



Adaptations posologiques des antibiotiques en cas de BMI extrêmes

Françoise Van Bambeke

Université catholique de Louvain

Louvain Drug Research Institute et centre de pharmacie clinique

www.facm.ucl.ac.be

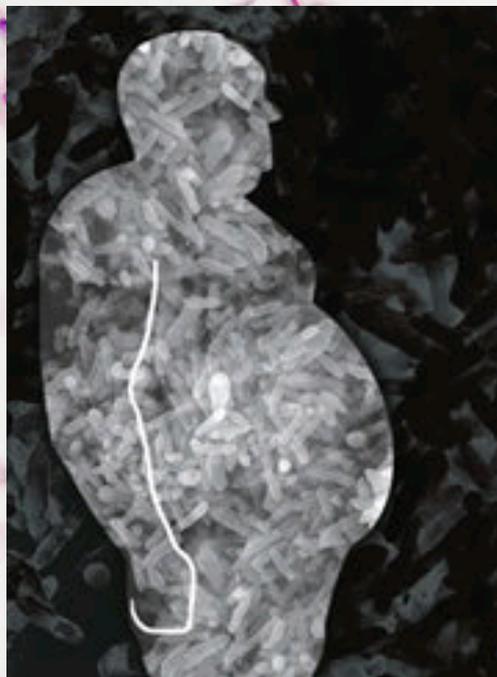
www.farm.ucl.ac.be/cfcl

SEMINAIRES DE MICROBIOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES - 9 juin 2010



ULB Hôpital Erasme
Cliniques Universitaires de Bruxelles

Poids et maladies infectieuses



Infection chez un obèse ... (1/2)

Patiente de 72 ans, USI

Antécédents :

Ulcère gastrique, Tumeur du pancréas, Embolie pulmonaire, Portage MRSA (nez)
Obésité morbide (130 kg pour 152 cm) – BMI calculé à 56 kg/m²

Motif d'admission :

Surveillance post-opératoire d'une duodéno-pancréatectomie selon Whipple.

Médicaments à l'admission :

Omeprazole 20 mg 1x/j

Séjour :

- Le lendemain de l'admission la patiente présente un choc hémorragique majeur avec une chute de l'hémoglobine à 6 g/dl (laparotomie exploratrice → saignement actif au niveau d'une branche de la portion proximale de l'artère splénique).

Syndrome fébrile persistant dans le décours de cette deuxième intervention ; hémoculture positive pour *Enterococcus faecium*.
Le foyer d'origine de cette septicémie est peu évident.



Infection chez un obèse ... (2/2)

- Reprise chirurgicale et traitement AB par :
 - Vancomycine : perfusion continue
2 g dose de charge + perfusion continue; cible 25 mg/L (dose 4 g/j en moyenne)
 - Ciproxine 400 mg IV 3x/j

Durée de l'antibiothérapie de 8 jours après la dernière reprise.

- Trois jours après arrêt des antibiotiques la patiente développe frissons et T°. Une hémoculture revient positive à *Pseudomonas aeruginosa* multi S / **Cipro R** (survenant dans le décours des manipulations de mise en place de drains dans la loge hépatique).

Traitement AB par :

- Ceftazidime perfusion continue (bolus de 2 g + perfusion continue de 6g/j)
- Nouvelle hémoculture positive 4 jours plus tard avec la présence d'un *Pseudomonas* **multi R** mais sensible au Meropenem.

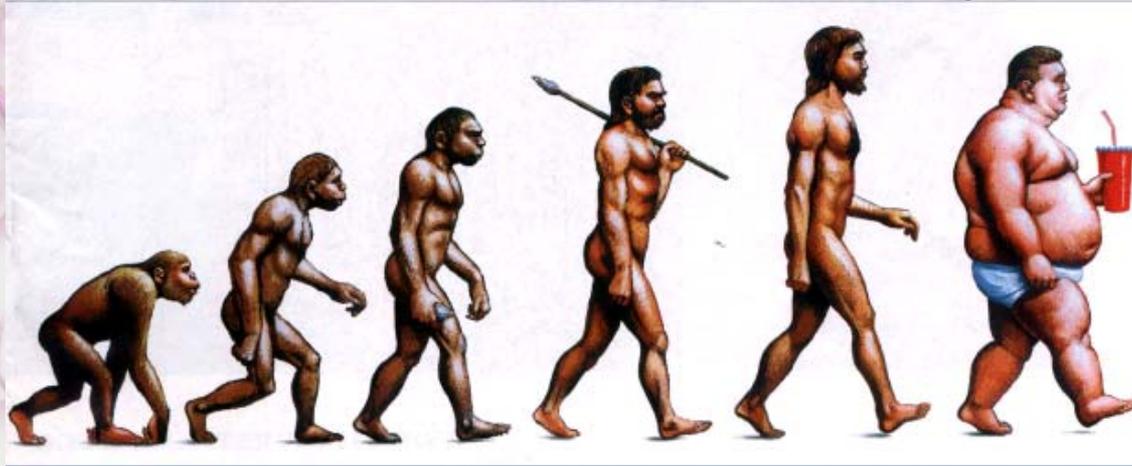
Traitement AB par :

- Meropenem 2g 3x/j

Durée totale de l'antibiothérapie par Meropenem de 8 jours.

Bonne évolution clinique par la suite.

L'obésité : une fatalité de l'évolution ?



Facteurs

génétiques ?

psychologiques ?

biochimiques ?

socio-économiques ?

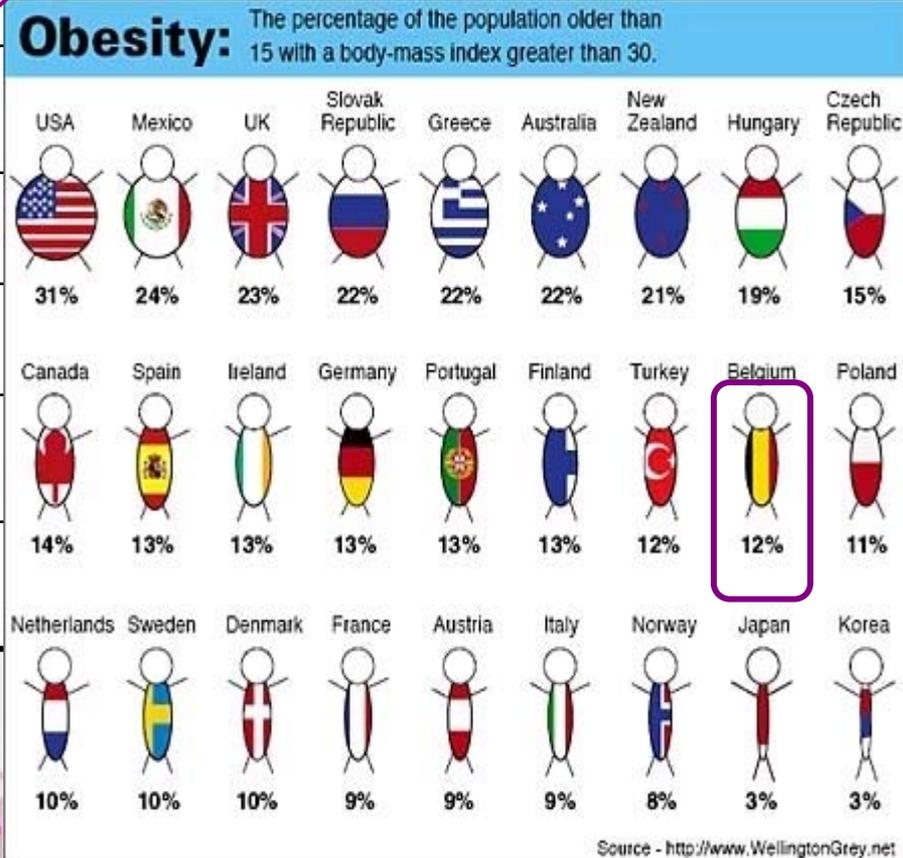
environnementaux ?

culturels ?

iatrogènes ?

Obésité : définition

classe	BMI (kg/m ²)
malnutrition	< 16.5
maigreur	< 18.5
poids normal	< 25
sur-poids	< 30
obésité (I)	< 35
obésité (II)	< 40
obésité (III)	≥ 40



Surpoids et maladies infectieuses

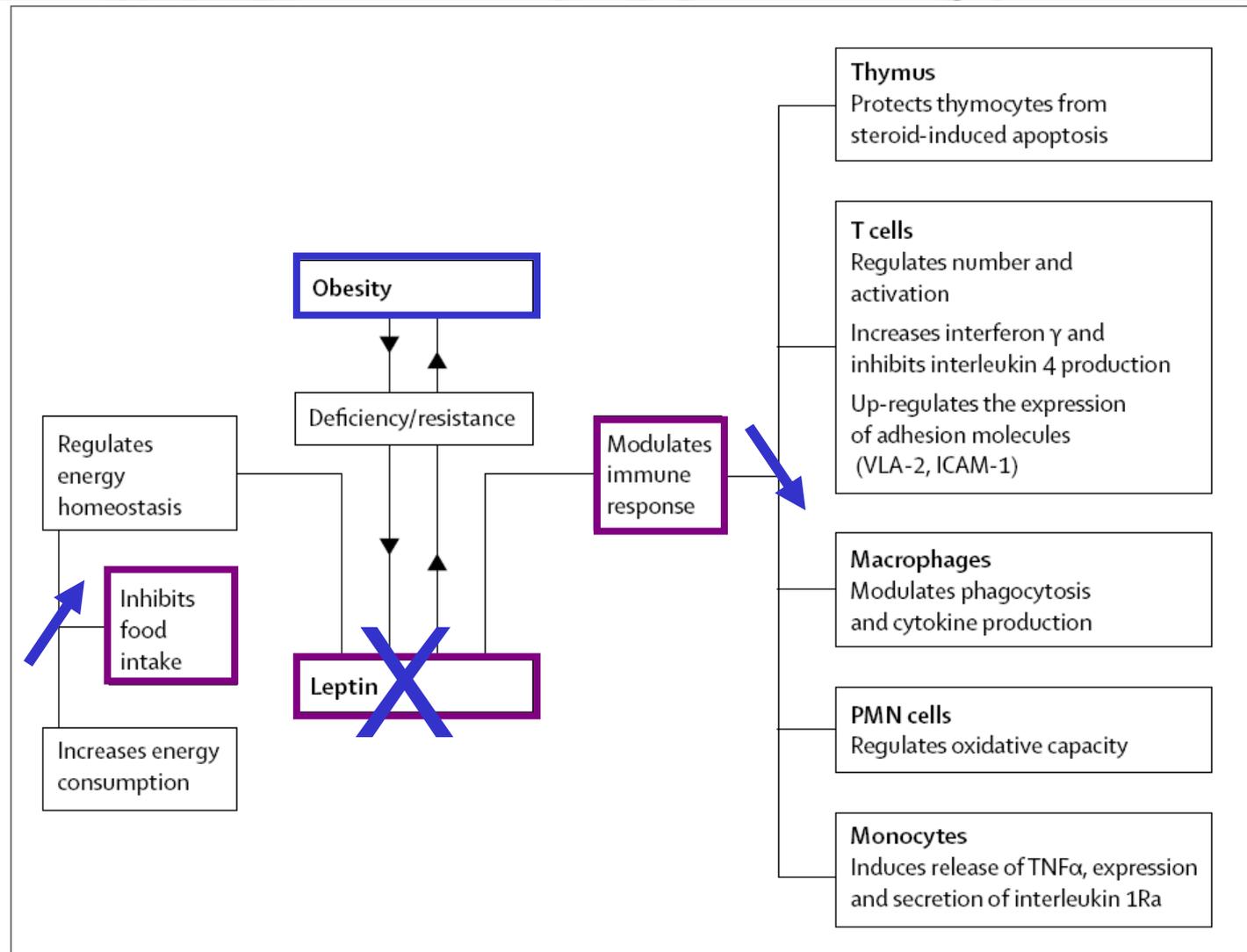
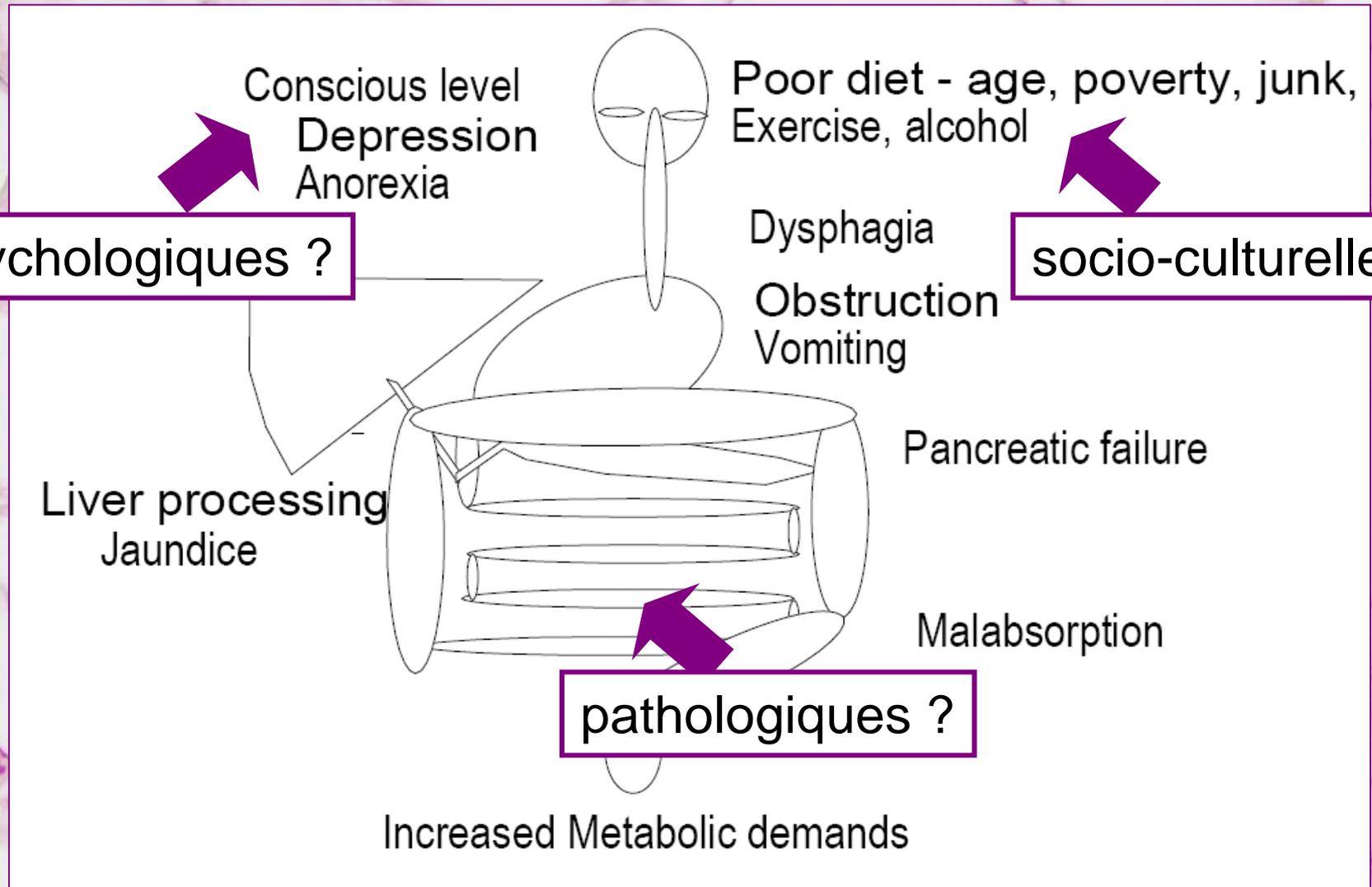


Figure: Leptin has a key role in linking nutritional state to the immune response

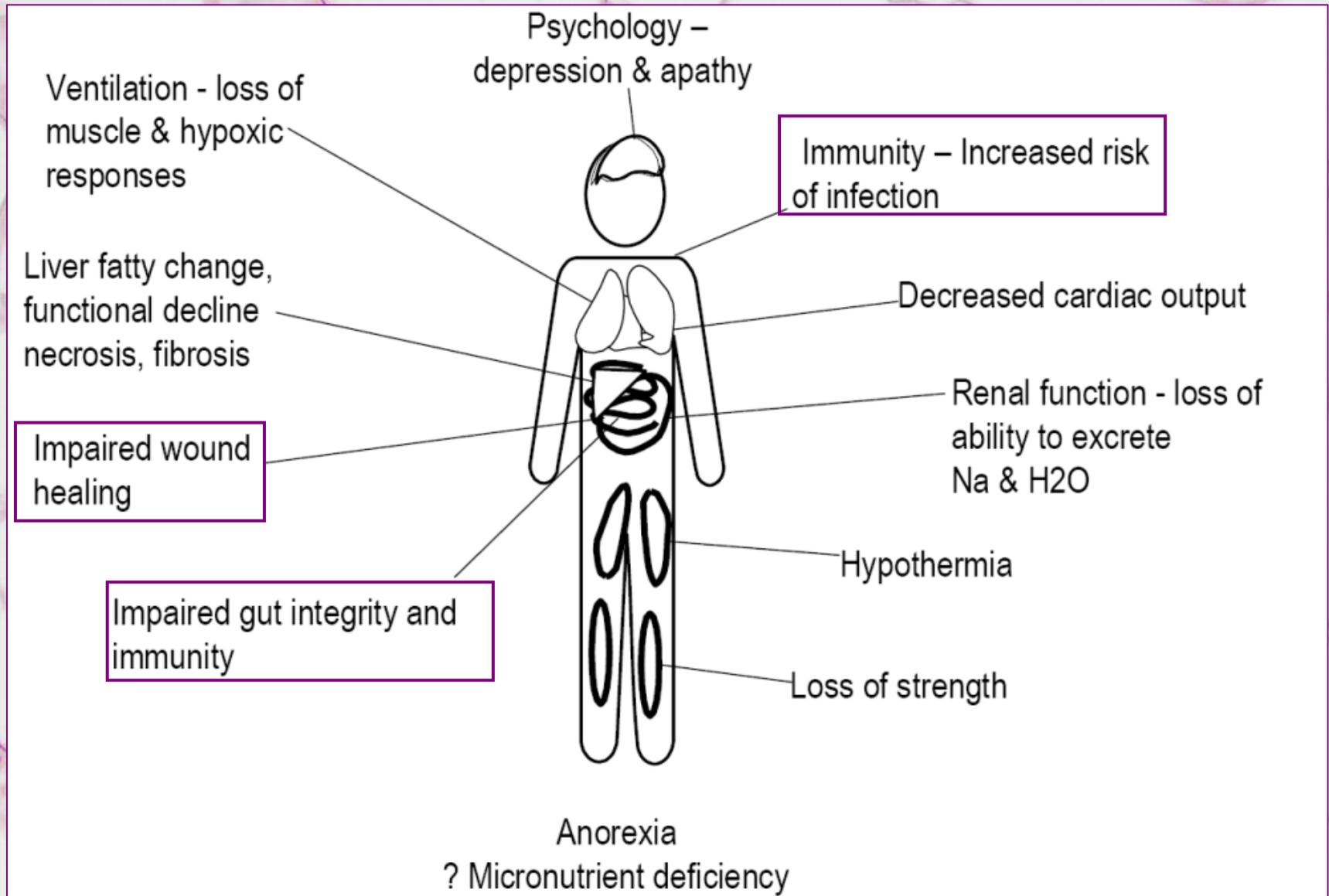
Surpoids et maladies infectieuses

- Infections nosocomiales
 - immobilisation, matériel inadapté, séjour prolongé
 - ↑ stress post-opératoire
 - ↑ risque de bactériémie
- Infections de plaies chirurgicales
 - ↑ tissu adipeux, traumatisme local ; ↓ oxygénation de la plaie
- Infections cutanées
 - leptine impliquée dans la réparation tissulaire
- Infections de la cavité buccale
 - modification de la flore buccale (alimentation)
- Infections respiratoires
 - apnée du sommeil, ↓ capacité pulmonaire
- Infections digestives
 - stéatose

Malnutrition : causes dans notre société



Malnutrition et maladies infectieuses



Mesures: il y a poids et poids ...



β -lactames : un exemple pratique (1/2) ...

Patiente de 53 ans, USI.

Antécédents : Hypothyroïdie, Diabète de type 2, HTA, Hypercholestérolémie, Insuffisance rénale chronique

Obésité morbide (121 kg pour 163 cm) – BMI 45,5 kg/m²

Motif d'admission :

Transfert d'un autre hôpital où la patiente avait été admise deux jours auparavant pour une hernie abdominale étranglée nécessitant un traitement chirurgical, dans le décours duquel la patiente développe une péritonite secondaire. Les hémocultures avaient montré la présence de *Proteus mirabilis* et *E. coli* (tous deux multi S) par la suite.

Remarque : le transfert motivé pour des raisons logistiques (Scanner trop petit !).

Médicaments à l'admission (transfert):

- L Thyroxine 300 µg/j
- Support vasopresseur (sevré)
- Sédatifs : Midazolam et Propofol
- AB : pipéracilline-Tazobactam 2g/0,25g IV 3x/j
Fluconazole IV 400 mg 1x/j



β-lactames : un exemple pratique (2/2) ...

Séjour :

Dès l'admission, révision des doses d'antibiotiques :

pipéracilline-tazobactam 2g (pipéracilline) - 0,25 g (tazobactam) IV 3x/j

Fluconazole IV 400 mg 1x/j



sous-estimé car calculé sur base du poids idéal !

sexe	size (cm)	size (m)	TBW (kg)	BMI	IBW	LBW	AJBW	PNW
F	153	1.53	121	51.7	45.9	36.9	76.0	47.8

Créatinine=2,5 mg/dl

$Cl_{cr} = 50$ ml/min

sur-estimé ?

$Cl_{cr} = 19$ ml/min

sous-estimé ?

$Cl_{cr} = 37$ ml/min

mieux ?

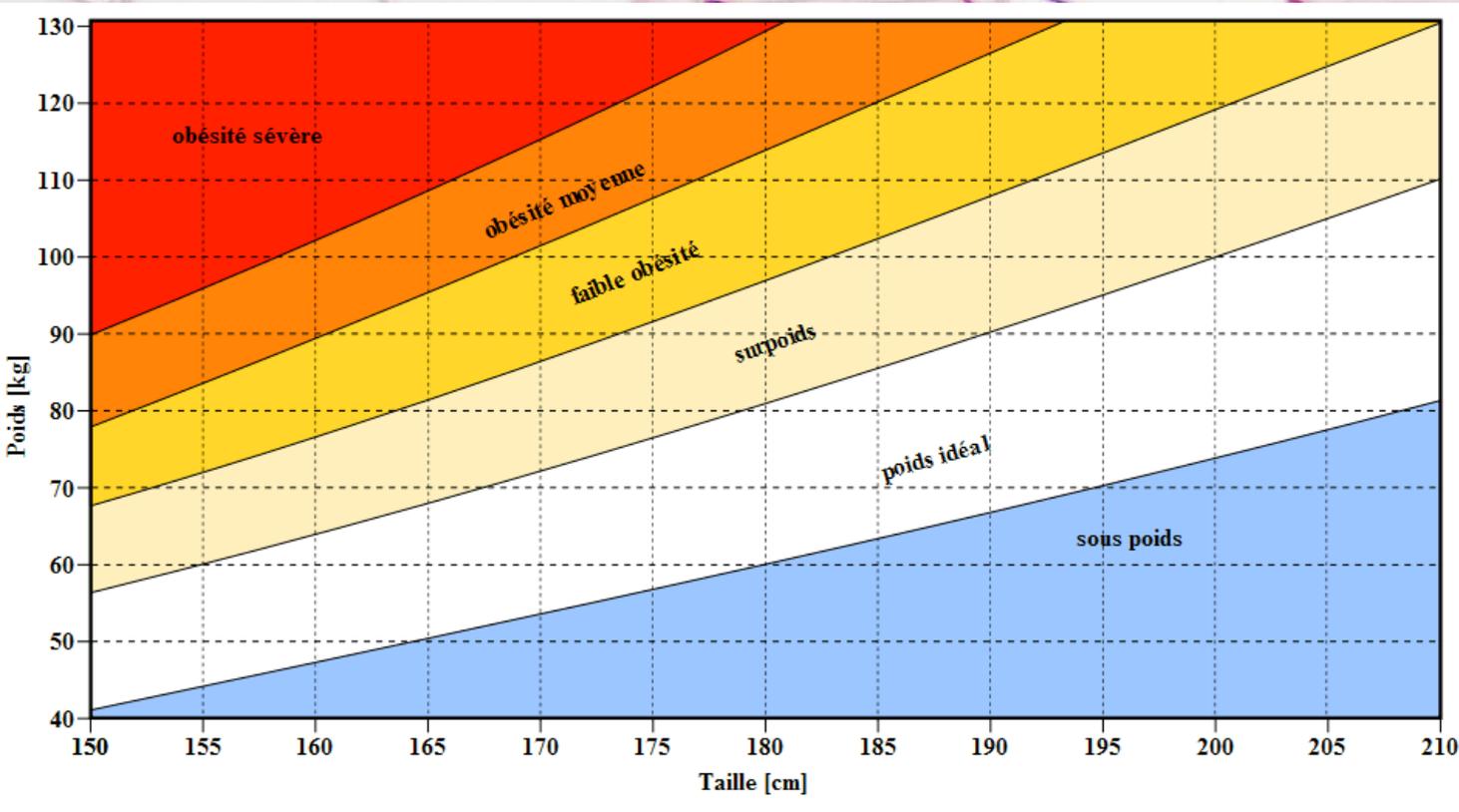
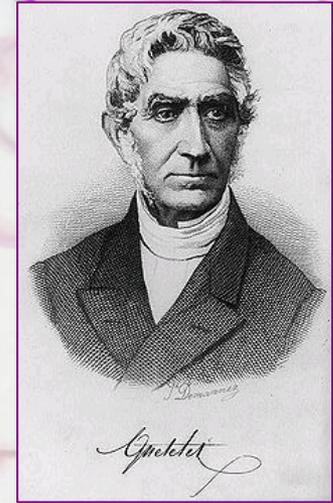
- ↑ du Tazocin à 4,5 g 4x /j
- ↑ du Fluconazole IV 800 mg 1x/j

Bon décours clinique



Comment évaluer le poids ?

- BMI: Body Mass Index (Indice de Quetelet)





C'est décidé !
Je me mets
au sport.

Comment évaluer le poids ?

- IBW: Ideal Body Weight



$$\text{IBW} = 45.4 \text{ kg} + 0.89 (\text{height (cm)} - 152.4)$$



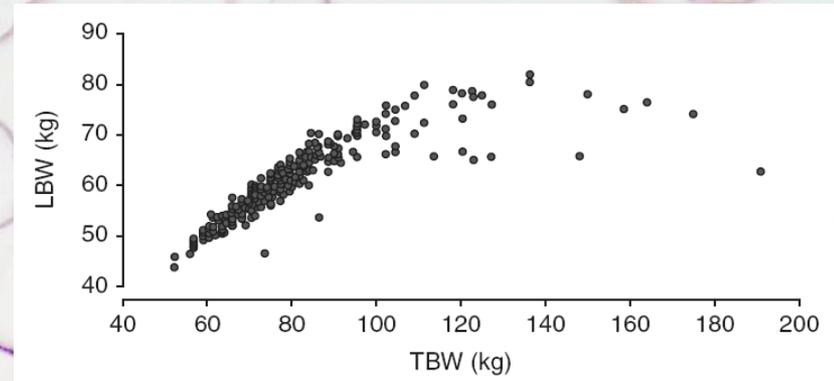
$$\text{IBW} = 49.9 \text{ kg} + 0.89 (\text{height (cm)} - 152.4)$$

→ tient compte du sexe et de la taille,
MAIS pas de la composition corporelle



Comment évaluer le poids ?

- LBW: Lean Body Weight



$$\text{LBW} = 1.07 \text{ TBW}^* - 0.0148 \times \text{BMI} \times \text{TBW}$$



$$\text{LBW} = 1.10 \text{ TBW}^* - 0.0128 \times \text{BMI} \times \text{TBW}$$

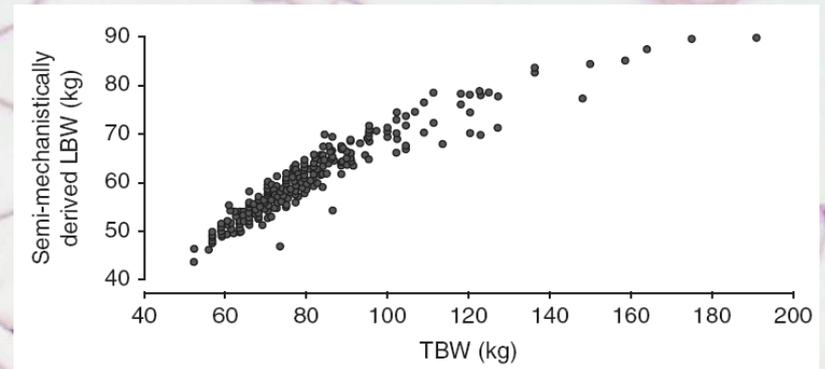
* TWB: Total Body Weight

→ représente le poids des fluides extracellulaires, muscles, os et organes vitaux
MAIS inexact pour poids /tailles extrêmes



Comment évaluer le poids ?

- LBW: Lean Body Weight #



$$LBW = 9270 TBW^* / 8780 + 244 \times BMI$$



$$LBW = 9270 TBW^* / 6680 + 216 \times BMI$$

* TBW: Total Body Weight

→ formule plus exacte pour poids / tailles extrêmes

Sur base d'un modèle basé sur des données d'impédance bioélectrique



Comment évaluer le poids ?

- AjBW: Estimated Adjusted Body Weight



$$\text{AjBW} = \text{IBW} + \text{DWCF}^* \times (\text{TBW} - \text{IBW})$$

~ 0.4

excès de poids

* Dosing Weight Correction Factor

→ aussi appelé « Dosing Weight », car développé pour caractériser le profil PK de médicaments en « enlevant » la masse superflue



Comment évaluer le poids ?

- PNW: Predicted Normal Weight



$$\text{PNW} = 1.75 \text{ TBW} - 0.0242 \times \text{BMI} \times \text{TBW} - 12.6$$



$$\text{PNW} = 1.57 \text{ TBW} - 0.0183 \times \text{BMI} \times \text{TBW} - 10.5$$

→ développé pour caractériser le profil PK de médicaments inclus la masse grasse « normale »

Brouillé avec les maths ?

Ideal Body Weight & Adjusted Body Weight			
Height: <input type="text" value="160"/>	<input type="text" value="Centimeters"/> ▾	Weight: <input type="text" value="80"/>	<input type="text" value="Kilograms"/> ▾
Gender: <input type="text" value="Female"/> ▾			
<input type="button" value="Calculate"/> <input type="button" value="Reset"/>			
Background			
Ideal body weight			
Estimate Ideal body weight in (kg) Males: IBW = 50 kg + 2.3 kg for each inch over 5 feet. Females: IBW = 45.5 kg + 2.3 kg for each inch over 5 feet.			
Adjusted body weight			
AjBW = adjusted body weight: $AjBW = IBW + 0.4(ABW - IBW)$			

Brouillé avec les maths ?

Weight calculator									
sexe	size (cm)	size (m)	TBW (kg)	BMI	IBW	LBW	AJBW	PNW	
F	160	1.6	52	} {	20.3	52.2	40.0	52.1	52.8
	160	1.6	80		} {	31.3	52.2	48.6	63.3
M	175	1.75	71	} {	23.2	70.0	57.0	70.4	70.8
	175	1.75	100		} {	32.7	70.0	68.2	82.0
BMI	Body Mass Index								
IBW	Ideal Body Weight								
LBW	Lean Body weight								
AJBW	Adjusted Body Weight								
PNW	Predicted Normal Weight								



Brouillé avec les maths ?

Weight calculator									
sexe	size (cm)	size (m)	TBW (kg)	BMI	IBW	LBW	AJBW	PNW	
F	160	1.6	52	20.3	52.2	40.0	52.1	52.8	
	160	1.6	80	31.3	52.2	48.6	63.3	66.9	
M	175	1.75	71	23.2	70.0	57.0	70.4	70.8	
	175	1.75	100	32.7	70.0	68.2	82.0	86.7	
BMI	Body Mass Index								
IBW	Ideal Body Weight								
LBW	Lean Body weight								
AJBW	Adjusted Body Weight								
PNW	Predicted Normal Weight								

IBW
indépendant
du TBW

Brouillé avec les maths ?

Weight calculator									
sexe	size (cm)	size (m)	TBW (kg)	BMI	IBW	LBW	AJBW	PNW	
F	160	1.6	52	20.3	52.2	40.0	52.1	52.8	
	160	1.6	80	31.3	52.2	48.6	63.3	66.9	
M	175	1.75	71	23.2	70.0	57.0	70.4	70.8	
	175	1.75	100	32.7	70.0	68.2	82.0	86.7	
BMI	Body Mass Index								
IBW	Ideal Body Weight								
LBW	Lean Body weight								
AJBW	Adjusted Body Weight								
PNW	Predicted Normal Weight								

LBW
↗
avec TBW

20-40 % excès de poids
~ masse maigre

Brouillé avec les maths ?

Weight calculator									
sexe	size (cm)	size (m)	TBW (kg)	BMI	IBW	LBW	AJBW	PNW	
F	160	1.6	52	20.3	52.2	40.0	52.1	52.8	
	160	1.6	80	31.3	52.2	48.6	63.3	66.9	
M	175	1.75	71	23.2	70.0	57.0	70.4	70.8	
	175	1.75	100	32.7	70.0	68.2	82.0	86.7	
BMI	Body Mass Index								
IBW	Ideal Body Weight								
LBW	Lean Body weight								
AJBW	Adjusted Body Weight								
PNW	Predicted Normal Weight								

AjBW et PNW
 ↗
 avec TBW

utiles pour les ajustements PK

Poids et pharmacocinétique



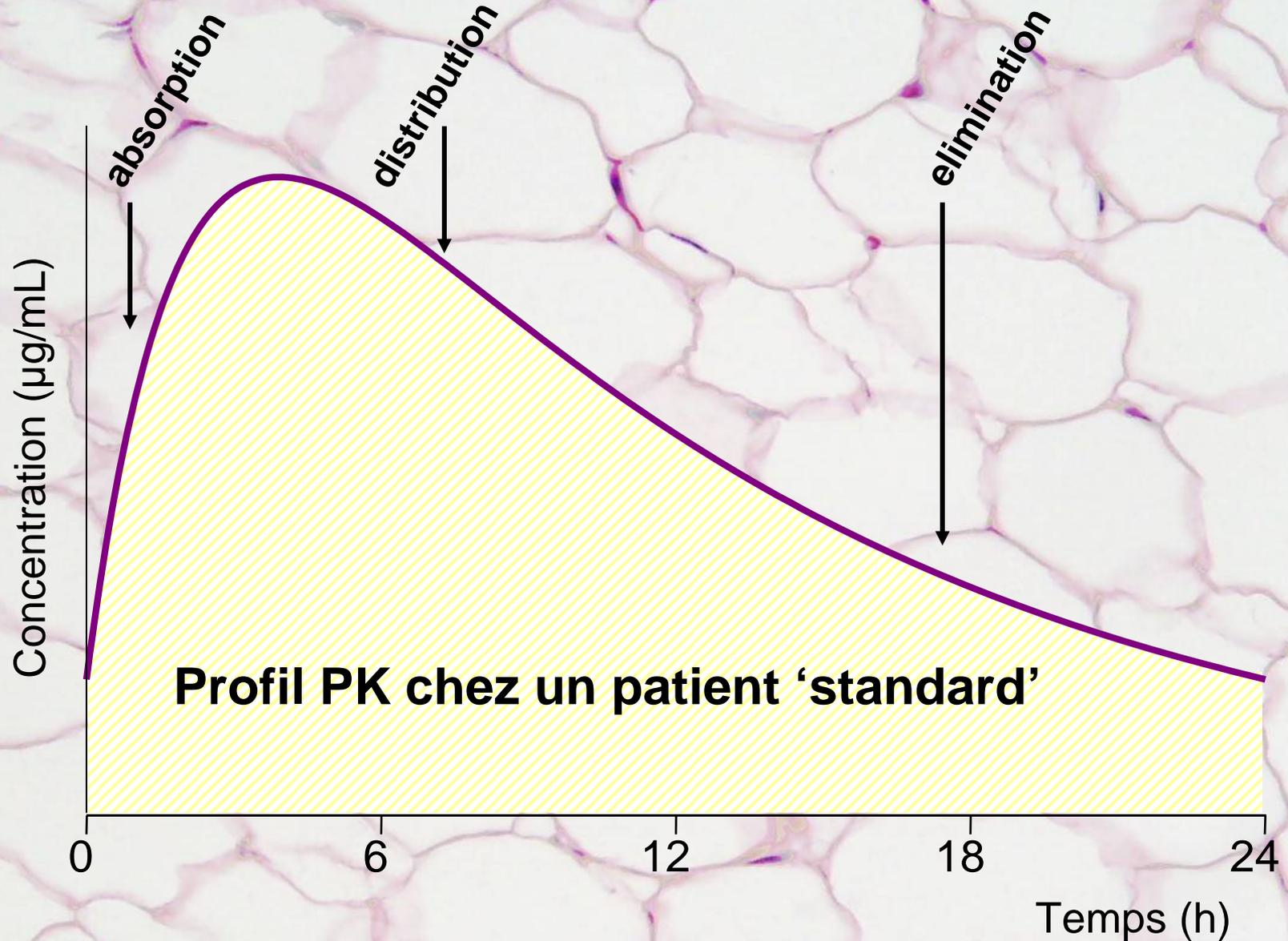
Vancomycine : un exemple pratique ...

numadm	nom	prénom	Date de la Conc P	Conc Plasm.	Dose administrée	Dose recommandée	Creat	GFR
	PI	MO						
USU31	S_ORTHO		15/02/10	13.57	1000 2x	800 3x	0.49	131
56 ans	femme		18/02/10	14.9	1000 2x	800 3x	0.52	122
Germe : MRSA			22/02/10	20.29	1500 2x	1000 3x		
Prothèse de genou infectée								
Reprise			25/02/10	19.67	1500 2x	1100 3x		
			01/03/10	20.1	1500 2x	1100 3x		
Poids ; 100Kg pour 156 cm			04/03/10	19.5	1500 3x	1500 3x	0.57	110
Obèse			08/03/10	21.06	1500 3x	1000 4x ou 3,5/24h	0.65	94
VAMYSIN FL.INJ. 500MG			11/03/10	24.94	1500 3x	1750 2x	0.53	119

↗ dose !
↗ fréquence !



Poids et paramètres PK



Mais qu'est-ce qu'un patient 'standard' ?



on (tr) poids

âge

condition



taille

physique

race

maladie



fonctions d'élimination

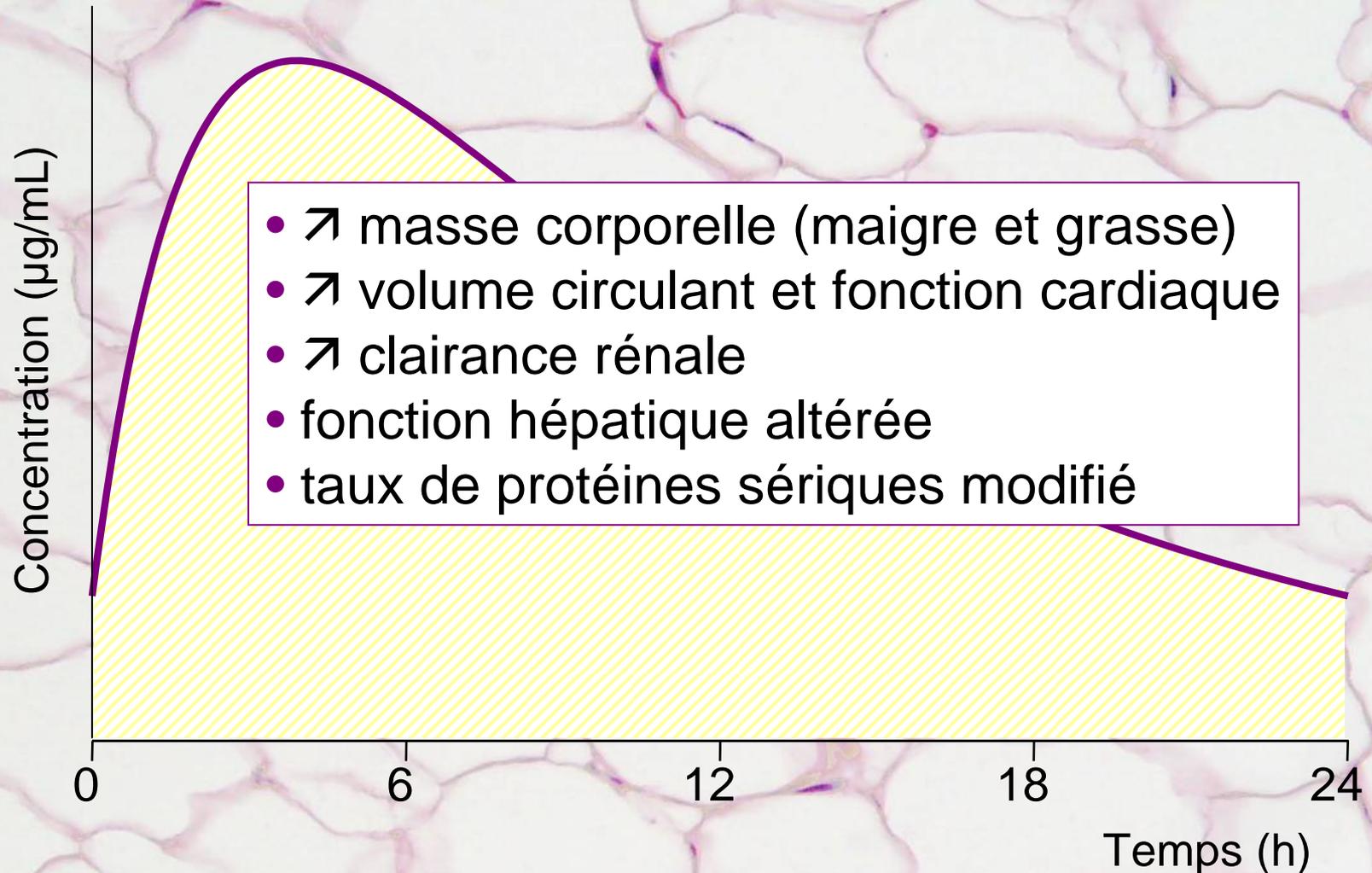
0

12

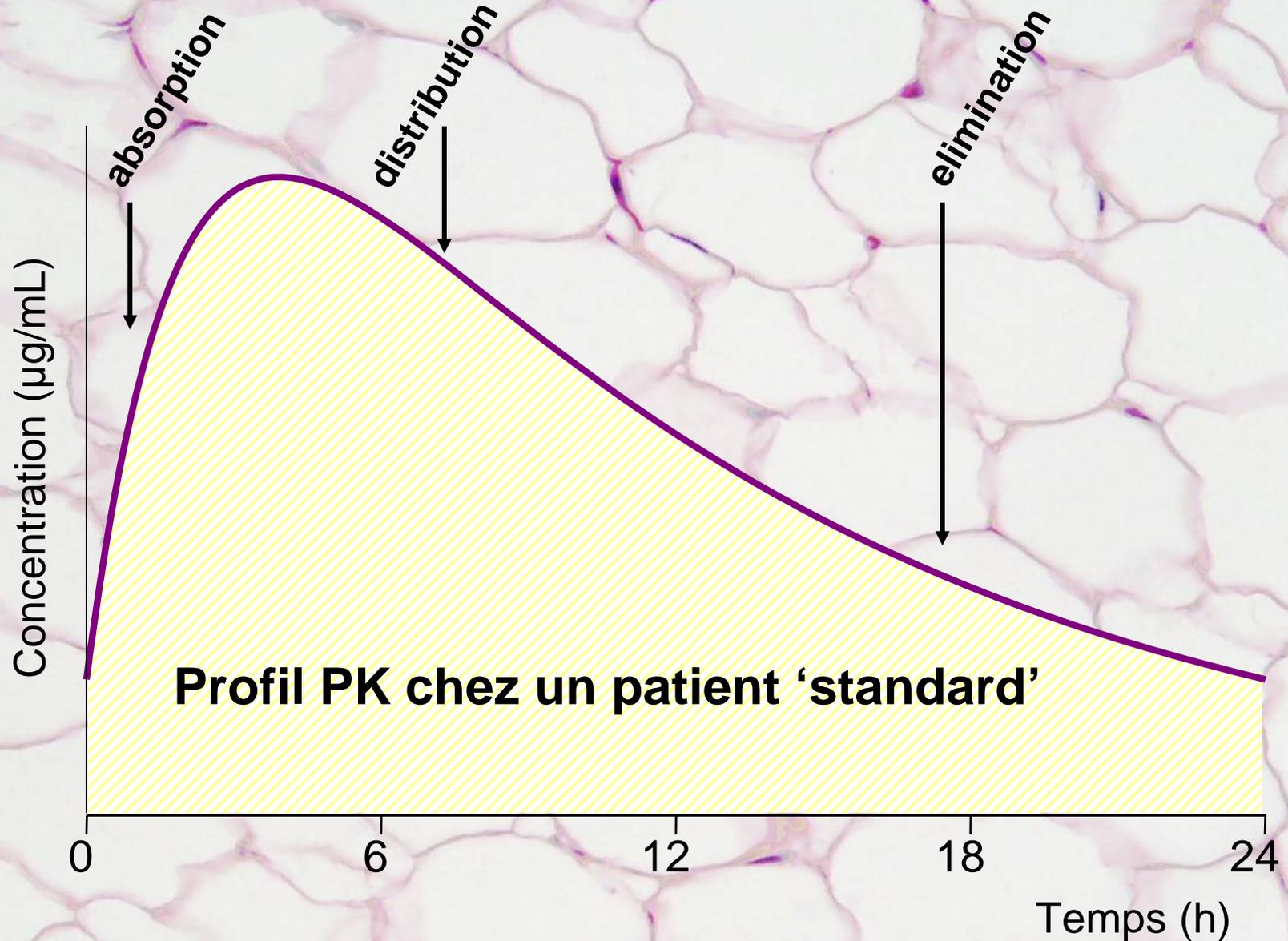
24

Temps (h)

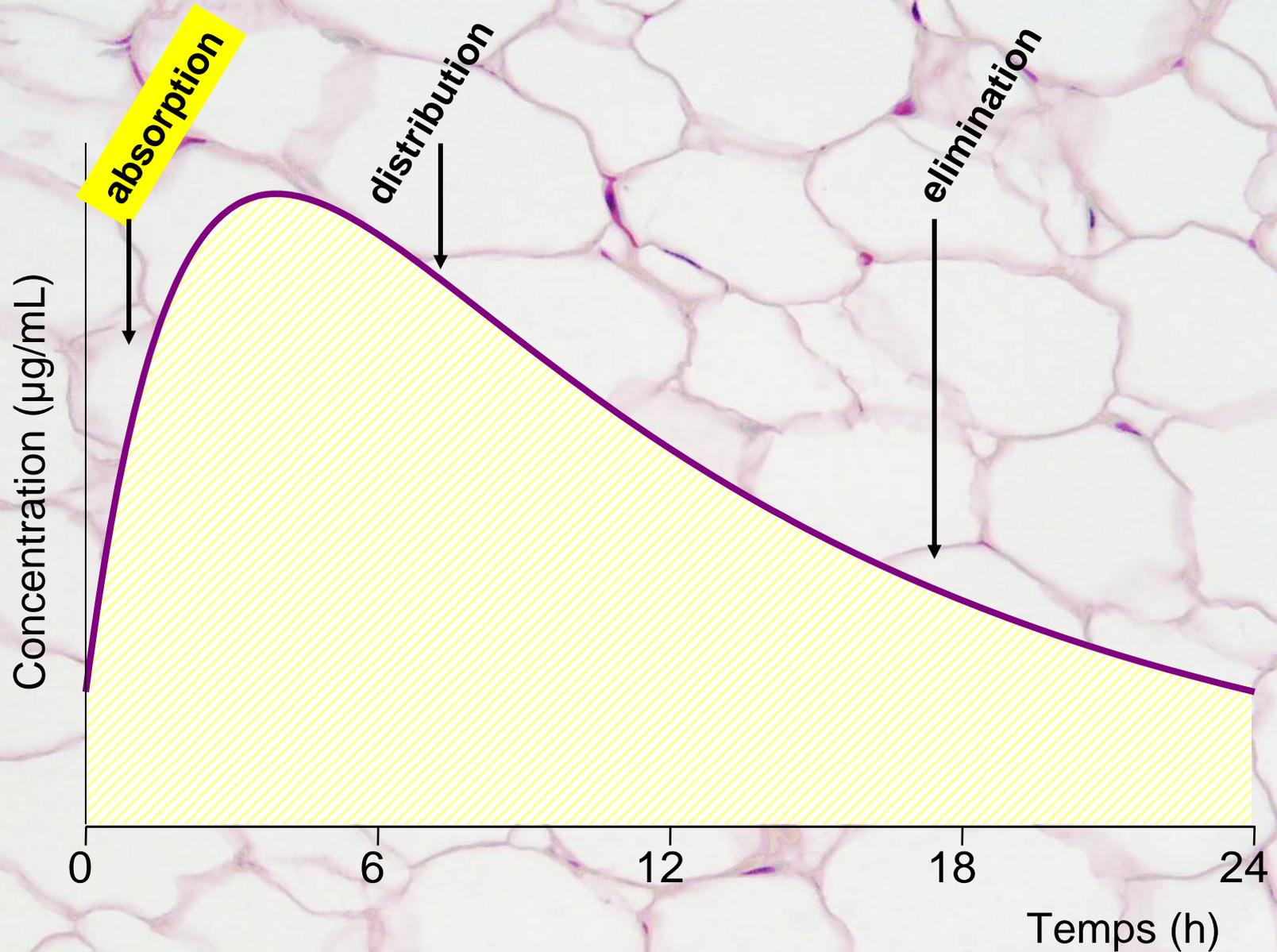
Poids, physiologie et paramètres PK



Poids et paramètres PK



Poids et paramètres PK



Poids et absorption.

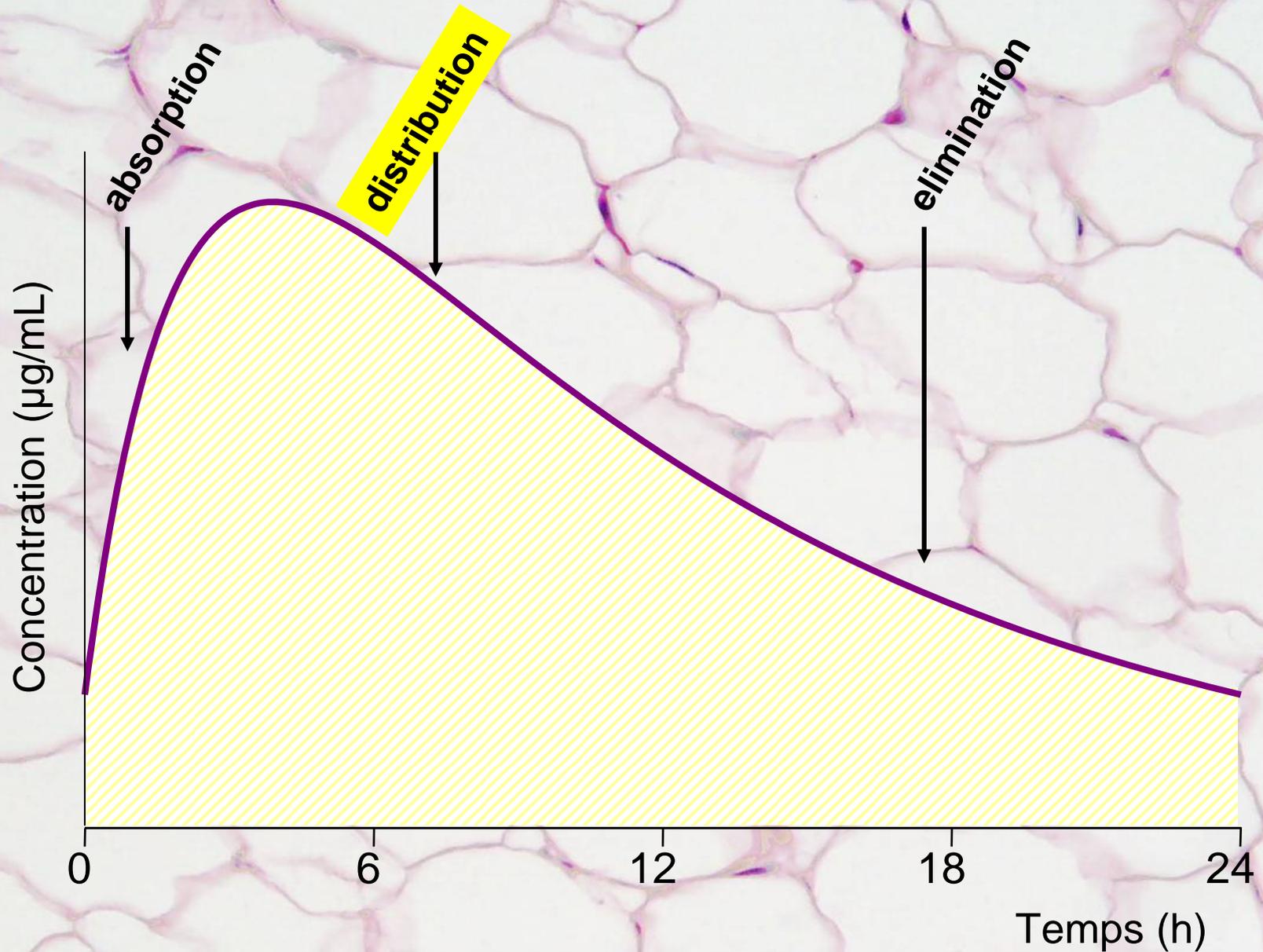
Mal connu !

- voie orale : ↗ flux sanguin splanchnique
- injections intramusculaires ~ injections intralipomateuses

MAIS conséquences sur l'absorption
non caractérisées

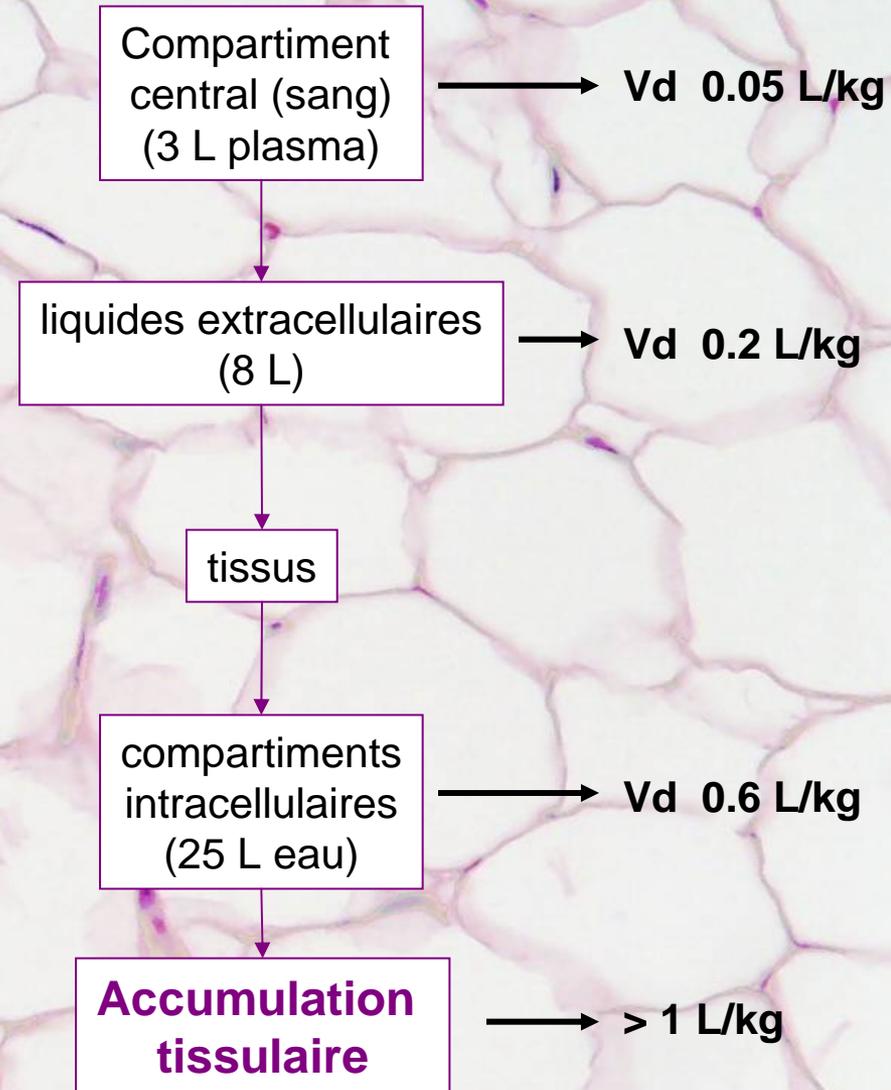
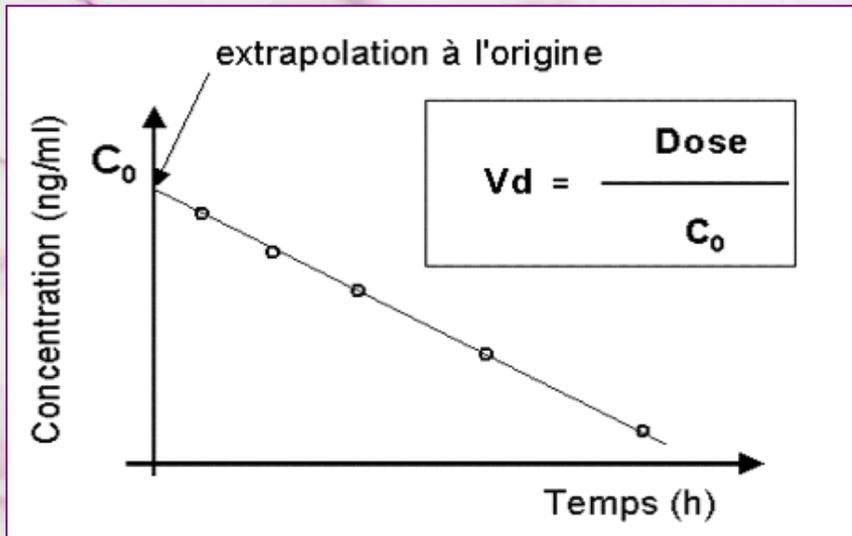


Poids et paramètres PK

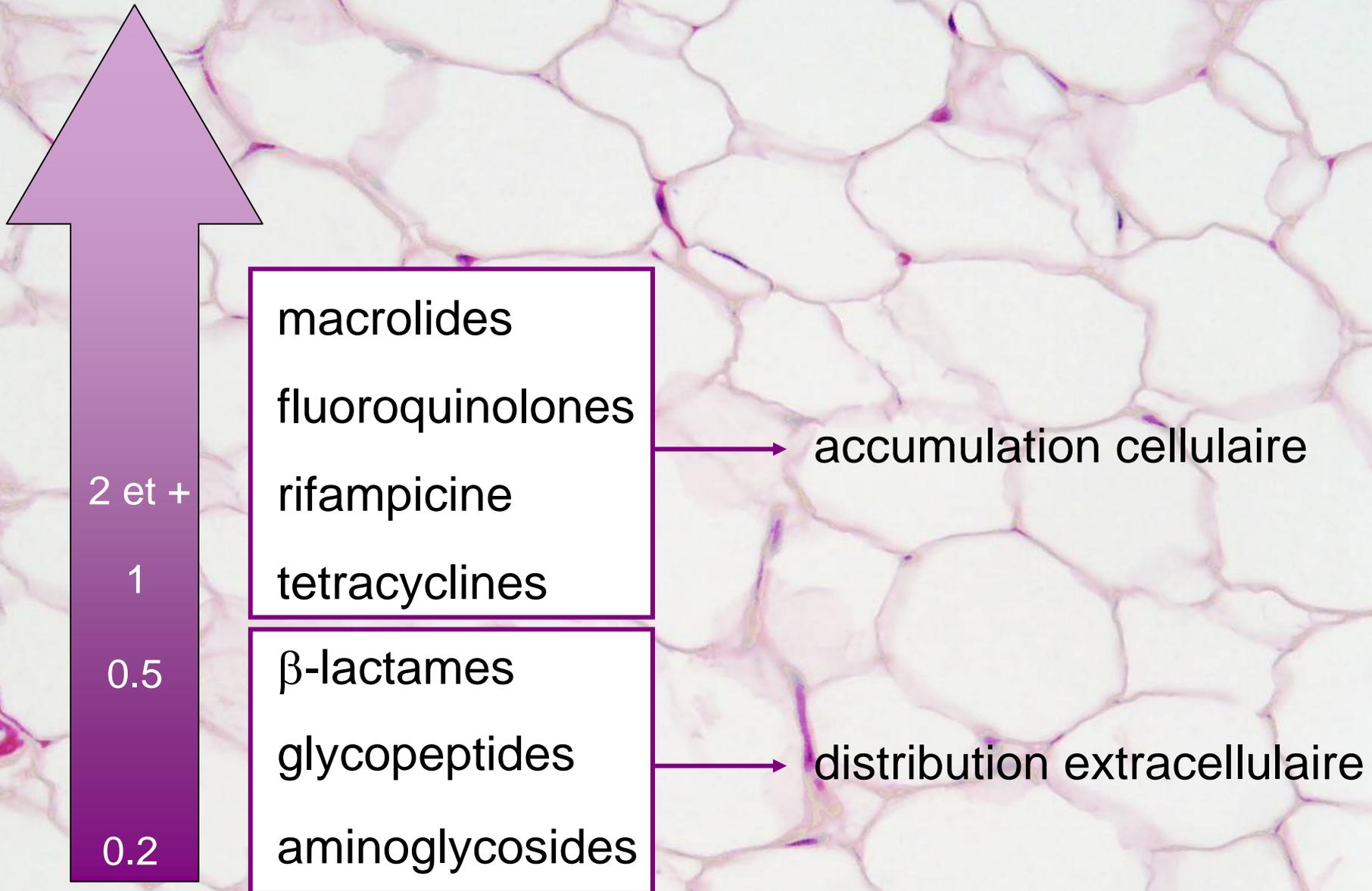


Distribution des médicaments

Volume de distribution



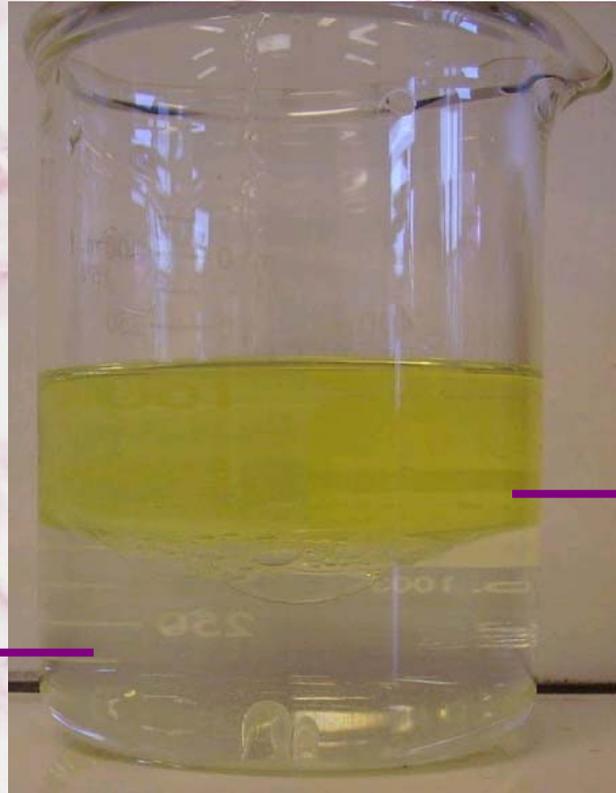
Volume de distribution des antibiotiques



Solubilité des antibiotiques

« hydro »

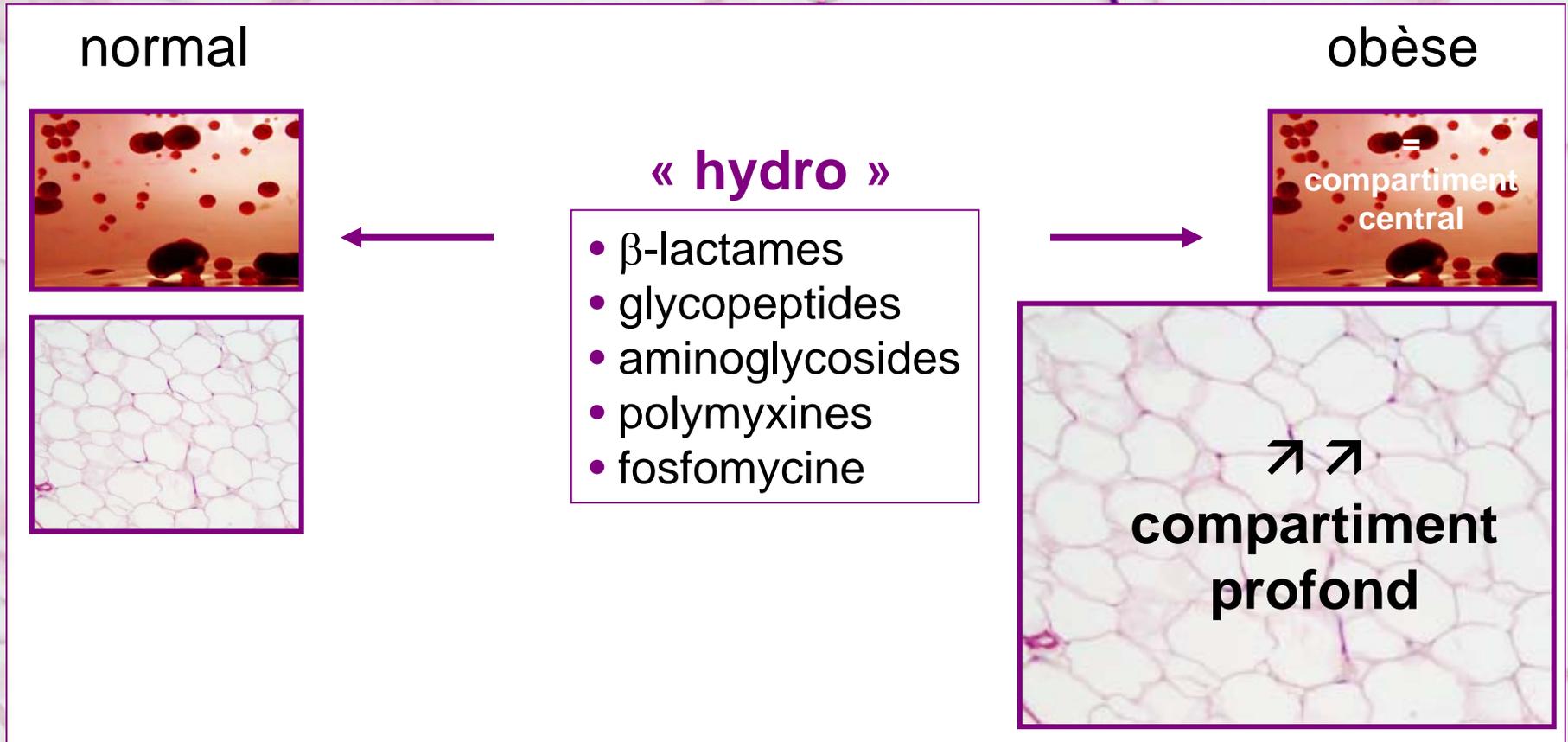
- β -lactames
- glycopeptides
- aminoglycosides
- polymyxines
- fosfomycine



« lipo »

- fluoroquinolones
- macrolides
- lincosamides
- tetracyclines
- oxazolidinones
- co-trimoxazole
- rifampicine
- chloramphénicol

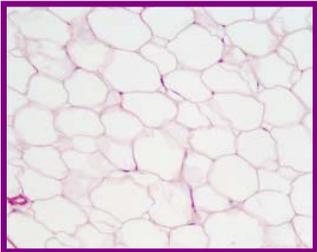
Solubilité des antibiotiques et PK



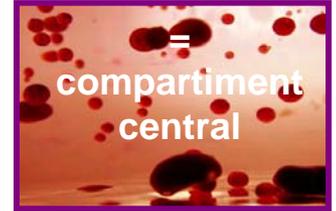
→ volume de distribution faiblement ↗
(30 % eau dans tissu adipeux)

Solubilité des antibiotiques et PK

normal

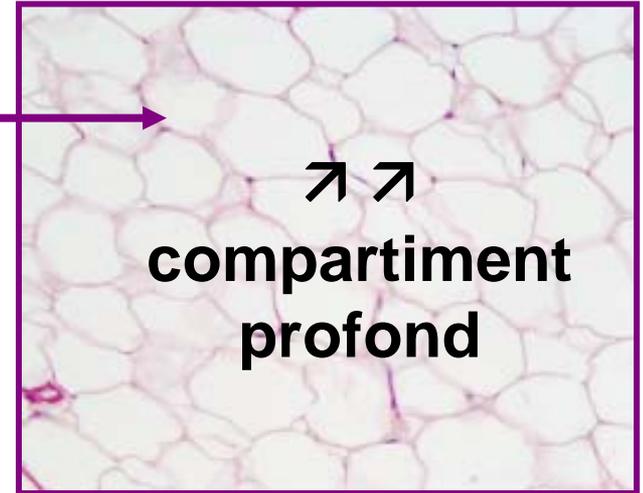


obèse



« lipo »

- fluoroquinolones
- macrolides
- lincosamides
- tetracyclines
- oxazolidinones
- co-trimoxazole
- rifampicine
- chloramphénicol



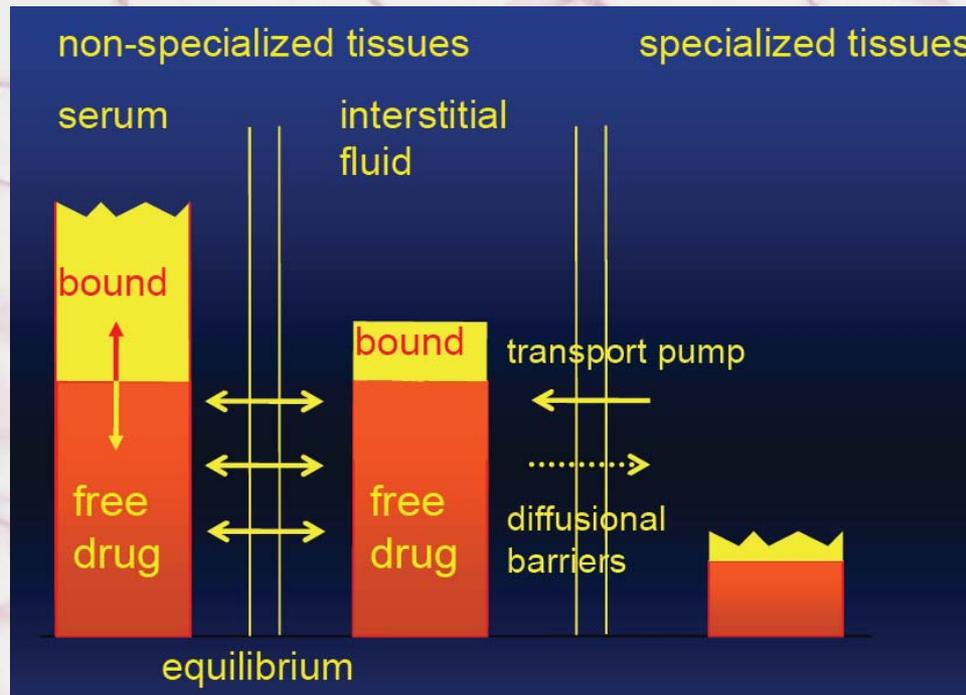
→ volume de distribution ↗ ↗ } chez obèse
→ concentration circulante ↘ }

Poids et liaison aux protéines

Chez les patients obèses:

- pas de modification de l'albumine
- ↗ α_1 -glycoprotéine acide
- ↗ lipoprotéines
- ↗ triglycérides, cholestérol et acides gras

peuvent déplacer les médicaments de leur liaison à l'albumine !



Antibiotiques et liaison aux protéines

>90%

**Oxacillin, ceftriaxone,
ertapenem, teicoplanin,
daptomycin, dalbavancin,
televancin, fusidic acid,
rifapentine, iclaprim**

>70%

**Cefazolin, rifampicin,
oritavancin, tigecycline**

>30%

**Penicillin G, cefixime,
cefotaxime, moxifloxacin,
erythromycin, clarithromycin,
azithromycin, telithromycin
vancomycin, linezolid**

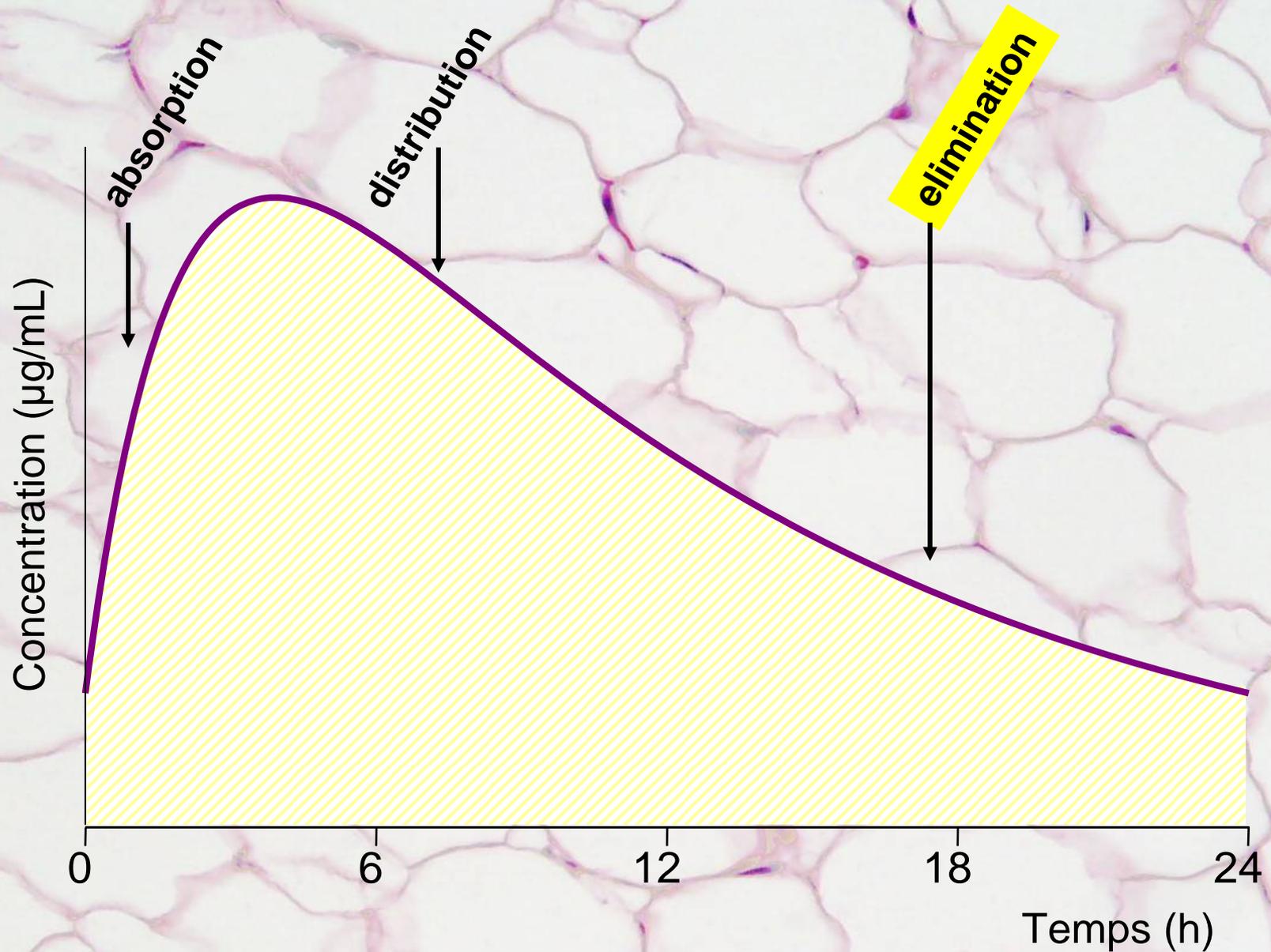
>10%

**Amoxicillin, piperacillin
cefepodoxime, cefuroxime,
ceftazidime, imipenem
ciprofloxacin, levofloxacin,
gatifloxacin, metronidazole**

<10%

**Meropenem, doripenem,
aminoglycosides, fosfomycin**

Poids et paramètres PK



Poids et fonctions d'élimination

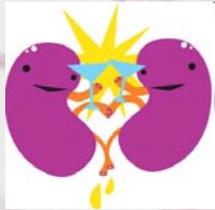
Chez les patients obèses:



- peu de modification des réactions de Phase I
MAIS \nearrow CYP2E1 et \searrow CYP3A4



- \nearrow des réactions de Phase II (conjugaison)



- \nearrow clairance à la créatinine

Pas de consensus sur le calcul des clairances chez les patients obèses !

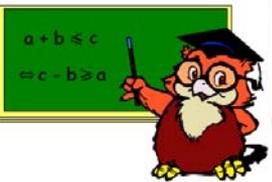
Poids et fonctions d'élimination

Estimation de la clairance à la créatinine chez les patients obèses

- Cockroft & Gault
$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{TBW}}{72 \times \text{Cr. Ser}}$$
- Cockroft & Gault « modifié »
$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{IBW}}{72 \times \text{Cr. Ser}} \text{ ou } \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{AjBW}}{72 \times \text{Cr. Ser}}$$
- Salazar-Corcoran 
$$\frac{(146 - \text{âge}) \times [(0.287 \times \text{TBW}) + (9.75 \times \text{taille [m]}^2)]}{60 \times \text{Cr. Ser}}$$


$$\frac{(137 - \text{âge}) \times [(0.285 \times \text{TBW}) + (12.1 \times \text{taille [m]}^2)]}{51 \times \text{Cr. Ser}}$$

Calculateur: <http://www.globalrph.com/salazar.cgi>



Que faire en pratique ?

Exemple: diverses équations pour calculer la dose de vancomycine ...

Table I. Sample vancomycin dosage calculations using the Lake and Peterson^[26] method. Patient parameters are as follows: 60-year-old male; TBW 100kg; IBW 59.2kg; height 162.5cm; body mass index 37.84 kg/m²; body surface area^[27] 2.04m²; %IBW 169%; SCr 1.5 mg/dl

CL _{CR} method	Equation	Calculated CL _{CR} (ml/min)	Calculation based on IBW ^a		Calculation based on TBW	
			regimen	dose/24h (mg)	regimen	dose/24h (mg)
Cockcroft and Gault ^[15]	$\frac{[(140 - \text{age}) \times \text{TBW}]}{(72 \times \text{SCr})}$	74	450mg q8h	1350	800mg q8h	2400
Modified Cockcroft and Gault	$\frac{[(140 - \text{age}) \times \text{IBW}]}{(72 \times \text{SCr})}$	44	450mg q18h	600	800mg q18h	1067
Modified Cockcroft and Gault (C = 0.4)	$\frac{(140 - \text{age}) \times [\text{IBW} + C \times (\text{TBW} - \text{IBW})]}{(72 \times \text{SCr})}$	56	450mg q12h	900	800mg q12h	1600
Salazar-Corcoran ^[24]	Males: $\frac{(137 - \text{age}) \times [(0.285 \times \text{TBW}) + (12.1 \times \text{Ht}^2)]}{(51 \times \text{SCr})}$ Females: $\frac{(146 - \text{age}) \times [(0.287 \times \text{TBW}) + (9.74 \times \text{Ht}^2)]}{(60 \times \text{SCr})}$	61	450mg q12h	900	800mg q12h	1600
Jelliffe ^{[16]b}	Males: $\frac{100}{\text{SCr}} - 12$ Females: $\frac{80}{\text{SCr}} - 7$	64	450mg q12h	900	800mg q12h	1600

a Recommended by Lake and Peterson^[26] in original manuscript.

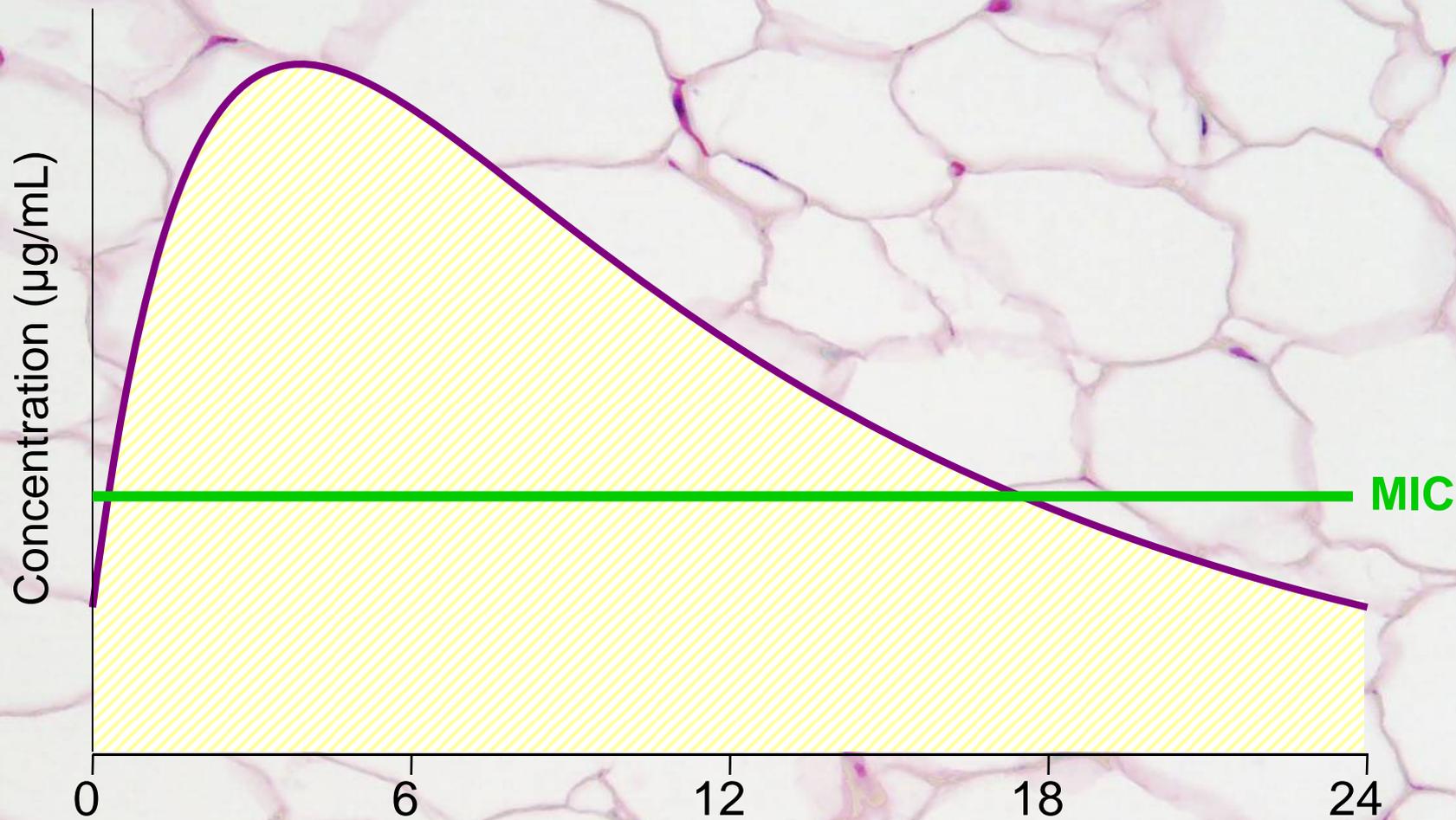
b Corrected for body surface area (2.04m²/1.73m²).

C = correction factor for adjusted bodyweight; CL_{CR} = creatinine clearance; Ht = height; IBW = ideal bodyweight; q_{xh} = every x hours; SCr = serum creatinine; TBW = total bodyweight.

Dosage des antibiotiques et BMI



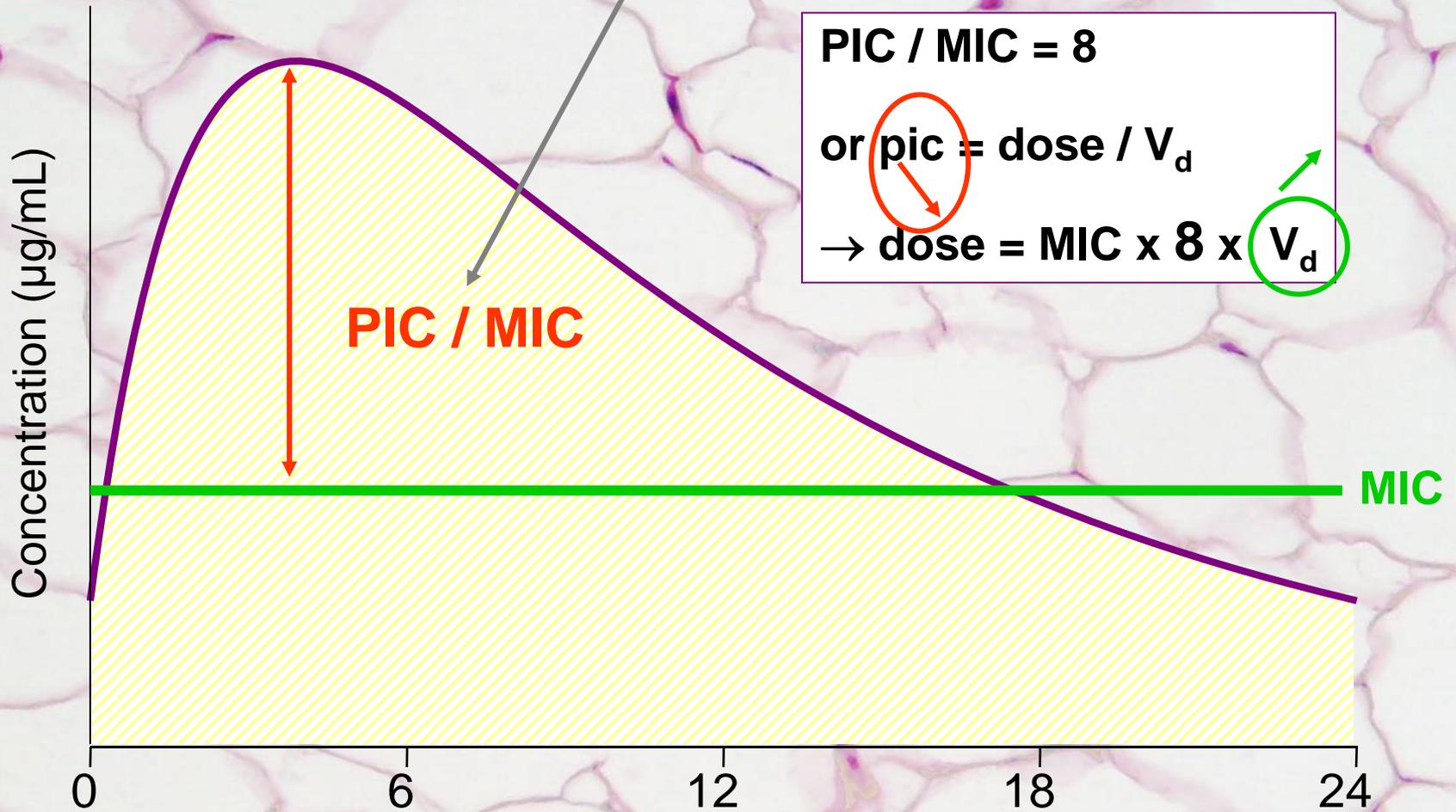
PK/PD pour l'optimisation des doses



PK/PD pour l'optimisation des doses

Efficacité

aminoglycosides

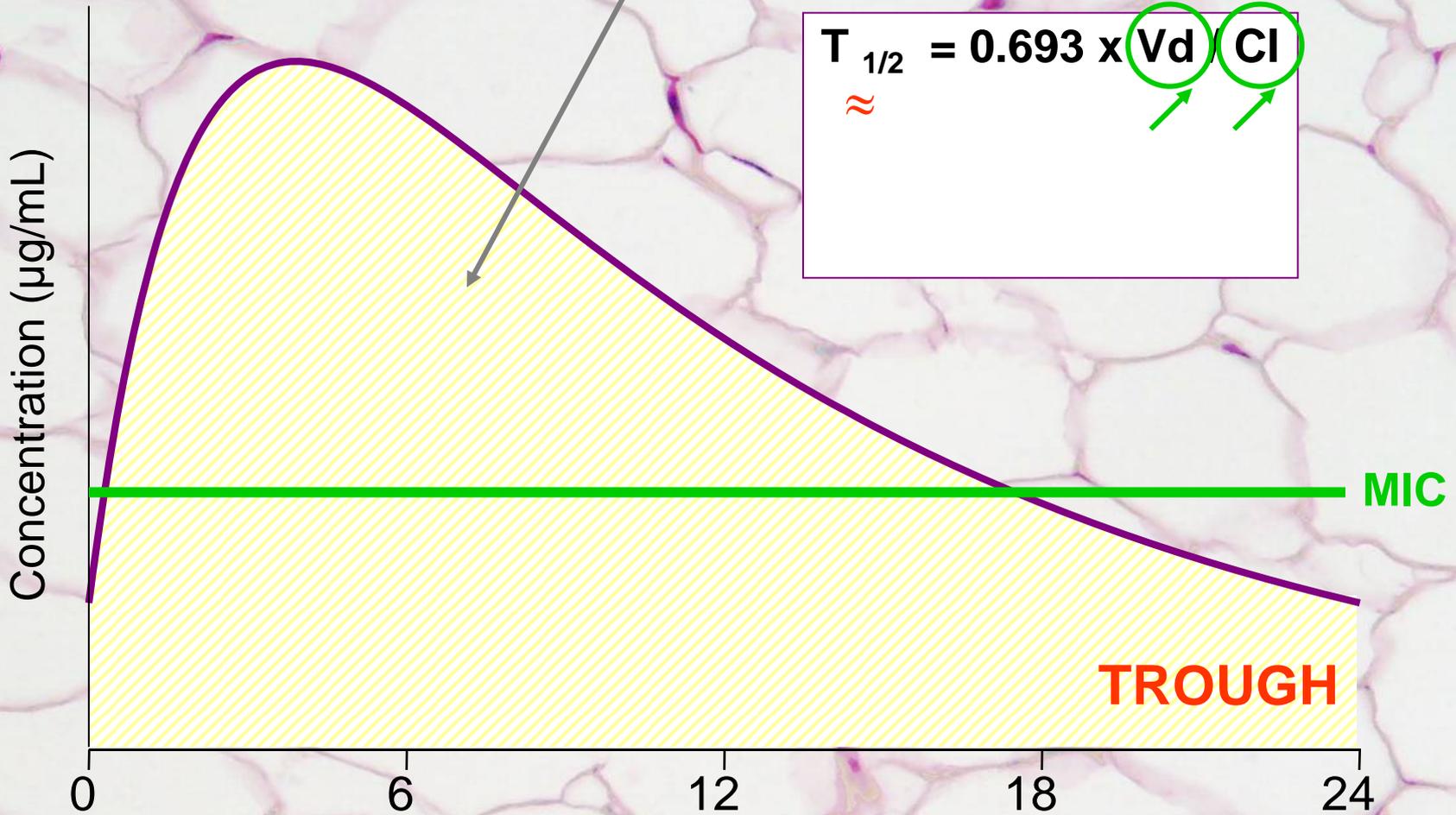


PK/PD pour l'optimisation des doses

Toxicité

aminoglycosides

$$T_{1/2} \approx 0.693 \times Vd \times Cl$$



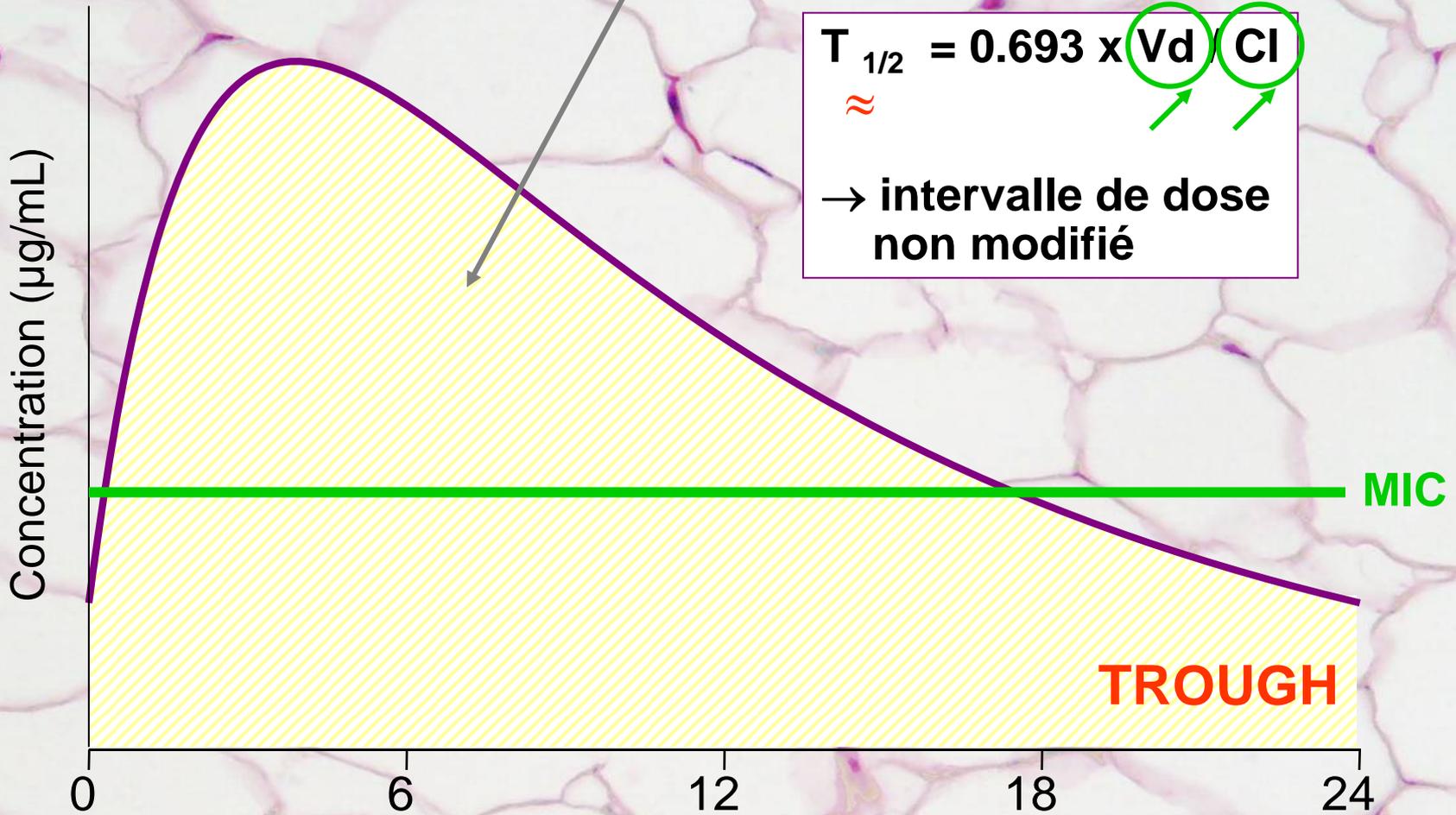
PK/PD pour l'optimisation des doses

Toxicité

aminoglycosides

$$T_{1/2} \approx 0.693 \times Vd \times Cl$$

→ intervalle de dose non modifié



Aminoglycosides: ajustement de dose

Table IV. Aminoglycoside elimination and clearance in obese and non-obese subjects

Reference	No. of subjects	Age (y)	Aminoglycoside	%IBW	k_e (h^{-1})	Clearance		$t_{1/2\beta}$ (h)
						ml/min/kg TBW	ml/min/kg IBW	
Schwartz et al. ^[49]	6	NR	Gentamicin	176 ^a	$0.40 \pm 0.08^{b,c}$	NR	NR	1.8 ± 0.5^c
	6			NR ^a	0.37 ± 0.09^b			2.0 ± 0.5
	7	NR	Tobramycin	161 ^a	$0.39 \pm 0.04^{b,c}$	NR	NR	1.8 ± 0.2^c
	7			NR ^a	0.38 ± 0.06^b			1.9 ± 0.4
Blouin et al. ^[50]	9	29.3 ± 4.0	Tobramycin	225	0.34 ± 0.06^d	1.126 ± 0.21^e	2.50 ± 0.46^e	2.1
Bauer et al. ^[51]	7	32.9 ± 9.1	Amikacin	255	0.33 ± 0.08^d	1.040 ± 0.31^e	2.60 ± 0.74^e	2.1
Sketris et al. ^[53]	30	25 ± 8	Gentamicin	151*	0.52 ± 0.25^c	NR	NR	NR
	30	25 ± 7		95	0.55 ± 0.24			
Bauer et al. ^[22]	12	28.3 ± 3.9	Gentamicin	>190	NR	$1.02 \pm 0.24^*$	$2.21 \pm 0.59^*$	2.2 ± 0.4^c
	12	29.1 ± 4.2		NR ^f	1.31 ± 0.42	NR	2.2 ± 0.5	
	10	27.5 ± 3.1	Tobramycin	>190	$1.11 \pm 0.22^*$	$2.55 \pm 0.47^*$	1.9 ± 0.4^c	
	10	26.2 ± 3.7		NR ^f	1.43 ± 0.34	NR	2.1 ± 0.5	
	8	29.3 ± 4.1	Amikacin	>190	$1.07 \pm 0.26^*$	$2.61 \pm 0.62^*$	2.0 ± 0.4^c	
	8	28.5 ± 3.7		NR ^f	1.37 ± 0.30	NR	2.2 ± 0.3	
Leader et al. ^[23]	100	45.7 ± 16.7	Gentamicin	151%*	0.26 ± 0.10^c	NR	NR	3.2 ± 1.7^c
	100	48.5 ± 18.8		103%	0.26 ± 0.10			3.3 ± 1.9

a Percentage overweight compared with normal bodyweight subjects receiving the same drug.

b β value from a 1-compartment open model.

c Not significantly different ($p > 0.05$) compared with the group immediately below.

d β value from a 2-compartment open model.

e Calculated from data presented in original manuscript.

f Normal bodyweight controls.

IBW = ideal bodyweight; **k_e** = elimination rate constant; **NR** = not reported; **$t_{1/2\beta}$** = elimination half-life; **TBW** = total bodyweight; * $p \leq 0.05$ compared with group immediately below.

Aminoglycosides: ajustement de dose

$$AjBW = IBW + 0.4 \times (TBW - IBW)$$

Table III. Aminoglycoside volume of distribution and correction factors for obese and non-obese subjects

Reference	No. of subjects	Aminoglycoside	%IBW	Volume of distribution		Correction factor
				L/kg TBW	L/kg IBW	
Schwartz et al. ^[49]	6	Gentamicin	176 ^a	0.19 ± 0.03*	0.34 ± 0.09*	0.40
	6		100	0.24 ± 0.05	0.24 ± 0.05	
	7	Tobramycin	161 ^a	0.23 ± 0.05*	0.37 ± 0.06*	
	7		100	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.03	
Blouin et al. ^[50]	9	Tobramycin	225	NR	0.44	0.58 ± 0.22
Bauer et al. ^[51]	7	Amikacin	255	0.17 ± 0.02	0.42 ± 0.10	0.38 ± 0.18
Korsager ^[52]	17	Gentamicin	183	NR	NR	0.43
	10		104			
Sketris et al. ^[53]	30	Gentamicin	151*	0.15 ± 0.04*	0.23 ± 0.08*	0.30
	30		95	0.19 ± 0.06	0.19 ± 0.05	
Bauer et al. ^[22]	12	Gentamicin	>190	0.17 ± 0.04*	0.41 ± 0.10*	0.45 ± 0.24
	12		NR ^b	0.25 ± 0.04	0.26 ± 0.05	
	10	Tobramycin	>190	0.19 ± 0.03*	0.45 ± 0.08*	
	10		NR ^b	0.26 ± 0.02	0.26 ± 0.03	
	8	Amikacin	>190	0.18 ± 0.02*	0.44 ± 0.09*	
8		NR ^b	0.26 ± 0.03	0.26 ± 0.03		
Leader et al. ^[23]	100	Gentamicin	151*	NR	NR	0.55
	100		103	NR	NR	
Traynor et al. ^[54]	524	Gentamicin/tobramycin	>125	0.30 ± 0.12*	NR	0.43
	1119		75-124	0.35 ± 0.11	NR	

a Percentage overweight compared with normal bodyweight subjects receiving the same drug.

b Normal bodyweight controls.

IBW = ideal bodyweight; **NR** = not reported; **TBW** = total bodyweight; * p ≤ 0.05 compared with group immediately below.

Aminoglycosides: ajustement de dose

$$AjBW = IBW + 0.4 \times (TBW - IBW)$$

Clairance à la créatinine: formule de Cockroft & Gault modifiée

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times AjBW}{(72 \times \text{creat. ser.})}$$

→ Calculateurs de dose

<http://www.globalrph.com/aminoglycosides.htm>

<http://prodruginfo.com/Formulary/PharmacokineticDrugDosing/TradDosingAV.asp>

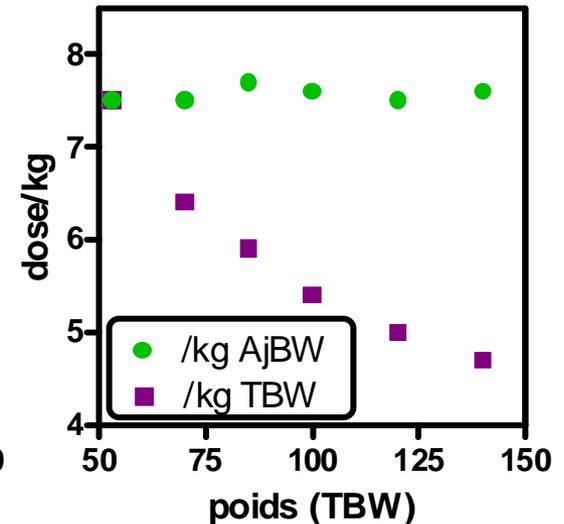
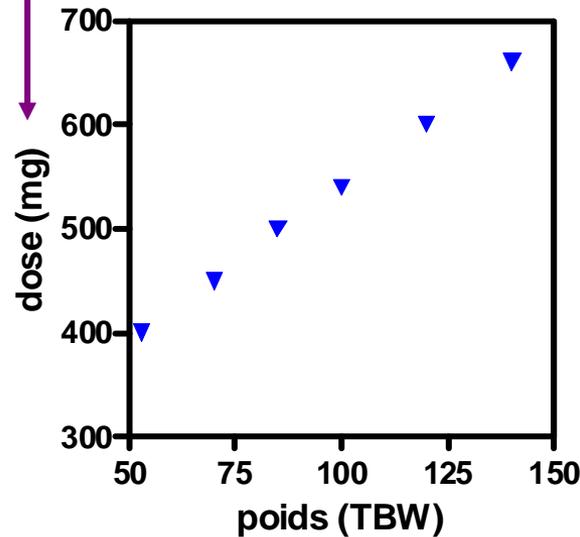
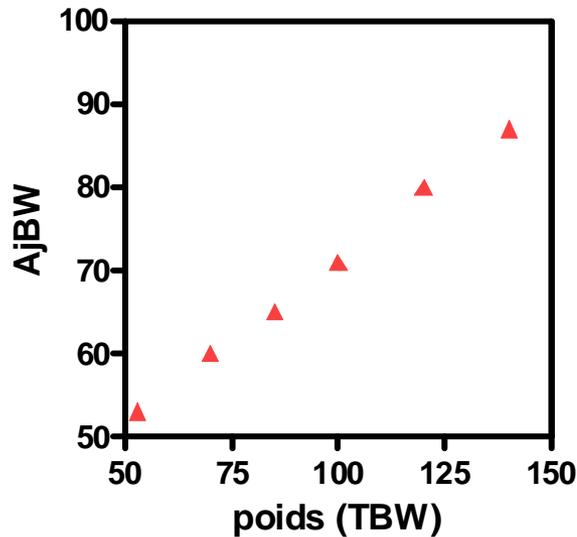
...

Aminoglycosides: ajustement de dose

Exemple « théorique »:

amikacine, patiente 45 ans de poids variable, serum creat: 0.6 mg/dl, taille 160 cm
pic cible: 28 mg/L

Dose calculée sur base de l'AjBW



Aminoglycosides: ajustement de dose

paramètre		Gentamicine		Amikacine	
		normal	obese	normal	obese
Poids (kg)	TBW	73	138	72	147
	IBW	68	69	72	72
Vd (L/kg)	TBW	0.25	0.17	0.26	0.18
	IBW	0.26	0.41	0.26	0.44
T _{1/2} (h)		2.2	2.2	2.2	2.0
CL _{cr} (ml/min)		119	153	109	165
Cmax (mg/L)		[6.5]*	6.8#	[25]*	25#

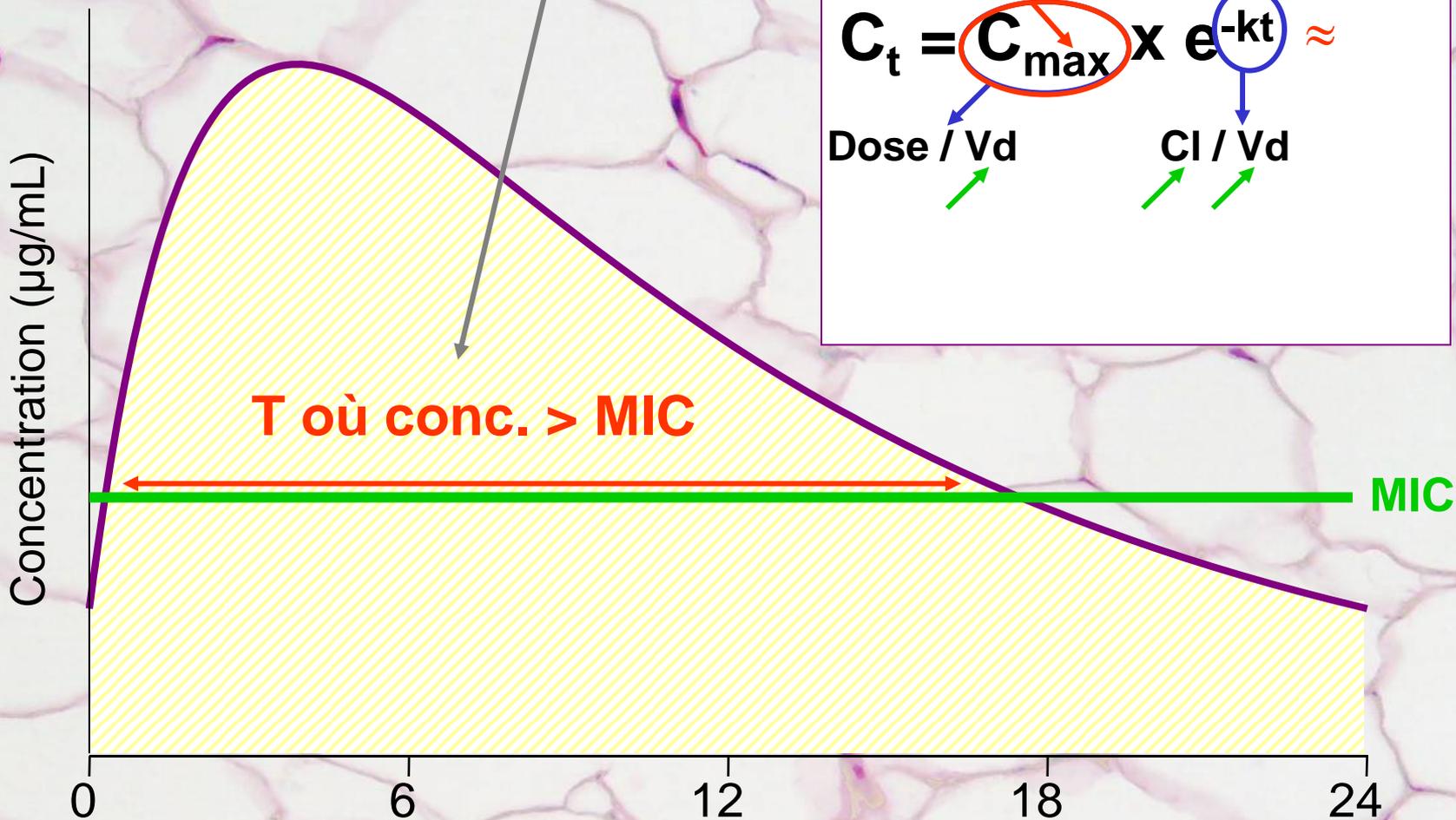
* conc. prédites

dose ajustée sur base du AjBW

PK/PD pour l'optimisation des doses

Efficacité

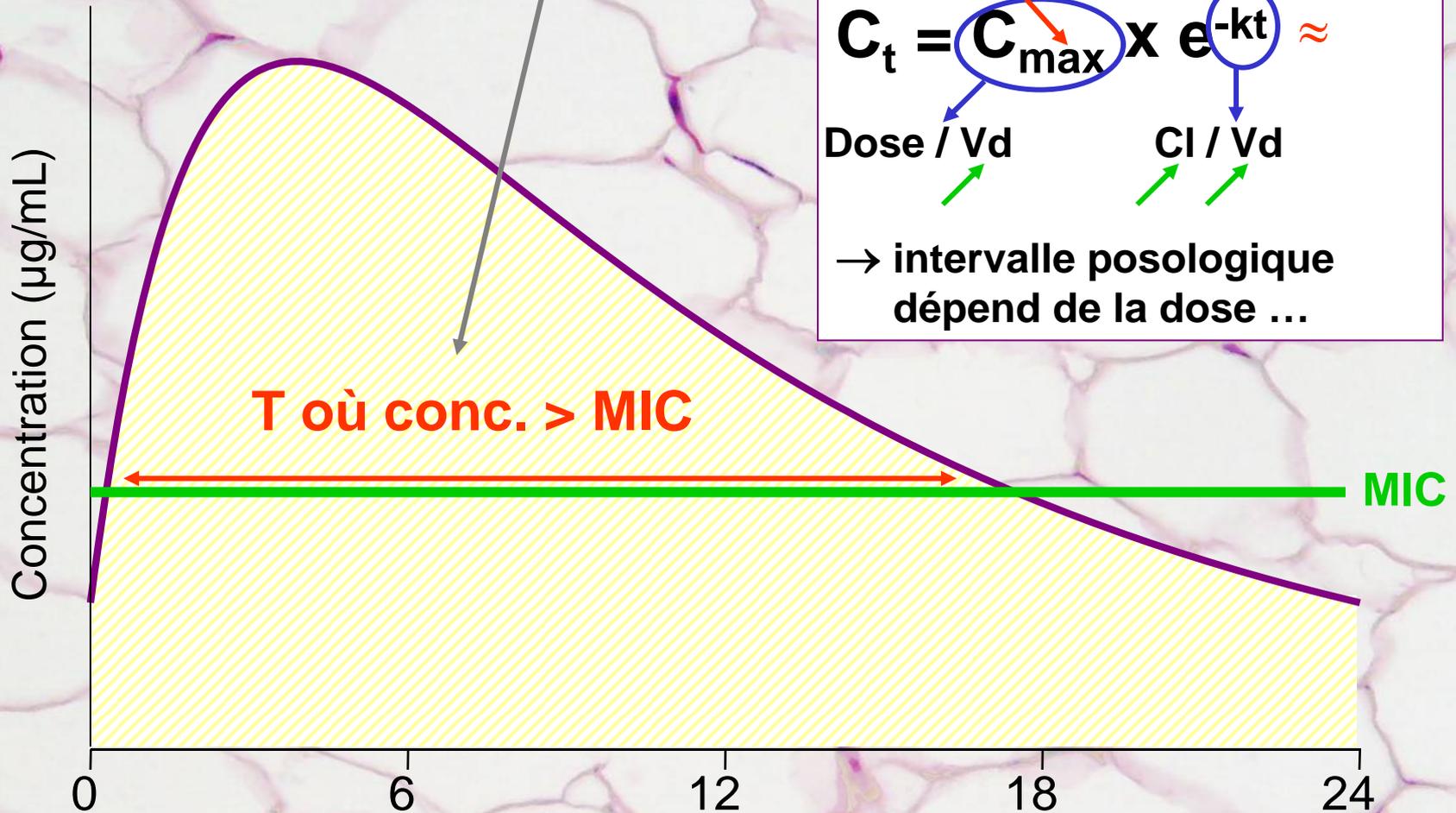
β -lactames



PK/PD pour l'optimisation des doses

Efficacité

β -lactames



$$C_t = C_{\max} \times e^{-kt} \approx$$

Dose / Vd

Cl / Vd

→ intervalle posologique dépend de la dose ...

MIC

β-Lactames: Cefuroxime

cefuroxime, 1.5 g
à 6 patients obèses

Patient demographics.

Patient	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)	Serum creatinine (mg/dL)
1	54	138	170	48	0.79
2	60	140	178	44	1.15
3	63	109	152	47	0.82
4	49	132	163	50	0.67
5	76	131	160	51	0.67
6	19	140	163	53	0.76

Pharmacokinetic parameters of cefuroxime in plasma and the interstitial space fluid of muscle and subcutaneous (s.c.) adipose tissue.

Pharmacokinetic parameter	Plasma (n = 5)		Skeletal muscle (n = 5)	s.c. adipose (n = 6)
C_{max} (μg/mL)	66.8 ± 18.9	↔ 100 normal !	60.1 ± 15.2	39.2 ± 26.4
T_{max} (h)	0.60 ± 0.22		1.03 ± 0.38	1.00 ± 0.28
$t_{1/2}$ (h)	2.37 ± 0.69	↔ 1.3h normal !	1.98 ± 0.98	1.65 ± 0.58
AUC_{0-last} (h μg/mL)	158.7 ± 54.6 ^a	= 140 normal !	150.0 ± 65.5 ^b	88.8 ± 65.3 ^b
$AUC_{0-∞}$ (h μg/mL)	201.9 ± 80.3 ^a		189.4 ± 98.7 ^b	104.2 ± 78.9 ^b
CL (L/h)	8.39 ± 3.07		–	–
V_z (L)	26.6 ± 7.35		–	–
V_{ss} (L)	25.3 ± 5.95		–	–
CL_{Cr} (L/h)	6.79 ± 2.06		–	–
$fAUC_{ISF\ tissue}/AUC_{plasma}$	–		1.03 ± 0.24	0.63 ± 0.52
$fAUC_{ISF\ tissue}/fAUC_{plasma}^c$	–		1.53 ± 0.36	0.94 ± 0.78

C_{max} , peak drug concentration; T_{max} , time to C_{max} ; $t_{1/2}$, half-life; AUC_{0-last} , area under the concentration–time curve from 0 to the last measured value; $AUC_{0-∞}$, AUC from 0 to infinity; CL, clearance; V_z , volume of distribution based on the terminal phase; V_{ss} , volume of distribution at steady state; CL_{Cr} , creatinine clearance; $fAUC_{ISF\ tissue}/AUC_{plasma}$, free concentration–time curve ratio of ISF tissue/total plasma; $fAUC_{ISF\ tissue}/fAUC_{plasma}$, free concentration–time curve ratio of ISF tissue/free plasma.

^a Based on total concentrations.

^b Based on free concentrations.

^c Based on a protein binding of 33%

β -Lactames: Meropenem

Table 1: Patient Demographics

Age (yr)	46.1 \pm 7.5
Weight (kg)	154.6 \pm 28.9
BMI (kg/m ²)	56.9 \pm 11.2
IBW (kg)	56.4 \pm 6.4

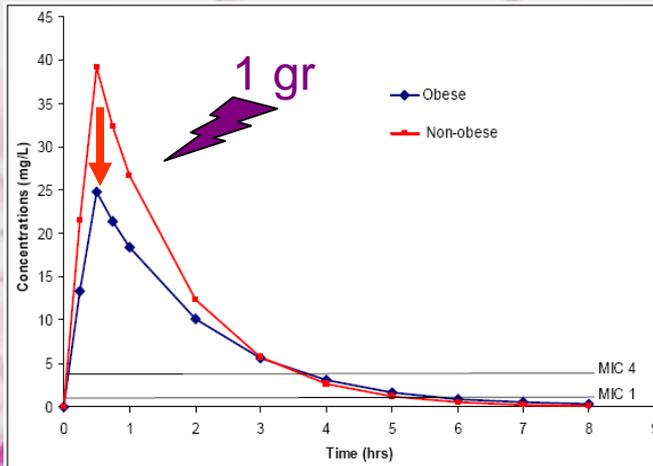


Table 2: Mean Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Results

	Obese (n=9)	Non-obese*
CL (L/hr)	20.8 \pm 3.9	16.3 \pm 4.08
V _{ss} (L)	28.8 \pm 5.8	20.9 \pm 4.6
t _{1/2} (hr)	1.16 \pm 0.3	0.9 \pm 0.09
AUC (mg·hr/L)	49.7 \pm 9.9	56.7 \pm 3.9
%T>MIC (MIC ₉₀ = 1 mg/L)	65.8	66.6
%T>MIC (MIC ₉₀ = 4 mg/L)	41.8	44.3

*Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M. Clinical, phase I study of meropenem. *Chemotherapy* (Tokyo) 1992;40 Suppl. 1: 258-75.

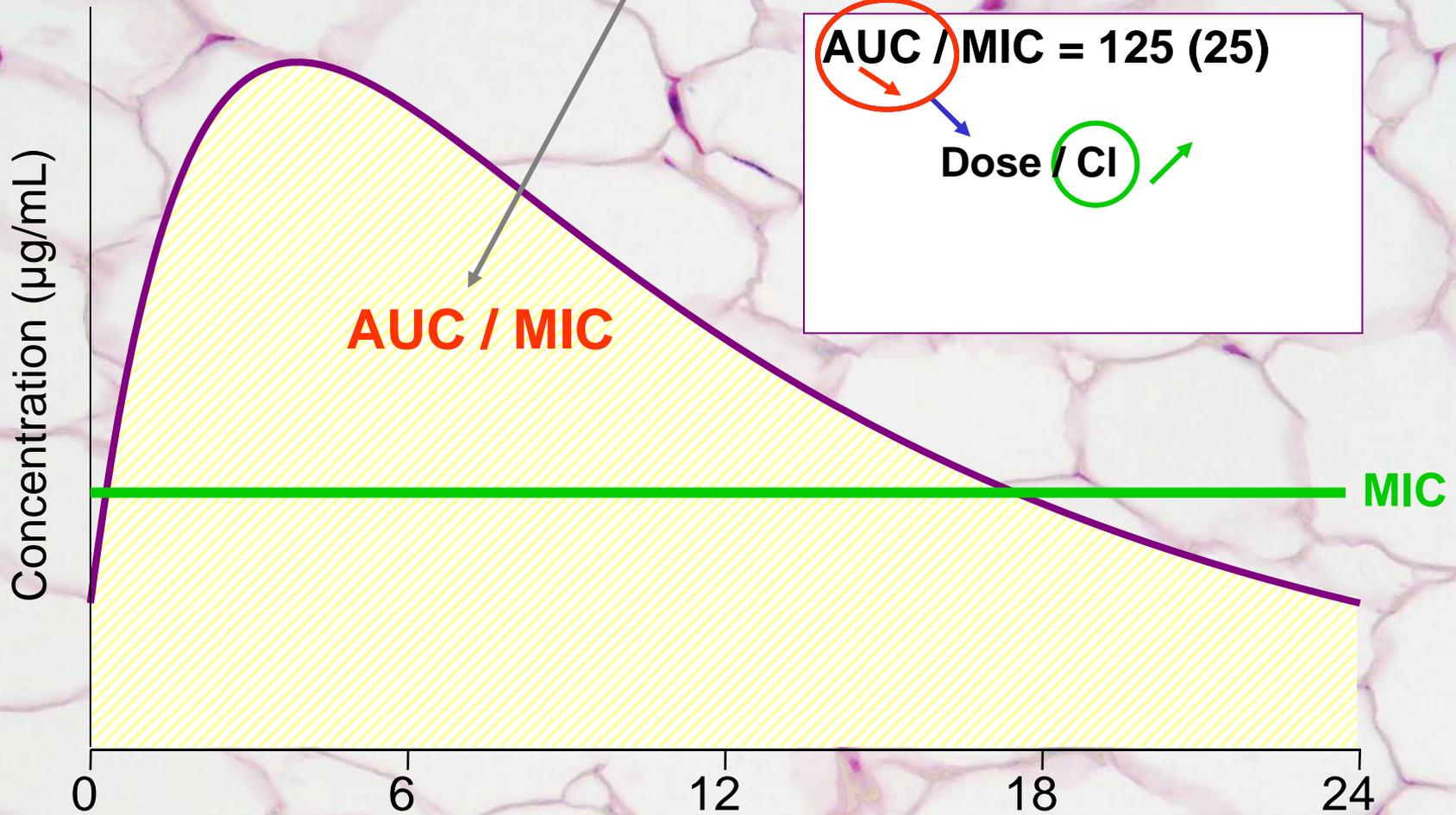
β-lactames: ajustement de dose

Base de l'ajustement	β-lactames
Pas d'ajustement	cefotetan meropenem
$AjBW = IBW + 0.3 \times (TBW - IBW)$	cefepime cefotaxime ceftriaxone
Clairance à la créatinine	cefuroxime ceftazidime imipenem

PK/PD pour l'optimisation des doses

Efficacité

autres classes



AUC / MIC = 125 (25)

Dose / Cl

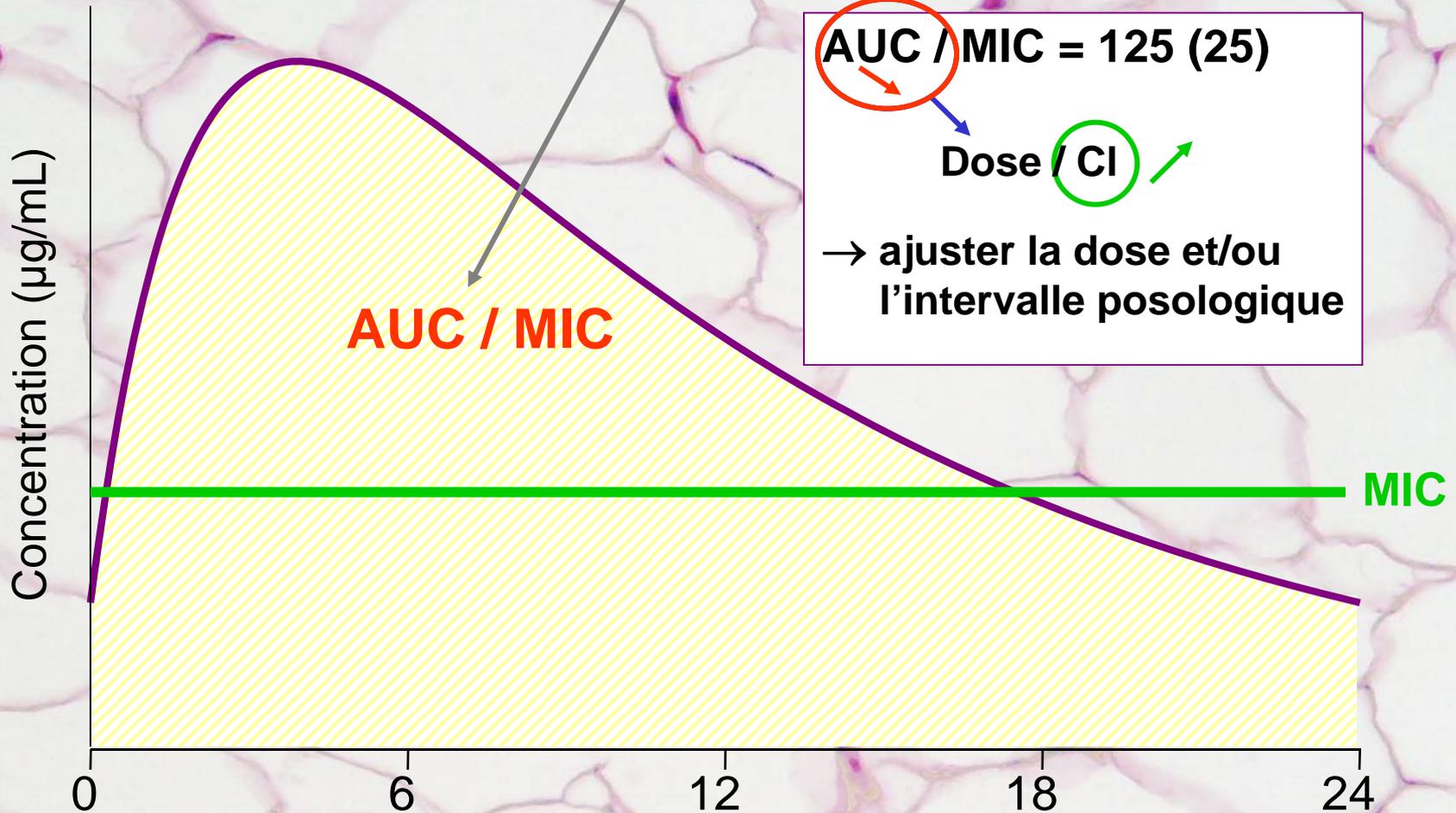
MIC

AUC / MIC

PK/PD pour l'optimisation des doses

Efficacité

autres classes



Antibiotiques AUC-dependants: ajustements de dose

Base de l'ajustement	antibiotiques
Pas d'ajustement	moxifloxacine linezolid tigecycline
AjBW = IBW + 0.45 x (TBW-IBW)	ciprofloxacine
IBW	erythromycine
TBW	vancomycine (20-30 mg/kg) daptomycine synercid
Pas d'information	azithromycine clindamycine sulfamides metronidazole

Antibiotiques AUC-dépendants: ajustements de dose

Base de l'ajustement	antibiotiques
Pas d'ajustement	moxifloxacine linezolid tigecycline
AjBW = IBW + 0.45 x (TBW-IBW)	ciprofloxacine
IBW	erythromycine
TBW	vancomycine (20-30 mg/kg) daptomycine synercid
Pas d'information	azithromycine clindamycine sulfamides metronidazole

Linezolid

1 dose de 600 mg (iv/oral)

Parameter	Value			
	ICU patients (n = 94)	Obese patients ^b (n = 95)	Elderly patients (n = 74) ^d	All patients (n = 318)
V_c (liters/65 kg)	39.8 (25)	43.9 (18)	38.2 (21)	39.6 (23)
V_{ss} (liters/65 kg)	67.7 (24)	69.7 (18)	64.2 (22)	65.8 (23)
CL_{ratio}	0.288 (32)	0.298 (28)	0.269 (32)	0.269 (34)
K_m ($\mu\text{g/ml}$)	1.38 (42)	1.53 (62)	1.53 (56)	1.46 (68)
CL_i (liters/65 kg)	46.8 (59)	43.8 (45)	40.7 (37)	43.5 (53)
V_{max} (mg/h/65 kg)	55.8 (28)	57.4 (26)	53.8 (25)	53.3 (26)
AUC ($\mu\text{g/ml} \cdot 24 \text{ h}$)	206 (60)	210 (56)	269 (54)	228 (58)
CL_{avg} (liters/h/65 kg)	7.65 (50)	7.27 (49)	5.68 (52)	6.85 (50)

^a Patients may be represented in more than one category. The CV (percent) is shown in parentheses.

^b Patients were categorized as obese if total body weight was >30% above the calculated IBW.

^c Patients were either started on oral linezolid or switched to oral therapy following initiation of i.v. linezolid.

^d Patients >70 years of age were considered to be elderly.

Linezolid

1 dose de 600 mg (oral)

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of Linezolid in Obese Patients

Patient	Gender	TBW (kg)	IBW ^a (kg)	Serum Concentration (µg/mL)			AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
				1 h	6 h	12 h		
1	M	101	63	9.2	4.4	1.5	57	4.3
2	M	102	65	13.6	6.6	3.6	90	5.7
3	F	195	56	7.0	6.8	3.0	69	5.1
4	F	164	58	18.6	11.2	7.9	145	8.9
5	F	125	61	16.5	10.2	7.1	131	9.1
6	M	160	71	6.9	2.4	1.1	38	4.1
7	F	175	61	14.1	8.9	5.5	111	8.1
Mean		146	62	12.3	7.2	4.2	92	6.5
SD		37	5	4.6	3.2	2.7	33	2.2

IBW = ideal body weight; t_{1/2} = half-life; TBW = total body weight.
^aMales, 50 kg + 1.9 kg/in for height over 5 ft; females, 49 kg + 1.7 kg/in for height over 5 ft.

16-24 mg/L
chez normal

138 mg.h/L
chez normal

5 h
chez normal

Antibiotiques AUC-dependants: ajustements de dose

Base de l'ajustement	antibiotiques
Pas d'ajustement	moxifloxacine linezolid tigecycline
AjBW = IBW + 0.45 x (TBW-IBW)	ciprofloxacine
IBW	erythromycine
TBW	vancomycine (20-30 mg/kg) daptomycine synercid
Pas d'information	azithromycine clindamycine sulfamides metronidazole

Ciprofloxacin

Table 1 Pharmacokinetic parameters for the plasma compartment after intravenous administration of 2.85 mg/kg of ciprofloxacin in obese ($n = 12$) and normal-weight subjects ($n = 12$) **TBW !**

Pharmacokinetic parameter	Obese subjects	Lean subjects
$C_{\max\text{-calc}}$ (mg/l)	9.97 ± 5.64*	2.59 ± 1.06
AUC (mg · h/l)	6.18 ± 1.70*	3.02 ± 0.95
MRT (h)	3.26 ± 0.64	3.15 ± 0.69
$T_{1/2\beta}$ (h)	2.74 ± 0.42	2.56 ± 0.55
V_{ss} (l)	144.26 ± 28.39	150.71 ± 33.36
Cl (l/min)	0.76 ± 0.16	0.83 ± 0.21

* $P < 0.05$ compared with control.

$C_{\max\text{-calc}}$, calculated C_{\max} ; AUC, area under the concentration–time curve; MRT, I mean resident time; $T_{1/2\alpha}$, half life of the α phase; $T_{1/2\beta}$, half life of the β phase; V_{ss} , volume of distribution at steady state; Cl, clearance.

Antibiotiques AUC-dependants: ajustements de dose

Base de l'ajustement	antibiotiques
Pas d'ajustement	moxifloxacine linezolid tigecycline
AjBW = IBW + 0.45 x (TBW-IBW)	ciprofloxacine
IBW	erythromycine
TBW	vancomycine (20-30 mg/kg/j) daptomycine synercid
Pas d'information	azithromycine clindamycine sulfamides metronidazole

Vancomycine

Relation linéaire entre TBW et Vd ou Cl

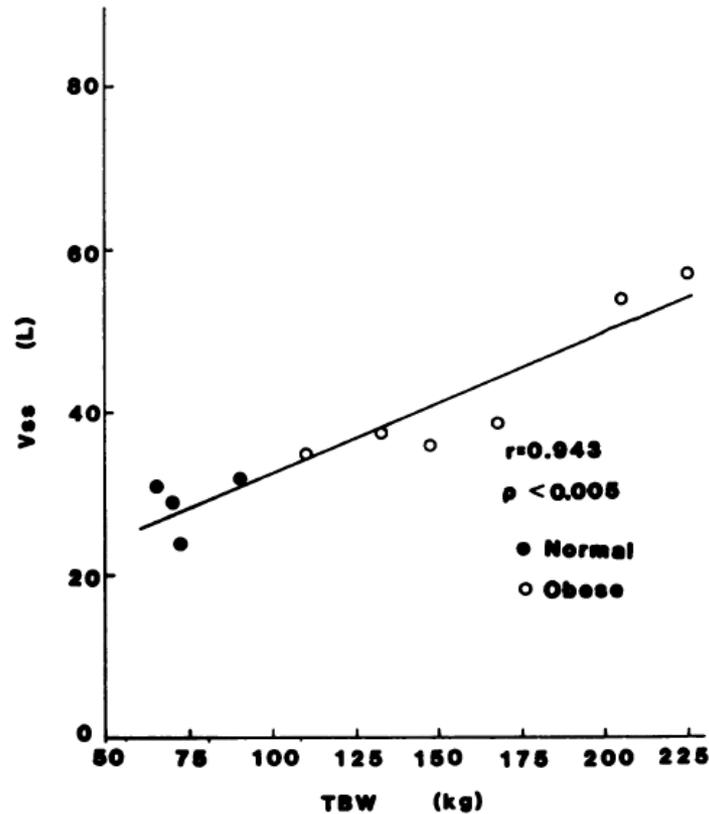


FIG. 1. Relationship between V_{ss} of vancomycin and TBW in morbidly obese and normal patients. The equation for the regression line is: $V_{ss} = 0.173 (TBW) + 15.1$.

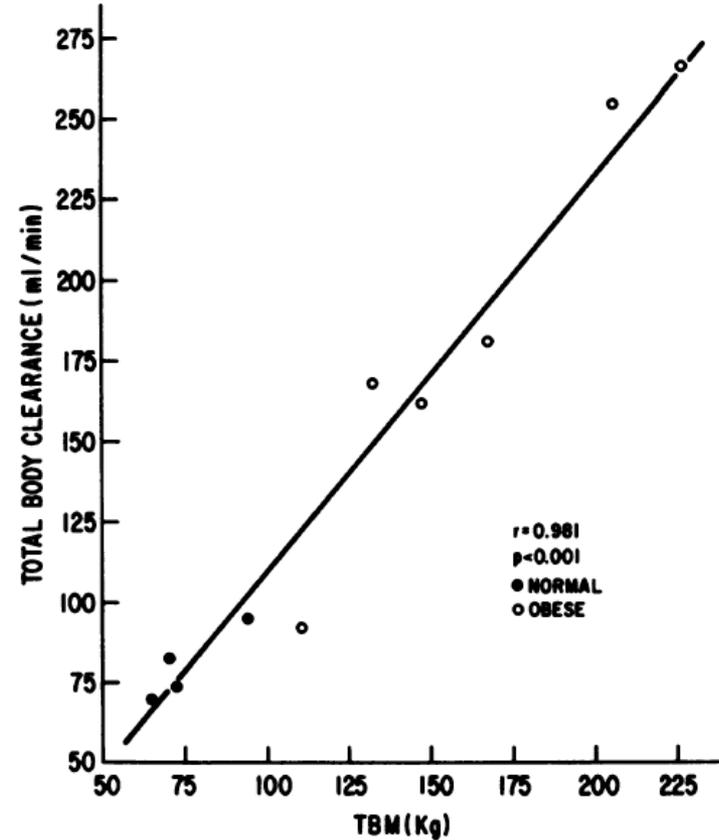


FIG. 2. Relationship between Cl_T of vancomycin and TBW in morbidly obese and normal patients. The equation for the regression line is: $Cl_T = 1.251 (TBW) - 16.84$.

Vancomycine

1 dose 10-15 mg/kg TBW

Group ^a	Mean (± 1 SD)					
	Age, yr	$t_{1/2\beta}$ ^b , h	V^c , liters	CL ^d , ml/min/kg	C_{max} ^e , mg/liter	C_{min} ^f , mg/liter
1	36.4 (15.9)	6.9 (4.1)	53.1 (16.8)	1.56 (0.47)	33.1 (15.9)	10.9 (11.8)
2	58.1 (23)	11.9 (0.94)	46.8 (12.5)	1.12 (0.63)	30.9 (14.6)	9.2 (5.5)
3	50.7 (21.5)	10.8 (8.4)	56.0 (15.4)	1.04 (0.54)	30.7 (13.2)	8.7 (6.3)
4	48.6 (18.7)	8.2 (4.8)	59.5 (15.7)	1.10 (0.43)	29.9 (13.4)	7.1 (4.8)
5	54.3 (22.8)	14.5 (13.1)	79.4 (34.6)	0.85 (0.39)	31.4 (10.5)	8.7 (5.7)
6	58.3 (18.8)	14.7 (12.9)	81.4 (24.3)	0.76 (0.46)	28.9 (10.9)	7.5 (4.6)
7	56.3 (21.3)	12.8 (9.6)	85.0 (22.6)	0.83 (0.50)	34 (18.1)	10.2 (4.6)
8	55.2 (18.9)	12.6 (6.1)	117.2 (30.9)	0.76 (0.23)	22.1 (4.9)	6.4 (3.2)
9	60.0 (13.1)	22.8 (21.5)	127.9 (57.8)	0.61 (0.38)	38.0 (12.6)	12.7 (8.5)

^a Patients with differences between their ABW and LBW of > -10%, -10 to 0%, >0 to 10%, >10 to 20%, >20 to 30%, >30 to 40%, >40 to 50%, >50 to 60%, and >60% were divided into groups 1 to 9, respectively. For groups 1 to 9, n = 9, 47, 39, 28, 32, 28, 22, 11, and 14, respectively.

^b Significant difference for group 4 versus 9 (Scheffe's test).

^c Significant differences for groups 1 versus 8, 1 versus 9, 2 versus 5, 2 versus 6, 2 versus 7, 2 versus 8, 2 versus 9, 3 versus 6, 3 versus 7, 3 versus 8, 3 versus 9, 4 versus 8, 4 versus 9, 5 versus 8, 5 versus 9, 6 versus 9, and 7 versus 9 (Scheffe's test).

^d Significant differences for groups 1 versus 6 and 1 versus 9 (Scheffe's test).

^e C_{max} , peak vancomycin concentration in serum.

^f C_{min} , trough vancomycin concentration in serum.

Vancomycine

paramètres	Normaux (24)	obèses (24)
TBW (kg)	68	165
CL _{cr} (ml/min)	77	197
Vd (L)	46	52
Vd (L/kg TBW)	68	32
Vd (L/kg IBW)	0.64	0.83
Dose (mg/24 h)	954 x 2	1938 x 3 (20) 1250 x 2 (4)
Cmax (mg/L)	26	29
Cmin (mg/L)	9	7

↗ dose
↗ fréquence

30 mg/kg
TBW

De la théorie à la pratique ...



Vancomycine : un exemple pratique ...

Valeurs pics ? ($t_{1/2}$ modifiée, temps de prélèvement critique !)
Vallée ~ toxicité !

numadm	nom	prénom	Date de la Conc P	Pic - Conc Plasm	vallée	Dose administrée	Dose recommandée	Creat	GFR
BD5236Z	PIETRONS	MONIQUE							
USU31	S_ORTHO		15/02/10	13.57	3.44	1000 2x	800 3x	0.49	131
56 ans			18/02/10	14.9	4.58	1000 2x	800 3x	0.52	122
Germe : MRSA			22/02/10	20.29	7.62	1500 2x	1000 3x		
Prothèse de genou infectée									
Reprise			25/02/10	19.67	5.07	1500 2x	1100 3x		
			01/03/10	20.1	6.17	1500 2x	1100 3x		
Poids ; 100Kg pour 156 cm			04/03/10	19.5	8.09	1500 3x	1500 3x	0.57	110
Obèse			08/03/10	21.06	8.03	1500 3x	1000 4x ou 3,5/24h	0.65	94
VAMYSIN FL.INJ. 500MG			11/03/10	24.94	18.13	1500 3x	1750 2x	0.53	119

Dose/ 24 h = 30 mg/kg x 100 kg = 3000 mg en 3 x

Infusion continue ???



β-lactames : un exemple pratique ...

Séjour :

Dès l'admission, révision des doses antibiotiques :

pipéracilline-tazobactam 2g (pipéracilline) - 0,25 g (tazobactam) IV 3x/j
Fluconazole IV 400 mg 1x/j



sous-estimé car calculé sur base du poids idéal !

sexe	size (cm)	size (m)	TBW (kg)	BMI	IBW	LBW	AJBW	PNW
F	153	1.53	121	51.7	45.9	36.9	76.0	47.8

Créatinine=2,5 mg/dl

$Cl_{cr} = 50$ ml/min

sur-estimé ?

$Cl_{cr} = 19$ ml/min

sous-estimé ?

$Cl_{cr} = 37$ ml/min

mieux ?

- ↑ du Tazocin à 4,5 g 4x /j
- ↑ du Fluconazole IV 800 mg 1x/j

Bon décours clinique



Pip-tazo: que dit la littérature ? ...

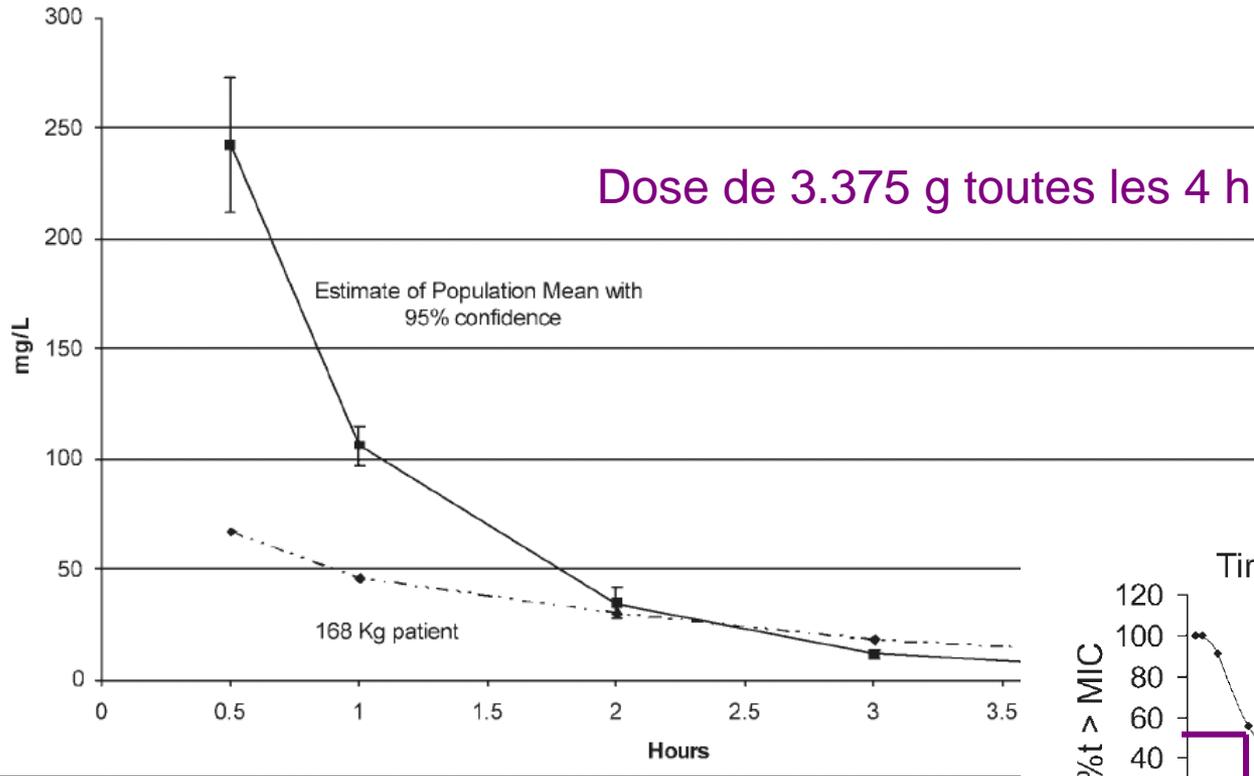


Figure 1. Piperacillin serum concentrations over time.

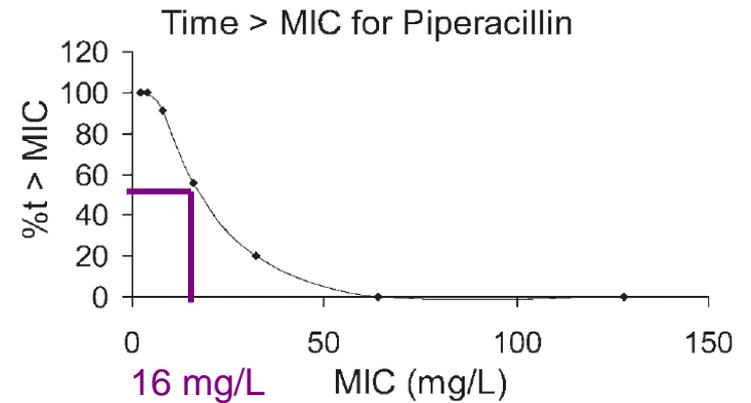


Figure 3. Percentage of time that the serum concentration would exceed the MIC for various pathogen MICs in our patient. MIC = minimum inhibitory concentration; %t > MIC = percent of time greater than the MIC.

Pip-tazo: que dit la littérature ? ...

sexe	size (cm)	size (m)	TBW (kg)	BMI	IBW	LBW	AJBW	PNW
M	180	1.8	167	51.5	74.5	73.5	111.5	94.2

paramètres	Normaux	Patient obèse
CL _{cr} (ml/min)		185
Demi-vie (h)	0.6	1.4
Vd (L)	13	54
Cmax (mg/L)	123	40

Dose sur base du AjBW ? → 2500 mg
 Dose sur base du TBW ? → 3800 mg
 Dose sur base de Cl_{cr} ? → 3000 mg

CONCLUSIONS: Pathogens with elevated MICs may require altered dosing schemes with piperacillin/tazobactam. Future studies are warranted to assess increased dosages, more frequent dosing intervals, or continuous infusion dosing schemes for obese individuals with serious infections.

Infection chez un obèse ...

Patiente de 72 ans, USI

Obésité morbide (130 kg pour 152 cm) – BMI calculé à 56 kg/m²

sexe	size (cm)	size (m)	TBW (kg)	BMI	IBW	LBW	AJBW	PNW
F	152	1.52	130	56.3	45.0	30.8	79.0	37.9

Ciprofloxacine: dose totale 1200 mg/jour

→ Adapter sur base de l'AjBW → la dose semble correcte ...

?

Ceftazidime: perfusion continue 6000 mg/jour

→ Adapter sur base de la Cl_{cr} [82 ml/min] ; conc. attendue ~ 50 mg/L

→ la dose semble correcte

?

Meropenem: dose totale 6000 mg/jour

→ Pas d'adaptation → la dose est correcte ...



Les patients de SI (quel que soit leur poids)
ont une PK perturbée !!!

↗ Vd ; ↗ clairance ; modification liaison aux prot.

Conclusions et perspectives



Quelle dose pour quel patient ?



- calculer « les » poids de chaque patient
- calculer la clairance rénale de chaque patient
- adapter la dose si nécessaire

MAIS peu de données ...et mauvaise prédictabilité !

- faire un suivi thérapeutique des conc. pic et vallée
- mesurer les CMI !
- réadapter la dose si nécessaire pour optimiser l'index PK/PD

Questions non résolues



Pharmacocinétique:

- fraction libre ?
- concentrations tissulaires ?
- interactions médicamenteuses ?

Pharmacodynamie:

- indice PK/PD chez les patients obèses ?
et comorbidités ?

Facteurs propres au patient:

- patients en surpoids très important ?
- comorbidités ?

Bon appétit !

L'OBESITE, UN GROS PROBLEME

