Comment optimiser la prescription des aminosides et de la daptomycine?

Professeur Dominique Breilh

Laboratoire de Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique
INSERM U1034 Université BORDEAUX SEGALEN
Pharmacie Hôpital Haut-Lévêque Groupe Hospitalier Sud CHU de Bordeaux

« L'endocardite dans tous ses états » 2nde édition BORDEAUX 28 juin 2011

Propriétés et paramètres PK/PD

Modélisation de l'effet PK/PD	Familles antibiotiques	Objectif de la réussite du traitement	Paramètres PK/PD utilisés pour optimiser
Effet CONCENTRATION DEPENDANT Effet post-antibiotique modéré à prolongé	**Aminosides** **Daptomycine** Fluoroquinolones Kétolides	AUGMENTER LES CONCENTRATIONS Augmentation des doses Dose unique journalière	**AUC/CMI (AUIC)** **Cmax/CMI (QI)**
Effet TEMPS DEPENDANT Effet post-antibiotique minimal	TOUTES les β Lactamines Carbapénèmes	AUGMENTATION DE LA DUREE DE L'EXPOSITION Rapprocher les administrations ou perfusion continue	Temps(%) > CMI AUC/CMI
Effet TEMPS DEPENDANT Effet post-antibiotique modéré à prolongé	Azithromycine Clindamycine Glycopeptides Linezolide Macrolides Tétracycline	AUGMENTER LA QUANTITE Rapprocher les administrations ou perfusion continue Choix d'un AB a demi-vie longue	AUC/CMI Et Temps > CMI

Bon usage et aminosides : des difficultés (1)

- **Suivis de recommandations :**
  - Doses : 40-60% (sous dosages fréquents >80%)
  - Rythme d'administration : 50-60%
  - Suivi des concentrations : 10-50%
  - Durée du traitement : 50-60% (trop longue >80%)
- Facteurs indépendants à un traitement approprié :
  - Hospitalisation du patient dans un service de réanimation
  - Infections polymicrobiennes
  - Intervention d'une équipe pour assurer le bon usage
- Évaluation des interventions :
  - Prescriptions modifiées : 32% des cas
  - Prescriptions appropriées : de 50% à 73% (P = 0.01)
  - Durée moyenne de traitement : de 6 jours à 4 jours (P = 0.0002)
  - Suivi des concentrations adapté : de 40% à 60% (P = 0.05)

Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team
Jean-Ralph Zahar et al. J. Antimicrob. Chemother. (2006) 58 (3): 651-656.

Optimisation de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie (1)

- **Bactéricidie concentration dépendante** : quotient inhibiteur cible QI = Cmax/CMI au moins > 4, **succès 90% pour un QI compris entre 8 et 10.**

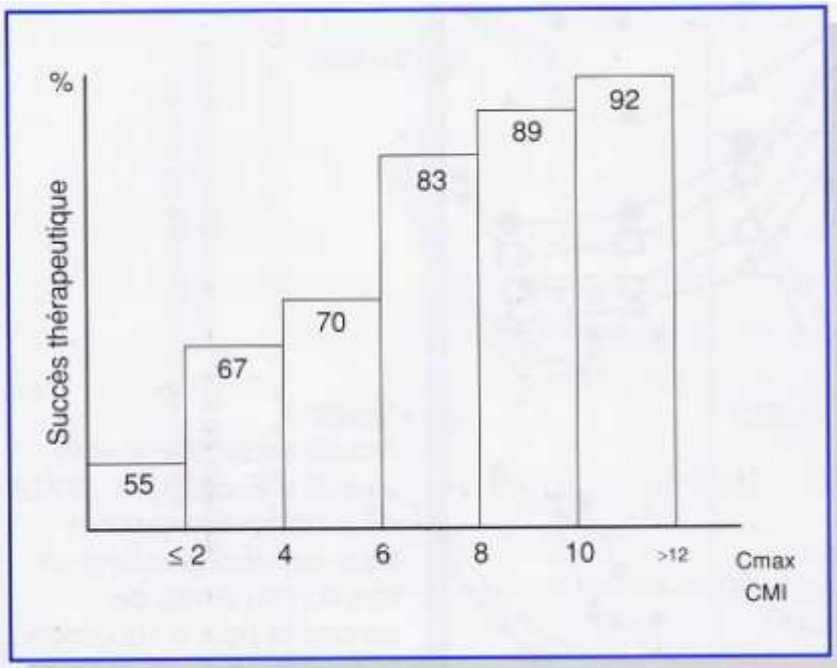


Figure 4
Relation entre le rapport Pic plasmatique/CMI $\left(\frac{Cmax}{CMI}\right)$ et le pourcentage de succès thérapeutique observé sur une série de 236 patients traités pour infection grave à BGN par une association aminoside +ß lactamine. D'après Moore, 1987.

Optimisation de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie (2)

- **Importance d'une concentration maximale élevée.**

  - risque +++ de mutants résistants, CPM (concentration prévenant les mutations) nécessite QI > 8-10.

- **Existence d'une résistance adaptative (effet de première dose) : Augmentation dès la deuxième dose de la valeur de la CMI et réduction de la vitesse de bactéricidie.**

  - down regulation entre l'aminoside et sa cible ribosomale chez les bactéries survivantes après la 1ère dose d'aminoside. Implique Pyocyanique et E. Coli

- **La première dose est donc déterminante et doit être d'emblée élevée :**

  - 21% de décès *vs.* 2,4% (p<0,01) sur une série de 89 septicémies à BGN quand le pic d'aminosides n'était pas d'emblée dans la zone thérapeutique

  - 10% de décès *vs.* 0% (p<0,01) sur 118 patients septiques de réanimation selon pic amikacine < ou > à 40 mg/L

Arguments PK en faveurs de la DUJ ? (1)

- **Pénétration tissulaire favorisée par des doses élevées (fonction du gradient de concentrations)**

- **Variabilité au niveau du volume apparent de distribution**
- Variabilité du volume apparent de distribution fonction du score Apache II : Vd = 0.02 APAII + 0.14 (r = 0.70 et *P* < 0.001)

Figure 17
Influence du mode d'administration sur la pénétration pulmonaire de la gentamicine (d'après Petitjean, 1983 et Nicolas, 1993)

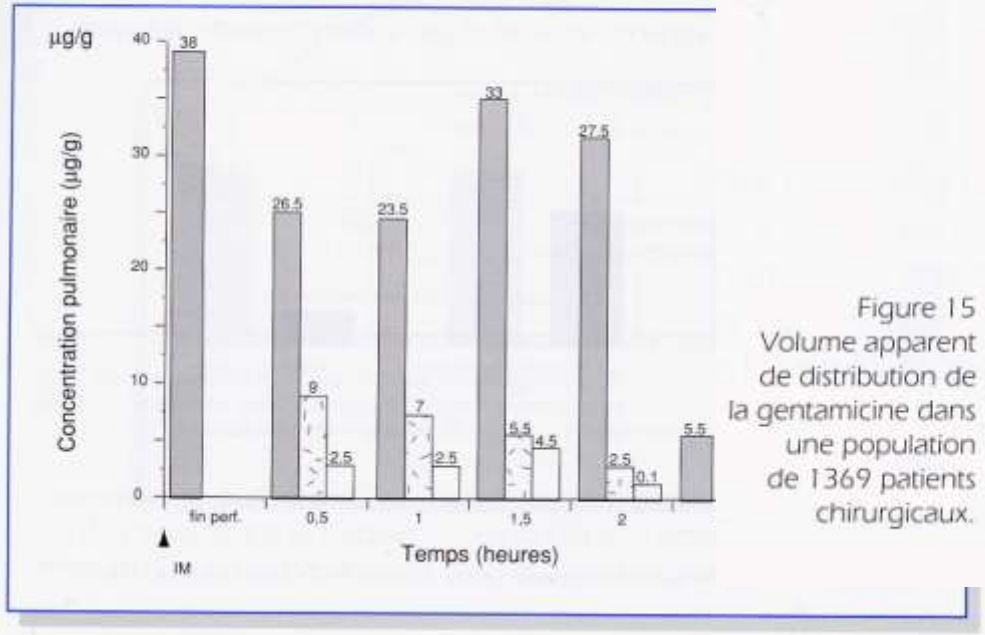
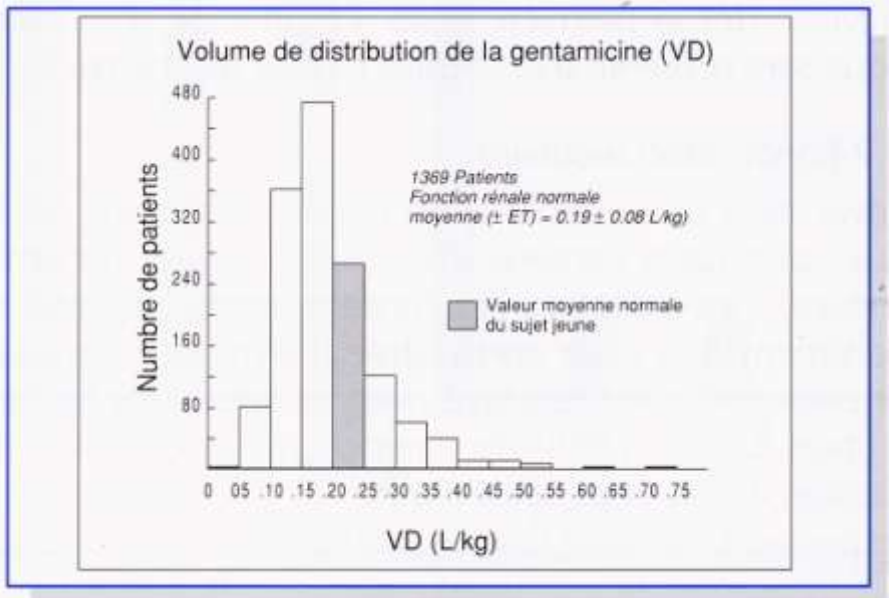


Figure 15
Volume apparent de distribution de la gentamicine dans une population de 1369 patients chirurgicaux.



Toxicités : facteurs de risque

- Toxicité auditive souvent irréversible.
  - Affinité particulière pour les tissus cochléaires.
- Toxicité rénale +++
  - Excrétion urinaire exclusive (100%) sous forme active.
- Facteurs de risque :
  - Âge >75 ans,
  - Diabète,
  - Néphropathie préexistante,
  - Médicaments néphrotoxiques associés : AINS, vancomycine, amphotéricine B et produits de contraste iodés,
  - États de déshydratation, hypoalbuminémie et états de choc,
  - **Hypovolémie et diurétiques,**
  - IVG,
  - Cirrhose (à considérer comme une contre-indication),
  - Insuffisance rénale chronique : Surveiller notamment l'audiogramme,
  - **Durée du traitement.**

Arguments au niveau de la toxicité en faveur de la DUJ ? (2)

- **Néphrotoxicité est saturable**

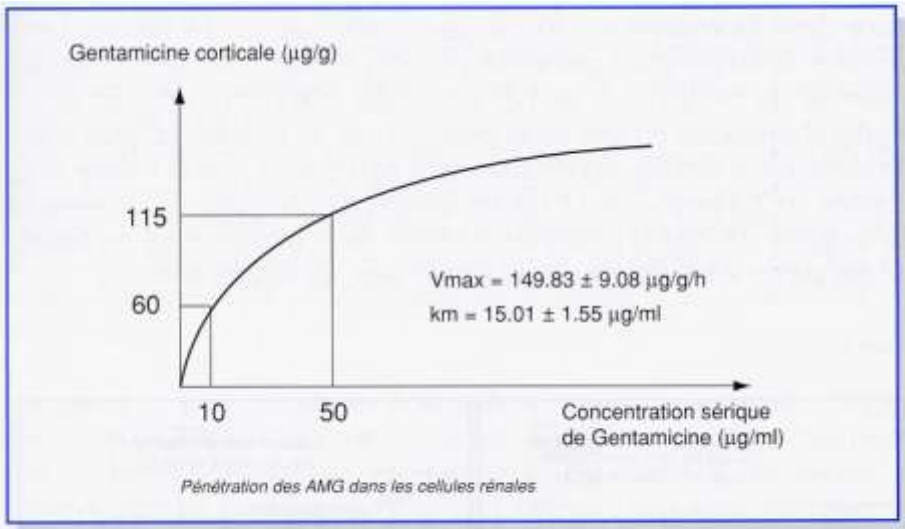


Figure 20 - Représentation de la quantité de gentamicine fixée dans le cortex rénal en 1 heure selon la concentration réalisée lors d'une perfusion continue chez le rat. D'après Giuliano, 1986.

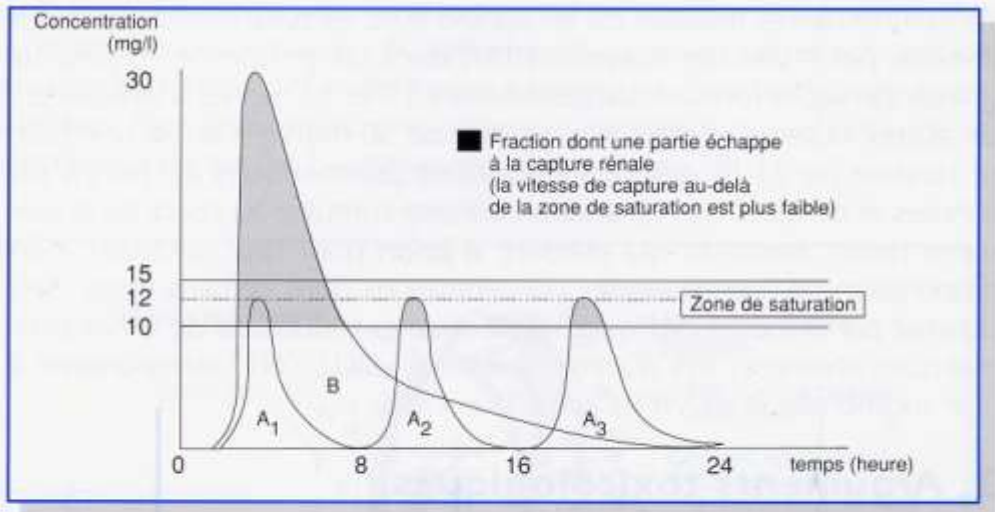
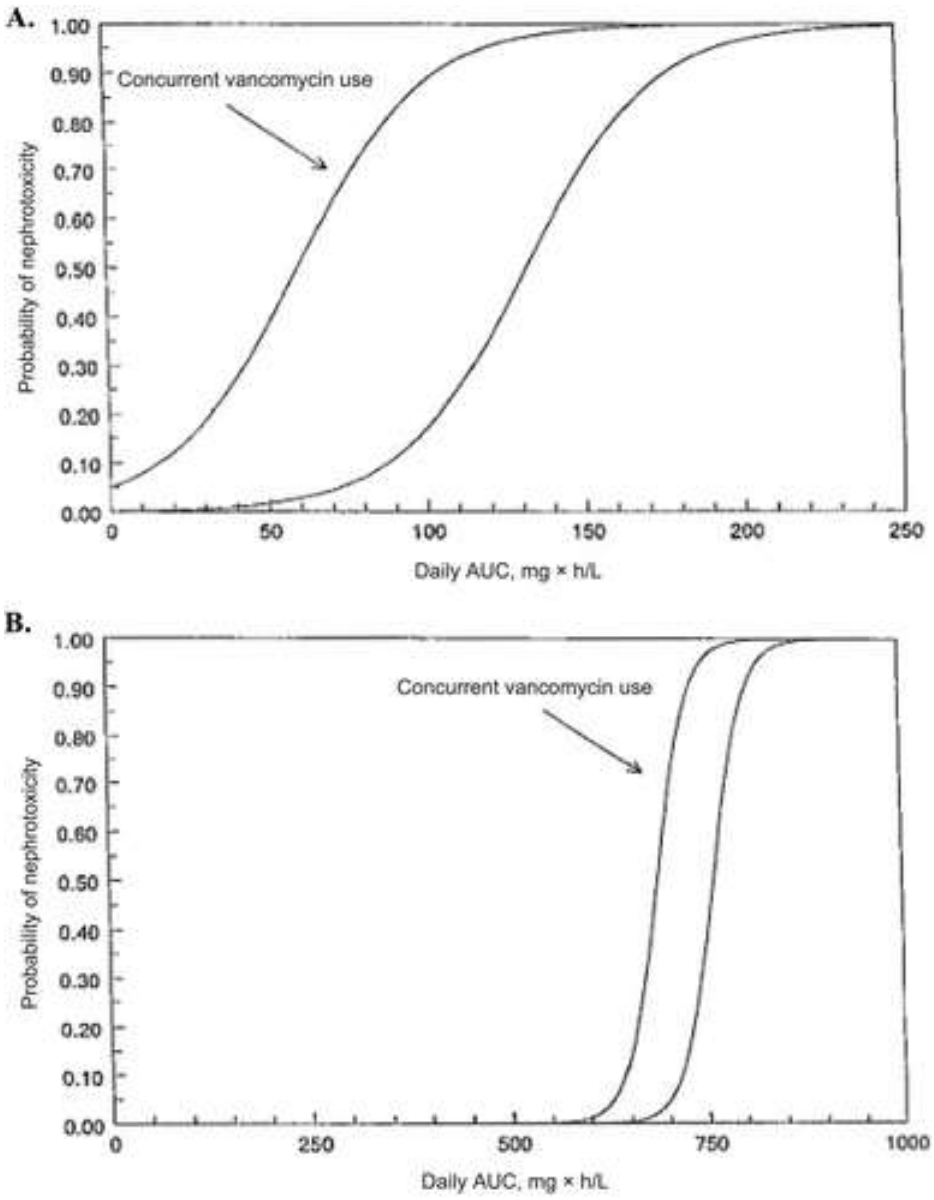


Figure 21 : simulation de 2 types d'administration d'une même dose unique journalière :
A - perfusion de 30 minutes, toutes les 8 heures.
B - perfusion de 30 minutes, toutes les 24 heures.

Giuliano et al. J Pharmacol Exp Ther ; 1986

Relation PK/PD et néphrotoxicité (1)

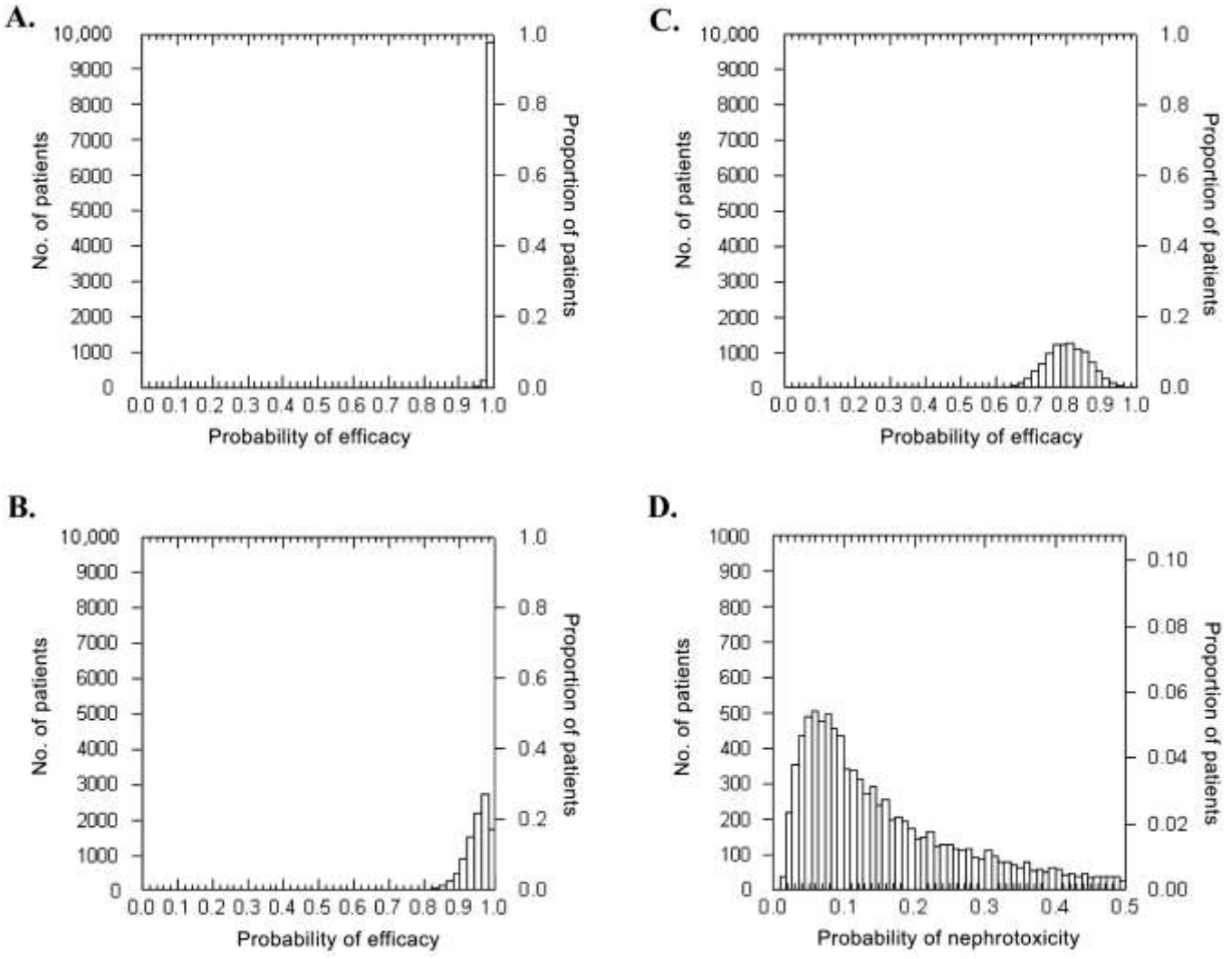


Probabilité du risque de néphrotoxicité vis à vis des aminosides administrés quotidiennement en fonction de l'aire sous la courbe (AUC) pour les patients recevant les aminosides toutes les 12 h (A) and toutes les 24h (B). Le risque de néphrotoxicité est augmenté lorsque la vancomycine est utilisée en association.

Back to the Future: Using Aminoglycosides Again and How to Dose Them Optimally
George L. Drusano et al Clinical Infectious Diseases 2007;45:753–760

Relation PK/PD et néphrotoxicité (2)

Back to the Future: Using Aminoglycosides Again and How to Dose Them Optimally George L. Drusano et al Clinical Infectious Diseases 2007;45:753–760



A, Efficacy probability at an MIC of 0.25 mg/L. B, Efficacy probability at an MIC of 0.5 mg/L. C, Efficacy probability at an MIC of 1.0 mg/L. D, Toxicity probability.

Aminosides en pratique (1)

1 – Administration de l'aminoside au PSE en 30 minutes, et dosage SYSTEMATIQUE du pic 30 minutes après la fin du PSE

2 – Valeur des pics à obtenir :

- **Gentamicine : 6 à 10 mg/Kg (Pic = 20 à 30 mg/mL)**
- **Amikacine : 20 à 30 mg/Kg (Pic = 60 à 80 mg/L)**

3 – Dosage SYSTEMATIQUE de la résiduelle (Cmin) 20 à 24H après administration :

- Résiduelle élevée (Gentamicine > 1 mg/L, Amikacine > 2 mg/L)

- **Prélever une nouvelle résiduelle 12 à 24H plus tard et administrer l'aminoside en fonction du résultat**

- Résiduelle basse (Gentamicine < 1 mg/L, Amikacine < 2 mg/L)

- **Administrer la même dose si le pic est correct**
- **Augmenter la posologie si le pic est trop bas**
- **Diminuer la posologie si le pic est trop élevé**

Durée et schéma du traitement par aminoside dans les EI

ESC Guidelines 2009 – European Heart Journal (2009) 30, 2369-2413

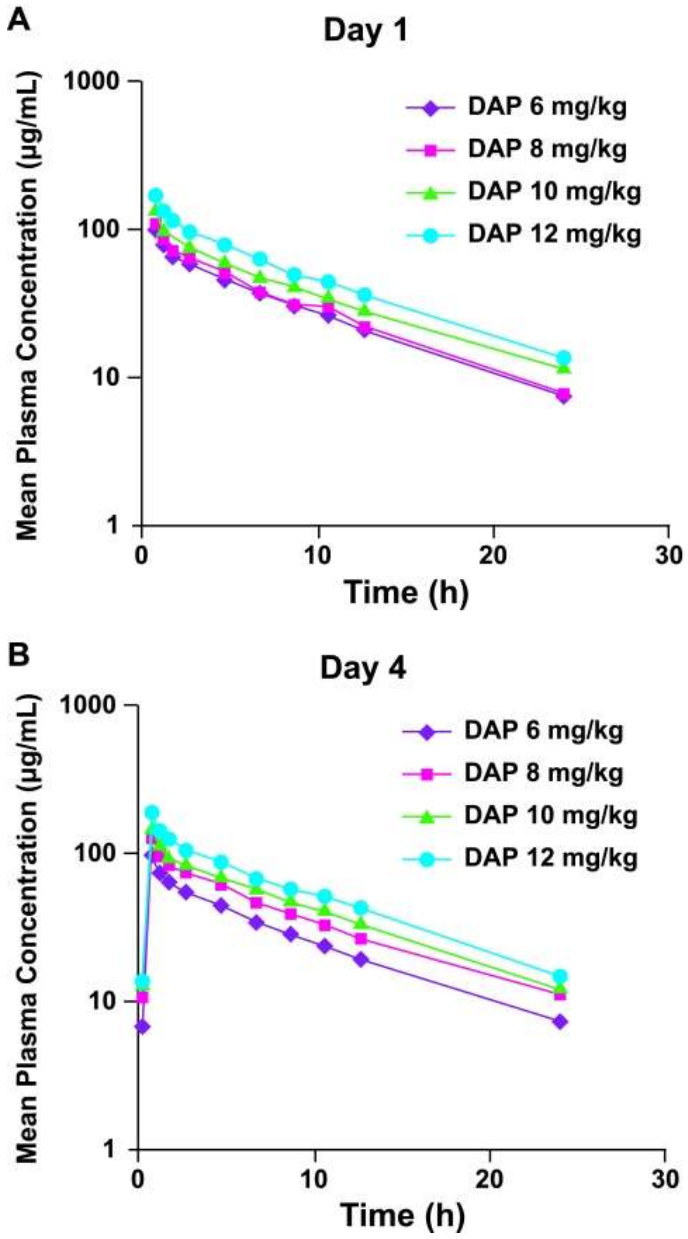
1. **Staphylocoques sur valve native** : 3 à 5 jours et MDJ????
2. Staphylocoques sur valve prothétique : 14 jours et MDJ???
3. **Streptocoques** : 14 jours et DUJ
4. Entérocoques : 4 à 6 semaines (14 jours) et MDJ???
5. Bactéries intracellulaires (*Bartonella spp*) : 3 semaines (14 jours) schéma non précisé
6. BGN : 4 à 6 semaines schéma non précisé

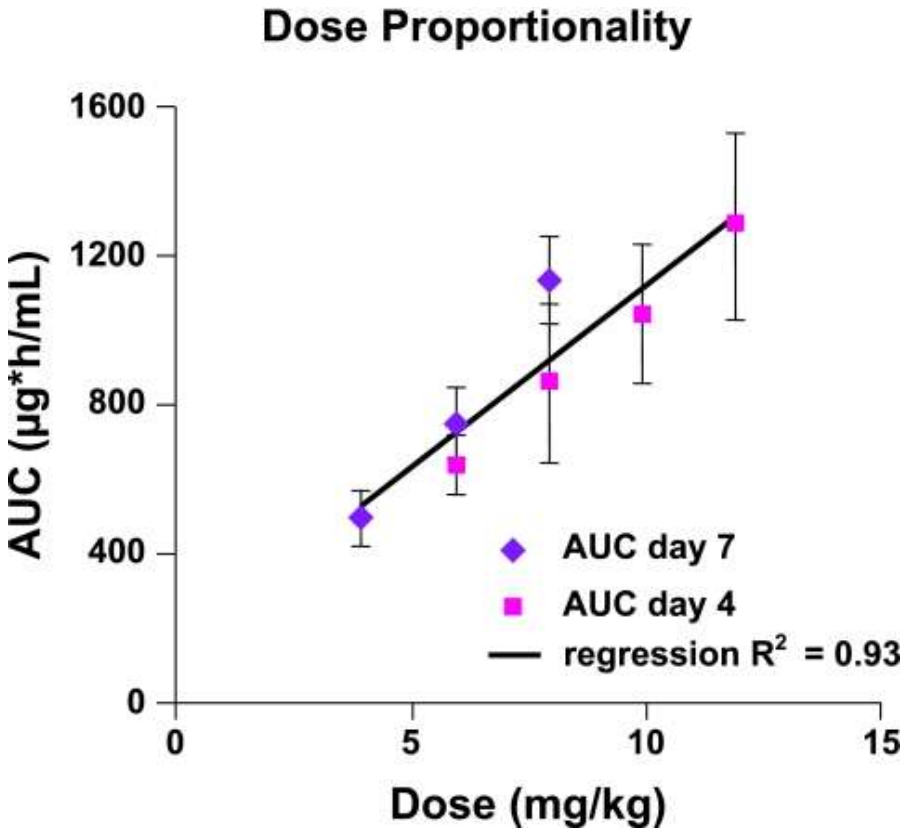
Adaptation pour les patients fragilisés : mêmes objectifs

- **Insuffisance rénale**
  - Posologie identique aux patients à fonction rénale normale
  - Dosages +++
  - La nouvelle administration n'est effectuée que sur la base de la valeur résiduelle
  - Dose unique adaptée en fonction de l'excrétion urinaire
- **Patients âgés**
  - Identique à insuffisance rénale
- **Patients obèses**
  - Travailler avec le Lean Body Weight
- **Grossesse et allaitement**
  - Possible si absence d'alternative : surveiller la fonction auditive du NN
  - Possible si traitement court : surveiller les troubles digestifs chez le NN = Arrêt

Daptomycine : PK linéaire y compris pour des doses élevées

M. Benvenuto Antimicrob Agents Chemother 2006





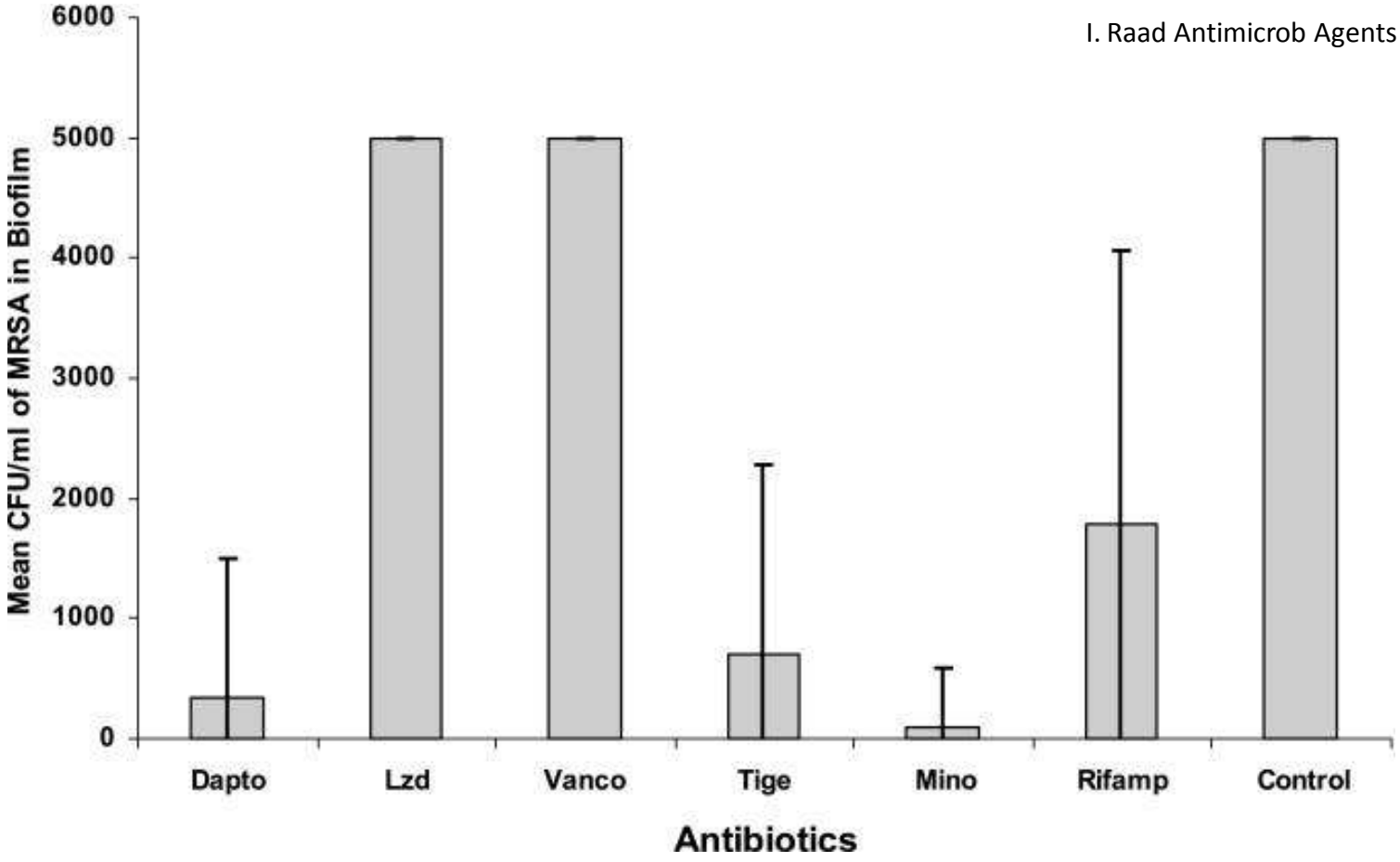
Clairance et demi-vie d'élimination sont indépendantes de la dose utilisée et de la durée du traitement.

Temps de demi-vie d'élimination compris entre 8 et 9h.

50% de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée en 24h.

Efficacité des antibiotiques sur le biofilm du SARM

I. Raad Antimicrob Agents Chemother 2007



Activities of antibiotics against MRSA bacteria embedded in biofilm after 24 h of exposure.
Dapto, daptomycin; Lzd, linezolid; Vanco, vancomycin; Tige, tigecycline; Mino, minocycline; Rifam, rifampin. The standard deviations for linezolid, vancomycin, and the control are 0 because our upper limit of detection was 5,000 CFU/ml, and any value greater than that was considered 5,000 in analysis.

Pharmacodynamie et modélisation PK/PD de la daptomycine chez le patient neutropénique

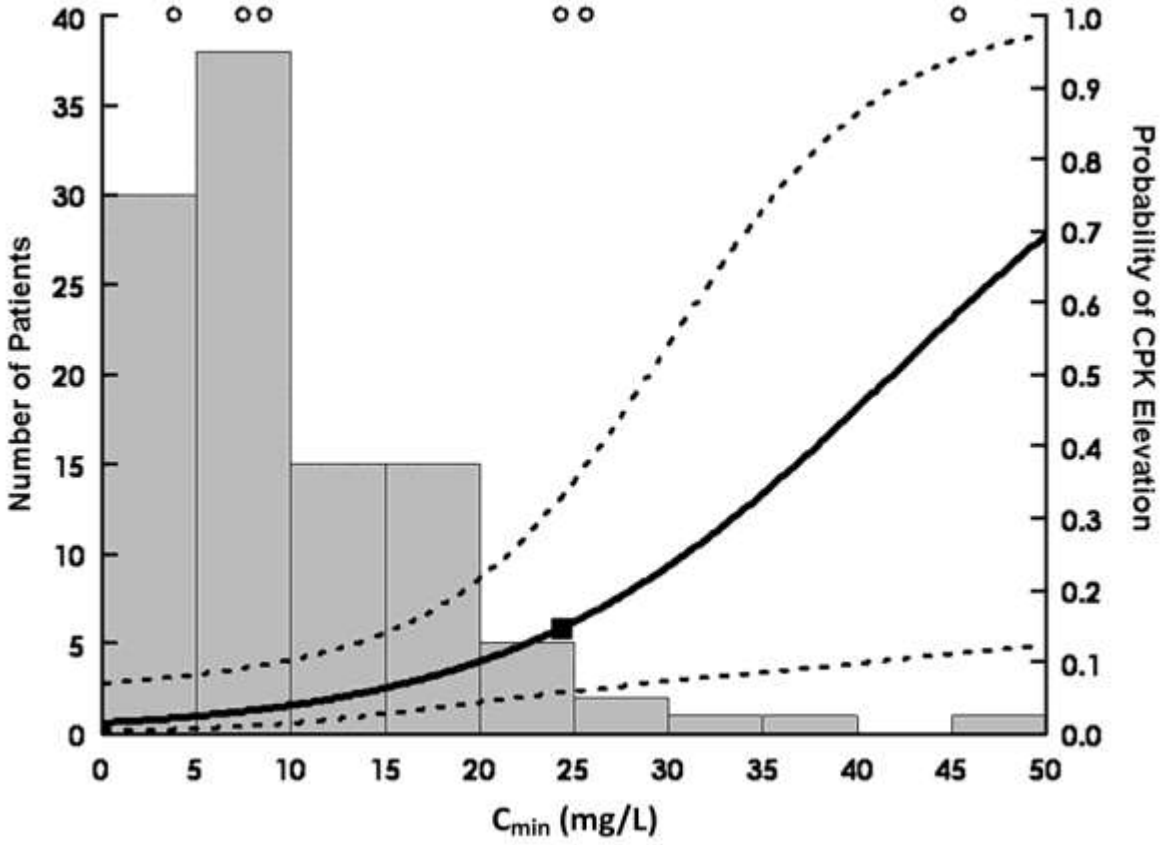
- CMI90 ≤ 1 µg/ml pour les staphylocoques et streptocoques et comprises entre 2 et 4 µg/ml pour les entérocoques.
- **Quotient inhibiteur : concentrations totales en daptomycine doivent être sur l'intervalle de 24h :**
  - Comprises entre 12 et 36 pour *S. pneumoniae* **(100% patients)**
  - Comprises entre 59 et 94 pour *S. aureus* **(93% patients)**
- **Quotient inhibiteur : concentrations libres en daptomycine doivent être sur l'intervalle de 24h :**
  - ≥ à 1 ou 2 fois **(2 fois = 100% patients)** à la CMI pour obtenir un effet bactériostatique
  - ≥ à 2 à 4 fois **(4 fois = 34% patients)** à la CMI pour obtenir une bactéricidie supérieure à 99%
- **Index d'accumulation de la daptomycine est de 1.18 ± 0.01.**
- **AUIC (AUC0-24h/CMI) :**
  - Compris entre 75 et 237 pour *S. pneumoniae (concentration totale* - **100% patients***)*
  - Compris entre 388 et 537 pour *S. aureus (concentration totale* – **97% patients***)*

J.S. Bubalo et al. Antimicrob Agents Chemother 2009

N. Safdar et al Antimicrob Agents Chemother 2004

Daptomycine : Élévation des CPK (1)

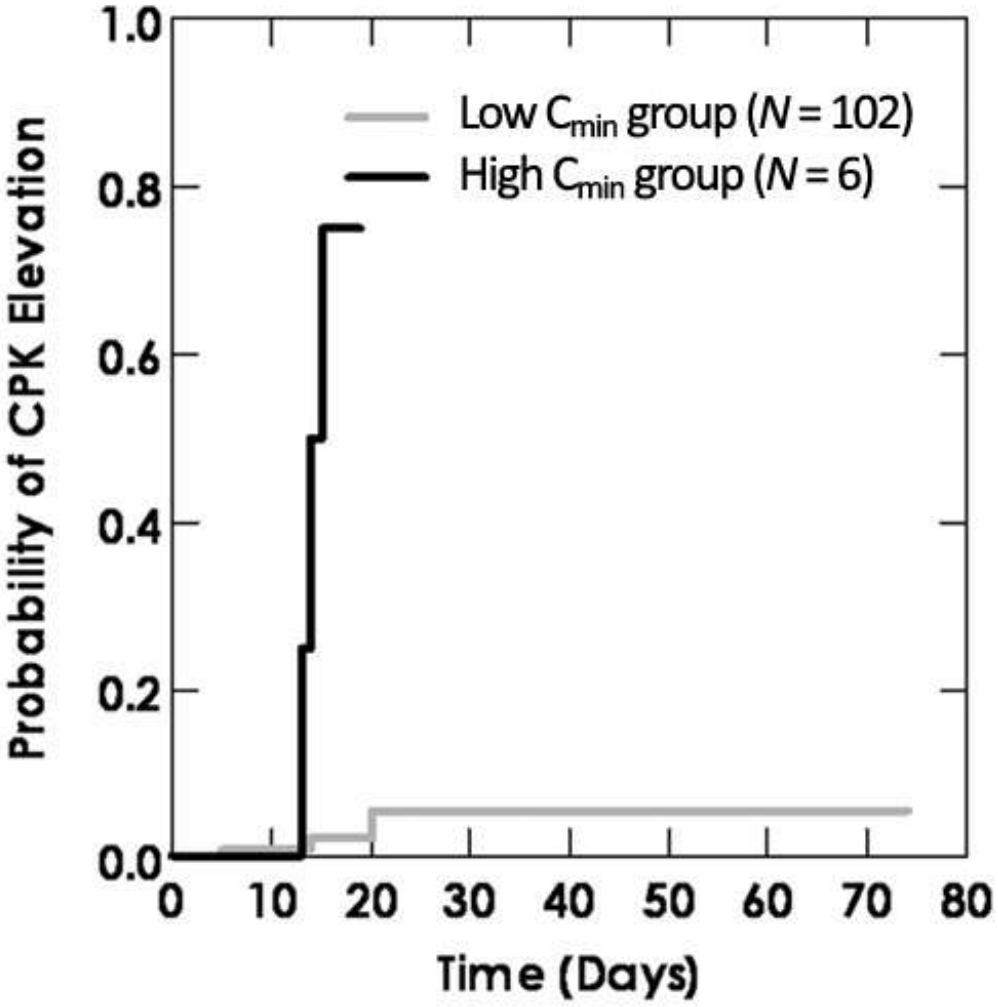
From CLIN INFECT DIS 50(12):1568-1574.



Relationship between minimum concentration of drug (Cmin) evaluated as a continuous variable and the probability of creatine phosphokinase (CPK) elevation (solid line) with the 95% confidence interval around this probability function shown by the dashed lines (P = .01) overlaid on the distribution of steady-state Cmin values estimated for the 108 **patients who received daptomycin (6 mg/kg) as a once-daily regimen** (shaded bars). **The box represents the categorical Cmin breakpoint of 24.3 mg/L.** The open circles represent the Cmin values corresponding to the 6 cases with CPK elevation.

Daptomycine : Élévation des CPK (2)

From CLIN INFECT DIS 50(12):1568-1574.



Kaplan-Meier plot showing time to creatine phosphokinase (CPK) elevation stratified by the classification and regression tree–derived breakpoint for minimum concentration of drug (Cmin; P < .0001); 102 patients were in the low Cmin (<24.3 mg/L) group, and 6 patients were in the high Cmin (>24.3 mg/L) group.

Pharmacocinétique de la daptomycine chez le patient neutropénique

Paramètre PK	Cmax (µg/ml)	Tmax (h)	C24 (µg/ml)	AUC0-∞ (µg.h/ml)	Vss (L/kg)	CL (ml/h/kg)	T1/2 (h)	MRT (h)
Moyenne ± SD	48.92 ±12.63	0.6	5.67 ±3.05	427.31 ±134.73	0.18± 0.05	15.51± 5.65	8.75± 2.38	11.89± 3.36
Intervalle	21.54-75.5	0.5-2.5	1.48-15.08	164.64-697.69	0.13-0.36	8.38-34.76	5.17-12.45	7-17.74

- Cmax et AUC0-∞ sont diminués.
- Vss et CL sont augmentés. L'augmentation de la CL concerne la CL non rénale.
- Présence d'un métabolisme rénal augmenté chez les patients neutropéniques entraînant l'augmentation de la CL totale.
- Température corporelle élevée (38° C à 40.8° C) et hyperhydratation expliquent également l'augmentation de la CL totale.
- Augmentation du volume des fluides extracellulaires augmente le Vss des médicaments hydrophiles (50-100%).

J.S. Bubalo et al. Antimicrob Agents Chemother 2009

AMINOSIDES

Messages à retenir (1)

1. Dosages plasmatiques OBLIGATOIRES en résiduelle et maximale
2. Utiliser uniquement la dose unique journalière.
3. Réduction de la durée de traitement entraîne une réduction du risque de néphrotoxicité.
4. Impact sur le coût et la qualité des soins.
5. Consultation multidisciplinaire aminosides obligatoire pour les patients à risque.
6. Informatisation à discuter pour y penser systématiquement.

Messages à retenir (2)

DAPTOMYCINE

1. Bactéricidie concentrations dépendante, intense et rapide.

2. Intérêt pour les bactériémies sur KT et notamment vis à vis des CGP résistants à la méticilline (SARM et surtout SCN).

3. Optimisation des doses possibles car pharmacocinétique linéaire pour des doses allant de 4 à 12 mg/kg/j (x3). Rapport de proportionnalité sur les AUC et donc vis à vis des AUIC la possibilité de réaliser une optimisation directement à partir des doses.

4. Excellente diffusion dans le biofilm : 25%.

5. Toxicité au niveau des CPK connue et optimisation via les C_{ssmin} > 24.3 mg/L donc dosages recommandés +++ notamment dans les situations de doses optimisés (> 6 mg/kg/j).