


NEW ANTI-INFECTIVE AGENTS IN 2003 : SPECTRUM AND INDICATIONS

20th Symposium (spring 2003)

Thursday May 22nd 2003

The slides presented at this meeting are available on this site as "Web slide shows" and as ".PDF files". They reflect the views of their authors and should not be taken as being endorsed by the organizers and/or the organizing societies. They are presented for information purposes only. They cannot be reproduced or used for any form of presentations without the authorization of their author and of the SBIMC/BVIKM.

Please, contact the SBIMC-BVIKM Webmaster (webmaster@sbimc-bvikm.org) for further information.



Comment optimiser le traitement antibiotique en cas de sepsis sévère

F. Jacobs

Clinique des Maladies
Infectieuses

Hôpital Erasme

28/5/2003

Appropriate initial antimicrobial treatment

■ Appropriate:

- Antibiotic regimen which demonstrated *in vitro* activity against the identified bacterial species associated with infection

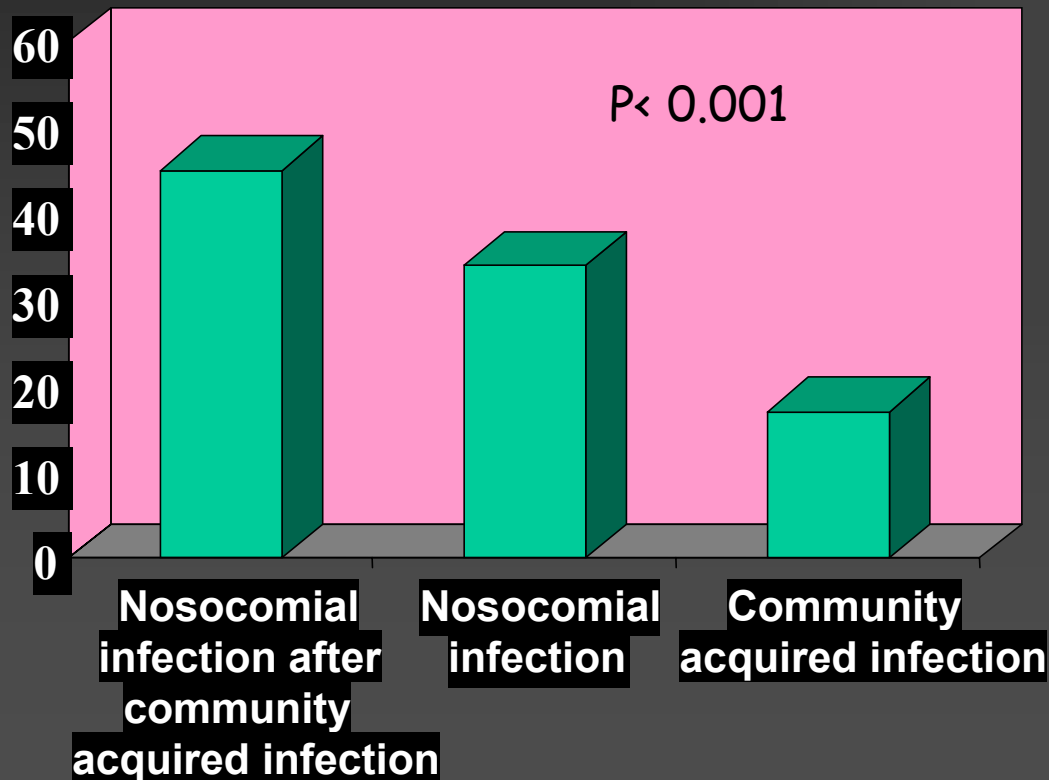
■ Inappropriate:

- Absence of antimicrobial agents directed against a specific class of microorganisms
 - Administration of antimicrobial agents to which microorganism was resistant
-

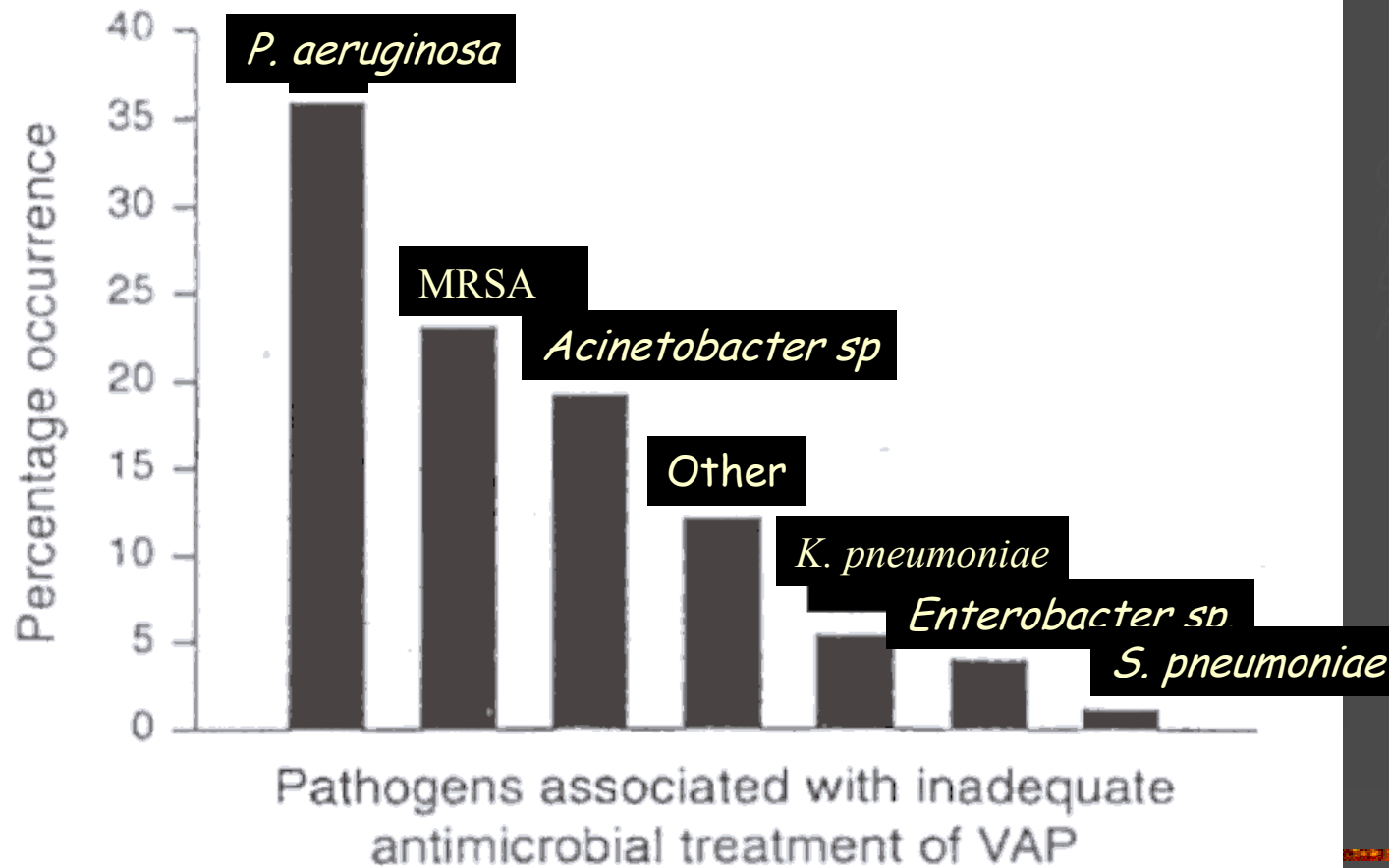
Inadequate antimicrobial treatment is more frequent in nosocomial infections

% of inadequate treatment

Medical or surgical ICU
Inadequate treatment in 25.8%
of the infected patients



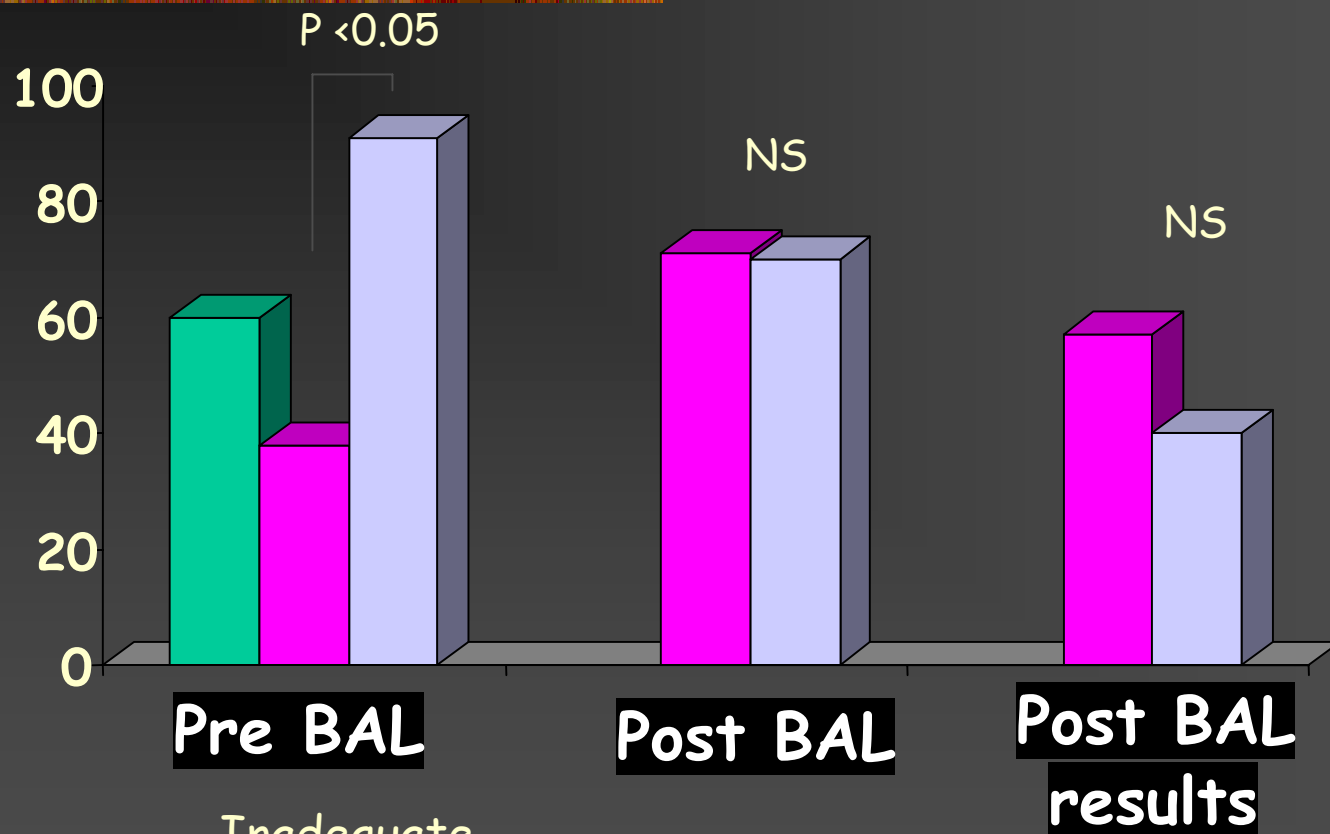
Pathogens associated with inadequate antimicrobial treatment



Impact of appropriate antimicrobial treatment on mortality: associated with greater patient morbidity and mortality

Author	Disease	Appropriate (%)	Inappropriate (%)	p value
Kollef 1999	Community and nosocomial infections (169)	17.7	42.0	<0.001
Luna 1997	VAP (132)	38.0	91	0.01
Alvarez-Lerma 1996	VAP (430)	16.2	24.7	0.039
Rello 1997	VAP ()	41.5	63.0	0.06
Ibrahim 2000	BSI (147)	28.4	61.9	0.001

Impact of BAL results on the therapy and outcome of VAP



Inadequate
therapy
52%

35%

12%

Luna et al.
Chest 1997; 111: 676

- no AB
- adequate AB
- inadequate AB

Importance of early appropriate treatment (2)

Iregui Chest 2002; 122, 262-268

107 pts with VAP

	early AB (12.5 ± 4.2 h) n= 74	delayed AB > 24h (28.6 ± 5.8h) (37.2 if R bacteria)	P value
Hospital mortality	21 (28.4%)	23 (69.7%)	<0.01
Mortality attributed to VAP	8 (10.8%)	13 (39.4%)	0.001
Bacteremia associated with VAP	1 (1.4%)	4 (12.1%)	0.031

Delaying antibiotic regimen for >24 h may be associated with adverse clinical outcome

Risk factors of inadequate treatment and risk factor for antibiotic resistance

- Previous antibiotic exposure
- Prolonged length of stay in hospital
- Presence of invasive devices

Risk factors for VAP caused by drug-resistant bacteria

- *Trouillet Am J Respir Crit Care Med 1998; 157, 531-539*

Prospective study (Paris): 135 VAP

77 (57%)

« potentially resistant » bacteria

(MRSA, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*,
S. maltophilia)

58 (43%)

other bacteria (*H. influenzae*, MSSA,
enterobacteriaceae)

Risk factors:	OR
■ Duration of MV ≥ 7 d	6.0
■ Prior AB use	13.5
■ Prior broad spectrum AB (CIII, FQ, Imipenem)	4.1

Distribution of causative bacteria

	MV	AB (< 15 d)	Pathogens
Group 1	< 7 d	no	Enterobacteriaceae, <i>Hemophilus</i> , MSSA, <i>streptococci</i> Enterobacteriaceae, <i>Hemophilus</i> , MSSA, <i>streptococci</i>
Group 2	< 7 d	yes	mixed distribution of pathogens
Group 3	> 7 d	no	
Group 4	> 7 d	yes	multiresistant bacteria such as <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>S. maltophilia</i> or MRSA

Variations in etiology of VAP across 4 treatment sites

Rello Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 608-613

- 290 episodes of VAP in 4 sites:
Barcelona, Montevideo, Seville and Paris
- Microorganisms isolated according to classification of Trouillet
 - Group 4 (>7d, AB+): high incidence (80%) of multiresistant bacteria in the 4 sites
 - Group 2 (<7d, AB+) and 3 (>7d, AB-) and even Group 1 (<7d, AB-): presence of MRSA or *A. baumannii* in certain sites.

This discordance with results of Trouillet could be due to

- Differences in patient demographic characteristics or comorbidities
- Strategies for VAP prophylaxis
- Particularly local patterns of resistant organisms

Acquisition of resistant bacteria

■ Endogenous origin:


- selection of flora by antimicrobial agents (e.g. Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*,...).

The epidemiologic variables that determine the presence of *P. aeruginosa* or endogenous flora did not significantly differ in the different sites

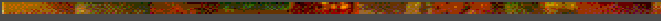
■ Exogenous origin:

- transmission of endemic or epidemic strains.
- Variation between the sites

The resistant population of organisms acquired by an exogenous route has an epidemiologic pattern that differs from institution to institution



Empirical initial antibiotic choices for VAP (and other infections) should be based on up-to-date information of local epidemiology instead of general recommendations based on other institutions



Importance of local ecology

- Epidemic strains in Belgium

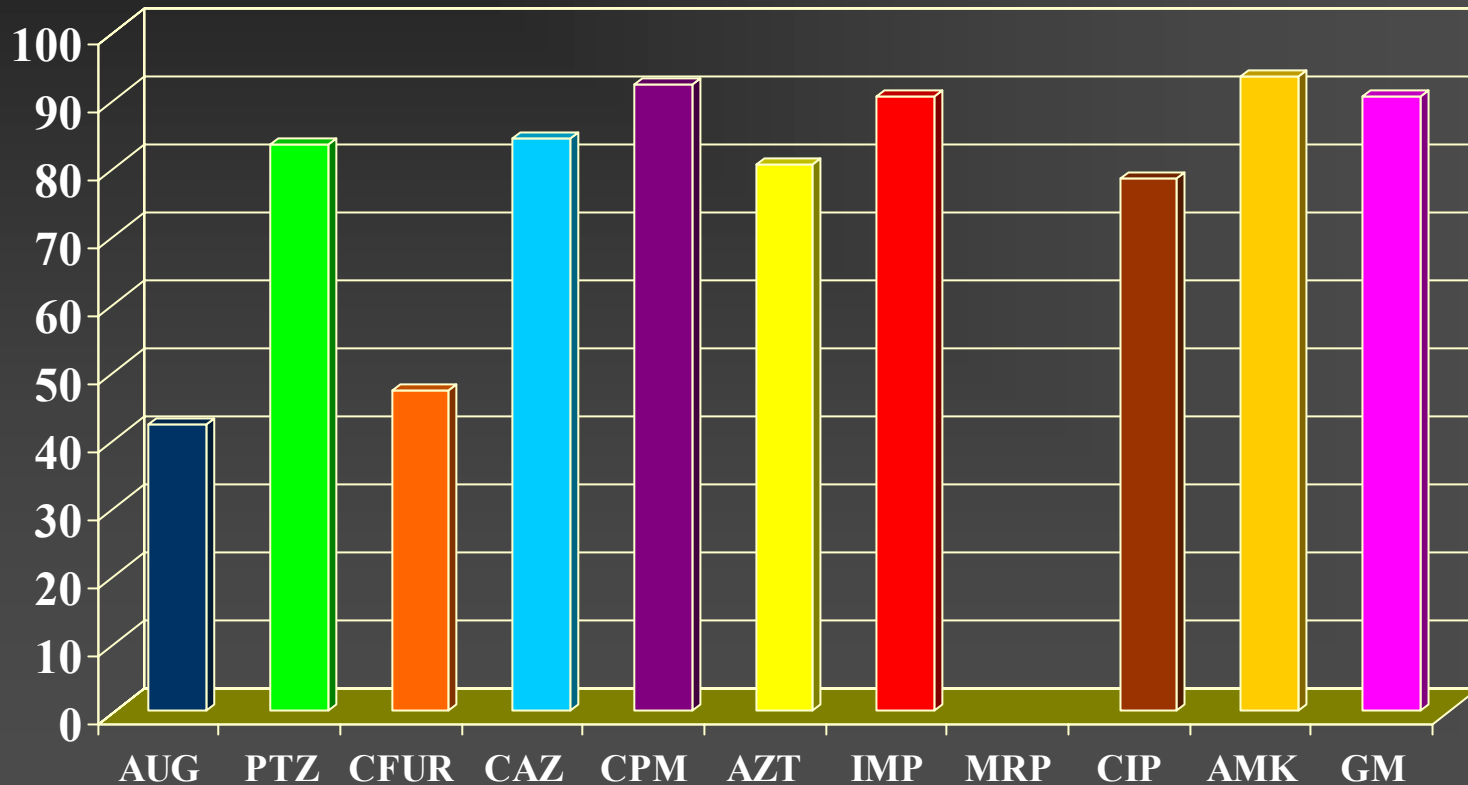
MRSA and E. aerogenes

- Sensibility profile of endemic strains in Belgium
-

NPRS study (MSD): Strains from ICU in Belgium

All Gram negative bacteria

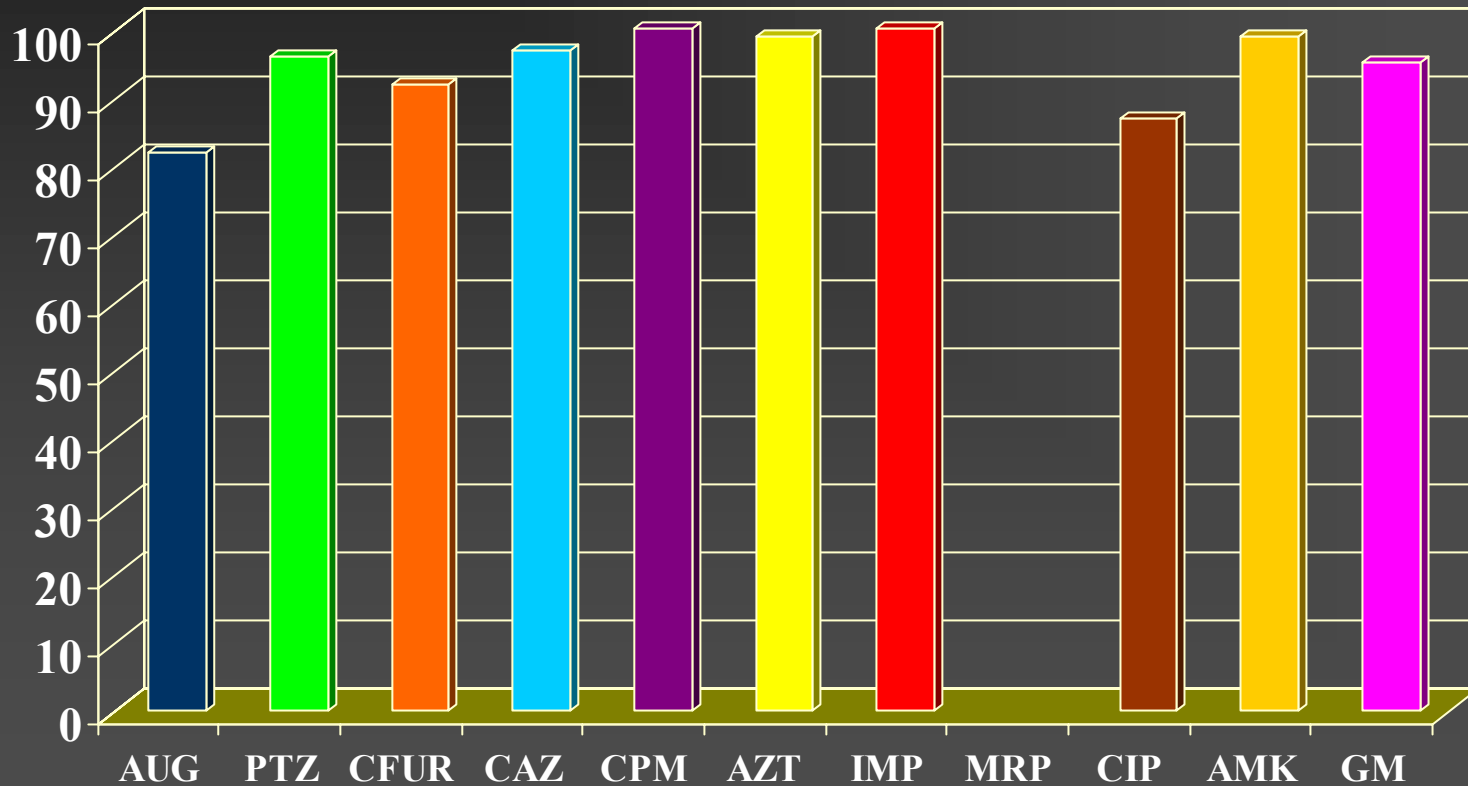
% susceptible strains



NPRS study (MSD): Strains from ICU in Belgium

E. coli

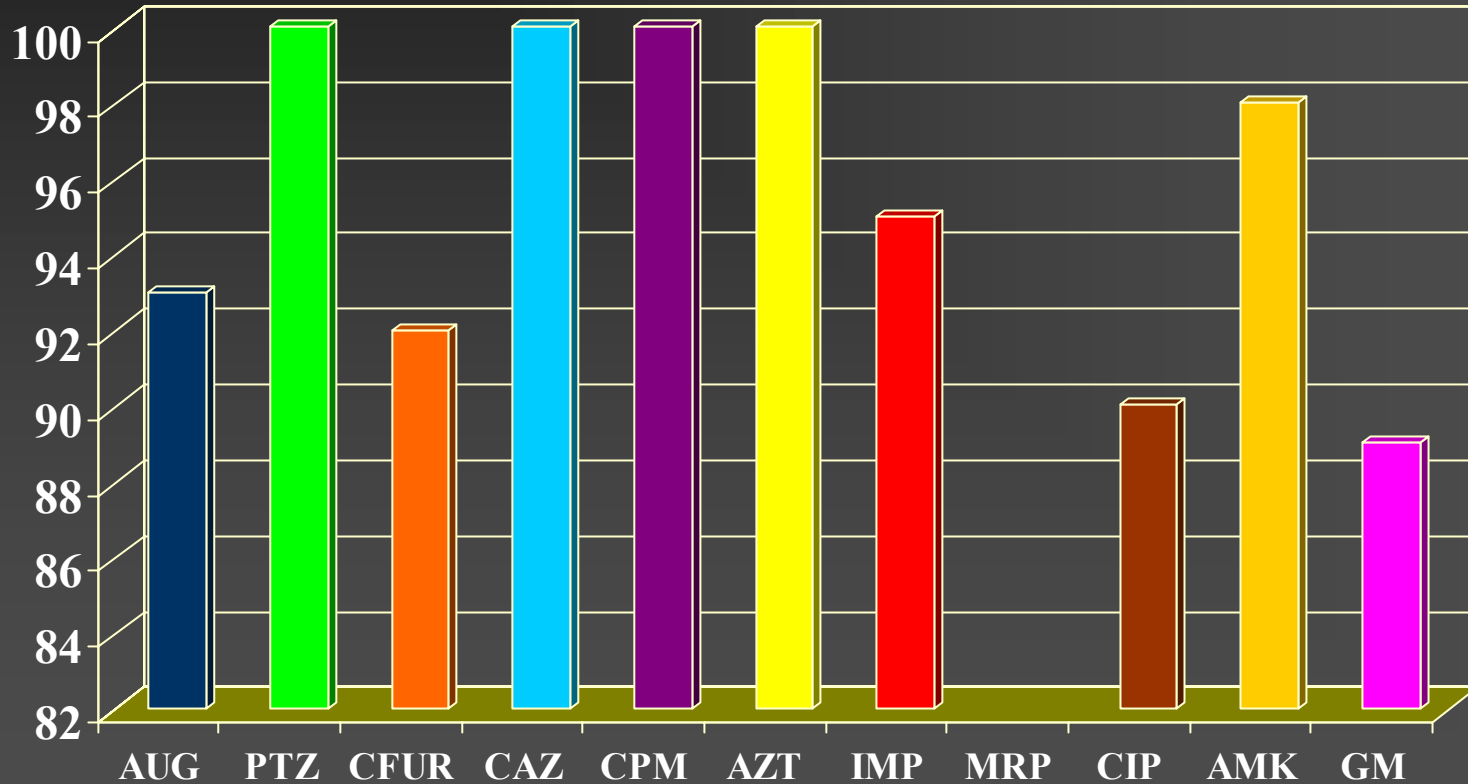
% susceptible strains



NPRS study (MSD): Strains from ICU in Belgium

Proteus mirabilis

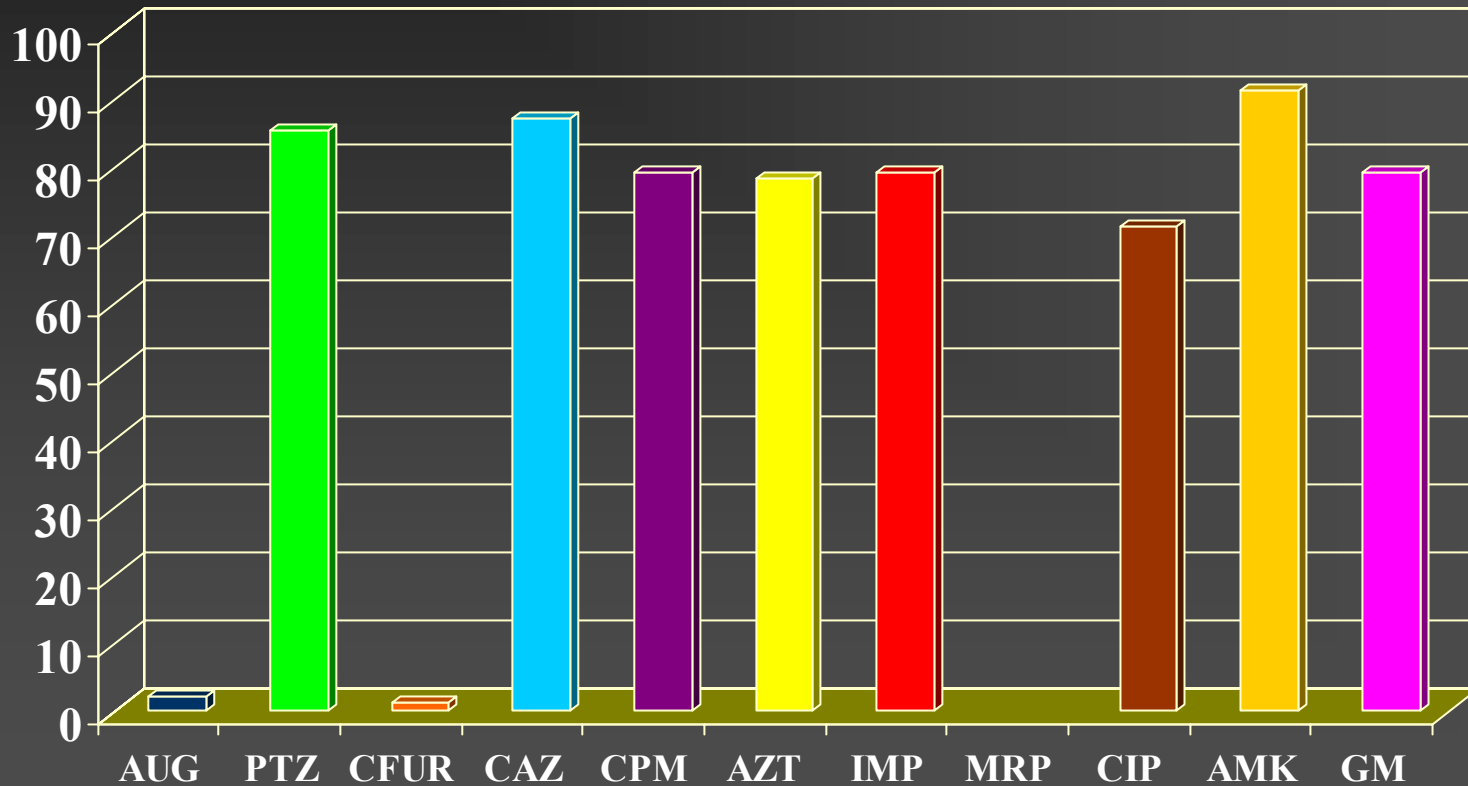
% susceptible strains



NPRS study (MSD): Strains from ICU in Belgium

Pseudomonas aeruginosa

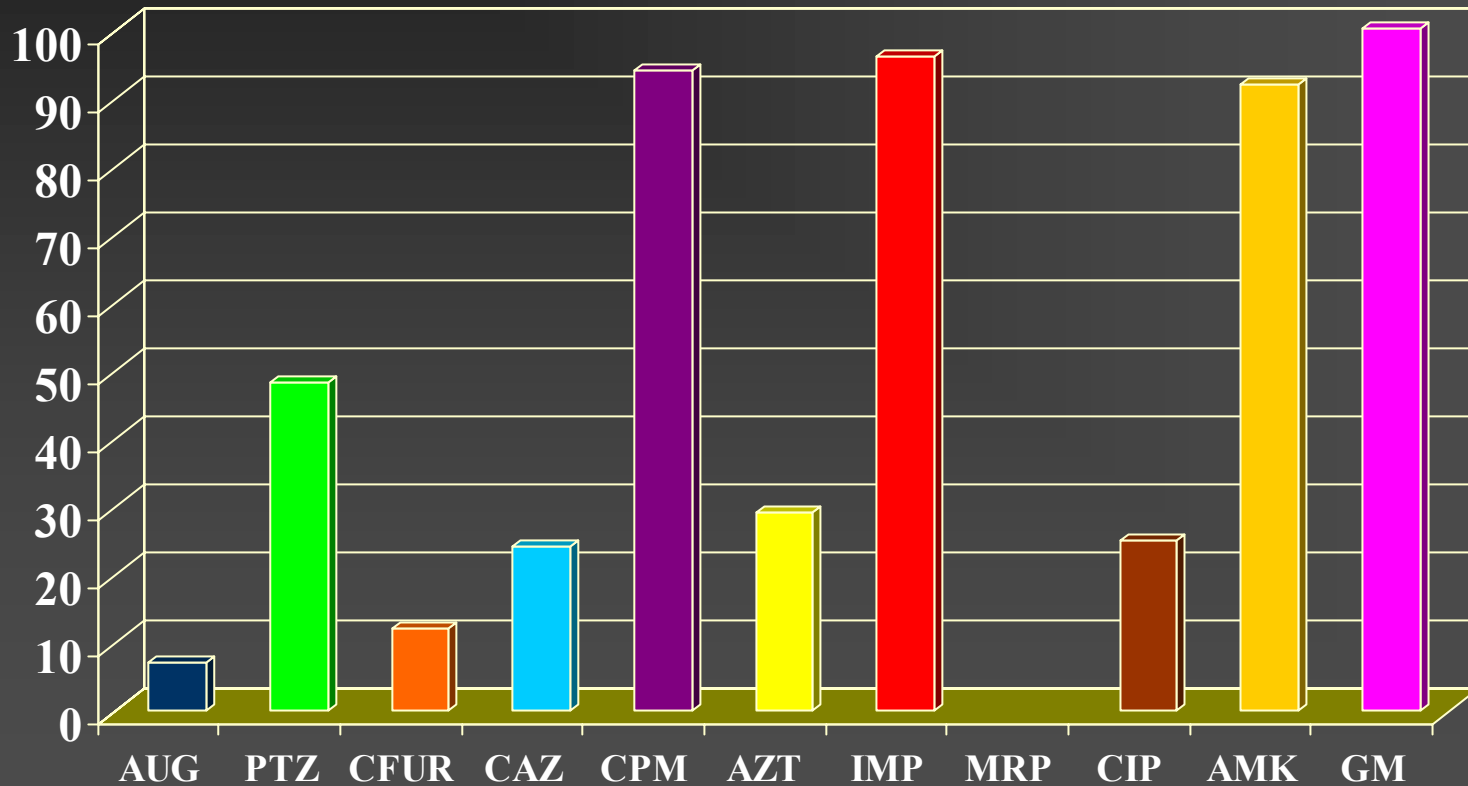
% susceptible strains



NPRS study (MSD): Strains from ICU in Belgium

Enterobacter aerogenes

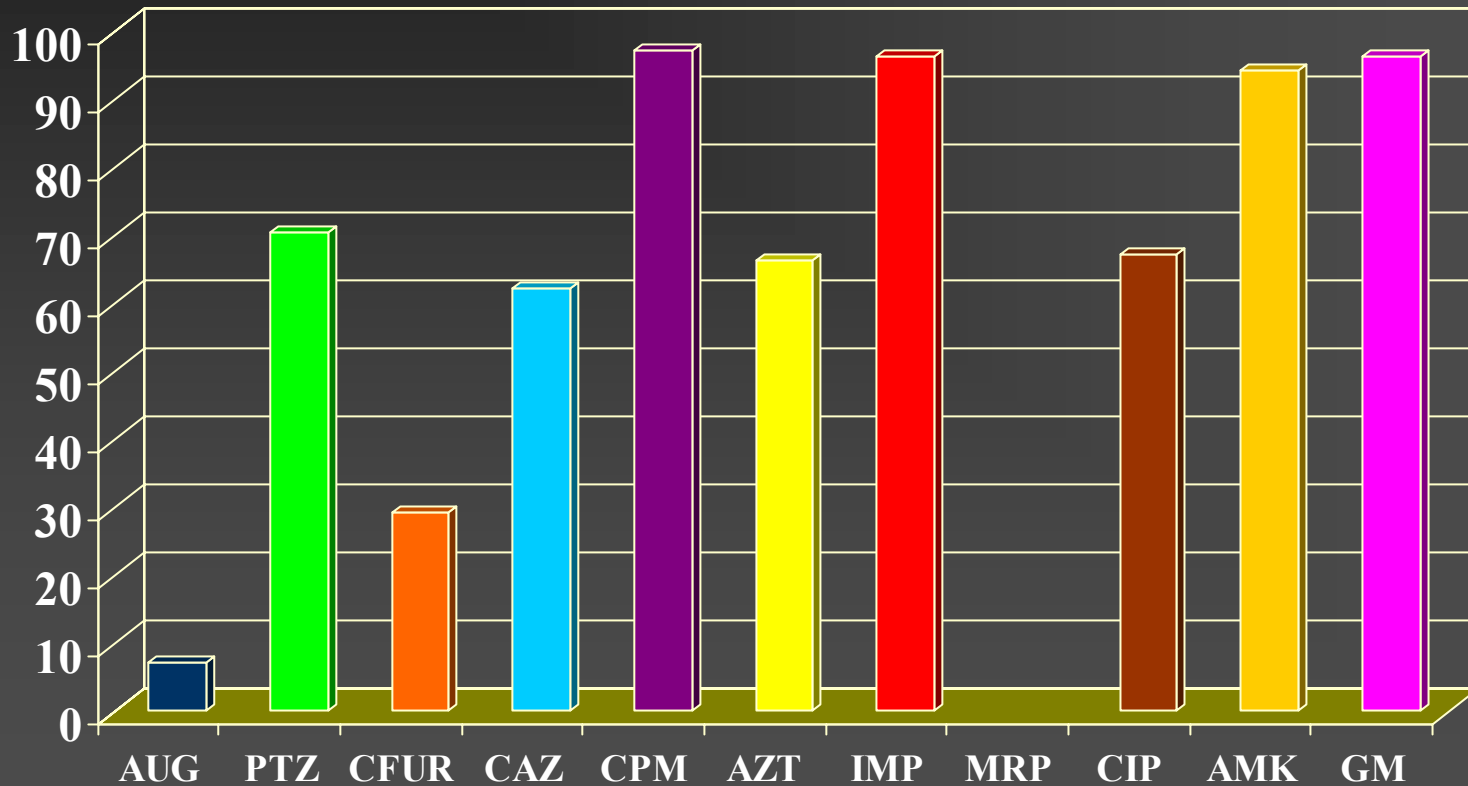
% susceptible strains


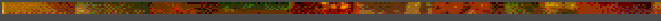


NPRS study (MSD): Strains from ICU in Belgium

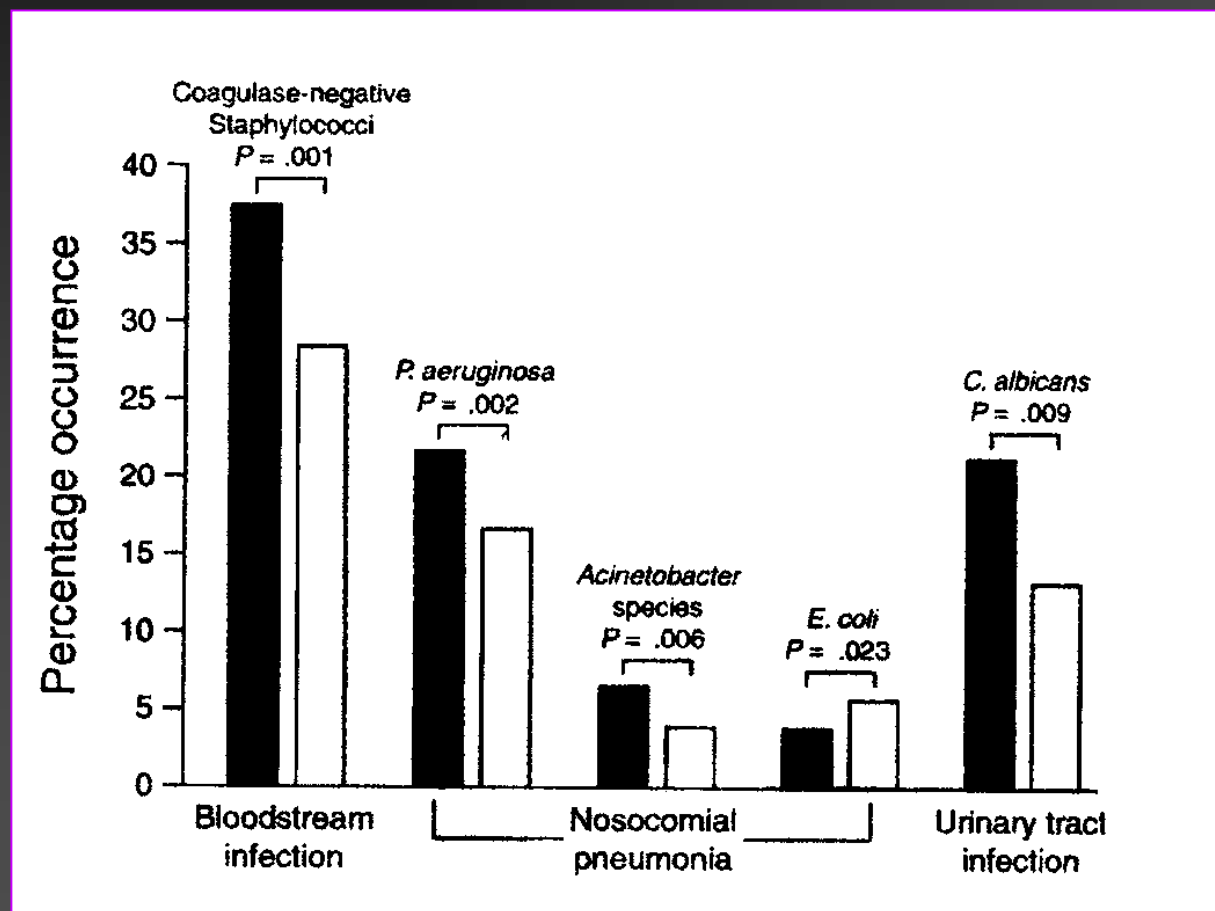
Inductible enterobacteriaceae

% susceptible strains



- 
- Previous antibiotic exposure
 - Prolonged length of stay in the hospital
 - Presence of invasive devices
(endotracheal tubes, intravascular and urinary catheters)
- 

Etiologic agents of nosocomial infections according to infection site and invasive device



Does multidrug resistance increase the risk of mortality?

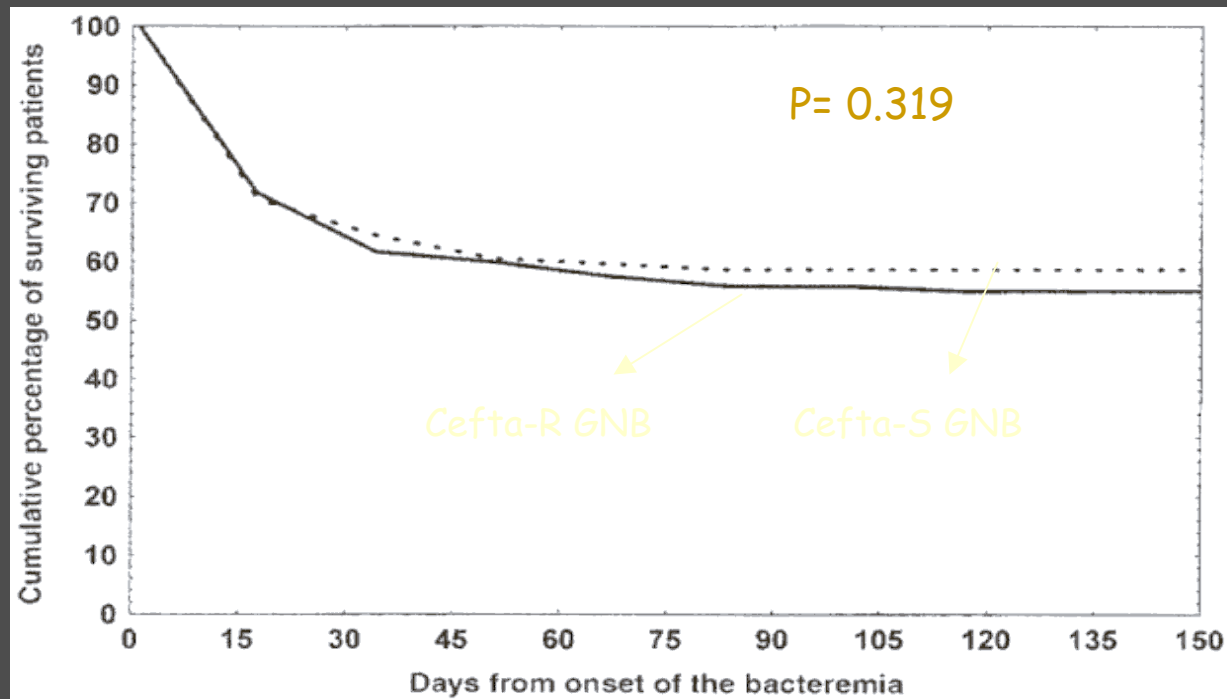
- Is antibiotic resistance solely a marker of severity of underlying illness
or
- Does resistance itself contribute to treatment failure which in turn is responsible for death?

Inconsistencies among studies published in the scientific literature

Antibiotic resistance is not associated with higher mortality rate

Blot CID 2002; 34: 1600-6

Retrospective study; 9-year period
nosocomial bacteremia due to GNB (n=328) in ICU



Antibiotic resistance is not associated with higher mortality rate

Blot CID 2002; 34: 1600-6

- Similar rate of appropriate antimicrobial treatment:
93.1 vs 91.1%
 - High rate of appropriate therapy
 - Initial administration of broad spectrum antibiotic therapy
 - Close interaction between the physician, clinical microbiologists and clinical infectious diseases consultants
 - Consideration of the previous colonization (surveillance culture 3 times weekly) (not confirmed)
-

Choice for the antibiotic regimen

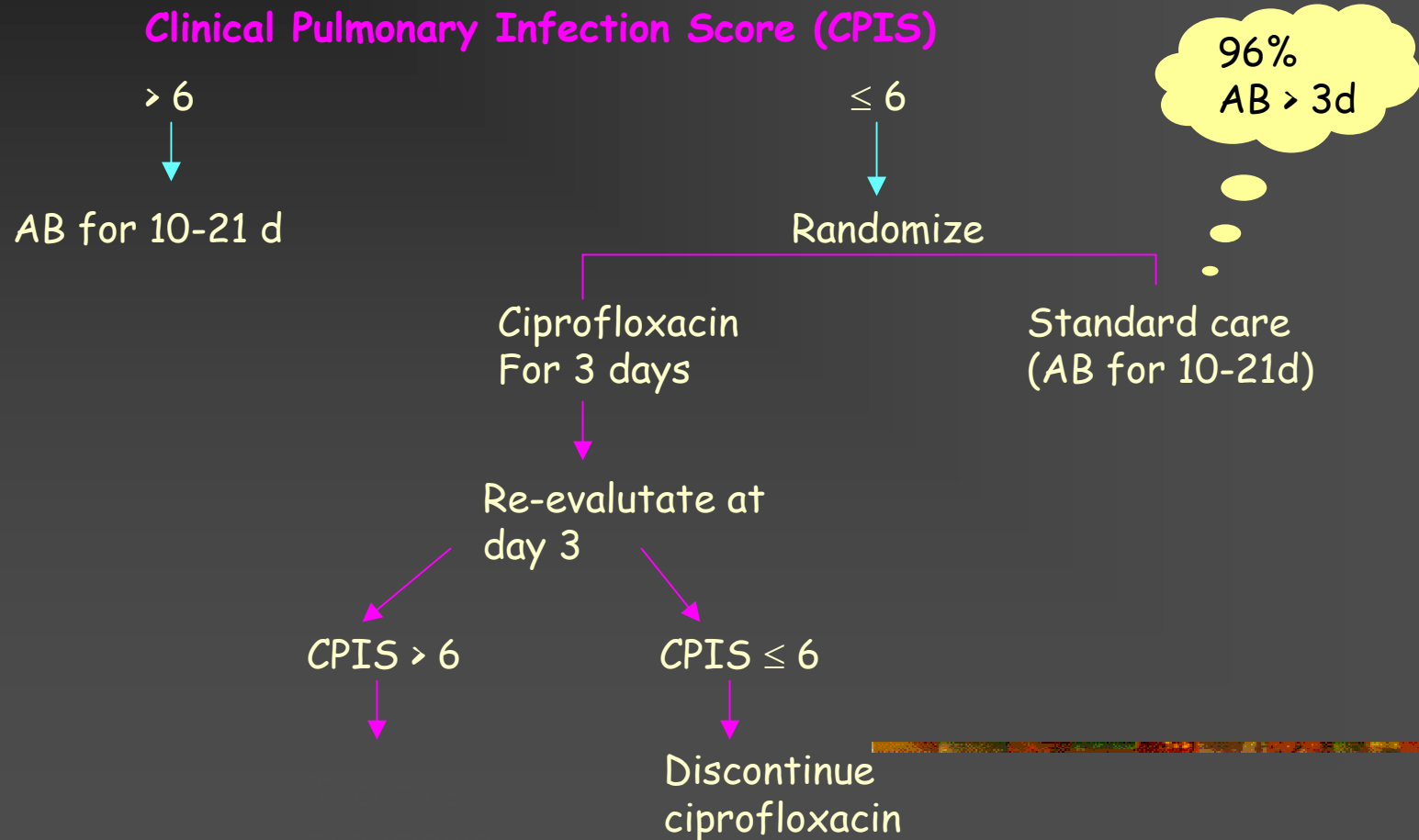
- Broad spectrum of antibiotics if risk of resistant bacteria
- Modification if specific pathogens are excluded based on examination of appropriate clinical specimens (Gram stain of appropriate specimens)
- Coverage of pathogens that may be resistant to the earlier administered antibiotics
 - Select a new class of antimicrobial agents for GNB
e.g.: carbapenem if previous treatment with cephalosporins
 - Adjunction of glycopeptides for patients at high risk
 - Combination antimicrobial therapy
e.g.: aminoglycosides or quinolones
- More sensitive and specific (methods for the microbiological diagnosis of infection)
 - New diagnostic probes directed at specific antibiotic-resistant bacteria (MRSA, *P. aeruginosa*, ..) and fungi (*Candida*).

Re-evaluation of initial treatment after 48-72h

- Discontinuation if infection unlikely
 - Respiratory infections:
 - Difficult diagnosis
 - Account for 49% of all antibiotics prescribed in the ICU
 - 63% of these AB are for clinically suspected and not proven respiratory tract infections
-

Short course of empiric AB for pulmonary infiltrates in ICU

Singh Am J Respir Crit Care Med 2000; 162, 505-511



Short course of empiric AB for pulmonary infiltrates in ICU

	Experimental	Standard therapy	P value
Mortality			
3d	0% (0/39)	7% (3/42)	NS
14d	8% (3/39)	21% (9/42)	NS
30d	13% (5/39)	31% (13/42)	NS
Length of stay in ICU			
Mean/median	9.4/4	14.7/9	0.04
Antimicrobial resistance and /or surinfection	14% (5/37)	38% (14/37)	0.017

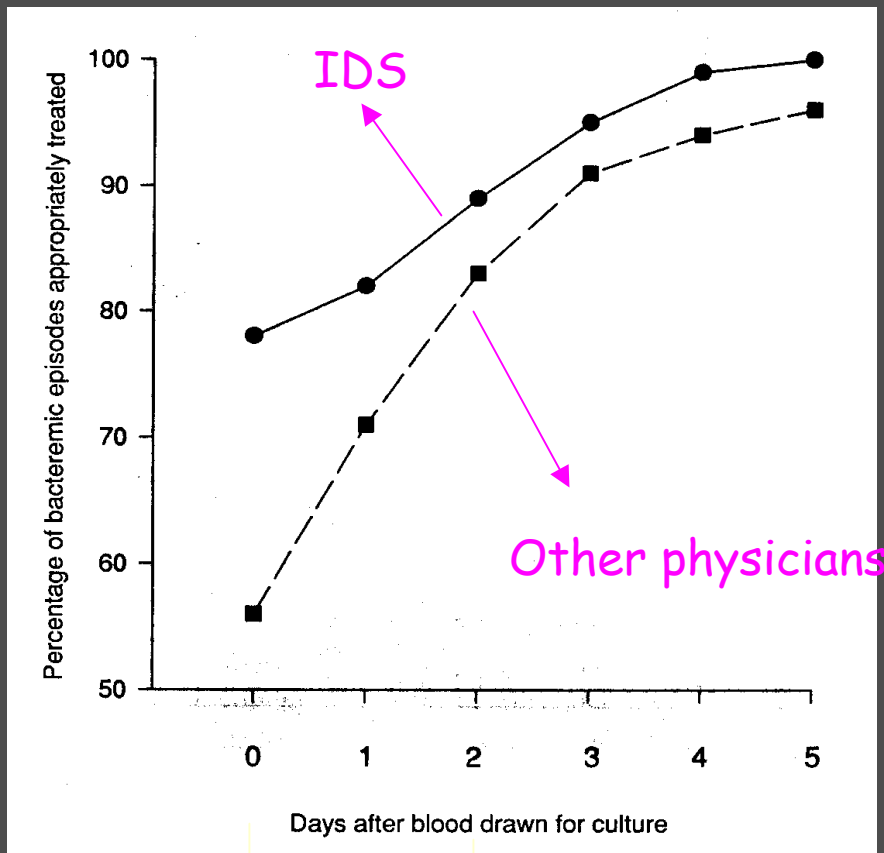
Re-evaluation of initial treatment after 48-72h

- Discontinuation if infection unlikely
 - De-escalation with the results of microbiological data (48-72h):
 - = balance the need to provide adequate initial antibiotic treatment of high risk patients with the avoidance of unnecessary antibiotics utilization, which promotes resistance
-



How can we further
improve the effectiveness
of empiric antibiotic
treatment?

Consultation of an ID specialist improves the appropriateness of initial antimicrobial treatment



Prospective study
all episodes of bacteremia
(428) during 1 year

Impact of IDS consultation
on quality of treatment

Appropriate empirical
treatment:
54% vs 78% if IDS

$P < 0.05$

Impact of IDS consultation according to departments

Department (no. of episodes)	Percentage of patients initially treated by IDS	No. (%) of appropriately treated patients/no. of patients		<i>P</i> value (χ^2)
		IDS	Other physician	
Intensive care (68)	28	14/19 (74)	19/49 (39)	.021
Internal medicine (63)	24	13/15 (87)	22/48 (46)	.013
Gastroenterology (73)	51	28/37 (76)	15/36 (42)	.007
Other unit (131)	27	25/36 (69)	47/95 (49)	.064
Emergency (84)	24	16/20 (80)	49/64 (77)	1.000



Importance of a critical care multidisciplinary team

Inadequate antimicrobial treatment

- Proper dosing
- Proper interval administration
- Monitoring of drug levels when appropriate
- Avoidance of unwanted drug interactions

Lack of adherence to these minimal requirements can result in **suboptimal antibiotic concentrations**

- Inadequate antimicrobial treatment
 - Increase of antibiotic resistance
-

Traitement empirique inadéquat

- Dose et intervalle entre les doses adaptées à PK/PD
 - Monitoriser les taux sanguins quand nécessaire
 - Eviter les interactions médicamenteuses
- Si inadéquat:
- inefficacité clinique
 - développement de résistance
-

PK/PD parameters

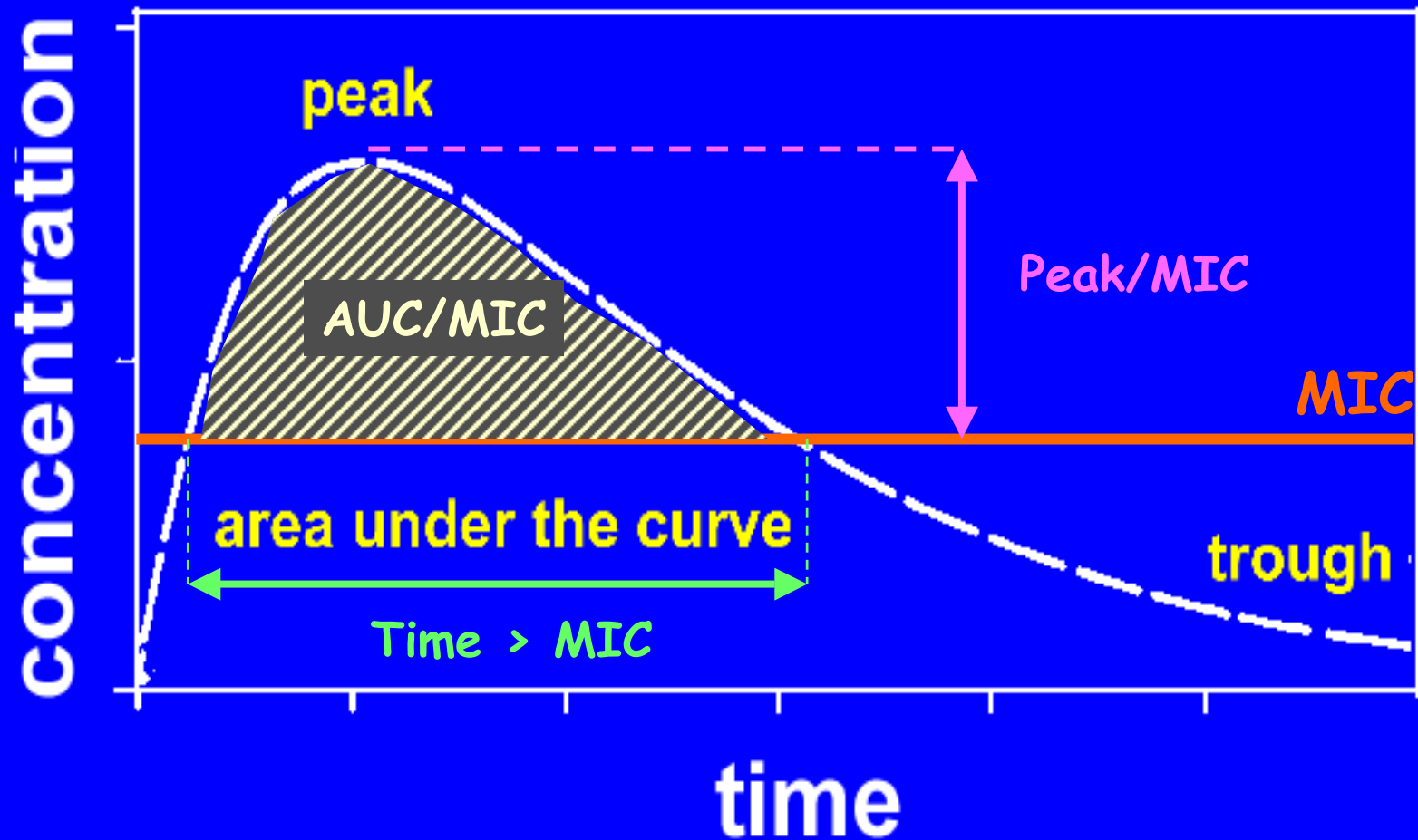


Schéma PK/PD d'activité antimicrobienne

(d'après WA. Craig, 2000)

1. **Activité temps-dépendant,**
pas ou peu d'effet de la C^o et
effet persistant minimal à modéré

Abio	Paramètre PK/PD	But
beta-lactames clindamycin macrolides	Temps au-dessus CMI et AUIC	Optimaliser la durée d'exposition à l'Abio

Schéma PK/PD d'activité antimicrobienne

(d'après WA. Craig, 2000)

2. Antibiotiques avec activité temps-dépendant mais avec effets prolongés persistants

Drugs	Paramètre PK/PD	But
glycopeptides	ratio	Optimaliser
tetracyclines	AUC / MIC	la quantité de drogue
azithromycin	24 h	administrée

Schéma PK/PD d'activité antimicrobienne

(d'après WA. Craig, 2000)

3. Antibiotiques avec activité C° dépendante et effet post-Abio prolongé

Abio	Paramètre PK/PD	But
aminoglycosides	pic et	Optimaliser concentrations
fluoroquinolones	24 h AUC / MIC ratio	et quantité Abio

Paramètres PK/PD

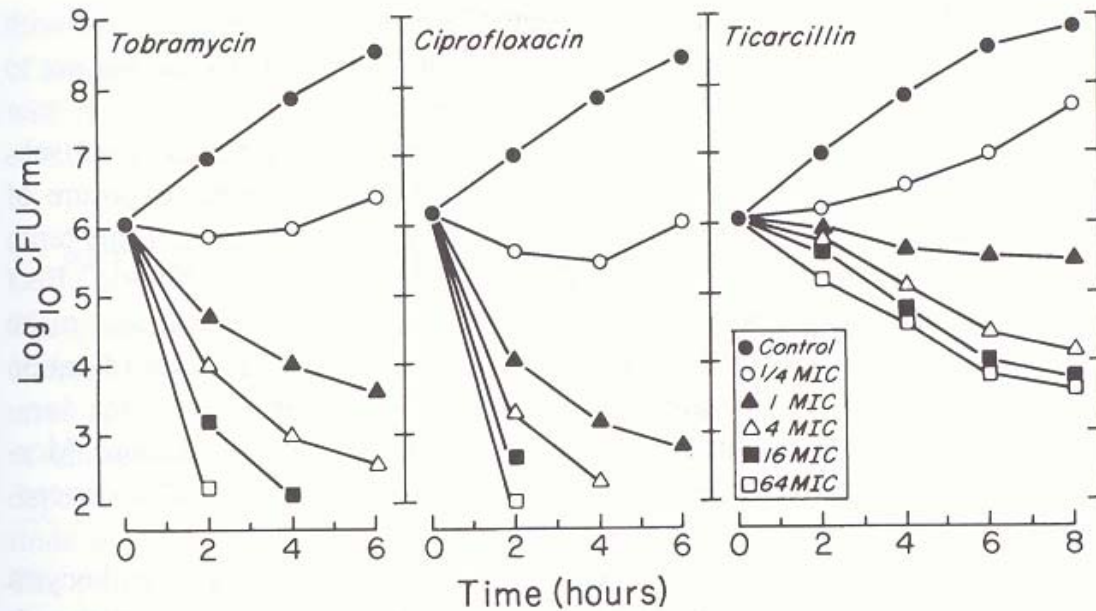
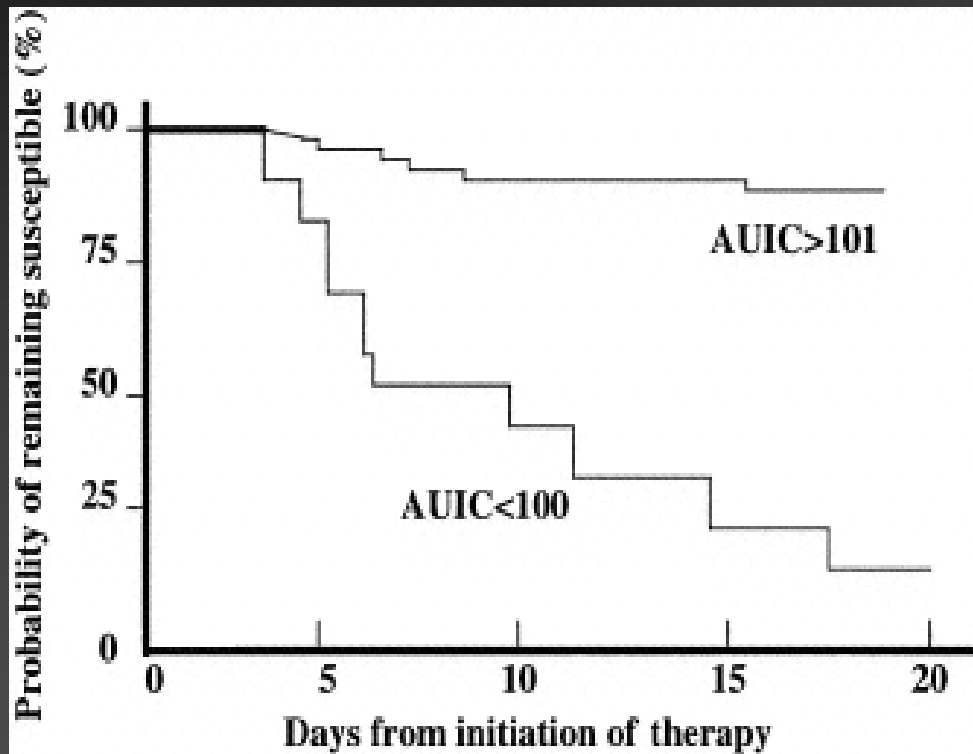


FIGURE 1 Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one-fourth to 64 times the MIC. (From Ref. 20.)

AUIC_{0-24h} et développement de résistance



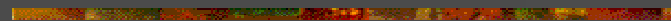
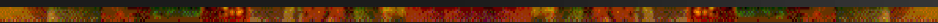
Millard Fillmore Hospital
107 patients septiques

At AUIC >101, only 9% patients developed resistant organisms.

At AUIC <100, 50% organisms remained susceptible after 5 days of therapy.

Selective pressure leads to resistance when antibiotic doses are lowered below the organism's MIC.

Thomas AAC 1998; 42: 521-527



Pharmacokinetics in critically ill patients

- Usually based on PK of normal healthy patients
 - Physiologic and physiopathologic alterations associated with septic shock determine a wide interindividual variability
 - Change in metabolic or renal clearance mechanisms
-

SEPSIS

```
graph TD; Sepsis([SEPSIS]) --> Cardiac[Increased Cardiac index]; Sepsis --> Permeability[Increased capillary permeability (fluid shift)]; Sepsis --> Dysfunction[End organ dysfunction]; Cardiac --> Clearance1[Increased clearance]; Permeability --> Volume[Increased volume of Distribution]; Dysfunction --> Clearance2[Decreased clearance]; Dysfunction --> HalfLife[Increased drug half-lives]; Clearance1 --> Low[Low serum drug concentration]; Volume --> Low; Clearance2 --> High[High serum drug concentration]; HalfLife --> High;
```

Increased Cardiac index

Increased capillary permeability (fluid shift)

End organ dysfunction

Increased clearance

Increased volume of Distribution

Increased drug half-lives

Decreased clearance

Low serum drug concentration

High serum drug concentration

Antimicrobial agents in critically ill patients

- Drug accumulation < prolonged $t_{1/2}$ of elimination
 - Drug levels too low < increased distribution volume
 - Drug toxicity < decreased protein binding
 - Changes in the metabolic and renal clearance mechanisms
-

Importance des C° sériques

- La plupart des infections se développent dans les tissus
 - La plupart des pathogènes sont extracellulaires
 - La C° au niveau du liquide interstitiel au site de l'infection est le premier déterminant de l'efficacité
 - Les taux sériques sont de meilleurs prédicteurs des taux au niveau interstitiel que dans les homogénats de tissus (mélangeant liquide interstitiel, intracellulaire et vasculaire)
-

Pharmacocinétique

- Dose initiale: dans le but d'obtenir une C° prédéterminée dans le plasma

Dose initiale = C° plasmatique au pic x V_d

Déterminée par le volume de distribution (liquide extracellulaire \pm extracellulaire)

$T_{1/2 \alpha}$ de distribution

- Dose de maintien et intervalle d'administration
 - Lié à l'élimination de la molécule: la dose à administrer est fonction de l'élimination
 - $T_{1/2 \beta}$ d'élimination

Patients USI

- Pharmacocinétique différentes
 - V_d
 - Élimination
 - Effets des mesures de réanimation (VM, catecholamines, méthodes de dialyse,...)
- Paramètres pharmacodynamiques différents
 - Cf b-lactamines: $T > CMI = 100\%$
- Facteurs d'immunosuppression

—————→ Les doses recommandées sont-elles adéquates??



Volume de distribution



Volume de distribution augmenté en cas de sepsis sévère

- Augmentation importante du volume de distribution en cas de sepsis (expansion du volume extracellulaire)
 - Augmentation de la perméabilité vasculaire
 - Hypoalbuminémie (cause?)
 - Séquestration liquide
 - Administration de cristalloïdes
- épanchements pleuraux, ascite, œdème...

Conditions d'augmentation du volume de distribution

- Plus élevé chez patients malnourris, obèses, femmes enceintes, aux soins intensifs (VM, défaillance multiviscérale, polytraumatisés) ou avec oedèmes localisés (ascite, épanchements pleuraux,..)
-



Liason aux protéines



Liaison aux protéines

- La plupart des antibiotiques se lie aux protéines plasmatiques et tissulaires à des degrés divers (dépendant à la fois de la C° de la drogue et des protéines)
 - Impact
 - sur la quantité de drogue non liée
 - sur le taux d'élimination
 - sur le volume de distribution
-

Impact sur le volume de distribution

- Le V_d est aussi influencé par les modifications de liaison aux protéines, surtout si liaison importante: relation inverse entre l'hypoalbuminémie et l'augmentation du volume de distribution
 - Petite réduction de la liaison protéique d'une molécule hautement liée diminue la quantité totale de la drogue dans le serum et augmente le volume de distribution apparent. Le taux de molécule non liée augmente dans le serum
 - Moins d'effet si molécule peu liée
-

Liaison aux protéines et impact sur C° de drogue libre

- La fraction de la drogue non liée est la partie active de la drogue
 - Si hypo-albuminémie marquée, excès de la drogue non liée et risque de toxicité plus élevée
 - Effectif si céphalosporines
 - Peu de liaison aux protéines pour les aminosides (0-10%)
-

Impact sur le taux d'élimination est lié à la C° non liée

- Le taux d'élimination est lié à la C° non liée
- La clearance de la drogue augmente lorsque la liaison protéique diminue (plus de molécules non liées dans le plasma)
- D'autres facteurs interviennent:
 - Solubilité lipidique (affecte le degré de réabsorption tubulaire)
 - Degré d'extraction de la drogue pendant son passage au niveau du foie et des reins



Temps d'élimination

Elimination de la drogue

- Clearance d'une drogue = taux d'élimination x V_d
 - Elimination: foie et reins + ...
 - Elimination hépatique
 - dépend du flux sanguin hépatique et de la fraction de drogue extrait du sang pendant son passage dans le foie.
 - Réserve hépatique importante → nécessite insuffisance hépatique sévère
-

Elimination de la drogue

- Elimination rénale: fréquemment altérée aux USI (15-23%)

Variation de vitesse d'élimination chez patients USI

- Grandes variations individuelles

Entre patients aux soins intensifs avec fonction rénale normale comparé aux volontaires et aux patients moins sévèrement malades

- Créatinine affecté par âge, sexe, masse musculaire et status nutritionnel
 - Mauvaise corrélation avec fonction rénale
 - Grandes variations dans le temps pour un même patient
-

Implications cliniques: état instable

- Administration de liquides et transfusions fréquentes
 - Instabilité hémodynamique
 - Détérioration de la fonction rénale
-



Aminosides

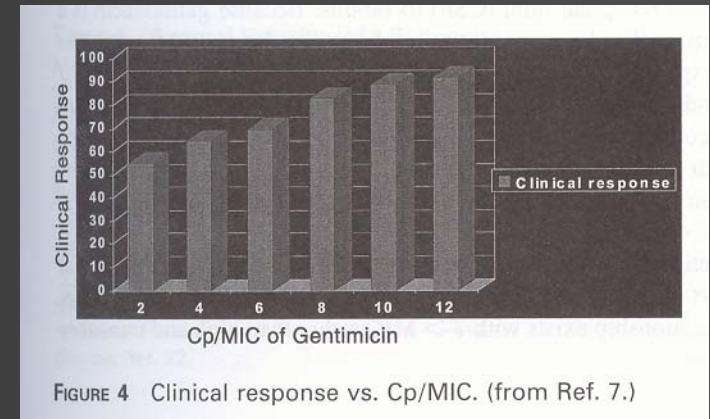


Pharmacocinétique des aminosides

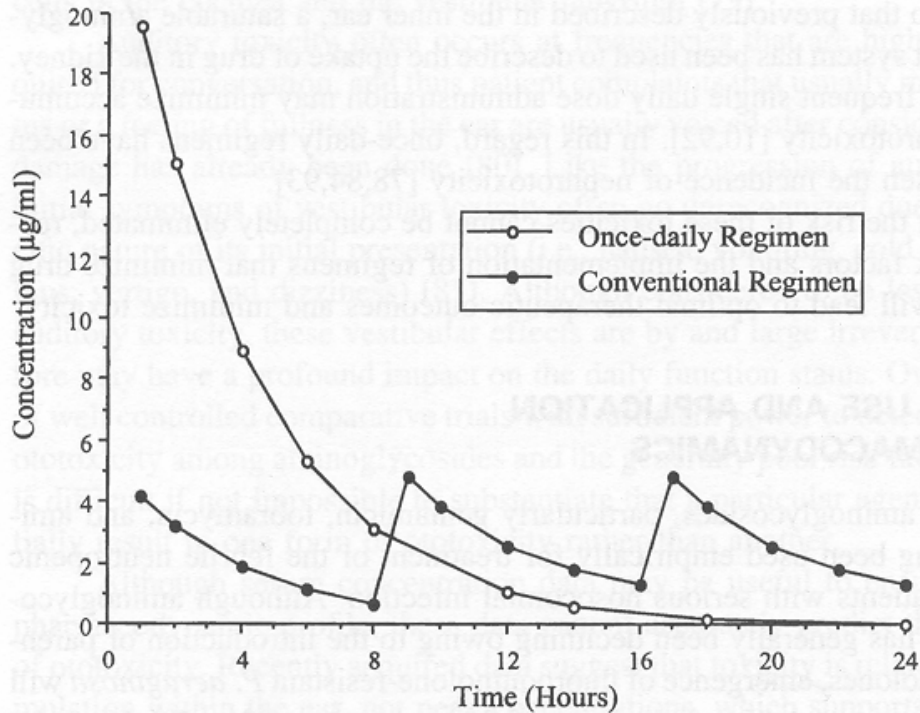
- Faiblement lié aux protéines → se distribue librement dans liquide interstitiel et extracellulaire
- Volume de distribution $\approx 25\%$ du poids corporel (= volume extracellulaire): 0.25-0.3 L/Kg
- C° dans bronchial, sputum, pleural, synovial fluid et bile: 20-50% des C° seriques
- Elimination essentiellement rénale (via filtration glomérulaire). $T_{1/2}$ si fn rénale $N= 2-3h$

Pharmacodynamique des aminosides

- Activité C° dépendante:
 - meilleur paramètre pic/CMI
 - optimale quand C° est 8-10 x CMI
- Effet post-antibiotique: dépendant également du pic
- Prévention du développement de résistance: quand pic/MIC ratio $> 8:1$ (Blaser AAC 1987; 31, 1054-1060)
- Index thérapeutique faible (oto et néphrotoxicité liées vallée et AUC)
- Importance d'obtenir des C° élevée au début du traitement chez patients avec sepsis à BGN



Rationale pour aminoside once a day



Avantages

- C_{max}/pic élevé:
 - Meilleure efficacité
 - PAE prolonge
- Peu d'accumulation:
 - Toxicité réduite

Aminosides once a day

- Once daily:
 - meilleure efficacité avec réduction de la toxicité
 - plusieurs méta-analyses mais jamais chez patients USI
-

Adaptation des doses d'aminosides en cas d'insuffisance rénale

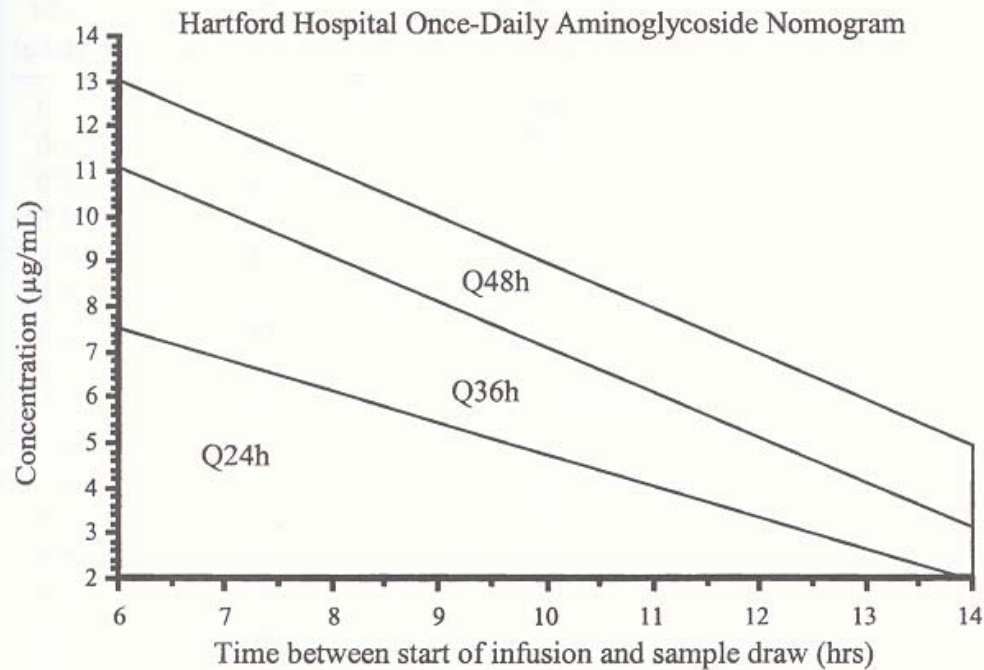


FIGURE 4 Once-daily aminoglycoside nomogram for the assessment of dosing interval using a 7 mg/kg dose of gentamicin or tobramycin. (From Ref. 78.)

Pharmacocinétiques chez USI

- Grandes variations individuelles chez patients USI
- Les paramètres pharmacocinétiques des aminosides chez le patients septique sont liés aux modifications pathophysiologiques du sepsis et des mesures thérapeutiques apportées

Altérations

- Du volume de distribution (détermine la 1ère dose)
 - De la vitesse d'élimination (détermine l'intervalle entre les doses)
-

Impact du sepsis sur le Vd

- Le Vd des aminosides est corrélé à la quantité de liquide extracellulaire
- Si augmentation du volume extracellulaire, augmentation du volume de distribution
- Ensemble des articles: $Vd \sim 0.5 \text{ L/Kg}$ (N: 0.25-0.3)
- Diminution du Vd avec amélioration du sepsis:
Vd: J1 0.53l/kg \rightarrow J7: 0.29 L/kg

Diminution du Vd reflète l'amélioration de la fuite microcapillaire avec réduction concomitante des oedèmes tissulaires

Paramètres affectant pharmacocinétique chez patients septiques

- Dose initiale standard non adéquate: genta ou tobra 2 mg/kg IV: Pic 5-6 $\mu\text{g/ml}$ atteint seulement chez 29-41% des patients USI
- Dose initiale d'amikacine: Taux adéquats dans x % des patients en sepsis sévère
- Large variabilité interindividuelle du V_d et Cl_{amik}

- Relation entre l'expansion du volume extracellulaire et l'intensité du sepsis
 - Marik: relation avec APACHE II score
 - Curtis: relation avec modification de l'extraction d'O₂
 - Lugo: relation avec le poids, % d'extraction d'oxygène et C° d'albumine

Le monitoring des aminosides permet d'évaluer la sévérité du sepsis (= mesure du volume extracellulaire!!)

Impact clinique de l'augmentation de volume de distribution

- Nécessité d'une dose de charge d'aminosides plus élevée
- Grande variation interindividuelle (même en tenant compte des différentes variables)
- Algorithmes Bayesiens?

Si APACHE II score > 20:
dose initiale 25mg/kg/j

C° max des aminosides

- Pour les aminosides données en 30 min, correspond à la C° 30-60 min après la fin de l'infusion
-

Temps de demi-vie d'élimination

■ Gentamicine

- T_{1/2} chez patients avec fonction rénale normale: 1.3-3.5h
- Patients chirurgicaux avec fn rénale N: 0.4-13.4h (moyenne: 2.2 ± 1.8 h)
- Patients USI chirurgicale avec fn rénale N: 3.4h (1.2-17.8)

! Créatinine utilisé comme paramètre de fonction rénale. Or variation selon âge, sexe, masse musculaire, état nutritionnel.

Variation de l'élimination des aminosides

- Volontaires sains: 80-90% liés aux modifications de la fonction rénale
 - Critically ill patients:
 - $\leq 50\%$ liés à modifications de la fn rénale
 - $> 50\%$ liées à modifications physiopathologiques associées au stress
-

Impact sur la clearance d'amikacine

■ Clearance d'amikacine

■ Clearance de créatinine

■ Utilisation de catécholamines: hautes doses compromettent le flux rénal à cause de leur effect alpha-adrénergique

■ PEEP: diminue la clearance des aminosides (par réduction de l'index cardiaque, du flux rénal et hépatique, et du taux de filtration glomérulaire)

50%

70%

Implications cliniques des variations pharmacocinétiques


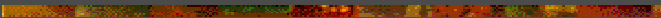
- Nomogrammes pour doses d'aminosides (suggérant fn rénale stable et V_d N) ne peuvent être appliqués aux patients USI
- A adapter aux dosages. Quid du dosage à 1 heure???
- Impact du monitoring serré des aminosides sur
 - Meilleure efficacité
 - Moindre toxicité



Les β -lactamines

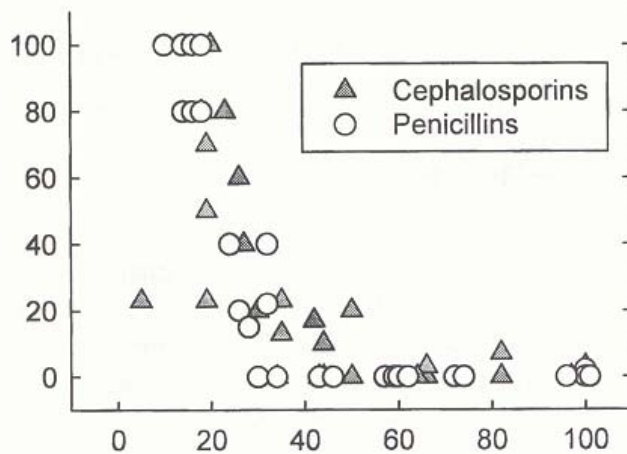
Pharmacocinétiques des b-lactames

- Modèle à 2 compartiments
 - Rapide distribution
 - Phase d'élimination
- Volume de distribution: $< 1\text{L/Kg}$ (range 0.15-0.24L/Kg) = restent dans le compartiment extracellulaire (qui représente 10-30% du volume des tissus)
- Clearance variable de 7-24 L/h
 - T_{1/2} pour pénicilline plus court (0.8-1.2) que pour céphalosporines (1.4-8h)
 - Élimination principalement rénale (sauf ceftriaxone et oxacilline)

- 
- Effet post-antibiotique: tous ont PAE sur cocci gram +
 - Liaison aux protéines: <70% pour la plupart (sauf ceftriaxone)
- 

B-lactames: T>CMI de 30-40%

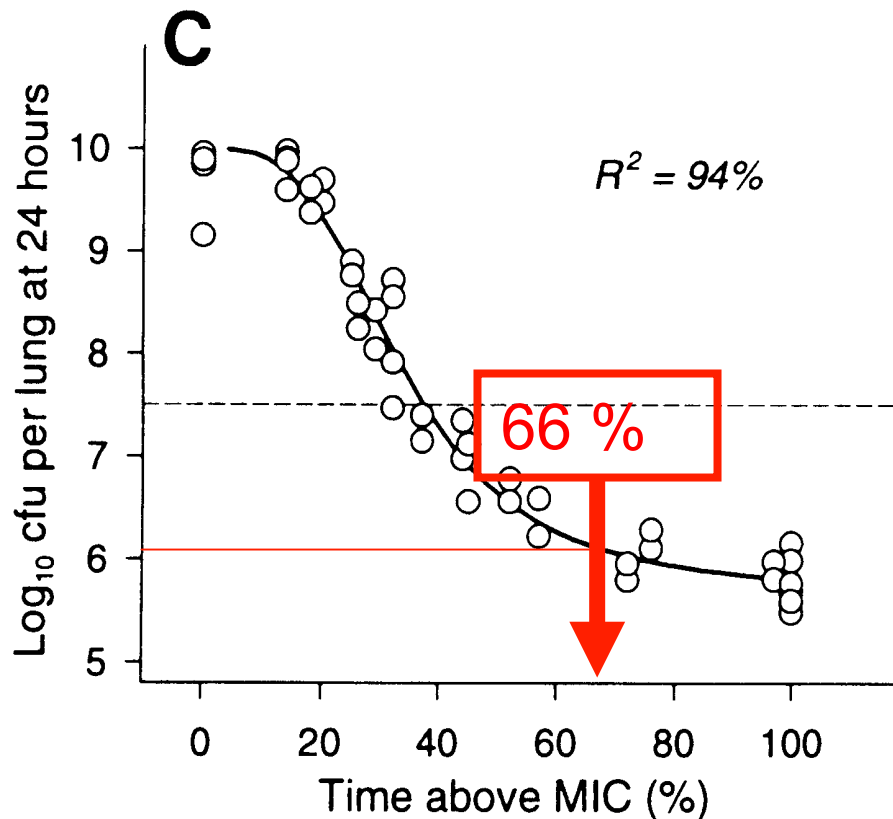
Survie



T>CMI

FIGURE 4 Relationship between the percentage of time serum levels of β -lactams exceed the MIC and survival in animal models infected with *S. pneumoniae*. (Data from Refs. 5, 30, and 70.)

T>MIC in difficult infections (Gr-) in animals



- cefotaxime
- neutropenic mice
- *K. pneumoniae*
- lung infection

T > CMI pour éradication bactériologique

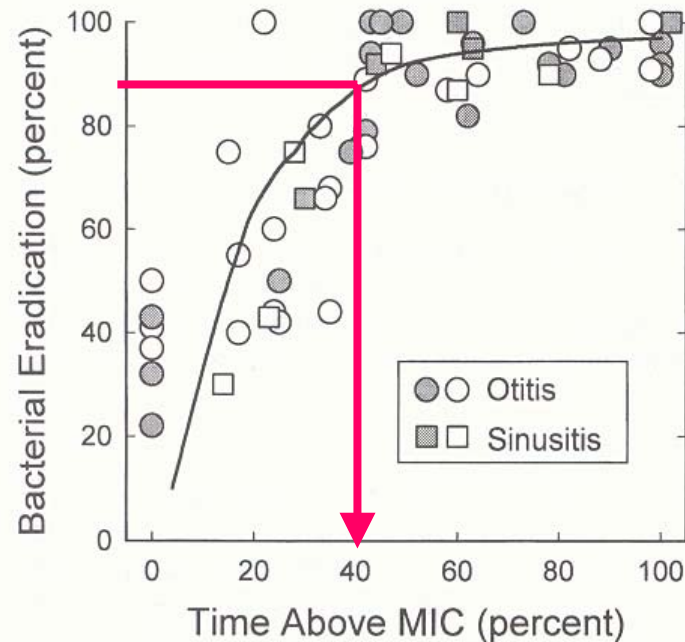


FIGURE 6 Relationship between time above MIC and bacteriological cure for various β -lactams against penicillin-susceptible (PSSP), penicillin-intermediate (PISP), and penicillin-resistant (PRSP) *S. pneumoniae* and *H. influenzae* in patients with acute otitis media and acute maxillary sinusitis. (Data from Refs. 25, 32, and 33.)

Importance MPC

Pharmacodynamique des b-lactames

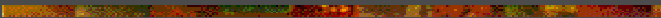
- $T > CMI$ (temps dépendant)
 - Saturation à C° de 4-5 x CMI
 - Effet liée à la durée de l'exposition:
 - Au moins $T > CMI$ pendant % du temps
 - Chez animaux neutropéniques (pas de défenses de l'hôte), $T > CMI$ pendant 100% du temps
 - Chez le patient en sepsis sévère: intérêt de $C^\circ > CMI$ pdt 100% du temps?
 - Recroissance des germes très rapidement après que $C^\circ < CMI$



■ T1/2 Ceftazidime

- Patients en ventilation mécanique avec fn rénale N: 1.6-5.2h (moyenne 3.0 ± 1.5)
- Volontaires: 1.6-2.0

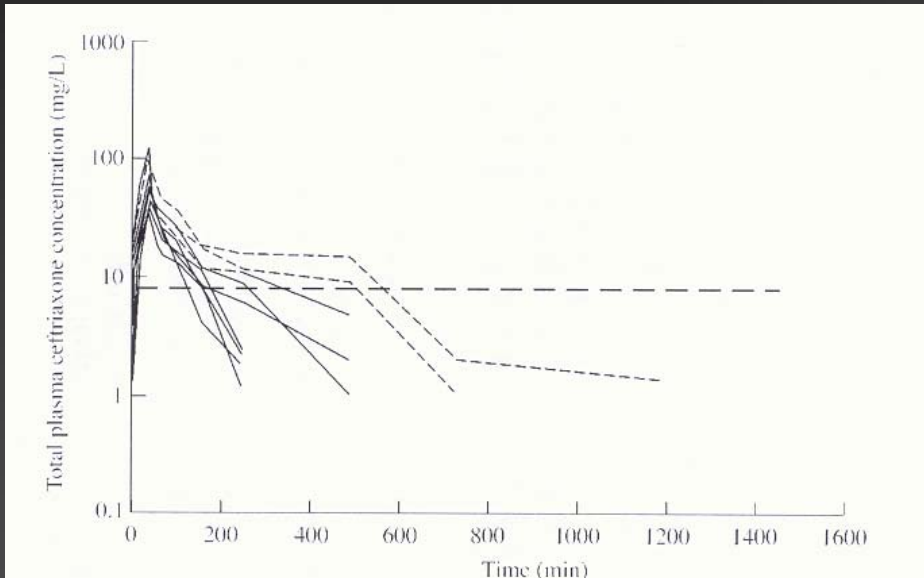
■ Ceftriaxone:

- Patients en ventilation mécanique avec fn rénale N: 5.3-13.7h (moyenne 9.3 ± 4.2)
 - Volontaires: 5-8.7h
- 

Ceftazidime

- Effet temps dépendant; pas d'PAE
 - Elimination essentiellement rénale 90% en 24h (filtration glomérulaire). Si altération de la fn rénale, augmentation of the terminal-phase elimination half-life ($T_{1/2}$ b)
-

Ceftriaxone chez critically ill patients



Quantité drogue libre

- 12 patients USI
- 2g x 1 IV;
- créatinine N (mais 9/12, diminution Cl créat: 41 ± 12)

À relire

Ceftazidime chez critically ill patients

- 15 patients USI:
 - 2g x 3 Iv.
 - Fonction rénale normale
 - APACHE II score: médiane 12 (6-24)

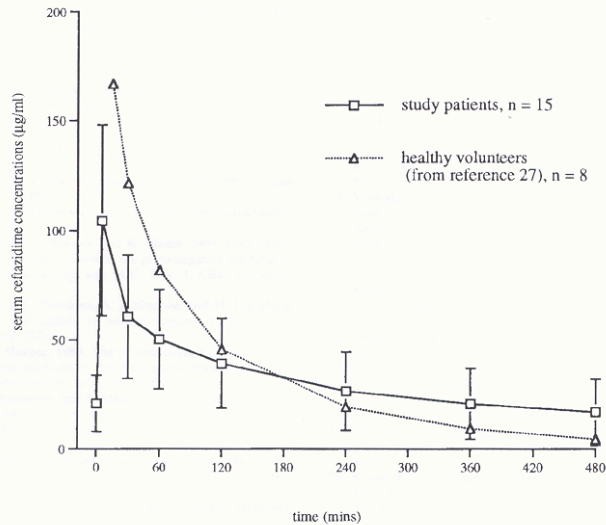


FIG. 5. Mean ceftazidime concentrations (after i.v. bolus) in study patients compared to those in healthy volunteers (27).

Ceftazidime chez critically ill patients

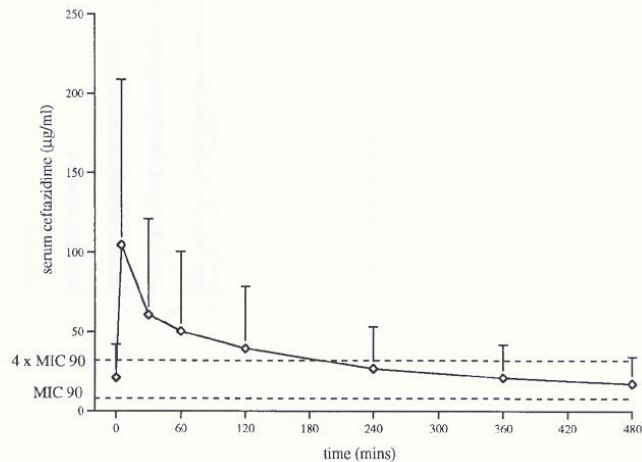


FIG. 1. Mean (SD) ceftazidime concentrations over an 8-h dosing interval ($n = 15$).

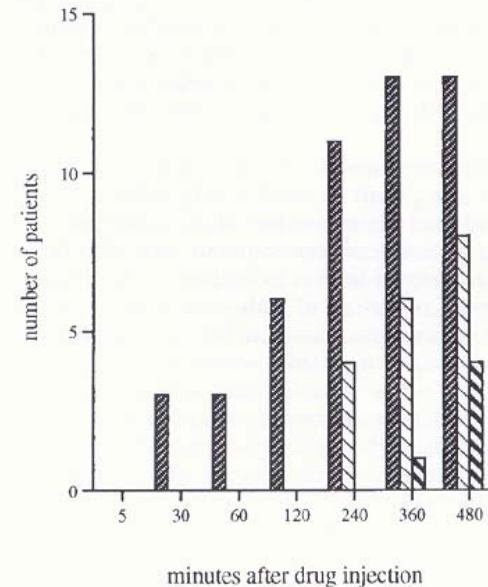


FIG. 2. Numbers of patients with serum ceftazidime concentrations below target levels. ▨, ceftazidime concentration of $<32 \mu\text{g/ml}$ (which is four times the MIC_{90} for *P. aeruginosa*); ▩, ceftazidime concentrations of $<16 \mu\text{g/ml}$ (which is four times the MIC_{90} for other gram-negative rods, including *E. cloacae*); ▤, ceftazidime concentrations of $<8 \mu\text{g/ml}$ (which is the MIC_{90} for *P. aeruginosa*). All patients had concentrations in serum greater than $4 \mu\text{g/ml}$ (MIC_{90} for *E. cloacae*).

Ceftazidime chez critically ill patients

- 10 patients USI
 - 2g x 3 IV
 - Fonction rénale N
 - APACHE II score: moyenne 18.5

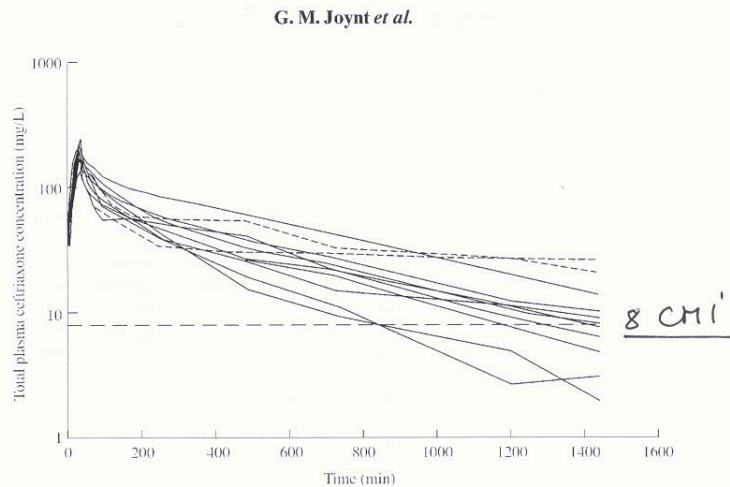


Figure 1. Total plasma ceftazidime concentrations of individual patients (logarithmic scale) over 24 h following iv administration. The curves drawn with a short-dashed (---) line represent the patients with renal failure. The long-dashed (—) line, representing the desired MIC, is at 8 mg/L.

Carbapenèmes

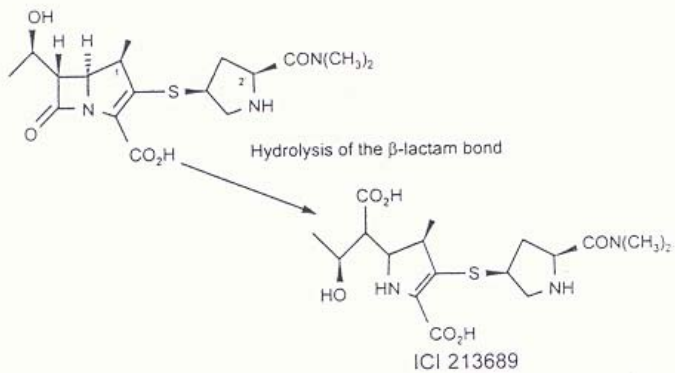


Fig. 1. The structure of meropenem and its open lactam metabolite, ICI 213689.

PK

- Liaison aux protéines: négligeable (<20%)
 - VD: plasma et liquide extracellulaire (0.25L/Kg)
 - 1g x 3: pic >100 vallée 0.25 mg/l
 - T>CMI: 33-40% (contre 50-60% pour les pénicillines et céphalosporines)
 - Selon C° obtenues à 4h, tous les pathogènes avec CMI <4 sont théoriquement adéquatement traités
 - Éliminé exclusivement par voie rénale (drogue principale et métabolite ICI 213689)
-

PK/PD

- Importance $T > CMI$ (au moins $4 \times CMI$) pendant au moins 40-50% du temps (vérifier)
 - $T_{1/2}$: 1h
 - Cl de meropenem excède le taux de filtration glomérulaire ($GFR \times 2$) \rightarrow 50% de la dose est soit métabolisé soit excrété par sécrétion tubulaire
 - Vérifier que bacterial killing increases with concentration et que a PAE contre BGN et cocci gram +
-

Meropenem chez patients en sepsis sévère

- Kitzes-Cohen Int J Antimicrob Agents 2002; 19, 105-110.

14 patients en sepsis sévère

- Clearance créat $>50\text{ml/min}$: 1g x 3 IV
 - Clearance créat $< 50\text{ml/min}$: 1g x 2 IV
 - Dosage après 48h (steady state)
-

Méropéném chez patients en sepsis sévère

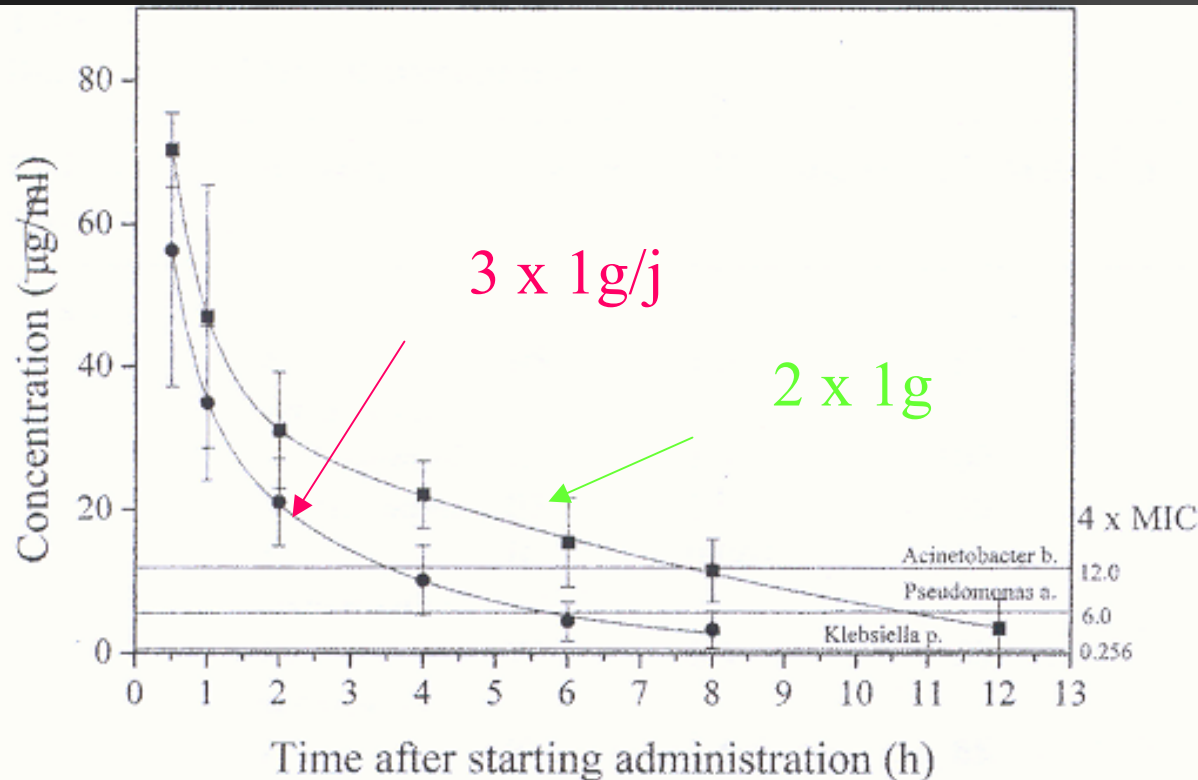

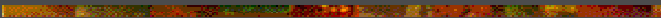


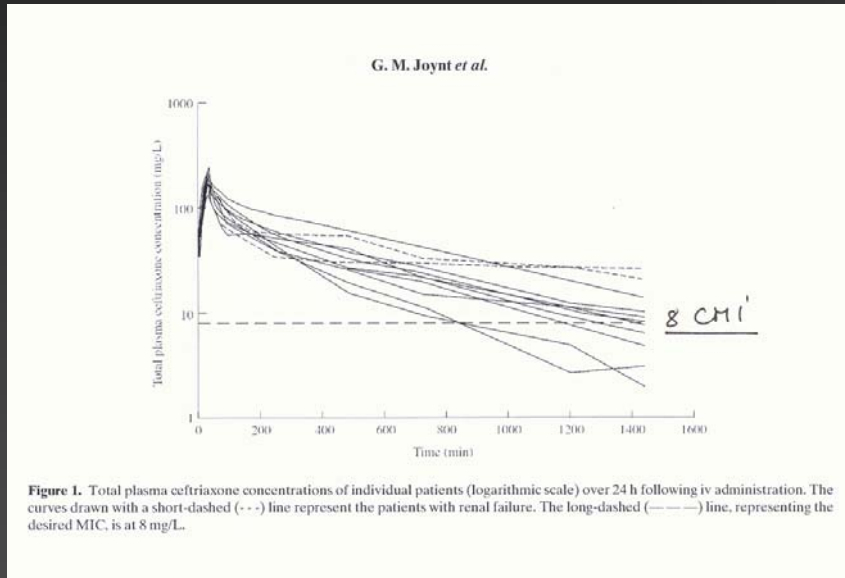
Fig. 1. Mean plasma concentration–time curves (and S.D.) of meropenem for patients receiving 2 g daily (■) and 3 g daily (●). The horizontal lines represent four times MIC of the various bacteria.

- 
- Stoppelaar JAC 1999; 43: 523-7. 8 pts avec Cl créat 85+/- 26 ont T>CMI pdt 52 + 22% du temps
 - Giles Crit Care Med 2000; 28, 632-637
 - 10 patients ICU: Vd: 0.35±0.10
- 



Perfusion continue

Intérêt des perfusions continues



2g x 3IV

1g puis 4g CI

Perfusion continue de b-lactames

- Etudes in vitro et animales: efficacité équivalente ou supérieure de la perfusion continue par rapport à discontinu pour moindre dose totale
 - CI: $T > 100\%$ du temps pour moindre dose quotidienne
-

Pharmacocinétique de la perfusion continue

- Dose de charge: pour obtenir rapidement les C° sanguines efficaces (remplir le volume de distribution)
= concentration désirée x volume de distribution
- Dose de maintenance: pour maintenir un taux constant (compenser l'élimination)
= concentration désirée x clearance

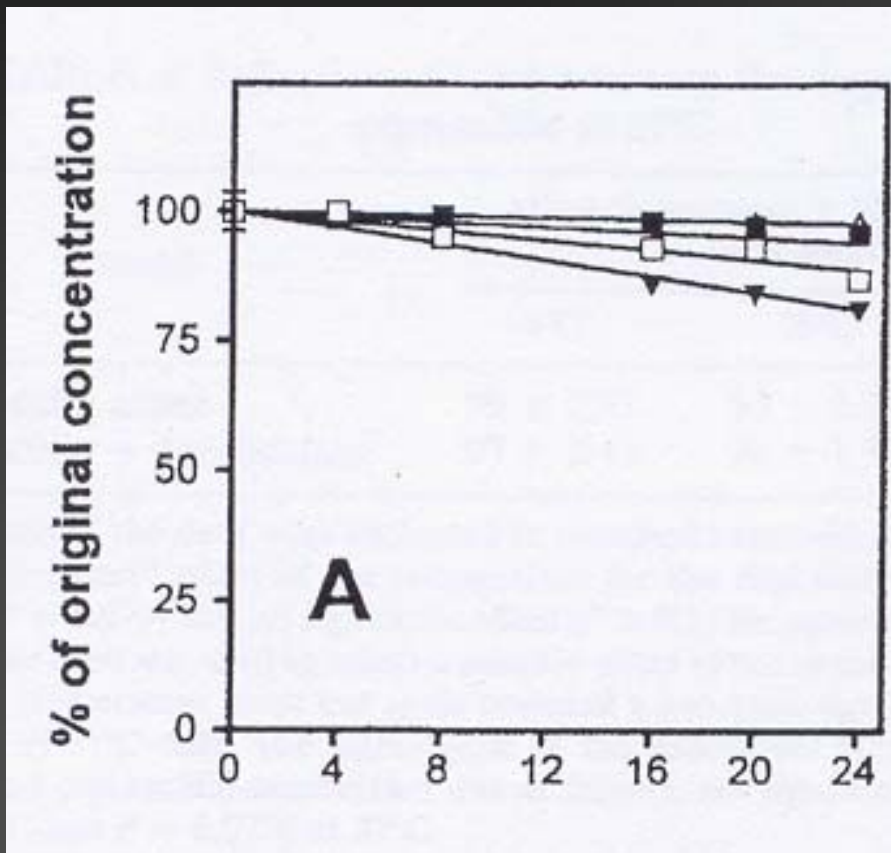
Inconvénients des perfusions continues

- Mobilise 1 voie d'accès IV
 - Compatibilité entre les molécules
 - Prix des pompes à perfusion continue
-

Intérêt

- Infection non life-threatening:
 - T>CMI: 50% est suffisant
 - Difficult-to-treat organisms
 - T>CMI: 100%??
-

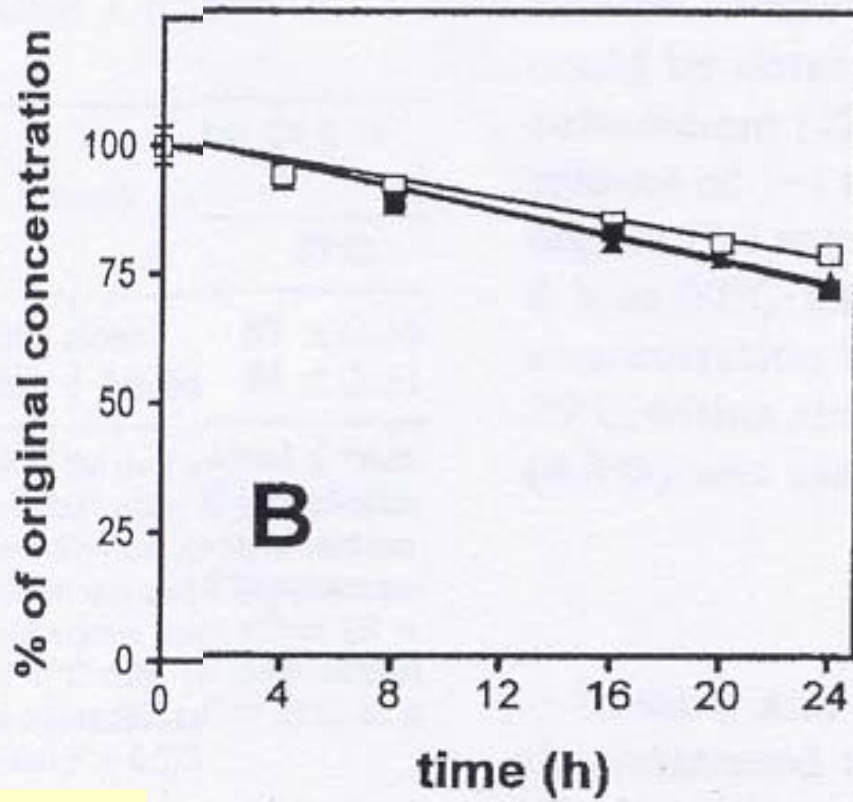
Stabilité des antibiotiques à 37°C



Aztréonam
Pipéracilline
Pipéracilline-tazobactam
Mezlocillin

= excellente stabilité
d'aztréonam et pipé (tazo)

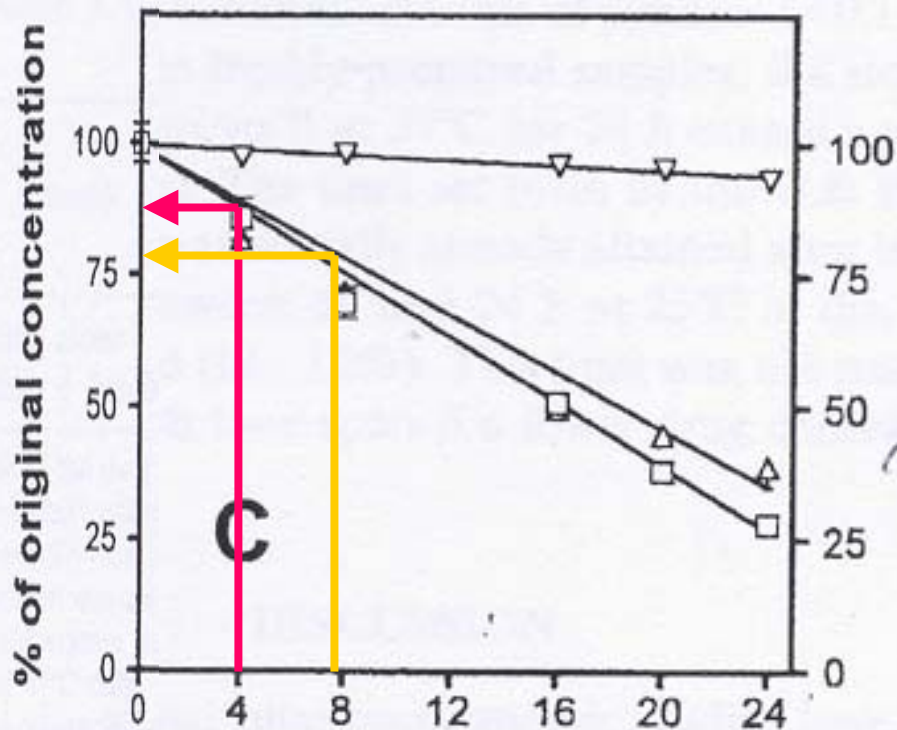
Stabilité des antibiotiques à 37°C



Céfépime
ceftazidime

**A ne pas utiliser en perfusion
Continue >24heures si T°>25°C**

Stabilité des antibiotiques à 37°C



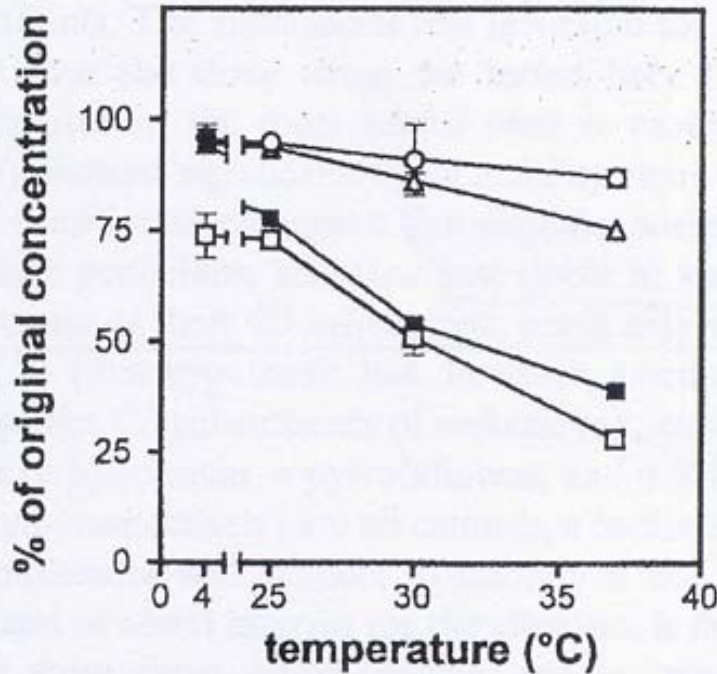
Faropénem

Méropénem
Imipénem

Ne pas utiliser en perfusion continue de 24h

Stabilité des antibiotiques

Après 24 heures d'incubation



Pipéracilline
Céfépime

Méropénem
imipénem

Dégradation de la ceftazidime: libération de pyridine

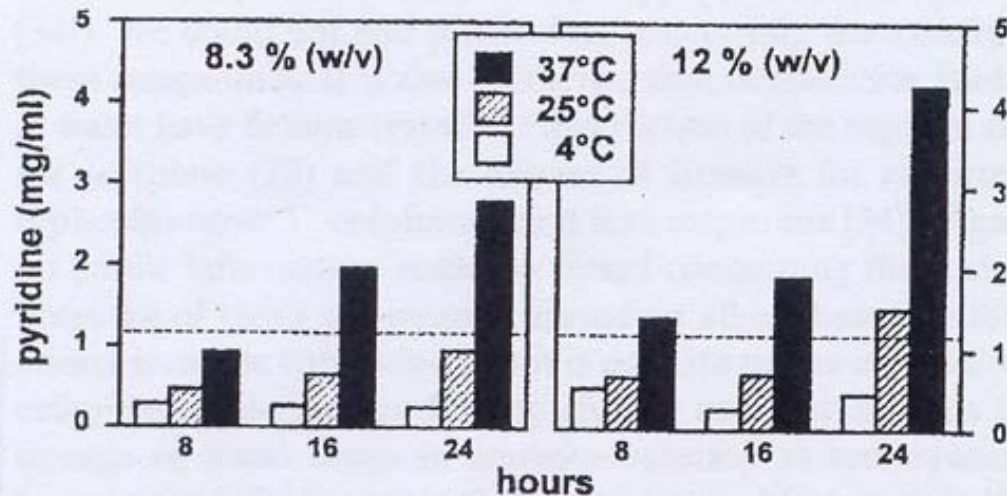


FIG. 3. Release of pyridine from ceftazidime upon incubation at 4°C (□), 25°C (▨), and 37°C (■) at two different initial concentrations (left panel, 8.3% [wt/vol]; right panel, 12% [wt/vol]). Freshly prepared samples contained <0.1 mg of pyridine/ml. The dotted line indicates the upper limit allowed for pyridine content in ceftazidime solutions according to the U.S. Pharmacopeia (39).

Dégradation de la céfépime

- Si maintenu à $>30^{\circ}\text{C}$ pour >12 heures
 - Important changement de couleur (produits de dégradation non identifiés)
 - Augmentation importante du pH

Ne pas utiliser de perfusion continue de ceftazidime ou céfépime avec stockage à $>25^{\circ}\text{C}$ pendant plus de quelques heures

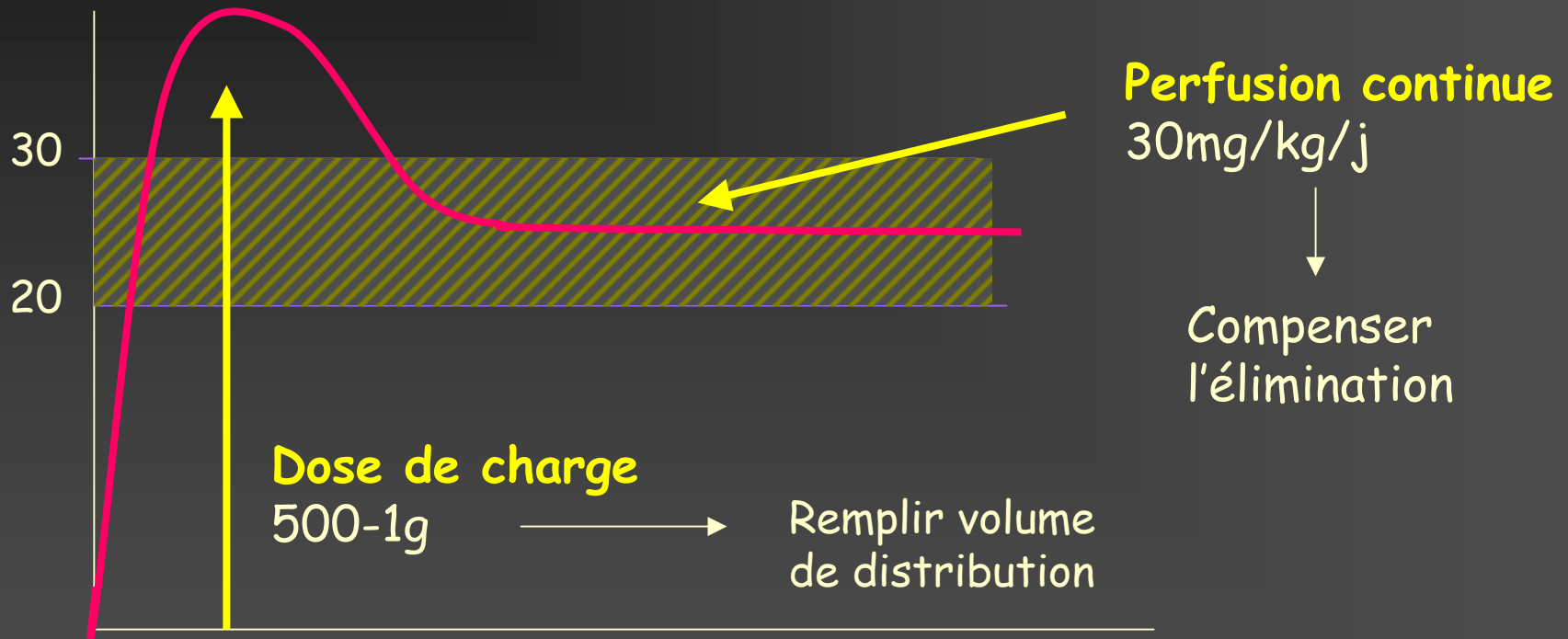


Perfusion continue de
~~vancomycine:~~
avantages et inconvénients

Perfusion continue de vancomycine: arguments théoriques

- Meilleure efficacité:
 - augmentation de $T > CMI$
 - Meilleure diffusion tissulaire (LCR, poumons...)??
 - Facilité d'administration et de dosage
 - Diminution du coût
 - Prévention de l'émergence de résistance
-

Perfusion continue de vancomycine



Pénétration tissulaire

■ Poumons:

- Pneumonies à MRSA: fréquentes de mortalité importante (50%)
- Diffusion modérée de la vancomycine dans les poumons

■ LCR

- C° quasi non détectables dans LCR en cas de méninges non enflammées
 - C° augmente dans méningite
-

Pénétration tissulaire de la vancomycine IV

Body fluid	dose	Time to sample	Mean C° ($\mu\text{g/ml}$)
CSF	40mg/kg/d	2h	~0 (noninflamed meninges)
Pericardial fluid	500mg	1.5-5.5 h	0-10 0.6-5.5 (méningite)
Lung	1g	6h	1.3
Synovial fluid	500mg	1h	5.7
Bile	500mg	1h	3.1
Urine	500mg	1h	30-90



Pénétration de la vancomycine
dans le LCR (perfusion continue)

Pénétration dans le LCR si continu

- 13 méningites à Staph traitées par vanco continu.
C° dans LCR après 48h de 1-4 µg/ml

Barois Presse Méd 1986; 36, 1805-1808

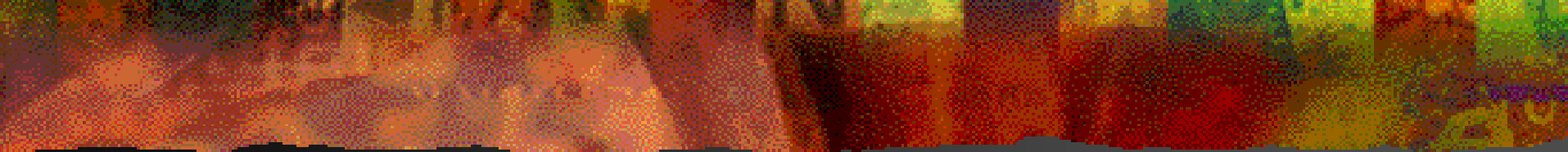
- 8 adultes avec méningite post-opératoire
 - Perfusion continue de vancomycine 50mg/kg/j
 - Après 48h de traitement: C° stable: 4 – 7 µg/ml dans LCR

Brinquin Presse Med 1993; 22: 1815-1817

- 13 patients USI en ventilation mécanique traités par vancomycine en perfusion continue
 - Dose de charge 15mg/kg puis 50-60mg/kg/j (taux 20-30)
 - Patients avec méningite (7): C° LCR 5.7-19.0 (ratio LCR/sg: 48%)
 - Patients sans méningite (6): C° LCR 2.4-4.9 (ratio

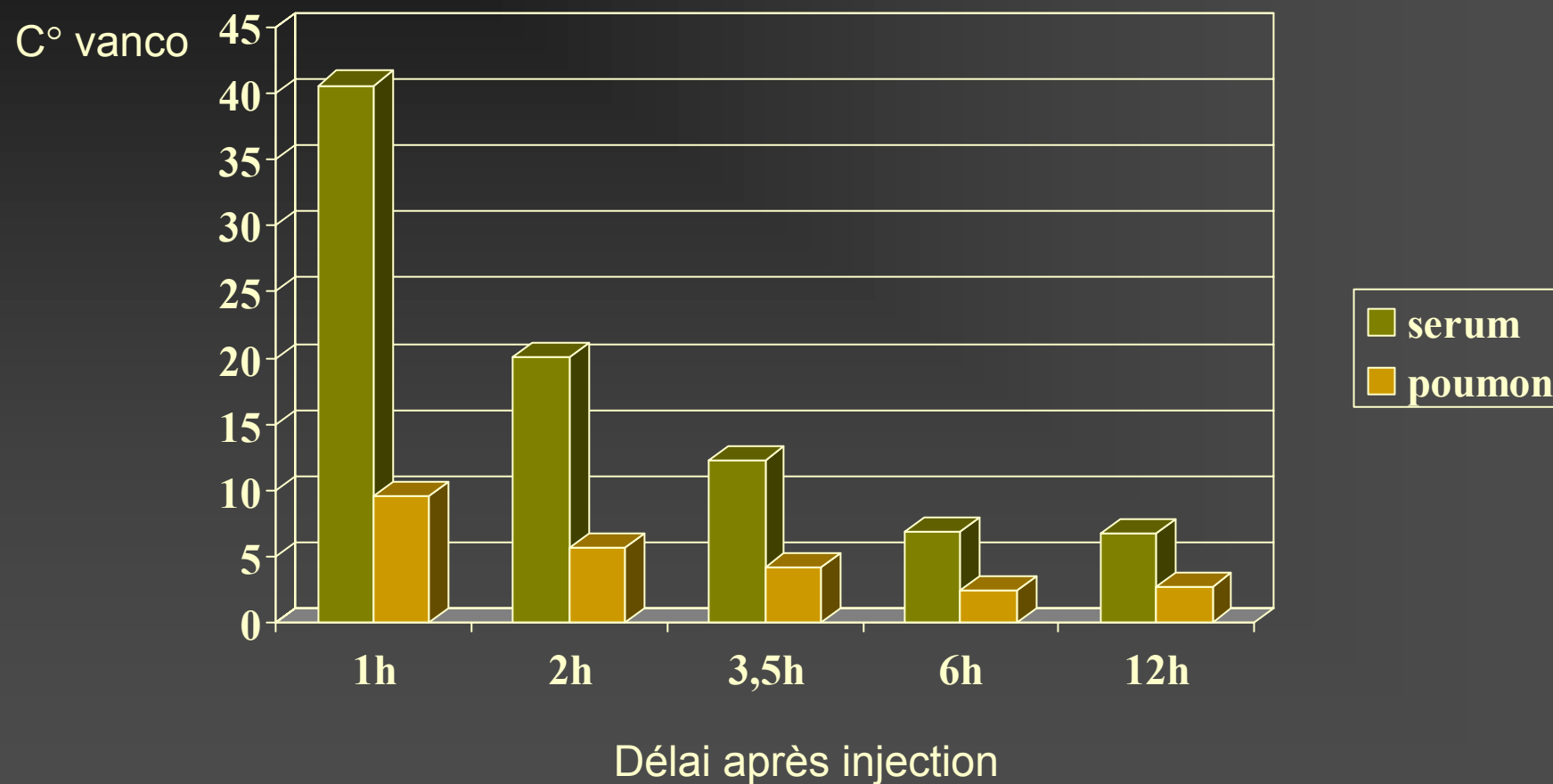
Vanco continu dans méningite

- Mécanisme de pénétration de la vancomycine dans LCR inconnu
 - Pas d'étude comparant la pénétration dans le LCR selon les 2 modes d'administration
 - Taux LCR > CMI si perfusion continue
-



Pénétration de la vancomycine
dans les poumons (perfusion
continue)

Pénétration de la vancomycine dans le tissu pulmonaire (1gIV intermittent)



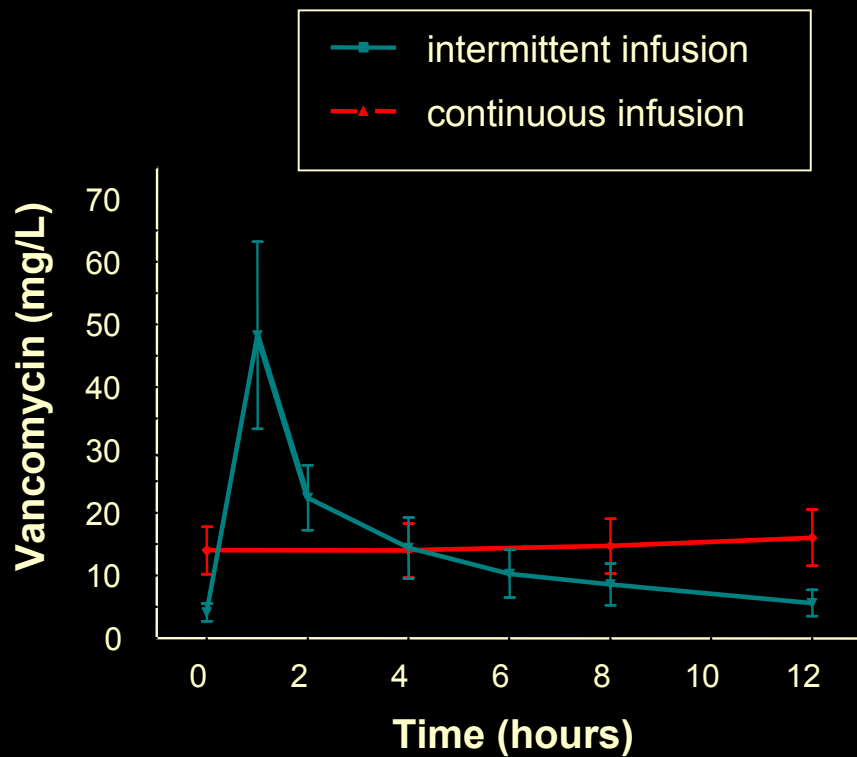
Pénétration de vanco dans le poumon

- Cruciani: taux de pénétration: 20-30% serum
 - $C^{\circ} < CMI$ après 2 heures
- Pénétration dans ELF (alveolar epithelium lining fluid): 15%

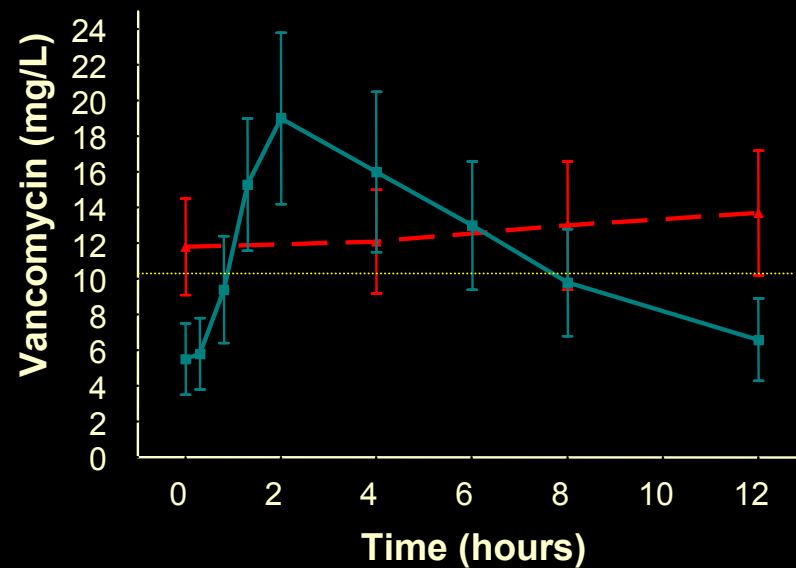
Lamer AAC 1993; 37, 281-286

Pénétration dans le liquide pleural: comparaison continu vs intermittent

- 16 patients après lobectomie ou pneumectomie
- Drain pleural en aspiration
- Comparaison vanco
 - Perfusion continue: 500 mg puis 30mg/kg
 - Perfusion intermittente 15mg/kg x 2



Serum



Liquide pleural

AUC dans le serum : 172 ± 40 vs 178 ± 52

AUC dans le liquide pleural: 145 ± 35 vs 152 ± 37

AUC pleural/serum: 0.88 vs 0.86

NS



Vancomycine en perfusion continue: expérience clinique

Perfusion continue vs intermittente de vancomycine dans les infections staphylococciques sévères

- 119 patients avec infections sévères à staph oxa-R (80% MRSA) (bactériémie 35%, BPN 45%)
- Etude multicentrique (10 centres de soins intensifs en 36 mois) randomisée comparant
 - perfusion continue (CI): objectif C° 20-25
 - Perfusion intermittente (II): objectif vallée 10-15
- Comparaison de l'évolution clinique, microbiologique, effets secondaires, PK, facilité d'administration, ajustement et coût

Réponse clinique et microbiologique

Efficacy

II (n=58)

CI (n=61)

Day 5 microbiologic evaluation

No (%) with no pathogen

30 (52)

28(46)

No (%) with Staph. Infections

24(41)

24(39)

No (%) of infections with other sp.
9(15)

4(7)

No (%) of treatment failure at

Day 10

15(26)

13(21)

End of treatment

11(19)

13(21)

No (%) of infection-related deaths at

Day 10

7(12)

5(8)

End of treatment

7(12)

6(10)

Overall no (%) of deaths at

Day 10

7(12)

5(8)

End of treatment

7(12)

11(18)

In intensive care

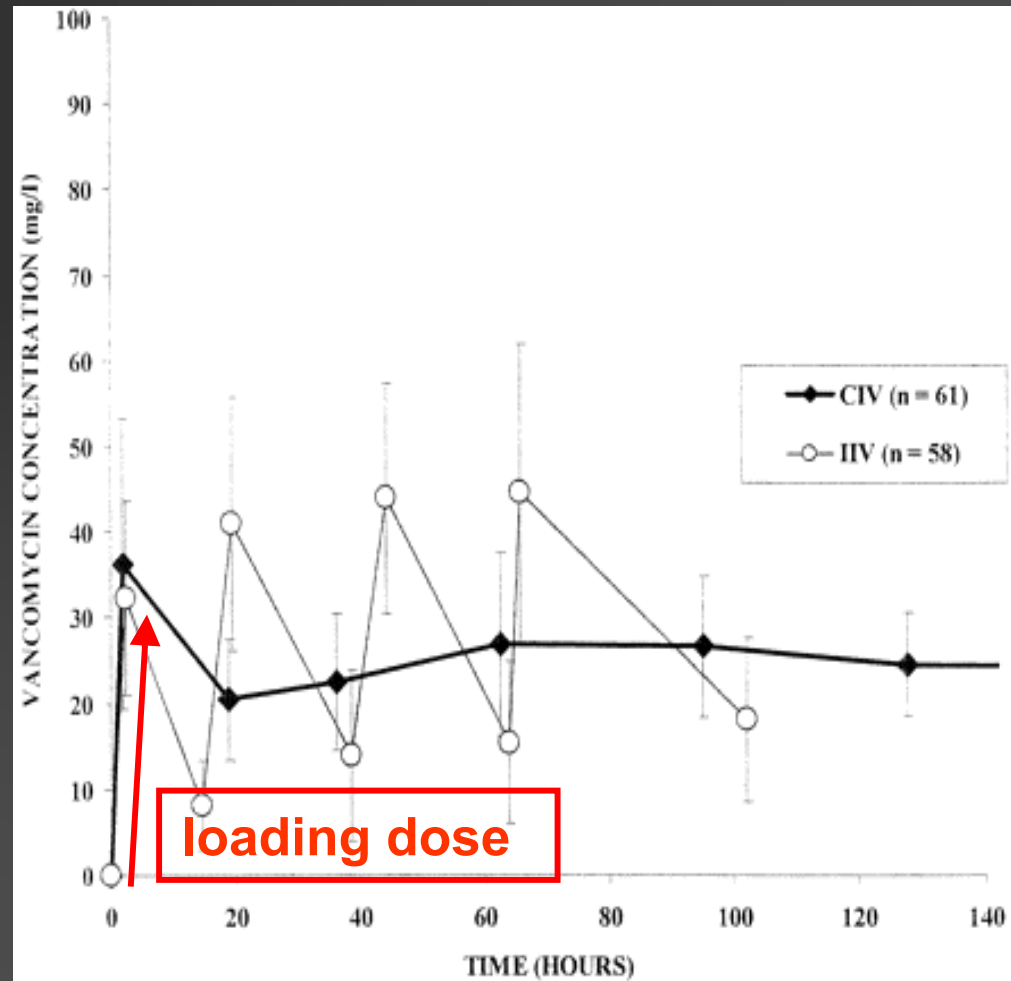
19(33)

21(37)

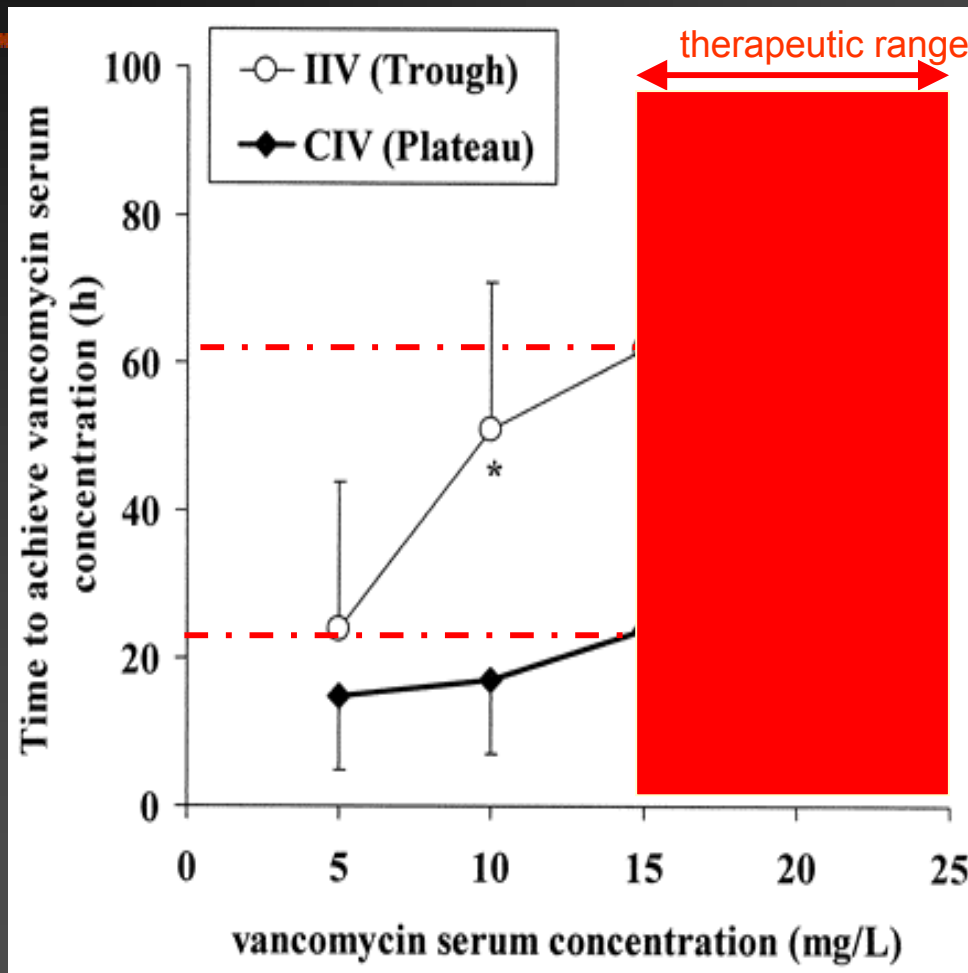
NS

Variations de C° selon le temps

- AUC comparables
- Moins de variation de AUC et dose quotidienne si perf continue



Délai pour atteindre objectif de concentration



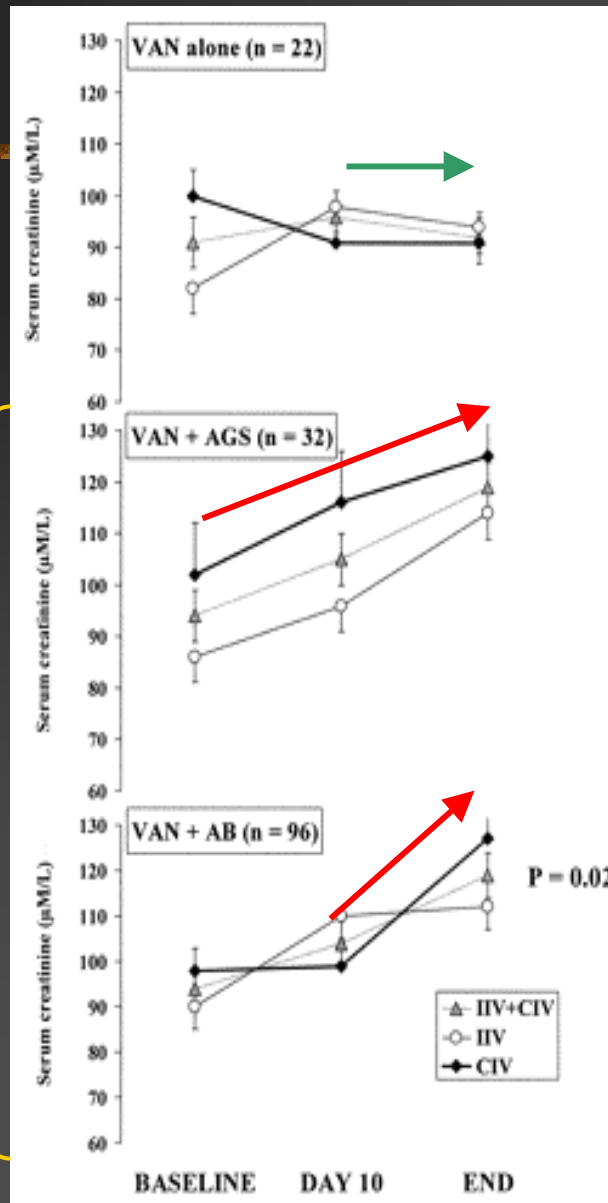
Monitoring et ajustements de traitements

- Moins de dosage demandés si CI:
 - 7.7 ± 2.2 (CI) vs 11.8 ± 3.9 (II) $p=0.029$
 - NS si seulement vallée en cas de II
 - Monitoring demandé dans le cadre de l'étude > pratique courante
- Variabilité dans AUC 24h/10j ($\text{mg}^2/\text{l}^2/\text{h}^2$):
 - 14.6 (CI) vs 53.9 (II) $p=0.026$
- Dose quotidienne: similaire (un peu moindre si CI)
- Coût réduit (-23%) surtout lié à dose quotidienne un peu réduite et dosages moins nombreux si CI

Toxicité: insuffisance rénale

Serum creatinine

Multivariant analysis:
severe,
uncontrolled
infections



Wysocki et al. AAC
2001, 2460-7

Conclusions de cette étude

- Résultats cliniques et microbiologiques similaires
- Pas de différence de toxicité (nephrotoxicité)
- Concentrations désirées sont acquises plus rapidement. Moins de variations, moins de dosages
- Prix légèrement diminué


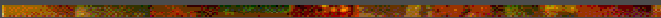
Arguments pour et contre perfusions continues de vancomycine

POUR

- Moins de risque de sous-dosage
- 1 seul dosage, peut se faire n'importe quand
- Facile à adapter
- Facilité pour nursing
- Moins cher (?)
- Toxicité non augmentée
- Stable pdt 24h après dilution??
- Efficacité augmentée?, au moins identique

CONTRE

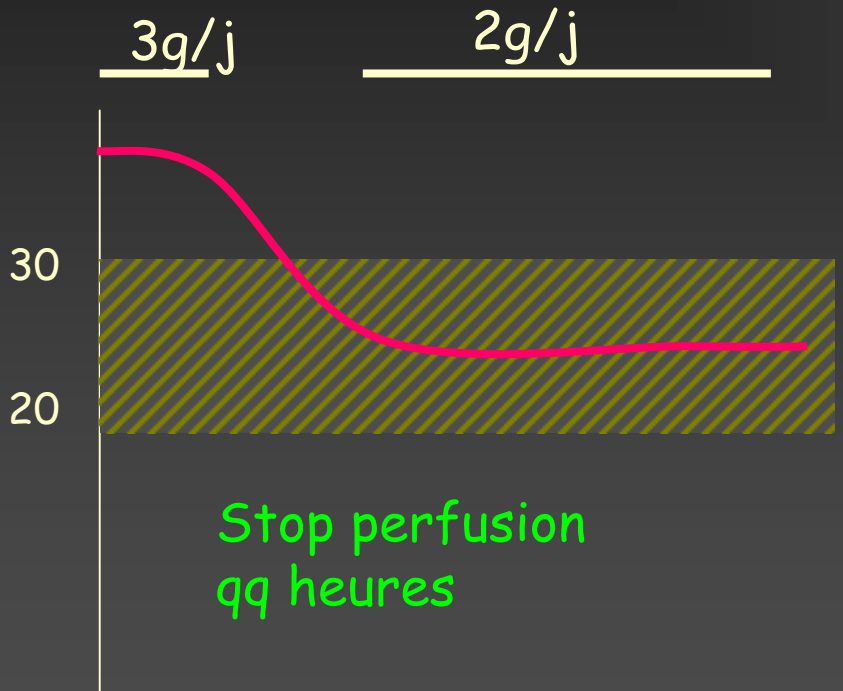
- Peu de données cliniques
- Nécessité de pompe
- Mobilise une voie de perfusion → nécessité de cathéter centraux multivoies
- Phlébite si perfusions périphériques
- Compatibilité avec autres drogues

- 
- CI résulte en une diminution du risque de toxicité et réduit le risque de sous-dosage et d'échec de traitement
 - Moins de variabilité de C°
 - C° efficaces atteintes plus rapidement
- 

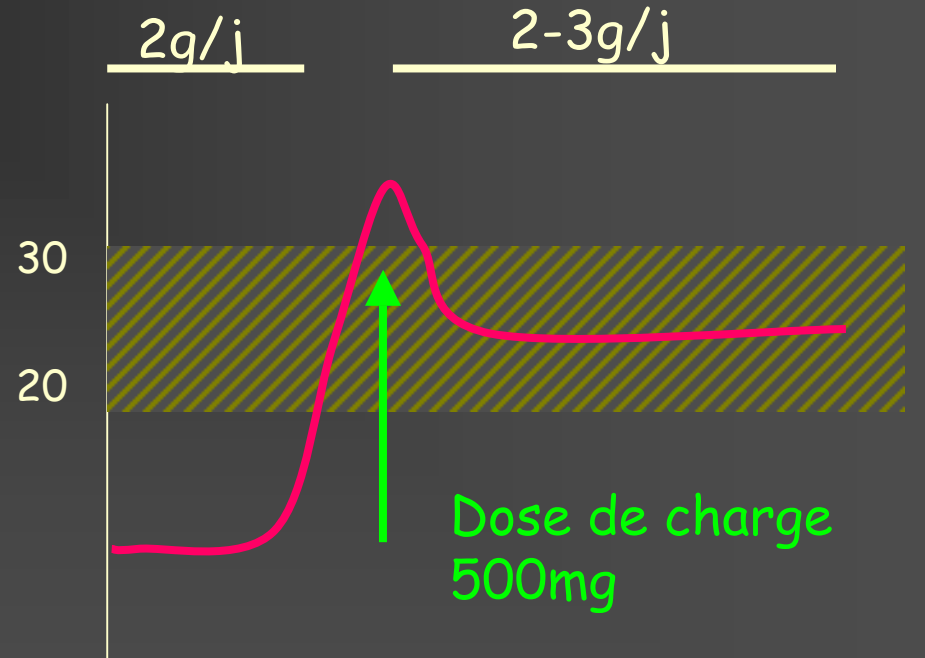


Comment adapter les doses de
vancomycine (perfusion
continue)?

C° trop élevées



C° trop basses



Volumes de distribution

■ Gentamycine et tobramicine

- Volontaires: 0.20-0.25l/kg
- Patients chirurgicaux: 0.06-0.63 (moyenne 0.20)
- Patients USI chirurgicaux: 0.34 ± 0.12
- critically ill surgical patients: 0.36 ± 0.10
- Patients traumatisés: 0.36 ± 0.10 (cérébraux: 0.27 ± 0.04 ; multiple trauma 0.38 ± 0.10)

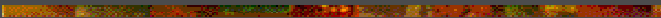
= 36-70% de plus que chez volontaires. Expansion du compartiment extracellulaire par administration de cristalloïdes et sequestration liquide lié au sepsis ou au traumatisme



■ T1/2 Ceftazidime

- Patients en ventilation mécanique avec fn rénale N: 1.6-5.2h (moyenne 3.0 ± 1.5)
- Volontaires: 1.6-2.0

■ Ceftriaxone:

- Patients en ventilation mécanique avec fn rénale N: 5.3-13.7h (moyenne 9.3 ± 4.2)
 - Volontaires: 5-8.7h
- 

Importance de la dose de charge

- Ceftriaxone:
 - >90% lié aux protéines
 - Pas d'PAE et recroissance dès que $C^{\circ} < CMI$
 - Résistance aux Abio dès que $C^{\circ} \text{ Abio} < CMI$ pour $>1/2$ intervalle entre les doses
 - 12 pts aux USI (7 en choc septique).
 - Clearance de ceftriaxone augmentée de 100% (par augmentation de la portion non liée aux protéines)
 - Vd augmenté de 90%
- 3 patients ont C° suboptimales de ceftriaxone (plus si on considère C° antibio non lié aux protéines)

Volumes de distribution

■ Gentamycine et tobramicine

- Volontaires: 0.20-0.25l/kg
- Patients chirurgicaux: 0.06-0.63 (moyenne 0.20)
- Patients USI chirurgicaux: 0.34 ± 0.12
- critically ill surgical patients: 0.36 ± 0.10
- Patients traumatisés: 0.36 ± 0.10 (cérébraux: 0.27 ± 0.04 ; multiple trauma 0.38 ± 0.10)

= 36-70% de plus que chez volontaires. Expansion du compartiment extracellulaire par administration de cristalloïdes et sequestration liquide lié au sepsis ou au traumatisme



■ T1/2 Ceftazidime

- Patients en ventilation mécanique avec fn rénale N: 1.6-5.2h (moyenne 3.0 ± 1.5)
- Volontaires: 1.6-2.0

■ Ceftriaxone:

- Patients en ventilation mécanique avec fn rénale N: 5.3-13.7h (moyenne 9.3 ± 4.2)
 - Volontaires: 5-8.7h
- 