Dosage multiplexe d'antibiotiques en routine par UPLC/MS/MS et UPLC/DAD : intérêts biocliniques

Dr. Gaspard BEAUNE, CH Annecy-Genevois

26 Octobre 2017, CNBH

Présentation du Centre Hospitalier d’Annecy-Saint Julien en Genevois

Intérêt du dosage des ATB ?

Méthode et validation des dosages

Retours des cliniciens sur les dosages d’ATB

Conclusion

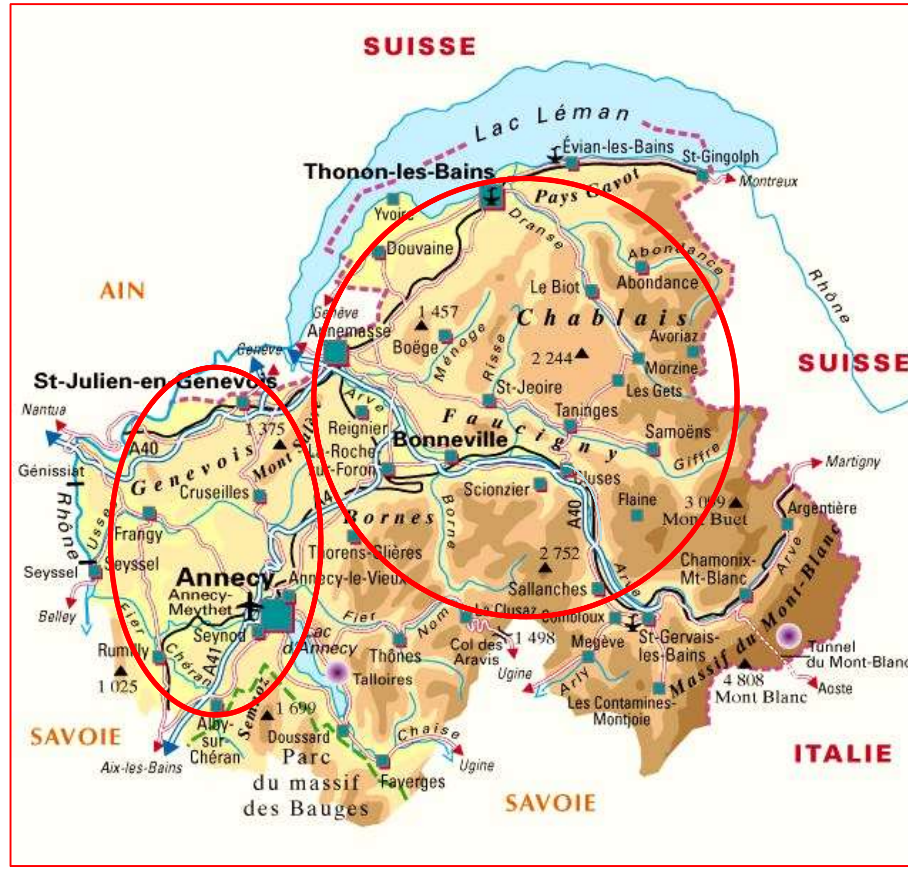
Présentation du Centre Hospitalier d'Annecy-Saint Julien en Genevois

Intérêt du dosage des ATB ?

Méthode et validation des dosages

Retours des cliniciens sur les dosages d'ATB

Conclusion


ROYAUME-UNI
www.CartesFrance.fr
BELGIQUE
LUXEMBOURG
ALLEMAGNE
SUISSE
ITALIE
ESPAGNE
ANDORRE
Manche
Océan Atlantique
Golfe de Gascogne
Mer Méditerranée
0 100 200 km
0 100 200 mi
74

SUISSE
Lac Léman
AIN
SAVOIE
ITALIE
Thonon-les-Bains
Évian-les-Bains
St-Gingolph
Montreux
Douvaine
Annemasse
St-Julien-en-Genevois
Bonneville
Annecy
Chablais
Faucigny
Genevois
Bornes
Pays Gavot
Morzine
Samoëns
Cluses
Sallanches
Chamonix-Mt-Blanc
Megève
St-Gervais-les-Bains
Mont Blanc
Tunnel du Mont-Blanc
Thônes
Talloires
Rumilly
Seyssel
Frangy
Cruseilles
Faverges
Parc du massif des Bauges

Présentation du CH Annecy-Saint Julien en Genevois

2008

1000 lits

Chirurgie cardiaque (500 CEC/an), neurochirurgie, stroke center….

Présentation du CH Annecy-Saint Julien en Genevois

40 millions de B

Présentation du Centre Hospitalier d'Annecy-Saint Julien en Genevois

Intérêt du dosage des ATB ?

Les étapes pré analytiques et analytiques de ces dosages? Validation des méthodes

Retours des cliniciens sur les dosages d'ATB

Conclusion

Intérêt du dosage des ATB

Purchase PDF Export

ELSEVIER

International Journal of Antimicrobial Agents

Volume 36, Issue 4, October 2010, Pages 332-339

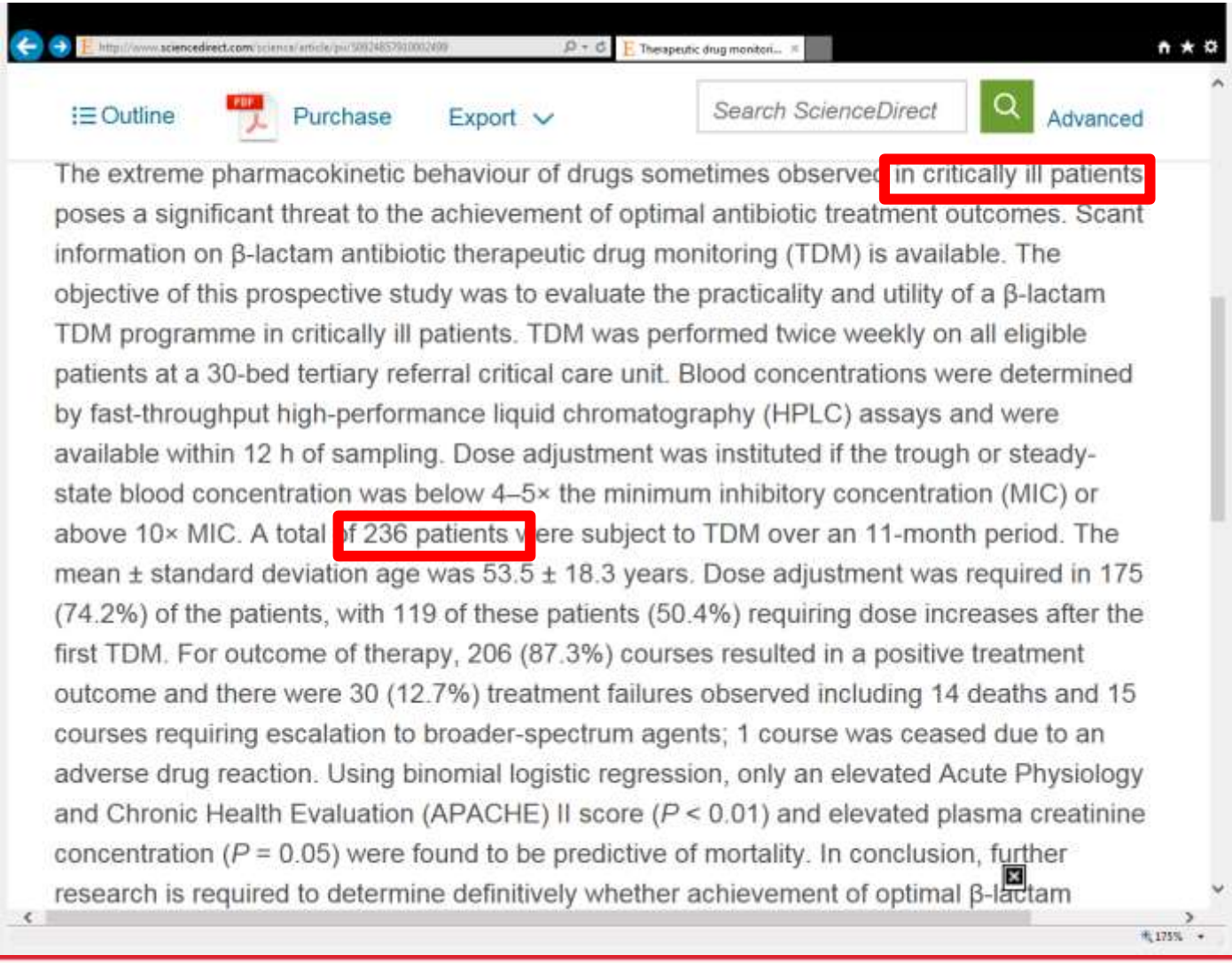
Therapeutic drug monitoring of β-lactams in critically ill patients: proof of concept

Jason A. Roberts [a, b, c], Marta Ulldemolins [a, d], Michael S. Roberts [e, f], Brett McWhinney [g], Jacobus Ungerer [g], David L. Paterson [h, i], Jeffrey Lipman [a, c]

Show more

https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008

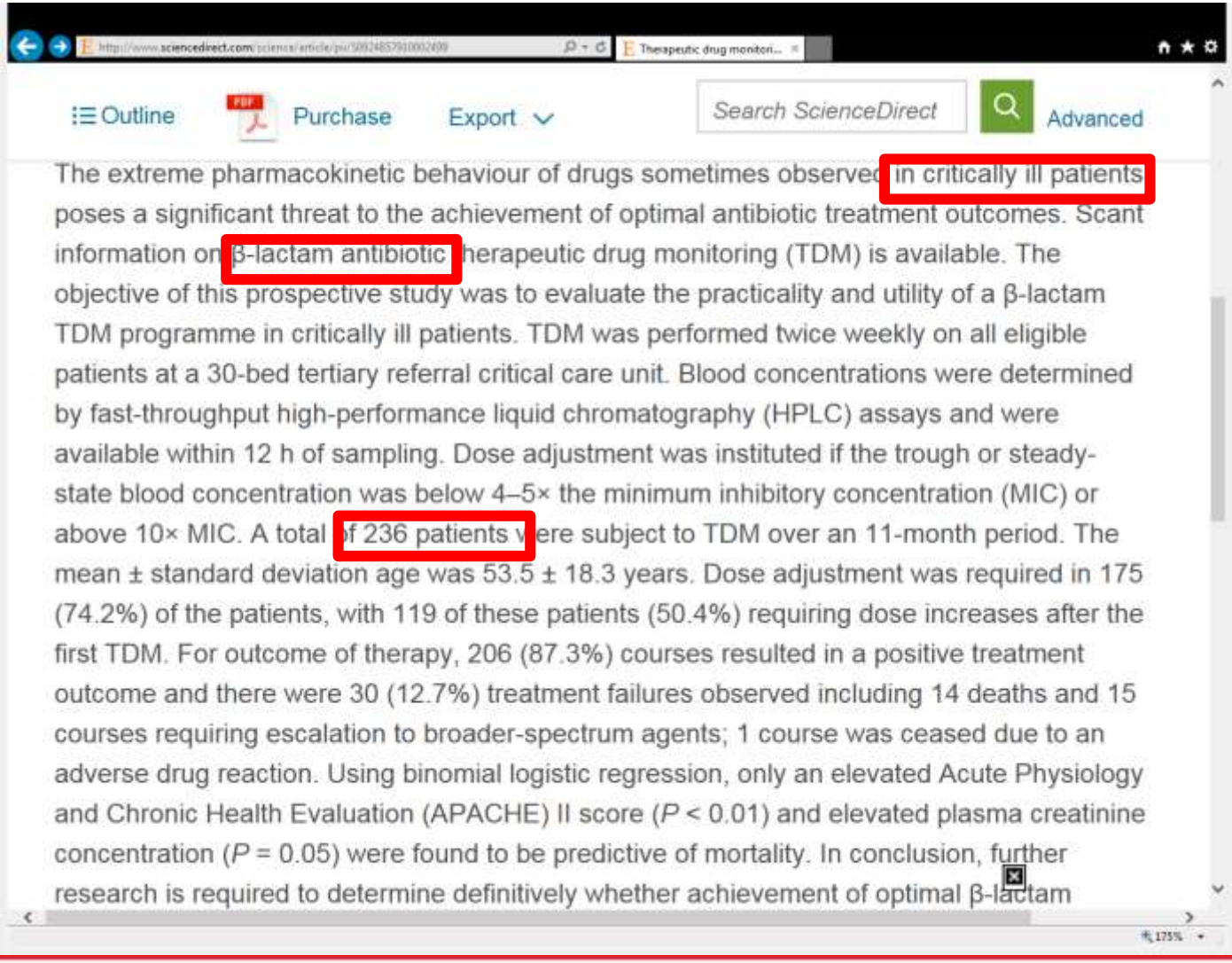
Intérêt du dosage des ATB



Outline Purchase Export Search ScienceDirect Advanced

The extreme pharmacokinetic behaviour of drugs sometimes observed in critically ill patients poses a significant threat to the achievement of optimal antibiotic treatment outcomes. Scant information on β-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring (TDM) is available. The objective of this prospective study was to evaluate the practicality and utility of a β-lactam TDM programme in critically ill patients. TDM was performed twice weekly on all eligible patients at a 30-bed tertiary referral critical care unit. Blood concentrations were determined by fast-throughput high-performance liquid chromatography (HPLC) assays and were available within 12 h of sampling. Dose adjustment was instituted if the trough or steady-state blood concentration was below 4–5× the minimum inhibitory concentration (MIC) or above 10× MIC. A total of 236 patients were subject to TDM over an 11-month period. The mean ± standard deviation age was 53.5 ± 18.3 years. Dose adjustment was required in 175 (74.2%) of the patients, with 119 of these patients (50.4%) requiring dose increases after the first TDM. For outcome of therapy, 206 (87.3%) courses resulted in a positive treatment outcome and there were 30 (12.7%) treatment failures observed including 14 deaths and 15 courses requiring escalation to broader-spectrum agents; 1 course was ceased due to an adverse drug reaction. Using binomial logistic regression, only an elevated Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score ($P < 0.01$) and elevated plasma creatinine concentration ($P = 0.05$) were found to be predictive of mortality. In conclusion, further research is required to determine definitively whether achievement of optimal β-lactam

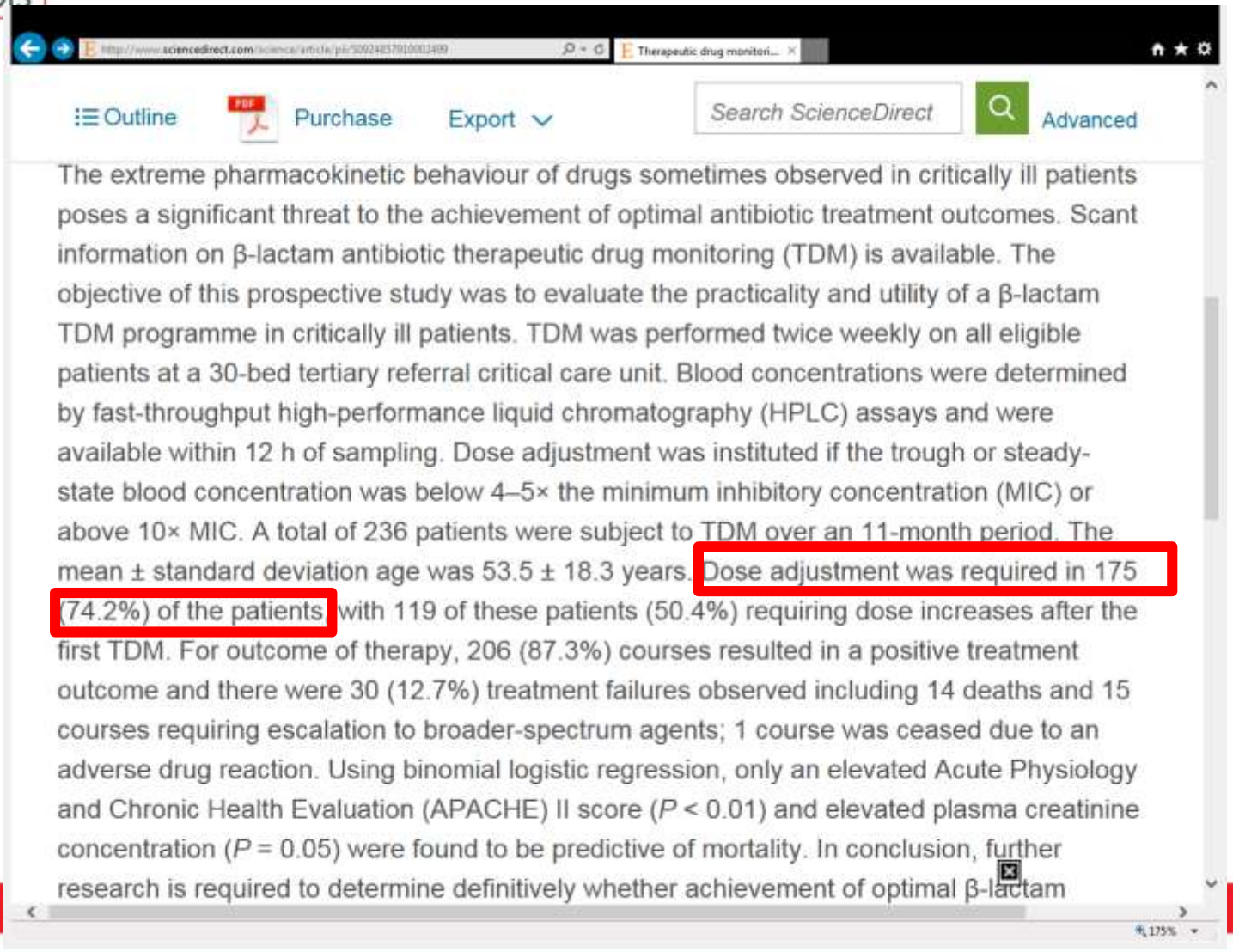
Intérêt du dosage des ATB



Outline Purchase Export Search ScienceDirect Advanced

The extreme pharmacokinetic behaviour of drugs sometimes observed in critically ill patients poses a significant threat to the achievement of optimal antibiotic treatment outcomes. Scant information on β-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring (TDM) is available. The objective of this prospective study was to evaluate the practicality and utility of a β-lactam TDM programme in critically ill patients. TDM was performed twice weekly on all eligible patients at a 30-bed tertiary referral critical care unit. Blood concentrations were determined by fast-throughput high-performance liquid chromatography (HPLC) assays and were available within 12 h of sampling. Dose adjustment was instituted if the trough or steady-state blood concentration was below 4–5× the minimum inhibitory concentration (MIC) or above 10× MIC. A total of 236 patients were subject to TDM over an 11-month period. The mean ± standard deviation age was 53.5 ± 18.3 years. Dose adjustment was required in 175 (74.2%) of the patients, with 119 of these patients (50.4%) requiring dose increases after the first TDM. For outcome of therapy, 206 (87.3%) courses resulted in a positive treatment outcome and there were 30 (12.7%) treatment failures observed including 14 deaths and 15 courses requiring escalation to broader-spectrum agents; 1 course was ceased due to an adverse drug reaction. Using binomial logistic regression, only an elevated Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score ($P < 0.01$) and elevated plasma creatinine concentration ($P = 0.05$) were found to be predictive of mortality. In conclusion, further research is required to determine definitively whether achievement of optimal β-lactam

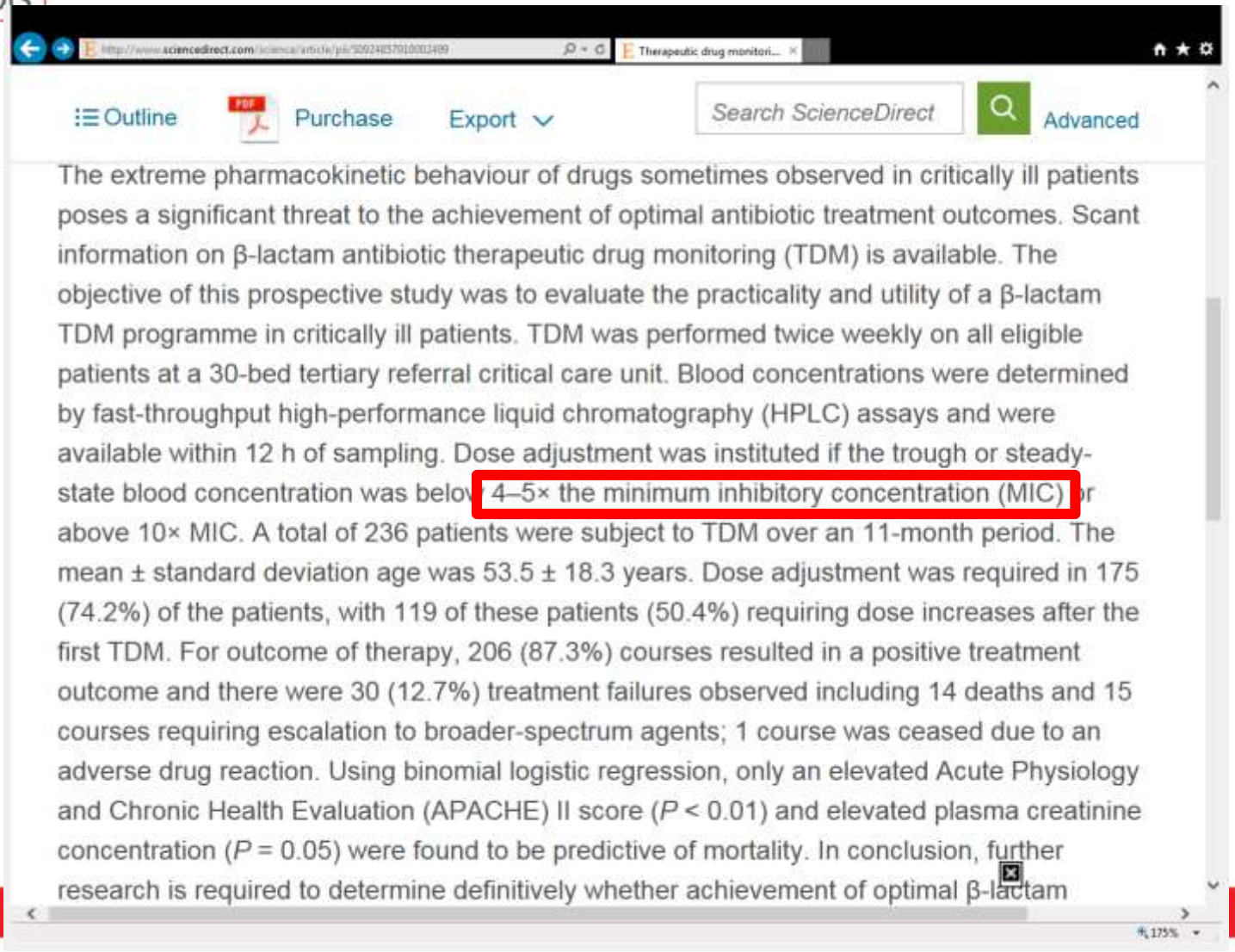
Intérêt du dosage des ATB



Outline Purchase Export Search ScienceDirect Advanced

The extreme pharmacokinetic behaviour of drugs sometimes observed in critically ill patients poses a significant threat to the achievement of optimal antibiotic treatment outcomes. Scant information on β-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring (TDM) is available. The objective of this prospective study was to evaluate the practicality and utility of a β-lactam TDM programme in critically ill patients. TDM was performed twice weekly on all eligible patients at a 30-bed tertiary referral critical care unit. Blood concentrations were determined by fast-throughput high-performance liquid chromatography (HPLC) assays and were available within 12 h of sampling. Dose adjustment was instituted if the trough or steady-state blood concentration was below 4–5× the minimum inhibitory concentration (MIC) or above 10× MIC. A total of 236 patients were subject to TDM over an 11-month period. The mean ± standard deviation age was 53.5 ± 18.3 years. Dose adjustment was required in 175 (74.2%) of the patients, with 119 of these patients (50.4%) requiring dose increases after the first TDM. For outcome of therapy, 206 (87.3%) courses resulted in a positive treatment outcome and there were 30 (12.7%) treatment failures observed including 14 deaths and 15 courses requiring escalation to broader-spectrum agents; 1 course was ceased due to an adverse drug reaction. Using binomial logistic regression, only an elevated Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score ($P < 0.01$) and elevated plasma creatinine concentration ($P = 0.05$) were found to be predictive of mortality. In conclusion, further research is required to determine definitively whether achievement of optimal β-lactam

Intérêt du dosage des ATB



Outline Purchase Export Search ScienceDirect Advanced

The extreme pharmacokinetic behaviour of drugs sometimes observed in critically ill patients poses a significant threat to the achievement of optimal antibiotic treatment outcomes. Scant information on β-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring (TDM) is available. The objective of this prospective study was to evaluate the practicality and utility of a β-lactam TDM programme in critically ill patients. TDM was performed twice weekly on all eligible patients at a 30-bed tertiary referral critical care unit. Blood concentrations were determined by fast-throughput high-performance liquid chromatography (HPLC) assays and were available within 12 h of sampling. Dose adjustment was instituted if the trough or steady-state blood concentration was below 4–5× the minimum inhibitory concentration (MIC) or above 10× MIC. A total of 236 patients were subject to TDM over an 11-month period. The mean ± standard deviation age was 53.5 ± 18.3 years. Dose adjustment was required in 175 (74.2%) of the patients, with 119 of these patients (50.4%) requiring dose increases after the first TDM. For outcome of therapy, 206 (87.3%) courses resulted in a positive treatment outcome and there were 30 (12.7%) treatment failures observed including 14 deaths and 15 courses requiring escalation to broader-spectrum agents; 1 course was ceased due to an adverse drug reaction. Using binomial logistic regression, only an elevated Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score ($P < 0.01$) and elevated plasma creatinine concentration ($P = 0.05$) were found to be predictive of mortality. In conclusion, further research is required to determine definitively whether achievement of optimal β-lactam

Intérêt du dosage des ATB

Pourquoi les doses standards administrées inadaptées chez presque ¾ des patients en choc septique?

Intérêt du dosage des ATB

Fluctuations très importantes des concentrations en ATB chez les patients à pronostic grave

Pourquoi ces fluctuations?

Pourquoi ces fluctuations ?

Facteurs

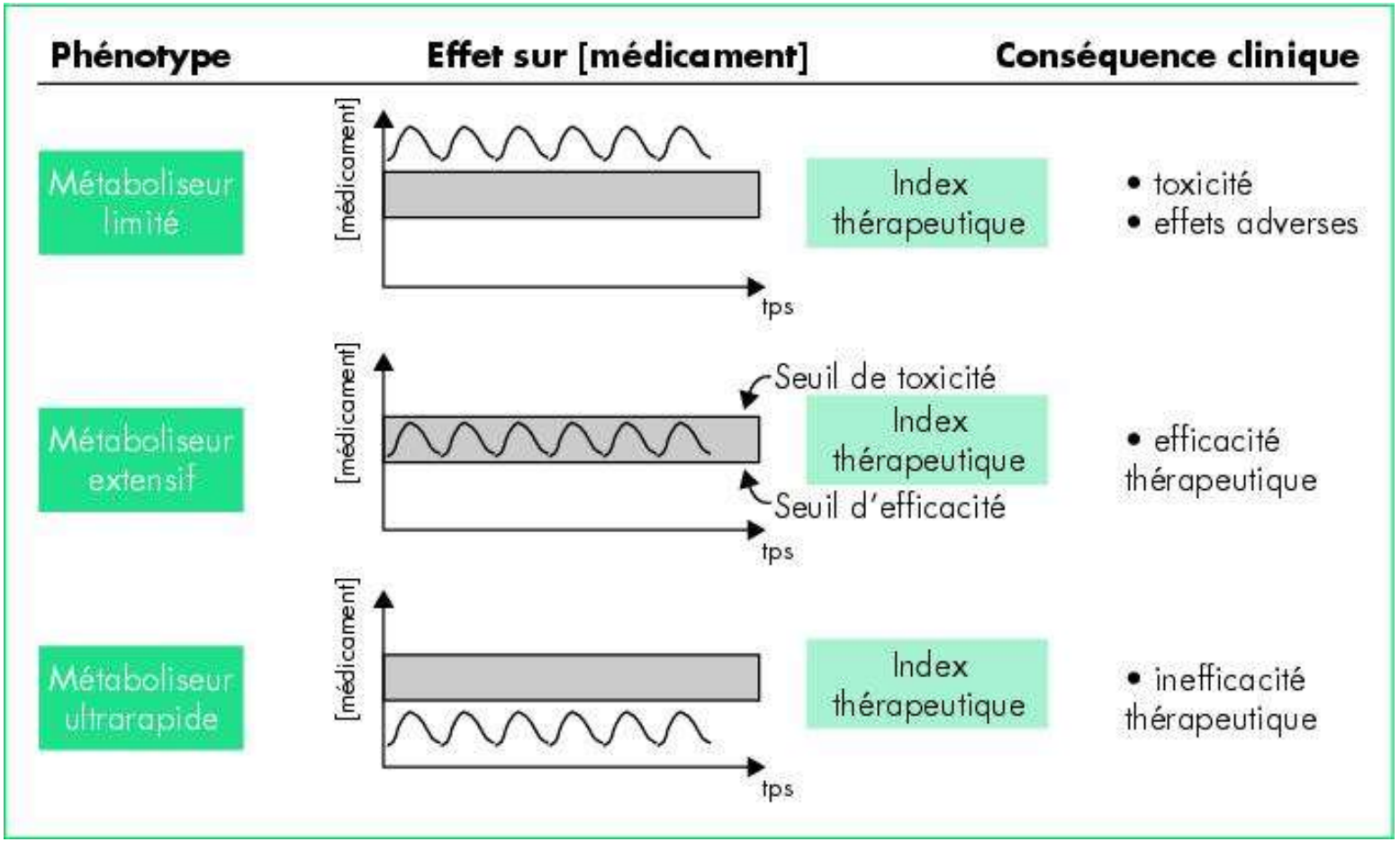
- physiologiques
- liés à la clinique du patient

Pourquoi ces fluctuations ?

Facteurs

- physiologiques
- liés à la clinique du patient

Forts polymorphismes du métabolisme (cytochromes), …



Pourquoi ces fluctuations ?

Facteurs

- physiologiques
- liés à la clinique du patient

CHOC SEPTIQUE OU SEPSIS SEVERE

- Instabilité hémodynamique (VD)

CHOC SEPTIQUE OU SEPSIS SEVERE

Instabilité hémodynamique (VD)

CHOC SEPTIQUE OU SEPSIS SEVERE

Instabilité hémodynamique (VD)

Clairance de la créatinine diminuée

Altération des fonctions hépatiques

CHOC SEPTIQUE OU SEPSIS SEVERE

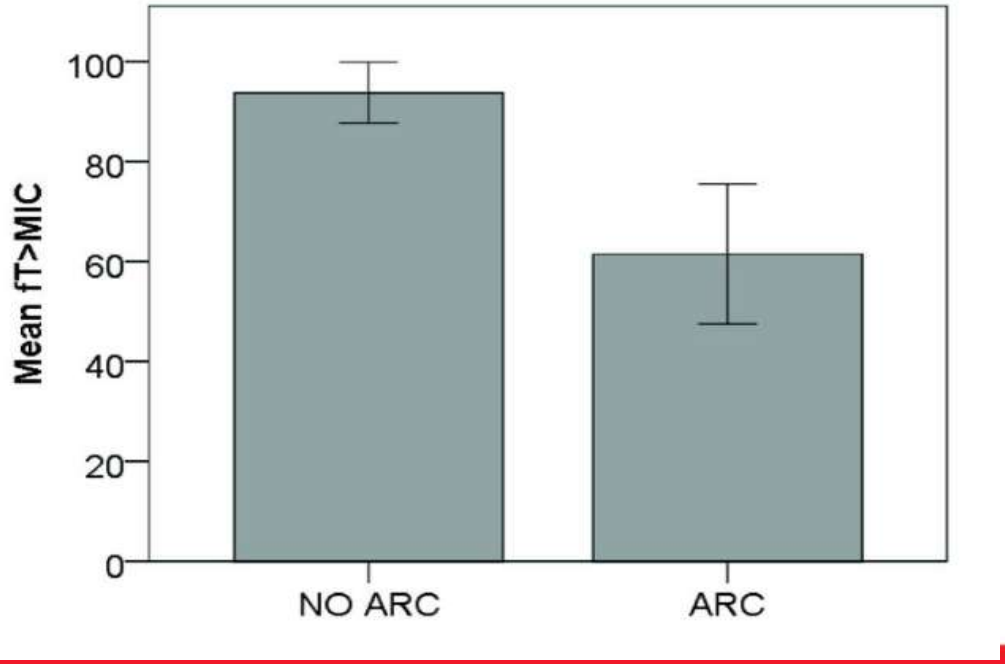
- ARC: Augmentation Renal Clearance

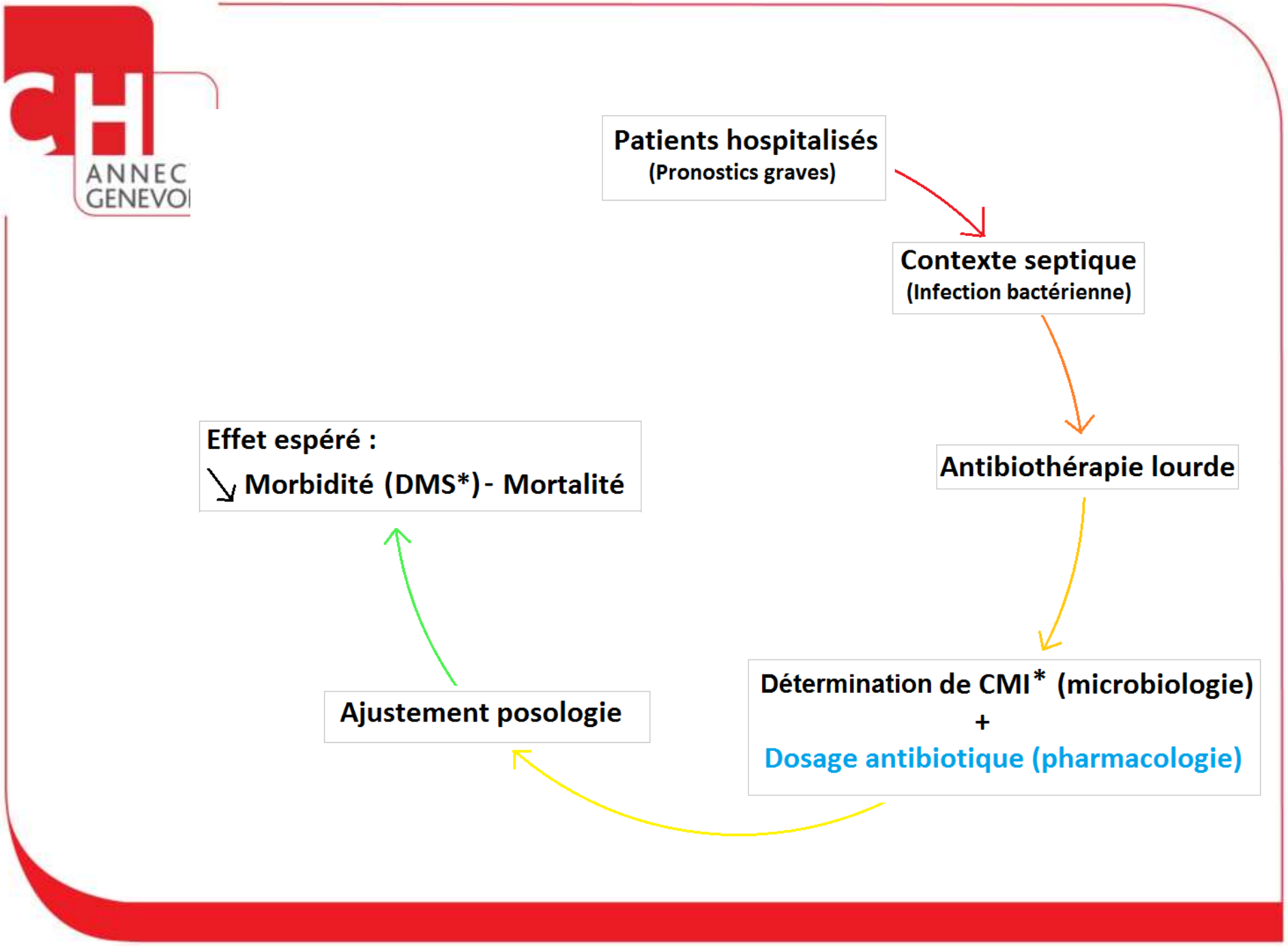
Research | Open Access

Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used?

Mieke Carlier, Sofie Carrette, Jason A Roberts, Veronique Stove, Alain Verstraete, Eric Hoste, Pieter Depuydt, Johan Decruyenaere, Jeffrey Lipman, Steven C Wallis and Jan J De Waele

Critical Care 2013 **17**:R84




Patients hospitalisés
(Pronostics graves)
Contexte septique
(Infection bactérienne)
Antibiothérapie lourde
Détermination de CMI* (microbiologie)
+
Dosage antibiotique (pharmacologie)
Ajustement posologie
Effet espéré :
↘ Morbidité (DMS*)- Mortalité

Présentation du Centre Hospitalier d'Annecy-Saint Julien en Genevois

Intérêt du dosage des ATB ?

Méthode et validation des dosages

Retours des cliniciens sur les dosages d'ATB

Conclusion

Dosage en routine des antibiotiques par UPLC-MS/MS

- **Panel N°1**: **7 ATB**
  - ❑ Cloxacilline
  - ❑ Méropénem
  - ❑ Amoxicilline
  - ❑ Céfotaxime
  - ❑ Pipéracilline
  - ❑ Linézolide
  - ❑ Ceftazidime
- **Panel N°2**: **4 ATB**
  - ❑ Ciprofloxacine
  - ❑ Clindamycine
  - ❑ Lévofloxacine
  - ❑ Rifampicine

Dosage en routine des antibiotiques par UPLC-PDA

Acquity UPLC H-Class/PDA

- **Panel N°3 : 2 ATB**
  - ❑ Céfépime
  - ❑ Céfazoline

Dosage en routine des antibiotiques

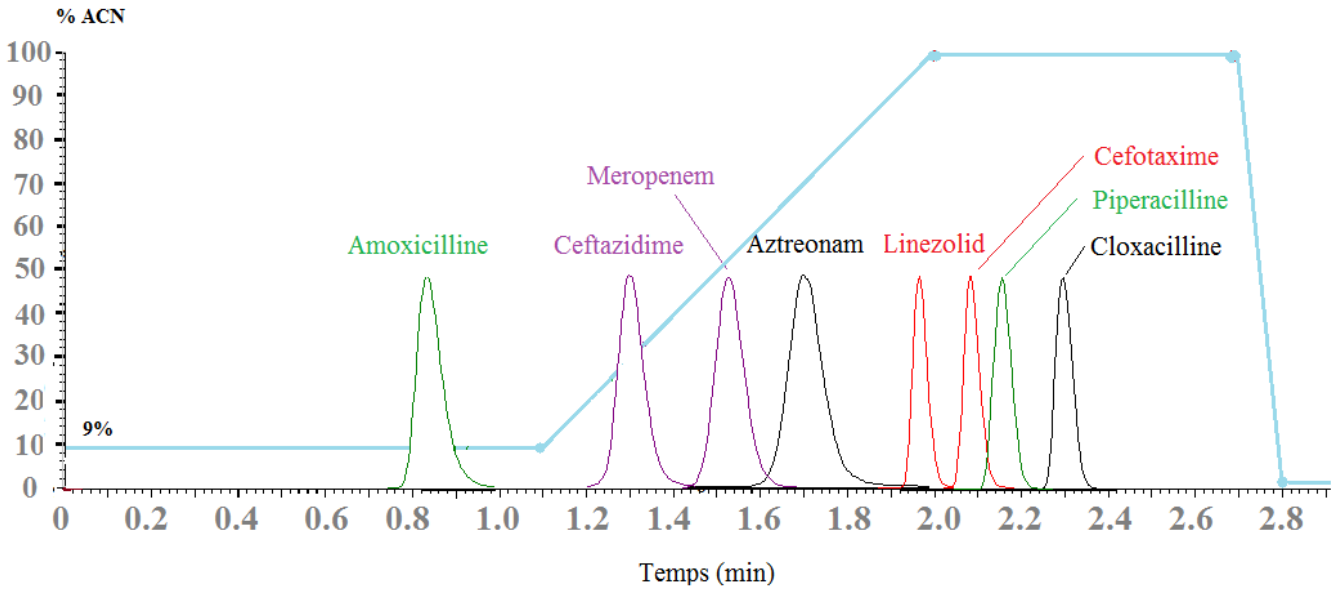
- **Traitement de l'échantillon**
  - Matrice : sérum
  - Simple précipitation protéique

- **Conditions chromatographiques et MS**

  Optimisation de la méthode
  - Colonne
  - Gradient (phases mobiles & programme d'élution)
  - Paramètres MS (tension de cône, transitions MRM) ou PDA (données spectrales)

Dosage en routine des antibiotiques

Profil chromatographique :



Temps d'analyse réduit à 4 minutes sans coélution

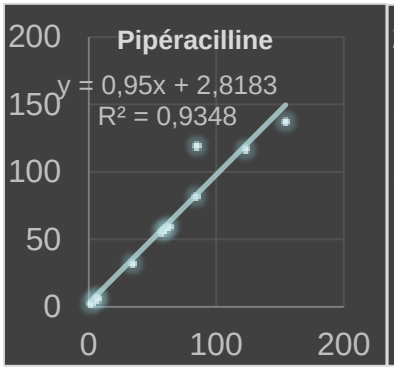
Validation des méthodes

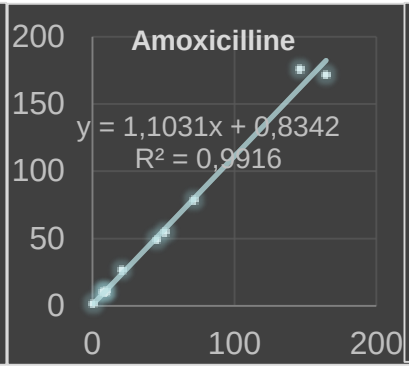
- Fidélité du dosage
- Justesse: Corrélation avec CQE (Asqualab) et labo de référence
- Sensibilité du dosage: LOQ
- Domaines de linéarité
- Stabilité préanalytique
- Type de prélèvement: tube hépariné ou tube sec
- Interférences: influence de IHL
- Rendement d’extraction et effet matrice

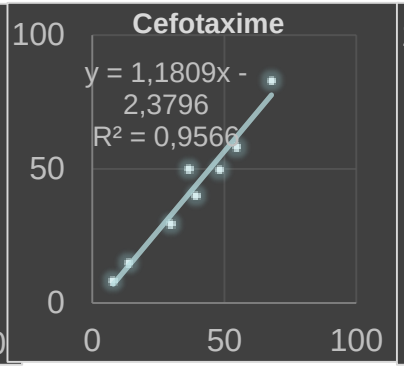
Analytes	LOD (µg/mL)	LOQ (ng/mL)	Répétabilité				Reproductibilité				Rendement d'extraction moyen (%)	Limites de linéarité (ng/mL)	Type calibration
			CV (%) sur concentrations (attendu < 20%)			Biais (%) moyen	CV (%) sur concentrations (attendu < 20%)			Biais (%) moyen			
			10 mg/L	30 mg/L	50 mg/L		10 mg/L	30 mg/L	50 mg/L				
Linezolid	5	0,5	3,3	1,7	1,7	4,8	5,5	4,5	5,1	-2,3	9,3	[0,5-150]	Quadratique
Amoxicilline	5	0,5	3,1	2,0	1,7	5,4	5,8	4,9	4,7	-7,1	-21,5	[0,5-150]	Quadratique
Meropenem	10	0,5	4,2	2,6	1,6	21,1	5,7	6,1	4,2	-7,5	-3,9	[0,5-150]	Linéaire
Cefotaxime	20	0,5	3,7	2,1	1,9	0,7	5,2	4,6	5,0	-2,5	-2,2	[0,5-150]	Quadratique
Piperacilline	5	0,5	3,7	2,5	1,3	-3,1	5,1	4,3	4,7	-3,8	10,4	[0,5-150]	Quadratique
Ceftazidime	500	1	3,6	2,7	6,1	-12,9	5,2	11,2	9,7	-10,9	-1,3	[5-150]	Quadratique
Cloxacilline	100	1	5,5	3,7	3,6	-4,8	6,3	6,1	6,9	-1,8	1,4	[1-100]	Quadratique

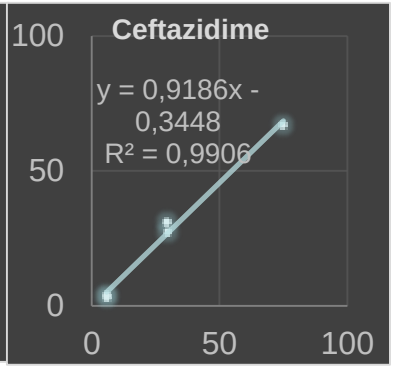
Analytes	Impact de l'EI (Biais en %)	Impact moyen des IHL (%)		
		Ictérique	Lactescent	Hémolysé
	Sur 3 niveaux de CQI	Sur 3 niveaux de CQI		
Linezolid	0,6	5,3	-10,6	-1,1
Amoxicilline	2,6	4,6	14,0	3,3
Meropenem	8,3	-0,4	-6,3	3,6
Cefotaxime	2,5	2,8	-9,6	1,6
Piperacilline	3,8	7,9	-10,7	0,4
Ceftazidime	9,3	0,5	-36,7	-5,1
Cloxacilline	4,6	10,5	-11,5	1,8

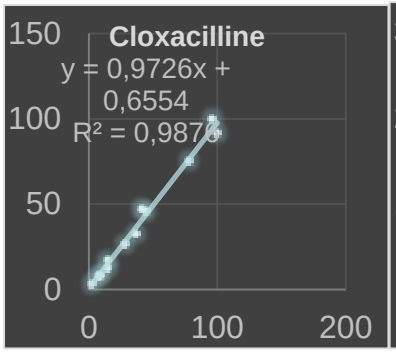
Validation des méthodes

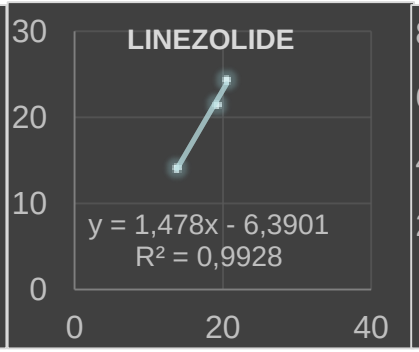


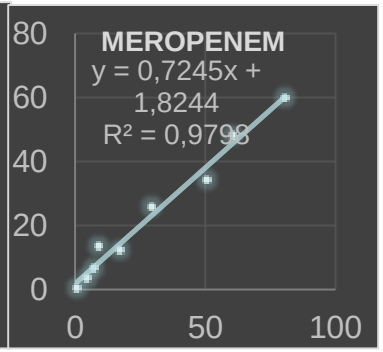


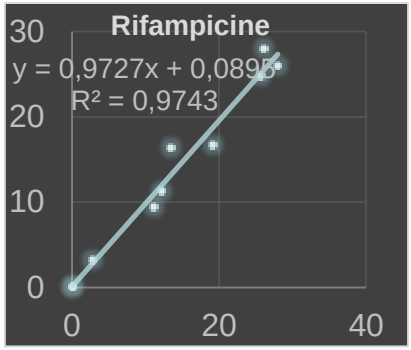












Présentation du Centre Hospitalier d'Annecy-Saint Julien en Genevois

Intérêt du dosage des ATB

Méthode et validation des dosages

Retours des cliniciens sur les dosages d'ATB

Conclusion

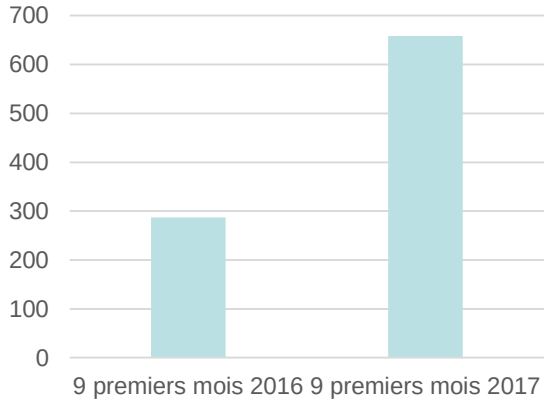
Retour des cliniciens

- Résultats rendus dans la journée
  - Réception des prélèvements avant 10 h
  - Garantissant un ajustement de posologie le jour même

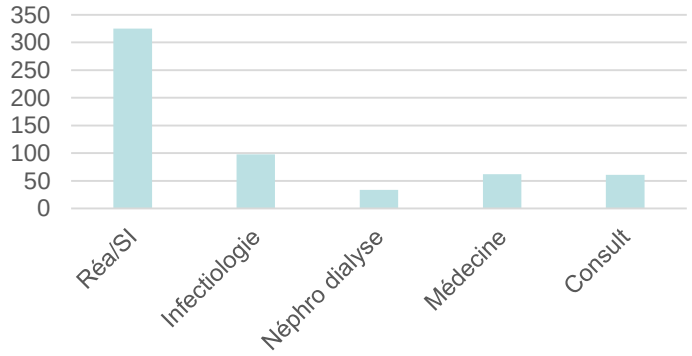
- Objectifs PK/PD toujours atteints dans les 12 heures

  au moins 4 fois la CMI atteints dans 100% des cas tout en restant en dessous des seuils dits toxiques

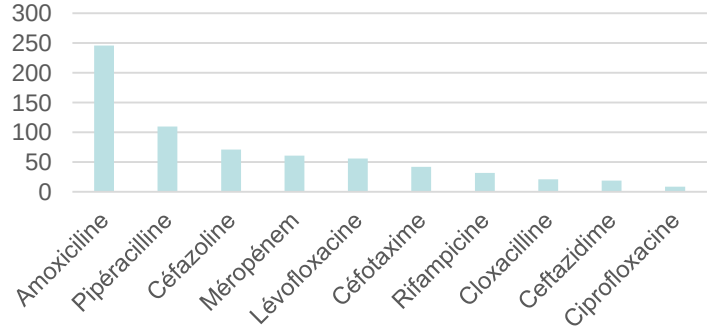
Nombre de dosage d'ATB



Répartition des dosages d'ATB selon les prescripteurs



Répartition en fonction du type d'ATB



Retour des cliniciens

1. **Quid de la pharmacodynamie? Diffusion très inégale dans le foyer qui décharge?**
   - LCR: méningite
   - Urine
   - Pleural
   - Digestif: dosages biliaire et ascite
   - Osseux???

Retour des cliniciens

2. Obtention plus tardive de
identification du germe
antibiogramme : S/I/R
CMI

ce qui impose de partir d'une situation empirique

- Exemple CMI à 16
- Objectifs d'emblée 4 à 5 x la CMI soit entre 64 et 80 mg/l
- Puis on ajuste les doses une fois le germe identifié et la CMI déterminée

Retour des cliniciens

3. **Seuils de toxicité** des ATB pas toujours bien définis ou très variables

   neurotoxicité convulsions (bêta-lactamines)

   thrombopénies (linézolide)

Retour des cliniciens

4. **Quand faut-il prélever? Pas toujours bien défini**
   - PERFUSION continue Steady State
   - PERFUSION discontinue (exemple de la lévo): pic à partir de la 3ème injection

Retour des cliniciens

Globalement : surdosage

Sous-dosages moins fréquents linézolide sur BMR avec CMI hautes

Cas particulier de la dialyse

- Ultrafiltration
- Hémofiltration
- Hémodiafiltration

QUID DE LA PCT ?

La normalisation de la PCT autoriserait l'arrêt des ATB chez les patients en état de sepsis

fixer une durée du traitement « à la carte »

économie d'ATB

QUID DE LA PCT ?

Si PCT reste élevée: que faut-il penser?

- Antibiothérapie non adaptée?
- Poso insuffisante?
- Mauvaise diffusion de l'ATB dans le site infecté qui continue à décharger

Continuer/arrêter ou modifier??????

QUID DE LA PCT ?

Si la PCT se normalise

Critères clinico-biologiques d' amélioration de l'état du patient priment pour arrêter l'antibiotique

- stabilisation hémodynamique avec diminution des amines
- amélioration et normalisation de la biologie standard

Conclusion sur la PCT

La PCT dans le suivi d'un sepsis n'apporte pas de plus-value au clinicien dans sa stratégie thérapeutique si le patient est déjà monitoré par la détermination du Rapport[]/CMI

Présentation du Centre Hospitalier d'Annecy-Saint Julien en Genevois

Pourquoi et pour qui doser les ATB ?

Les étapes pré analytiques et analytiques de ces dosages? Validation des méthodes

Retours des cliniciens sur les dosages d'ATB

Conclusion

Conclusion

- Projet très intéressant : groupe PK/PD
- Daptomycine/ceftriaxone/conazolés…..
- Fraction libre

MERCI DE VOTRE ATTENTION

QUESTIONS ?