

Perfusion continue des beta-lactamines: Contre

Bruno FANTIN

Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon;

EA3964

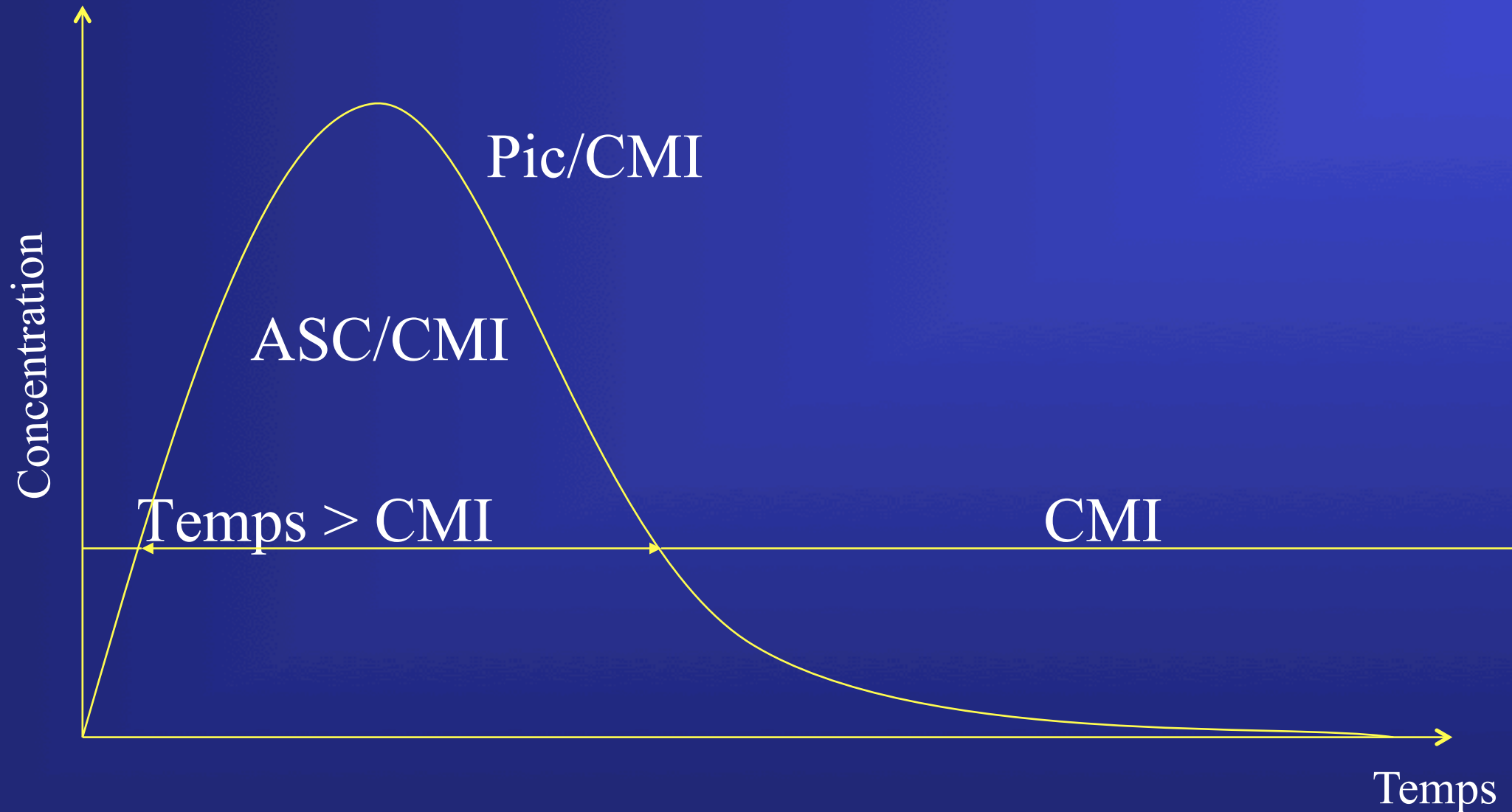
« Emergence de la résistance bactérienne in vivo »

Université Paris Diderot.

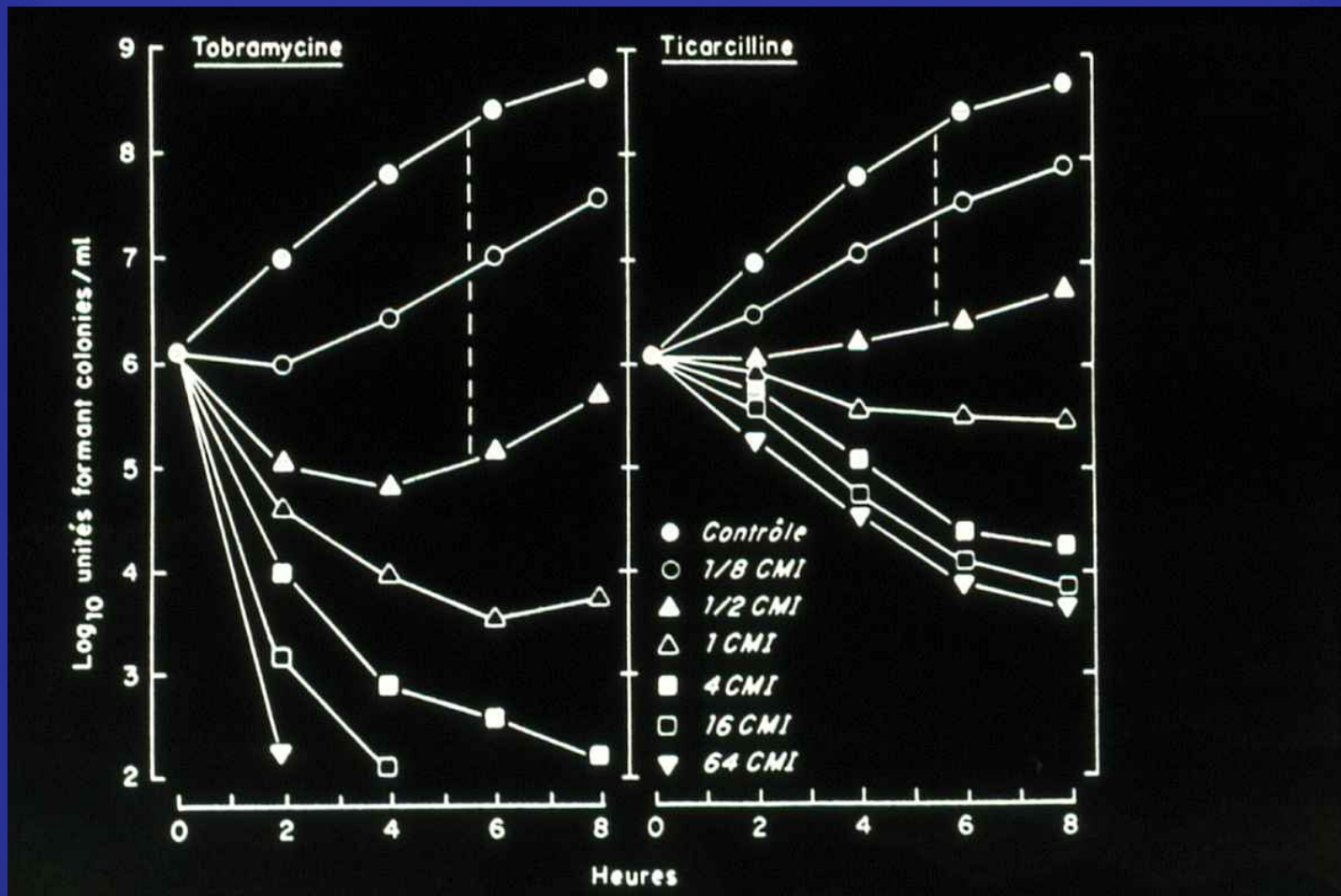
1. Le concept

1. 1. La bactéricidie

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

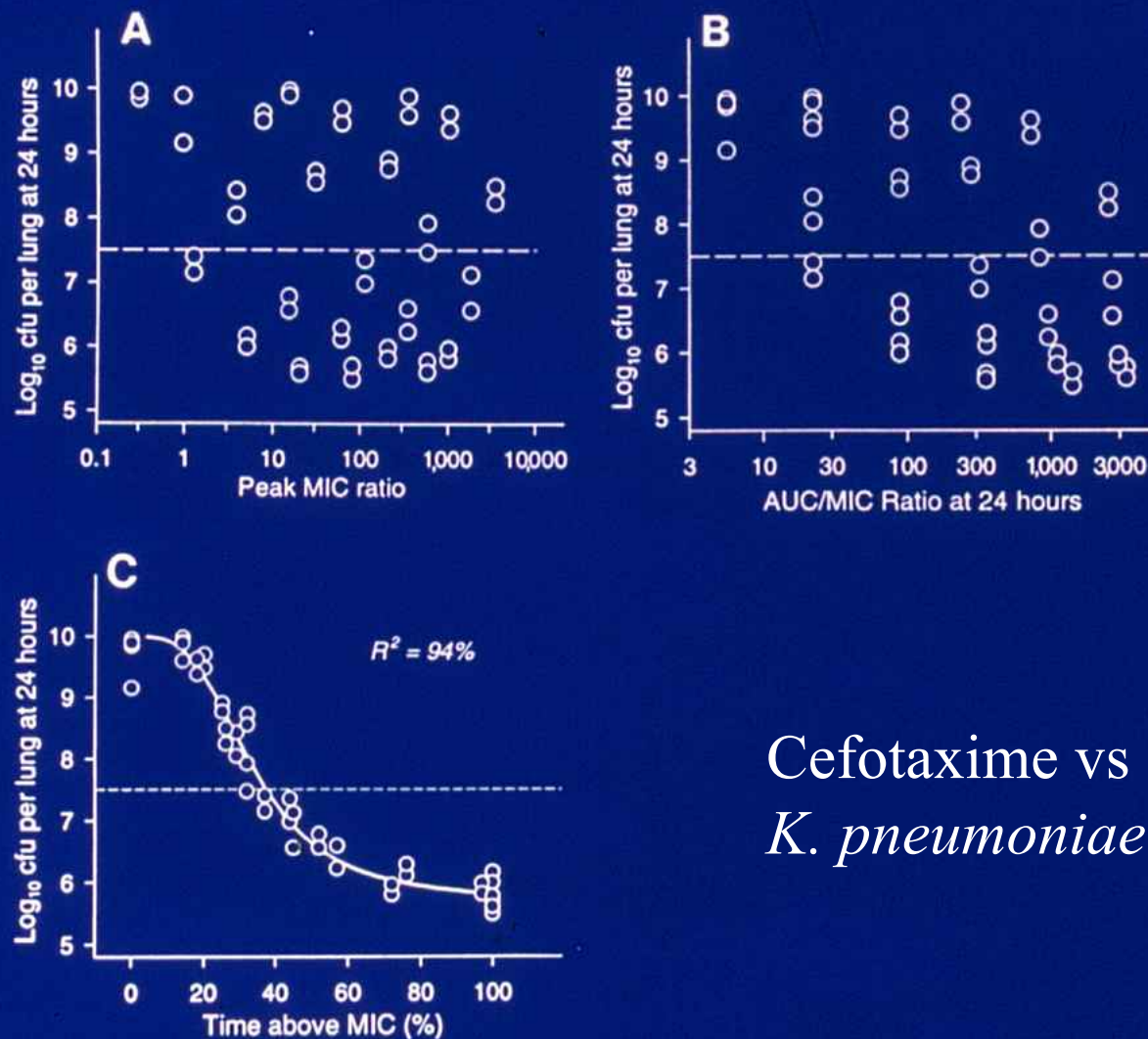


Relation concentration-effet in vitro



Vogelman & Craig, J Ped, 1986

Paramètre PK/PD prédictif de l'activité in vivo des bêta-lactamines



Cefotaxime vs
K. pneumoniae

Paramètre PK/PD prédictif de l'activité in vivo des bêta-lactamines

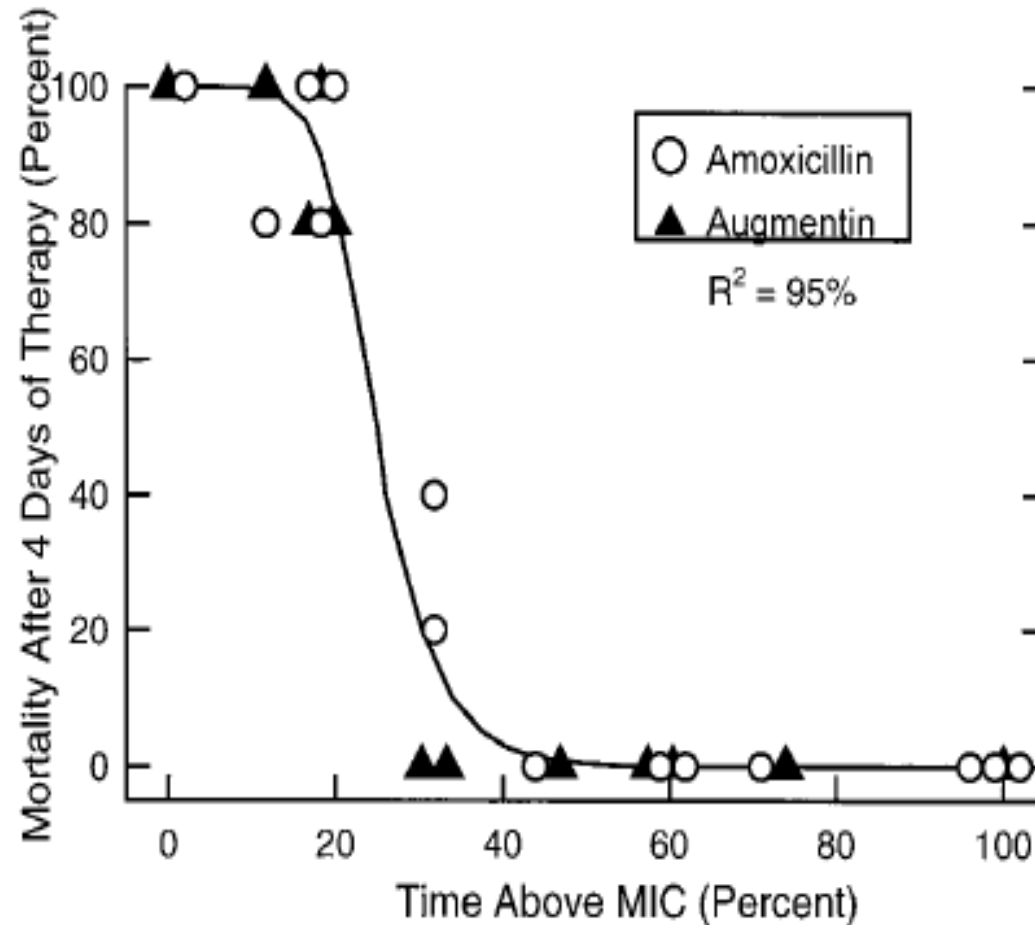


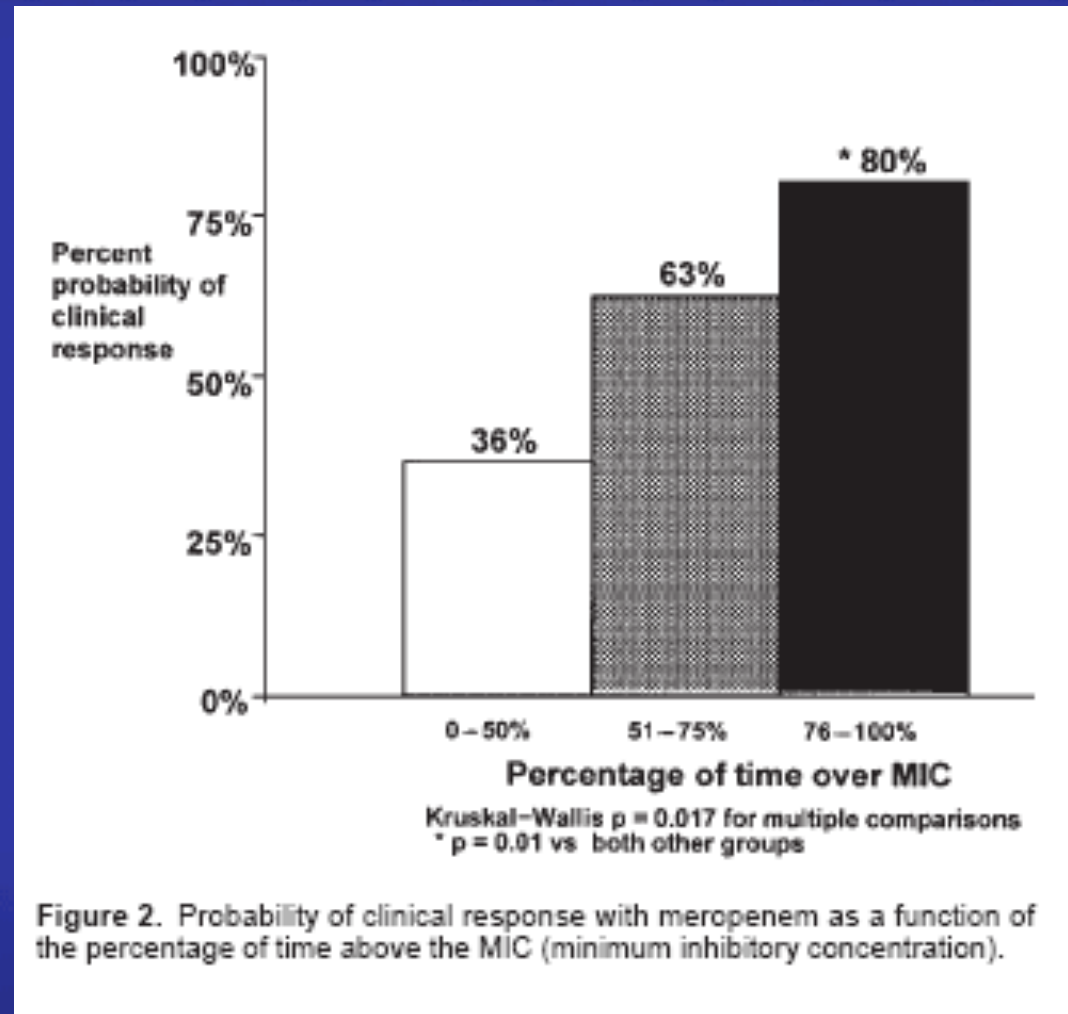
FIG. 3. Relationship between mortality and duration of time that serum levels exceed the MIC following doses of amoxicillin at 2, 7, and 20 mg/kg and amoxicillin-clavulanate at 7 mg/kg every 8 h. Each value represents the mean for two thighs.

Andes & Craig, AAC 1998

In vitro PAES for Various Drug-Organism Combinations

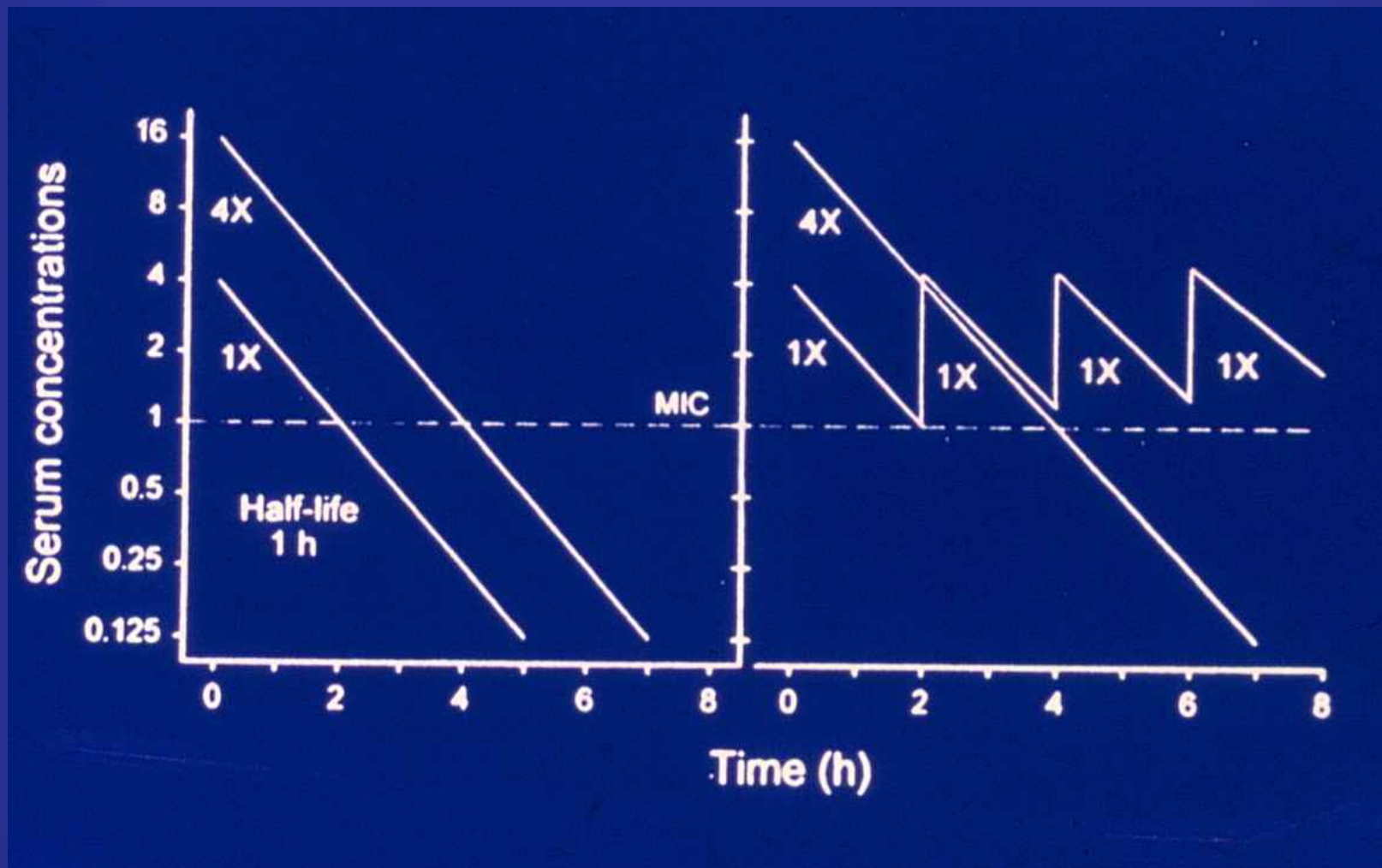
Drug	Staphylococci Streptococci	Enterobacteriaceae	Pseudomonas
Penicillins	++	0	0
Cephalosporins	++	0	0
Carbapenems	++	+ / ++	++
Aminoglycosides	+	+ / ++	++
Quinolones	++	++	++
Rifampin	+++	+++	+++
Glycopeptides	++	-	-
MLS	+++	-	-
0: < 0.5 h +: 0.5 - 1.5 h ++: 1.5 - 3 h +++: > 3 h			

Relation T>CMI et activité du meropeneme chez des 60 patients neutropéniques avec bactériémie



Adriano et al., Annals of Pharmacology, 2005

Pharmacodynamie des β -lactamines: impact sur le rythme d'administration

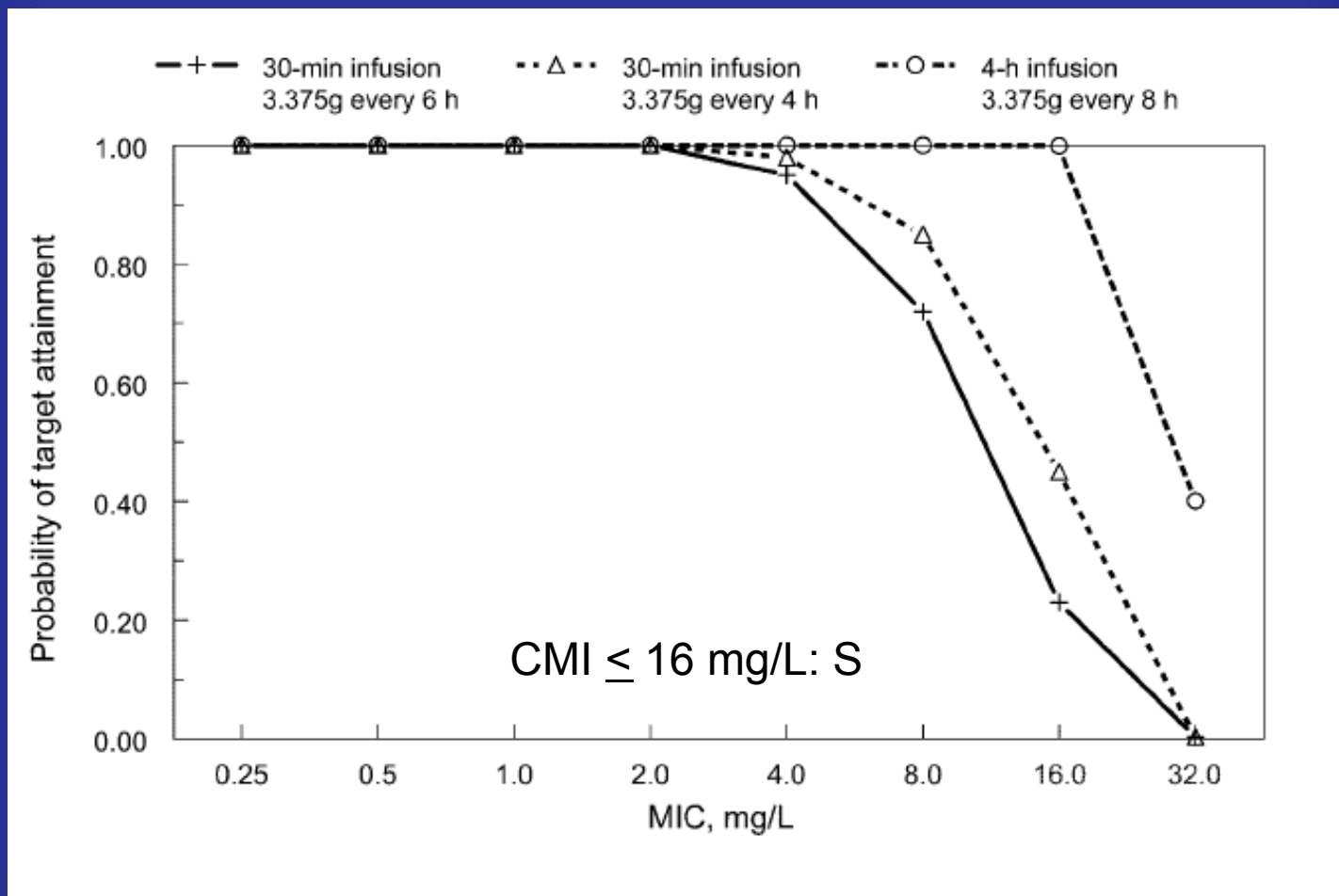


Craig, Diagn Microbiol Infect Dis, 1995

Perfusion prolongée de Pipéracilline-Tazobactam dans les infections à *P. aeruginosa*

- Etude de cohorte de 194 pts avec infection à *P. aeruginosa*
- Deux périodes d'étude:
 - 2000-2002: 3.375 iv pdt 30 min toutes les 4 à 6 h
 - 2002-2004: 3.375 g iv pdt 4h toutes les 8 h
- Analyse en fonction du score APACHE-II score de 2 paramètres:
 - Mortalité
 - Durée d'hospitalisation après le diagnostic microbiologique

Probabilité d'atteindre une cible de $T > CMI > 50\%$ de concentration libre en fonction du mode d'administration

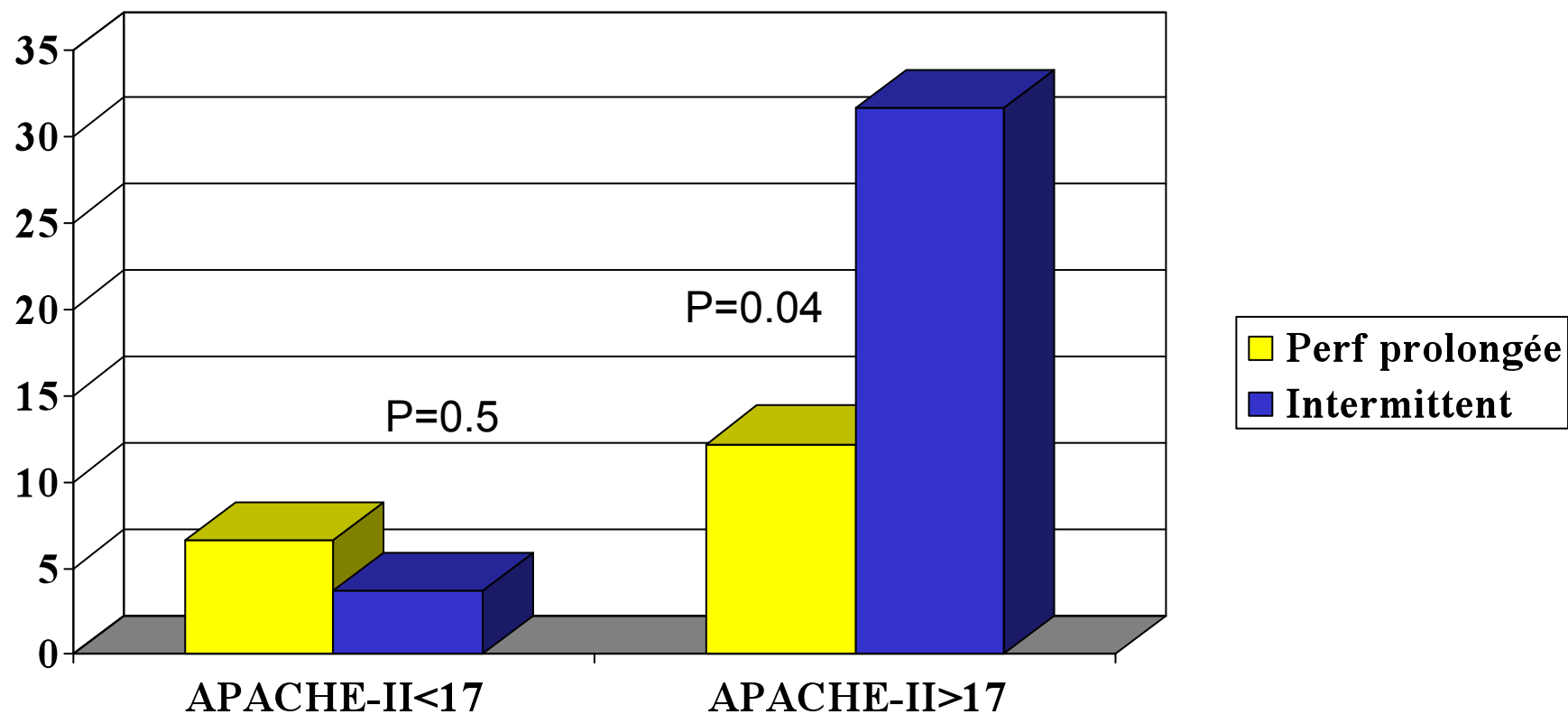


Lodise et al., CID 2007

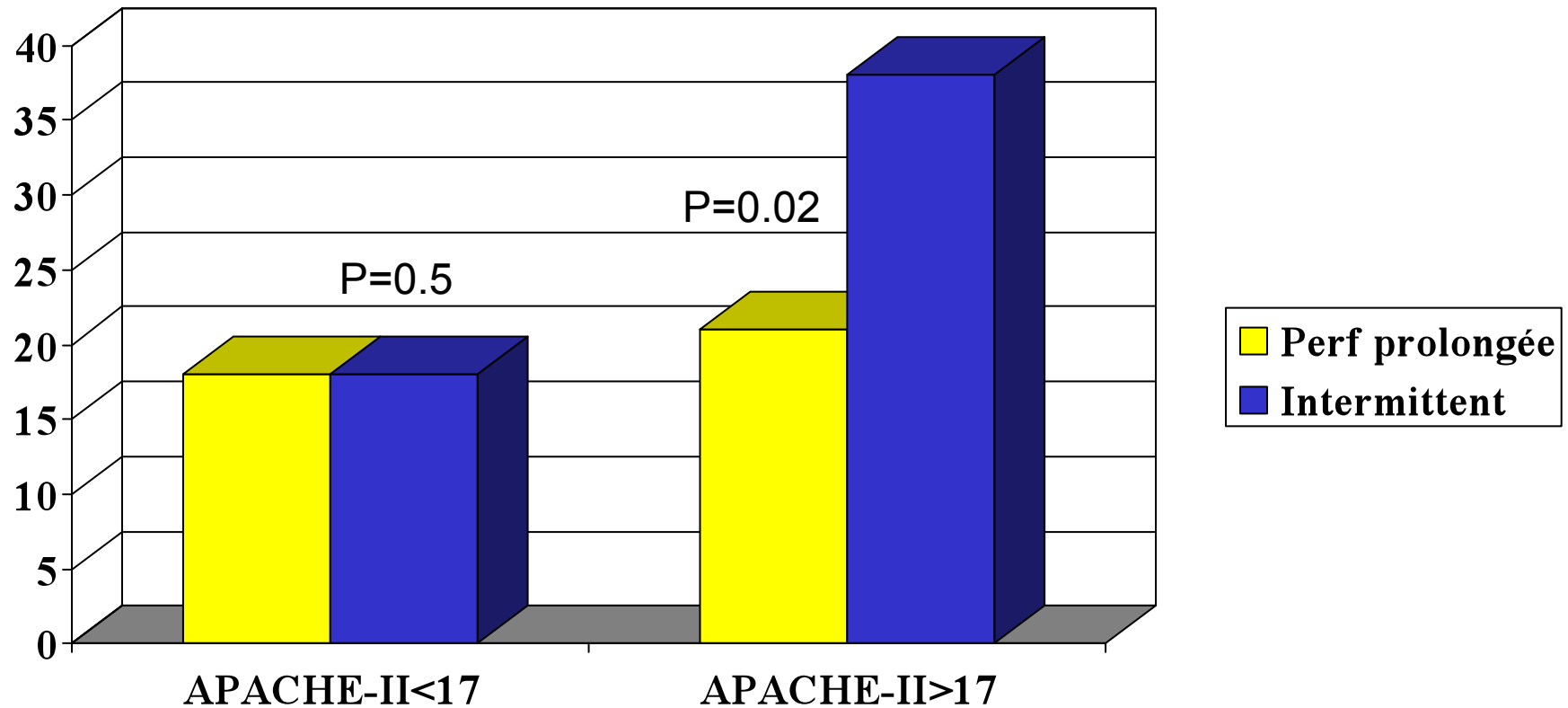
Perfusion prolongée de Pipéracilline-Tazobactam dans les infections à *P. aeruginosa*

- Age moyen 63 ans
- 65% en USI au moment de l'inclusion
- 56% ventilés au moment du prélèvement bactériologique
- Diabète: 29%
- Aminosides: 24%
- Fluroquinolone: 8%

Mortalité à 14 jours (%)



Durée de séjour (jours)



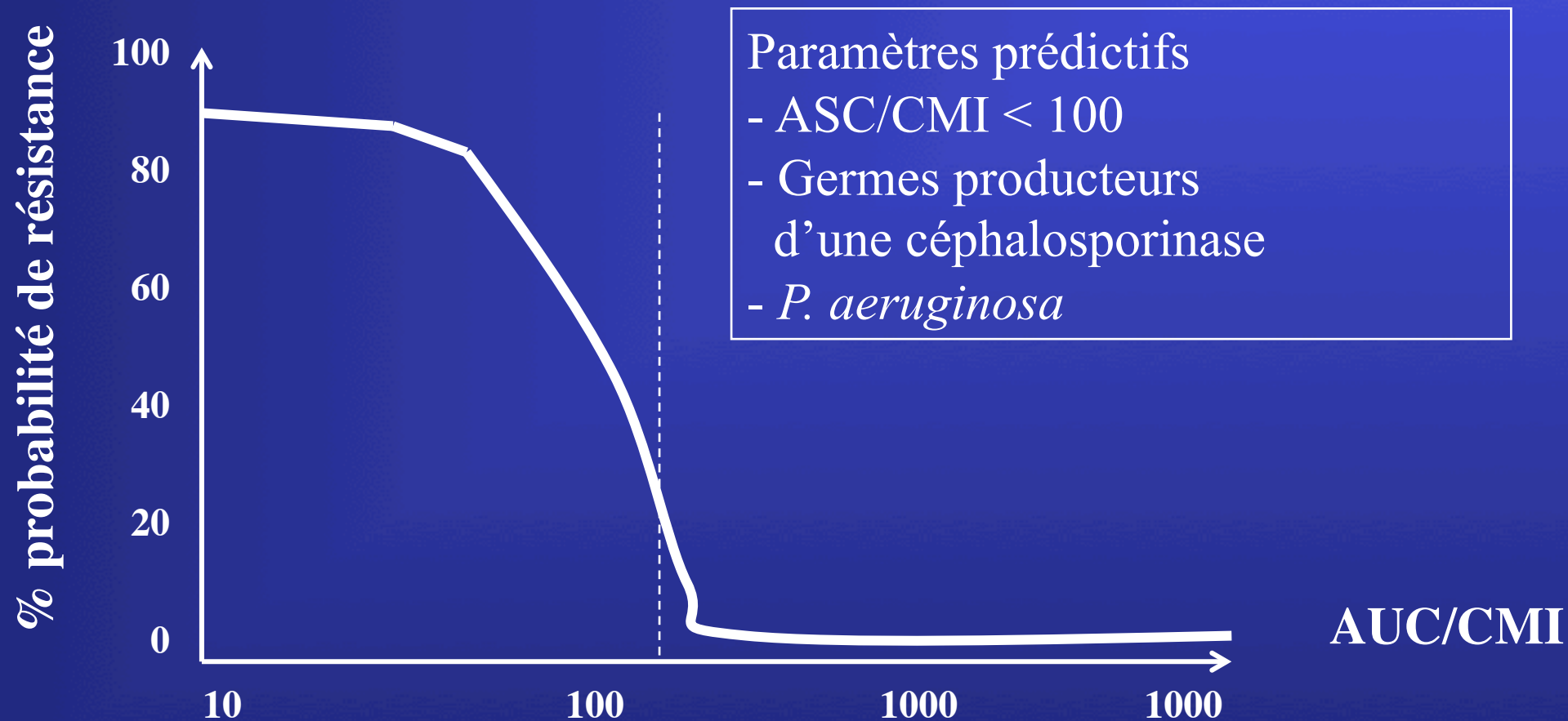
1. 2. La sélection de la résistance

Pharmacodynamie de l'émergence de la résistance bactérienne

- 143 patients traités entre 1984 et 1991 pour infection sévère des voies respiratoires inférieures documentées
- Patients traités IV par :
 - Cefmenoxime 4 - 12 g/j
 - Ciprofloxatine 400 - 1200 mg/j $\pm$ piperac
 - Imipénème 3 g/j
 - Ceftazidime 3-6 g/j $\pm$ tobra
- Pendant ≥ 48 h pour infection à germe aérobie
- CMI du germe et cinétique de l'AB

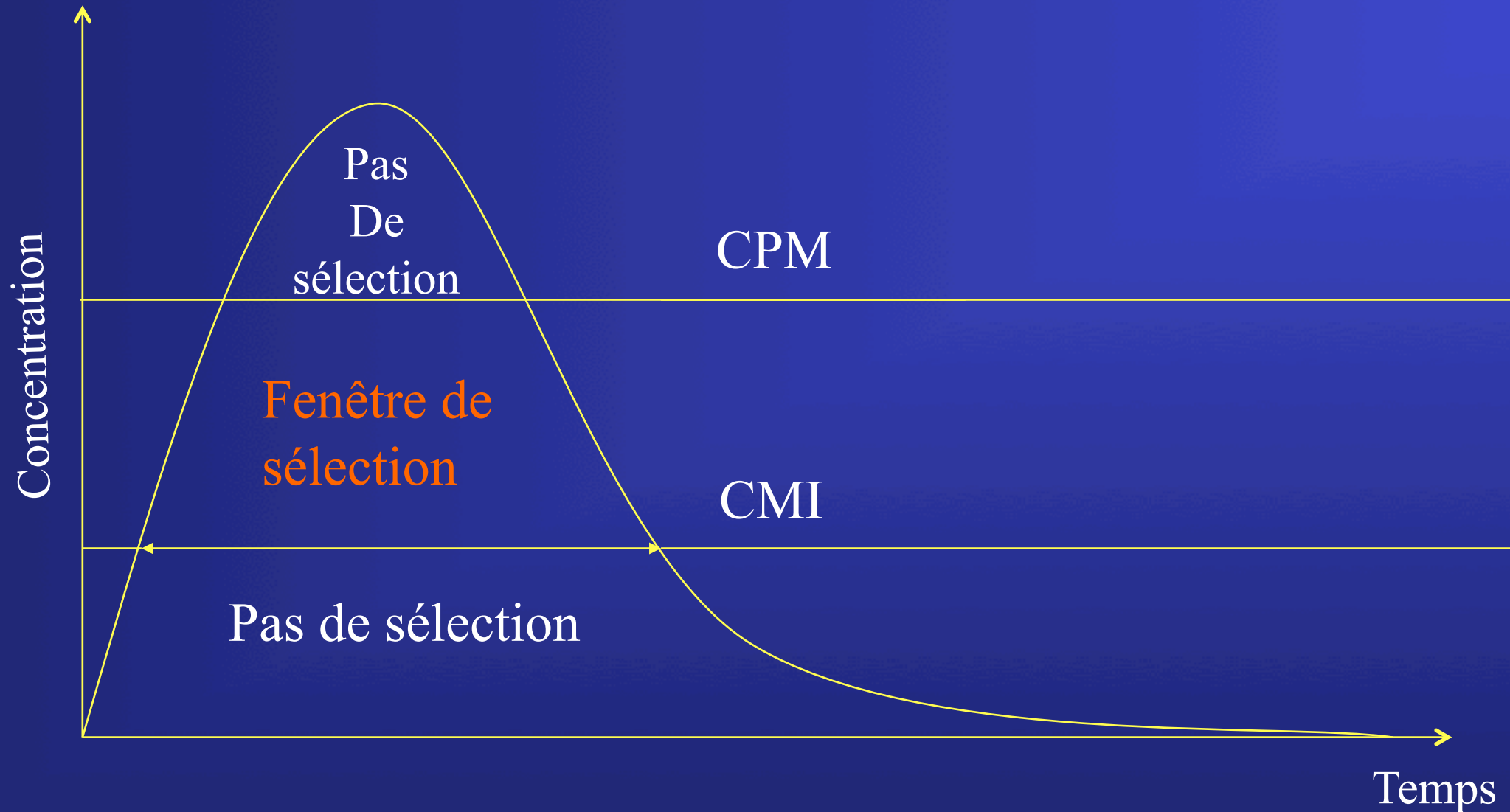
Thomas et al, AAC, 1998

Paramètres prédictifs de l'émergence de la résistance au cours des infections respiratoires basses



Thomas et al, AAC, 1998.

Paramètres PK / PD et émergence de la résistance bactérienne



Ceftazidime en perfusion continue chez l'homme (6 gr/j)

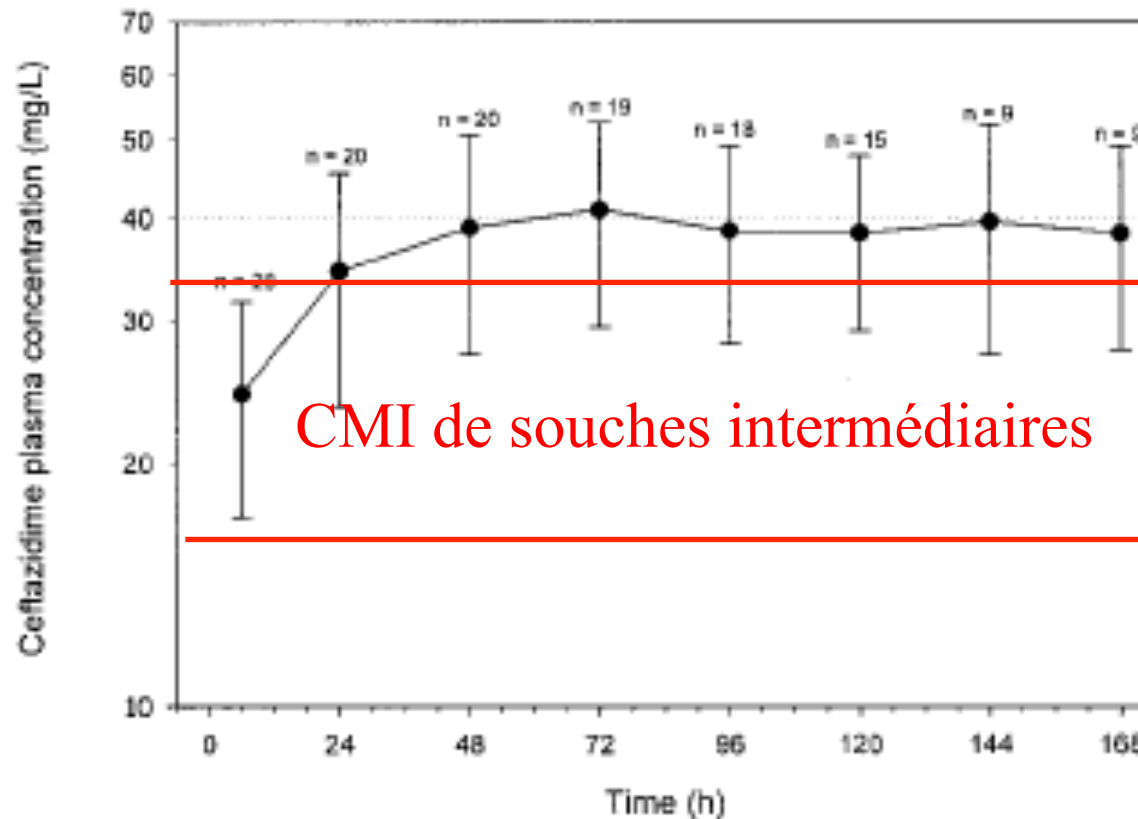


FIG. 1. Mean ($\pm$ SD) concentrations of ceftazidime in plasma in 20 patients with AML and normal renal function. Patients received an initial i.v. loading dose of 1 g, followed by a continuous i.v. infusion of 5 g on day 1 and 6 g daily on the subsequent days.

2. Les données

2. 1. *Activité in vitro*

Administration continue versus intermittente de ceftazidime: simulation *in vitro*

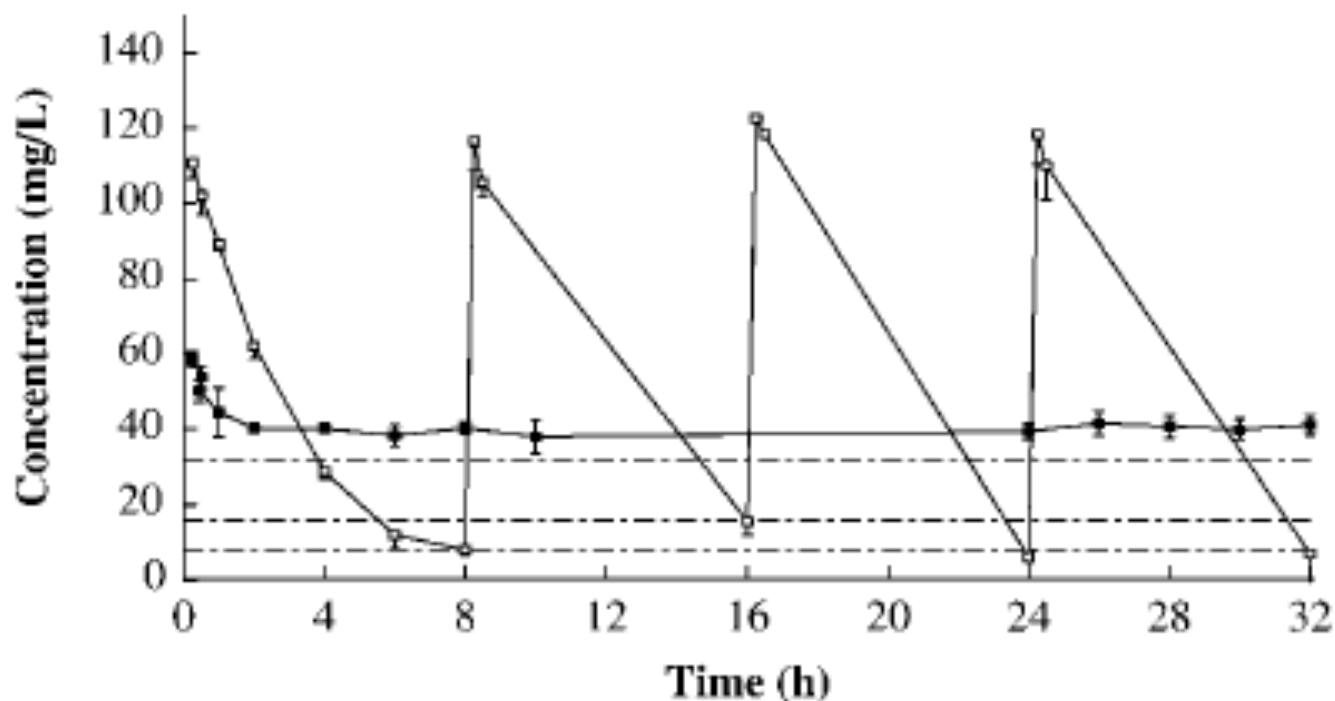


Figure 1. Mean $\pm$ S.D. experimental antibiotic concentration profiles over 32 h determined for the 6 g continuous infusion (filled squares) and the 2 g/8 h intermittent (open squares) administration. MICs are represented by dotted lines.

Pharmacodynamie de la ceftazidime *in vitro* vs *P. aeruginosa* en fonction de la sensibilité de la souche

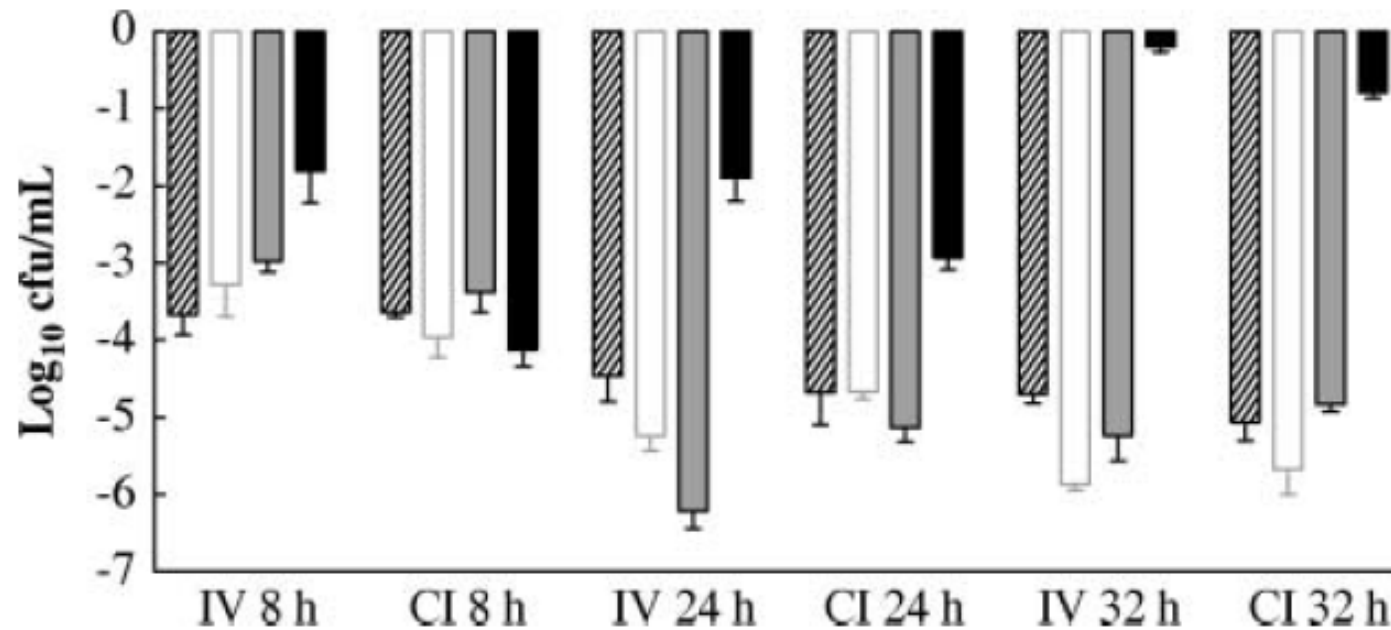


Figure 2. Reductions in $\log_{10}$ cfu/mL at 8, 24 and 32 h obtained with intermittent administration (IV) and continuous infusion (CI) against strains with MIC = 8 mg/L (striped bars), MIC = 16 mg/L (white and grey bars), and MIC = 32 mg/L (filled bars). (Souches intermédiaires pour le CA-SFM)

2. 2. *Activité in vivo*

Ceftazidime continue ou intermittente dans l'endocardite expérimentale à *P. aeruginosa*

Régimes	Cions	TEM-2 (4, S)	OXA-1 (8, I)	Case (8, I)
Contrôle	NA	8.4 ± 0.5	7.5 ± 0.8	7.6 ± 0.6
2 gr q 8 h	120/10	6.7 ± 1.7	4.8 ± 1.8	7.2 ± 0.8
4 gr IVSE	23	6.1 ± 1.5	6.6 ± 0.7	-
6gr IVSE	35	6.1 ± 1.4	4.8 ± 1.2	-
8 gr IVSE	80	6.1 ± 1.4	4.7 ± 1.2	7.1 ± 1.7

Robaux et al., JAC 2001

2. 3. *Activité clinique*

A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics

- Méta-analyse de 59 études randomisées contrôlées
- 14 études, incluant 846 patients, validées méthodologiquement

Critère de jugement	Odds ratios [95% IC]	<i>P</i>
Guérison clinique (n=755)	1.04 [0.74-1.46]	0.83
Mortalité (n=541)	1.00 [0.48-2.06]	1.0

Roberts et al., Crit care Med, 2009

2. 4. Données physico-chimiques

Variabilité de la stabilité en solution aqueuse à température ambiante: amoxicilline

Solvant	Concentration de perfusion	Temps de stabilité	Références
NaCl 0.9%	10-20 g/L	8h	J Clin Hosp Pharm 1982, 7:245-50
NaCl 0.9%	50 g/L	3h	J Clin Hosp Pharm 1983, 7:245-50
Glucose	10 g/L	2h	J Clin Hosp Pharm 1984, 7:245-50
Glucose	50 g/L	1h	J Clin Hosp Pharm 1985, 7:245-50

Variabilité de la stabilité en solution aqueuse à température ambiante: méropénème

Materiel	Solvant	Concentration perfusion	Temps de stabilité	Références
PVC	NaCl 0.9%	1 g/L	24h	Am J Health-Syst Pharm 1997; 54:412-21
PVC	NaCl 0.9%	20 g/L	10h	Am J Health-Syst Pharm 1998; 54:412-21
PP	NaCl 0.9%	5 g/L	6h	Dossier technique Freelex 2003
PVC	Glucose	1 g/L	4h	Am J Health-Syst Pharm 1999; 54:412-21
PVC	Glucose	20 g/L	3h	Am J Health-Syst Pharm 2000; 54:412-21

PVC: Polyvinyl chlorure; PP: Polypropylène

Conclusions

- Optimiser $T > CMI \neq$ perfusion continue
 - Effet *near-maximum* in vivo obtenu pour $T > CMI < 100\%$
 - Perfusion continue: risque d'augmenter le temps passé dans la fenêtre de sélection (souches de sensibilité diminuée, V_d important)
- Aucune démonstration du bénéfice *in vivo*
- Limites physico-chimiques de stabilité complexes et insuffisamment prises en compte