

Perfusion prolongée ou continue: Pourquoi, pour qui, comment?

4^{ème} JARI, 11/12/2014

"Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore"

Olivier PAJOT, Argenteuil

Optimiser les prescriptions de β lactamines

POURQUOI?

Pourquoi optimiser les prescriptions de β lactamines ?

Effacité optimale

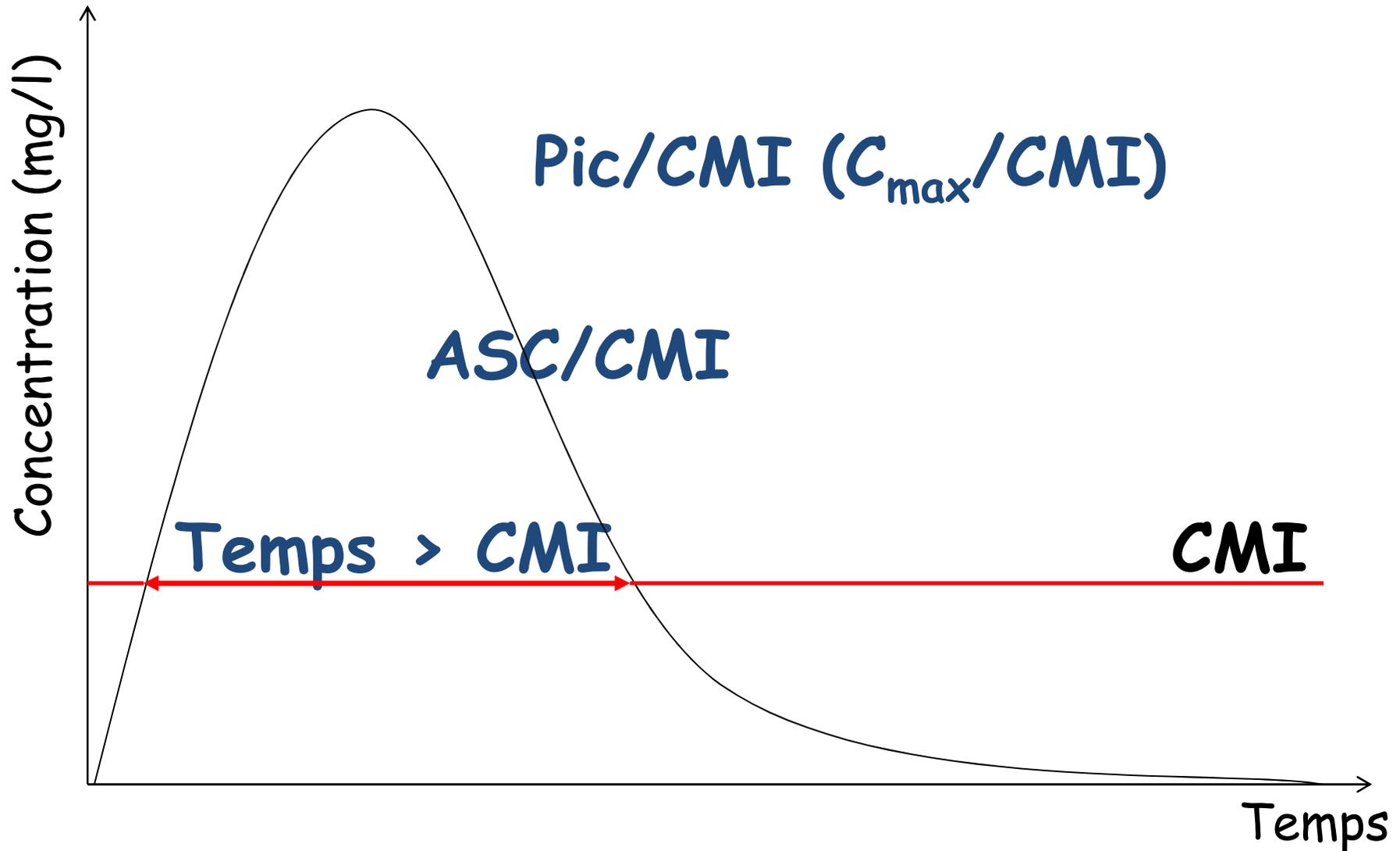
Réduction du risque d'émergence de mutants résistants

Limiter le risque toxique

Un peu d'histoire...

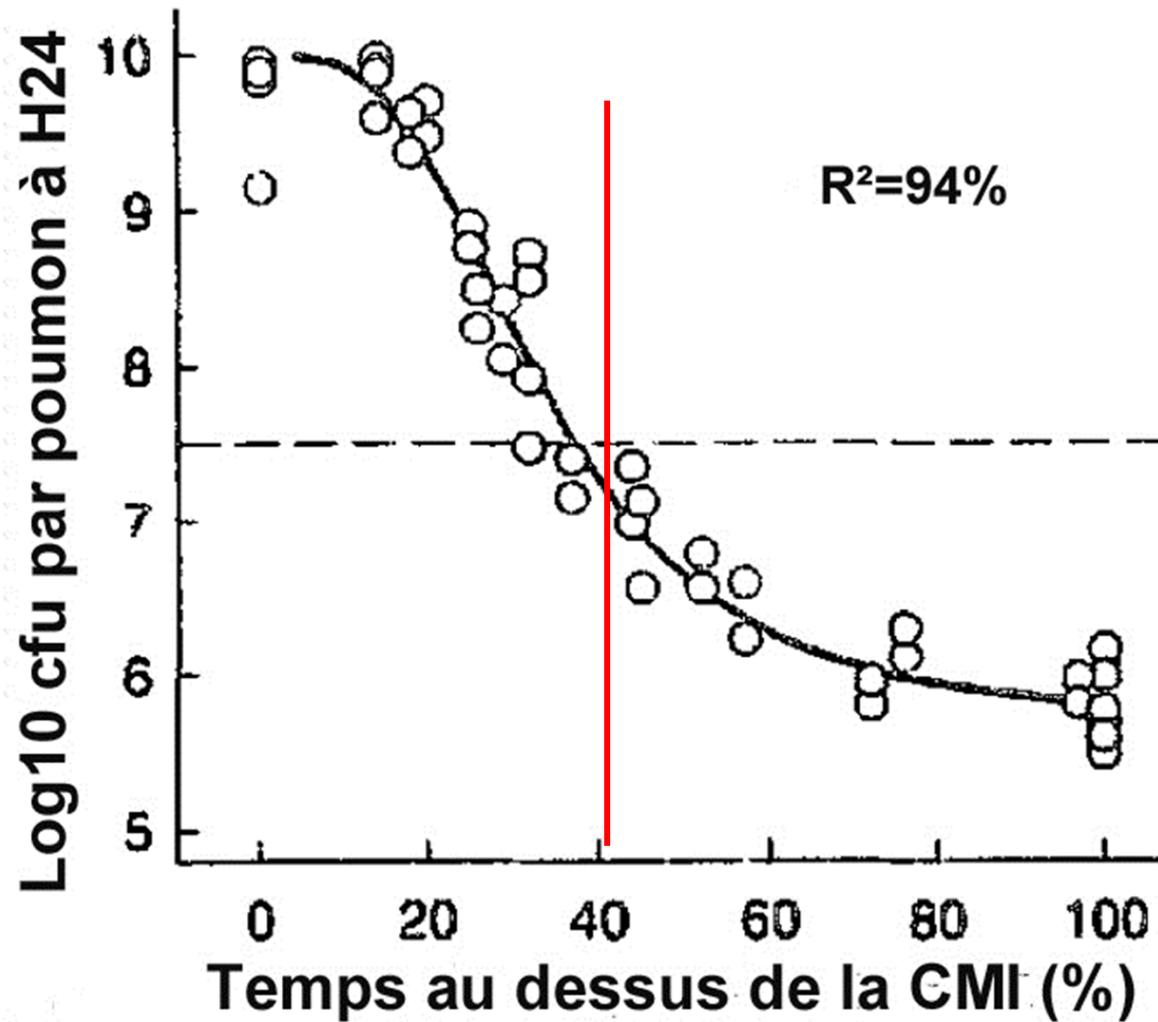
"THERE is a considerable body of experimental evidence that the therapeutic action of **penicillin** rests in large part on its direct bactericidal action, and that the factor that primarily determines its therapeutic efficacy is **the total time for which the drug remains at effective levels at the focus of infection.**"

Paramètres PK-PD corrélés avec l'activité in vivo des antibiotiques



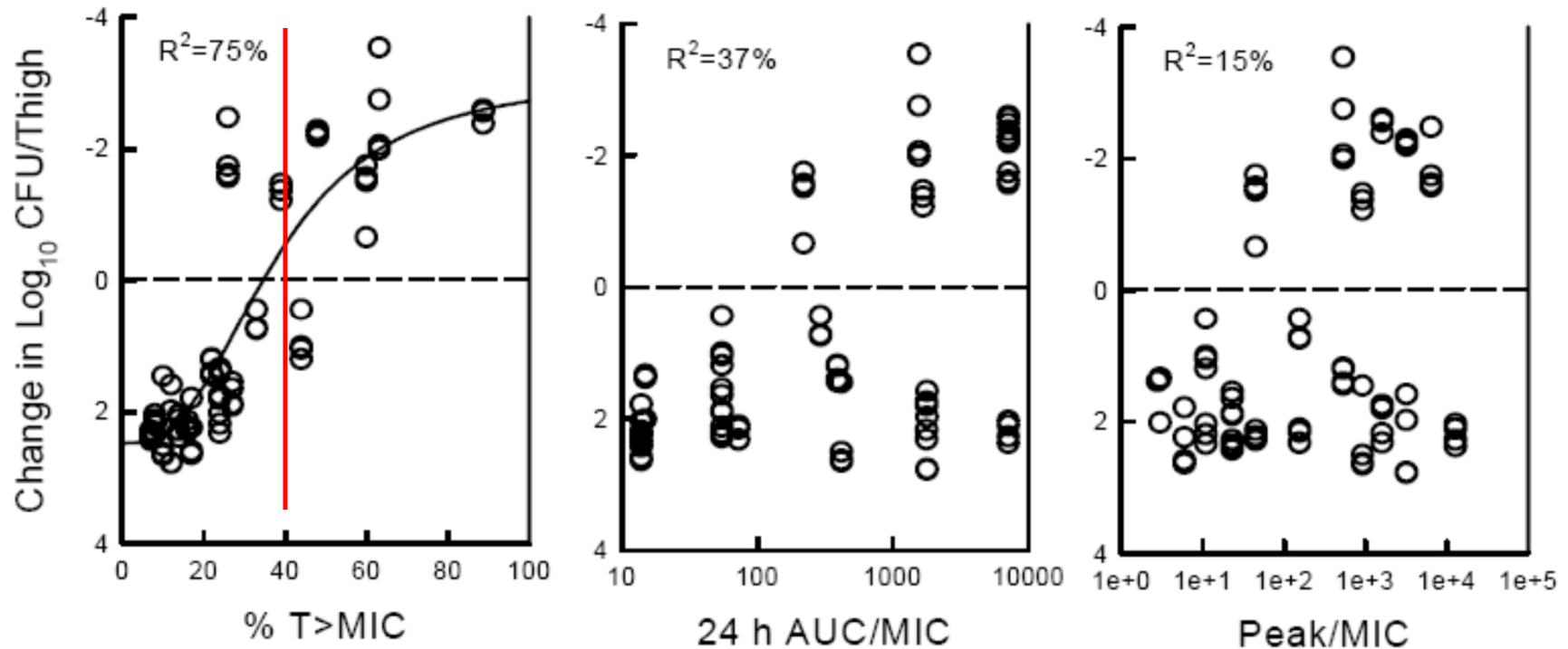
Pharmacodynamie des β lactamines

Souris neutropénique
Pneumonie à *K. pneumoniae*
Traitement par cefotaxime



Pharmacodynamie des β lactamines

Modèles murins d'infection de cuisse à *K. pneumoniae*
Traitement par doripénème



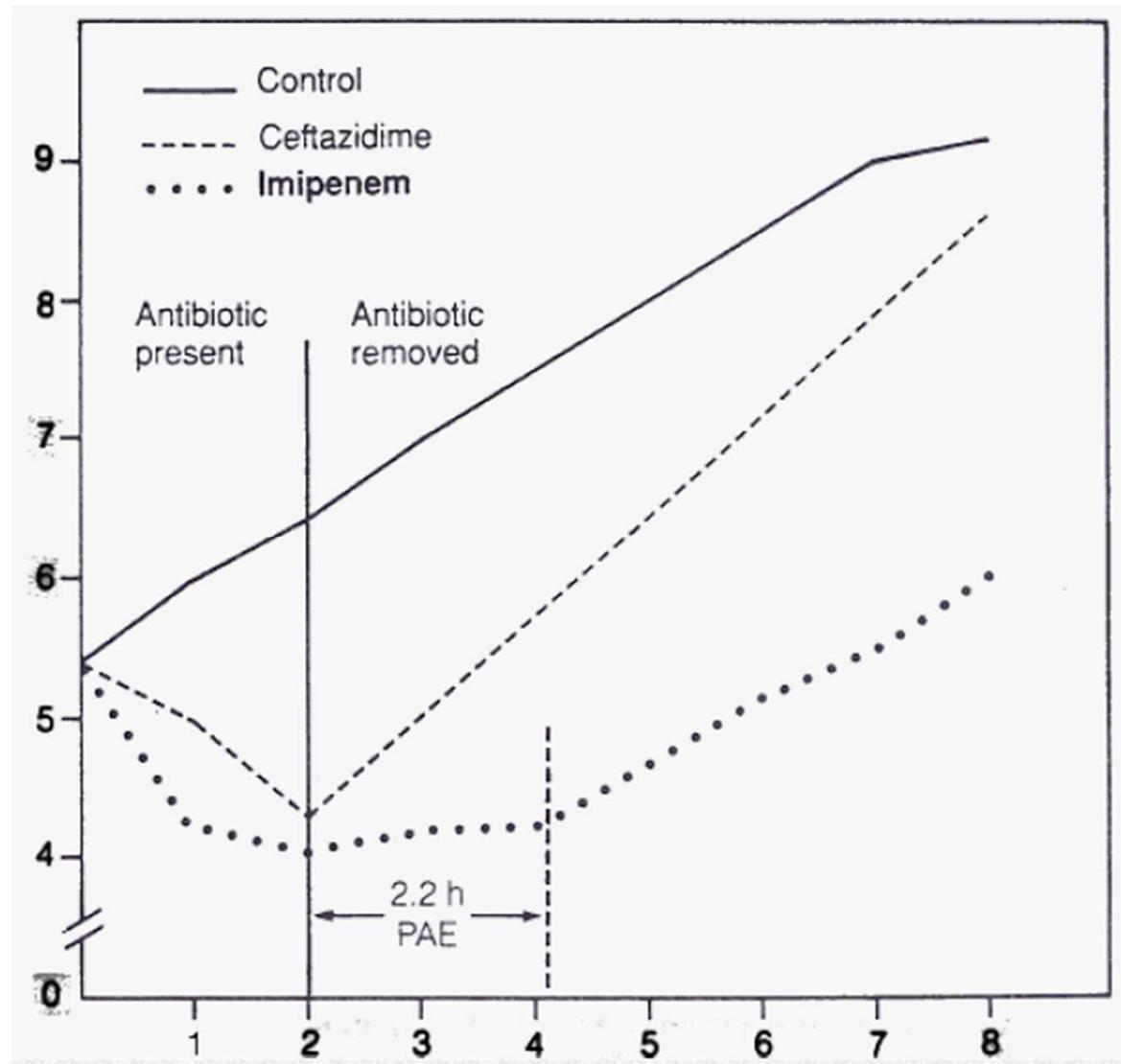
W. Craig, données non publiées

Couple ATB - bactérie

Couple ATB/ bactérie	Bactériostase	Bactéricidie
C3G- entérobactéries	40%	70%
C3G- S aureus	25%	40%
C3G - pneumocoque	40%	70%
Amoxicilline - pneumocoque	30%	50%

W.A. Craig, ICAAC 1993; Pediatric Inf Dis J, 1996

Effet post antibiotique



Effet post-antibiotique

- Essentiellement carbapénèmes et BGN

	Effet post antibiotique (heures)		
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
Imipénème	4	2	1,5
Méropénème	5	4	ND
Doripénème	6	<1	1,8

Rôle de l' EPA

Souris neutropéniques:

β lactamine sans EPA: T>CMI 90 à 100%

β lactamine avec EPA: T>CMI 50 à 60%

En pratique, quel objectif
pour les patients ?

Existe-t-il des études cliniques validant ces
objectifs PK PD émergeant des études pré
cliniques?

Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of β -lactams and outcome

B. Sádaba¹, J. R. Azanza², M. A. Campanero¹ and E. García-Quetglas²

¹Clinical Pharmacology Service and ²Infectious Diseases Area, University Hospital of Navarra School of Medicine, Pamplona, Spain

	Recovery	Failure
% time above MIC	97 \pm 8.9	71.5 \pm 20.5
% time above MIC (unbound)	94.5 \pm 11.7	58.1 \pm 27
AUC above MIC (mg \times h/L)	1209.7 \pm 646.2	658.2 \pm 282.8
AUC ₂₄ /MIC (h)	8246.2 \pm 20272	142.4 \pm 99.7
C _{max} /MIC	798.1 \pm 1870	26.2 \pm 21.6
C _{min} /MIC	132.7 \pm 356.8	0.5 \pm 0.9

✓ Etude prospective
 ✓ 87 patients consécutifs
 ✓ 3 antibiotiques
 (ceftriaxone, céfépime,
 pipéraciline)
 ✓ 42.5% infections
 respiratoires basses

	B	Standard error	P Likelihood ratio test
Efficacy time above MIC	- 0.11	0.04	0.002
<i>Pseudomonas</i>			
No	1 (ref.)		
Yes	1.97	0.96	0.039
Age	0.07	0.04	0.040
Infection			
Without barriers	1 (ref.)		
With barriers	2.87	1.02	0.005
AUC above MIC	- 0.003	0.001	0.040

Relation entre pharmacodynamique des β lactamines et évolution

- Données PK PD issues de 2 études prospectives randomisées
- Comparant cefépime vs ceftazidime
- Bactériémies, pneumonies, IU compliquées

	T>CMI <100% (n=9)	T>CMI ≥100% (n=67)	p
Éradication microbiologique	44,4%	97%	0,002
Guérison clinique	33,3%	82,1%	<0,001

Adaptation pharmacodynamique de l'antibiothérapie

- Étude prospective
- 205 pts atteints de pneumonies nosocomiales traités par β lactamines, FQ, AG
- Groupe contrôle (n=433)
- Ajustement de la dose après obtention de la PK et des CMI pour un objectif PD de 70% de temps passé au dessus de la CMI:
 - Adaptation réalisée dans les 3 jours
 - Concerne 39,5% des pts

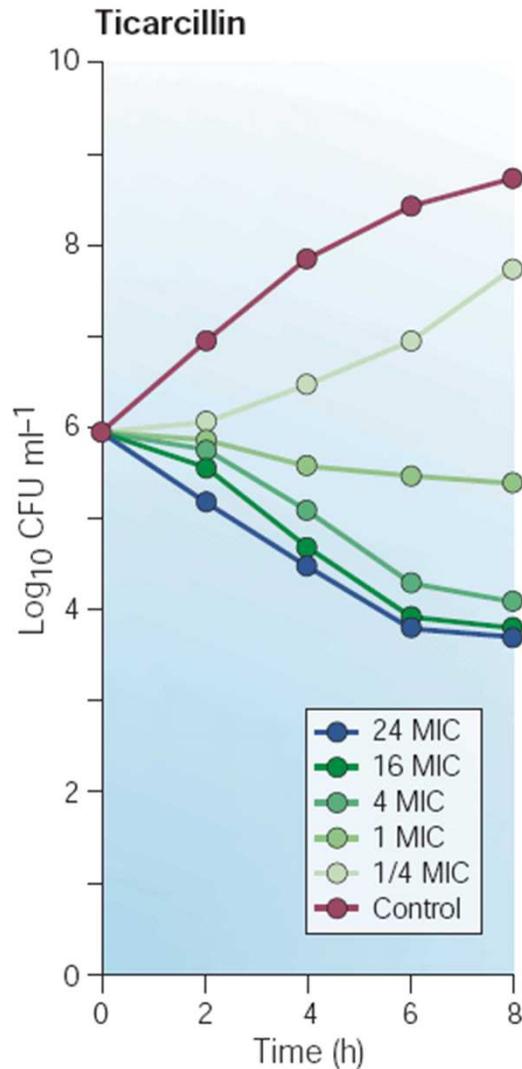
Adaptation pharmacodynamique de l'antibiothérapie

	Pts évalués	Pts contrôles	p
Pts (n=)	205	433	
Guérison	168	293	
Échec	37(18,04)	140(32,33)	<0,001
Mortalité	21(10,24)	102(23,55)	<0,001
Durée de séjour	12,35±3,62	14,86±3,94	0,0076
Durée de VM	4,28±1,3	5,39±1,8	0,09

Analyse multivariée (mortalité)

Parameter	Estimate	p-value	Odds ratio	95% CI
Constant	4.425	<0.0001		
Monotherapy [¶]	1.208	0.0014	3.349	1.592–7.043
Adjustment ^{¶,+}	0.8661	0.0002	2.238	1.514–3.735
APACHE II score [§]	-0.1930	<0.0001	0.8245	0.7874–0.8633

Quel niveau au dessus de la CMI ?



Pas de gain de bactéricidie au-delà de 4 fois la CMI

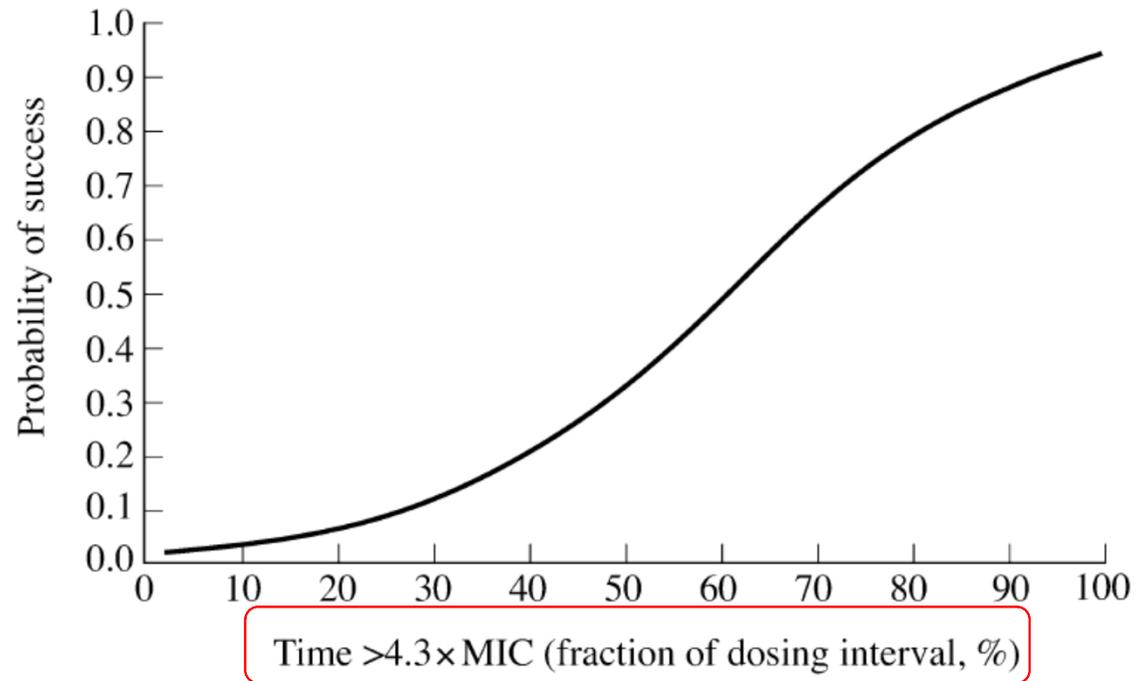
Quel niveau au dessus de la CMI?

- 101 patients avec pneumonies ou bronchites
- 23,7% à BGN (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*)
- Seul facteur prédictif de la réponse clinique au tt:

$$C_{\min}/CMI > 5$$

Quel niveau au dessus de la CMI?

- Étude prospective, ouverte
- 36 patients traités par céfépime (64% d'infections respiratoires)
- (20 pts avec culture positive)



Pourquoi?

- Il existe une relation entre PK-PD des β lactamines et évolution clinique
- Pour le traitement d'une infection sévère à BGN par une β lactamine, il faut probablement obtenir:
 - Des concentrations plasmatiques au delà de la CMI plus de 70% du temps
 - Voire une C_{\min} ($C_{\text{résiduelle}}$) > 4 à 6x CMI
- **Limite des études PK PD:** les cibles PK PD utilisées (émergeant des études précliniques) ne sont pas validées par des études de cohortes larges

Pharmacodynamie: modélisation

- Simulation Monte Carlo
- 10000 patients
- Comparaison MER et IMI, 500mg/6h
- Entérobactéries, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp (réseau MYSTIC 2002)

Species	30% T>MIC		50% T>MIC		100% T>MIC	
	MEM	IMI	MEM	IMI	MEM	IMI
<i>Escherichia coli</i>	100	100	100	100	100	94
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100	100	99	100	99	91
<i>Enterobacter cloacae</i>	100	100	100	100	95	71
<i>Serratia marcescens</i>	99	99	99	99	97	57
<i>Acinetobacter baumannii</i>	83	89	79	88	31	60
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	93	92	87	87	47	27

Exemple de l'imipénème...

	Dose unitaire	Intervalle	T>CMI*	Dose totale/j
Imipénème	1g	8 h	45%	3 g
	1g	6 h	60%	4 g
	1g	4 h	89%	6 g

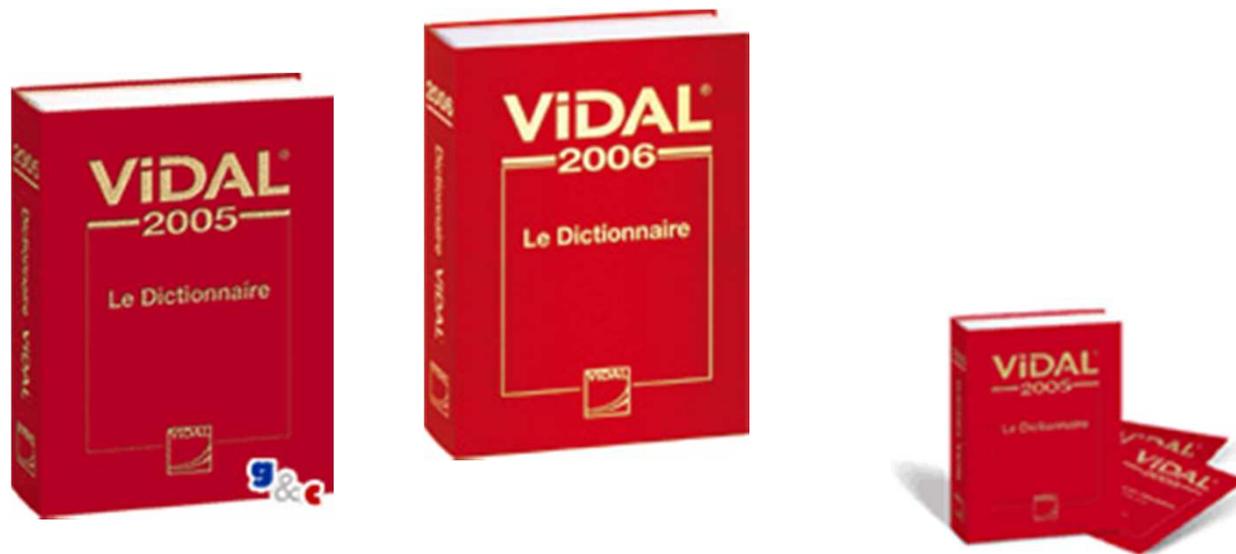
*: *P. aeruginosa*, CMI = seuil critique inférieur S/I, 4 mg/l

Optimiser les prescriptions de β lactamines

POUR QUI?

Pharmacocinétique des antibiotiques

Les recommandations de doses sont établies selon des études réalisées chez le volontaire sain....



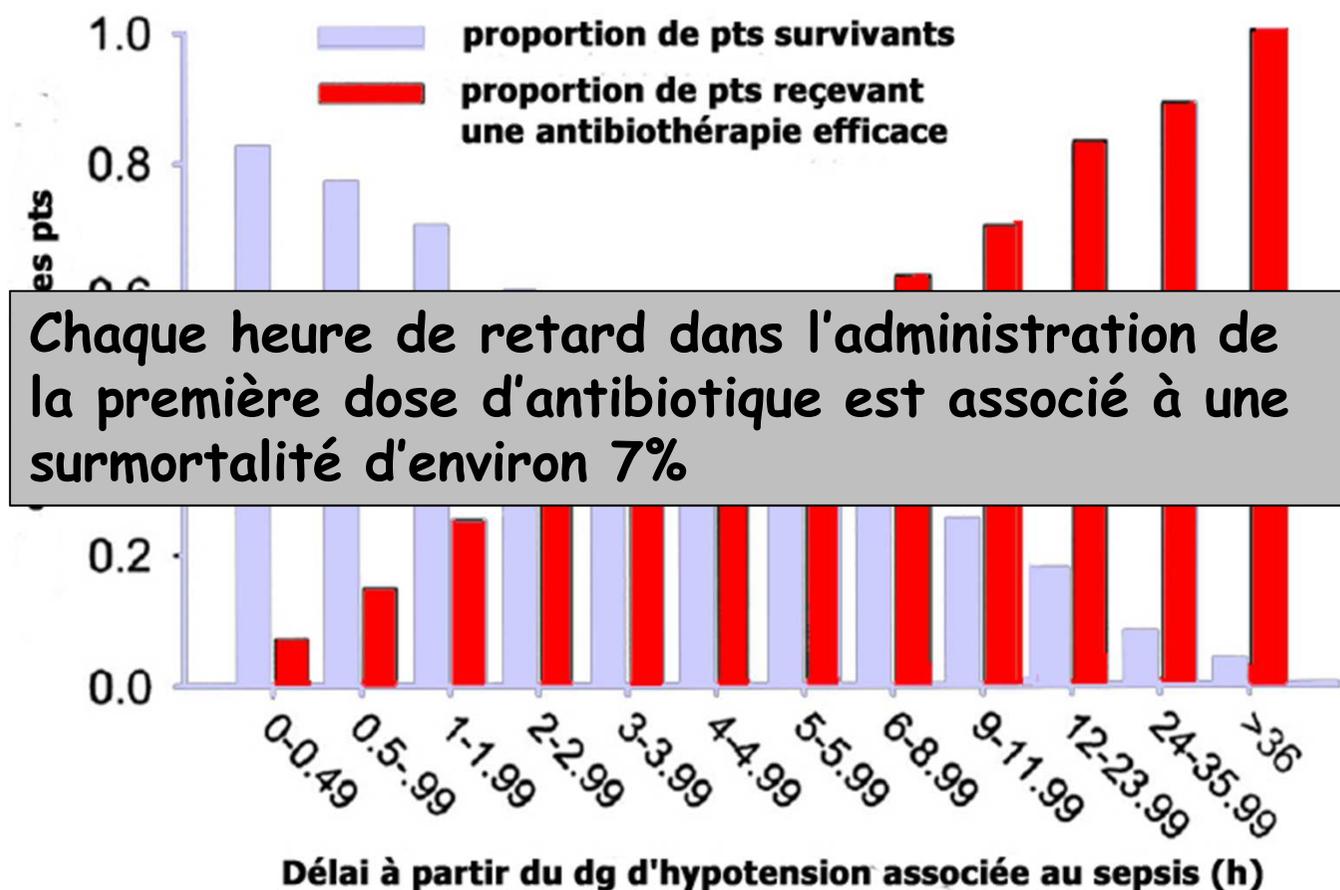
En réanimation...

- Les infections sont sévères
- Le risque est à l' échec plus qu'à la toxicité
- Il est maximal en début de traitement
- La PK est souvent modifiée
- Les CMI ne sont pas toujours basses...

En réanimation...

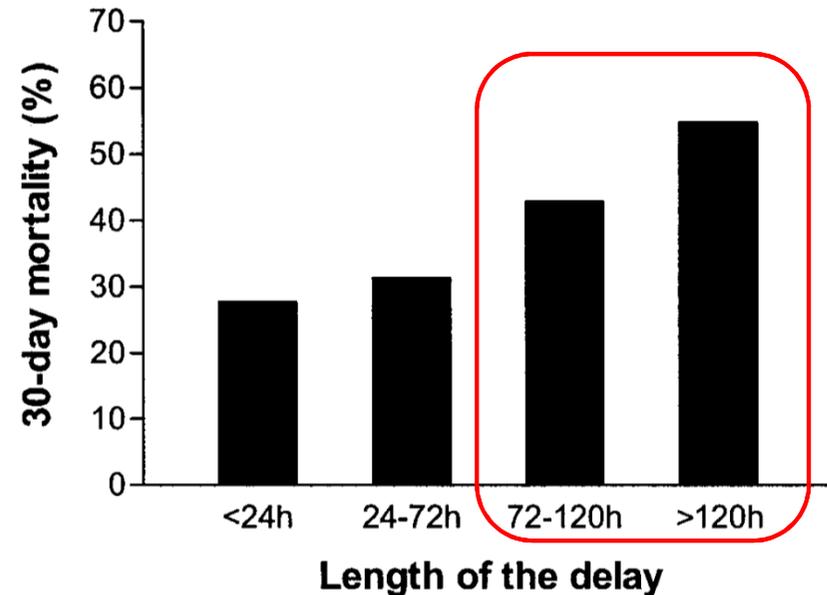
- Les infections sont sévères
- Le risque est à l' échec plus qu'à la toxicité
- Il est maximal en début de traitement
- La PK est souvent modifiée
- Les CMI ne sont pas toujours basses...

Les premières heures du traitement sont primordiales



Influence du délai thérapeutique

- 136 pts avec bactériémies à *P. aeruginosa*
- Mortalité à 30 j = 39 %
- Tt empirique inefficace = facteur associé à la mortalité (OR (IC95%): 4,61 (1,8-18,09), p=0,028)

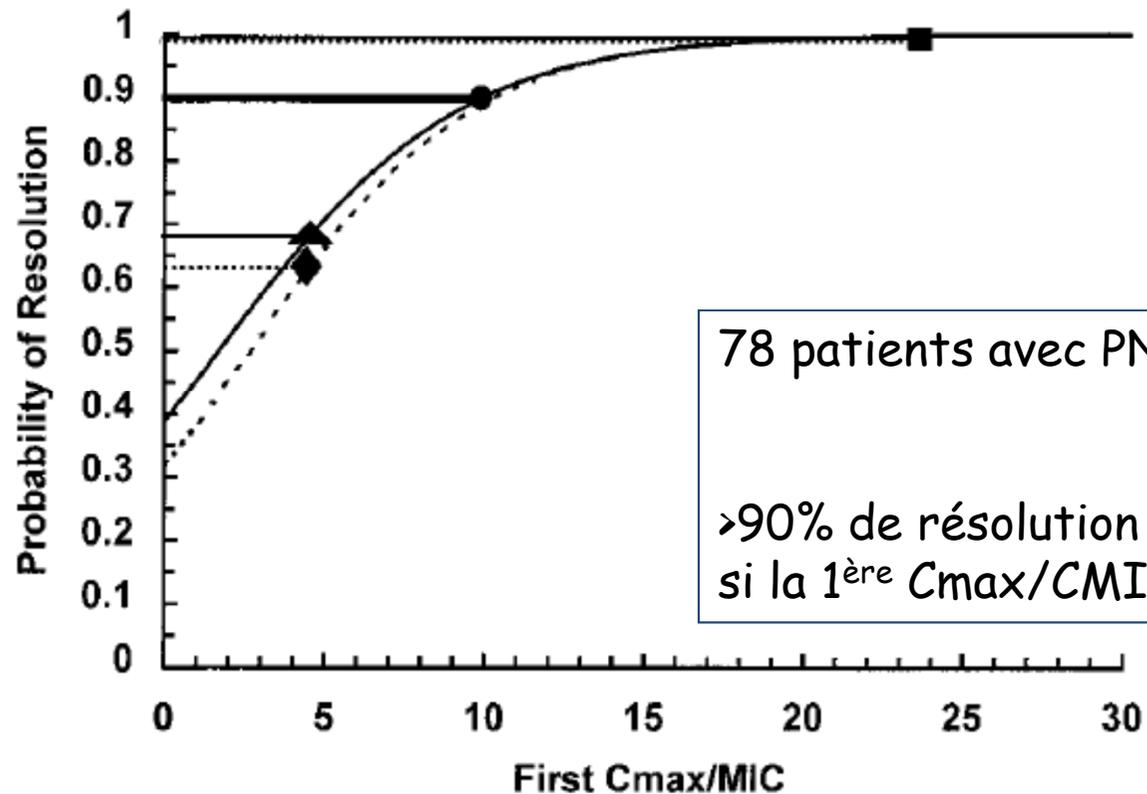


Mortalité

- antibiothérapie empirique efficace d'emblée : 27,7 %
- antibiothérapie efficace secondairement : 43,4 % (p = 0.079)

Optimizing Aminoglycoside Therapy for Nosocomial Pneumonia Caused by Gram-Negative Bacteria

ANGELA D. M. KASHUBA,^{1*} ANNE N. NAFZIGER,^{1,2} GEORGE L. DRUSANO,³
AND JOSEPH S. BERTINO, JR.^{1,2,4}



En réanimation...

- Les infections sont sévères
- Le risque est à l' échec plus qu'à la toxicité
- Il est maximal en début de traitement
- **La PK est souvent modifiée**
- Les CMI ne sont pas toujours basses...

Altération des paramètres PK

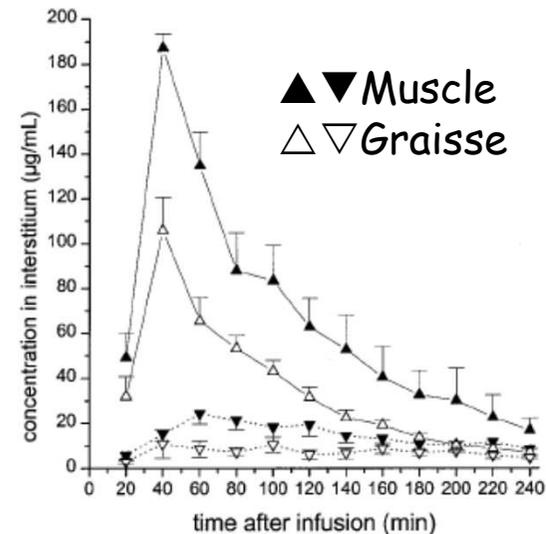
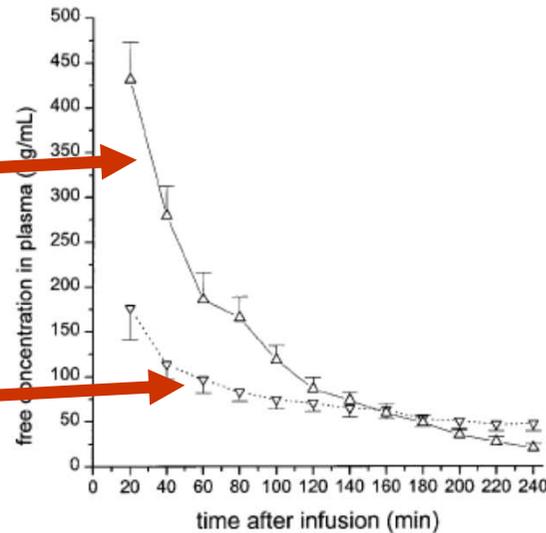
- Toutes les phases sont perturbées:
 - Distribution
 - Métabolisme
 - Elimination
- Essentiellement:
 - VD
 - Clairance rénale
 - Liaison protéique

Œdèmes et choc septique

- Pipéracilline 4 g en 10 min, APACHE II [36-66]
- Dosages par microdialyse : muscle - tissu adipeux SC

6 volontaires

6 Chocs sept.



AUC interst/AUC plasma libre : 55% vs 19%

Les œdèmes

Etude	Population d'étude	Antibiotique	Effet Pharmacocinétique
Dorman et al.	52 patients septiques de chirurgie	Gentamicine ou tobramycine	↑ VD; ↓ C_{max}
Brunner et al.	6 pts de postchirurgie vs 6 contrôles	Pipéracilline/tazobactam	↓ ASC dans les tissus musculaire et sous cutané
Joukhadar et al.	6 pts septiques vs 6 contrôles	Pipéracilline	↓ ASC dans les tissus musculaire et sous cutané
Joukhadar et al.	12 pts septiques vs 6 contrôles	Cefpirome	↓ C_{max} et ASC dans le muscle
Gomez et al.	15 pts de réanimation	Ceftazidime	↓ C_{min}
Hanes et al.	31 pts traumatisés	Ceftazidime - administration IV discontinuée ou IV continue	↑ VD
McKindley et al.	20 pts de réanimation traumatologique	Aztréonam ou imipénème	↑ VD

Les états septiques

Etude	Situation	Patients	Antibiotique	PK
Tang et al.	Etat hémodynamique hyperdynamique	77 pts de réanimation vs 27 contrôles	Gentamicine	↑ CIT
Hanes et al.	Etat hémodynamique hyperdynamique	31 pts polytraumatisés	Ceftazidime - IVL ou IVSE	↑ CIT
Pea et al.	Etat hémodynamique hyperdynamique et catécholamines	10 pts atteints de PAVM	Lévofloxacine	↑ CIT
Lipman et al.	Etat hémodynamique hyperdynamique	10 pts septiques	Céfépime	↑ CIT
Lipman et al.	Etat hémodynamique hyperdynamique, insuffisance rénale	25 pts de réanimation	Céfépime ou cefpirome	↑ CIT
Pea et al.	Catécholamines	18 pts de chirurgie cardiaque	Vancomycine	↑ CIT
Lugo et al.	Insuffisance rénale, catécholamines, ventilation mécanique	30 patients de réanimation	Amikacine	↓ CIT

Altération des paramètres PK

Pour les β lactamines, les facteurs de variabilité ne sont pas déterminés

Risque de sous-dosage

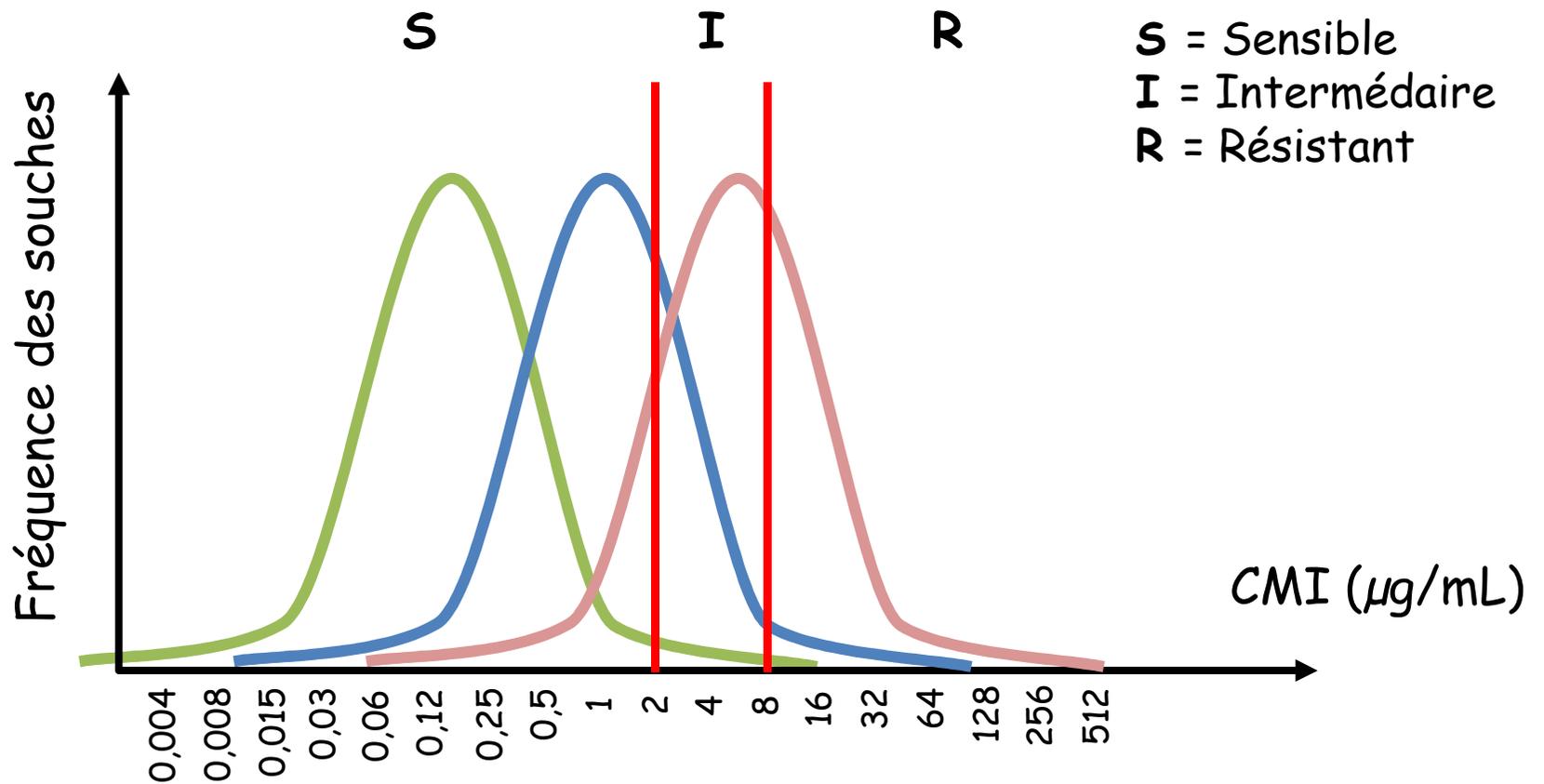
Diminution de l'efficacité

Sélection de mutants résistants

En réanimation...

- Les infections sont sévères
- Le risque est à l' échec plus qu'à la toxicité
- Il est maximal en début de traitement
- La PK est souvent modifiée
- Les CMI ne sont pas toujours basses...

Distribution des CMI dans une population bactérienne



Concentrations critiques d'imipénème pour les entérobactéries

Distribution des CMI dans une population bactérienne

- *Pseudomonas aeruginosa*

CMI imipenème: 0,1mg/l
CMI imipenème: 2 mg/l
Seuil critique S/I= 4 mg/l

S

S

Mêmes doses
d'antibiotiques
?

- *Enterobacter sp*

CMI céfotaxime: 0,01mg/l
CMI céfotaxime: 3 mg/L
Seuil critique S/I= 4 mg/l

S

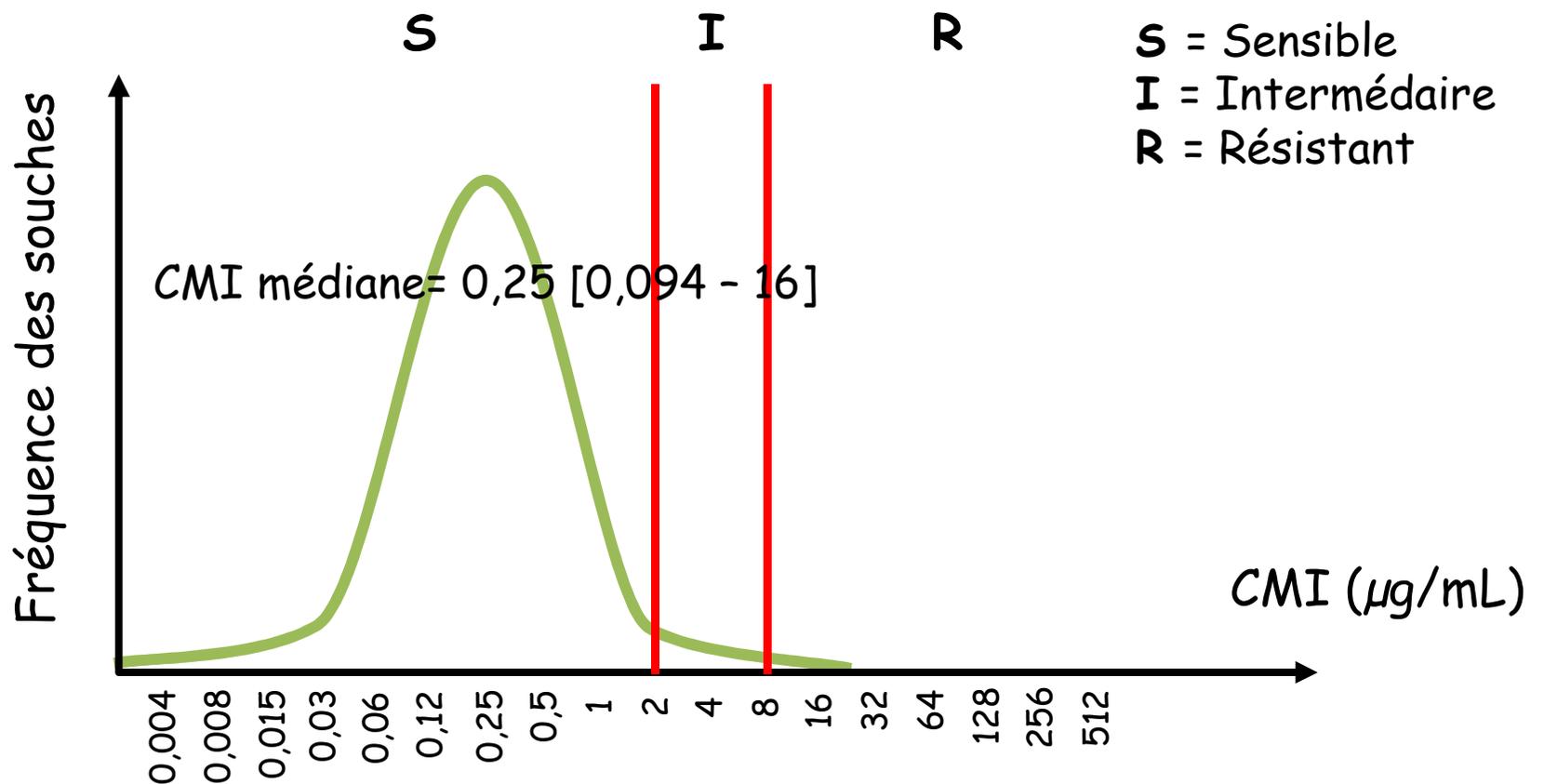
S

Mêmes doses
d'antibiotiques
?

Pour qui?

- L'optimisation de l'administration des antibiotiques est rendue nécessaire par:
 - L'altération de la PK (augmentation du VD, augmentation de la clairance totale des AB, qui exposent à une baisse des concentrations plasmatiques)
 - Des CMI élevées (ou germes à risque de...), y compris lorsque les bactéries sont S sur l'antibiogramme
- **Limite des études PK PD:** les modélisations utilisent les CMI critiques S/I, et non les CMI observées

Distribution des CMI d'imipénème dans la population bactérienne

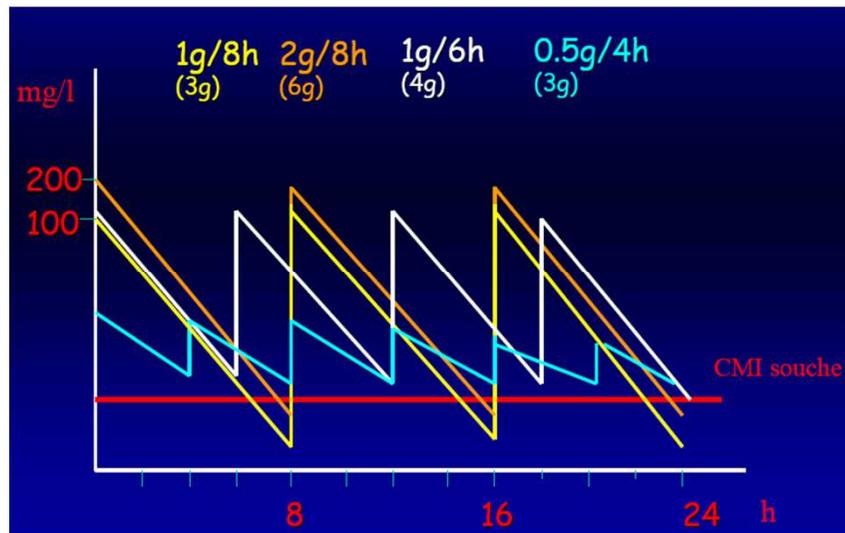


Concentrations critiques d'imipénème pour les entérobactéries

Optimiser les prescriptions de β lactamines

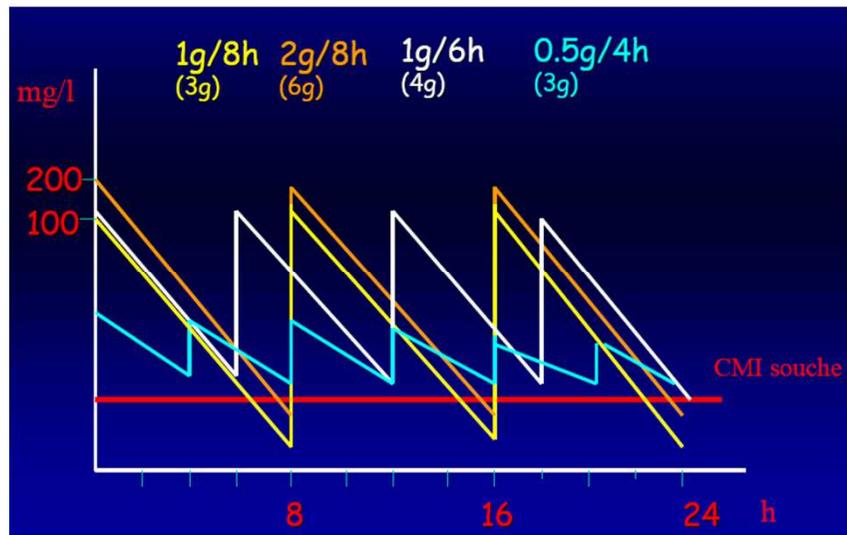
COMMENT?

Comment augmenter le T>CMI?



1. Augmenter les doses unitaires
2. Utiliser une molécule à $\frac{1}{2}$ vie longue
3. Raccourcir l'intervalle entre 2 doses
4. Allonger la durée de chaque perfusion
5. Perfuser en continue sur 24 h

Comment augmenter le T>CMI?



1. Augmenter les doses unitaires
2. Utiliser une molécule à $\frac{1}{2}$ vie longue
3. Raccourcir l'intervalle entre 2 doses
4. Allonger la durée de chaque perfusion
5. Perfuser en continue sur 24 h

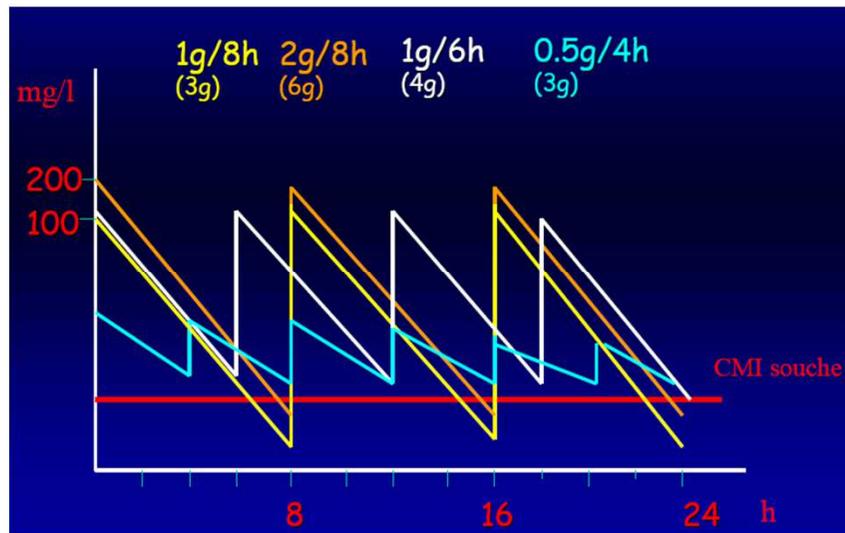
Pharmacodynamie: modélisation méropénème

- Simulation Monte Carlo
- 5000 patients
- CMI= 4 mg/l

	% T > CMI
500 mg / 6h	41,91%
1 g / 8h	45,77%
1 g / 6h	61,02%
2 g / 8h	57,77%



Comment augmenter le T>CMI?



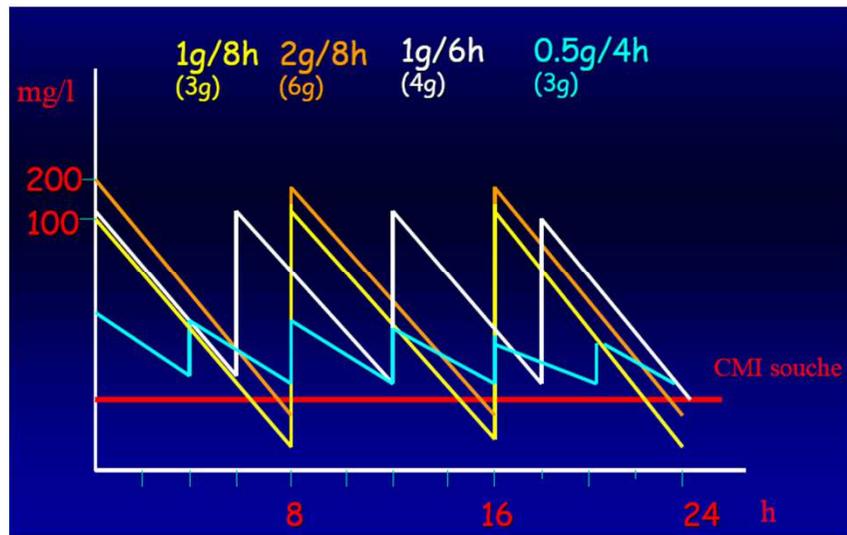
1. Augmenter les doses unitaires
2. Utiliser une molécule à $\frac{1}{2}$ vie longue
3. Raccourcir l'intervalle entre 2 doses
4. Allonger la durée de chaque perfusion
5. Perfuser en continue sur 24 h

Molécules à $\frac{1}{2}$ vie longue

T > CMI pour CMI = 1mg/l

	Nombre d'injection		
	1	2	3
Ceftriaxone 1g	100	/	/
Ceftazidime 1g	37	74	100
Cefotaxime 1g	21	42	63

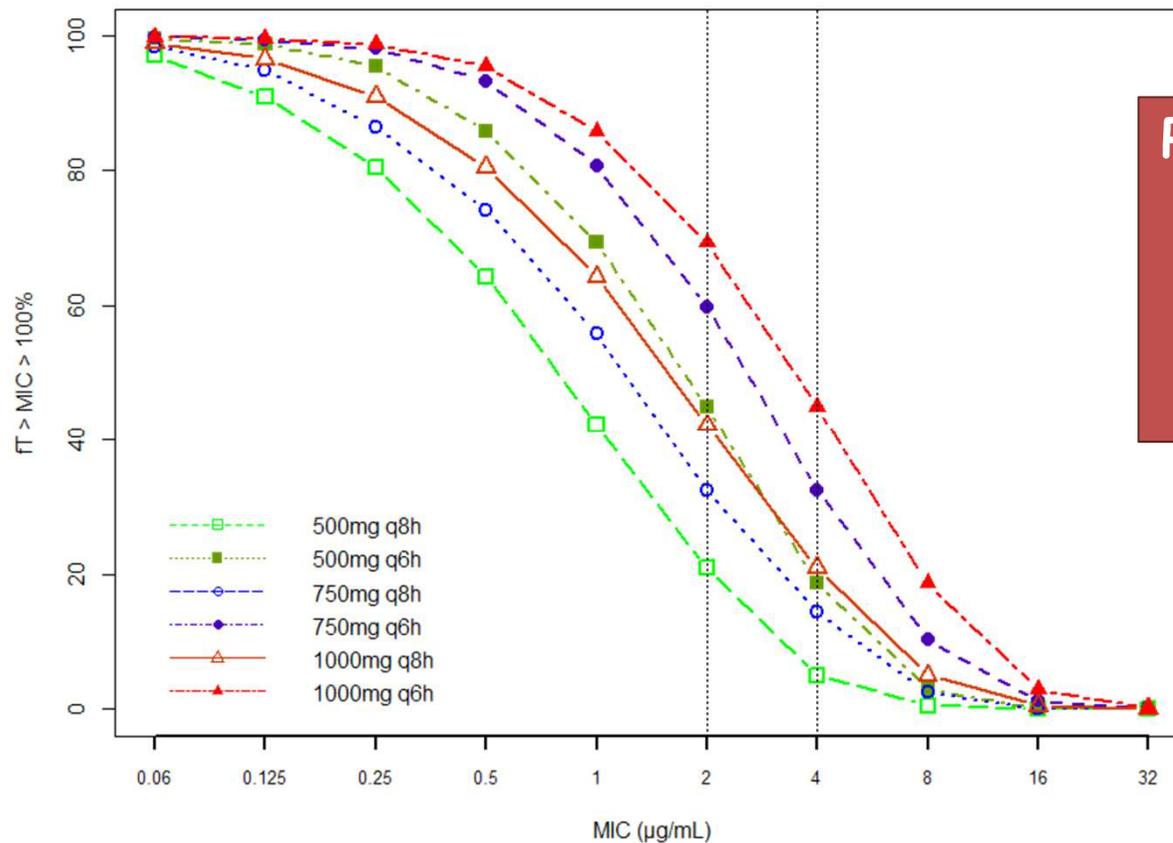
Comment augmenter le T>CMI?



1. Augmenter les doses unitaires
2. Utiliser une molécule à $\frac{1}{2}$ vie longue
3. Raccourcir l'intervalle entre 2 doses
4. Allonger la durée de chaque perfusion
5. Perfuser en continue sur 24 h

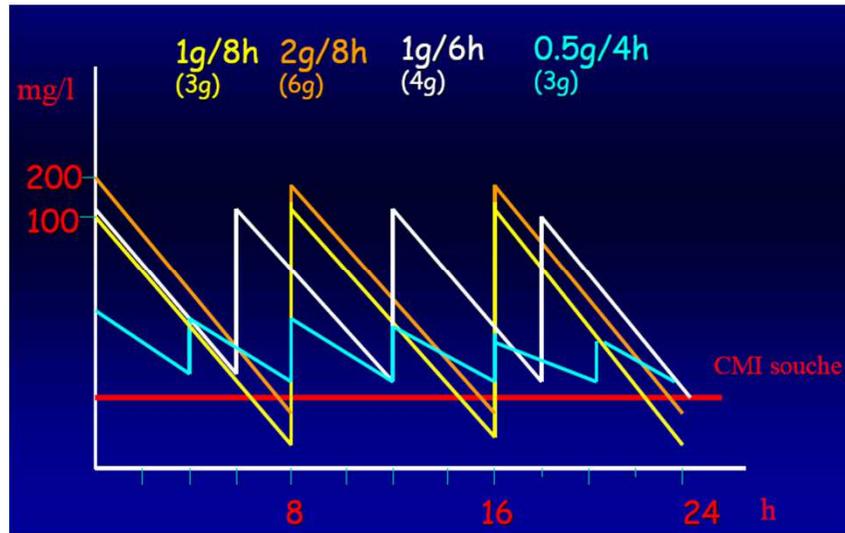
Raccourcir l'intervalle entre 2 doses

- Administration d'imipénème



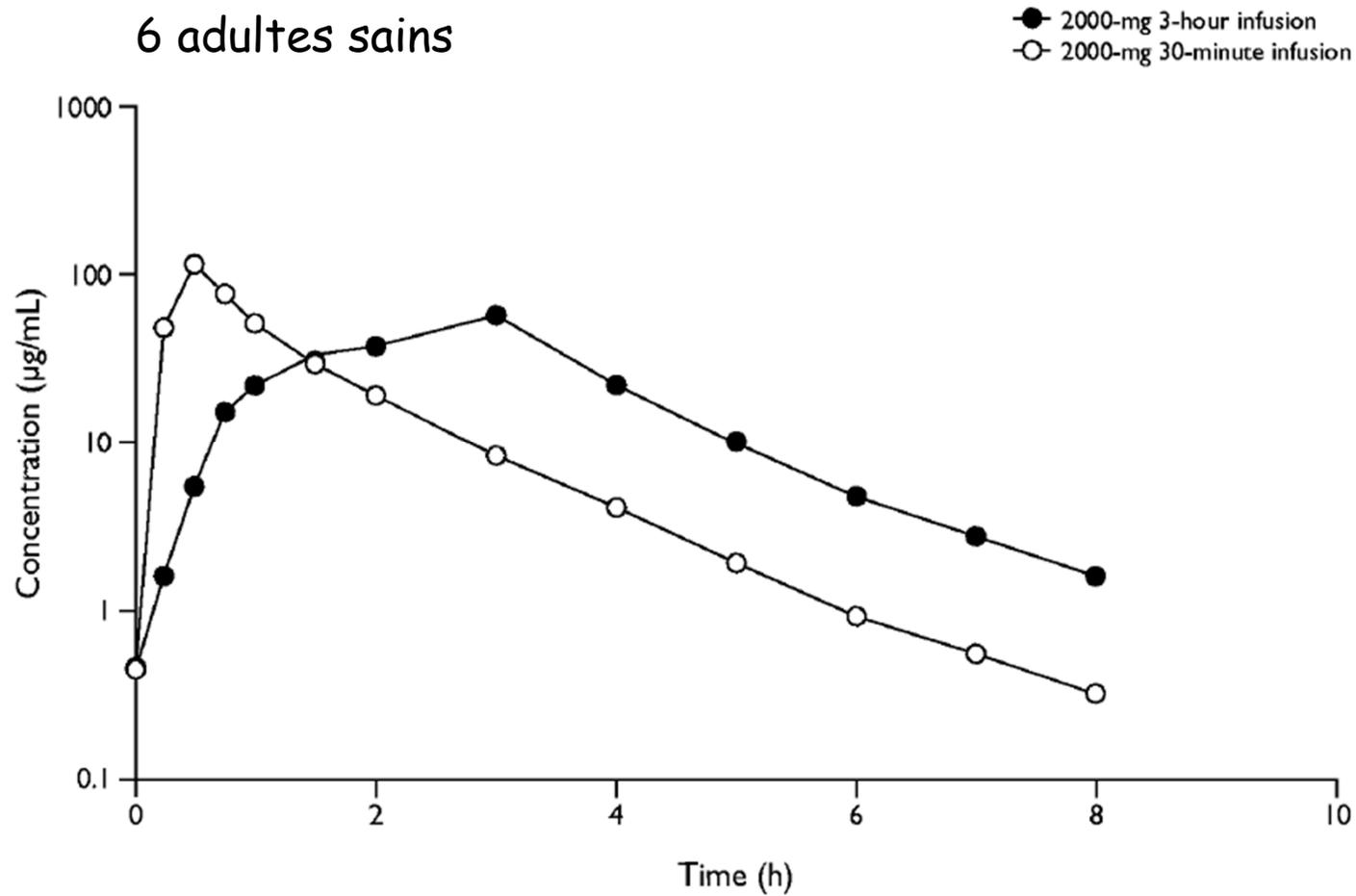
Pour administrer 3g/j,
750 mg x 4/j
est supérieur à
1g x 3/j

Comment augmenter le T>CMI?



1. Augmenter les doses unitaires
2. Utiliser une molécule à $\frac{1}{2}$ vie longue
3. Raccourcir l'intervalle entre 2 doses
4. Allonger la durée de chaque perfusion
5. Perfuser en continue sur 24 h

Perfusion prolongée



Dandekar, PK, et al, Pharmacotherapy, 2003;23:988-991

Perfusion prolongée, modélisation (méro pénème)

	Probabilité (%) d'atteindre la cible PK-PD (T > CMI* ≥ 40%)		
Durée de perfusion	500 mg/8h	1000 mg /8h	2000 mg /8h
0,5 h	72,5	82,5	89,4
1 h	76	85,1	91,2
2 h	82,6	89,1	94,4
3 h	87,9	93,4	96,7

*: CMI pour *P. aeruginosa* de 0,25 à 64 mg/l

Pharmacodynamie: étude clinique

- Etude PK/PD
- 9 patients atteints de PAVM traités par méropénème

	%Temps >CMI		
	CMI=8 mg/l	CMI=4 mg/l	CMI=1mg/l
2000 mg sur 3 h	72,9	85,6	98,6
1000 mg sur 3h	58,1	72,7	93,6
1000 mg sur 30'	45,9	57	74,7

Perfusion prolongée, modélisation (méro pénème)

- Étude pilote randomisée en cross-over
- 10 patients

→ 500mg perfusés sur 3 heures/ 8h

=

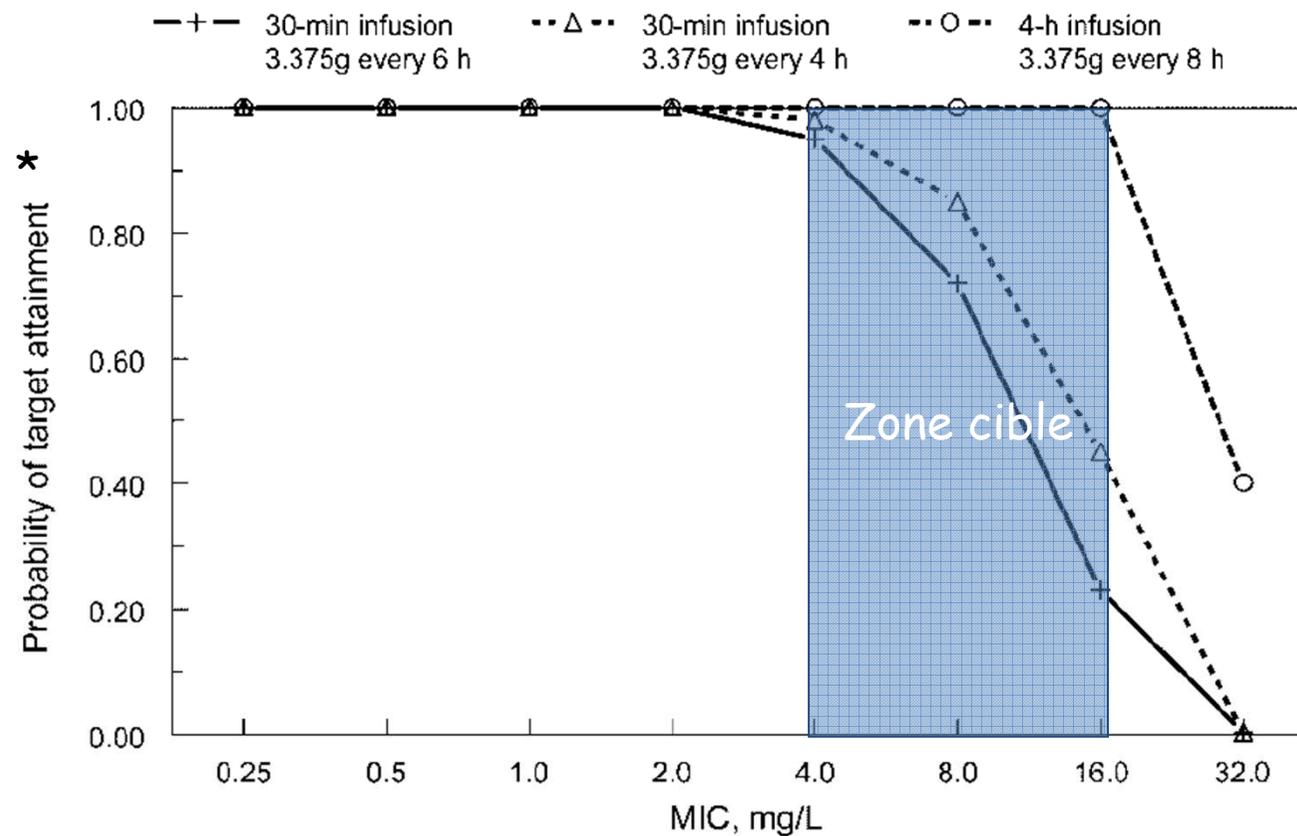
1g perfusés sur 30'/ 8h

(identiques pour atteindre les cibles de T>CMI)

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

Thomas P. Lodise, Jr.,^{1,2} Ben Lomaestro,³ and George L. Drusano²

Clin Infect Dis 2007; 44(3):357-63



(*) probability of achieving concentration in excess of the MIC for 50% of the dosing interval

Pipéracilline-Tazobactam en perfusion prolongée dans les infections à *P. aeruginosa*

Monocentrique, rétrospective

92 pts perfusion intermittente 3.3 g sur 30' / 4 à 6 h (01/2000- 02/2002)

102 pts perfusion allongée 3.3 g sur 4h / 8 heures (02/2002- 06/2004)

	Perfusion prolongée	Perfusion intermittente	p
Mortalité J14	12.2 %	31.6 %	0.04
Dans le sous groupe des patients avec APACHE II \geq 17			

Moins d'infection peau et PM 11 vs 25% (p=0.009) et plus d'infections urinaires (p=0.2) dans le groupe « extended infusion »

Céfépime en perfusion prolongée dans les bactériémies ou pneumonies à *P. aeruginosa*

Monocentrique, rétrospective, avant/après

54 pts perfusion intermittente 2 g sur 30' / 8 h (01/2008- 06/2010)

33 pts perfusion prolongée 2 g sur 4h / 8 h (07/2010- 05/2011)

	Perfusion prolongée (n=33)	Perfusion intermittente (n=54)	p
Mortalité hospitalière	1 (3%)	11 (20%)	0,03
Durée de séjour réa (j)	8 (4-20)	18,5 (5,5-32,5)	0,04
Durée de ventilation mécanique (j)	10,5 (8-18)	14,5 (5-30)	0,42

Étude RECEIPT

- Étude multicentrique rétrospective, 359 pts
- Comparaison des pts traités par pip-taz en perfusion prolongée ou continue aux pts traités par une antibiothérapie discontinue

	Pipéracilline/ tazobactam iv sur 4h	β lactamines en administration discontinue	p
Mortalité	9,7%	17,9%	0,02

Pipéracilline-tazobactam perfusion prolongée dans les infections à *BGN*

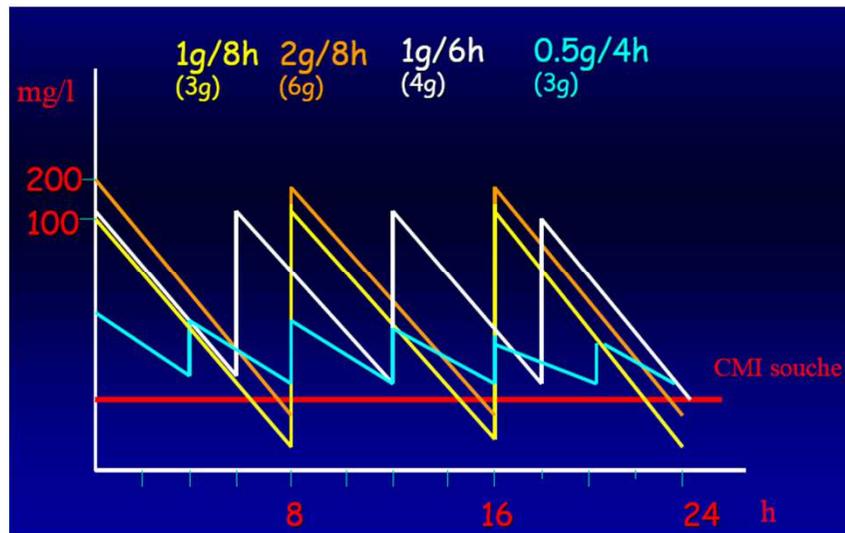
- Bicentrique, prospective
- 59 pts perfusion intermittente, 70 pts perfusion prolongée

	Perfusion intermittente	Perfusion allongée	p
Pts de réanimation	6,8%	10%	
APACHE II	10,5	10,9	
Mortalité à J30	8,5%	5,7%	0,54

Perfusion prolongée

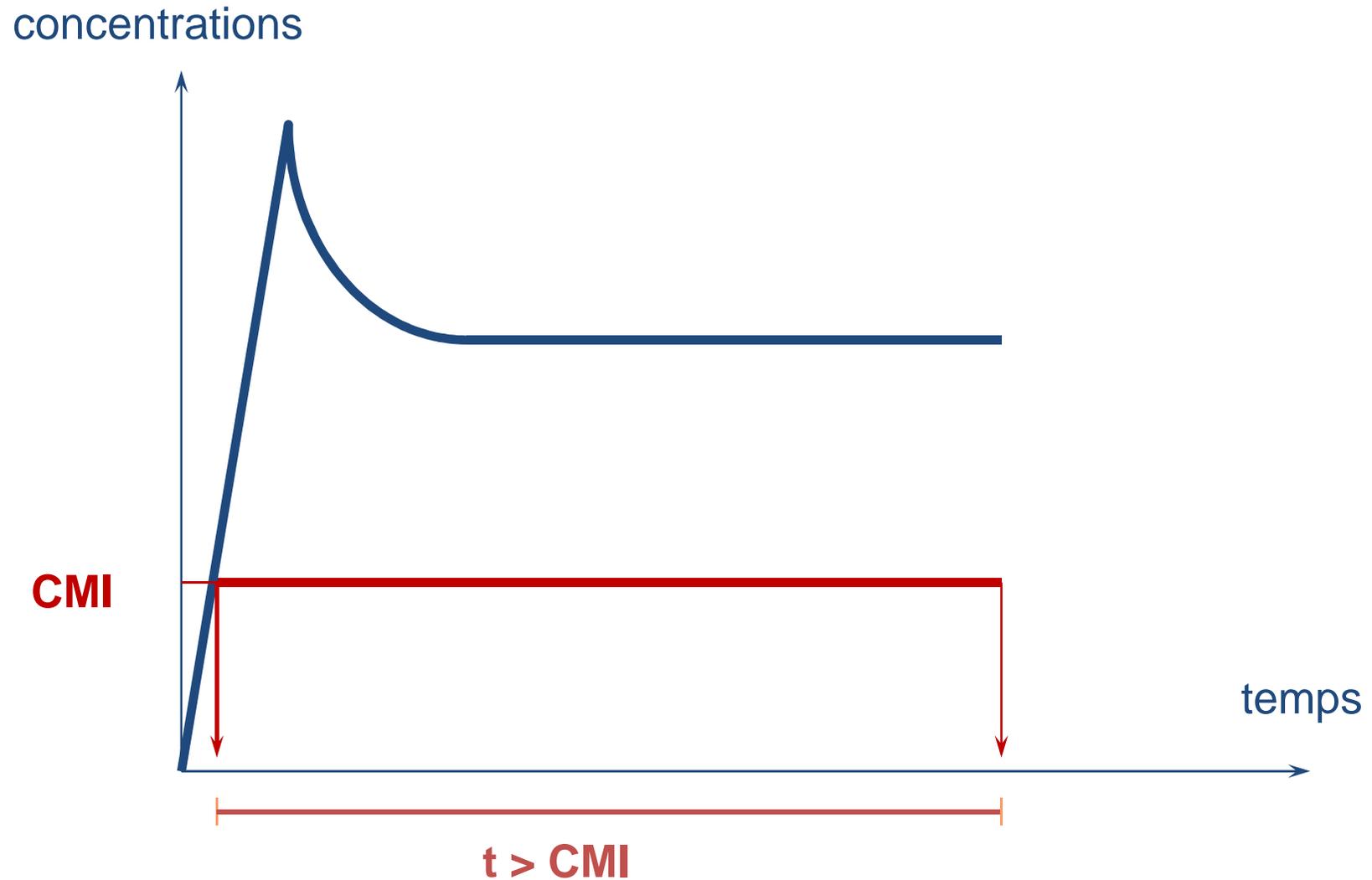
- L'administration des β lactamines en perfusion prolongée semble avoir un bénéfice (efficacité, voire mortalité)
- Proposer la perfusion prolongée dans des conditions pharmacodynamiques défavorables:
 - Altération de la PK (augmentation du VD)
 - CMI élevées (ou germes à risque de...)
 - Foyer profond ?
 - Infections sévères ?
- Dans ces conditions, prolonger la perfusion des β lactamines,
 - Sur 3h: méropénème
 - Sur 4h: pipéracilline-tazobactam, céfépime

Comment augmenter le T>CMI?



1. Augmenter les doses unitaires
2. Utiliser une molécule à $\frac{1}{2}$ vie longue
3. Raccourcir l'intervalle entre 2 doses
4. Allonger la durée de chaque perfusion
5. Perfuser en continue sur 24 h

β -lactamines: administration continue



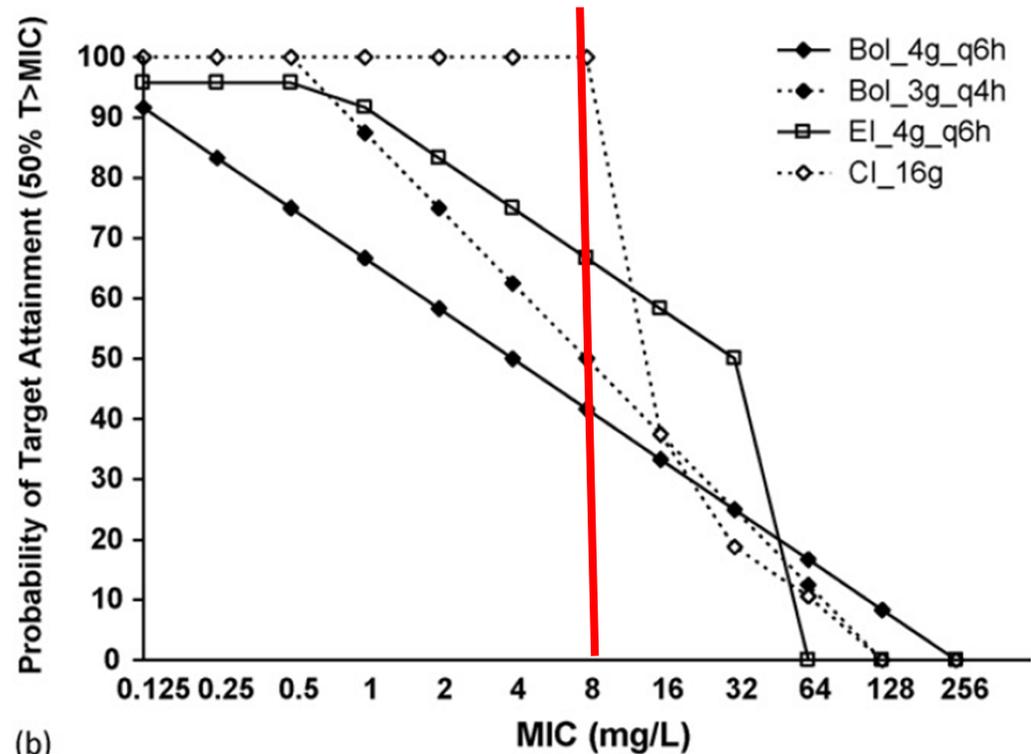
Posologie de ceftazidime et $T > CMI$

<i>Posologie</i>	<i>T > CMI* (%)</i>
4 g/24 h (perf. continue)	100
3 g/24 h "	100
2 g/24 h "	100
2 g/8 h (Adm. discontinue)	92
1 g/8 h "	82
1 g/12 h "	52

* *CMI = 4 mg/l*

Modèles pharmacocinétiques: pipéracilline-tazobactam

- 16 pts de réanimation en sepsis traités par pip-taz: dosages plasmatiques
- Modélisation de la probabilité d'atteindre >50% du temps au dessus de la CMI pour 2000 pts
- Distribution de CMI issue de la base MYSTIC (2003)
- Comparaison 4g x 4/j versus 16g ivse



(CMI=8mg/l, seuil critique inf pour entérobactéries)

β -lactamines: administration continue (IV)

Arguments théoriques POUR

- $T > CMI$ optimal (ou $> 4 \times CMI$)
- Diminution de la dose totale /24h
- Economie de temps infirmier
- Moindre risque d'infection
- Meilleur respect des horaires d'administration

Ceftazidime: études cliniques comparatives (randomisées contrôlées)

Auteur	Lieu	Infection	n	Posologie		Echec clinique		Mortalité	
				Dose IVSE/j	Dose interm	IVSE	Interm	IVSE	Interm
Hanes 2000	Réa	Pneumonies	31	60mg/kg	2g/8h	44%	29%	ND	ND
Angus 2000	-	Mélioïdose	21	96mg/kg	40mg/kg/8h	ND	ND	30%	82%
Buijk 2002	Réa	Intra abdo	18	4,5g	1,5g/8h	ND	ND	25%	33%
Nicolau 2001	Réa	Pneumonies	35	3g	2g/8h	6%	17%	ND	ND

Kasiakou S. et al., Lancet Inf Dis, 2005

Ceftazidime et pneumonies nosocomiales

- Prospectif, randomisé
- Comparaison 3 g IVSE vs 2 g/8h
- ≥ 5 jours de tt (+ tobramycine)
- Evolution à J14-J21

	Perfusion intermittente te (n=18)	Perfusion continue (n=17)	P
Evolution clinique [n (%)]			0,592
Guérison	6 (33)	7 (41)	
Amélioration	9 (50)	9 (53)	
Echec	3 (17)	1 (6)	
Durée de séjour en réa (j)	9,3±4	8,5±3,4	0,691
Durée de ventilation mécanique	8,3±4,3	7,9±4	0,97
Délai d'apyrexie (j)	5,2±2,3	3,1±2,1	0,015
Délai de normalisation des GB (j)	5,5±4,2	7,3±3	0,259

Ceftazidime en perfusion continue dans les PAVM

- Etude rétrospective (avant/après)
- Ceftazidime 4g/j

	Perfusion continue (n=56)	Perfusion intermittente (n=65)	p
Guérison de la PAVM	50/56 (89.3)	35/65 (52.3)	0,001
CMI < 2 mg/l	35/38 (92.1)	28/65 (62.2)	0,001
CMI = 4 mg/l	9/10 (90.0)	5/13 (38.5)	0,02
CMI = 8 mg/l	6/8 (75)	1/7 (14.3)	0,03
Mortalité	ND	ND	/

Ceftazidime en perfusion continue et mucoviscidose

Table 2 Comparative Efficacy of Continuous-Infusion and Intermittent-Infusion Antipseudomonal Beta-Lactams In Cystic Fibrosis*

Study Design	No. of Patients		Age	Antibiotic	Dosage, mg/kg per day (Max)		Duration (Days)	FEV ₁ (% Predicted)		FVC (% Predicted)	
	CI	II			CI	II		CI	II	CI	II
Comparative, crossover ²¹	5	5	23.4	Ceftazidime	78 ^a	123 ^b	10	+0.17 (0.25) ^{c,d}	+0.29 (0.15) ^{c,d}	+0.27 (0.65) ^{c,d}	+0.52 (0.28) ^{c,d}
Comparative, crossover ¹⁹	14	14	12.6	Ceftazidime	100 ^e	200 ^f	14	+18.5 ^d	+15.3 ^d	+15.1 ^d	+11.5 ^d
Randomized, comparative, crossover ¹⁷	69	69	22.6–24.3	Ceftazidime	200 ^{e,g} (12 g)	200 ^h (12 g)	14–21	+7.6 (12.1) ^d	+5.5 (10.6) ^d	N/R	N/R
Randomized, comparative ²³	5	5	N/R	Cefepime	100 ^{e,i} (6 g)	150 ^h (6 g)	14	+16.8 ^d	+9.55 ^d	N/R	N/R

NS sauf souches résistantes

Hubert D et al., AAC 2009 Sep;53(9):3650-6.

Prescott WK *et al.*, P T. 2011 Nov;36(11):723-63

Perfusion continue de ceftazidime pour les souches R de *P. aeruginosa*?

- Des modèles PK PD en faveur de l'utilisation de la perfusion continue pour les souches résistantes

Alou L et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 55, 209-213

- Des cas rapportés chez des patients immunodéprimés (fortes doses 7 à 17 g/j pour des souches résistantes)

Moriyama B et al. *Ann Pharmacother.* 2010 May;44(5):929-35

Pipéracilline-Tazobactam IVSE dans les infections intra abdominales

Multicentrique, randomisée

128 pts perfusion continue 12 grammes sur 24 h

130 pts perfusion intermittente 3 g / 6 heures

	Perfusion continue	Perfusion intermittente	<i>p</i>
% de patients avec succès clinique	86.4	88.4	0.817
% de patients avec succès bactériologique	83.9	87.9	0.597

Pipéracilline-Tazobactam IVSE dans les PAVM

- Etude rétrospective

	Perfusion continue (n=37)	Perfusion intermittente (n=46)	p
Guérison de la PAVM	33/37 (89.2)	26/46 (56.5)	0,001
CMI>4mg/l	18/20 (90.0)	19/25 (76.0)	0,20
CMI>8mg/l	8/9 (88.9)	6/15 (40.0)	0,02
CMI>16mg/l	7/8 (87.5)	1/6 (16.7)	0,02
Durée de VM	17.97 (10.19)	21.65 (18.08)	0,61
Durée de séjour	21.81 (12.34)	25.61 (19.84)	0,62
Mortalité	8 (21.6)	14 (30.4)	0,46

Méropénème par perfusion continue vs intermittente dans les PAVM à BGN

- 1 g X 4 vs 4 g continu + tobramycin 7mg/kg/j

	Continuous (n=42)	Intermittent (n=47)	P value
Age	57.2	56.5	0.8
APACHE II	15.3	15.2	0.88
Cl Creat	101	102	0.81
SOFA (VAP)	8.64	8.52	0.88
MICs	0.54	0.48	0.48
Cure rate	90.5%	59.6%	<0.0001
Cure rate (P. aeruginosa)	84.6%	40%	<0.0001
Cure rate if MIC > 0.5	81%	29.4%	<0.001

Mais étude rétrospective, mortalité non rapportée, pas de dosages

Comparaison perfusion continue vs discontinue

- Étude prospective
- 60 pts traités par pip-taz, méropénème, ticar-clav
- 30 pts dans le groupe perfusion continue, 30 pts groupe perfusion discontinue
- 40% de pneumonies

Endpoint	Intervention Group	Control Group	P
Plasma antibiotic concentration >MIC	18 (81.8%) ^a	6 (28.6%) ^a	.001
Clinical cure (test of cure date)	23 (76.7%)	15 (50.0%)	.032
Clinical cure (test of cure date with treatment exclusions)	21 (70.0%)	13 (43.3%)	.037
Clinical cure (last day of blinding)	9 (30.0%)	6 (20.0%)	.37
Time to clinical	11 (6.75–24.25) ^b	16.5 (7–28) ^b	.14
Hospital survival	27 (90.0%)	24 (80.0%)	.47

- Pas les CMI des patients (mais la CMI critique pour *P. aeruginosa*)
- 43% des patients avaient une infection documentée dans le groupe intervention versus 57% dans le groupe contrôle

Métanalyse

- Études impliquant carbapénèmes et pipéracilline-tazobactam, perfusion continue vs intermittente
- Mortalité: 4% vs 9% (RR 0,5 0,26-0,96 ; p=0,04)

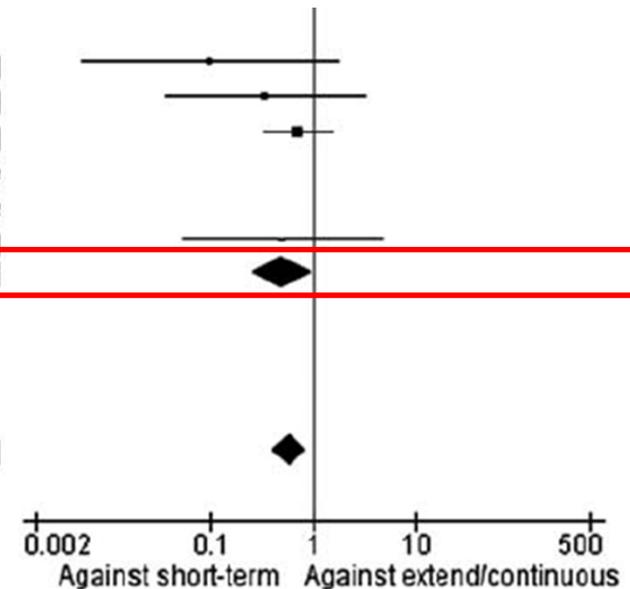
1.1.2 Continuous vs short-term

Grant 2002	0	47	5	51	7.4%	0.10 [0.01, 1.73]
Lau 2006	1	130	3	132	4.2%	0.34 [0.04, 3.21]
Lorente 2009	8	37	14	46	17.6%	0.71 [0.33, 1.51]
Okimoto 2009	0	25	0	25		Not estimable
Roberts 2010	0	8	0	8		Not estimable
Sakka 2007	1	10	2	10	2.8%	0.50 [0.05, 4.67]
Subtotal (95% CI)		257		272	32.0%	0.50 [0.26, 0.96]

Total events 10 24
 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2.18$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.54$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.07$ ($P = 0.04$)

Total (95% CI) 571 545 100.0% 0.59 [0.41, 0.83]

Total events 44 70
 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 6.84$, $\text{df} = 8$ ($P = 0.55$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.97$ ($P = 0.003$)
 Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 0.32$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.57$), $I^2 = 0\%$



Métanalyses...

		Guérison clinique		Mortalité	
Auteurs	Nombre de pts (cliniquement évaluables)	Iv continue	Iv intermittent	Iv continue	Iv intermittent
Roberts, Crit Care Med 2009 ; 37(6) :2071-78	755 [541]	74%	72,5%	10%	10%
Shiu, Review Cochrane 2013 ; 6	1085 [975]	60%	58%	12%	13%
Tamma, BMC infect Dis 2011 ; 11 :181	982	69%	68%	11%	11%

β -lactamines: administration continue (IV)

In vivo, pas de confirmation nette de l'avantage PK-PD

Pharmacologie

- Concentration trop basse au site de l'infection
Mouton, et al. Antimicrob Agents and Chemother 1990;34:2307
- Neutralisation plus facile par les β -lactamases
- Effet inoculum marqué
- Instabilité du produit à température ambiante: 10% de dégradation à 25° C après 3,5h pour l'imipénème et 5,15h pour le méropénème
Viaene E, et al/ Antimicrob Agents and Chemother 2002;46:2327

Méthodologie

- Hétérogénéité des populations étudiées
- Patients de réanimation peu sévères (mortalité autour de 10%)
- Comparaison inéquitable avec dose totale quotidienne supérieure dans le groupe perfusion iv intermittente
- Données évolutives non corrélées aux données PK-PD (le plus souvent non rapportées)

Stabilité des β lactamines

Durée de stabilité (heures): dégradation < 10%

	37°C	25°C
Aztreonam	>24	/
Pipéracilline	21	30
Pipé / tazobactam	>24	72
Ceftazidime	8	24
Céfépime	13	20
Cefpirome	7	23
Imipénème	3	3,5
Méropénème	1,5	5

Etudes pharmacocinétiques (méro pénème en perfusion continue)

	Population	N=	Dose	Concentration
Mouton et al. 1991	Changement des poches toutes les 3 heures			
Thalhamer et al. 1999	Changement des poches toutes les 8 heures			
Grant et al. 2000	Pompe réfrigérante			

Perfusion continue

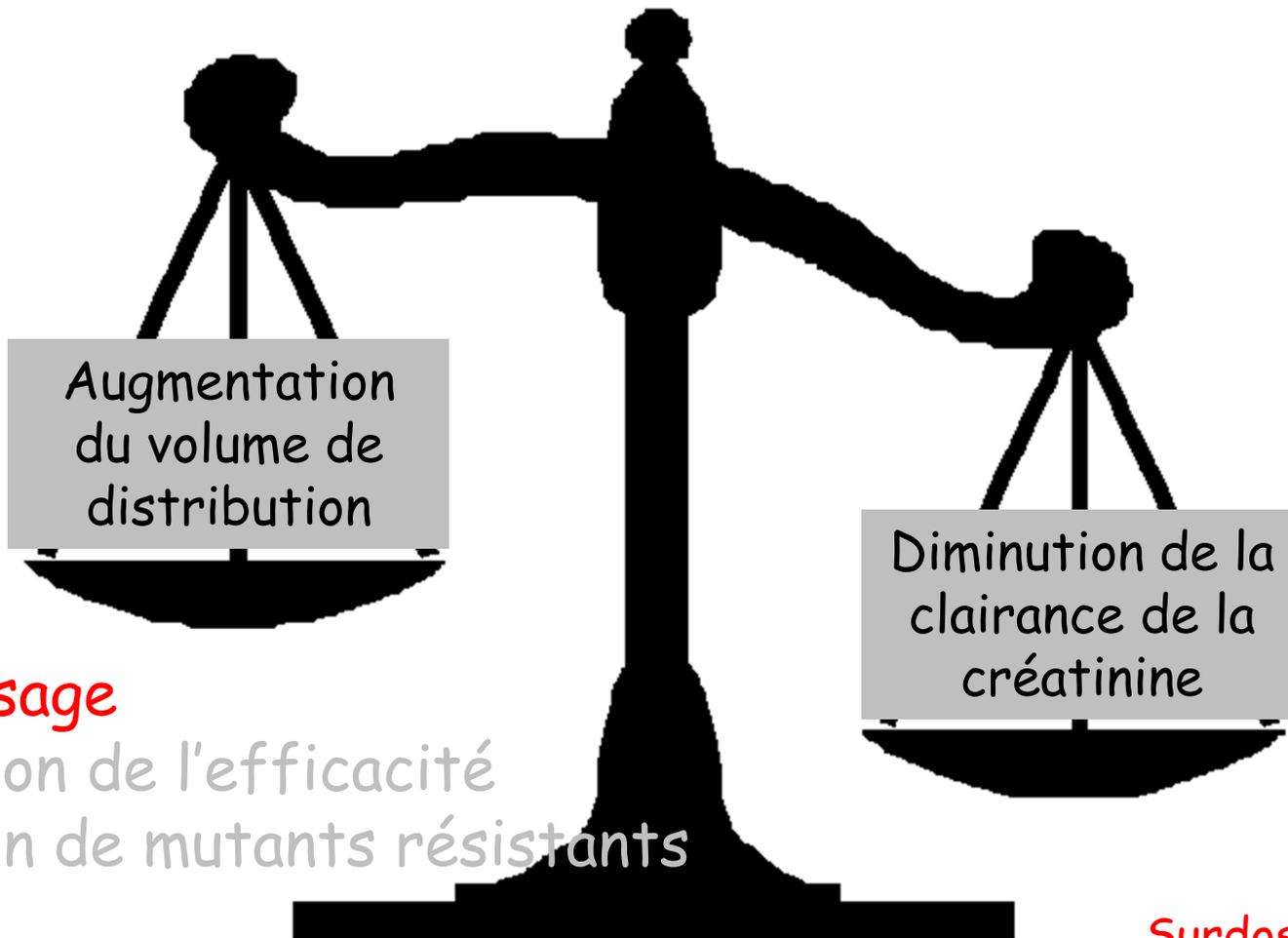
- L'administration des β lactamines en perfusion continue pourrait avoir un bénéfice
- Evoquer la perfusion continue dans des conditions pharmacodynamiques défavorables:
 - CMI élevées (ou germes à risque de...), notamment *P. aeruginosa* ?
 - Altération de la PK (augmentation du VD)?
 - Infections sévères ?
- Attention au problème de stabilité

INSUFFISANCE RÉNALE

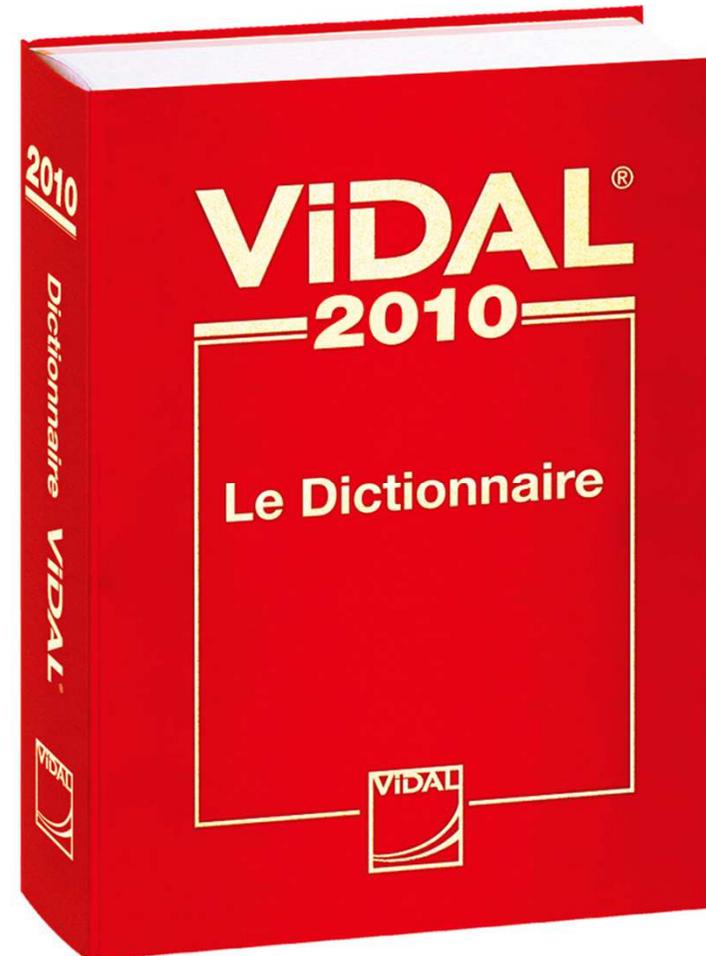
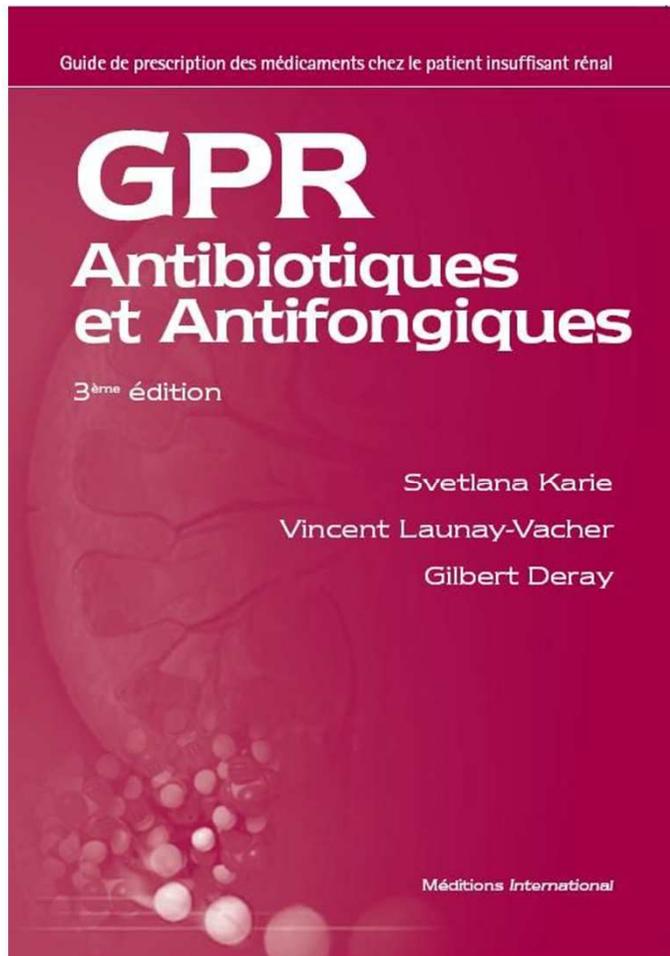
Un peu d'histoire...

- "When a drug which is normally excreted in large part by the kidneys is administered repeatedly to a patient with renal failure, it will tend to be retained and **may accumulate in the body**. The retention of large amounts of certain drugs can produce undesirable effects so that it may be prudent to reduce the size or frequency of the doses. On the other hand, undue caution may deny the patient adequate therapy and be as disadvantageous as overzealous treatment."

Kunin et al., AMA Arch Intern Med. 1959;104(6):1030-1050



Quelles sources?



Adaptation en cas d'EER continue

Drug	* Aronoff <i>et al.</i> ⁵⁶	†Trotman <i>et al.</i> ⁹⁸	§Heintz <i>et al.</i> ⁹⁹	Sanford Guide ¹⁰⁰
Amikacin	7.5 mg/ kg every 24–72 h	10 mg/ kg LD, then 7.5 mg/ kg every 24–48 h	10 mg/ kg LD then 7.5 mg/ kg every 24–48 h	7.5 mg/ kg every 24 h
Ciprofloxacin	400 mg every 24 h	200–400 mg every 12 h	400 mg every 12–24 h	200–400 mg every 24 h
Daptomycin	8 mg/ kg every 48 h	4 mg/ kg or 6 mg/ kg every 48 h	4 mg/ kg or 6 mg/ kg every 48 h	No recommendation
Levofloxacin	500 mg every 48 h	500 mg LD, then 250 mg every 24 h	500–750 mg LD, then 250–500 mg every 24 h	750 mg LD, then 500 mg every 48 h
Meropenem	1–2 g every 12 h	1 g every 12 h	1 g LD then 0.5–1 g every 8–12 h	1 g every 12 h
Piperacillin–tazobactam	4.5 g every 8 h	2.25–3.375 g every 6 h	2.25–3.375 g every 6 h	2.25 g every 6 h
Vancomycin	1 g every 24–96 h	15–20 mg/ kg LD, then 1 g every 24 h	15–25 mg/ kg LD, then 10–15 mg/ kg every 24 h	500 mg every 24–48 h

* Recommendations based on dialyrate/ ultrafiltrate/ effluent rate of 2 l/ h. †Recommendations for patients on continuous venovenous hemodialysis with a dialyrate flow rate of 1 l/ h. §Recommendations for patients on continuous venovenous hemodialysis with a dialyrate flow rate of 1–2 l/ h. ||Flow rates not specified. Abbreviations: LD, loading dose; RRT, renal replacement therapy.

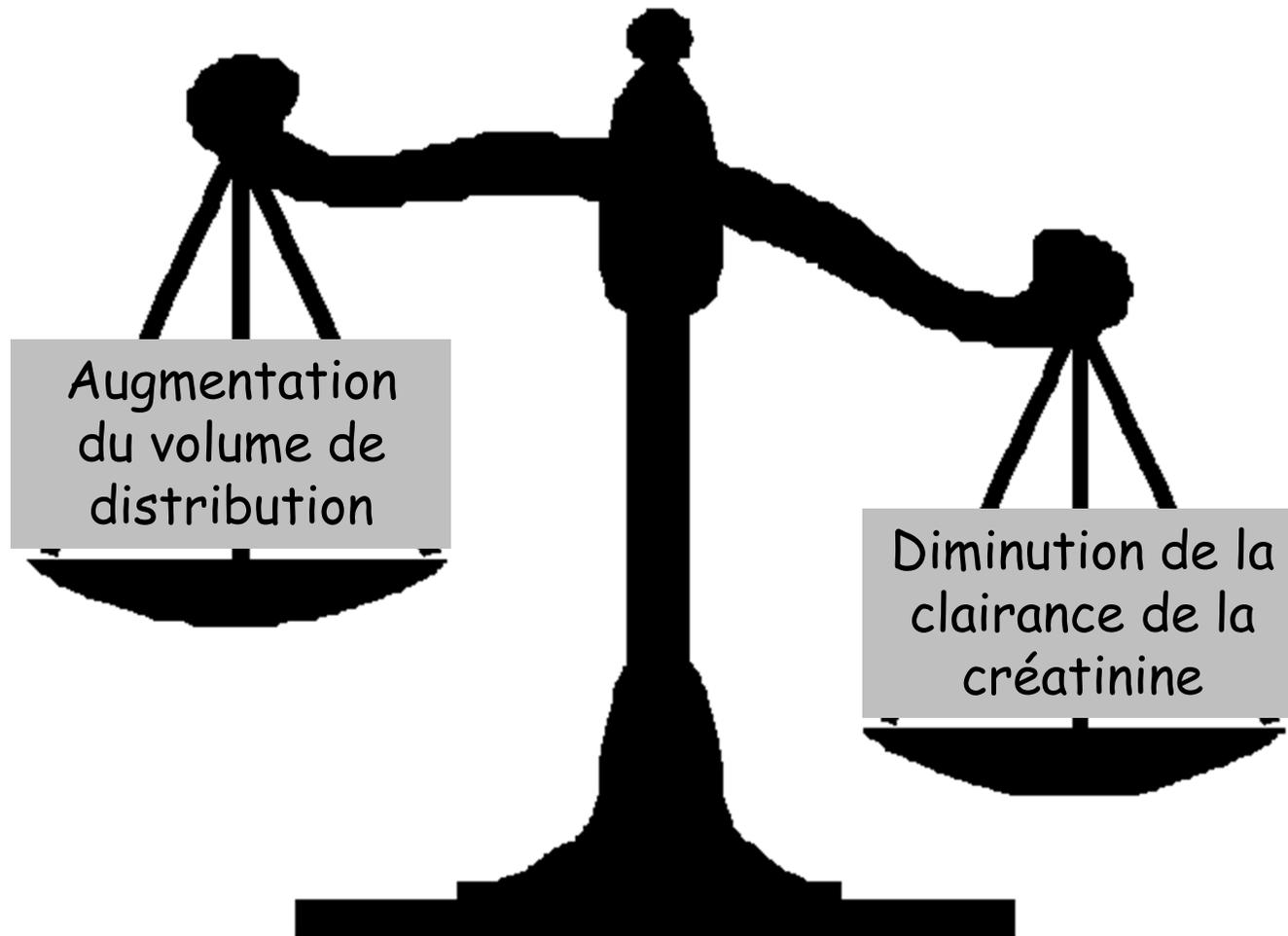
Heintz et al., *Pharmacotherapy* 29, 562-577(2009)

Trotman et al., *Clin Infect Dis* 2005;41:1159-66

Eyler, R. F. & Mueller, B. A. *Nat. Rev. Nephrol.* 7, 226-235 (2011)

Adaptation en cas d'EER continue

- « Ces recommandations sont basées sur un nombre limité de données »
- « La plupart des pts de réanimation ayant une IRA présentent une PK altérée qui nécessite une **augmentation des doses** MALGRE la baisse de $Cl_{\text{créat}}$ »



Point essentiel

Augmenter des doses lors des 1^{ères} heures du traitement **MALGRÉ** la baisse de $Cl_{\text{créat}}$, particulièrement en cas d'infection sévère

Faut-il doser les β lactamines ?

Pour la plupart des molécules les facteurs de variabilité inter / intra individuelle ne sont pas déterminés

La pharmacocinétique d'une molécule chez le patient de réanimation est donc

IMPREVISIBLE

Faut-il doser les β lactamines ?

- Se poser la question en cas d'association de:
 - Infection sévère
 - Foyer profond difficile à traiter
 - Doses recommandées élevées
 - CMI d'antibiotique(s) élevées
 - Altération importante attendue de la pharmacocinétique
- En cas d'échec thérapeutique?

Conclusions

« Hit early, hard, and stop
quickly »

G. DRUSANO