

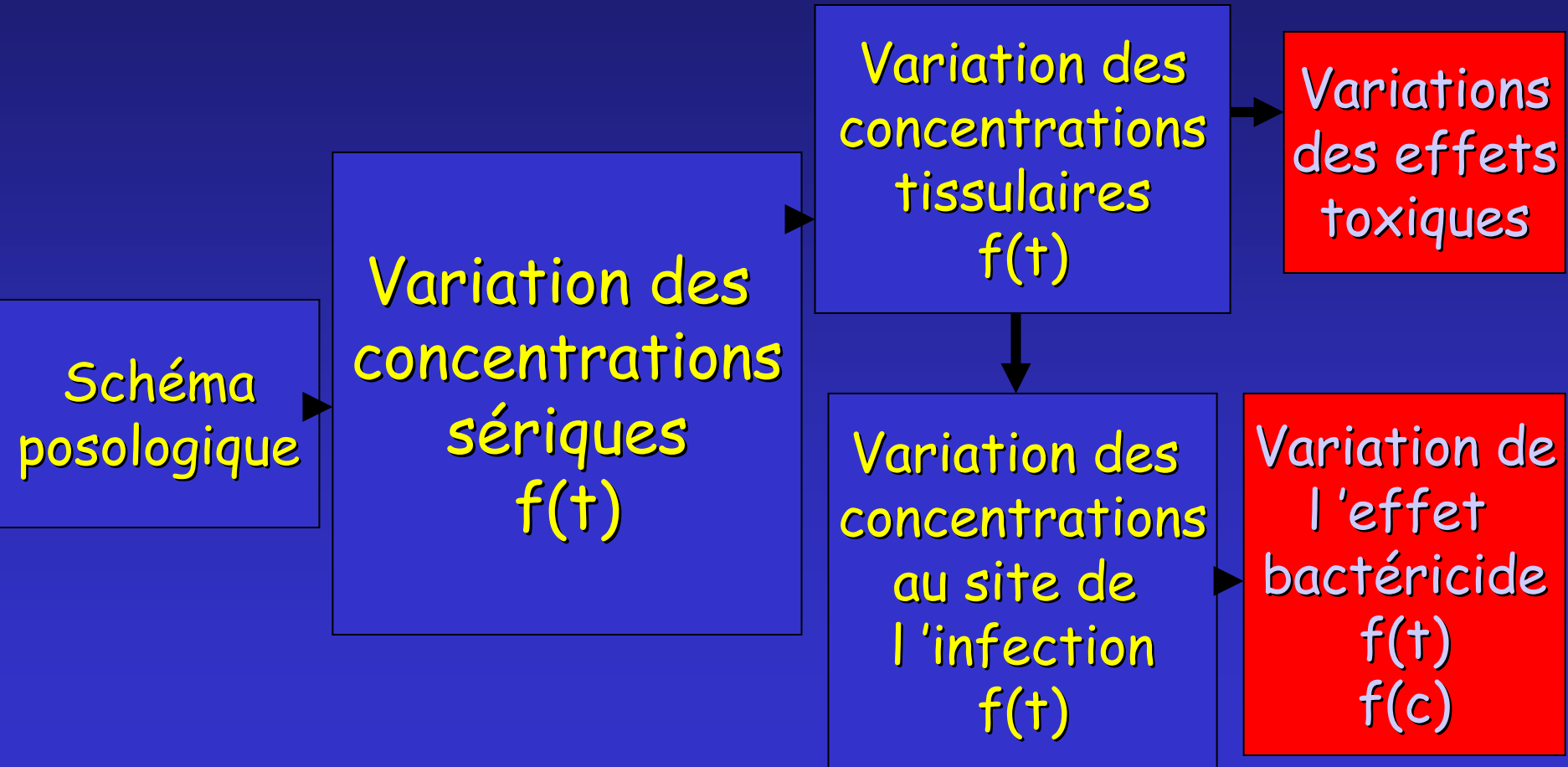
# Intérêt pratique – et limites- des notions de PK/PD appliquées aux antibiotiques

François JEHL

Laboratoire d'Antibiologie

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

# Pharmacocinétique et pharmacodynamie

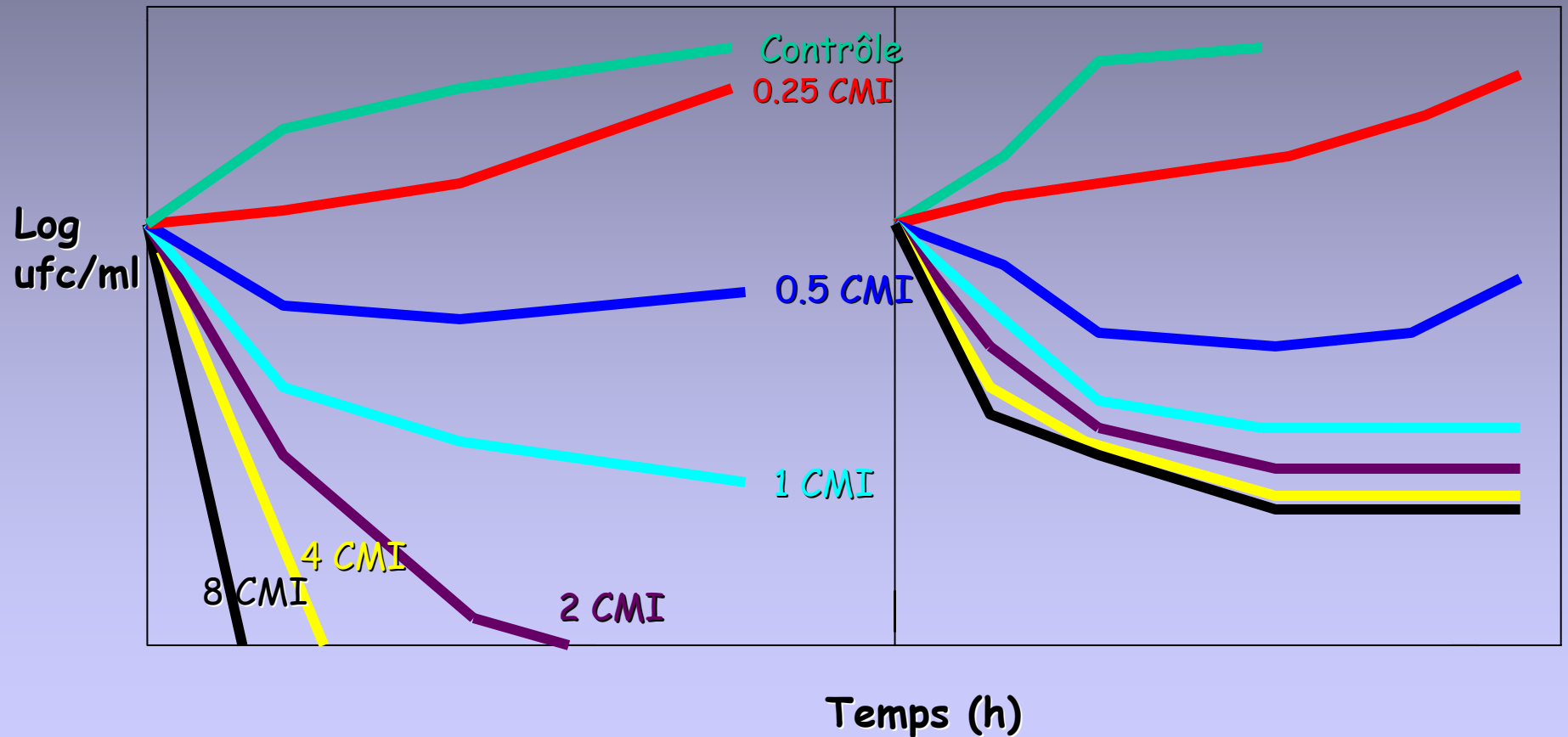


# BACTERICIDIE DYNAMIQUE

(*E. COLI*)

## NETILMICINE

## CEFTAZIDIME



# Pharmacodynamie des antibiotiques

Antibiotiques	Particularités	Bactéricidie	Paramètre utile
AMINOSIDES	<i>PYO</i> <i>SERRATIA</i>	CONC- DEP  <i>TPS+CONC-DEP</i>	QI max  <i>QI MAX+T&gt;CMI</i>
FLUROQUINOLONES	<i>GRAM+</i> <i>GRAM-</i> <i>PNEUMO</i>	MIXTE  <i>TPS DEP</i> <i>CONC DEP</i> <i>CONC DEP</i>	ASIC  <i>ASIC+T&lt;CMI</i> <i>ASIC+QI</i> <i>ASIC+QI</i>
BETA-LACTAMINES	<i>AMOXI</i> <i>IMIPENEME</i> <i>CEFEPIME</i>	TPS-DEP  <i>MIXTE</i> <i>MIXTE</i> <i>MIXTE</i>	T<CMI  <i>ASIC+T&gt;CMI</i> <i>ASIC+T&gt;CMI</i> <i>ASIC+T&gt;CMI</i>

Paramètres  
bactériologiques

CMI

Paramètres  
pharmacocinétiques

Concentrations

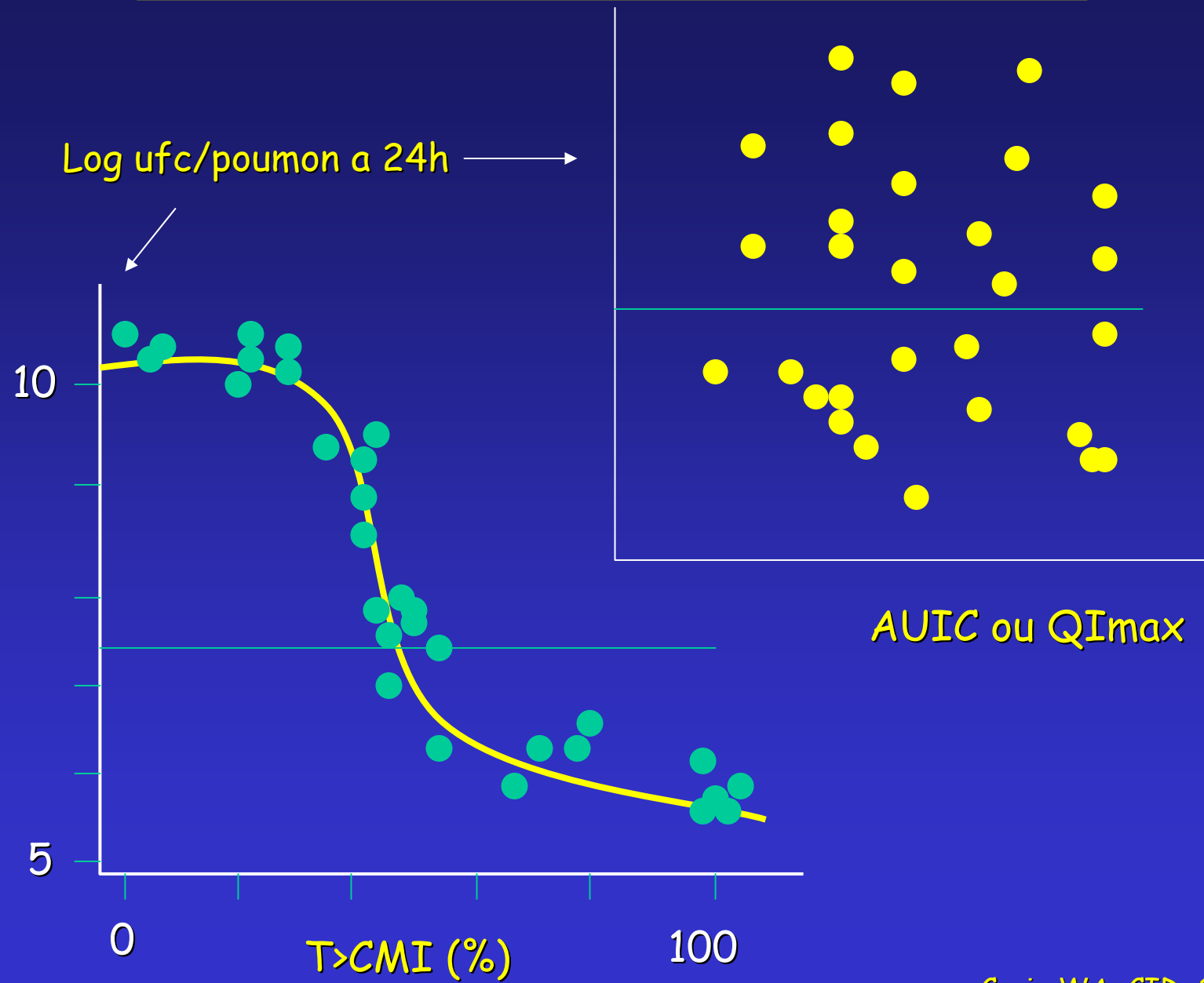
- sériques
- tissulaires

ASC

## PHARMACODYNAMIE

Paramètres prédictifs: - efficacité  
- prévention résistance

Pneumonies/ *K. pneumoniae*/ Souris/ Cefotaxime



# Paramètres pharmacodynamiques utiles

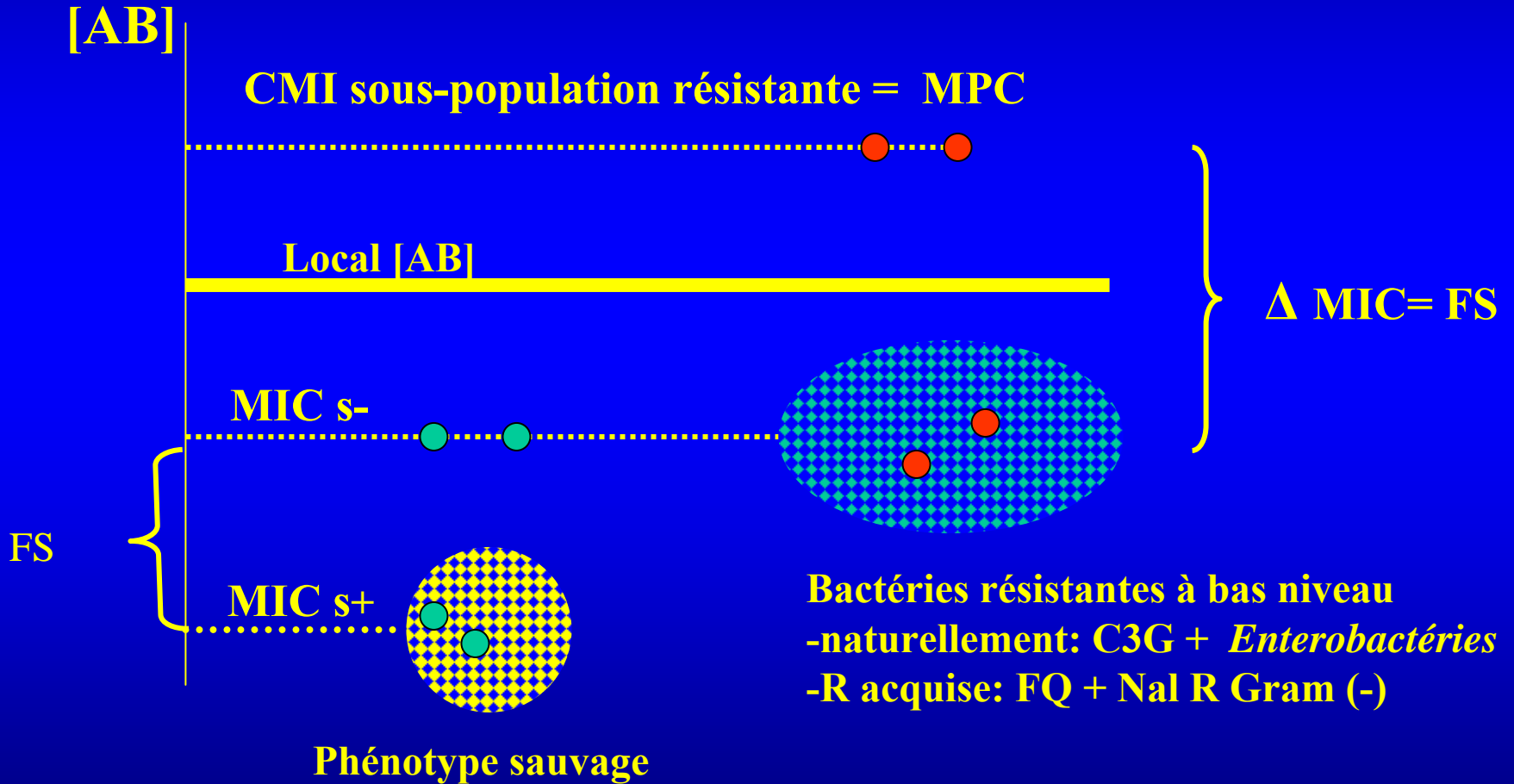
**T > CMI :** temps pendant lequel les concentrations **sériques** sont > CMI

**ASIC :** ASC/CMI (aire sous la courbe des concentrations **sériques**)

**QI:** Concentrations / CMI: quotients inhibiteurs divers (max,min, seriques      tissulaires)

**CPM:** Concentration de Prévention des Mutations

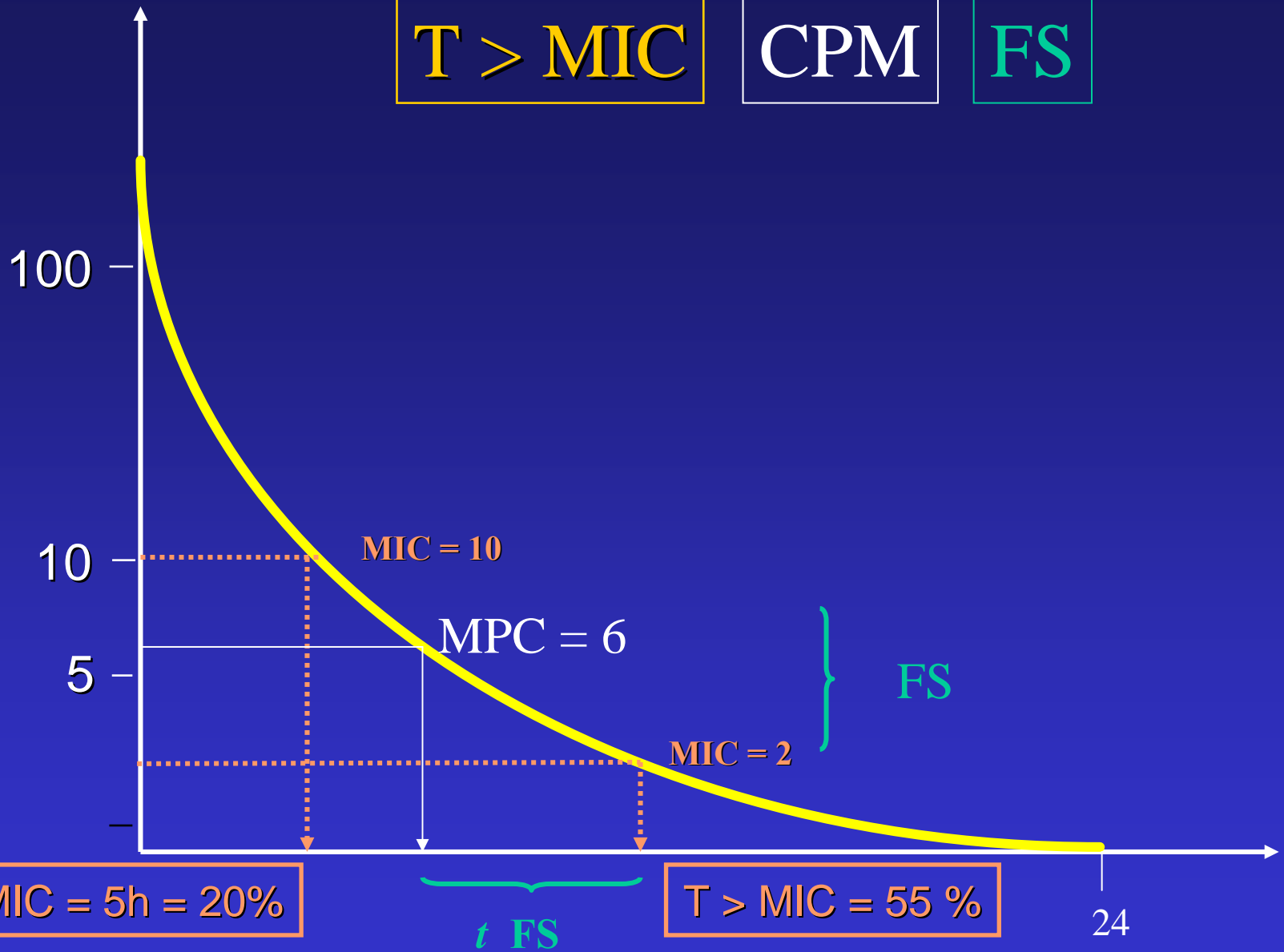
# CPM et FS: Fenêtre de Sélection



$T > MIC$

CPM

FS



$T > MIC = 5h = 20\%$

$T > MIC = 55\%$

$t_{FS}$

24

## Les paramètres utiles par familles

	T>CMI	ASIC	QI max ser	QI rés ser	QI max tis
Bêta-lactamines	E	E (?)		E	E
Aminosides		E	E R		
Fluoroquinolones		E	R		
Glycopeptides	E	E R		E	

E = Efficacité

R = Prévention de la résistance

# BETA-LACTAMINES

Critère de choix pour  $T > CMI = 70\%$   
 $CMI = 1 \text{ mg/l}$

	<b>T &gt; CMI pour 1, 2, ou 3 injections par 24h</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ceftriaxone 1g (totale)</b>	<b>100</b>		
<b>Ceftriaxone 1g (libre)</b>	<b>100</b>		
<b>Ceftazidime 1g</b>	<b>37</b>	<b>74</b>	<b>100</b>
<b>Cefotaxime 1g</b>	<b>21</b>	<b>42</b>	<b>63</b>

Critère de choix pour  $T > CMI = 70\%$   
 $CMI = 4 \text{ mg/l}$

	<b>T &gt; CMI pour 1, 2, ou 3 injections par 24h</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ceftriaxone 1g (totale)</b>	<b>100</b>		
<b>Ceftriaxone 1g (libre)</b>	<b>100</b>		
<b>Ceftazidime 1g</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>75</b>
<b>Cefotaxime 1g</b>	<b>12,5</b>	<b>25</b>	<b>37,5</b>
<b>Cefotaxime 2g</b>	<b>17</b>	<b>34</b>	<b>51</b>

# Bêta-lactamines et T>CMI: importance de la CMI

Phénotype sauvage:

Aucun problème, les pré-requis sont amplement atteints  
équivalence entre les molécules

Phénotype **NON** sauvage:

La pharmacodynamie devient **discriminante**

Importance fondamentale  
de la

CMI vraie

## Différences d'interprétation: CMI vraies et S,I,R

Ex: Staphylocoque

CMI vanco: 0,1mg/l S

CMI vanco: 4 mg/l S

CMI teico: 0,1mg/l S

CMI teico: 4 mg/l S

Ex: *Enterobacter sp*

CMI céfotaxime: 0,01mg/l

CMI céfotaxime: 3 mg/L

CMI céfépime ??

T > CMI + 70%: est-ce suffisant?

Infections communautaires banales: oui

Infections sévères à BGN: non

-immunodépression

-variabilité inter- et intra- individuelles

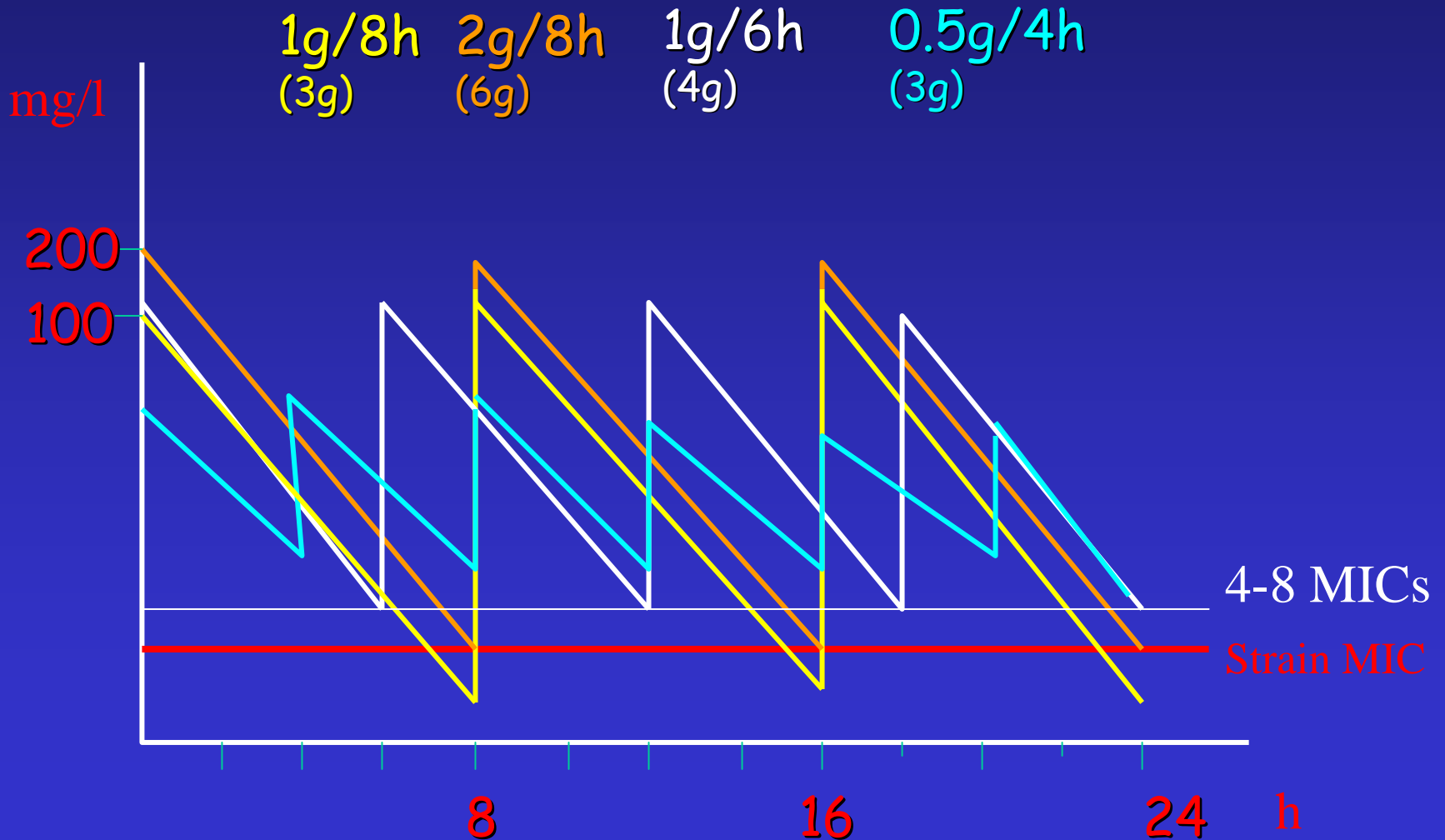
-pénétration tissulaire...

T > 4-8 CMI = 100% = QI res = 4-8

Quelle voie d'administration permet d'y parvenir?

*Gomez AAC 99, Lipman JAC 99, Mc Govan Clin Pharm 98, Mouton JW JAC 96, Vinks JAC 99*

# Influence of the dosage regimen



**La perfusion continue constitue,  
au plan théorique,  
la solution optimale**

*(Craig AAC 92, Drusano AAC 88, Mouton JW AAC 97, Mc Govan Clin Pharm 98...)*

<b>MICs</b>	Target (8xMIC)	Trough concentrations Short half-life 3rd GC		
		3 x 1g	3 x 2g	C.I.
<b>0.01</b>	<b>0.08</b>	0.2-2.0	0.5-5	32
<b>1</b>	<b>8</b>	0.2-2.0	0.5-5	32
<b>4</b>	<b>32</b>	0.2-2.0	0.5-5	32
	Free fraction or total concentration?			

# Perfusion continue: exemples

	Dose (g)	Css (mg/l)	écarts	c CASFM	Réf.
ceftazidime	6	28,4	23-30	4	Vink JAC97
	3	29,7	10-62		Benko AAC 99
	4	21	6-36		Bardin Ricai 98
	3X2	Cmin= 4,6			
céfépime	4	27,7	17,7-38,7	4	Bardin Ricai 2000
	2X2	Cmin = 3,3			
	4	23	21-25		Bernard Ricai 97

# Paramètres pharmacodynamiques prédictifs dans l'OMA

**Sang**

**T > CMI**

**Guérison bactériologique**

**40% - 70%**

**80% - 100%**

**Liquide  
auriculaire**

**QI max**

**Guérison bactériologique**

**3 - 10**

**80% - 100%**

# OMA: quotients inhibiteurs auriculaires PSDP (intermédiaires)

Antibiotique	Dose (mg/kg)	Pic auricul. (mg/l)	CMI90 Péni I	QI pic Péni I
Amoxicilline	15	4	1	4
Amoxicilline	26,7	9	1	9
Céfaclor	40	7,8	64	<<1
Céfuroxime	250 mg	0,6	4	<<1
Céfixime	8	0,12	32	<<1
Cefpodoxime	8	0,3	0,5	0,7
Ceftriaxone	50	35	1	35

*Gudnason, Bingen, Kaplan, Frascini, Jehl, Drugeon, 1994 à 2002*

# OMA: quotients inhibiteurs auriculaires *Haemophilus influenzae*

Antibiotique	Dose (mg/kg)	Pic auricul. (mg/l)	CMI90		QI pic	
			beta+	beta-	beta+	beta-
Amoxicilline	15	4	2	2	8	8
Amoxicilline	26,7	9	2	2	8	8
Céfuroxime	250 mg	0,6	8	4	<<1	
Cefpodoxime	8	0,3	0,25	0,25	1,2	
Ceftriaxone	50	35	0,25	0,25	140	

*Gudnason, Bingen, Kaplan, Frascini, Jehl, Drugeon, 1994 à 2002*

# CONCLUSION

- Les bêta-lactamines sont majoritairement temps-dépendantes,
- $T > CMI$  (ASIC) est le paramètre le plus pertinent,
- Objectifs:  $T > CMI = 70\%$   
 $T > 4-8 CMI = 100\%$
- La perfusion continue est la plus adaptée mais attention à la variabilité,
- Quelle différence avec l'IVD fractionnée?  
(comparaison à doses équivalentes:  $C_{min}$  à 1 CMI vs  $C_{ss}$  à 8 CMI)

# Suivi thérapeutique des bêta-lactamines

## Dosage des concentrations résiduelles

- Valeur cible : 8 x la CMI
- Absence de CMI : 8x la concentration critique inférieure

$$8 \times 4 = 32$$

# FLUOROQUINOLONES

# FLUOROQUINOLONES :

efficacité - prévention résistance

$ASIC\ sérique = ASC\ sérique / CMI > 125$  (G-)

$ASC\ sérique / CMI > 30$  (G+)

$QI\ max\ sérique = C_{max} / CMI > 12$

## Suivi thérapeutique des fluoroquinolones

			<b>Concentrations sériques souhaitables</b>	
			<b>pic</b>	<b>résiduelle</b>
		<b>posologies</b>		
<b>Ciprofloxacin</b>	Orale	750x2	4,5	0,5
	IV	400x2		
<b>Ofloxacin</b>	Orale	200x2	3	0,75
		400x2	6	0,75
	IV	200x2	5,5	0,5
<b>Levofloxacin</b>	Orale	500x1	5,5	0,5
		500x2	7,8	3
	IV	500x1	6,4	0,5
		500x2	7,9	2,2

# FLUOROQUINOLONES : activité comparative *Streptococcus pneumoniae*

CMI 90 (mg/l)

Ciprofloxacin	2
Ofloxacin	4
Lévofloxacin	1
Trovafloxacin	0,25
Sparfloxacin	0,50
Moxifloxacin	0,12

# FLUOROQUINOLONS: *S. Pneumoniae* and efficacy

Ciprofloxacin	2	Levofloxacin	1
Ofloxacin	4	Moxifloxacin	0.12

	Dose (mg)	AUC	max.MIC authorized for AUIC = 30
Ciprofloxacin	750	16	0.53
Ofloxacin	400	28	0.90
Levofloxacin	500	53	1.8
Levofloxacin	750	90	3.0
Moxifloxacin	400	35	1.1

## FLUOROQUINOLONS: *S. pneumoniae* and prevention of resistance

Ciprofloxacin	2	Levofloxacin	1
Ofloxacin	4	Moxifloxacin	0.12

**Dose (mg)**      **C<sub>max</sub> (mg/l)**      **max.MIC authorized  
for IQ =12**

Ciprofloxacin	750	4.3	0.35
Ofloxacin	400	5.5	0.45
Levofloxacin	500	7.8	0.65
Levofloxacin	750	12.0	1.0
Moxifloxacin	400	3.1	0.25

## Décroissance des ASC (%) des fluoroquinolones associées à un antiacide

	Maalox	Sucralfate et Al(OH) <sub>3</sub>	Sulfate ferreux	Zinc	Carbonates et Ca <sup>++</sup>	Produits laitiers (Yoghourt)	Anti-H <sub>2</sub> Oméprazole
Ciflox	85	90	55	25	40	30	
Tavanik		40	20				
Noroxine		95	70	50	60	50	
Oflocet	75		25				
Peflacine	55						+40
Zagam	40						

## Décroissance des Cmax (%) des fluoroquinolones associées à un antiacide

	Maalox	Sucralfate et Al(OH) <sub>3</sub>	Sulfate ferreux	Zinc	Carbonates et Ca <sup>++</sup>	Produits laitiers (Yoghourt)	Anti-H <sub>2</sub> Oméprazole
Ciflox	90	70-95		35	40	35	
Tavanik		65	45		25		
Noroxine	95	90	75		65	50	
Oflocet	70		35				
Peflacine	60						+10
Zagam	50						

# Fluoroquinolons and MPC

- Against Gram positive bacteria
  - AUC/MPC may be the best MPC derived parameter to correlate with R
  - Time within MSW (tMSW) < 20%: no R
  - Application of MPC and MSW may be strain dependant

The true pharmacodynamic and clinical applicabilities of MPC require further experimental and clinical studies.

# GLYCOPEPTIDES

# Quelle pharmacodynamie pour les glycopeptides (1)

Les glycopeptides sont-ils temps-dépendants? **OUI**

**In vitro:** bactéricidie dynamique:

*Hyatt, Clin Pharm, 1995*

*Lowdin, AAC, 1998*

**In vivo:** infections expérimentales

- péritonites (staph.pneumo)

*Knudsen, AAC, 1997 et 2000*

- endocardites (*S. aureus*)

*Chambers, AAC, 1990*

- inf. *S.aureus*, souris neutropénique

*Peetersman, AAC, 1990*

- endocardite (entérocoque)

*Lopez, AAC, 2001*

**In vivo:** clinique humaine

- septicémies *S.aureus*, teicoplanine

C<sub>min</sub> et QI<sub>min</sub> corrélés au succès

*Harding, AAC, 2000*

- infections *S.aureus* meti-R, teicoplanine

importance de T>CMI, QI min=8

*Bantaar, JAC, 1999*

# Quelle pharmacodynamie pour les glycopeptides (2)

Les glycopeptides sont-ils concentrations-dépendants? **OUI**

**In vitro:** bactéricidie dynamique:

-vancomycine *S.aureus* meti-r: Cmax important *Houlihan, AAC,1997*

-vanco+ teico: SARM: bactéricidie dose-dpt *Greenberg, JID,1990*

**In vivo:** infections expérimentales

- péritonite-souris, *S.aureus* et *S.pneumoniae*

importance du: Cmax et QImax: vanco et teico

ASIC: vanco

T>CMI: teico

*Knudsen, AAC, 1997,2000*

- endocardite à *S.aureus*: IM>IV [ser]> mais aussi [vegetations]>

*Chambers, AAC,1990*

**In vivo:** clinique humaine

- endocardites: Cmax à 40-50 vs Cmax <20

*Leport, AAC,1989*

# Quelle pharmacodynamie pour les glycopeptides (3)

-Paramètres-clefs de l'activité:

QI rés. = 8 [T>8CMI = 100%]

ASIC = le + élevé possible (>100?)

QI max

- Prévention de l'émergence de mutants résistants:

ASIC 0-24h

# Glycopeptides et QI résiduels

**CMI = 1 mg/l**

	Nombre d'injections / 24h			
	1	2	3	4
<b>Teicoplanine (400mg)</b>	16	—	—	—
<b>Vancomycine (500mg)</b>	2	6	8	10
<b>Teicoplanine (800mg)</b>	32	—	—	—
<b>Vancomycine (1g)</b>	4	8	12	—
<b>Vancomycine perf. cont. 32 mg/l, soit 2 à 4g</b>	32			

# Glycopeptides et QI résiduels

**CMI = 4 mg/l**

	Nombre d'injections / 24h			
	1	2	3	4
<b>Teicoplanine (400mg)</b>	4	—	—	—
<b>Vancomycine (500mg)</b>	0,5	1,5	2	2,5
<b>Teicoplanine (800mg)</b>	8	—	—	—
<b>Vancomycine (1g)</b>	1	2	3	—
<b>Vancomycine perf. cont. 32 mg/l, soit 2 à 4g</b>	8			

# Glycopeptides et ASIC sériques

**CMI = 1 mg/l**

	<b>Nombre d'injections / 24h</b>			
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Teicoplanine (400mg)</b>	<b>526</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>
<b>Vancomycine (500mg)</b>	<b>116</b>	<b>232</b>	<b>348</b>	<b>464</b>
<b>Teicoplanine (800mg)</b>	<b>1200</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>
<b>Vancomycine (1g)</b>	<b>227</b>	<b>450</b>	<b>670</b>	<b>—</b>
<b>Vancomycine perf. cont. 32 mg/l, soit 2 à 4g</b>	<b>720</b>			

# Glycopeptides et ASIC

**CMI = 4 mg/l**

	Nombre d'injections / 24h			
	1	2	3	4
<b>Teicoplanine (400mg)</b>	<b>130</b>	–	–	–
<b>Vancomycine (500mg)</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>86</b>	<b>115</b>
<b>Teicoplanine (800mg)</b>	<b>300</b>	–	–	–
<b>Vancomycine (1g)</b>	<b>56</b>	<b>112</b>	<b>165</b>	–
<b>Vancomycine perf. cont. 32 mg/l, soit 2 à 4g</b>	<b>180</b>			

# Suivi thérapeutique des glycopeptides

Valeur requise QI rés. = 8

Concentration critique basse: 4

<b>glycopeptides</b>	<b>Résiduelle sérique souhaitable</b>	<b>Résiduelle souhaitable en absence de CMI</b>
	<b>8 x CMI</b>	<b>30-40 mg/l</b>

# AMINOGLYCOSIDES

# PHARMACOCINETIQUE DES AMINOSIDES

---

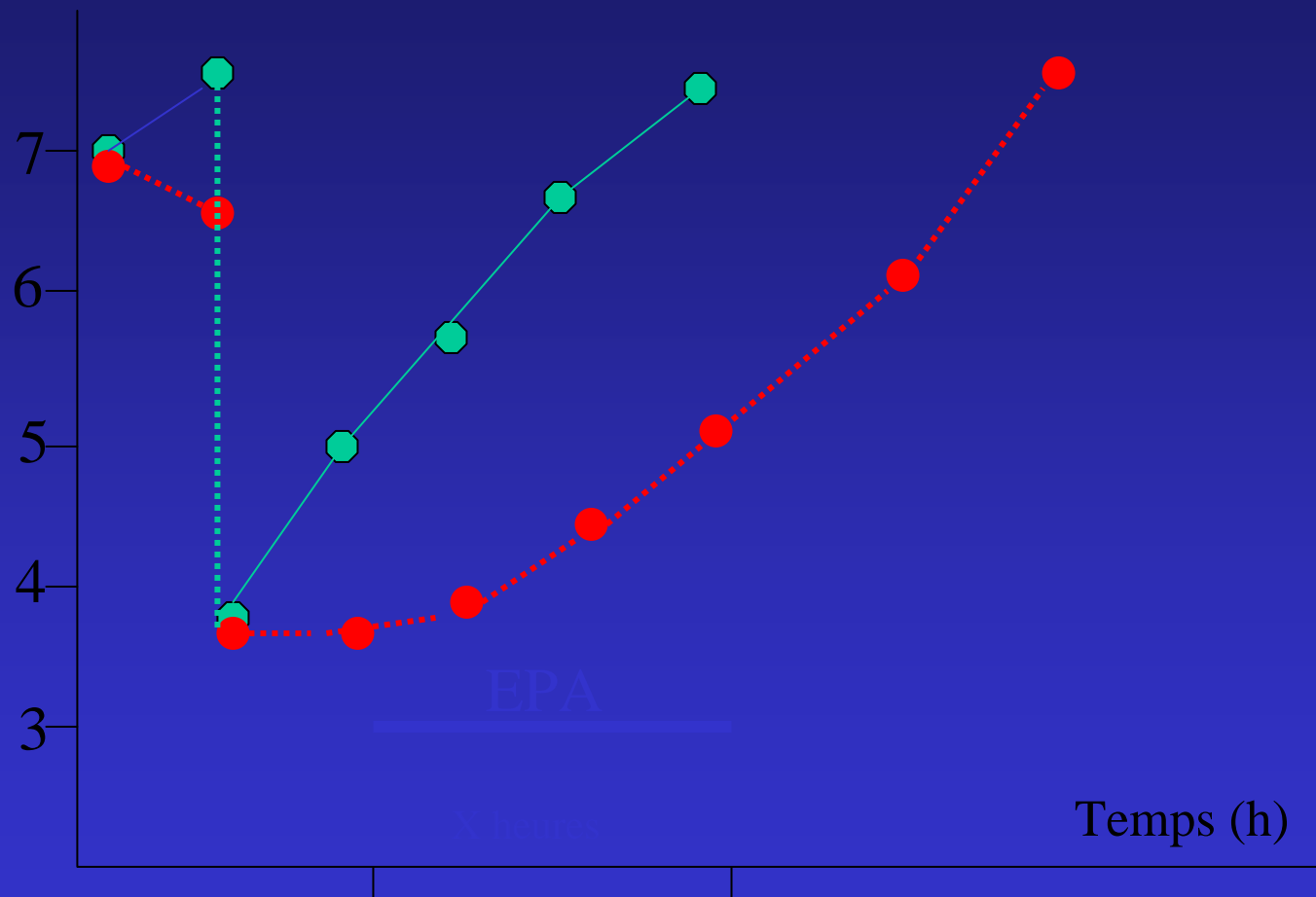
- Variabilité inter-individuelle
  - Demi-Vie
  - Volume de distribution
- Pénétration tissulaire non linéaire
  - Fonction de la dose : plus que proportionnelle
  - Fonction de la voie d'administration
- Cinétique sérique non linéaire
  - Fonction de la dose : pics moins que proportionnels

# Propriétés pharmacodynamiques des aminosides

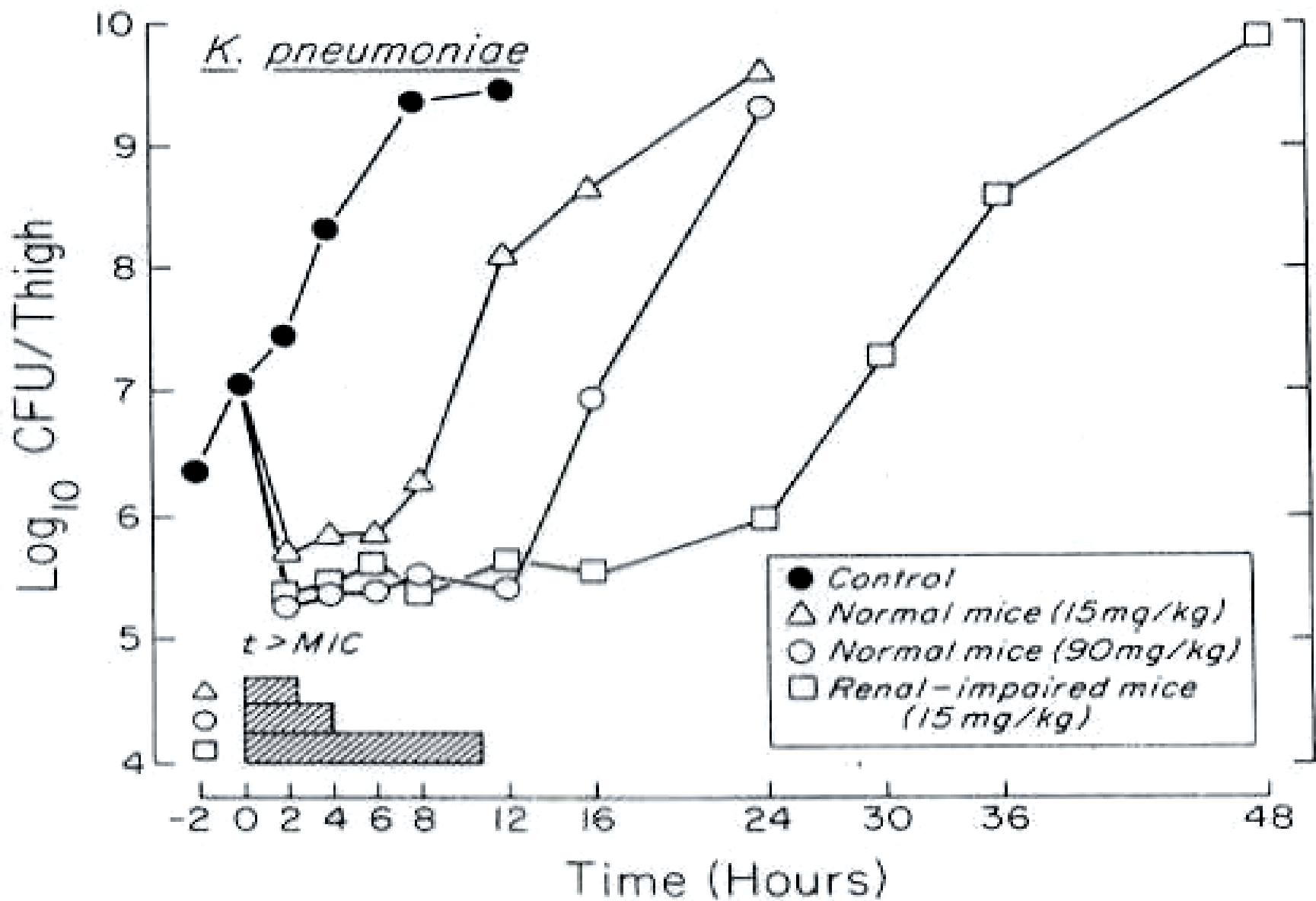
- Activité concentration-dépendante
- Effet post-antibiotique : EPA
  - *in vitro*
  - *in vivo*
- Résistance adaptative

# Effet post-antibiotique

Log ufc/ml



Temps (h)



## Résistance adaptative: ex. de la tobramycine (1)

	Modifications consécutives à la :		
A- 8 mg toutes les 8h. CMI=1	1ère dose	2ème dose	3ème dose
CMI	8	12	12
Bactéricidie	- 3,9 log	- 0,8 log	- 0,1 log
EPA (min)	230	110	65

## Résistance adaptative: ex. de la tobramycine (2)

	Modifications consécutives à la :		
B- 24 mg toutes les 24h CMI=1	1ère dose	2ème dose	3ème dose
CMI	3	6	6
Bactéricidie	5,3 log	4,1 log	2,7 log
EPA (min)	345	200	125

# ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA MONODOSE JOURNALIERE

---

- Activité concentration - dépendante
- Effet Post-Antibiotique
  - Effet du temps de contact
  - Effet de la concentration initiale
- Résistance adaptative
- Variabilité du pic sérique +/- abolie
- Pénétration tissulaire
- Pics sériques =  $8.10 \times CMI$   
(QI = 8-10) : prévention de  
sélection de mutants résistants

# Quelle pharmacodynamie pour les aminosides?

Réponse clinique optimale :

pic sérique: 6 - 8 x CMI

Prévention émergence résistants :

pic sérique: 8 - 10 x CMI

## Suivi thérapeutique des aminosides

### GENTAMICINE - TOBRAMYCINE - NETILMICINE

Bactéries	Pic sérique souhaitable	c	Pic sérique souhaitable en absence CMI	Résiduelle à ne pas dépasser
Entérobactéries	<b>8 X CMI</b>	2	<b>16</b>	<b>2</b>
<i>Haemophilus sp</i>	<b>8 X CMI</b>	4	<b>32</b>	
<i>P. aeruginosa</i>	<b>8 X CMI</b>	4	<b>32</b>	
<i>Acinetobacter sp</i>	<b>8 X CMI</b>	4	<b>32</b>	
<i>Staphylococcus sp</i>	<b>8 X CMI</b>	1	<b>8</b>	

- Réponse clinique optimale : 6 - 8 x CMI
- Prévention émergence résistants : 8 - 10 x CMI

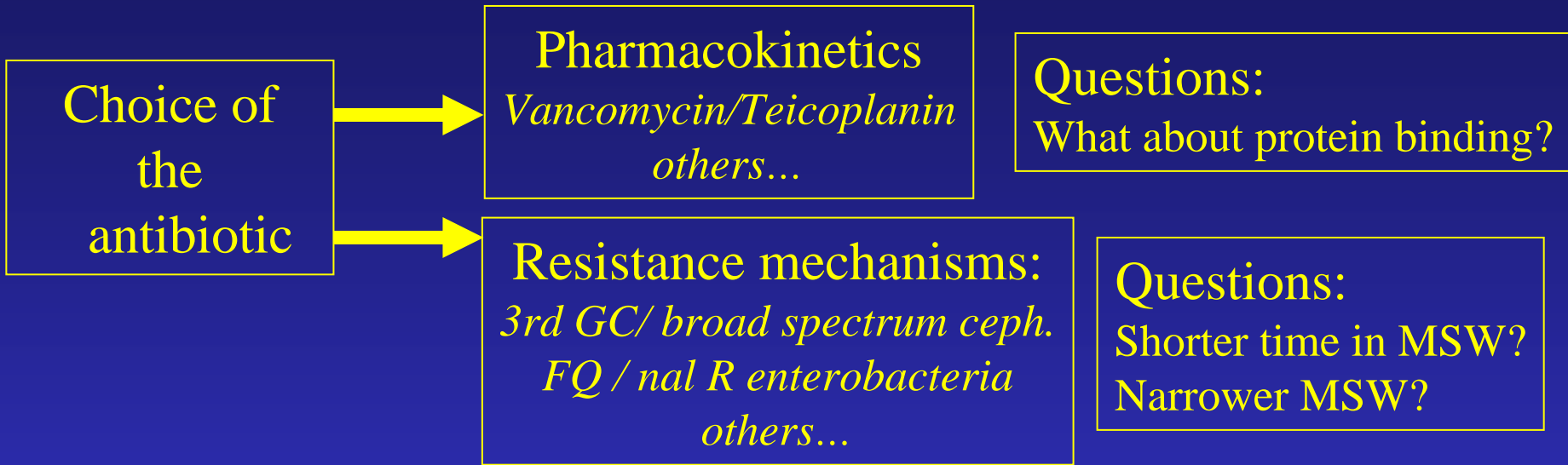
# Suivi thérapeutique des aminosides

## AMIKACINE - ISEPAMICINE

Bactéries	Pic sérique souhaitable	c	Pic sérique souhaitable en absence CMI	Résiduelle à ne pas dépasser
Entérobactéries				
<i>Haemophilus sp</i>				
<i>P. aeruginosa</i>	<b>8 X CMI</b>	<b>8</b>	<b>64</b>	<b>2</b>
<i>Acinetobacter sp</i>				

- Réponse clinique optimale : 6 - 8 x CMI
- Prévention émergence résistants : 8 - 10 x CMI

# PK/PD: clinical implications for R bacteria



Choice of :

- Way of administration: continuous infusion/ fractionated dose  
*Beta-lactams, vancomycin....*
- Dosage regimen: single daily dose/ fractionated dose:  
*aminoglycosides*

TDM (MICs)

# Conclusion

Approche mixte, bactério-cinétique

PK/PD: aide au choix

PK/PD: aide au contrôle thérapeutique

Limites: valeurs cibles des paramètres

corrélation cliniques

liaison protéique?

mesure des CMI « vraies »