



# Gestion des antibiotiques chez l'insuffisant rénal en réanimation



Dr Hassen Ben Ghezala

Service de réanimation médicale toxicologique

Centre Mahmoud Yaacoub d'assistance médicale urgente de Tunis



# DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊT POTENTIELS

**Ben Ghezala Hassen, Tunis**

Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

# Plan

- **Introduction- Rationnel**
- Epidémiologie
- Principes généraux de prescription ATB- Variations PK/PD
- Adaptation des ATB Concentration dépendants
- Adaptation des ATB temps dépendants
- Considérations supplémentaires
- Récapitulatif- Conclusions

**Introduction:**

**Pourquoi on en parle? La céfépime**

**Original Investigation** | Caring for the Critically Ill Patient

**FREE**

**Cite**

**C**

**Permissions**

**↗**

**Metrics**

**Cefepime vs Piperacillin-Tazobactam in Adults**

**Hospitalized With Acute Infection**

**The ACORN Randomized Clinical Trial**

**JAMA**

**Published Online: October 14, 2023**

**2023;330;(16):1557-1567.**

**doi:10.1001/jama.2023.20583**

**2511 Patients, Sepsis Pseudomonas**

**Pas de différence Ins Rénale / Mortalité**

**Plus de coma, delirium avec la céfépime.**

**OR, 0.79 [95% CI, 0.65 to 0.95] !**

Edward T. Qian, MD, MSc<sup>1</sup>; Jonathan D. Casey, MD, MSc<sup>1</sup>; Adam Wright, PhD<sup>2,3</sup>; et al

# Introduction: Pourquoi on en parle? Les bêtalactamines

Elevated  $\beta$ -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients

Beumier, *Minerva Anesthesiol* 2015

(n=199) 262 TDMs

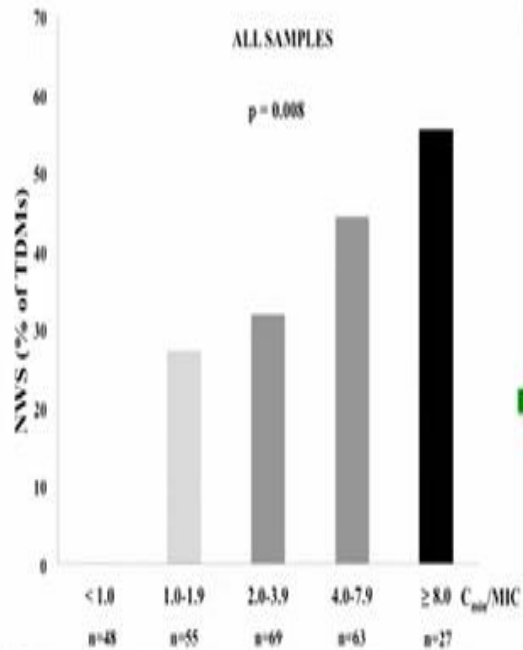


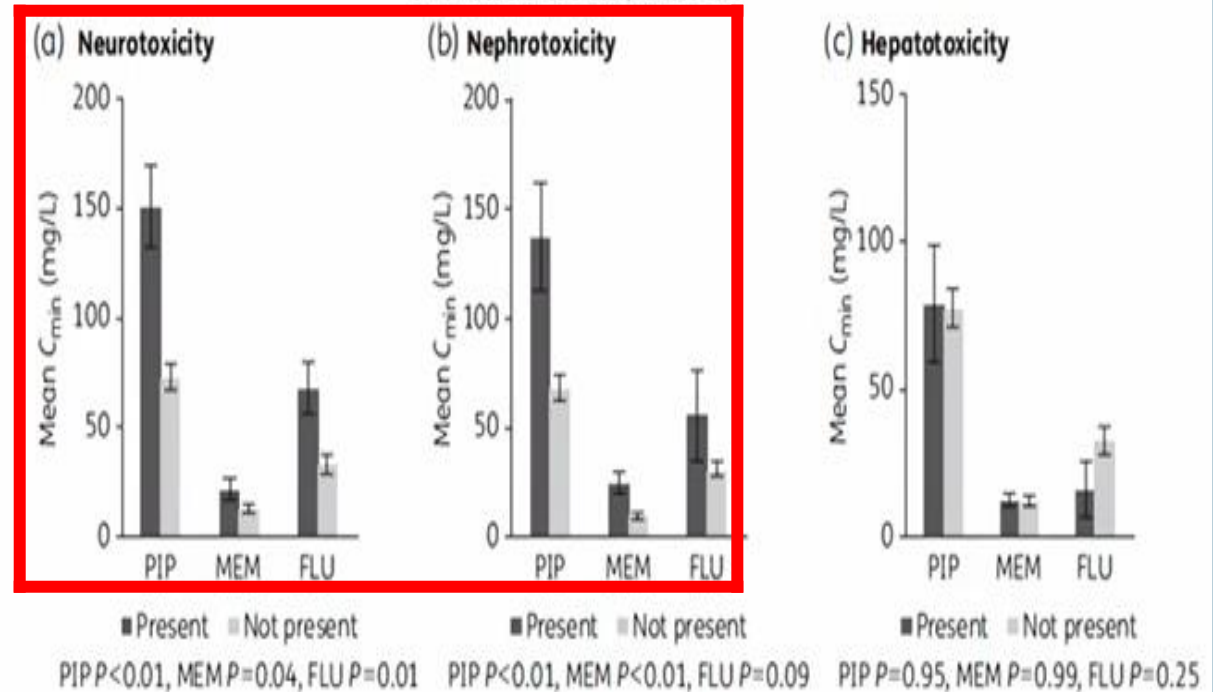
TABLE III.—Multivariable logistic regression analysis for the development of worsening neurological status (NWS) during  $\beta$ -lactam therapy.

Variable	Multivariable analysis P value	OR (95% CI)
C <sub>min</sub> /MIC	0.003	1.12 (1.04-1.20)
Mechanical ventilation	0.01	2.17 (1.20-3.91)
Bilirubin, mg/dL	0.005	1.06 (1.02-1.10)
Anesthetics/Sedatives, N. (%)	0.028	1.97 (1.08-3.59)

Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration-toxicity relationships

Sahand Imani<sup>1,2</sup>, Hergen Buscher<sup>3,4</sup>, Debbie Marriott<sup>2,4</sup>, Sheridan Gentili<sup>5</sup> and Indy Sandaradura<sup>4,6\*</sup>

*J Antimicrob Chemother* 2017; **72**: 2891-2897



# Plan

- Introduction- Rationnel
- **Epidémiologie**
- Principes généraux de prescription ATB- Variations PK/PD
- Adaptation des ATB Concentration dépendants
- Adaptation des ATB temps dépendants
- Considérations supplémentaires
- Récapitulatif- Conclusions

## Relation entre Insuffisance rénale et infection

1969

ORIGINAL ARTICLE | ARCHIVE



# Changing Pharyngeal Bacterial Flora of Hospitalized Patients — Emergence of Gram-Negative Bacilli

**Authors:** Waldemar G. Johanson, M.D., Alan K. Pierce, M.D., and Jay P. Sanford, M.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published November 20, 1969 | N Engl J Med 1969;281:1137-1140 | DOI: 10.1056/NEJM196911202812101

VOL. 281 NO. 21

Corrélation entre sévérité atteinte viscérale (AKI!) en réanimation et la colonisation oropharyngée par les BGN

Relation établie entre Insuffisance rénale chronique et sepsis (urémie, acidose...)

**Hoste et al. Crit Care Nephrology 2009**

Relation moins documentée entre Insuffisance rénale aiguë et sepsis

Risque plus élevé d'infections opportunistes chez les patients en épuration extra-rénale (KT et Candida, Pseudomonas...)

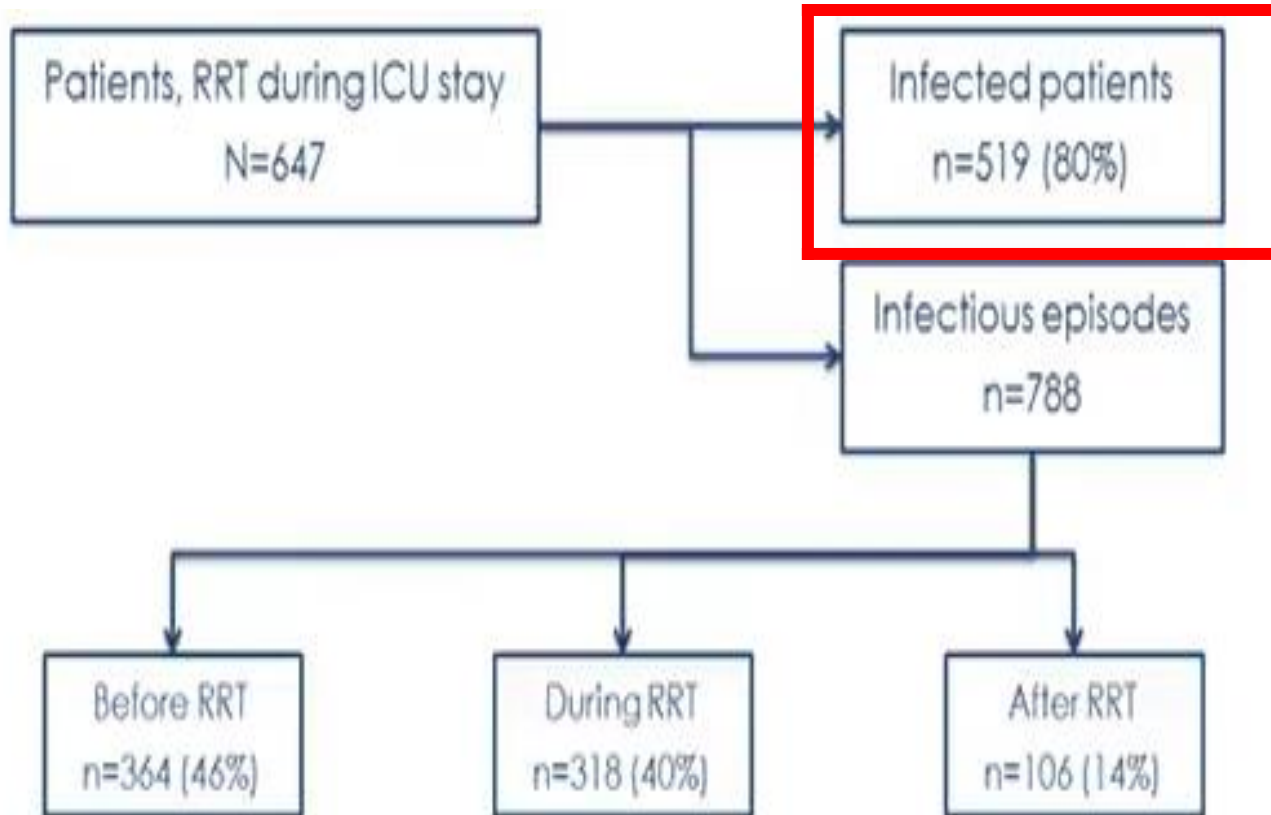
**Blot et al J Hosp Infect 2014**

**Hoste et al. Crit Care Nephrology 2009**

# Epidémiologie

- Insuffisance rénale aiguë: 50% en réanimation avec une mortalité de 30-40%
- Nécrose tubulaire aiguë (75%), pré-rénale (18%), chronique (8%)

Ma, S.; Bellomo, R. et al. *Microcirculation* 2019, 26, e12483.



Types of infections: no difference with overall ICU population

Respiratory tract infection:	54% of all episodes (n=788)
Intra-abdominal infection:	12%
Urinary tract infection:	10%
Bloodstream infection:	8%
Other:	8%
Unknown (clinical sepsis):	8%

Reynvoet E, et al. *Crit Care Med* 2009

# Epidémiologie

	n (% of total)	AM-S (%)/AM-R (%) <sup>a</sup>
Gram-positive bacteria	34 (50%)	7 (20.6%)/27 (79.4%)
Coagulase-negative staphylococci	18 (25.0%)	0 (0%)/18 (100%)
Enterococci and streptococci	6 (8.8%)	6 (100%)/0 (0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (14.7%)	1 (10%)/9 (90%)
Gram-negative bacteria	27 (39.7%)	18 (66.7%)/9 (33.3%)
<i>Escherichia coli</i>	8 (11.8%)	7 (87.5%)/1 (12.5%)
<i>Enterobacter</i> spp.	5 (7.4%)	1 (20.0%)/4 (80.0%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	3 (4.4%)	0 (0%)/3 (100%)
<i>Serratia</i>	3 (4.4%)	2 (66.7%)/1 (33.3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2.9%)	2 (100%)/0 (0%)
<i>Klebsiella</i> spp.	2 (2.9%)	2 (100%)/0 (0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1.5%)	1 (100%)/0 (0%)
<i>Proteus</i>	1 (1.5%)	1 (100%)/0 (0%)
<i>Citrobacter</i>	1 (1.5%)	1 (100%)/0 (0%)
<i>Providencia</i>	1 (1.5%)	1 (100%)/0 (0%)
<i>Candida</i> spp.	7 (10.3%)	6 (85.7%)/1 (14.3%)
Total	68	31 (45.6%)/37 (54.4%)

# Plan

- Introduction- Rationnel
- Epidémiologie
- **Principes généraux de prescription ATB- Variations PK/PD**
- Adaptation des ATB Concentration dépendants
- Adaptation des ATB temps dépendants en cas d'insuffisance rénale
- Considérations supplémentaires
- Récapitulatif- Conclusions

# La PK/PD en réanimation?

Can changes in renal function predict variations in  $\beta$ -lactam concentrations in septic patients?\*

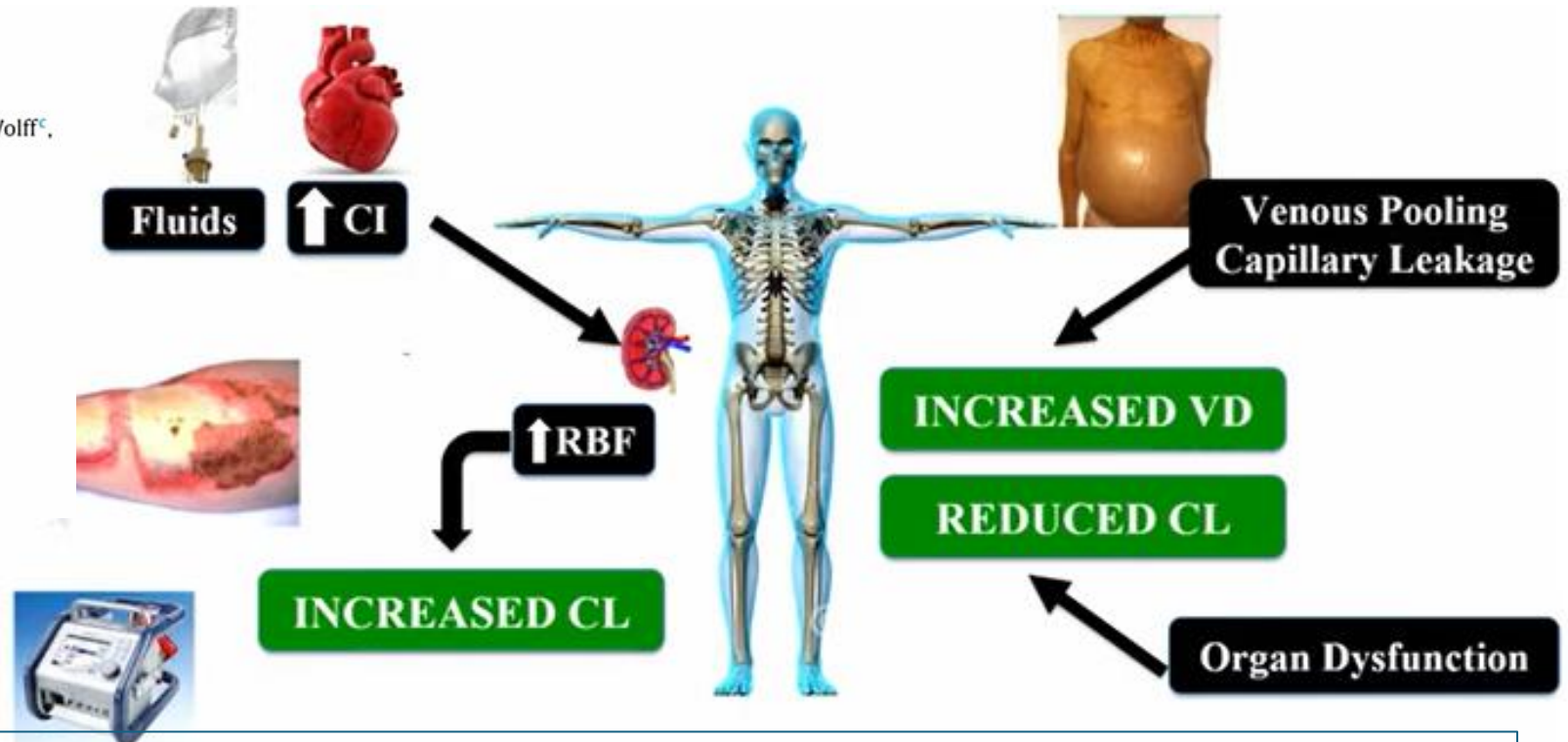
Giuseppe Stefano Casu<sup>a</sup>, Maya Hites<sup>b</sup>, Frederique Jacobs<sup>b</sup>, Frederic Cotton<sup>c</sup>, Fleur Wolff<sup>c</sup>, Marjorie Beumier<sup>a</sup>, Daniel De Backer<sup>a</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>a</sup>, Fabio Silvio Taccone<sup>a,4</sup>

*International Journal of Antimicrobial Agents* 42 (2013) 422–428

Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review

Fekade Bruck Sime<sup>1,2</sup>, Michael S Roberts<sup>1,2,3</sup>, Sandra L Peake<sup>4</sup>, Jeffrey Lipman<sup>5,6</sup> and Jason A Roberts<sup>1,5,6,7\*</sup>

*Annals of Intensive Care* 2012, 2:35



**Une pharmacocinétique variable d'un patient à l'autre...**

**Vasoplégie, fuite capillaire hémomodilution...**

**Un volume de distribution élevé.**

**Une hypoalbuminémie**

**Une diminution/augmentation de la clairance...**

**Variabilité importante.**

**Risque de sous-dosage, échec...**

**Impossible de prédire les concentrations sans dosage!**

# La PK des Antibiotiques

## Antibiotiques hydrophiles

- $\beta$ -lactamines
  - Pénicillines
  - Céphalosporines
  - Carbapénèmes
- Aminosides
- Glycopeptides
- Autres antibiotiques
  - Polymyxines
  - Daptomycine...

Vd faible

Fixation protéique négligeable (sauf daptomycine)  
Excrétion majoritairement rénale


## Antibiotiques lipophiles

- Fluoroquinolones
- Macrolides
- Tétracyclines
- Autres antibiotiques
  - Linezolid
  - Métronidazole
  - Rifampicine...

Vd élevé

Fixation protéique plus importante  
Élimination mixte (métabolique et/ou excrétion rénale)

# Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury

Rachel F. Eyer & Bruce A. Mueller 

*Nature Reviews Nephrology* 7, 226–235 (2011) | [Cite this article](#)

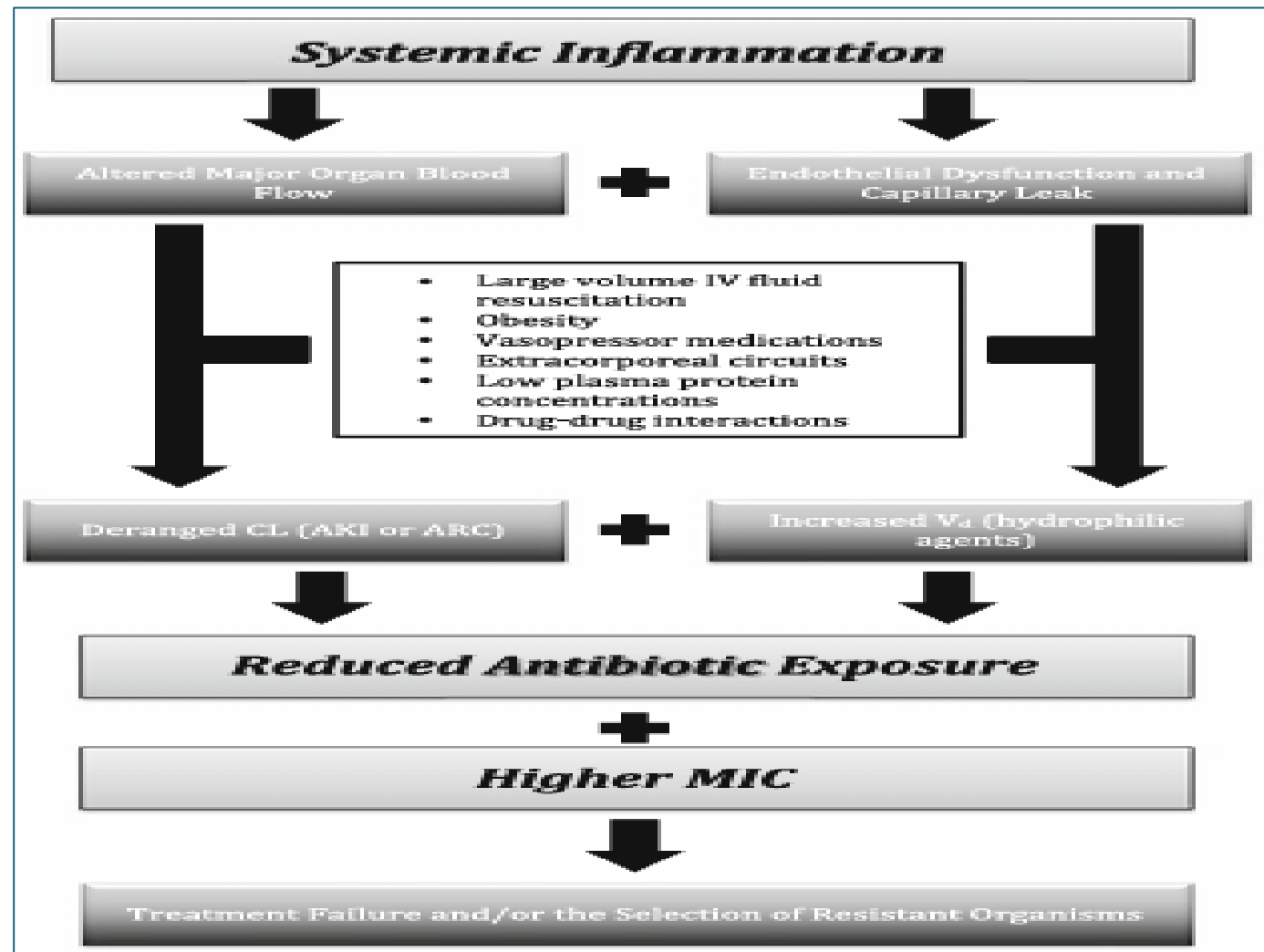
**Table 1** | Volume of distribution data from pharmacokinetic studies in adults

Antibiotic	Healthy volunteers (l/kg)	Patients with AKI receiving RRT (l/kg)
<i>Lipophilic drugs</i>		
Ciprofloxacin	1.98 <sup>76</sup>	1.60, <sup>77</sup> 1.65 <sup>78</sup>
Levofloxacin	0.96, <sup>79</sup> 1.13 <sup>80</sup>	1.02, <sup>81</sup> 1.51 <sup>82</sup>
<i>Hydrophilic drugs</i>		
Amikacin	0.18 <sup>83</sup>	0.44 <sup>84</sup>
Daptomycin	0.10 <sup>85</sup>	0.23 <sup>26</sup>
Meropenem	0.17, <sup>86</sup> 0.18, <sup>87</sup> 0.27 <sup>88</sup>	0.26, <sup>89</sup> 0.35, <sup>28</sup> 0.37 <sup>29</sup>
Piperacillin	0.15 <sup>90</sup>	0.14, <sup>91</sup> 0.18 <sup>92</sup>
Vancomycin	0.39, <sup>93</sup> 0.59, <sup>94</sup> 0.63 <sup>95</sup>	0.57, <sup>96</sup> 0.65 <sup>97</sup>

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; RRT, renal replacement therapy.

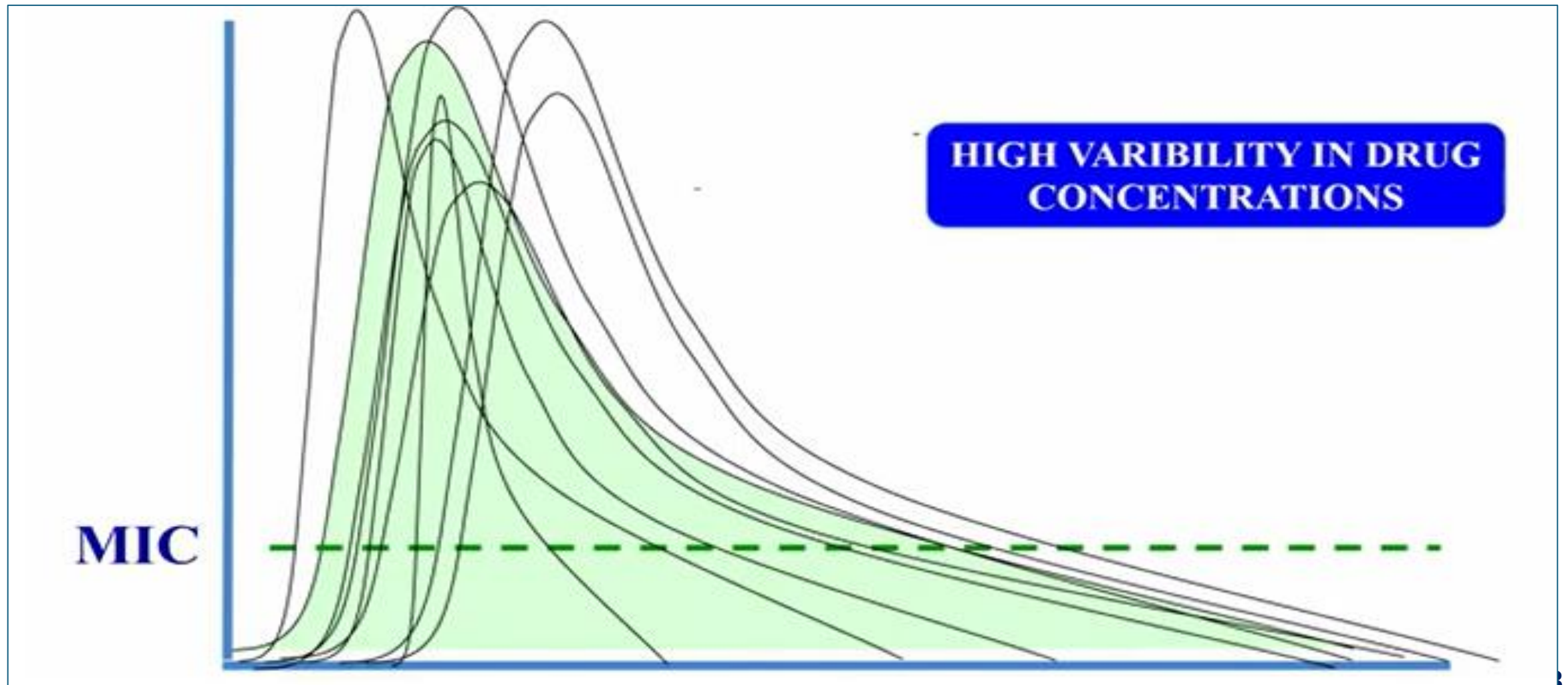
Andrew A. Udy  
Jason A. Roberts  
Jeffrey Lipman

## Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill



Andrew A. Udy  
Jason A. Roberts  
Jeffrey Lipman

## Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill

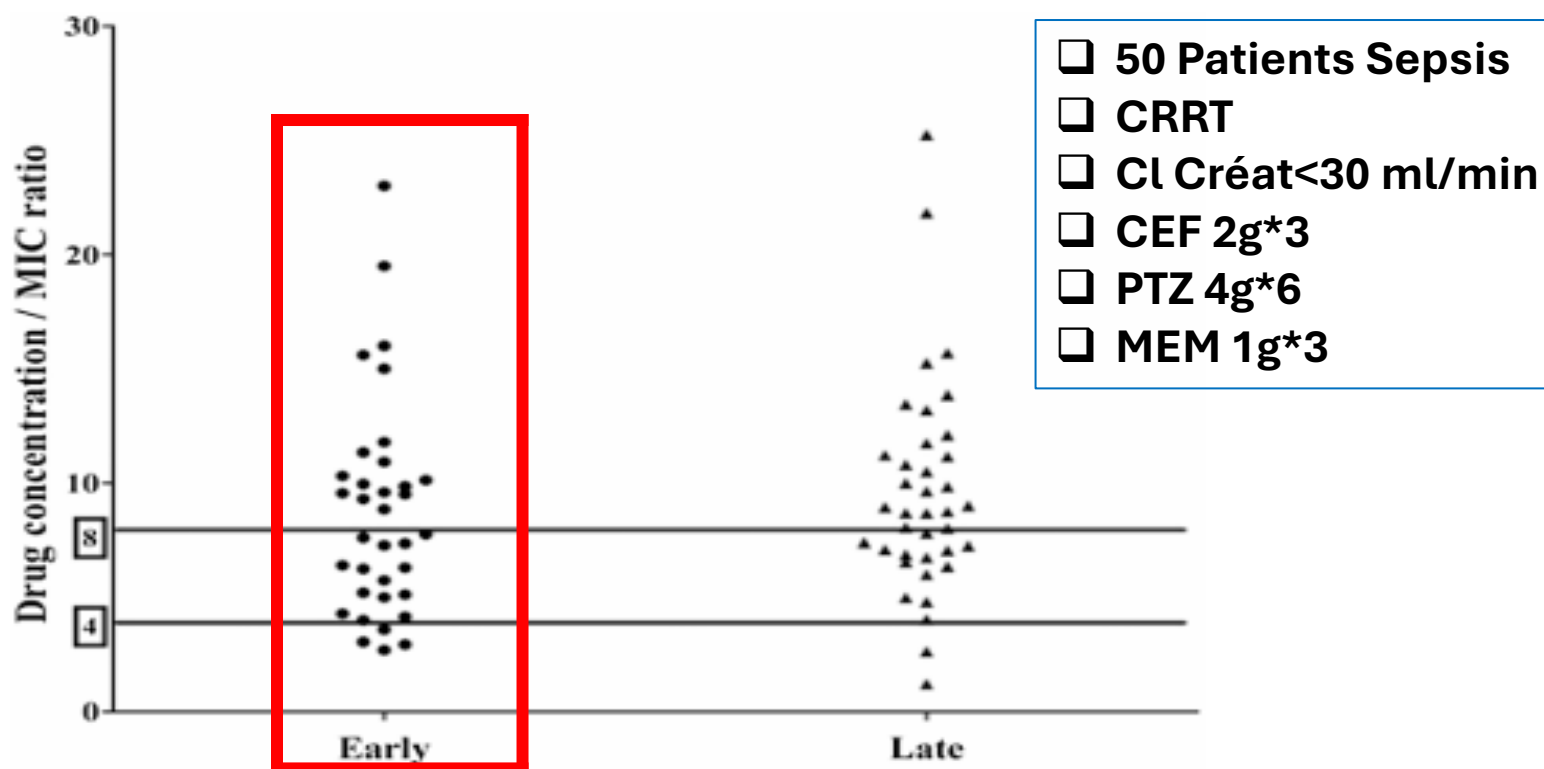


RESEARCH

Open Access

## $\beta$ -lactam antibiotic concentrations during continuous renal replacement therapy

Marjorie Beumier<sup>1</sup>, Giuseppe Stefano Casu<sup>1</sup>, Maya Hites<sup>2</sup>, Lucie Seyler<sup>2</sup>, Frederic Cotton<sup>3</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup>, Frédérique Jacobs<sup>2</sup> and Fabio Silvio Taccone<sup>1\*</sup>



**Figure 2** Distribution of the ratio between drug concentrations and the minimal inhibitory concentration (C/MIC) of *Pseudomonas aeruginosa*. Drug concentrations were considered at 40%, 50% and 70% for meropenem, piperacillin/tazobactam, and cephalosporin, respectively, and separated according to the early or late phase of therapy. Solid lines indicate a C/MIC of 4 and 8.

# La PK/PD en réanimation: surtout la phase précoce...

Taccone et al. *Critical Care* 2010, **14**:R126  
<http://ccforum.com/content/14/4/R126>



RESEARCH

Open Access

## Insufficient $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>, Thierry Dugernier<sup>3</sup>, Herbert Spapen<sup>4</sup>, Isabelle Delattre<sup>5</sup>, Xavier Wittebole<sup>2</sup>, Daniel De Backer<sup>1</sup>, Brice Layeux<sup>6</sup>, Pierre Wallemacq<sup>5</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup> and Frédérique Jacobs<sup>\*6</sup>



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactams in critically ill patients: proof of concept

Jason A. Roberts<sup>a,b,c,\*</sup>, Marta Ulldemolins<sup>a,d</sup>, Michael S. Roberts<sup>e,f</sup>, Brett McWhinney<sup>g</sup>, Jacobus Ungerer<sup>g</sup>, David L. Paterson<sup>h,i</sup>, Jeffrey Lipman<sup>a,c</sup>

Taccone et al. *Critical Care* 2010, **14**:R53  
<http://ccforum.com/content/14/2/R53>



RESEARCH

Open Access

## Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock



Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>, Herbert Spapen<sup>3</sup>, Thierry Dugernier<sup>4</sup>, Isabelle Delattre<sup>5</sup>, Brice Layeux<sup>6</sup>, Daniel De Backer<sup>1</sup>, Xavier Wittebole<sup>2</sup>, Pierre Wallemacq<sup>5</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup> and Frédérique Jacobs<sup>\*6</sup>

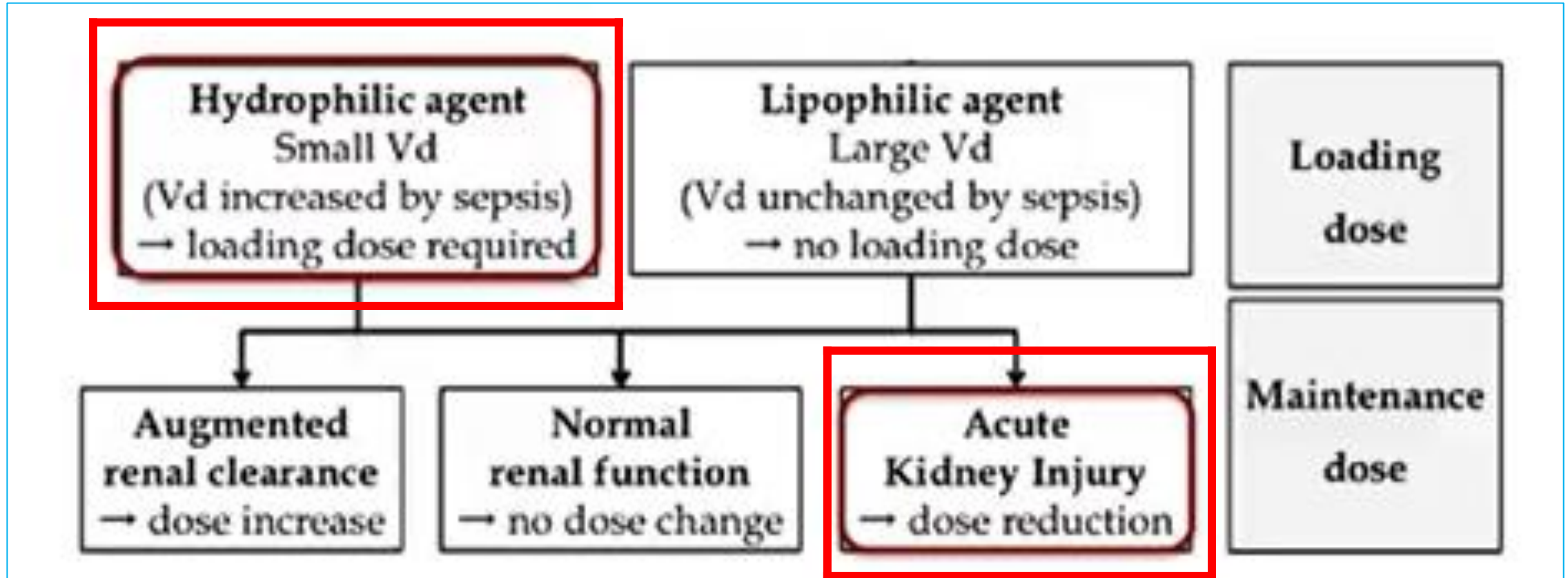


**Il faut augmenter les doses à la phase précoce pour améliorer le pronostic !**

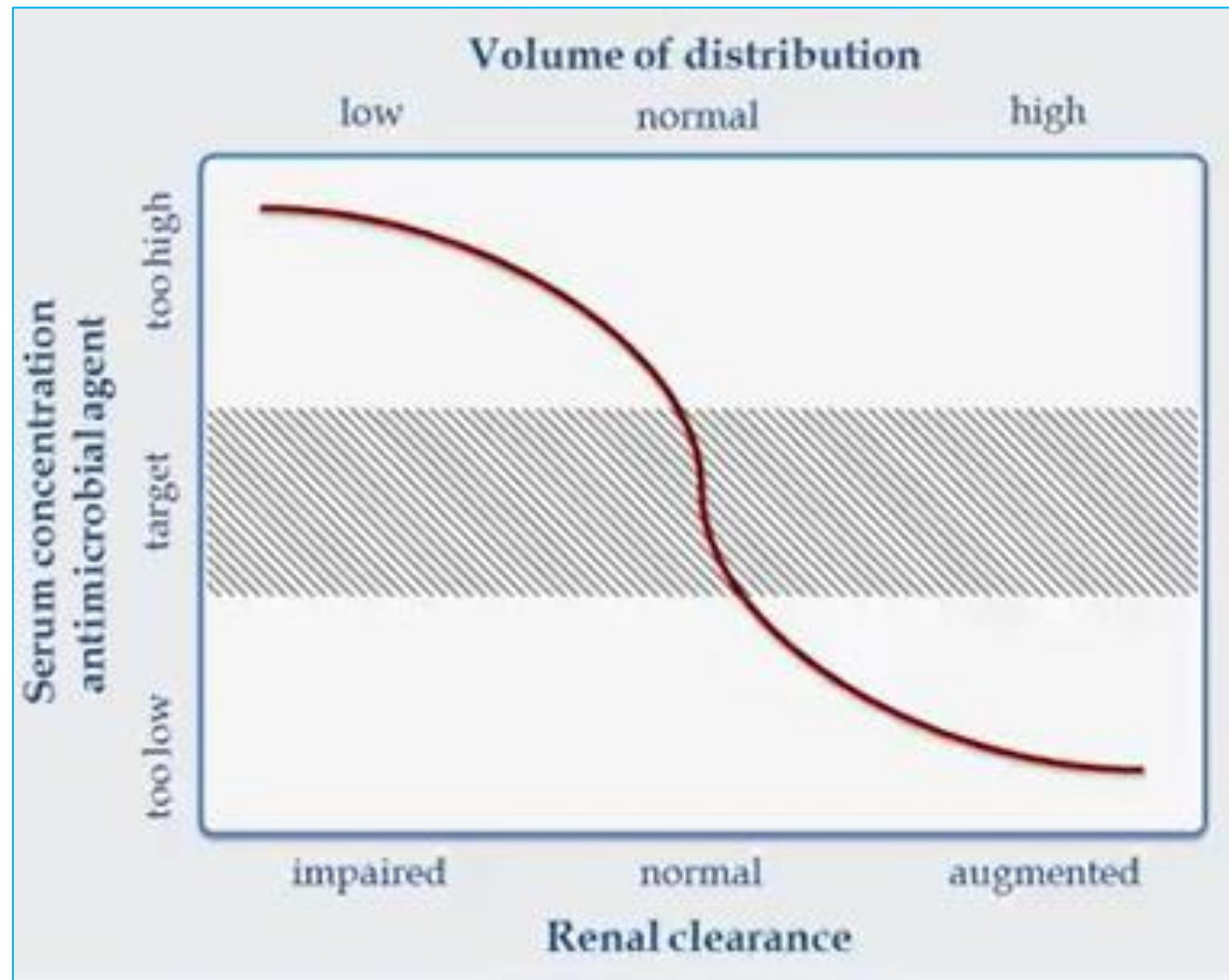
Clinical Outcomes

## The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary?

Stijn Blot<sup>a, b</sup>, Jeffrey Lipman<sup>b, c</sup>, Darren M. Roberts<sup>b, d</sup>, Jason A. Roberts<sup>b, c</sup>  



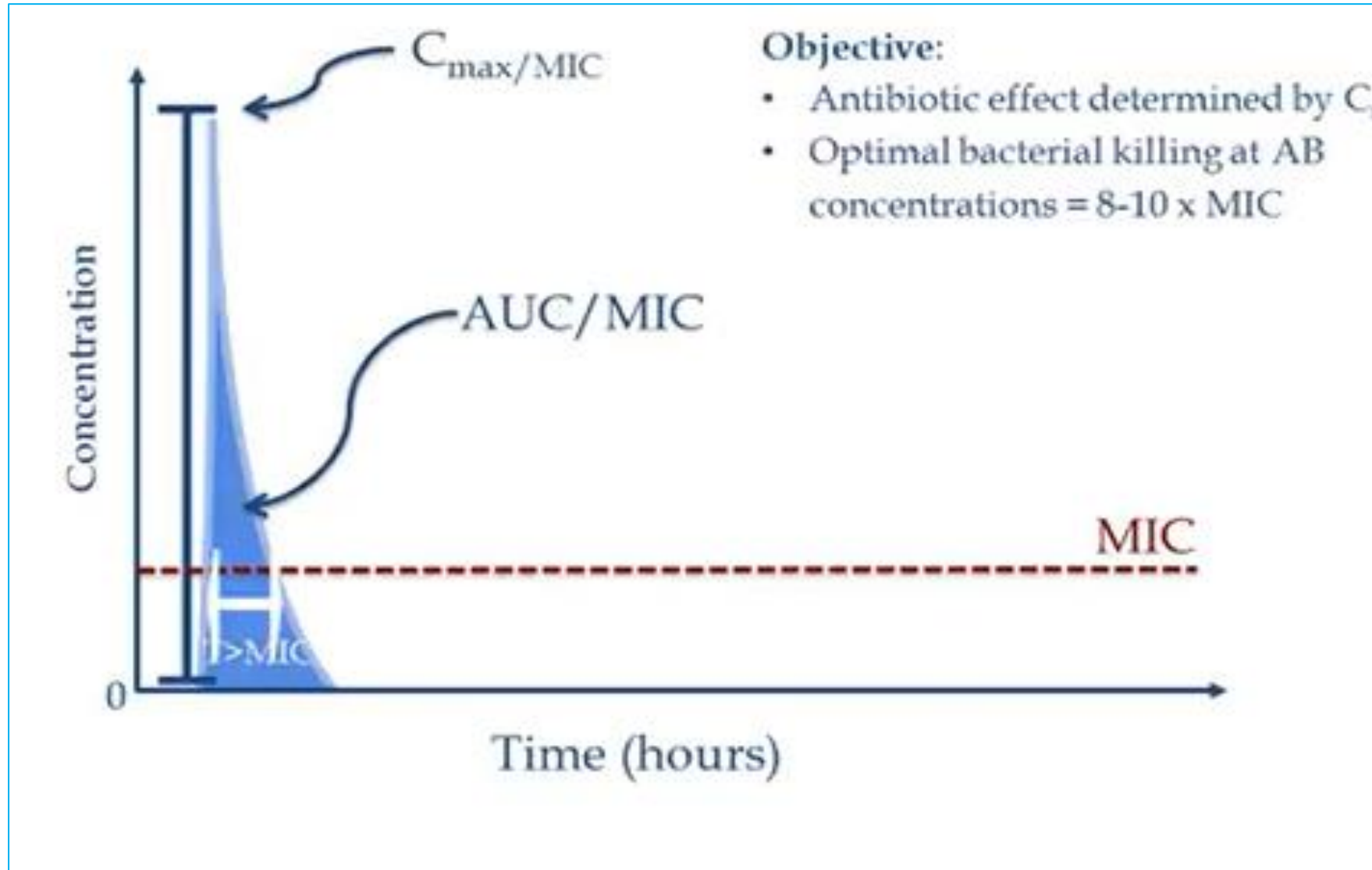
# Une balance entre sous et surdosage



# Plan

- Introduction- Rationnel
- Epidémiologie
- Principes généraux de prescription ATB- Variations PK/PD
- **Adaptation des ATB Concentration dépendants**
- Adaptation des ATB temps dépendants
- Considérations supplémentaires
- Récapitulatif- Conclusions

# Antibiotiques Concentration dépendants

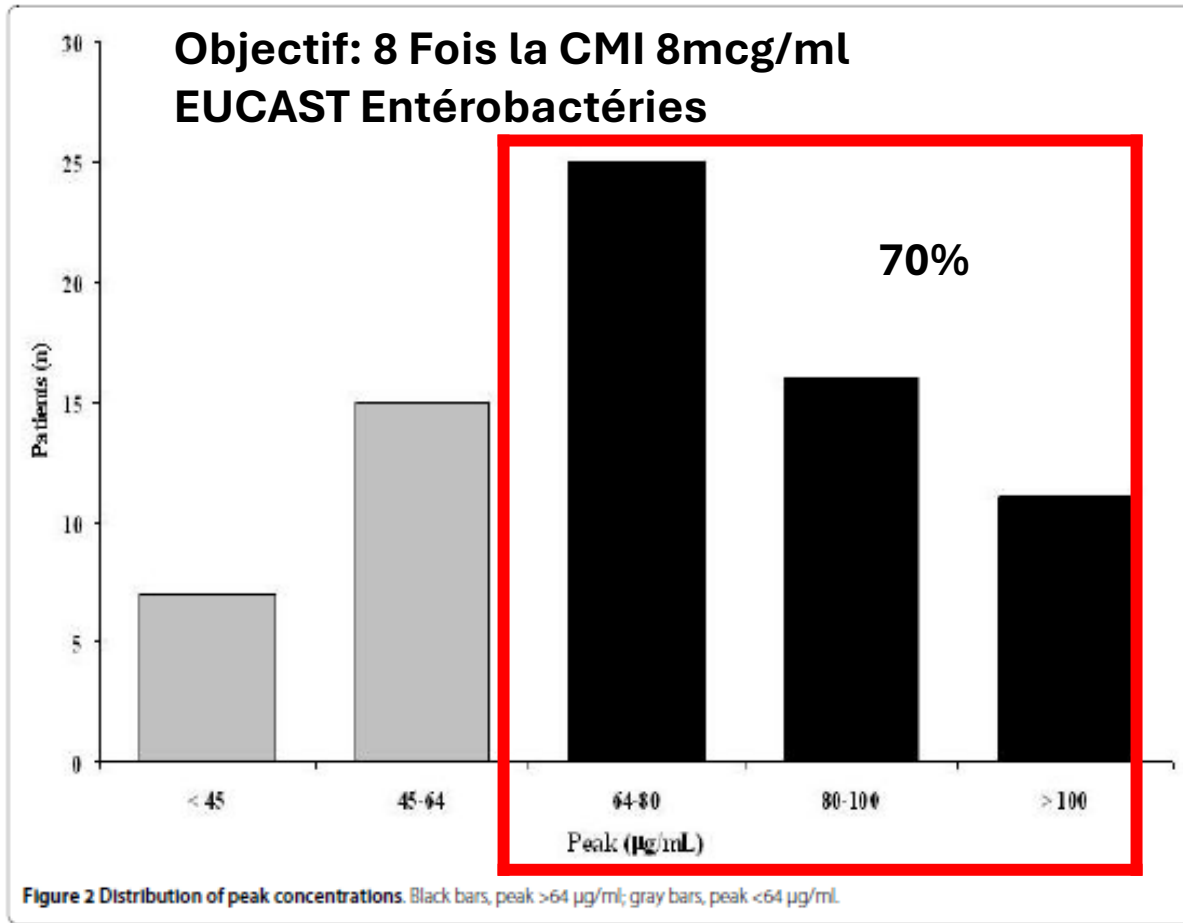


RESEARCH

Open Access

# Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock

Etude prospective multicentrique  
 74 patients  
 Sepsis BGN  
 25 Mg/kg Dose de charge



	All (n = 74)	CrCl <50 ml/min (n = 38)	CrCl >50 ml/min (n = 36)
$V_{d1}$ (central) (L)	0.23 (0.18-0.28)	0.23 (0.19-0.35)	0.22 (0.17-0.26)
$V_{d2}$ (peripheral) (L)	0.18 (0.11-0.23)	0.19 (0.12-0.29)	0.18 (0.11-0.23)
$V_{ss}$ (L/kg)	0.41 (0.29-0.51)	0.42 (0.31-0.54)	0.40 (0.28-0.49)
$t_{1/2}$ (hours)	4.6 (3.2-7.8)	7.6 (4.6-13.2)	3.3 (2.5-4.6) <sup>a</sup>
CL (ml/min/kg)	1.98 (1.28-3.54)	1.29 (0.84-2.01)	3.49 (1.94-5.04) <sup>a</sup>
AUC (mg × h/ml)	798 (478-1285)	1,177 (833-1961)	466 (368-763) <sup>a</sup>
$C_{max}$ (µg/ml)	91.7 (73.1-112.8)	91.0 (70.6-112.8)	92.3 (74.1-109.4)
Peak (µg/ml)	72.7 (61.7-90.2)	71.5 (57.3-86.3)	75.7 (63.1-92.9)
$C_{min}$ (µg/ml)	6.7 (2.1-15.4)	15.4 (8.0-21.4)	2.6 (1.3-6.0) <sup>a</sup>

# Aminosides

2022

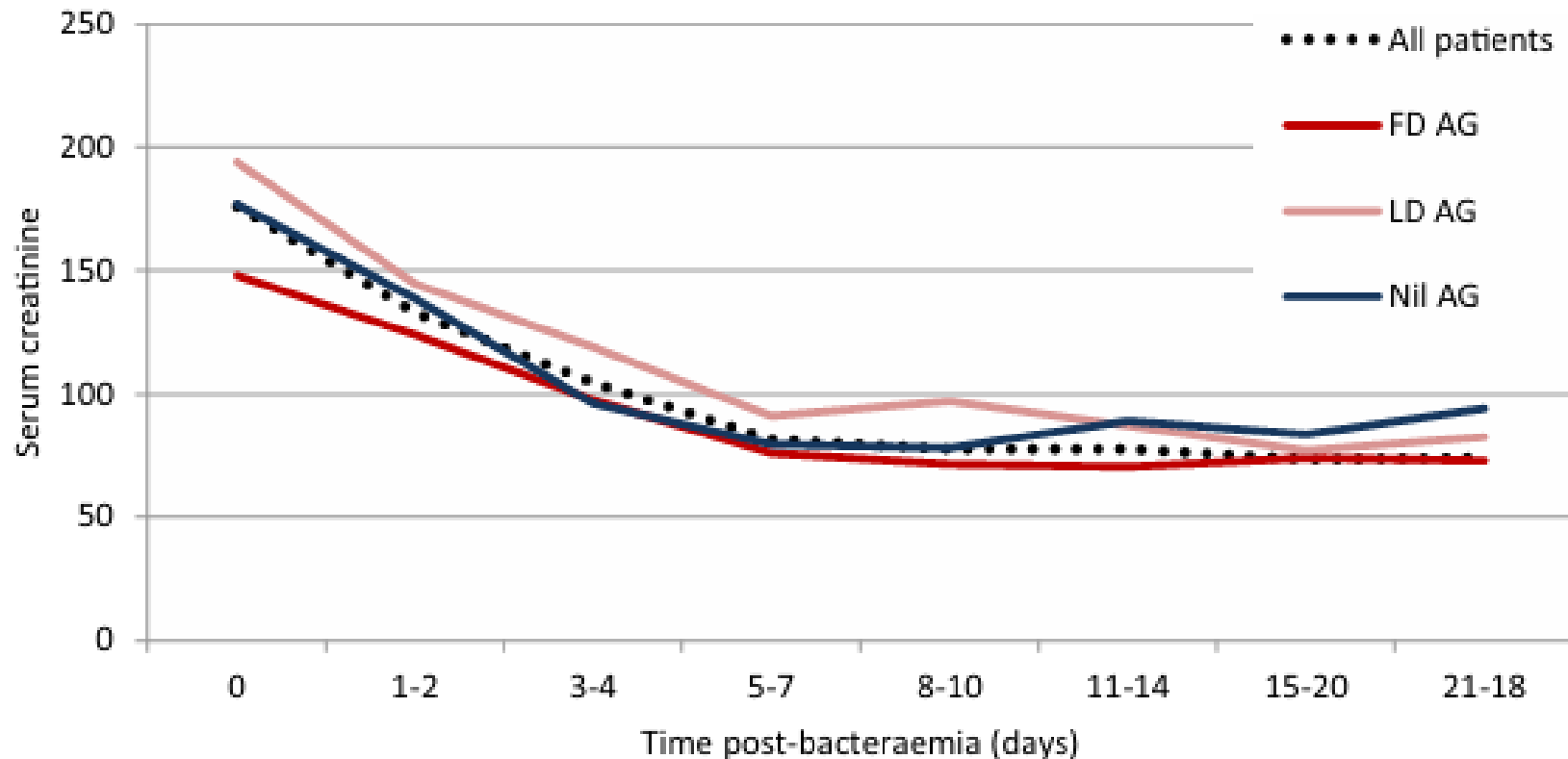
JAC-  
Antimicrobial  
Resistance

JAC Antimicrob Resist  
<https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac080>

## Optimization of antimicrobial dosing in patients with acute kidney injury: a single-centre observational study

Stephen Hughes<sup>1</sup>, Katie L. Heard<sup>1</sup>, Nabeela Mughal<sup>1,2,3</sup> and Luke S. P. Moore<sup>1,2,3\*</sup>

### Dans les premières 48 Heures



N=608 patients  
N=674 bactériémies à BGN  
IRA: 36%  
KDIGO 2: 12%  
KDIGO 3: 7%

Guérison de l'insuffisance rénale similaire entre les groupes faible et dose élevée bêtalactamines et aminosides:  
**5mg/Kg Vs 2,5 Gentamicine**  
**15mg/Kg Vs 7,5 Amikacine**

# Influence of Renal Replacement Modalities on Amikacin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy

2016

Claire Roger,<sup>a,b</sup> Steven C. Wallis,<sup>b</sup> Laurent Muller,<sup>a</sup> Gilbert Saissi,<sup>a</sup> Jeffrey Lipman,<sup>b,c,d</sup> Jean-Yves Lefrant,<sup>a</sup> Jason A. Roberts<sup>b,c,d,e</sup>

Modèle Monte Carlo de Simulation des objectifs de concentrations:  
 $C_{max}/C_{MI} \geq 8$   
 $C_{max} \geq 2,5 \text{ mg/l}$

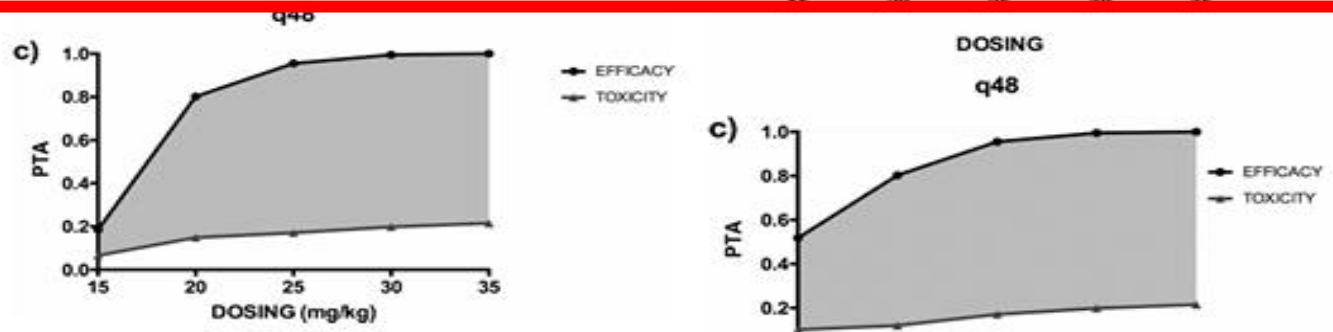
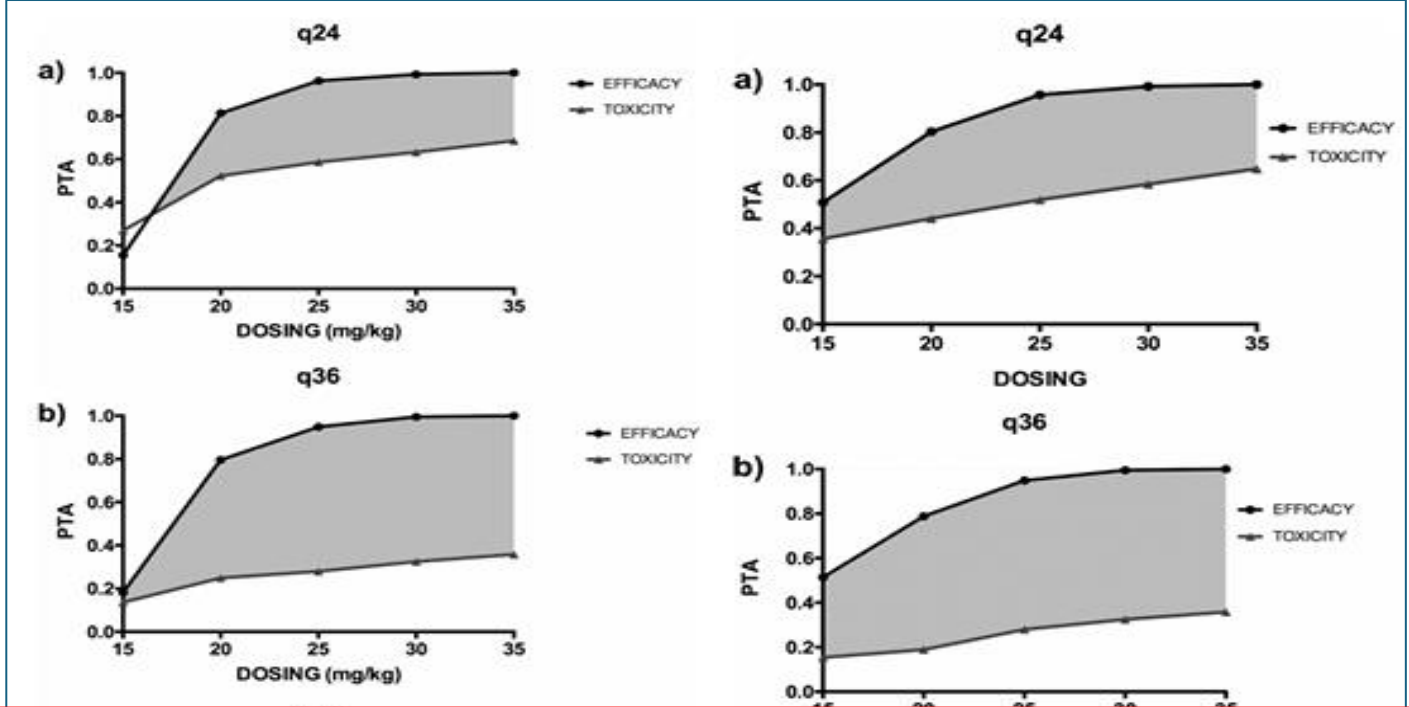


FIG 3 PTA of efficacy ( $C_{max}/MIC$  ratio  $\geq 8$ ) and toxicity ( $C_{min} \geq 2.5$  mg/liter at the end of the dosing interval) for a patient undergoing CVVH with a body weight of 80 kg with dosing every 24 h (q24) (a), 36 h (q36) (b), and 48 h (q48) (c) and targeting pathogens with an MIC of 4 mg/liter.

# Aminosides

- Dose complète unique d'aminosides dans les premières 48 heures pour éviter le sous-dosage....
- Il est préférable d'utiliser d'autres familles d'antibiotiques chez les insuffisants rénaux chaque fois que possible.
- En cas d'EERC, la clairance des aminosides est dépendante de l'adsorption par la membrane, du débit d'ultrafiltration et des modalités d'EERC (hémofiltration, hémodialyse ou hémodiafiltration).
- L'intervalle d'administration varie de 18 à 60 heures selon les modalités d'épuration.

**Trotman, R. L. et al Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving CRRT. CID 2005**

- Gentamicine à 6 mg/kg, toutes les 48 heures.
- Amikacine: 25 mg/kg toutes les 48h.
- **Dosages répétés des aminosides chez les patients sous EERC afin d'éviter les surdosages**

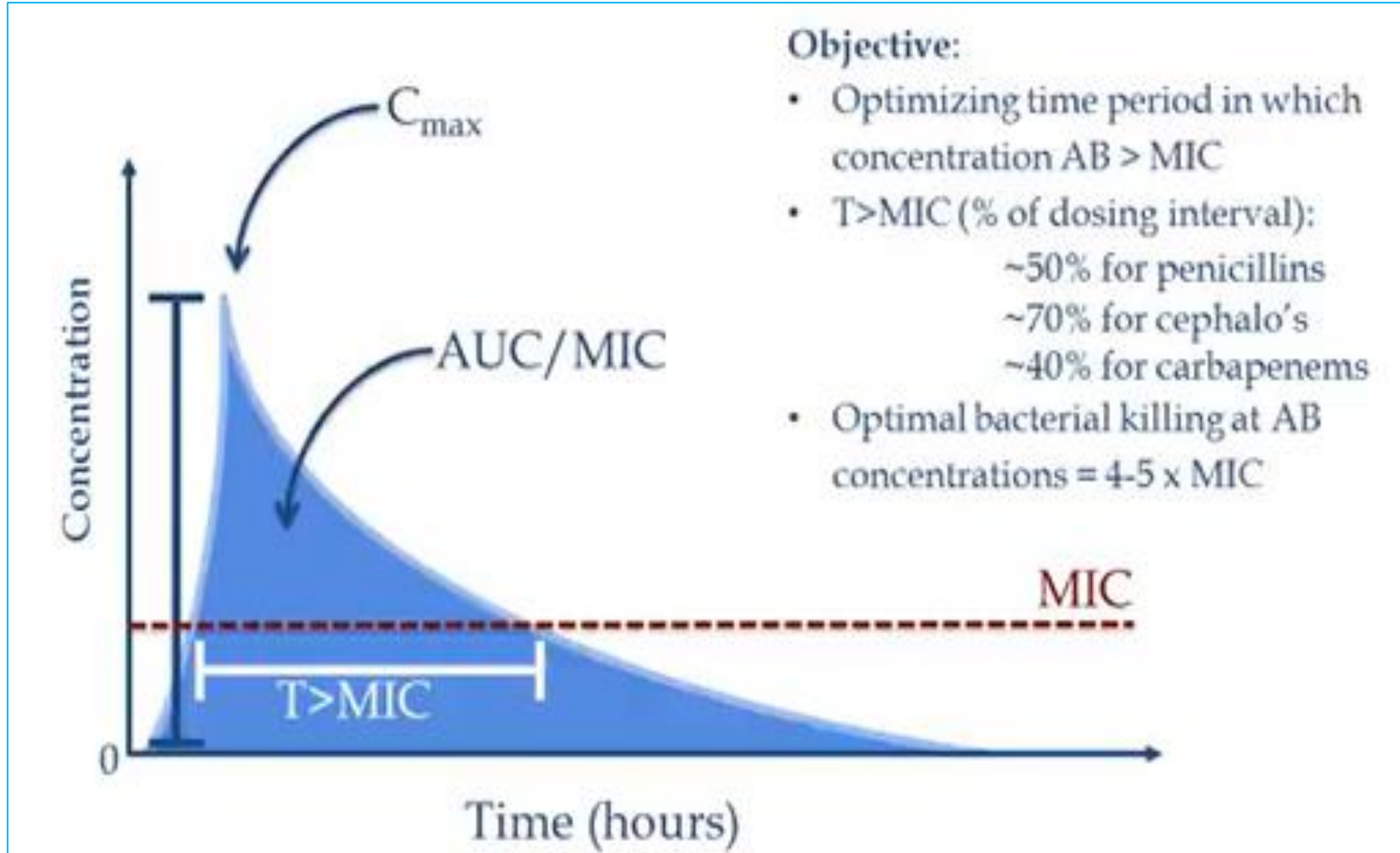
**Roberts, J. A. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2010**

**Roger, C. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2016**

# Plan

- Introduction- Rationnel
- Epidémiologie
- Principes généraux de prescription ATB- Variations PK/PD
- Adaptation des ATB Concentration dépendants
- **Adaptation des ATB temps dépendants**
- Considérations supplémentaires
- Récapitulatif- Conclusions

# Antibiotiques Temps dépendants



# Carbapénèmes: Méropénème

Taccone et al. *Critical Care* 2010, **14**:R126  
<http://ccforum.com/content/14/4/R126>



RESEARCH

Open Access

## Insufficient $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>, Thierry Dugernier<sup>3</sup>, Herbert Spapen<sup>4</sup>, Isabelle Delattre<sup>5</sup>, Xavier Wittebole<sup>2</sup>, Daniel De Backer<sup>1</sup>, Brice Layeux<sup>5</sup>, Pierre Wallemacq<sup>5</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup> and Frédérique Jacobs<sup>\*6</sup>

Etude prospective multicentrique  
Belge

Objectif de Concentration:  
T >4\* CMI selon EUCAST pour  
Pseudomonas.

**Table 3: Adequate concentrations of the four drugs, with regard to renal dysfunction**

	meropenem (n = 16)	ceftazidime (n = 18)	cefepime (n = 19)	piperacillin-tazobactam (n = 27)
<b>T &gt; 4 × MIC (%)</b>	57 (25-100)	45 (8-100)	34 (10-100)	33 (0-100)
<b>Adequate PK, n (%)</b>	12 (75)	5 (28)	3 (16)	12 (44)
CrCl <50 mL/min (%)	5/6 (83)	3/9 (33)	2/12 (17)	10/14 (71)
CrCl >50 mL/min (%)	7/10 (70)	2/9 (22)	1/7 (14)	2/13 (15) *

Data are expressed as counts (percentage) or median (range).

CrCl, creatinine clearance; MIC, minimal inhibitory concentration; PK, pharmacokinetic.

\* P = 0.03 (vs. CrCl < 50 mL/min).

**Les objectifs pharmacocinétiques ne sont pas atteints dans 25 à 84 % des cas lors de l'utilisation des  $\beta$ -lactamines sous EER!**

# Carbapénèmes : Méropénème

Taccone et al. *Critical Care* 2010, **14**:R126  
<http://ccforum.com/content/14/4/R126>



RESEARCH

Open Access

## Insufficient $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>, Thierry Dugernier<sup>3</sup>, Herbert Spapen<sup>4</sup>, Isabelle Delattre<sup>5</sup>, Xavier Wittebole<sup>2</sup>, Daniel De Backer<sup>1</sup>, Brice Layeux<sup>6</sup>, Pierre Wallemacq<sup>5</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup> and Frédérique Jacobs\*<sup>6</sup>

**Table 1.** Usual daily doses of antibiotics and dose adaptation to renal function.

CrCl	Daily Dose				
	> 80 mL/min	50-80 mL/min	10-50 mL/min	<10 mL/min	CRRT
CAZ	2g q8h	2g q12h	1g q12h	0.5g daily	2g q12h
CEF	2g q8h	2g q12h	1g q12h	0.5g daily	2g q12h
PIP	4g q6h	4g q6h	4g q8h	4g q12h	4g q8h
MERO	1g q8h	1g q12h	0.5g q12h	0.5g daily	1g q12h

# Janattul-Ain et al Critical Care Medicine 2014

**TABLE 2. The Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainments for Meropenem and Piperacillin**

References	RRT Type	Dose	% T <sub>&gt;MIC</sub>	
			MIC 2	MIC 4
Meropenem				
Thalhammer et al (17)	CVWH	1 g (single dose)	39.6	29.9
Krueger et al (18)	CVWHDF	1 g, 12 hourly	181.0	143.3
Meyer et al (19)	CVWHDF	1 g, 8 hourly	190.9	139.7
Meyer et al (19)	CVWHDF	1 g, 12 hourly	125.5	89.7
Tegeder et al (20)	CVWH	0.5 g, 8 hourly	476.7	366.7
Valtonen et al (21)	CVWH	1 g, 12 hourly	238.8	176.3
Valtonen et al (21)	CVWHDF	1 g, 12 hourly	173.3	126.6
Valtonen et al (21)	CVWHDF	1 g, 12 hourly	146.4	106.4
Ververs et al (22)	CVWH	0.5 g, 12 hourly	158.2	105.1
Giles et al (23)	CVWH/CVWHDF	1 g, 12 hourly	180.4	137.4
Robatel et al (24)	CVWHDF	1 g, 12 hourly	167.3	124.5
Krueger et al (25)	CVWH	0.5 g, 12 hourly	105.5	75.2
Isla et al (26)	CVWHDF	0.5 g, 6 hourly	157.9	95.9
Isla et al (26)	CVWH/CVWHDF	0.5 g, 6 hourly	148.8	103.3
Isla et al (26)	CVWH	2 g, 8 hourly	65.1	46.2
Langgartner et al (27)	CVWHDF	0.5 g (loading dose), 2 g 24 hourly	116.6	94.5
Bilgrami et al (28)	CVWH	1 g 8 hourly	230.6	176.6
Seyler et al (8)	CVWH/CVWHDF	1 g 12 hourly	145.9	109.3
Kielstein et al (29)	Extended daily dialysis	1 g (single dose)	192.3	130.6

**Objectif de concentration atteint dans 89% des cas**

# Carbapénèmes: Imipénème

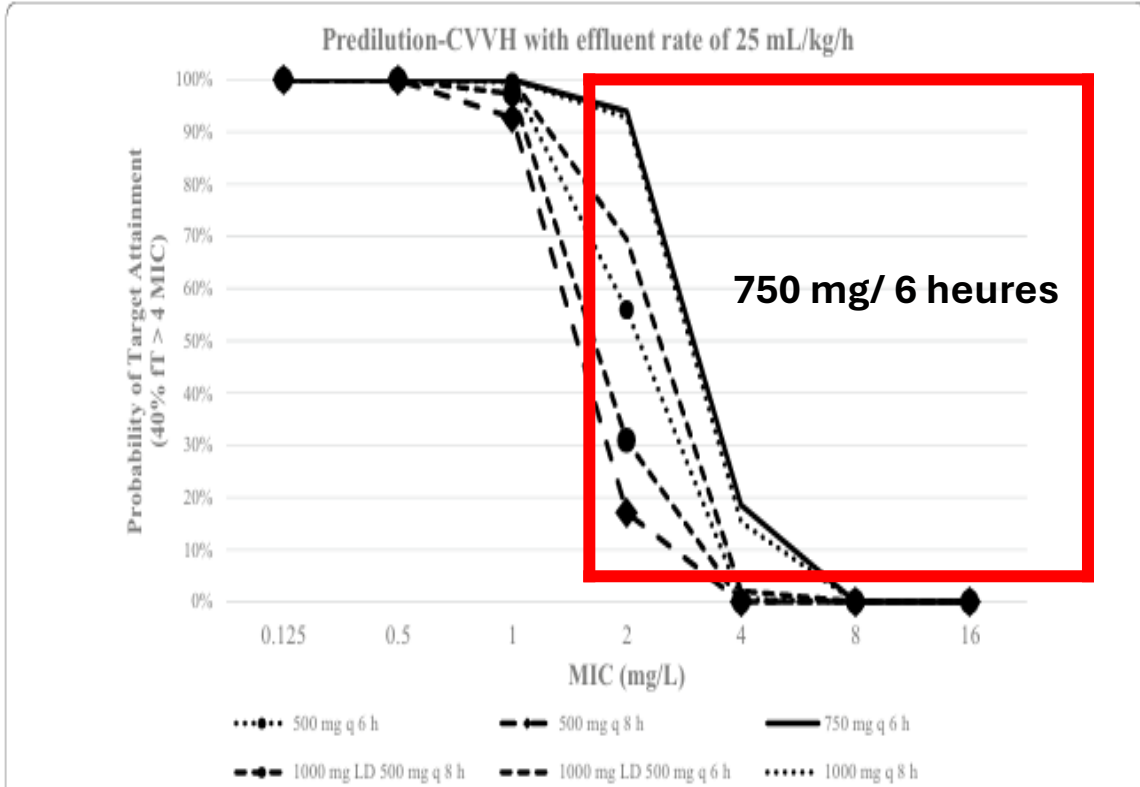
RESEARCH

Open Access



## Imipenem dosing recommendations for patients undergoing continuous renal replacement therapy: systematic review and Monte Carlo simulations

Dhakrit Rungkitwattanakul<sup>1</sup>, Taniya Charoensareerat<sup>2</sup>, Pathakorn Kerdnimit<sup>2</sup>, Nutsinee Kosumwisaisakul<sup>2</sup>, Piyakamol Teeranaew<sup>2</sup>, Apinya Boonpeng<sup>3</sup>, Sutthiporn Pattharachayakul<sup>4</sup>, Nattachai Srisawat<sup>5,6,7,8,9,10</sup> and Weerachai Chaijamorn<sup>2\*</sup>



**Fig. 3** PTA results of imipenem dosing regimens at different MICs in pre-dilution CVVH with 25 mL/kg/h effluent rates for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in virtual patients for the first 48 h

Clairance de la créatinine (mL/min)	SI DOSE QUOTIDIENNE TOTALE de 2 000 mg/jour	SI DOSE QUOTIDIENNE TOTALE de 3 000 mg/jour	SI DOSE QUOTIDIENNE TOTALE de 4 000 mg/jour
≥ 90 (normale)	500 toutes les 6 heures	1 000 toutes les 8 heures	1 000 toutes les 6 heures
<b>Réduction de la dose (mg) chez les patients présentant une insuffisance rénale</b>			
< 90 - ≥ 60	400 toutes les 6 heures	500 toutes les 6 heures	750 toutes les 8 heures
< 60 - ≥ 30	300 toutes les 6 heures	500 toutes les 8 heures	500 toutes les 6 heures
< 30 - ≥ 15	200 toutes les 6 heures	500 toutes les 12 heures	500 toutes les 12 heures

# Carbapénèmes

- L'administration continue du méropénème chez les patients sous EER continue n'a pas montré de supériorité en terme de pharmacocinétique par rapport aux injections fractionnées.
- Du fait de leurs paramètres pharmacocinétiques particuliers (effet post-antibiotiques importants, bactéricidie mixte) les pénèmes ne bénéficient pas comme les autres  $\beta$ -lactamines d'une administration continue.
- Il conviendra de diminuer les doses de méropénème à 1 g x 2 / jour et d'Imipenème à 500 mg x 3.

**Jamal, J.-A. et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. Int. J. Antimicrob. Agents 2015.**

# Pipéracilline- Tazobactam

References	RRT type	Dose*	% T <sub>&gt;MIC</sub>	
			MIC 8	MIC 16
Piperacillin				
van der Werf et al (32)	CVWH	4g, 8 hourly	315.0	241.2
Capellier et al (33)	CVWH	4g (first dose)	81.1	59.8
Capellier et al (33)	CVWH	4g, 8 hourly	341.3	281.3
Valtonen et al (34)	CVWH	4g, 12 hourly	226.6	162.5
Valtonen et al (34)	CVVHDF	4g, 12 hourly	184.5	128.7
Valtonen et al (34)	CVVHDF	4g, 12 hourly	171.1	120.3
Mueller et al (35)	CVVHD	4g, 12 hourly	164.4	128.5
Arzuaga et al (36)	CVWH	4g, 8 hourly	445.9	348.4
Arzuaga et al (36)	CVWH	4g, 8 hourly	221.6	169.1
Arzuaga et al (36)	CVWH	4g, 8 hourly	113.0	80.5
Seyler et al (8)	CVVH/CVVHDF	4g, 6 hourly	278.8	209.5
Bauer et al (37)	CVVHD/CVVHDF	3g, 8 hourly	395.4	275.4

**Objectif de concentration  
atteint dans 83% des cas**

**Janattul-Ain et al CCM 2014**

# Pipéracilline- Tazobactam

**Table 1** Clinical studies investigating piperacillin pharmacokinetics during continuous renal replacement therapy

Reference	Mode(s)	Settings	Dose employed	Recommendation
Asin-Prieto et al. [26]	CVVHF	BFR, 140–230 ml/min UFR, 1–2.15 l/h	4 g 4–8 hourly	Dosing dependent on residual renal function and target MIC $\geq 9$ g/day
Bauer et al. [33]	CVVHD CVVHDF	DR, 25 ml/kg/h TER, 35 ml/kg/h (1:1 UFR + DR)	2–3 g 6–12 hourly	
Seyler et al. [34]	CVVHDF or CVVHF	BFR, 150 $\pm$ 24 ml/min UFR, 22 $\pm$ 12 ml/kg/h DR, 23 $\pm$ 9 ml/kg/h	4 g 6 hourly	At least 4 g 6 hourly for first 48 h of therapy
Joos et al. [35]	CVVHF	BFR, 100 ml/min UFR, 13.2 $\pm$ 4.6 ml/min	1–4 g 4–12 hourly	Dose piperacillin alone intermittently
van der Werf et al. [36]	CVVHF	UFR, 25.9 $\pm$ 9.8 ml/min	4 g 8 hourly	
Capellier et al. [37]	CVVHF	BFR, 150 ml/min UFR, 646 $\pm$ 49 ml/h	4 g 8 hourly	4 g 12 hourly
Valtonen et al. [38]	CVVHF	BFR, 100 ml/min UFR, 0.8 l/h	4 g	4 g 8 hourly
	CVVHDF	BFR, 100 ml/min UFR, 0.8 l/h DR, 2 l/h		
Mueller et al. [39]	CVVHD	BFR, 150 ml/min DR, 1.5 l/h UFR, 80–200 ml/h	2–4 g 8–24 hourly	4 g 12 hourly or 2 g 8 hourly
Arzuaga et al. [40]	CVVHF	BFR, 150–220 ml/min UFR, 27.1 $\pm$ 7.8 ml/min	4 g 6–8 hourly	Dosing dependent on residual renal function

*BFR* blood flow rate, *CVVHD* continuous veno-venous haemodialysis, *CVVHDF* continuous veno-venous haemodiafiltration, *CVVHF* continuous veno-venous haemofiltration, *DR* dialysis rate, *MIC* minimum inhibitory concentration, *TER* total effluent rate, *UFR* ultrafiltration rate

# Pipéracilline- Tazobactam

Taccone et al. *Critical Care* 2010, **14**:R126  
<http://ccforum.com/content/14/4/R126>



RESEARCH

Open Access

## Insufficient $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>, Thierry Dugernier<sup>3</sup>, Herbert Spapen<sup>4</sup>, Isabelle Delattre<sup>5</sup>, Xavier Wittebole<sup>2</sup>, Daniel De Backer<sup>1</sup>, Brice Layeux<sup>6</sup>, Pierre Wallemacq<sup>5</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup> and Frédérique Jacobs\*<sup>6</sup>

**Table 1.** Usual daily doses of antibiotics and dose adaptation to renal function.

CrCl	Daily Dose				
	> 80 mL/min	50-80 mL/min	10-50 mL/min	<10 mL/min	CRRT
CAZ	2g q8h	2g q12h	1g q12h	0.5g daily	2g q12h
CEF	2g q8h	2g q12h	1g q12h	0.5g daily	2g q12h
<b>PIP</b>	<b>4g q6h</b>	<b>4g q6h</b>	<b>4g q8h</b>	<b>4g q12h</b>	<b>4g q8h</b>
MERO	1g q8h	1g q12h	0.5g q12h	0.5g daily	1g q12h

# Pipéracilline- Tazobactam

- **Dose de charge de 4 g en 30 min puis 4 g x 3 (ou 4) par jour en perfusion de 4h.**
- L'association Piperacilline-Tazobactam est très utilisée en réanimation pour son large spectre et son activité anti pyocyanique.
- Son administration par injection prolongée a prouvé une efficacité supérieure à l'injection intermittente.

**Lodise, T. P et al Clin. Infect. Dis. 44, 357–363 (2007)**

- Au cours de l'EERC, près d'un tiers des patients sont sous-dosés en cas d'utilisation de pipéracilline et d'inhibiteur de  $\beta$ -lactamase.
- Il ne convient donc pas de modifier la posologie mais plutôt son mode d'administration.
- Dans une étude observationnelle, **l'administration quotidienne continue de 12g à 16g/24h** permettait d'atteindre des objectifs de concentration au-dessus de la CMI pendant 100% du temps

**Jamal, J.-A. et al. Int. J. Antimicrob. Agents 2015**

# Vancomycine



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

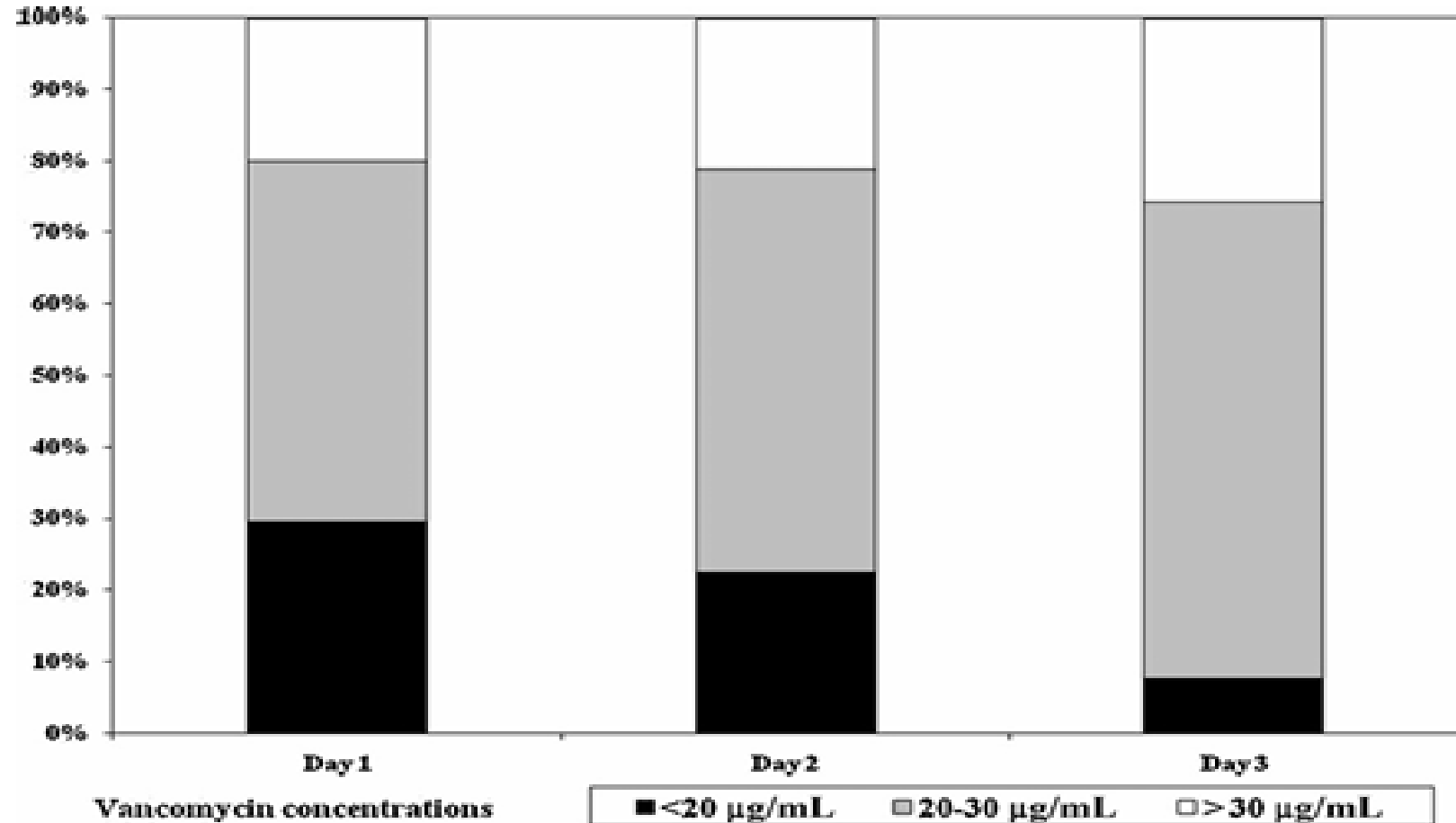
journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Continuous infusion of vancomycin in septic patients receiving continuous renal replacement therapy

Cecilia Covajes<sup>a</sup>, Sabino Scolletta<sup>a</sup>, Laura Penaccini<sup>a</sup>, Eva Ocampos-Martinez<sup>a</sup>, Ali Abdelhadii<sup>a</sup>, Marjorie Beumier<sup>a</sup>, Frédérique Jacobs<sup>b</sup>, Daniel de Backer<sup>a</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>a</sup>, Fabio Silvio Taccone<sup>a,\*</sup>

**Dose de charge**  
**16,4 mg/Kg**  
**Puis 23 mg/kg/jour**



# Vancomycine



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

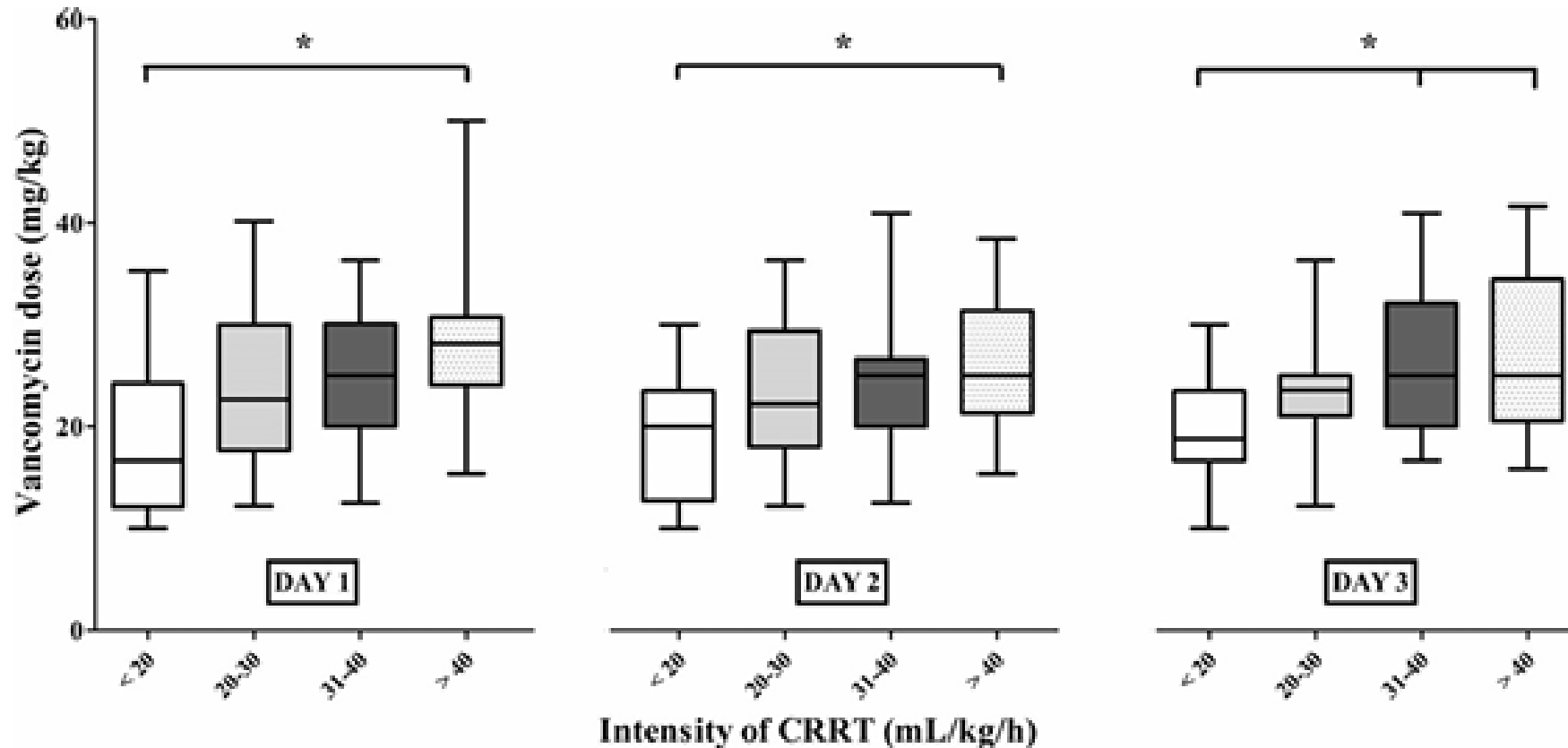
International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Continuous infusion of vancomycin in septic patients receiving continuous renal replacement therapy

Cecilia Covajes<sup>a</sup>, Sabino Scolletta<sup>a</sup>, Laura Penaccini<sup>a</sup>, Eva Ocampos-Martinez<sup>a</sup>, Ali Abdelhadii<sup>a</sup>, Marjorie Beumier<sup>a</sup>, Frédérique Jacobs<sup>b</sup>, Daniel de Backer<sup>a</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>a</sup>, Fabio Silvio Taccone<sup>a,\*</sup>



# CRRT et Vancomycine

**TABLE 3. The Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainments for Vancomycin**

References	Renal Replacement Therapy Type	Dose	AUC <sub>0-24</sub> /MIC		
			MIC 1	MIC 1.5	MIC 2
DeI Dot et al (40)	Continuous venovenous hemodiafiltration	0.75 g, 12 hourly	525.0	350.0	262.5
Petejova et al (42)	CVVH	1 g (first dose), 1 g 12 hourly	347.4	231.6	173.7
Beumier et al (43)	CVVH	35 mg/kg (loading), then 14 mg/kg 24 hourly	652.0	434.7	326.0
Petejova et al (45)	EDD	~ 11 mg/kg	324.0	216.0	162.0
Petejova et al (45)	EDD	~ 11 mg/kg	555.5	370.3	277.8

AUC<sub>0-24</sub> = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours, MIC = minimum inhibitory concentration (mg/L), CVVH = continuous venovenous hemofiltration, EDD = extended daily dialysis.



ORIGINAL ARTICLE

Use of vancomycin and acute kidney injury in critically ill patients with sepsis or septic shock: A retrospective observational cohort study

D. González-Delgado<sup>a</sup>, M. Vives<sup>a,b,\*</sup>, P. Monedero<sup>a</sup>, A. Aldaz<sup>c</sup>



**Etude rétrospective Espagnole (2025)**  
**106 Patients**  
**IRA: 28/106 26%**

Vancomycine

Table 2 Pharmacological characteristics.

	Total (n = 106)	AKI (n = 28)	No AKI (n = 78)
AUC <sub>0-24</sub> /MIC			
AUC <sub>0-24</sub> /MIC			
<401	20 (19%)	5 (18%)	15 (19%)
401-500	56 (53%)	16 (57%)	40 (51%)
501-600	26 (25%)	7 (25%)	19 (24%)
>600	4 (4%)	-	4 (5%)
Vancomycin (MIC or trough concentration)			
0-10	41 (39%)	10 (36%)	31 (40%)
11-14	34 (32%)	9 (32%)	25 (32%)
15-18	24 (22%)	6 (21%)	18 (24%)
19-22	4 (4%)	2 (7%)	2 (2%)
>22	3 (3%)	1 (4%)	2 (2%)

Abbreviations: AKI: acute kidney injury; AUC/MIC: Area under the curve/minimum inhibitory concentration.

Table 5 Adjusted multivariate logistic regression analysis for AKI.

	Odds ratio	95% CI	P value
AKI			
Age	0.96	0.85-1.08	0.57
Sex	0.11	0,001-6.86	0.53
Vancomycin trough levels	0.9	0.75-1.07	0.23
Vancomycin AUC <sub>0-24</sub> /MIC	1	0.99-1	0.95
Vasopressors	0.85	0.083-8.7	0.89
Liver disease	3.48	1.19-10.13	0.02

# Vancomycine

- **Vancomycine : Dose de charge de 20 mg/ kg en 1H puis 30 à 40 mg /kg/j IVSE**
- **Teicoplanine : 12 mg/kg/j pendant 24 h puis 6 mg/kg/j\***
  
- **Vancomycine si IR :**
  - Bactéricidie lente sans effet post –antibiotique.
  - IR non dialysés: Réduire la dose à 15 mg/kg, Résiduelle à 30h puis renouveler si Conc <15 mg/L.
  - Éliminée par HF et HDF donc dose de charge de 15-20 mg/kg.
  - Dose EERC adaptée, car les hauts débits d'HF entraînent des taux de vancomycine insuffisants.
  - Dose d'entretien de 1 à 1,5 g/24h en perfusion continue, avec surveillance rapprochée de la concentration de plateau (objectif 20 à 30 mg/L)
  
- **Linézolide:** 600 mg\*2/j, métabolisme hépatique (2/3), pas d'adaptation en cas EERC.

Jamal, J.-A et al. .Crit. Care Med. 42, 1640–50 (2014).

Bao P et Front. Pharmacol 2024

# Céfépime

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2003, p. 1853–1861  
 0066-4804/03/\$08.00+0 DOI: 10.1128/AAC.47.6.1853–1861.2003  
 Copyright © 2003, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 47, No. 6

AAC 2003

## Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime in Patients with Various Degrees of Renal Function

Vincent H. Tam,<sup>1,2†</sup> Peggy S. McKinnon,<sup>1,3</sup> Ronda L. Akins,<sup>1,3‡</sup> George L. Drusano,<sup>2</sup>  
 and Michael J. Rybak<sup>1,3,4\*</sup>

Posologie usuelle selon l'indication et la population (adulte et pédiatrique)	Posologie adaptée selon l'insuffisance rénale			
	Clairance à la créatinine (ml/min) :			
	50 - 30	29 - 11	≤ 10	Hémodialyse
1 g, 2 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	500 mg, 1 fois par jour	250 mg, 1 fois par jour	dose de charge: 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
2 g, 2 fois par jour	2 g, 1 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	500 mg, 1 fois par jour	dose de charge: 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
2 g, 3 fois par jour	1 g, 3 fois par jour	1 g, 2 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	dose de charge: 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
50 mg/kg 3 fois par jour	25 mg/kg 3 fois par jour	25 mg/kg 2 fois par jour	25 mg/kg 1 fois par jour	

\*Les jours de dialyse, une dose doit être administrée après la séance de dialyse. Dans la mesure du possible, le céfépime doit être administré à la même heure chaque jour.

# Céphalosporines

## **Céfépime :**

- La forte neurotoxicité du céfépime à des concentrations  $>$  à 20 mg/L nécessite une adaptation précise au cours de l'IRA et de l'EERC.
- La dose de 2g/24H (1g/6-12 H!) semble être suffisante en cas d'EER continue (à augmenter à 4g/24h si CMI  $>$  8 mg /L)

## **Céftazidime :**

- Éliminée à 90% sous forme non métabolisée par le rein.
- Pour atteindre des concentrations de 30 à 40 mg/L sous EER, un bolus de 2 g en 30 minutes suivi d'une perfusion continue de 3g/24h semble le plus approprié.

## **Ceftriaxone :**

- Du fait de sa forte liaison protéique ( $>$ 90%), de son élimination biliaire et de sa  $t_{1/2}$  vie plasmatique longue (8 heures), la ceftriaxone ne nécessite aucune adaptation posologique chez les patients de réanimation sous EERC.

**Trotman, R. L. et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients CRRT. Clin. Infect. Dis 2005**

# ATB lipophiles avec large Vd

## **Ciprofloxacin :**

- ATB concentration-dépendant, lipophile. Plusieurs études pharmacocinétiques suggèrent qu'une dose quotidienne totale de 1200 mg (400 mg /8h) est nécessaire chez les patients ayant une bonne fonction rénale pour atteindre les objectifs PK / PD.
- Les doses sous-thérapeutiques en FQ à éviter afin de ne pas provoquer l'apparition de résistances, très fréquentes.
- Clairance mixte rénale et hépatique
- Augmentation 50% mais grande variabilité AUC si insuffisance rénale
- 400- 400mg\*2/24 heures
- Pas d'adaptation en cas d'EERC

**Roger, C. et al. Comparison of equal doses of continuous VV HF and HDF on ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients. J. Antimicrob. Chemother. 2016**

## **Tigécycline :**

- Lipophile, large Vd, clairance réduite de 20%, augmentation AUC de 30%.
- Aucun ajustement.

**Korth-Bradley et al. Tigecycline pharmacokinetics in subjects with various degrees of renal function. J Clin Pharmacol 2012**

# Et les nouveaux Antibiotiques?



2022



Review

## Drug Regimens of Novel Antibiotics in Critically Ill Patients with Varying Renal Functions: A Rapid Review

Julie Gorham<sup>1,\*†</sup>, Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup> and Maya Hites<sup>2</sup>

### Ceftazidime- Avibactam: Espacement

CEF-AVI

2000/500 mg q8h\*

CrCL 30-49 mL/min: 1000/250 mg q8h  
 CrCL 16-30 mL/min: 1000/250 mg q12h  
 CrCL 6-15 mL/min: 1000/250 mg q24h  
 CrCL <6 mL/min: 1000/250 mg q48h  
 CRRT: 1000/250 mg q8h

Méropénème- Varborbactam

MER-VAB

1000/1000 mg q8h\*\*

CrCL 20-39 mL/min: 1000/1000 mg q8h  
 CrCL 10-19 mL/min: 1000/1000 mg q12h  
 CrCL <10 mL/min: 500/500 mg q12h  
 CRRT: 1000/1000 mg q8h

Imipenème- Relebactam

IMI-REL

500/250 mg q6h

CrCL 60-89 mL/min: 400/200 mg q6h  
 CrCL 30-59 mL/min: 300/150 mg q6h  
 CrCL <15-29 mL/min: 200/100 mg q6h  
 CrCL <15 mL/min without IHD: should not be given  
 IHD: 200/100 mg q6h  
 CRRT: 200/100 mg q6h

Ceftolozane-Tazobactam

CEF-TAZ

2000/1000 mg q8h

CrCL 30-50 mL/min: 500/250 mg q8h \*\*\*  
 CrCL 15-29 mL/min: 250/125 mg q8h \*\*\*  
 CrCL <15 mL/min/IHD: LD 500/250 mg + 100/50 mg q24h\*\*\*  
 CRRT: 500/250 mg q8h \*\*\*

Cefiderocol

CEFI

2000 mg q6h\*\*

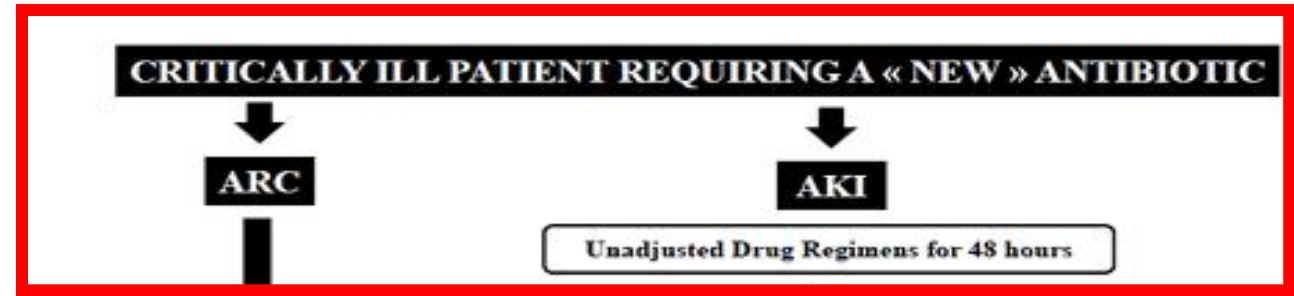
CrCL 30-60 mL/min: 1500 mg q8h  
 CrCL 15-29 mL/min: 1000 mg q8h  
 CrCL <15 mL/min/IHD: 750 mg q12h  
 CRRT: 1000-1500 mg q12h

Eravacycline

ERAV

No Dose Adjustment (1.0 to 1.5 mg/Kg divided in two daily administrations)

Baisse doses



# Plan

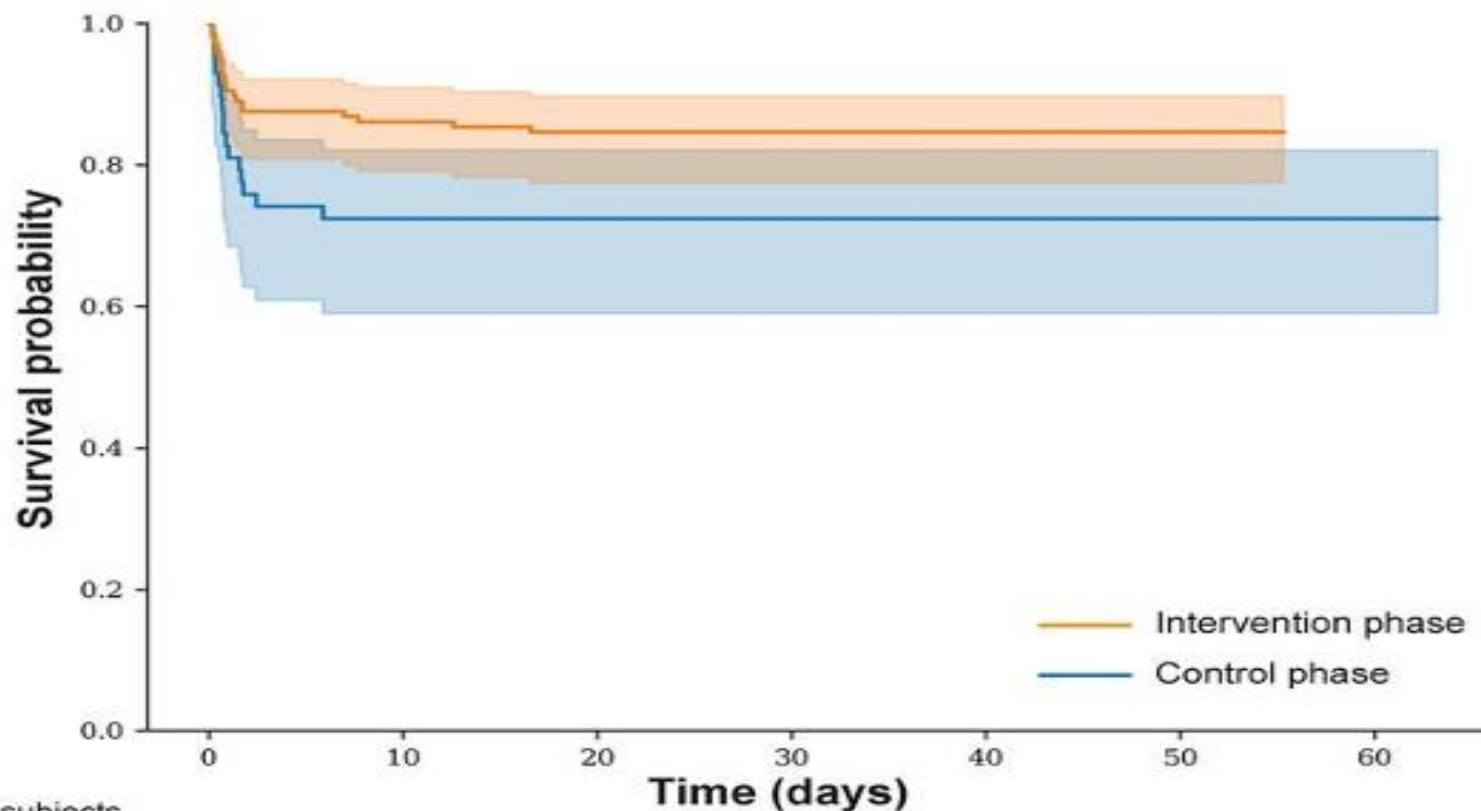
- Introduction- Rationnel
- Epidémiologie
- Principes généraux de prescription ATB- Variations PK/PD
- Adaptation des ATB Concentration dépendants
- Adaptation des ATB temps dépendants
- **Considérations supplémentaires**
- **Récapitulatif- Conclusions**



Coordinateur du groupe collaboratif AMS  
Pr. M. FERJANI  
Hôpital Militaire Principal de Tunis

Groupe collaboratif AMS

## A multifaceted strategy to optimize pharmacokinetics of antimicrobial therapy in patients with hospital-acquired infections—a monocentre quality improvement project



17,9% décès J90

27,6% décès J90

P=0.16

RR 0.71, 95%CI 0.46–1.16

Number of subjects			
Control phase	58	42	
Intervention phase	140	118	116

# TAKE HOME MESSAGES

- ✓ **La réanimation influence fortement la pharmacologie des antibiotiques**
- ✓ **L'insuffisance rénale et les techniques de suppléances rénales constituent un facteur supplémentaire de variation**
- ✓ **Nombreuses situations de surdosage (25%) et encore plus de sous-dosage (50%)**
- ✓ **Maintenir une dose de charge élevée ATB hydrophiles**
- ✓ **ATB Concentration dépendants: augmenter l'intervalle d'administration**
- ✓ **ATB Temps dépendants: diminuer les doses (MEM) , administration continue (PZP, Vanco)**
- ✓ **Importance des dosages surtout si CMI élevées**
- ✓ **Pas assez de données dans la littérature sur des séries conséquentes et standardisées: Therapeutic Drug Monitoring TDM**



R.I.P



---

---

**MERCI POUR VOTRE  
ATTENTION**