


Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

Joel M. Dulhunty,¹ Jason A. Roberts,¹ Joshua S. Davis,² Steven A. R. Webb,³ Rinaldo Bellomo,⁴ Charles Gomersall,⁵ Charudatt Shirwadkar,⁶ Glenn M. Eastwood,⁴ John Myburgh,⁷ David L. Paterson,⁸ and Jeffrey Lipman¹

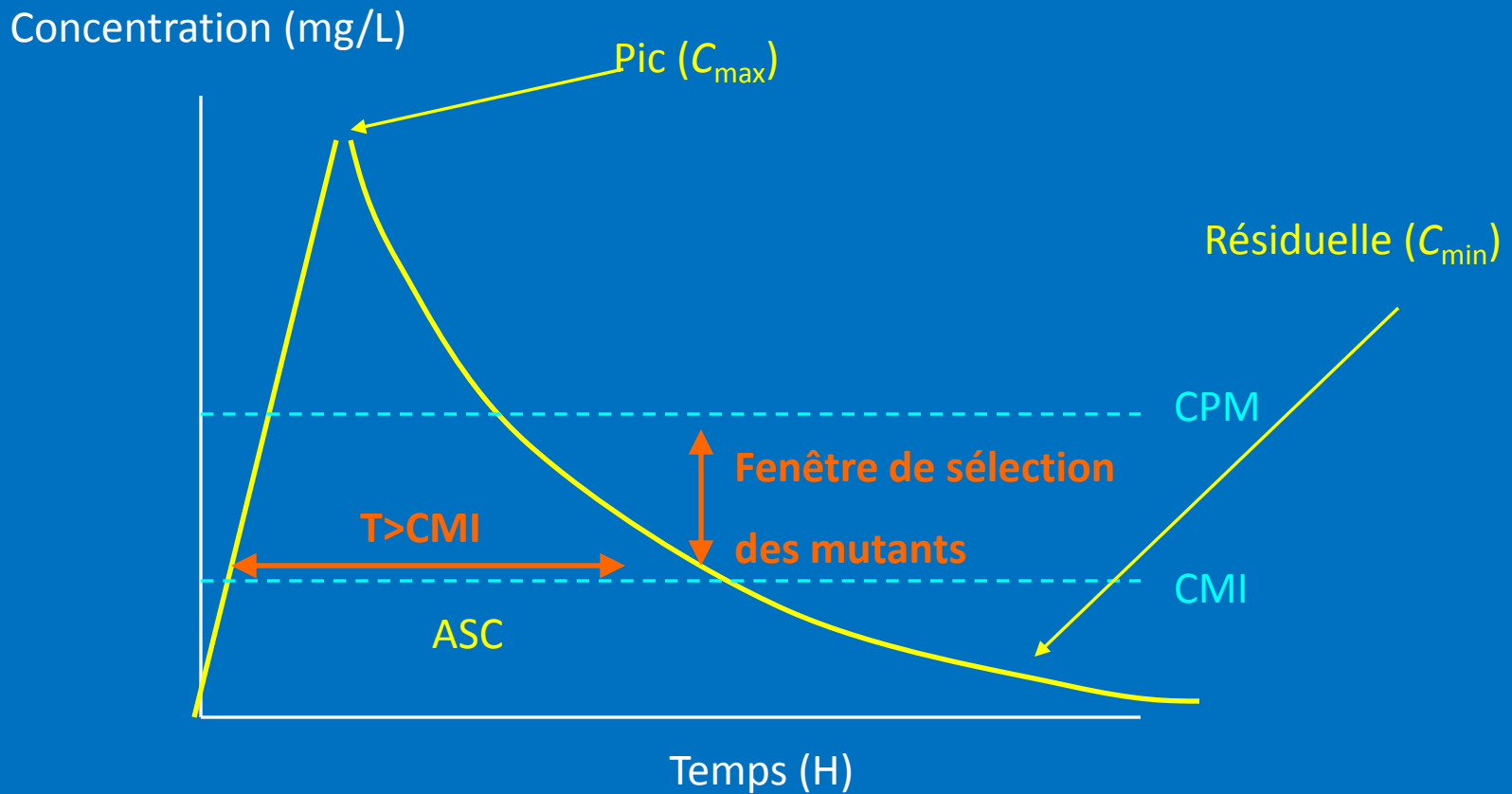
¹Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, and Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, Brisbane, ²Menzies School of Health Research, Charles Darwin University and Royal Darwin Hospital, ³Royal Perth Hospital, and School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, Perth, ⁴Department of Intensive Care, Austin Hospital, Melbourne, Australia; ⁵Prince of Wales Hospital and Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ⁶Blacktown Hospital, ⁷Critical Care and Trauma Division, George Institute for Global Health, Sydney, and ⁸Infectious Diseases Unit, Royal Brisbane and Women's Hospital, and University of Queensland Centre for Clinical Research, Brisbane, Australia

Présenté par: Sekma Adel

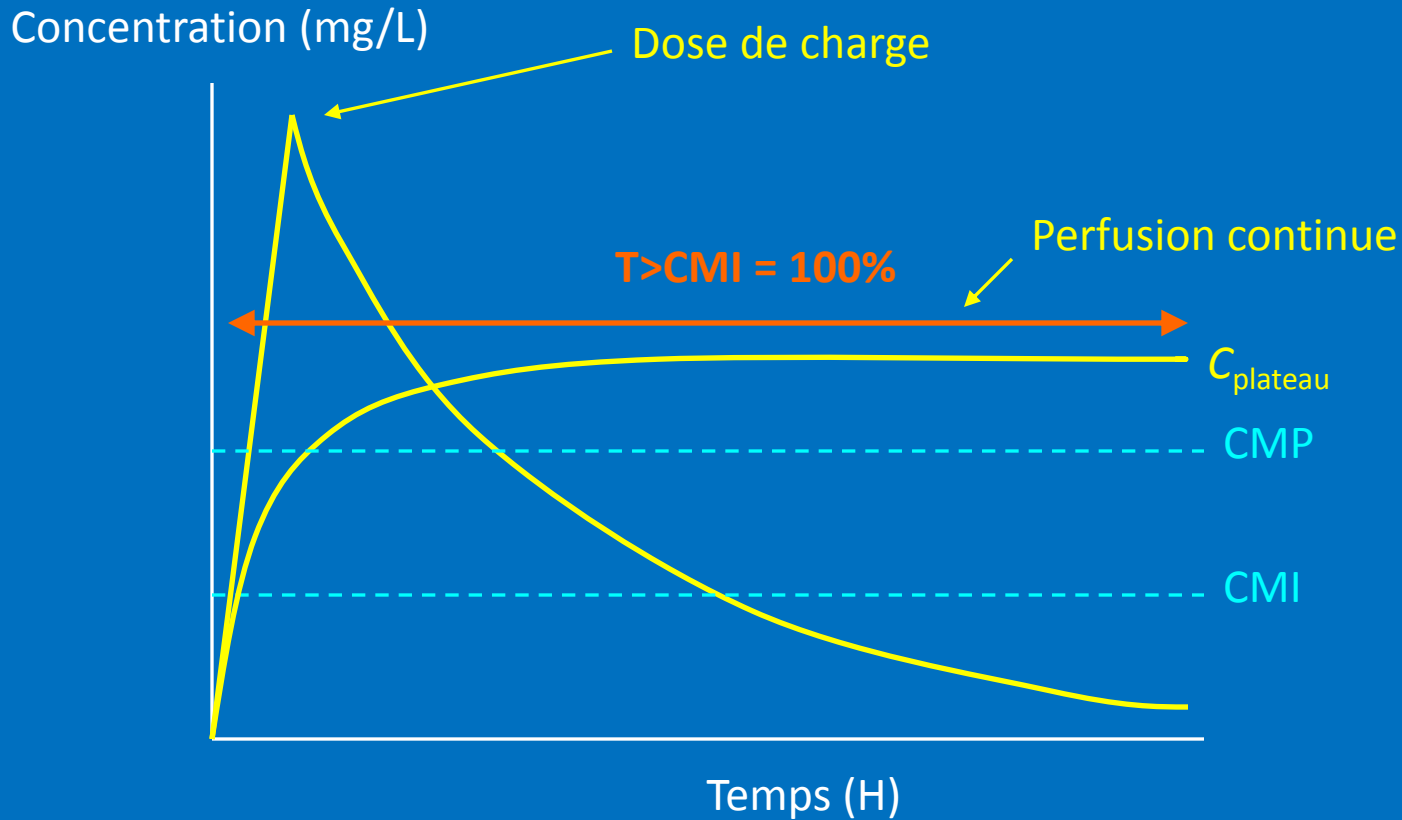
INTRODUCTION

- Les bêta-lactamines sont presque exclusivement administrés en bolus intermittents
- Vitesse de bactéricidie :
 - Lente
 - Intensité liée au  Temps de contact
 - Concentration seuil
- L'efficacité bactérioclinique est le temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI (concentration minimale inhibitrice) ($T > CMI$).
- Dosage de la concentration en RESIDUELLE +++

Administration intermittente



Perfusion continue



Quels objectifs Pk/Pd rechercher pour une bêta-lactamine T-dépendante ?

- **Inf communautaires banales** (CMI basse, pas de neutropénie):
C circulante > CMI pendant 50 à 60% du temps
- **Inf sévères** (CMI élevée, inoculum, état métabolique des bactéries, biofilm, variabilité Pk, Immunodépression...):
C circulante > 4 à 8 X CMI pendant 100% du temps
- **C résiduelle \geq 4 à 8 X CMI 100% du temps**

Comment obtenir cet objectif ?

- Perfusion continue à $\text{Conc} = 4 \text{ à } 8 \times \text{CMI}$
- Fractionnement important des doses $=/4\text{h}$
- Perfusion prolongée
- Antibiotique à demi-vie longue

OBJECTIF DE L'ETUDE

Déterminer les différences cliniques et pharmacocinétiques entre le mode d'administration continu et le mode en bolus des bêta-lactamines chez les patients avec un sepsis sévère.

METHODE

- Etude prospective contrôlée ,randomisée en double aveugle.
- Période de recrutement: entre Avril 2010 et Novembre 2011

Critères d'inclusion:

- un sepsis sévère dans les 48 heures précédentes, défini comme étant une infection confirmée ou suspectée avec un nouveau dysfonctionnement des organes basé sur les critères diagnostiques publiés ailleurs.
- Malade mis dans les 24 heures précédentes sous ticarcilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam ou méropénem (antibiotiques inclus dans l'étude).


Critères d'exclusion:

- âge < 18 ans
- Allergie au bêta – lactamines
- Patient hémodialysé
- pas d'accès à un cathéter veineux central avec au moins trois lumières
- Malade sous antibiothérapie depuis 24h avant le recrutement

Randomisation en deux groupes:

-Groupe d'intervention :perfusion active et bolus de placebo.

-Groupe témoin :perfusion de placebo et des bolus actifs.

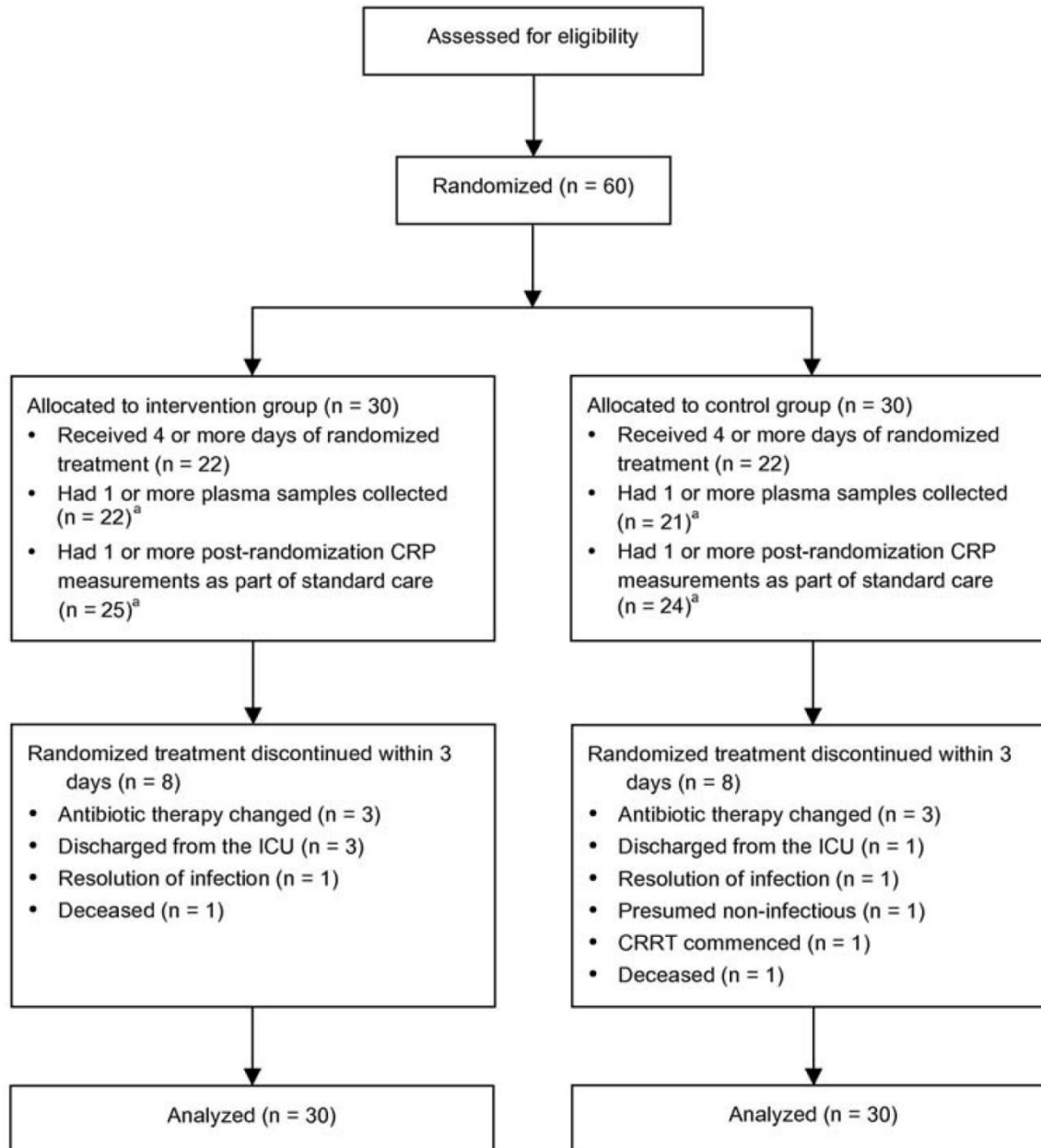
- Ticarcilline –acide clavulanique
 - Tazo
 - Méropénem
- la seringue a été changée /24H
- la seringue a été changé/8h
- 

- Le produit a été dilué dans 100 à 250 ml.
 - 3prélèvements sanguins :avant la première injection de produit
 - Dosage de taux sérique par chromatographie liquide haute performance.
- J3
- J4

- **Critère de jugement principal :**
- taux sérique de l'antibiotique au dessus CMI.

- **Critères de jugement secondaires:**
 - La réponse clinique évaluée par le clinicien à J 7-14 de traitement.
 - Temps de résolution clinique.
 - Pourcentage de survie.

RESULTATS



Un germe sensible aux bêta lactamines a été identifié comme étant l'agent causal de l'infection chez 14 patients de chaque groupe.

Table 2. Organisms Identified on Blood Culture

Organism	Intervention Group	Control Group
MSSA	3 ^b	2
MRSA	0	2 ^c
<i>Enterococcus</i> spp ^a	3 ^{d,e}	0
<i>Escherichia coli</i>	1	2
ESBL <i>E. coli</i>	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 ^b	1
<i>Serratia marascens</i>	0	2 ^c
<i>Proteus mirabilis</i>	2 ^e	0
ABC	1	0
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	1 ^d	0
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 ^b	0
<i>Morganella morganii</i>	0	1
<i>Salmonella typhimurium</i>	1	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1
<i>Streptococcus milleri</i>	1 ^e	0
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	1
<i>Vibrio vulnificus</i>	0	1

Table 3. Baseline and Study Characteristics

Characteristic	Intervention Group	Control Group
Sex (male)	23 (76.7%)	19 (63.3%)
Age	54 ± 19	60 ± 19
APACHE II score	21 ± 8.6	23 ± 7.6
Chronic health evaluation		
Respiratory	7 (23.3%)	2 (6.7%)
Cardiovascular	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Liver	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Renal	0	0
Immunodeficiency	3 (10.0%)	1 (3.3%)
Nil	20 (66.7%)	24 (80.0)
Pre-ICU-acquired infection	25 (83.3%)	21 (70.0%)
Study drug		
Piperacillin-tazobactam	18 (60.0%)	17 (56.7%)
Meropenem	10 (33.3%)	12 (40.0%)
Ticarcillin-clavulanate	2 (6.7%)	1 (3.3%)
Duration of study treatment (days)	5 (2–6.25)	4.5 (2–7)
Organism identified	13 (43.3%)	17 (56.7%)
Site of infection		
Lung	14 (36.8%)	16 (43.2%)
Blood	7 (18.4%) ^a	7 (18.9%) ^a
Intra-abdominal	6 (15.8%)	7 (18.9%)
Skin or skin structure	3 (7.9%)	3 (8.1%)
Urinary tract	3 (7.9%)	2 (5.4%)
Central nervous system	2 (5.3%) ^b	0
Unknown	1 (2.6%)	0
Postrandomization CRP	25 (83.3%)	24 (80.0%)
Plasma samples		
Piperacillin-tazobactam	12 (40.0%)	11 (36.7%)
Meropenem	8 (26.7%)	9 (30.0%)
Ticarcillin-clavulanate	2 (6.7%)	1 (3.3%)
Nil	8 (26.7%)	9 (30.0%)
ICU length of stay (prerandomization)	1 (0–3)	1 (0–4.25)

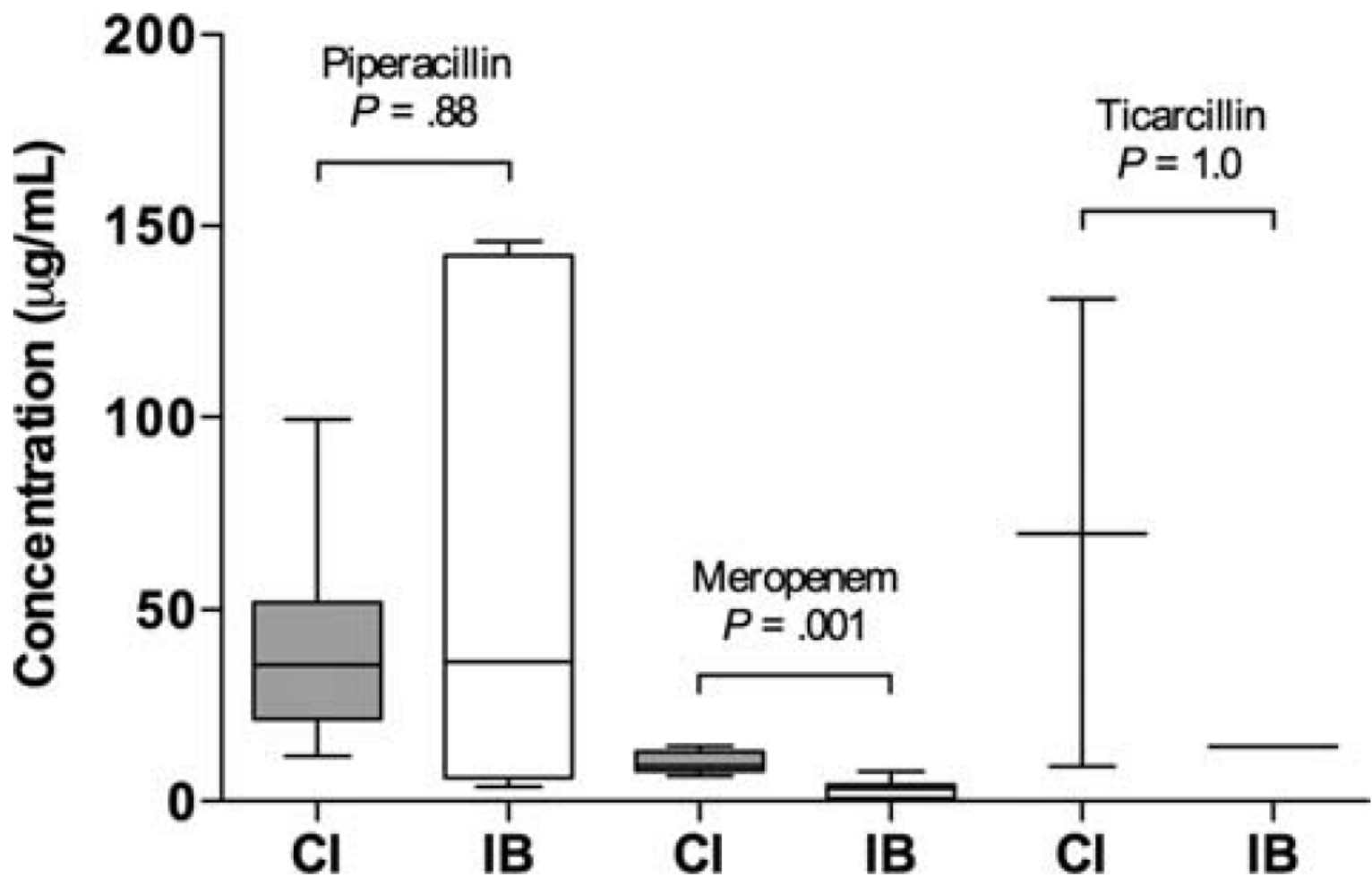


Figure 2. Free plasma antibiotic concentration between treatment groups on the first sample. Abbreviations: CI, continuous infusion; IB, intermittent bolus.

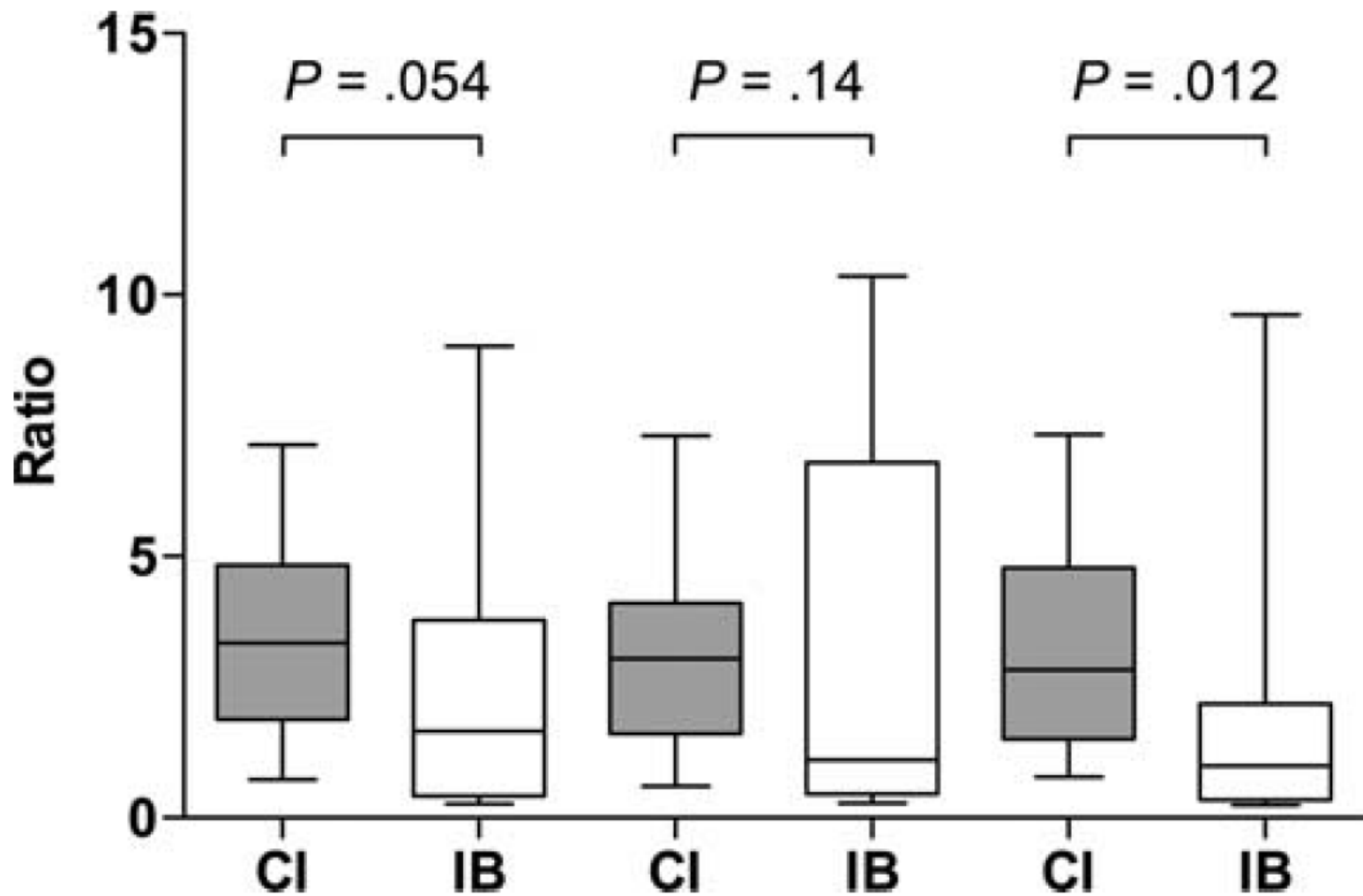


Figure 3. Free plasma antibiotic concentration to minimum inhibitory concentration ratio for 3 samples. Abbreviations: CI, continuous infusion; IB, intermittent bolus.

Table 4. Study Endpoints by Treatment Group

Endpoint	Intervention Group	Control Group	<i>P</i>
Plasma antibiotic concentration >MIC	18 (81.8%) ^a	6 (28.6%) ^a	.001
Clinical cure (test of cure date)	23 (76.7%)	15 (50.0%)	.032
Clinical cure (test of cure date with treatment exclusions)	21 (70.0%)	13 (43.3%)	.037
Clinical cure (last day of blinding)	9 (30.0%)	6 (20.0%)	.37
Time to clinical resolution (days)	11 (6.75–24.25) ^b	16.5 (7–28) ^b	.14
Time to resolution of CRP (days)	6 (2.5–22.5) ^c	5 (3–27) ^c	.79
ICU length of stay (postrandomization)	7.5 (4–12)	9 (5–14.25)	.50
ICU-free days			
All	19.5 (12.75–24)	17 (.75–22)	.14
ICU survivors	20.5 (16–24) ^d	18 (12.75–22) ^d	.22
ICU survival	28 (93.3%)	26 (86.7%)	.67
Hospital survival	27 (90.0%)	24 (80.0%)	.47

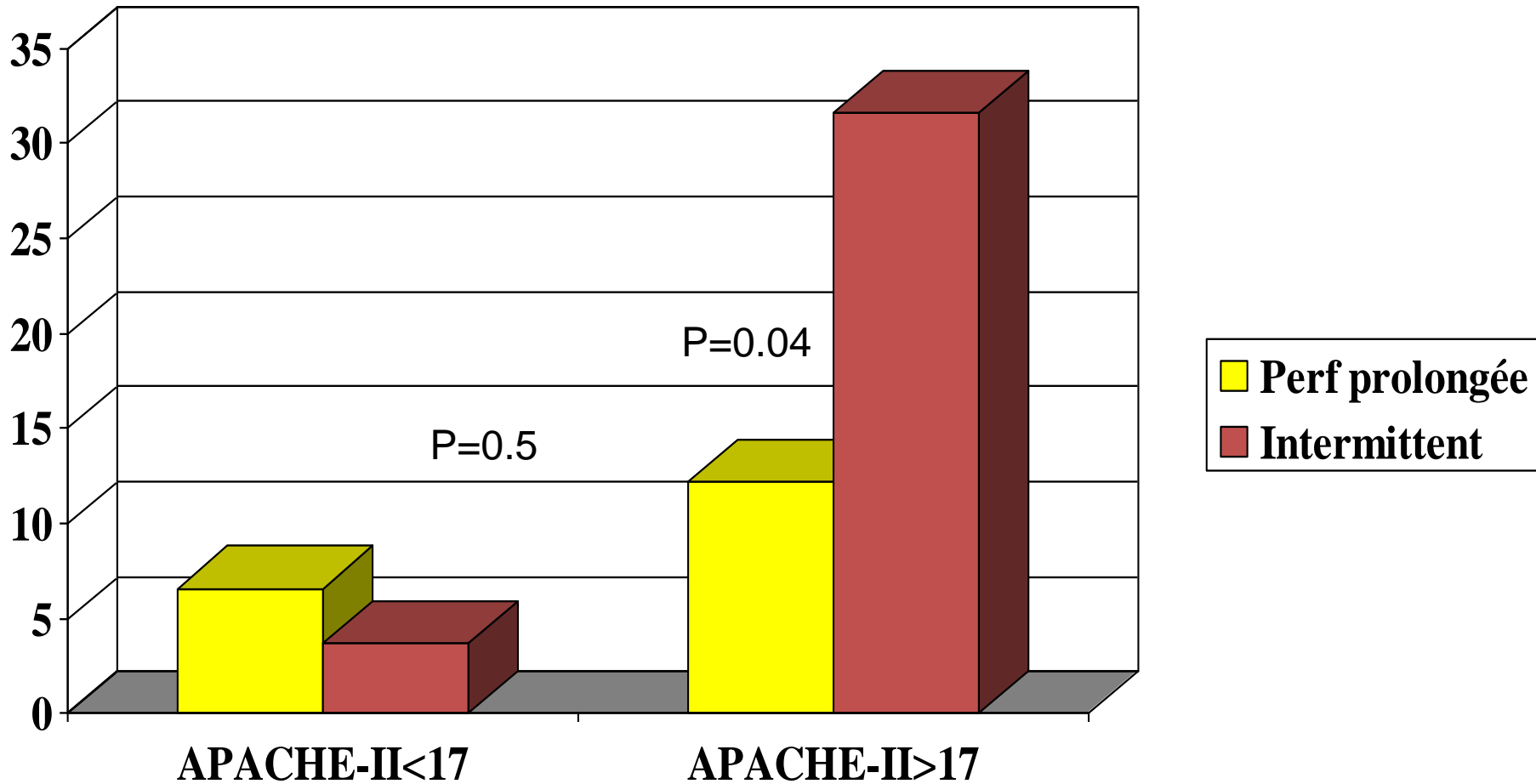
Discussion

- L'efficacité de la perfusion continue a été démontrée dans de nombreuses études, pour diverses molécules, parmi lesquelles de nombreuses bêta-lactamines.
- Elle semble indiquée dans les infections chez le patient neutropénique, le grand brûlé, la mucoviscidose ou toute infection sévère à CMI « élevées ».

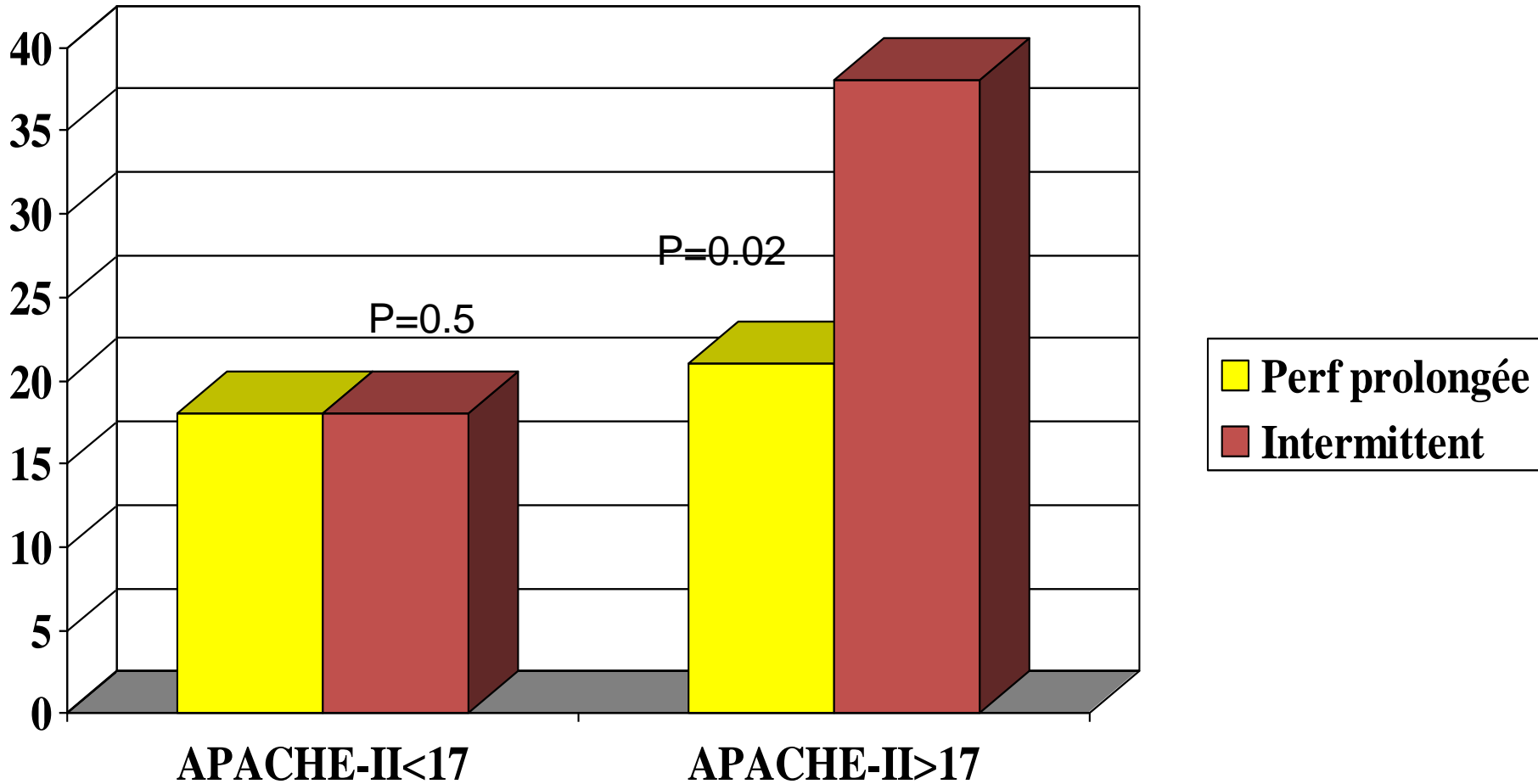
Perfusion prolongée de Pipéracilline-Tazobactam dans les infections à *P. aeruginosa*

- Etude de cohorte de 194 pts avec infection à *P. aeruginosa*
- Deux périodes d'étude:
 - 2000-2002: 3.375 iv pdt 30 min toutes les 4 à 6 h
 - 2002-2004: 3.375 g iv pdt 4h toutes les 8 h
- Analyse en fonction du score APACHE-II de 2 paramètres:
 - Mortalité
 - Durée d'hospitalisation après le diagnostic microbiologique

Mortalité à 14 jours (%)



Durée de séjour (jours)



➤ *Yost RJ, Cappelletty DM, group RS. The retrospective cohort of extended-infusion piperacillin-tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. Pharmacotherapy 2011; 31:767–75.*

- 359 patients traités pour infections à Gram négatif dans 14 hôpitaux aux États- Unis.
- La perfusion prolongée de pipéracilline-tazobactam augmente la survie de 2,8 jours ($p < .01$) par rapport au bolus intermittent

conclusion

- 14 études ont été incluses (1 229 patients).
- La mortalité était plus faible chez les patients recevant une perfusion de carbapénèmes ou pipéracilline / tazobactam prolongée ou continue par rapport à ceux recevant des injections plus rapides([RR], 0,59; intervalle de confiance à 95% [IC] de 0,41 à 0,83).
- Les patients atteints de pneumonie qui ont reçu une perfusion prolongée ou continue ont une mortalité plus faible que ceux ayant reçu une perfusion de courte durée (RR, 0,50, IC 95%, de 0,26 à 0,96)