



Actualités en réanimation

Congrès JARCA 2018

Faut-il augmenter les posologies de β -lactamines en cas d'hyperclairance rénale ?



Cédric CARRIE

Réanimation chirurgicale et traumatologique

CHU PELLEGRIN



- **Clairance urinaire supra-physiologique**
 - Hyperfiltration et anomalies tubulaires
 - Réserve fonctionnelle rénale

Sime et al. Curr Opin Pharmacol. 2015

- **Entité méconnue**
 - Cl_{Cr} mesurée ≥ 130 ml/min/1.73m²
 - Risque de sous - estimation

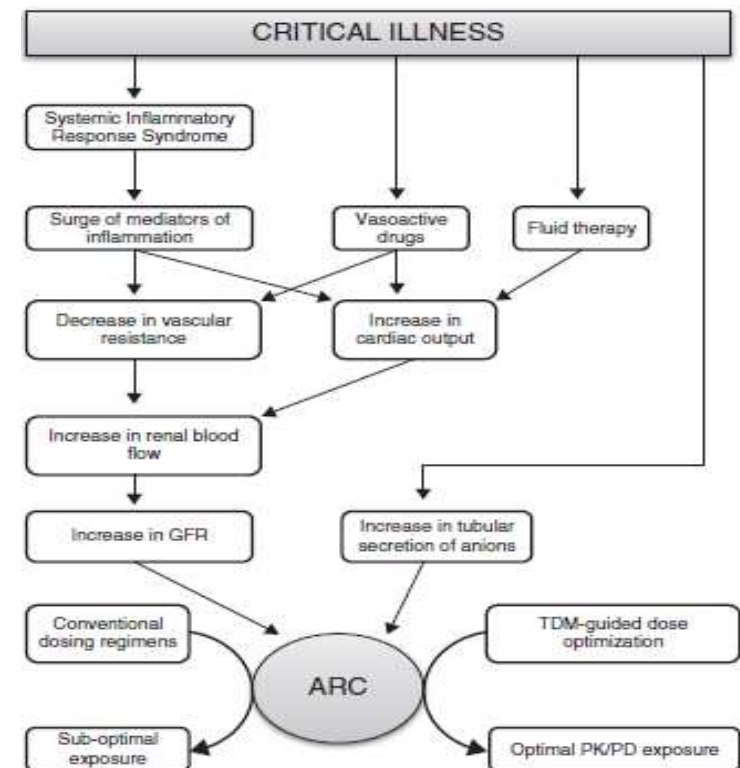
Carrié et al. Crit Care 2018

- **Incidence élevée en réanimation chirurgicale**
 - 30 – 65% au cours de la première semaine
 - $\geq 70\%$ chez le cérébrolésé

Baptista et al. Minerva Anesthesiol 2015

- **Conflit thérapeutique chez le patient septique**

Augmented renal clearance in critical illness: “The Elephant in the ICU”?



- **Clairance urinaire supra-physiologique**
 - Hyperfiltration et anomalies tubulaires
 - Réserve fonctionnelle rénale

Sime et al. Curr Opin Pharmacol. 2015

- **Entité méconnue**
 - Cl_{Cr} mesurée ≥ 130 ml/min/1.73m²
 - Risque de sous - estimation

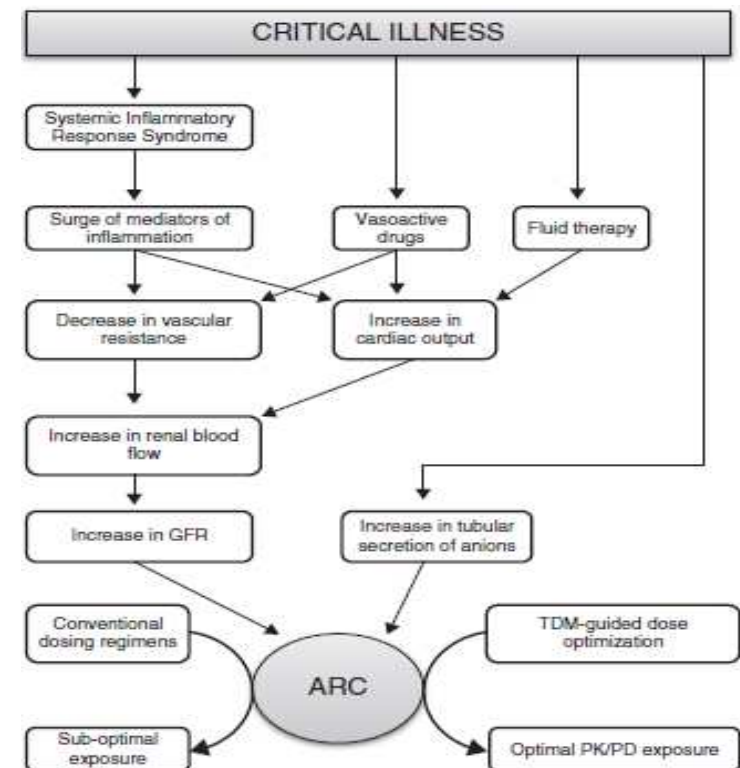
Carrié et al. Crit Care 2018

- **Incidence élevée en réanimation chirurgicale**
 - 30 – 65% au cours de la première semaine
 - $\geq 70\%$ chez le cérébrolésé

Baptista et al. Minerva Anesthesiol 2015

- **Conflit thérapeutique chez le patient septique**

Augmented renal clearance in critical illness: “The Elephant in the ICU”?



- **Clairance urinaire supra-physiologique**
 - Hyperfiltration et anomalies tubulaires
 - Réserve fonctionnelle rénale

Sime et al. Curr Opin Pharmacol. 2015

- **Entité méconnue**
 - Cl_{Cr} mesurée ≥ 130 ml/min/1.73m²
 - Risque de sous - estimation

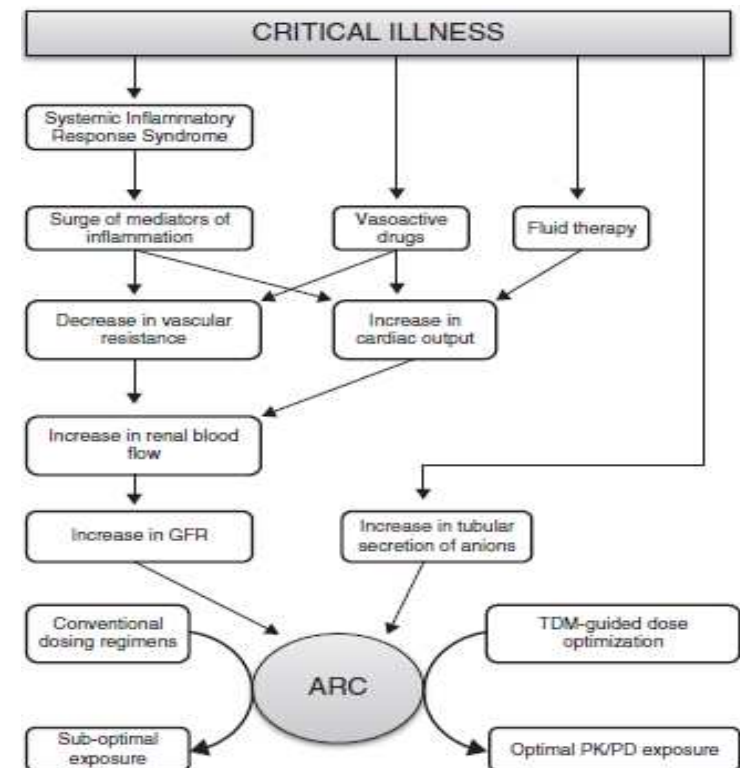
Carrié et al. Crit Care 2018

- **Incidence élevée en réanimation chirurgicale**
 - 30 – 65% au cours de la première semaine
 - $\geq 70\%$ chez le cérébrolésé

Baptista et al. Minerva Anesthesiol 2015

- **Conflit thérapeutique chez le patient septique**

Augmented renal clearance in critical illness: “The Elephant in the ICU”?



- **Clairance urinaire supra-physiologique**
 - Hyperfiltration et anomalies tubulaires
 - Réserve fonctionnelle rénale

Sime et al. Curr Opin Pharmacol. 2015

- **Entité méconnue**
 - Cl_{Cr} mesurée ≥ 130 ml/min/1.73m²
 - Risque de sous - estimation

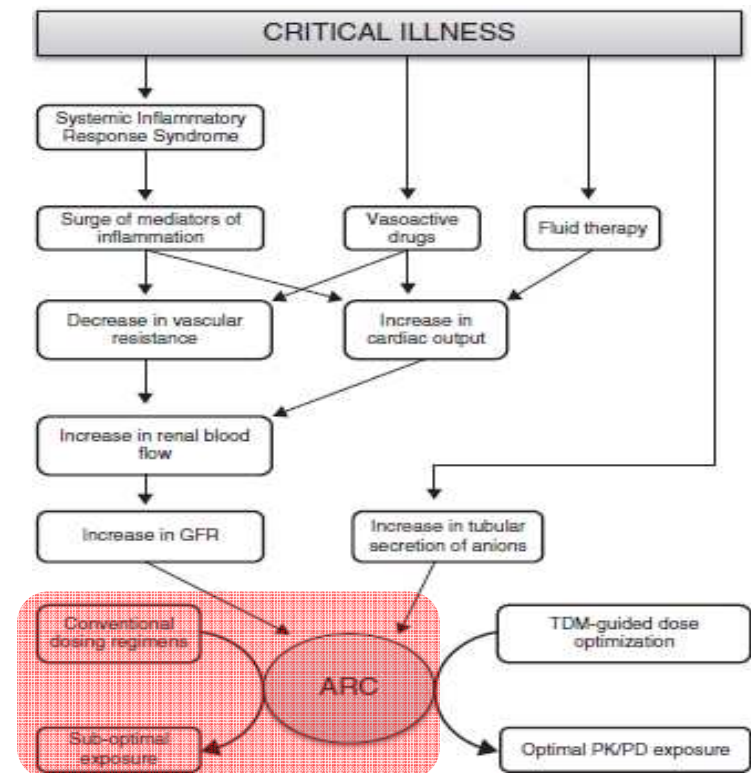
Carrié et al. Crit Care 2018

- **Incidence élevée en réanimation chirurgicale**
 - 30 – 65% au cours de la première semaine
 - $\geq 70\%$ chez le cérébrolésé

Baptista et al. Minerva Anesthesiol 2015

- **Conflit thérapeutique chez le patient septique**

Augmented renal clearance in critical illness: “The Elephant in the ICU”?



- **Optimisation PK/PD des β -lactamines**

- Bactéricidie temps dépendante = $\%fT_{>MIC}$
- Amélioration du taux de succès thérapeutique

Roberts et al. Clin Infect Dis 2014

DAI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

- **$100\%fT_{>4-8 \times CMI}$**

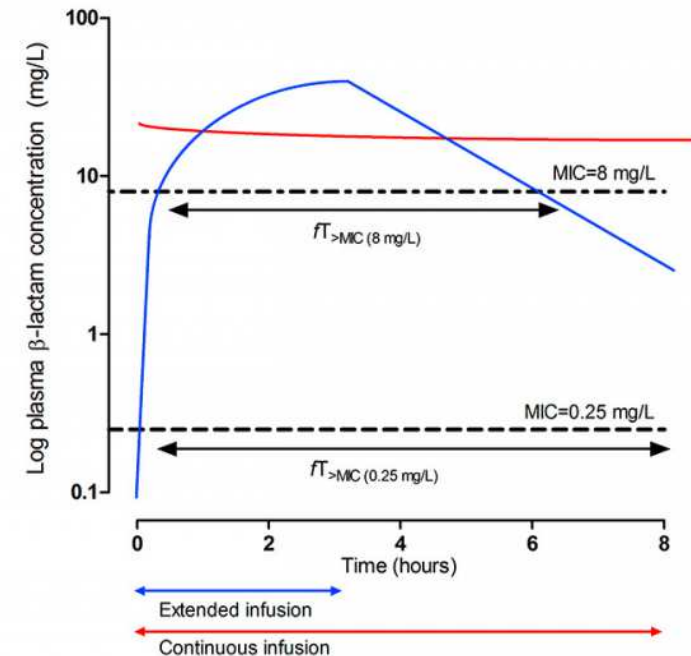
- Diffusion tissulaire
- Bactéricidie maximale
- Prévention émergence sous-population

Roberts et al. Int J Antimicrob Agents 2010

- **Incidence importante du sous – dosage en réanimation**

- Importante variabilité intra et interindividuelle
- Relation directe avec fonction rénale

Udy et al. CHEST 2012



- **Optimisation PK/PD des β -lactamines**

- Bactéricidie temps dépendante = $\%fT_{>MIC}$
- Amélioration du taux de succès thérapeutique

Roberts et al. Clin Infect Dis 2014

- **100% $fT_{>4-8 \times CMI}$**

- Diffusion tissulaire
- Bactéricidie maximale
- Prévention émergence sous-population

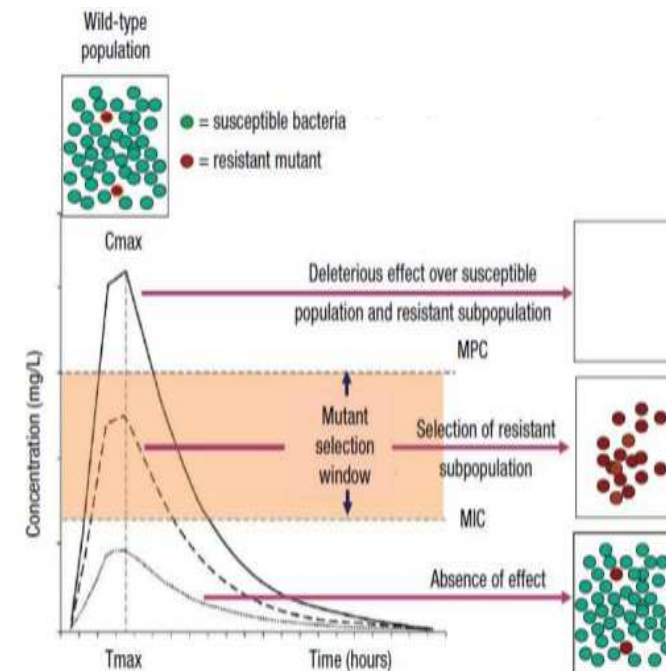
Roberts et al. Int J Antimicrob Agents 2010

- **Incidence importante du sous – dosage en réanimation**

- Importante variabilité intra et interindividuelle
- Relation directe avec fonction rénale

Udy et al. CHEST 2012

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?



- **Optimisation PK/PD des β -lactamines**

- Bactéricidie temps dépendante = $\%fT_{>MIC}$
- Amélioration du taux de succès thérapeutique

Roberts et al. Clin Infect Dis 2014

- **$100\%fT_{>4-8xMIC}$**

- Diffusion tissulaire
- Bactéricidie maximale
- Prévention émergence sous-population

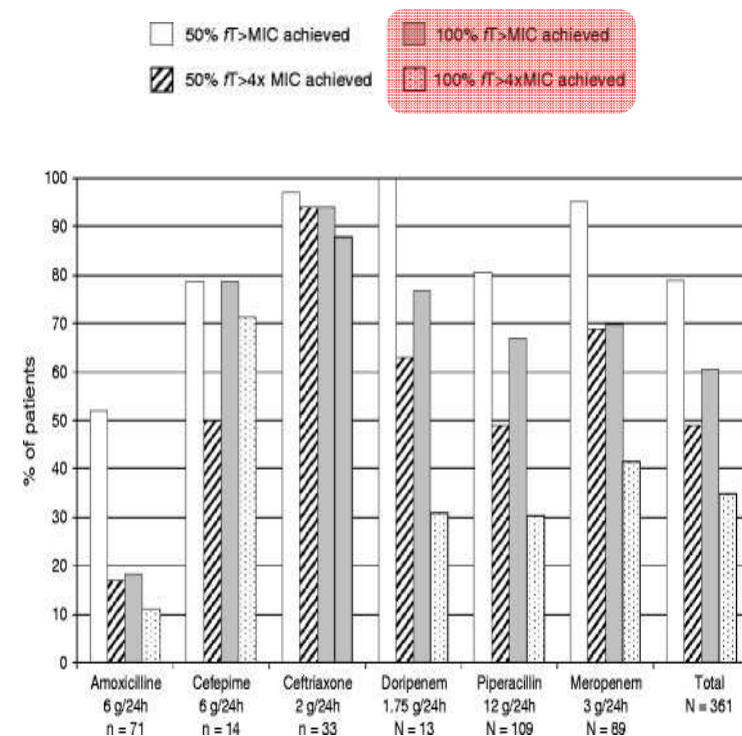
Roberts et al. Int J Antimicrob Agents 2010

- **Incidence importante du sous – dosage en réanimation**

- Importante variabilité intra et interindividuelle
- Relation directe avec fonction rénale

Udy et al. CHEST 2012

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?



- **Optimisation PK/PD des β -lactamines**

- Bactéricidie temps dépendante = $\%fT_{>MIC}$
- Amélioration du taux de succès thérapeutique

Roberts et al. Clin Infect Dis 2014

- **$100\%fT_{>4-8 \times CMI}$**

- Diffusion tissulaire
- Bactéricidie maximale
- Prévention émergence sous-population

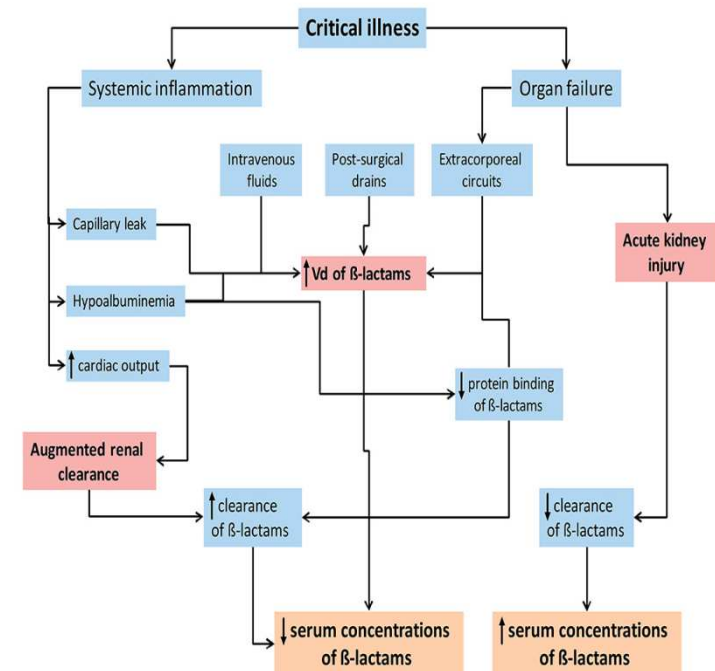
Roberts et al. Int J Antimicrob Agents 2010

- **Incidence importante du sous – dosage en réanimation**

- **Importante variabilité intra et interindividuelle**
- Relation directe avec fonction rénale

Udy et al. CHEST 2012

DAI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?



- **Optimisation PK/PD des β -lactamines**

- Bactéricidie temps dépendante = $\%fT_{>MIC}$
- Amélioration du taux de succès thérapeutique

Roberts et al. Clin Infect Dis 2014

- **$100\%fT_{>4-8 \times CMI}$**

- Diffusion tissulaire
- Bactéricidie maximale
- Prévention émergence sous-population

Roberts et al. Int J Antimicrob Agents 2010

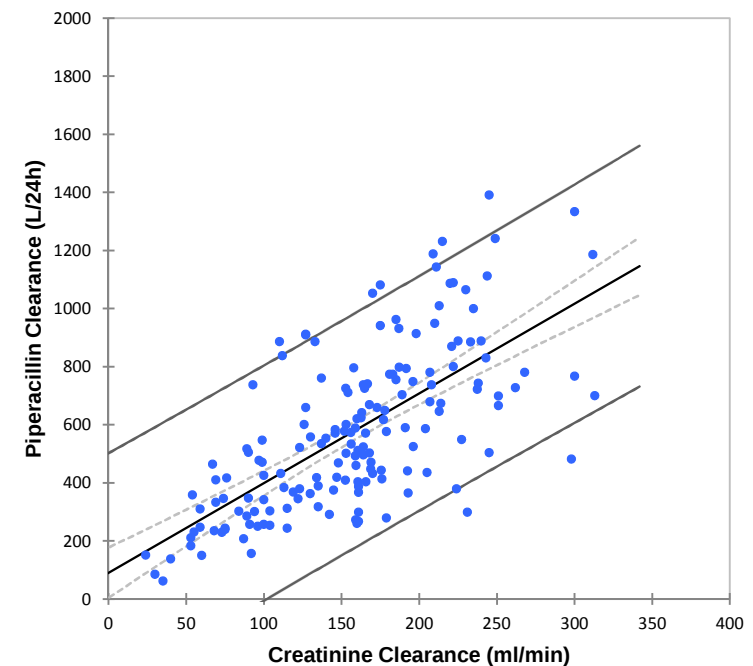
- **Incidence importante du sous – dosage en réanimation**

- Importante variabilité intra et interindividuelle
- **Relation directe avec fonction rénale**

Udy et al. CHEST 2012

Regression $Cl_{PIP} - Cl_{Cr}$ ($R^2 = 0,461$)

Unpublished data



- **Hyperclairance rénale**

- **Sous – dosage en β -lactamines**
- Echec thérapeutique
- Administration intermittente $\pm$ à faibles doses...

Udy et al. CHEST 2012

Huttner et al. Int J Antimicrob Agents 2015

Claus et al. J Crit Care 2013

- **Administration IVSE des β -lactamines en réanimation**

- Amélioration des objectifs PK/PD
- Succès thérapeutique
- Controverse

Abdul – Aziz et al. Intensive Care Med 2016

Udy et al. Int J Antimicrob Agents 2017

Subtherapeutic Initial β -Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients

Variable	Drug Concentration Less Than MIC (n = 22)	Drug Concentration Greater Than or Equal to MIC (n = 30)	P Value
Male/female sex	15 (68.2)/7 (31.8)	22 (73.3)/8 (26.7)	.655
Age, y	40.1 (19.6)	60.3 (18.1)	<.001
APACHE II	18.8 (6.6)	21.3 (6.8)	.182
SAPS II	36.6 (16.8)	41.8 (15.2)	.249
Measured CLCR, mL/min/1.73 m ²	188 (101)	95 (56)	<.001
Known/suspected source			
Skin/soft tissue/bone	3 (13.6)	4 (13.3)	1.000
Respiratory tract	13 (59.1)	14 (46.7)	.376
Abdomen	1 (4.5)	5 (16.7)	.226
Bacteremia	3 (13.6)	3 (10.0)	.689
CNS	2 (9.1)	3 (10.0)	1.000
Urinary tract	0 (0)	1 (3.3)	1.000
Mechanical ventilation	18 (81.8)	26 (86.7)	.708
Fluid balance, mL	108 (1,119)	-140 (1,172)	.446
Vasopressor	4 (18.2)	9 (30.0)	.331
β -Lactam			
Flucloxacillin/dicloxacillin	6 (27.3)	5 (16.7)	.495
Piperacillin	10 (45.5)	15 (50.0)	.746
Meropenem	4 (18.2)	5 (16.7)	1.000
Other	2 (9.1)	5 (16.7)	.685
Target MIC			
Low	5 (22.7)	12 (40.0)	.190
Moderate	3 (13.6)	8 (26.7)	.319
High	14 (63.6)	10 (33.3)	.030
Nil organism identified	4 (18.2)	13 (43.3)	.056
ICU mortality	1 (4.5)	2 (6.7)	1.000

- **Hyperclairance rénale**

- **Sous – dosage en β -lactamines**

- Echec thérapeutique

- Administration intermittente $\pm$ à faibles doses...

Udy et al. CHEST 2012

Huttner et al. Int J Antimicrob Agents 2015

Claus et al. J Crit Care 2013

- **Administration IVSE des β -lactamines en réanimation**

- Amélioration des objectifs PK/PD

- Succès thérapeutique

- Controverse

Abdul – Aziz et al. Intensive Care Med 2016

Udy et al. Int J Antimicrob Agents 2017

Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: An observational prospective cohort study

(B) Outcome variable: one or more undetectable antibiotic trough concentrations				
Augmented renal clearance				
CL _G <130 mL/min	35	14		
CL _G >130 mL/min	50	36	3.33	1.13–0.94
(C) Outcome variable: clinical failure				
Augmented renal clearance				
CL _G <130 mL/min	35	17		
CL _G >130 mL/min	63	19	1.13	0.38–3.35
Subthreshold levels				
None	13	23		
At least one	76	17	0.69	0.17–2.85
Subthreshold levels				
None	13	23		
All levels subthreshold	55	13	0.49	0.11–2.21
Undetectable levels				
None	64	20		
At least one	25	12	0.53	0.14–2.06

- **Hyperclairance rénale**

- Sous – dosage en β -lactamines
- **Echec thérapeutique**
- Administration intermittente $\pm$ à faibles doses...

Udy et al. CHEST 2012

Huttner et al. Int J Antimicrob Agents 2015

Claus et al. J Crit Care 2013

- **Administration IVSE des β -lactamines en réanimation**

- Amélioration des objectifs PK/PD
- Succès thérapeutique
- Controverse

Abdul – Aziz et al. Intensive Care Med 2016

Udy et al. Int J Antimicrob Agents 2017

Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy^{☆,☆☆}

Table 3 Drug therapeutic failure rates between ARC and non-ARC patients for often used antimicrobials

	No ARC	ARC
No. of patients with failure	8/62 (12.9%)	18/66 (27.3%)
n failures/n patients on selected antimicrobial therapy (%)		
Amoxicillin/ clavulanic acid	1/24 (4.2)	8/25 (32.0)
Cefuroxim	2/11 (18.1)	5/23 (21.7)
Piperacillin/ tazobactam	2/17 (11.8)	6/19 (31.6)
Meropenem	2/7 (28.6)	2/8 (25.0)

ARC: Augmented renal clearance is a 24-hour urinary creatinine clearance >130 mL/min per 1.73 m².

- **Hyperclairance rénale**

- Sous – dosage en β -lactamines
- Echec thérapeutique
- **Administration intermittente $\pm$ à faibles doses...**

Udy et al. CHEST 2012

Huttner et al. Int J Antimicrob Agents 2015

Claus et al. J Crit Care 2013

- **Administration IVSE des β -lactamines en réanimation**

- Amélioration des objectifs PK/PD
- Succès thérapeutique
- Controverse

Abdul – Aziz et al. Intensive Care Med 2016

Udy et al. Int J Antimicrob Agents 2017

Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy^{☆,☆☆}

Table 3 Drug therapeutic failure rates between ARC and non-ARC patients for often used antimicrobials

	No ARC	ARC
No. of patients with failure	8/62 (12.9%)	18/66 (27.3%)
n failures/n patients on selected antimicrobial therapy (%)		
Amoxicillin/ clavulanic acid	1/24 (4.2)	8/25 (32.0)
Cefuroxim	2/11 (18.1)	5/23 (21.7)
Piperacillin/ tazobactam	2/17 (11.8)	6/19 (31.6)
Meropenem	2/7 (28.6)	2/8 (25.0)

ARC: Augmented renal clearance is a 24-hour urinary creatinine clearance >130 mL/min per 1.73 m².

- **Hyperclairance rénale**

- Sous – dosage en β -lactamines
- Echec thérapeutique
- Administration intermittente à faibles doses...

Udy et al. CHEST 2012

Huttner et al. Int J Antimicrob Agents 2015

Claus et al. J Crit Care 2013

- **Administration IVSE des β -lactamines en réanimation**

- Amélioration des objectifs PK/PD
- Succès thérapeutique
- Controverse

Abdul – Aziz et al. Intensive Care Med 2016

Udy et al. Int J Antimicrob Agents 2017

Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis

Primary endpoint	Intervention (n = 70)	Control (n = 70)	Absolute difference (95 % CI)	Significance (p value) ^{ab}
Clinical cure for ITT population, n (%)	39 (56)	24 (34)	22 (–0.4 to 0.1)	0.011
Clinical cure by antibiotic, n (%) ^c				
Piperacillin/tazobactam	22 (58)	15 (32)	26 (–0.4 to 0.1)	0.016
Meropenem	14 (67)	8 (38)	29 (–0.5 to 0.1)	0.064
Cefepime	3 (27)	1 (50)	23 (–0.3 to 0.7)	1.000
Clinical cure by concomitant antibiotic treatment, n (%) ^d				
Yes	14 (42)	13 (39)	3 (–0.3 to 0.2)	0.802
No	25 (68)	11 (30)	38 (–0.6 to –0.2)	0.001
Clinical cure by site of infection, n (%) ^e				
Lung	27 (59)	12 (33)	25 (–0.4 to –0.1)	0.022
Clinical cure by <i>A. baumannii</i> or <i>P. aeruginosa</i> infection, n (%) ^f				
Yes	13 (52)	6 (25)	27 (–0.5 to 0.1)	0.052
No	10 (44)	12 (38)	6 (–0.3 to 0.2)	0.655
Secondary endpoints	Intervention (n = 70)	Control (n = 70)	Absolute difference (95 % CI)	Significance (p value) ^{ab}
PK/PD target attainment, n (%) ^g				
50 % $fT_{>MIC}$ on day 1	56 (98)	49 (93)	5 (–0.2 to 0.1)	0.194
100 % $fT_{>MIC}$ on day 1	55 (97)	37 (70)	27 (–0.4 to –0.1)	<0.001
50 % $fT_{>MIC}$ on day 3	56 (98)	49 (93)	5 (–0.2 to 0.1)	0.194
100 % $fT_{>MIC}$ on day 3	55 (97)	36 (68)	29 (–0.4 to –0.1)	<0.001
ICU-free days	20 (12–23)	17 (0–24)	3 (–3 to 9)	0.378
ICU survivors ^h	21 (19–23)	21 (14–24)	0 (–3 to 3)	0.824
Ventilator-free days	22 (0–24)	14 (0–24)	8 (–2 to 18)	0.043
ICU survivors ⁱ	23 (21–25)	21 (0–25)	2 (–3 to 7)	0.076
14-day survival, n (%)	56 (80)	50 (71)	9 (–0.2 to 0.1)	0.237
30-day survival, n (%)	52 (74)	44 (63)	11 (–0.3 to 0.1)	0.145
WCC normalisation days	3 (2–7)	8 (4–15)	5 (1 to 5)	<0.001

- **Hyperclairance rénale et IVSE**

- **Echec thérapeutique**

- Sous – dosage en β -lactamines
 - Taux plus faibles pour seuil de Cl_{cr} plus élevé
 - Variabilité entre les β -lactamines

Carrié et al. ACCPM 2018

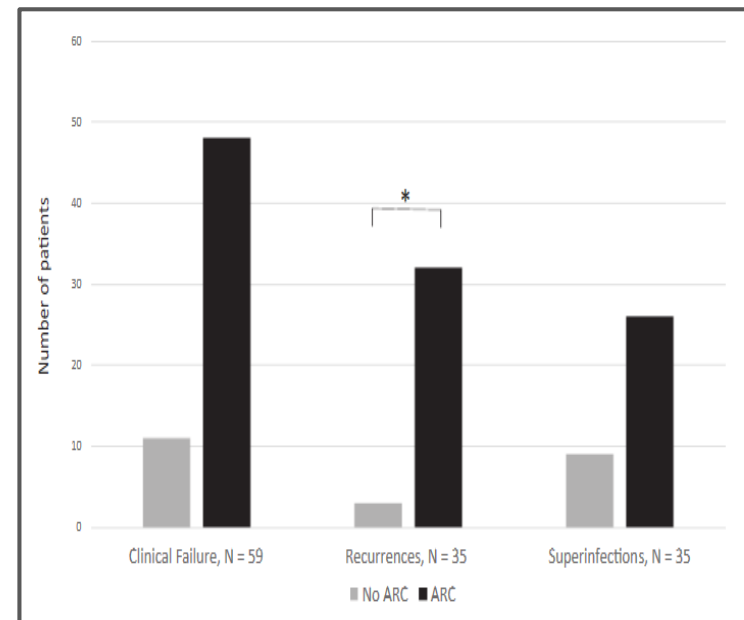
Carrié et al. Int J Antimicrob Agents 2018

- **Objectifs PK/PD variables**

- Sensibilité des germes (suspectés)
 - Seuil de Cl_{cr}
 - Modalités d'administration
 - Doses quotidiennes

Carrié et al. J Crit Care 2018

Association between augmented renal clearance and clinical failure of antibiotic treatment in brain-injured patients with ventilator-acquired pneumonia: A preliminary study



- **Hyperclairance rénale et IVSE**

- Echec thérapeutique
- **Sous – dosage en β -lactamines**
- Taux plus faibles pour seuil de Cl_{cr} plus élevé
- Variabilité entre les β -lactamines

Carrié et al. ACCPM 2018

Carrié et al. Int J Antimicrob Agents 2018

- **Objectifs PK/PD variables**

- Sensibilité des germes (suspectés)
- Seuil de Cl_{cr}
- Modalités d'administration
- Doses quotidiennes

Carrié et al. J Crit Care 2018

Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study

Subexposure $_{<4 \times MIC}$ = 20% (16/79)

Univariate and multivariate logistic regression models for (A) therapeutic failure and (B) subexposure $_{<4 \times MIC}$.

Independent variable	OR (95% CI) [P-value]	
	Univariate analysis	Multivariate analysis
(A) Outcome variable: therapeutic failure		
Age ≤ 50 years	9.6 (2.0–47.1) [P = 0.005]	6.3 (1.2–33.2) [P = 0.03]
Intra-abdominal infection	4.4 (1.1–18.9) [P = 0.04]	-
Anaerobes	6.3 (1.1–35.7) [P = 0.04]	-
Polymicrobial infection	5.5 (1.1–26.8) [P = 0.04]	-
MIC > 4 μ g/mL	6.2 (1.3–30.2) [P = 0.02]	-
Sub-exposure $_{<4 \times MIC}$	7.4 (2.0–27.0) [P = 0.003]	6.3 (1.2–33.2) [P = 0.03]
(B) Outcome variable: subexposure $_{<4 \times MIC}$		
Age ≤ 50 years	8.1 (2.1–31.4) [P = 0.003]	-
SAPS II ≥ 25	0.125 (0.04–0.44) [P = 0.001]	-
MIC > 4 μ g/mL	5.1 (1.3–19.6) [P = 0.02]	5.6 (1.3–24.1) [P = 0.02]
$Cl_{cr} \geq 170$ mL/min	9.3 (2.4–36.4) [P = 0.001]	10.1 (2.4–41.6) [P = 0.001]

MIC, minimum inhibitory concentration; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; Cl_{cr} , creatinine clearance.

- **Hyperclairance rénale et IVSE**

- Echec thérapeutique
- Sous – dosage en β -lactamines
- **Taux plus faibles pour seuil de Cl_{cr} plus élevé**
- Variabilité entre les β -lactamines

Carrié et al. ACCPM 2018

Carrié et al. Int J Antimicrob Agents 2018

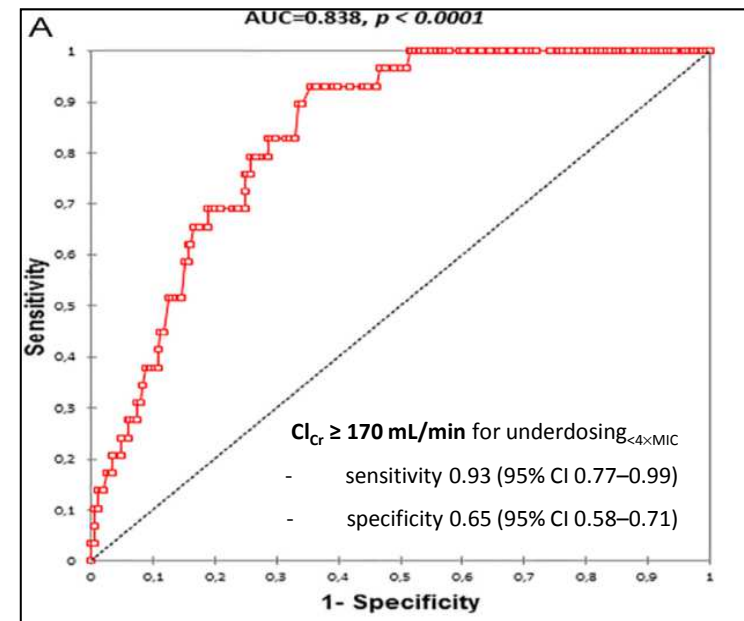
- **Objectifs PK/PD variables**

- Sensibilité des germes (suspectés)
- Seuil de Cl_{cr}
- Modalités d'administration
- Doses quotidiennes

Carrié et al. J Crit Care 2018

Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study

Subexposure $_{<4 \times MIC}$ = 20% (16/79)



- **Hyperclairance rénale et IVSE**

- Echec thérapeutique
- Sous – dosage en β -lactamines
- Taux plus faibles pour seuil de Cl_{cr} plus élevé
- **Variabilité entre les β -lactamines**

Carrié et al. ACCPM 2018

Carrié et al. Int J Antimicrob Agents 2018

- **Objectifs PK/PD variables**

- Sensibilité des germes (suspectés)
- Seuil de Cl_{cr}
- Modalités d'administration
- Doses quotidiennes

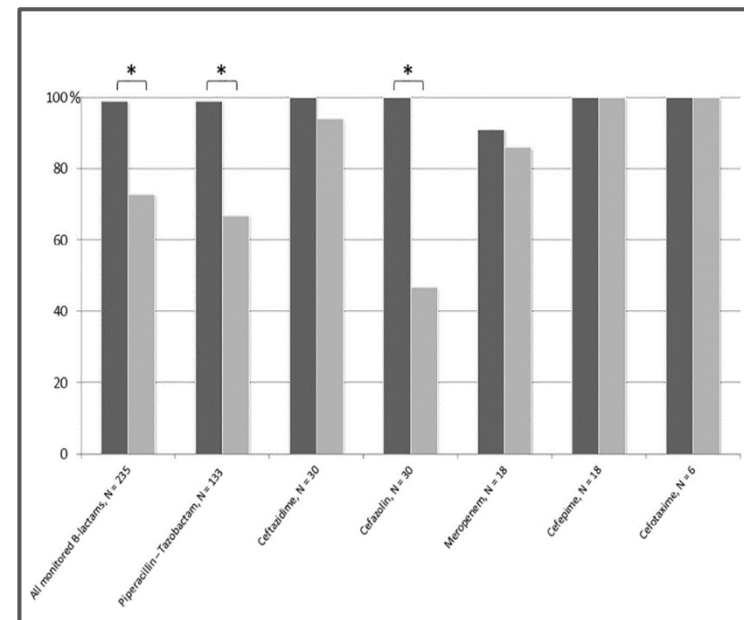
Carrié et al. J Crit Care 2018

Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study

Rates of PK/PD target attainment ($fT > 4 \times MIC$) for each monitored β -lactam antibiotic administered continuously in patients with and without ARC defined by a mean $CrCL \geq 170$ ml/min.

Dark grey : $CrCL < 170$ ml/min ; Light grey : $CrCL \geq 170$ ml/min

(*) $p < 0.05$



- **Hyperclairance rénale et IVSE**

- Echec thérapeutique
- Sous – dosage en β -lactamines
- Taux plus faibles pour seuil de Cl_{cr} plus élevé
- Variabilité entre les β -lactamines

Carrié et al. ACCPM 2018

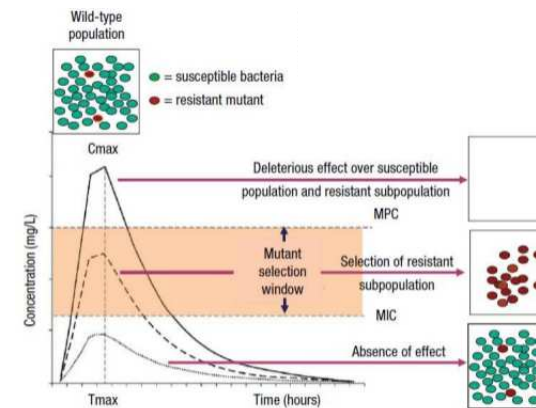
Carrié et al. Int J Antimicrob Agents 2018

- **Objectifs PK/PD variables**

- **Sensibilité des germes (suspectés)**
- Seuil de Cl_{cr}
- Modalités d'administration
- Doses quotidiennes

Carrié et al. J Crit Care 2018

Advances in antibiotic therapy in the critically ill



Higher concentrations should be aimed

- to inhibit all microorganisms that are presumed susceptible to the drug
- while limiting antibiotic selection pressure and antibiotic resistance

- **Hyperclairance rénale et IVSE**

- Echec thérapeutique
- Sous – dosage en β -lactamines
- Taux plus faibles pour seuil de Cl_{cr} plus élevé
- Variabilité entre les β -lactamines

Carrié et al. ACCPM 2018

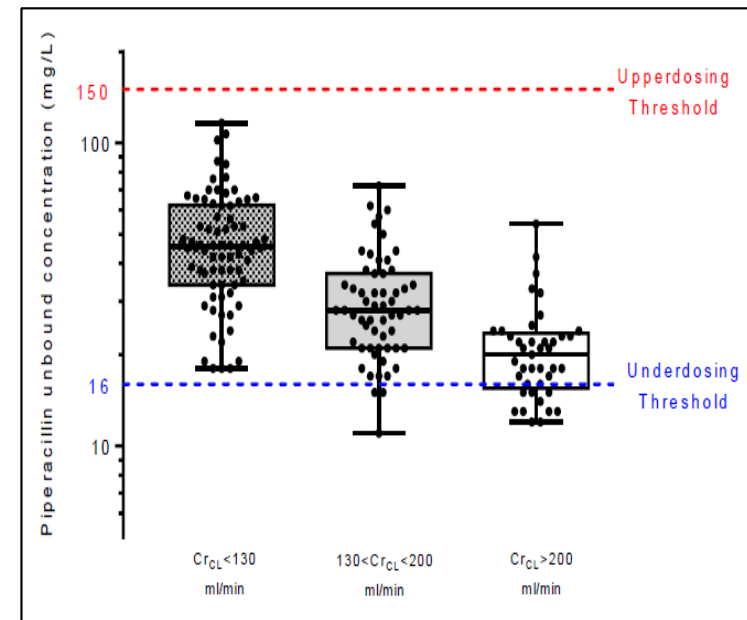
Carrié et al. Int J Antimicrob Agents 2018

- **Objectifs PK/PD variables**

- Sensibilité des germes (suspectés)
- **Seuil de Cl_{cr}**
- Modalités d'administration
- Doses quotidiennes

Carrié et al. J Crit Care 2018

Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion



- **Hyperclairance rénale et IVSE**

- Echec thérapeutique
- Sous – dosage en β -lactamines
- Taux plus faibles pour seuil de Cl_{cr} plus élevé
- Variabilité entre les β -lactamines

Carrié et al. ACCPM 2018

Carrié et al. Int J Antimicrob Agents 2018

- **Objectifs PK/PD variables**

- Sensibilité des germes (suspectés)
- **Seuil de Cl_{cr}**
- Modalités d'administration
- Doses quotidiennes

Carrié et al. J Crit Care 2018

Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion

Targeted MIC (mg/L)	PTZ 16g/2g/24hr		
	$Cr_{CL} < 130$	$130 \leq Cr_{CL} < 200$	$Cr_{CL} > 200$
8	100	100	100
16	100	93	80
32	82	45	14
64	21	0	0

- **Hyperclairance rénale et IVSE**

- Echec thérapeutique
- Sous – dosage en β -lactamines
- Taux plus faibles pour seuil de Cl_{cr} plus élevé
- Variabilité entre les β -lactamines

Carrié et al. ACCPM 2018

Carrié et al. Int J Antimicrob Agents 2018

- **Objectifs PK/PD variables**

- Sensibilité des germes (suspectés)
- Seuil de Cl_{cr}
- **Modalités d'administration**
- Doses quotidiennes

Carrié et al. J Crit Care 2018

Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion

Study	PTZ dosing regimen And administration	PTZ underdosing [$fT_{>16} < 100\%$]
Andersen 2018	4g/0,5g every 8 h Short intermittent infusion	100%
Carlier 2013	4g/0,5g every 6h Extended infusion (over 3 h)	75%
Carrié 2018	16g/2g/24h continuously (160 mg/ml, 12-hr infusion)	20%

100% $fT_{<MIC}$!

- **Hyperclairance rénale et IVSE**

- Echec thérapeutique
- Sous – dosage en β -lactamines
- Taux plus faibles pour seuil de Cl_{cr} plus élevé
- Variabilité entre les β -lactamines

Carrié et al. ACCPM 2018

Carrié et al. Int J Antimicrob Agents 2018

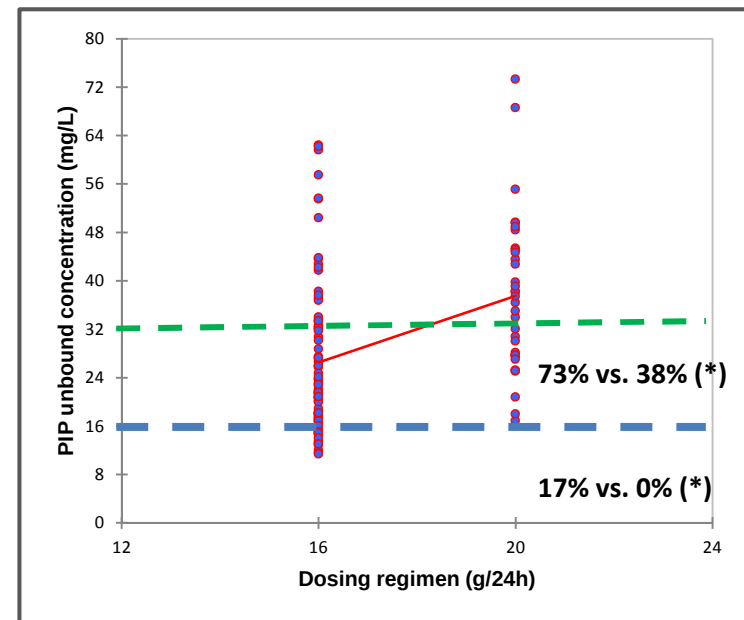
- **Objectifs PK/PD variables**

- Sensibilité des germes (suspectés)
- Seuil de Cl_{cr}
- Modalités d'administration
- **Doses quotidiennes**

Carrié et al. J Crit Care 2018

16g/2g/day vs 20g/2.5g/day for $Cl_{cr} \geq 150$ ml/min

Unpublished data



- **Céfazoline et hyperclairance**

- Dose recommandée incompatible avec effet inoculum
- Principal facteur d'échec des pneumopathies à SAMS

Hisz et al. SRLF 2018

Rey et al. Unpublished data

Inoculum size	% of strains inhibited at cefazolin concn (µg/ml)							
	≤1	2	4	8	16 ^a	32	64	≥128
Low	100	0	0	0	0	0	0	0
Standard	89	5	6	0	0	0	0	0
Intermediate	33	50	8	2	2	1	3	0
High	23	12	20	24	5	9	3	2

- **Ceftriaxone et hyperclairance**

- Objectif PK/PD = 100%fT_{>2mg/L}
- 2g x 2/jour pour Cr_{CL} ≥ 150 ml/min

Ollivier et al. Under review

PK/PD target	Cr _{CL} < 150 ml/min N = 11	150 ≤ Cr _{CL} < 200 N = 11	Cr _{CL} ≥ 200 ml/min N = 11
≥ 2 µg/ml	100 [100 – 100]	100 [100 – 100]	100 [100 – 100]
≥ 4 µg/ml	100 [100 – 100]	100 [100 – 100]	100 [100 – 100]
≥ 8 µg/ml	100 [100 – 100]	91 [74 – 100]	82 [59 – 100]
≥ 16 µg/ml	100 [100 – 100]	45 [16 – 75]	0 [0 – 0]

- **Amox – clav et hyperclairance**

- Objectif PK/PD = 50%fT_{>8mg/L}
- 2g x 4/jour for Cr_{CL} > 190 mL/min

Carlier et al. J Antimicrob Chemother 2013

	OR [95%CI]	p
Cefazolin	1.1 [0.5 – 2.6]	0.86
Penicillinase	5.5 [1.2 – 25.8]	0.03
ARC	2.8 [1.0 – 7.7]	0.05

- **Céfazoline et hyperclairance**

- Dose recommandée incompatible avec effet inoculum
- Principal facteur d'échec des pneumopathies à SAMS

Hisz et al. SRLF 2018

Rey et al. Unpublished data

- **Ceftriaxone et hyperclairance**

- Objectif PK/PD = 100% $fT_{>2mg/L}$
- 2g x 2/jour pour $Cr_{CL} \geq 150$ ml/min

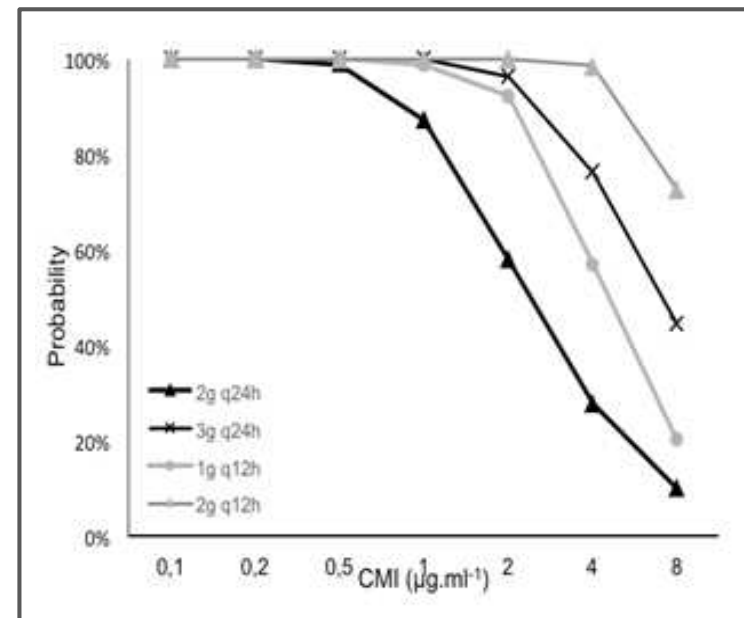
Ollivier et al. Under review

- **Amox – clav et hyperclairance**

- Objectif PK/PD = 50% $fT_{>8mg/L}$
- 2g x 4/jour for $Cr_{CL} > 190$ mL/min

Carlier et al. J Antimicrob Chemother 2013

Are standard dosing regimens of ceftriaxone adapted for critically ill patients with augmented creatinine clearance? A prospective observational study.



- **Céfazoline et hyperclairance**

- Dose recommandée incompatible avec effet inoculum
- Principal facteur d'échec des pneumopathies à SAMS

Hisz et al. SRLF 2018

Rey et al. Unpublished data

- **Ceftriaxone et hyperclairance**

- Objectif PK/PD = 100% $fT_{>2mg/L}$
- 2g x 2/jour pour $Cl_{Cr} \geq 150$ ml/min

Ollivier et al. Under review

- **Amox – clav et hyperclairance**

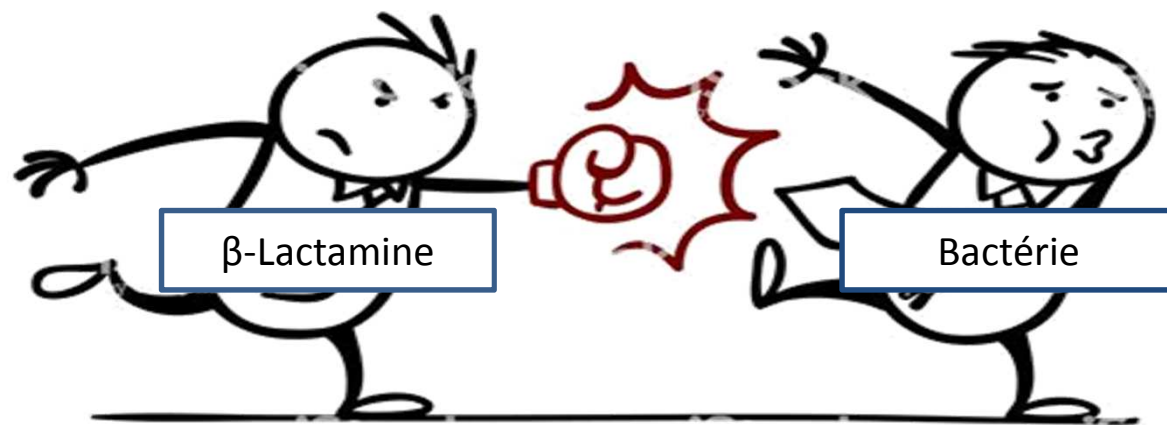
- Objectif PK/PD = 50% $fT_{>8mg/L}$
- 2g x 4/jour for $Cl_{Cr} > 190$ mL/min

Carlier et al. J Antimicrob Chemother 2013

Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin/clavulanic acid in critically ill patients

Dose	MIC					
	<4 mg/L		8 mg/L		16 mg/L	
	50% $fT_{>MIC}$	100% $fT_{>MIC}$	50% $fT_{>MIC}$	100% $fT_{>MIC}$	50% $fT_{>MIC}$	100% $fT_{>MIC}$
4g q4h	+	+	+	-	-	-
Cl 4g q24h	+	+	+	-	-	-
Cl 1g q4h	+	+	+	-	-	-
Cl 6g q24h	+	+	+	+	+	-
Cl 2g q6h	+	+	+	-	+	-
Cl 8g q24h	+	+	+	+	+	+
Cl 3g q6h	+	+	+	+	+	-

FRAPPER VITE ET FORT



1. L'incidence de l'hyperclairance est très fréquente et probablement sous - estimée
2. Association entre Cl_{cr} , concentrations en β -Lactamines et risque d'échec thérapeutique
3. Une perfusion continue peut être insuffisante pour prévenir le risque de sous-dosage pour certaines molécules
4. Une augmentation des doses quotidiennes semble licite pour ces molécules, cependant sans étude clinique

FRAPPER VITE ET FORT

Ionogramme urinaire quotidien			
Molécule	Clairance < 40ml/min (hors IRct)	Fonction rénale normale / EER	Hyperclairance > 150 – 200 ml/min
PIPE – TAZO	Bolus de 4g sur 1h puis 12g/24h soit 4g x 3/jour (IVL 3h)	Bolus de 4g sur 1h puis 16g/24h soit 8g/48ml à 4cc/h	Bolus de 4g sur 1h puis 20g/24h Soit 8g/48ml à 5cc/h
CEFTAZIDIME	Bolus de 2g sur 1h puis 3g/24h soit 1g x 2-3/jour (IVL 3h)	Bolus de 2g sur 1h puis 6g/24h soit 2g/48ml à 6cc/h	Pas de modification proposée
CEFEPIME	Bolus de 2g sur 1h puis 3g/24h soit 1g x 2-3/jour (IVL 3h)	Bolus de 2g sur 1h puis 6g/24h soit 2g/48ml à 6cc/h	Pas de modification proposée
MEROPENEM	Bolus de 2g sur 1h puis 3g/24h soit 1g x 2-3/jour IVL sur 3h	Bolus de 2g sur 1h Puis 2g x 3/jour IVL sur 3h	Pas de modification proposée
CEFAZOLINE (*)	Bolus de 2g sur 1h puis 8-10g/24h (80 mg/kg/jour) soit 4g/48ml à 4cc/h	Bolus de 2g sur 1h puis 10-12g/24h (100 mg/kg/jour) soit 4g/48ml à 5cc/h	Bolus de 2g sur 1h puis 12-14g/24h (150 mg/kg/jour) soit 4g/48ml à 6cc/h
CEFTRIAXONE (**)	40mg/kg/jour (2g x 1/jour)	2g x 1/jour (2/jour si SAMS)	2g x 2/jour
CEFOTAXIME (**)	100mg/kg/jour (2g x 3/jour)	2g x 3/jour	Bolus de 2g sur 1h puis 8g/24h soit 2g/48ml à 6cc/h
AMOX AMOX – CLAV	Bolus sur 1h puis IVL sur 2h Puis 100 mg/kg/jour (2g x 3/jour)	2g x 3/jour	2g x 4-5/jour
Réévaluation à H48 selon germe et antibiogramme – dosages si antibiothérapie prolongée			



Merci pour votre attention