

TDM och infusionsstrategier vid β -laktambehandling på IVA

Anna-Karin Smekal

Biträdande Överläkare Klinisk Mikrobiologi KS, Solna

Specialistläkare Infektionssjukdomar

Doktorand Institutionen för Kirurgiska vetenskaper Uppsala Universitet



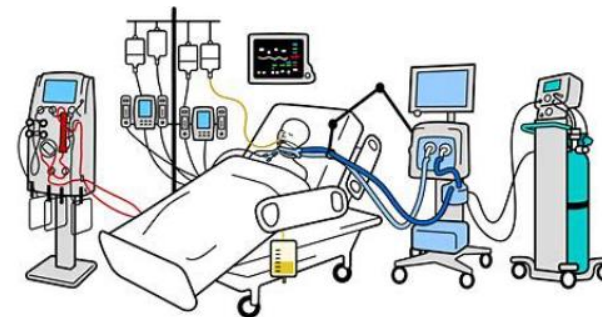
Referensgruppen för
antibiotikafrågor **RAF**



Dagens upplägg

- Bakgrund, TDM (therapeutic drug monitoring) av betalaktamer
- PK/PD för betalaktamer inkl olika infusionsstrategier
- Risk för toxicitet
- ACCIS-studien resultat avseende måluppfyllelse, MIC-parameterens roll och simulering av 3 olika infusionsstrategier.
- Frågor och diskussion

Infektioner på IVA - bakgrund



- Allvarliga infektioner som sepsis och septisk chock är vanliga orsaker till inläggning på intensivvårdsavdelningar (IVA) i hela världen. Antibiotikaanvändningen hos IVA-patienter är hög
- Betalaktamer som cefotaxim, piperacillin-tazobactam och meropenem är hörnstenar i behandlingen av IVA-infektioner pga dess baktericida effekt och snabba avdödning av bakterier
- Trots kunskap sedan länge att snabbt insatt riktad antibiotikabehandling är avgörande för utgången fortsätter mortaliteten och morbiditet att vara hög i IVA-populationen med bakteriella infektioner
- Varför?
 - **Doseringsregimerna för antibiotika är utvecklade från farmakokinetiska data hos friska frivilliga**
 - **Hos IVA-patienter påverkas dock farmakokinetiken av både infektionen i sig själv men också av IVA-vården vilket ger förändrade antibiotikakoncentrationer.**
 - **För betalaktamantibiotika i första hand risk för underdosering vid intermitterande infusion. Men andra infusionsstrategier kan öka risken för toxicitet.**

Beta-lactam antibiotic concentrations in critically ill patients with standard and adjusted dosages: A prospective observational study

Ilja Areskog Lejbman¹ | Gustav Torisson² | Fredrik Resman² | Fredrik Sjövall^{1,3}
Acta Anaesthesiologica Scandinavica

RESEARCH

Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone¹, Pierre-François Laterre², Thierry Dugernier³, Herbert Spapen⁴, Isabella Xavier Wittebole², Daniel De Backer¹, Brice Layeux⁶, Pierre Wallemacq⁵, Jean-Louis Vincent¹

DALI: Defining Antibiotic Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

Jason A. Roberts^{1,2}, Sanjoy K. Paul^{3,4}, Murat Akova⁵, Matteo Bassetti⁶, Jan J. De Witte⁷, Kirsi-Maija Kaukonen⁹, Despoina Koulenti^{1,8}, Claude Martin^{10,11}, Philippe Montravers¹², Andrew Rhodes¹⁴, Therese Starr², Steven C. Wallis¹ and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the DALI Study Group



ORIGINAL ARTICLE

High target attainment for β -lactam antibiotics in intensive care unit patients when actual minimum inhibitory concentrations are applied

H. Woksepp^{1,2} · A. Hällgren³ · S. Borgström⁴ · F. Kullberg⁵ · A. Wimmerstedt⁶ · A. Oscarsson^{7,8} · P. Nordlund⁹ · M-L. Lindholm⁴ · J. Bonnedahl¹⁰ · L. Brudin¹¹ · B. Carlsson¹² · T. Schön^{13,14}

Standard dosing of piperacillin and meropenem fail to achieve adequate plasma concentrations in ICU patients

J. Petersson^{1,2}, C. G. Giske^{3,4} and E. Eliasson^{5,6}

- ¹Function Perioperative Medicine and Intensive Care, Karolinska University hospital Solna, Stockholm, Sweden
- ²Section of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- ³Clinical Microbiology, Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Sweden
- ⁴Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- ⁵Division of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- ⁶Clinical Pharmacology, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

Acta Anaesthesiologica Scandinavica **60** (2016)

Low attainment to PK/PD-targets for β -lactams in a multi-center study on the first 72 h of treatment in ICU patients

Anna-Karin Smekal^{1,2}, Mia Furebring³, Erik Eliasson⁴ & Miklos Lipcsey^{1,5}

Sci Rep. 2022

Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients

M. BEUMIER¹, G. S. CASU¹, M. HITES², F. WOLFF³, F. COTTON³,
J.-L. VINCENT¹, F. JACOBS², F. S. TACCONI¹

Minerva Anesthesiol 2015

Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients

Marie-Charlotte Quinton,^a Sandra Bodeau,^{a,b} Loay Kontar,^c Yoann Zerbib,^c
Julien Maizel,^{b,c} Michel Slama,^{b,c} Kamel Masmoudi,^d Anne-Sophie Lemaire-Hurtel,^a
Youssef Bennis^{a,b} *Antimicrob Agents Chemother* 2017;

Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration–toxicity relationships

Sahand Imani^{1,2}, Hergen Buscher^{3,4}, Debbie Marriott^{2,4}, Sheridan Gentili⁵ and Indy Sandaradura^{4,6*}

J Antimicrob Chemother 2017; **72**: 2891–2897



doi:10.1093/jac/dkx209 Advance Access publication 10 July 2017

Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database

C. Lacroix^a, F. Kheloufi^a, F. Montastruc^{b,c}, Y. Bennis^d, V. Pizzoglio^e, J. Micallef^{a,*}

J Neurol Sci 2019

Neurological burden and outcomes of excessive β -lactam serum concentrations of critically ill septic patients: a prospective cohort study

Yoann Zerbib¹, Clement Gaulin¹, Sandra Bodeau^{2,3}, Benjamin Batteux ^{2,3}, Anne-Sophie Lemaire-Hurtel²,
Julien Maizel^{1,3}, Loay Kontar¹ and Youssef Bennis ^{2,3*}

J Antimicrob Chemother 2023

Europeisk expertrekommendation från 2020 för TDM på IVA

Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#



Mohd H. Abdul-Aziz¹, Jan-Willem C. Alffenaar^{2,3,4}, Matteo Bassetti⁵, Hendrik Bracht⁶, George Dimopoulos⁷, Deborah Marriott⁸, Michael N. Neely^{9,10}, Jose-Artur Paiva^{11,12}, Federico Pea¹³, Fredrik Sjovall¹⁴, Jean F. Timsit^{15,16}, Andrew A. Udy^{17,18}, Sebastian G. Wicha¹⁹, Markus Zeitlinger²⁰, Jan J. De Waele²¹, Jason A. Roberts^{1,22,23,24*} on behalf of the 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) and Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC)

Intensive Care Med (2020) 46:1127–1153

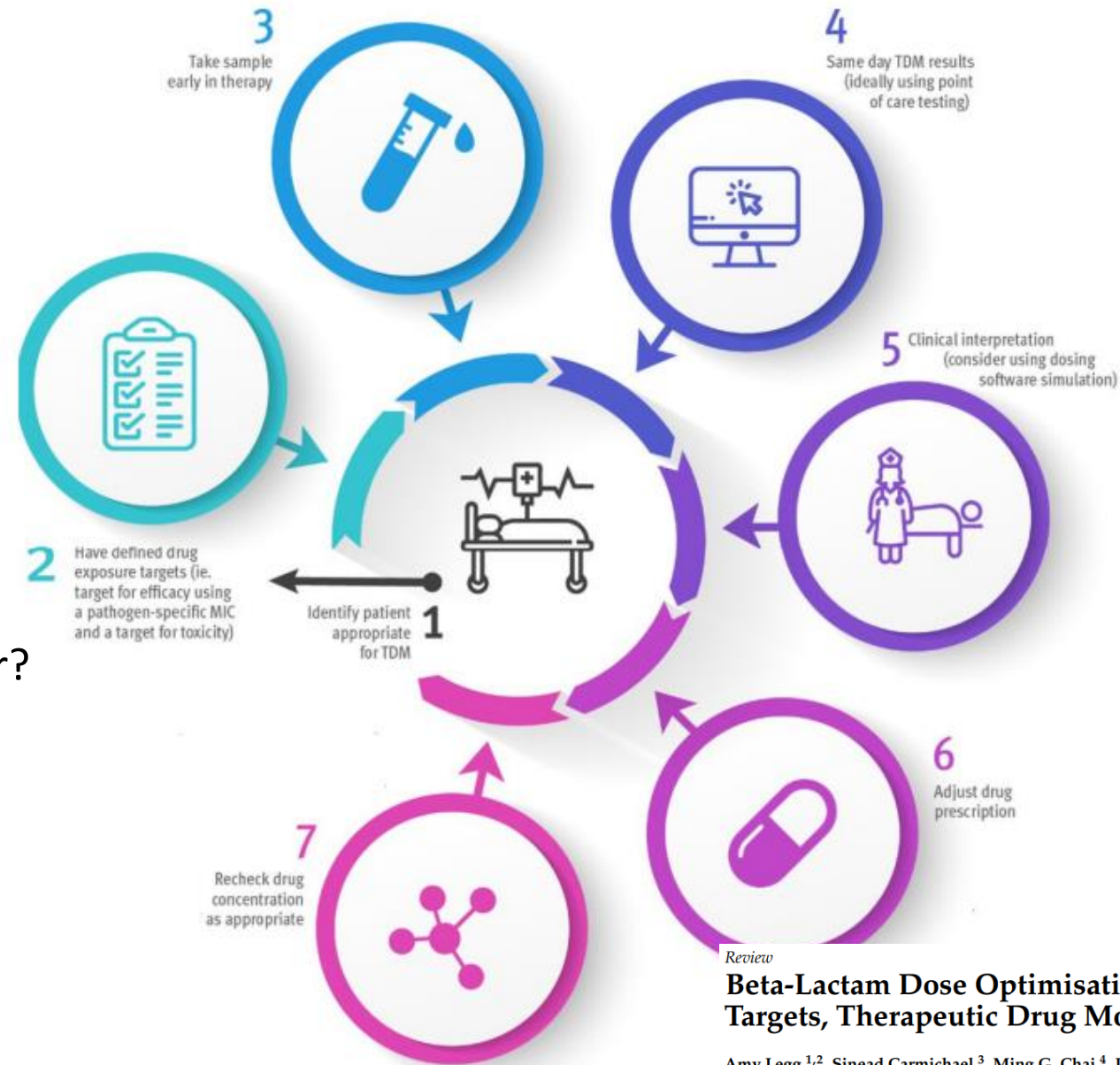
TDM: Therapeutic Drug Monitoring

Take-home message:

The Panel Members recommend routine TDM to be performed for aminoglycosides, beta-lactam antibiotics, linezolid, teicoplanin, vancomycin and voriconazole in critically ill patients.

TDM på IVA

1. Vilka patienter?
2. Definierat behandlingsmål, toxicitetsgränser. Vilken MIC-parameter ska användas i beräkningarna?
3. När ska provet tas?
4. Analysmöjligheter och svarstider?
5. Klinisk tolkning av resultat
6. Hur göra dosjustering?
7. När ny TDM?



Review

Beta-Lactam Dose Optimisation in the Intensive Care Unit: Targets, Therapeutic Drug Monitoring and Toxicity

Amy Legg ^{1,2}, Sinead Carmichael ³, Ming G. Chai ⁴, Jason A. Roberts ^{2,3,4,5,*} and Menino O. Cotta ⁴

Figure 1. Ideal approach to TDM in the ICU. TDM: therapeutic drug monitoring; MIC: minimum inhibitory concentration.

TDM på IVA

1. Vilka patienter?
2. Definierat behandlingsmål, toxicitetsgränser. Vilken MIC-parameter ska användas i beräkningarna?
3. När ska provet tas?
4. Analsmöjligheter och svarstider?
5. Klinisk tolkning av resultat
6. Hur göra dosjustering?
7. När ny TDM?

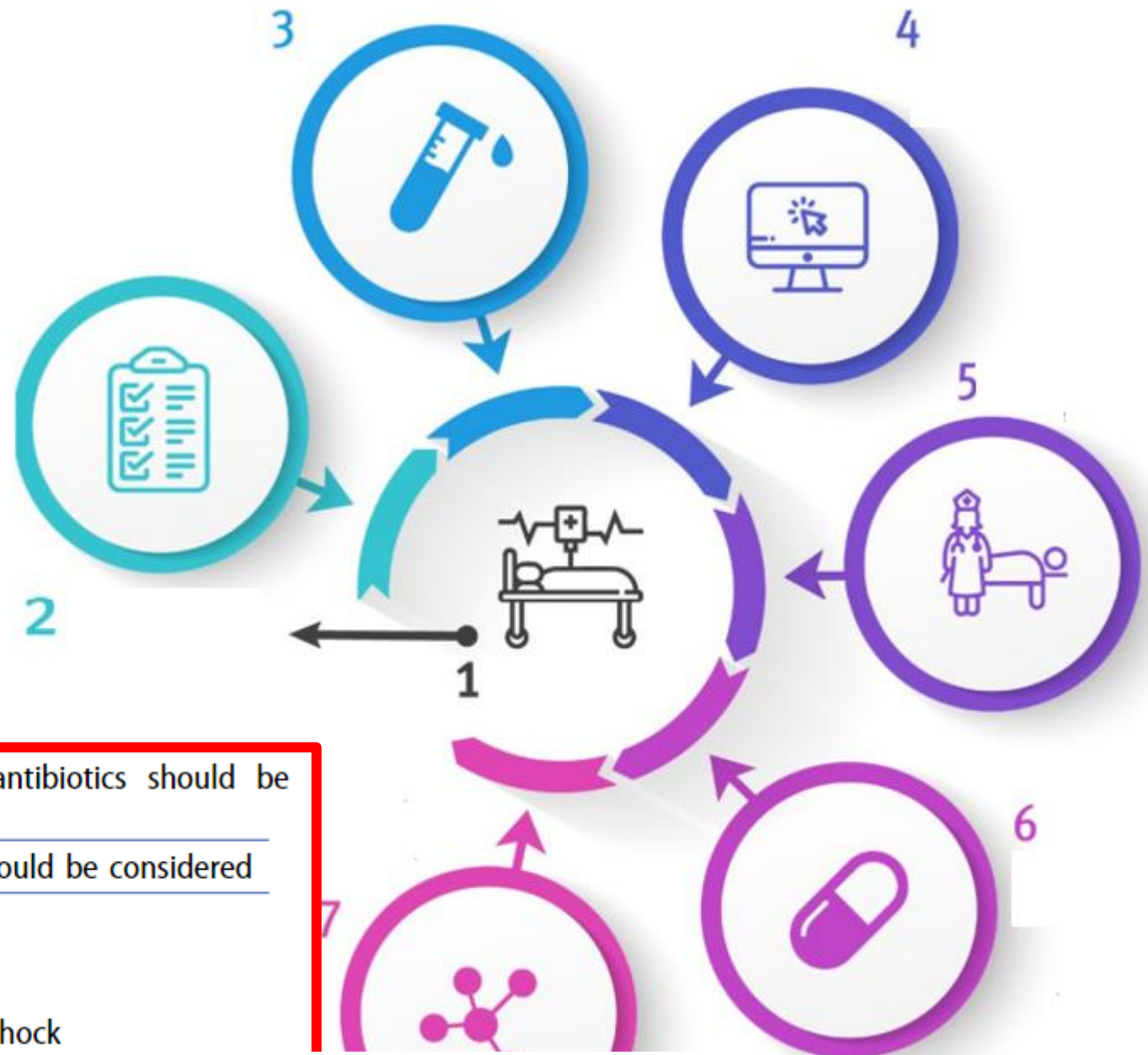


Table 1. Clinical scenario's where TDM of β -lactam antibiotics should be considered.

Clinical scenario's where TDM of β -lactam antibiotics should be considered

- Impaired or augmented renal clearance
- Infections with high MIC pathogens
- Suspected toxicity of β -lactam antibiotics
- Suspected clinical failure in patients with sepsis/septic shock
- Uncertainty about sufficient β -lactam antibiotic penetration

Review

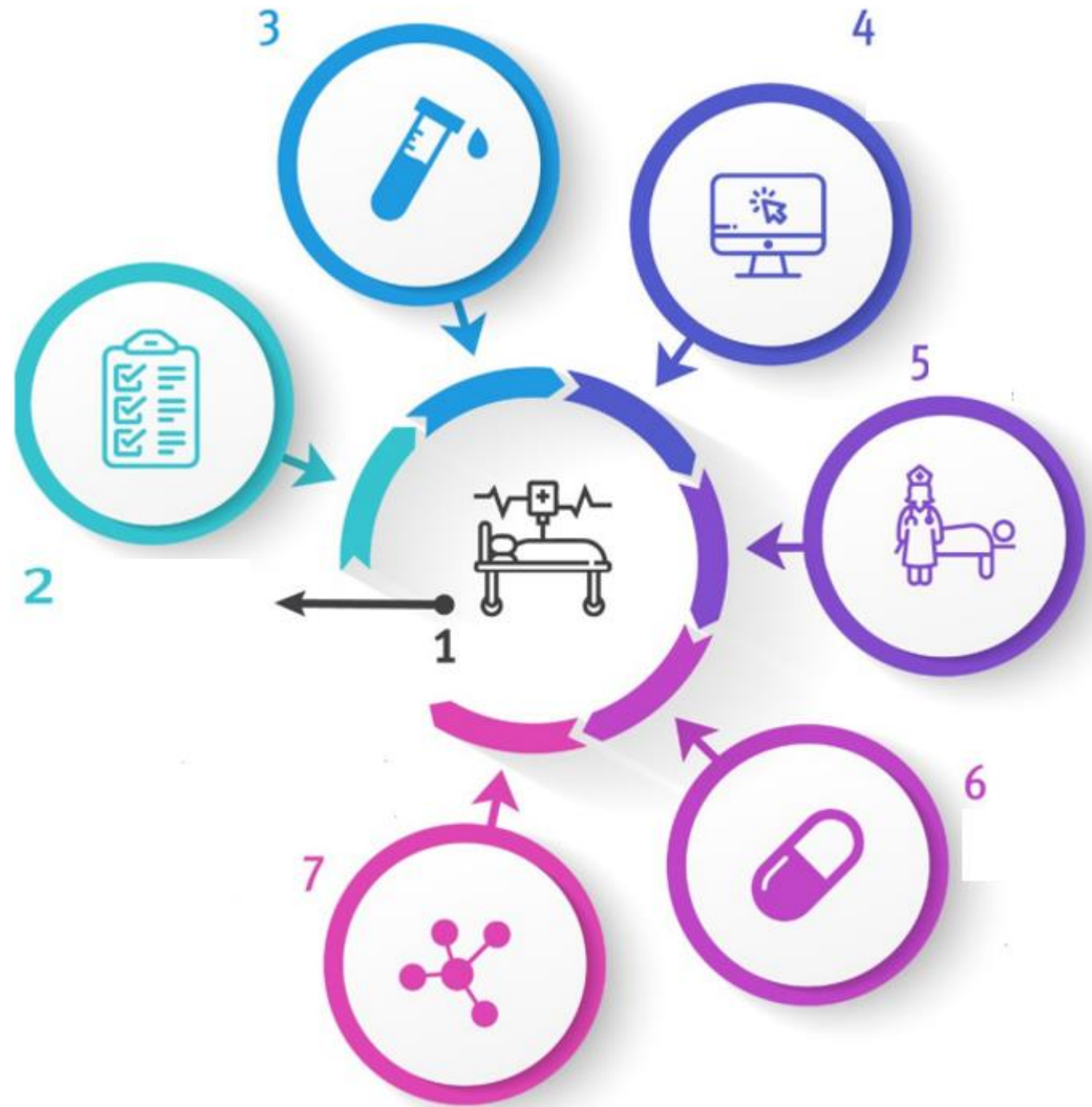
Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the ICU

Sofie Dhaese, Sarah Van Vooren, Jerina Boelens & Jan De Waele

Expert Rev Anti Infect Ther. 2020

TDM på IVA

1. Vilka patienter?
2. Behandlingsmål/toxicitetsgränser. Vilken MIC-parameter ska användas i beräkningarna?
3. När ska provet tas?
4. **Analysmöjligheter och svarstider?**
5. Klinisk tolkning av resultat
6. Hur göra dosjustering?
7. När ny TDM?



TDM =Therapeutic Drug Monitoring i Sverige

- TDM för antibiotika ur ett historiskt perspektiv i de nordiska länderna:
 - Enbart för antibiotika med snävt terapeutiskt fönster för att undvika toxicitet.
 - Vankomycin och aminoglykosider (gentamicin, tobramycin etc), kommersiella assays på "alla" sjukhus.
- Syftet m TDM för β -laktamer: Mäta antibiotikakoncentrationer för att optimera klinisk behandlingseffekt både för att undvika subterapeutiska koncentrationer men också toxicitet till följd av mer aggressiva doseringsstrategier



TDM för betalaktamer i Sverige

Koncentrationsbestämning (TDM) infektionsläkemedel på svenska universitetssjukhuslabb

Sammanställt för RAF 2023-11-15 av Erik Eliasson

Antibiotika	Stockholm	Göteborg	Lund	Uppsala	Örebro	Linköping	Umeå
Bensyl-PC		X			X		
Cefotaxim	X ^f	X	X		X		
Ceftazidim	X						
Meropenem	X	X	X		X		
Piperacillin	X ^f	X	X		X		
Kloxacillin	X ^f	(X)					

X^f =även fri koncentration i plasma möjlig att beställa. (X)=forskningsanalys

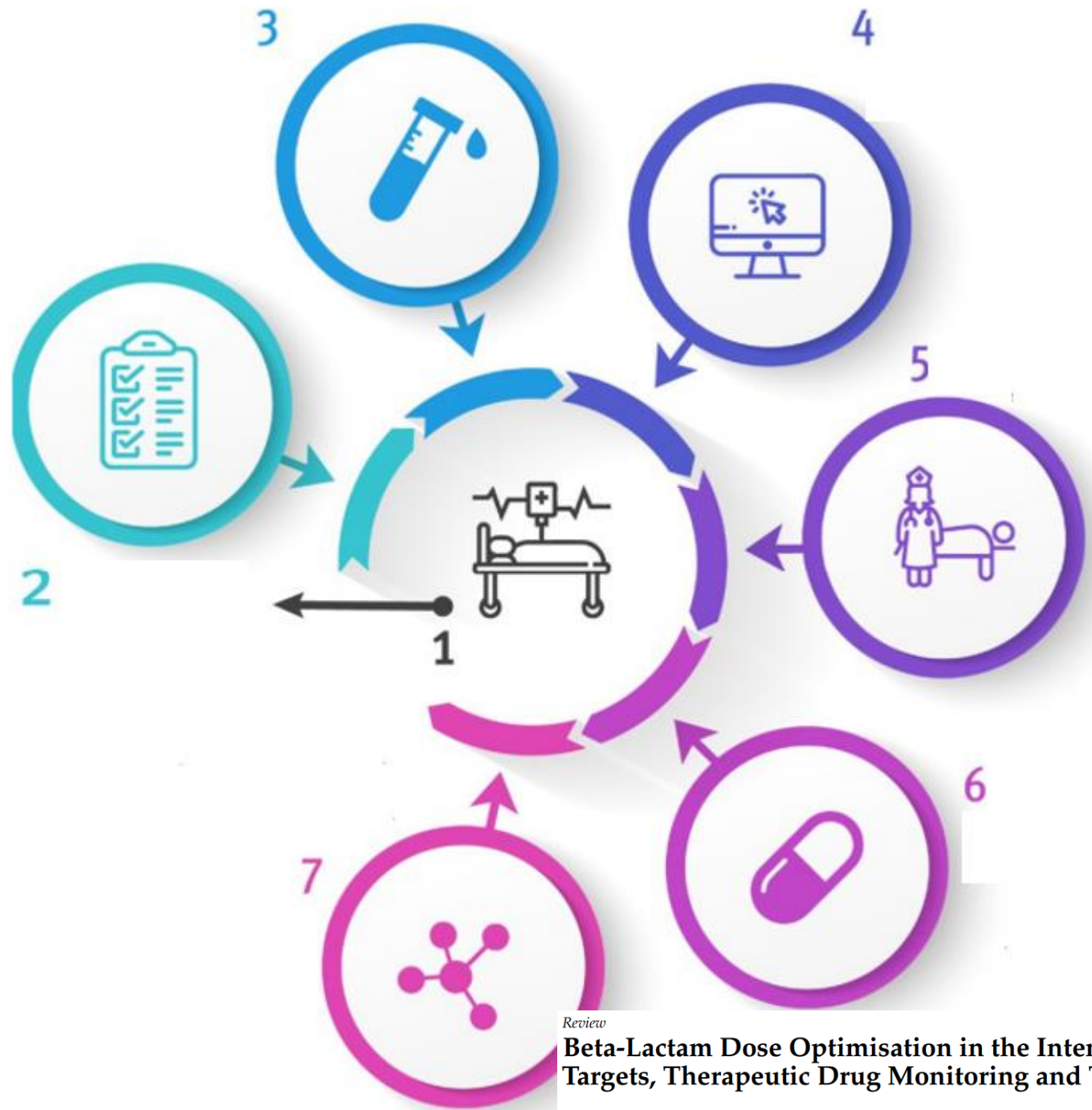
Hela tabellen finns på RAFs hemsida,
<https://www.sls.se/raf/lakemedel/tdm-analyser-i-sverige>

TDM på IVA

1. Vilka patienter?
2. Behandlingsmål, toxicitetsgränser. Vilken MIC-parameter ska användas i beräkningarna?
3. När ska provet tas?
4. Analsmöjligheter och svarstider?
5. Klinisk tolkning av resultat
6. Hur göra dosjustering?



Kunskap om PK/PD för β -laktamantibiotika



Review

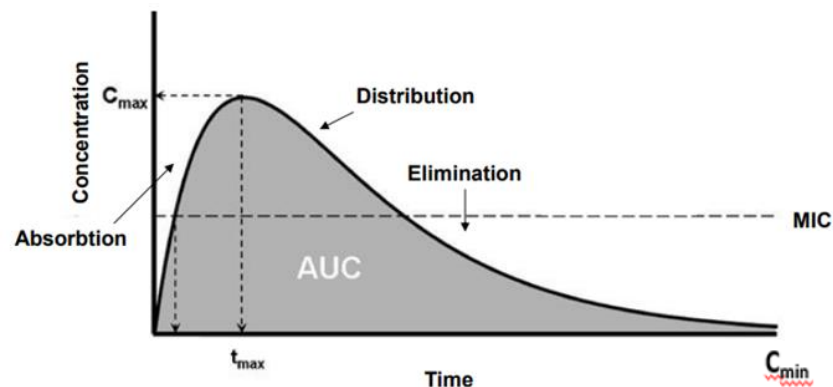
Beta-Lactam Dose Optimisation in the Intensive Care Unit: Targets, Therapeutic Drug Monitoring and Toxicity

Amy Legg ^{1,2}, Sinead Carmichael ³, Ming G. Chai ⁴, Jason A. Roberts ^{2,3,4,5,*} and Menino O. Cotta ⁴

Kort sammanfattning av PK/PD för antibiotika

- **Farmakokinetik (PK): Hur kroppen processar antibiotikadosen**

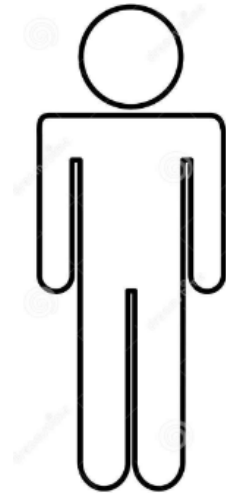
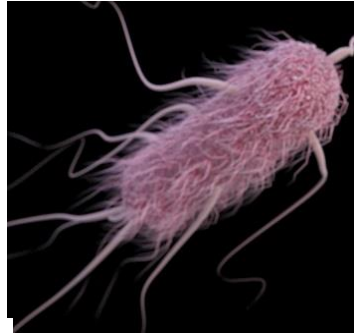
- Dvs hur koncentrationen av en enda dos ändras över tid och leder till en specifik exponering
- Beror på de fyra PK-parametrarna (Absorption, Distribution, Metabolism och Elimination)



- **Farmakodynamik (PD): Hur antibiotikaexponeringen påverkar kroppen/infektionen**

- Dvs förhållandet mellan dos/utfall
- Beror i huvudsak på känsligheten/MIC hos den orsakande bakterien

MIC: minimal inhibitory concentration. C_{max} : peak concentration. C_{min} : minimal concentration.

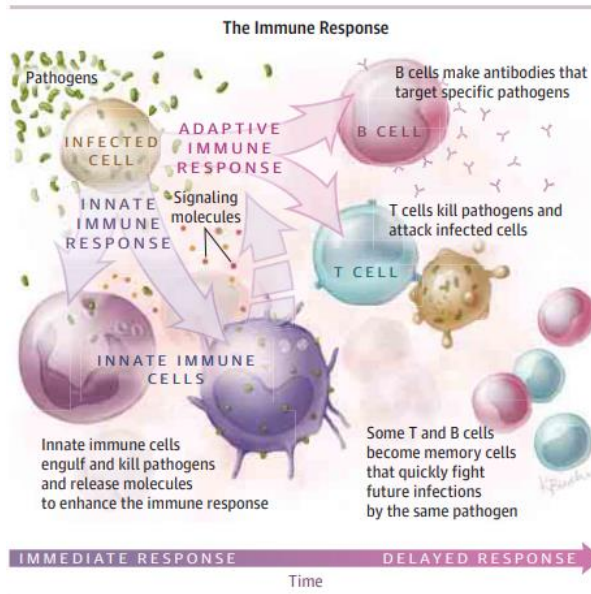
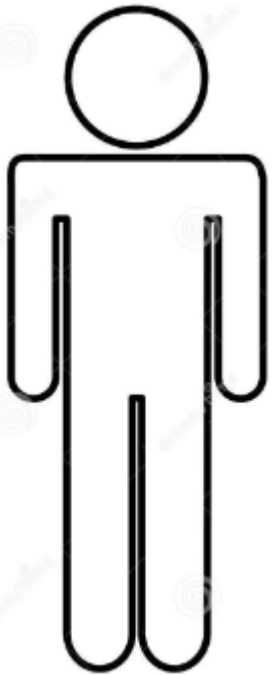


PK/PD



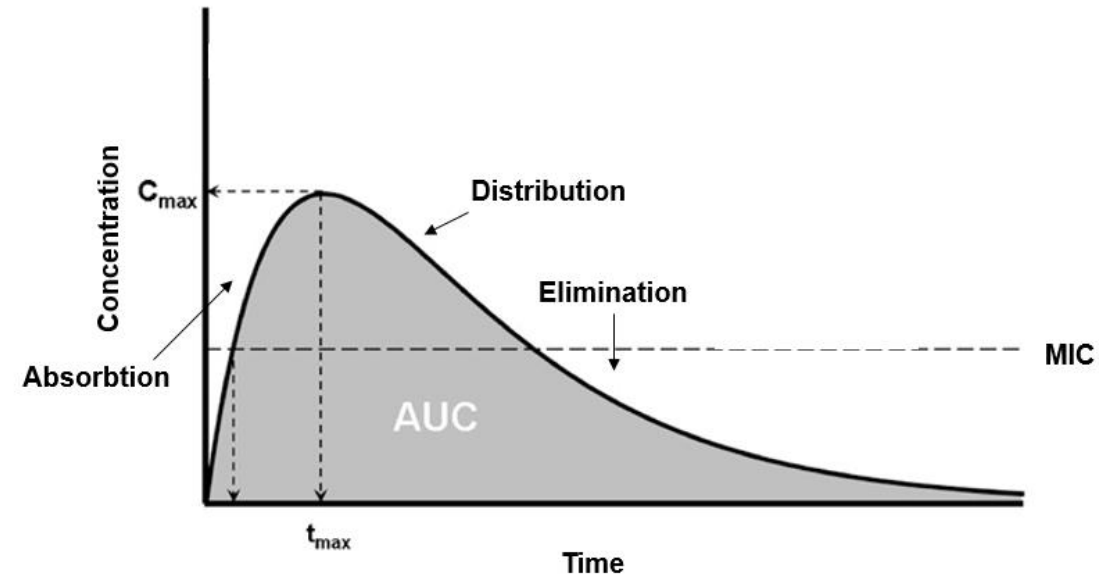
Patientfaktorer

-som påverkar utläkning av infektionen



JAMA April 28, 2015 Volume 313, Number 16

Immunsystemet



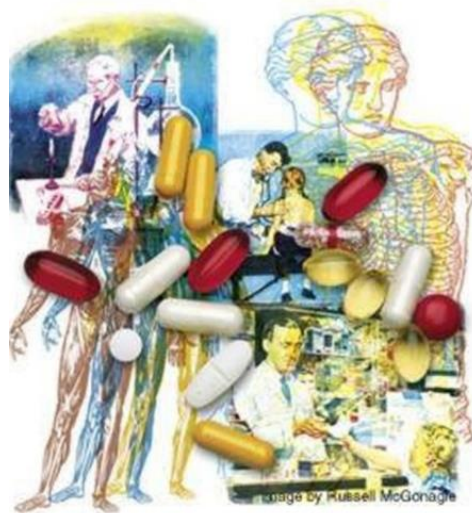
PK av antibiotika (ab)

Antibiotika faktorer

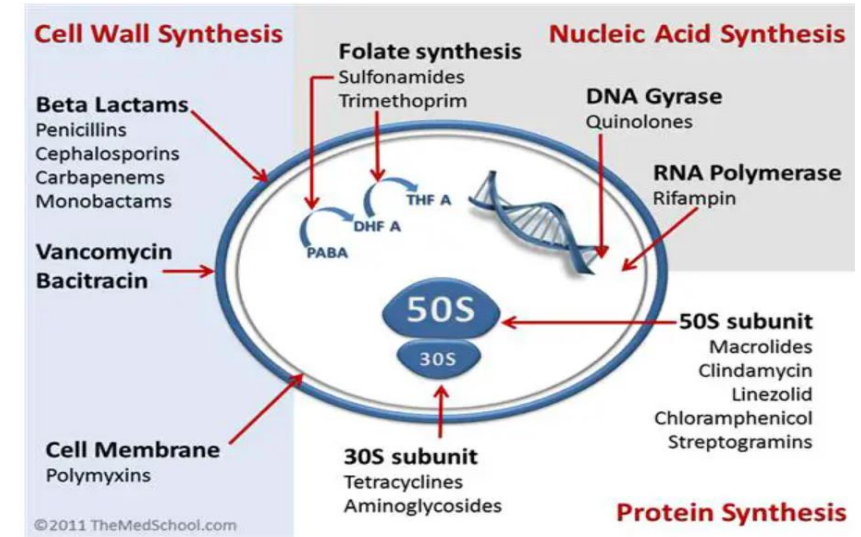
-som påverkar utläkning av infektionen



PD of AB



PD av antibiotika



Antibiotics acting on different sites of a bacterial cell.

Source: <https://www.orthobullets.com/basic-science/9059/antibiotic-classification-and-mechanism>

Antibiotika verkningsmekanism

Bakteriella faktorer

- som påverkar utläkning av infektionen



=

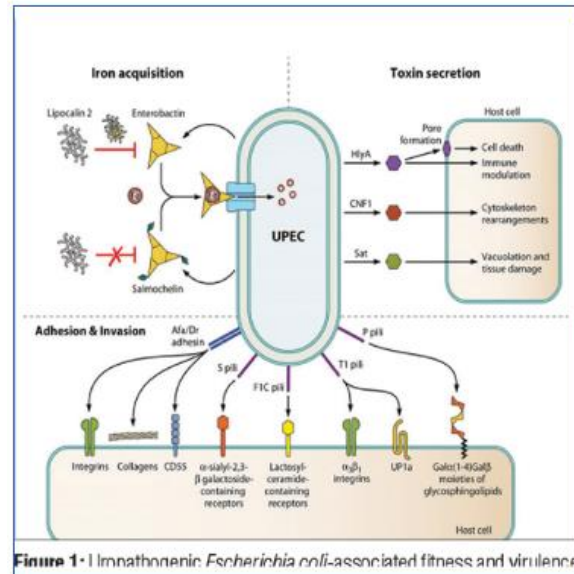
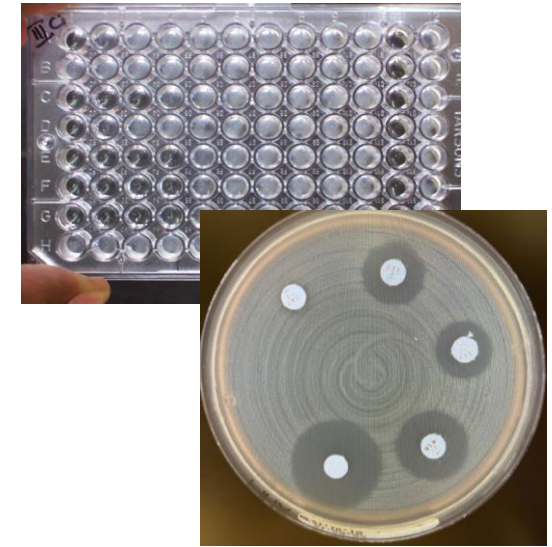


Figure 1 • Innate and UPEC-associated fitness and virulence

+



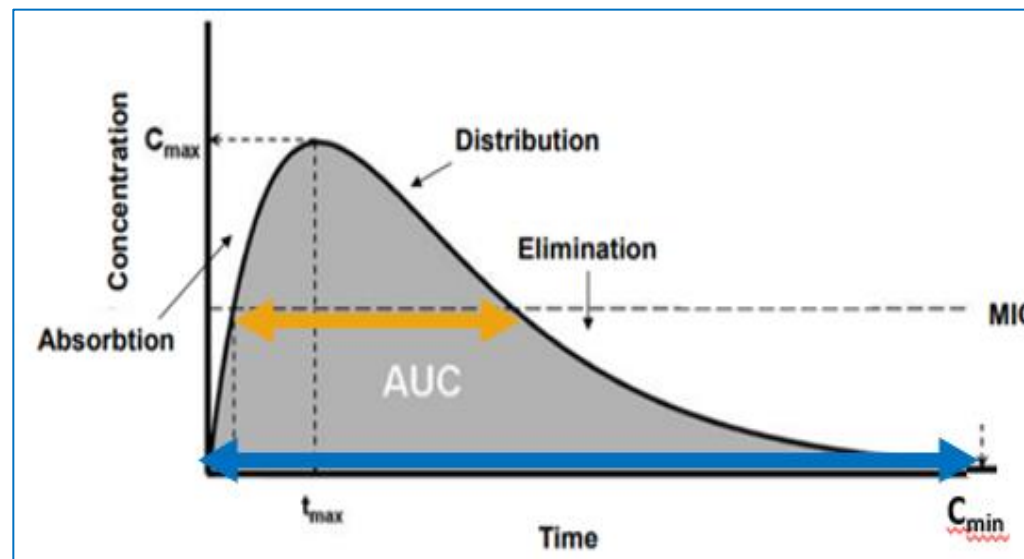
Virulensfaktorer

MIC/ Känslighet för Ab

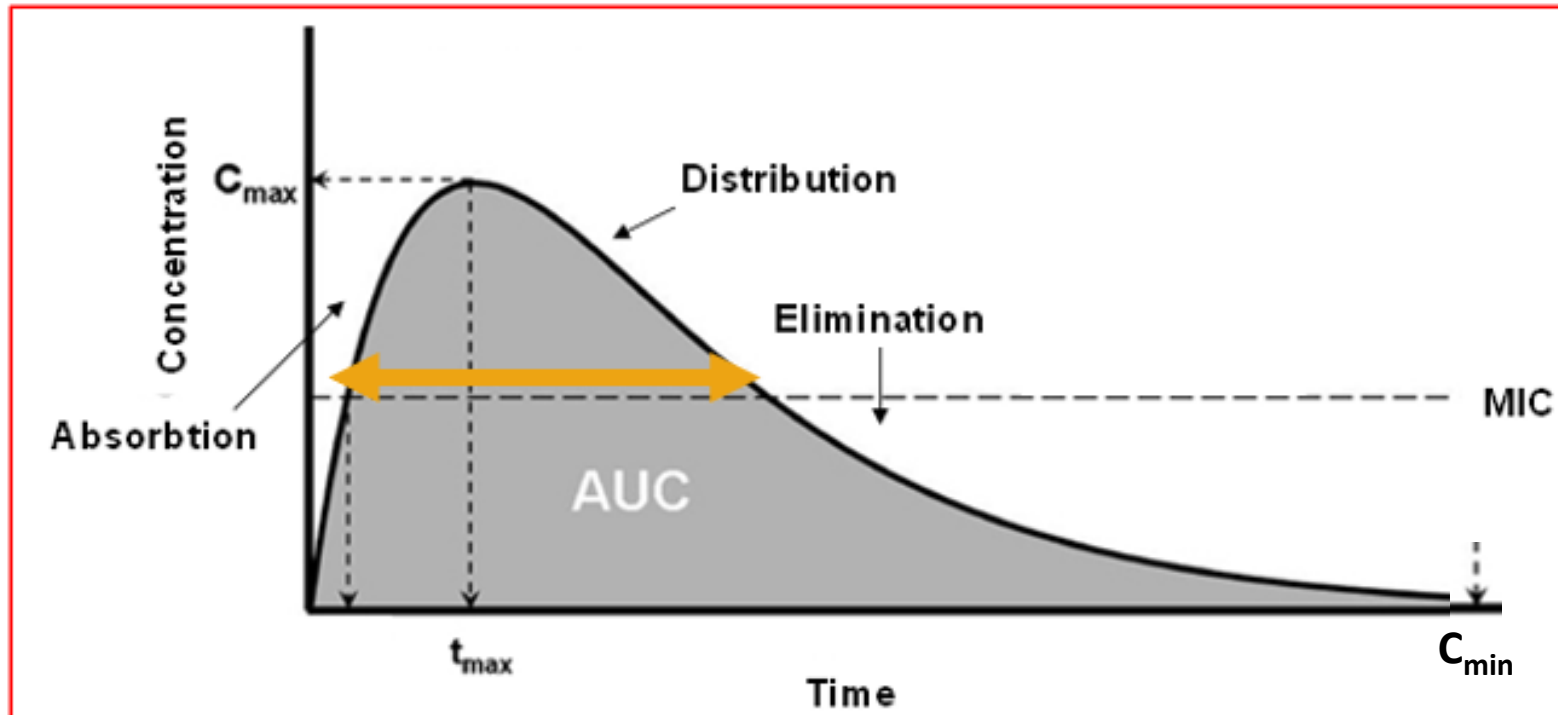
Etefia, Etefia and Solomon Asuquo Ben. "Virulence markers, phylogenetic evolution, and molecular techniques of uropathogenic Escherichia coli." *Journal of Nature and Science of Medicine* 3 (2020): 13 - 22.

Kort sammanfattning av PK/PD för antibiotika

- **Farmakokinetik (PK): Hur kroppen processar antibiotikadosen**
 - Dvs hur koncentrationen av en enda dos ändras över tid och leder till en specifik exponering
- **Farmakodynamik (PD): Hur antibiotikaexponeringen påverkar kroppen/infektionen**
 - Dvs förhållandet mellan dos/utfall, beror i huvudsak på känsligheten/MIC hos den orsakande bakterien
- **PK/PD-index: Beskriver korrelationen mellan exponeringen (PK), MIC och effektiv avdödning av orsakande bakterie (PD) dvs behandlingseffekten**
- För betalaktamer:
 - Optimalt PK/PD-index är $\%fT_{>MIC}$ dvs den procentdel av ett dosintervall som den fria antibiotikakoncentrationen ligger över MIC (Craig 1998)
 - Optimal %-satsen för en IVA-population är okänt- men **100%>MIC** används vanligen pga praktiska fördelar. (Abdul-Aziz 2020)



MIC: minimal inhibitory concentration. C_{max} : peak concentration. C_{min} : minimal concentration.



In this example the plasma concentration remains above the MIC for around half of the dosing interval (=50% T>MIC).

Beta-lactams

TDM recommendation by Panel: "YES"

C_{min} monitoring

One sample

30 min or just before the next dosing

Sampling should occur 24–48 h post-initiation of therapy

C_{ss} monitoring for continuous infusion

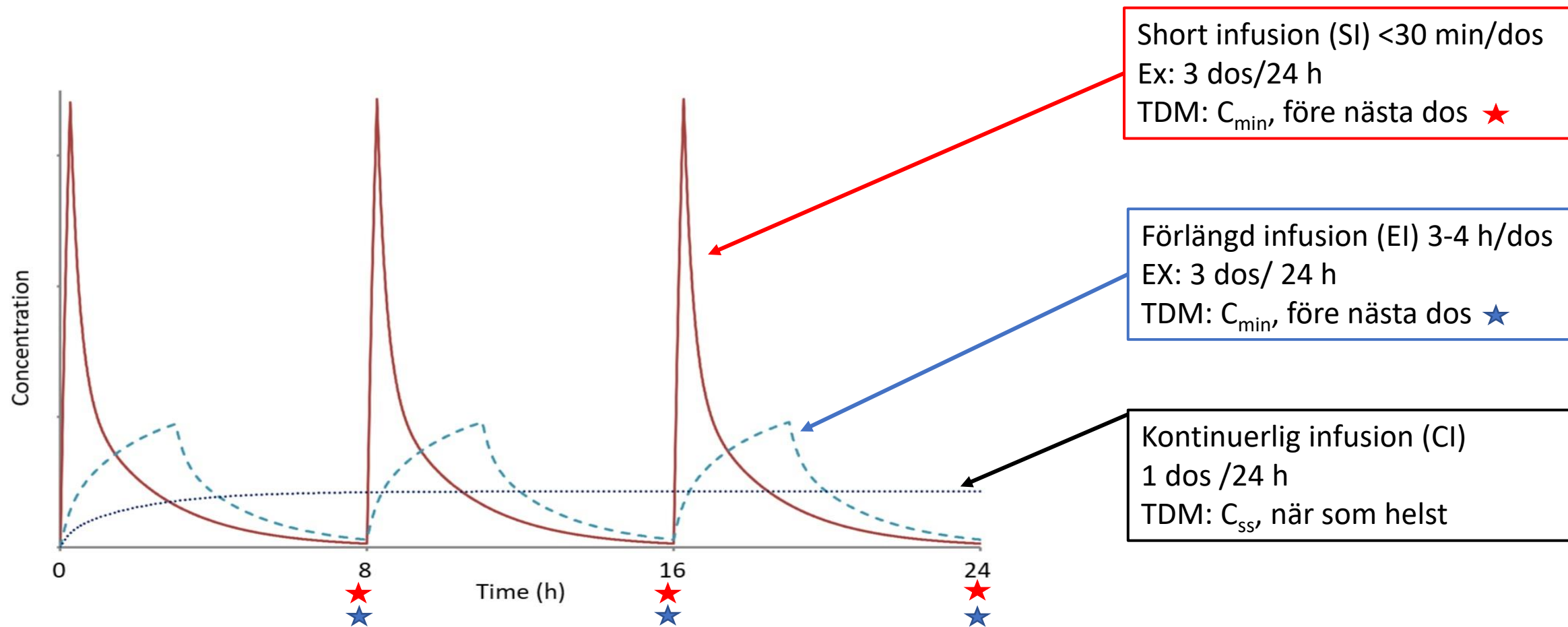
One sample at any time point during the infusion

100% $fT_{>MIC}$

$C_{ss} > MIC$

$C_{ss} > 4 \times MIC$, Hong 2022

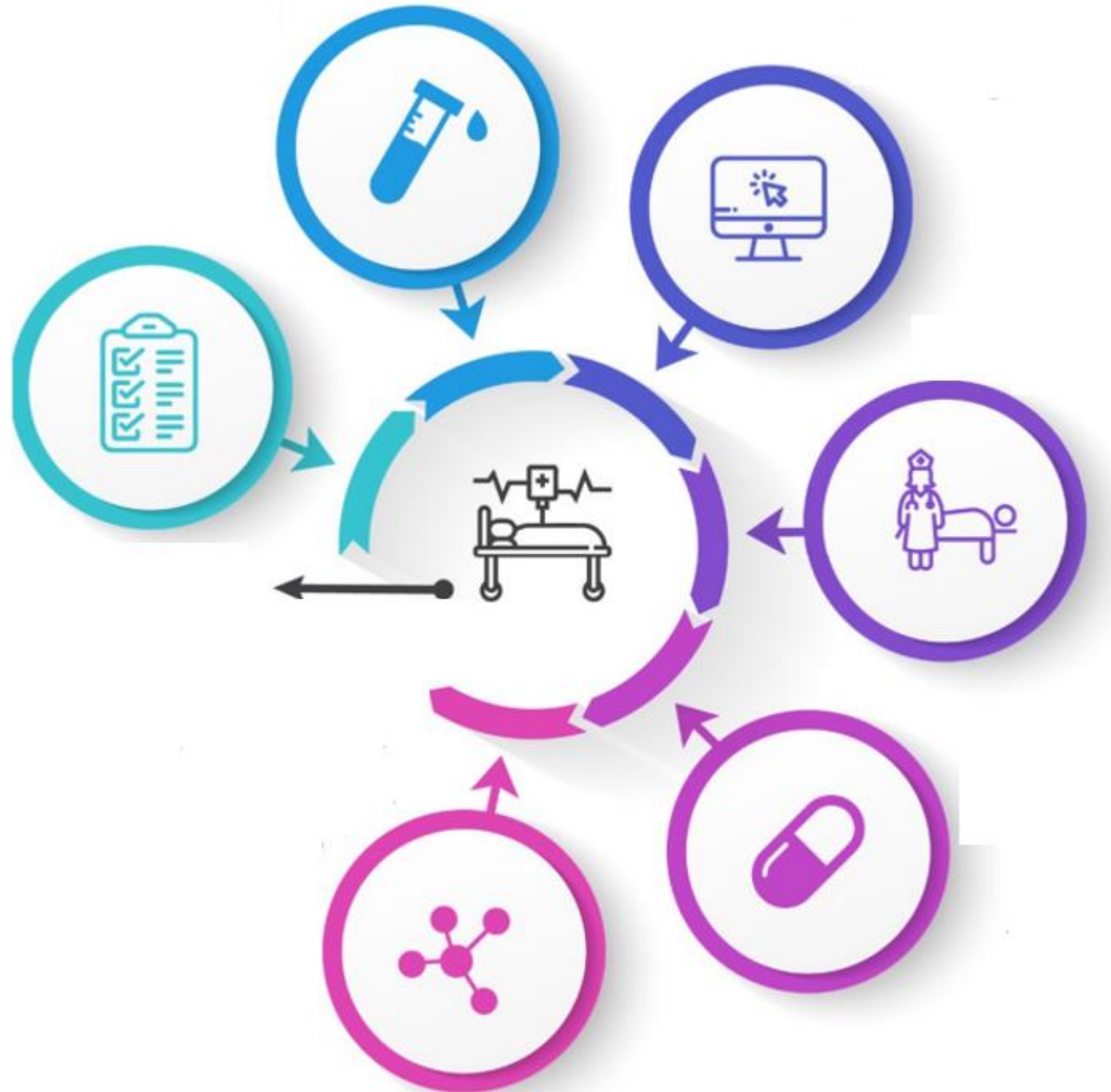
Infusionsstrategier för betalaktamantibiotika



OBS! Bolusdoser ges vid EI och CI men är ej inritade i figuren. Provtagning förutsätter steady state (SS) för samtliga strategier. C_{min} =minimum concentration (trough concentration). C_{ss} =Steady-state concentration OBS! Total koncentrationer

TDM på IVA

1. Vilka patienter?
2. Behandlingsmål /toxicitetsgränser.
Vilken MIC-parameter ska användas i beräkningarna?
3. När ska provet tas?
4. Analysmöjligheter och svarstider?
5. Klinisk tolkning av resultat
6. Hur göra dosjustering?



β -laktamer och toxicitet

- Anses traditionellt som en säker antibiotikaklass med få biverkningar och ett brett terapeutiskt index. Baseras på intermitterande dosering.
- Koncentrationsberoende biverkningar, traditionellt monitorering av C_{\min} :
 - Njurtoxicitet
 - Neurotoxicitet
- Ej direkt koncentrationsberoende biverkningar.
 - Benmärgspåverkan inkl leukopeni: Ses vid höga doser under > 2 veckor av PcG och cefalosporiner
 - Levertoxicitet: Genetisk disposition krävs, immunologisk biverkan. Omtvistat om koncentrationsberoende samband (Verkar kunna gälla i så fall för kloxacillin)

Neurotoxicitet vid β -laktambehandling

Symtom:

- Förvirring, trötthet, konfusion, nedsatt vakenhetsgrad, hallucinationer, fördröjt uppvaknande ur sedering > 24 h.
- Myoklonier, hand tremor, asterixis.
- Epileptiska kramper

Riskfaktorer:

Underliggande neurologisk sjukdom tex parkinson, tidigare stroke, traumatisk hjärnskada
Nedsatt njurfunktion (kronisk eller akut)
Ålder (äldre och nyfödda)

Neurotoxicitet och olika β -laktamer

Table 1 Convulsing activity of beta-lactams compared to penicillin G, from [67, 69, 70]

Beta-lactam	Relative pro-convulsive activity (reference: penicillin G = 100)
Cefazolin	294
Cefepime	160
<i>Penicillin G</i>	100
Imipenem	71
Aztreonam	42
Ampicillin	21
Ceftazidime	17
Meropenem	16
Ceftriaxone	12
Piperacillin	11
Cefotaxime	8,8
Cefoxitine	1,8

Toxicitetsgränser

Antibacterial class	Clinical PK/PD threshold for toxicity
Beta-lactams	
Carbapenems	$C_{min} > 44.5 \text{ mg/L}^b$
Cephalosporins	$C_{min} > 20 \text{ mg/L}^c$
Penicillins	$C_{min} > 361 \text{ mg/L}^d$

^b Data only available for meropenem and related to nephrotoxicity or neurotoxicity

^c Data only available for cefepime and related to neurotoxicity

^d Data mostly on piperacillin and related to nephrotoxicity and neurotoxicity

Abdul-Aziz, Crit Care Med, 2020

Meropenem:

Intermittent infusion

- Njurtox: $C_{min} > 44,5 \text{ mg/L}^*$ (Imani 2017)
- Neurotox: $C_{min} > 64,2 \text{ mg/L}^*$ (Imani 2017)

Kontinuerlig infusion: C_{ss} ?

Piperacillin

Intermittent infusion

- Njurtox: $> 452,7 \text{ mg/L}^*$
- Neurotox: $> 361 \text{ mg/L}^*$ (Imani 2017)

Kontinuerlig infusion: C_{ss} ?

Piperacillin-tazobactam

Intermittent infusion

- Njurtox/neurotox: saknas

Kontinuerlig infusion:

Neurotox: $C_{ss} > 157.2 \text{ mg/L}''$ (Quinton 2017)

Cefotaxim: Toxicitetsgränser saknas.

Intermittent/kontinuerlig infusion: $> 60 \text{ mg/L}$ kan stödjas av fåtal fallrapporter

(Pasqual 1990, Zerbib 2023, Lacroix 2019)

*Motsvarar tröskelvärdet där risken är 50% för utveckling av neurotoxicitet eller njurtoxicitet. OBS! Totala koncentrationer.

” Gränsvärde med 52% sensitivitet, 97% specificitet. 2 oberoende neurologiska evalueringar dagligen IVA.

Fransk guideline från 2019 kan fungera som stöd för klinisk tolkning av resultat och dosjustering

Table 2 Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCss) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

	Free fraction (%)	Recommended target concentrations [#]		MIC threshold [‡] [130]	Ref.
		Documented infection	Non-documented infection		
Amoxicillin	≈ 80%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80* mg/L [§] Css 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L [§] Css 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[132]
Cefepime	80%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin < 20 mg/L Css < 35 mg/L	Cmin 5–20 mg/L Css 5–35 mg/L	1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ^{§§}	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 60 mg/L	Cmin 25–60 mg/L Css 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 35–80 mg/L [§] Css 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	fCmin ≥ 4x MIC Cmin < 100 mg/L	Cmin 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>)	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fCmin or fCss ≥ 4x MIC Cmin ou Css < 50 mg/L	Cmin 20–50 mg/L [§] Css 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fCmin ou fCss ≥ 4x MIC Cmin < 10 mg/L	Cmin 5–10 mg/L	0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{§§§}	[117, 1]
Imipenem	≈ 80%	fCmin ≥ 4x MIC Cmin < 5 mg/L	Cmin 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[135]
Meropenem	≈ 100%	fCmin ou fCss ≥ 4x MIC Cmin ou Css < 16 mg/L	Cmin 8–16 mg/L [§] Css 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fCmin ou fCss ≥ 4x MIC Css < 160 mg/L	Css 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[75]

REVIEW

Open Access



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)

Romain Guilhaumou¹, Sihem Benaboud², Youssef Bennis³, Claire Dahyot-Fizelier⁴, Eric Dailly⁵, Peggy Gandia⁶, Sylvain Goutelle⁷, Sandrine Lefevre⁸, Nicolas Monnerod⁹, Claire Basse¹⁰, Julien Sola-Batal¹¹, Florian Lemaître¹²

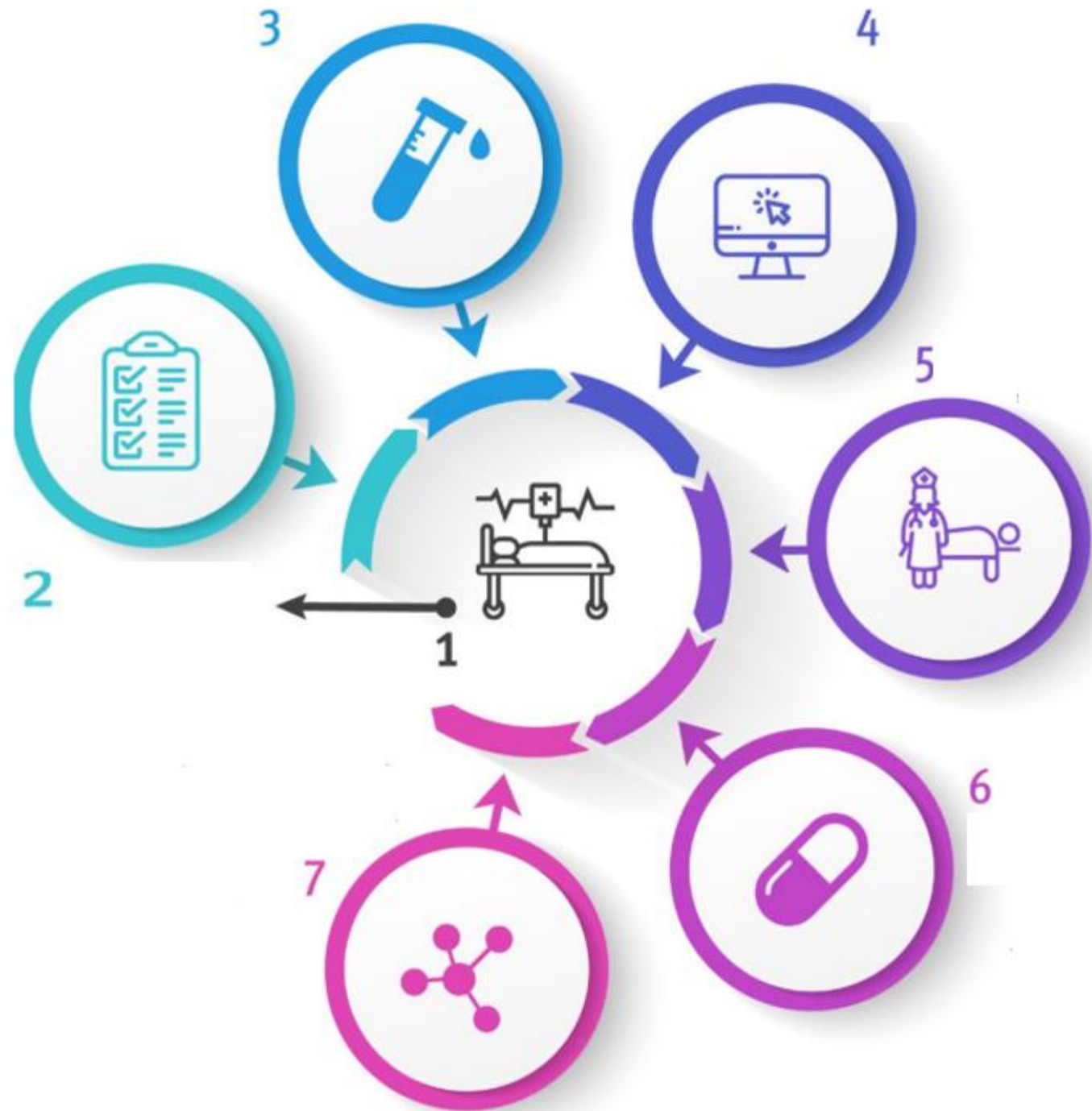
Guilhaumou *et al. Critical Care* (2019) 23:104

R2.3. For beta-lactam antibiotics without validated toxicity threshold concentration, we suggest that it is useless, and even dangerous, to exceed plasma free concentrations of beta-lactam antibiotics above eight times the MIC (i.e., %fT > 8x MIC).

Optional recommendation—strong agreement

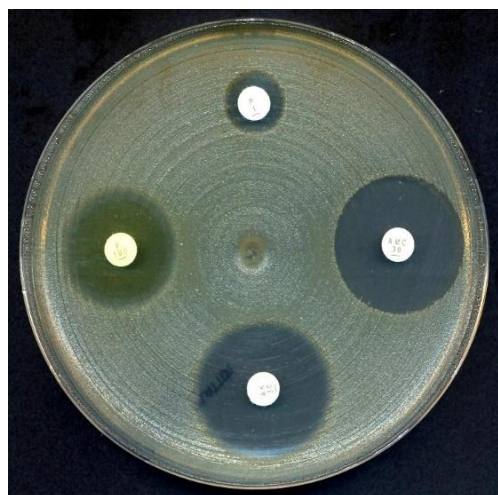
TDM på IVA

1. Vilka patienter?
2. Behandlingsmål/toxicitetsgränser. Vilken MIC-parameter ska användas i beräkningarna?
3. När ska provet tas?
4. Analysmöjligheter och svarstider?
5. Klinisk tolkning av resultat
6. Hur göra dosjustering?



Behövs MIC-testning för TDM på IVA?

- Samtliga Sveriges mikrobiologiska laboratorier resistensbestämmer sina isolat med EUCAST lappdiffusionsmetod. Detta ger ett S, I eller R i resistensbeskedet.
- Begär INTE MIC-bestämning när isolatet tillhör vildtypen (WT) dvs svaras S (eller I), be istället att få hjälp att omvandla SIR-resultatet till ett MIC-värde

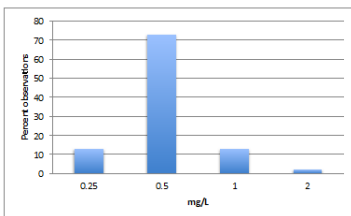


Kort sammanfattning av MIC (minimal inhibitory concentration)

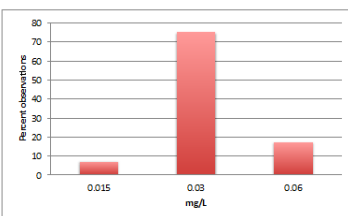
- MIC är ett relativt värde baserat på MIC-distributioner, MIC-värdet \neq sanningen!
- Metodvariationen är +/- ett MIC-steg även med referensmetoder under optimala förhållanden och med vältränad personal
 - BMD är referensmetod för de flesta bakterier
 - EUCAST lappdiffusionsmetod är mkt väl kalibrerad mot referens-MIC och är en mkt god surrogatmarkör för MIC till skillnad från andra surrogatmetoder för MIC som tex gradienttester som är välkända för att underskatta MIC.

Reproducerbarheten vid BMD

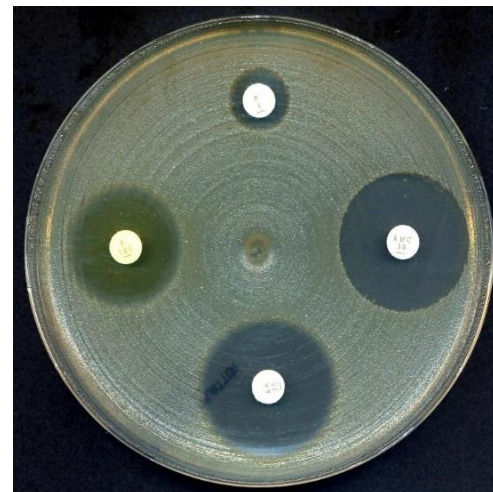
K. pneumoniae



E. coli



JMI Laboratories (courtesy of Prof R. Jones)



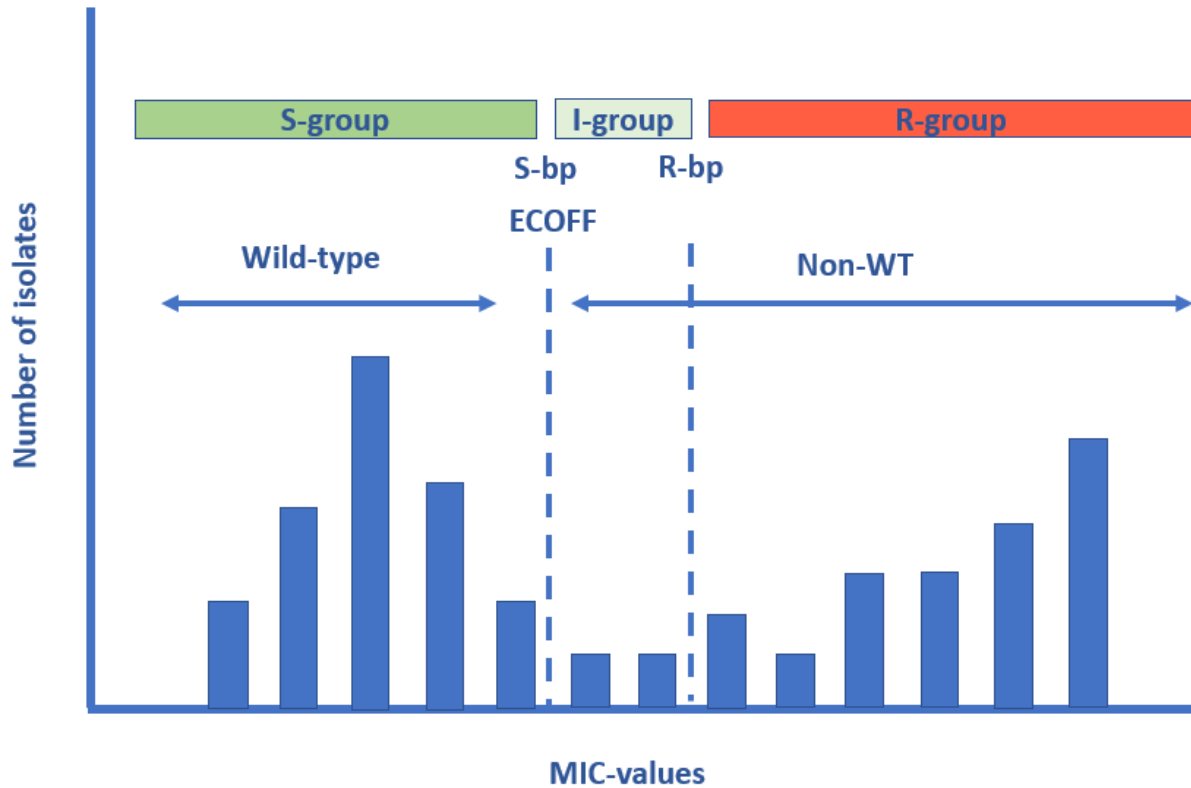
J Antimicrob Chemother 2018; **73**: 564–568
doi:10.1093/jac/dkx427 Advance Access publication 5 December 2017

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

MIC-based dose adjustment: facts and fables

Johan W. Mouton^{1*}, Anouk E. Muller^{1,2}, Rafael Canton³, Christian G. Giske⁴, Gunnar Kahlmeter⁵ and John Turnidge⁶

Hur använder man lappdiffusionsresultatet i TDM-situationer?



Exempel 1:

Om antibiotika/bakterie kombinationen rapporteras som S (=WT) och ingen I-grupp finns:

MIC-värdet = den kliniska S-brytpunkten=ECOFF

***Enterobacterales*/Piperacillin-tazobactam MIC 8 mg/L**

Penicillins	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Piperacillin-tazobactam	8	8	16	30-6	20	20	19

Exempel 2:

Om antibiotika/bakterie kombinationen rapporteras I (=WT):

MIC-värdet = den kliniska R-brytpunkten=ECOFF

***P. aeruginosa*/Piperacillin-tazobactam MIC 16 mg/L**

Penicillins	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Piperacillin-tazobactam	0.001	16		30-6	50	18	18-19

ACCIS-studien



ACCIS-studien

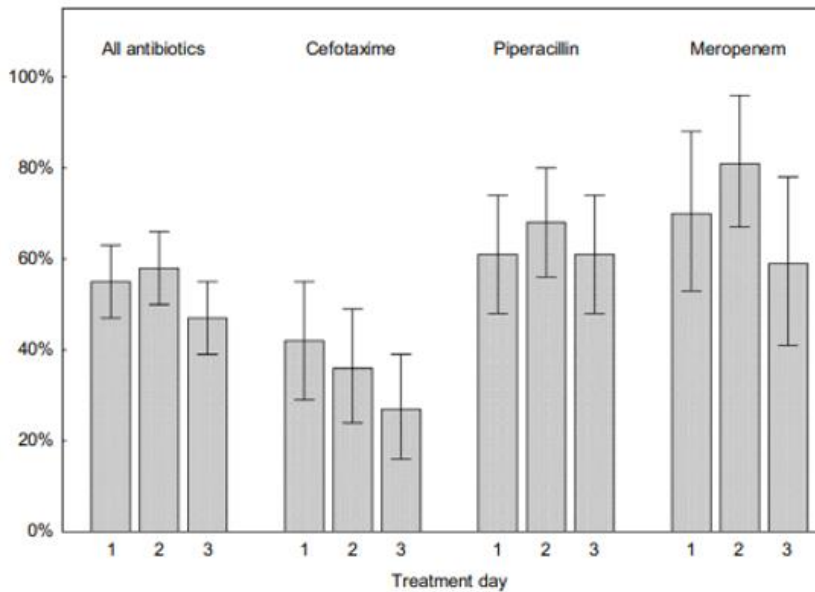
- **Prospektiv multicenterstudie 2015-2017.** 7 deltagande IVA-avdelningar i mellansverige
- **2 extra antibiotikakoncentrationsprover/dag** för patienten under de 3 första dyggen efter insatt antibiotikabehandling
 - Odlingar enl rutin
 - Antibiotika enligt rutin
- **OBS! Inklusion inom 1 dygn från insatt antibiotikabehandling**

ACCIS-studien-hur gick det?

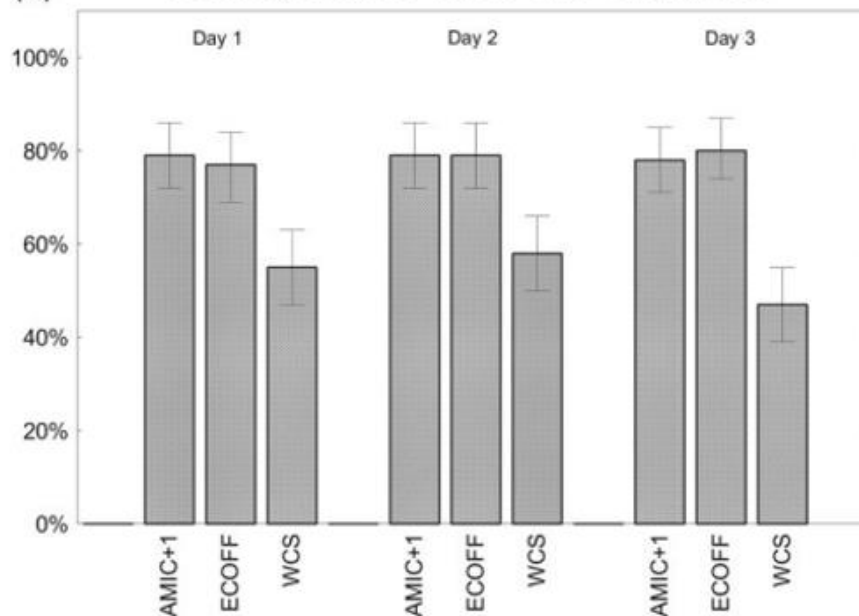
- **138 patienter inkluderades**
 - CTX (n=55), TZP (n=56), MEM (n=27)
 - 52% hade en samhällsförvärd infektion
 - 47% hade en infektion i nedre luftvägar
- **> 1000 antibiotikakonzentrationsprover insamlade**
 - analyserade på Klin Farm på KS med referensmetod
 - 55% av patienterna hade alla 6 proverna tagna
 - 69% inkluderades på första antibiotikadosen
- **Ca 150 bakteriestammar insamlade**
 - MIC-bestämda med referensmetoderna buljong-MIC eller agarspädning på nationella referenslaboratorierna för resistensbestämning i Växjö och på KS.
 - 61% av patienterna hade ett kliniskt relevant odlingsfynd.
 - 49% av infektionerna orsakades av E.coli eller S. aureus

ACCIS-studien

A. Percentage achieving 100% T>MIC

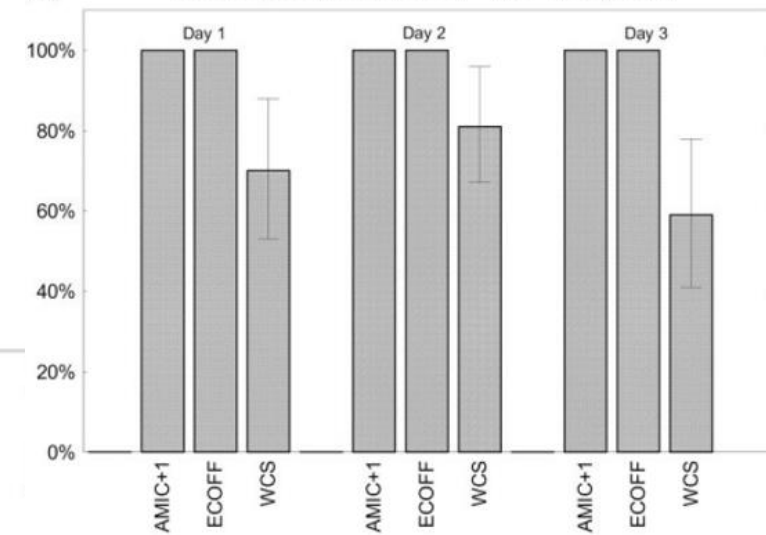


(a) Percentage achieved 100% T > MIC - All antibiotics



AMIC+1 = Actual MIC (plus one dilution step to inflate variance), ECOFF = MIC_{ECOFF}, WCS = MIC_{WCS}

(c) Percentage achieved 100% T > MIC - Meropenem



In the whole ACCIS-study cohort the use of MIC_{WCS} overestimated target attainment failure compared to the use of MIC_{ECOFF} based on the causative pathogen

Low attainment to PK/PD-targets for β -lactams in a multi-center study on the first 72 h of treatment in ICU patients

Anna-Karin Smekal^{1,2,3}, Mia Furebring³, Erik Eliasson⁴ & Miklos Lipcsey^{1,5} *Sci Rep.* 2022

Swedish multicentre study of target attainments with β -lactams in the ICU: which MIC parameter should be used?

Anna-Karin Smekal^{1,2*}, Mia Furebring³, Miklos Lipcsey^{1,4} and Christian G. Giske^{2,5}

J Antimicrob Chemother 2023;

Opublicerade data: simuleringar på ACCIS cohorten SI, EI, CI och påverkan av infusionsstrategi på PK/PD-måluppfyllelsen i en svenska IVA cohort när man tar hänsyn till orsakande bakterier

Opublicerade data: simuleringar på ACCIS cohorten SI, EI, CI och påverkan av infusionsstrategi på risken att nå toxiska nivåer i en svenska IVA cohort



Tack för uppmärksamheten!

Mentimeterkod: 2461 5763

anna-karin.smekal@regionstockholm.se

anna-karin.smekal@uu.se