

Pièges et défis de l'adaptation de l'antibiothérapie dans l'IRA



Pr Claire Roger

Réanimation chirurgicale, Pôle Anesthésie Réanimation Douleur Urgences, CHU Nîmes

UR UM 103 IMAGINE, Faculté de Médecine, Université de Montpellier



Liens d'intérêt

- Speaker fees:
 - Shionogi
 - Pfizer
 - MSD
 - Fresenius Medical Care
 - Biomérieux
- Research grant:
 - Correvio

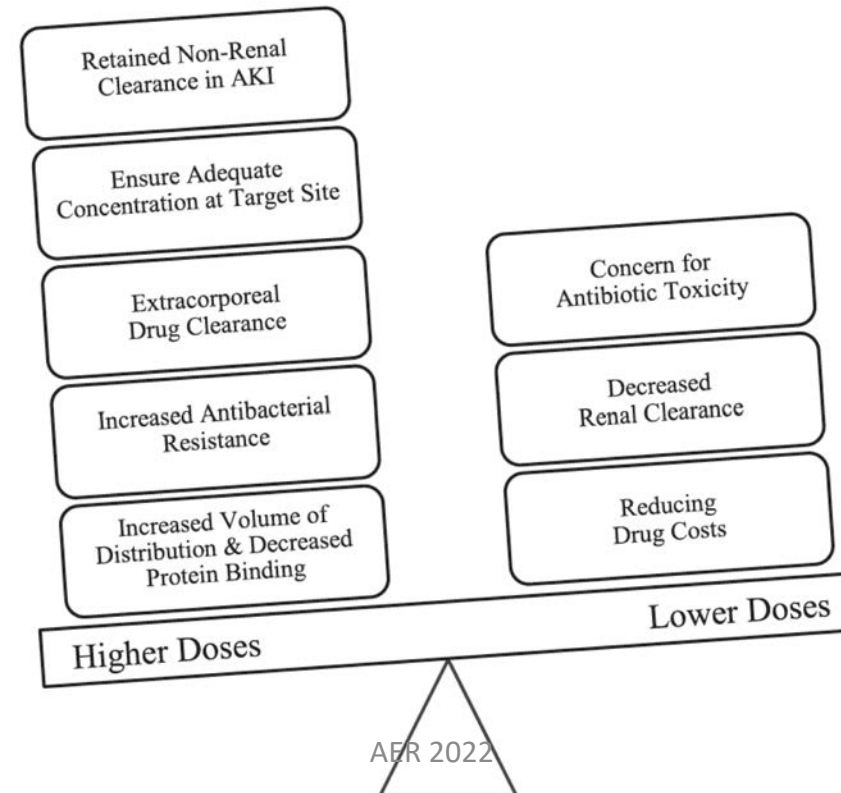
Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: “Enough But Not Too Much”

Journal of Intensive Care Medicine
1-14
© The Author(s) 2014
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0885066614555490
jic.sagepub.com



Susan J. Lewis, PharmD¹ and Bruce A. Mueller, PharmD, FCCP, FASN, FNKF¹

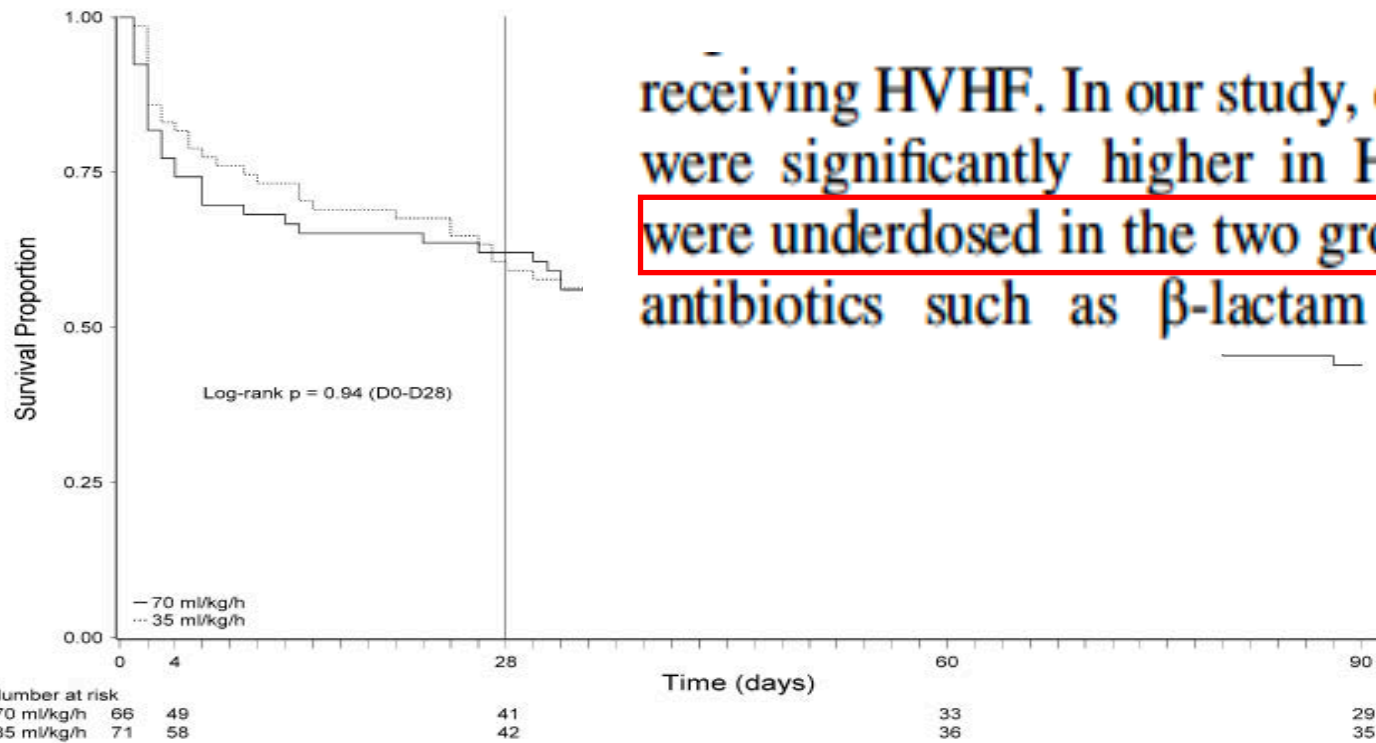
SOUS
DOSAGE



SUR
DOSAGE



Antibiotic dosing in AKI: ENOUGH!



receiving HVHF. In our study, clearances of all the agents were significantly higher in HVHF group, but patients were underdosed in the two groups for the most removed antibiotics such as β -lactam (i.e. total clearance for

Fig. 2 Survival of participants in the IVOIRE (hIgh VOLume in Intensive caRE) trial. Participants in the HVHF group and SVHF group underwent haemofiltration at 70 mL/kg/h and 35 mL/kg/h of fluid exchange for 96 h, respectively



Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy

Jennifer E Fugate¹, Ejaz A Kalimullah², Sara E Hocker¹, Sarah L Clark³, Eelco FM Wijdicks¹ and Alejandro A Rabinstein^{1*}

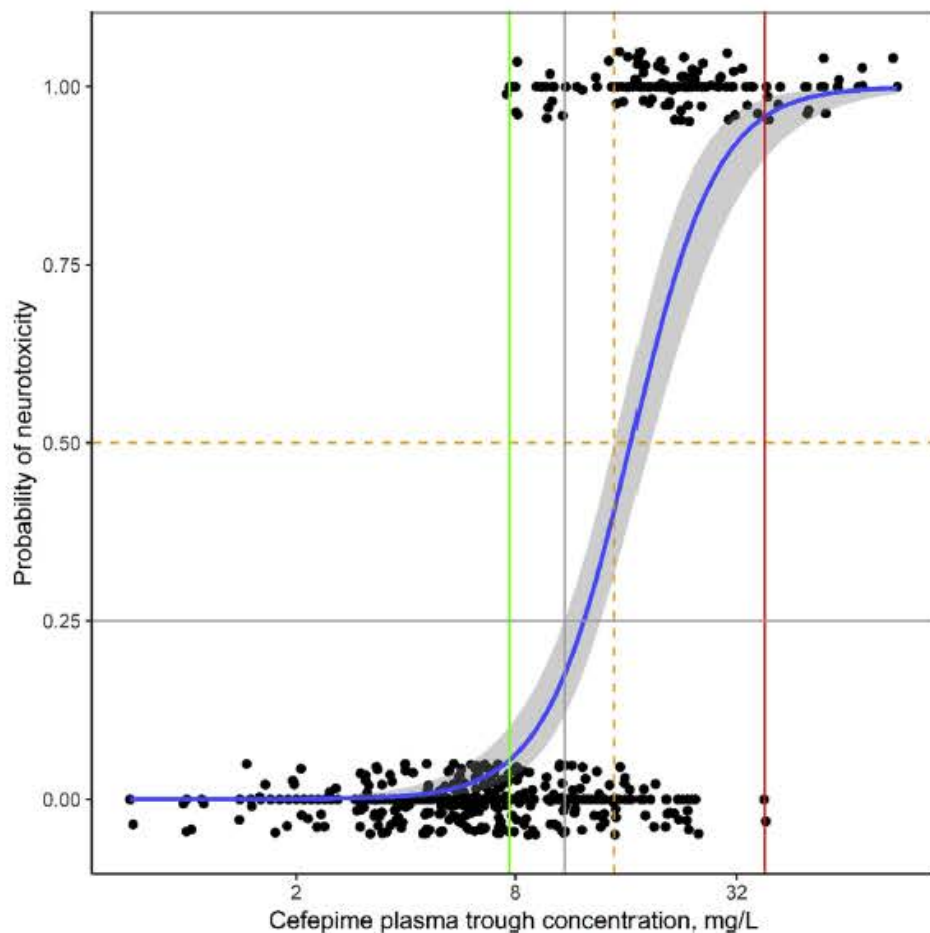


Table 3 Characteristics of 100 ICU patients receiving intravenous (IV) cefepime

	Cefepime neurotoxicity n = 15	Rest of cohort n = 85	P value
Age, years, mean	69	66	0.16
Male gender, n (%)	11 (73)	50 (59)	0.39
Acute kidney injury, n (%)	13 (87)	64 (75)	0.51
Chronic kidney disease, n (%)	10 (67)	30 (35)	0.042
Hemodialysis, n (%)	4 (27)	28 (33)	0.77
Peak creatinine, median (IQR)	2.8 (1.7-3.1)*	2.3 (1.5-3)	0.36
Nadir eGFR, median (IQR)	22.5 (20.8-34.3)	27.5 (18-45)	0.53
Mean daily cefepime dose, g, median (IQR)	2.5 (1.7-4)*	2.5 (2-3.5)	0.66
Cefepime duration, days, median (IQR)	5 (4.8-7.3)*	7 (4-10)	0.26
Appropriate dose reduction for renal function, n (%)	4 (29)*	64 (75)	0.001

*Data available for 14 of the 15 cases of cefepime neurotoxicity. IQR, interquartile range; g, grams.

Fugate et al. Crit Care 2013; 17:R264.

Boschung-Pasquier et al. Clin Microbiol Infect 2020; 26:333.





Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy

Jennifer E Fugate¹, Ejaz A Kalimullah², Sara E Hocker¹, Sarah L Clark³, Eelco FM Wijdicks¹ and Alejandro A Rabinstein^{1*}

Table 3 Characteristics of 100 ICU patients receiving intravenous (IV) cefepime

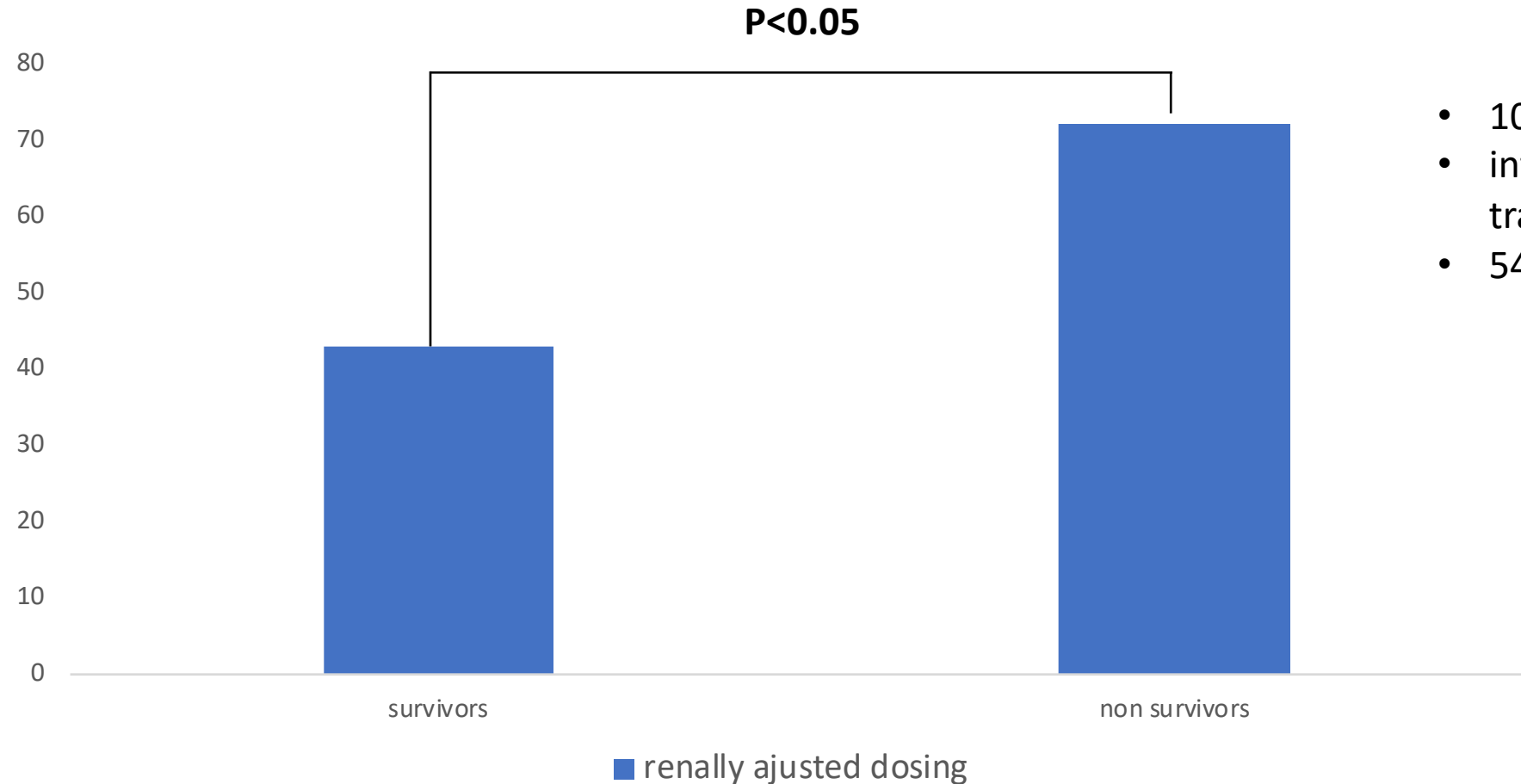
	Cefepime neurotoxicity n = 15	Rest of cohort n = 85	P value
Age, years, mean	69	66	0.16
Male gender, n (%)	11 (73)	50 (59)	0.39
Acute kidney injury, n (%)	13 (87)	64 (75)	0.51
Chronic kidney disease, n (%)	10 (67)	30 (35)	0.042
Hemodialysis, n (%)	4 (27)	28 (33)	0.77
Peak creatinine, median (IQR)	2.8 (1.7-3.1)*	2.3 (1.5-3)	0.36
Nadir eGFR, median (IQR)	22.5 (20.8-34.3)	27.5 (18-45)	0.53
Mean daily cefepime dose, g, median (IQR)	2.5 (1.7-4)*	2.5 (2-3.5)	0.66
Cefepime duration, days, median (IQR)	5 (4.8-7.3)*	7 (4-10)	0.26
Appropriate dose reduction for renal function, n (%)	4 (29)*	64 (75)	0.001

*Data available for 14 of the 15 cases of cefepime neurotoxicity. IQR, interquartile range; g, grams.





Peut-on se fier aux recommandations de l'AMM? *Exemple des nouvelles molécules*



- 109 patients
- infections à EPC traités par cefta/avi
- 54% patients de réa



Peut-on se fier aux recommandations des phases III?

CEFIDEROCOL

Renal function	Dose regimen
Augmented (CG-CL _{CR} , ≥120 ml/min)	2 g q6h, 3-h infusion
Normal (MDRD-eGFR, ≥90 ml/min/1.73 m ²)	2 g q8h, 3-h infusion
Mild impairment (MDRD-eGFR, 60 to <90 ml/min/1.73 m ²)	2 g q8h, 3-h infusion
Moderate impairment (MDRD-eGFR, 30 to <60 ml/min/1.73 m ²)	1.5 g q8h, 3-h infusion
Severe impairment (MDRD-eGFR, 15 to <30 ml/min/1.73 m ²)	1 g q8h, 3-h infusion
ESRD (MDRD-eGFR, <15 ml/min/1.73 m ²)	0.75 g q12h, 3-h infusion
Requiring intermittent HD	0.75 g q12h, 3-h infusion ^a





Peut-on se fier aux recommandations des phases III?

CEFIDEROCOL

Effluent flow rate (L/h)	Optimal dosing regimen (3h infusion)	MIC (mg/L)						
		0.25	0.5	1	2	4	8	16
0.5	1.5 g q12h	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
1	1.5 g q12h	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red
1.5	1.5 g q12h	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red
2	2 g q12h	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red
2.5	2 g q12h	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red
3	1.5 g q8h	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red
3.5	1.5 g q8h	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red
4	2 g q8h	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
4.5	2 g q8h	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red
5	2 g q8h	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red

Legend:

- Green: $\geq 90\%$
- Yellow: $\geq 60\%$ and $< 90\%$
- Red: $< 60\%$

Wenzler et al. Clin Pharmacokinet 2021; 61: 539-552.



4 questions à se poser avant d'adapter les posologies d'antibiotiques

1

- Est-ce que l'antibiotique que j'utilise s'adapte à la fonction rénale?

2

- Est ce que l'antibiotique que j'utilise a une forte liaison protéique?

3

- Est ce que je modifie la dose de charge et/ou dose d'entretien?

4

- Est-ce que mon patient est à risque de toxicité?



4 questions à se poser avant d'adapter les posologies d'antibiotiques

1

- Est-ce que l'antibiotique que j'utilise s'adapte à la fonction rénale?

2

- Est ce que l'antibiotique que j'utilise a une forte liaison protéique?

3

- Est ce que je modifie la dose de charge et/ou dose d'entretien?

4

- Est-ce que mon patient est à risque de toxicité?



Evaluation de la fonction rénale: Mesure>>Estimation de la clairance de la créatinine

EXPERT RECOMMENDATIONS

Open Access

Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies)



Carole Ichai^{1*}, Christophe Vinsonneau^{2*}, Bertrand Souweine³, Fabien Armando⁴, Emmanuel Canet⁵, Christophe Clec'h⁶, Jean-Michel Constantin⁷, Michaël Darmon⁸, Jacques Duranteau⁹, Théophile Gaillot¹⁰, Arnaud Garnier¹¹, Laurent Jacob¹², Olivier Joannes-Boyau¹³, Laurent Juillard¹⁴, Didier Journois¹⁵, Alexandre Lautrette¹⁶, Laurent Muller¹⁷, Matthieu Legrand¹⁸, Nicolas Lerolle¹⁹, Thomas Rimmelé²⁰, Eric Rondeau²¹, Fabienne Tamion²², Yannick Walrave³, Lionel Velly²³, Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) Société de réanimation de langue française (SRLF)

Mesurer la clairance à partir d'un échantillon d'urines sur 8h ou 24h++++

Créatinine urinaire

$$\frac{U V}{P}$$

Volume d'urines sur 8h ou 24h

Créatinine plasmatique

Ichai et al. Ann Intensive Care 2016; 6:48
Cherry et al. J Trauma 2002; 53:267-271





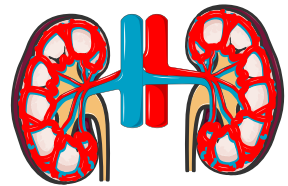
Molécules antibiotiques s'adaptant à la fonction rénale

Peu d'impact de la fonction rénale si:

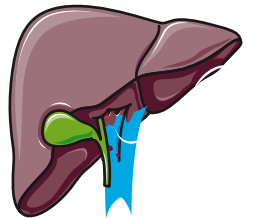
- La clairance rénale physiologique de l'ABx est inférieure à 25-30% de la clairance totale de la molécule
- Forte liaison protéique (>80%) (teicoplanine, oxacilline, céfazoline, échinocandines, amphotéricine B, isavuconazole)
- Large diffusion de l'ABx (lipophiles)



Molécules antibiotiques « à risque »

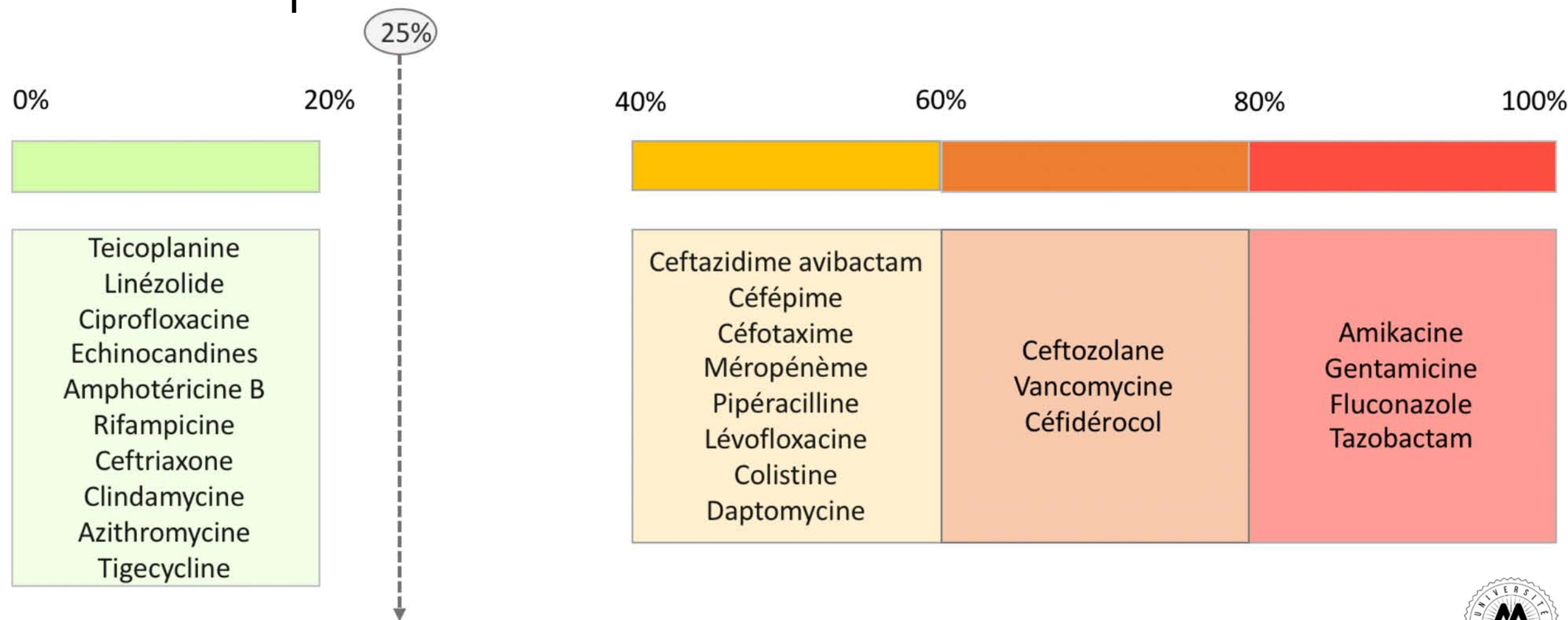


	Antibiotiques hydrophiles	Antibiotiques lipophiles
PK	Faible volume de distribution Élimination principalement rénale Faible pénétration tissulaire et intracellulaire	Large volume de distribution Métabolisation principalement hépatique Bonne pénétration tissulaire et intracellulaire
Modifications liées au sepsis	Vd augmenté Clairance rénale diminuée si insuffisance rénale	Peu d'effet sur Vd Effets variables sur la clairance hépatique
Exemples	Beta lactamines Aminosides Vancomycine Colistine Fluconazole	Macrolides Fluoroquinolones Tigecycline Echinocandines Azoles





Molécules antibiotiques « à risque »





4 questions à se poser avant d'adapter les posologies d'antibiotiques

1

- Est-ce que l'antibiotique que j'utilise s'adapte à la fonction rénale?

2

- Est ce que l'antibiotique que j'utilise a une forte liaison protéique?

3

- Est ce que je modifie la dose de charge et/ou dose d'entretien?

4

- Est-ce que mon patient est à risque de toxicité?



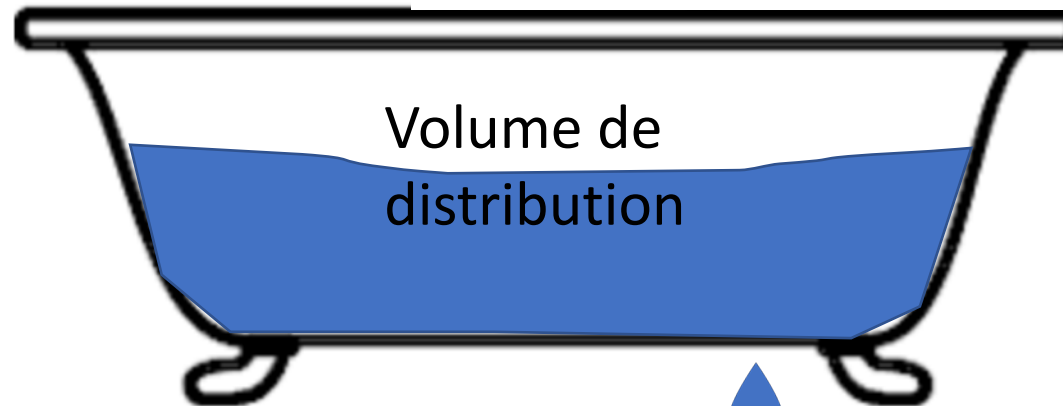
Dose de charge et dose d'entretien



Dose de charge



SEPSIS



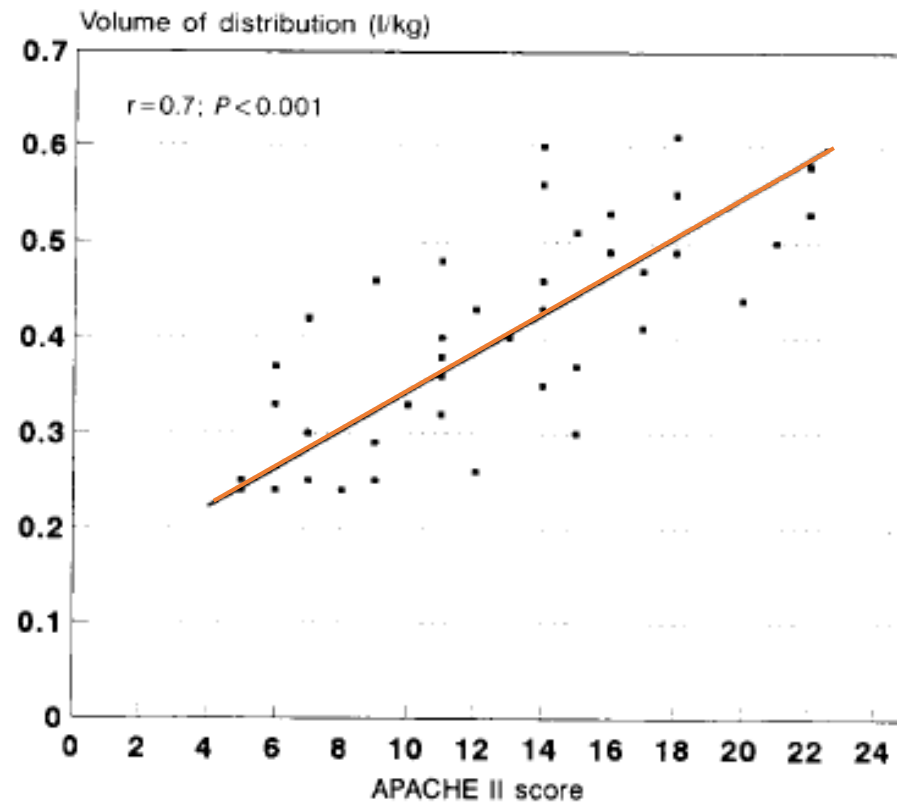
Dose d'entretien



Elimination



Augmentation du volume de distribution = doses de charge élevées y compris en cas d'IRA

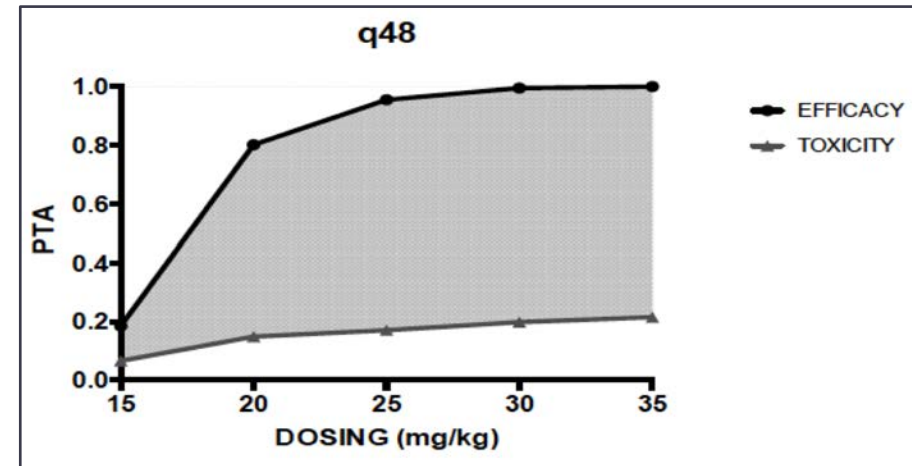
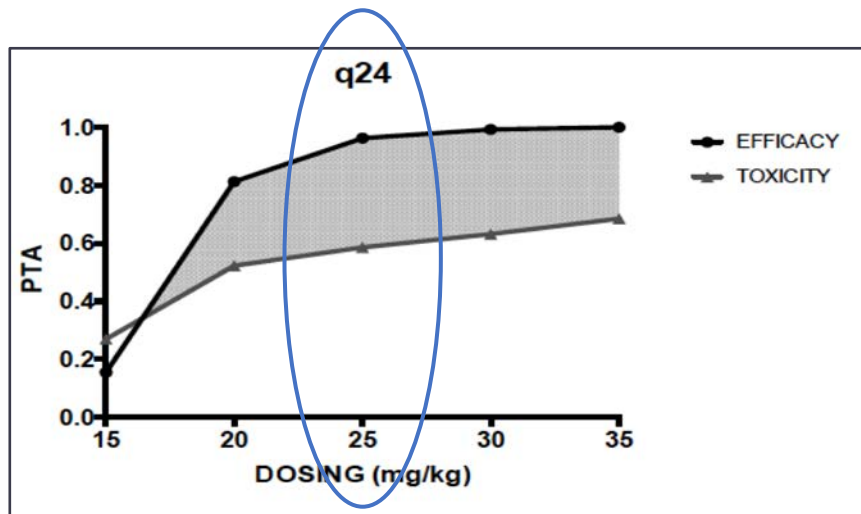


$$C_{max} = \frac{\text{dose de charge}}{V_d}$$



Aminosides et IRA/EERc: espacer l'intervalle de dose sans réduire les posologies

CVVH



**Posologie optimale (maximiser efficacité, minimiser la toxicité):
25 mg/kg /48h**



Antimicrobial Agents
and Chemotherapy



New Regimen for Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients

Stefano Cristallini,^a Maya Hites,^b Hakim Kabtouri,^a Jason A. Roberts,^{c,d} Marjorie Beumier,^a Frederic Cotton,^a Jeffrey Lipman,^c Frédérique Jacobs,^b Jean-Louis Vincent,^a Jacques Creteur,^a Fabio Silvio Taccone^a

Schéma posologique:

1. dose de charge 30-35 mg/kg
2. dose d'entretien selon clairance de la créatinine:

CG-CrCL ^a (ml/min)	Daily dose (mg/kg)
>150	45
120–150	40
80–119	30
50–69	25
25–50	14
<25 (anuria)	7

^a Creatinine clearance, estimated using the Cockcroft-Gault formula.





Dose de charge et dose d'entretien



Dose de charge



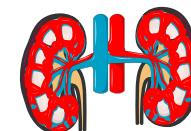
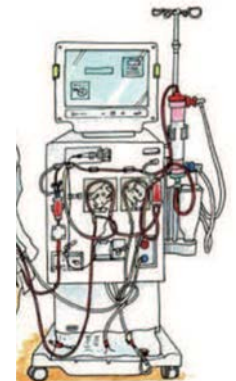
SEPSIS



Dose d'entretien

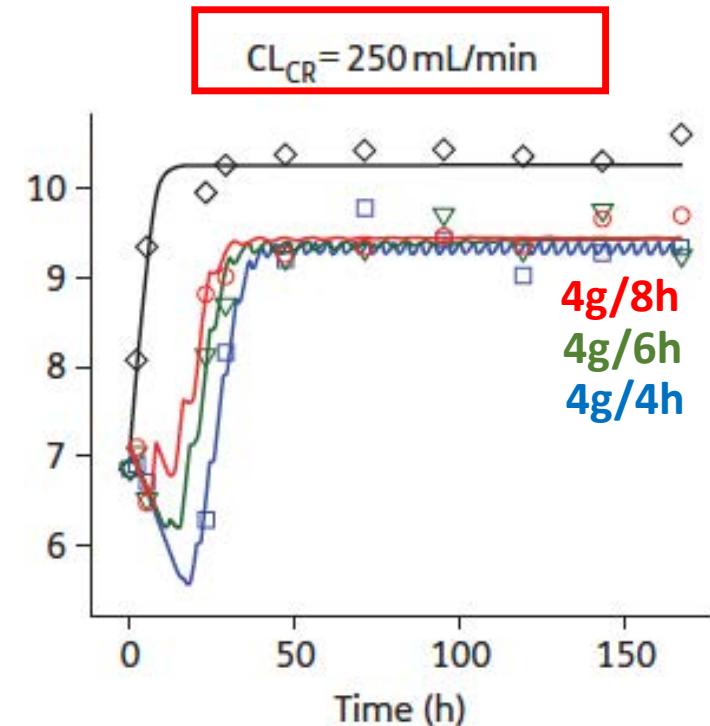
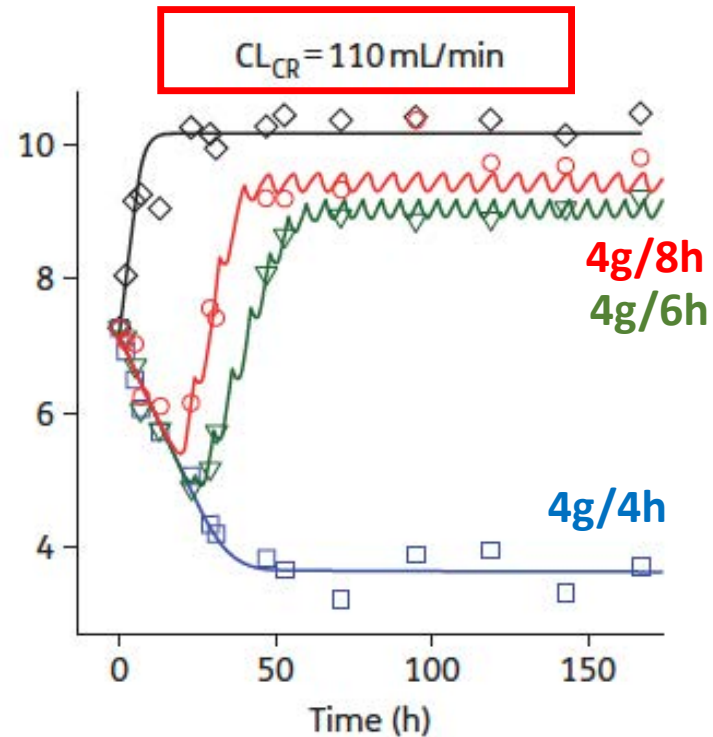
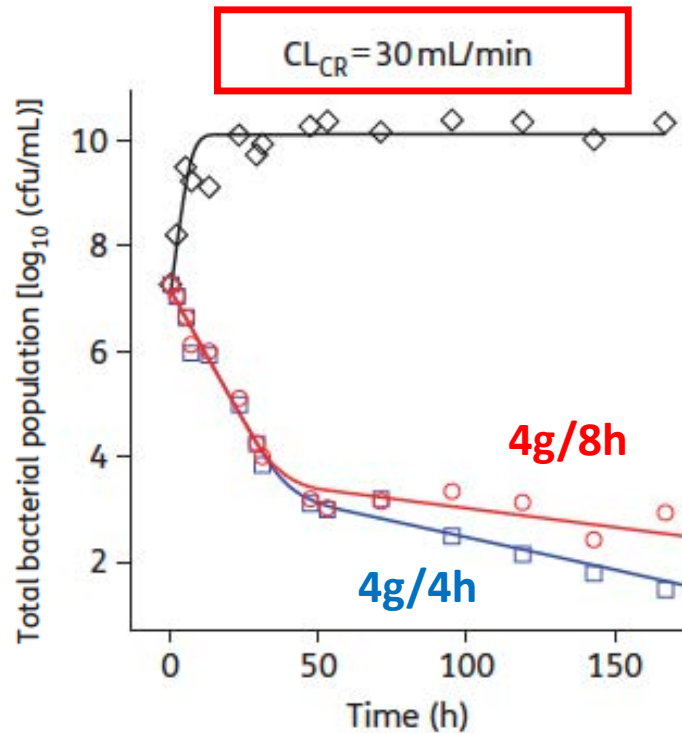


Elimination





Importance de la fonction rénale pour le choix de la posologie d'entretien



PIPERACILLINE TAZOBACTAM

Modèle sophistiqué in vitro permettant de faire varier l'inoculum bactérien et la clairance rénale

Bergen et al. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2509-2520.

AER 2022



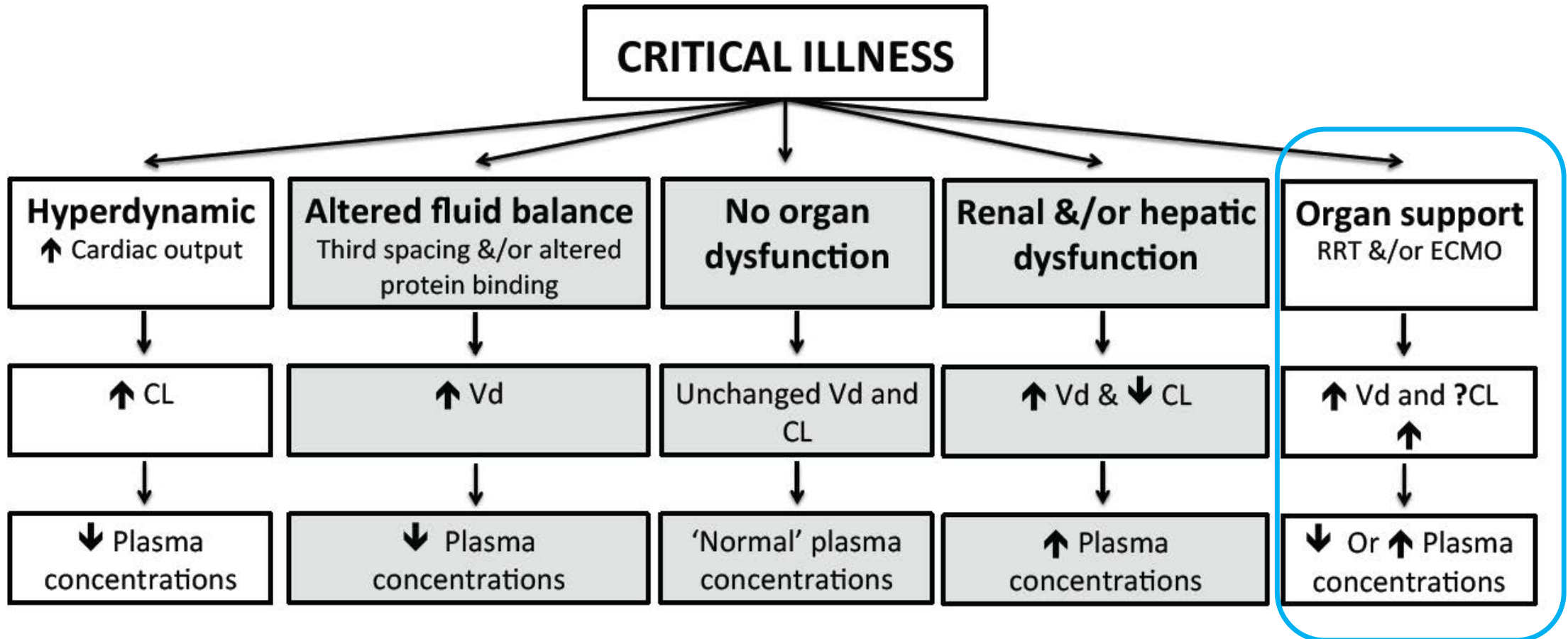


Importance de la fonction rénale: établir un protocole local de posologies

Molécule antibiotique	bolus	standard	IRA sans EER	
			IRA modérée (30-50 mL/min)	IRA sévère (<30mL /min)
Amoxicilline	2g	2g/8h	2g/8h	1g/8h
Amoxicilline-ac clavulanique	2g	2g/0.5g/8h	2g/0.5g/8h	1g/8h amox
Céfépime	2g	2g/8h	1g/8h ou 2g/12h	considérer alternative
Céfotaxime	2g	2g/8h	2g/8h	1g/8h
Ceftaroline	600mg	600mg /12h	400mg /12h	300mg /12h
Ceftazidime	2g	6g/24h IVSE	3g/24h IVSE	1,5g/24h IVSE
Ceftazidime-avibactam	2g	2g/0,5g /8h	1/0,25g /8h	0,75/0,1875g /12h
Ceftobiprole	0,5g	0,5g/8h	0,5g /12h	0,25g /12h
Ceftolozane-tazobactam	2g	1g/0,5g /8h 2g/0,5g/8h	0.75g /8h	0,375g /8h
Ceftriaxone	2g	1g/12h	1g/12h	1g/12h
Imipénème	1g	1g/8h	0.5 g/8h	0.5 g/12h
Méropénème	2g	2g/8h	1g/8h	0.5g/8h
Oxacilline	2g	2g/4 à 6h ou 12g/24h IVSE	2g/4 à 6h ou 12g/24h IVSE	2g/4 à 6h ou 12g/24h IVSE
Piperacilline tazobactam	4g	16g/24h IVSE	12g/24h IVSE	4g/12h discontinu
Témocilline	2g	6g/24h IVSE	1g /12h IVSE	1g /24h IVSE



Impact de la défaillance d'organes sur l'adaptation posologique





The Effect of Renal Replacement Therapy and Antibiotic Dose on Antibiotic Concentrations in Critically Ill Patients: Data From the Multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy Study

Jason A. Roberts,^{1,2,3,4} Gavin M. Joynt,⁵ Anna Lee,⁵ Gordon Choi,⁵ Rinaldo Bellomo,⁶ Salmaan Kanji,^{7,8} M. Yugan Mudaliar,^{9,10} Sandra L. Peake,^{11,12,13} Dianne Stephens,^{14,15,16} Fabio Silvio Taccone,¹⁷ Marta Uildemolins,^{18,19,20} Miia Maarja Valkonen,²¹ Julius Agbeve,²² João P. Baptista,²³ Vasileios Bekos,²⁴ Clement Boidin,^{1,25,26} Alexander Brinkmann,²⁷ Luke Buizen,²⁸ Pedro Castro,^{29,30} C. Louise Cole,^{10,31} Jacques Creteur,¹⁷ Jan J. De Waele,³² Renae Deans,¹ Glenn M. Eastwood,⁶ Leslie Escobar,³³ Charles Gomersall,⁵ Rebecca Gresham,³¹ Janattul Ain Jamal,³⁴ Stefan Kluge,³⁵ Christina König,^{35,36} Vasilios P. Koulouras,³⁷ Melissa Lassig-Smith,² Pierre-Francois Laterre,³⁸ Katie Lei,³⁹ Patricia Leung,⁵ Jean-Yves Lefrant,⁴⁰ Mireia Llauradó-Serra,⁴¹ Ignacio Martin-Loeches,^{18,42} Mohd Basri Mat Nor,⁴³ Marlies Ostermann,³⁹ Suzanne L. Parker,¹ Jordi Rello,⁴⁴ Darren M. Roberts,¹ Michael S. Roberts,^{45,46,47} Brent Richards,⁴⁸ Alejandro Rodriguez,^{49,50} Anka C. Roehr,⁵¹ Claire Roger,⁴⁰ Leonardo Seoane,^{52,53} Mahipal Sinnollareddy,^{45,46} Eduardo Sousa,²³ Dolores Soy,^{30,54} Anna Spring,²⁴ Therese Starr,² Jane Thomas,¹⁴ John Turnidge,¹² Steven C. Wallis,¹ Tricia Williams,^{11,12,13} Xavier Wittebole,³⁸ Xanthi T. Zikou,⁵⁵ Sanjoy K. Paul,²⁸ Jeffrey Lipman^{1,2}, on behalf of the SMARRT Study Collaborators and the ANZICS Clinical Trials Group^a

Antibiotic (n = 508)	Trough Concentration Targets	CVWH (n = 112; 22%)	CVVHD (n = 80; 16%)	CVVHDF (n = 187; 37%)	PIRRT (n = 129; 25%)	P
Meropenem (n = 187)	Low: 2 mg/L; high: 8 mg/L; toxic: >50 mg/L	17.3 (12.3–22.3) (n = 42; 22%)	15.9 (13.3–18.5) (n = 34; 18%)	14.5 (10.4–18.7) (n = 72; 39%)	14.0 (9.8–18.2) (n = 39; 21%)	.707
Piperacillin (n = 160)	Low: 16 mg/L; high: 64 mg/L; toxic: >150 mg/L	81.8 (50.8–112.7) (n = 31; 19%)	90.9 (44.6–137.2) (n = 20; 13%)	83.0 (57.6–108.3) (n = 65; 41%)	104.0 (31.4–176.6) (n = 44; 28%)	.934
Tazobactam (n = 101)	>5 mg/L; toxic: >20 mg/L	9.6 (7.6–12.0) (n = 22; 22%)	13.9 (9.4–18.4) (n = 20; 20%)	11.1 (9.8–12.4) (n = 45; 45%)	4.6 (1.5–7.0) (n = 14; 14%)	<.001
Vancomycin (n = 60)	Low: >15 mg/L; high: >20 mg/L; toxic: >25 mg/L	16.8 (15.0–18.5) (n = 17; 28%)	21.5 (18.3–24.6) (n = 6; 10%)	17.8 (12.1–23.5) (n = 5; 8%)	15.3 (14.1–16.6) (n = 32; 53%)	.002

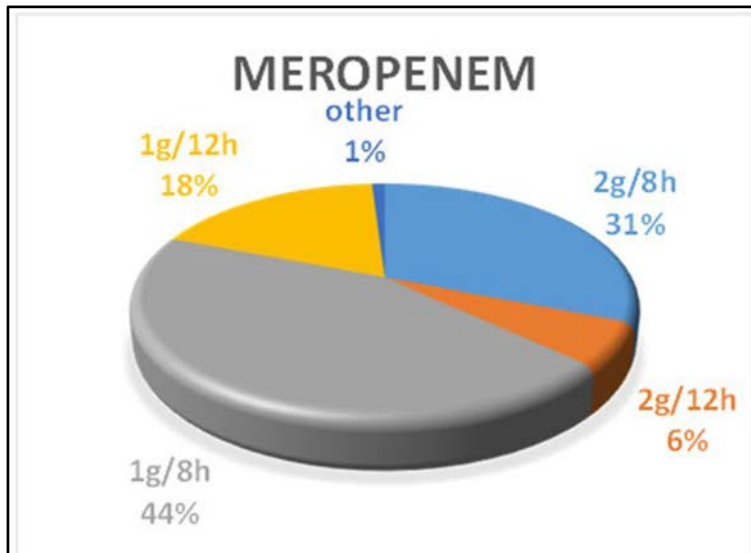
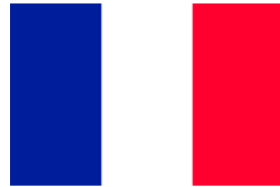
Roberts et al. CID 2021; 72: 1369-1378.



Beta-lactam dosing during continuous renal replacement therapy: a survey of practices in french intensive care units

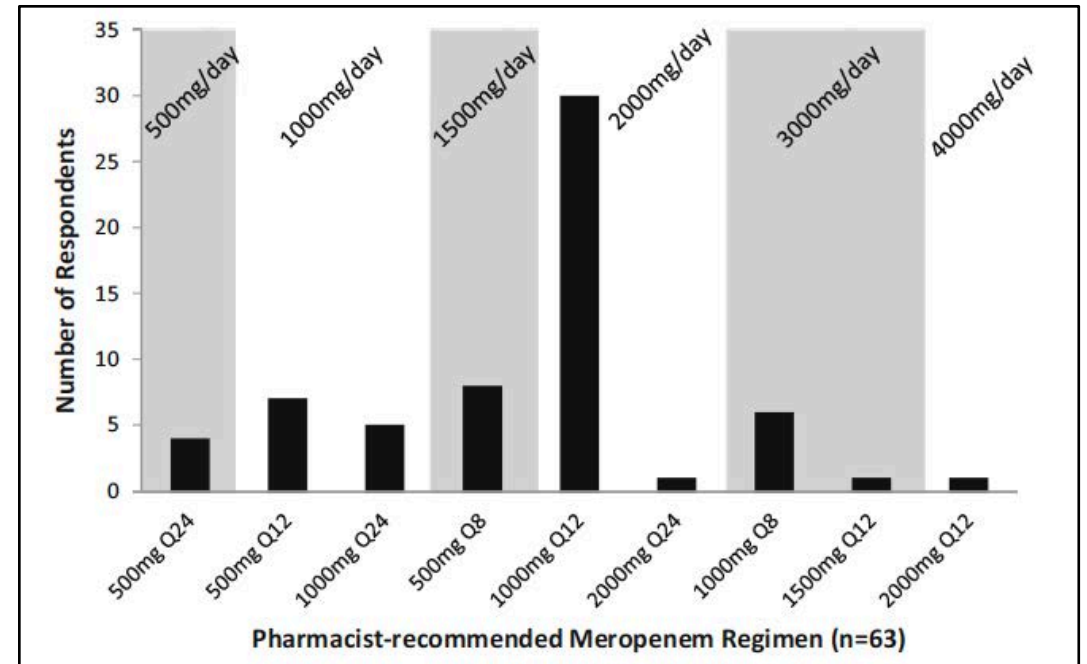


Elodie Matusik^{1,2*}, Justine Lemtiri², Guillaume Wabont¹ and Fabien Lambiotte²



Survey of pharmacists' antibiotic dosing recommendations for sustained low-efficiency dialysis

Jian P. Mei¹ · Azadeh Ali-Moghaddam¹ · Bruce A. Mueller¹





Quelques grands principes

Les techniques d'épuration continue

- Reproduisent un profil d'élimination plus physiologique qu'une HDI
- La quantité épurée par l'EER dépend majoritairement de la molécule et de la dose de dialyse
- Gestion des interruptions prolongées de l'EERc => diminuer les posologies



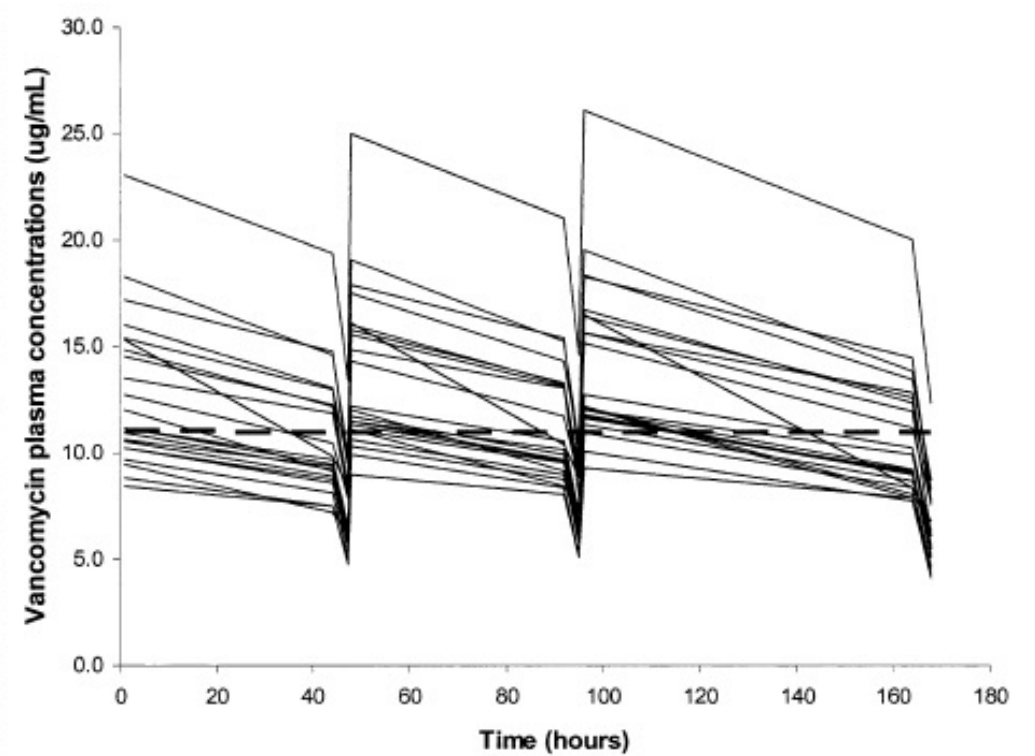
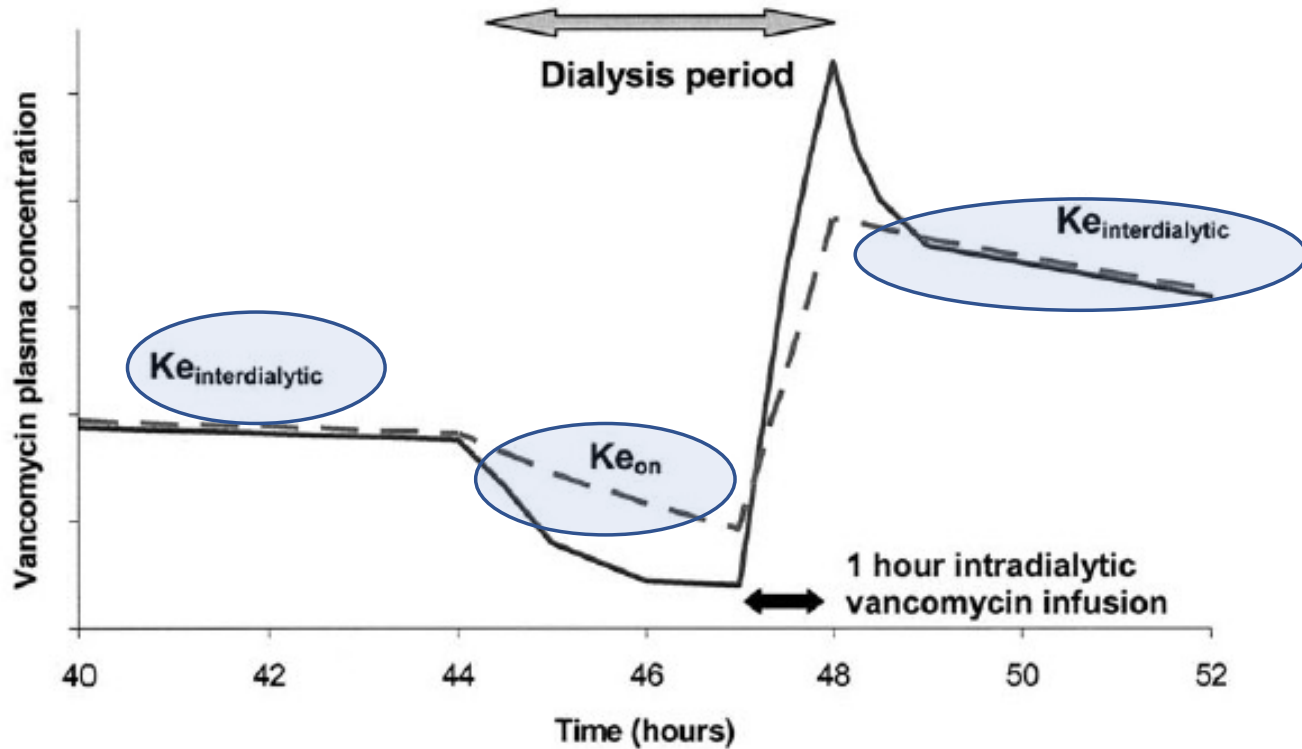
Quelques grands principes

Les techniques d'épuration continue

- Reproduisent un profil d'élimination plus physiologique qu'une HDI
- La quantité épurée par l'EER dépend majoritairement de la molécule et de la dose de dialyse
- Gestion des interruptions prolongées de l'EERc => diminuer les posologies

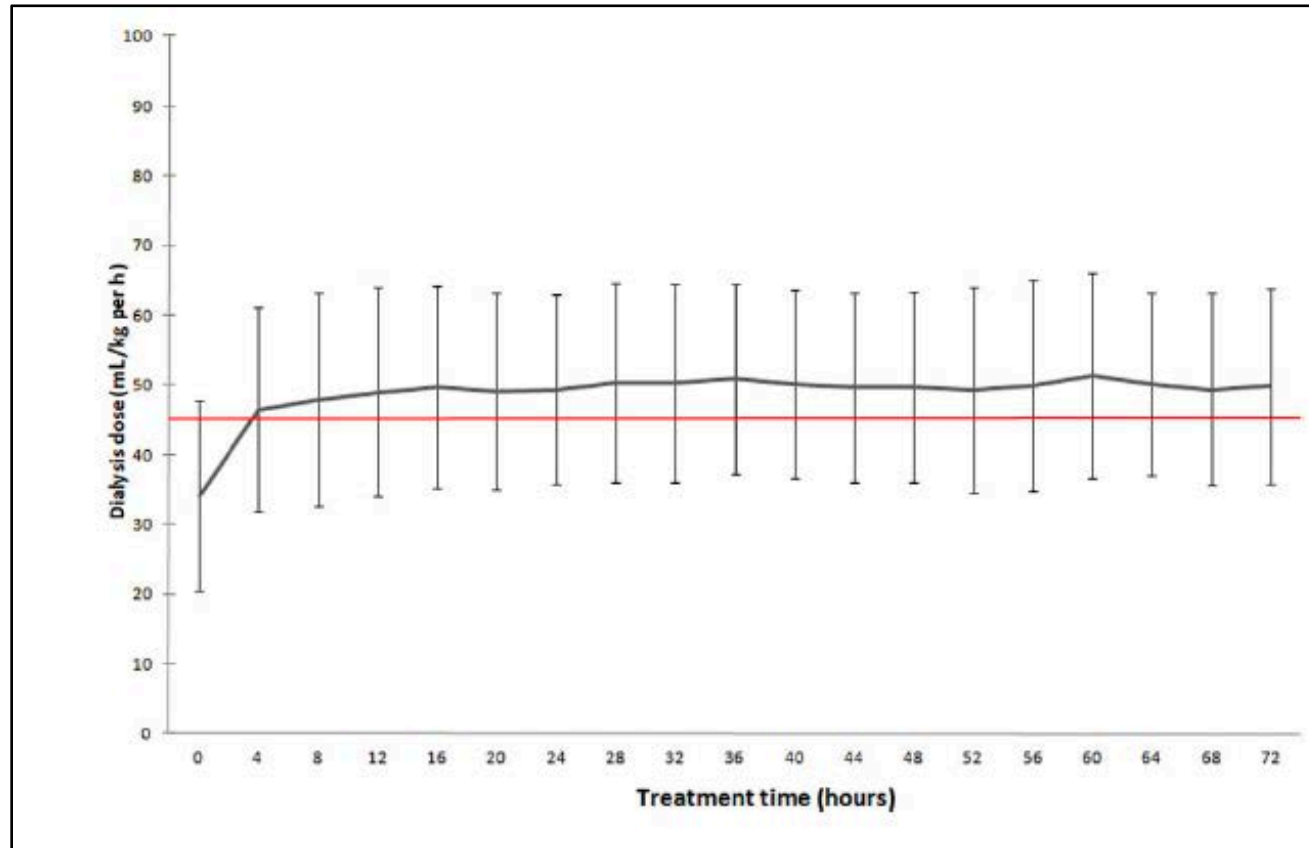


Hémodialyse intermittente: variations importantes de la clairance et des concentrations





EERc citrate: stabilité de la dose de dialyse délivrée



Durée de filtre médiane de 62h (± 19)



Quelques grands principes

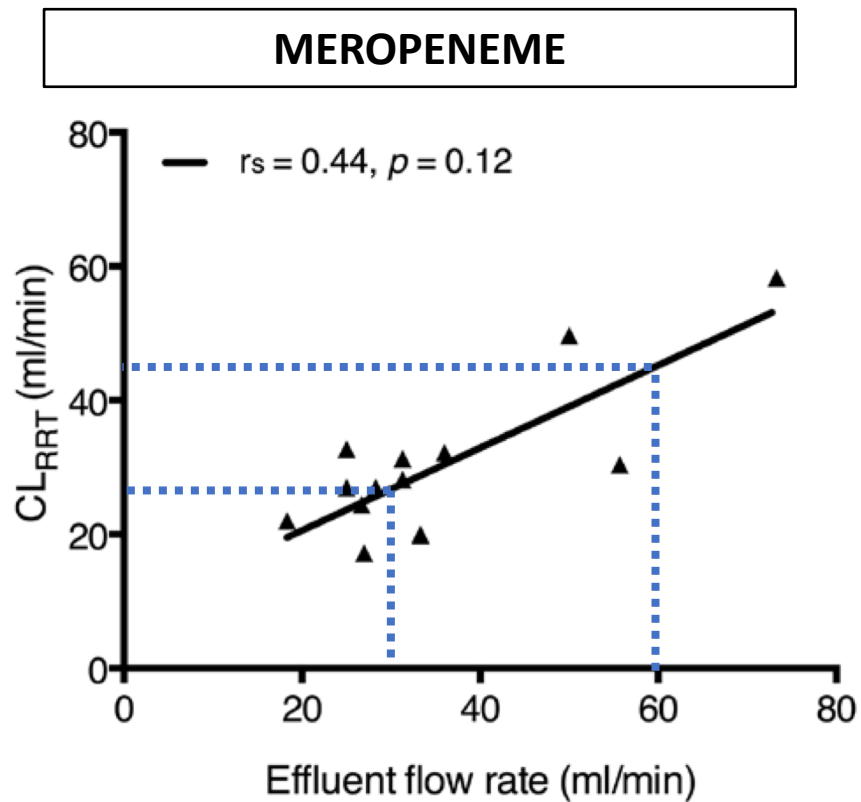
Les techniques d'épuration continue

- Reproduisent un profil d'élimination plus physiologique qu'une HDI
- La quantité épurée par l'EER dépend majoritairement de la dose de dialyse
- Gestion des interruptions prolongées de l'EERc => diminuer les posologies



Débit d'effluent: principal déterminant de la clairance liée à l'EERc

CVVHDF



	AVEC EER
Clairance totale (mL/min)	80

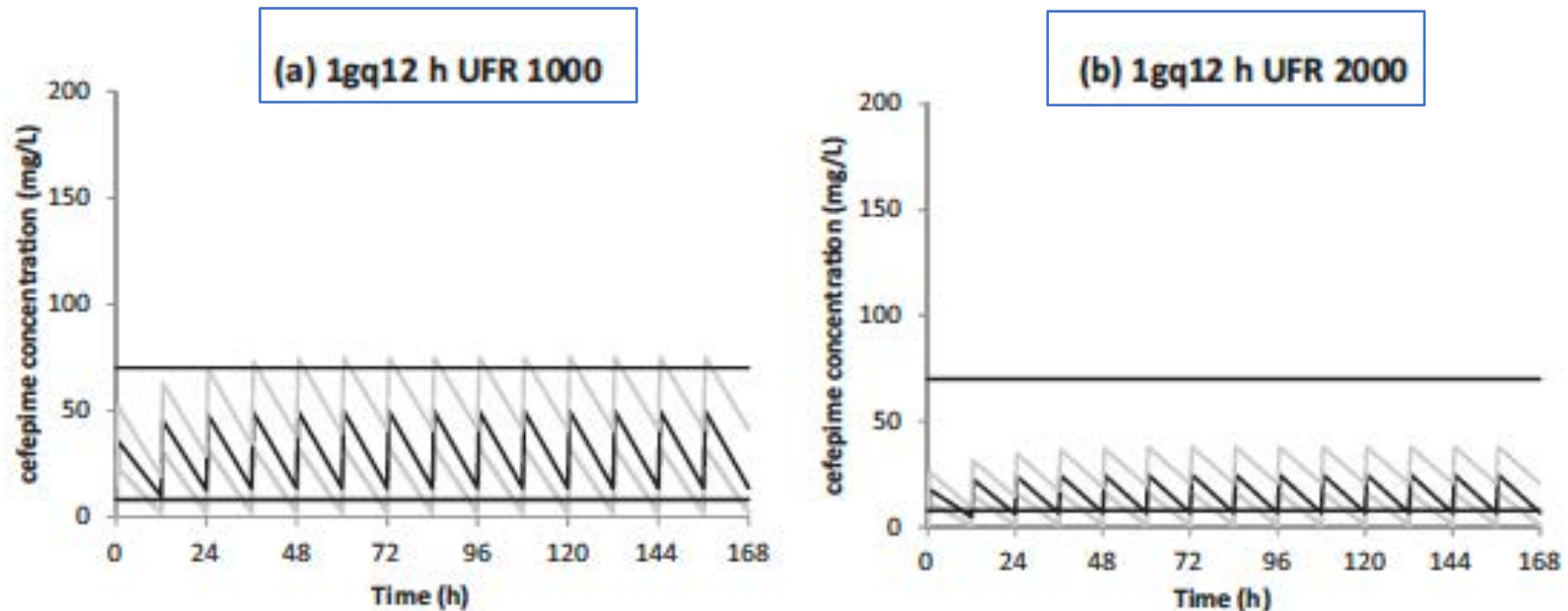
Jamal et al. Crit Care Med 2014; 42: 1640-50

Mathew et al. Ther Drug Monit 2016;38:593-599



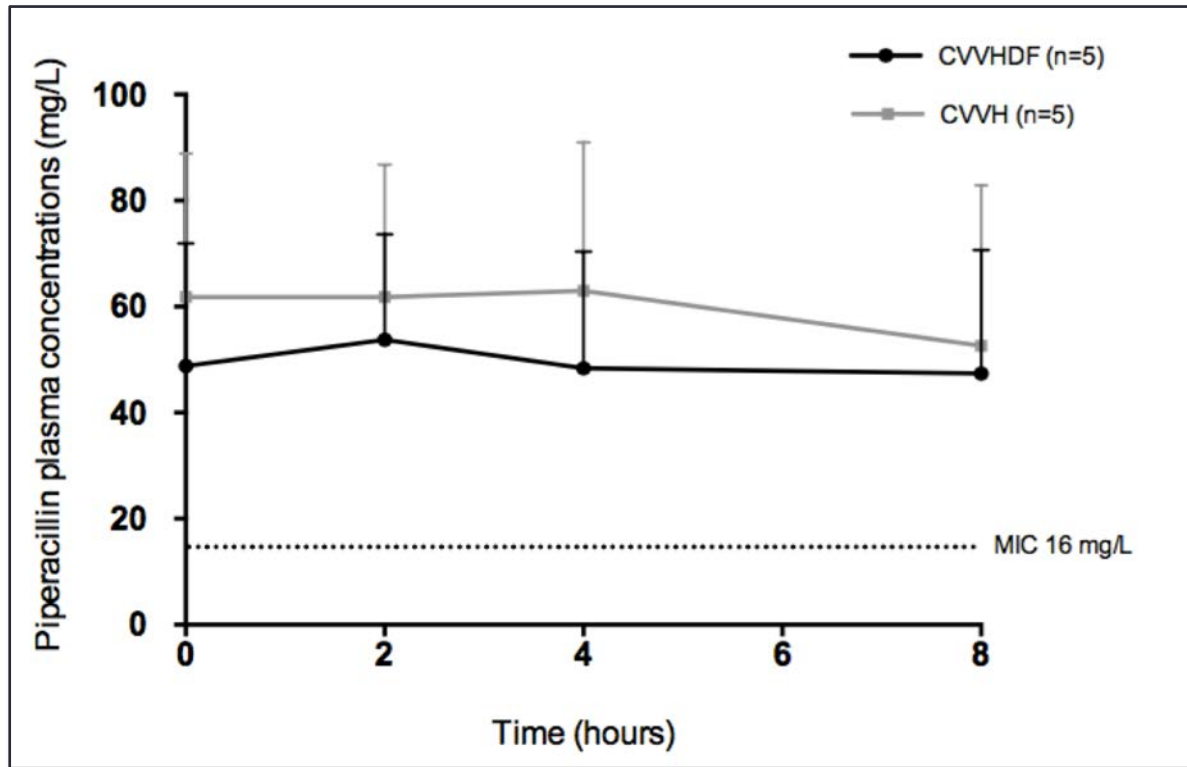
Impact du débit d'UF sur l'atteinte des cibles PK/PD

CEFEPIME CVVH





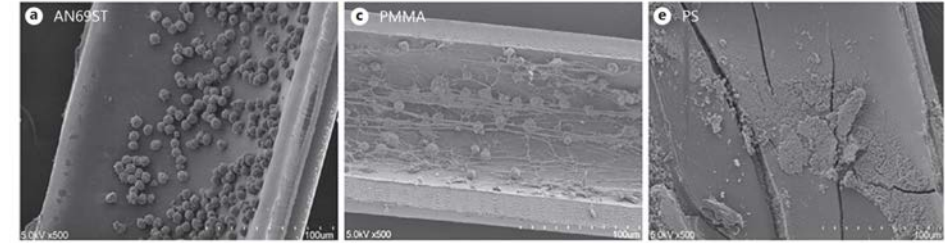
A intensité d'EER équivalente: *clairance CVVHDF > CVVH*



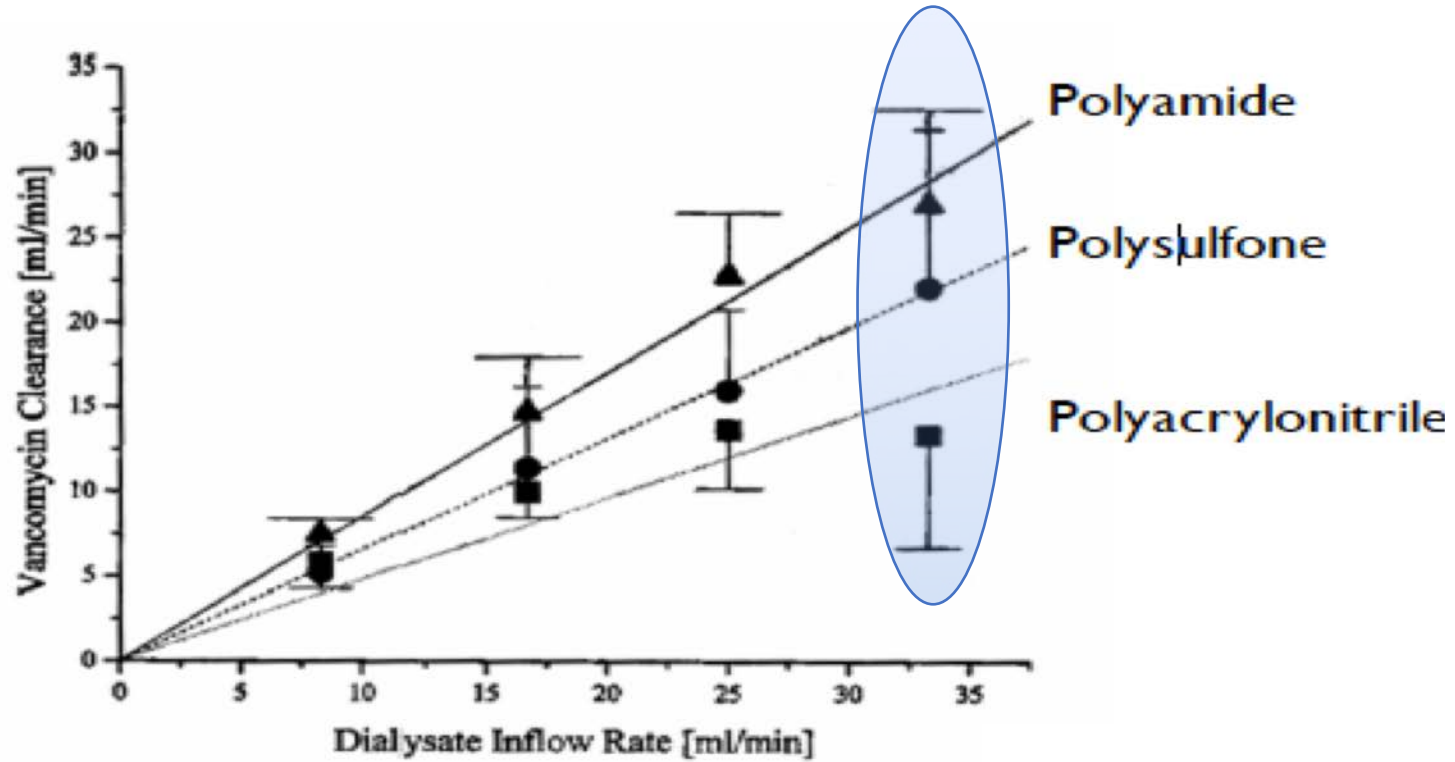
- CVVHDF vs CVVH 30 ml/kg/h
- Schéma posologique:
Pipéracilline-tazobactam 12g/24h IVSE + 4g DDC



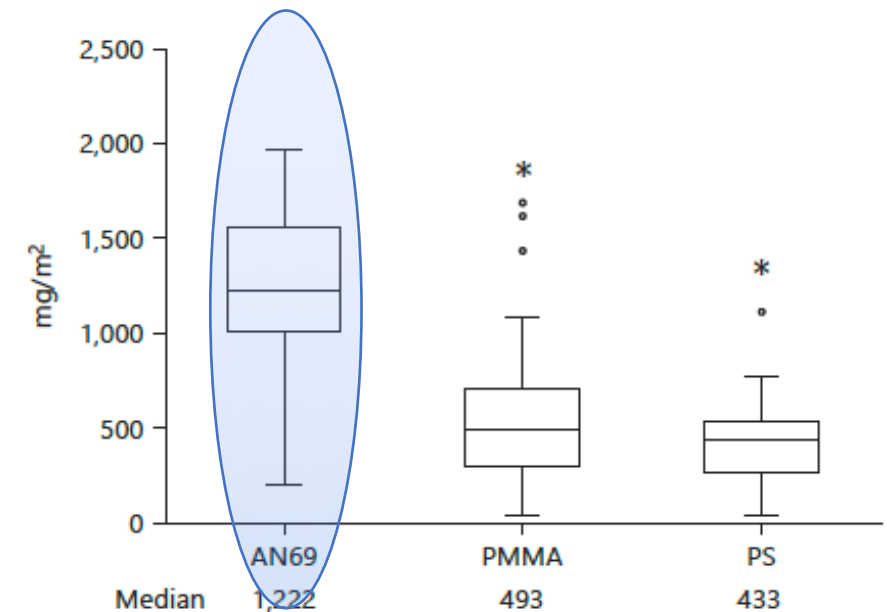
Adaptation des doses: ... dépend du type d'hémofiltre



Clairance de la vancomycine



Taux adsorption de protéines



Joy et al AJKD 1998; 31:1019-27

Michikoshi et al. Blood Purif 2019; 48: 358--367





Influence de la fonction rénale résiduelle

Meropenem Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients with Septic Shock and Continuous Renal Replacement Therapy: Influence of Residual Diuresis on Dose Requirements

Marta Ulldemolins,^{a,b,c} Dolors Soy,^{a,c,d,e,f} Mireia Llauro-Serra,^{g,h} Sergi Vaquer,^d Pedro Castro,^{c,f,i} Alejandro H. Rodríguez,^{e,h} Caridad Pontes,^{j,k} Gonzalo Calvo,^{c,f,i} Antoni Torres,^{a,c,e,f,m} Ignacio Martín-Loeches^{b,e,n}

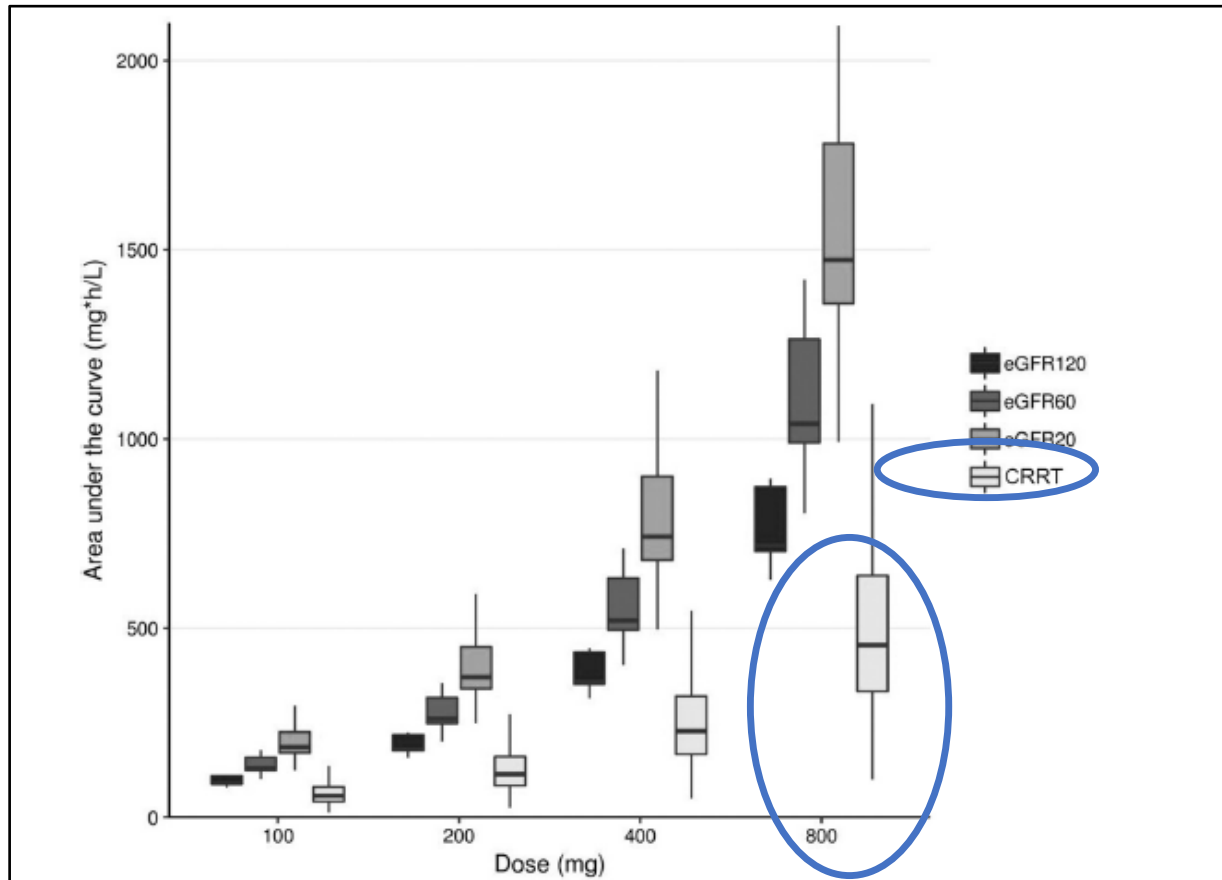
TABLE 4 PTA by MIC for simulations of different dosing regimens of meropenem stratified by residual diuresis and pharmacodynamic target^a

Dose and residual diuresis	30-min bolus				3-h infusion			
	MIC (mg/liter)	PTA (%)			MIC (mg/liter)	PTA (%)		
		40% of the $f_u T_{>MIC}$	100% of the $f_u T_{>MIC}$	5 × 100% of the $f_u T_{>MIC}$		40% of the $f_u T_{>MIC}$	100% of the $f_u T_{>MIC}$	5 × 100% of the $f_u T_{>MIC}$
500 mg q8h	Anuria (<100 ml/24 h)							
	0.5	100	99.3	92.9	0.5	100	99.9	97.9
	1	100	98.4	66.1	1	100	99.9	80.4
	2	99.9	94.4	6.6	2	100	97.5	15.1
	4	98.4	74.0	0.2	4	99.3	85.8	0.2
	Oliguria (100–500 ml/24 h)							
	0.5	100	98.6	88.2	0.5	100	99.9	93.7
	1	100	96.1	50.2	1	100	99.2	68.5
	2	100	89.9	4.1	2	100	94.5	8.2
	4	98.1	62.0	0.9	4	99.5	76.3	0.2
	Preserved diuresis (>500 ml/24 h)							
	0.5	100	96.9	76.1	0.5	100	98.5	88.5
1	100	92.1	34.3	1	100	97.3	51.2	
2	99.9	79.9	1.8	2	100	90.8	3.4	
4	99.3	46.5	0	4	100	64.2	0	



Suboptimal Dosing of Fluconazole in Critically Ill Patients: Time To Rethink Dosing

Elaine W. Mulwijk,^{a,b,*} Dylan W. de Lange,^c Jeroen A. Schouten,^{d,*}  Roeland E. Wasmann,^{a,b} Rob ter Heine,^a David M. Burger,^a Angela Colbers,^a Pieter J. Haas,^e Paul E. Verweij,^{b,f} Peter Pickkers,^{b,g}  Roger J. Brüggemann^{a,b}



Dose fluconazole sous EERc:

400 mg/12h





Quelques grands principes

Les techniques d'épuration continue

- Reproduisent un profil d'élimination plus physiologique qu'une HDI
- La quantité épurée par l'EER dépend majoritairement de la molécule et de la dose de dialyse
- Gestion des interruptions prolongées de l'EERc => diminuer les posologies



4 questions à se poser avant d'adapter les posologies d'antibiotiques

1

- Est-ce que l'antibiotique que j'utilise s'adapte à la fonction rénale?

2

- Est ce que l'antibiotique que j'utilise a une forte liaison protéique?

3

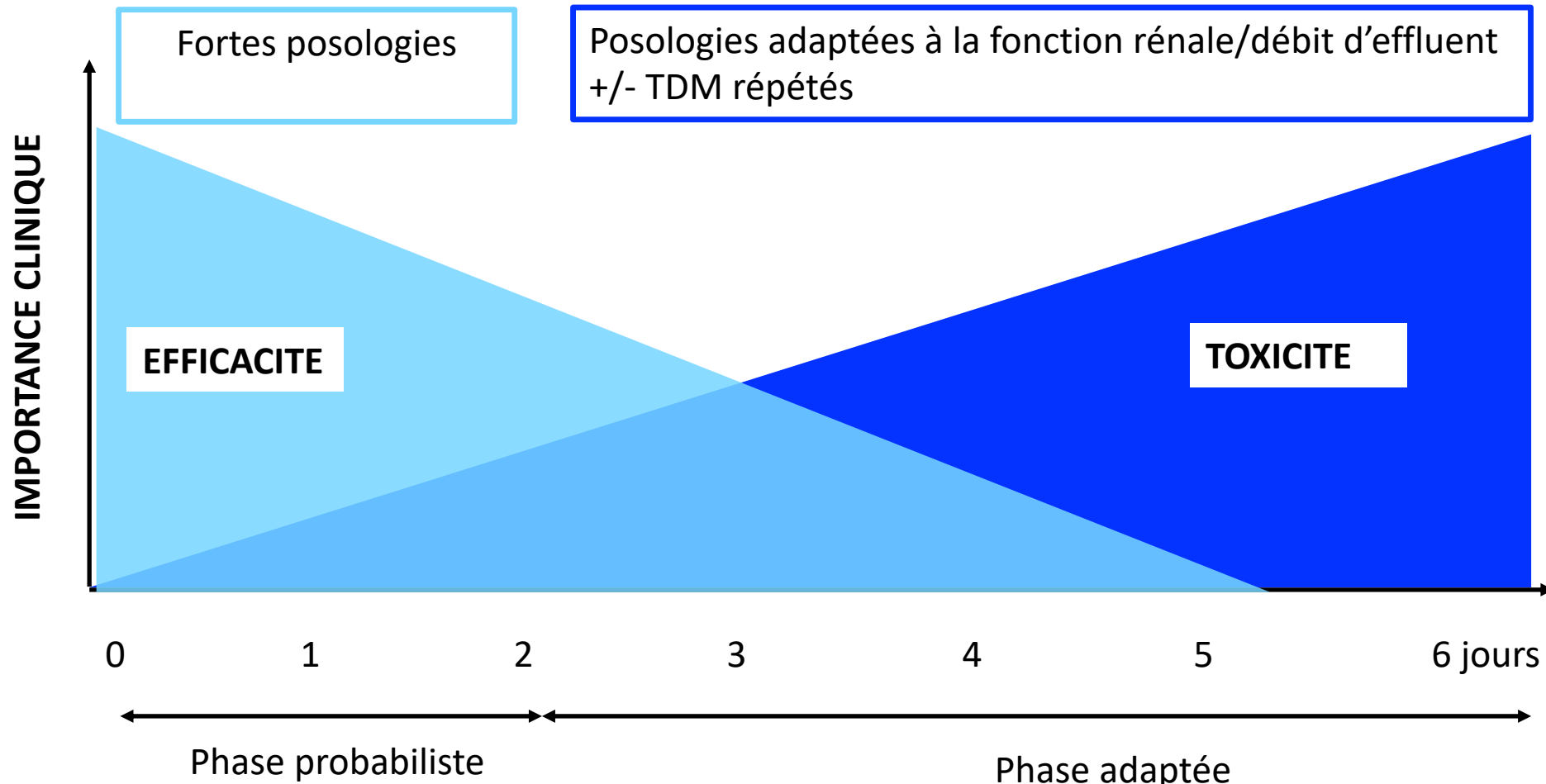
- Est ce que je modifie la dose de charge et/ou dose d'entretien?

4

- Est-ce que mon patient est à risque de toxicité?



Risque de toxicité: une question de timing

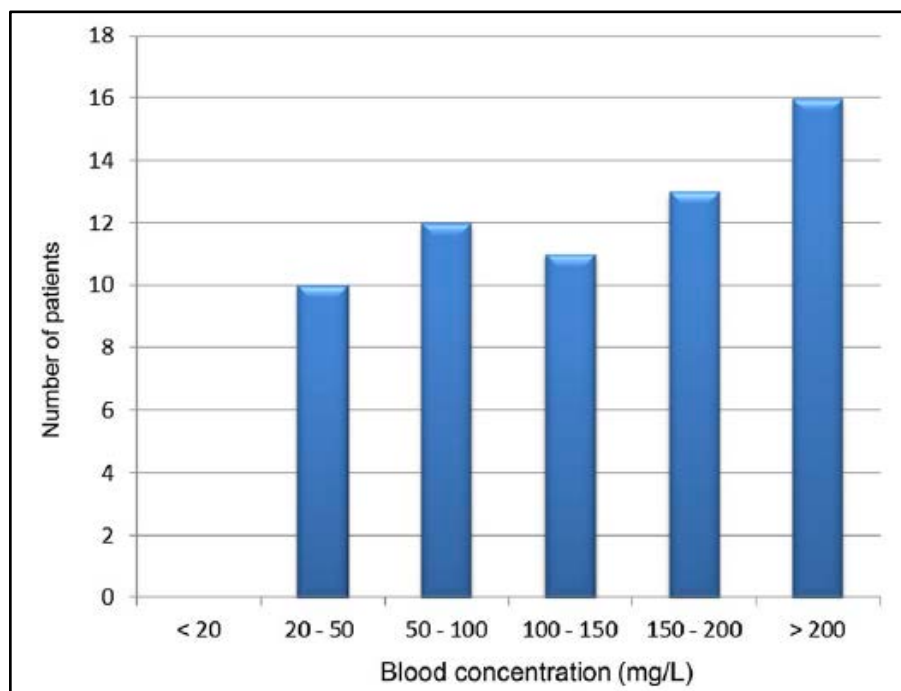




Systematic overdosing of oxa- and cloxacillin in severe infections treated in ICU: risk factors and side effects

N= 62 patients de réanimation

12g/24h => 84% surdosage =>18% neurotoxicité (coma et confusion)



FDR:

ClCr < 10 mL/min

OR= 11.13 (2.01-61.65)



Phase précoce (<48h) vs « tardive » (>48h): *mêmes posologies?*

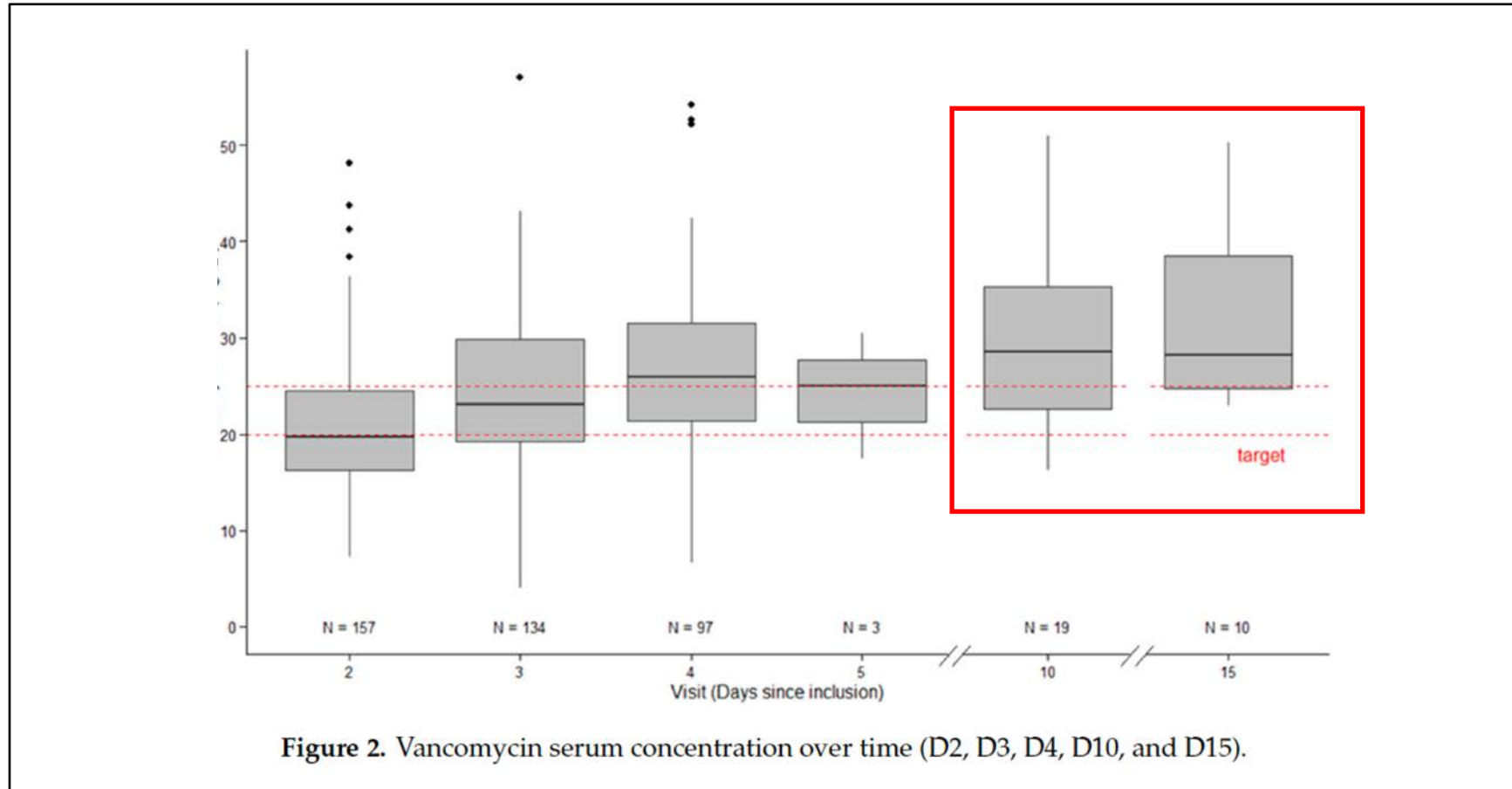
Table 3 Pharmacokinetic and pharmacodynamic data and characteristics of continuous renal replacement therapy (CRRT)

Time from start of antibiotic to sampling, days	Early TDM (n = 35) 2 (1–2]			Late TDM (n = 38) 5 (3–14]		
	CEF (n = 3)	MEM (n = 25)	TZP (n = 7)	CEF (n = 6)	MEM (n = 19)	TZP (n = 13)
	<48H			>48H		
Concentration at T0, mg/L	63.2 (15.3 to 115.2)			80.0 (19.5 to 243.0)		
Concentration at T2, mg/L	89.5 (55.0 to 211.0)			168.4 (49.0 to 395.0)		
Concentration at target, mg/L	82.0 (43.0 to 174.8)			140.0 (42.0 to 349.0)*		






Phase tardive: risque de surdosage majoré en l'absence de réévaluation



Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR)



Romain Guilhaumou¹, Sihem Benaboud², Youssef Bennis³, Claire Dahyot-Fizelier⁴, Eric Dailly⁵, Peggy Gandia⁶, Sylvain Goutelle⁷, Sandrine Lefeuvre⁸, Nicolas Mongardon⁹, Claire Roger¹⁰, Julien Scala-Bertola¹¹, Florian Lemaître¹² and Marc Garnier^{13*} 

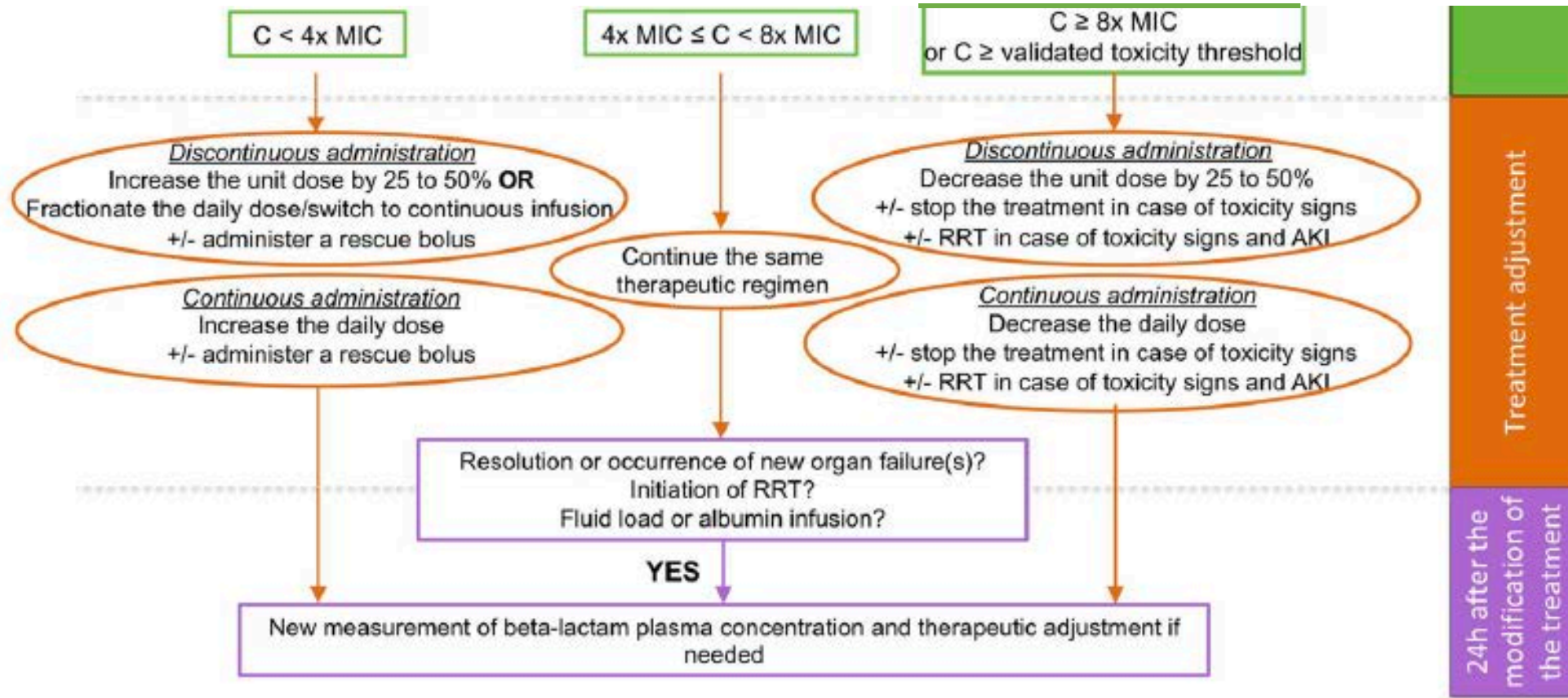
R4.2. We suggest performing therapeutic drug monitoring (TDM) of beta-lactam antibiotics in critical care patients undergoing renal replacement therapy.

Optional recommendation—strong agreement

OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR BETA-LACTAMINES CHEZ LE PATIENT DE SOINS CRITIQUES

	Free fraction (%)	Recommended target concentrations [§]		MIC threshold [§] [130]	Ref.
		Documented infection	Non-documented infection		
Amoxicillin	≈ 80%	fC_{min} or $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ C_{min} or $C_{ss} < 80$ mg/L	C_{min} 40–80 mg/L [§] C_{ss} 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fC_{min} or $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ C_{min} or $C_{ss} < 80$ mg/L	C_{min} 40–80 mg/L [§] C_{ss} 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[132]
Cefepime	80%	fC_{min} or $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 20$ mg/L $C_{ss} < 35$ mg/L	C_{min} 5–20 mg/L C_{ss} 5–35 mg/L	1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ^{§§}	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fC_{min} or $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ C_{min} or $C_{ss} < 60$ mg/L	C_{min} 25–60 mg/L C_{ss} 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fC_{min} or $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ C_{min} or $C_{ss} < 80$ mg/L	C_{min} 35–80 mg/L [§] C_{ss} 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	$fC_{min} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 100$ mg/L	C_{min} 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>)	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fC_{min} or $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ C_{min} ou $C_{ss} < 50$ mg/L	C_{min} 20–50 mg/L [§] C_{ss} 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fC_{min} ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 10$ mg/L	C_{min} 5–10 mg/L	0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{§§§}	[117, 134]
Imipenem	≈ 80%	$fC_{min} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 5$ mg/L	C_{min} 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[135]
Meropenem	≈ 100%	fC_{min} ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ C_{min} ou $C_{ss} < 16$ mg/L	C_{min} 8–16 mg/L [§] C_{ss} 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fC_{min} ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{ss} < 160$ mg/L	C_{ss} 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[75]

OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR BETA-LACTAMINES CHEZ LE PATIENT DE SOINS CRITIQUES





TDMx for Meropenem Disclaimer 1. Patient 2. Probabilistic Dosing 3. Bayesian Dosing 4. Optimise Sampling Advanced Opt. ▾

Probabilistic dosing scenarios (no drug measurements used/needed!)

PK/PD Target (%fT>MIC)

0 99

calculate

Demographics

Age [yrs.] Weight [kg] Height [cm]

56 121 163

Sex

female ▾

Dose [mg] | Infusion dur. [h]

Time	Dose	Duration
19/04/2022/06:00	2000	8

+ -

Dosing interval (for next dose) [h]

8

Laboratory

Serum creatinine [mg/dL]

Time	cCreatinine
19/04/2022/13:00	0.7

+ -

MIC [mg/L]

2

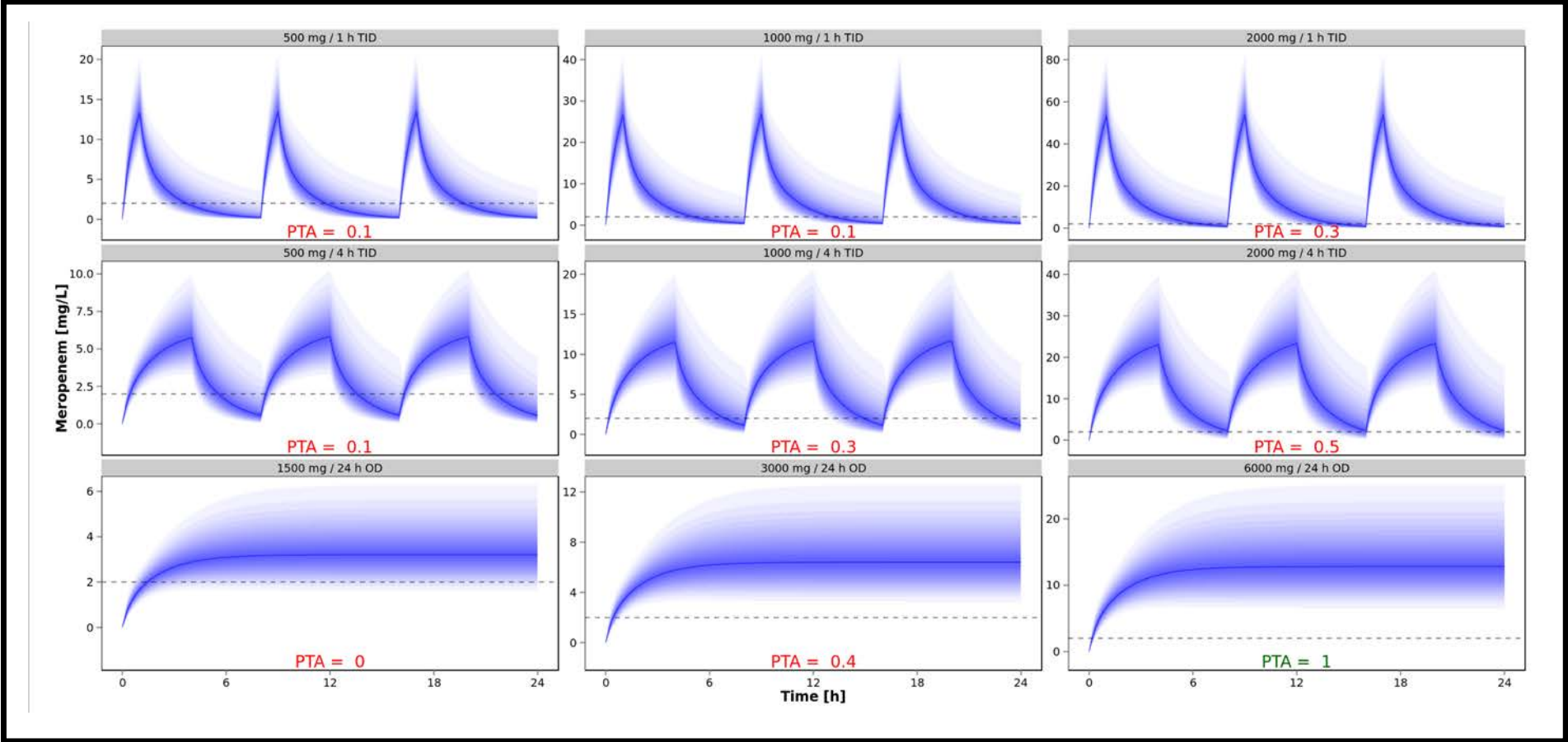
Measured meropenem [mg/L]

Time	cMeropenem
19/04/2022/13:00	

+ -

Protein Binding [%]

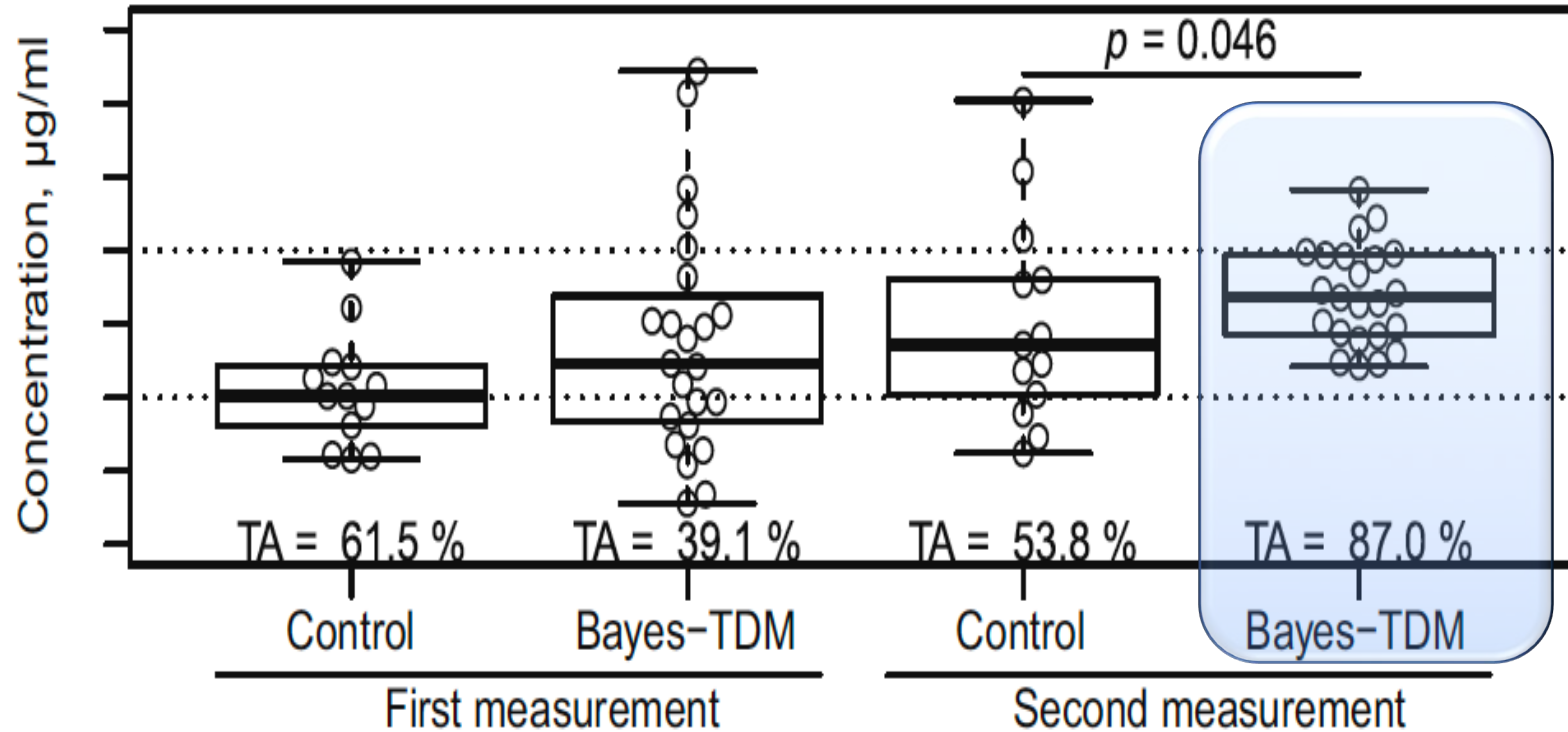
2





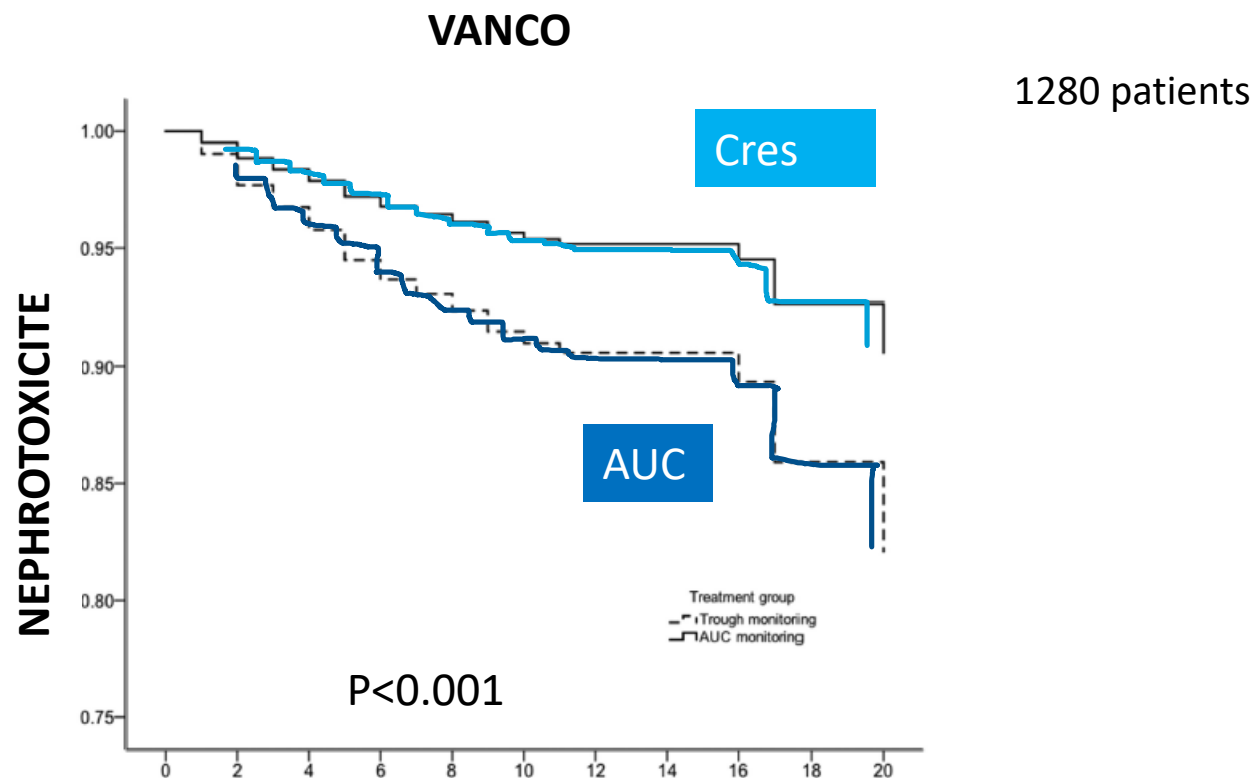
Development of Vancomycin Dose Individualization Strategy by Bayesian Prediction in Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy

Kazutaka Oda¹ • Hirofumi Jono^{1,2} • Hidenobu Kamohara³ • Kazuhiko Nishi⁴ • Naomi Tanoue¹ • Hideyuki Saito^{1,2}





Intérêt des logiciels d'adaptation posologique pour une médecine personnalisée

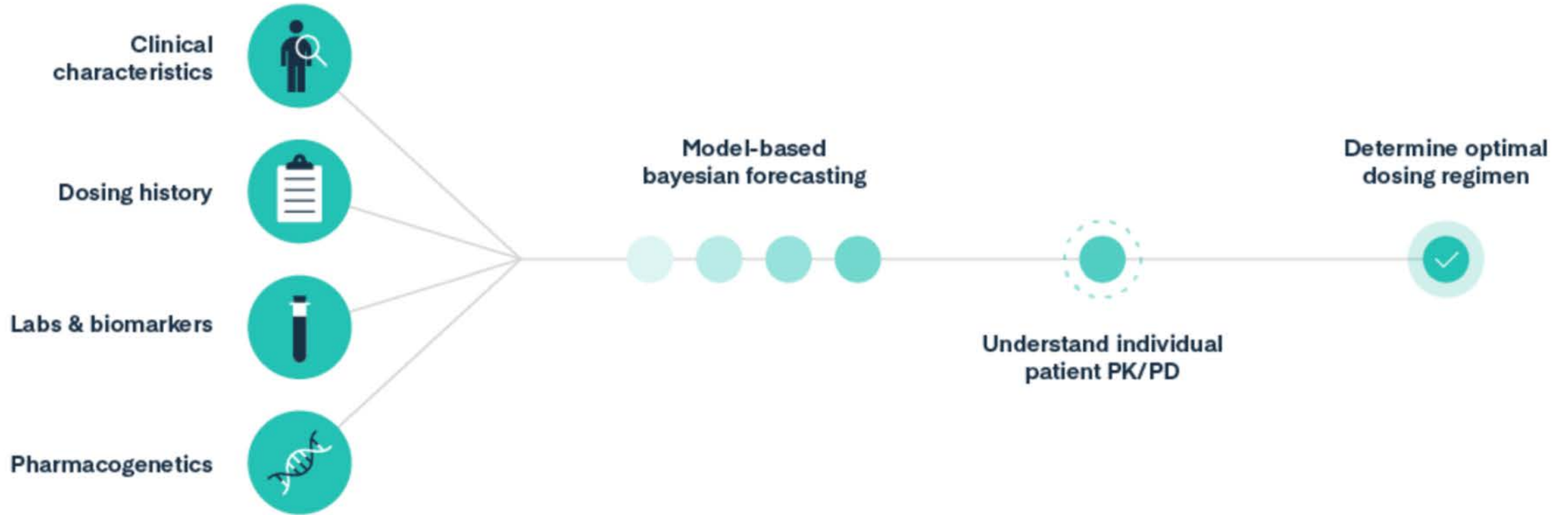


A Quasi-Experiment To Study the Impact of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity

Natalie A. Finch,^{a*} Evan J. Zasowski,^b Kyle P. Murray,^a Ryan P. Mynatt,^a Jing J. Zhao,^a Raymond Yost,^a Jason M. Pogue,^a Michael J. Rybak^{a,b,c}



Vers une médecine personnalisée



A word cloud featuring various expressions of gratitude in multiple languages. The most prominent words are 'YOU' and 'Thank', both in large, bold, black capital letters. Other significant words include 'Merci', 'Gracias', 'Arigato', 'Dankscheen', 'Mehrbani', 'bolzin', 'Maake', 'Tashakkur', 'Shukria', 'Biyangrazie', 'Juspa', 'Komapsumnida', 'Tingki', 'atuu', 'Ekhmet', 'Mairbani', 'gozaimashita', 'Fakaaue', 'Spasibo', 'Denkauja', 'Maake', 'Aguyje', 'Spasibo', 'Nenachalhya', 'Yaqhanyelay', 'Efcharisto', 'Gui', 'Dhanyabaad', 'Chaltu', 'Merastawhy', 'Sukoma', 'Sikomo', 'Tavtapuch', 'ekoju', 'Maiteka', 'Baiika', 'Yuspagaratam', 'Minmonchar', 'Atto', 'Gaejtho', 'Wabeeja', 'Medawagse', 'Mersi', 'unalchéesh', 'Paldies', 'Hatur', 'aniha', 'Denkauja', 'Maketai', 'hui', 'Sanco', 'lah', 'nuhun', 'Snachalhuya', and 'Snachalhuya'.