

Les antibiotiques hospitaliers: Gestion et problématiques – Expérience belge

Paul M. Tulkens



Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire
& Centre de Pharmacie clinique
Louvain Drug Research Institute
Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique



Symposium “Algérie”
organisé par AstraZeneca

diapositives disponibles sur <http://www.facm.ucl.ac.be> → Lectures → In French

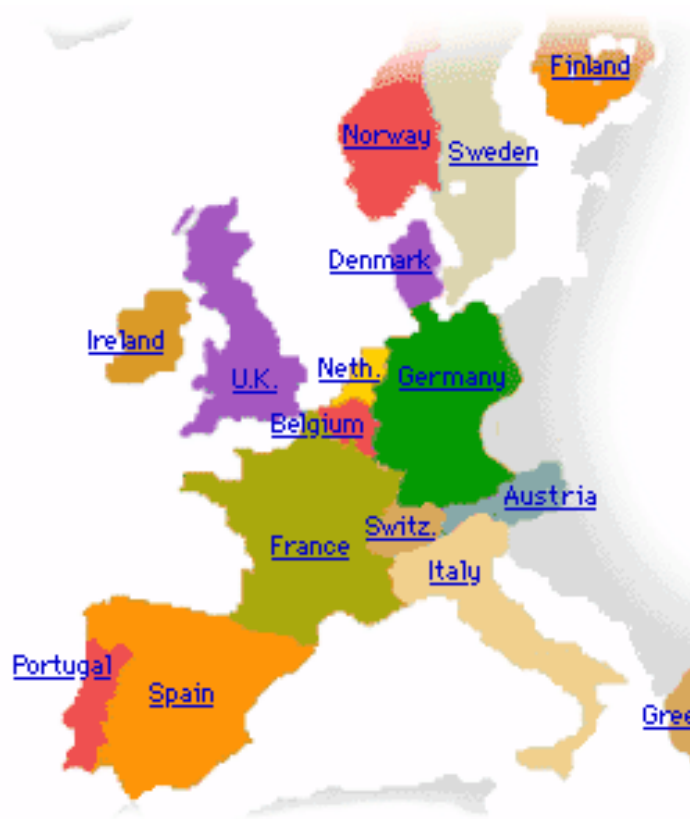


With approval of the Belgian Common Ethical Health Platform – visa no. 15/V1/2594/069928

Belgique



Belgique



10 millions d'habitants ...

10 Prix Nobel (10/850)

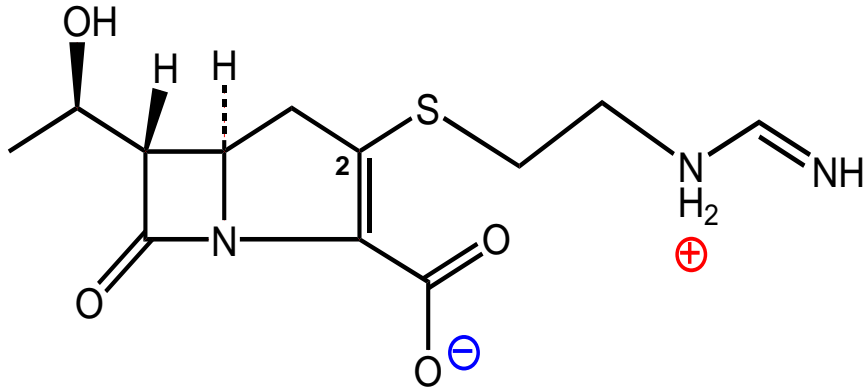
- **Paix**
 - Institute of International Law, Gand (1904)
 - Auguste Beernaert (1909)
 - Henri Lafontaine (1913)
 - Père Dominique Pire (1958)
- **Littérature**
 - Maurice Maeterlinck, Gand (1911)
- **Medecine**
 - Jules Bordet, Bruxelles (1919)
 - Corneille Heymans, Gand (1938)
 - Christian de Duve, Louvain (1974)
 - Albert Claude, Bruxelles (1974)
- **Chemistry**
 - Ilya Prigogyne, Bruxelles (1977)
- **Physics**
 - François Englert, Bruxelles (2013)

Que fait le pharmacien hospitalier belge ?

- **Choix des molécules**
 - Connaître les propriétés des antibiotiques ... et leur prix
 - Collaborer avec le Comité médicopharmaceutique
- **Choix et adaptation des posologies**
 - Connaître les « valeurs critiques » (*breakpoints*)
 - Connaître la pharmacocinétique/pharmacodynamie
 - Evaluer les possibilités « avancées » d'administration
- **Contrôle et Encadrement de la prescription**
 - Participation/direction du Groupe de Gestion de l'antibiothérapie



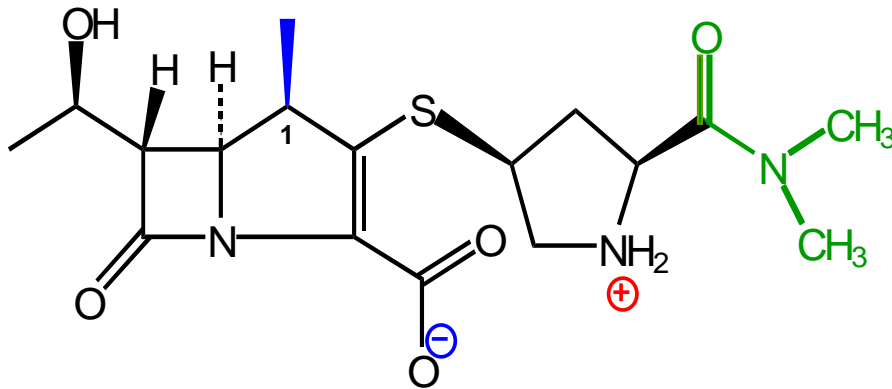
Choix des molécules...



imipenème (MSD 1977)

C2-(aminomethylideneamino)ethylsulfanyl

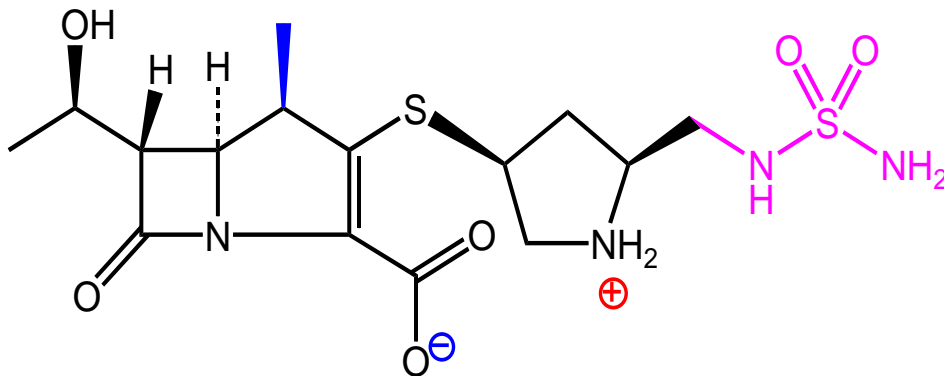
doit être associée à la cilastatine pour cause de sensibilité à une déhydropeptidase rénale



méropenème (Sumimoto 1987)

1 β -methyl, C2-pyrrolidylthio-diméthylcarbamoyl

protection contre la déhydropeptidase rénale par addition d'un méthyl en position 1

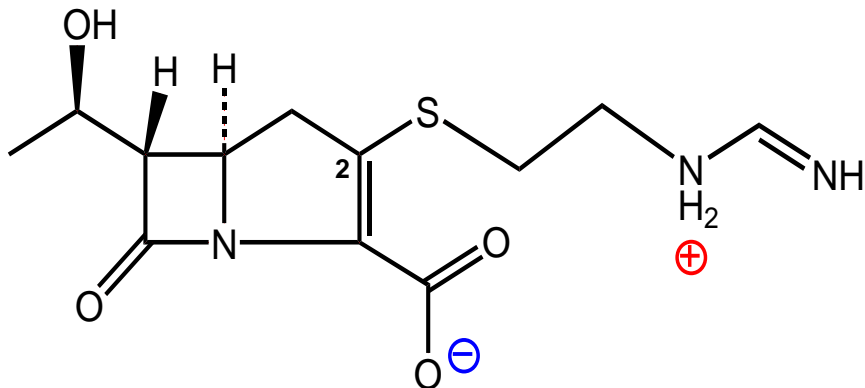


doripenème (Shionogi 1993)

1 β -methyl, C2-pyrrolidylthio-sulfamoylaminométhyl

légère augmentation de l'activité (1 dil.)

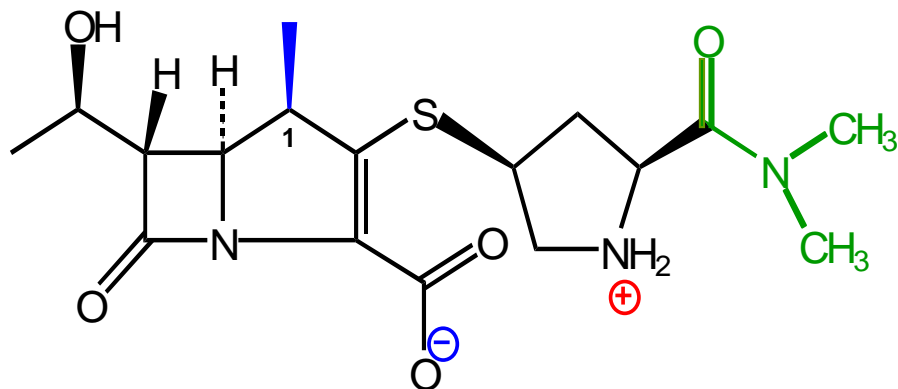
Choix des molécules...



imipenème (MSD 1977)

C2-(aminomethylideneamino)ethylsulfanyl

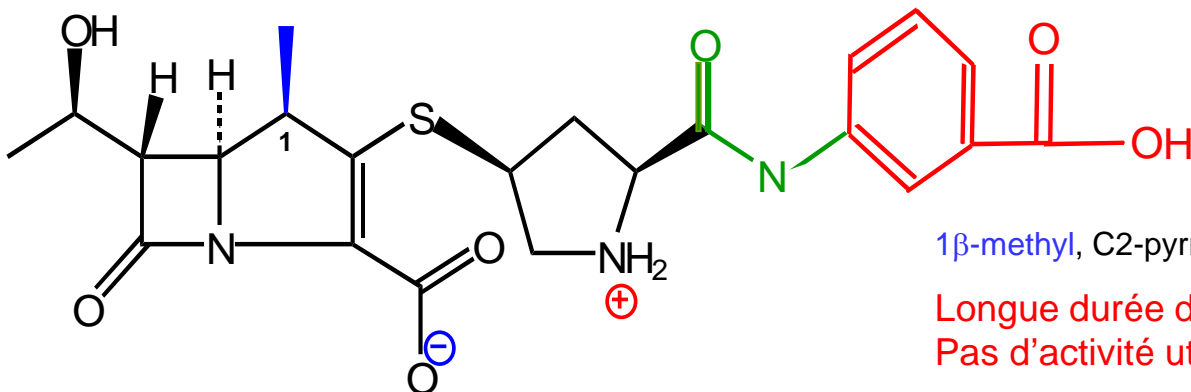
doit être associée à la cilastatine pour cause de sensibilité à une déhydropeptidase rénale



méropénème (Sumimoto 1987)

1 β -methyl, C2-pyrrolidylthio-diméthylcarbamoyl

protection contre la déhydropeptidase rénale par addition d'un méthyl en position 1



Ertapénème

(AstraZeneca 1994 développée par MSD)

1 β -methyl, C2-pyrrolidylthio-carbamoyl-phenyl-carboxyl

Longue durée de vie

Pas d'activité utile sur *P. aeruginosa*

Comment choisir ?

	imipénème	méropénème	ertapénème
Spectre	+++	+++	+ (pas <i>P. aerug.</i>)
Indications	+++	+++	+
Stabilité	+/-	+	+
Résistance locale	? (porines)	? (efflux)	?
Tolérance	+/- (convulsions)	+	+
Prix	?	?	?
Alternative	peu	peu	oui

Principaux mécanismes de résistance acquise aux carbapénèmes

- Perte de la **porine D2** (imipénème)
 - CMI ↗ to 8-32 mg/L (résistance complète)
- **Efflux** actif (méropénème)
 - CMI ↗ 2-4 mg/L (“intermédiaire”)
- Hydrolyse par les carbapénémases (toutes les carbapénèmes)
 - CMI ↗ > 128 mg/L (résistance complète)

Pseudomonas and penem efflux

Mex pumps			MICs					
AB	CD	XY	MERO	IMI	BIA	PANI	FARO	RITI
-	-	-	0.032	0.25	0.25	0.25	1	2
+ *	-	-	0.25	1	0.5	4	512	128
++	-	-	1	0.25	0.25	1	4096	256
-	++	-	0.25	0.125	0.063	0.25	16	4
-	-	++	0.063	0.25	0.25	2	4	8

* clinical isolate, basal level of expression

Okamoto *et al.* J. Infect. Chemother (2002) 8: 371-373

Okamoto *et al.* AAC (2002) 46:2696-2699

Qu'avons-nous choisi ?

	imipénème	méropénème	ertapénème
Spectre	+++	+++	+ (pas <i>P. aerug.</i>)
Indications	+++	+++	+
Stabilité	+/-	+	+
Résistance locale	? (porines)	? (efflux)	?
Tolérance	+/- (convulsions)	+	+
Prix	?	?	?
Alternative	peu	peu	oui



Qu'avons-nous choisi ?

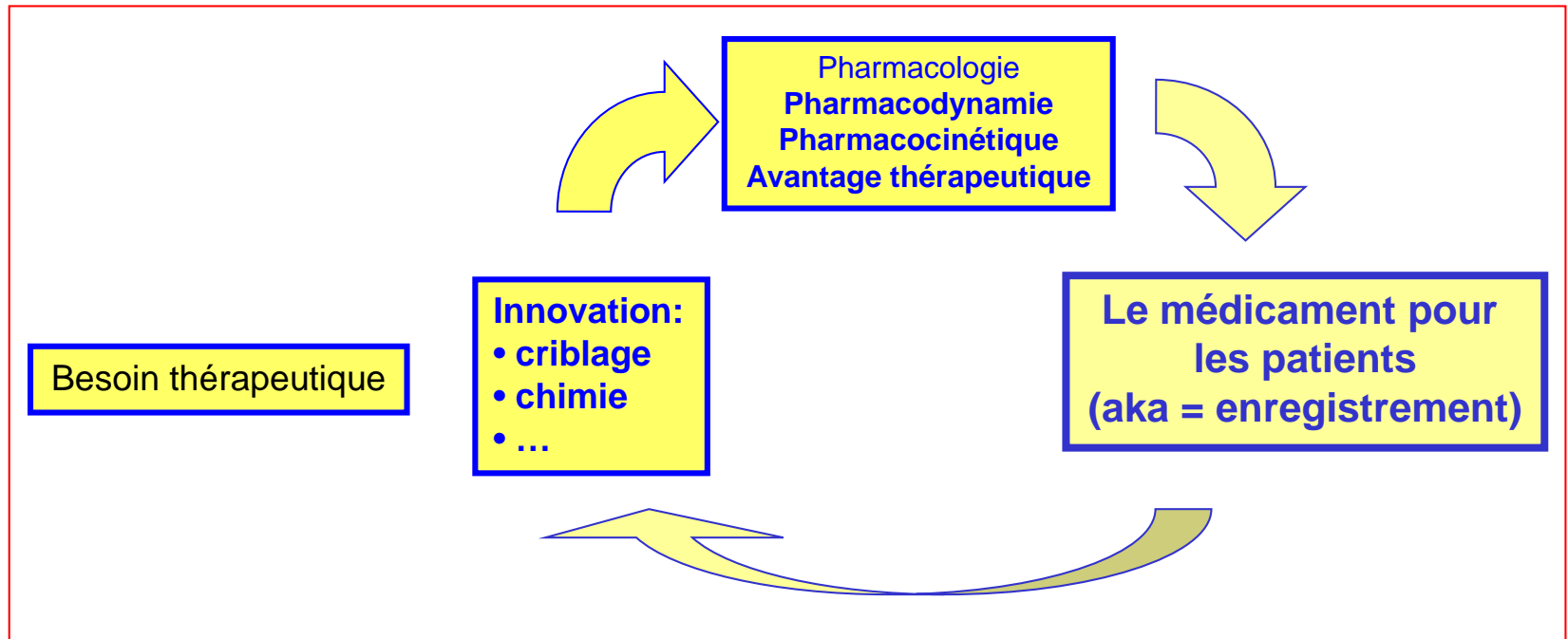
	imipénème	méropénème	ertapénème
Spectre	+++	+++	+ (pas <i>P. aerug.</i>)
Indications	+++	+++	+
Stabilité	+/-	+	+
Résistance locale	? (porines)	? (efflux)	?
Tolérance	+/- (convulsions)	+	+
Prix	?	?	?
Alternative	peu	peu	oui



Réunion du comité médico-pharmaceutique



quel modèle
appliquer ?

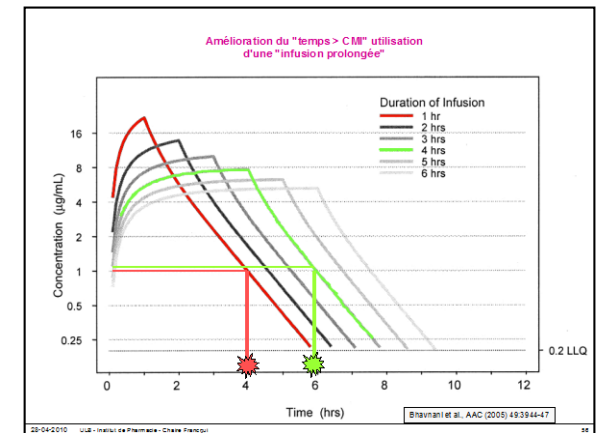
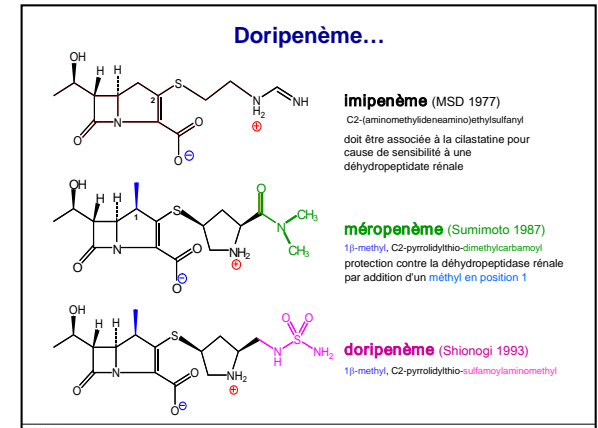


Réunion du comité médico-pharmaceutique

- Quelles sont les **nouvelles** molécules ?
 - nature exacte et propriétés importantes
 - effets attendus pour
 - les patients (thérapie / tolérance)
 - les médecins (avantages pharmacologiques et pratiques)
 - le personnel soignant (mise en place)
 - l'hôpital (coût, changements d'organisation, impact prévisible sur l'activité médicale ou autre)

Ce sera donc une molécule à infusion prolongée, mais sera-t-elle (bien) utile ?

Les nouveaux antibiotiques: analyse



Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 11, 2008

Stability of Doripenem in Vitro in Representative Infusion Solutions and Infusion Bags

Petros A. Psathas, PhD¹; Andrew Kuzmission, PhD¹; Kaori Ikeda, PhD²; and Shiho Yasuo, BS²

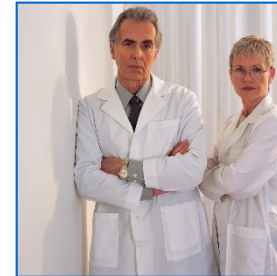
¹Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Raritan, New Jersey; and ²Shionogi & Co., Ltd., Discovery Research Laboratories, Toyonaka, Osaka, Japan

Que fait le pharmacien hospitalier belge ?

- Choix des molécules
 - Connaître les propriétés des antibiotiques ... et leur prix
 - Collaborer avec le Comité médicopharmaceutique
- Choix et adaptation des posologies
 - Connaître les « valeurs critiques » (*breakpoints*)
 - Connaître la pharmacocinétique/pharmacodynamie
 - Evaluer les possibilités « avancées » d'administration
- Contrôle et Encadrement de la prescription
 - Participation/direction du Groupe de Gestion de l'antibiothérapie

Vous avez dit "valeur critique" ?

- Un chiffre 'magique' obtenu par le microbiologiste sur base d'un examen *in vitro* et qui a pour but de prédire si l'antibiotique sera ou non efficace *in vivo*.
- Les résultats microbiologiques sont obtenus sous forme de variable continue¹, mais ces données sont traduites pour le clinicien en
 - sensible ... (S)
 - intermédiaire... (I)
 - résistant ... (R)



qui est ce que **clinicien** recevra !

¹ diamètres; parfois convertis en CMI; les automates mesurent des vitesses de croissance...

Mais à quoi peuvent (bien) servir des valeurs (concentrations) critiques?

Franchement, je me le suis souvent demandé ...

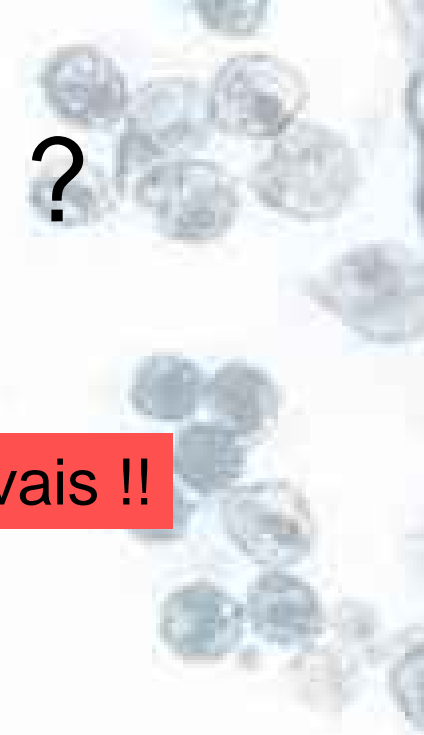
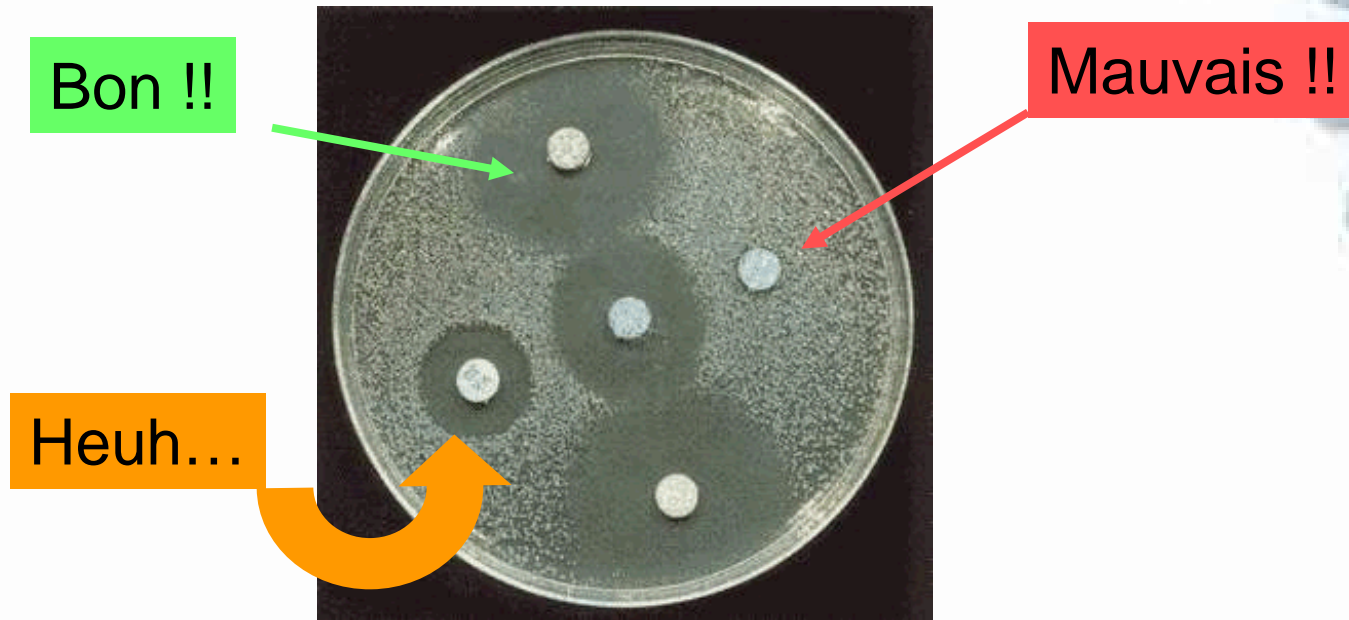


Pourquoi donc des concentrations critiques?

Peut-être parce que...

1. les médecins aiment savoir si la bactérie est **bonne** ou **mauvaise** ...
2. les Autorités aiment pouvoir dire "**Faites ceci**" et "**Ne faites pas cela**" ...
3. l'Industrie aime pouvoir dire "**Je peux**" et "**Je ne peux pas**"
4. les avocats aiment pouvoir vous déclarer **coupable** of **innocent** ...
5. les microbiologistes voudraient donner à tous des **réponses simples** ...

Des réponses simples ?



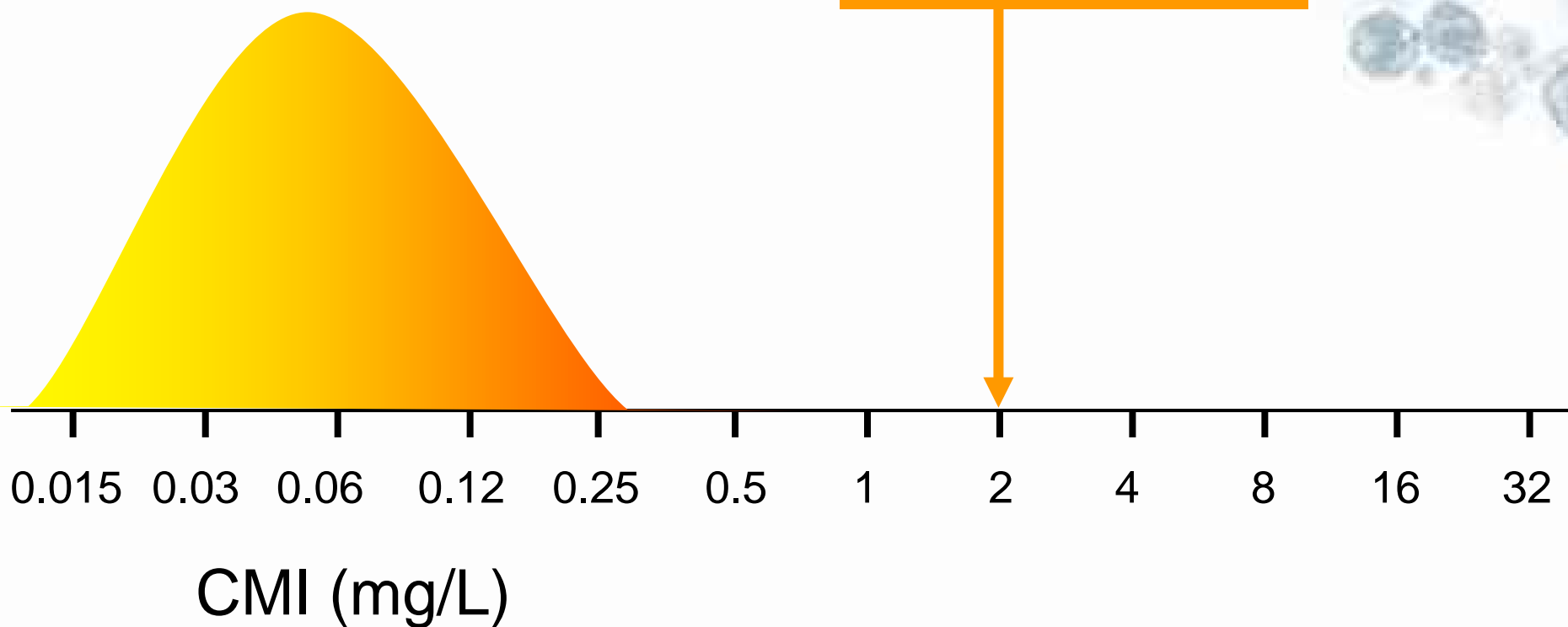
Mais que veut dire "bon" ?



C'est facile !

Bon !!

concentration sérique



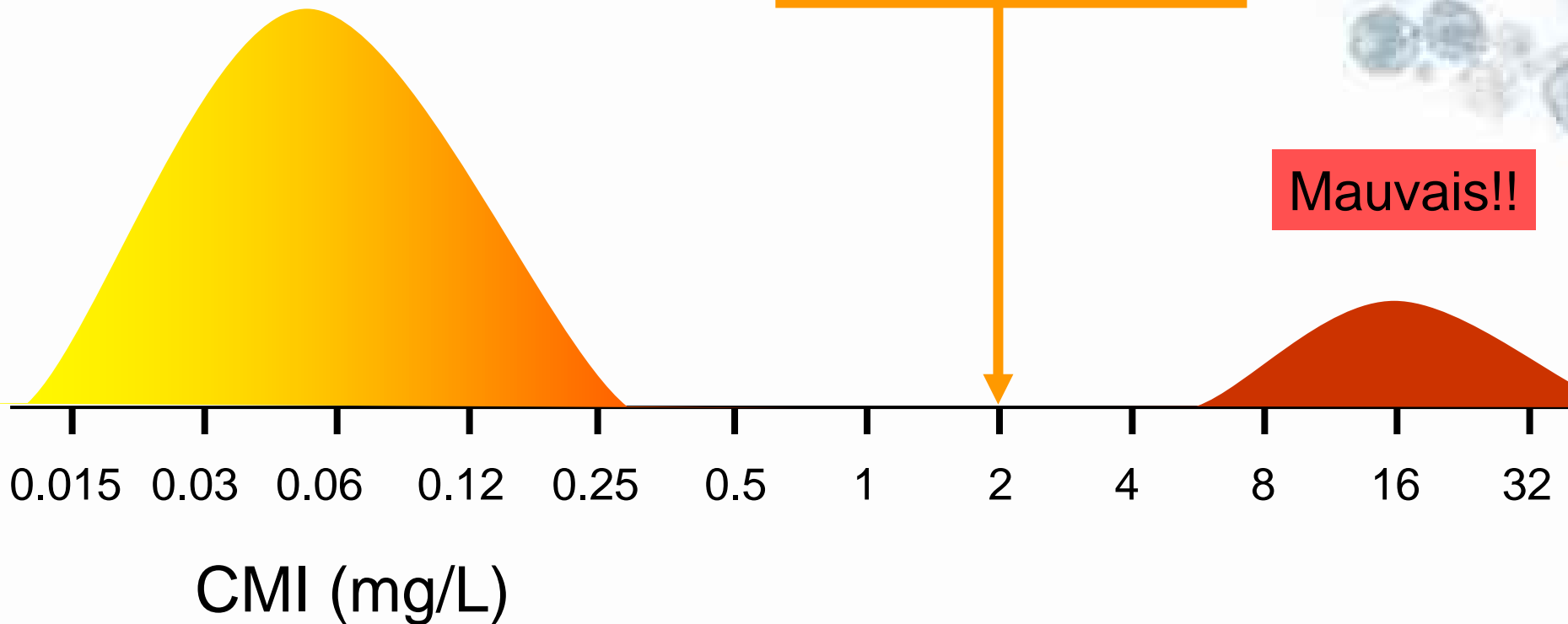
Le bon et le mauvais

C'est encore facile!

Bon !!

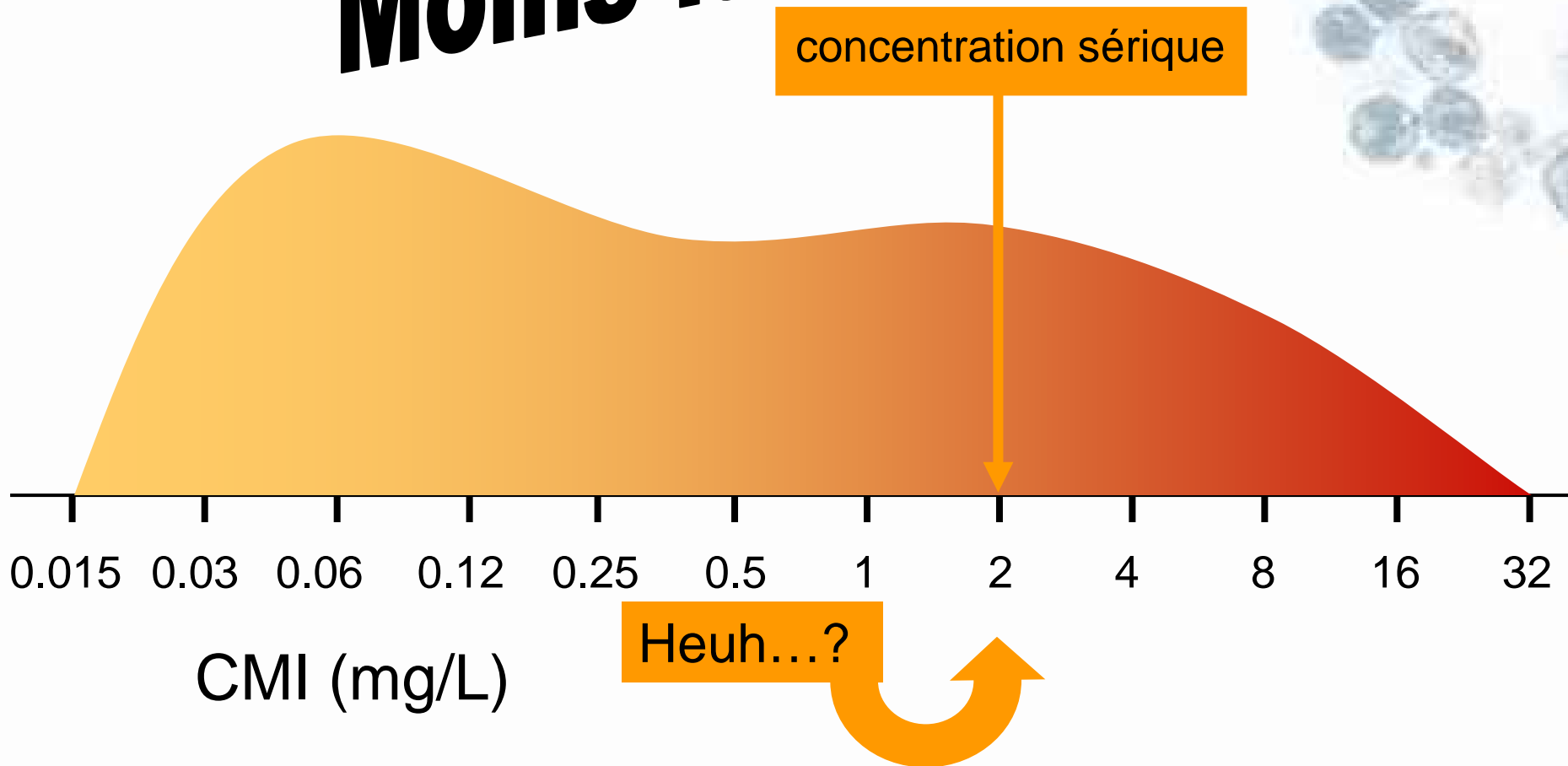
concentration sérique

Mauvais!!

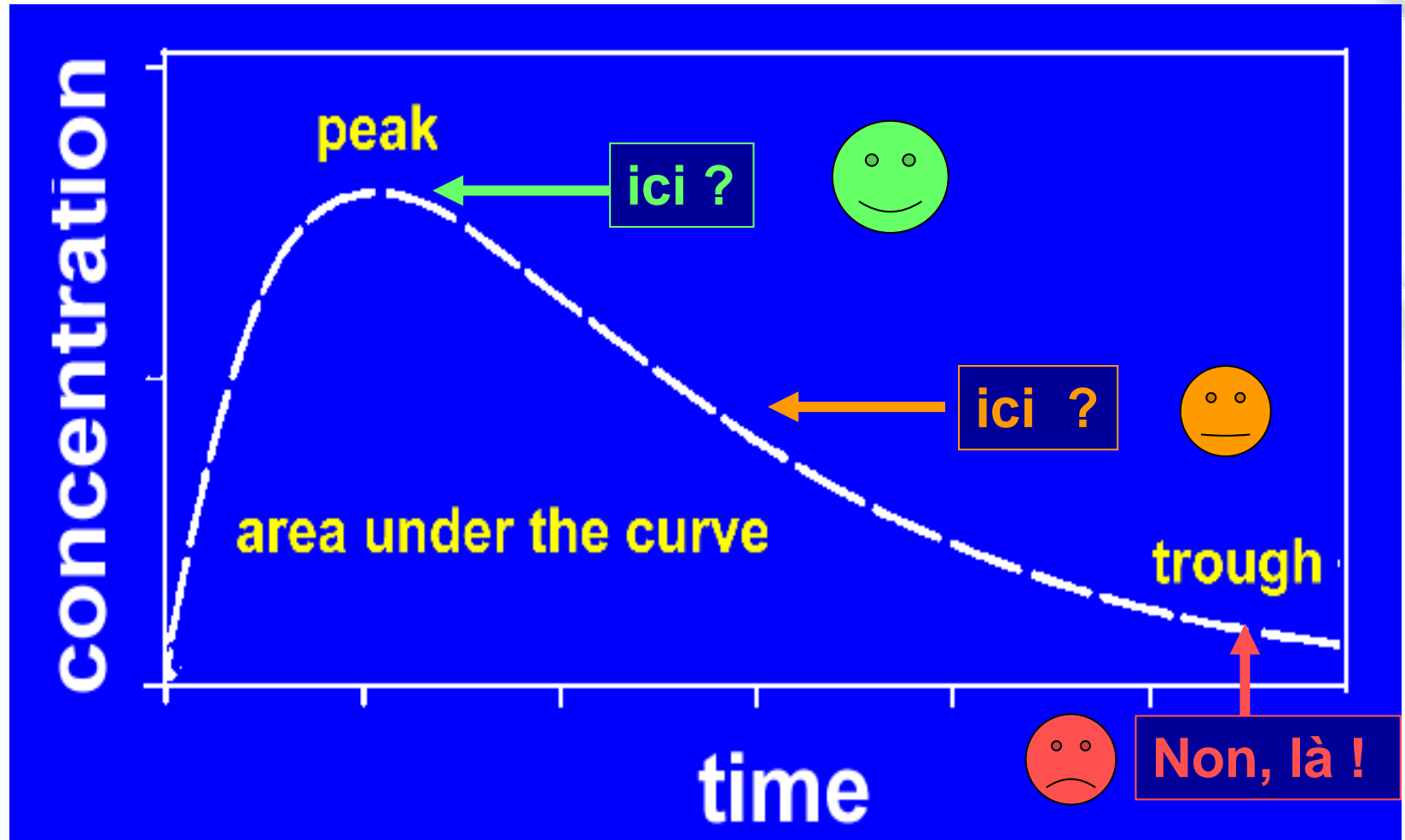


Et maintenant ?

Moins facile ...



Où devrait se trouver la concentration critique par rapport au taux sérique ?



Les bases du PK/PD



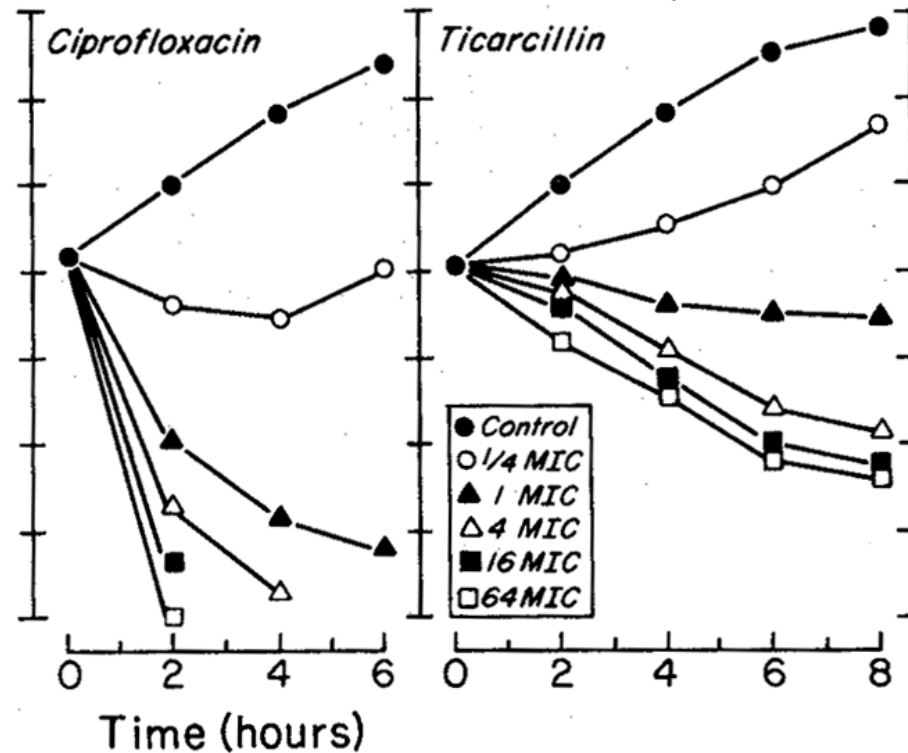
Une simple comparaison *in vitro*

- bactéries en bouillon
- concentrations croissantes
- (multiples de la CMI)
- mesure de la variation du nombre de colonies au cours du temps

Craig et al., 1998

quinolone ...

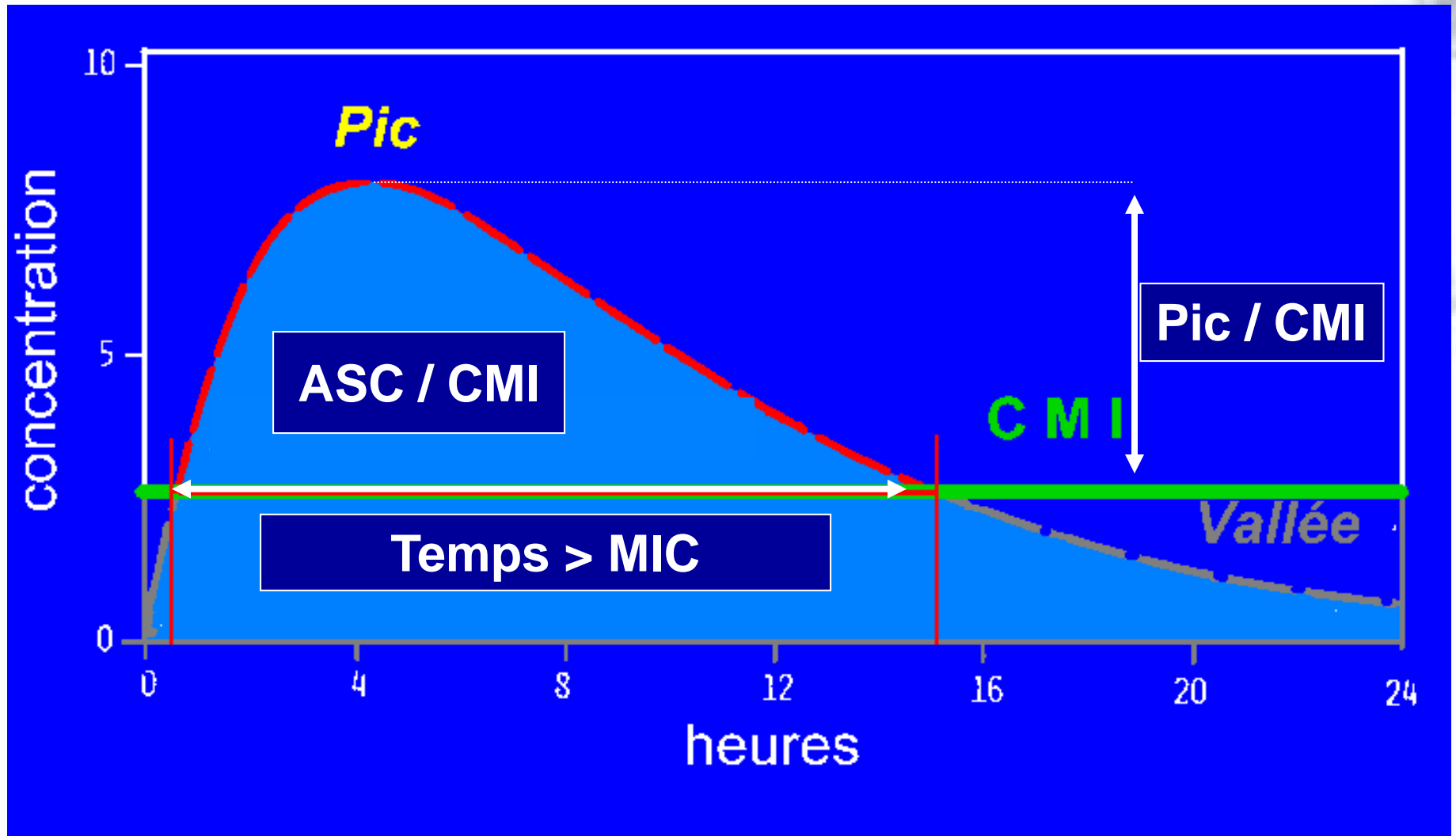
β -lactame ...



Rapide et
concentration-
dépendant

Lent et temps
dépendant

Les paramètres PK/PD



Les 3 grands groupes d'antibiotiques

suivant W.A. Craig, 2000; révisé en 2003)

AB	paramètre PK/PD	Que faire ?
β -lactames	temps > CMI	rester > CMI le temps nécessaire
macrolides, tétracyclines vancomycine...	ASC / CMI	donner une dose journalière suffisante
quinolones aminoglycosides	pic / CMI et ASC / CMI	obtenir un pic ET donner une dose journalière suffisante

* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000;
revised accord. to Craig, Infect. Dis. Clin. N. Amer., 17:479-502, 2003

Réponse PK/PD pour l'efficacité: une vue d'ensemble applicable en clinique pour des germes sensibles

classe	paramètre	critère de succès PD	t _{1/2} (PK)	applic. clinique
β-lactames	[] > CMI	<ul style="list-style-type: none"> • 30-40 % > CMI pour effet statique • 4 x CMI pour effet maximal 	court (1-3h) (sauf ceftriaxone et ertapenème)	<ul style="list-style-type: none"> • administration fréquente (Q8h-6h) • infusion continue ou prolongée ^a
vancomycine	AUC / MIC	• AUC/MIC > 400	moyen (8h)	<ul style="list-style-type: none"> • admin. Q12h avec surveillance C_{min} • infusion continue ^b
fluoroquinolones	AUC / MIC Cmax / MIC	AUC / MIC > 125 Cmax / MIC > 10	<ul style="list-style-type: none"> • cipro: 2-3h • lévo/moxi: 6-8h 	<ul style="list-style-type: none"> • cipro: dose et fréq. • lévo/moxi: dose ^c
aminoglycosides	AUC/ MIC Cmax / MIC	Cmax / MIC > 8 ^d	court (2-3h)	• administration quotidienne ^d

^a si stabilité suffisante (pipéracilline ~ témocilline (24h ou +) > ceftazidime > céfépime (8-12h) >> carbapénèmes (max. 3-4h)

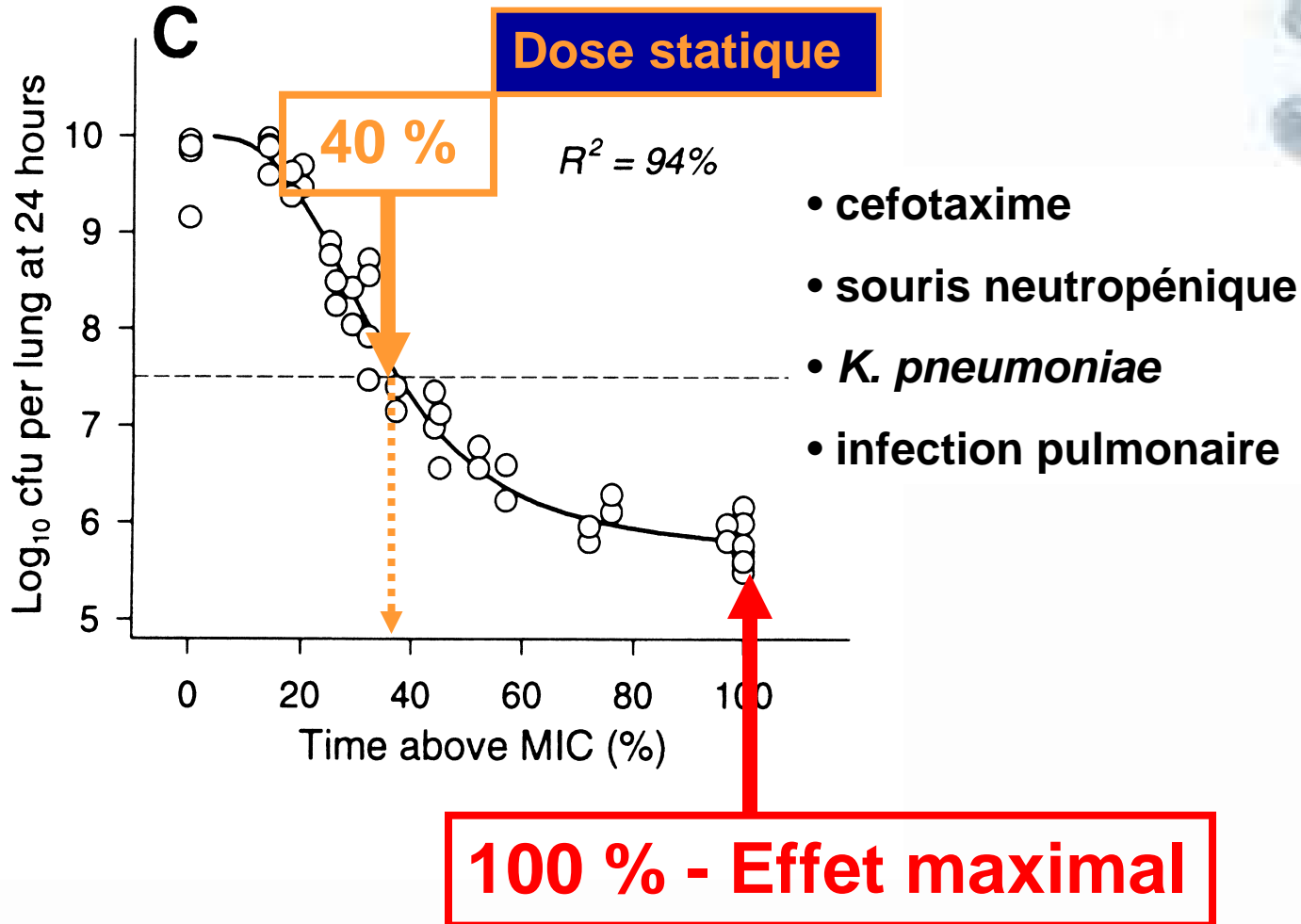
^b attention à la toxicité si [] > 30 mg/L

^c lévofloxacine: 2 x 500 mg en Europe – 1 x 750 mg aux E.U.

^d la toxicité est liée aux Cmin élevés, ce qui implique de privilégier le Cmax (+ effet post-antibiotique)

Dès lors, si vous voulez être efficace (exemples) ...

Si vous choisissez une β -lactame ...



Définition par l'EUCAST des points critiques cliniques

Cliniquement sensible (S)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne procurant une grande probabilité de succès thérapeutique

Cliniquement intermédiaire (I)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne ne donnant qu'une probabilité faible ou indéterminable de succès thérapeutique

Cliniquement résistant (R)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne telle que le succès thérapeutique est improbable

Les points critiques cliniques peuvent être adaptés en fonction des circonstances (par exemple, un changement de dose)

EUCAST, carbapénèmes et carbapénémases

Enterobacteriaceae

Carbapenems ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Doripenem	1	4	10	24	18
Ertapenem	0.5	1	10	25	22
Imipenem ²	2	8	10	21	15
Meropenem	2	8	10	22	16

- The carbapenem breakpoints for Enterobacteriaceae will detect all clinically important resistance mechanisms (including the majority of carbapenemases).
- Some strains that produce carbapenemase are categorized as susceptible with these breakpoints and should be reported as tested, i.e. the presence or absence of a carbapenemase does not in itself influence the categorization of susceptibility.
- In many areas, carbapenemase detection and characterization is recommended or mandatory for infection control purposes.

Enterobacteriaceae

Cephalosporins ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Cefepime	1	4	30	24	21
Ceftazidime	1	4	10	21	18
Ceftriaxone	1	2	30	23	20

[EUCAST_breakpoints_v5.pdf](#)

Pourquoi si bas ?

1. The cephalosporin breakpoints for Enterobacteriaceae will detect all clinically important resistance mechanisms (including ESBL, plasmid mediated AmpC). Some strains that produce beta-lactamases are susceptible or intermediate to 3rd or 4th generation cephalosporins with these breakpoints and should be reported as found, i.e. the presence or absence of an ESBL does not in itself influence the categorization of susceptibility. In many areas, ESBL detection and characterization is recommended or mandatory for infection control purposes.

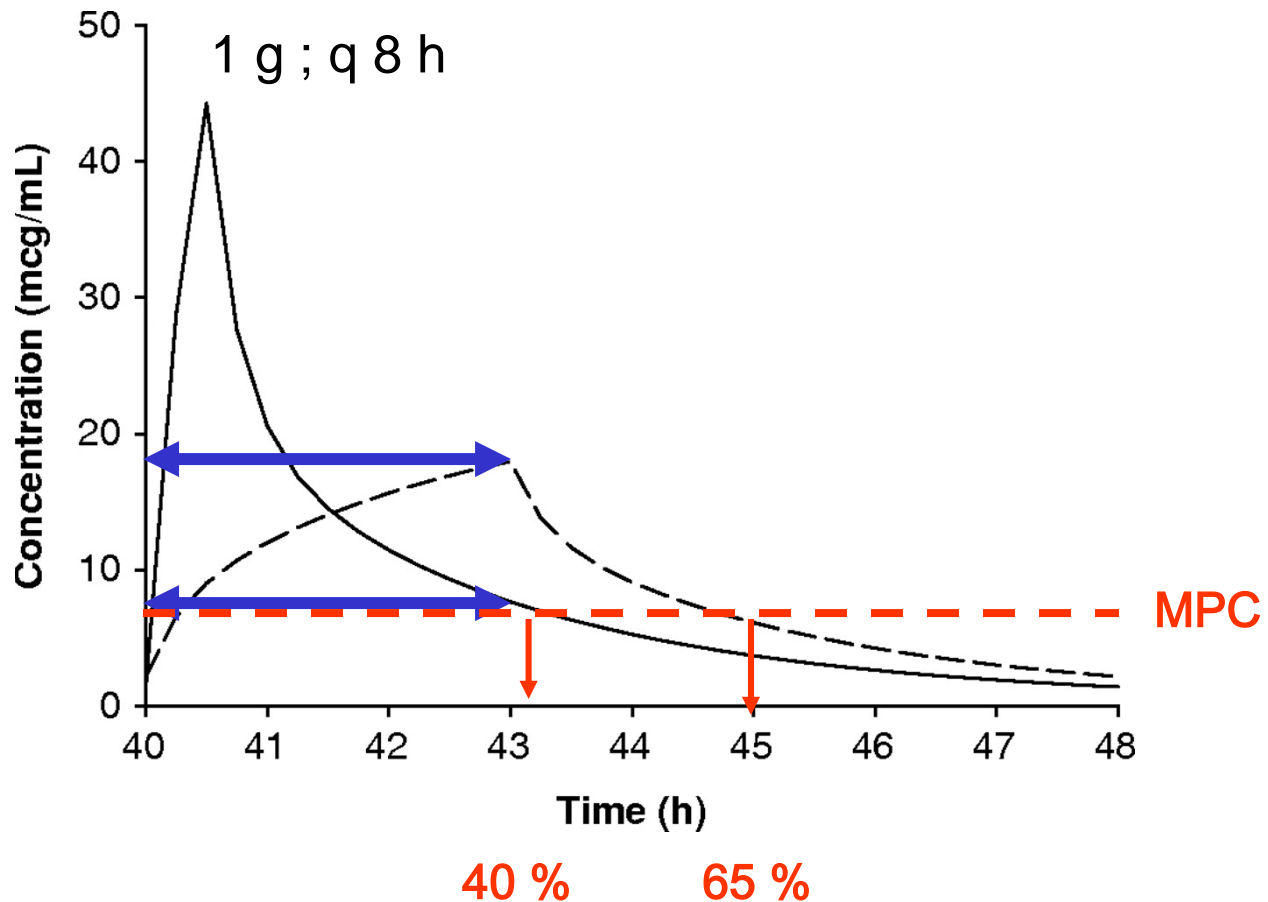
Pour exclure les ESBL ..

Méropénème: Optimisation par infusion prolongée

PK/PD in support to dosing : $t > MIC \sim 35\%$

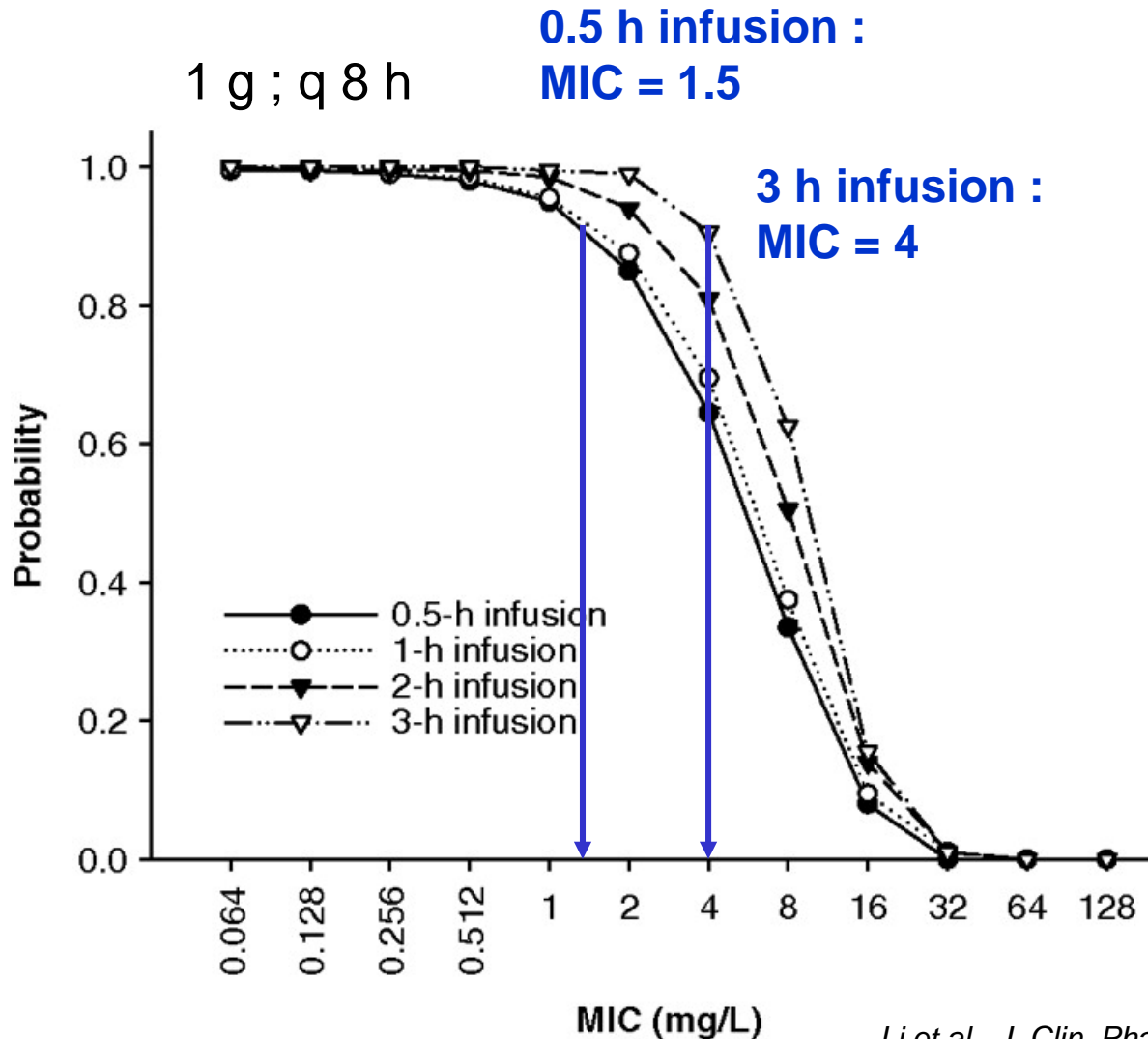
3 h infusion :
MIC = 18

0.5 h infusion :
MIC = 8



Méropénème: modélisation PK/PD

Probability of target attainment rate based on Monte Carlo simulation



Li et al., J. Clin. Pharmacol (2006) 46:1171-1178

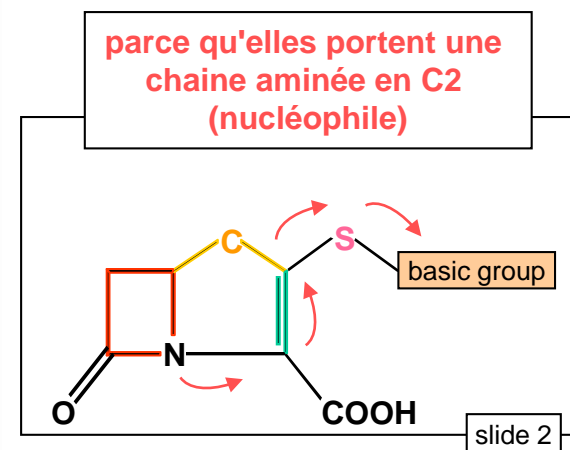
Pourquoi limiter l'infusion à 4h ?

TABLE 3. Time during which β -lactams remains $>90\%$ stable at the highest concentration tested (see Table 1)

Drug(s)	Time (h, min) ^a at:	
	37°C	25°C
Aztreonam	>24	ND
Piperacillin	21, 40	~30
Piperacillin + tazobactam	>24	$\geq 72^b$
Azlocillin	>24	$\geq 72^b$
Mezlocillin	14	46, 30
Ceftazidime	8	24
Cefepime	13	20, 30
Cefpirome	7, 15	23, 40
Imipenem + cilastatin	2, 45	3, 30
<u>Meropenem</u>	<u>1, 50</u>	<u>5, 15</u>
Faropenem	>24	~80

^a Decays were monitored for 24 h; the slope was calculated by linear regression and used to determine the 90% stability time point. All data were rounded to the closest 15-min value. ND, not determined.

^b 90% stability for at least 72 h, but the slope was too weak to calculate the 90% intercept value with accuracy from the 24-h decay data.

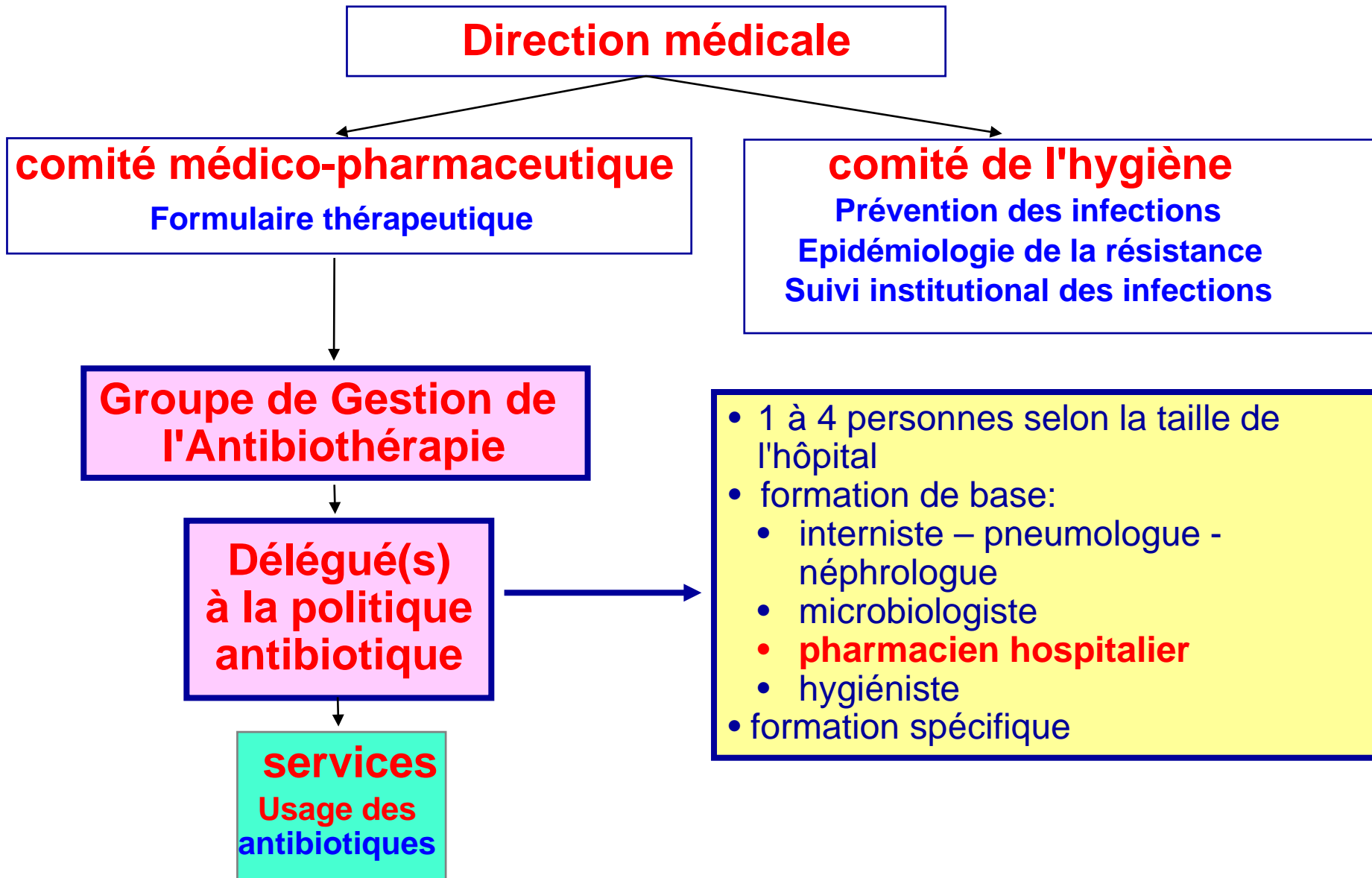


les carbapénèmes sont nettement moins stables que les autres β -lactames !

Que fait le pharmacien hospitalier belge ?

- Choix des molécules
 - Connaître les propriétés des antibiotiques ... et leur prix
 - Collaborer avec le Comité médicopharmaceutique
- Choix et adaptation des posologies
 - Connaître les « valeurs critiques » (*breakpoints*)
 - Connaître la pharmacocinétique/pharmacodynamie
 - Evaluer les possibilités « avancées » d'administration
- **Contrôle et Encadrement de la prescription**
 - Participation/direction du Groupe de Gestion de l'antibiothérapie

Groupe de Gestion de l'Antibiothérapie



Tâches



- **Interventions obligatoires**
 - Participation à la rédaction du formulaire hospitalier
- **Intervention très souhaitées**
 - Participation à la rédaction des recommandations thérapeutiques (guidelines)
 - Suivi de l'épidémiologie locale
- **Interventions prioritaires (selon l'importance locale)**
 - Evaluation of de la consommation des antibiotiques
 - Liens entre consommation et épidémiologie
 - Avis généraux à propos de l'usage des antibiotiques
 - Limitation et contrôle de l'usage des antibiotiques
 - Formation du personnel
 - Rapport annuel à la **Commission nationale de coordination de la politique antibiotique**

Rôles respectifs au sein du Groupe de Gestion de l'Antibiothérapie

infectiologue



Analyse
des prescriptions

pharmacien



Analyse des
consommations

microbiologiste



collecte de
échantillons
&
épidémiologie locale

hygiéniste



Maîtrise
&
contrôle des
infections

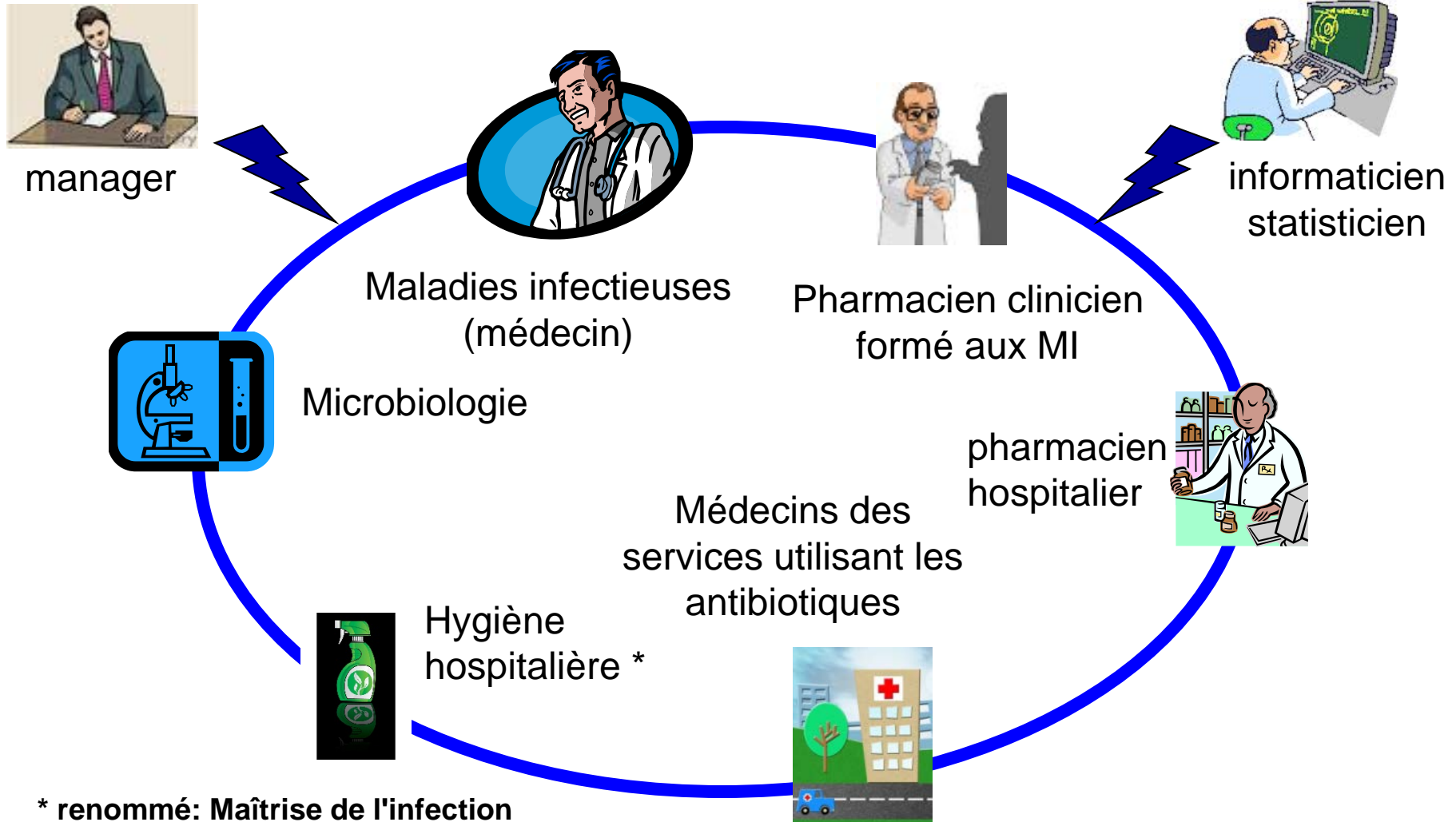
Méd.



Analyse
des
besoins
médicaux

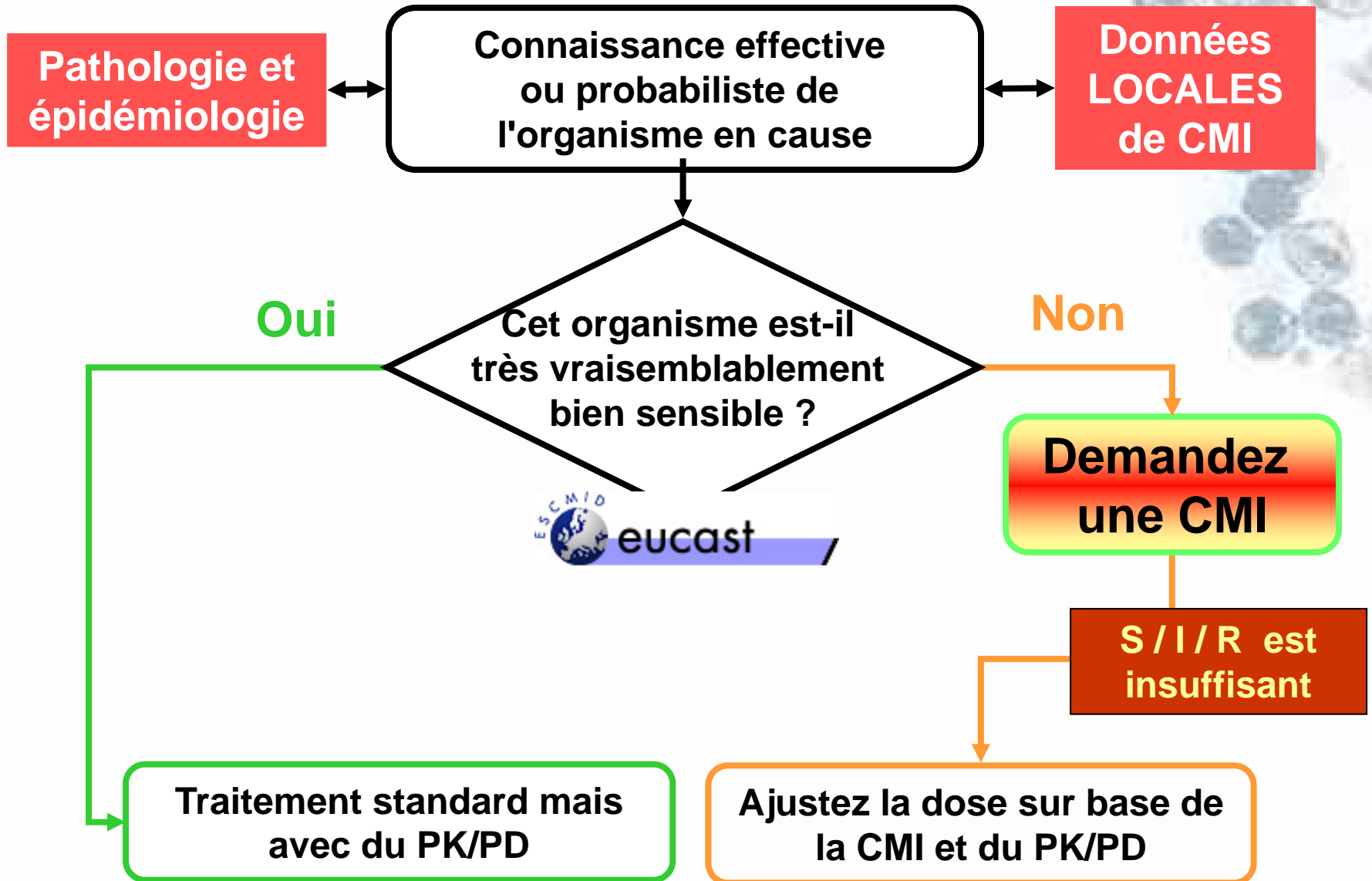
Politique de l'Antibiotique à l'hôpital en Belgique

Une équipe multidisciplinaire...

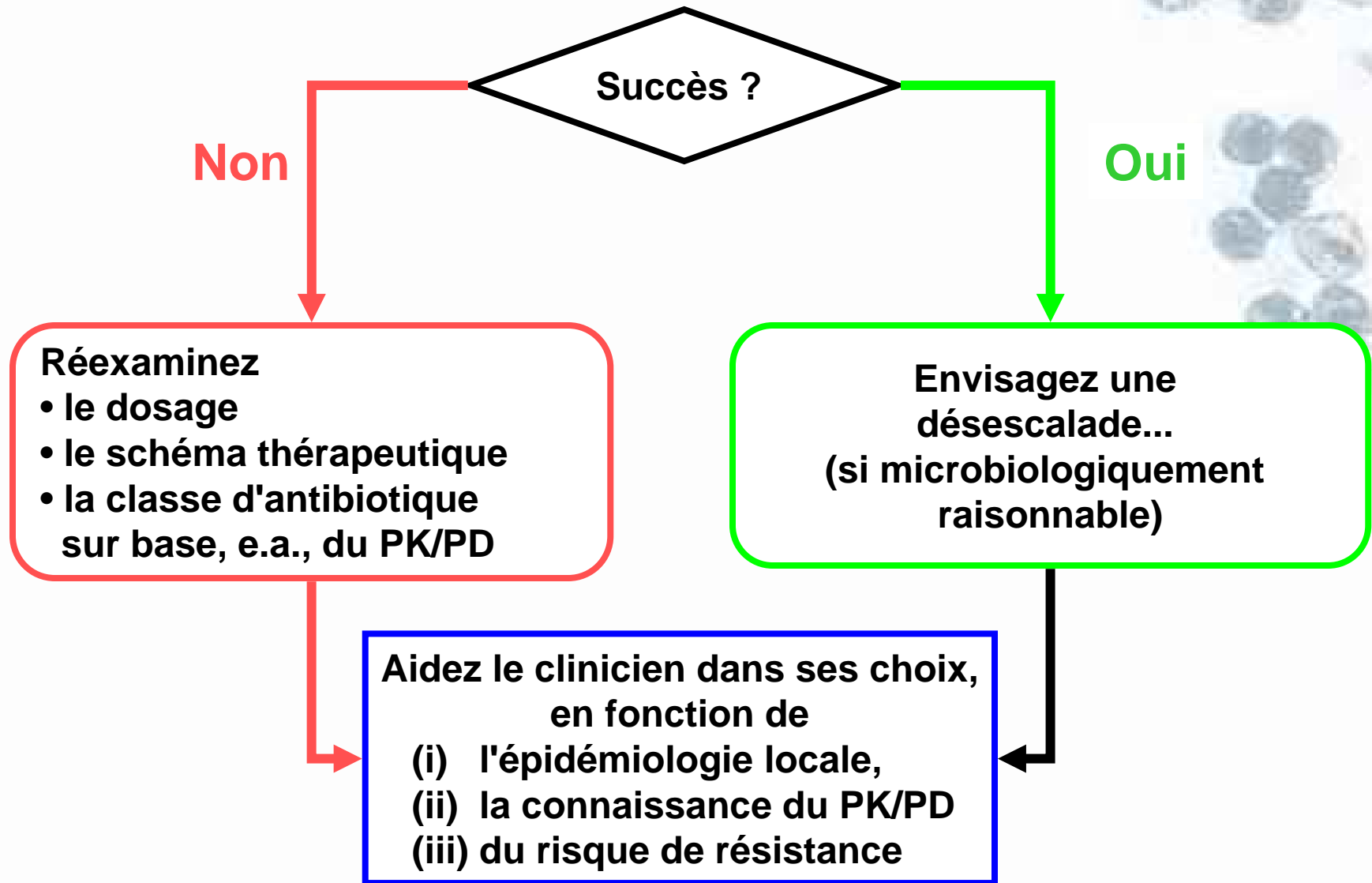


* renommé: Maîtrise de l'infection

Des clés pour le succès...



Des clés pour le succès (suite). ..



Et pour conclure ...



tulkens@facm.ucl.ac.be

diapositives disponibles sur <http://www.facm.ucl.ac.be> → Lectures → In French