

Centre de santé et de services sociaux
de Laval



Cité de la santé de Laval

PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DES ANTIBIOTIQUES EN PERFUSION PROLONGÉE

RÉDIGÉ PAR :
AMÉLIE GARNEAU, PHARMACIENNE

RÉVISÉ PAR :
DR MARCO BERGEVIN, MICROBIOLOGISTE-INFECTIOLOGUE

APPROUVÉ : COMITÉ DE PHARMACOLOGIE 13 JANVIER 2011 ET EXÉCUTIF DU CMDP 18 AVRIL 2011

MISE EN CONTEXTE

Les infections microbiennes sévères sont associées à de hauts taux de mortalité et de morbidité, particulièrement si elles sont causées par des pathogènes résistants. Une des grandes préoccupations des cliniciens, toutefois, est le manque d'antibiotiques efficaces disponibles et en développement pour traiter ce genre de pathogènes. Il devient donc primordial d'utiliser les antibiotiques disponibles actuellement de façon à maximiser leur efficacité clinique. La connaissance des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques est importante pour le développement de régimes posologiques pouvant maximiser leurs effets et conséquemment, réduire le développement de résistance antimicrobienne.

Les antibiotiques β -lactames sont communément sélectionnés comme thérapie empirique pour des infections sévères chez les patients critiques en raison de leur large spectre d'activité antimicrobienne et de leur tolérabilité. Cette famille d'antibiotiques est classifiée comme temps-dépendante (ou concentration-indépendante) puisqu'elle démontre une efficacité accrue lorsque la concentration de l'antibiotique est maintenue au dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) du pathogène à traiter¹. Alternativement, chez les antibiotiques dits concentration-dépendants, comme les fluoroquinolones et les aminoglycosides, l'activité antimicrobienne est maximisée par l'augmentation du ratio de la concentration maximale de l'antibiotique (C_{max}) sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie en cause (C_{max}/CMI). Il a été postulé que le temps au-dessus de la CMI devrait être maintenu au minimum pendant 50% de l'intervalle posologique pour les pénicillines, 60-70% pour les céphalosporines et 40% pour les carbapénèmes afin de conserver une activité efficace et d'éviter l'émergence de bactéries résistantes². Une activité optimale a ensuite été démontrée lorsque les concentrations des ces antibiotiques sont maintenues à 4-5 fois au-dessus de la CMI³.

Présentement, la perfusion intermittente des β -lactames sur un court laps de temps représente la méthode la plus commune d'administration de cette classe d'antibiotique. Plusieurs experts considèrent que les infusions prolongées (intermittentes ou continues) seraient un moyen d'optimiser le mode d'action temps-dépendant des antibiotiques β -lactames par la maximisation du temps au-dessus de la CMI ($T > CMI$), et les résultats de récentes études cliniques semblent suggérer des impacts positifs de ces modes de perfusion chez les patients atteints d'infection sévères ou causées par des pathogènes résistants. Le présent document vise donc à encadrer l'administration en perfusion continue ou allongée des antibiotiques β -lactames à large spectre disponibles au formulaire de l'hôpital de la Cité-de-la-Santé, soient la pipéracilline-tazobactam, le mérépénem et l'imipénem.

Les résultats des principales études comparant un mode d'administration continue ou prolongé et un mode d'administration intermittent des antibiotiques de la famille des β -lactames sont présentés ci-dessous.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

ÉTUDES PHARMACODYNAMIQUES

Tel que statué auparavant, le T>CMI est le paramètre pharmacodynamique corrélant le mieux avec l'efficacité clinique des β -lactames. Plusieurs études ont comparé T>CMI des β -lactames administrés en bolus et en perfusion allongée ou continue³⁻⁸. Ces études ont montré une augmentation du T>CMI lorsque le temps de perfusion des β -lactames était prolongé. Les résultats de ces études montrent une faible différence entre les doses bolus ou les perfusions prolongées en ce qui concerne l'atteinte des cibles pharmacodynamiques pour les microorganismes susceptibles. Toutefois, lorsque des bactéries moins susceptibles sont présentes, le risque d'échec au traitement est augmenté lorsqu'un mode d'administration en bolus est utilisé. Assumant que la thérapie antibiotique chez les patients présentant une infection sévère est souvent empirique et débute avant que les sensibilités microbiennes ne soient connues, l'administration des β -lactames en mode continu pourrait maximiser l'atteinte des cibles pharmacodynamiques pour un plus grand nombre de microorganismes que l'administration en perfusion intermittente.

ÉTUDES CLINIQUES

La mortalité entre les groupes recevant des perfusions intermittentes ou continues a été investiguée dans des études prospectives par quelques groupes de recherche⁹⁻¹³, qui n'ont pas détecté de différence significative entre ces deux modes d'administration. Toutefois, cette issue était évaluée en tant qu'objectif secondaire et ces études n'avaient pas la puissance suffisante pour détecter une différence de mortalité. Une étude de cohorte rétrospective a récemment été publiée par Lodise et al.¹⁴, comparant une perfusion allongée et l'administration intermittente de la pipéracilline-tazobactam chez 194 patients hospitalisés aux soins intensifs avec une infection à *Pseudomonas aeruginosa* entre janvier 2000 et juin 2004. Avant février 2002, tous les patients randomisés ont reçu une infusion intermittente de pipéracilline-tazobactam 3.375g IV sur 30 minutes aux 4 à 6 heures; après cette date, tous les patients recevaient des perfusions allongées (pipéracilline-tazobactam 3.375g IV sur 4 heures toutes les 8 heures). Les auteurs ont découvert que les patients avec un score APACHE II ≥ 17 ayant reçu la pipéracilline-tazobactam par perfusion prolongée avaient un taux de mortalité à 14 jours inférieur à ceux ayant reçu une perfusion intermittente (12.2 contre 31.6%, $p=0.04$), et que la durée médiane d'hospitalisation après collection des échantillons pour culture était significativement plus faible pour les patients ayant reçu un traitement par infusion prolongée (21 jours contre 38 jours, $P=0.02$). Ces résultats suggèrent que la prolongation du temps de perfusion d'un antibiotique β -lactame chez des patients critiques présentant une infection à un pathogène potentiellement résistant peut mener à une amélioration clinique.

Le taux de guérison clinique, défini comme une résolution complète des signes et symptômes d'infection, a été évalué par de nombreuses études^{11-13,15,16}. Roberts et al.¹¹ ont effectué une étude ouverte randomisée comparant l'administration continue et intermittente de ceftriaxone chez 57 patients hospitalisés aux soins intensifs avec un diagnostic de sepsis et ont montré une incidence de guérison significative dans le groupe sous perfusion continue ayant reçu au moins 4 jours de thérapie. Une étude rétrospective conduite par Lorente et al.¹⁵ a évalué l'efficacité clinique d'une perfusion continue et intermittente de méropénem pour le traitement de la pneumonie associée à la ventilation mécanique causée par des bacilles gram négatif. Cette étude impliquait un total de 89 patients avec une pneumonie sous ventilateur causée par un bacille gram négatif traités avec méropénem 1g IV aux 6 heures en perfusion intermittente sur 30 minutes ou en perfusion continue. Tous les patients ont reçu une combinaison de méropénem et de tobramycine pendant 14 jours. Une augmentation significative du taux de guérison clinique a été observée dans le groupe infusion continue (90.5% contre 59.6%; $p < 0.001$) Cette augmentation était

particulièrement apparente chez les patients infectés par *Pseudomonas aeruginosa* et autres pathogènes avec des valeurs de CMI plus élevées. Aucune différence significative de guérison clinique entre les différents modes de perfusion n'a été démontrée dans les études conduites par d'autres investigateurs. L'utilisation de doses quotidiennes totales de β -lactames plus faibles dans le groupe avec perfusion continue pourrait avoir affecté les résultats de ces dernières études.

Peu d'études ont évalué les effets indésirables associées aux infusions allongées de β -lactames. Les études investiguant les effets indésirables d'une administration intermittente et continue n'ont pas observé de différence entre ces deux modes de perfusion ¹⁶.

ÉTUDE DE COÛT-EFFICACITÉ

La comparaison économique entre l'administration intermittente et continue des antibiotiques n'a pas été exhaustivement étudiée. Cette issue a été évaluée dans une étude prospective conduite par McNabb et al¹⁶ dans une étude comparant une administration par perfusion continue ou intermittente de ceftazidime associée à la tobramycine chez des patients admis aux soins intensifs avec une pneumonie nosocomiale. Les coûts associés à une perfusion continue étaient significativement plus bas que ceux associés à une perfusion intermittente.

MÉTA-ANALYSES

Kasakiou et al. ont évalué en 2005 l'efficacité et la toxicité d'infusions continues et intermittentes d'agents antimicrobiens variés (β -lactames, vancomycine et aminoglycosides)¹⁷ pour le traitement d'infections sévères dans une méta-analyse incluant 9 études randomisées contrôlées. Cette méta-analyse a montré une tendance vers une diminution des échecs cliniques dans le groupe avec perfusion continue (OR 0.73, IC 95% 0.53-1.01), qui atteignait une différence statistiquement significative lorsque les études utilisant les mêmes doses totales quotidiennes d'antibiotique ont été analysées séparément (OR 0.70, IC 95% 0.50-0.98; P = 0.004). De plus, aucune différence de mortalité ou de néphrotoxicité n'a été rapportée entre les deux groupes de traitement. Ces résultats suggèrent que l'administration de la même dose totale journalière d'antibiotique par infusion continue pourrait augmenter l'efficacité clinique comparativement au mode d'administration intermittent. Les résultats de cette méta-analyse étaient toutefois limités par le petit nombre d'études évaluant des populations différentes de patients. De plus, cette méta-analyse incluait des études évaluant différentes classes d'antibiotiques avec des propriétés pharmacocinétiques distinctes (antibiotiques temps et concentration-dépendants).

Plus récemment, *Roberts et al.*¹⁸ ont évalué les bénéfices cliniques d'une perfusion allongée ou continue d'antibiotique de la famille des β -lactames par rapport à une perfusion intermittente dans une méta-analyse regroupant 14 essais randomisés contrôlés. Cette étude n'a pas démontré de différence statistiquement significative en faveur de la perfusion allongée ou continue dans les taux de guérison clinique et de mortalité. Par contre, deux études observationnelles n'ayant pas été incluses dans l'analyse, ont toutes deux montré des bénéfices cliniques (les résultats de ces études ont été présentes dans la section précédente). Les auteurs concluent que ces résultats peuvent être attribuables au fait que toutes les études impliquées sauf une utilisaient des doses totales quotidiennes d'antibiotiques plus élevées dans le groupe avec perfusion intermittente que dans le groupe perfusion continue. De plus, l'inclusion de populations de patients hospitalisés présentant des infections moins sévères, pour lesquels l'administration des antibiotiques en perfusion continue serait moins susceptible d'apporter un bénéfice clinique significatif, peut avoir contribué aux résultats observés. En effet, les personnes

atteintes d'infections sévères pourraient représenter un sous-groupe de patients chez qui l'administration des antibiotiques temps-dépendants en perfusion prolongée pourrait être particulièrement bénéfique¹⁹.

Les résultats des études présentées ci-dessus semblent donc suggérer un impact clinique positif à la prolongation le temps de perfusion des antibiotiques de la classe des β -lactames, comme le suggéraient les données pharmacocinétiques. Ces effets cliniques positifs seraient particulièrement apparents chez les patients critiques atteints d'une infection sévère ou causée par un pathogène résistant, pour lesquels les taux de guérison clinique sont inférieurs et la mortalité, plus élevée.

CONSIDÉRATIONS PRATIQUES

Un des aspects important à considérer pour l'administration des antibiotiques en perfusion prolongée est leur stabilité physicochimique à température ambiante. Cet aspect revêt une importance particulière pour les carbapénèmes comme le méropénem et l'imipénem, dont la stabilité à température ambiante est limitée à 8 et 4 heures, respectivement ^{20,21}. En regard de leur instabilité, l'usage de perfusion prolongée (sur 3 à 4 heures) a été suggéré. Par contraste, la pipéracilline-tazobactam possède une stabilité de plus de 24 heures à température ambiante dans les solutions compatibles, ce qui rend plus aisée l'administration en perfusion continue.

Un autre aspect à prendre en considération est la disponibilité d'une voie intraveineuse pour toute la durée de la perfusion antibiotique. Les patients hospitalisés aux soins intensifs reçoivent fréquemment plusieurs médicaments intraveineux pouvant être administré dans un nombre de voies limité. Il importe donc que l'antibiotique à administrer en perfusion continue ait une voie intraveineuse lui étant dédiée ou que son administration soit compatible avec les autres médicaments administrés par cette même voie. Cette contrainte peut être diminuée par l'usage d'une perfusion intermittente prolongée, qui permet de libérer la voie intraveineuse pour l'administration d'autres médicaments. La prise en considération des ces facteurs peut ainsi guider le choix du clinicien vers une perfusion continue ou prolongée d'antibiotique selon le cas.

CLIENTÈLE CIBLE

À la lumière des données présentées ci-dessus, une administration d'antibiotiques β -lactames à large spectre (pipéracilline-tazobactam, méropénem et imipénem) en perfusion continue ou allongée pourrait être envisagée chez les patients hospitalisés aux soins intensifs de l'hôpital de la Cité de la Santé et présentant une infection sévère ou suspectée/prouvée à un microorganisme résistant.

Comme les carbapénèmes possèdent une stabilité limitée, un mode de perfusion prolongée sur 4 heures sera utilisé. La pipéracilline-tazobactam possédant une stabilité de plus de 24 heures dans les solutés compatibles, une perfusion continue ou allongée pourra être administrée, à la discrétion du médecin prescripteur.

Les ajustements de doses proposés selon la fonction rénale ainsi que les modes de préparation des différents antibiotiques sont présentés en annexe.

Préparé par : Amélie Garneau, pharmacienne en antibiothérapie, décembre 2010

Révisé par : Dr Marco Bergevin, microbiologiste-infectiologue décembre 2010

Date de la réunion du comité de pharmacologie : 13 janvier 2011

Décision de l'exécutif du C.M.D.P. : 18 avril 2011

RÉFÉRENCES

1. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10
2. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: clinical interactions of “bug and drug”. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 289-300
3. Mouton JW, den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetics model. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 931-6
4. Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzaneh M, et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 122-7.
5. Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 691-5.
6. Roberts JA, Roberts MS, Dalley A, Cross SE, Lipman J. Exposure and predicted antimicrobial efficacy in critically ill patients: piperacillin. In: The society of hospital pharmacists of Australia: Queensland Branch Conference; 21-22 October 2006; Brisbane, Australia, SHPA; 2006.
7. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Injviya N. Continuous infusion versus intermittent administration of cefepime in patients with Gram-negative bacilli bacteraemia. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 1693-6.
8. Alou L, Aguilar L, Sevillano D, et al. Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*? An in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 209-13.
9. Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injections in septic patients. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 184-91
10. Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28:122-7
11. Roberts JA, Boots R, Rickard C et al. Is continuous infusion ceftriaxone better than once a day dosing in intensive care? – A randomised controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 285-91
12. Georges B, Conil JM, Cougot P, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 360-9
13. Lau WK, Mercer D, Itani KM, et al. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3556-61
14. Lodise Jr TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 357-63.
15. Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 219-23.
16. McNabb JJ, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Cost-effectiveness of ceftazidime by continuous versus intermittent infusion for nosocomial pneumonia. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 549-55.
17. Kasakiou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 581-9.
18. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactams antibiotics. *Crit Care Med* 2009; 37: 271-8
19. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infection: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 11-8.
20. Walker SE, Variin S, Yannicelli D, Law S. Stability of meropenem in saline and dextrose solutions and compatibility with potassium chloride. *Can J Hosp Pharm* 1998; 51: 156-68.
21. TRISSEL LA. HANDBOOK ON INJECTABLE DRUGS. 15^E ED. BETHESDA : AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACISTS; 2009
22. The Johns Hopkins ABX Guide, <http://hopkins-abxguide.org/> (consulté le 2010/10/30)

ANNEXES

Ajustement selon la fonction rénale et recettes

MÉROPÉNEM

DOSES DE MÉROPÉNEM PROPOSÉES SELON LA SÉVÉRITÉ DE L'INFECTION ET LA FONCTION RÉNALE²²

Clairance de la créatinine (ml/min)	Infections légères à modérées	Infections sévères
> 50 ml/min	1 g IV q8h	2 g IV q8h
26-50 ml/min	1 g IV q12h	1 g IV q8h
10-25 ml/min	0.5 g IV q12h	1 g IV q12h
< 10ml/min	0.5 g IV q24h	1 g IV q24h

MODE DE PRÉPARATION DU MÉROPÉNEM EN PERFUSION PROLONGÉE VIA BURETTE

POSOLOGIE Par dose (perfusion prolongée)	MÉDICAMENT			DILUANT (BURETTE)		PRODUIT FINAL (BURETTE)		
	Fiole(s) 1 g	Dilution Eau stérile (mL)	Volume de médicament (mL)	Volume de diluant (mL)	Type de diluant	Volume final (mL)	Conc. finale (mg/mL)	Temps de perfusion (heures)
0.5 g	1	20	10	50	NaCl 0,9% ou D 5%	60	8.3	4
1 g	1	20	20	50	NaCl 0,9% ou D 5%	70	14.3	4
2 g	2	20	40	100	NaCl 0,9% ou D 5%	140	14.3	4

IMPÉNEM

DOSES D'IMPÉNEM PROPOSÉES SELON LA SÉVÉRITÉ DE L'INFECTION ET LA FONCTION RÉNALE²²

Clairance de la créatinine (ml/min)	Infections légères à modérées	Infections sévères
> 40 ml/min	500 mg IV q8h	500 mg IV q6h
21-40 ml/min	250 mg IV q6h*	500 mg IV q8h*
< 20ml/min	250 mg IV q12h*	500 mg IV q12h*

* Risque de convulsion pourrait être augmenté chez patients avec insuffisance rénale. Considérer l'usage de méropénem

MODE DE PRÉPARATION DE L'IMPÉNEM EN PERFUSION PROLONGÉE VIA BURETTE

POSOLOGIE Par dose (perfusion allongée)	MÉDICAMENT			DILUANT (BURETTE)		PRODUIT FINAL (BURETTE)		
	Fiole(s) 500 mg	Dilution Eau stérile (mL)	Volume de médicament (mL)	Volume de diluant (mL)	Type de diluant	Volume final (mL)	Conc. finale (mg/mL)	Temps de perfusion (heures)
250 mg	1	10	5	100	NaCl 0,9% ou D 5%	105	2.4	4
500 mg	1	10	10	100	NaCl 0,9% ou D 5%	110	4.5	4

PIPÉRACILLINE - TAZOBACTAM

DOSES DE PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM PROPOSÉES SELON LA SÉVÉRITÉ DE L'INFECTION ET LA FONCTION RÉNALE²²

Clairance de la créatinine (ml/min)	Infections légères à modérées	Infections sévères
> 40 ml/min	3.375 g IV q6h	4.5 mg IV q6h
20-40 ml/min	2.25 mg IV q6h	3.375 mg IV q6h
< 20ml/min	2.25 mg IV q8h	2.25 mg IV q6h

MODE DE PRÉPARATION DE LA PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM EN PERFUSION PROLONGÉE VIA BURETTE

POSOLOGIE Par dose (perfusion allongée)	MÉDICAMENT			DILUANT (BURETTE)		PRODUIT FINAL (BURETTE)		
	Fiole(s)	Dilution Eau stérile (mL)	Volume de médicament (mL)	Volume de diluant (mL)	Type de diluant	Volume final (mL)	Conc. finale (mg/mL)	Temps de perfusion (heures)
2-0.25 g	1	18.4	20	50	NaCl 0,9% ou D 5%	70	28.5	4
3-0.375 g	1	17.6	20	50	NaCl 0,9% ou D 5%	70	42.9	4
4-0.5 g	1	16.8	20	100	NaCl 0,9% ou D 5%	120	33.3	4

