Perfusion continue de bêta-lactamines dans les infections graves:

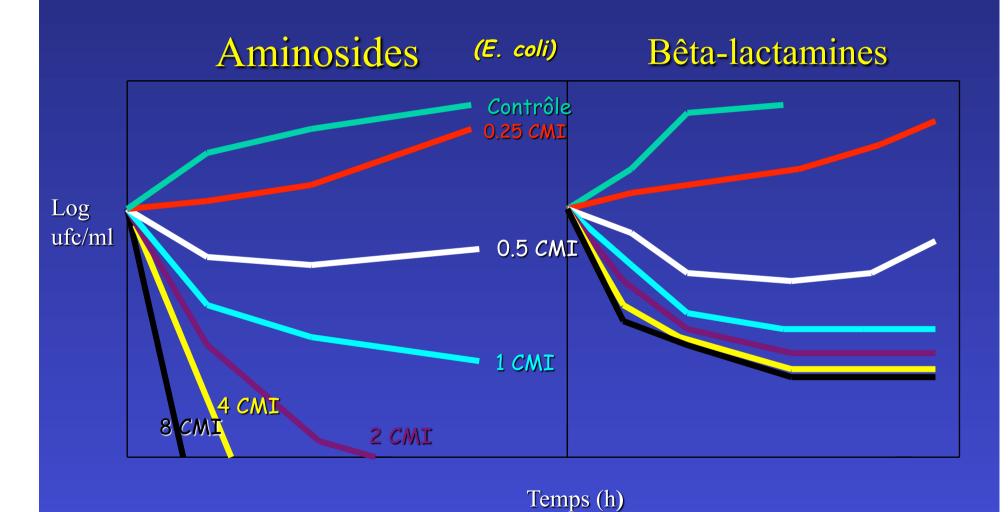
POUR

(mais pas tout contre le fractionnement!)

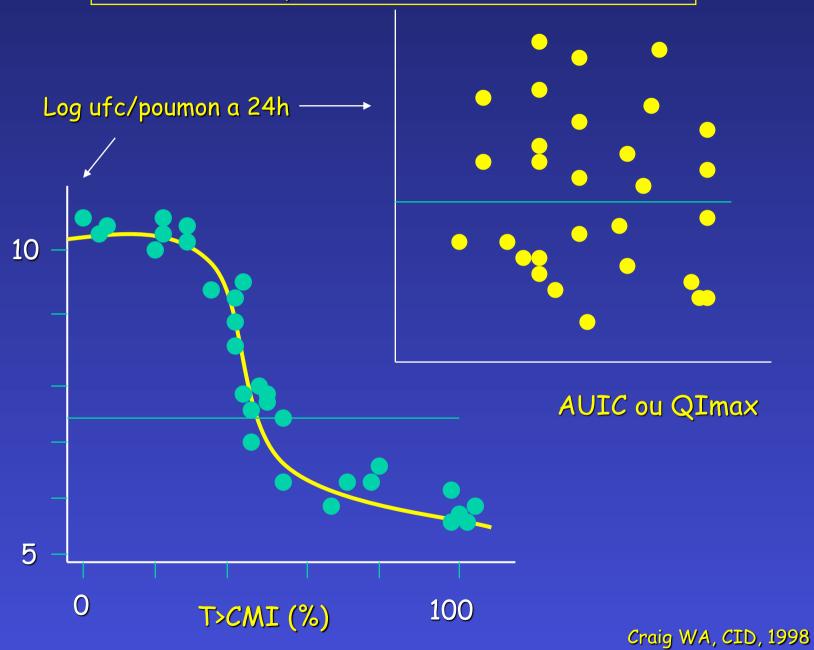
François JEHL

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Bactericidie dynamique temps –dépendante, mais....







T > CMI : valeurs requises

Couple ATB / BACTERIES

T>CMI requis pour avoir un effet bactéricide

CIIIG / entérobactéries 70 %

CIIIG / S. aureus 40 %

CIIIG / pneumocoques 70 %

Amoxicilline / pneumocoques 50 %

Craig, ICAAC 1993; Pediatric Inf. Dis. J. 1996; Diagn. Microb. Infect. Dis. 1993 Nightingale: ICAAC 1993.

Céphalosporines: T>CMI obtenu pour CMI= 1 mg/l

Administration fractionée	1, 2, ou 3 injections par 24h			
	1	2	3	
Ceftriaxone 1g (totale)	100			
Ceftriaxone 1g (libre)	100			
Ceftazidime 1g	37	74	100	
Cefotaxime 1g	21	42	63	

Céphalosporines: T>CMI obtenu pour CMI= 4 mg/l

Administration fractionnée	1, 2, ou 3 injections par 24h			
	1	2	3	
Ceftriaxone 1g (totale)	100			
Ceftriaxone 1g (libre)	100			
Ceftazidime 1g	25	50	75	
Cefotaxime 1g	12.5	25	37.5	
Cefotaxime 2g	17	34	51	

Souches phénotypes sauvages:

Les CMIs des bêta-lactamines sont basses, pas de difficultés a atteindre les pré-requis PK/PD avec l'administration fractionnée.

Souches de sensibilités diminuées (CMI = 1,2,4...)

L'administration fractionnée ne permet pas d'atteindre les pré-requis de la PK/PD

Infections modérées: T>CMI = 70%:

Infections sévères à BGN:

$$T > n$$
 CMI = 100%
soit
QI res = n

Quelle valeur pour n?

Quelle valeur pour n?

Dynamique *in vitro*, inf^o expé, modèle PK/PD, clinique

- Bactéricidie *in vitro*: n = 4-5
- Model PK/PD infection in vitro (PYO): optimisation de la bactéricidie avec n =
 2-6 au plateau (FEP)
- Endocardite expérimentale
 P. aeruginosa / CAZ:
 n = 4-5 nécessaire à
 l'équilibre

Références

- Craig, 2003 Inf Dis CNA
- Tessier, 1999, Int J Exp Clin Chem

Potel, 1995, JAC

Quelle valeur pour n?

Dynamique *in vitro*, inf^o expé, modèle PK/PD, clinique

- Infection in vitro,
 P. aeruginosa
 mucoviscidose, CAZ, n =
 10
- Modèle PK/PD in vitro,
 P.aeruginosa / CAZ. N = 4
- Clinique: Oxa / infection
 SASM, guérison avec
 n = 6-10
- Cliniques: inf ° Gram (-) / FEP guerison cliniqu et bactériologiques: n = 4 7

Références

• Manduru, 1997, AAC

- Mouton, 1994, AAC.
 Mouton, 1996, JAC
- Howden, JAC, 2001

- Lee, 2007, J. Infec.
- Tam, 2002, JAC

T>CMI = 70%: infections modérées

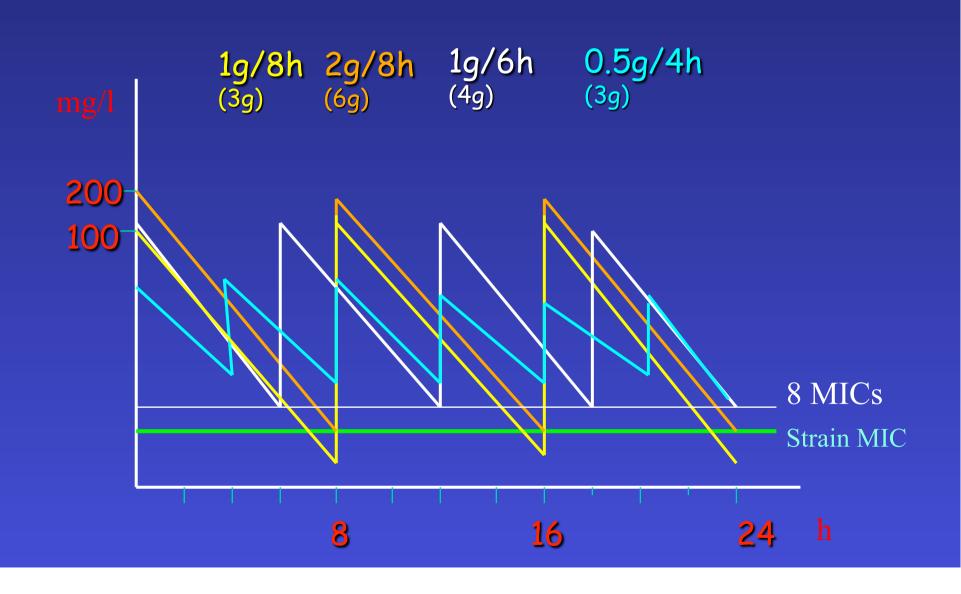
Infections sévères à BGN:

$$T > 4 - 10 CMI = 100\%$$

soit
 $QI res = 4 - 10$

Avec quel mode d'administration?

Influence of the dosage regimen



QI résiduel: valeur cible = 8

MICs	Target concentration (8xMIC)	Trough concentrations Short half-life 3rd GC 3 x 1g 3 x 2g		
0.01	0.08		0.5-5	
0.1	0.8			
0.5	4	0.2-2.0		
1	8			
4	32			

Continuous infusion is, theoretically, the optimal solution

Which dose?

4-8 MICs at steady state

Concentrations et variabilité

	Doses (g)	Css	Ecarts	ref
Ceftazidime	6	28.4	20-30	Vink JAC 1997
	3	29.7	10-62	Benko AAC 1999
	4	21	6-36	Bardin, RICAI 1998
	3 X 2g	Cmin= 4.6		
	3	Valeurs moyennes	11-30	Carlet, Antibiotiques, 2002
	4g		20-35	
	6g		28-44	
Céfépime	4	28	18-39	Bardin, RICAI
	2 X 2g	Cmin = 3.3		1998

Variabilité ceftazidime: 10-20 % volontaire sain, 30-40% malades de chirurgie,50-70 % en soins intensifs *Singlas, Antibiotiques, 2002*

Perfusion continue des bêta -lactamines et prévention de l'émergence de résistance

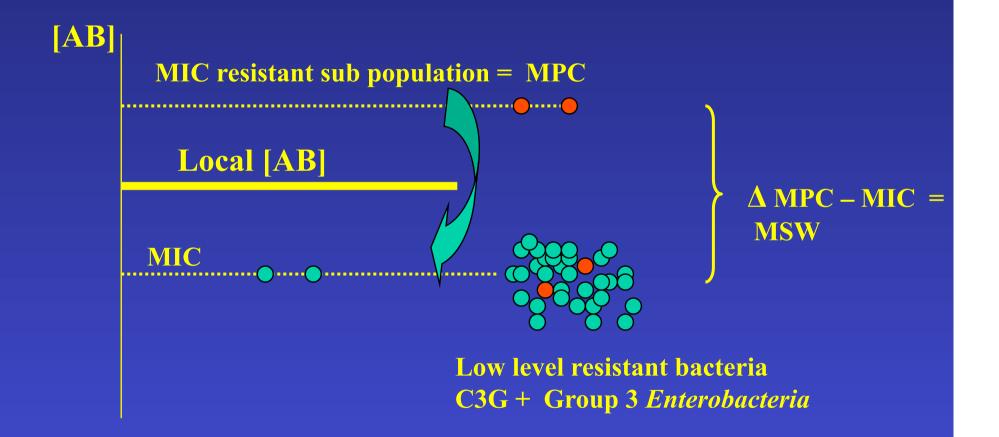
Les 'trous' thérapeutiques sont en relation avec l'émergence de résistance aux bêta-lactamines

• Pneumocoques et périodes sub-inhibitrices (favorisées par IVD)

Moreillon, JID, 1988 Hodges, AAC, 1992

- Endocardite expérimentale et *P. aeruginosa*: résistance prévenue si T>CMI > 60% *Fantin, 1994, JAC,*
- P. aeruginosa et CAZ: fréquence de mutation = 10⁻⁷ (2 CMI), 10⁻⁸ (8 CMI) et 10⁻⁹ (16 CMI) Carlet 2002, Antibiotiques

MPC and MSW



MPC derived parameters

MSW: mutant selection window:

Range of concentrations between MIC and MPC. Proposed as a concentrations interval in which selection of resistant mutants may occur

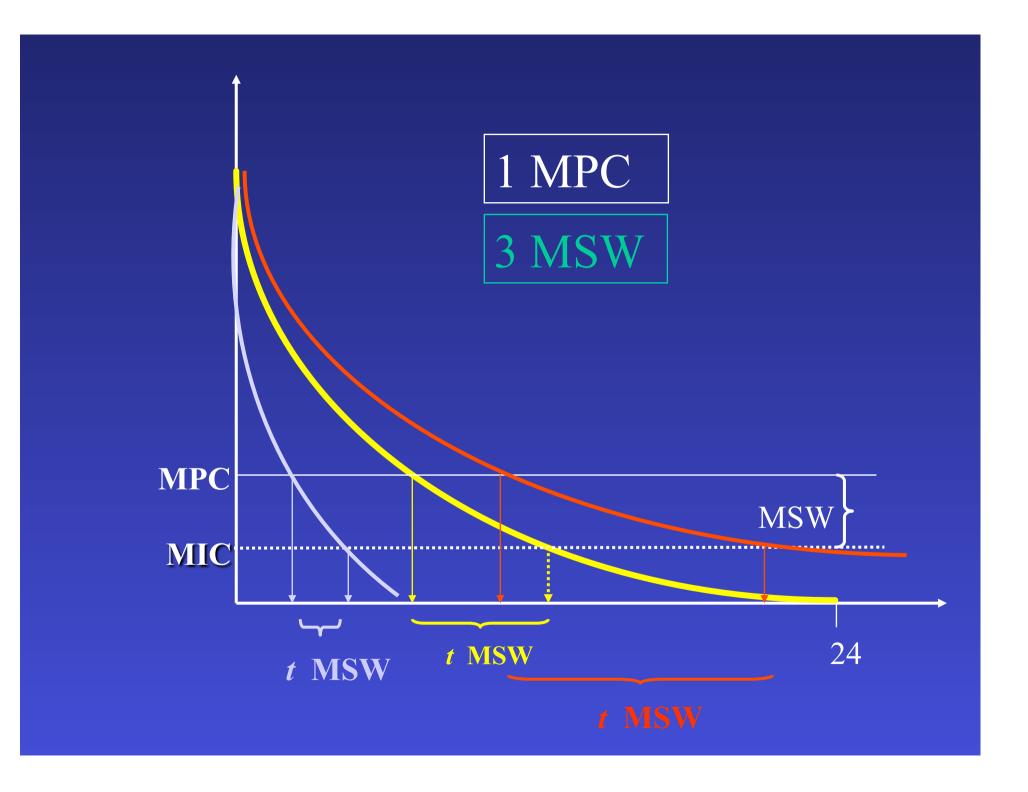
t MSW: time within the selection window

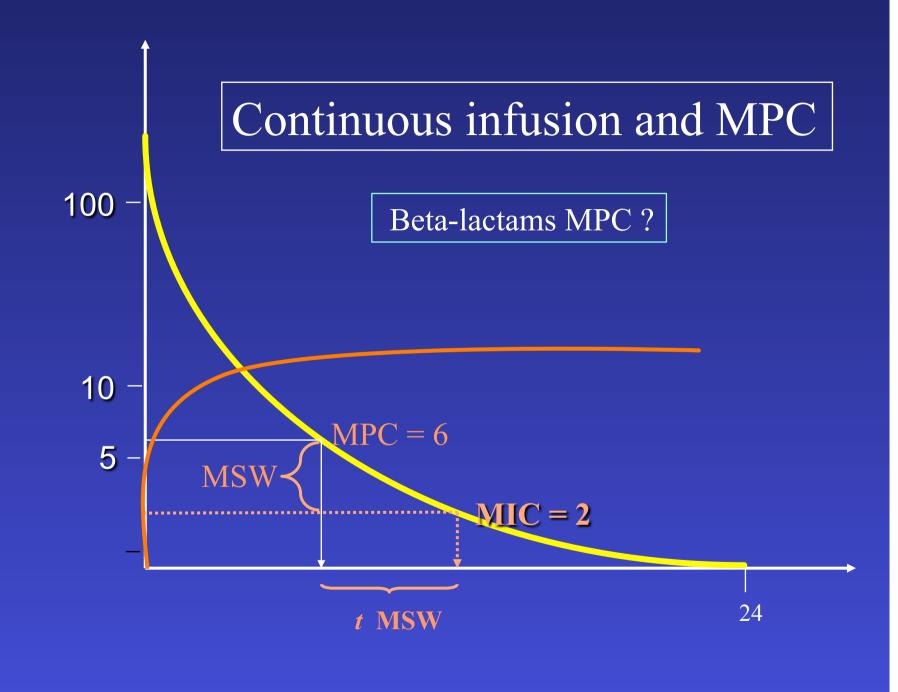
Beta-lactams and MPC/SW

The selection of resistant mutants, *in vitro*, (preexisting or newborn) increases with the time within the selective window (SW) (Negri, AAC,2000 - Olofsson,AAC, 2005 ...)

QUE FAIRE?

- > Use of beta-lactams with short half-lives?
- ➤ Use of beta-lactams with the narrowest SW? (Ex: broad spectrum *vs* 3rd generation cephalosporins)
- > Use of continuous infusion





Carbapénèmes et prolongation de la durée d'administration

Imipénème (0.5g, 1g) en 0.5h et 1h

Doripénème (0.5g et 1g), en 1h et 4h, dans un modèle expérimentale (hollow-fiber), vs *P. aeruginosa*, sur 10j.

Plus la durée d'administration est longue, moins il y a de résistance Louie, AAC, 2010

Meropénème: 3x1g (IVD), 3x1g (perf 3h), 3x2g (perf 3h)

Jaruratanasirikul, AAC, 2005

Meropénème: 500mg x 3 (IVD) ou 1.5 g (perf continue)

1g x 3 (IVD) ou 3g (perf continue)

Krueger, AAC, 2005

Plus la durée d'administration est longue et la dose élevée, plus les chances d'être efficace sur les CMI élevées sont grandes: 2 et 4 mg/l, vs 0.25 et 0.5 mg/l.

Perfusion continue et pénétration tissulaire

Antibiotique	Tissu	Discontinu μg/g	Continu μg/g	Ref.
Cefpirome 2g IVD ou perf continue	Muscle	3.0	10.1	Hollenstein 2000 ,Clin Pharm Ther
	Tissu sous- cutané	2.1	10.1	
Ceftazidime 20mg/kg/8h et 60mg/kg/24h	Film alvéolaire	8.6	13.2	Cousson ICAAC 2010
Ceftazidime 6g/24h et 2g/8h Lapins	Végétations endocardite	16	28	Potel AAC 1996

Les avantages pharmacoéconomiques de la perfusion continue des bêta-lactamines sont bien caractérisés *Roberts IJAA*, 2007

- Ceftazidime: 3g perfusion continue vs 3x 2g
 625 \$ vs 1007 \$ (toutes choses égales par ailleurs)
 McNabb, Pharmacotherapy,
 2001
- Idem: Houlihan, AAC, 1998
- Méta-analyse, 9 études randomisées. Il faut injecter plus d'antibiotique en discontinue pour une efficacité équivalente. *Kasiakou, Lancet Infect Dis, 2005*

Efficacité de la perfusion continue

• Prouvée dans de nombreuses études cliniques (et expérimentales) :

Pénicilline G: 7 à 16 g/24h: Walton et al, IJAA,2007

Bryan, Chest 1997

Flucloxacilline (inf. sévères SASM): Leder, JAC, 1999 Hoowden, JAC, 2001

Tazocilline: Grant, Pharmacotherapy, 2002

Ceftazidime: J. Carlet, Antibiotiques, 2002 (revue littérature)

Mariat, Crit. Care, 2006 - Boselli, Int. Care, 2004
Alou, JAC, 2005

Céfépime: Boselli, Crit. Care Med., 2003 - Jaruratanasinkul, Pharmac, 2002

Bêta-lactamines et perfusion continue: importance de la CMI, donc du niveau de résistance

Phénotype sauvage: les pré-requis PK/PD sont atteints avec administrations continue ET discontinue

Phénotype NON sauvage (pas forcément résistant!)

L'administration continue prend toute son importance, surtout pour

- des CMI > 2-4, (entérobactéries,)
- P. aeruginosa
- Neutropénique, mucoviscidose, grand brûlé
- -Prévention de l'émergence de résistance

Roberts, IJAA, 2007 – Kasiakou, Lancet Inf. Dis., 2005 Klepser, Pharmacotherapy, 1998

Comparaison Perfusion continue *vs* IVD: guérison

- Supériorité rarement démontrée:

 Il y a moins d'échec par perfusion continue,
 mais ce n'est pas significatif. Cela le
 devient si la MEME dose que l'IVD est
 perfusée (Meta-analyses 9 études comparatives)
 Kasiakou, Lancet Inf. Dis., 2005
- Mais au moins toujours équivalentes

Ceftazidime: Houlihan, AAC, 1998, Nicolau, IJAA, 2001

Administration continue: conclusions

Avantages / place

- Adéquation avec la PK/PD
- Adaptée aux CMIs élevées
- -P. aeruginosa
- Situations particulières
- Prévention de l'émergence de résistance
- Facilités à atteindre les cibles
 - Facilités de monitoring
- Economiques

Inconvénients, Risques /problèmes

A toi de jouer, Bruno