

Stabilité des antibiotiques en ambulatoire

Marie-Clémence Verdier, Cyril Leven
Laboratoire de Pharmacologie Biologique, CHU de Rennes

CRIOGO 16 octobre 2015



Les avantages

- Qualité de vie préservée
- Efficacité démontrée
- Limitation risque infections nosocomiales
- Limitation des coûts par réduction du temps d'hospitalisation

Les questions

- Quels antibiotiques possibles
- Quelle voie d'abord
- Quel dispositif de perfusion
- Quels interlocuteurs pour la mise en place en ambulatoire



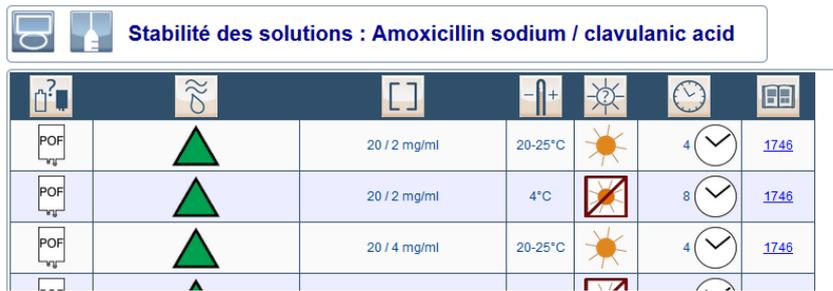
Stabilité des antibiotiques: les risques

- Diminution de la dose administrée
→ moindre efficacité ?
- Formation de produits de dégradation
→ toxicité ?

Pour les perfusions longues /
perfusion continue

Stabilité des antibiotiques: où trouver les informations

- Apurès de la pharmacie de l'hôpital / de la pharmacologie
→ Site internet www.stabilis.org :



Formulation	Stabilité	Concentration	Température	Exposition à la lumière	Durée	Liens
POF	▲	20 / 2 mg/ml	20-25°C	☀	4	✓ 1746
POF	▲	20 / 2 mg/ml	4°C	☀	8	✓ 1746
POF	▲	20 / 4 mg/ml	20-25°C	☀	4	✓ 1746

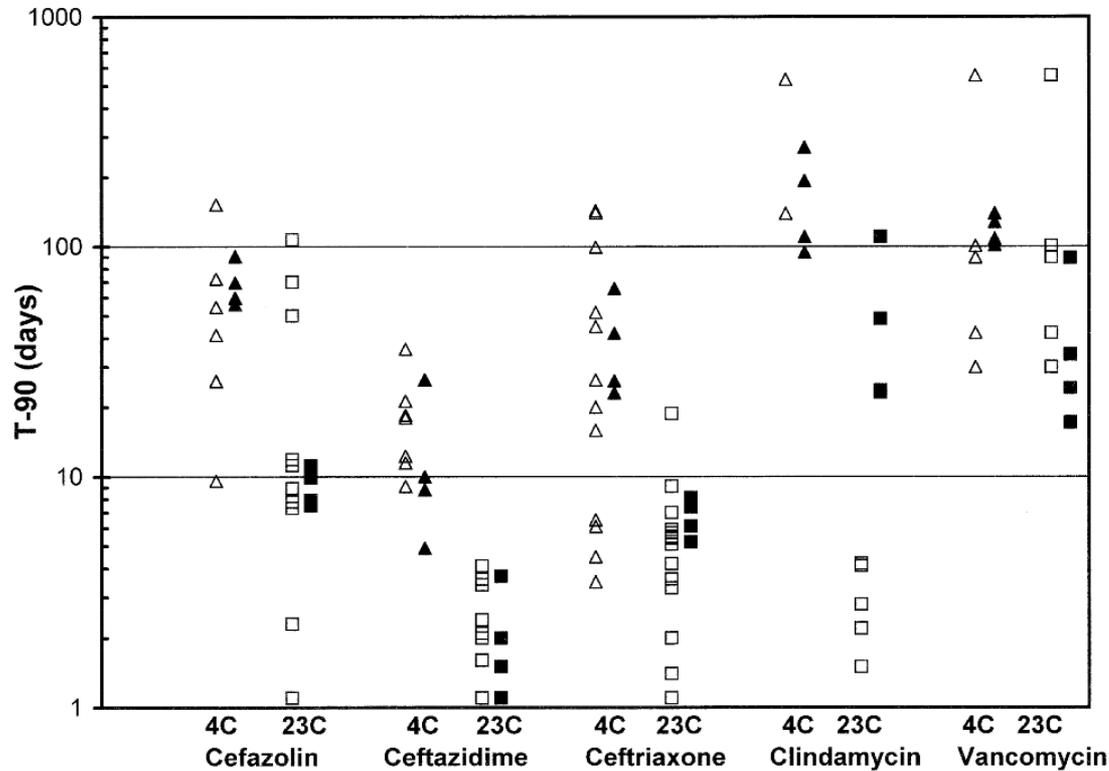
→ Littérature

→ Ouvrages de référence « *Handbook on injectable drugs* » disponible dans les pharmacies

→ Réalisation d'études de stabilité spécifiques



Stabilité des antibiotiques: décrypter les informations



elles peuvent être un peu confuses...



Stability of Commonly Used Antibiotic Solutions in an Elastomeric Infusion Device

Scott E Walker, John Iazzetta, Shirley Law, and Kristof Biniiecki

from the current study. Inspection of Table 7 and Figure 1 also reveals tremendous variation between studies in the time to achieve 90% of the initial concentration. For example, for cefazolin stored at room temperature, the time to reach 90% varied from 1.1 to 107 days.^{15-18,20,21} The least variation appears to have been reported for ceftazidime, for which the time to reach 90% of the initial concentration varied from 9.1 to 35.8 days at 4°C and from 1.1 to 4.1 days at room temperature^{7,18,20,22}

... et variables !



et... précises ?

Tableau 6 Stabilité de différentes bêta-lactamines en fonction de la température.

Durée de stabilité (heures) : dégradation < 10%

	37 °C	25 °C
Aztréonam	> 24	—
Pipéracilline	21	30
PIP + tazobactam	> 24	72
Ceftazidime	8	24
Céfépime	13	20
Cefpirome	7	23
Imipénème	3	3,5
Méropénème	1,5	5



Stabilité des antibiotiques: décrypter les informations

- Attention !
 - Au matériau : poche, diffuseur → polyoléfine, polypropylène, elastomère...
 - À la concentration
 - Aux conditions de température
 - Aux conditions de lumière
 - Aux solutés de dilution (NaCl, G5...) → pH



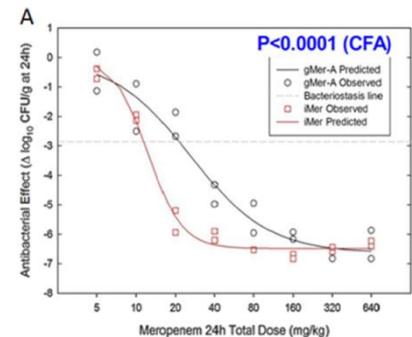
Ce que l'on risque

- Toxicité des produits de dégradation ?
 - Peu (pas?) de cas décrits
 - Difficile à détecter in vivo

« The two major metabolites of AMO are amoxicilloic acid (AMA) and amoxicillin diketopiperazine-2',5'-dione (DIKETO). These metabolites have lost the antibacterial activity of the parent component [6], but the AMA metabolite could have potential allergic properties [7]. [...]

T. Reyens et al, *J Chromatogr B* 2008

- Risque de perte d'efficacité ?



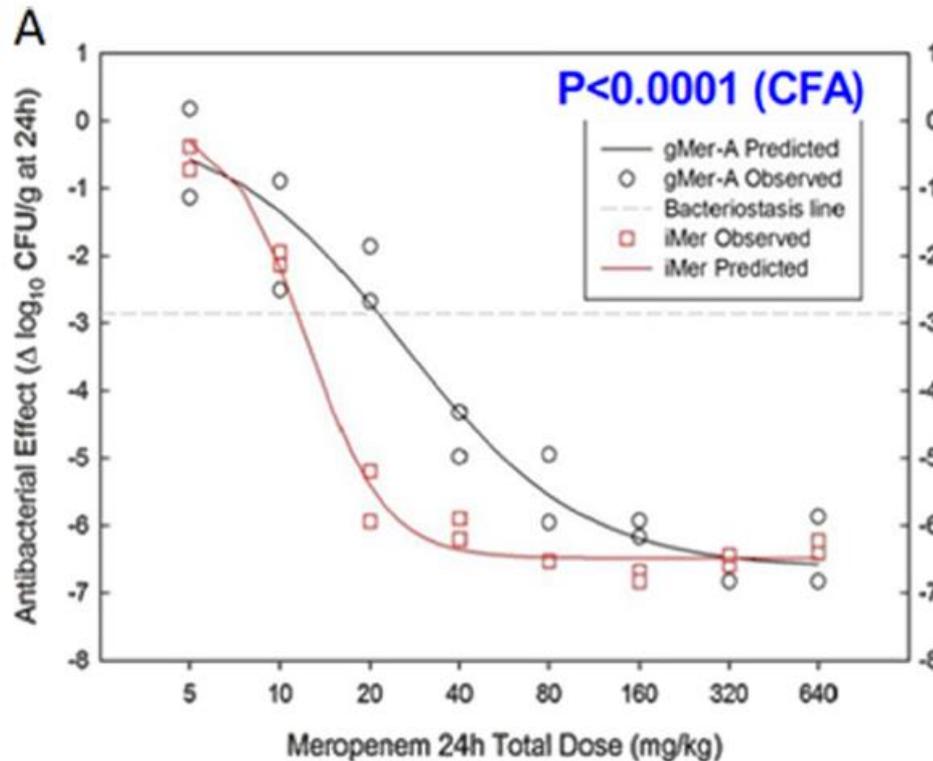


Ce que l'on risque

- Toxicité des produits de dégradation ?
 - Peu (pas?) de cas décrits
 - Difficile à détecter in vivo

« The two
and met
pon
proj

- Risque de



1 (AMA)
). These
ent com-
al allergic



Ce que l'on risque

- Vancomycine

Produits de dégradation (CDP-1) ont un effet antagoniste sur le facteur B, responsable de l'efficacité antibactérienne

→ toxicité due à CDP-1 ?

→ inefficacité due à l'inhibition du facteur B ?

→ pas de dosage plasmatique possible par les méthodes usuelles

[Pharmacotherapy](#). 1999 Jun;19(6):702-7.

Implications of vancomycin degradation products on therapeutic drug monitoring in patients with end-stage renal disease.

[Somerville AL](#)¹, [Wright DH](#), [Rotschafer JC](#).

Efficacité préservée dans les génériques (censés en contenir davantage)

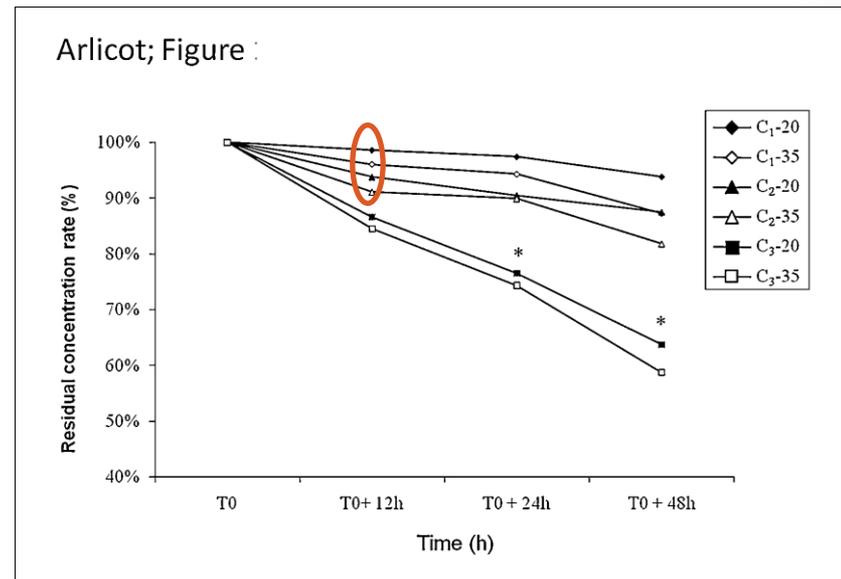
[Lewis et al, *Am J Health Syst Pharm* 2014; Tattevin et al, *Antimicrob Agents Chemother* 2013]

Quid après dégradation due au temps, à la lumière, à la T°?



Ce que l'on sait... (1)

- **Amoxicilline**
 - Diffuseur élastomère,
 - 20 et 35 °C
 - 20, 40, 60 g/L
 - dans NaCl
 - **OK pour 12h (<10%)**
 - si concentration < 40 g/L

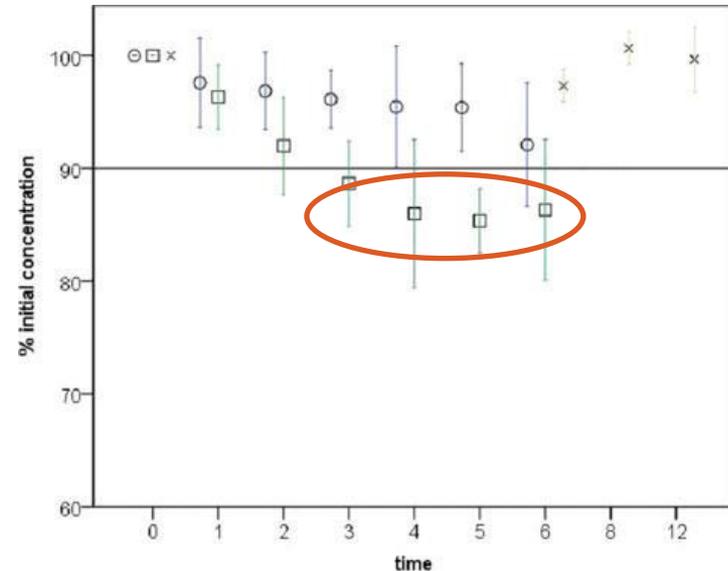


→ possibilité d'administrer 20 g/j en 2 Baxter de 12h



Ce que l'on sait... (2)

- Amoxicilline
 - Poche polypropylène,
 - 22 °C
 - 10 g/L
 - dans NaCl
- **OK pour 12h** en poche



→ 💣 acide clavulanique moins stable

(Carlier et al. J Chemother. 2015)



Ce que l'on sait... (3)

- Oxacilline
 - Diffuseur élastomère
 - T° ambiante
 - 4 et 12 g/L
 - dans NaCl et G5
- Stable jusqu'à 24h mais activité antibactérienne diminuée *in vitro* (-10 à -15%) : **privilégier diffuseur sur 12h**
-  essais à T° ambiante



Ce que l'on sait... (4)

- **Vancomycine**

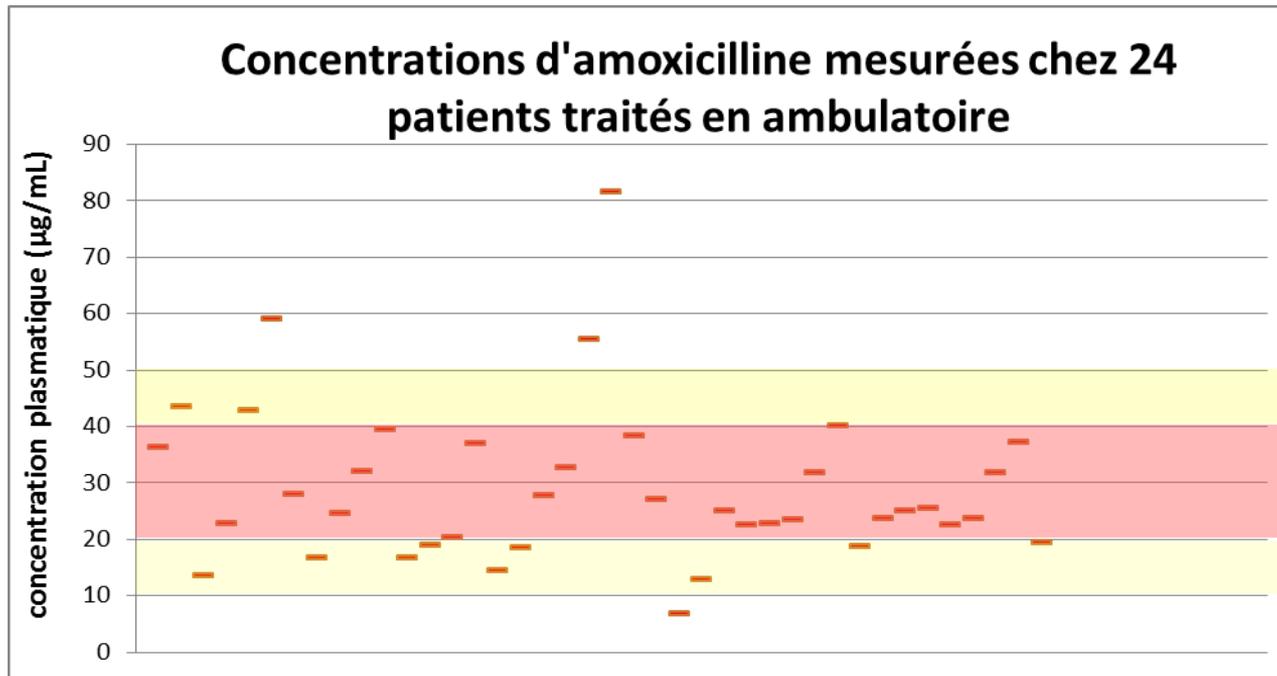
 <u>Vancomycin hydrochloride</u>		  	5 mg/ml	25°C	?	24 
		  	5 mg/ml	4°C		14 
 <u>Vancomycin hydrochloride</u>		   	10 & 20 mg/ml	25°C	?	24 
		   	10 & 20 mg/ml	4°C		10 

→ Stable en diffuseur 24h à T° ambiante, même à forte concentration

- Ceftriaxone (5 – 40 g/L) : 48h à T° ambiante (G5 ou NaCl)
- Cefazoline (5 – 60 g/L) : 72h à T° ambiante (G5 ou NaCl)
- Ceftazidime (5 – 40 g/L) : 24h à T° ambiante
- Clindamycine (1-12 g/L): 7 j à T° ambiante
- Vancomycine (1-5 g/L) : 7 j à T° ambiante



Ce que l'on observe



68% des patients dans la zone thérapeutique 20-50 µg/mL,
1 patient < concentration minimale requise.



Conclusion

- Stabilités OK pour les ATB utilisés classiquement dans les infections osseuses
- Risque d'inefficacité
- Pas de toxicité décrite
- Etudes de stabilité : attention à être exactement dans les mêmes conditions
- Surveillance des concentrations

Merci



...des questions ?