

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V01200066

# Terapeutisk stofmåling af $\beta$ -laktamantibiotika

Nima Tanha<sup>1</sup>, Lise Bathum<sup>2</sup>, Jens Kristian Munk<sup>2</sup>, Niels Frimodt-Møller<sup>3</sup>, Christian Østergaard Andersen<sup>4</sup> & Thomas Benfield<sup>1, 5</sup>

1) Afdeling for Infektionssygdomme, Amager Hvidovre Hospital, 2) Institut for Klinisk Biokemi, Amager Hvidovre Hospital, 3) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Rigshospitalet, 4) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Amager Hvidovre Hospital, 5) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Ugeskr Læger 2020;182:V01200066

### HOVEDBUDSKABER

- Terapeutisk måling af  $\beta$ -laktamantibiotikakoncentrationer har potentiale til at maksimere effekt og minimere bivirkninger.
- Metoder til måling af  $\beta$ -laktamantibiotikakoncentrationer bør standardiseres.
- Der bør foretages klinisk kontrollerede studier for at påvise en klinisk fordel ved stofkoncentrationsmåling.

Bakterielle infektioner er en af de førende årsager til sygelighed og død [1-3].  $\beta$ -laktamantibiotika er hjørnestenen i behandlingen af disse infektioner, hvor de mest anvendte  $\beta$ -laktamantibiotika er penicilliner og derivater heraf, cefalosporiner og carbapenemer (Tabel 1). Manglende viden om koncentrationen af  $\beta$ -laktamantibiotika kan føre til suboptimal behandling ved underdosering og til bivirkninger ved overdosering.

### FARMAKOKINETIK AF $\beta$ -LAKTAMANTIBIOTIKA

De farmakokinetiske egenskaber af et antimikrobielt lægemiddel er afhængige af absorption, distribution og eliminering af lægemidlet [4].  $\beta$ -laktamantibiotika absorberes i varierende grad fra mave-tarm-kanalen. Absorptionen af carbapenemer og tredje generationscefalosporiner er ubetydelig, mens  $> 90\%$  af amoxicillin, ca.  $60\%$  af phenoxymethylpenicillin,  $50-70\%$  af dicloxacillin og  $30-40\%$  af cefuroxim optages. I plasma cirkulerer  $\beta$ -laktamantibiotika frit eller bundet til proteiner, hvor kun den frie fraktion er virksom. Den frie koncentration definerer et antibiotikums drabseffekt. Proteinbindingen varierer, f.eks. er proteinbindingen for ampicillin  $10-20\%$ , for benzylpenicillin  $40-60\%$  og for ceftriaxon  $85-95\%$  (Tabel 1).  $\beta$ -laktamantibiotika udskilles overvejende uomdannet gennem nyrerne, men andelen af udskilt stof varierer fra  $20\%$  til  $> 90\%$ . Den resterende del metaboliseres i leveren og udskilles – omdannet eller uomdannet – gennem galden til mave-tarm-kanalen.

**TABEL 1 /** Farmakokinetik af de hyppigst anvendte  $\beta$ -laktamantibiotika i Danmark.

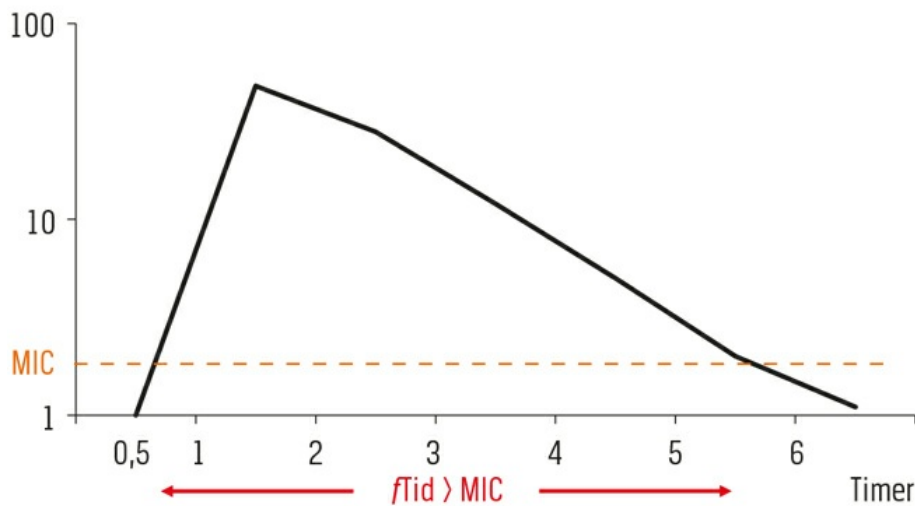
Indholdsstof	Protein-binding, %	Fordelingsvolumen, l/kg	Plasma-halveringstid, t.	Elimination gennem nyrerne
<i>Penicilliner</i>				
Phenoxymethylpenicillin	60-80	0,2	< 1	Overvejende
Benzylopenicillin	40-60	0,5	< 1	Overvejende
Ampicillin	10-20	0,17-0,31	1	Overvejende
Flucloxacillin	95	0,13-0,19	< 1	Overvejende
Amoxicillin	10-20	0,17-0,31	1	60-70%
Piperacillin	20-40	0,18-0,3	1	60%
Mecillinam	5-15	0,2-0,4	1	Overvejende
<i>Cefalosporiner</i>				
Cefuroxim	33	0,13-0,18	1-2	Overvejende
Cefotaxim	37	0,15-0,55	1-2	60%
Ceftriaxon	85-95	0,12-0,14	8	40-60%
Ceftazidim	10	0,28	2	Overvejende
<i>Carbapenemer</i>				
Ertapenem	85-95	0,08	4	40%
Meropenem	2-13	0,27	1	70%

#### FARMAKODYNAMIK AF $\beta$ -LAKTAMANTIBIOTIKA

For  $\beta$ -laktamantibiotika relaterer farmakodynamikken sig til stoffets effekt på den bakterie, som stoffet er rettet mod [4].  $\beta$ -laktamantibiotika er baktericide, idet de ved at binde sig til proteiner i cellemembranen forhindrer tværbinding af peptidoglycanlagene, så cellevæggen bliver ustabil og bakterien går til grunde. De fleste  $\beta$ -laktamantibiotika har deres største baktericide effekt ved 2-4 gange minimum inhibitory concentration (MIC)-værdien, og der opnås ikke yderligere effekt ved at øge antibiotikakonzentrationen [5]. Effekten af  $\beta$ -laktamantibiotika på drab af bakterier er tidsafhængig og relateret til tiden (T), hvor koncentrationen af det frie og ubundne antibiotikum i plasma ligger over for en given bakterie ( $\% fT > MIC$ ) (Figur 1).  $\% fT > MIC$  er den vigtigste parameter for et  $\beta$ -laktamantibiotikum [4]. Data fra in vitro-forsøg og dyreeksperimentelle forsøg har vist, at  $\% fT > MIC$  på 40-70% er nødvendig for baktericid effekt. Kliniske data bekræfter, at det er nødvendigt at have  $\sim 50\% fT > MIC$ , men muligvis op til 100%  $fT > MIC$  for kritisk syge patienter [6, 7].

**FIGUR 1 /** Farmakokinetiske og -dynamiske parametre.

Koncentration af  $\beta$ -laktamantibiotika,  
relativ log. skala



$fTid$  = tid, hvor koncentrationen af det frie og ubundne antibiotikum i plasma ligger over MIC; MIC = minimal inhibitory concentration.

**FARMAKOKINETIK OG -DYNAMIK AF  $\beta$ -LAKTAMANTIBIOTIKA VED INFEKTIONER**

Standarddoseringer er baseret på ekstrapolationer fra laboratorieforsøg og dyreeksperimentelle forsøg samt data fra fase I-studier med overvejende raske personer. Imidlertid ændrer farmakokinetikken sig ved infektion, f.eks. er sepsis karakteriseret ved en hyperdynamisk tilstand, der dels øger det fysiologiske fordelingsvolumen og dels øger udskillelsen gennem nyrerne. Begge er faktorer, som kan føre til lavere plasmakoncentrationer af antibiotika [8-11]. Kapillær-lækage ved sepsis er ledsaget af hypoalbuminæmi. Omvendt vil organdysfunktion nedsætte elimineringen og føre til høje koncentrationer og en øget risiko for bivirkninger. Strategier baseret på farmakokinetik og -dynamik (PK/PD)-data er foreslået som en metode til optimering af eksponeringen af antibiotika hos kritisk syge.

I en prospektiv belgisk undersøgelse af patienter med alvorlig sepsis eller septisk chok undersøgte man serumkoncentrationen efter den første dosis [12]. Man fandt, at koncentrationen varierede betydeligt og ofte førte til underdosering med det kliniske breakpoint for *Pseudomonas aeruginosa* defineret ved European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing som reference [13]; for meropenem opnåede man  $fT > 4 \times MIC$  i 57% af doseringsintervallet, for ceftazidim i 45% af doseringsintervallet og for piperacillin i 33% af doseringsintervallet. I et andet studie fandt man, at koncentrationer på 100%  $fT > MIC$  var forbundet med et bedre klinisk forløb end behandling med standarddosisregimer [14]. I et dansk studie med patienter med septisk chok fandt man, at plasmakoncentrationen af piperacillin varierede betydeligt og korrelerede med nyrefunktionen, således at patienter med nedsat nyrefunktion havde større sandsynlighed for at opnå 50%  $fT > 4 \times MIC$  eller 100%  $fT > MIC$  end patienter med normal nyrefunktion [15]. En dosering af piperacillin/tazobactam hver ottende time sammenlignet med hver sjette time førte til subterapeutiske koncentrationer [16]. Farmakokinetisk simulering af alternative doseringer viste, at enten en afkorting af doseringsintervallet eller

en forlænget infusion ville øge sandsynligheden for terapeutiske niveauer af piperacillin (50%  $fT > 4 \times MIC$  eller 100%  $fT > MIC$ ). Gruppen påviste desuden, at der var stor sandsynlighed for, at  $\beta$ -laktamantibiotika som f.eks. benzylpenicillin, når det doseredes med kort interval, havde stofkoncentrationer i terapeutisk interval [17]. I en undersøgelse med kritisk syge fandt man, at en dosisøgning for at opnå 100%  $fT > MIC$  eller 50%  $fT > 4 \times MIC$  var indiceret hos hhv. hver tredje og to ud af tre [18]. Dosisreduktion var indiceret hos knap hver femte for at nedbringe koncentration til  $< 100\% fT > 10 \times MIC$ . Denne grænseværdi (100%  $fT > 10 \times MIC$ ) blev arbitrært valgt i studiet til dosisreduktion som indikation for en eksponering, idet en øget terapeutisk værdi var tvivlsom, mens der omvendt ville være en risiko for toksiske bivirkninger.  $\beta$ -laktamantibiotika med høj proteinbinding (benzylpenicillin og ceftriaxon) havde højere sandsynlighed for at være i niveau, hvilket kan skyldes et lavere MIC-mål og mindre proteinbinding pga. hypoalbuminæmi hos de kritisk syge. I en undersøgelse af kritisk syge med bakteræmi fandt man, at et forhold mellem dalværdien ( $fC_{min}$ ) og MIC sv.t.  $fC_{min}/MIC > 1,3$  var forbundet med både en større sandsynlighed for at fuldføre den ordinerede behandling uden ændringer og en mindre sandsynlighed for genordination af antibiotika efter ophør [19]. Infektioner som f.eks. ostemyelitis, prostatitis, meningitis og abscesser er forbundet med variabel penetrans af et antibiotikum. Det er uvist, om et antibiotikums serumværdi korrelerer lineært med koncentrationen i f.eks. knogler, centralnervesystem og kirtler, eller om måling af antibiotikakoncentrationen i f.eks. en absces har klinisk værdi. Forskning på det område mangler.

#### TERAPEUTISK STOFMONITORERING

En simpel PubMed-søgning viste, at der ikke er gennemført randomiserede, kontrollerede studier eller publiceret systematiske oversigter, hvor man har undersøgt effekten af  $\beta$ -laktamterapeutisk stofmonitorering (TDM) i klinisk praksis.

I to oversigtsartikler vurderede man, at kun 30 hospitaler i hele verden tilbød  $\beta$ -laktamantibiotika-TDM rutinemæssigt, og at de anvendte metoder var heterogene [6, 7].

Man har længe bestemt serumværdier af aminoglykosider pga. et snævert terapeutisk interval. Her er svartiderne korte ( $< 1$  time) for immunoassays for både aminoglykosider og glykopeptider. Der er enkelte immunoassays til sporing af  $\beta$ -laktamantibiotika, men de er udviklet til at måle i mælk [20]. Måling af  $\beta$ -laktamantibiotika er vanskeligere og mere tidskrævende end måling af aminoglykosider, da man først må fjerne det proteinbundne antibiotikum for at kvantificere den frie fraktion af stofferne. Stabiliteten af nogle  $\beta$ -laktamantibiotika i plasma, laboratoriekontroller og kalibratorer er begrænset. For eksempel er halveringstiden af meropenem 42 timer i humant plasma ved stuetemperatur, hvilket svarer til et tab af meropenem på 7% over fire timer [21]. Det stiller krav til tid fra prøvetagning til analyse, ligesom prøven bør køles indtil analyse. Metoderne til måling af  $\beta$ -laktamantibiotika er baseret på filtrering til fjernelse af plasmaproteiner, og dermed den bundne fraktion af  $\beta$ -laktamantibiotika, efterfulgt af kromatografi til separation af stofferne i prøvematerialet. Detektion sker ved ultraviolet lys eller massespektrometri. Flere af disse metoder måler simultant op til 15 antibiotika [20]. Kvalitetskontrol er udfordret af vanskeligheder med at skaffe internt og eksternt kontrolmateriale. Laboratorierne har i stedet udviklet egne metoder, som ofte er heterogene og sjældent er kvalitetskontrolleret af uafhængige laboratorier [6].

Tidspunktet for prøvetagning afhænger af, hvilket PK/PD-mål man stiler efter at opnå. Ved et mål svarende til 50%  $fT > MIC$  bør prøven tages midtvejs i doseringsintervallet (efter 50% af tiden). Ved et mål svarende til 100%  $fT > MIC$  tages en dalværdi før næste antibiotikaindgift. Ved kendskab til MIC for den pågældende bakterie, vil man kunne afgøre, om en given patient opnår PK/PD-målet ved hjælp af denne ene koncentrationsmåling.

Matematiske populations-PK-modeller bruges til at simulere forskellige doseringsscenarier samt

administrationsmåder [22-24]. Modellen skal være baseret på en repræsentativ population, dvs. at en model baseret på data fra raske personer ikke vil kunne anvendes til dosering hos patienter.

Doseringsprogrammer, der bygger på Bayesian-modeller synes at have størst prædiktiv værdi, idet de kombinerer data fra en PK-populationsmodel med farmakokinetiske data fra den enkelte patient. Et studie af værdien af TDM baseret på en Bayesian-model hos kritisk syge patienter er undervejs [25].

## DISKUSSION OG KONKLUSION

Antibiotikakonzentrationsmåling har været benyttet i årtier til dosering af aminoglykosider og glykopeptider. I de senere år har undersøgelser vist, at doseringen af  $\beta$ -laktamantibiotika ofte er uhensigtsmæssig med hensyn til både ønskede og uønskede virkninger. En metode til at forbedre doseringen af  $\beta$ -laktam bygger på antibiotikakonzentrationsmåling, såkaldt TDM, til at estimere det optimale forhold mellem PK og PD. TDM er gradvist ved at vinde indpas på selekterede hospitaler. Imidlertid mangler der et evidensgrundlag bygget på klinisk kontrollerede studier, som viser, at TDM bibringer en klinisk fordel i form af forbedret behandling med bedre overlevelse, færre bivirkninger, kortere behandlingstid, færre indlæggelsesdage eller bedre forbrug af ressourcer.

Områder, hvor TDM kunne være en fordel, er ved kritisk sygdom, overvægt, nedsat nyrefunktion og hos ældre, hvor både den normale fysiologi og patofysiologi kan føre til ændringer i absorption, fordeling og eliminering af et lægemiddel. TDM kan også sikre, at  $\beta$ -laktameksponeringen er tilstrækkelig ved overgang til peroral konsolideringsbehandling ved f.eks. knogleinfektioner og endokarditis.

Før effekten af TDM kan undersøges i klinisk kontrollerede forsøg, er der et behov for at standardisere metoderne mellem laboratorier og sikre, at stofkoncentrationsmålingerne er valide og reproducerbare. For at nå dertil må der udvikles eksterne kvalitetskontrolforanstaltninger af dels de anvendte laboratorieteknikker, og dels af den software, som benyttes til estimering af PK/PD-parametre. Hurtigmetoder til følsomhedsbestemmelse af bakterier, dvs. svar inden for timer, er under udvikling og vil yderligere styrke potentialet for TDM.

På nuværende tidspunkt er der mangel på tilstrækkelig videnskabelig evidens til at tilbyde rutinemæssig TDM, ligesom der er aktuelle praktiske, laboratoriemæssige og økonomiske udfordringer ved at benytte TDM. Vi foreslår, at der i et protokolleret design tilbydes TDM i et tæt samarbejde mellem infektionsmedicin, intensiv terapi, klinisk biokemi og klinisk mikrobiologi med henblik på at skabe de nødvendige erfaringer og at etablere det optimale måletidspunkt, stofkoncentration og de kliniske endepunkter, som vil være relevante at undersøge i et klinisk kontrolleret forsøg. TDM har potentialet til både at forbedre behandlingen af patienter med livstruende infektioner og at styrke grundlaget for en rationel anvendelse af  $\beta$ -laktamantibiotika.

**KORRESPONDANCE:** *Thomas Benfield*. E-mail: [tlb@dadlnet.dk](mailto:tlb@dadlnet.dk)

**ANTAGET:** 18. august 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 21. september 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**LITTERATUR:** Findes i artiklen publiceret på [Ugeskriftet.dk](http://Ugeskriftet.dk)

## SUMMARY

### Therapeutic drug monitoring of $\beta$ -lactam antibiotics

Nima Tanha, Lise Bathum, Jens Kristian Munk, Niels Frimodt-Møller, Christian Østergaard Andersen & Thomas Benfield

Ugeskr Læger 2020;182:V01200066

Traditional  $\beta$ -lactam antibiotic dosing does not consider physiological changes in medical conditions such as sepsis. Optimal antibiotic exposure could be achieved by therapeutic drug monitoring (TDM). This review gives a brief summary. Current studies are sparse, but suggestive of a potential beneficial role of TDM to patients with reduced renal function, obese patients and the critically ill. TDM can potentially reduce adverse effects and optimise antibiotic exposure. However, standardised TDM methods are lacking and randomised clinical studies are warranted in order to prove clinical benefit.

## LITTERATUR

1. [GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators](#). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-544.
2. Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T et al. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:1268-74.
3. Perner A, Rhodes A, Venkatesh B et al. Sepsis: frontiers in supportive care, organisation and research. *Intensive Care Med* 2017;43:496-508.
4. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:791-815.
5. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;74:63-70.
6. 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;78:439-51.
7. Huttner A, Harbarth S, Hope WW et al. Therapeutic drug monitoring of the beta-lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3178-83.
8. Roberts JA, Webb S, Paterson D et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009;37:2071-8.
9. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14:498-509.
10. Sime FB, Roberts MS, Peake SL et al. Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? a systematic review. *Ann Intensive Care* 2012;2:35.
11. Moser C, Hartvig T, Schierbeck J et al. Forøget renal udskillelse af antibiotika kan resultere i underdosering ved sepsis. *Ugeskr Læger* 2016;178:V05150426.
12. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T et al. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14:R126.
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 9.0, 2019. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) (26. aug 2020).
14. Roberts JA, Paul SK, Akova M et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014;58:1072-83.
15. Obrink-Hansen K, Juul RV, Storgaard M 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;59:7018-26.
16. Andersen MG, Thorsted A, Storgaard M et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in sepsis patients: should alternative dosing strategies be considered? *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02306-17.
17. Obrink-Hansen K, Wiggers H, Bibby BM et al. Penicillin G treatment in infective endocarditis patients - does standard dosing result in therapeutic plasma concentrations? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120:179-86.
18. Wong G, Briscoe S, McWhinney B et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in the critically ill: direct

---

measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:3087-94.

19. Wong G, Taccone F, Villos P et al. Beta-lactam pharmacodynamics in gram-negative bloodstream infections in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:429-33.
20. Lefevre S, Bois-Maublanc J, Hocqueloux L et al. A simple ultra-high-performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of 15 antibiotics in plasma. *J Chromatogr B* 2017;1065-1066:50-8.
21. Elkhaili H, Niedergang S, Pompei D et al. High-performance liquid chromatographic assay for meropenem in serum. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1996;686:19-26.
22. Kim A, Kuti JL, Nicolau DP. Probability of pharmacodynamic target attainment with standard and prolonged-infusion antibiotic regimens for empiric therapy in adults with hospital-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2009;31:2765-78.
23. Nicasio AM, Eagye KJ, Nicolau DP et al. Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2010;25:69-77.
24. Drusano GL, Preston SL, Gotfried MH et al. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and monte carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:586-9.
25. Abdulla A, Ewoldt TMJ, Hunfeld NGM et al. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis* 2020;20:57.