

Université de Montréal

Optimisation de l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam aux soins intensifs :
évaluation de modèles pharmacocinétiques de population

Par

Ibrahim El-Haffaf

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise

En Sciences pharmaceutiques, option Pharmacologie

Mars 2022

© Ibrahim El-Haffaf, 2022

Université de Montréal

Faculté de pharmacie

Ce mémoire intitulé

**Optimisation de l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam aux soins intensifs :
évaluation de modèles pharmacocinétiques de population**

Présenté par

Ibrahim El-Haffaf

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Jérôme del Castillo, D.M.V., M.Sc., Ph.D.

Président-rapporteur principal

Sylvie Marleau, Ph.D.

Présidente-rapporteur secondaire

Amélie Marsot, Ph.D.

Directrice de recherche

Yiorgos Alexandros Cavayas, M.D. M.Sc., FRCPC

Membre du jury

Résumé

La pipéracilline-tazobactam est une combinaison d'un antibiotique bêta-lactamine et d'un inhibiteur des bêta-lactamases fréquemment prescrite aux soins intensifs. Les patients admis aux soins intensifs présentent souvent une réponse très variable au traitement en raison des multiples changements pathophysiologiques présents dans cette population qui modifient le profil pharmacocinétique du médicament. La modélisation pharmacocinétique de population est une approche qui permet d'expliquer une partie de cette variabilité au moyen d'équations mathématiques. À l'aide d'un modèle pharmacocinétique, il est possible de décrire le devenir systémique du médicament à l'aide de paramètres clés comme la clairance et le volume de distribution. Également, ce type de modèle offre la possibilité d'effectuer des simulations de régimes posologiques pour faciliter l'atteinte des cibles thérapeutiques, dans une optique d'individualisation de la pharmacothérapie. Ce projet de maîtrise avait trois objectifs. Le premier était de documenter la variabilité associée à la pharmacocinétique de la pipéracilline-tazobactam aux soins intensifs en réalisant une revue de la littérature. Cette revue a pu relever certaines covariables significatives dans les modèles qui expliquaient une partie de la variabilité observée, comme la clairance de la créatinine et le poids. Le second avait pour but d'évaluer la performance prédictive des modèles pharmacocinétiques déjà disponibles dans la littérature pour la pipéracilline-tazobactam à l'aide d'une base de données indépendante. Parmi les modèles évalués, le meilleur a été retenu afin d'optimiser les régimes posologiques aux soins intensifs. Ainsi, grâce à ce modèle, un nomogramme prenant en considération la fonction rénale du patient a été développé pour faciliter l'atteinte des cibles thérapeutiques lors de l'administration de la pipéracilline-tazobactam. Finalement, le troisième objectif était d'évaluer l'impact d'une variation de la fraction libre de la pipéracilline-tazobactam sur la performance prédictive du modèle ainsi que son impact sur la pharmacocinétique du médicament. Cette évaluation a fait ressortir l'importance d'utiliser la concentration libre plutôt que d'utiliser la concentration totale de la pipéracilline-tazobactam pour le suivi thérapeutique, car l'assomption d'une fraction libre théorique unique pour tous les patients peut nuire à la prédiction adéquate des concentrations par un modèle pharmacocinétique en milieu clinique.

Mots-clés : soins intensifs, pharmacocinétique, suivi thérapeutique, pharmacocinétique de population, pipéracilline, tazobactam, bêta-lactamine

Abstract

Piperacillin-tazobactam is a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor antibiotic combination frequently prescribed in intensive care units. Admitted patients often show a large variability in treatment response due to multiple pathophysiological changes that alter the pharmacokinetic profile of the drug. Population pharmacokinetic modeling is an approach that can explain some of this variability using mathematical equations. Using a pharmacokinetic model, key parameters such as clearance and volume of distribution can be retrieved to describe the systemic exposure of the drug. Also, this type of model offers the possibility to perform simulations to find optimized dosing regimens that may facilitate the achievement of target concentrations to individualize drug therapy. This master's project had three objectives. The first was to document the variability in the pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in the intensive care unit by conducting a literature review. This review was able to highlight key covariates, such as creatinine clearance and body weight, that could explain the variability observed in this population. The second was to evaluate the predictive performance of pharmacokinetic models available in the literature for piperacillin-tazobactam using an independent database. Among the models evaluated, the best one was selected to offer optimized dosing regimens for critically ill patients. Thus, with this model, a nomogram that accounts for the patient's renal function was developed to facilitate the achievement of therapeutic targets of piperacillin-tazobactam. Finally, the third objective was to evaluate the impact of fluctuations in the unbound fraction of piperacillin-tazobactam on the predictive performance of the model as well as its impact on the pharmacokinetics of the drug. This evaluation highlighted the importance of using unbound piperacillin concentrations for drug monitoring over total concentrations, as applying a theoretical unbound fraction to every individual may hinder the predictive performance of pharmacokinetic model if it is used in a clinical setting.

Keywords : intensive care, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring, critically ill, population pharmacokinetics, piperacillin, tazobactam, beta-lactams

Table des matières

<i>Résumé.....</i>	<i>3</i>
<i>Abstract.....</i>	<i>4</i>
<i>Table des matières</i>	<i>5</i>
<i>Liste des figures.....</i>	<i>9</i>
<i>Liste des sigles et abréviations</i>	<i>10</i>
<i>Remerciements.....</i>	<i>12</i>
<i>Avant-propos.....</i>	<i>13</i>
Chapitre 1. Introduction.....	14
1.1. Soins intensifs	14
1.2. Infections en unité de soins intensifs	14
1.2.1. Mécanisme de défense contre les bactéries et développement d'une infection	15
1.2.2. Sepsis et choc septique	18
1.2.2.1. Définition d'un sepsis	18
1.2.2.2. Manifestations cliniques du sepsis.....	19
1.2.3. Altérations pharmacocinétiques observées chez les patients aux soins intensifs	20
1.2.3.1. Impact sur la liaison aux protéines plasmatiques	21
1.2.3.2. Impact sur la distribution du médicament.....	21
1.2.3.3. Impact sur l'élimination du médicament	22
1.3. Traitement d'une infection en unité de soins intensifs	22
1.4. Analyse pharmacocinétique	25
1.4.1. Analyse compartimentale	26
1.4.2. Modélisation pharmacocinétique par approche populationnelle	27
1.4.2.1. Paramètres à effets fixes	29
1.4.2.2. Paramètres à effets aléatoires.....	31
1.4.2.2.1. Effets aléatoires de niveau L1	31
1.4.2.2.2. Effets aléatoires de niveau L2.....	32
1.4.3. Évaluation du modèle.....	33
1.4.3.1. Évaluation interne.....	34
1.4.3.1.1. Graphiques diagnostiques	34
1.4.3.1.2. Évaluations basées sur des simulations.....	35

1.4.3.1.3. Évaluation externe	37
1.4.4. Application de la modélisation pharmacocinétique en milieu clinique	39
1.5. Pertinence du projet de recherche de maîtrise.....	40
 <i>Chapitre 2. Piperacillin-Tazobactam in Intensive Care Units: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses.....</i>	
2.1. Abstract.....	44
2.2. Introduction.....	45
2.3. Data Sources	46
2.3.1. Adherence to PRISMA principles	46
2.3.2. Search Strategy.....	46
2.3.3. Inclusion criteria.....	47
2.3.4. Exclusion criteria	47
2.3.5. Data Extraction.....	47
2.4. Synthesis of the PK studies.....	48
2.4.1. Study Characteristics	48
2.4.2. Population Pharmacokinetics	52
2.4.2.1. Estimated Clearance	52
2.4.2.2. Estimated Volume of Distribution	57
2.4.2.3. Random Effects Modeling.....	57
2.4.2.4. Testing and Selection of Covariates	58
2.4.2.5. Monte Carlo Simulations	58
2.5. Discussion	63
2.5.1. Piperacillin Population Pharmacokinetics.....	64
2.5.1.1. Septic Patients Undergoing Renal Replacement Therapy	64
2.5.1.2. Patients with Various Degrees of Renal Function	65
2.5.2. Tazobactam Population Pharmacokinetics.....	68
2.5.3. Pharmacokinetic Variability.....	70
2.5.4. Finding the Proper Administration Methods.....	70
2.6. Conclusion	72
 <i>Chapitre 3. Using a Validated Population Pharmacokinetic Model for Dosing Recommendations of Continuous Infusion Piperacillin for Critically Ill Adult Patients.....</i>	
3.1. Abstract.....	85

3.2. Introduction.....	86
3.3. Patients and methods.....	87
3.3.1. Patients.....	87
3.3.2. Model selection.....	87
3.3.3. Model evaluation.....	87
3.3.4. Probability of target attainment.....	89
3.3.5. Evaluation of the predicted concentration 24 h after the first dose	90
3.4. Results.....	90
3.4.1. Demographic data	90
3.4.2. Published models	90
3.4.3. Model evaluation.....	92
3.4.4. Probability of target attainment and dosing nomogram	92
3.4.5. Evaluation of the predicted concentration 24 h after the first dose	95
3.5. Discussion	95
 <i>Chapitre 4. Simulated Impact of Piperacillin Unbound Fraction Variations in Critically Ill Patients: Does Unbound Fraction Influence Dosing Recommendations?.....</i>	
	111
4.1. Abstract.....	112
4.2. Introduction.....	113
4.3. Methods.....	114
4.3.1. Patients.....	114
4.3.2. Impact of unbound fraction variations on model validation.....	114
4.3.3. Impact of unbound fraction variations on piperacillin CL and dosing recommendations.....	115
4.4. Results.....	116
4.4.1. Impact of unbound fraction variations on model validation.....	116
4.4.2. Impact of unbound fraction variations on piperacillin CL and dosing recommendations.....	116
4.5. Discussion	119
 <i>Chapitre 5. Discussion</i>	
	125
 <i>Chapitre 6. Conclusion.....</i>	
	132
 <i>Références bibliographiques.....</i>	
	133
 <i>Annexes.....</i>	
	143

Annexe 1 : Matériel supplémentaire du Chapitre 3.....	144
--	------------

Liste des figures

Figure 1. Représentation compartimentale de modèles à un compartiment (modèles 1 et 2) et modèles à deux compartiments (modèle 3).....	27
Figure 2. Exemples de graphiques diagnostiques.	35
Figure 3. Exemples de figures pour une analyse NPDE.	37

Liste des sigles et abréviations

Abréviation	Définition
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ATP	Adénosine triphosphate
BL	Bêta-lactamine
CG	Cockcroft-Gault
CL	Clairance
CLCr	Clairance de la créatinine
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CRES	Résidus conditionnels
DV	Variable dépendante
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IIV	Variabilité inter-individuelle
IPRED	Concentrations individuelles prédites
IWRES	Résidus pondérés individuels
MAE	Valeur absolue de la moyenne des erreurs de prédiction
MDPE	Médiane des erreurs de prédiction
MDAPE	Valeur absolue de la médiane des erreurs de prédiction
MPE	Moyenne des erreurs de prédiction
NPDE	<i>Normalized prediction distribution error</i>
PAMP	<i>Pathogen-associated molecular pattern</i>
PD	Pharmacodynamie
PE	Erreur de prédiction
PK	Pharmacocinétique
popPK	Pharmacocinétique de population
PRED	Concentration prédite populationnelle
PRR	<i>Pattern recognition receptor</i>
RES	Résidus
SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>

USI	Unité de soins intensifs
VD	Volume de distribution
VPC	<i>Visual predictive check</i>
WRES	Résidus pondérés

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais énormément remercier ma directrice de recherche, la professeure Amélie Marsot, sans qui tous les travaux de ce mémoire ne pourraient avoir été réalisés. J'apprécie la patience qu'elle a face à tous les problèmes que nous avons rencontrés, et surtout ceux concernant notre fameuse méthode UHPLC, qui voit enfin le jour. Merci d'être exactement la directrice de recherche que je désirais avoir pour mes études aux cycles supérieurs. Évidemment, je me dois aussi de remercier les membres du laboratoire, Alexandre Duong, Mathieu Blouin, et Van Dong Nguyen, avec qui j'ai eu plusieurs échanges intéressants et divertissants durant mon parcours.

Je souhaite également remercier les membres de mon jury qui ont généreusement accepté de prendre le temps de se familiariser avec les travaux que j'ai effectués afin de les évaluer.

Je remercie énormément les membres de ma famille qui ont toujours été là pour me soutenir et pour m'avoir donné l'envie de continuer en recherche. Je n'arriverai jamais à suffisamment souligner à quel point je suis reconnaissant envers mes parents pour tous leurs sacrifices et de m'avoir offert toutes les opportunités que j'ai eues jusqu'à présent.

Bien sûr, comment ne pas remercier mes amis proches, Benjamin Shao et Ly Mai, qui remuent sans cesse ciel et terre pour s'assurer que j'aie un équilibre entre ma vie d'intravertie et d'extravertie. Aussi, j'aimerais remercier Tiffany Ly et Timothy Vienneau, sans qui ma vie serait nettement plus calme, mais nettement moins palpitante. Nos aventures depuis le BSBP sont aussi comparables que celles des trois mousquetaires. Je vous remercie tous les quatre énormément d'avoir gravé dans mon cerveau des souvenirs inoubliables.

Pour leurs conseils au niveau du fonctionnement des cycles supérieurs ou pour répondre à toutes les questions que je me pose, je remercie Sara Soufsaf et Katherine Coutu-Beaudry.

Évidemment, je ne peux me permettre d'oublier de remercier les deux personnes que j'ai le plus côtoyé durant ma maîtrise, Mehdi El Hassani et Anaëlle Monfort. Anaëlle qui ne cesse de nous qualifier de « pénibles » à force de lui compliquer la vie, mais qui, au fond d'elle, sait très bien qu'elle ne peut se passer de nous. Mon partenaire de crime, Mehdi, avec qui j'ai eu les meilleures discussions où je parle de tout et de rien sans qu'il ne s'en plaigne et qui m'a encouragé sans cesse de prendre ma vie en main, je ne sais pas comment tu arrives à me supporter, mais je t'en remercie énormément.

Avant-propos

Avant de commencer la lecture de mon mémoire, il est important de savoir que mon projet de maîtrise a été légèrement modifié en raison de la COVID-19. Initialement, j'étais responsable de mener une étude pilote qui devait débiter en mai 2020 au sein d'une unité de soins intensifs de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les pratiques actuelles en termes d'antibiothérapie dans les unités de soins intensifs au Canada, de réaliser une analyse pharmacocinétique et d'implanter un programme de suivi thérapeutique pour les antibiotiques fréquemment prescrits chez les populations vulnérables. Au Canada, aucun suivi thérapeutique n'est disponible pour certaines classes d'antibiotiques, comme les bêta-lactamines, malgré qu'elles pourraient en bénéficier non seulement pour réduire les risques de toxicité, mais également pour augmenter les probabilités d'atteindre les cibles thérapeutiques, plus particulièrement chez les populations vulnérables. Par conséquent, les cliniciens n'ont aucun moyen de déterminer si les doses administrées d'antibiotique sont adéquates pour être dans la fenêtre thérapeutique désirée. De plus, les hôpitaux canadiens utilisent souvent une approche *one dose fits all* pour la plupart de leurs agents antimicrobiens. Or, plusieurs sociétés suggèrent d'individualiser la thérapie, pour assurer une efficacité du principe actif. Ainsi, il devenait pertinent d'évaluer les pratiques canadiennes en commençant par un premier hôpital au Québec, pour ensuite élargir nos évaluations vers d'autres hôpitaux afin d'avoir une plus grande taille d'échantillon. Malheureusement, en raison de la pandémie de mars 2020, cette étude a été interrompue jusqu'à janvier 2021. Je n'ai donc pas eu accès aux données des patients de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal durant ma maîtrise. Cependant, grâce à une collaboration avec une unité de soins intensifs de l'hôpital de la Timone (Marseille, France), j'ai pu réaliser les analyses initialement prévues. Comme l'étude prospective à l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal a commencé en 2021, j'ai tout de même mené cette étude en parallèle aux travaux présentés dans ce mémoire.

Chapitre 1. Introduction

1.1. Soins intensifs

Une unité de soins intensifs (USI) agit souvent au moyen de méthodes de traitement agressives, souvent invasives, dans le but d'améliorer le plus rapidement possible l'état critique d'un patient qui y a été admis. Un patient admis dans une USI présente souvent plusieurs complications qui ne pourraient être traitées dans une autre unité et qui pourraient conduire à son décès. Parmi les raisons d'admission fréquentes aux soins intensifs, on y retrouve les arrêts cardiorespiratoires, les infections sévères, les défaillances d'organes et le trauma [1]. Lorsqu'un patient est admis en USI, les cliniciens évaluent sa condition grâce à différentes échelles. En Amérique du Nord, les deux principales échelles utilisées aux soins intensifs, notamment dans le domaine de la recherche, sont le *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) et le *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II). Ces deux scores ont comme but de prédire la mortalité du patient. L'échelle SOFA permet d'attribuer un score à six systèmes du corps humain dans le but de rapidement discerner le ou les organes présentant des signes de défaillance [2, 3]. Les critères évalués sont reliés au système respiratoire, à la coagulation, au système hépatique, au système cardiovasculaire, au système nerveux central et au système rénal [3]. L'état du patient est évalué plusieurs fois durant son hospitalisation à partir de cette échelle, et plus le score est élevé, plus les risques de mortalité sont grands. Concernant l'échelle APACHE II, elle permet d'attribuer un score selon les caractéristiques physiologiques et démographiques du patient tout en tenant compte de sa raison d'admission en USI et de ses problèmes de santé chroniques [4]. Cette échelle est utilisée uniquement à la journée d'arrivée du patient aux soins, et n'est pas recalculée par la suite. Tout comme l'échelle SOFA, un score élevé de l'APACHE II signifie un risque important de mortalité [1].

1.2. Infections en unité de soins intensifs

Les maladies infectieuses représentent une des causes majeures de mortalité et d'invalidité dans le monde. En 2019, les infections aiguës des voies respiratoires inférieures étaient la quatrième cause de mortalité mondiale, occupant toujours le même rang qu'en 2000 [5]. Malgré les nombreux progrès reliés à l'amélioration de l'utilisation des agents antimicrobiens ainsi qu'à leur

accessibilité, les infections demeurent toujours un enjeu important pour les professionnels de la santé et pour les agences de santé publique, et encore plus particulièrement en USI. En effet, une grande proportion de patients sont admis en raison d'infections sévères qui requièrent une attention médicale plus importante, afin de prévenir une dégradation de l'état du patient [6, 7].

Une infection peut être d'origine bactérienne, virale, fongique ou parasitaire et il est possible d'avoir plusieurs infections qui proviennent de différents microorganismes au même moment. Cela dit, comme les infections bactériennes sont les maladies infectieuses les plus fréquemment rencontrées en USI et qu'il s'agit de la population cible du projet de ce mémoire, nous allons nous concentrer sur la description d'une infection bactérienne. En effet, une étude menée en 2017 au sein de diverses USI à travers 88 pays a révélé que les infections bactériennes de type Gram-positif et Gram-négatif représentaient 37,0 et 67,3% des infections totales, respectivement, et qu'une atteinte des voies respiratoires constituait 60,1% des sites d'infection. Parmi les bactéries identifiées, les plus prévalentes étaient les espèces *Klebsiella*, *Escherichia coli* et les *Pseudomonas*, toutes des bactéries de type Gram-négatif [6]. Ces mêmes résultats ont été observés dans une étude menée en 2012 au sein de patients atteints de sepsis [8]. Parmi ces bactéries, une des plus préoccupantes en USI est le *Pseudomonas aeruginosa*, une bactérie multirésistante qui cause des infections associées à des hauts taux de morbidité et de mortalité [9, 10].

1.2.1. Mécanismes de défense contre les bactéries et développement d'une infection

Barrières physiques et chimiques

Le premier système de défense contre les bactéries est nul autre que la peau. Plus précisément, l'épithélium kératinisé de la couche de l'épiderme, couche externe de la peau, renferme des huiles sécrétées par les glandes sébacées et les glandes sudoripares dans lesquelles des acides gras sont présents qui inhibent la croissance bactérienne. Également, les muqueuses jouent un rôle important dans la défense physique contre les microorganismes, renfermant des substances hostiles à la colonisation microbienne [11].

Système immunitaire inné

Lorsqu'un pathogène réussit à passer à travers les barrières physiques et chimiques, le système immunitaire inné intervient pour éviter toute complication causée par une bactérie envahissante. Il

s'agit d'un système immunitaire qui réagit presque immédiatement après avoir identifié un corps étranger circulant dans le corps, et ce, grâce à différents mécanismes. La première étape de ce système se fait au moyen de senseurs microbiens, constitués de trois groupes, soit les toll-like receptors (TLRs), NOD-like receptors, et les RIG-1-like helicases. Le premier groupe, les TLRs, représente le groupe le plus étudié chez l'être humain et sont responsables de mener la première ligne de défense contre les pathogènes qui se retrouve dans l'organisme. En effet, les TLRs sont des récepteurs de type *pattern recognition receptors* (PRRs) qui reconnaissent rapidement des motifs spécifiques appartenant à certains pathogènes, appelé *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Ainsi, une fois le motif du pathogène reconnu par le TLR, le système immunitaire inné s'active pour engendrer une série de réponses cellulaires et inflammatoires afin d'éliminer le pathogène [11-13].

Réponse cellulaire

La réponse cellulaire est menée par les cellules phagocytaires, qui sont des globules blancs, soit les macrophages et les neutrophiles. Ces cellules sont responsables d'effectuer le processus de phagocytose, signifiant l'acte d'internaliser la bactérie afin de l'ingérer puis de la détruire. Lorsqu'un pathogène est détecté dans le sang ou dans un tissu, la phagocytose se fait tout d'abord par le recrutement de cellules phagocytaires vers le site d'intérêt au moyen de molécules chimiotactiques qui émettent des signaux provenant soit du site, soit du pathogène lui-même. Ce recrutement est en fait nommé chimiotaxie, qui signifie qu'il y a une migration des globules blancs vers le site d'infection. Une puissante molécule chimiotactique est l'interleukin-8 (IL-8), qui permet d'attirer les neutrophiles qui circulent dans le sang vers elle afin que ces dernières puissent rapidement éliminer la bactérie envahissante par internalisation [11-13].

Réponse inflammatoire

Lorsqu'une bactérie réussit à passer à travers l'épiderme ou les surfaces épithéliales des muqueuses, cela induit une réponse inflammatoire, caractérisée par la production de diverses molécules pro-inflammatoires, dont les principales sont nommées les cytokines. Certaines cytokines, telles que les IL-1, IL-6 et les *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) sont libérées par des globules blancs comme les macrophages pour favoriser le développement d'une fièvre ainsi que d'une inflammation au site de lésion. Le résultat d'une telle inflammation cause une diminution du pH au site d'intérêt, générant ainsi un environnement peu favorable pour le microorganisme qui

s'y retrouve. D'autres molécules, comme les prostaglandines et les leucotriènes, agissent plutôt sur la dilatation des capillaires et des artérioles qui sont à proximité du site d'infection, causant une augmentation de la perméabilité vasculaire ce qui facilite le recrutement de molécules pro-inflammatoires et de globules blancs. Ainsi, grâce à une perméabilité supérieure à la normale, les capillaires sanguins laissent passer des anticorps et des globules blancs pour que ces derniers se dirigent vers le site de lésion [11, 12].

Système du complément

Le système du complément est composé de plusieurs protéines plasmatiques jouant un rôle important dans l'activation du système immunitaire et dans le processus d'inflammation. Ce système permet la formation de protéines qui facilitent la phagocytose en marquant les microorganismes envahissants [11, 12].

Réponse immunitaire adaptative

Le système immunitaire adaptatif est constitué de deux types de récepteurs d'antigène : les récepteurs des cellules T et les récepteurs des cellules B. Les cellules B interviennent pour réaliser une immunité humorale en produisant des anticorps qui se lient aux antigènes, tandis que les cellules T sont responsables de l'immunité médiée par les cellules en s'attaquant elles-mêmes directement aux cellules infectées ou en sécrétant des cytokines pour activer d'autres cellules. Une des principales fonctions de ce type de réponse immunitaire est la mémoire qu'elle confère aux cellules de type B et T pour agir rapidement contre un corps étranger spécifique. En effet, la réponse adaptative est capable de développer des réponses spécifiques à des composantes moléculaires propres aux agents pathogènes qu'elle rencontre, appelées antigènes. Ces antigènes, souvent étrangers, stimulent la réponse immunitaire lorsqu'ils sont présentés aux cellules responsables de l'activation de ce système immunitaire [13, 14].

Infection

Une bactérie cause une infection lorsqu'elle réussit à évader les mécanismes de défense mentionnés précédemment et si elle réussit à proliférer et à suffisamment exprimer ses facteurs de virulences. La plupart des bactéries étrangères à l'hôte réussissent à passer inaperçues au moyen de polysaccharides, soit des longues chaînes de sucres, qui se situent à leur surface. Ces polysaccharides inhibent certains composants du système du complément et empêchent les cellules

phagocytaires d'agir sur les pathogènes. Par la suite, le pathogène infecte une cellule pour pouvoir se multiplier et croître jusqu'à un certain nombre pour causer des complications au sein de l'hôte. Il est à noter qu'une infection peut également survenir en milieu extracellulaire, dans les cas d'une infection vasculaire ou sur les surfaces muqueuses par exemple [15]. Une des manifestations principales d'une infection est la présence d'inflammation. Cette inflammation, comme mentionnée plus tôt, est importante afin d'éliminer le pathogène, mais elle peut devenir le signe d'une maladie infectieuse avec des conséquences plus sévères. Si la bactérie n'est pas éliminée assez rapidement, l'inflammation risque de perdurer et d'endommager les tissus et organes aux alentours. En effet, une inflammation chronique peut causer un relâchement du contenu des cellules hôtes, répandant ainsi plusieurs substances potentiellement toxiques aux tissus dans l'organisme. Lorsque l'inflammation locale progresse vers une inflammation systémique, c'est-à-dire qui est généralisée dans le corps, elle cause souvent un sepsis, qui est un syndrome clinique fréquemment observé aux USI et qui engendre plusieurs complications.

1.2.2. Sepsis et choc septique

1.2.2.1. Définition d'un sepsis

Le terme sepsis est dérivé de la langue grecque pour signifier « putréfaction », et, curieusement, son utilisation a débuté dans les poèmes d'Homer, le fameux auteur de l'Illiade et de l'Odyssée d'Ulysse [16]. Ce n'est que durant les années 1800, grâce à la théorie microbienne, que les scientifiques commençaient à reconnaître qu'un sepsis était causé par des microorganismes nocifs et résultait en une réponse inflammatoire sévère. La première définition officielle d'un sepsis a été établie en 1991 [17]. Celle-ci catégorisait l'état septique au moyen de quatre critères reliés à la réponse inflammatoire observée chez un patient, soit les critères du *Systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) [16]. Ces critères, illustrés dans le tableau 1, évaluaient la température corporelle, le rythme cardiaque, le rythme respiratoire et le taux de globules blancs dans le sang. Selon la sévérité de la réponse inflammatoire, un patient pouvait être soit en sepsis, en sepsis sévère, ou en choc septique.

Depuis 2016, après un nouveau consensus établi par le SEPSIS-3, la définition la plus récente du sepsis indique qu'il s'agit d'une défaillance importante d'organes causée par une réponse anormale

à une infection [18]. Les cliniciens se servent du score SOFA mentionné précédemment pour déterminer la présence d'un sepsis. Il peut être diagnostiqué grâce à une augmentation d'au moins deux points lors du calcul du score SOFA par rapport à la valeur de base (zéro si le patient n'a aucune insuffisance d'organe au préalable) en plus de la présence ou de la suspicion d'une infection. Un choc septique est quant à lui défini comme une sous-catégorie du sepsis dans laquelle plusieurs anomalies sont observées au niveau cellulaire, métabolique et circulatoire qui sont suffisamment sévères pour entraîner une hausse du risque de la mortalité [18].

Le sepsis reste un problème mondial majeur pour les cliniciens aux USI, tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement [7, 19]. La cause principale d'un sepsis est une pneumonie, soit une infection au niveau des tissus pulmonaires, et les pneumonies font partie des infections les plus fréquentes dans le monde. Il est estimé que près de 30% des patients admis en USI risquent de développer un sepsis et cette proportion peut augmenter jusqu'à 50% selon la région [8]. Également, un choc septique peut être développé dans environ 30% des cas de sepsis [8, 19]. En 2017, une étude publiée dans *The Lancet* a révélé que la mortalité associée au sepsis représentait près de 20% de la mortalité totale dans le monde [20].

1.2.2.2. Manifestations cliniques du sepsis

Une des plus grandes préoccupations en sepsis est la défaillance d'organes. Cette dysfonction est causée par une diminution de l'apport en oxygène vers les cellules de l'organe touché, résultant en une diminution de l'activité de la mitochondrie des cellules. Ces cellules ne pourront donc plus fournir assez d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) pour assurer un fonctionnement adéquat de l'organe. Un manque d'ATP pour les cellules engendrera le relargage de réactifs dérivés de l'oxygène qui entraîneront à leur tour des dommages importants et l'apoptose des cellules.

Les premiers systèmes affectés par cette baisse en apport d'oxygène sont le système cardiovasculaire ainsi que le système pulmonaire. En effet, le sepsis cause souvent un syndrome de détresse respiratoire aiguë, caractérisé par une diminution des niveaux d'oxygène transporté dans le sang ainsi qu'un œdème pulmonaire, en plus d'une importante hypotension artérielle [19]. Ainsi, en raison des problèmes cardiorespiratoires observées chez les patients atteints de sepsis, il arrive souvent que ces patients soient mis sous oxygénation par membrane extracorporelle dans le

but de soutenir le cœur et les poumons dans leurs fonctions vitales. Un autre système touché lors d'un sepsis est le système rénal. Une grande proportion de patients ayant un sepsis ou un choc septique présentent une insuffisance rénale aiguë, rendant l'élimination des toxines et des médicaments qui empruntent cette voie plus difficile [19, 21]. En cas d'atteinte rénale grave, les patients sont souvent mis sous dialyse pour assurer une filtration adéquate des molécules dans le sang. Finalement, la capacité du foie à produire les protéines nécessaires pour le métabolisme et la distribution des molécules dans le corps est aussi affectée par le sepsis. Durant un sepsis, le foie peut être sujet à des altérations au niveau de ses fonctions cellulaires, diminuant donc ses capacités métaboliques et excrétrices [22]. Cliniquement, une atteinte hépatique peut se manifester soit en hépatite hypoxique, causée par une hypoperfusion, soit en ictère. Ces manifestations cliniques surviennent plus tard dans le processus pathophysiologique du sepsis comparativement aux autres manifestations [23]. Également, une atteinte hépatique est associée à une diminution de la production d'albumine, nécessaire pour la distribution et la liaison des médicaments [24]. Une atteinte de ces quatre systèmes engendre plusieurs changements au niveau du comportement des molécules que l'on administre aux patients en USI. Ces altérations seront détaillées dans la section suivante.

1.2.3. Altérations pharmacocinétiques observées chez les patients aux soins intensifs

La pharmacocinétique (PK) est la spécialisation de la pharmacologie qui étudie le devenir du médicament dans l'organisme et à évaluer les changements qui peuvent survenir au sein de différentes populations. La PK permet ainsi de définir la mise à disposition de la molécule dans le corps humain, caractérisé par quatre phases, soit l'absorption, la distribution, le métabolisme (ou biotransformation) et l'excrétion.

Les nombreux changements pathophysiologiques observés chez les patients en USI entraînent souvent des altérations au niveau du profil PK des molécules administrées à cette population. En effet, les patients admis en USI présentent souvent des insuffisances d'organes comme décrites précédemment et la nature de leur admission peut varier au sein d'une même unité. De plus, les interventions auprès de ces patients gravement malades amplifient la variation pharmacocinétique observée au sein de cette population. Ainsi, l'exposition systémique au principe actif pourrait être différente d'un patient à l'autre, causant beaucoup de variabilité quant à sa réponse thérapeutique

[25-34]. Parmi les médicaments administrés en USI, ce sont principalement les molécules hydrophiles qui subissent une modification de leurs profils PK [24, 35, 36].

1.2.3.1. Impact sur la liaison aux protéines plasmatiques

La plupart des médicaments interagissent avec des protéines circulant dans le sang pour former des complexes appelés médicament-protéine. Ce complexe est formé lorsque la molécule se lie de manière réversible à une protéine. Ainsi, le médicament se retrouve sous deux formes dans le sang, sous sa forme liée et sous sa forme non liée, c'est-à-dire, libre. Pour qu'un médicament produise un effet thérapeutique, seule sa concentration libre pourra agir sur le site d'action. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques varient d'une molécule à l'autre, où certaines sont fortement liées aux protéines (souvent au-delà de 80% de liaison), et d'autres que très peu (en bas de 20%) [37]. Aux soins intensifs, la liaison aux protéines plasmatiques peut être affectée en raison d'un phénomène assez fréquent qui est l'hypoalbuminémie, observée chez près de 40% des patients en USI [38, 39]. Par conséquent, une diminution des sites de liaison peut entraîner une augmentation des concentrations du médicament sous sa forme libre. Cependant, cette augmentation est transitoire et ne dure que quelques temps grâce à une voie d'élimination passive employée par plusieurs molécules hydrophiles qui est la filtration glomérulaire, effectuée par les reins ainsi que grâce à une distribution plus marquée vers les tissus [40]. . Ainsi, une augmentation de la concentration libre peut résulter également en une augmentation de l'élimination rénale de ces molécules [24, 37].

1.2.3.2. Impact sur la distribution du médicament

Les réactions inflammatoires liées à une infection ou à un sepsis causent une vasodilatation ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire qui mène à une fuite capillaire. Cette fuite capillaire entraîne un déplacement des fluides et des protéines plasmatiques du milieu intravasculaire vers l'espace interstitiel, ce qui résulte en la formation d'un œdème. De plus, la perte significative de fluides dans le compartiment intravasculaire doit être compensée par l'administration de solutés d'hydratation pour assurer une perfusion des organes vitaux. L'utilisation de ces fluides cause une augmentation du volume d'eau total dans le corps, diluant

d'avantage les concentrations sériques des molécules hydrophiles [35]. La formation d'un œdème engendrée par l'augmentation de la perméabilité capillaire ainsi que l'administration de grandes quantités de liquide causent une augmentation significative du volume de distribution (V_d) des molécules hydrophiles [24, 35, 37, 41].

1.2.3.3. Impact sur l'élimination du médicament

L'insuffisance rénale aigüe est une complication fréquemment observée en USI [19]. Elle est diagnostiquée lorsqu'il y a une augmentation marquée de la créatinine sérique ou en présence d'oligurie, qui est une diminution de la quantité d'urine produite durant la journée. Une telle atteinte touche directement l'élimination rénale des molécules hydrophiles. En effet, les reins ne pourront plus éliminer efficacement ces molécules entraînant donc une accumulation de ces substances dans le sang. Cependant, la fonction rénale réduite d'un patient peut être compensée par l'utilisation de thérapie de remplacement rénal. Ces thérapies font appel à des appareils permettant de filtrer le sang d'un patient au moyen d'une membrane poreuse. Malgré leur grande utilité, ces thérapies peuvent davantage impacter l'élimination du médicament. En effet, il est possible que les molécules filtrées soient séquestrées dans le circuit de la machine, ou encore que le filtre utilisé soit trop ou peu perméable aux molécules que l'on désire filtrer [25]. Cependant, le scénario inverse est aussi possible chez certains patients, où une hyperclairance rénale est observée. Les causes de ce phénomène devenant de plus en plus fréquent aux soins intensifs demeurent assez floues, et plusieurs études tentent de les déterminer [24, 42]. Cela dit, il est présumé que cette hyperclairance serait plus présente chez les patients plus jeunes ayant une fonction cardiaque augmentée, assurant ainsi une meilleure perfusion sanguine vers les reins, ce qui augmenterait leur activité [24, 31, 33, 41]. Par conséquent, une importante variabilité est observée chez les patients en USI quant à la clairance (CL) des molécules hydrophiles en raison de ces nombreux phénomènes [24, 41].

1.3. Traitement d'une infection en unité de soins intensifs

Pour éviter les complications mentionnées précédemment, il devient important de traiter l'infection le plus rapidement possible. En effet, il est recommandé d'initier une antibiothérapie appropriée dès la suspicion ou la confirmation d'une infection ou d'un sepsis, idéalement dans les premières

24-48 heures [43-46]. Parmi les classes d'antibiotiques comme les aminosides, les fluoroquinolones, les sulfonamides, etc., les bêta-lactamines (BL) sont très utilisées en USI. Cet usage important est motivé par leur large spectre d'activité qui comprend les pathogènes pouvant causer des infections graves. En effet, les BL représentent une classe d'antibiotique importante au sein de l'arsenal thérapeutique des USI dans le but d'offrir une antibiothérapie empirique, notamment dans les cas de sepsis. Grâce à leur efficacité démontrée pour agir sur une multitude de bactéries, ces agents constituent la classe d'antibiotiques avec le plus haut taux de consommation au niveau mondial et représentent souvent la première ligne de traitement en antibiothérapie en USI [47-49]. Cependant, la surconsommation de ces agents depuis les dernières décennies a favorisé la sélection de la résistance des bactéries face aux BL, grâce entre autres à la production de bêta-lactamases, des enzymes qui inactivent l'antibiotique avant qu'il puisse agir sur la paroi bactérienne [50-52]. D'autres mécanismes de résistance, tels que la présence de transpeptidases à faible affinité pour ces antibiotiques, l'expression de pompes d'extrusion ainsi que des changements d'activité des porines de la paroi bactérienne sont aussi possibles [52]. Des études de susceptibilité à l'échelle mondiale ainsi qu'au Canada ont montré que plusieurs BL à large spectre que l'on donne en USI de manière empirique demeurent tout de même efficaces contre plusieurs pathogènes rencontrés en USI, mais que plus de 10% des patients avaient une infection causée par un microorganisme très résistant [53, 54].

Parmi les nombreuses BL, la pipéracilline-tazobactam est une des plus prescrites en USI en raison de son large spectre d'activité [47, 53-56]. Cet antibiotique est une combinaison d'une pénicilline et d'un inhibiteur des bêta-lactamases administrée par voie intraveineuse, permettant d'attaquer des bactéries de type Gram-négatif et Gram-positif [55]. La plupart des bactéries possèdent des parois bactériennes composées de peptidoglycane, qui est un polymère de sucres et d'acides aminés synthétisé au sein de la cellule bactérienne. Pour contrer une infection bactérienne, la pipéracilline s'attaque à la dernière étape de cette synthèse de peptidoglycane pour inhiber la formation de cette paroi en se liant aux *penicillin-binding proteins*, protéines impliquées dans la formation du peptidoglycane, rendant ainsi la cellule de la bactérie instable, menant à sa destruction. Le tazobactam, quant à lui, agit comme inhibiteur des enzymes bêta-lactamases présentes chez certains pathogènes de sorte à ce qu'ils n'inactivent pas la pipéracilline [57]. Parmi les deux entités, la pipéracilline est la molécule avec le principal effet antibactérien convoité par les cliniciens, tandis que le tazobactam permet surtout d'étendre le spectre d'activité de la pipéracilline [51]. La

pipéracilline se distribue facilement dans les tissus de la peau et des poumons, avec un taux de pénétration de 90 %, est liée aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 30 % et possède une demi-vie d'environ 1 h [55]. Elle est principalement éliminée par les reins, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire, sans qu'il y ait beaucoup de métabolisme [55], et bien qu'il y ait eu quelques inquiétudes concernant la saturation possible de la voie de sécrétion tubulaire, cela semble avoir peu d'impact au niveau clinique [58]. De plus, la pipéracilline entre en compétition avec le tazobactam durant leur élimination active par sécrétion tubulaire, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations du tazobactam pour ainsi indirectement prolonger la durée d'action du tazobactam [59, 60]. Comme la plupart des BL, la pipéracilline-tazobactam est une molécule généralement bien tolérée avec un index thérapeutique large, mais certains risques de neurotoxicité et de néphrotoxicité sont rapportés dans la littérature, surtout dans les cas d'une exposition prolongée à de hautes concentrations de l'agent ou encore lors d'administration concomitante d'autres agents éliminés par voie rénale, comme la vancomycine [61-63].

Les BL sont des antibiotiques dont l'effet antibactérien est défini comme « temps-dépendant » [64, 65]. Ainsi, afin d'évaluer l'efficacité de la pipéracilline-tazobactam, les cliniciens utilisent un paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) qui est défini comme étant le pourcentage (%) de temps (T) durant lequel la concentration libre de la pipéracilline (f) demeure au-delà de la concentration minimale inhibitrice (CMI) du pathogène causant l'infection ($\%Tf_{>CMI}$) [64, 65]. En USI, il est recommandé d'atteindre une cible de 100% de l'intervalle posologique, c'est-à-dire d'avoir des concentrations libres de pipéracilline au-delà de la CMI durant toute la durée du traitement [66, 67]. Parmi les concentrations cibles choisies, les plus fréquentes en USI sont une cible de 1xCMI et de 4xCMI. L'atteinte de la première cible assure une inhibition de la prolifération des bactéries causant l'infection, tandis que l'atteinte de la seconde cible permet de prévenir la croissance de souches bactériennes résistantes [68, 69]. La pipéracilline-tazobactam est très utilisée comme agent de première ligne pour assurer une protection contre une multitude de pathogènes, dont le *P. aeruginosa*, bactérie qui peut causer des infections sévères. La CMI qui agit souvent comme cible empirique en USI est le *breakpoint* de la pipéracilline contre cette bactérie, qui est de 16 mg/L [70]. Ainsi, des cibles de 1x16 mg/L et de 4x16 mg/L sont évalués en milieu clinique pour assurer un traitement efficace. Selon les études de susceptibilité les plus récentes au Canada et au niveau mondial, la proportion des pathogènes susceptibles à la pipéracilline-tazobactam en USI varient de 60 à 100%, selon l'USI et le pathogène identifié [53, 54]. Contre le

P. aeruginosa, la pipéracilline était susceptible contre 62,4% des cas isolées [53]. Selon les distributions du *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, les valeurs de CMI du *P. aeruginosa* sont majoritairement inférieures ou égales à 16 mg/L, mais un bon nombre de pathogènes identifiés présentaient des CMI supérieures ou égales à 128 mg/L, représentant une valeur beaucoup trop élevée pour assurer un traitement efficace [70]. Malheureusement, en plus des souches de bactéries résistantes qui nuisent à la réponse au traitement, les nombreux changements pathophysiologiques observées dans cette population vulnérable rendent l'atteinte des cibles de 1xCMI et de 4xCMI difficile, nécessitant des ajustements de doses. Au Canada ainsi que dans plusieurs pays, la pipéracilline-tazobactam est souvent administrée de manière intermittente, à des doses de 4 g de pipéracilline et 0,5 mg de tazobactam (4,5 g) perfusés sur 30 min à toutes les 6, 8 ou 12 h selon la fonction rénale du patient. Les doses peuvent être diminuées à 3,375 ou à 2,25 g si le patient présente une fonction rénale réduite. En Australie et en Europe, la pipéracilline-tazobactam est administrée en perfusion prolongée (sur 3 ou 4h) ou continue (sur 24h) [41]. Ces méthodes facilitaient l'atteinte d'une cible de concentration plasmatique libre supérieure à celle de la CMI durant 100% de l'intervalle posologique. Certaines études montrent que ces modes d'administration améliorent les issues cliniques des patients et réduisaient la mortalité chez certains sous-groupes de patients en USI [71]. Cependant, ce sujet reste encore débattu, car cette supériorité relative à une administration intermittente n'est pas encore bien prouvée [72].

1.4. Analyse pharmacocinétique

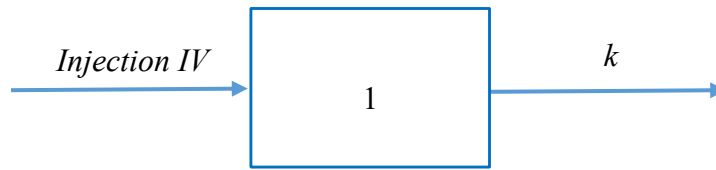
L'analyse PK est une méthode permettant de représenter mathématiquement l'évolution temporelle de l'exposition systémique au principe actif [73]. L'utilisation d'équations et de modèles mathématiques permet d'établir une relation entre une variable dépendante et une variable indépendante. Dans le cas de l'analyse PK, la variable dépendante est souvent la concentration du médicament, et la variable indépendante, le temps. Ainsi, en évaluant la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps, il est possible d'estimer des paramètres clés pour établir le profil PK d'une molécule [73-75]. Les deux paramètres principaux en PK sont le V_d et la CL pour une administration intravasculaire. Le V_d , exprimé en litres (L) ou en L/kg, représente le facteur de proportionnalité qui relie la concentration plasmatique du médicament au temps t à la quantité du médicament dans l'organisme à ce moment-ci. Il s'agit du volume théorique nécessaire pour

dissoudre la dose complète du médicament administré afin d'obtenir la concentration observée dans le sang. La CL représente, quant à elle, le volume de médicament qui est épuré du sang par unité de temps, souvent exprimée en litres par heure (L/h) ou en L/h/kg. Il s'agit de la constante de proportionnalité qui relie la vitesse d'élimination du médicament au temps t à sa concentration plasmatique. Ces deux paramètres sont uniques pour chaque molécule et pour chaque patient. Ainsi, il est possible de réaliser une analyse PK au niveau individuel, mais, de nos jours, l'analyse PK se fait de plus en plus par approche populationnelle. Ce processus se fait en développant un modèle PK basé sur les données obtenues dans l'ensemble d'une population étudiée afin d'en ressortir les paramètres moyens d'intérêt, telles que ceux mentionnés ci-haut, ainsi que de ressortir les paramètres associés à la variabilité observée dans la population étudiée [76].

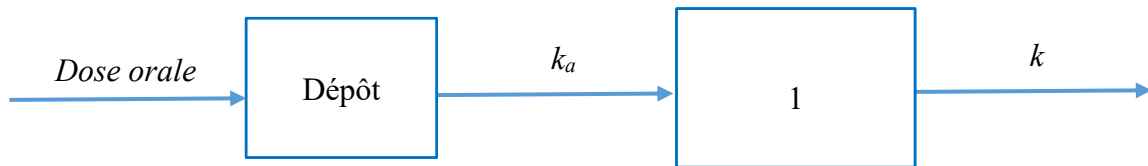
1.4.1. Analyse compartimentale

Pour développer un modèle, on utilise souvent une approche compartimentale. Dans son sens le plus large, le cheminement de la molécule dans le corps humain est réduit à un réservoir que l'on appelle compartiment (figure 1). Dans ce compartiment, il est assumé que le médicament est réparti de manière homogène [77, 78]. Deux facteurs régulent la concentration du médicament dans le compartiment, soit le volume dans le compartiment qui permet de diluer le médicament ainsi que la vitesse à laquelle le médicament est éliminé du compartiment. Un modèle peut être constitué d'un seul compartiment ouvert, où le médicament ne fait qu'entrer dans le compartiment puis en ressort, ou de plusieurs compartiments. Par exemple, un modèle à deux compartiments illustre une répartition qui se fait du compartiment central au compartiment périphérique (figure 1). En théorie, le compartiment central est schématisé comme étant le plasma ainsi que les organes hautement perfusés en sang, comme les reins ou le foie, tandis que le compartiment périphérique représente un tissu moins bien perfusé, où le médicament ne se rendrait pas immédiatement après son administration, nécessitant un certain laps de temps pour permettre une distribution de ce médicament vers ces organes. Grâce à une modélisation compartimentale du circuit du médicament, il devient possible de décrire la cinétique du médicament au moyen d'équations différentielles [77, 78].

Modèle 1. Modèle à un compartiment pour un médicament administré par injection intraveineuse



Modèle 2. Modèle à un compartiment avec une cinétique d'absorption d'ordre un.



Modèle 3. Modèle à deux compartiments pour un médicament administré par injection intraveineuse

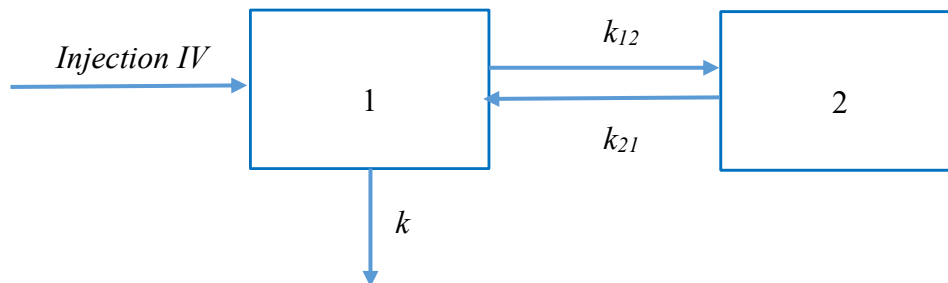


Figure 1. Représentation compartimentale de modèles à un compartiment (modèles 1 et 2) et modèles à deux compartiments (modèle 3).

1.4.2. Modélisation pharmacocinétique par approche populationnelle

Le but principal de la modélisation est de décrire ce que l'on observe dans une base de données [74, 75]. Ainsi, dans le domaine de la PK de population, un modèle a pour objectif de décrire la variabilité de l'évolution temporelle des concentrations d'une molécule administrée à un groupe de sujets. Un modèle PK est aussi utilisé pour d'autres objectifs, tels que pour tenter d'expliquer les observations à l'aide de paramètres pathophysiologiques, ou encore pour optimiser les données que nous avons au moyen de simulations et d'ajustements posologiques. Pour ce faire, un modèle nécessite deux composantes de base : (1) une composante structurelle, soit le modèle qui décrit l'absorption et la mise à disposition du médicament; et (2) la composante statistique, qui décrit la variabilité et les erreurs associées aux observations [74, 75]. Prenons comme exemple un modèle

à un compartiment pour une molécule ayant été administré par injection intraveineuse (modèle 1 de la figure 1). Pour un individu, l'équation du modèle s'écrit comme suit :

$$C_{pred\ i}(t) = \frac{Dose}{V_d} e^{\left(-\frac{CL}{V_d} \times t\right)} \quad (1)$$

où,

$C_{pred,i}$: concentration de la molécule prédite par le modèle pour le i -ème individu de la population traitée (variable dépendante)

$Dose$: dose administrée de la molécule (variable indépendante)

V_d : volume de distribution de la molécule

CL : clairance de la molécule

t : temps (variable indépendante)

Cette équation représente la composante structurelle. Celle-ci renferme les variables indépendantes *temps* et *dose* ainsi que les paramètres PK clés pour l'estimation de la variable dépendante *concentration*, soit la CL et le V_d . Cependant, cette composante n'est pas suffisante pour parfaitement décrire les données observées, d'où la nécessité d'en ajouter une seconde, qui est la composante statistique. Cette composante a pour but de décrire la différence entre la concentration observée et la concentration prédite. En d'autres mots, l'ajout de cette composante permettra au modèle de s'ajuster en fonction de cette marge d'erreur lors de ses prédictions, dans l'optique de trouver l'erreur la plus faible possible. Ainsi, l'équation peut s'écrire de cette façon :

$$C_{obs} = \frac{Dose}{V_d} e^{\left(-\frac{CL}{V_d} \times t\right)} + \varepsilon \quad (2)$$

$$C_{obs} = C_{pred} + \varepsilon \quad (3)$$

où,

ε : différence entre la concentration prédite et observée

Les paramètres représentés dans l'équation sont estimés par le modèle tout au long du processus de son développement. Cela dit, l'exemple ci-haut illustre une approche individuelle, c'est-à-dire que l'on ferait un modèle pour un seul individu à la fois. Il devient donc plus avantageux d'utiliser une approche dite populationnelle, qui offre un moyen d'évaluer la PK d'une molécule chez plusieurs individus à la fois. Un modèle PK de population (popPK) utilise la même technique de modélisation qu'au niveau individuel, mais ajoute un élément à la composante statistique du modèle qui prend en considération la variabilité des paramètres du modèle au sein de la population [74, 75]. Comme chaque patient présente des profils différents, le modèle doit inclure une composante lui permettant de décrire cette variabilité observée d'un profil à l'autre en plus de l'écart entre les concentrations mesurées et les concentrations prédites pour chaque individu recevant la molécule. Un des avantages de cette approche provient donc de sa facilité à analyser plusieurs données de concentrations de différents sujets au même moment, pour ensuite décrire la cinétique du médicament au niveau de la population étudiée. Dans un langage plus technique du domaine de la modélisation popPK, la composante structurelle contient des paramètres à effets fixes (*Fixed-Effect Parameters*) et la composante statistique contient des paramètres à effets aléatoires (*Random-Effect Parameters*) [75]. Cette dernière composante est à son tour séparée en deux catégories, la catégorie de premier niveau, L1 (*Level 1*) et la catégorie de second niveau, L2 (*Level 2*). Lorsqu'on réunit les paramètres à effets fixes avec les paramètres à effets aléatoires, on obtient un modèle non-linéaire à effets mixtes, qui est la base de la modélisation popPK. On qualifie un modèle de non linéaire lorsqu'il utilise une régression non linéaire, i.e., qui n'est pas une droite et dont les paramètres du modèle de régression dépendent d'une ou de plusieurs variables indépendantes [74, 75].

1.4.2.1. Paramètres à effets fixes

Les paramètres à effets fixes sont, entre autres, séparés en trois types de paramètres. Le premier type englobe les paramètres pour lesquels l'évaluateur a un contrôle complet, comme la dose et le

temps de prélèvement. Le second type inclut les paramètres estimés qui relient les données observées aux prédictions par le modèle, comme la CL et le V_d . Le troisième type d'effet fixe englobe les covariables qui pourraient s'ajouter au modèle, comme les données démographiques et cliniques des sujets. On utilise des équations pour estimer la valeur des paramètres PK de la CL et du V_d , par exemple :

$$CL_i = \theta \quad (4)$$

où,

CL_i : *clairance de l'individu i*

θ (THETA): *valeur typique de la clairance dans la population étudiée*

Cette équation associe la CL d'une molécule au paramètre de population THETA, qui sera estimée par le modèle.

Une autre façon d'écrire cette équation serait d'y ajouter une covariable pour mieux expliquer la CL de la molécule. Cet ajout peut se faire s'il y a une relation bien établie entre le paramètre PK et la caractéristique du patient. La possibilité d'ajouter des covariables dans une équation est un des avantages de la modélisation popPK. En effet, l'ajout d'une covariable permet parfois d'expliquer une partie de la variabilité observée dans une population, car cette nouvelle composante dans la formule permet une certaine individualisation en tenant compte de la valeur d'une caractéristique démographique ou clinique propre à un sujet [74, 75]. Ces covariables, en fonction de la relation établie préalablement avec le paramètre PK d'intérêt, peuvent être ajoutées à l'équation de manière linéaire (équation 5), linéaire centrée (équation 6), en puissance (équation 7) ou en puissance normalisée (équation 8). Par exemple, une molécule éliminée presque exclusivement par les reins pourrait voir sa CL expliquée par la CL de la créatinine (CLCr). Ainsi, nous pourrions obtenir une nouvelle équation :

$$CL_i = \theta_1 + \theta_2 \cdot CLCr_i \quad (5)$$

$$CL_i = \theta_1 + \theta_2 \cdot (CLCr_i - CLCr_{ref}) \quad (6)$$

$$CL_i = \theta_2 \cdot (CLCr_i)^{\theta_1} \quad (7)$$

$$CL_i = \theta_2 \cdot \left(\frac{CLCr_i}{CLCr_{ref}} \right)^{\theta_1} \quad (8)$$

où,

CL_i : clairance de l'individu i

θ_1 : valeur typique de la clairance dans la population étudiée

θ_2 : valeur typique de la constante de proportionnalité dans la population étudiée entre la CL et la CLCr

CLCr : valeur de clairance de la créatinine de l'individu i ou de la valeur de référence ref

Ainsi, pour retrouver la CL d'un individu, il faudra ajouter sa propre valeur de CLCr dans l'équation, signifiant que la valeur retrouvée sera différente d'un sujet à l'autre.

1.4.2.2. Paramètres à effets aléatoires

1.4.2.2.1. Effets aléatoires de niveau L1

Ce premier type d'effet aléatoire sert à représenter mathématiquement la variabilité inter-individuelle (IIV). Plus précisément, l'effet L1 permet d'attribuer une valeur correspondant à la différence entre la valeur du paramètre du $n^{\text{ième}}$ individu et la valeur du paramètre de la population. Cette valeur est symbolisée par variable ETA (η) dans les équations de modélisation, et est souvent associé aux paramètres de CL et de V_d [75]. Si on reprend l'équation de l'exemple précédent pour la CL afin d'y ajouter une IIV, on obtiendrait :

$$CL_i = \theta \cdot e^{\eta_{CLi}} \quad (9)$$

où,

CL_i : *clairance de l'individu i*

θ : *valeur typique de la clairance dans la population étudiée*

η : *déviations de la valeur de clairance pour l'individu i par rapport à la population, ajoutée de manière exponentielle*

Ainsi, grâce à la variable η en plus dans l'équation du modèle, il devient possible d'obtenir une valeur de CL pour chaque individu, de sorte à obtenir des valeurs différentes pour chaque sujet. Le même principe est utilisé pour retrouver le V_d d'une molécule au sein d'un groupe de sujets.

Ce type de variabilité peut s'ajouter à une équation de différentes façons. Trois formes sont souvent utilisées : une variation additive (équation 10), proportionnelle (équation 11) ou exponentielle (équation 12). Soit pour le paramètre de CL :

$$CL_i = CL + \eta_i \quad (10)$$

$$CL_i = CL \cdot (1 + \eta_i) \quad (11)$$

$$CL_i = CL \cdot e^{\eta_{CLi}} \quad (12)$$

1.4.2.2.2. Effets aléatoires de niveau L2

Le second niveau d'erreur, L2, permet de décrire l'erreur qui n'est pas expliquée par les autres composantes du modèle. Il s'agit de l'erreur résiduelle entre la valeur prédite par le modèle et la valeur observée. On attribue souvent ce type d'erreur aux erreurs de mesure ou de collecte de données [74, 75]. Par exemple, dans le cas de concentrations prédites, nous pouvons réutiliser l'équation 3 pour inclure l'erreur résiduelle dans le modèle de manière additive (équation 13), proportionnelle (équation 14), combinée (équation 15), ou logarithmique (équation 16):

$$C_{obs} = C_{pred} + \varepsilon \quad (13)$$

$$C_{obs} = C_{pred} \cdot (1 + \varepsilon) \quad (14)$$

$$C_{obs} = C_{pred} \cdot (1 + \varepsilon) + \varepsilon \quad (15)$$

$$C_{obs} = \log(C_{pred}) + \varepsilon \quad (16)$$

où,

C : concentration de la molécule (variable dépendante)

ε : erreur résiduelle entre la concentration prédite et observée

1.4.3. Évaluation du modèle

Une fois l'équation du modèle développé et les paramètres à effets fixes et aléatoires estimés, le modèle doit être évalué au moyen de différentes méthodes. En effet, avant d'utiliser un modèle, il est important de déterminer si ce modèle est valide ou non selon des critères établis. Les deux méthodes d'évaluation les plus courantes sont l'évaluation interne et l'évaluation externe. La première méthode permet d'évaluer la capacité du modèle à prédire adéquatement les concentrations que l'on observe seulement à l'aide des données internes disponibles. La seconde méthode permet d'évaluer la performance prédictive du modèle au sein d'une base de données différente, c'est-à-dire auprès d'un groupe de sujets différent de celui utilisé pour développer le modèle. Idéalement, pour qu'un modèle soit considéré comme robuste, les analyses des deux méthodes devraient être employées. Les agences réglementaires telles que l'*European Medicines Agency* (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA) ont émis des recommandations concernant l'évaluation des modèles popPK afin d'assurer une certaine homogénéité dans ce processus [79-81]. Cela dit, il ne s'agit que de recommandations, résultant ainsi en des méthodes d'évaluation différentes d'une équipe à l'autre.

1.4.3.1. Évaluation interne

1.4.3.1.1. Graphiques diagnostiques

Les graphiques diagnostiques permettent une comparaison visuelle entre la concentration prédite du modèle et la concentration observée. Il est possible de retrouver deux types de concentrations prédites à partir d'un modèle : les concentrations prédites au niveau populationnel (PRED) puis les concentrations prédites au niveau individuel (IPRED). La différence entre les deux dépend des effets aléatoires utilisés lors du calcul par le modèle. En effet, les IPRED sont calculées en tenant compte du niveau d'erreur L1 seulement, tandis que les PRED sont calculées en tenant compte des niveaux d'erreur L1 et L2 conjointement. Ainsi, les IPRED prennent compte seulement de la variabilité propre au sujet, tandis que les PRED considèrent la variabilité propre au sujet en plus de l'erreur résiduelle causée par d'autres facteurs. On retrouve souvent quatre graphiques qui constituent cette catégorie de graphiques diagnostiques (figure 2) :

Graphique PRED vs DV : Ce graphique permet d'illustrer les concentrations prédites par le modèle pour un sujet typique (PRED) et les concentrations observées, qui agissent comme variables dépendantes (DV pour *dependent variable*). Une droite d'identité $y = x$ est tracée dans le graphique, et plus les points se rapprochent de cette droite, plus le modèle réussit à bien prédire les concentrations. Ce graphique permet ainsi de voir s'il y a une tendance à sous- ou à surestimer les concentrations à partir du modèle.

Graphique IPRED vs DV : Ce graphique permet d'illustrer les concentrations individuelles prédites par le modèle (IPRED) et les concentrations observées, qui agissent comme variables dépendantes (DV). Tout comme le premier graphique, plus les points se rapprochent de la droite d'identité, plus le modèle réussit à bien prédire les concentrations.

Graphique PRED vs WRES : Ce graphique illustre les résidus pondérés (WRES pour *weighted residuals*) en fonction des concentrations prédites des sujets (PRED). Idéalement, les résidus doivent être les plus faibles possibles et répartis de manière homogène et aléatoire autour de la droite $y=0$, pour indiquer que les concentrations prédites sont similaires aux concentrations observées. Généralement, le modèle est adéquat lorsque les WRES restent dans la limite du ± 2 . Également, ce même genre de graphiques peut être utilisé pour illustrer les WRES conditionnels (CWRES) ou les WRES individuels (IWRES).

Graphique TIME vs WRES : Ce graphique illustre les résidus pondérés (WRES) en fonction du temps de prélèvement effectué. Le même principe s'applique à ce graphique qu'au graphique précédent, où les WRES doivent être centrés sur la ligne du zéro et être le plus faible possible.

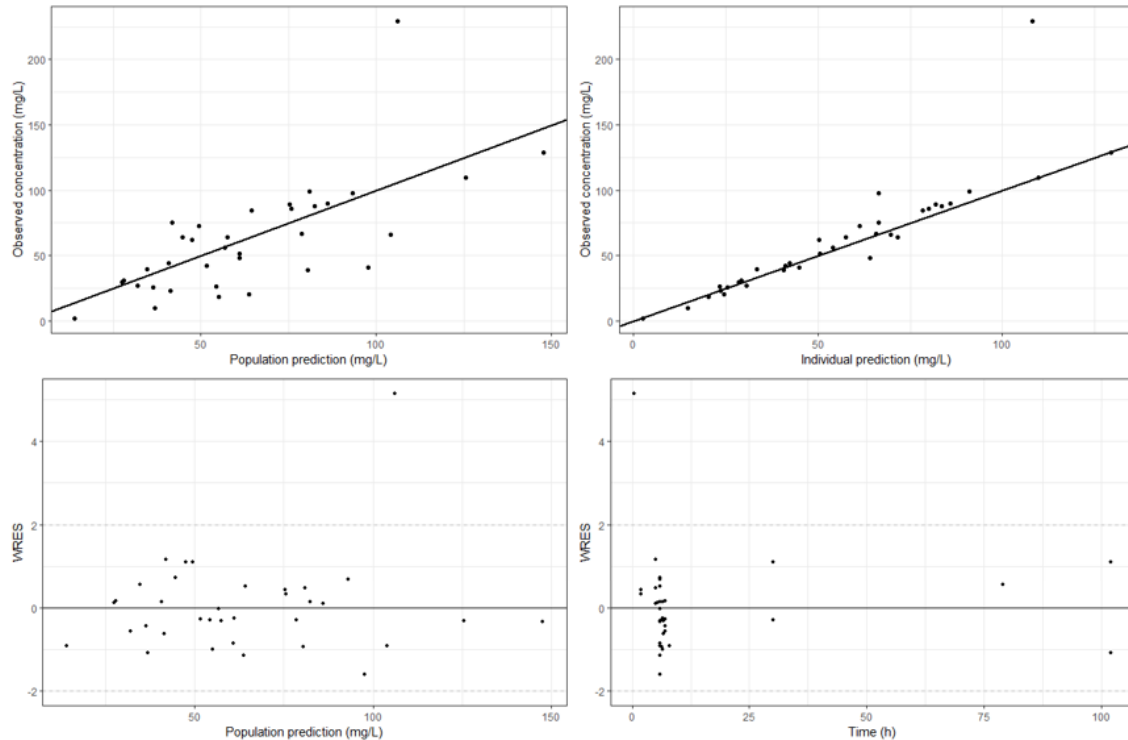


Figure 2. Exemples de graphiques diagnostiques.

1.4.3.1.2. Évaluations basées sur des simulations

Il est aussi possible d'évaluer le modèle au moyen de simulations. Un des avantages des modèles popPK est qu'ils offrent la possibilité d'effectuer des simulations Monte Carlo pour obtenir une nouvelle base de données dans laquelle les concentrations sont simulées à l'aide de la distribution statistique des paramètres du modèle. Une simulation Monte Carlo consiste à effectuer une série de simulations basées sur la distribution de la moyenne et de la variance du modèle, dans le but d'obtenir des scénarios différents qui se basent sur la distribution de nos données [82]. Ainsi, si le modèle décrit adéquatement la base de données originale, les nouvelles concentrations dans cette base de données simulées devraient ressembler le plus possible aux concentrations de la base de données originale.

Le but d'une analyse prédictive visuelle (*Visual predictive check*, VPC) est d'évaluer graphiquement si les simulations effectuées à partir du modèle réussissent à reproduire l'étendue de la variabilité des concentrations observées. Cette évaluation consiste en la simulation d'un grand nombre de concentrations pour chaque concentration observée dans notre base de données (par exemple, dans une base de données renfermant dix concentrations, nous simulerions 1000 concentrations pour chacune d'entre elles). Ainsi, nous obtenons un grand nombre de concentrations fictives simulant la concentration observée par donnée originale. Par la suite, une comparaison entre les deux types de concentrations (observées vs simulées) se fait au moyen de percentiles. Généralement, la médiane ainsi que le 5^e et 95^e percentiles des concentrations observées et concentrations simulées sont comparés graphiquement [83]. Parfois, un VPC n'est pas suffisant pour bien comparer les données observées aux données simulées, en raison des variations possibles au niveau des variables indépendantes. En effet, certains sujets pourraient avoir reçu des doses ajustées, ce qui affecte inévitablement les niveaux plasmatiques. Ainsi, pour remédier à ces variations de doses, il est possible de corriger les concentrations prédites en normalisant par la dose. Ceci applique un facteur de correction aux concentrations pour permettre une meilleure comparaison des profils et réduire l'influence de la dose lors du diagnostic. Ces nouveaux VPC obtenus sont appelés *predicted-corrected VPC* (pcVPC).

Les *normalized prediction distribution errors* (NPDE) permettent de voir si les erreurs de prédictions des concentrations simulées suivent une loi normale, donc centrée sur 0 avec une variance de 1, au moyen de graphiques. La figure 3 donne un exemple de figures NPDE. Les deux graphiques du haut permettent d'évaluer la normalité de la distribution de l'erreur de prédiction, tandis que les deux figures du bas illustrent la distribution de la variance de l'erreur. Dans les deux cas, il est souhaitable que les données soient le plus proche du zéro pour considérer que le modèle soit adéquat [84].

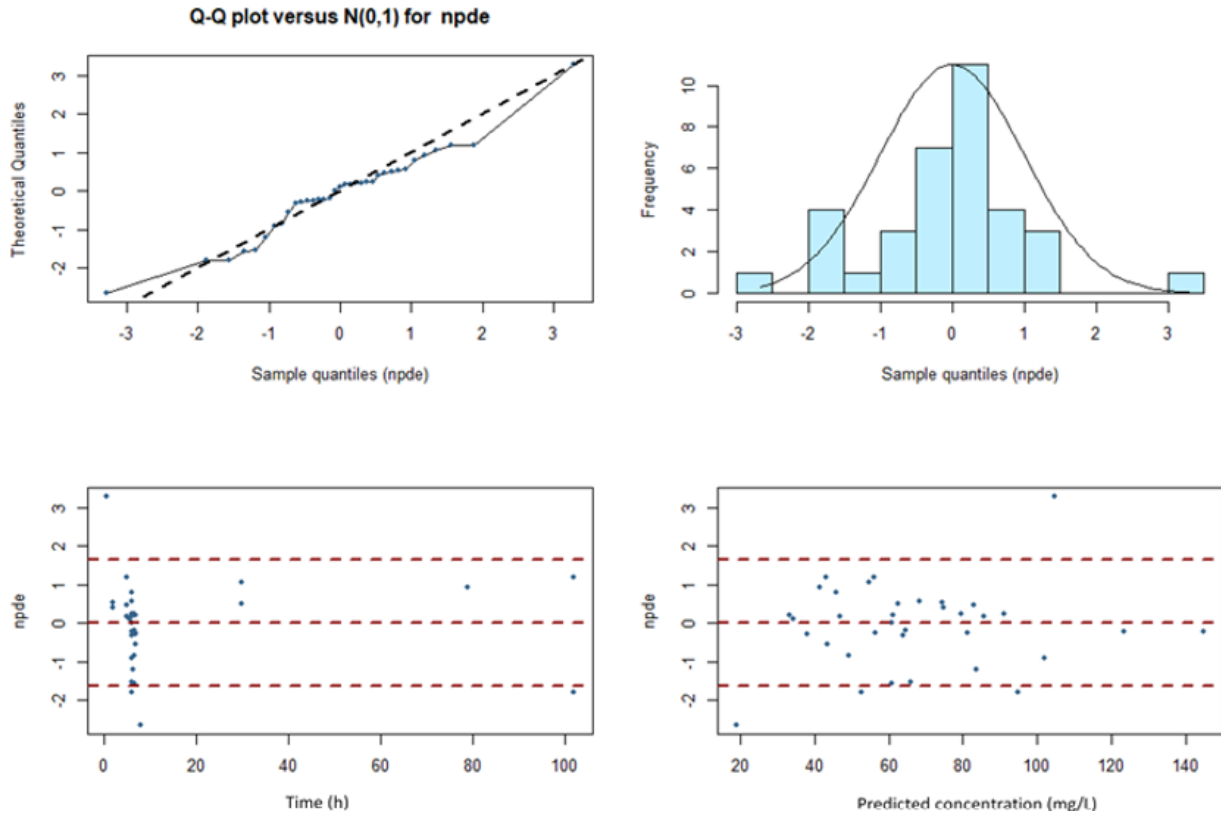


Figure 3. Exemples de figures pour une analyse NPDE.

1.4.3.1.3. Évaluation externe

Une évaluation externe utilise les mêmes types d'évaluation qu'une évaluation interne, sauf que l'évaluateur utilise une base de données indépendante de celle utilisée pour développer le modèle. Généralement, cette base de données provient d'un centre différent, pour assurer une bonne évaluation de la validité externe du modèle. Le but principal de ce type d'évaluation est de déterminer si un modèle déjà développé, donc avec une structure finale et avec tous les paramètres finaux obtenus, peut être généralisé pour d'autres populations. Ceci permet ainsi d'évaluer la robustesse du modèle. En plus des évaluations mentionnées précédemment, on évalue souvent la performance prédictive du modèle en calculant l'erreur de prédiction (PE) pour ensuite déterminer le biais et l'imprécision du modèle.

L'erreur de prédiction peut être calculée en valeur absolue ou en valeur relative, décrite par les équations 17 et 18 [85]. La valeur obtenue permet donc de représenter mathématiquement l'écart entre la concentration prédite et la concentration observée.

$$PE \left(\frac{mg}{L} \right) = C_{pred_i} - C_{obs_i} \quad (17)$$

$$PE (\%) = \frac{C_{pred_i} - C_{obs_i}}{C_{obs_i}} \times 100\% \quad (18)$$

Grâce à cette erreur, il est possible de déterminer la justesse (ou biais) et l'imprécision des prédictions du modèle. Le biais est déterminé grâce à la moyenne (MPE) ou à la médiane (MDPE) de toutes les PE des concentrations évaluées (équations 19 et 20) [86, 87]. Une valeur de biais négative indiquerait une tendance à sous-estimer les concentrations, tandis qu'un biais positif indiquerait une tendance à surestimer les concentrations. En ce qui concerne l'imprécision du modèle, elle est déterminée à partir de la valeur absolue de la moyenne (MAE) ou de la médiane (MDAPE) des PE (équations 21 et 22). Des valeurs élevées indiqueraient que le modèle manque de précision lors de ses prédictions.

Biais

$$MPE \left(\frac{mg}{L} \right) = \sum_{i=1}^n \frac{C_{pred_i} - C_{obs_i}}{n} \quad (19)$$

$$MDPE (\%) = median (PE_{ij}, j = 1, N_i) \quad (20)$$

Imprécision

$$MAE \left(\frac{mg}{L} \right) = \frac{\sum_{i=1}^n C_{pred_i} - C_{obs_i}}{n} \quad (21)$$

$$MDAPE (\%) = median |PE_{ij}, j = 1, N_i| \quad (22)$$

Cette approche, bien que simple et assez représentative de l'adéquation du modèle à prédire des concentrations pour une population donnée, possède quelques limites dans le sens où il n'y a pas de règles bien définies sur les seuils d'acceptabilité pour le biais et l'imprécision d'un modèle. En règle générale, le modèle est considéré comme acceptable, pour une utilisation en clinique, lorsque la MDPE est entre le seuil de -20 et +20%, et lorsque la MDAPE est inférieure ou égale à 30% [87].

1.4.4. Application de la modélisation pharmacocinétique en milieu clinique

Grâce à la modélisation, il a été possible de développer plusieurs modèles popPK pour décrire le comportement des médicaments administrés en USI permettant ainsi de décrire l'ampleur de la variabilité observée. En ce qui concerne les antibiotiques, notamment pour la pipéracilline-tazobactam, les modèles popPK sont particulièrement avantageux, car ils permettent d'incorporer les indices PK/PD des antibiotiques afin d'optimiser les traitements. Les modèles PK/PD permettent donc d'évaluer la probabilité d'atteindre la cible PD établie en simulant différents profils de concentrations en fonction du temps. Ainsi, différents régimes posologiques sont simulés selon les caractéristiques des patients et selon les caractéristiques du modèle PK/PD, pour éventuellement sélectionner la meilleure dose offrant la plus grande probabilité d'atteindre la cible. L'utilité clinique d'un modèle popPK vient en fait de sa capacité à individualiser les soins pharmaceutiques de sorte que chaque individu reçoive une dose optimale selon ses propres caractéristiques [88]. Il a été montré que cette approche, jumelée au suivi thérapeutique, permet non seulement de favoriser l'atteinte des cibles thérapeutiques, mais aussi de diminuer les risques de toxicité [66, 67]. Les prochains chapitres montrent les bénéfices d'une utilisation concrète de la modélisation PK par approche populationnelle en milieu clinique dans le but de promouvoir une pharmacothérapie de précision.

1.5. Pertinence du projet de recherche de maîtrise

Nous avons mentionné dans les sections précédentes les différents enjeux reliés à l'antibiothérapie en USI. Pour résumer, les patients aux soins intensifs constituent une population très hétérogène présentant plusieurs changements pathophysiologiques associés à des infections sévères qui nuisent à l'atteinte des cibles thérapeutiques, et une antibiothérapie inadéquate peut mener à une hausse de la mortalité ainsi qu'à l'émergence de résistances. Pour assurer une efficacité des antimicrobiens comme la pipéracilline-tazobactam, certains centres hospitaliers utilisent le suivi thérapeutique pour surveiller les concentrations de ces médicaments, pour décider s'il est nécessaire d'ajuster la dose ou non. Dans le cas de la pipéracilline-tazobactam, la concentration libre est la concentration d'intérêt pour déterminer si la molécule agit efficacement contre le pathogène causant l'infection. Or, les méthodes de dosage de la pipéracilline-tazobactam ne sont pas toutes validées pour quantifier la concentration libre. Par conséquent, il est fréquent de quantifier en premier lieu la concentration totale de la pipéracilline-tazobactam, pour ensuite appliquer un facteur correspondant à une valeur théorique de la fraction libre de la pipéracilline-tazobactam pour retrouver la concentration libre [27, 29, 89-92]. L'application d'une valeur théorique pourrait ne pas être adéquate dans certains scénarios, comme en hypoalbuminémie, car la fraction libre de la pipéracilline-tazobactam risque d'être augmentée [27, 29, 55]. Ceci pourrait donc affecter la concentration libre efficace de la pipéracilline-tazobactam. Conjointement au suivi thérapeutique est l'utilisation de la modélisation PK pour émettre des recommandations de doses individualisées. La modélisation popPK devient un outil de plus en plus important en milieu hospitalier, et certaines sociétés recommandent son utilisation afin d'optimiser les régimes posologiques [67]. En effet, une fois les concentrations de pipéracilline-tazobactam d'un patient déterminées, il est possible d'utiliser un modèle popPK pour effectuer des simulations pour sélectionner la meilleure dose si un ajustement est nécessaire. Un modèle peut aussi être employé afin d'identifier la meilleure dose initiale à administrer au patient selon ses propres caractéristiques. De nombreux modèles popPK de la pipéracilline-tazobactam sont disponibles dans la littérature, et il est possible d'en utiliser en routine clinique en milieu hospitalier. Cependant, il faut d'abord vérifier si un modèle est approprié pour la population de l'unité concernée avant son implantation. Le but de ce projet de maîtrise était d'optimiser l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam au moyen de la modélisation popPK. Plus précisément, une évaluation externe de modèles popPK déjà publiés dans la littérature a été réalisée afin de déterminer si un

modèle pouvait être utilisé dans une USI d'un hôpital français, l'Hôpital de la Timone, à des fins de recommandations de doses individualisées pour les patients sous pipéracilline-tazobactam.

Hypothèse de recherche : le profil PK de la pipéracilline-tazobactam est grandement altéré par les changements pathophysiologiques observés chez les patients en USI, ce qui peut nuire à l'atteinte des cibles thérapeutiques, et la performance prédictive des modèles popPK de la pipéracilline-tazobactam développés chez des adultes en USI varie considérablement, ce qui affecte la transférabilité des modèles vers d'autres centres hospitaliers à des fins de recommandation de doses optimisées.

Objectifs de recherche :

1. Réaliser une revue de la littérature sur les études ayant développé un modèle popPK de la pipéracilline-tazobactam chez les patients adultes en USI.
2. Évaluer la performance prédictive des modèles popPK identifiés à l'objectif #1 à l'aide d'une base de données externe provenant d'une USI d'un hôpital français, Hôpital de la Timone, puis de développer un nomogramme de dose initiale.
3. Évaluer l'impact d'une variation de la fraction libre de la pipéracilline-tazobactam sur la performance prédictive du modèle identifié à l'objectif #2 ainsi que son impact sur la probabilité d'atteinte des cibles thérapeutiques.

Chapitre 2. Piperacillin-Tazobactam in Intensive Care Units: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses

Ibrahim El-Haffaf^{1,2}, Jean-Alexandre Caissy^{1,2}, Amélie Marsot^{1,2,3}

¹ Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Pavillon Jean-Coutu, 2940 Chemin de Polytechnique, Montreal, QC H3T 1J4, Canada

² Laboratoire de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Pharmacocinétique, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

³ Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

Cet article a été publié dans le journal *Clinical Pharmacokinetics* en avril 2021. Voici le lien pour y accéder, ainsi que pour accéder au matériel supplémentaire: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-021-01013-1>

Dans ce deuxième chapitre, l'objectif est de présenter un article de revue de la littérature qui détaille les diverses études PK ayant développé un modèle popPK pour la piperacilline-tazobactam en USI à l'aide du logiciel NONMEM, logiciel couramment utilisé pour effectuer des analyses popPK. Cet article agit donc comme référence pour les cliniciens au niveau de la variabilité des paramètres PK de cette molécule pour aider à optimiser son utilisation.

Key Points

- Piperacillin-tazobactam pharmacokinetics are altered in critically ill patients due to various pathophysiological changes, which causes important variability in success of treatment.
- Conventional doses of both piperacillin and tazobactam are not enough to ensure success of treatment in critically ill patients, requiring different dosing regimens for this population.
- Creatinine clearance and body weight are the two most common covariates in describing piperacillin-tazobactam pharmacokinetic parameters.
- Continuous and extended infusion methods and application of therapeutic drug monitoring seem to be proper ways to ensure attainment of target concentrations, but further studies are required.

2.1. Abstract

Piperacillin-tazobactam is a potent β -lactam/ β -lactamase inhibitor antibiotic commonly prescribed in intensive care unit setting. Admitted patients often show large variability in treatment response due to multiple pathophysiological changes present in this population that alter the drug's pharmacokinetics. This review summarizes the population pharmacokinetic models developed for piperacillin-tazobactam and provides comprehensive data on current dosing strategies while identifying significant covariates in critically ill patients. A literature search on the PubMed database was conducted, from its inception to July 2020. Relevant articles were retained if they met the defined inclusion/exclusion criteria. A total of 10 studies, published between 2009 and 2020, were eligible. One- and two-compartment models were used in two and eight studies, respectively. The lowest estimated piperacillin clearance value was 3.12 L/h and the highest value was 19.9 L/h. The estimations for volume of distribution varied between 11.2 L and 41.2 L. Tazobactam clearance values ranged between 5.1 L/h and 6.78 L/h, and tazobactam volume of distribution values ranged between 17.5 L and 76.1 L. The most frequent covariates were creatinine clearance and body weight, each present in four studies. Almost all studies used an exponential approach for the inter-individual variability. The highest variability was observed on piperacillin central volume of distribution, at a value of 75.0%. Simulations showed that continuous or extended infusion methods performed better than intermittent administration to achieve appropriate pharmacodynamic targets. This review synthesizes important pharmacokinetic elements for piperacillin-tazobactam in an intensive care unit setting. This will help clinicians better understand changes in the drug's pharmacokinetic parameters in this specific population.

2.2. Introduction

Piperacillin is an extended-spectrum β -lactam hydrophilic antibiotic. Its effectiveness against Gram-positive and Gram-negative aerobic and anaerobic bacteria has led to its use as an empirical treatment for critically ill patients presenting signs of infection [1]. Piperacillin is commonly combined with tazobactam, a β -lactamase inhibitor, to increase antibacterial activity against β -lactamase-producing organisms [2]. The success and popularity of this combination have contributed to an increase in its consumption over the last decade [3-5]. As a β -lactam, piperacillin-tazobactam has a time-dependent antibacterial activity, defined by the time (T) for which the unbound drug concentration has to remain above the minimum inhibitory concentration (MIC) of the pathogen of interest ($fT > MIC$). A $fT > MIC$ of minimally 50% is considered necessary to achieve clinical efficacy [6], however, this target can go up to 100% depending on the type of infection or population [7]. As for the pharmacokinetics of piperacillin, it can easily be distributed in the skin and lung tissues, with a 90% penetration rate, and is bound to plasma proteins by approximately 30% [1, 3]. It is mainly eliminated by the kidneys, by both glomerular filtration and tubular secretion without much metabolism involved [3], and while there were some concerns regarding possible saturation of the tubular secretion route, it had little clinical impact [1].

Critically ill patients have an increased risk of acquiring severe infections [8], many of which are caused by multidrug-resistant pathogens [9]. Eventually, infections can lead to sepsis, involving a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [8]. As a result, critically ill patients often present important pathophysiological changes associated with their conditions, such as capillary leak, reduced protein binding or organ dysfunction [8, 10]. These changes can alter the pharmacokinetic (PK) parameters of drugs, such as piperacillin-tazobactam, resulting in inadequate concentrations when using normal dosing regimens, which may compromise treatment efficacy and increase risks of toxicity [10].

To ensure optimal care, there has been an interest in the use of therapeutic drug monitoring (TDM). The efficacy of TDM has long been established for aminoglycosides and vancomycin, although its main functionality for these agents is to reduce the risks of toxicity. For β -lactam antibiotics, TDM could possibly be integrated in clinical practice to monitor both the safety and the efficacy of therapy [11, 12]. Indeed, as the amount of information on the concentration-effect relationship increased, so did the interest in using TDM to increase effectiveness of treatment in populations

with high PK variability, such as the critically ill [11, 12]. PK alterations in this population create a challenge for clinicians to ensure adequate antibacterial therapy, requiring frequent case-by-case dosing adjustments. Late adjustments negatively impact the clinical outcome of the patient. Indeed, early attainment of target antibiotic concentrations in critically ill patients, preferably within 24 hours, is crucial to ensure a favorable outcome [13-17]. Previous case reports show the significant value of adding TDM routines to ensure the efficacy of β -lactam treatments [18], and an increasing proportion of clinicians seek their implementation for this class of antibiotics in populations that would benefit from it [12, 18, 19].

Conventional dosing of piperacillin-tazobactam is sub-optimal for patients in intensive care units (ICU) as they present increased PK variability [10]. Many population pharmacokinetics (popPK) models have been developed to explain this variability [20], however, according to our knowledge, no review of piperacillin-tazobactam popPK models is currently available. As the amount of information on piperacillin-tazobactam increases, a synthesis of the available popPK models may allow for the identification of trends otherwise missed. This may prove an important factor in the development of optimal dosing strategies. The aim of this review was to determine whether there was a consensus on model structure and on important covariates that would allow us to better explain the variability observed among critically ill patients; to guide clinicians in finding proper dosing regimens, and to identify the covariates that merit a more thorough investigation.

2.3. Data Sources

2.3.1. Adherence to PRISMA principles

The literature search was guided by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement to ensure the quality assessment of this review [21].

2.3.2. Search Strategy

A review of the literature was conducted on PubMed to find relevant articles from inception up to July 2020. The following search terms were used: piperacillin AND (population pharmacokinetic OR NONMEM OR NLME OR nonlinear mixed effect OR non linear mixed effect) AND

(intensive care unit OR critically ill). Additionally, a screening of the reference lists of the selected articles was performed to collect further relevant papers.

2.3.3. Inclusion criteria

Studies were included if they met the following predefined inclusion criteria: (i) studied population: intensive care unit (ICU) or critically ill adult patients; (ii) treatment: intravenous piperacillin-tazobactam; (iii) modeling approach: parametric nonlinear mixed-effect modeling approach; (iv) language: published in English.

2.3.4. Exclusion criteria

Articles were excluded if they were (i) reviews, methodology articles and in vitro or animal studies; (ii) did not develop a model for piperacillin (iii) recruited patients other than ICU or critically adult patients; or (iv) used a non-parametric or non-compartmental modeling approach.

2.3.5. Data Extraction

Elements that were relevant to this review were thoroughly examined and extracted. The information gathered included the first author, year of publication, population characteristics (e.g. number of patients, gender, age, body weight, body mass index, creatinine clearance (CL_{Cr}), piperacillin-tazobactam dosing, sampling and quantification methods (e.g. dose administered, infusion method, sampling frequency, sample preparation, assay used), popPK model formula with parameter estimations, modeling approach (e.g. software used, covariate testing methods, model evaluation methods), tested and retained covariates, and simulations (e.g. simulated targets, simulated doses and administration methods, tested MIC). The extracted data was verified internally to ensure the validity of the included results. Typical values for piperacillin and tazobactam clearance (CL) and volume of distribution (V_d) were calculated for each study by using the covariate median values. If the median was not reported, then the mean values were used to calculate the typical values, which was the case for two studies [22, 30]. V_d was also reported in L/kg by dividing the typical value obtained by the median or the mean body weight of the study's

population. Additionally, plots were generated representing the theoretical distribution of piperacillin CL and V_d for each study included in the review. This was done by using the parameter estimate reported in the articles, and by retrieving the standard deviation through the coefficient of variation (CV) reported for the inter-individual variability (IIV) for CL or V_d . A series of values ranging from -3 to +3 times the standard deviation were generated following a normal distribution. Another plot was generated to illustrate the impact of CL_{Cr} on piperacillin CL for the studies that incorporated this covariate in their models.

2.4. Synthesis of the PK studies

2.4.1. Study Characteristics

The PubMed database search yielded a total of 57 articles. After applying the inclusion and exclusion criteria, eight articles were retained. Two more articles were included after screening of references, giving a total of ten popPK models included in this review that were published between 2009 and 2020. The PRISMA flowchart is available in the supplementary file (figure S1). Three studies were conducted in Australia, three in Denmark, two in Spain, one in Estonia and one in Thailand. The patient characteristics of each study are described in Table 1. Five studies focused their analyses on patients in ICU with sepsis who were undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT) [22-26]; four studies focused on patients with sepsis [27-30]; and finally, one study analyzed ICU patients with various degrees of renal function [31]. All studies included more male subjects than female subjects (194 male subjects and 90 female subjects in total). Additionally, all studies were prospective PK studies, two of which used TDM data [27, 31]. The administration and sampling methods for piperacillin-tazobactam are described in Table 2, and the quantification methods are described in Table 3. Six studies administered piperacillin-tazobactam only by intermittent administration [22, 23, 25, 27, 29, 30], one study by both intermittent and extended (3 or 4 h) infusions (EI) [26], one study had administration done by both intermittent and continuous (24-hour) infusions (CI) [28], and one study had the administration done by CI, after an initial bolus infusion [31].

Table 1. Summary of the characteristics of the studies included in this review.

Study	Publication Year	Country	Study type	Population ^a							
				N (male/female)	Patients group	Age (years)	Body weight (kg)	BMI (kg/m ²)	APACHE II score	SOFA score	CLCr (mL/min)
Asin-Prieto <i>et al.</i> [22]	2013	Spain	Prospective	16 (12/4)	CRRT in septic vs polytrauma	57 ± 16 [18-77]	74 ± 8 [60-90]	NR	22 ± 6	11 ± 3	Overall: 43 ± 34 [1.3-110] In septic: 30 ± 23 [1.3-77.6] In polytraumatized: 73 ± 38 [10-110]
Bue <i>et al.</i> [23]	2020	Denmark	Prospective	10 (6/4)	CRRT	70.5	79	NR	NR	NR	163 [85-649]
Roberts DM <i>et al.</i> [24]	2015	Australia	Prospective	24 (16/8)	CRRT, half of patients with sepsis	66 (53-75)	79 (65-96)	NR	101 (90-113) *	11.5 (9-13)	NR
Tamme <i>et al.</i> [25]	2016	Estonia	Prospective	10 (6/4)	High volume hemodiafiltration in patients with septic shock	63 (54.5–68.75)	87.5 (68.5–98.75)	NR	18.5 (16.25-21.75)	NR	Serum creatinine: 163.5 µmol/L (135.25–209.75)
Ulldemolins <i>et al.</i> [26]	2016	Spain	Prospective	19 (15/4)	CRRT/multiple organ dysfunction syndrome with diagnosis of septic shock	70 [39-82]	80 [45-129]	NR	21 [13-33]	11 [8-21]	Serum creatinine: 1.2 [0.2-3.5] mg/dL
Roberts JA <i>et al.</i> [28]	2009	Australia	Prospective	8 (5/3)	Bolus infusion group with sepsis	41 (22–65)	80 (74–86)	26.3 (24.9–28.8)	Day 1: 24 (18-26) Day 2: 23 (18-25)	Day 1: 3 (3-3) Day 2: 3 (3-4)	88.3 (53.3-101)
				8 (6/2)	Continuous infusion group with sepsis	30 (23–40)	73 (64–83) Mean of both groups: 76.5	25.4 (24.4–26.7)	Day 1: 20 (16-22) Day 2: 19 (16-26)	Day 1: 4 (3-6) Day 2: 3 (2-5)	96.7 (31.7-148.3)
Udy <i>et al.</i> [30]	2015	Australia	Prospective	48 (27/21)	ARC with sepsis	47.3 ± 17.9	88.4 ± 24.2	30.7 ± 8.78	19.4 ± 6.79	3.5 (2-6) **	122 ± 59.2
Sukarnjanaset <i>et al.</i> [29]	2019	Thailand	Prospective	48 (37/11)	Early phase of sepsis	60 (49-78)	56.6 (49.6-69.5)	21	22 (18-26)	6 (5-8)	54.9 (41.6-86.5)
Öbrink-Hansen <i>et al.</i> [27]	2015	Denmark	Prospective (TDM)	15 (11/4)	Early phase of septic shock	66 (59-79)	80 (70.2-95)	NR	19 (14-23)	9 (7-10)	Plasma creatinine: 170 (119-282) µmol/L
Klastrup <i>et al.</i> [31]	2020	Denmark	Prospective (TDM)	78 (53/25)	Various degrees of renal function	64 (58-73)	80 (74-89)	NR	NR	NR	54 (28-94)

APACHE acute physiology and chronic health evaluation, ARC augmented renal clearance, BMI body mass index, CLCr creatinine clearance, CRRT continuous renal replacement therapy, NR not reported, SOFA sequential organ failure assessment, TDM therapeutic drug monitoring.

^a Data presented as median (interquartile) [range] or mean ± SD.

*APACHE III score.

**modified SOFA score.

Table 2. Administration and sampling methods for piperacillin-tazobactam in the studies included in this review.

Study	Piperacillin-tazobactam dosage	Administration method	Renal function	Type of dialysis membrane used	Samples	
					samples per patient	total samples
Asin-Prieto <i>et al.</i> [22]	4/0.5 g over a 20-min intravenous infusion every 4, 6 or 8 h	Intermittent infusion	Various degrees of renal function Undergoing CRRT	0.9 m ² AN69	9	144*
Bue <i>et al.</i> [23]	4/0.5 g q8h over a 3-min infusion	Intermittent infusion	Undergoing CRRT	M100 (0.9 m ² AN69 hollow fiber)	8	80
Roberts DM <i>et al.</i> [24]	Dose and infusion at the discretion of the physician 4 g every 6, 8 or 12 h	NR	AKI Undergoing CRRT	1.2 m ² AN69	3	29
Tamme <i>et al.</i> [25]	A single dose of 4/0.5 g over 30 min	Intermittent infusion	AKI Undergoing HVHDF	2.1 m ² capillary dialyser Polyflux 210H	12	101
Ulldemolins <i>et al.</i> [26]	Dose and infusion at the discretion of the physician	Intermittent (bolus) and extended (3 or 4 h) infusions	AKI Undergoing CVVHDF	0.9 m ² AN69 1.5 m ² AN69ST	Intermittent: 6 Extended: 5	95
Roberts JA <i>et al.</i> [28]	<u>Intermittent group:</u> 4/0.5 g every 6 or 8 h	Intermittent and continuous infusion methods	Normal	N/A	27	432*
	<u>Continuous group:</u> Day 1: initial loading dose of 4/0.5 g, followed by a 333 mg/h over a 24-hour infusion.					
	Day 2: 500 mg/h over a 24-hour infusion					
Udy <i>et al.</i> [30]	4/0.5 g every 6 h over 20 minutes	Intermittent infusion	ARC	N/A	6	288*
Öbrink-Hansen <i>et al.</i> [27]	4 g/0.5 g administered over a 3-min infusion every 8 hours	Intermittent infusion	AKI	N/A	8	120*
Sukarnjanaset <i>et al.</i> [29]	2/0.25 or 4/0.5 g over a 30-min infusion	Intermittent infusion	Normal and AKI	N/A	5	288
Klastrup <i>et al.</i> [31]	Daily dose of 8, 12 or 16 g was determined by individual creatinine clearance. At day 1, piperacillin administration CI, preceded by a 4 g bolus infusion over 3 min, not subtracted from the total daily dose on the first day	Continuous infusion	Various degrees of renal function	N/A	2.5	196

ARC augmented renal clearance, AKI acute kidney injury, CRRT continuous renal replacement therapy, CVVHDF continuous venovenous hemodiafiltration, HVHDF high-volume hemodiafiltration, N/A not applicable, NR not reported.

*total was calculated by multiplying the number of patients by the number of samples per patient.

Table 3. Characteristics of the quantification methods used in the studies included in this review.

Study	Quantification Method					
	Assay	Type (Total/free) quantified	Column	Buffers/mobile phase used	LLQ (mg/L)	Instrument
Asin-Prieto <i>et al.</i> [22]	HPLC-UV	NR	Piperacillin μBondapak C18 (30 cm x 3.9 mm, 10 μm) Tazobactam Novapack C18 (150 × 3.9, 4 μm) HPLC column (Waters)	Acetonitrile and 100 mm phosphate buffer	Piperacillin: 2.09 Tazobactam: 1.01	Waters 616 pump Waters 600S controller Waters inline degasser Waters 717 plus autosampler Waters 996 Photodiode array detector.
Bue <i>et al.</i> [23]	UHPLC-UV	Free	Poroshell 120, EC-C18 2.1 x 100 mm, 2.7-mm column (Agilent)	Gradient of acetonitrile in phosphate buffer	0.5	Agilent 1290 Infinity; Agilent Technologies, Waldbronn
Roberts DM <i>et al.</i> [24]	LC-MS/MS	Total	Luna C18 column (50 x 2.0 mm; particle size, 5 mm; Phenomenex, Torrance, CA)	Acetonitrile and ultrapure water with 1% (v/v) formic acid	NR	Shimadzu, Kyoto, Japan; and API 2000; Applied Biosystem, Foster City, CA
Tamme <i>et al.</i> [25]	UHPLC-MS/MS	NR	Waters Acquity UPLC BEH C18 column (2.1 x 100 mm, 1.7 μm) equipped with Waters VanGuard Acquity UPLC BEH C18 Guard Column (2.1 x 5 mm, 1.7 μm)	Gradient elution with MeOH and buffer solution (5 mM HFIP) in water	Piperacillin: 0.03 Tazobactam: 0.09	Agilent 1290 Infinity UHPLC (Agilent Technologies, Santa-Clara, CA, USA)
Ulldemolins <i>et al.</i> [26]	HPLC-UV	Free	NR	NR	1	NR
Roberts JA <i>et al.</i> [28]	HPLC-UV	Free	Brownlee guard column (15 mm x 3.2 mm I.D., 7 μm particle size) packed with C1s material in series with a Keystone Hypersil CDS analytical column (250 mm x 4.6 mm I.D., 5 μm particle size).	Gradient of acetonitrile in phosphate buffer	0.25	Waters HPLC system with 510 pump, 717 autosampler and 486 Tunable Absorbance Detector set at 218nm
Udy <i>et al.</i> [30]	LC-MS	Total	NR	NR	NR	1200 HPLC binary pump, Agilent Technologies/API 4000 AB SCIEX MS
Sukarnjanaset <i>et al.</i> [29]	HPLC + photodiode array detector	Free	Nova-Pack C18 column (150 mm x 3.9 mm inside diameter, 4 μm particle size; Waters associates)	Buffer A: 20 mM KH ₂ PO ₄ pH 2.4 Buffer B: Acetonitrile	0.25	NR
Öbrink-Hansen <i>et al.</i> [27]	UHPLC-UV	Free	1.7-μm, 100-mm by 2.1-mm C18 column (Kinetex; Phenomenex, USA)	Gradient of acetonitrile in phosphate buffer	0.5	Agilent 1290; Agilent Technologies, USA
Klastrup <i>et al.</i> [31]	UHPLC-UV	Free	1.7-μm, 100-mm by 2.1-mm C18 column (Kinetex; Phenomenex, USA)	Gradient of acetonitrile in phosphate buffer	0.5	Agilent 1290; Agilent Technologies, USA

CV coefficient of variation, HPLC high-performance liquid chromatography, LC liquid chromatography, LLQ lower limit of quantification, MS mass spectrometry, NR not reported, UHPLC ultra high-performance liquid chromatography, v/v volume/volume .

2.4.2. Population Pharmacokinetics

For popPK analysis and model building of piperacillin, all studies used the NONMEM software, except for one study, where R software 2.15.2 was used with the package “nlme” [25]. The different formulas and model information are detailed in Table 4. Most studies only developed a model for piperacillin, with the exception of three studies that built separate models for piperacillin and tazobactam [22, 24, 25]. Piperacillin-tazobactam pharmacokinetics were best described by a two-compartment model in eight out of the ten studies. As for model evaluation, all studies used a form of internal evaluation; bootstrap procedure, visual predictive check (VPC) or goodness-of-fit plots. Furthermore, one study externally validated their model [25].

2.4.2.1. Estimated Clearance

Overall, the popPK models had a wide estimation of piperacillin CL, ranging between 3.12 and 19.9 L/h [26, 30]. However, only two studies had higher mean population estimations of piperacillin CL, with values of 18.7 L/h [28] and of 19.9 L/h [26]. These higher values were observed in patients with sepsis with normal renal function [28] and patients with sepsis who had augmented renal clearance [24]. All other studies reported CL values below 10 L/h. Figures 1A and 1C illustrated the distribution of piperacillin CL. Additionally, individual plots for each study are available in the supplementary files (figures S2 to S19). The distribution varied across the studies, and the variability was especially noticeable in Asín-Prieto *et al.* [22] and in Udy *et al.* [30]. Regarding the three models specific to tazobactam, the CL estimations had a range of 5.1-6.78 L/h [22, 24, 25]. The residual standard errors (RSE), when reported, remained relatively low, ranging from 3.9% [23] to 29% [31]. Figure 2 illustrated the predicted piperacillin CL for the studies that integrated CL_{Cr} as a covariate in their models [22, 29-31]. The predicted piperacillin CL was plotted against the CL_{Cr} values of the population in the respective studies.

Table 4. Characteristics of the population pharmacokinetics models included in this review.

Study	Compartment	CL (L/h)			V _d (L)			IIV			RV				IOV			Software																	
		Formula	Parameter	Value	Formula	Parameter	Value	Type	CL (%)	V _d or V _i (%)	V ₂ (%)	Exp	Prop (%)	Combined additive power	Add (mg/L)	CL (%)	V _d or V _i (%)																		
Asin-Prieto <i>et al.</i> [22]	2	Piperacillin																	NONMEM 7.2																
		TVCL = CL _{NR} + CL _R + CL _{EC}	CL _{NR}	2.77	TVV1 = V _i	V _i	20.86																												
		CL _R = (CL _{CR} (L/h)/1.95) ⁰	θ	4.55				Exp	44	75	-				0.19																				
		CL _{EC} = (Q _{el} x Sc)	CL _{EC}	0.64	TVV2 = θ ^{WT/75.3}	θ	21.41																												
		Tazobactam																																	
		TVCL = CL _{NR} + CL _R + CL _{EC}	CL _{NR}	1.33	TVV1 _{septic} = V _{i_{septic}}	V _{i_{septic}}	17.45																												
Buc <i>et al.</i> [23]	2	CL	CL	3.3	V _c	V _c	6.77	Prop	10.9	-	26	16.6						NONMEM 7.4.3																	
					V _p	V _p	10																												
Roberts DM <i>et al.</i> [24]	1	Piperacillin																	NONMEM 6.1																
		TVCL = CL	CL	3.54	TVV = V _d x (WT/77)	V _d	18.7	Exp	40.9	27.2			44																						
		Tazobactam																																	
Tamme <i>et al.</i> [25]	2	CL	CL	6.78	TVV = V _d	V _d	49.3	Exp	52.3	34.5		41						R software 2.15.2 with "nlme" package																	
																			Piperacillin																
																			TVCL = CL	CL	6.9	TVV1 = V _i	V _i	9.0	Exp	η = 0.19	η = 0.26	η = 0.34	δ ₁ = 1	σ _{0.06} =					
Ulldemo lins <i>et al.</i> [26]	2	TVCL = θ _{CL} x (WT/80) ^{0.75} x (CL _{MEMB})	θ _{CL}	6.11	TVV1 = θ _{V1}	θ _{V1}	19.4	Exp	17.54	52.2	-	σ = 0.06		13.3				NONMEM 7.3																	
																			CL _{MEMB} = 1.5 m2 AN69ST, CL _{MEMB} = 1	θ _{WT}	1.39	TVV2 = θ _{V2}	θ _{V2}	12.9											
																			If MEMB = 0.9 m2 AN69, CL _{MEMB} = 0.51																
Roberts JA <i>et al.</i> [28]	2	TVCL = θ _i x (WT/70)	θ _i	17.1	TVV1 = θ _{V1}	θ _{V1}	7.2	Exp	29.8	26.4	73.2	25.3		3.2	46.2	24.4	NONMEM 6.1																		
					TVV2 = θ _{V2}	θ _{V2}	17.8																												

Table 4 (continued)

Study	Compartment	CL (L/h)	V _d (L)			IIV			RV				IOV			Software		
		Formula	Parameter	Value	Formula	Parameter	Value	Type	CL (%)	V _d or V ₁	V ₂ (%)	Exp	Prop (%)	Combined additive power	Add (mg/L)		CL (%)	V _d or V ₁ (%)
Udy <i>et al.</i> [30]	2	TVCL = $\frac{CL}{CL_{Cr}(mL/min)/100}$ x	θ_{CL}	16.3	TVV1 = θ_{V1}	θ_{V1}	19.9	Exp	56	29.6	67.6		1.0		0.3			NONMEM 7.1
					TVV2 = θ_{V2}	θ_{V2}	18.8											
Sukarnjanas <i>et al.</i> [29]	2	TVCL = $\theta_{CL} + (\theta_{CL_{Cr}} \times (CL_{Cr} (mL/min) - 55)) + (\theta_{MAP} \times (MAP - 68))$	θ_{CL}	5.37	TVV1 = θ_{V1}	θ_{V1}	9.35	NR	28.5	55.4	-		22.3					NONMEM 7.4.1
			$\theta_{CL_{Cr}}$	0.06	θ_{ABW}	0.26												
			θ_{MAP}	0.05	TVV2 = θ_{V2}	θ_{V2}	7.77											
Öbrink-Hansen <i>et al.</i> [27]	2	TVCL = $CL + \beta_{P_{crea}} \times (P_{crea} - 170 \mu mol/L)$	CL	3.6	TVV1 = V_1	V_1	7.3	Exp	71.2	57.8	-		14.7					NONMEM 7.2
			$\beta_{P_{crea}}$	-0.011	TVV2 = V_2	V_2	3.9											
Klastrup <i>et al.</i> [31]	1	TVCL = $CL_{other} + \theta_{CRCL-COV} \times CL_{Cr}$	CL_{other}	2.25	V_e	V_e	35.8	Exp	57.4	-			22.6					NONMEM 7.4.3
			$\theta_{CRCL-COV}$	0.119														

ABW adjusted body weight, Add additive, CL clearance, CL_{Cr} creatinine clearance, CL_{EC} extracorporeal clearance, CL_R renal clearance, CL_{NR} non renal clearance, Exp exponential, f_u unbound fraction, MAP mean arterial pressure, IIV inter-individual variability, IOV inter-occasion variability, MEMB, type of dialysis membrane, NR not reported, P_{crea} plasma creatinine, Prop proportional, Q_{uf} effluent rate, RV residual variability, Sc sieving coefficient, V₁ central volume of distribution, V₂ peripheral volume of distribution V_d volume of distribution, VPC visual predictive check, WT body weight.

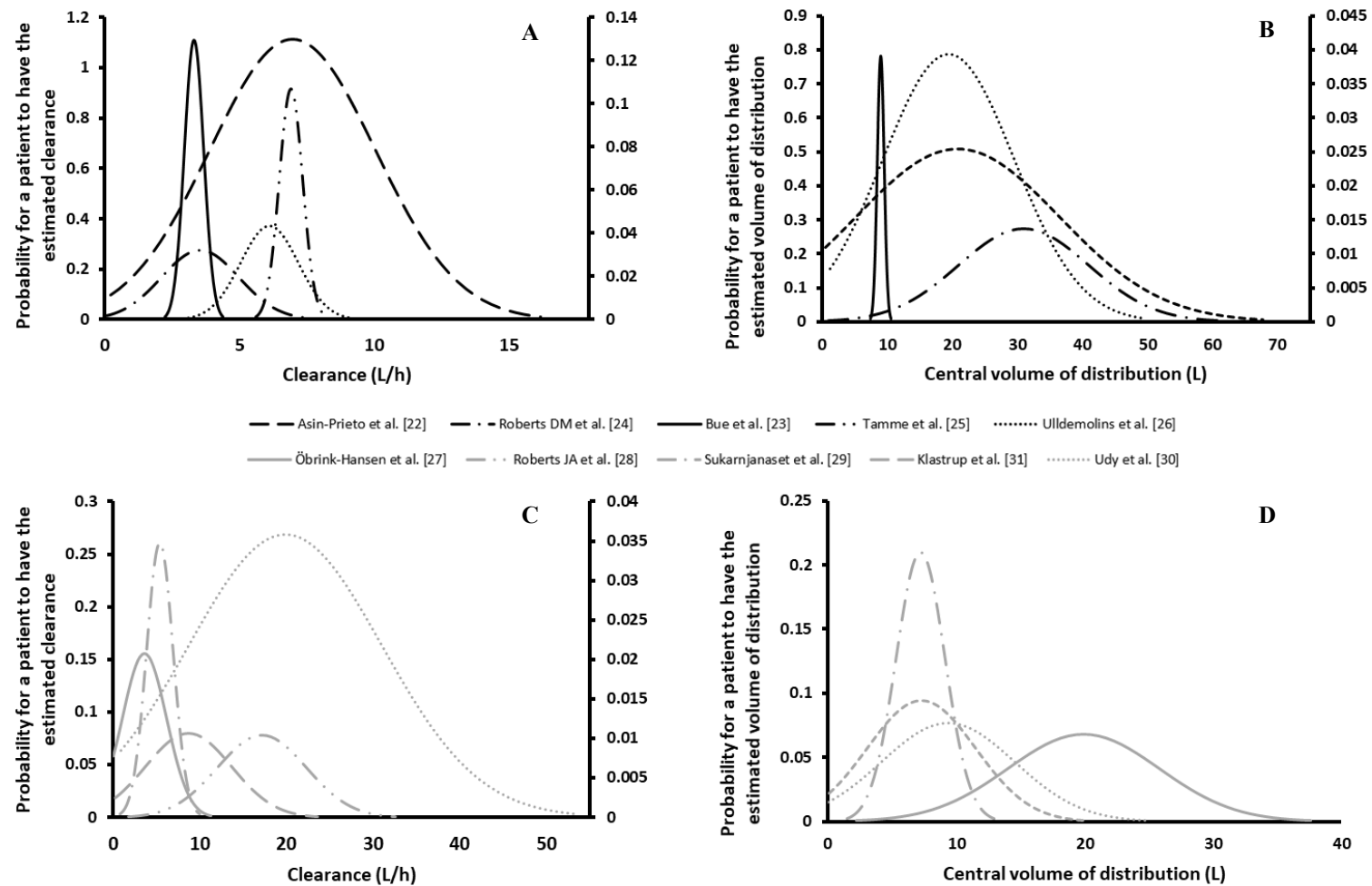


Figure 1. Theoretical distribution of piperacillin clearance and volume of distribution of the studies with septic patients undergoing RRT (A and B) and with patients with various degrees of renal function not undergoing RRT (C and D). In figure 1A, the graduations for Asin-Prieto et al. correspond to the secondary axis on the right; in figure 1B, the graduations for Asin-Prieto et al. and Ulldemolins et al. correspond to the secondary axis on the right; in figure 1C, the graduations for Udy et al. correspond to the secondary axis on the right. The secondary axis has the same title as the primary axis.

Note that distribution curves for Bue et al. and Kjastrup et al. for central volume of distribution were not generated, due to missing IIV values.

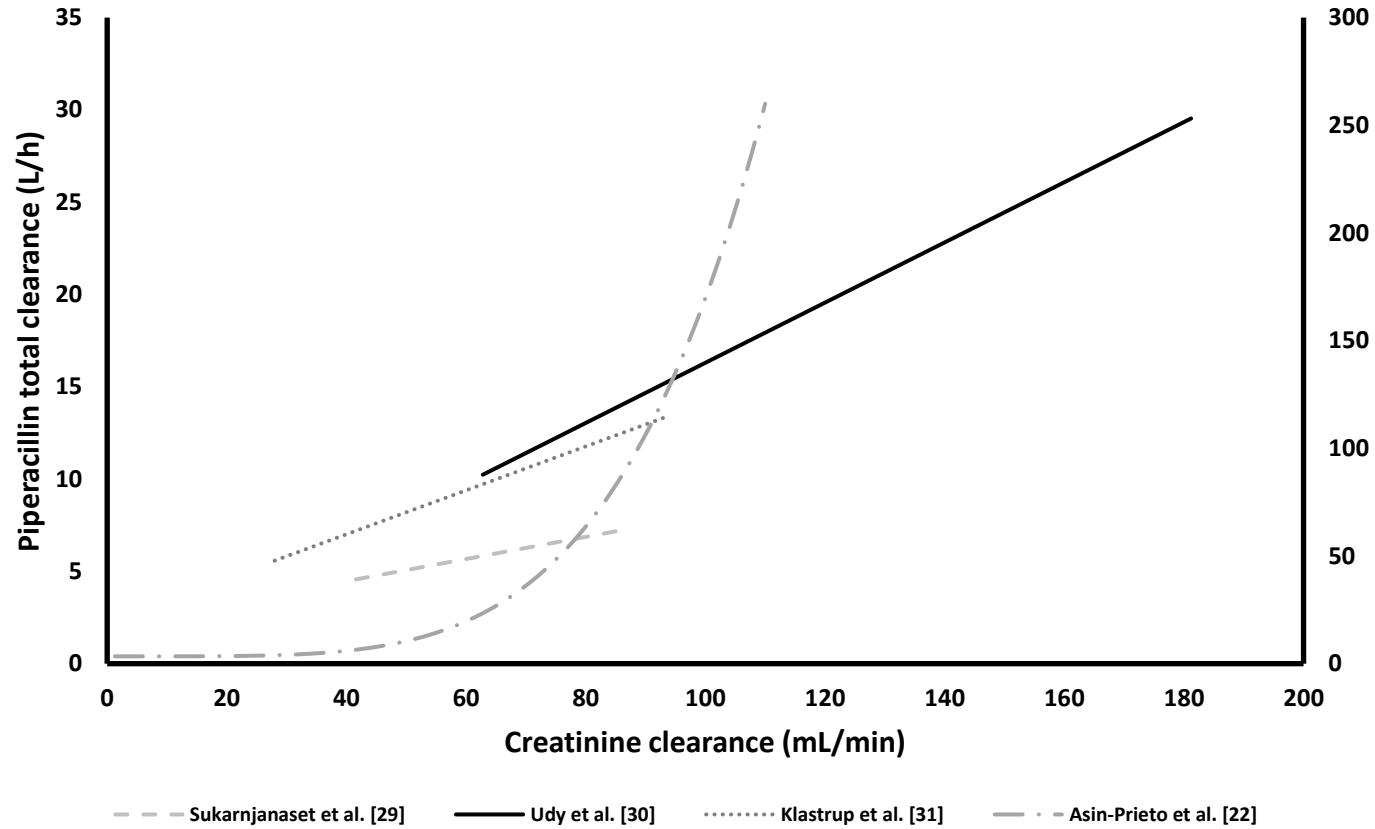


Figure 2. Piperacillin clearance plotted against creatinine clearance values reported in the studies.
The graduations for piperacillin total clearance (L/h) for Asin-Prieto et al. correspond to the secondary axis on the right.

2.4.2.2. Estimated Volume of Distribution

For the two models that used a one-compartmental approach, the estimations of the V_d for piperacillin were 18.7 L (0.228 L/kg) [24] and 35.8 L (0.448 L/kg) [31], as represented in Table 4. As for the studies that built a two-compartmental model, the estimations of total volume of distribution ($V_1 + V_2$) had a marked variation, ranging from 11.2 L (0.140 L/kg) [27] to 41.2 L (0.556 L/kg) [22]. This variation was further demonstrated by figures 1B and 1D, illustrating the theoretical distribution of piperacillin V_d for these studies. Individual plots for each study can be found in the supplementary files (figures S2 to S19). The RSE, when reported, was generally low, with all studies reporting values below 30%, except for Ulldemolins *et al.*, where a RSE of 90.7% was reported for V_2 [26].

For the estimation of the V_d of tazobactam in one-compartment, Roberts DM *et al.* estimated a value of 49.3 L (0.624 L/kg) [24]. Tazobactam V_d was also estimated in a two-compartmental model in two studies. One study estimated a value of 17.5 L (0.200 L/kg) [25]. The other study compared septic patients with polytraumatized patients, resulting in different estimation values of V_1 [22]. For septic patients, total V_d was 41.6 L (0.563 L/kg) and for polytraumatized patients, total V_d was 76.1 L (1.03 L/kg) [22]. Additionally, the RSE values reported by the studies were low, ranging from 11.0% [25] to 26.0% [22].

2.4.2.3. Random Effects Modeling

For the modeling of the IIV, almost all studies used an exponential approach, except for Bue *et al.* [23], who used a proportional approach. One study did not report the IIV modeling method [29]. For piperacillin, the CV for the IIV estimations for CL ranged between 10.9% [23] and 71.2% [27]. As for tazobactam CL, the CV values were 25% [22] and 52.3% [24] for the two studies that reported them.

A single one-compartmental model reported the CV value for V_d , which was 27.2% for the piperacillin model and 34.5% for the tazobactam model [24]. For two-compartmental piperacillin models, the reported CV values ranged from 26.4% [28] to 75% [22] for V_1 and from 26.0% [23] to 73.2 [28] for V_2 . However, four studies could not estimate the CV values for V_2 [22, 26, 27, 29]. Finally, for two-compartmental models of tazobactam, the CV value reported for V_1 was 36%, but

no estimation was reported for V_2 [22]. Tamme *et al.* reported the η value of 0.31 for V_1 and of 0.45 for V_2 [25].

Residual variability was modeled by a proportional approach in five studies [23, 24, 27, 29, 31], an additive approach in one study [22], both proportional and additive in three studies [26, 28, 30] and one study used combined additive power approach for piperacillin, and both additive and exponential approaches for tazobactam in their models [25]. The proportional error values ranged from 1.0% [26] to 44% [24], and the additive error values ranged from 0.19 mg/L [22] to 13.3 mg/L [26]. The combined additive power had an error value of $\sigma = 0.06$ [25].

One study also estimated inter-occasion variability (IOV) for piperacillin [28]. They reported CV values for IOV of 46.6% for CL and 24.4% for V_1 [28].

2.4.2.4. Testing and Selection of Covariates

Covariate selection and testing were mainly done by biological plausibility or by stepwise covariate model building. Table 5 summarizes the tested and significant covariates. A total of 30 covariates were tested across the different studies, with ten being retained in the final models of this review. The most recurring covariates on CL was creatinine clearance (CLCr), present in four models [22, 29, 30, 31]. Body weight (WT) was most frequent for V_d , selected in two models [22, 24], and it was also present in two other models to describe CL [26, 28]. Two studies had no covariate included in their models [23, 25]. Other reported covariates were effluent rate [22], the sieving coefficient [22], type of patient [22], unbound fraction [22], adjusted body weight (ABW) [25], plasma creatinine level [27] type of dialysis membrane [28] and mean arterial pressure (MAP) [29].

2.4.2.5. Monte Carlo Simulations

Monte Carlo simulations were used to evaluate different dosing regimens within the population of each study and to evaluate the probability of target attainment (PTA), where the target is defined as the clinical time-dependent antibacterial activity of piperacillin-tazobactam. Many studies used various targets for their simulations, as represented in Table 6. The two most frequent targets were the targets of 100% $fT_{>MIC}$, present in five studies [22, 23, 26, 27, 31] and of 50% $fT_{>MIC}$, present

Table 5. Tested and significant covariates included in the models of this review.

Study	Covariates tested															
	Age	WT	IBW	ABW	LBW	Gender	Serum albumin	Plasma albumin	CLCr	SCr	P-creat	MAP	Total bilirubin	Unbound fraction	Sieving coefficient	APACHE II score
Asin-Prieto <i>et al.</i> [22]	X	◆				X	X		◆	X			X	◆	◆	X
Bue <i>et al.</i> [23]	X	X					X									
Roberts DM <i>et al.</i> [24] ^a		◆														
Tamme <i>et al.</i> [25]										X						X
Ulldemolins <i>et al.</i> [26]		◆					X									
Roberts JA <i>et al.</i> [28]		◆			X				X							
Udy <i>et al.</i> [30] ^a									◆							
Sukarnjanaset <i>et al.</i> [29]		X	X	◆		X	X		◆			◆	X			X
Öbrink-Hansen <i>et al.</i> [27]	X	X				X		X			◆					X
Klastrup <i>et al.</i> [31]	X	X				X			◆	X						

Table 5 (continued)

Study	Covariates tested														
	SOFA score	Type of patient	Amount of resuscitation fluids used per day	Vasoactive medication	Amount of noradrenalin infusion given during third dosing interval	Mechanical ventilation	Effluent rate	Effluent volume	Fluid removal volume	Type of dialysis membrane	CVVHDF intensity	Blood flow	Repository flow	Residual diuresis	AKI
Asin-Prieto <i>et al.</i> [22]	X	◆					◆					X	X		
Bue <i>et al.</i> [23]															
Roberts DM <i>et al.</i> [24] ^a															
Tamme <i>et al.</i> [25]							X	X	X						
Ulldemolins <i>et al.</i> [26]										◆	X	X		X	
Roberts JA <i>et al.</i> [28]															
Udy <i>et al.</i> [30] ^a															
Sukarnjanaset <i>et al.</i> [29]	X		X	X		X									
Öbrink-Hansen <i>et al.</i> [27]	X				X										X
Klastrup <i>et al.</i> [31]															

ABW adjusted body weight, AKI acute kidney injury, APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CLCr creatinine clearance, CVVHDF continuous venovenous hemodiafiltration, IBW ideal body weight, LBW lean body weight, MAP mean arterial pressure, P-creat plasma creatinine, SCr serum creatinine, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, WT body weight.

^aOnly the significant covariates are presented in this table, as the tested covariates were not reported.

◆ tested and significant.

X tested but not significant.

Table 6. Summary of the dosing simulations from the studies included in this review.

Study	Population	Targets	Most successful dosing simulations ^a	Highest MIC (mg/L)						
				1	2	4	8	16	32	64
Asin-Prieto <i>et al.</i> [22]	CL _{Cr} = 100 mL/min		16, 24 g CI					●		
	CL _{Cr} = 50 mL/min	100% fT _{>MIC}	24 g CI						●	
	CL _{Cr} = 10 mL/min		4 g q6h IA						●	
Bue <i>et al.</i> [23]	CRRT	50% fT _{>MIC}						●		
		100% fT _{>MIC}	8, 12, 16 g CI					●		
		100% fT _{>4 x MIC}						●		
Tamme <i>et al.</i> [25]	HVHDF	50% fT _{>MIC}	4 g EI q6 h and q8h					●		
Ulldemolins <i>et al.</i> [26]	Membrane type: AN69	100% fT _{>MIC}	2 g q8h 30-min bolus EI to be considered for WT > 80 kg				●			
		50% fT _{>MIC}	2 g q8h 30-min bolus					●		
	Membrane type: AN69ST	100% fT _{>MIC}	4 g q8h 30-min bolus for WT ≤ 60 kg 4 g EI q8h for WT > 60 kg					●		
		50% fT _{>MIC}	2 g q8h 30-min bolus EI to be considered for WT > 80 kg					●		
Roberts JA <i>et al.</i> [28]	Sepsis	50% fT _{>MIC}	6, 12, 16 g CI	O						
Udy <i>et al.</i> [30]	CL _{Cr} = 10 mL/min	50% fT _{>MIC}							●	O
		100% fT _{>MIC}						●		
	CL _{Cr} = 100 mL/min	50% fT _{>MIC}	4.5 g q6h 20-min bolus ^b				●	O		
		100% fT _{>MIC}					O			
	CL _{Cr} = 300 mL/min	50% fT _{>MIC}			O					
		100% fT _{>MIC}	None				None			
Sukarnjanaset <i>et al.</i> [29]	Early phase of sepsis	90% fT _{>MIC}	LD 4 g with 12 g CI						●	
Öbrink-Hansen <i>et al.</i> [27]	Early phase of septic shock	100% fT _{>MIC}	16 g CI							●
		50% fT _{>4 x MIC}	16 g CI, 4g EI q6h					●		

Table 6 (continued)

Study	Population	Targets	Most successful dosing simulations	Highest MIC (mg/L)					
				1	2	4	8	16	32 64
Klastrup <i>et al.</i> [31]	CL _{Cr} < 30 mL/min	100% fT _{> MIC}	8, 12, 16, 20 g CI					●	
		100% fT _{>4 x MIC}	16, 20 g CI					●	
	30 ≤ CL _{Cr} < 80 mL/min	100% fT _{> MIC}	12, 16, 20, 24 g CI					●	
		100% fT _{>4 x MIC}	16, 20, 24 g CI					O	
	80 ≤ CL _{Cr} < 130 mL/min	100% fT _{> MIC}	16, 20, 24, 28 g CI					●	
		100% fT _{>4 x MIC}	24, 28 g CI					O	
	CL _{Cr} ≥ 130 mL/min	100% fT _{> MIC}	20, 24, 28 g CI					●	
		100% fT _{>4 x MIC}	None					None	

CI, continuous infusion, CL_{Cr} creatinine clearance, EI extended infusion, CRRT continuous renal replacement therapy, LD, loading dose, MIC minimum inhibitory concentration, N/A not applicable, WT body weight.

^aShown for piperacillin.

^bShown for piperacillin-tazobactam.

●: PTA of ≥ 90%

O: PTA of ≥ 50%

in four studies [25, 26, 28, 31]. The targets of 100% $fT_{>4 \times MIC}$ [23, 31], 50% $fT_{>4 \times MIC}$ [27] and 90% $fT_{>MIC}$ [29] were also used, although not as often as the other two. One study did not realize this type of evaluation [24]. Most studies reported a PTA $\geq 90\%$ with their simulations, with only one reporting a PTA $\geq 50\%$ [28]. A large variety of dosing regimens and administration methods were evaluated. The most successful method was CI, as shown in Table 6, with doses varying between 8 g and 28 g daily. However, two studies did not simulate a CI method [25, 26]. Instead, the extended infusion (EI) was found to be appropriate in Tamme *et al.* [25] and both bolus infusion and EI were found to be appropriate in Ulldemolins *et al.*, depending on the type of membrane used and on the weight of the patient simulated [26]. For the study conducted by Udy *et al.*, simulations of the standard dose of 4.5 g of piperacillin-tazobactam by bolus infusion in patients with CL_{Cr} values ranging from 10 mL/min to 300 mL/min were performed [30]. Patients with higher CL_{Cr} values could not reach the target [30]. Across these studies, the highest MIC covered was 64 mg/L [27], but the most successfully covered simulated MIC was 16 mg/L.

2.5. Discussion

Optimizing piperacillin-tazobactam therapy is becoming of interest in populations like the critically ill. In just the past decade, over 20 articles were published to discuss on this drug's popPK parameters and find proper administration methods, for both adults and pediatrics in different subpopulations [22-46]. This review focuses on studies that used the NLME modeling approach with adult patients in ICU [22-31]. Nine out of the ten studies occurred in Europe or in Australia, indicating a higher research interest in these areas compared to other parts of the world. Nevertheless, the consumption of piperacillin-tazobactam is increasing worldwide [4, 5, 47], requiring a more global effort towards optimizing its use, particularly in the critically ill. There was a noticeable imbalance between men and women inclusion through all the studies. The higher proportion of male subjects included in the studies may be explained by the generally higher admission rate of male patients in ICU [48]. Some studies report higher risks of mortality in women in ICU compared to men [48, 49]. However, this remains debated [50, 51]. Nonetheless, the lower inclusion rate of female subjects could be a source of selection bias, especially when considering potentially higher risks of mortality in women [48, 49]. The main limitations of the studies were the small cohort size and, in some occasions, the very narrow inclusion criteria, often tailored to

one specific type of population, which could prevent the detection of other significant covariates or decrease external validity. While all patients of these studies were integrated in ICU facilities, the nature of their inclusion varied depending on the objectives of the studies. The notably high variability observed in the studies included in this review directly reflects the nature of the problem encountered in hospitals, where the population is extremely heterogeneous [12]. To better organize this review, we separated the population of the studies into two categories: (i) patients undergoing renal replacement therapy (RRT) and (ii) patients with various degrees of renal function who were not undergoing RRT. Additionally, this review offers a visual representation of the extent of the variability in each patient category for both piperacillin CL and V_d estimations across the studies. We generated plots for each subpopulation category that contain the theoretical distributions of piperacillin CL and V_d (figure 1) according to the reported modeling results.

2.5.1. Piperacillin Population Pharmacokinetics

2.5.1.1. Septic Patients Undergoing Renal Replacement Therapy

For patients diagnosed with sepsis undergoing a form of RRT, piperacillin CL varied from 3.12 L/h [26] to 6.98 L/h [22]. These values are much lower than that of healthy volunteers of 14.52 L/h according to the study by Sörgel F and Kinzig M and of 10.1 L/h according to the study by Bulitta JB *et al.*, where both studies administered 4.5 g of piperacillin-tazobactam over a 30-min infusion [52, 53]. This decrease is due to the renal impairment present in the populations of these studies, which leads to the requirement of RRT [22, 24, 25, 26]. As a small hydrophilic molecule that is primarily eliminated by the kidneys [54], piperacillin-tazobactam is heavily affected by changes in renal function and RRT [55, 56]. While the values are indeed low, there is still a notable variability between the studies. This variability could be due to the type of membrane used during RRT, as mentioned in Ulldemolins *et al.* [26]. In their study, they compared piperacillin CL between patients undergoing CVVHDF with the 0.9 m² AN69 and 1.5 m² AN69ST membranes. They observed that piperacillin CL doubled with a 1.5 m² AN69ST filter (CL value of 6.11 L/h) compared to the 0.9 m² AN69 filter (CL value of 3.12 L/h), which may be the result of the polar coating present in the AN69ST filter, making adsorption of molecules, such as drugs, possible [26]. Additionally, Tamme *et al.* used a 2.1 m² Polyflux 210H membrane, which contains different materials than the AN69 series, and reported a piperacillin CL of 6.9 L/h. While membrane surface

area could initially be seen as a possible factor in piperacillin CL, the results documented in this review would not be able to give a proper conclusion. Indeed, Asín-Prieto *et al.* also used a 0.9 m² AN69 filter, but their piperacillin CL had a value of 6.98 L/h [22]. Conversely, Roberts DM *et al.* reported a piperacillin CL value of 3.54 L/h by using a 1.2 m² AN69 filter [24]. Only Bue *et al.* reported similar CL values with an equivalent membrane surface area [23]. However, the study only included one septic patient, which may render this comparison inappropriate. Regardless, the type of membrane used during RRT could be a descriptor of piperacillin CL and its role needs further investigation, albeit it is likely that this covariate is not capable of fully describing the drug's CL on its own. Additionally, other factors have to be considered in RRT, such as duration and effluent flow rate of the dialysis, which may decrease the overall impact of the type of membrane. Another significant covariate reported by Asín-Prieto *et al.* was CL_{Cr} [22]. This covariate was probably found to be significant because of the different CL_{Cr} values between the two groups of the study (30 mL/min in septic patients and 73 mL/min in polytraumatized patients) [22].

Piperacillin V_d was also higher in these studies compared to the values of 12.3 L and of 12.7 L reported in healthy volunteers [52, 53]. This is a frequent observation in ICU patients, characterized by the use of fluid resuscitation and the pathophysiological changes caused by sepsis [8]. Asín-Prieto *et al.*, reported a value of 41.2 L, which significantly distinguishes itself from the other studies [22]. This higher estimation is explained by the patients included in their study. Indeed, the study was comprised of septic and polytraumatized patients. While patients in ICU do receive substantial amounts of fluids, Asín-Prieto *et al.* reported that their patients in polytrauma received higher quantities of intravenous fluids, possibly causing this population to stand out more than the others [22]. Additionally, most patients in three studies [24-26] were under mechanical ventilation, another factor that can contribute to an increased piperacillin V_d, although it was not present in the final models [8]. The only covariate retained for V_d was WT [22, 24].

2.5.1.2. Patients with Various Degrees of Renal Function

There was an important variability in piperacillin CL estimations in this subpopulation. These variations are somewhat due to the heterogeneity reported within this population. Two studies included septic patients with normal or augmented renal clearance [28, 30], where the values of

CL were 17.2 L/h and 19.9 L/h, respectively. These studies showed the highest values of piperacillin CL in this review. Augmented renal clearance (ARC) is a phenomenon becoming more and more prevalent in critically ill patients [30]. This population has notably high values of CL_{Cr} , defined as more than 130 mL/min/1.73 m², which can significantly impact the concentrations of drugs that are renally eliminated [57]. Since the population was rigorously selected in both studies, these results support the idea that sepsis alone can heavily influence drug clearance [8]. In fact, sepsis can lead to increased cardiac output which then causes an increase in renal perfusion [8, 28], possibly explaining the higher estimated CL. However, CL_{Cr} was significant in the model of Udy *et al.* [30], but not in the model of Roberts JA *et al.* [28]. In fact, in the latter study, WT was the covariate selected to describe piperacillin CL [28]. The authors suggest that the absence of CL_{Cr} in their model was possibly caused by the narrower range of renal function in their population, however, the CL_{Cr} interquartile ranges reported in their study do not support this suggestion, ranging from 31.7 mL/min to 148.3 mL/min [28]. In contrast to these studies, two other studies included patients with sepsis who had poor renal function [27, 29]. Sukarnjanaset *et al.* reported a CL value of 5.37 L/h and Öbrink-Hansen *et al.* reported a value of 3.6 L/h [27, 29]. This distinction may be caused by the difference in renal function in the two groups, as stated in Sukarnjanaset *et al.* where they mention that while both studies included patients with poor renal functions, Öbrink-Hansen *et al.* had more patients with acute kidney injury and septic shock than they had [29], reducing the population clearance estimation for this study. Interestingly, Sukarnjanaset *et al.* used two equations to calculate CL_{Cr} in their population. The Cockcroft-Gault equation was used for patients with normal renal function, whereas the Jelliffe equation [58] was used for patients with unstable renal function [29]. This may have caused CL_{Cr} to inappropriately fit their model for CL, compared to Öbrink-Hansen *et al.* who integrated plasma creatinine instead of calculating CL_{Cr} [27]. In parallel, Sukarnjanaset *et al.* found that the mean arterial pressure (MAP) was significant in describing piperacillin CL, where an increase in 10 mmHg would raise CL by 0.5 L/h [29]. This rise in MAP may describe the increased blood perfusion to the kidneys seen in septic patients [8, 29], putting this covariate forward for further investigation. Klasttrup *et al.* evaluated the impact of various degrees of renal function in piperacillin PK [31]. The calculated CL with the median CL_{Cr} of their population (54 mL/min) gave a value of 8.68 L/h [31]. Naturally, this value is situated in the middle of all the other estimations in this review, as the renal function of patients included varied across the lower and upper limits. The results in their study are not

surprising, as piperacillin is primarily renally excreted [54], which puts CL_{Cr} as an important factor in describing piperacillin CL.

This critically ill group also showed variability in piperacillin V_d estimates, ranging from 11.2 L [27] to 38.7 L [30]. The lower V_d estimation in Öbrink-Hansen *et al.* may be due to the fact that all patients were administered vasopressors while also not being under mechanical ventilation, known to affect drug V_d [8]. Indeed, due to the vasodilatation caused by the capillary leak syndrome, further enhanced by the administration of fluid resuscitation, clinicians often counteract this mechanism by giving vasopressors such as noradrenaline to cause vasoconstriction [8, 29]. This vasoconstriction could potentially affect drug distribution [29]. In contrast, the majority of patients in the other studies were under mechanical ventilation while only a minority received vasopressors [28-30]. Despite these observations, mechanical ventilation and the use of vasoactive agents were not found to have a significant impact in the reported models, most likely due to not having enough patients undergoing these therapies, indicating a lack of power in the studies. In fact, the only significant covariate was adjusted body weight, in Sukarnjanaset *et al.* [29]. The estimated V_d in Klasturp *et al.* was relatively higher than the other studies, with a value of 35.8 L [31]. Their population was different than the other studies since they were not administered vasopressors and were not on mechanical ventilation [31]. The authors explain this high V_d with the administration method. Before initiating CI of piperacillin, the patients received a first dose by bolus administration [31]. While the route of administration does not directly affect V_d , it may have affected the estimation of the parameter for the authors. However, no covariate was found to be significant in this study.

To illustrate the impact of CL_{Cr} on piperacillin CL, we plotted piperacillin CL against this covariate according to the values and model equations reported by the studies that included CL_{Cr} (Figure 1). This plot showed how differences in CL_{Cr} caused important variations in piperacillin CL within the same study group, generally following a linear trend. For instance, in Udy *et al.*, piperacillin CL would nearly triple when CL_{Cr} values tripled as well (e.g., a patient with a CL_{Cr} of 62.8 mL/min had a piperacillin CL of 10.24 L/h, whereas a patient with a CL_{Cr} of 180.8 mL/min would have a piperacillin CL of 29.47 L/h) [30]. This trend is also observed in Sukarnjanaset *et al.*, where piperacillin CL increased 1.5-fold when CL_{Cr} doubled [29], and in Klasturp *et al.*, where piperacillin CL doubled when CL_{Cr} tripled [31]. In Asín-Prieto *et al.*, the plot showed drastic

increases of piperacillin CL when patients had a CL_{Cr} of 70 mL/min and above. In a patient with a CL_{Cr} of 70 mL/min, they had a piperacillin CL of 36.23 L/h, while a patient with a CL_{Cr} of 80 mL/min had a piperacillin CL of 63.66 L/h. This drastic rise in piperacillin CL is caused by the exponential equation the authors used [22]. The population of this study was different from the others, as it had patients undergoing CRRT [22]. Indeed, since CL_{Cr} is an indicative of renal function, and since these patients had poor renal function and required CRRT to ensure piperacillin elimination, then CL_{Cr} would not properly describe piperacillin CL, as it would not reflect the real physiological state of the patients. However, patients with higher CL_{Cr} values would have a much higher predicted piperacillin CL than in reality due to the exponential equation, which is represented by the high and unrealistic piperacillin CL values obtained from Asín-Prieto *et al.* A similar trend was observed for WT on both CL and V_d . Indeed, for instance in Asin-Prieto *et al.*, V_2 would increase by 4-fold when the WT would only increase by 1.5-fold [22]. In Roberts JA *et al.* where WT was significant for piperacillin CL, CL would increase 2.62-fold when WT doubled [26]. These results show how important CL_{Cr} variations can be in patients who are not undergoing CRRT, and how WT changes can influence both CL and V_d in critically ill patients.

2.5.2. Tazobactam Population Pharmacokinetics

With previous data indicating that piperacillin and tazobactam PK are correlated [59, 60], and considering that piperacillin has the main bactericidal activity sought from the combination [6], most studies preferred studying only piperacillin. However, having proper characterization of tazobactam is as important due to the important variability observed in ICU [6]. In fact, there was a slight variability in the three studies that built separate models for tazobactam in this review [22, 24, 25]. Asín-Prieto *et al.* and Tamme *et al.* reported a tazobactam CL of 5.97 L/h and 5.1 L/h, respectively, which are both lower than their respective values of piperacillin CL (6.98 L/h and 6.9 L/h, respectively) [22, 25]. On the other hand, Roberts DM *et al.* reported a tazobactam CL of 6.78 L/h, a much higher value than the one for piperacillin in their study (3.54 L/h) [24]. Regardless, the tazobactam CL in these studies were still lower than the values obtained in healthy volunteers according to the study by Sörgel F and Kinzig M, where a tazobactam CL value of 12.12 L/h was reported (in the cohort receiving 4.5 g of piperacillin-tazobactam through a 30-min infusion) [52], possibly for the same reasons as piperacillin, such as renal impairment and RRT.

In parallel, V_d estimation in Roberts DM *et al.* was also much higher for tazobactam (49.3 L) than for piperacillin (18.7 L) [24]. The piperacillin and tazobactam V_d values were relatively close in Tamme *et al.* and for septic patients in Asín-Prieto *et al.*, but was found to be much higher in polytraumatized patients [22, 25]. Interestingly, the tazobactam model in Asín-Prieto *et al.* integrated the type of patient (sepsis or polytrauma) to explain V_1 , showing a marked difference between the two groups, possibly caused by the higher fluid quantity received by the polytraumatized group, as mentioned previously [22]. Roberts DM *et al.* indicated that some studies had results that were both similar and different from theirs [24], which is in line with the results presented in this review.

These results could indicate that tazobactam and piperacillin PK do not always follow the same relationship as otherwise thought [59, 60], and that tazobactam should therefore also be evaluated to ensure proper knowledge of its distribution and clearance. Indeed, proper knowledge of tazobactam PK is important for adequate pharmacodynamic (PD) outcome [61] and to ensure optimal piperacillin-tazobactam coverage. Liu *et al.* found that, similarly to piperacillin, longer exposure to tazobactam improves PD outcome [61]. This was further investigated and confirmed by Nicasio *et al.* [62] By testing an *in vitro* infection model using a CTX-M-15-producing *E. coli* [62], they found that the percentage of the time that the free drug concentration remained above a defined concentration threshold was the best PK/PD index for tazobactam [62]. Kalaria *et al.* developed a unique model only for tazobactam and sought to evaluate the PK/PD target attainment established by Nicasio *et al.* in critically ill patients through simulations [63]. In their study, standard doses of tazobactam (0.5 g of tazobactam with 4 g of piperacillin) administered by intermittent administration were not enough to reach the minimal target attainment of 50%, but there was an improvement when administered with CI or EI [63]. While data on this is sparse, ICU patients would certainly benefit from longer exposure to not only piperacillin, but also to tazobactam, especially due to the higher risk of encountering multidrug-resistant pathogens [9]. Nonetheless, since tazobactam is currently given in combination with piperacillin and not separately, its administration method is inevitably dependant on the one used for piperacillin. Separate doses of tazobactam could be more practical for proper coverage of β -lactamase producing pathogens, as suggested in Kalaria *et al.* [63], especially in cases where piperacillin-tazobactam PK are heavily affected by pathophysiological changes [8, 10]. Additionally, there are reports indicating that piperacillin can diminish tazobactam renal CL [3, 64]. This is possibly due

to tubular secretion competition, since both drugs use this elimination route, although tazobactam does not appear to affect piperacillin CL [3, 64]. This may suggest that patients with renal impairment would require specific doses for both piperacillin and tazobactam. However, further studies are required before advocating changes in tazobactam formulation and dosing strategy.

2.5.3. Pharmacokinetic Variability

Development of popPK models offers a way to estimate not only the PK parameters, but also the variability observed among a certain set of patients [65]. As seen in the studies included in this review, the degree of variability between patients was large. Whether it is for CL or V_d , some studies could estimate a low IIV for one parameter, but not necessarily for the other and vice versa [26, 28, 29]. However, despite the inclusion of covariates in the final models, many estimations remained high [22, 27, 30]. Interestingly, one study revealed moderate IOV estimations for CL among their cohort [28], which shows how variability within one subject is also important to consider when choosing dosing regimens. Since the data reflecting the intra-variability of piperacillin-tazobactam in this review is limited, it is difficult to properly discuss on the need for TDM to ensure proper patient care in ICU. However, Roberts JA *et al.* reported a rather important IOV value of 46.2% on CL within only two days of treatment [28]. Considering how the condition of critically ill patients can rapidly fluctuate [8], and how early achievement of optimal antimicrobial concentrations is crucial for this subpopulation [13-17], TDM, in at least the first 48 hours of therapy, would be beneficial. More studies incorporating IOV estimations would be ideal to help illustrate treatment response variability within the same subject, especially in the long term. Furthermore, investigating additional covariates such as MAP or the type of dialysis membrane could help lower the variability observed in ICU patients.

2.5.4. Finding the Proper Administration Methods

Most studies evaluated the PTA in their respective population, while also simulating various dosing regimens in order to find the proper administration methods to ensure optimal clinical efficacy. Piperacillin-tazobactam is a time-dependent antibiotic, requiring a $fT_{>MIC}$ of minimally 50% to achieve clinical efficacy [6]. However, more reports are indicating that a longer exposure

to beta-lactams, with a target of 100% $fT_{>MIC}$, would be more beneficial for patients in ICU [10, 12, 66]. Continuously remaining above the MIC would prevent the possibility of bacterial regrowth if the antimicrobial concentrations were allowed to fall below the MIC, which is what could happen if clinicians aimed for the target of 50% [66]. As a result, assessing this target through simulations is becoming more frequent, as seen in the studies included in this review. For the simulated dosing regimens and administration methods, the results showed that CI, without necessarily a loading dose, was a much favorable administration method than EI or bolus infusion to reach the simulated exposure targets and was able to cover pathogens with higher MICs, going up to 64 mg/L (Table 6). The superiority of CI depicted in this review is in accordance with previous reports [10, 12, 67-69]. Naturally, since piperacillin-tazobactam is a time-dependent antibiotic, a 24-hour infusion would be the ideal approach to ensure the longest possible exposure for maximal antibacterial activity. Furthermore, a recent meta-analysis revealed that the use of CI for piperacillin-tazobactam contributed in higher clinical cure rates, lower mortality rates, higher microbiological success rates and shorter lengths of hospital stay in critically ill patients when compared to the use of intermittent administration [70]. Although CI does appear to have a beneficial impact in clinical outcomes among ICU patients, many clinicians request more well-designed studies to be done before coming to a conclusion. Having a perfectly designed randomized controlled study to conclude on CI superiority is complicated, as it requires large cohort sizes to reach proper statistical power and the correct clinical outcomes. Although such studies have already been realized in the past, such as the BLING II [71] and the BLISS [72] studies, both studies had a different conclusion. Indeed, the BLING II study did not find any difference between CI and intermittent administration [71], whereas the BLISS study reported that CI was beneficial only to a specific kind of patient in ICU, notably the most severe cases of septic patients who did not receiving RRT [72]. This could indicate that CI would help only a certain type of patient admitted in ICU. As a result, future studies should: (i) be a randomized controlled trial, (ii) include one large cohort receiving piperacillin-tazobactam by CI, (iii) include one large cohort receiving piperacillin-tazobactam by intermittent administration, (iv) include a heterogenous population of critically ill patients, (v) carefully define their clinical outcomes to reduce the impact of subjective decisions, often seen in clinical settings, (vi) stratify their analysis according to the severity of the illness of their patients. This stratification would allow for subcategories of patients to be created, and to easily see in which category this perfusion method would be beneficial. Currently, the same team that organized the BLING II and

BLISS studies is investigating CI versus intermittent administration in critically ill septic patients, with all-cause mortality as primary outcome and with the goal of including 7000 patients worldwide [73]. This large clinical trial could eventually give enough information on whether or not CI is to be adopted for ICU patients.

2.6. Conclusion

This review included ten studies that used a NLME modeling approach in ICU adult patients treated with piperacillin-tazobactam. In accordance with previous reports, the variability in this special population was also observed in this review. Indeed, CL and V_d values ranged widely and high IIV values were reported in the models. Despite the 30 covariates tested, the most impactful covariates were CL_{Cr} and WT. However, other covariates such as the type of dialysis membrane used, MAP or the use of vasoactive agents should be investigated in future studies. Furthermore, despite piperacillin having the main antibacterial activity sought from the combination, proper usage of tazobactam should also be considered and more studies incorporating analyses of tazobactam would be useful. As precision medicine becomes more and more sought after, it is important to establish proper administration methods for populations at high risk and with important variability in treatment response such as the critically ill [8, 10]. Optimal management of infections through optimal usage of antibiotics is inevitable in our era of ever-increasing antimicrobial resistance. While there are suggestions in favor of establishing TDM and CI for beta-lactam antibiotics [12], more studies focusing on clinical outcomes would be required before globally establishing this practice.

Funding Ibrahim El-Haffaf received a scholarship from Université de Montréal and Amélie Marsot acknowledges support from the Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQS) Research Scholars - Junior 1 (Young Researcher Establishment) Career Scholarship and from the Fonds Servier – Faculty of Pharmacy, Université de Montréal.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

References

1. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kirkpatrick CM, Kinzig M, Holzgrabe U, Drusano GL, Stephan U, Sörgel F. Population pharmacokinetics of piperacillin at two dose levels: influence of nonlinear pharmacokinetics on the pharmacodynamic profile. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Nov;56(11):5715-23. doi: 10.1128/AAC.00937-12
2. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jan;23(1):160-201. doi: 10.1128/CMR.00037-09
3. Hayashi Y, Roberts JA, Paterson DL, Lipman J.. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010 Aug;6(8):1017-31. doi: 10.1517/17425255.2010.506187
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA: Annual epidemiological report for 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>
5. Cotteret C, Vallières E, Roy H, Ovetchkine P, Longtin J, Bussi res JF. Profil de consommation et de sensibilit  aux antibiotiques utilisés dans un centre hospitalier universitaire :  tude r trospective sur cinq ans [Antibiotic consumption and bacterial sensitivity in a teaching hospital: A 5-year study]. *Arch Pediatr*. 2016 Oct;23(10):1040-1049. French. doi: 10.1016/j.arcped.2016.07.004
6. Craig WA.. *Clin Infect Dis*. 1998 Jan;26(1):1-10; quiz 11-2. doi: 10.1086/516284
7. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, Goutelle S, Lefeuvre S, Mongardon N, Roger C, Scala-Bertola J, Lemaitre F, Garnier M. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care*. 2019 Mar 29;23(1):104. doi: 10.1186/s13054-019-2378-9
8. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014 Nov 20;77:3-11. doi: 10.1016/j.addr.2014.07.006
9. T ngd n T, Ramos Martín V, Felton TW, Nielsen EI, Marchand S, Brüggemann RJ, Bulitta JB, Bassetti M, Theuretzbacher U, Tsuji BT, Wareham DW, Friberg LE, De Waele JJ, Tam

- VH, Roberts JA; Infection Section for the European Society of Intensive Care Medicine, the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Critically Ill Patients Study Group of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med.* 2017 Jul;43(7):1021-1032. doi: 10.1007/s00134-017-4780-6
10. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical Care Medicine.* 2009. 37(3):840-851. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff
 11. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(1):27-36. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04080.x
 12. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D et al. Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-1153. doi: 10.1007/s00134-020-06050-1
 13. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, Barchuk W. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis.* 2004 Jan 15;38(2):284-8. doi: 10.1086/379825
 14. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014 Jun;14(6):498-509. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2

15. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1072-83. doi: 10.1093/cid/ciu027
16. Richter DC, Frey O, Röhr A, Roberts JA, Köberer A, Fuchs T, Papadimas N, Heinzel-Gutenbrunner M, Brenner T, Lichtenstern C, Weigand MA, Brinkmann A. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. *Infection*. 2019 Dec;47(6):1001-1011. doi: 10.1007/s15010-019-01352-z
17. Bloos F, Rüddel H, Thomas-Rüddel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, Schreiber T, Gründling M, Marshall J, Simon P, Levy MM, Weiss M, Weyland A, Gerlach H, Schürholz T, Engel C, Matthäus-Krämer C, Scheer C, Bach F, Riessen R, Poidinger B, Dey K, Weiler N, Meier-Hellmann A, Häberle HH, Wöbker G, Kaisers UX, Reinhart K; MEDUSA study group. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1602-1612. doi: 10.1007/s00134-017-4782-4
18. Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, Ng M, McWhinney B, Ungerer J, Lust K, Roberts JA. β -Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013;41(2):162-166. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.10.002>
19. Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? *Drugs*. 2018;78:439–451. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0880-z>
20. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(2):227–231. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq449>

21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. 2009. PLOS Medicine 6(7): <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
22. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, Soraluze A, Maynar J, Sánchez-Izquierdo JÁ, Isla A. Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. J Antimicrob Chemother. 2014 Jan;69(1):180-9. doi: 10.1093/jac/dkt304
23. Bue M, Sou T, Okkels ASL, Hanberg P, Thorsted A, Friberg LE et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in plasma and subcutaneous tissue in patients on continuous renal replacement therapy. International Journal of Infectious Diseases 2020;92:133-140. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.010>
24. Roberts DM, Liu X, Roberts JA et al. A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics. Crit Care 2015;19(84) <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0818-8>
25. Tamme K, Oselin K, Kipper K, Tasa T, Metsvaht T, Karjagin J, Herodes K, Kern H, Starkopf J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam during high volume haemodiafiltration in patients with septic shock. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2016 Feb;60(2):230-240. DOI: 10.1111/aas.12629
26. Ulldemolins M, Martín-Loeches I, Llauradó-Serra M, Fernández J, Vaquer S, Rodríguez A, Pontes C, Calvo G, Torres A, Soy D. Piperacillin population pharmacokinetics in critically ill patients with multiple organ dysfunction syndrome receiving continuous venovenous haemodiafiltration: effect of type of dialysis membrane on dosing requirements. J Antimicrob Chemother. 2016 Jun;71(6):1651-9. doi: 10.1093/jac/dkv503
27. Öbrink-Hansen K, Juul RV, Storgaard M, Thomsen MK, Hardlei TF, Brock B, Kreilgaard M, Gjedsted J. Population pharmacokinetics of piperacillin in the early phase of septic shock: does standard dosing result in therapeutic plasma concentrations? Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(11):7018-26. doi: 10.1128/AAC.01347-15
28. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or

- intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;35(2):156-163. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.10.008
29. Sukarnjanaset W, Jaruratanasirikul S, Wattanavijitkul T. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in critically ill patients during the early phase of sepsis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2019;46:251–261. <https://doi.org/10.1007/s10928-019-09633-8>
 30. Udy AA, Lipman J, Jarrett P, Klein K, Wallis SC, Patel K, Kirkpatrick CM, Kruger PS, Paterson DL, Roberts MS, Roberts JA. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care*. 2015 Jan 30;19(1):28. doi: 10.1186/s13054-015-0750-y
 31. Klastrop V, Thorsted A, Storgaard M, Christensen S, Friberg LE, Öbrink-Hansen K. Population Pharmacokinetics of Piperacillin following Continuous Infusion in Critically Ill Patients and Impact of Renal Function on Target Attainment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;64(7) e02556-19. DOI: 10.1128/AAC.02556-19
 32. Li Z, Chen Y, Li Q, Cao D, Shi W, Cao Y, Wu D, Zhu Y, Wang Y, Chen C. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in neonates and young infants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Jun;69(6):1223-33. doi: 10.1007/s00228-012-1413-4.
 33. Delattre IK, Musuamba FT, Jacqmin P, Taccone FS, Laterre PF, Verbeeck RK, Jacobs F, Wallemacq P. Population pharmacokinetics of four β -lactams in critically ill septic patients comedicated with amikacin. *Clin Biochem*. 2012 Jul;45(10-11):780-6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.030
 34. Cies JJ, Shankar V, Schlichting C, Kuti JL. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Feb;33(2):168-73. doi: 10.1097/INF.0b013e3182a743c7. PMID: 23907263.
 35. Akers KS, Niece KL, Chung KK, Cannon JW, Cota JM, Murray CK. Modified Augmented Renal Clearance score predicts rapid piperacillin and tazobactam clearance in critically ill surgery and trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Sep;77(3 Suppl 2):S163-70. doi: 10.1097/TA.0000000000000191
 36. Felton TW, Roberts JA, Lodise TP, Van Guilder M, Boselli E, Neely MN, Hope WW. Individualization of piperacillin dosing for critically ill patients: dosing software to

- optimize antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul;58(7):4094-102. doi: 10.1128/AAC.02664-14
37. Felton TW, McCalman K, Malagon I, Isalska B, Whalley S, Goodwin J, Bentley AM, Hope WW. Pulmonary penetration of piperacillin and tazobactam in critically ill patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Oct;96(4):438-48. doi: 10.1038/clpt.2014.131
 38. Nichols K, Chung EK, Knoderer CA, Buenger LE, Healy DP, Dees J, Crumby AS, Kays MB. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Extended-Infusion Piperacillin and Tazobactam in Critically Ill Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Nov 9;60(1):522-31. doi: 10.1128/AAC.02089-15
 39. Tsai D, Stewart P, Goud R, Gourley S, Hewagama S, Krishnaswamy S, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetics of Piperacillin in Critically Ill Australian Indigenous Patients with Severe Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Nov 21;60(12):7402-7406. doi: 10.1128/AAC.01657-16
 40. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, Starr T, Stuart J, Lassig-Smith M, Mejia JL, Roberts MS, Roger C, Udy AA, Lipman J, Roberts JA. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Feb 23;61(3):e01276-16. doi: 10.1128/AAC.01276-16
 41. De Cock PAJG, van Dijkman SC, de Jaeger A, Willems J, Carlier M, Verstraete AG, Delanghe JR, Robays H, Vande Walle J, Della Pasqua OE, De Paepe P. Dose optimization of piperacillin/tazobactam in critically ill children. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jul 1;72(7):2002-2011. doi: 10.1093/jac/dkx093
 42. Salerno S, Hornik CP, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Ku LC, Kelly MS, Clark R, Gonzalez D; Best Pharmaceuticals for Children Act–Pediatric Trials Network Steering Committee. Use of Population Pharmacokinetics and Electronic Health Records to Assess Piperacillin-Tazobactam Safety in Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Sep;36(9):855-859. doi: 10.1097/INF.0000000000001610
 43. Dhaese SAM, Roberts JA, Carlier M, Verstraete AG, Stove V, De Waele JJ. Population pharmacokinetics of continuous infusion of piperacillin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Apr;51(4):594-600. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.015

44. Felton TW, Ogungbenro K, Boselli E, Hope WW, Rodvold KA. Comparison of piperacillin exposure in the lungs of critically ill patients and healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 2018 May 1;73(5):1340-1347. doi: 10.1093/jac/dkx541
45. Kanji S, Roberts JA, Xie J, Alobaid A, Zelenitsky S, Hiremath S, Zhang G, Watpool I, Porteous R, Patel R. Piperacillin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Adults During Sustained Low-Efficiency Dialysis. *Ann Pharmacother.* 2018 Oct;52(10):965-973. doi: 10.1177/1060028018773771
46. Béranger A, Benaboud S, Urien S, Moulin F, Bille E, Lesage F, Zheng Y, Genuini M, Gana I, Renolleau S, Hirt D, Tréluyer JM, Oualha M. Piperacillin Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization in Critically Ill Children with Normal and Augmented Renal Clearance. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Feb;58(2):223-233. doi: 10.1007/s40262-018-0682-1
47. Rudnick W, Science M, Thirion DJG et al. Antimicrobial use among adult inpatients at hospital sites within the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program: 2009 to 2016. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(32) <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0684-2>
48. Fowler RA, Sabur N, Li P, Juurlink DN, Pinto R, Hladunewich MA, Adhikari NK, Sibbald WJ, Martin CM. Sex-and age-based differences in the delivery and outcomes of critical care. *CMAJ.* 2007 Dec 4;177(12):1513-9. doi: 10.1503/cmaj.071112
49. Romo H, Amaral AC, Vincent JL. Effect of patient sex on intensive care unit survival. *Arch Intern Med.* 2004 Jan 12;164(1):61-5. doi: 10.1001/archinte.164.1.61
50. Reinikainen M, Niskanen M, Uusaro A, Ruokonen E. Impact of gender on treatment and outcome of ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005 Aug;49(7):984-90. doi: 10.1111/j.1399-6576.2005.00759.x
51. O'Brien Z, Cass A, Cole L, et al. Sex and mortality in septic severe acute kidney injury. *J Crit Care.* 2019;49:70-76. doi:10.1016/j.jcrc.2018.10.017
52. Sörgel F, Kinzig M. Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam. *Intensive Care Med.* 1994 Jul;20 Suppl 3:S14-20. doi: 10.1007/BF01745246
53. Bulitta JB, Kinzig M, Jakob V, Holzgrabe U, Sörgel F, Holford NH. Nonlinear pharmacokinetics of piperacillin in healthy volunteers--implications for optimal dosage

- regimens. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;70(5):682-93. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03750.x
54. De Schepper PJ, Tjandramaga TB, Mullie A, Verbesselt R, van Hecken A, Verberckmoes R, Verbist L. Comparative pharmacokinetics of piperacillin in normals and in patients with renal failure. *J Antimicrob Chemother*. 1982 Feb;9 Suppl B:49-57. doi: 10.1093/jac/9.suppl_b.49. PMID: 6460734.
 55. Arzuaga A, Maynar J, Gascón AR, Isla A, Corral E, Fonseca F, *et al*. Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics of Piperacillin/Tazobactam in Intensive Care Unit Patients During Continuous Venovenous Hemofiltration. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;45(2):168-176. doi:10.1177/0091270004269796
 56. Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, Regolisti G, Cantarelli C, Fiaccadori E. A Guide to Understanding Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients on Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Jul 25;63(8):e00583-19. doi: 10.1128/AAC.00583-19
 57. Chen IH, Nicolau DP. Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Jul 9;9(7):393. doi: 10.3390/antibiotics9070393
 58. Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol*. 2002 Jul-Aug;22(4):320-4. doi: 10.1159/000065221.
 59. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(4):R126. doi: 10.1186/cc9091
 60. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, Jacobs F. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2011;15(3):R137. doi: 10.1186/cc10257
 61. Liu Q, Rand K, Derendorf H. Impact of tazobactam pharmacokinetics on the antimicrobial effect of piperacillin-tazobactam combinations. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 May;23(5):494-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2003.10.012
 62. Nicasio AM, VanScoy BD, Mendes RE, *et al*. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Tazobactam in Combination with Piperacillin in an In Vitro Infection Model. *Antimicrob*

- Agents Chemother. 2016;60(4):2075-2080. Published 2016 Mar 25. doi:10.1128/AAC.02747-15
63. Kalaria SN, Gopalakrishnan M, Heil EL. A Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Approach To Optimize Tazobactam Activity in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Feb 21;64(3):e02093-19. doi: 10.1128/AAC.02093-19
 64. Komuro M, Maeda T, Kakuo H, Matsushita H, Shimada J. Inhibition of the renal excretion of tazobactam by piperacillin. *J Antimicrob Chemother.* 1994;34(4):555-564. doi:10.1093/jac/34.4.555
 65. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL; Society of Infectious Diseases Pharmacists. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2006;26(9):1320-1332. doi:10.1592/phco.26.9.1320
 66. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? *Crit Care.* 2009;13(3):214. doi: 10.1186/cc7774
 67. Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, Bellomo R, Lipman J, Roberts JA. Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. *Ann Intensive Care.* 2012 Aug 16;2(1):37. doi: 10.1186/2110-5820-2-37
 68. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan;56(2):272-82. doi: 10.1093/cid/cis857
 69. Roberts JA, Lipman J, Blot S, Rello J. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Curr Opin Crit Care.* 2008 Aug;14(4):390-6. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283021b3a
 70. Fawaz S, Barton S, Nabhani-Gebara S. Comparing clinical outcomes of piperacillin-tazobactam administration and dosage strategies in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020 Jun 20;20(1):430. doi: 10.1186/s12879-020-05149-6
 71. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J; BLING II

- Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group *. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Dec 1;192(11):1298-305. doi: 10.1164/rccm.201505-0857OC. PMID: 26200166.
72. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1535-1545. doi: 10.1007/s00134-015-4188-0. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26754759.
73. Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, Glass P, Knowles S, McGuinness S, Myburgh J, Paterson DL, Peake S, Rajbhandari D, Rhodes A, Roberts JA, Shirwadkar C, Starr T, Taylor C, Billot L, Dulhunty JM. A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent β -lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc*. 2019 Mar;21(1):63-68. PMID: 30857514.

Chapitre 3. Using a Validated Population Pharmacokinetic Model for Dosing Recommendations of Continuous Infusion Piperacillin for Critically Ill Adult Patients.

Ibrahim El-Haffaf^{1,2}, Romain Guilhaumou³, Lionel Velly⁴, Amélie Marsot^{1,2,5}

¹ Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Pavillon Jean-Coutu, Montreal, QC, Canada

² Laboratoire de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Pharmacocinétique, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

³ Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille ; Aix Marseille Université, Institut de neurosciences des systèmes, Inserm UMR 1106, France

⁴ Service d'anesthésie-réanimation, Hôpital de la Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille et Institut de neurosciences de la Timone, CNRS, Aix Marseille Université

⁵ Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

Cet article a été publié dans le journal *Clinical Pharmacokinetics* en mars 2022. Voici le lien pour y accéder : <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-022-01118-1>. Le matériel supplémentaire de cet article est disponible à l'Annexe 1.

Dans ce troisième chapitre, l'objectif est d'évaluer différents modèles popPK décrits dans la littérature pour la piperacilline à l'aide d'une base de données indépendante provenant d'une USI d'un hôpital français. Cette évaluation permet de déterminer la transférabilité d'un modèle vers d'autres centres hospitaliers, à des fins d'optimisation des régimes posologiques. Une fois un modèle validé pour la population étudiée, il est possible d'utiliser ce modèle pour ajuster les doses administrées de la piperacilline aux patients en USI.

Key points

- The evaluation of six piperacillin population pharmacokinetic models revealed substantial variability in their predictive performance, with only two having acceptable bias and imprecision values.
- Dosing simulations with one of the validated models were realized to obtain a dosing nomogram for continuous infusion of piperacillin that takes into consideration a patient's renal function to facilitate target attainment.

3.1. Abstract

Background: Piperacillin is a broad-spectrum β -lactam antibiotic commonly prescribed in intensive care units. Many piperacillin population pharmacokinetic models have been published, but few underwent an external evaluation. External evaluation is an important process to determine a model's capability of being generalized to other hospitals.

Objective: We aimed to assess the predictive performance of these models with an external validation dataset.

Patients and methods: Six models were evaluated with a dataset consisting of 30 critically ill patients (35 samples) receiving piperacillin by continuous infusion. Models were subject to prediction- (bias and imprecision) and simulation-based evaluations. When a model had an acceptable evaluation, it was used for dosing simulations to evaluate the probability of target attainment.

Results: Bias and imprecision ranged from -35.7 to 295% and from 22.7 to 295%, respectively. The models of Klastrop et al. and of Udy et al. were acceptable according to our criteria and were used for dosing simulations. Simulations showed that a loading dose of 4 g followed by a maintenance dose of 16 g/24 h of piperacillin infused continuously was necessary to remain above a pharmacokinetic-pharmacodynamic target set as a minimal inhibitory concentration of 16 mg/L in 90% of patients, for a median patient with a creatinine clearance of 76 mL/min.

Conclusion: Despite the considerable variation in the predictive performance of the models with the external validation dataset, this study was able to validate two of these models and led to the elaboration of a dosing nomogram for piperacillin by continuous infusion that can be used by clinicians in intensive care units.

3.2. Introduction

Piperacillin is a broad-spectrum β -lactam antibiotic commonly prescribed in intensive care units. Piperacillin has a time-dependent antibacterial activity, defined by the time (T) for which the unbound drug concentration (f) has to remain above the minimum inhibitory concentration (MIC) of the pathogen of interest ($fT > \text{MIC}$) [1]. A target of 50% is usually recommended to ensure clinical efficacy, but new recommendations suggest a $fT > \text{MIC}$ 100% would be the preferred target for vulnerable populations such as the critically ill to inhibit bacterial regrowth that could occur if concentrations were to fall below the MIC [2, 3]. Additionally, targets of four times the MIC have been recommended to further prevent the possible growth of resistant strains [4]. To facilitate the attainment of these targets, some clinical facilities have opted for the administration of piperacillin by continuous (CI) or extended (EI) infusion over the more traditional intermittent bolus method (IB). As a time-dependent antibiotic, continuously administering piperacillin may seem a better method over the intermittent administration, where trough concentrations may fall below the target MIC, resulting in suboptimal antimicrobial therapy, but this remains debated [5-7].

Piperacillin's pharmacokinetic (PK) profile varies considerably in critically ill patients, particularly due to the multiple pathophysiological changes that are frequently reported in this population [8, 9]. As a result, patients can show an increase or decrease in both piperacillin clearance (CL) and volume of distribution (Vd), inevitably affecting target drug exposure [8]. These fluctuations in PK therefore create a challenge for clinicians to ensure adequate antimicrobial therapy.

Many piperacillin population pharmacokinetic (popPK) models have been published over the past decade, and some have been documented in a recently published review article related to critically ill adult patients [9]. While these models underwent a form of internal evaluation, few of them underwent an external evaluation process, despite being highly recommended by agencies such as the US Food and Drug Administration [10-12]. With high between-subject variability in intensive care units (ICU), the predictive performance of these models to other clinical facilities is unclear. A thorough model evaluation that includes both internal and external evaluations is an essential step before implementing said model for precision dosing. [10, 12] Additionally, validating an existing model can be less time-consuming than developing a new one. Therefore, the aim of this

study was to evaluate the predictive performance of published piperacillin popPK models with an external dataset of ICU patients receiving piperacillin-tazobactam by CI.

3.3. Patients and methods

3.3.1. Patients

This was a retrospective study performed between May 2019 and January 2021, in a critical care facility at the Timone University Hospital, France. Patients admitted to this ICU and receiving piperacillin-tazobactam by CI were eligible for inclusion. Patients aged < 18 years were excluded. Blood samples were collected from patients who received a loading dose of 4 g of piperacillin over 30 min followed by a maintenance dose that was adjusted according to renal function. Blood samples were collected as part of an already established therapeutic drug monitoring routine at this facility. Piperacillin assay was performed by the university-affiliated pharmacological laboratory (Department of Clinical Pharmacology and Pharmacovigilance of Timone University Hospital, France). The assay protocol was adapted according to the method of Verdier et al. [13]. This study was declared to the local institutional committee as a retrospective, non-interventional and unnamed study following European GDPR standards (GDPR/AP-HM PADS21-113).

3.3.2. Model selection

Potential models for this evaluation were selected from a previously published review article on piperacillin population pharmacokinetic models [9]. A model was not retained for evaluation if the article did not report sufficient information to replicate the model, or if the modeling process was not conducted on NONMEM.

3.3.3. Model evaluation

External evaluation was conducted using NONMEM version 7.5 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA). Before initiating the evaluation process, a fraction unbound of 0.70 [14] was assumed in our dataset to ensure a better evaluation of the models that analysed the unbound

concentration of piperacillin. For models that only analysed the total concentration, no factor was applied in our dataset. To evaluate the predictive performance of the models, goodness-of-fit plots for the predicted and the observed concentration were first inspected. Then, prediction error (PE, equations 1 and 2) was calculated to assess the predictive performance of the models. Model bias was determined with the mean prediction error (MPE, equation 3) and the median prediction error (MDPE, equation 4) [15, 16]. Model imprecision was determined with the mean absolute error (MAE, equation 5) and the median absolute prediction error (MDAPE, equation 6) [15]. Additionally, plots representing PE against population prediction were realized. A model with a MDPE between $\pm 20\%$ and a MDAPE $\leq 30\%$ was considered acceptable [17] and was candidate for simulation-based evaluation. This evaluation was realized by simulating time-concentration profiles for the model and comparing them via normalized prediction distribution error (NPDE) analysis.

Bias

$$PE \left(\frac{mg}{L} \right) = C_{pred_i} - C_{obs_i} \quad (1)$$

$$PE (\%) = \frac{C_{pred_i} - C_{obs_i}}{C_{obs_i}} \times 100\% \quad (2)$$

$$MPE \left(\frac{mg}{L} \right) = \sum_{i=1}^n \frac{C_{pred_i} - C_{obs_i}}{n} \quad (3)$$

$$MDPE (\%) = median (PE_{ij}, j = 1, N_i) \quad (4)$$

Imprecision

$$MAE \left(\frac{mg}{L} \right) = \frac{\sum_{i=1}^n C_{pred_i} - C_{obs_i}}{n} \quad (5)$$

$$MDAPE (\%) = \text{median} |PE_{ij}, j = 1, N_i| \quad (6)$$

where n is the number of data points, and C_{predi} and C_{obsi} are the i th predicted and observed concentrations, respectively.

3.3.4. Probability of target attainment

Models that had acceptable bias and imprecision values were then used to evaluate the probability of target attainment (PTA) against MIC for *Pseudomonas aeruginosa* ranging from 0.5 to 16 mg/L. The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) target selected for evaluation was $100\%fT > 1xMIC$ and $100\%fT > 4xMIC$. Various doses, ranging from 8 g to 24 g/24 h by CI following a loading dose of 4 g given in 30 min, were simulated for 1000 patients each. Free concentration after the first 24 h of treatment were evaluated for each target. These simulations were realized for three different patient PK profiles: (1) for a patient with poor renal function (CLCr value of 30 mL/min); (2) for a patient with the median of the dataset's renal function (CLCr value of 76 mL/min); (3) for a patient exhibiting augmented renal clearance (CLCr value of 130 mL/min). The best regimen was defined as the lowest dose required to achieve a PTA of at least 90%. Additionally, the loading dose needed to reach steady-state concentrations was investigated. Finally, a nomogram integrating patient renal function for PK/PD unbound targets of 4, 8 and 16 mg/L, where 16 mg/L is the EUCAST clinical breakpoint for *P. aeruginosa*, was developed, with doses recommended to achieve target free steady-state concentrations in at least 90% of simulated patients [18]. A PK profile curve was also generated to illustrate an example of the free concentration-time profile of the recommended dose for targets of $100\%fT > 1xMIC$ and $100\%fT > 4xMIC$. Furthermore, probability to reach free toxic concentrations of piperacillin, defined as 157 mg/L, was evaluated for this same profile [19].

3.3.5. Evaluation of the predicted concentration 24 h after the first dose

To assess piperacillin PK/PD target attainment in ICU, which is determined by the free concentration remaining above the MIC for 100% of the time interval, concentrations 24 h after the first dose were simulated for two patients within the dataset that had similar profiles to the median subject of this dataset. To do this, a free concentration was simulated 24 h after the first dose for these patients using covariates only (a priori) and another one was simulated 24 h after the first dose by estimating the patient's PK parameters via observed piperacillin concentration in the dataset (Bayesian estimation). This was realized only for models with acceptable bias and imprecision values. Both concentrations obtained were compared to the real observed concentration in the dataset to determine whether the model was reliable for a priori or Bayesian predictions.

3.4. Results

3.4.1. Demographic data

The external validation dataset consisted of 30 (20 men and 10 women) ICU patients receiving piperacillin-tazobactam by CI, with 35 total piperacillin concentrations. Creatinine clearance was estimated using the Cockcroft-Gault formula. Demographic data are available in Table 1. Unfortunately, due to the retrospective nature of the study, data related to severity of illness could not be collected.

3.4.2. Published models

Ten models from an already published literature review were screened [9]. Four models were excluded after application of exclusion criteria, leaving a total of six popPK models to be evaluated [20-25]. Details on these models are available in the previously released review article [9].

Table 1. Characteristics of the patients and calculated pharmacokinetic parameter reported in the studies ^a.

	Bue et al. [19]	Klastrup et al. [20]	Öbrink-Hansen et al. [21]	Roberts et al. [22]	Roberts et al. [23]		Udy et al. [24]	Validation dataset
					Intermittent	Continuous		
N (male/female)	6/10	53/25	11/4	16/8	5/3	6/2	27/21	20/10
Age (years)	70.5	64 (58-73)	66 (59-79)	66 (53-75)	41 (22-65)	30 (23-40)	47.3 (17.9)	57.4 (48-65)
Body weight (kg)	79	80 (74-89)	80 (70.2-95)	79 (65-96)	80 (74-86)	73 (64-83)	88.4 (24.2)	80 (70-87)
Height (cm)	NR	NR	NR	NR	174 (172-180)	176 (171-177)	170 (11)	174 (164-178)
Albumine (g/L)	26.5	NR	30 (27-32)	25 (21-29)	NR	NR	NR	28.4 (24-30)
Serum creatinine (μmol/L)	163	128 (73-206)	170 (119-282)	265 (180-380)	NR	NR	79.5 (31.4)	102 (61-191)
Creatinine clearance (mL/min) ^b	NR	54 (28-94)	NR	NR	88 (53.3-101)	96 (31-148)	122 (59.2)	76 (41-105)
Dialysis status	All	None	None	All	None		None	6
Dose administered	4.5 g q8h	4 g + 8-12-16 g/day	4.5 g q8h	NR	229 (204-254) mg/kg/day	168 (160-188) mg/kg/day	4.5 g q6h	4 g + 6-24 g/day
Mode of infusion	Intermittent	Continuous	Intermittent	Intermittent	Intermittent	Continuous	Intermittent	Continuous
APACHE II score	NR	NR	19 (14-23)	101 (90-113) *	Day 1: 24 (18-26) Day 2: 23 (18-25)	Day 1: 20 (16-22) Day 2: 19 (16-26)	19.4 ± 6.79	NR
SOFA score	NR	NR	9 (7-10)	11.5 (9-13)	Day 1: 3 (3-3) Day 2: 3 (3-4)	Day 1: 4 (3-6) Day 2: 3 (2-5)	3.5 (2-6) **	NR
Total clearance (L/h) ^c	3.30	8.70	3.60	3.54	17.2		19.9	
Volume of distribution (L) ^c	16.8	35.8	11.2	18.7	25.0		38.7	

NR not reported

^aData are expressed as median (interquartile range), median [range], or mean (SD)^bCalculated with the Cockcroft-Gault formula^cValues reported in El-Haffaf et al. [8]

Table 2. Accuracy and precision values for each evaluated model.

Study	MDPE PRED (%)	MDAPE PRED (%)	MPE (mg/L)	MAE (mg/L)	MDPE IPRED (%)	MDAPE IPRED (%)
Bue et al. [19]	226.5%	226.5%	125.2	122.7	183.0%	183.0%
Klastrup et al. [20]	-4.3%	22.7%	2.50	13.70	4.9%	8.0%
Obrink-Hansen et al. [21]	295.3%	295.3%	146.36	169.15	1.9%	4.3%
Roberts et al. [22]	113.0%	113.0%	78.97	84.40	36.5%	36.5%
Roberts et al. [23]	-35.7%	48.6%	-26.60	30.14	-14.9%	17.1%
Udy et al. [24]	-3.7%	27.1%	-0.99	21.86	-0.1%	0.1%

IPRED individual predicted concentration, MAE mean absolute error, MDAPE median absolute prediction error, MDPE median prediction error, MPE mean prediction error, PRED population predicted concentration

3.4.3. Model evaluation

Bias and imprecision values according to the various methods of calculation are represented in Table 2. With the MDPE and MDAPE methods, bias in predicting piperacillin concentration ranged from -35.7 to 295% and the imprecision ranged from 22.7 to 295%. Two models had acceptable bias and imprecision values; the model by Klastrup et al. and the one by Udy et al. [21, 25]. Goodness-of-fit (GOF) plots and plots for PE against predicted population concentration for Klastrup et al. and Udy et al. are represented in Figure 1. No significant trend to under- or overpredict the concentrations was observed for these two models. Simulation-based evaluation with a NPDE analysis showed that, between the two models, only the one by Klastrup et al. followed a normal distribution (Figures S1 and S2).

3.4.4. Probability of target attainment and dosing nomogram

The results of the simulations for the three profiles can be found in Figure 2. Only the results by the model of Klastrup et al. are summarized in this section since both models offered the same dosing recommendations. For the first profile (Figures 2A and B), the best regimen was an initial loading dose of 4 g infused in 30 min, followed by a CI of 8 g/24 h of piperacillin. For the second profile (Figures 2C and D), the best regimen was found to be an initial loading dose of 4 g infused in 30 min, followed by a CI of 16 g/24 h of piperacillin. For the third profile (Figures 2E and F),

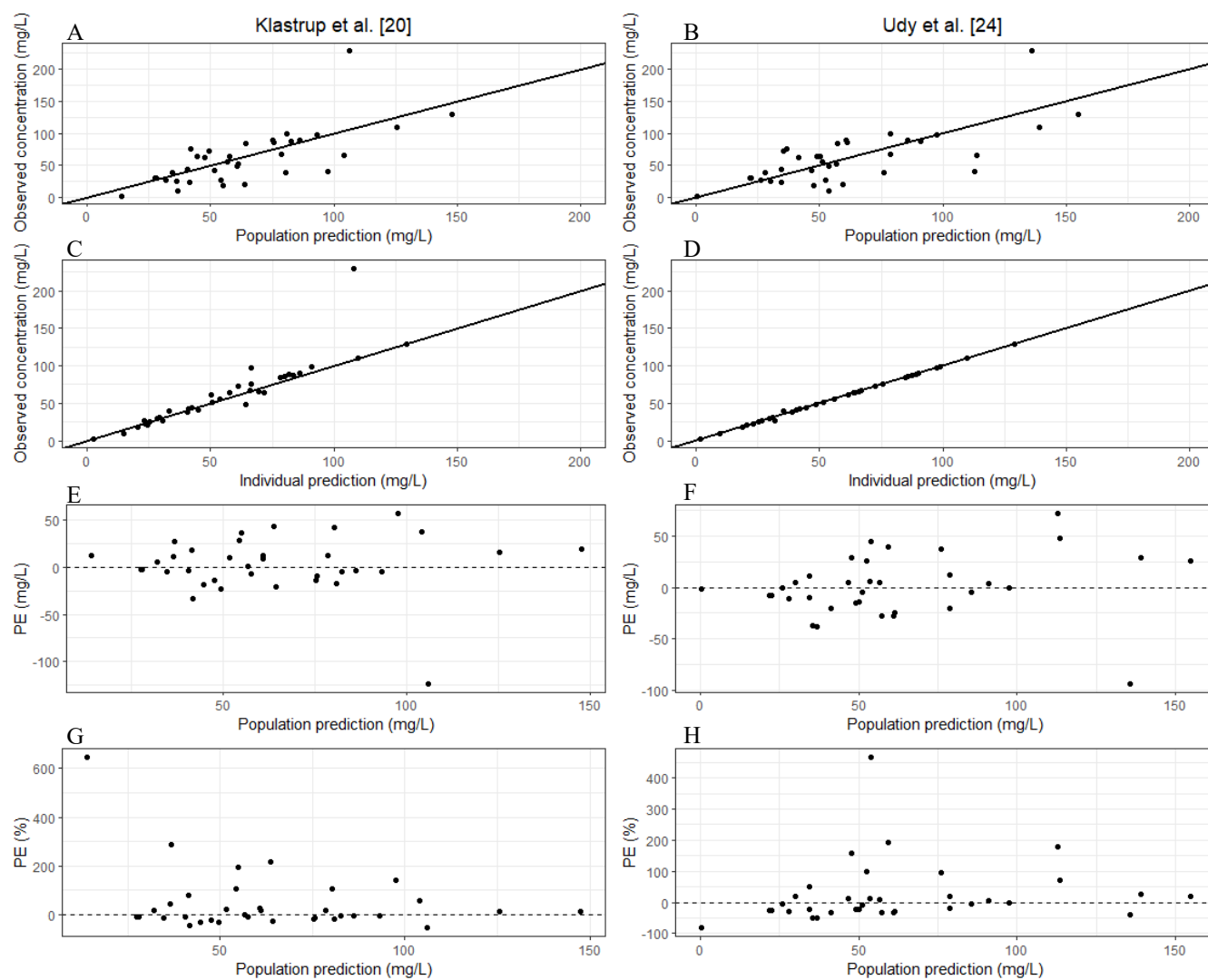


Figure 1. Goodness of fit plots and prediction error (PE) vs population predicted concentrations plots for Klasturp et al. (left) and Udy et al. (right)

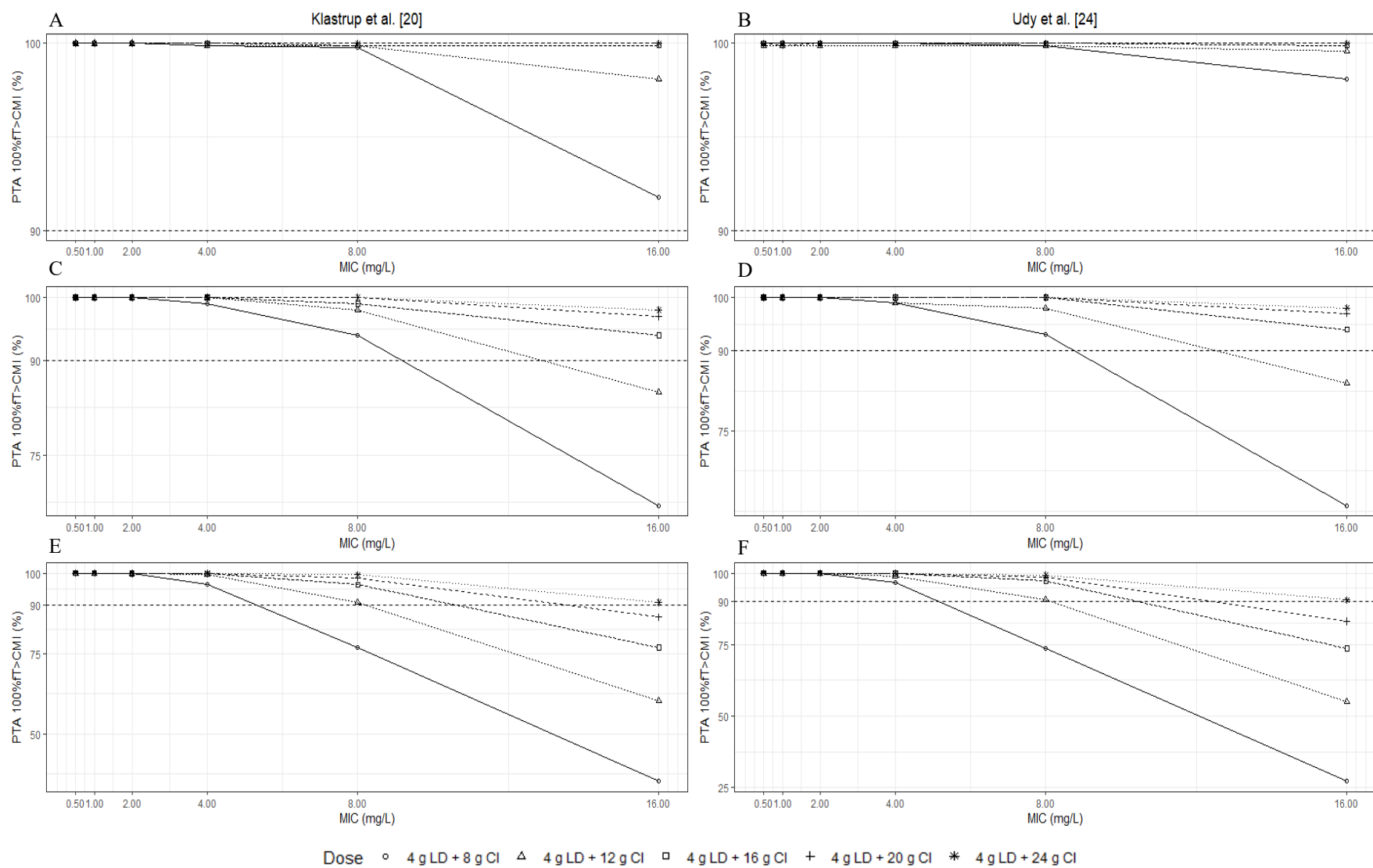


Figure 2. Probability of target attainment (PTA) for the models of Klasturp et al. (left) and Udy et al. (right) for: a patient with a CLCr of 30 mL/min per min (A and B); a patient with a CLCr of 76 mL/min (C and D); for a patient with a CLCr of 130 mL/min (E and F). CI continuous infusion, LD loading dose.

the best regimen was an initial loading dose of 4 g infused in 30 min, followed by a CI of 24 g/24 h of piperacillin. A dosing nomogram for CI was developed with the model of Klasturp et al., with equations given to calculate the daily dose (DD) required to reach the various PK/PD targets of 4, 8 and 16 mg/L according to a patient's renal function (Figure 3). The plot comparing various simulated loading doses revealed that a loading dose of 3 g would suffice to rapidly reach concentrations above the desired steady-state concentration (Figure 4). Additionally, PK profiles for a patient with a median CLCr of 76 mL/min receiving the DD determined by the nomogram are available as examples of how these DD allow for target attainment for various targets (Figure 5 and Figures S3-5). While a daily infused dose of 16 g allowed to remain above the PK/PD target of 16 mg/L, it was insufficient to remain above the recommended target of 4xMIC to prevent the emergence of bacterial resistance [26]. A boxplot showing the various ranges of concentrations for simulated doses are available in the supplementary file (Figure S6).

3.4.5. Evaluation of the predicted concentration 24 h after the first dose

Two patients from the dataset with similar characteristics than the median patient were selected for this evaluation. The results obtained are summarized in Table 3. The bias between observed and predicted concentrations varied from -38.0% to 40.2%.

3.5. Discussion

This external evaluation of six piperacillin popPK models revealed a remarkable variation in their predictive performance. Four models had bias and imprecision values that exceeded the limits of acceptance [20, 22-24].

The models by Klasturp et al. and Udy et al. both showed the best fit for this dataset [21, 25]. While the NPDE analysis of the model of Udy et al. did not reveal to be acceptable, the model was still considered satisfactory enough in terms of dosing recommendations, as both models offered the same recommendations. Both models had similar Vd values (35.8 L for Klasturp et al. and 38.7 L for Udy et al.), but different CL values (8.7 L/h for Klasturp et al. and 19.9 L/h for Udy et al.) [9]. Since piperacillin is primarily eliminated by the kidneys, it is important to consider renal

Table 3. A priori and Bayesian predicted free concentrations 24 h after the dose for both validated models.

Patient	CLCr (mL/min)	Observed concentration (mg/L)	Klastrup et al. [20]								Udy et al. [24]							
			A priori				Bayesian				A priori				Bayesian			
			CL	Vd	C _{24h}	RPE	CL	Vd	C _{24h}	RPE	CL	Vd	C _{24h}	RPE	CL	Vd	C _{24h}	RPE
1	79	84.8	11.7	35.8	70.5	16.9%	9.46	35.8	87.2	-2.8%	13.0	38.7	50.7	40.2%	8.41	36.5	78.5	7.4%
2	85	48.2	11.8	35.8	66.5	-38.0%	15.8	35.8	52.2	-8.3%	13.9	38.7	47.4	1.7%	15.5	38.7	42.5	11.8%

C_{24h} concentration 24 h after the first dose, CL clearance, CLCr creatinine clearance, RPE, relative prediction error, Vd volume of distribution

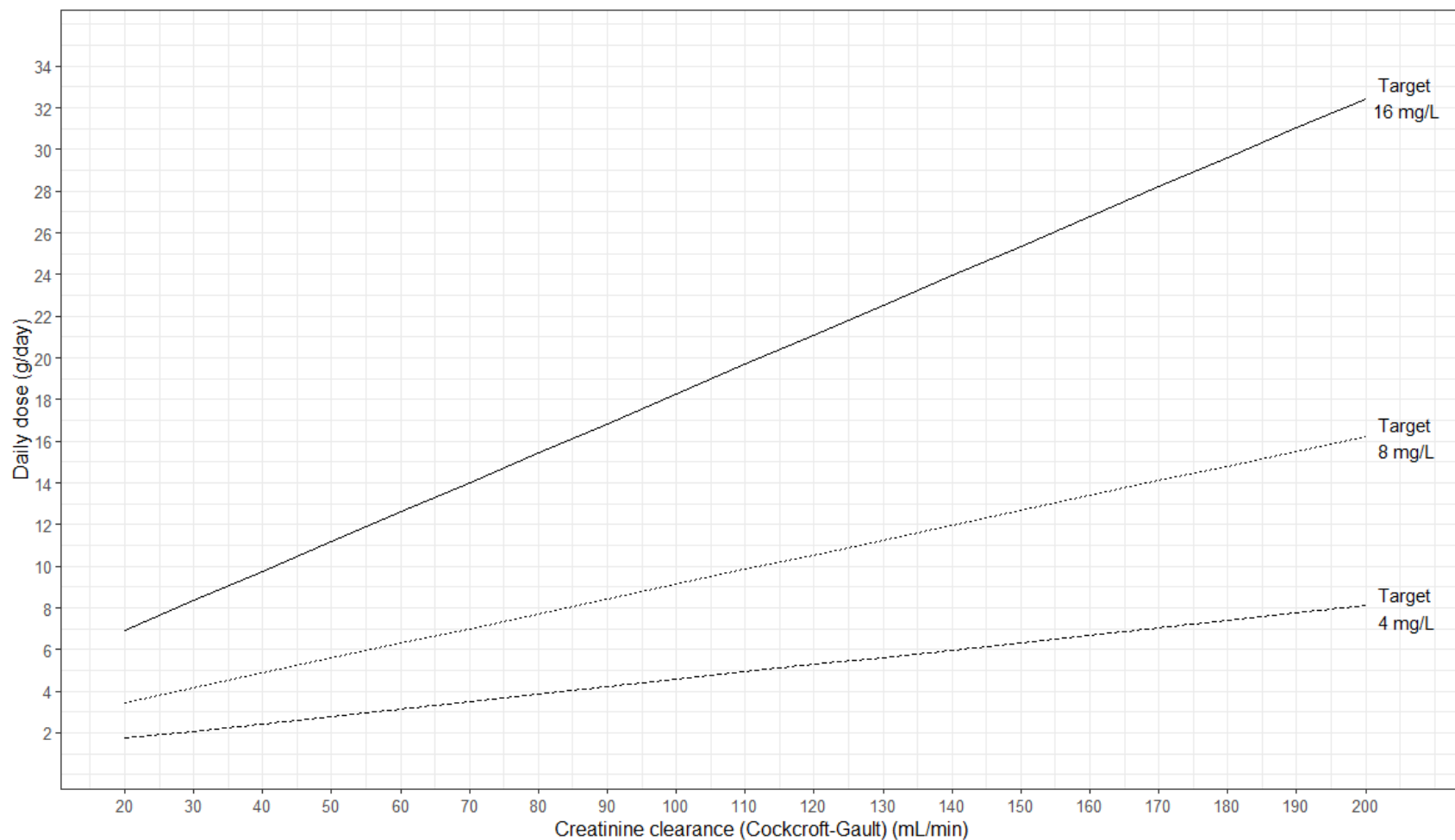


Figure 3. Dosing nomogram for piperacillin by continuous infusion, following a loading dose of 4 g, to reach steady-state concentrations in 90% of patients for PK/PD targets of 4, 8 and 16 mg/L for *P. aeruginosa* based on creatinine clearance calculated with the Cockcroft-Gault equation. To retrieve the daily infused dose (DD) required to reach these targets, the equations are 4 mg/L: $DD = 0.0354 \cdot CLCr_{CG} + 1.0228$; 8 mg/L: $DD = 0.0709 \cdot CLCr_{CG} + 2.0456$; 16 mg/L: $DD = 0.1418 \cdot CLCr_{CG} + 4.0912$

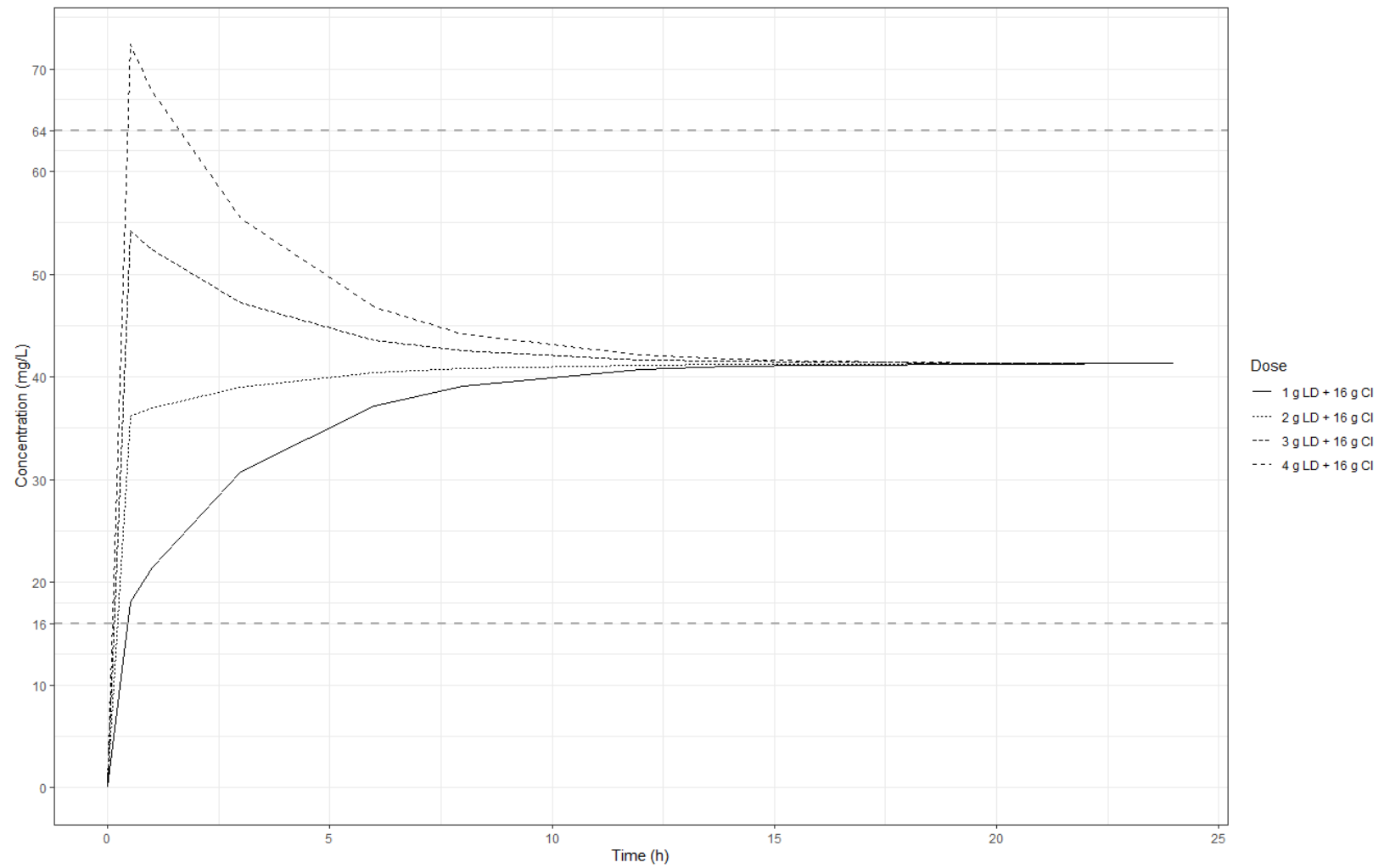


Figure 4. Free concentration-time profile of a patient with a CLCr of 76 mL/min receiving various loading doses, followed by 16 g of continuously infused piperacillin. CI continuous infusion, LD loading dose.

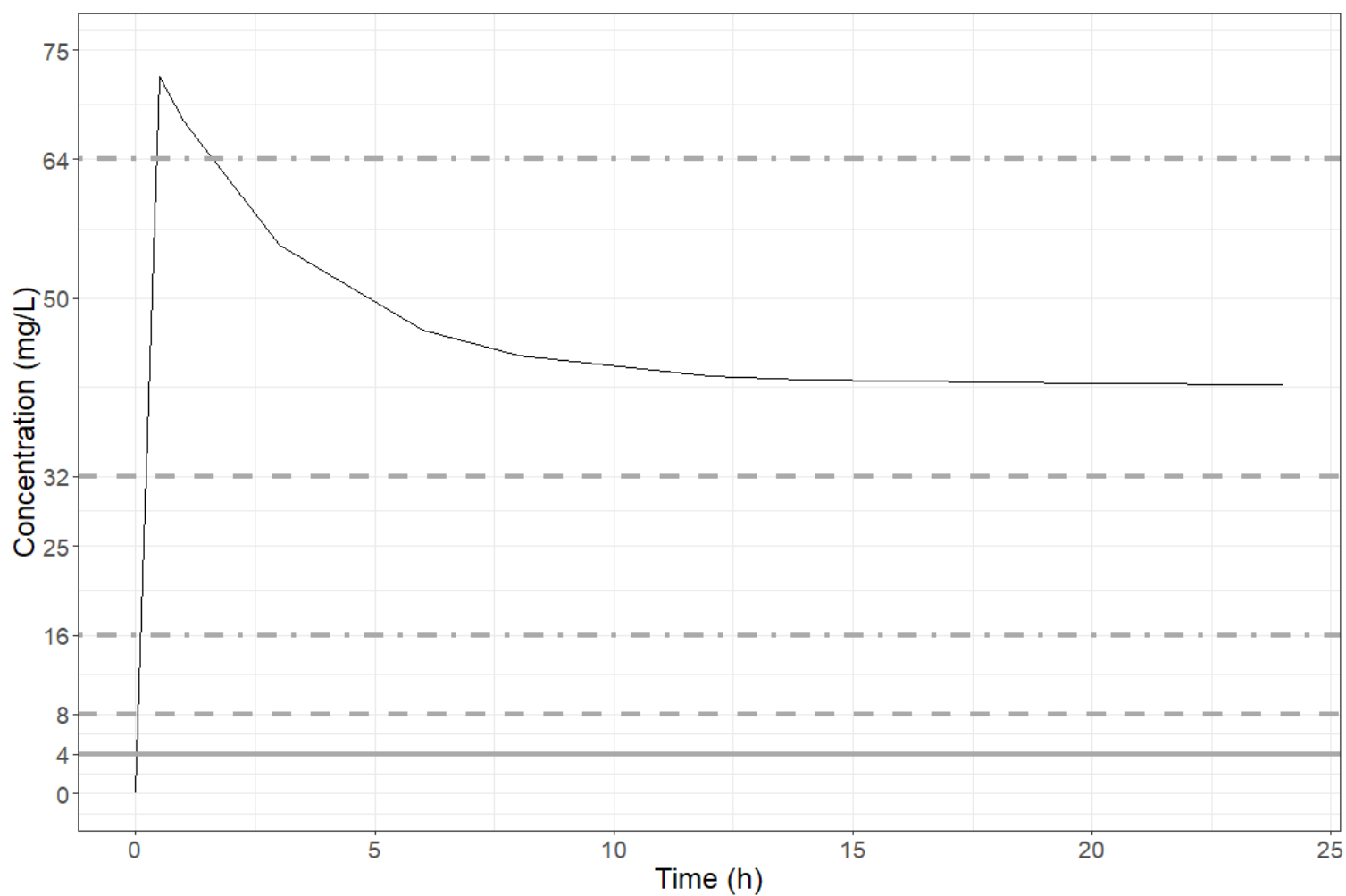


Figure 5. Free concentration-time profile of a patient with a CLCr of 76 mL/min receiving a 4 g loading dose + 16 g of continuously infused piperacillin for various MIC targets. Solid line represents a target of 1xMIC for 4 mg/L; dashed lines represent a target of 1xMIC and 4xMIC for 8 mg/L; dot dashed lines represent a target of 1xMIC and 4xMIC for 16 mg/L and 4xMIC for 4 mg/L.

function as a factor in the prediction of piperacillin concentration [27]. CLCr was integrated as a covariate in the models of Kjastrup et al. and Udy et al. [21, 25]. Between the validation dataset and the population of Kjastrup et al., the renal function in both patient groups was rather similar. However, there was a notable difference between the validation dataset and the population of Udy et al. in terms of renal function. In their study, Udy et al. included many patients with augmented renal clearance (ARC), represented by their higher reported CLCr mean value of 122 mL/min [25]. ARC is defined as a patient who has a CLCr > 130 mL/min and is becoming more prevalent in ICU, rendering achievement of optimal antimicrobial concentrations difficult for this population [28]. All other studies included patients with either poor or normal renal function or patients undergoing renal replacement therapy, possibly explaining the poor performance observed by the four remaining models. For instance, the patients in the studies of Bue et al. and of Roberts DM et al. included only patients undergoing a form of renal replacement therapy, and the models from these studies highly overpredicted the concentrations of piperacillin with the validation dataset [20, 23]. These models did not report any significant covariate on piperacillin CL, which may have hindered their performance. Interestingly, only the models that integrated CLCr calculated with the Cockcroft-Gault equation as a covariate on piperacillin CL performed well with the external dataset. Indeed, the models of Öbrink-Hansen et al. and Roberts JA et al. included plasma creatinine and total body weight (WT) on CL, respectively, and both models were not adequate for the validation dataset [20, 24]. Since the Cockcroft-Gault equation takes into consideration various characteristics, including WT and creatinine levels, it seems that CLCr offers a better description of piperacillin total CL than WT or plasma creatinine alone [29]. This could explain why the models by Kjastrup et al. and by Udy et al. offered better predictions than the one by Bue et al. and by Roberts JA et al., and indicates that this covariate is important to ensure piperacillin model validity. Another significant covariate was WT, which was reported in two models [23, 24]. WT usually has an impact on a drug's Vd, and higher WT usually causes higher Vd, resulting in lower antibiotic concentration in the blood [8]. Only the model by Roberts DM et al. included this covariate on Vd [23]. Despite its impact on Vd, the model that included it did not perform well with the external dataset. Another factor to consider during this evaluation is the severity of illness of the populations in the various studies. All studies that reported the APACHE II score had comparable ranges [22, 24, 25]. However, SOFA score varied between the studies that reported it, ranging from 3 to 11.5 [22-25]. The patients in the studies of Öbrink-Hansen et al. and of Roberts

DM et al. had the highest scores, whereas the scores were lowest in the studies of Roberts JA et al. and of Udy et al., which performed better in this evaluation than the other two [22-25]. However, not all studies reported these scores, and this information was also not available for the validation dataset, limiting our ability to properly compare the studies with this method. While these elements are important to consider during an external evaluation, other factors may come into play. Indeed, in another external evaluation article performed by Dhaese et al. on meropenem popPK models, the authors suggested that the usage of different assay methods may impact the predictive performance of the models [30]. Using different chromatographic and detection conditions matters little considering that each study employed validated analytical methods following similar criteria for the validation process, such as the ones indicated by the U.S. Drug and Food Administration for instance [31]. As a result, the assay methods are all of good quality with good accuracy and precision values and would have little impact on the performance of these models.

Aside from the patient characteristics that could affect the performance of the models, the mode of infusion used in the studies may come into play. Indeed, there have been many discussions on which administration method would be the most optimal to ensure proper target attainment in ICU patients. Continuously remaining above the MIC is crucial to prevent bacterial regrowth, which encourages the use of CI or EI as alternatives to the traditional IB method. The patients in the study by Klasturp et al. were administered piperacillin by CI, similarly to the one in the dataset, whereas the patients in Udy et al. received piperacillin by IB. Since both models are considered acceptable according to their bias and imprecision values, this indicates that the administration method does not seem to play a role in the predictive performance of piperacillin popPK models, if we exclude any other potential factor. Dhaese et al. performed a similar evaluation with meropenem, and their evaluation also concluded that the mode of infusion did not have a significant impact on the predictive performance of these models [30]. Similarly, Wang et al. observed the same results with their external evaluation of four meropenem popPK models [32]. Our present evaluation offers a similar conclusion for piperacillin.

In external evaluations, most studies set their limits of acceptance to the standard $\pm 20\%$ and $\leq 30\%$. However, these criteria originate from the study by Miyabe-Nishiwaki et al., where they assessed the predictive performance of a popPK model for propofol, an analgesic drug, in Japanese

macaques [17]. These ranges are based on the observations documented in Miller's book of anesthesia, where they identified that most studies of this type report MDAPE values between 20-30% [33]. However, these values are specific to the evaluation of computer-controlled infusion pumps for analgesic and hypnotic agents, like in the study by Varvel et al. [15]. The ranges to judge whether a model would be acceptable or not should be based on the clinical relevance of the bias and imprecision values obtained. In the case of an analgesic drug, it is important to remain within a certain threshold to ensure appropriate induction and maintenance of anesthesia. However, for antibiotics like piperacillin, the goal is to remain above the MIC for as long as possible [1], without requiring us to be extremely accurate and precise. Therefore, the limits of acceptance could be wider for such a drug, instead of limiting ourselves to the standard $\pm 20\%$. However, more work on this should be done to show the clinical relevance of various MDPE and MDAPE values before advocating for a change in this practice.

With the models validated according to commonly used criteria, and the mode of infusion having seemingly little impact on their performance, we aimed to use these models for initial dosing recommendations of piperacillin for ICU patients. Since the models had acceptable bias and imprecision for PRED and IPRED, they could serve for both a priori and Bayesian dosing recommendations. The resulting nomogram allows clinicians to use an equation to retrieve the daily dose needed to continuously administer piperacillin to prevent bacterial regrowth, corresponding to the target of $1 \times \text{MIC}$ [1, 34]. Furthermore, simulations revealed that a loading dose of 3 g would suffice to rapidly reach steady-state concentrations, compared to the dose of 4 g according to the hospital's guidelines. However, studies have suggested to aim for the target of $4 \times \text{MIC}$ to prevent the growth of resistant bacterial pathogens, corresponding to a target of 64 mg/L for a MIC of 16 mg/L [4, 26]. As illustrated in figure 4, a loading dose of 4 g with 16 g of piperacillin by CI, the suggested dose for a patient with a CLCr of 76 mL/min according to the nomogram, was unable to reach this target. Since this target can not easily be reached with the current dosing strategies for piperacillin, Felton et al. recommended adding another antibiotic, such as an aminoglycoside, to maximize the chances to suppress the emergence of resistant strains, but this needs further investigation [26]. These simulations reveal an important aspect of the clinical challenges of piperacillin, which is often administered as an empirical treatment due to its large spectrum of activity [35]. In other words, clinicians often prescribe piperacillin for critically ill patients hoping to reach the desired concentration levels to treat the infection, despite lacking

the detailed microbiological profile of the patients. According to the simulated scenarios, piperacillin could be given by CI to reach the targets of $1 \times \text{MIC}$, but current dosing regimens may not be sufficient enough to reach concentrations to suppress the proliferation of mutant strains.

This study had several limitations, the main one being that data was collected retrospectively, obtained from therapeutic drug monitoring. As a result, it was not possible to control the information gathered nor its quality; we had thus limited information on patient characteristics and had limited samples per patient. Furthermore, only piperacillin concentrations were available as it is often the only molecule of interest to assess target attainment from the combination of piperacillin-tazobactam, as per current recommendations in terms of therapeutic drug monitoring. Additionally, it is generally accepted to assume that piperacillin's PK profile reflects that of tazobactam, since both compounds are usually affected by the same factors of variability in the same way, such as renal function or WT. Thus, the reported results are inevitably an extrapolation from piperacillin to piperacillin-tazobactam, which would be considered another limitation of this study since the other half of the combination was not evaluated. Indeed, studies have shown that current tazobactam dosing regimens may be insufficient to reach its PK/PD target, whereas others reveal the potential accumulation of tazobactam due to competition with piperacillin during renal excretion, resulting in possible toxic levels of tazobactam [36-39]. Tazobactam-associated toxicity remains however not well known [39]. It would therefore be interesting to also measure tazobactam concentrations to evaluate dosing recommendations for this molecule, especially in cases of renal impairment. Additionally, we lacked information regarding the severity of illness of the patients in the dataset, limiting our capacity to properly compare the populations of each study with the validation dataset. Indeed, we could only adequately compare the populations through renal function and WT, as these two covariates were the ones commonly reported across the studies. This is also true for the nomogram developed in this study. Indeed, this nomogram may not be suitable for all critically ill patients as we did not develop a nomogram that considered the severity of illness of the patients. Furthermore, not all types of populations were tested, as we did not include obese or underweight patients in this study. Therefore, our results can only be translated to populations similar to the one used for this evaluation. Another limitation would be the rather small sample size ($n=30$) to assess the performance of the models. Finally, some models were excluded due to not having the covariates needed in the validation dataset to properly evaluate

them or due to models being developed with other software tools than NONMEM, therefore lowering the total number of models in this external evaluation.

This study was able to externally validate two piperacillin popPK models, resulting in the elaboration of a dosing nomogram factoring in the renal function that can be used for critically ill patients admitted in ICUs. The large variability in the performance of the evaluated models observed in this study demonstrates how important it is to first execute this step before adopting a model in clinical facilities.

Funding

None to declare.

Conflicts of interest

None to declare.

Ethics approval

Ethical approval was granted by the local ethics committee Aix Marseille Université (no. 2016-28-09-04).

Consent to participate

Not applicable.

Transparency declarations

None to declare.

Availability of data and material

Data related to the evaluated models was collected from the already published articles in the literature. Patient data obtained from the Hôpital de la Timone are not publicly available.

Author's contributions

IE evaluated the models, analyzed the data and wrote the manuscript. RG, LV and AM validated the manuscript. AM supervised the work.

References

1. Craig, W.A., *Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men*. Clinical Infectious Diseases, 1998. **26**(1): p. 1-12.
2. Abdul-Aziz, M.H., et al., *Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper*[#]. Intensive Care Medicine, 2020. **46**(6): p. 1127-1153.
3. Guilhaumou, R., et al., *Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR)*. Critical Care, 2019. **23**(1): p. 104.
4. Sumi, C.D., et al., *What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review*. Clinical Pharmacokinetics, 2019. **58**(11): p. 1407-1443.
5. Abdul-Aziz, M.H., et al., *Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis*. Intensive Care Medicine, 2016. **42**(10): p. 1535-1545.
6. Dulhunty, J.M., et al., *A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2015. **192**(11): p. 1298-1305.
7. Fawaz, S., S. Barton, and S. Nabhani-Gebara, *Comparing clinical outcomes of piperacillin-tazobactam administration and dosage strategies in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis*. BMC Infectious Diseases, 2020. **20**(1): p. 430.
8. Blot, S.I., F. Pea, and J. Lipman, *The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2014. **77**: p. 3-11.

9. El-Haffaf, I., J.-A. Caissy, and A. Marsot, *Piperacillin-Tazobactam in Intensive Care Units: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses*. Clinical Pharmacokinetics, 2021.
10. FDA., U. *Population pharmacokinetics: guidance for industry (draft guidance)*. 2019 February 15, 2022].
11. Brendel, K., et al., *Are Population Pharmacokinetic and/ or Pharmacodynamic Models Adequately Evaluated?* Clinical Pharmacokinetics, 2007. **46**(3): p. 221-234.
12. Cheng, Y., et al., *Can Population Pharmacokinetics of Antibiotics be Extrapolated? Implications of External Evaluations*. Clinical Pharmacokinetics, 2021. **60**(1): p. 53-68.
13. Verdier, M.-C., et al., *Simultaneous determination of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection: application to therapeutic drug monitoring*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2011. **55**(10): p. 4873-4879.
14. Pfizer, *Piperacillin sodium and tazobactam sodium (Zosyn) product information*. 2012.
15. Varvel, J.R., D.L. Donoho, and S.L. Shafer, *Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps*. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1992. **20**(1): p. 63-94.
16. Sheiner, L.B. and S.L. Beal, *Some suggestions for measuring predictive performance*. J Pharmacokinet Biopharm, 1981. **9**(4): p. 503-12.
17. MIYABE-NISHIWAKI, T., et al., *Evaluation of the predictive performance of a pharmacokinetic model for propofol in Japanese macaques (Macaca fuscata fuscata)*. 2013. **36**(2): p. 169-173.
18. Minichmayr, I.K., et al., *Development of a dosing nomogram for continuous-infusion meropenem in critically ill patients based on a validated population pharmacokinetic model*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018. **73**(5): p. 1330-1339.
19. Quinton, M.C., et al., *Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients*. Antimicrob Agents Chemother, 2017. **61**(9).

20. Bue, M., et al., *Population pharmacokinetics of piperacillin in plasma and subcutaneous tissue in patients on continuous renal replacement therapy*. International Journal of Infectious Diseases, 2020. **92**: p. 133-140.
21. Klastrop, V., et al., *Population Pharmacokinetics of Piperacillin following Continuous Infusion in Critically Ill Patients and Impact of Renal Function on Target Attainment*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2020. **64**(7): p. e02556-19.
22. Öbrink-Hansen, K., et al., *Population Pharmacokinetics of Piperacillin in the Early Phase of Septic Shock: Does Standard Dosing Result in Therapeutic Plasma Concentrations?* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015. **59**(11): p. 7018.
23. Roberts, D.M., et al., *A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics*. Critical Care, 2015. **19**(1): p. 84.
24. Roberts, J.A., et al., *First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2010. **35**(2): p. 156-163.
25. Udy, A.A., et al., *Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance?* Critical Care, 2015. **19**(1): p. 28.
26. Felton, T.W., et al., *Impact of Bolus Dosing versus Continuous Infusion of Piperacillin and Tazobactam on the Development of Antimicrobial Resistance in Pseudomonas aeruginosa*. 2013. **57**(12): p. 5811-5819.
27. De Schepper, P.J., et al., *Comparative pharmacokinetics of piperacillin in normals and in patients with renal failure*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1982. **9**(suppl_B): p. 49-57.
28. Chen, I.H. and D.P. Nicolau, *Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing*. 2020. **9**(7): p. 393.
29. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.

30. Dhaese, S.A.M., et al., *Population pharmacokinetics and evaluation of the predictive performance of pharmacokinetic models in critically ill patients receiving continuous infusion meropenem: a comparison of eight pharmacokinetic models*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018. **74**(2): p. 432-441.
31. Monteiro, J.F., et al., *Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations*. Pharmacol Res Perspect, 2018. **6**(4): p. e00420.
32. Wang, Y.L., et al., *External evaluation of population pharmacokinetic models for continuous administration of meropenem in critically ill adult patients*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2020. **76**(9): p. 1281-1289.
33. Miller, R.D., et al., *Miller's anesthesia*, in *Miller's anesthesia*. 2010. p. 2827-2827.
34. Pea, F. and P. Viale, *Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock – does the dose matter?* Critical Care, 2009. **13**(3): p. 214.
35. Landersdorfer, C.B., et al., *Population Pharmacokinetics of Piperacillin at Two Dose Levels: Influence of Nonlinear Pharmacokinetics on the Pharmacodynamic Profile*. 2012. **56**(11): p. 5715-5723.
36. Nicasio, A.M., et al., *Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Tazobactam in Combination with Piperacillin in an <i>In Vitro</i> Infection Model*. 2016. **60**(4): p. 2075-2080.
37. Kalaria, S.N., M. Gopalakrishnan, and E.L. Heil, *A Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Approach To Optimize Tazobactam Activity in Critically Ill Patients*. 2020. **64**(3): p. e02093-19.
38. Komuro, M., et al., *Inhibition of the renal excretion of tazobactam by piperacillin*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1994. **34**(4): p. 555-564.
39. Hayashi, Y., et al., *Pharmacokinetic evaluation of piperacillin-tazobactam*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2010. **6**(8): p. 1017-1031.

Chapitre 4. Simulated Impact of Piperacillin Unbound Fraction Variations in Critically Ill Patients: Does Unbound Fraction Influence Dosing Recommendations?

Ibrahim El-Haffaf^{1,2}, Romain Guilhaumou³, Lionel Velly⁴, Amélie Marsot^{1,2,5}

¹ Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Pavillon Jean-Coutu, Montreal, QC, Canada

² Laboratoire de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Pharmacocinétique, Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

³ Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

⁴ Service d'anesthésie-réanimation, Hôpital de la Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille et Institut de neurosciences de la Timone, CNRS, Aix Marseille Université

⁵ Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

Cet article est en préparation et sera soumis au *British Journal of Clinical Pharmacology*.

Dans ce quatrième chapitre, l'objectif est de montrer l'impact d'une fluctuation de la fraction libre de la piperacilline sur la validité d'un modèle popPK lors d'une évaluation externe ainsi que son impact sur sa CL. Comme les patients en USI présentent plusieurs altérations au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques, il est possible qu'une hausse de la concentration libre de la piperacilline soit observée. Ceci peut engendrer un changement au niveau du profil PK de la molécule et, donc, un ajustement posologique pourrait être requis afin de demeurer dans les cibles thérapeutiques.

4.1. Abstract

A common approach to assess the efficacy of piperacillin is to firstly measure the total concentration, and to afterwards apply a theoretical unbound fraction of 70% to obtain the unbound concentration. However, hypoalbuminemia is a common phenomenon in critically ill patients, resulting in variations in unbound fraction. Therefore, we aimed to simulate the impact of piperacillin unbound fraction fluctuations on the predictive performance of a population pharmacokinetic model and on dosing recommendations of piperacillin. Unbound factors of 70, 75, 80 and 85% were applied to total concentrations of piperacillin administered by continuous infusion from an external dataset. A validated model was used for assessment of predictive performance and to estimate patient clearance. Dosing simulations were performed to evaluate target attainment. Variation in unbound fraction caused minimal impact on piperacillin clearance and target attainment but revealed to influence model validity.

4.2. Introduction

Critical illness is often associated with higher risks of acquiring severe infections caused by multidrug-resistant pathogens [1, 2]. Severe infections can eventually lead to a state of sepsis, characterized by a systemic inflammatory response [1]. Such a state often triggers various pathophysiological changes in critically ill patients that can alter the pharmacokinetic (PK) profile of antibiotics administered to this special population. Among these alterations, hypoalbuminemia is a frequently observed phenomenon in intensive care unit (ICU) patients, and can on its own further modify drug behavior [3]. Indeed, lower protein levels inevitably increase unbound drug concentration due to lower sites of binding available, resulting in an increase in both the volume of distribution and the clearance of renally excreted drugs [4].

Piperacillin is a moderately bound, broad-spectrum beta-lactam antibiotic commonly prescribed in ICU to treat severe infections. The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameter linked to piperacillin antibacterial activity is defined by the time (T) during which the unbound drug concentration (f) remains above the minimum inhibitory concentration (MIC) of the pathogen of interest ($fT > MIC$) [5]. A target of 100% is recommended in ICU patients [6, 7]. As a result, piperacillin unbound concentration is required to assess target attainment. This value is obtained with two methods; to either directly measure the unbound concentration of piperacillin with a validated bioanalytical method; or to firstly measure the total concentration and to afterwards apply a theoretical unbound fraction value to this concentration to obtain the unbound concentration. The latter is often performed with a value of 70%, the typically assumed unbound fraction in healthy subjects, but some studies have used other values to reflect current findings of piperacillin unbound fractions in ICU patients [8-10]. Unbound fraction of piperacillin varies considerably among ICU patients, but protein binding levels are still assumed at 70-80% for many analyses, including during PK modeling [1, 9-14]. Consequently, these alterations can impact target attainment of antibiotics, therefore causing increased risks of treatment failure, emergence of resistance or mortality [4, 7]. While this is a known fact, no study has clearly shown whether variations in unbound fraction may have an impact on dosing recommendations for piperacillin, nor how it may impact the validity of a population pharmacokinetic (popPK) model. The aim of this study was therefore to show these impacts through simulations by using a previously externally validated popPK model.

4.3. Methods

4.3.1. Patients

This was a retrospective study performed between May 2019 and January 2021, in a critical care facility at the Timone University Hospital, France. Patients admitted to this ICU and receiving piperacillin-tazobactam by CI were eligible for inclusion. Patients aged < 18 years were excluded. Blood samples were collected from patients who received a loading dose of 4 g of piperacillin over 30 min followed by a maintenance dose that was adjusted according to renal function. Blood samples were collected as part of an already established therapeutic drug monitoring routine at this facility. Piperacillin assay was performed by the university-affiliated pharmacological laboratory (Department of Clinical Pharmacology and Pharmacovigilance of Timone University Hospital, France). The assay protocol was adapted according to the method of Verdier et al. [13]. This study was declared to the local institutional committee as a retrospective, non-interventional and unnamed study following European GDPR standards (GDPR/AP-HM PADS21-113).

4.3.2. Impact of unbound fraction variations on model validation

To reflect what has been reported in the literature for piperacillin unbound fraction levels among critically ill patients, total concentrations obtained were applied a fraction unbound ranging from 50 to 100%, by increments of 5% [11, 16, 17]. Afterwards, piperacillin predicted concentrations were obtained by using a previously validated population PK (popPK) model and by using mean population estimates reported by the authors [18]. Prediction error (PE, equation 1) was calculated to assess the predictive performance of the model by comparing predicted concentrations with observed concentrations after application of an unbound fraction [19]. Model bias was determined with median prediction error (MDPE, equation 2) and model imprecision was determined with the median absolute prediction error (MDAPE, equation 3) [20]. The predictive performance of the model was acceptable if MDPE was between $\pm 20\%$ and if MDAPE $\leq 30\%$. Predicted concentrations were obtained using NONMEM version 7.5 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA), and calculations were performed on R version 4.1.2 using RStudio interface version 1.4.1717.

Bias

$$PE (\%) = \frac{C_{pred_i} - C_{obs_i}}{C_{obs_i}} \times 100\% \quad (1)$$

$$MDPE (\%) = median (PE_{ij}, j = 1, N_i) \quad (2)$$

Imprecision

$$MDAPE (\%) = median |PE_{ij}, j = 1, N_i| \quad (3)$$

4.3.3. Impact of unbound fraction variations on piperacillin CL and dosing recommendations

To simulate the effect of various unbound fractions of piperacillin in cases of hypoalbuminemia, we applied various factors to the total concentrations of piperacillin within the original dataset. As piperacillin's unbound fraction is estimated at 70%, we started our evaluation with this value. A similar evaluation was performed for unbound fractions of 75, 80 and 85%. This resulted in four datasets with different unbound fraction values for this evaluation. Within each dataset, patients were separated into four renal function categories based on their creatinine clearance (CL): (1) below 30 mL/min, (2) between 30 and 80 mL/min, (3) between 80 and 130 mL/min, and (4) above 130 mL/min. Afterwards, for each category, one patient with median renal function was selected for this evaluation. Thus, four patients with different profiles were retained for this evaluation.

A previously externally validated model was used to estimate piperacillin total CL for each patient within each data set [18]. Individual CL estimation was realized by omitting the estimation step (MAXEVAL =0) and by fixing model parameters to the mean population estimates reported by the authors.

Once individual CL was obtained, dosing simulations were performed to determine whether unbound fraction variations influenced target attainment of piperacillin. Patient PK parameters were inputted on NONMEM, and the simulated piperacillin dose was based on the patient's renal function; i.e., a loading dose of 4 g followed by a maintenance dose of 8, 12 or 16 g/24 h if CLCr

was below 30, between 30 and 80, or above 80 mL/min, respectively, to reflect the practices reported by Klasturp et al. [18]. Simulations were repeated for the same subject with unbound fractions ranging from 70 to 85%. Target attainment was defined as 100% $fT > MIC$, for a MIC value of 16 mg/L, corresponding to the EUCAST clinical breakpoint of *Pseudomonas aeruginosa*. Concentration-time plots were generated to compare the various profiles for each subject.

Table 1. Characteristics of the patients included in both studies

Population	N (Male/Female)	Age (years)	Weight (kg)	Albumin (g/L)	Serum creatinine (μ mol/L)	Creatinine clearance (mL/min)	Dose received	Mode of infusion
External dataset	20/10	57.4 (48-65)	80 (70-87)	28.4 (24-30)	102 (61-191)	76 (41-105)	4 g + 8-24 g/day	Continuous
Klasturp et al. [34]	53/25	64 (58-73)	80 (74-89)	-	128 (73-206)	54 (28-94)	4 g + 8-16 g/day	Continuous

Data are expressed as median (interquartile range)

4.4. Results

Data from 30 patients with a total of 35 samples of piperacillin were collected. Patient characteristics are summarized in Table 1.

4.4.1. Impact of unbound fraction variations on model validation

Results from the fluctuation of the unbound fraction are illustrated in Figure 1. Bias and imprecision values were best with an unbound fraction of 70% but remained acceptable within the range of 65% and 85%. Bias decreased in value as unbound fraction increased.

4.4.2. Impact of unbound fraction variations on piperacillin CL and dosing recommendations

Individual CL estimates are summarized in Table 2. For example, for the first renal function category, a patient with a CLCr of 24.7 mL/min was selected for this evaluation. The estimated piperacillin CL for this subject decreased as unbound fraction increased, ranging from 5.1 L/h for

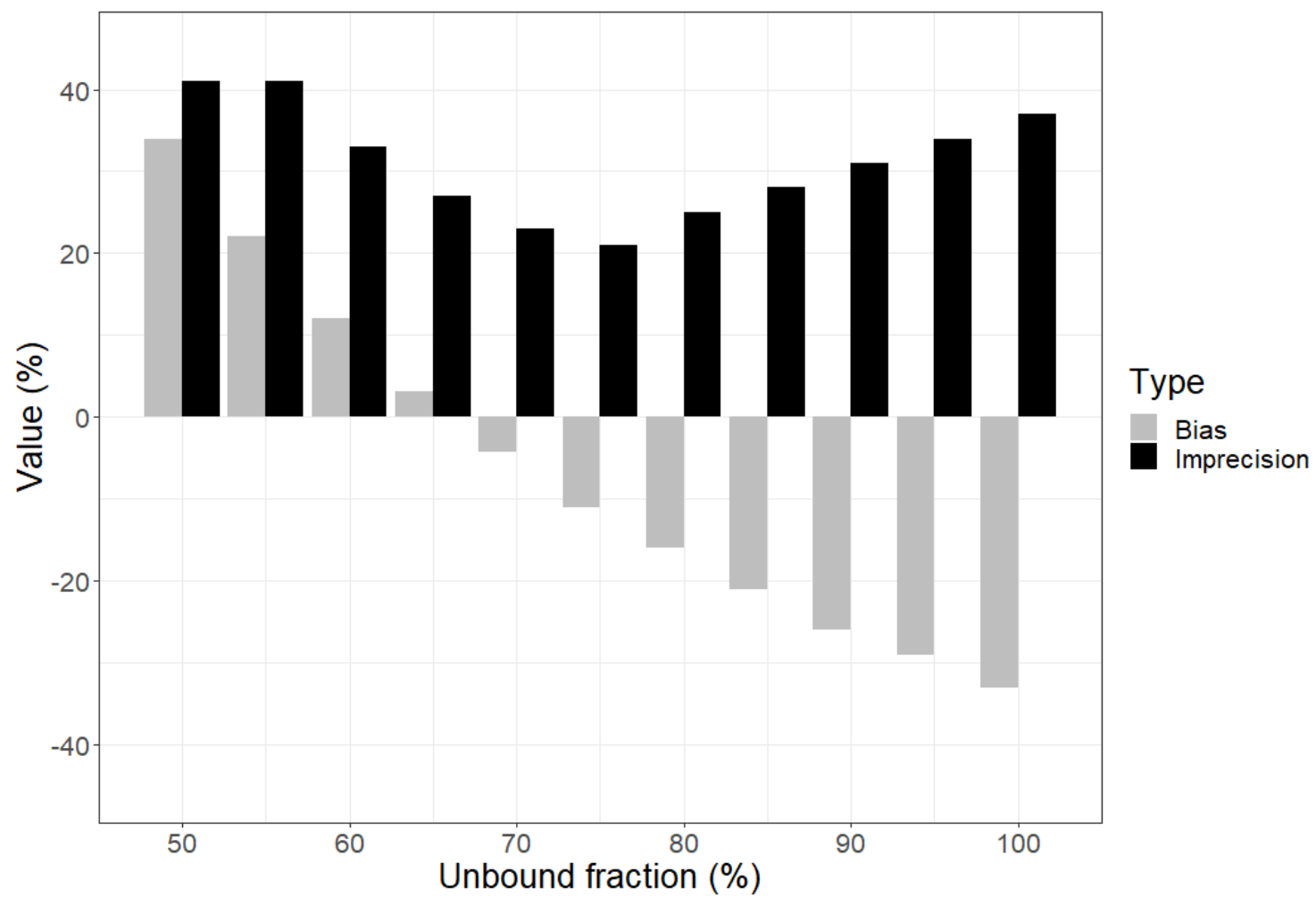


Figure 1. Bias and imprecision per unbound fraction values.

Table 2. Predicted piperacillin total clearance per individual.

Unbound fraction (%)	Creatinine clearance value (mL/min)			
	24.7	58.4	104.8	183.2
	Predicted individual clearance (L/h)			
70	5.1	21.2	12.7	25
75	4.7	20.2	11.6	23.5
80	4.4	20	10.6	22.2
85	4	19	9.9	21

an unbound fraction of 70% to 4.0 L/h for an unbound fraction of 85%. After simulating a loading dose of 4 g accompanied by a maintenance dose of 8 g, PK/PD target attainment was reached successfully, as illustrated in Figure 2. Similar results were obtained for the other three categories and are available in Table 2 and Figure 2.

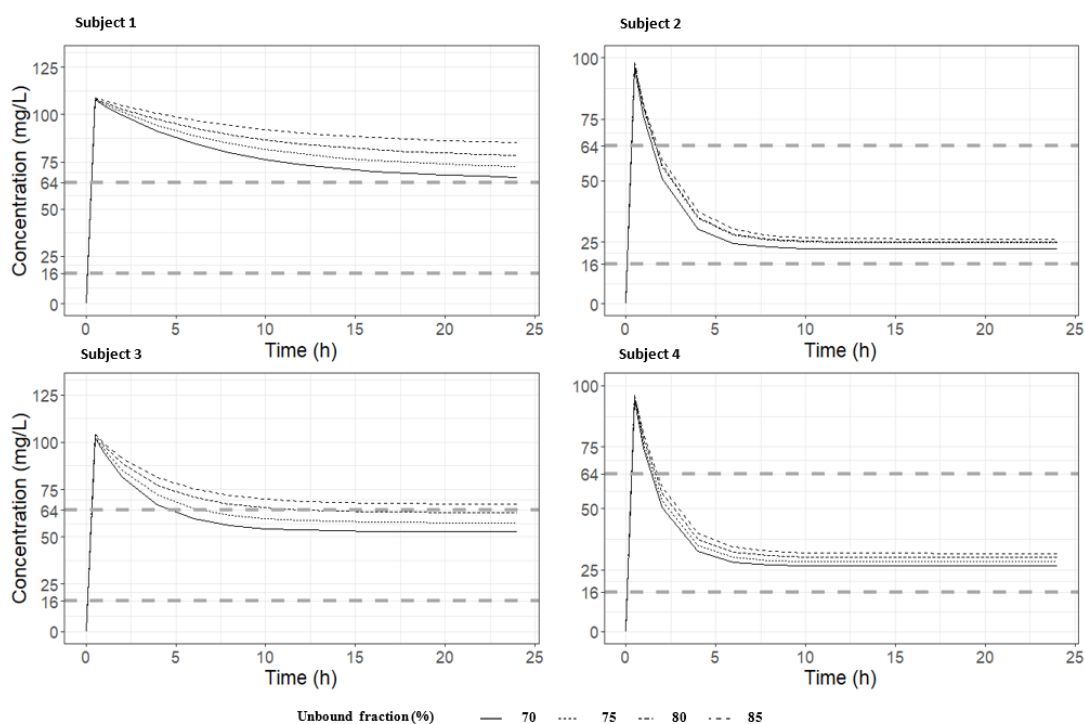


Figure 2. Concentration-time profiles of piperacillin per unbound fraction value for subject 1 (maintenance dose of 8 g), subject 2 (maintenance dose of 12 g), subject 3 (maintenance dose of 16 g), (maintenance dose of 16 g). All subjects received a loading dose of 4 g over 30 min. Dotted lines correspond to targets of 1xMIC (16 mg/L) and 4xMIC (64 mg/L).

4.5. Discussion

Variation in protein binding of antimicrobials, including piperacillin, is well documented [3]. Despite being a moderately-bound drug, as a beta-lactam, piperacillin unbound concentration can fluctuate in cases of hypoalbuminemia, therefore affecting the distribution and the excretion of renally eliminated drugs [3, 12]. This in turn may affect the probability of target attainment in critically ill patients. Roberts et al. have stated that more modeling-based research is required to determine whether dosing adjustments would be warranted for drugs that are affected by altered protein binding [4]. This study serves to evaluate this phenomenon for piperacillin.

The present analysis revealed that unbound fraction fluctuations did not significantly affect piperacillin total CL, and simulated concentration-time profiles showed no impact on target attainment, as all concentrations after 24 h (C_{24h}) were above the PK/PD target of 1xMIC of 16 mg/L. However, the profiles of the subjects with a mild renal dysfunction (subject 2) and with augmented renal clearance (ARC) (subject 4) have rather low C_{24h} . For subject 2, it is worth noting that the estimated CL was quite high compared to patients with a similar profile. This is due to the lower concentrations measured for this patient. Thus, the model adjusted piperacillin CL according to the observed concentrations to better reflect the subject's CL. As for subject 4, ARC is becoming more prevalent in ICU and is known to cause lower serum concentrations of drugs that are primarily eliminated by the kidneys, such as piperacillin [8, 21, 22]. Despite successfully achieving a target of 1xMIC, our simulations indicate that patients with ARC may not be able to reliably reach targets of 4xMIC in cases of empirical treatment, which is often the case for piperacillin. This target is often used in ICU patients in order to prevent the growth of resistant pathogens [23, 24]. Therefore, while no dosing adjustments seemed necessary in our analysis, it may be in cases where clinicians require the achievement of a more aggressive target of 4xMIC.

While we investigated the impact of unbound fraction fluctuations on a clinical level, we also evaluated the repercussions it could have on the validity of a popPK model. Indeed, after applying various unbound fractions, the model remained valid for values ranging from 65% to 85%. These values are what are mainly reported in studies that determined the unbound fraction of piperacillin in critically ill patients [11, 12, 25]. However, these same studies have also reported values going as high as 95%. Had we used a value of 95% for example, this model would not have been suitable for the external dataset. This indicates that it is important to know the unbound fraction of the

population before using a popPK model developed from unbound concentrations of piperacillin. In our case, it is possible that the external dataset had a higher unbound fraction than the value of 70%, indicating that the model may not be suitable at all for this population. This shows the precautions we must take in using theoretical factors in every analysis we perform. Nonetheless, this value offered the best combination in terms of bias and imprecision.

This study has some limitations. Firstly, this study is limited with simulated concentrations. Indeed, only total concentrations were obtained from the external validation dataset, with no knowledge of the real unbound fraction for each subject. Additionally, simulations were performed using a popPK model that only included CLCr as a covariate on CL, not unbound fraction, and CLCr may not fully portray piperacillin's total renal CL, as piperacillin is also eliminated by tubular secretion. To the best of our knowledge, no model currently available in the literature integrated unbound fraction or markers of tubular secretion as covariates on piperacillin CL, making it difficult to adequately evaluate their impact.

The present study has shown through simulations that adjustments to piperacillin dosing regimens may not be required in cases of hypoalbuminemia. As a moderately-bound molecule, altered binding may have little impact on piperacillin's PK profile. Thus, despite unbound concentration being the main parameter for target attainment, working with total concentration may suffice for therapeutic drug monitoring of piperacillin. However, considering the real unbound fraction of the dataset is necessary in the case of model evaluation, as the evaluation may be skewed if binding levels were to be assumed in the population. Indeed, it seems it would be best to only evaluate models that used unbound concentrations with external datasets that have real unbound concentrations data available. Studies with real unbound piperacillin concentrations and unbound fraction values would be warranted before reaching a conclusion.

References

1. Blot, S.I., F. Pea, and J. Lipman, *The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2014. **77**: p. 3-11.
2. Tängdén, T., et al., *The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections*. Intensive Care Medicine, 2017. **43**(7): p. 1021-1032.
3. Ulldemolins, M., et al., *The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients*. Clin Pharmacokinet, 2011. **50**(2): p. 99-110.
4. Roberts, J.A., F. Pea, and J. Lipman, *The clinical relevance of plasma protein binding changes*. Clin Pharmacokinet, 2013. **52**(1): p. 1-8.
5. Craig, W.A., *Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men*. Clinical Infectious Diseases, 1998. **26**(1): p. 1-12.
6. Abdul-Aziz, M.H., et al., *Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper*[#]. Intensive Care Medicine, 2020. **46**(6): p. 1127-1153.
7. Guilhaumou, R., et al., *Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR)*. Critical Care, 2019. **23**(1): p. 104.
8. Hayashi, Y., et al., *Pharmacokinetic evaluation of piperacillin-tazobactam*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2010. **6**(8): p. 1017-1031.
9. Roberts, D.M., et al., *A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics*. Critical Care, 2015. **19**(1): p. 84.
10. Ulldemolins, M., et al., *Piperacillin population pharmacokinetics in critically ill patients with multiple organ dysfunction syndrome receiving continuous venovenous haemodiafiltration: effect of type of dialysis membrane on dosing requirements*. J Antimicrob Chemother, 2016. **71**(6): p. 1651-9.

11. Briscoe, S.E., et al., *A method for determining the free (unbound) concentration of ten beta-lactam antibiotics in human plasma using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection*. Journal of Chromatography B, 2012. **907**: p. 178-184.
12. Colman, S., et al., *Measuring Unbound Versus Total Piperacillin Concentrations in Plasma of Critically Ill Patients: Methodological Issues and Relevance*. Ther Drug Monit, 2019. **41**(3): p. 325-330.
13. Wong, G., et al., *Protein Binding of B-Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients: Can We Successfully Predict Unbound Concentrations?* 2013. **57**(12): p. 6165-6170.
14. Al-Shaer, M.H., et al., *Meropenem, Cefepime, and Piperacillin Protein Binding in Patient Samples*. Ther Drug Monit, 2020. **42**(1): p. 129-132.
15. Al-Shaer, M.H., et al., *Meropenem, Cefepime, and Piperacillin Protein Binding in Patient Samples*. 2020. **42**(1): p. 129-132.
16. Colman, S., et al., *Measuring Unbound Versus Total Piperacillin Concentrations in Plasma of Critically Ill Patients: Methodological Issues and Relevance*. 2019. **41**(3): p. 325-330.
17. Kastrup, V., et al., *Population Pharmacokinetics of Piperacillin following Continuous Infusion in Critically Ill Patients and Impact of Renal Function on Target Attainment*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2020. **64**(7): p. e02556-19.
18. Guang, W., M. Baraldo, and M. Furlanut, *Calculating percentage prediction error: A user's note*. Pharmacological Research, 1995. **32**(4): p. 241-248.
19. Varvel, J.R., D.L. Donoho, and S.L. Shafer, *Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps*. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1992. **20**(1): p. 63-94.
20. Chen, I.H. and D.P. Nicolau, *Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing*. Antibiotics (Basel, Switzerland), 2020. **9**(7): p. 393.
21. El-Haffaf, I., J.-A. Caissy, and A. Marsot, *Piperacillin-Tazobactam in Intensive Care Units: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses*. Clinical Pharmacokinetics, 2021. **60**(7): p. 855-875.

22. Felton, T.W., et al., *Impact of Bolus dosing versus continuous infusion of Piperacillin and Tazobactam on the development of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 2013. **57**(12): p. 5811-9.
23. Sumi, C.D., et al., *What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review*. Clin Pharmacokinet, 2019. **58**(11): p. 1407-1443.
24. Asín-Prieto, E., et al., *Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2013. **69**(1): p. 180-189.

Chapitre 5. Discussion

L'optimisation de l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam au moyen de la modélisation PK devient de plus en plus intéressant pour les cliniciens, prouvé par les nombreux modèles récemment publiés dans la dernière décennie qui tentent de décrire la IIV observée en USI. En effet, les nombreux changements pathophysiologiques observées chez les patients en USI augmentent les risques d'échecs thérapeutiques ou de toxicité, ce qui peut augmenter les risques de morbidité, de mortalité et d'émergence de résistances. En effet, une étude a montré que près de 60% des pathogènes isolés dans les USI au niveau mondial étaient susceptibles à la pipéracilline-tazobactam, révélant une couverture de moins en moins assurée pour cet antibiotique de première ligne contre les infections en USI [53]. Ainsi, pour préserver son efficacité, la modélisation PK offre un outil qui permet de sélectionner la bonne dose à administrer au bon patient et au bon moment, dans le but d'améliorer les soins pharmaceutiques [66, 67].

Le but principal de ce projet de maîtrise était d'optimiser l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam en USI grâce à la modélisation PK. Ainsi, pour accomplir cette mission, ma maîtrise a été séparée en différentes étapes, correspondant chacune à des objectifs de mon mémoire de maîtrise. La première étape, correspondant au Chapitre 2 de ce mémoire, était de documenter la variabilité PK de la pipéracilline-tazobactam observée chez les patients admis en USI, en effectuant une revue de la littérature des études popPK. La seconde étape, soit le Chapitre 3, consistait à réaliser une évaluation externe des modèles identifiés à l'étape précédente afin de déterminer si un modèle déjà publié était suffisamment fiable pour être utilisé au sein d'une USI d'un hôpital français à des fins d'optimisation de la prise en charge des patients recevant la pipéracilline-tazobactam. Finalement, la troisième étape était d'évaluer l'impact d'une variation de la fraction libre de la pipéracilline-tazobactam sur la performance prédictive d'un modèle ainsi que les répercussions d'une telle fluctuation sur la clairance de pipéracilline-tazobactam, dont les résultats sont présentés dans le Chapitre 4. Ces trois objectifs ont su répondre adéquatement à l'hypothèse de recherche de départ de mon projet de maîtrise. En effet, l'objectif #1 a révélé une variabilité importante du profil PK de la pipéracilline-tazobactam en USI. L'objectif #2 a permis de montrer qu'il y a une forte variabilité quant à la performance prédictive des modèles popPK évalués à partir d'une base de données indépendante. Puis l'objectif #3 a permis de représenter un problème observé en USI au moyen de la modélisation, avec une approche plus méthodologique, et de faire ressortir les

différents scénarios possibles en cas d'hypoalbuminémie pour illustrer aux cliniciens l'ampleur de l'impact d'une variation de la fraction libre sur les doses à administrer. Ainsi, ces trois étapes ont permis non seulement de mettre à jour l'état des connaissances sur la pipéracilline-tazobactam et sur son utilisation en USI, mais aussi d'émettre des recommandations de doses optimisées pour faciliter l'atteinte des cibles thérapeutiques au moyen de simulations.

Prenons le temps de rappeler plus en détails les résultats et les conclusions de chaque chapitre. Le Chapitre 2 a permis de documenter une variabilité significative quant aux paramètres PK rapportés par les articles inclus dans ma revue de littérature. En effet, la CL et le V_d de la pipéracilline variaient de 3.12 à 19.9 L/h et de 11.2 à 41.2 L, respectivement. Pour le tazobactam, la CL variait de 5.1 à 6.8 L/h et le V_d variait de 17.5 à 76.1 L. Cette grande variabilité des paramètres PK reflète l'hétérogénéité des profils PK des patients que rencontrent les cliniciens au quotidien en USI. En effet, les populations étaient assez différentes d'une étude à l'autre. Certains patients pouvaient être sous thérapie de remplacement rénal en raison de l'importante réduction de leur fonction rénale, tandis que d'autres présentaient une clairance rénale augmentée. Cette augmentation de la fonction rénale serait en partie causée par l'état septique des patients inclus dans ces deux études, qui augmenterait la perfusion rénale pour augmenter son activité [24]. Concernant la variabilité observée pour le V_d de la pipéracilline-tazobactam, cette variation est surtout expliquée par les nombreuses interventions effectuées auprès d'un patient en USI. En effet, l'administration de solutions d'hydratation ainsi que l'utilisation de supports respiratoires mécaniques engendrent souvent une augmentation considérable du V_d des molécules hydrophiles comme la pipéracilline. Ces variations de la CL et du V_d de la pipéracilline affectent directement la probabilité d'atteindre les cibles thérapeutiques. En effet, d'une part, la concentration plasmatique de la pipéracilline chez les patients ayant une clairance augmentée risque de ne pas persister à des valeurs au-delà de la CMI suffisamment longtemps pour éradiquer le pathogène ciblé ou pour éviter la sélection de bactéries résistantes durant leur séjour à l'USI [42, 64]. D'autre part, les patients en insuffisance rénale risquent d'avoir des concentrations supra-thérapeutiques en raison d'une accumulation de la pipéracilline qui pourraient engendrer des signes de toxicité, notamment de type neurologique [93]. Ainsi, il devient de plus en plus important pour les cliniciens de personnaliser l'antibiothérapie des patients en USI afin d'optimiser leur prise en charge. Plusieurs sociétés recommandent l'utilisation du suivi thérapeutique pour les BL comme la pipéracilline-tazobactam en raison de la grande variabilité de réponse au traitement par les patients en USI [66, 67]. En mesurant les concentrations

de la pipéracilline-tazobactam régulièrement, il est plus facile pour le clinicien d'ajuster au besoin la dose pour demeurer dans la fenêtre thérapeutique désirée. Également, le mode d'administration des BL devient un sujet de discussion de plus en plus important. En effet, bien que plusieurs études montrent qu'une administration en continu ou en prolongée faciliterait l'atteinte des cibles thérapeutiques, certaines études montrent qu'elles n'aident cependant pas à diminuer le taux de mortalité, ou qu'elles ne seraient bénéfiques que pour certaines sous-catégories de patients [71, 72].

Le Chapitre 3 montre les avantages d'utiliser un modèle popPK déjà développé à des fins de recommandations de doses optimisées pour la pipéracilline. En effet, l'évaluation des modèles à l'aide d'une base de données externe a permis de montrer la transférabilité des modèles d'une unité à une autre. Cette évaluation a été effectuée à partir de données d'un hôpital français qui administre la pipéracilline-tazobactam en continu plutôt qu'en intermittence, ce qui est le standard dans les milieux hospitaliers canadiens. Parmi les six modèles évalués, deux répondaient aux critères d'acceptabilité établies [33, 34]. Le meilleur modèle a été retenu pour effectuer des simulations de régimes posologiques, soit celui développé par Kjastrup et al. [34]. L'avantage de ce modèle était l'utilisation de la CLCr, calculée à partir de l'équation de Cockcroft-Gault (CG), comme covariable sur la CL de la pipéracilline. En effet, comme la pipéracilline est principalement éliminée par les reins, il est attendu que la CLCr joue un rôle important pour décrire la CL de cet antibiotique [94]. Bien que l'utilisation de l'équation de CG ne soit pas optimale pour décrire la fonction rénale des patients en USI, cette équation demeure la plus souvent utilisée en clinique [95, 96]. Grâce à cette covariable, il a été possible d'effectuer des simulations de doses en tenant compte de la fonction rénale des patients pour mieux guider les cliniciens dans leurs décisions d'ajustement posologique. Ainsi, grâce à ces simulations, il a été possible d'identifier la meilleure dose pour des patients avec différentes fonctions rénales dans le but d'atteindre plus facilement les cibles thérapeutiques tout en diminuant les risques de toxicité. En effectuant une série de simulations pour différents profils, il a été possible de développer un nomogramme afin de guider les cliniciens dans leurs choix de doses initiales. En effet, le nomogramme du Chapitre 3 offre un moyen rapide aux cliniciens en USI de savoir quelle dose serait nécessaire pour atteindre les différentes cibles PK/PD désirées chez un patient. Comme l'initiation d'une antibiothérapie adéquate est essentielle en cas d'infections sévères ou en cas de sepsis, le choix de la meilleure dose initiale à administrer est tout aussi primordial, rendant le nomogramme de dose initiale très intéressant pour les cliniciens [43-

46, 97]. Toutefois, le présent nomogramme ne peut être utilisé dans tous les USI, principalement à cause du fait que nous ne possédions pas d'informations reliées à la sévérité de la maladie du patient dans notre base de données. En effet, les scores de sévérité, tels que l'APACHE II ou le score SOFA, permettent de représenter l'état des patients inclus dans les études, pour mieux classer et comparer les populations des différentes études. Il aurait été donc préférable d'avoir mené une étude où le score de sévérité pouvait être collecté. Ainsi, la principale limite de cette étude était la nature rétrospective de l'étude, rendant le contrôle sur l'information collectée et sur la qualité de sa collecte difficile. Pour cette raison, le nomogramme élaboré serait utilisable pour des USI avec des caractéristiques similaires à celle étudiée, mais il n'est pas possible de définir la population cible exacte qui pourrait en bénéficier. C'est pourquoi il faudrait d'abord le valider au moyen d'une étude clinique afin de vérifier s'il montre un réel bénéfice aux patients. En résumé, ce chapitre a pu montrer l'avantage d'utiliser un modèle déjà disponible dans la littérature plutôt que d'en développer un nouveau. Ainsi, grâce à ce modèle validé pour l'USI de l'hôpital de la Timone, en France, il est possible d'intégrer ce modèle ainsi que le nomogramme obtenu dans leur service à des fins d'optimisation de l'utilisation de la piperacilline.

Finalement, le Chapitre 4 a montré l'importance de tenir compte de la fraction libre de la piperacilline lors de l'évaluation des modèles popPK. En effet, il arrive souvent, lors des analyses, qu'une valeur théorique de la fraction libre de 70% soit appliquée à la concentration totale pour retrouver la concentration libre de la piperacilline. Cette nouvelle concentration obtenue est importante pour le clinicien afin de juger si le traitement est adéquat ou s'il est nécessaire d'ajuster la posologie. Cependant, en USI, cette fraction libre peut varier considérablement d'un patient à l'autre et elle peut être plus élevée que la normale en raison de l'hypoalbuminémie [24, 90-92]. Comme la piperacilline est surtout liée à l'albumine, une baisse en albumine cause inévitablement une augmentation de la fraction libre du médicament, et donc, engendre une augmentation de la concentration libre. Bien que cette augmentation puisse être de courte durée, elle peut demeurer significative pour les premières heures de la thérapie, ce qui peut grandement nuire au rétablissement du patient. En effet, dans les cas de sepsis, il est important d'atteindre les concentrations cibles le plus rapidement possible, de préférence dans les 24 premières heures [43, 98]. L'application d'un facteur théorique pourrait ne pas être adéquat dans certaines situations, ce qui a mené à ce type d'évaluation comme dernier projet de ma maîtrise. Ce chapitre a entre autres pu montrer que le modèle évalué, soit celui de Kastrup et al., serait valide pour des fractions libres

allant de 65 à 85% [34]. Ces résultats ont montré qu'un modèle popPK peut ne pas être adéquat pour des groupes de patients ayant une fraction libre extrême, qui, dans notre cas, correspond à une valeur supérieure à 85%, et qu'il est donc important de connaître la valeur vraie de fraction libre au sein de la population étudiée. Puisqu'un changement de la fraction libre peut affecter l'élimination des molécules qui empruntent la voie rénale, comme la pipéracilline, il était intéressant d'évaluer l'impact de cette fluctuation sur la CL de la pipéracilline [24]. Cependant, les simulations ont montré qu'il n'y avait pas d'impact significatif sur l'élimination du médicament, ne requérant donc aucun ajustement de doses. En revanche, le sujet 2, ayant une CLCr de 58,4 mL/min, a montré un profil d'élimination nettement plus grand que ce qui était attendu pour des patients avec une fonction rénale similaire. En effet, le modèle a estimé une CL totale de la pipéracilline aux alentours de 20 L/h, presque autant que le sujet 4 qui était en clairance rénale augmentée. Cette valeur élevée est causée par les faibles concentrations obtenues lors du suivi thérapeutique. Ainsi, lorsque le modèle a estimé le paramètre de CL pour ce sujet, un ajustement a été effectué pour tenir compte de la CLCr du sujet, mais aussi de cette faible concentration pour estimer une CL élevée. Ce sujet reflète assez bien la réalité des soins intensifs, où un patient peut facilement se démarquer du profil standard. La limite principale de cette étude est que, malgré l'inclusion de la covariable de la CLCr sur la CL de la pipéracilline permettant de mieux évaluer les changements au niveau de l'élimination rénale, le modèle n'était pas le plus approprié pour effectuer ce type d'évaluation. En effet, un modèle avec la fraction libre comme covariable aurait été idéal pour mener cette évaluation, or, aucun modèle n'a réussi à intégrer cette covariable. Également, il est important de rappeler que la pipéracilline n'est pas uniquement éliminée par filtration glomérulaire, mais aussi par voie active à l'aide de la sécrétion tubulaire. Cette voie active n'est pas sujette aux changements au niveau de la fraction libre du médicament. Ainsi, il n'est pas adéquat de caractériser la CL rénale de la pipéracilline uniquement avec un marqueur de la filtration glomérulaire, qui est calculée à l'aide de l'équation de CG dans la grande majorité des cas. Il serait donc intéressant d'identifier des marqueurs de la sécrétion tubulaire en plus des marqueurs de la filtration glomérulaire pour apporter une plus grande précision dans la caractérisation de la CL rénale de la pipéracilline, dans le but d'émettre des recommandations de doses reflétant le plus possible la réalité. Cependant, cette approche est limitée par le fait que les marqueurs de sécrétion tubulaire sont rarement disponibles en routine clinique, expliquant l'utilisation abondante de marqueurs de la filtration glomérulaire dans les études.

Les travaux de ce projet de maîtrise ont pu faire ressortir plusieurs problématiques liées à l'antibiothérapie en USI. L'atteinte des cibles thérapeutiques demeure un enjeu important pour les cliniciens. C'est pourquoi plusieurs études tentent d'évaluer la pertinence de l'utilisation de programmes de suivi thérapeutique et de la modélisation popPK pour faciliter l'atteinte des cibles thérapeutiques. En effet, une étude très récente a montré que l'utilisation du suivi thérapeutique pour la pipéracilline-tazobactam ne diminuait pas le score SOFA moyen des patients en USI, qui était l'issue clinique primaire. Ceci remet en question les recommandations actuelles de certaines sociétés, qui suggèrent l'utilisation du suivi thérapeutique pour les BL comme la pipéracilline-tazobactam [66, 67, 99]. Cela dit, cette étude employait un mode d'administration en continu de la pipéracilline-tazobactam, ce qui peut mener à l'hypothèse que le suivi thérapeutique pourrait plutôt être bénéfique pour une administration intermittente. Cette hypothèse demeure à être vérifiée. En parallèle, une autre étude en 2019 a aussi révélé que seulement 37% des patients atteignaient les concentrations cibles de la pipéracilline-tazobactam lorsqu'elle était administrée de manière empirique et en perfusion continue [100]. Ainsi, malgré les modifications apportées aux pratiques cliniques pour optimiser les réponses au traitement, cet objectif d'optimisation semble toujours difficile à atteindre, car il est difficile de savoir quel patient pourrait en bénéficier. Une limite des études et des résultats présentés dans ce mémoire est le fait que nous n'arrivons pas à modéliser précisément les changements pathophysiologiques des patients en USI et en quoi ces changements peuvent altérer la PK de la pipéracilline-tazobactam. En effet, dans notre cas à nous, un modèle popPK n'utilise que les concentrations plasmatiques du principe actif en intégrant une ou deux covariables dans le modèle pour tenter d'associer un paramètre PK à une caractéristique biologique du patient qui reçoit le médicament. Or, cette approche ne permet pas de considérer les changements de la fonction des différents organes impliqués dans le devenir de la molécule, contrairement à ce qu'offre une approche de modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK de l'anglais *physiologically based pharmacokinetic modeling*) [101]. Cette approche offre la possibilité de modéliser les différents organes impliqués dans la cinétique du médicament en tenant compte des caractéristiques de chaque sujet (par exemple, s'il a une atteinte au foie, aux reins, etc.), plutôt que de devoir restreindre le corps humain en un ou deux compartiments homogènes. Ainsi, nous obtenons une description physiologique plus précise de la PK du médicament, nous permettant de mieux individualiser les thérapies. Cela dit, la PBPK n'est pas encore très utilisée en clinique, car son bénéfice n'est pas encore clairement démontré [102].

Ainsi, en combinant les caractéristiques du patient, de la maladie et du médicament, il serait intéressant d'évaluer si l'utilisation de la PBPK permet de répondre à cet objectif d'optimisation de l'antibiothérapie en USI avec plus de fiabilité que les méthodes actuellement mises en place en milieu hospitalier.

Chapitre 6. Conclusion

Ce projet de maîtrise a permis de mettre à jour les connaissances reliées à la pipéracilline-tazobactam pour optimiser son utilisation en USI. Cependant, en raison de la grande variabilité des paramètres PK, l'administration de doses efficaces de la pipéracilline-tazobactam demeure un enjeu important pour les cliniciens. Les travaux de ce mémoire ont montré l'avantage d'utiliser des techniques de modélisations et de simulations pour offrir un nomogramme aux cliniciens pour améliorer la pharmacothérapie en milieu hospitalier. Ce nomogramme devrait tout d'abord être validé dans un contexte clinique pour vérifier sa pertinence et les bénéfices qu'il apporterait quant à l'amélioration de l'atteinte des cibles thérapeutiques et à la réduction de la mortalité. Les travaux présentés dans ce mémoire permettront de faire progresser le Canada dans le domaine de la modélisation PK en milieu hospitalier dans le but d'apporter une pharmacothérapie de précision et pour améliorer l'antibiothérapie en USI. En effet, grâce à ce projet, j'ai pu en apprendre énormément sur le rôle de la modélisation popPK et du suivi thérapeutique dans l'amélioration de l'antibiothérapie en USI, mais ces sphères de la pharmacologie clinique sont peu utilisées dans les centres de soins de santé au Canada. Il serait pertinent d'appliquer ce que j'ai accompli durant ma maîtrise dans un premier centre hospitalier au Canada pour vérifier l'utilité et la facilité de l'implantation de ces outils d'optimisation des soins pharmaceutiques. Comme mentionné au début de ce mémoire, il était prévu d'instaurer un programme de suivi thérapeutique des antibiotiques en USI afin d'améliorer la prise en charge des patients. Une étude prospective est en cours présentement à l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et je participe activement à son bon déroulement. Une technique de bioanalyse a été développée et validée au laboratoire dans le but de mesurer les concentrations des patients inclus dans l'étude, pour ensuite mener des analyses PK à l'aide des modèles popPK disponibles dans la littérature. De plus, la technique de bioanalyse a été développée pour permettre la quantification des concentrations totales et libres des antibiotiques afin de répondre à la problématique soulevée dans le chapitre 4. Ainsi, il sera possible d'offrir des outils d'adaptation posologique aux cliniciens dans ce centre, pour ensuite élargir notre recherche vers d'autres centres pour optimiser les soins pharmaceutiques en milieu hospitalier au Canada.

Références bibliographiques

1. Kress, J.P. and J.B. Hall, *Approach to the Patient with Critical Illness*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e, J.L. Jameson, et al., Editors. 2018, McGraw-Hill Education: New York, NY.
2. Radtke, A., et al., *Is 'gut feeling' by medical staff better than validated scores in estimation of mortality in a medical intensive care unit? - The prospective FEELING-ON-ICU study*. J Crit Care, 2017. **41**: p. 204-208.
3. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
4. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
5. World Health Organization. *The top 10 causes of death*. 2020; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
6. Vincent, J.-L., et al., *Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017*. JAMA, 2020. **323**(15): p. 1478-1487.
7. Gonçalves-Pereira, J., et al., *Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: the INFAUCI study*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20**(12): p. 1308-15.
8. Sakr, Y., et al., *Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit*. Open Forum Infectious Diseases, 2018. **5**(12).
9. Diggle, S.P. and M. Whiteley, *Microbe Profile: Pseudomonas aeruginosa: opportunistic pathogen and lab rat*. Microbiology (Reading, England), 2020. **166**(1): p. 30-33.
10. Jurado-Martín, I., M. Sainz-Mejías, and S. McClean, *Pseudomonas aeruginosa: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors*. International journal of molecular sciences, 2021. **22**(6): p. 3128.
11. Riedel, S., et al., *Immunology*, in *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*, 28e. 2019, McGraw-Hill Education: New York, NY.

12. Fiske, C.T. and K.C. Bloch, *Infectious Diseases*, in *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*, 8e, G.D. Hammer and S.J. McPhee, Editors. 2019, McGraw-Hill Education: New York, NY.
13. Medzhitov, R., *Recognition of microorganisms and activation of the immune response*. Nature, 2007. **449**(7164): p. 819-826.
14. Ryan, K.J., *Immune Response to Infection*, in *Sherris Medical Microbiology*, 7e. 2017, McGraw-Hill Education: New York, NY.
15. Silva, M.T., *Classical labeling of bacterial pathogens according to their lifestyle in the host: inconsistencies and alternatives*. Front Microbiol, 2012. **3**: p. 71.
16. Gyawali, B., K. Ramakrishna, and A.S. Dhamoon, *Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management*. SAGE open medicine, 2019. **7**: p. 2050312119835043-2050312119835043.
17. Bone, R.C., et al., *Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-1655.
18. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016. **315**(8): p. 801-810.
19. Seymour, C.W. and D.C. Angus, *Sepsis and Septic Shock*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e, J.L. Jameson, et al., Editors. 2018, McGraw-Hill Education: New York, NY.
20. Rudd, K.E., et al., *Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study*. The Lancet, 2020. **395**(10219): p. 200-211.
21. Alobaidi, R., et al., *Sepsis-associated acute kidney injury*. Semin Nephrol, 2015. **35**(1): p. 2-11.
22. Yan, J., S. Li, and S. Li, *The role of the liver in sepsis*. International reviews of immunology, 2014. **33**(6): p. 498-510.
23. Wang, D., Y. Yin, and Y. Yao, *Advances in sepsis-associated liver dysfunction*. Burns & trauma, 2014. **2**(3): p. 97-105.
24. Blot, S.I., F. Pea, and J. Lipman, *The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2014. **77**: p. 3-11.

25. Asín-Prieto, E., et al., *Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(1): p. 180-9.
26. Bue, M., et al., *Population pharmacokinetics of piperacillin in plasma and subcutaneous tissue in patients on continuous renal replacement therapy*. Int J Infect Dis, 2020. **92**: p. 133-140.
27. Roberts, D.M., et al., *A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics*. Critical Care, 2015. **19**(1): p. 84.
28. Tamme, K., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam during high volume haemodiafiltration in patients with septic shock*. 2016. **60**(2): p. 230-240.
29. Ulldemolins, M., et al., *Piperacillin population pharmacokinetics in critically ill patients with multiple organ dysfunction syndrome receiving continuous venovenous haemodiafiltration: effect of type of dialysis membrane on dosing requirements*. J Antimicrob Chemother, 2016. **71**(6): p. 1651-9.
30. Öbrink-Hansen, K., et al., *Population pharmacokinetics of piperacillin in the early phase of septic shock: does standard dosing result in therapeutic plasma concentrations?* Antimicrob Agents Chemother, 2015. **59**(11): p. 7018-26.
31. Roberts, J.A., et al., *First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2010. **35**(2): p. 156-163.
32. Sukarnjanaset, W., S. Jaruratanasirikul, and T. Wattanavijitkul, *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in critically ill patients during the early phase of sepsis*. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 2019. **46**(3): p. 251-261.
33. Udy, A.A., et al., *Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance?* Crit Care, 2015. **19**(1): p. 28.

34. Klastруп, V., et al., *Population Pharmacokinetics of Piperacillin following Continuous Infusion in Critically Ill Patients and Impact of Renal Function on Target Attainment*. Antimicrob Agents Chemother, 2020. **64**(7).
35. Smith, B.S., et al., *Introduction to Drug Pharmacokinetics in the Critically Ill Patient*. Chest, 2012. **141**(5): p. 1327-1336.
36. Tansley, D.G. and D.R. Hall, *Pharmacokinetic considerations for drugs administered in the critically ill*. 2015. **76**(2): p. 89-94.
37. Sun, H. and H. Zhao, *Physiologic Drug Distribution and Protein Binding*, in *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 7e*, L. Shargel and A.B.C. Yu, Editors. 2016, McGraw-Hill Education: New York, NY.
38. Ulldemolins, M., et al., *The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients*. Clin Pharmacokinet, 2011. **50**(2): p. 99-110.
39. Roberts, J.A., F. Pea, and J. Lipman, *The clinical relevance of plasma protein binding changes*. Clin Pharmacokinet, 2013. **52**(1): p. 1-8.
40. Schmidt, S., D. Gonzalez, and H. Derendorf, *Significance of Protein Binding in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010. **99**(3): p. 1107-1122.
41. El-Haffaf, I., J.-A. Caissy, and A. Marsot, *Piperacillin-Tazobactam in Intensive Care Units: A Review of Population Pharmacokinetic Analyses*. Clinical Pharmacokinetics, 2021. **60**(7): p. 855-875.
42. Chen, I.H. and D.P. Nicolau, *Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing*. Antibiotics (Basel, Switzerland), 2020. **9**(7): p. 393.
43. MacArthur, R.D., et al., *Adequacy of Early Empiric Antibiotic Treatment and Survival in Severe Sepsis: Experience from the MONARCS Trial*. Clinical Infectious Diseases, 2004. **38**(2): p. 284-288.
44. Richter, D.C., et al., *Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience*. Infection, 2019. **47**(6): p. 1001-1011.

45. Roberts, J.A., et al., *DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?* Clinical Infectious Diseases, 2014. **58**(8): p. 1072-1083.
46. Bloos, F., et al., *Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial.* Intensive Care Medicine, 2017. **43**(11): p. 1602-1612.
47. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial consumption in the EU/EEA, annual epidemiological report for 2018.* 2019; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2018>.
48. Fortin, É., et al., *Measurement of antimicrobial resistance in the respiratory microbiota and antimicrobial use in nine intensive care units, using different definitions and indicators.* 2016. **1**(2): p. 12-22.
49. World Health Organization. *WHO report on surveillance of antibiotic consumption.* 2019; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption>.
50. Hooper, D.C., *Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e*, J.L. Jameson, et al., Editors. 2018, McGraw-Hill Education: New York, NY.
51. Drawz, S.M. and R.A. Bonomo, *Three decades of beta-lactamase inhibitors.* Clinical microbiology reviews, 2010. **23**(1): p. 160-201.
52. Zapun, A., C. Contreras-Martel, and T. Vernet, *Penicillin-binding proteins and β -lactam resistance.* FEMS Microbiology Reviews, 2008. **32**(2): p. 361-385.
53. Moise, P.A., et al., *Collective assessment of antimicrobial susceptibility among the most common Gram-negative respiratory pathogens driving therapy in the ICU.* JAC-Antimicrobial Resistance, 2021. **3**(1).
54. Savage, R.D., et al., *Pathogens and antimicrobial susceptibility profiles in critically ill patients with bloodstream infections: a descriptive study.* 2016. **4**(4): p. E569-E577.
55. Hayashi, Y., et al., *Pharmacokinetic evaluation of piperacillin-tazobactam.* Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2010. **6**(8): p. 1017-1031.

56. Thomas, Z., et al., *A Multicenter Evaluation of Prolonged Empiric Antibiotic Therapy in Adult ICUs in the United States**. 2015. **43**(12): p. 2527-2534.
57. MacDougall, C., *Penicillins, Cephalosporins, and Other β -Lactam Antibiotics*, in *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e*, L.L. Brunton, R. Hilal-Dandan, and B.C. Knollmann, Editors. 2017, McGraw-Hill Education: New York, NY.
58. Landersdorfer, C.B., et al., *Population Pharmacokinetics of Piperacillin at Two Dose Levels: Influence of Nonlinear Pharmacokinetics on the Pharmacodynamic Profile*. 2012. **56**(11): p. 5715-5723.
59. Sörgel, F. and M. Kinzig, *Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam*. *Intensive Care Medicine*, 1994. **20 Suppl 3**: p. S14-20.
60. Yang, S., et al., *Piperacillin enhances the inhibitory effect of tazobactam on β -lactamase through inhibition of organic anion transporter 1/3 in rats*. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019. **14**(6): p. 677-686.
61. Quinton, M.-C., et al., *Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017. **61**(9): p. e00654-17.
62. Watkins, R.R. and S. Deresinski, *Increasing Evidence of the Nephrotoxicity of Piperacillin/Tazobactam and Vancomycin Combination Therapy—What Is the Clinician to Do?* *Clinical Infectious Diseases*, 2017. **65**(12): p. 2137-2143.
63. Blair, M., et al., *Nephrotoxicity from Vancomycin Combined with Piperacillin-Tazobactam: A Comprehensive Review*. *American Journal of Nephrology*, 2021. **52**(2): p. 85-97.
64. Craig, W.A., *Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men*. *Clinical Infectious Diseases*, 1998. **26**(1): p. 1-12.
65. Ambrose, P.G., et al., *Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore*. *Clin Infect Dis*, 2007. **44**(1): p. 79-86.
66. Abdul-Aziz, M.H., et al., *Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#*. *Intensive Care Medicine*, 2020. **46**(6): p. 1127-1153.
67. Guilhaumou, R., et al., *Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the*

- French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR). Critical Care*, 2019. **23**(1): p. 104.
68. Felton, T.W., et al., *Impact of Bolus dosing versus continuous infusion of Piperacillin and Tazobactam on the development of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013. **57**(12): p. 5811-9.
 69. Sumi, C.D., et al., *What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review*. *Clin Pharmacokinet*, 2019. **58**(11): p. 1407-1443.
 70. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Piperacillin-tazobactam: Rationale for EUCAST clinical breakpoints*. 2010 [cited 2022 April 20th]; Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Piperacillin-tazobactam_rationale_Nov2010_v_1.0.pdf.
 71. Abdul-Aziz, M.H., et al., *Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis*. *Intensive Care Med*, 2016. **42**(10): p. 1535-1545.
 72. Dulhunty, J.M., et al., *A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis*. 2015. **192**(11): p. 1298-1305.
 73. Whiteley, W.J.D. and J.G. Hardman, *Pharmacokinetic analysis*. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2017. **18**(9): p. 455-457.
 74. Bonate, P.L., *The Art of Modeling*, in *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. 2011, Springer US: Boston, MA. p. 1-60.
 75. Owen, J.S. and J. Fiedler-Kelly, *Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models*. 2014, Wiley: Hoboken, New Jersey.
 76. Ette, E.I. and P.J. Williams, *Population Pharmacokinetics I: Background, Concepts, and Models*. 2004. **38**(10): p. 1702-1706.
 77. Shargel, L. and A.B.C. Yu, *Introduction to Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, in *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 7e, L. Shargel and A.B.C. Yu, Editors. 2016, McGraw-Hill Education: New York, NY.

78. Yue, C.S. and M.P. Ducharme, *Empirical Models, Mechanistic Models, Statistical Moments, and Noncompartmental Analysis*, in *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 7e*, L. Shargel and A.B.C. Yu, Editors. 2016, McGraw-Hill Education: New York, NY.
79. Cheng, Y., et al., *Can Population Pharmacokinetics of Antibiotics be Extrapolated? Implications of External Evaluations*. *Clinical Pharmacokinetics*, 2021. **60**(1): p. 53-68.
80. US Food and Drug Administration. *Population pharmacokinetics: guidance for industry*. 2022 February 15, 2022].
81. European Medicines Agency. *Reporting the results of population pharmacokinetic analyses*. 2008 February 15, 2022]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses_en.pdf.
82. Bonate, P.L., *A Brief Introduction to Monte Carlo Simulation*. *Clinical Pharmacokinetics*, 2001. **40**(1): p. 15-22.
83. Bergstrand, M., et al., *Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models*. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 2011. **13**(2): p. 143-51.
84. Comets, E., K. Brendel, and F. Mentré, *Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: The npde add-on package for R*. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2008. **90**(2): p. 154-166.
85. Sheiner, L.B. and S.L. Beal, *Some suggestions for measuring predictive performance*. *J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1981. **9**(4): p. 503-12.
86. Varvel, J.R., D.L. Donoho, and S.L. Shafer, *Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps*. *J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1992. **20**(1): p. 63-94.
87. Miyabe-Nishiwaki, T., et al., *Evaluation of the predictive performance of a pharmacokinetic model for propofol in Japanese macaques (Macaca fuscata fuscata)*. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2013. **36**(2): p. 169-173.
88. de Velde, F., et al., *Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives*. *Pharmacological Research*, 2018. **134**: p. 280-288.

89. Al-Shaer, M.H., et al., *Meropenem, Cefepime, and Piperacillin Protein Binding in Patient Samples*. Therapeutic Drug Monitoring, 2020. **42**(1): p. 129-132.
90. Briscoe, S.E., et al., *A method for determining the free (unbound) concentration of ten beta-lactam antibiotics in human plasma using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection*. Journal of Chromatography B, 2012. **907**: p. 178-184.
91. Colman, S., et al., *Measuring Unbound Versus Total Piperacillin Concentrations in Plasma of Critically Ill Patients: Methodological Issues and Relevance*. Therapeutic Drug Monitoring, 2019. **41**(3): p. 325-330.
92. Wong, G., et al., *Protein Binding of B-Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients: Can We Successfully Predict Unbound Concentrations?* 2013. **57**(12): p. 6165-6170.
93. Quinton, M.-C., et al., *Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2017. **61**(9): p. e00654-17.
94. De Schepper, P.J., et al., *Comparative pharmacokinetics of piperacillin in normals and in patients with renal failure*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1982. **9**(suppl_B): p. 49-57.
95. Sangla, F., et al., *Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate in the ICU: A Prospective Study*. 2020. **48**(12): p. e1232-e1241.
96. Baptista, J.P., et al., *A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance*. Critical Care, 2011. **15**(3): p. R139.
97. Roberts, J.A., et al., *Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions*. The Lancet Infectious Diseases, 2014. **14**(6): p. 498-509.
98. Garnacho-Montero, J., et al., *Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis**. 2003. **31**(12): p. 2742-2751.
99. Hagel, S., et al., *Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial*. Intensive Care Medicine, 2022. **48**(3): p. 311-321.

100. Dhaese, S.A.M., et al., *Early target attainment of continuous infusion piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients: A prospective observational study*. Journal of Critical Care, 2019. **52**: p. 75-79.
101. Jones, H. and K. Rowland-Yeo, *Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development*. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2013. **2**(8): p. e63.
102. Ferreira, A., R. Lapa, and N. Vale, *PBPK Modeling and Simulation and Therapeutic Drug Monitoring: Possible Ways for Antibiotic Dose Adjustment*. 2021. **9**(11): p. 2087.

Annexes

Annexe 1 : Matériel supplémentaire du Chapitre 3

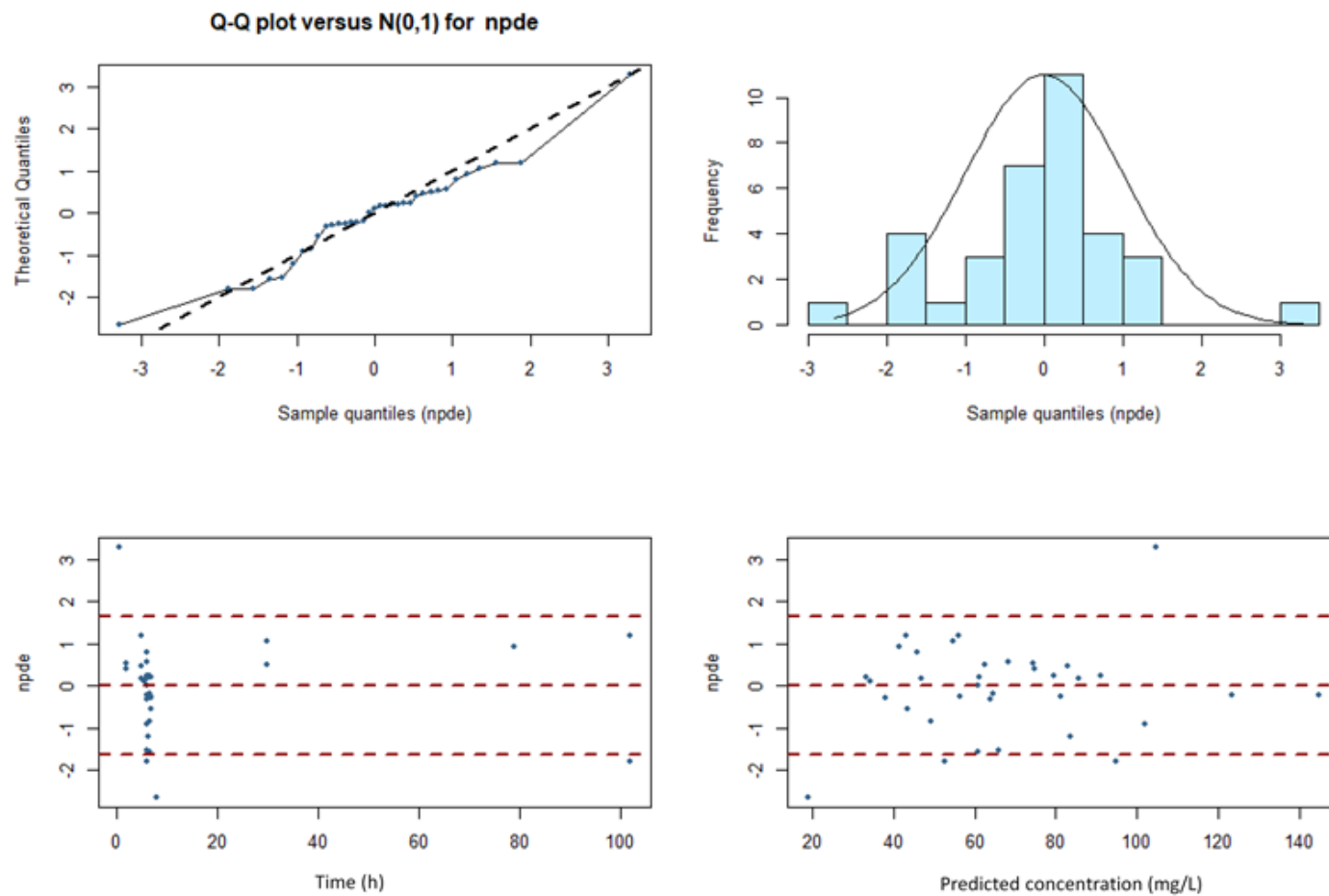


Figure S1. NPDE plots for Klastrup et al.

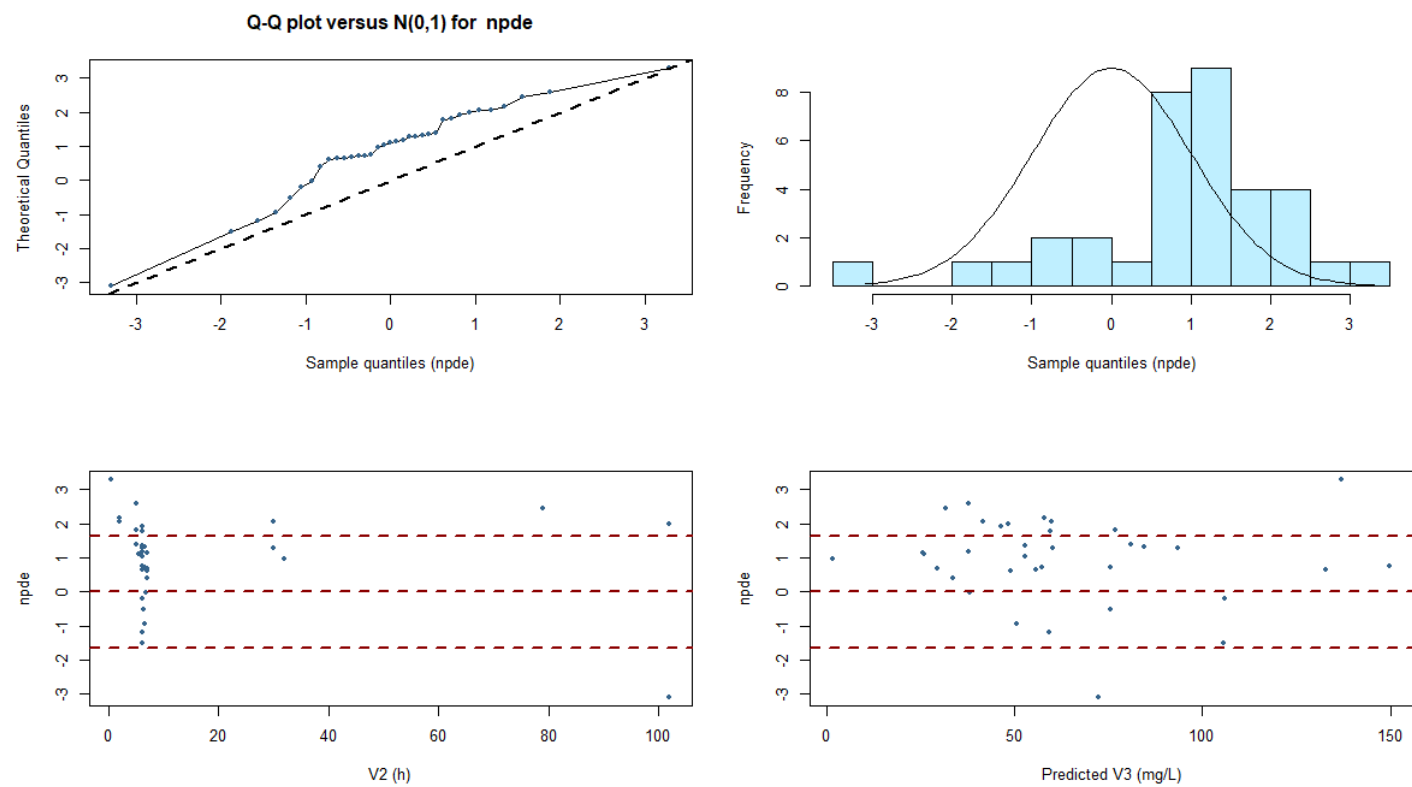


Figure S2. NPDE plots for Udy et al.

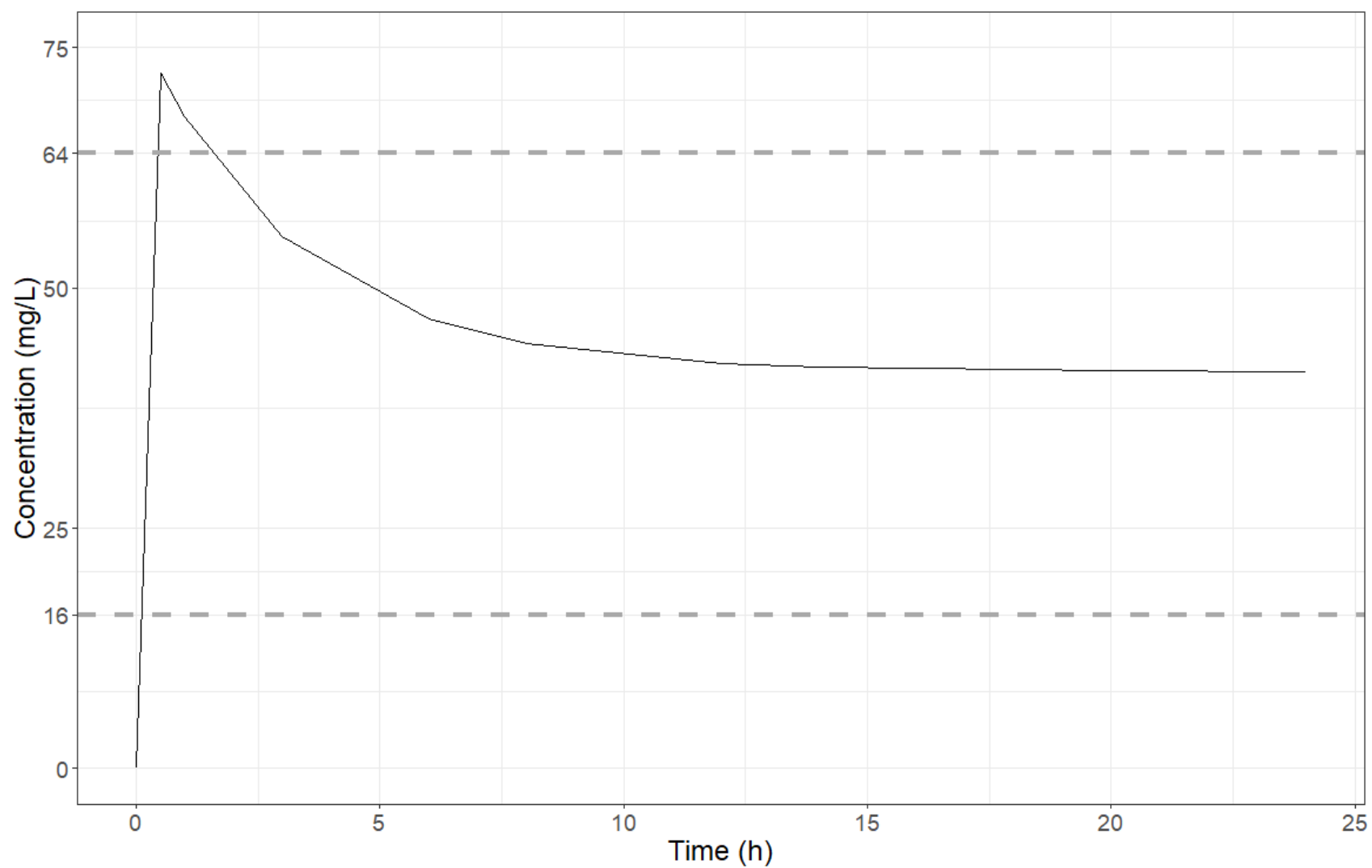


Figure S3. Free concentration-time profile of a patient with a CLCr of 76 mL/min receiving 4 g loading dose + 16 g of continuously infused piperacillin for a target of 16 mg/L.

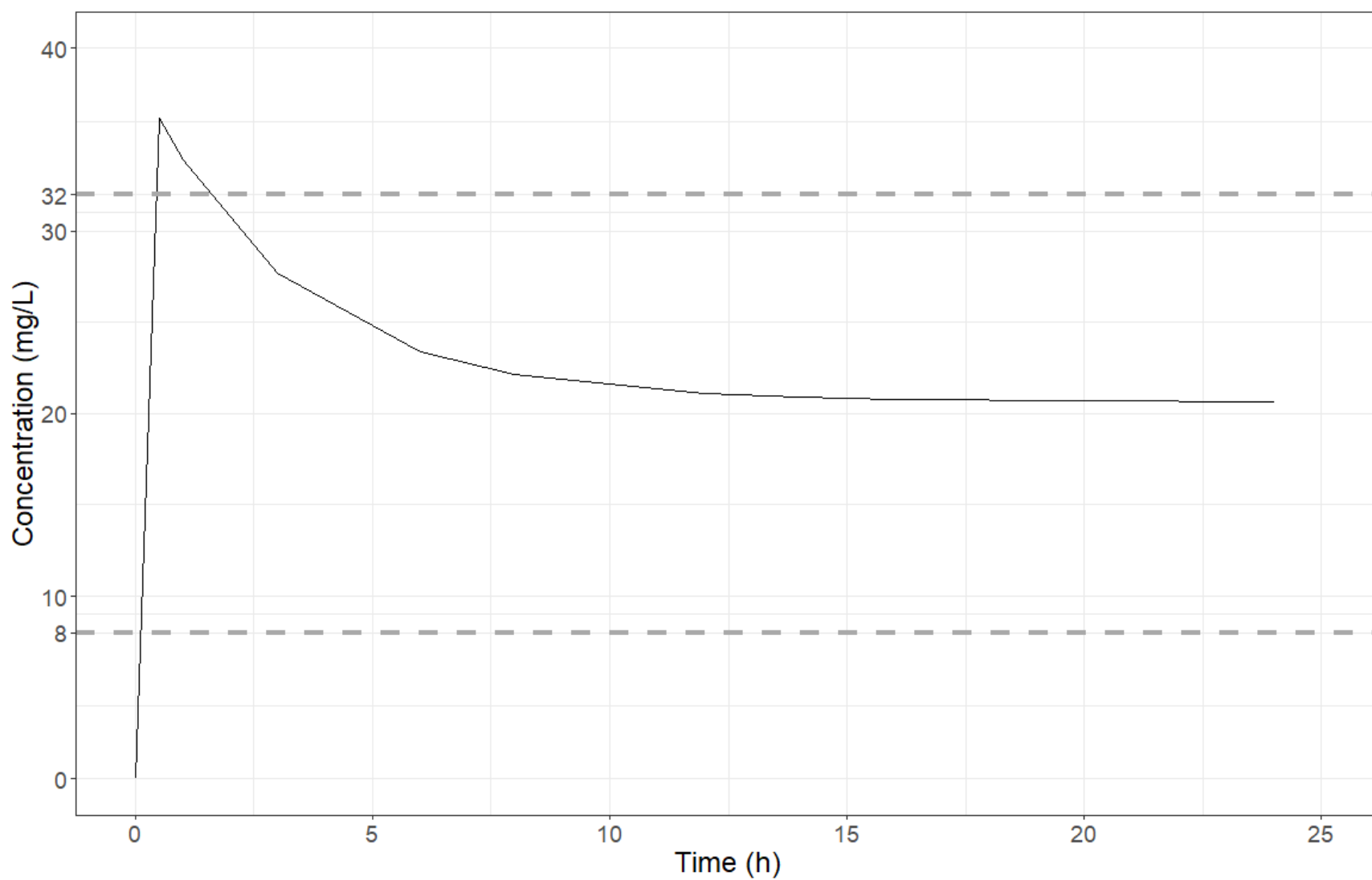


Figure S4. Free concentration-time profile of a patient with a CLCr of 76 mL/min receiving 4 g loading dose + 8 g of continuously infused piperacillin for a target of 8 mg/L.

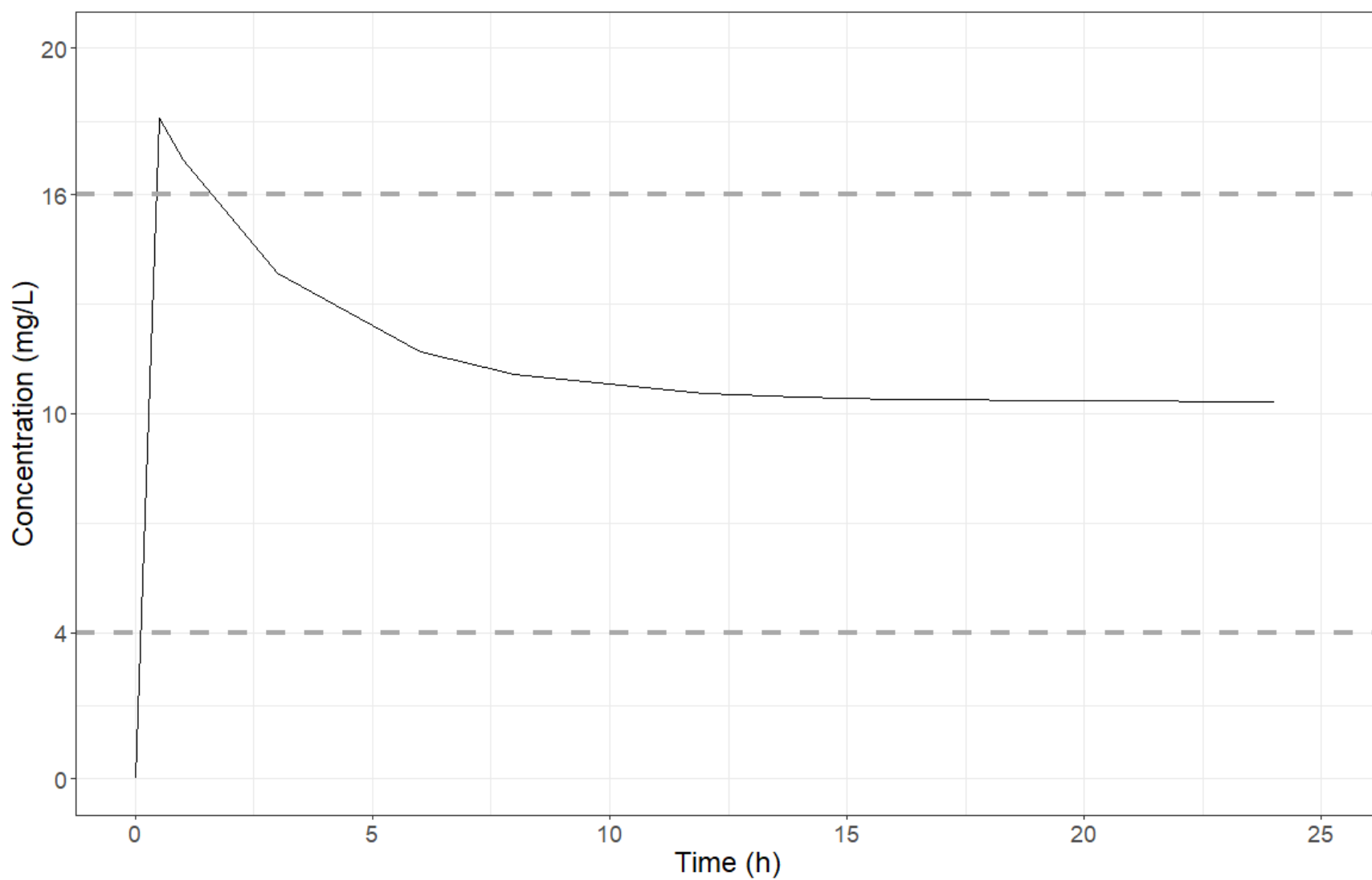


Figure S5. Free concentration-time profile of a patient with a CLCr of 76 mL/min receiving 4 g loading dose + 4 g of continuously infused piperacillin for a target of 4 mg/L.

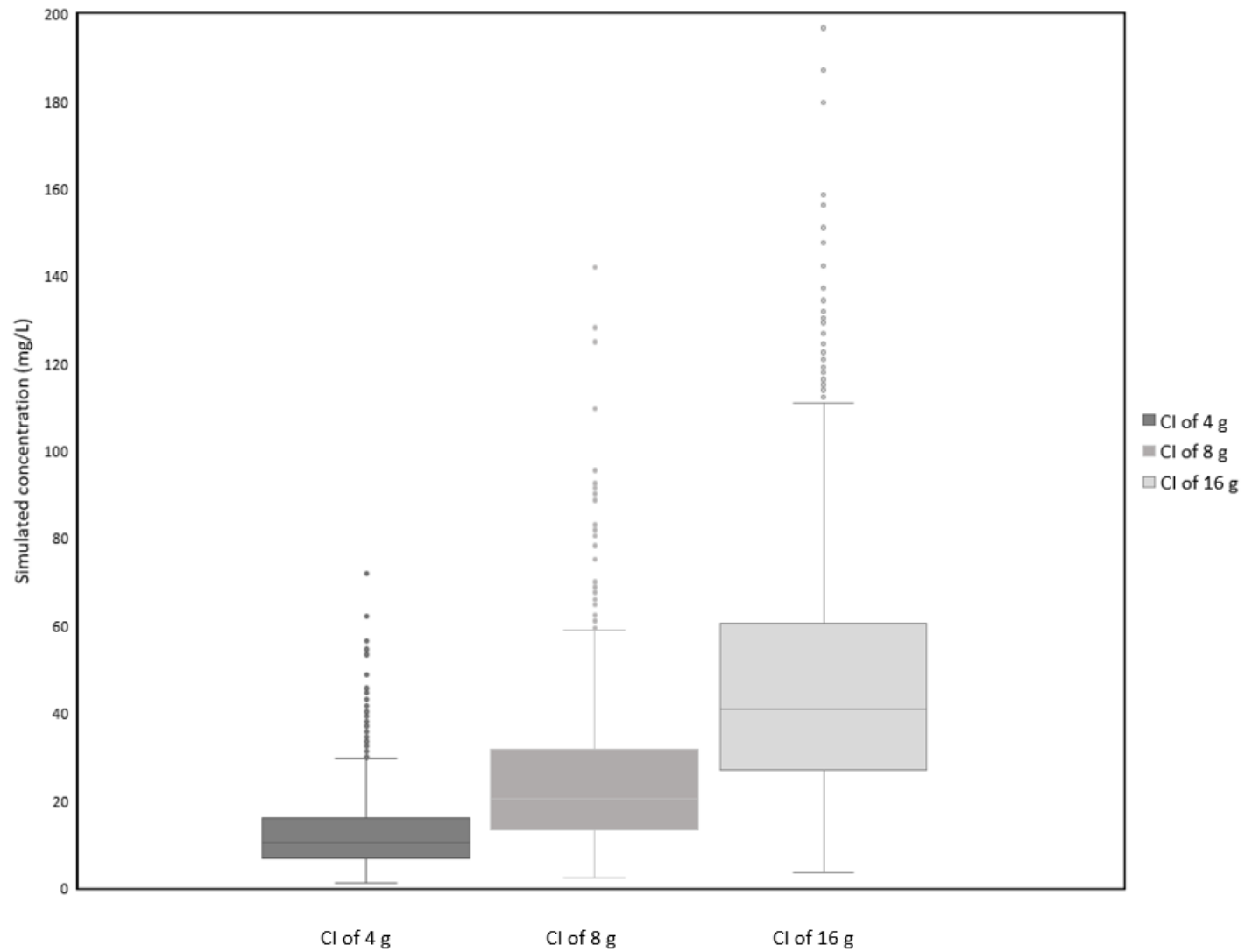


Figure S6. Simulated concentrations for a patient with a CLCr of 76 mL/min receiving 4 g loading dose + 4, 8 or 16 g of continuously infused piperacillin for a target of 4, 8 and 16 mg/L, respectively.