

JARCA 2017
Symposium
« Antibiothérapie probabiliste et place du
ceftobiprole »

PK / PD des anti-infectieux

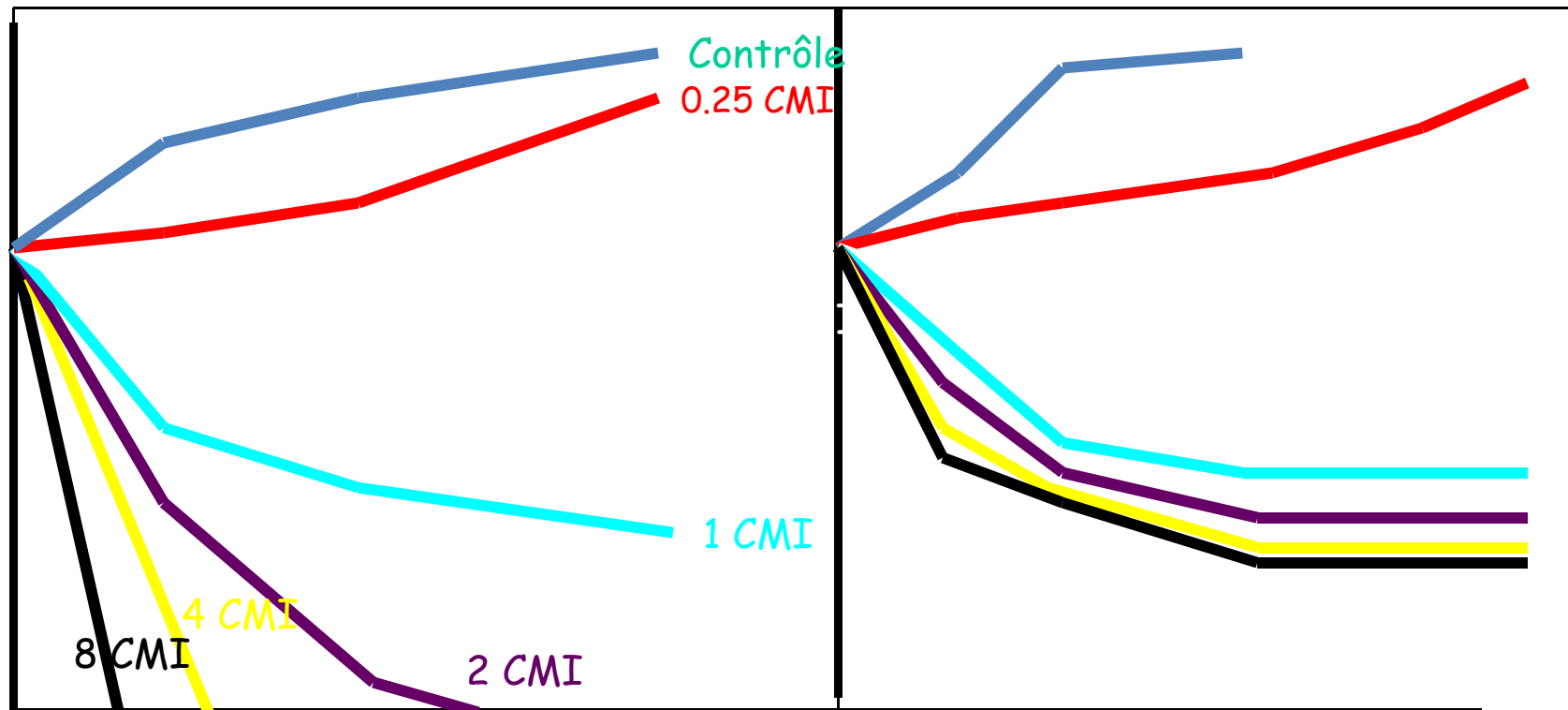
F. Jehl
Laboratoire de Bactériologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Pharmacodynamie

- Selon les modalités de bactéricidie dynamiques de antibiotiques.....

Aminosides

Bêta-lactamines



Concentrations-dépendants

Temps - dépendants

Pharmacodynamie

- elle a permis de définir des paramètres PK/PD, prédictifs de
 - l'efficacité bactério-clinique
 - de la prévention de l'émergence de résistance
-par famille d'antibiotiques.
- Ces paramètres intègrent
 - la pharmacocinétique (concentrations et ASC)
 - la microbiologie (CMI)

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, sériques, tissulaires)

CPM: Concentration de Prévention des Mutations

La « logique PK/PD »

Infections expérimentales animales

- Choix du modèle animal
- Déterminer le paramètre PK/PD d'intérêt:
 - plusieurs posologies
 - plusieurs fractionnement des doses
 - plusieurs voies d'administration
 - plusieurs genres bactériens
 - plusieurs niveaux de sensibilité (CMI)

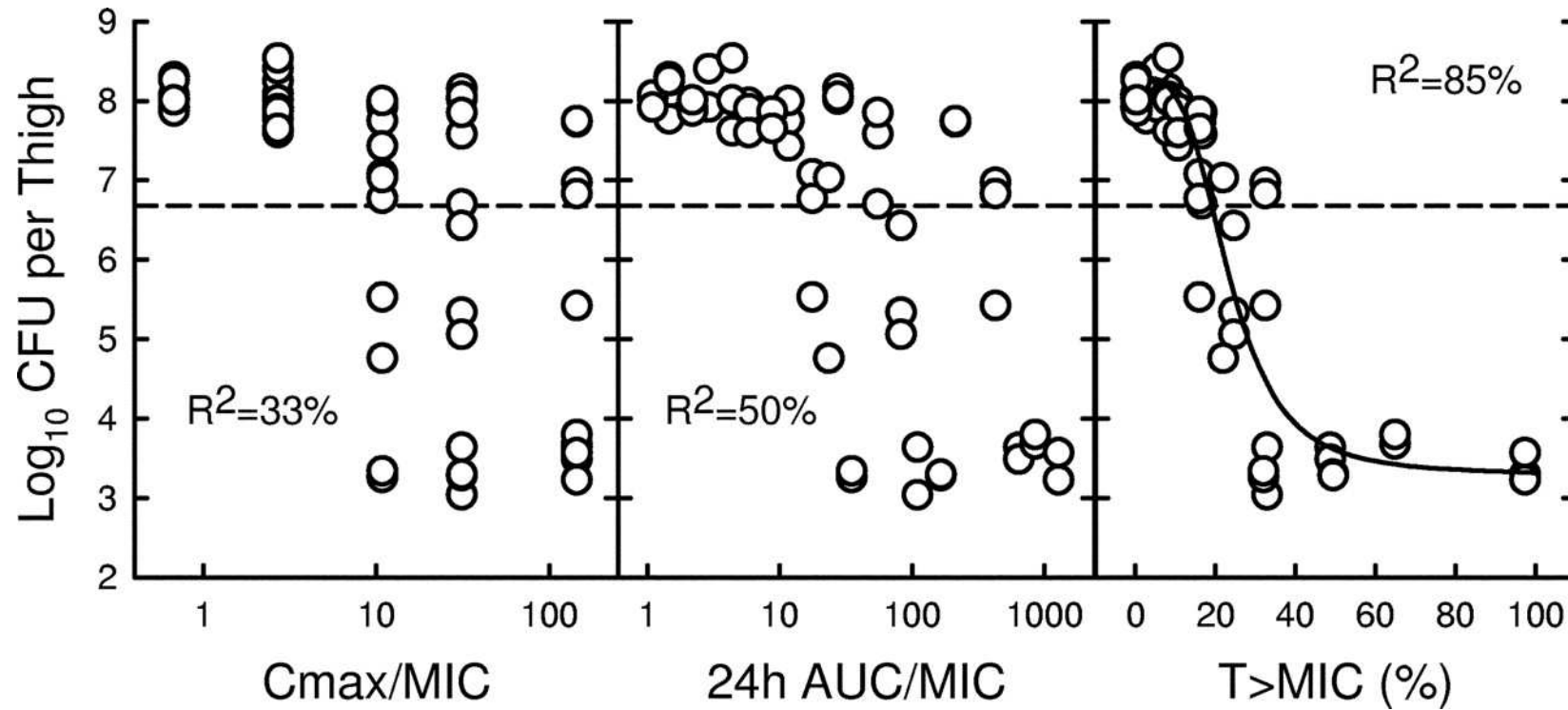
→ paramètre - clef
→ sa valeur seuil minimale
requis en fonction de l'objectif
choisi
(bactériostase, bactéricidie
1 log, 2 log ...)

.... Et chez l'Homme

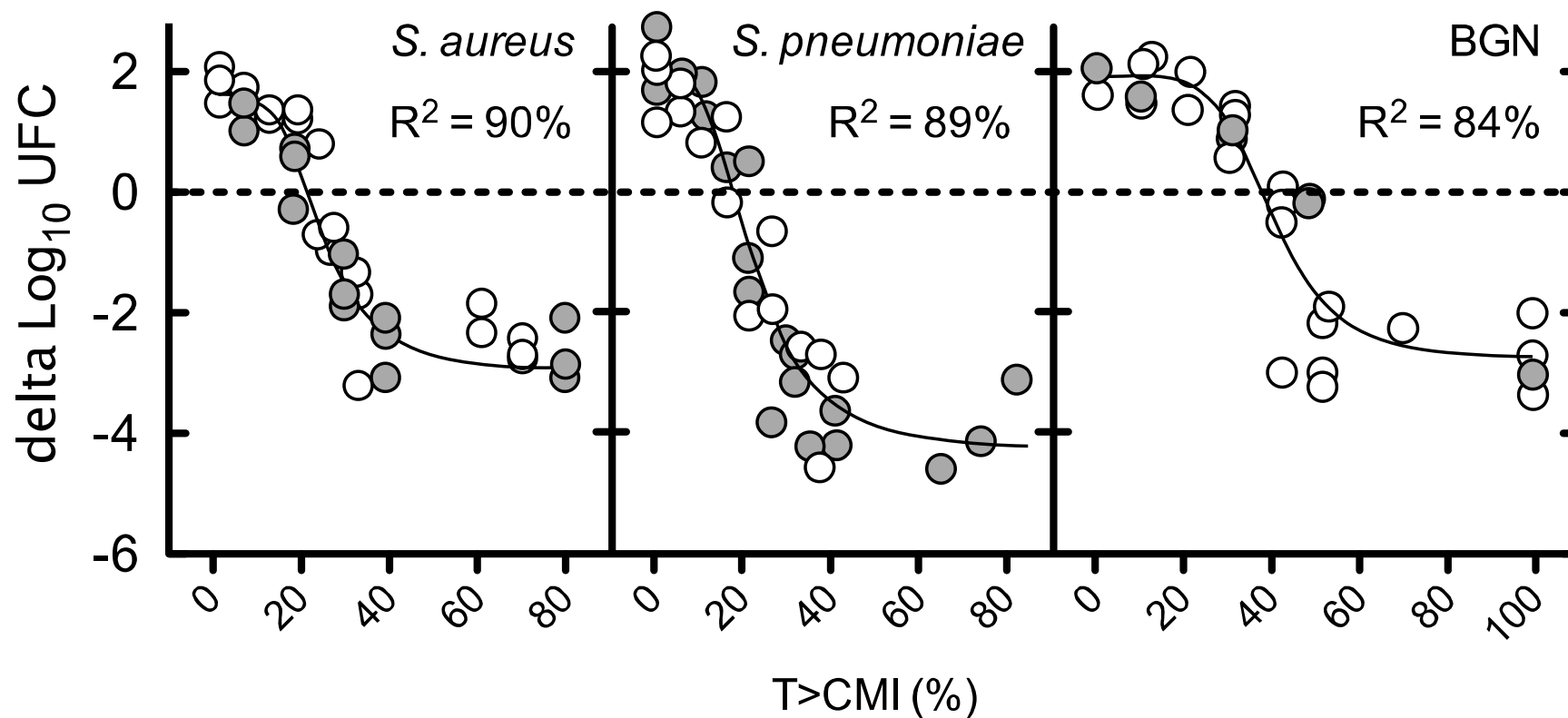
- Pharmacocinétique;
 - plusieurs posologies
- plusieurs voies d'administrations
 - Bactériologie: choix des bactéries?
 - grandes études épidémiologiques
 - fourchette des CMI testées
 - Monte Carlo
- Probability of Target Attainment (PTA)
 - Choix des posologies et
 - des break points afférents

La PK / PD appliquée au CEFTOBIPROLE

Correlation of ceftobiprole PK-PD indices with efficacy against
S. aureus ATCC 33591.



Corrélation entre l'indices PK/PD %T>CMI et l'efficacité du ceftobiprole sur différents genres bactériens



Le pré-requis dépend de l'objectif recherché

Exemple: ceftolozane /tazobactam,

	Pré-requis (cible – target) pour fT > CMI (% de l'intervalle)			
	Effet bactériostatique	1 log bactéricidie	2log bactéricidie	
Entérobactéries	25	32	40	VanScoy et al. AAC 2013
<i>P. aeruginosa</i>				
Entérobactéries	28	33	40	MacGowan et al. AAC 2016
<i>P. aeruginosa</i>	25	27	31	

Pharmacodynamic activity of ceftobiprole compared with vancomycin versus MRSA, VISA and VRSA using an in vitro model

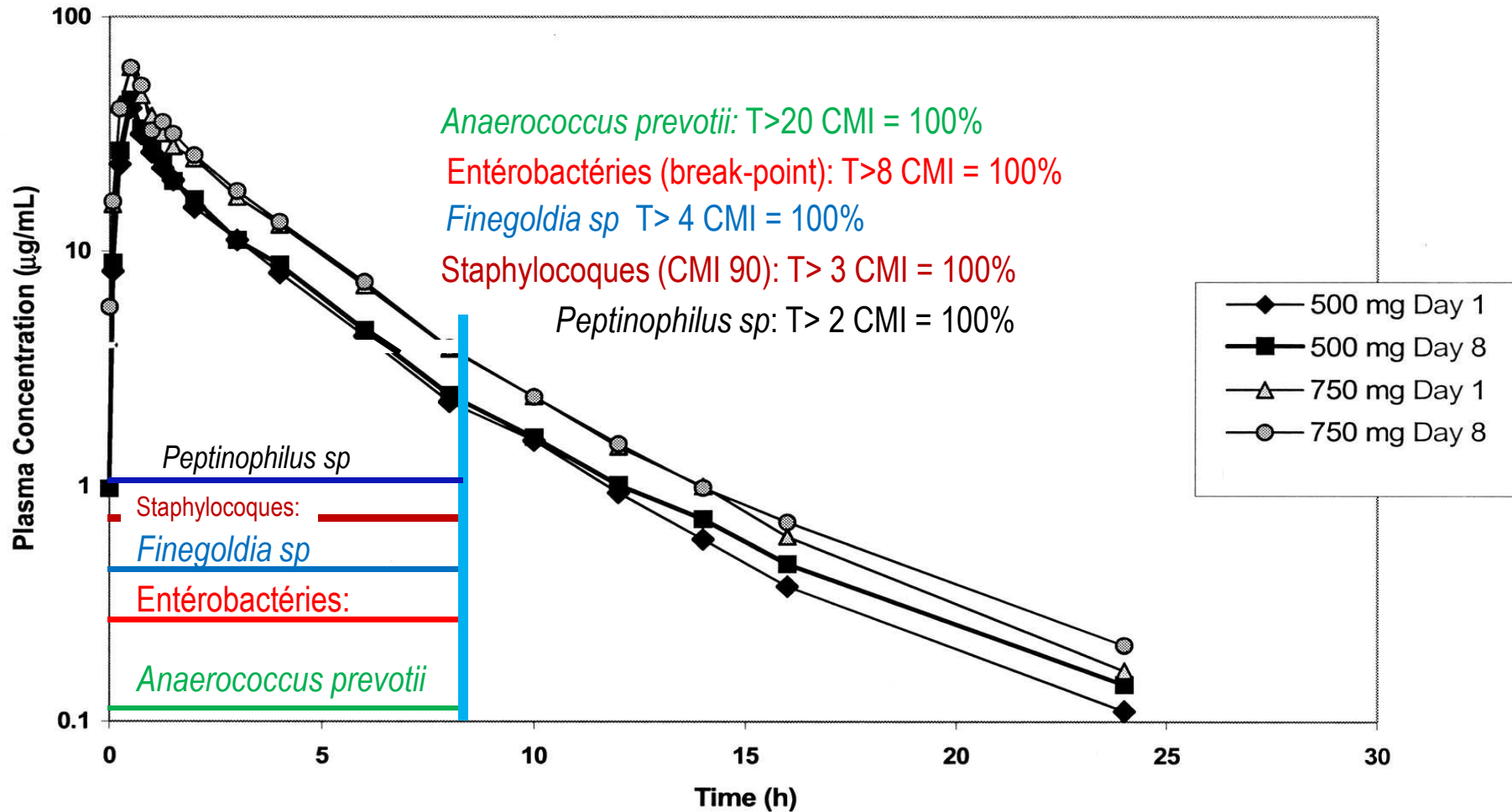
GG. Zhanel et al. ,

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009),64,364–369

.....

*In conclusion, ceftobiprole **$T > MIC$ of $\geq 100\%$** resulted in bactericidal (**$\geq 3 \log_{10}$ killing**) activity against MSSA, CA-MRSA, HA-MRSA, VISA and VRSA at 16 and 24 h with no re-growth over the 24 h study period.*

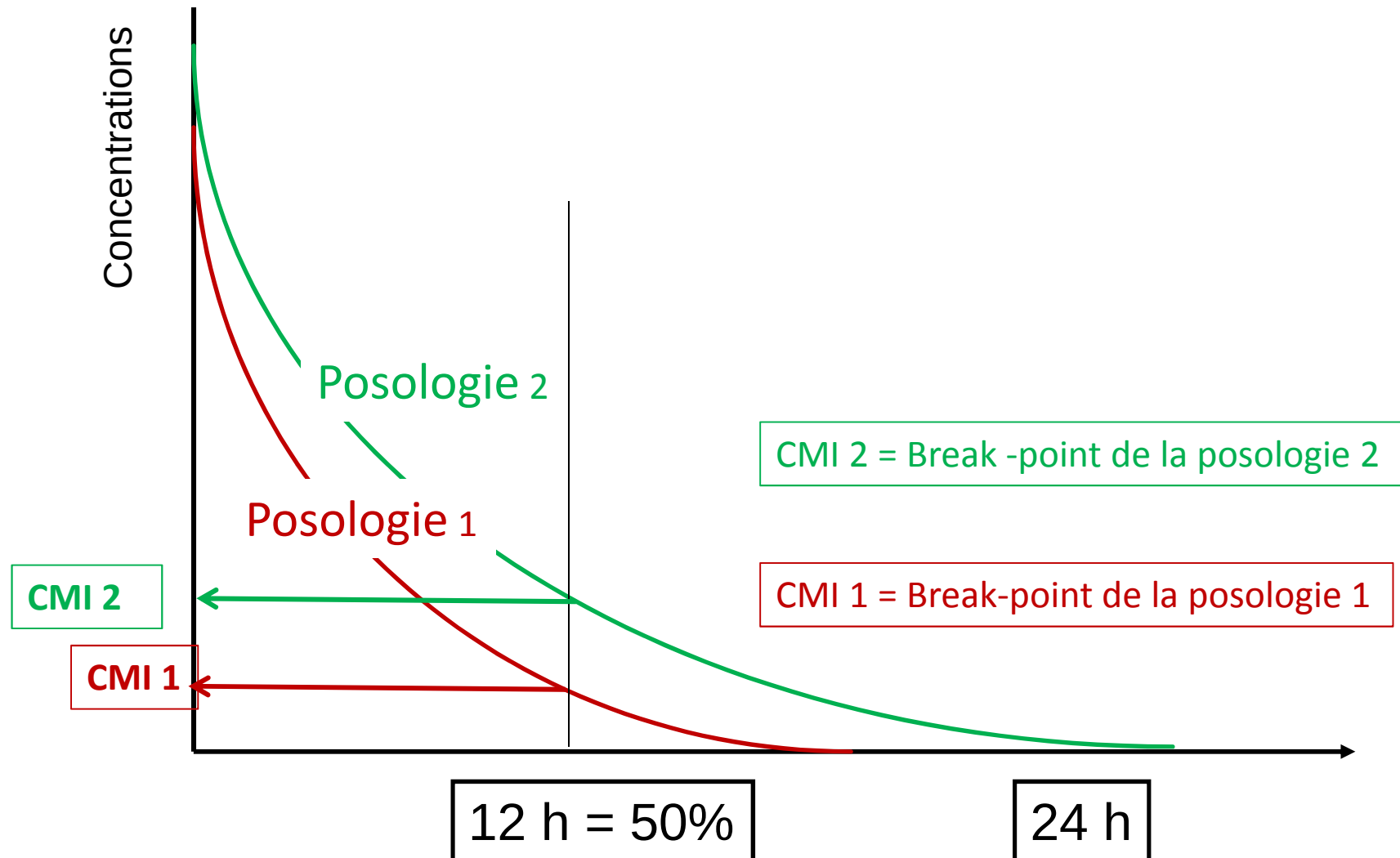
**Profiles of mean concentrations of ceftobiprole
in plasma on study day 1 and after infusions b.i.d. on study day 8.**



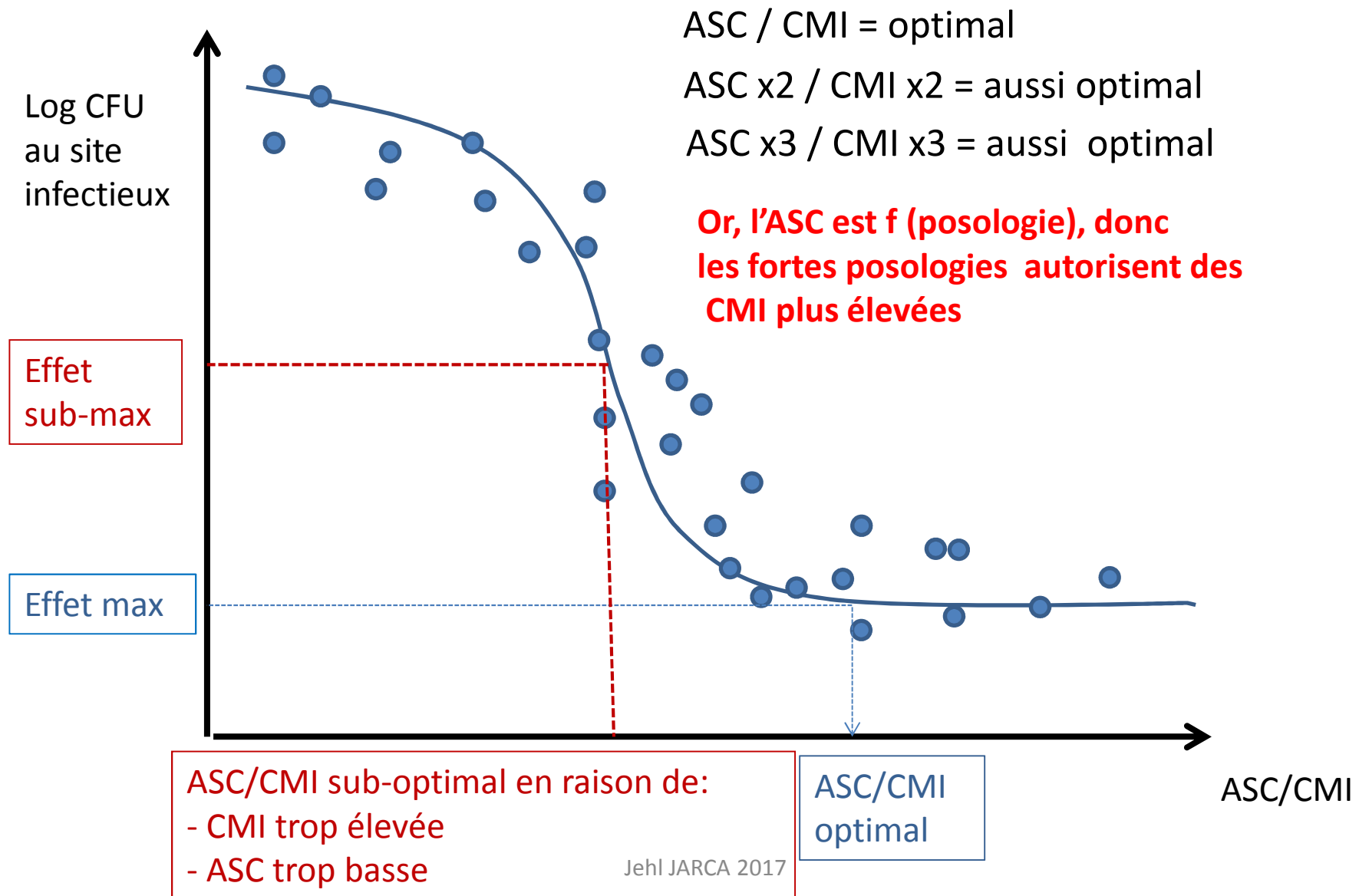
QUESTION

Une fois le paramètre-clef
identifié, comment établit-on le
break-point PK/PD ?

Objectif du paramètre : $fT > CMI = 50\%$
Bêta-lactamine administrée toutes les 24h



Concentrations critiques en fonction de la posologie



Concentrations critiques du ceftobiprole

Bactéries	Concentration critique
Entérobactéries	0.25
<i>Staphylococcus sp.</i>	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5
PK/PD	4

La « PTA » (Probability of Target Attainment)

- Pourquoi « cette » posologie
- Pourquoi « cette » voie d'administration
- Pourquoi selon « cette » CMI
- ...

La « PTA » (Probability of Target Attainment)

C'est la probabilité, pour une CMI donnée et pour une posologie donnée, d'atteindre la valeur pré-requise d'efficacité pour le paramètre clef de l'antibiotique en question (par exemple $T > CMI = 40\%$)

On exige de cette probabilité qu'elle soit d'au moins 90 %

Comment est – elle calculée ?

Monte-Carlo

- Permet de calculer, sur un grand effectif, quelle est la probabilité d'atteindre la cible PK/PD fixée (**PTA: Probabilité of Target Attainment**), en fonction d'un certain nombre de paramètres
 - la posologie
 - la voie d'administration
 - le rythme d'administration
 - la CMI
 - mais aussi la pathologie (IR, PAVM ...)

Objectif : PTA >90 % Fonction de l'exigence posée

Ceftobiprole : SIMULATION DE MONTE-CARLO

500 mg / 8h
n patients

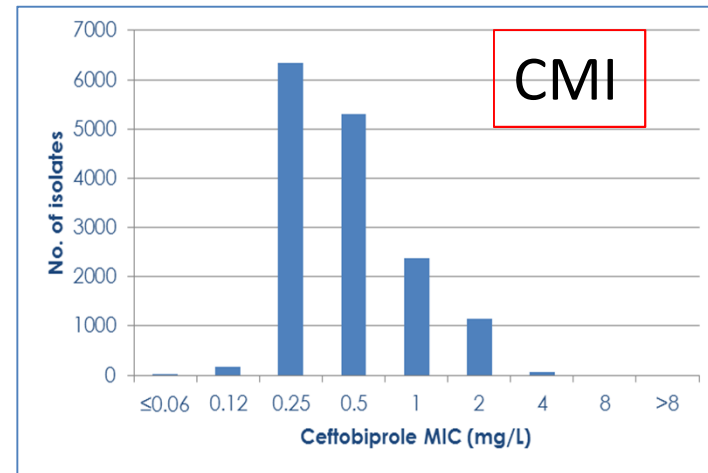
Variabilité

$T > CMI = 60\%$

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

X 5000, 10000, 15000

SENTRY study: N=15426, EU: 2005-2010



Pourcentage de patients atteignant une valeur donnée de $fT > CMI$ pour différentes CMI

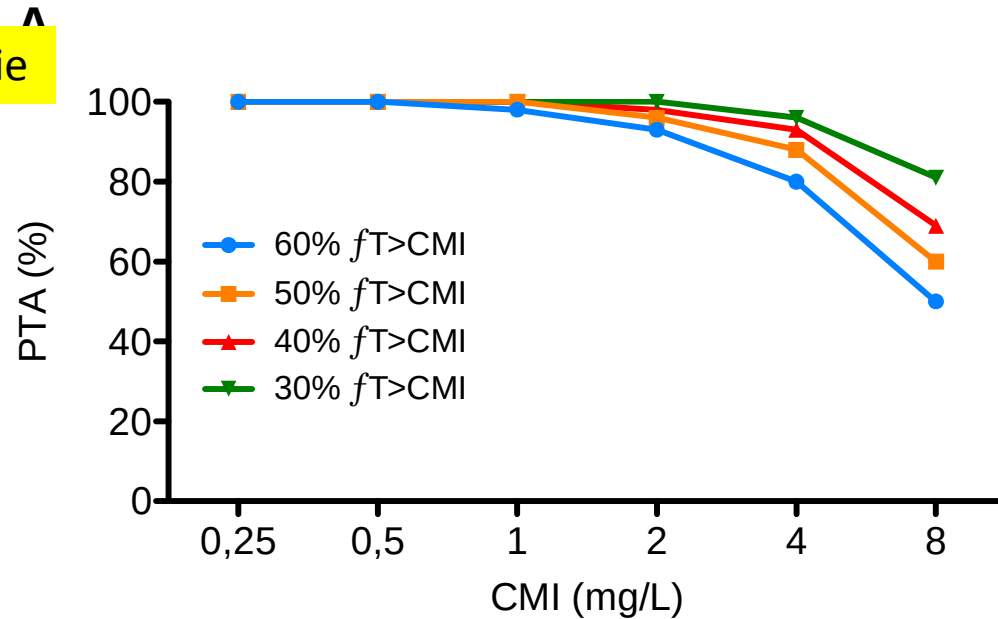
% $fT > MIC$	% of patients at MIC (mg/liter):						
	0.5	1	2	4	8	16	32
30	100	100	100	100	96.7	17.6	1.10
40	100	100	100	99.5	90.1	8.24	0.824
50	100	100	100	98.9	75.0	5.22	0.824
60	100	100	99.5	96.7	63.5	4.67	0.824
70	100	99.7	98.9	92.0	50.8	4.12	0.824
80	100	99.5	98.1	83.0	33.8	2.47	0.824
90	99.7	99.2	96.4	75.0	26.6	2.20	0.549
100	99.5	98.4	93.7	61.5	18.4	2.20	0.549

Muller AE et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2013; 57:2047-2053

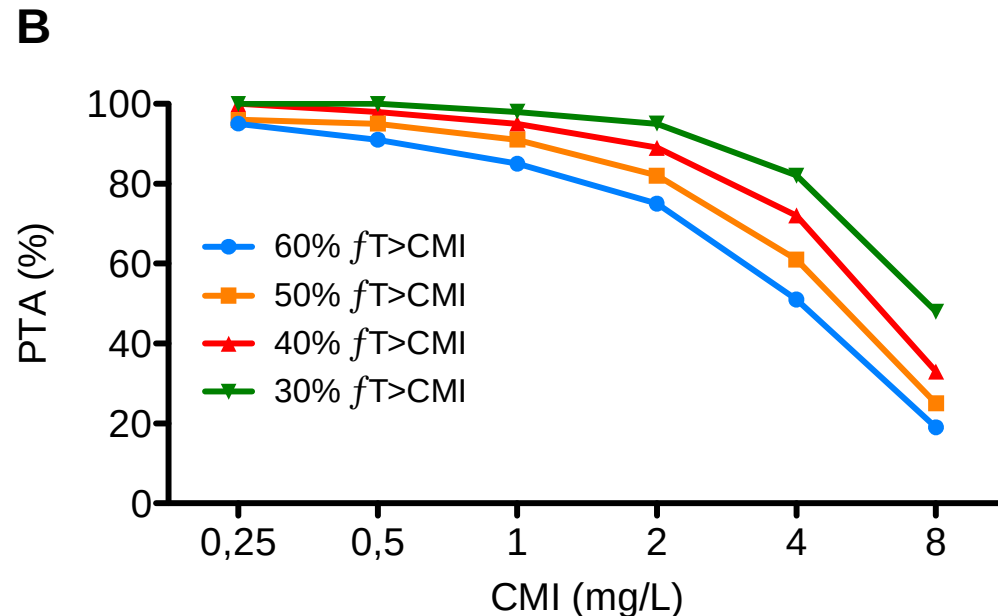
Importance du respect de la posologie

PTA du ceftobiprole pour:

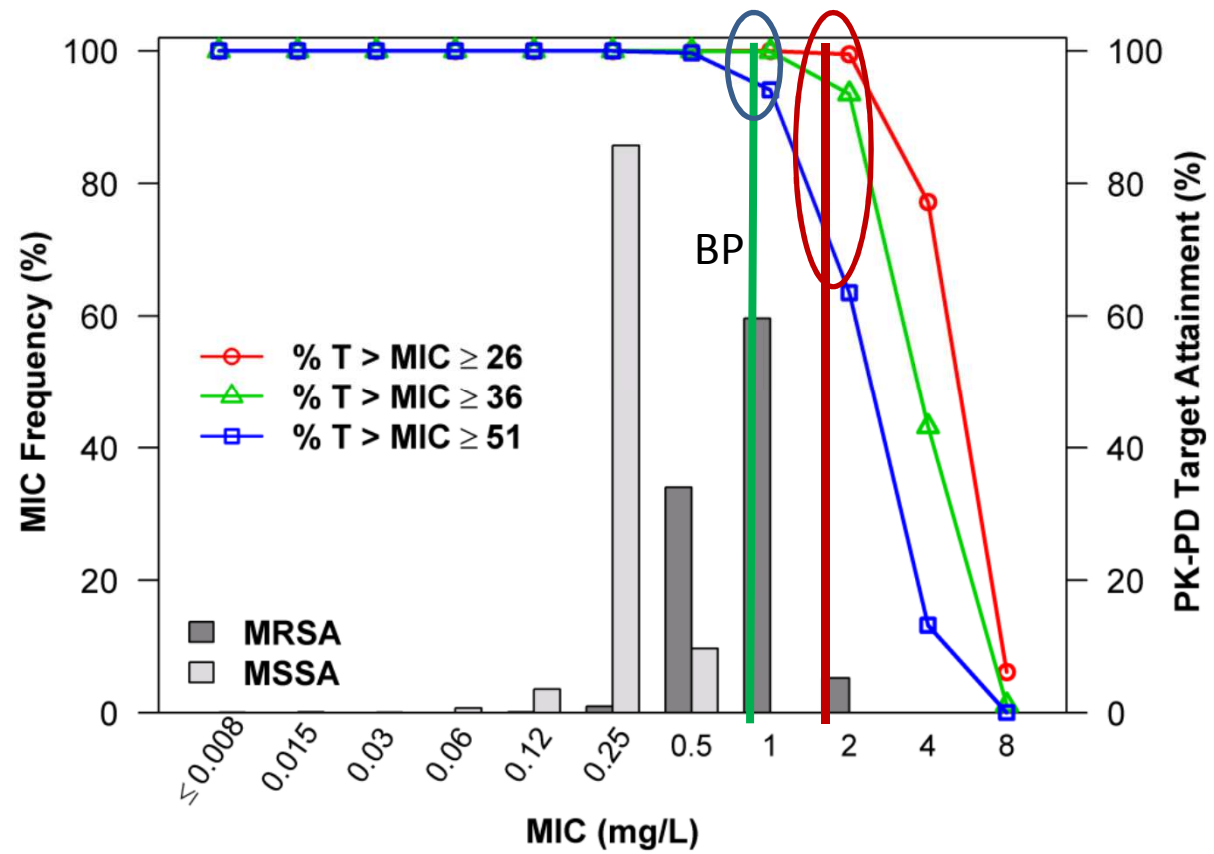
(A) ceftobiprole administré a
500 mg i.v. / 8h en perfusion
de 2h



(B) ceftobiprole administré a
500 mg i.v. / 12h en
perfusion d'1h



600 mg Ceftriaxone Fosamil Q12H - Mild Renal Impairment

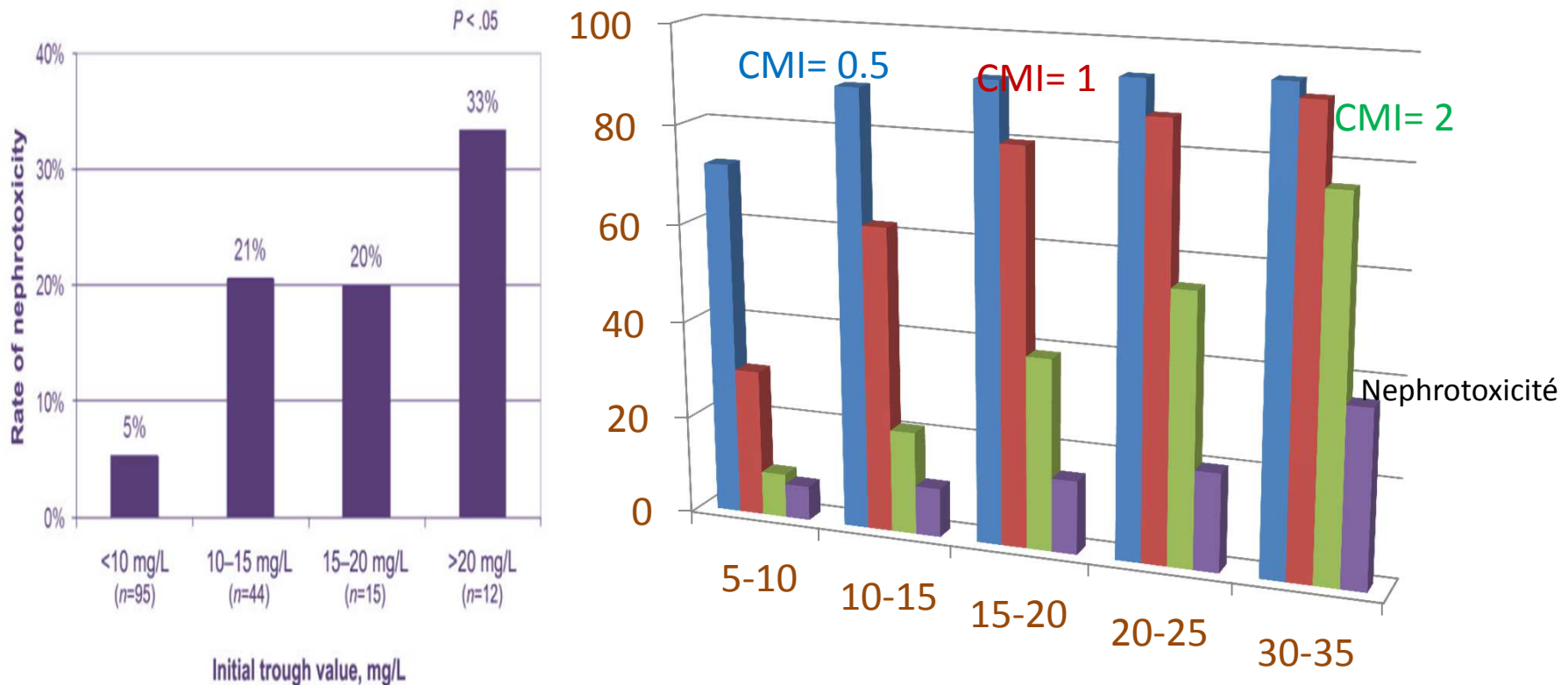


Glycopeptides: ASIC en fonction de la CMI

	ASC 0-24/ CMI				
	Valeur CSS	CMI = 0.5	CMI 1	CMI = 2	CMI = 4
Vancomycine perfusion continue	15 mg/l	720	360	180	90
	30 mg/l	1440	720	360	180
	40 mg/l			480	240
	60 mg/l			720	360

Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients

Thomas P. Lodise,^{1,2} Nimish Patel,¹ Ben M. Lomaestro,³ Keith A. Rodvold,⁴ and George L. Drusano²



Les concentrations critiques de la vancomycine sont – elles trop élevées ?

Evaluation des potentialités par la PK/PD

- La composante PK/PD **classique**: les paramètres utiles établis à partir des données de PK sériques.
- La composante PK/PD **locale**: concentrations *in situ*, QIs, et influences variables *in situ* de divers facteurs

Os : Quotient inhibiteur tissulaire

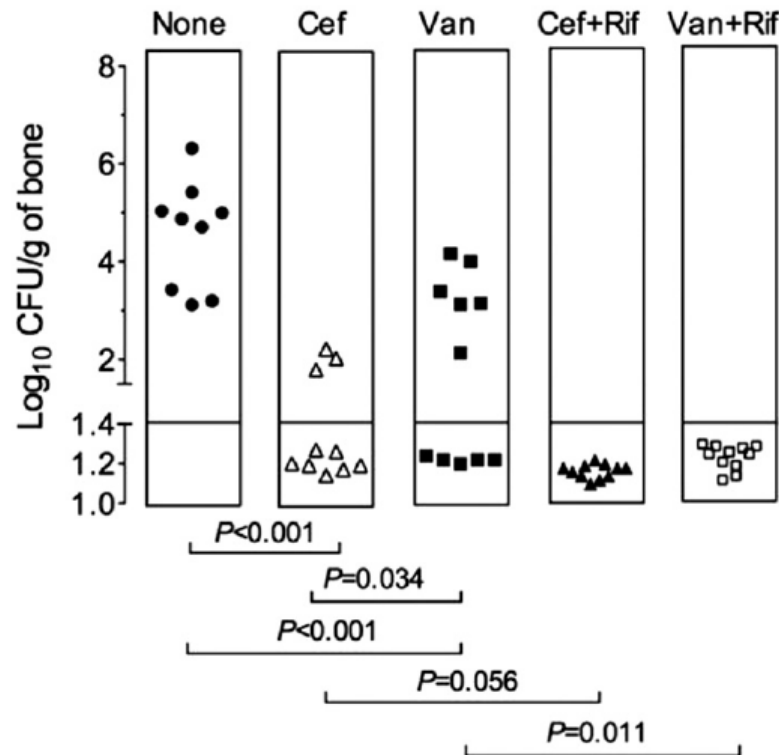
	Concentration osseuse µg/g	QI 50	Réf.
Daptomycine 6 mg/kg	3-5	20-38	Traunmuller, JAC 2010 Chirouze, ICAAC 2011
Teicoplanine 10 mg/kg	10-37	7-26	Aprato, J bone joint Surg 2009
Vancomycine 1gX3	24	12	Etesse, Ricai,1994

Os: Quotient inhibiteur in situ

	Concentration osseuse µg/g	QI 50	QI 90	Réf.
Daptomycine 6 mg/kg	5	38	25	Traunmuller, JAC 2010
Teicoplanine 400 mg	6-11	4-7	0.8-1.4	Wilson, AAC, 1988 Lenders, AAC, 1991 Nehrer, Arch Ort Tr 1998
Vancomycine 1gX3	24	12	8	Etesse, Ricai, 1994
Vancomycine Perf 4-6g/24h	30-50	15-25	10-17	Desplace, MMI, 1997
Vancomycine 15 mg/kg	9	5	3	Massias , AAC, 1992
Vancomycine 15 mg/kg	1-6	0.5-3	0.3-2	Graziani ,AAC, 1998

Jehl JARCA 2017

Ceftobiprole is more active than vancomycin in a rabbit model of community-associated MRSA osteomyelitis



Rabbits were injected for 14 days with

- ceftobiprole (Cef; 40 mg/kg, s.c., q.i.d.) , OR
- vancomycin (Van; 60 mg/kg, i.m., b.i.d.)
- alone or combined with rifampin (Rif; 10 mg/kg, i.m., b.i.d.).

Traitement	Os densité bactérienne (log ₁₀ UFC/g)	Nb stérile
Contrôle	4.57+/-1.09	-
Ceftobiprole	1.44+/- 0.40	7/10
Vancomycine	2.37+/-1.22	5/11
Ceftobiprole + rifampicine	1.16+/-0.04	11/11
Vancomycine + rifampicine	1.23+/- 0.06	11/11

Efficacies of Ceftobiprole Medocaril and Comparators in a Rabbit Model of Osteomyelitis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Li-Yan Yin, Jason H. Calhoun, Jacob K. Thomas, Stuart Shapiro, Anne Schmitt-Hoffmann
Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52;1618–1622

Treatment (4 weeks)	% MRSA clearance	P value
Untreated vs vancomycin	7 vs 73	<0.01
Untreated vs linezolid	7 vs 73	<0.01
Untreated vs ceftobiprole	7 vs 100	<0.01
Vancomycin vs linezolid	73 vs 73	0.34
Vancomycin vs ceftobiprole	73 vs 100	0.07
Linezolid vs ceftobiprole	73 vs 100	0.08

			QI local (break- point ou CMI 90)					
(4 jours)	Os tibia (µg/g)	Moelle (µg/g)	<i>Staph. sp</i>	Entero- bactéries	<i>Anaerococ sp</i>	<i>Finegoldia sp</i>	<i>Peptinophilus sp</i>	<i>Peptostrep. sp</i>
80 mg/kg	13.4 +/- 7.3	66.3 +/- 43.2	15 – 60	50-250	100-500	25-130	13-66	3 -15

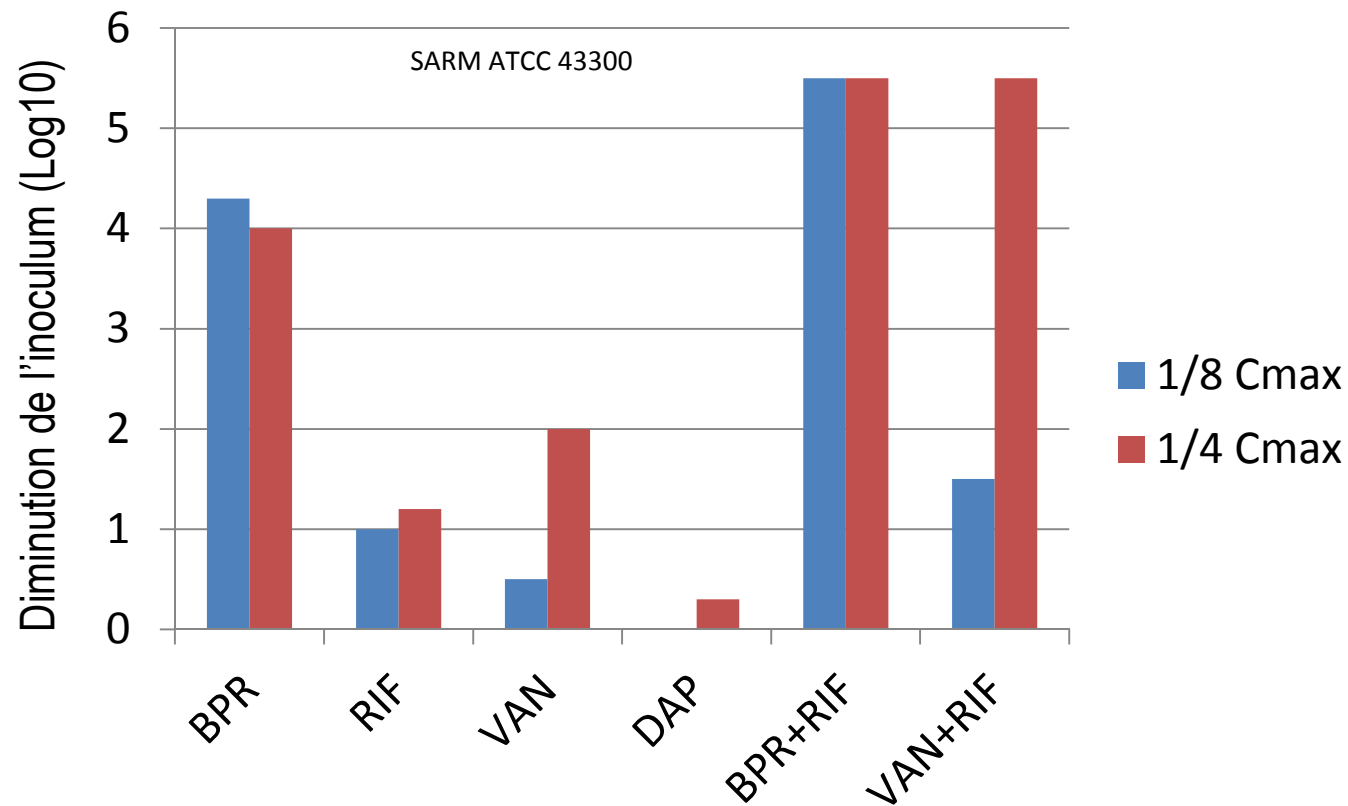
Comparaison de l'activité des anti-staphylococciques (CMI) en fonction de la phase de croissance

		Exponentielle	Stationnaire	Ratio
<i>Staphylococcus</i> sp	Vancomycine	2.5 - 4	50	12-20
	Teicoplanine	4	12	3
	Rifampicine	0.06	0.15	2.5
	ciprofloxacine	0.5	100	200
	Daptomycine	4 log de bactéricidie en 24 h en phase stationnaire		

Widmer , JID, 1990

Activité comparative du ceftobiprole en biofilm

Abbanat, Int J Antimicrob Agents, 2014, 43, 32-39



Merci pour votre attention

