

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Fortes posologies : De quoi parlons nous en pratique ?

Rémy Gauzit

Équipe mobile d'infectiologie

Unité de réanimation thoracique

CHU Cochin - Paris V

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Liens d'intérêt 3 dernières années

- Independent Clinical Adjudication Committee : Sanofi
- Advisory boards : Eumedica, Astellas, Sanofi, Correvio
- Cours, formations : Sanofi
- Symposium : Advanz-Pharma, MSD

Liens d'intérêts « négatifs » (sans aucun honoraire)

- 15 ans de WE a préparer les commissions d'AMM
- 17 ans à la COMAI de l'APHP
- Rapporteur régulier à la transparence

Infection

3 intervenants

- le patient
- la bactérie
- l'antibiotique

• Interactions avec :

- le patient : toxicité
- la bactérie :
 - ✓ efficacité thérapeutique
 - ✓ émergence/sélection de résistances

• **Seul intervenant « modifiable »**

Optimisation d'un traitement ATB

- Bonne molécule
- Posologie adéquate
- Modalités d'administration

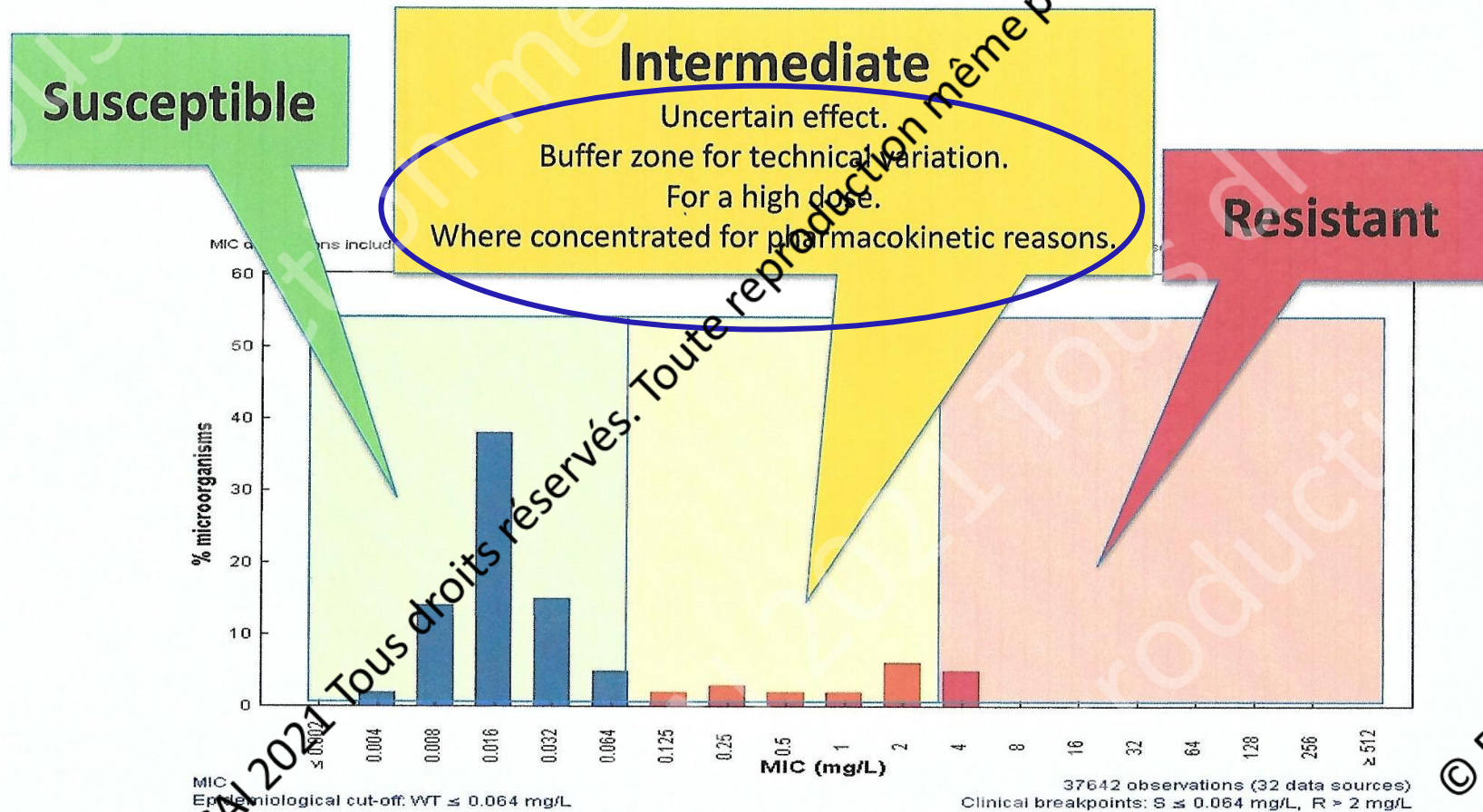
Systeme : complexe, variable et dynamique dans le T

Patients « hétérogènes »

- Immunodépression
- gravité du tableau clinique
- site infecté variable, gravité variable
- Pk souvent perturbée : réa, brûlés, hématologie

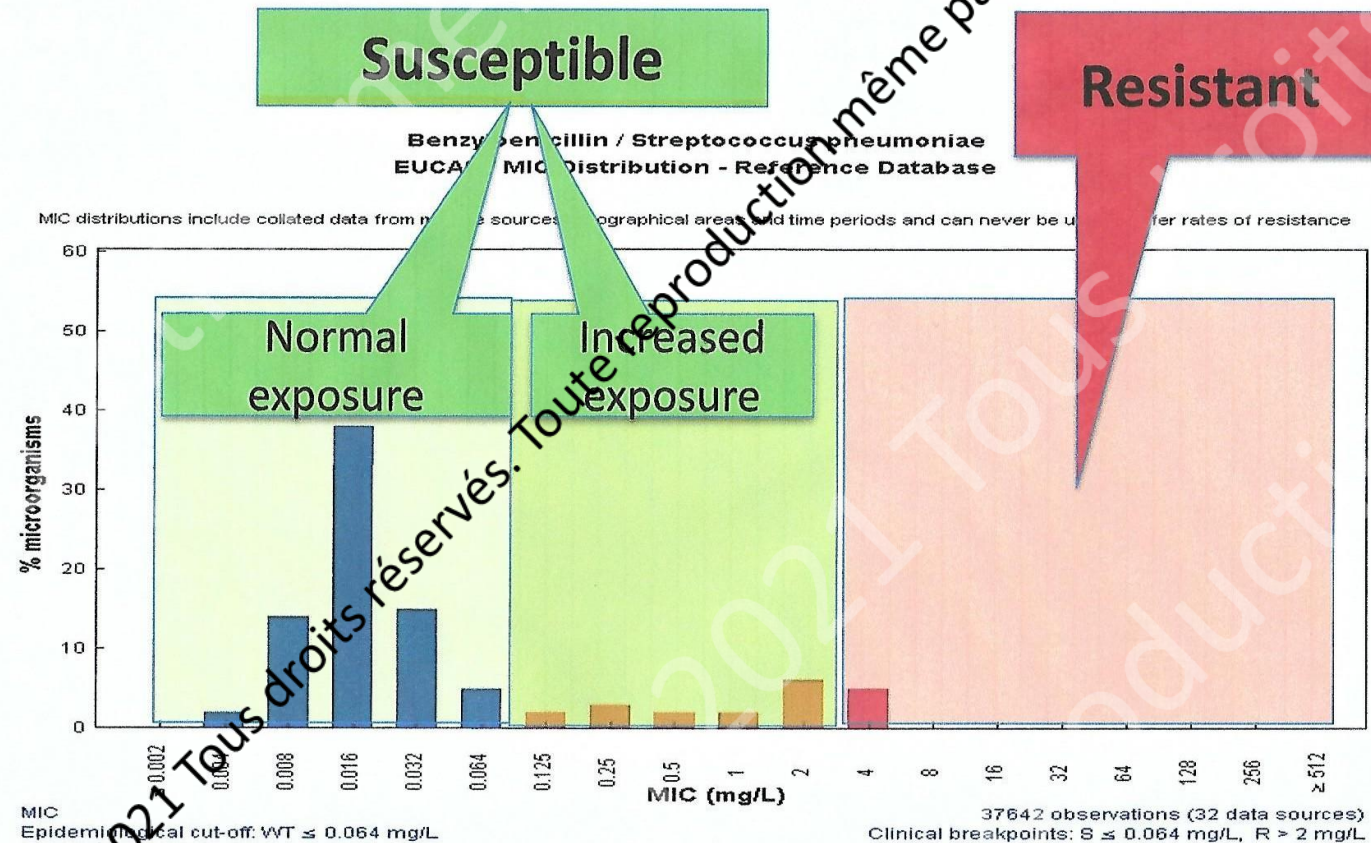
Une forte posologie, c'est une dose suffisante pour ...?

Catégorisation EUCAST – Avant 2019



www.eucast.org

Catégorisation EUCAST – Depuis 2019



www.eucast.org

Diapositive François Jehl

Catégorisation EUCAST – Depuis 2019

Ces modifications des breakpoints reposent sur l'intégration :

- Des breakpoints cliniques, qui correspondent
 - à une posologie donnée
 - à une voie d'administration donnée
 - à un rythme donné
 - pour un genre/espèce donné
- Des breakpoints P_k/P_d qui prennent le relais si 1 des conditions du dessus n'est pas « respectée »
- Cela reflète la réalité de l'efficacité clinique des schémas d'administrations d'un antibiotique pour une CMI et un site infecté donnés

Catégorisation EUCAST – Depuis 2019

- Beaucoup de molécules sont rendu I (surtout les « anciennes »)
 - ➔ propositions de fortes posologies sur des données Pk/Pd souvent pas très « consistantes »
- Pour beaucoup de molécules les fortes posologies de l'EUCAST sont les posologies standards utilisées en France
 - Macrolides, clindamycine, doxycycline
 - Daptomycine posologie standard max 6 mg/kg
 - Carbapénèmes chez les patients graves
 - ...

Groupe de travail en cours CA-SFM/SPILF pour « tenter » de déterminer ce que sont les posologies standards et les posologies élevées pour la France

Enterobacterales

Cefotaxime : $S \leq 1$ – $R > 2$

Standard dosage	High dosage	Inf U non compliquée	Situations speciales
1 g x 3	2 g x 3		Meningite 2 g x 4 S.aureus : high posology only

Témocilline : $S \leq 0,001$ mg/lm - $R > 16$ mg/l

Standard dosage	High dosage	Inf U non compliquée	Situations speciales
2 g x 2	2 g x 3		2 g x 2 a été utilisé dans IU à BLSE

Pipéracilline/tazobactam : $S \leq 8$ mg/lm - $R > 8$ mg/l -> Théoriquement juste standard dosage

Standard dosage	High dosage	Inf U non compliquée	Situations speciales
4 g x 4 IVI 4g x 3 en 4 h	4 g x 4 en 3 h		Moins de 4g x 3 possible IU, IIA, pied diabétique, sauf si souche C3G - R

Couples ATB/bactéries « forte dose » obligatoire

Pseudomonas

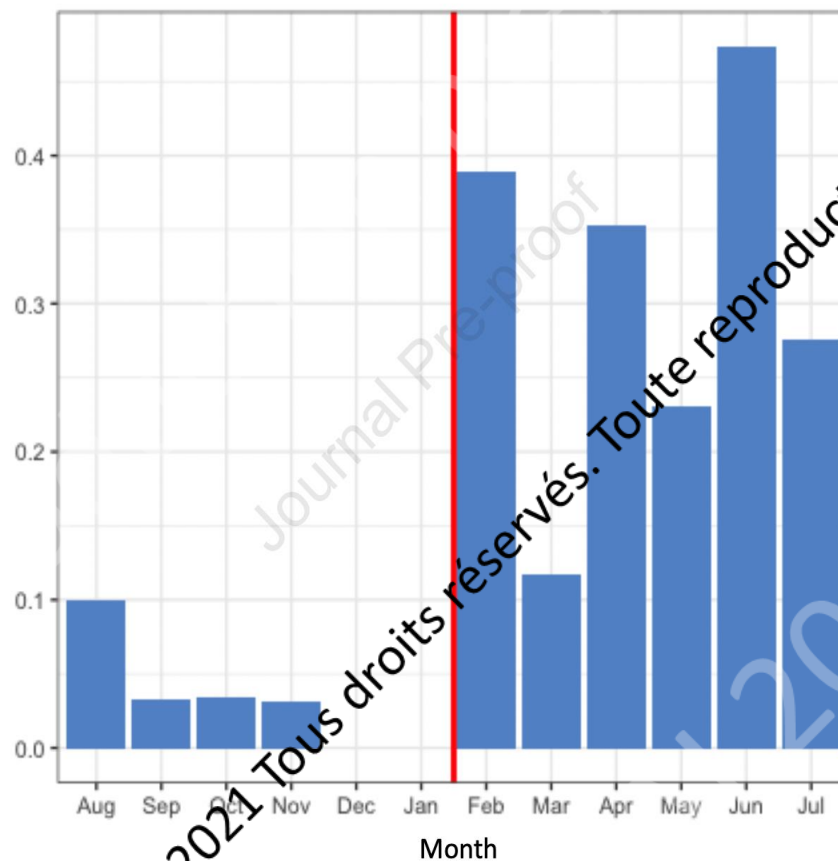
CA-SFM
avril 21

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Pipéracilline	0,001	16		30	50	18	18-19
Pipéracilline-tazobactam ¹	0,001 ¹	16 ¹		30-6	50	18	18-19
Ticarcilline ^A	0,001	16		75	50	18	
Ticarcilline-acide clavulanique	0,001 ²	16 ²		75-10	50	18	
Céfépime	0,001	8		30	50	21	
Céfidérocol	2 ¹	2 ¹		30	22	22	14-22
Ceftazidime	0,001	16		10	50	17	
Ceftazidime-avibactam	8 ²	8 ²		10-4	17	17	16-17
Ceftolozane-tazobactam ^A	8 ³	4 ³		30-10	24 23	24 23	
Imipénème	0,001	4		10	50	20	
Imipénème-relebactam, <i>P. aeruginosa</i>	2 ¹	2 ¹		10-25	22	22	
Méropénème	2	8		10	24	18	
Méropénème (méningites)	2	2		10	24	24	
Méropénème-vaibactam <i>P. aeruginosa</i>	8 ²	8 ²		EP	EP	EP	

- Aztreonam : S si CMI < 0,001 mg/l – R si CMI > 16 mg/l
- Ciprofloxacine : S si CMI < 0,001 mg/l – R si CMI > 0,5 mg/l
- Levofloxacine : S si CMI < 0,001 mg/l – R si CMI > 1mg/l

Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital

Rate of meropenem prescription

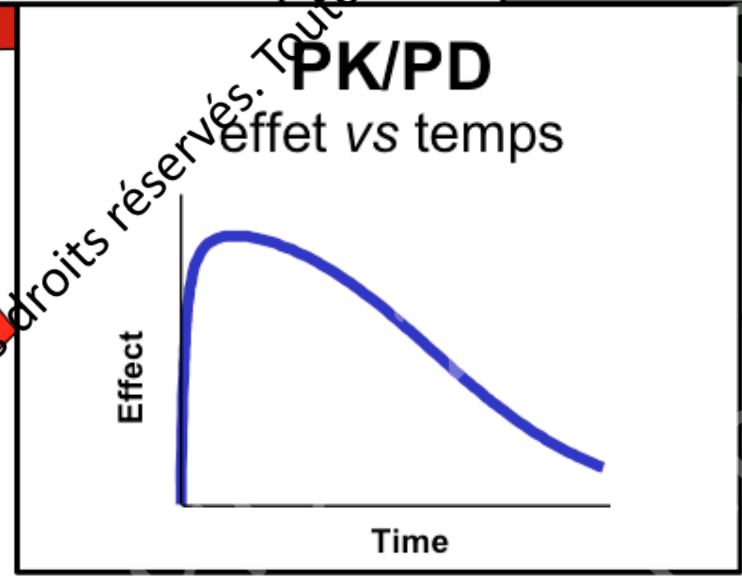
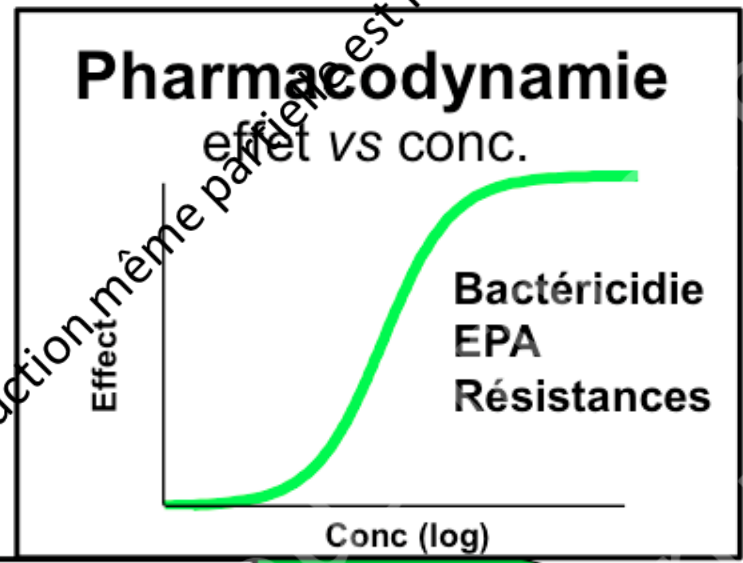
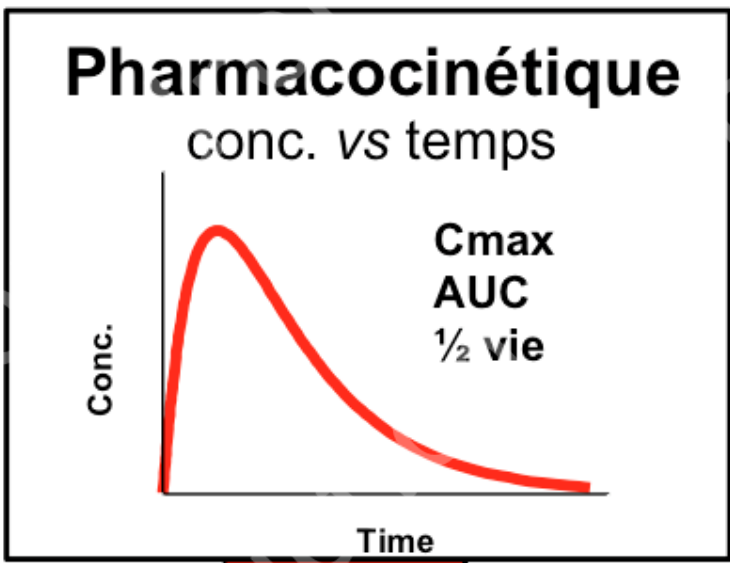


Effet « pervers »

Mauvaise compréhension

Manque de pédagogie et d'explication

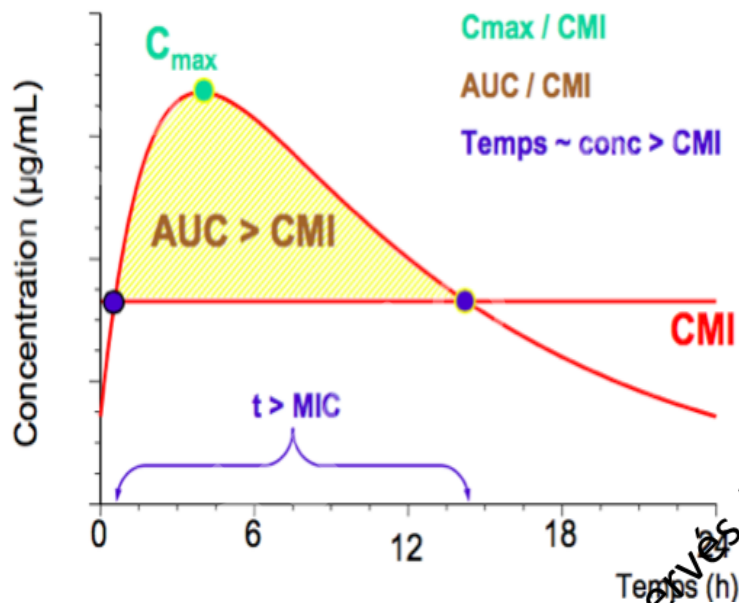
Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



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

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Relation Pk/Pd : efficacité vs temps



Paramètres PK/PD corrélés avec l'activité in vivo des ATB

C_{max}/CMI (ou Pic/CMI)

$ASC\ 24h/CMI$

Temps de contact à $C > CMI$
[$T (\%24h) > CMI$]

Paramètres prédictif de l'efficacité si atteinte de « prérequis »

- Pic/CMI 8 à 10 (aminosides)
- AUC/CMI : 600 (glycopetides)
- $T > CMI$: x % du temps (bêta-lactamines)

Comment est démontré l'impact clinique de la relation Pk/Pd?

- Modèles animaux

Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Therapy. It's Not Just for Mice Anymore

Ambrose P CID 2007

- Simulation de « Monte Carlo » avec la notion de « probabilité d'atteindre une cible » Pk/Pd prédéfinie = « PTA »

- Etudes cliniques

Saving Lives With Optimal Antimicrobial Chemotherapy

Drusano G CID 2013

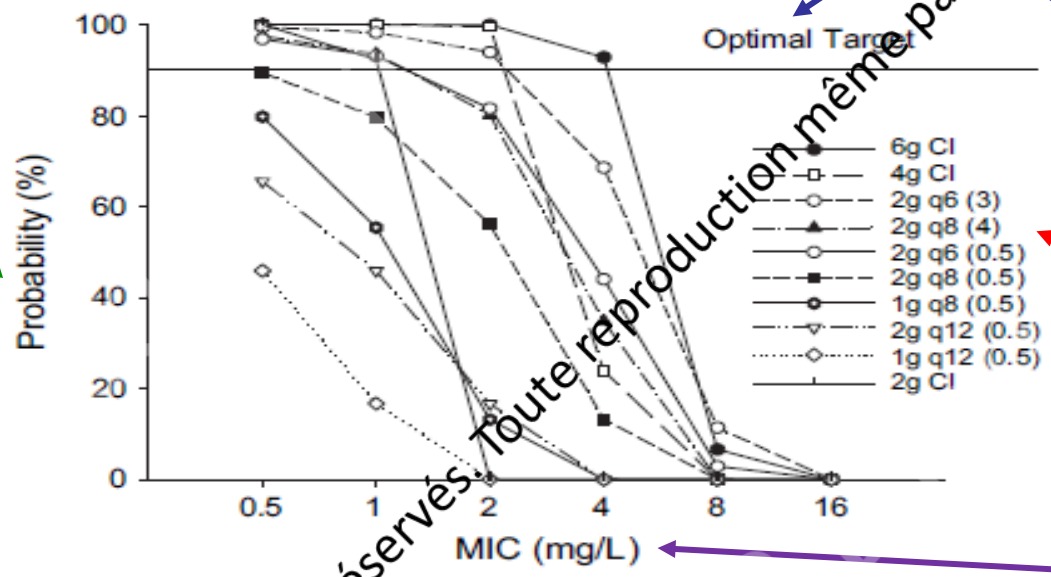
Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients

Essais cliniques virtuels !!!

- Permet de déterminer les meilleures schémas thérapeutiques pour → un objectif P_e/P_d prédéfini (ex : T > 4 x CMI pendant 100% du temps), en fonction des différentes CMI de la bactérie que l'on traite
« PTA » = Probability of target attainment
- Données Pk obtenus à partir de différents schémas thérapeutiques dans la population d'intérêt (500 dosages)
- Modélisation dans un logiciel d'analyse avec covariables (clearance rénale, distribution, poids, âge, sexe, SAPSII, albuminémie, trauma, complication post op, causes médicales.....)
- 10⁴ simulations Pk/Pd avec ≠ schémas thérapeutiques, ≠ CMI et ≠ cibles Pk/Pd

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

PTA : Probability of Target Attainment



Avoir > 90 % de chance d'obtenir l'objectif

Toute reproduction même partielle est interdite.

Différentes modalités de prescriptions

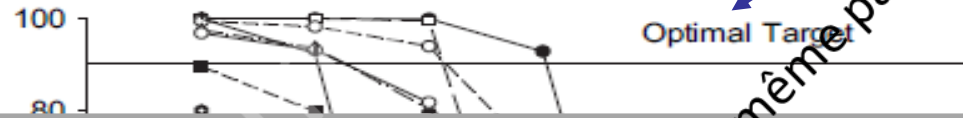
CMI croissantes

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.

Probabilité d'atteindre la cible
Ici avoir une concentration en permanence > 7,6 fois la CMI

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

PTA : Probability of Target Attainment



Les schémas d'administration déterminent les breakpoints Pk/Pd

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.

Probabilité d'atteindre la cible
Ici avoir une concentration
en permanence $> 7,6$ fois la CMI

Avoir $> 90\%$ de chance
d'obtenir l'objectif

des modalités
descriptions

CMI croissantes

© RICAI 2021 Tous droits réservés

β -lactamines : objectif Pk/Pd

T > CMI permettant 2 log de bactéricidie

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 %

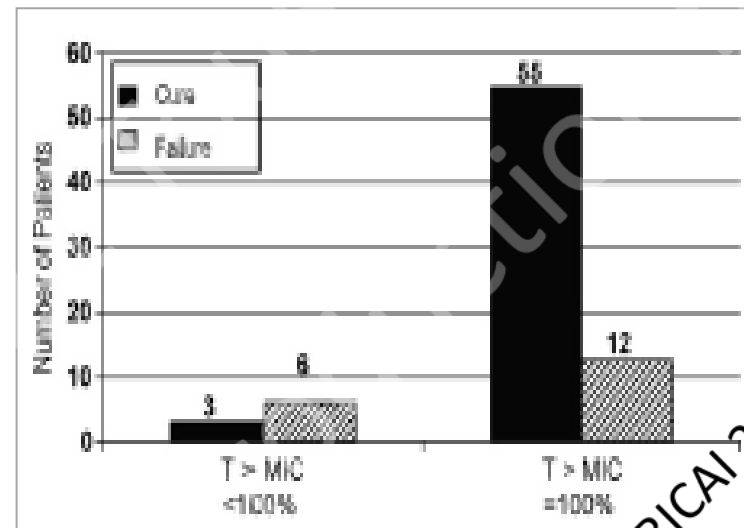
Infection modérée à peu sévère : T > CMI = 40 à 70%

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
(en particulier ICU et hématologie)

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

Quelle valeur pour N ?

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

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

Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients

- Etude rétrospective, 206 patients

Common sources of infection (n)

lung	118
blood	64
skin and soft tissue	26
urine	26
intra-abdominal	14
CSF	5

- C. sérique 100%T > CMI :
 - Guérison clinique (OR=3 ; p=0.03)
 - Éradication bactérienne (OR=2.6 ; p=0.048)
- C. sérique 100%T > 4 x CMI :
 - ↘ de l'émergence de résistance (OR=0.2 ; p= 0.004)
- Si retard de détermination des C. sériques :
 - ↘ taux de guérison (OR=0.9 ; p=0.007)
 - ↗ durée d'hospitalisation en ICU (p<0.0001)
 - ↗ taux mortalité à J30 (OR=1.1 ; p=0,04)

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

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

- 68 ICUs in 10 countries throughout Europe

Pour l'ensemble des B-lactamines existence d'une relation entre "l'exposition" et le pronostic

- Guérison clinique
 - 60 % si concentration $> 1 \times$ CMI pendant 50 % du temps entre 2 injections
 - 80 % si concentration $> 1,5 \times$ CMI pendant 50 % du temps entre 2 injections

β -Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill

- 98 bactériémie à BGN en ICU
- Entérobactéries n=78, *P. aeruginosa* n=19, *A. baumannii* n=1
- Mesure Cmin ou C steady-state (forme libre)

Meropénème
Ceftazidime
Céfépime
Ceftriaxone
Pip/taz
Aztréonam

Evolution clinique favorable

- Cmin/CMI > 1,3 → 84 %
- Cmin/CMI > 4,95 → 98 %

Résultats

- Solides pour méropénème, ceftazidime et Pip/taz
- Moins solide pour les autres (effectifs faibles)

Objectif de concentration

Infections graves
(en particulier ICU et hématologie)

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



**Cres ou Cplateau $\geq 4-8 \times \text{CMI}$
Permet également de rester $> \text{CPM}$**

*Mouton JAC 96, Craig CID 1998, Mc Govan Clin Pharm 1998,
Gomez AAC 1999, Lipman JAC 1999, Vinks JAC 1999,
Alou L JAC 2005, Kaziakou LID, 2005, Ryback MJ AJIC 2006,
Roberts IJAA, 2007, Wong JAC 2019*

Surviving sepsis campaign

2021

Recommendation

26. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** optimizing dosing strategies of antimicrobials based on accepted pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) principles and specific drug properties.

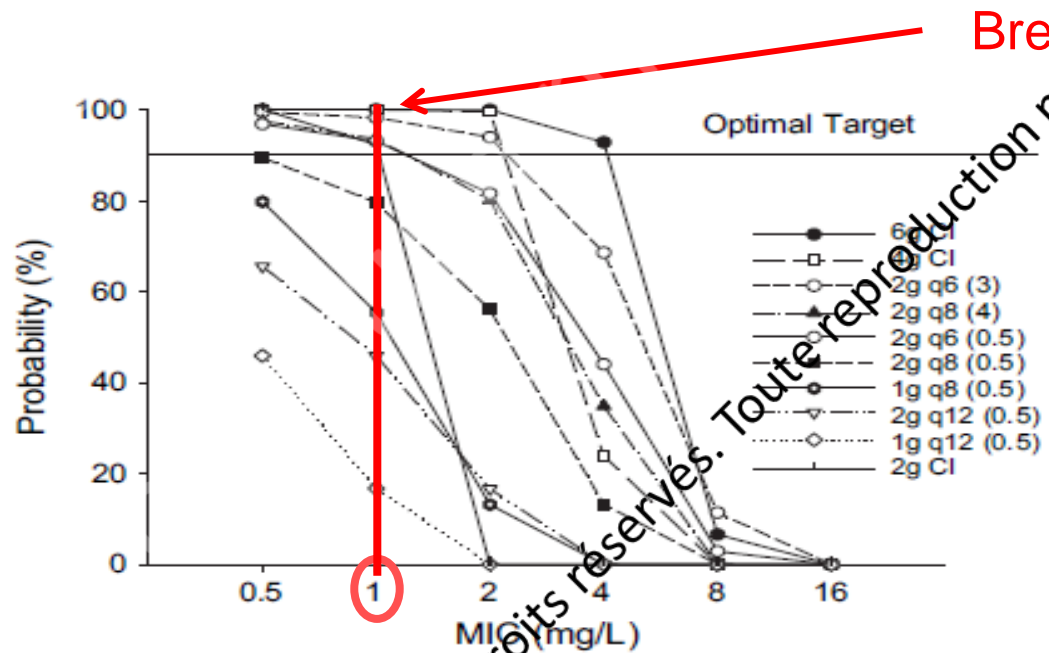
Best practice statement.

2019

R2.2. We suggest targeting a free plasma beta-lactam concentration between four and eight times the MIC of the causative bacteria for 100% of the dosing interval ($fT \geq 4-8 \times MIC = 100\%$) to maximize bacteriological and clinical response in critical care patients.

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

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



Objectif atteint avec

- 4 et 6g en continu
- 2g en 3h / 6h
- 2g en 4h / 8h

Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time 30 min) 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*

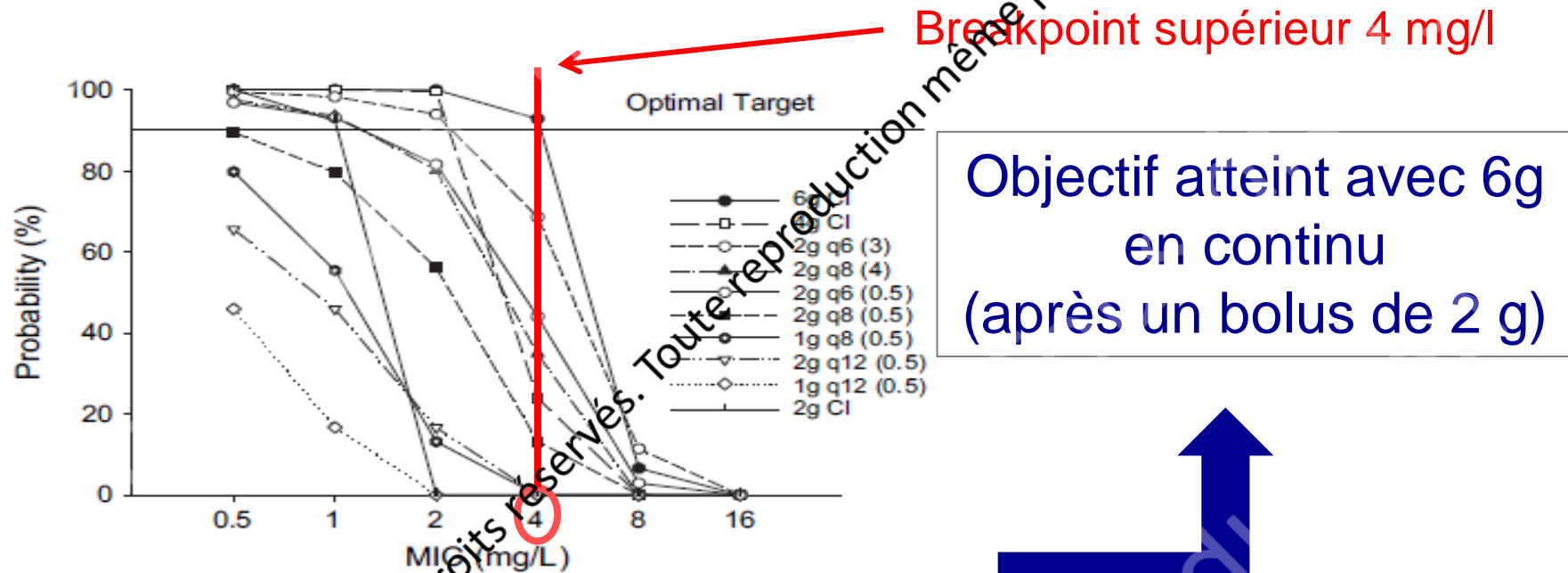


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time 30 min) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

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 MIRA LEVY, A.B.§

BETHESDA, MARYLAND

Au moins 7 méta-analyses de 2013 à 2020

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

Patients graves, en pratique « idéale »...

- 1) Identification et CMI rapide (RAST : 3 à 6h)
- 2) Quelle est la CC Pk/Pd de l'EUCARAST pour l'ATB choisi
- 3) Quel objectif Pk/Pd cible ?

CMI \ll CC Pk/Pd : schéma d'administration classique

CMI \approx CC Pk/Pd : doses multiples ou perfusion prolongée (3 à 4h) ou continue

CMI $>$ CC Pk/Pd : autres molécules
« Très fortes doses » en perfusion continue ??...

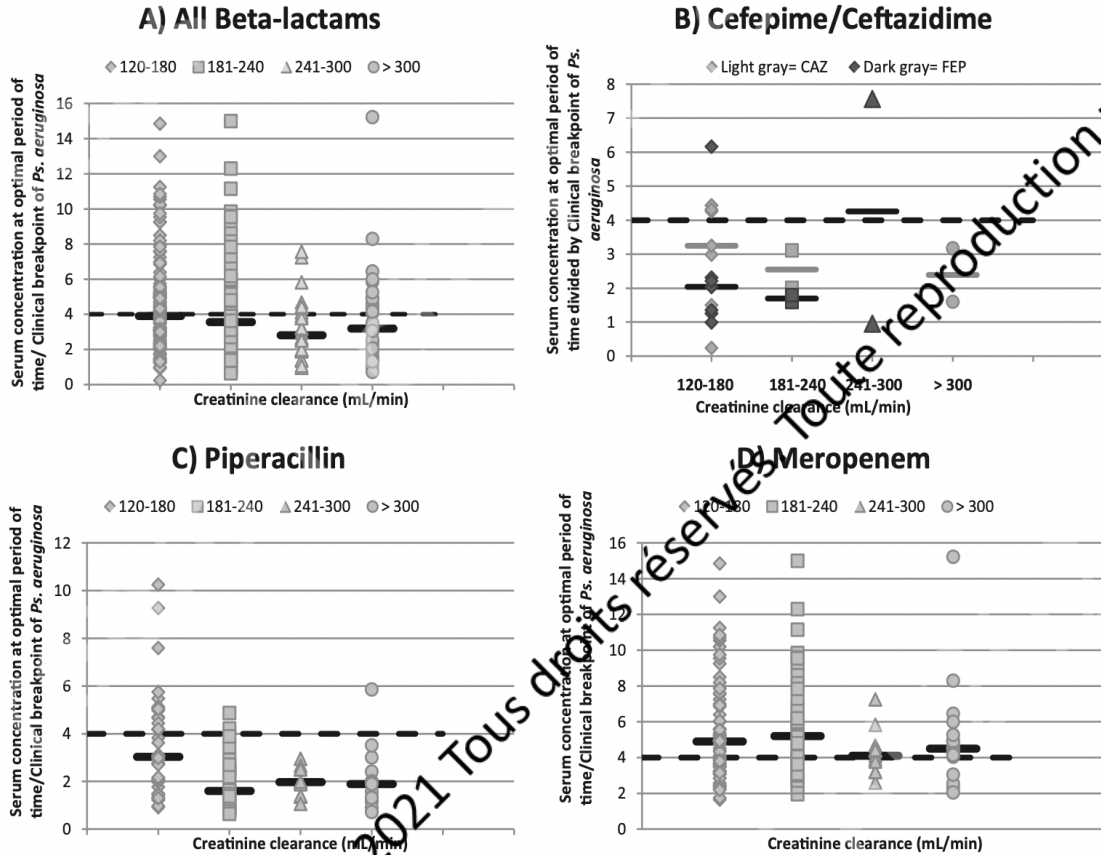
➔ **Dosages antibiotiques en temps réel +++**

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

β -Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance

Attention au patient avec une hyper-clearance rénale

256 infections à *Pseudomonas aeruginosa*



Pas de modèle Pk prédictif fiable surtout pour Pip/taz
↓
Dosages plasmatiques
+++

--- Breakpoint (de 2018)

Jacobs A. AAC 2018 ; 62 : e02534-17

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

DAI: 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% $fT_{>4xMIC}$
- Vancomycin
 - 55% of patients don't achieve AUC/MIC 400

Résultats superposables

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

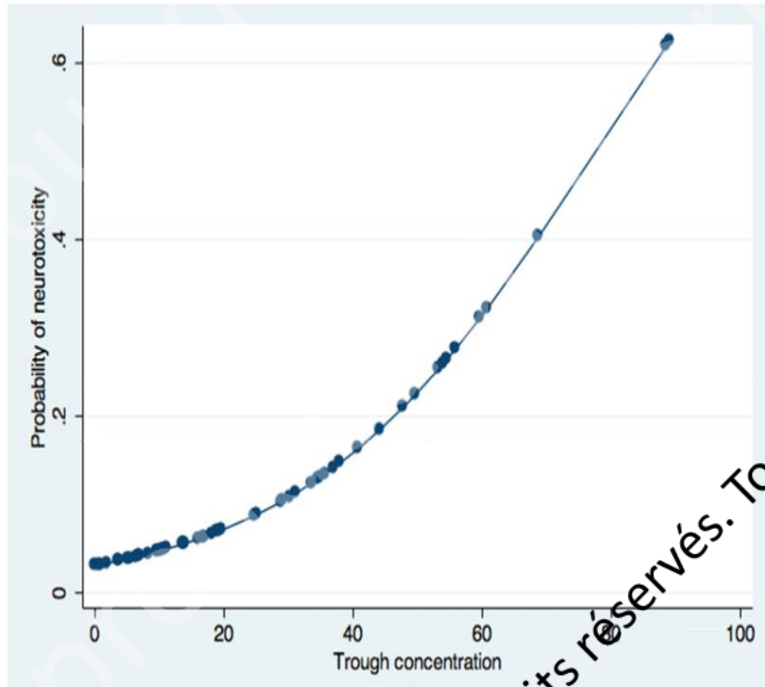
Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration–toxicity relationships

- 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, 1 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

Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study



- 95 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

1) Allez sur le site de l'EUCAST /CASFM



2) Faites des dosages