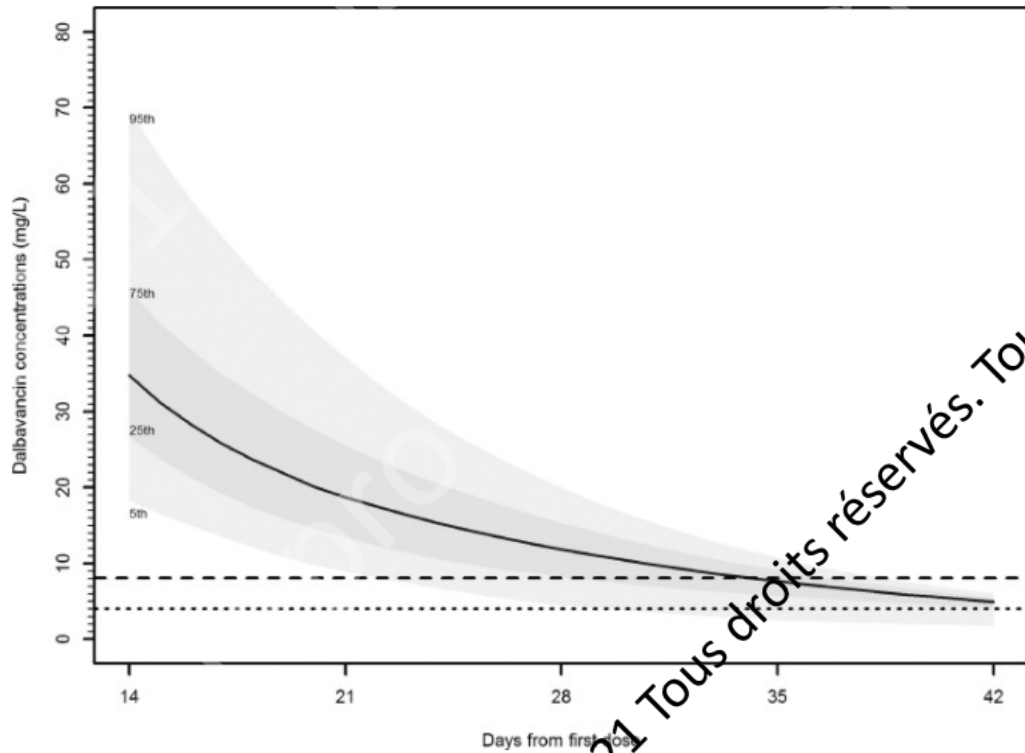
<sup>a</sup>SSD Clinical Pharmacology, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Bologna, Italy

<sup>b</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>c</sup>Infectious Diseases Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Bologna, Italy

Quand faut-il doser?





International Journal of Antimicrobial Agents

Available online 3 October 2021, 106445

In Press, Journal Pre-proof



Short Communication

## Usefulness of therapeutic drug monitoring in estimating the duration of dalbavancin optimal target attainment in staphylococcal osteoarticular infections. A proof-of-concept

Pier Giorgio Cojutti<sup>1</sup>, Matteo Rinaldi<sup>2,3</sup>, Milo Gatti<sup>1,2</sup>, Sara Tedeschi<sup>2,3</sup>, Pierluigi Viale<sup>2,3</sup>, Federico Pea<sup>1,2,3</sup>✉

- 1500 mg J1 et J7
  - 14 jours après 2<sup>ème</sup> dose 50 % patients < 20 mg/L
  - 28 jours après 2<sup>ème</sup> dose: concentrations < cible
- Schéma posologique inadapté à 6 semaines de traitement
- Données simulées et basées sur modèle développé avec peu de patients (n = 15), sans covariables, pas de validation externe...

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# ÉTUDE DALBA-PK

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

## DESIGN

- Étude PK-PD multicentrique et rétrospective
- Recueil des concentrations plasmatiques issues des centres doseurs : Nantes et Lille
- Recueil des données cliniques et microbiologiques auprès des centres participants: Angers, Dijon, Lille/Tourcoing, Mont-de-Marsan, Nantes, Nîmes, Orléans, Périgueux, Rennes, Pitié, Quimper, Versailles

# OBJECTIFS

- Décrire des concentrations plasmatiques résiduelles chez les patients traités par dalbavancine
- Confronter ces données PK aux CMI des bactéries ciblées (PK-PD)
- Modéliser la PK de la dalbavancine à partir de ces données
  - Identifier les **covariables d'intérêt**
  - **Prédire la nécessité de la réinjection**

# RÉSULTATS

## Patients

- **94** patients inclus dans l'étude (**130** dans l'analyse finale)
- **383** concentrations plasmatiques mesurées

RIBW : *Robinson ideal body weight*,  $52 + 1,9 \times (\text{taille} - 60)$  (pour un homme) ou  $45,5 + 1,7 \times (\text{taille} - 60)$  (pour une femme) avec la taille en pouces  
DIBW : *Devine ideal body weight*,  $50 + 2,3 \times (\text{taille} - 60)$  (pour un homme) ou  $45,5 + 2,3 \times (\text{taille} - 60)$  (pour une femme) avec la taille en pouces  
HIBW : *Hammond ideal body weight*,  $48 + 1,1 \times (\text{taille} - 150)$  (pour un homme) ou  $45 + 0,9 \times (\text{taille} - 150)$   
ABW : *adjusted body weight*,  $\text{DIBW} + 0,4 \times (\text{poids} - \text{DIBW})$   
PIBW : *Peterson ideal body weight*,  $2,2 \times \text{IMC} + 3,5 \times \text{IMC} \times (\text{taille} - 5)$   
DFG : estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule du CKD-EPI  
DFG ajusté :  $\text{DFG} \times \text{BSA}/1,73$

Caractéristiques (n = 94)	Moyenne (écart-type)
Âge (années)	65,4 (18,2)
Sex ratio (H/F)	2 (87/43)
Poids (kg)	77,1 (19,2)
Taille (cm)	170,0 (10,6)
ABW (kg)	69,3 (11,8)
RIBW (kg)	63,6 (8,7)
DIBW (kg)	64,1 (10,8)
HIBW (kg)	67,6 (12,6)
PIBW (kg)	63,8 (8,1)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,8 (6,5)
Surface Corporelle (m <sup>2</sup> )	1,9 (0,3)
DFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	83,6 (29,9)
DFG ajusté (mL/min)	92,1 (35,9)

# RÉSULTATS

## Indications

Site de l'infection	n (%)
<b>Infection ostéoarticulaire (IOA)</b>	<b>58 (62,4)</b>
IOA simple	21 (22,3)
Prothèse de genou	16 (17,0)
Prothèse de hanche	12 (12,8)
Autres prothèses	9 (9,6)
<b>Endocardite</b>	<b>18 (19,3)</b>
Endocardite (native)	13 (13,8)
Endocardite (prothèse)	5 (5,3)
<b>Autres</b>	<b>18 (19,3)</b>



# RÉSULTATS

## Microbiologie

Bactéries	n (%)	CMI médiane (IQR) (mg/L)
<b>Staphylococcus spp.</b>	<b>60 (49,6)</b>	
<i>S. aureus</i>	22 (18,2)	0,047 (0,017)
Dont SARM	4 (18,2)	
Dont SASM	3 (13,6)	
Non précisé	15 (68,2)	
<i>S. epidermidis</i>	30 (24,8)	0,047 (0,032)
<i>S. lugdunensis</i>	3 (2,5)	0,064 (0,008)
<i>S. haemolyticus</i>	4 (3,3)	0,094 (0,030)
<i>S. caprae</i>	1 (0,8)	0,032
<b>Streptococcus spp.</b>	<b>6 (5,0)</b>	
<i>S. agalactiae</i>	1 (0,8)	
<i>S. dysgalactiae</i>	2 (1,7)	
<i>S. gallolyticus</i>	1 (0,8)	
<i>S. parasanguinis</i>	1 (0,8)	
<i>S. mitis</i>	1 (0,8)	
<b>Enterococcus spp.</b>	<b>12 (9,9)</b>	
<i>E. faecalis</i>	8 (6,6)	
<i>E. faecium</i>	4 (3,3)	
<b>Autres</b>	<b>9 (7,4)</b>	
<b>Non documenté</b>	<b>34 (28,1)</b>	

# RÉSULTATS

## Pourquoi avoir choisi la dalbavancine ?

Choix de la dalbavancine	n (%)
Résistances bactériennes	11 (11,7)
Accès veineux impossible	8 (8,5)
Retour rapide à domicile	5 (5,3)
Observance	5 (5,3)
Inefficacités des lignes précédentes	2 (2,1)
Effets indésirables	1 (1,1)
Autonomie du patient	1 (1,1)
Allergies	3 (3,2)
Autres	3 (3,2)
Non documenté	55 (58,5)

Characteristic	n (%) <sup>a</sup>
Reason for dalbavancin use	
Clinical failure of previous antibiotic treatment	16 (21.3)
Microbiological failure of previous antibiotic treatment	4 (5.3)
Adverse event of previous antibiotic treatment	26 (34.7)
Multidrug-resistant bacteria	17 (22.7)
Impossible venous access	18 (24.0)
Patient autonomy	29 (38.7)
Early hospital discharge	26 (34.7)
Better compliance	21 (28.0)

Dinh et al., IJA 2019

# RÉSULTATS

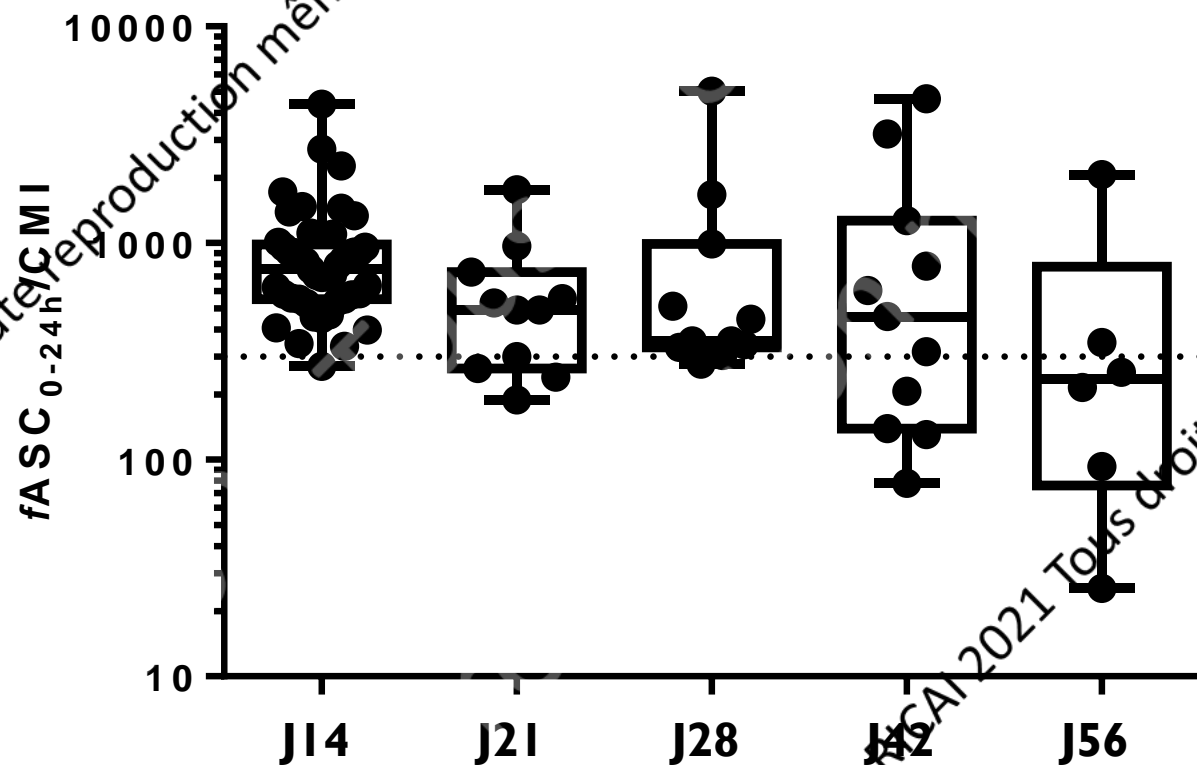
## Données PK

Délai après administration	Concentration plasmatique médiane en dalbavancine (IQR) (mg/L)	
	Après la 1 <sup>ère</sup> dose	Après les doses suivantes
Dose = 1500 mg		
J0	225.0 (176.6)	295.3 (129.3)
J7	40.0 (10.3)	34.6 (19.1)
J14	23.6 (6.8)	32.2 (13.5)
J21	13.9 (2.8)	15.7 (9.0)
J28	8.5 (5.8)	18.5 (9.3)
J34	19.9 (7.3)	12.9 (2.4)
J42	10.2 (4.5)	11.6 (9.1)
J56	7.5 (0)	8.7 (4.3)

# RÉSULTATS

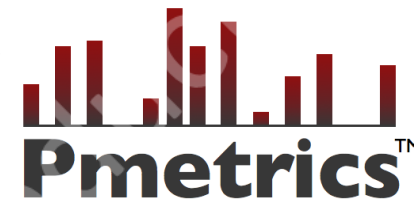
## Données PK-PD

- Cible PK-PD atteinte jusqu'à J28 pour la quasi-totalité des patients  
→ Intérêt limité du dosage pour les traitements  $\leq 6$  semaines
- À partir de J28, variabilité plus importante  
→ Dosage informatif +++
- Intérêt d'un modèle prédictif



# MÉTHODOLOGIE MODÉLISATION

- Séparation des patients en 2 *datasets*
  - Développement du modèle n = **63**
  - Validation externe du modèle n = **31**
- Modélisation non paramétrique (algorithme NPAG)

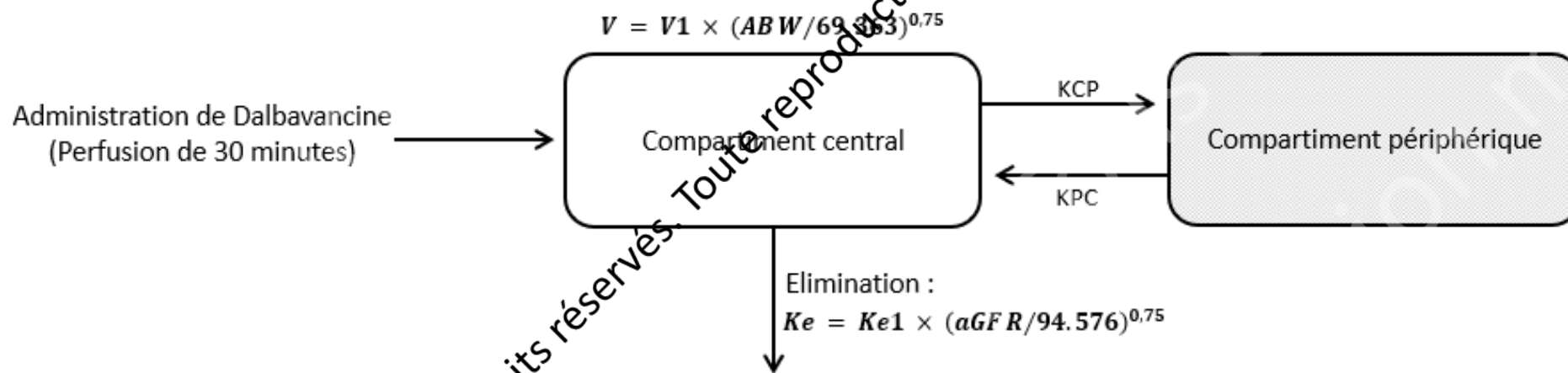


© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# RÉSULTATS

## Modèle structural



### ■ Covariables

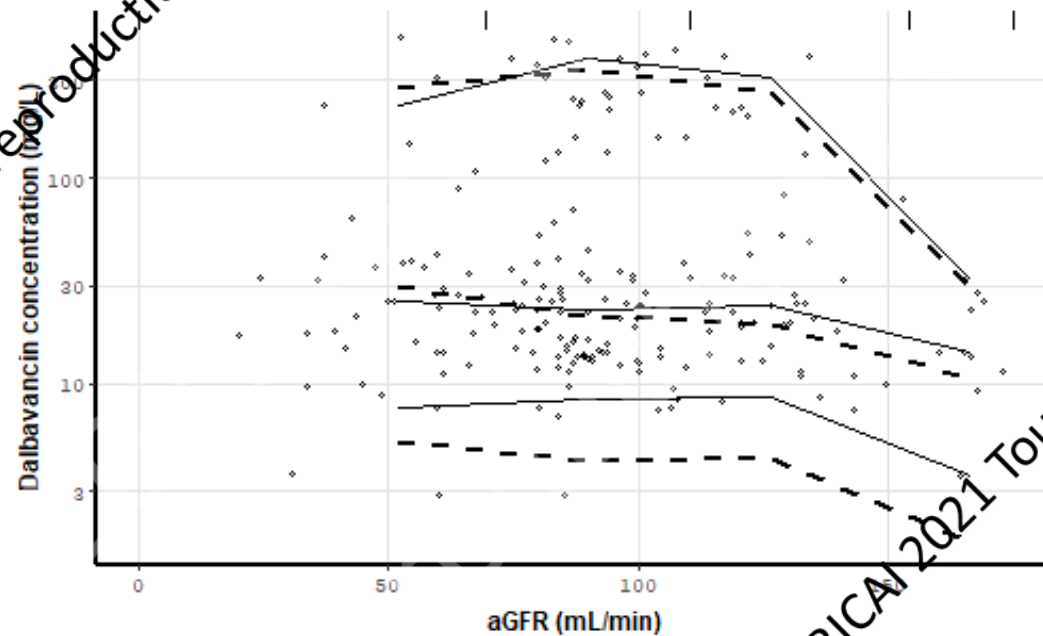
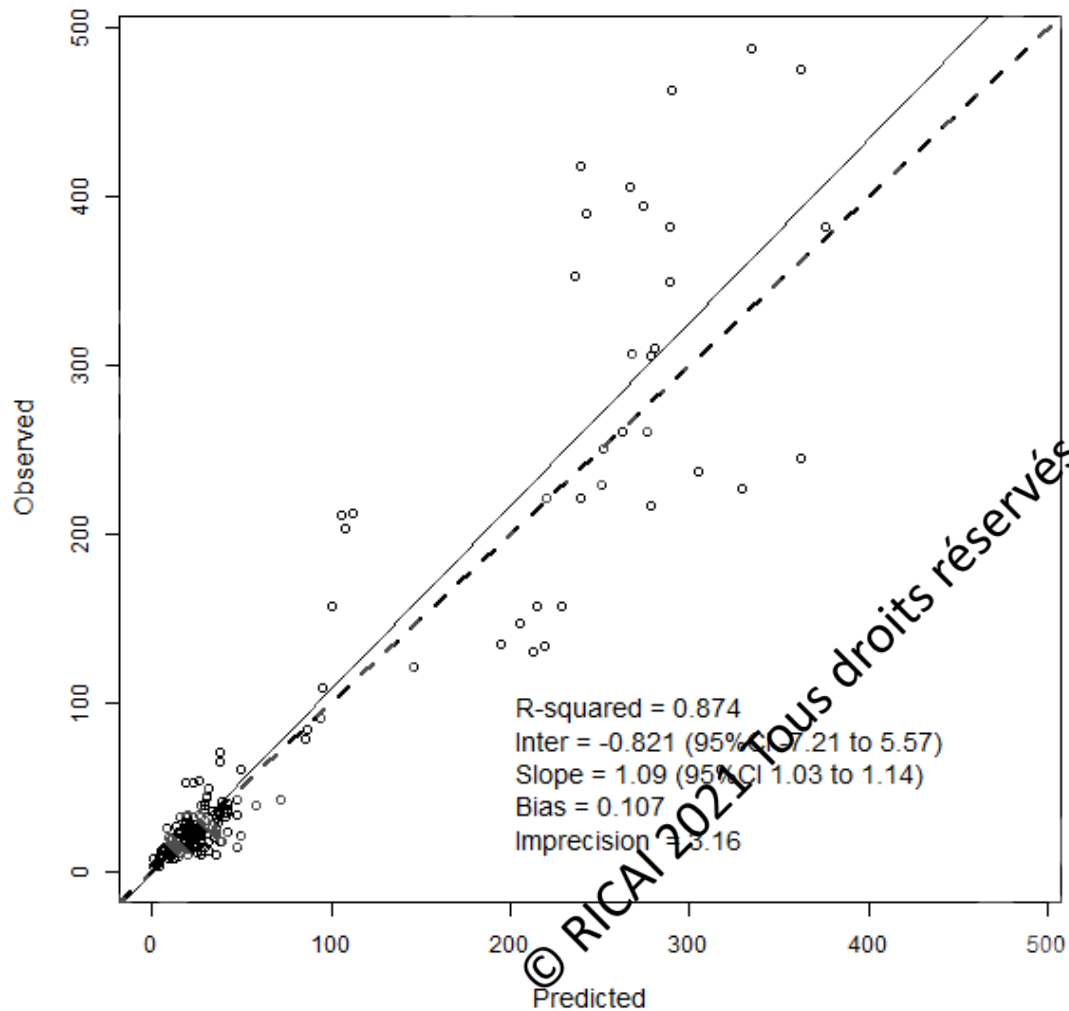
- ABW (*adjusted body weight*)
- aGFR (DFG ajusté en ml/min)

Cojutti et al., AAC, 2021 : 2 compartiments, pas de covariables  
Buckwalter et al., JCP, 2013 : 2 compartiments, CICr et BSA



# RÉSULTATS

## Observations vs. Prédications & Visual predictive checks



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# EN PRATIQUE

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

EN PRATIQUE

**IOA complexe à SERM**  
**(CMI:0,062 mg/L)**

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# OUTILS D'ADAPTATION



Jeanne

85 ans

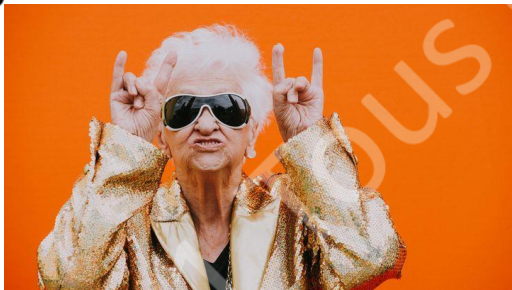
156 cm, 51 kg (ABW = 50 kg)

Créat. = 100  $\mu$ M (DFG = 38 mL/min)

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# OUTILS D'ADAPTATION

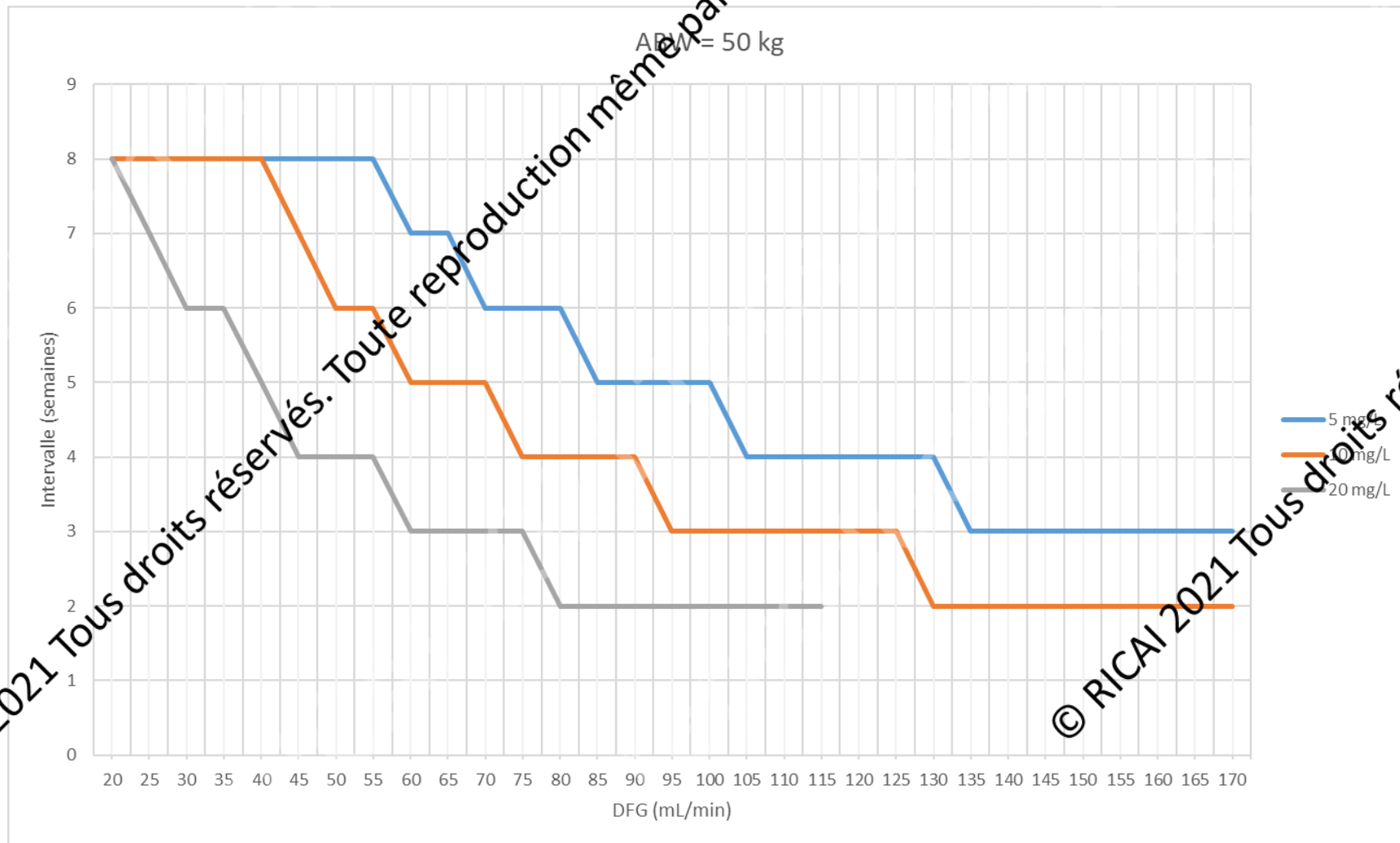


Jeanne

85 ans

156 cm, 51 kg (ABW = 50 kg)

Créat. = 100  $\mu$ M (DFG = 38 mL/min)



© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# OUTILS D'ADAPTATION



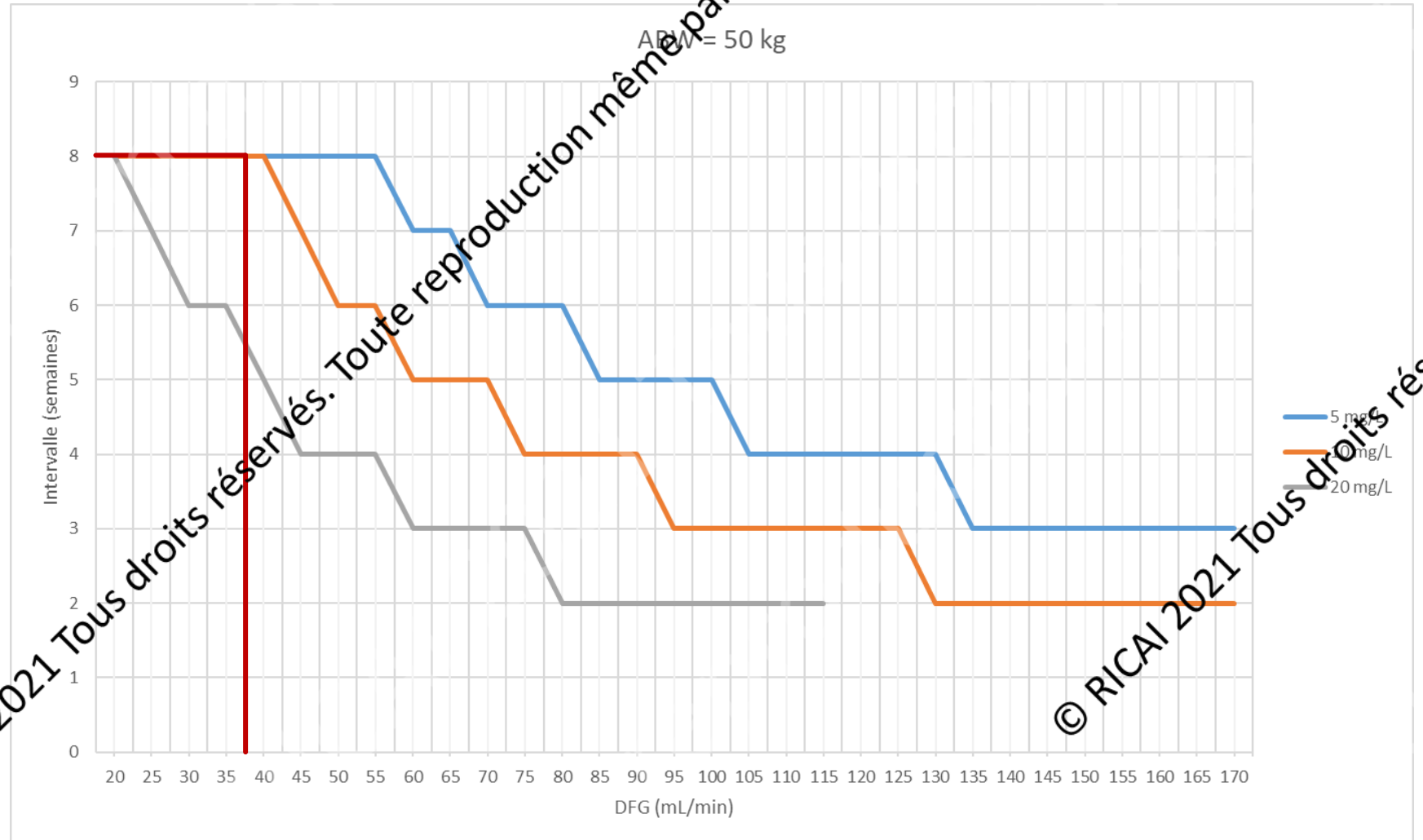
Jeanne

85 ans

156 cm, 51 kg (ABW = 50 kg)

Créat. = 100  $\mu$ M (DFG = 38 mL/min)

→ 1500 mg ttes les 8 sem.



© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



# OUTILS D'ADAPTATION



**Pierre**

**84 ans**

**175 cm, 76 kg (ABW = 73 kg)**

**Créat. = 100  $\mu$ M (DFG = 66 mL/min)**

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# OUTILS D'ADAPTATION



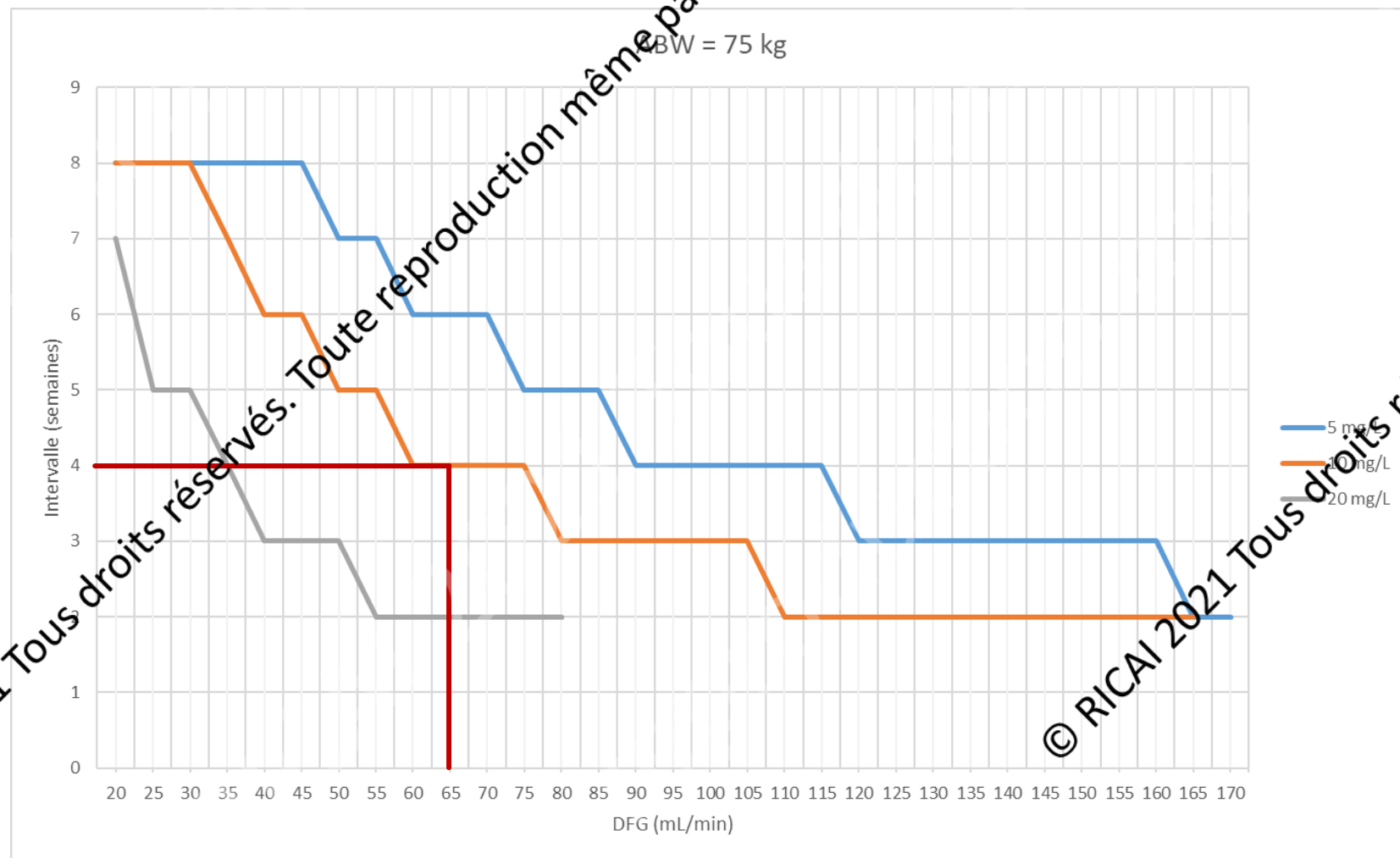
Pierre

84 ans

175 cm, 76 kg (ABW = 73 kg)

Créat. = 100  $\mu$ M (DFG = 66 mL/min)

→ 1500 mg ttes les 4 sem.



© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# OUTILS D'ADAPTATION



**James**

**31 ans**

**196 cm, 100 kg (ABW = 94 kg)**

**Créat. = 100  $\mu$ M (DFG = 133 mL/min)**

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# OUTILS D'ADAPTATION



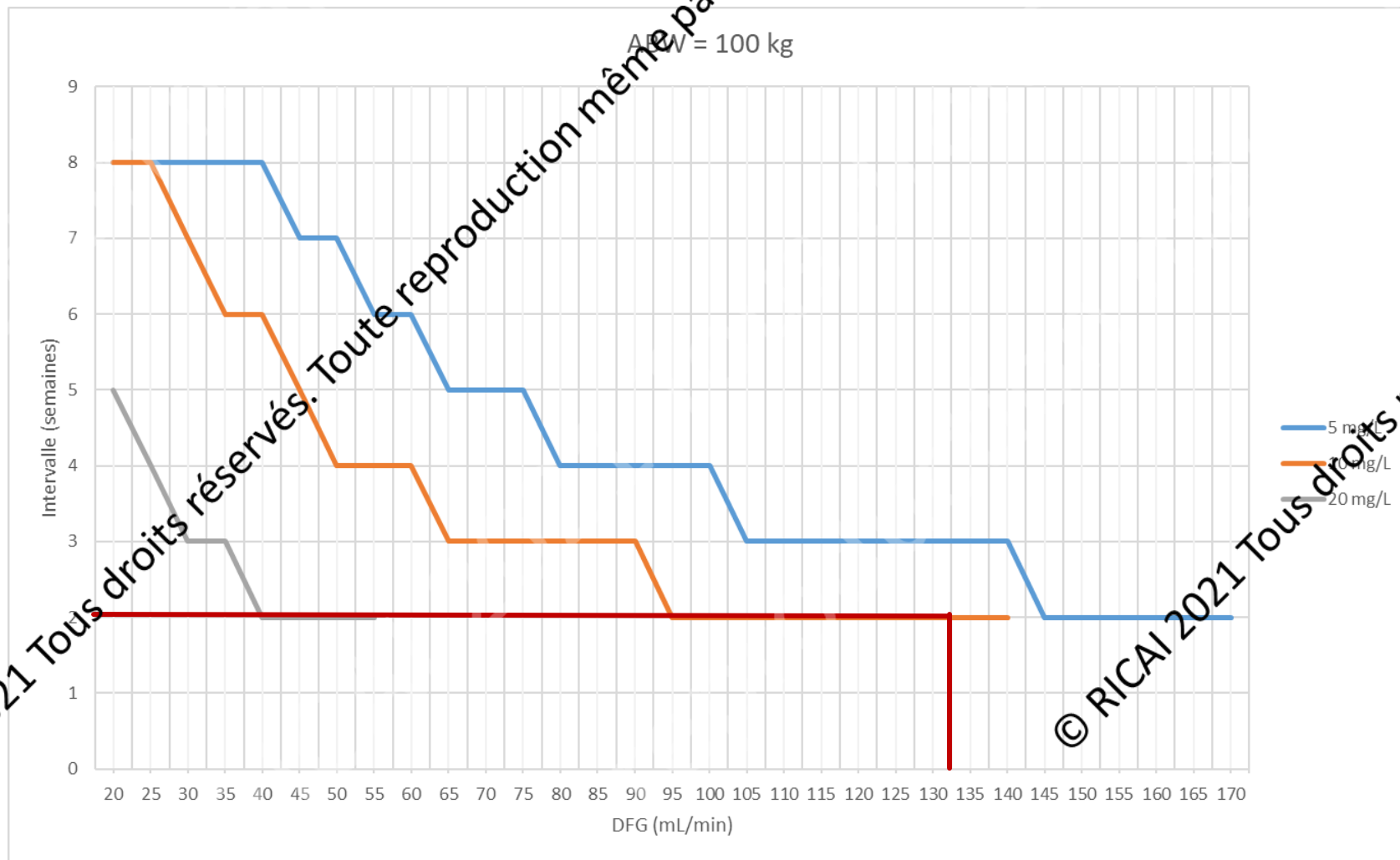
James

31 ans

196 cm, 100 kg (ABW = 94 kg)

Créat. = 100  $\mu$ M (DFG = 133 mL/min)

→ 1500 mg ttes les 2 sem.



© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# CONCLUSION

- Schéma de 2 injections de 1500 mg à 14 jours d'intervalle > 7 jours d'intervalle pour les traitements de 6 semaines
- **Intérêt du dosage pour les traitements > 6 semaines**
  - Avant la 2<sup>ème</sup> injection?
  - Avant la 3<sup>ème</sup> injection?
- Pour les traitements suppressifs et > 6 semaines proposition d'un **outil de prédiction**
  - Prise en compte du DFG, du poids et de la CMI
  - Intégration des données de diffusion à venir? Endocardite???