

Koncentrationsbestämning av betalaktamantibiotika inom intensivvården

Rapport RAF-praktik 2023–2024

Edvin Ingberg

Bakgrund

Dosering av antibiotika är till stor del standardiserad, med viss anpassning utifrån till exempel vikt, njurfunktion och infektionsfokus. Som ett komplement för att kunna anpassa dosen används ibland koncentrationsbestämning av antibiotika i plasma eller serum, som ett surrogatmått för att tillräcklig koncentration uppnås vid själva infektionen. Effekten av betalaktamantibiotika korrelerar bäst med den andel tid av dosintervallet som den fria koncentrationen av läkemedlet överstiger minsta inhibitoriska koncentrationen ($\% fT_{>MIC}$) och utifrån det resonemanget anses det avgörande för god behandlingseffekt att säkerställa tillräcklig koncentration av betalaktamantibiotika över tid, inte minst hos patienter med svåra infektioner till exempel inom intensivvården där marginalerna är mindre. Den $\% fT_{>MIC}$ man siktar på kallas farmakodynamiskt mål (target), och i vilken utsträckning man uppnår detta brukar refereras till som target attainment. Vilken $\% fT_{>MIC}$ man ska uppnå för bästa effekt i varje situation är dock inte känt, och rekommendationer om detta baseras till stor del på prekliniska studier [1]. Ofta används 100% $fT_{>MIC}$ som ett mål för kritiskt sjuka patienter, men högre mål har föreslagits bland annat vid kontinuerlig infusion när man inte har högre koncentrationer delar av dygnet som vid intermittent dosering [1, 2].

Det som försvårar korrekt dosering hos kritiskt sjuka patienter är att de ofta uppvisar en avvikande farmakokinetik, i synnerhet rörande distribution och elimination, som båda kan variera stort både mellan patienter och hos samma patient över tid. Flera faktorer har betydelse för den förändrade distributionen; framför allt ökat läckage av vätska från kapillärer till det interstitiella rummet och tillförsel av ibland stora mängder intravenös vätska [2, 3]. Vad gäller elimination så handlar det framför allt om variation i renalt clearance, både ökad och minskad. Ökad renalt clearance kallas augmented renal clearance (kreatininclearance $>130 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och är ett välbeskrivet liksom relativt vanligt förekommande fenomen hos intensivvårdspatienter. Minskad clearance är också vanligt i den här patientgruppen till följd av akut njursvikt. Dialys och extrakorporeal membranoxygnering (ECMO) är ytterligare faktorer som kan påverka både clearance och distributionsvolym [4]. Hypoalbuminemi, vilket ofta föreligger hos IVA-patienter [5, 6] lyfts ofta som en potentiellt relevant parameter att ta hänsyn till [2, 3, 7, 8], men dess påverkan på farmakokinetiken är något komplicerad och missförstånd förekommer [9]. Även om hypoalbuminemi ger en ökad fri fraktion så betyder inte det att den fria koncentrationen påverkas över tid, eftersom ökad fri koncentration snabbt motverkas genom fördelning av läkemedel till vävnad och ökad clearance [9]. Antibiotikaexponeringen under doseringsintervallet blir därför väsentligen opåverkat. Det är dock viktigt att förstå att den totala plasmakoncentrationen (vilket oftast är det som mäts) kan bli lägre i en sådan situation, även om den fria (aktiva) koncentrationen är oförändrad. Detta kan resultera i omotiverade dosökningar, med ökad risk för biverkningar. Framför allt har detta betydelse för betalaktamantibiotika med hög proteinbindning som kloxacillin, ceftriaxon och ertapenem (samtliga ca 95% proteinbindning hos friska). Många andra betalaktamantibiotika har lägre proteinbindning vilket innebär att detta är av mindre betydelse för till exempel piperacillin-tazobaktam och cefotaxim (båda ca 30% proteinbindning) och saknar i praktiken betydelse för meropenem (ca 2% proteinbindning).

Flera studier har visat på risken för underdosering av betalaktamantibiotika hos IVA-patienter [7, 10-14]. Tolkningen av sådana studier försvåras dels av att olika farmakodynamiska mål använts (alltså vilken $\% fT_{>MIC}$ man bedömt som tillräckligt bra), dels vilken MIC-parameter man använt i PK/PD-beräkningarna. Gällande det senare finns flera olika alternativ. Om man identifierat en patogen kan man antingen mäta faktiskt MIC (MIC_{ACTUAL}) eller använda det högsta MIC som är förväntat för vildtypspopulationen av den aktuella bakterien (MIC_{ECOFF}). I de fall man inte kunnat isolera en patogen används ofta så kallat worst case scenario-MIC (MIC_{WCS}), vilket betyder det högsta tänkbara MIC bland

potentiella bakterier, som ändå anses teoretiskt behandlingsbara med aktuellt antibiotikum. Att använda MIC_{WCS} kan leda till att man underskattar target attainment i ett material om en stor del av infektionerna orsakades av bakterier med lägre MIC [15]. DALI-studien (defining antibiotic levels in intensive care unit patients; [7]) var en uppmärksam prospektiv multinationell punktprevalensstudie som adresserade just risken för underdosering av betalaktamantibiotika inom intensivvården. Här analyserades mitt- och dalkoncentration hos 361 patienter behandlade med betalaktamantibiotika, majoriteten via intermitterande dosering. Studien fann att 60% uppnådde målet $100\% f_{T > MIC}$, medan motsvarande siffra för det aggressivare målet $100\% f_{T > MIC \times 4}$ var endast 35%. Hos ca 70% av patienterna kunde man isolera en patogen, och då användes MIC_{ACTUAL} eller EUCAST MIC_{90} (ett alternativ som liknar MIC_{ECOFF} och bygger på att man sedan tidigare vet att de flesta isolat hämmas vid det värdet), medan MIC_{WCS} användes för gruppen utan isolerad patogen. En nyligen publicerad prospektiv svensk studie med en liknande ansats visade att av 138 IVA-patienter med huvudsakligen intermitterande dosering av betalaktamantibiotika, uppnåddes $100\% T > MIC_{WCS}$ hos 55% av patienterna [10]. Å andra sidan lyfter man i en associerad publikation utifrån samma material fram att det har stor betydelse vilket MIC man använder; med MIC_{ECOFF} istället för MIC_{WCS} uppnåddes $100\% T > MIC$ hos knappt 80% av patienterna [15].

Utifrån resultaten ovan har fokus för debatten om dosering av betalaktamantibiotika hos kritiskt sjuka patienter legat på risken för underdosering. Det är dock känt att betalaktamantibiotika kan ha allvarliga biverkningar, till exempel i form av benmärgshämning, njurpåverkan, leverpåverkan och neurotoxicitet [16-19]. Risken för biverkningar, inte minst neurotoxicitet, har fått ökad uppmärksamhet de sista åren. Bland annat publicerades 2023 en fransk prospektiv studie av IVA-patienter som visade att höga plasmakoncentrationer av betalaktam var associerat med neurologisk försämring och längre tid till utskrivning levande från IVA [19]. Även för benmärgshämning och njurpåverkan verkar dos ha betydelse [16, 18], medan det är mer oklart för leverpåverkan [18]. Utöver effekt och biverkningar har även risk för resistensutveckling med suboptimal betalaktamdoserings lyfts som en tredje aspekt att ta med i beräkningen, även om evidensläget är svagt [20].

Med detta som bakgrund pågår inom fältet en diskussion kring värdet av att använda läkemedelskoncentrationsbestämning (therapeutic drug monitoring; TDM) för att optimera dosering av betalaktamantibiotika inom intensivvården. TDM rekommenderas rutinmässigt i den här situationen av *French society of pharmacology and therapeutics* samt i ett konsensusdokument författat av representanter för bland annat *European society of clinical microbiology and infectious diseases* (ESCMID) och *European society of intensive care medicine* (ESICM). *Surviving sepsis campaign* är något mindre tydliga och rekommenderar att man optimerar dosering av betalaktamer hos kritiskt sjuka utifrån PK/PD, och nämner TDM som ett av flera verktyg [21]. I ett konsensusdokument med fokus på förlängd infusion av betalaktamer författat av representanter från bland annat ESCMID och *Infectious diseases society of america* (IDSA) uttrycker man sig än mer försiktigt och skriver att man varken kan rekommendera eller avråda från rutinmässig användning av TDM för betalaktamer [1]. Ingen svensk nationell riktlinje angående detta och uppfattningen är att såväl användning som tolkning av TDM varierar stort över landet. Utifrån detta var syftet med detta arbete att granska evidensläget för att använda TDM för betalaktamer på IVA, med fokus på resultaten i randomiserade kontrollerade studier.

Metod

Databasen Medline via PubMed användes för att identifiera studier, utifrån sökraden ("therapeutic drug monitoring" or TDM) and ("RCT" or "randomized controlled trial") and ("antibiotic*" or "betalactam" or "beta-lactam"). Fram till den 22 augusti 2024 gav sökningen 41 träffar. Relevanta

studier definierades som randomiserade kliniska prövningar (RCT) som jämförde användning av TDM med en kontrollgrupp hos IVA-patienter behandlade med betalaktamantibiotika. Efter granskning av samtliga träffar kvarstod fyra studier som uppfyllde dessa kriterier. Referenslistorna för dessa artiklar granskades, men inga ytterligare relevanta studier identifierades. Vidare användes sökraden ("therapeutic drug monitoring" or "TDM") and ("antibiotic*" or "betalactam" or "beta-lactam") and (meta-analysis) för att identifiera relevanta metaanalyser. Denna sökning gav 17 träffar fram till den 22 augusti 2024, varav fem bedömdes vara relevanta för den aktuella frågeställningen. Referenslistorna för dessa metaanalyser granskades, men inga ytterligare studier identifierades.

Utvalda data om metodologi och utfall extraherades för att möjliggöra en systematisk jämförelse av studiernas upplägg och resultat.

Resultat

Population och metod

För detaljer, se tabell 1. De fyra studierna omfattade totalt 721 patienter, den minsta 38 [22] och den största 388 [23]. Tre av studierna inkluderade blandade intensivvårdspatienter [23-25], medan den fjärde genomfördes på brännskade-IVA [22]. I samtliga studier var pneumoni den vanligaste indikationen för antibiotikabehandling. Vilka antibiotika som studerades varierade mellan studierna. Hagel et al fokuserade helt på piperacillin-tazobaktam, de Weale et al inkluderade även meropenem, medan både Fournier et al och Ewoldt et al inkluderades ett stort antal olika betalaktamer, där meropenem var bland de vanligaste i både studierna. Patienter inkluderades tidigt, upp till 36 h efter antibiotikastart [23]. Antibiotika administrerades i tre av studierna via intermittenta infusioner [22-24] och i en som kontinuerlig infusion [25]. TDM genomfördes dagligen [24, 25] eller varannan dag [22, 23], och pågick i upp till tio dagar [25] eller under hela kuren [22]. För dosjustering tillämpades olika metoder. Enkla förbestämda steg i en algoritm med minsta och högsta dos definierade [22, 24] eller mer individualiserad genom höjning/sänkning av takten på kontinuerlig infusion [25] alternativt med hjälp av så kallad modeled-informed precision dosing (MIPD) baserad på populationsfarmakokinetiska modeller inkluderande parametrar som kön, längd, vikt och njurfunktion [23]. De Weale et al samt Ewoldt et al använde MIC_{WCS} för justering och beräkningar av target attainment (utifrån ECOFF för *P. aeruginosa* det vill säga 2 mg/L för meropenem och 16 mg/L för piperacillin-tazobaktam). I Fournier et al samt Hagel et al där man utförde TDM under längre tid användes bästa tillgängliga MIC vid tidpunkten för dosjustering, definierat som MIC_{ACTUAL} första hand och ECOFF för *P. aeruginosa* i andra hand. Hagel et al tillät dock att ett lägre MIC valdes om *P. aeruginosa* inte misstänktes [25]. Samtliga studier hade en övre gräns för när dosen skulle sänkas, med högst gräns i De Weale et al samt Ewoldt et al som både tillämpade 100% T>10xMIC (båda använde intermittenta infusioner). Ingen av studierna använde fri koncentration genomgående men man förhöll sig till proteinbindning på olika sätt. De Weale et al använde total koncentration rakt av utan korrektion [24], Hagel et al analyserade total koncentration men korrigerade utifrån angiven proteinbindning i litteraturen [22], Ewoldt et al analyserade fri koncentration [23] för de betalaktamer med högst proteinbindning (>90%) och total koncentration utan korrektion för övriga, Fournier et al analyserade totalkoncentration men korrigerade för angiven proteinbindning i litteraturen för aktuell betalaktam [25].

Tabell 1. RCT TDM för betalaktamer på IVA: population och metod				
ID	Patienter	Antibiotika och MIC	TDM	Intervention och kontroll
De Waele et al ICM 2014	N=41. Single-center. Vuxna njurfriska på IVA, ej dialys. Inklusion vid start	Meropenem 1gx3 eller piperacillin-tazobaktam 4gx4, 3 h infusion efter bolus.	Daglig TDM 3 dagar. Mitt- och dalkoncentration.	Justering enligt algoritm; ett steg för piperacillin-tazobaktam, två steg för

	antibiotika. Pneumoni vanligaste diagnosen. Patogen isolerad hos 64%. Vanligaste patogen <i>E. coli</i> .	MIC _{WCS} användes för alla beräkningar (MIC _{ECOFF} <i>P. aeruginosa</i> , 2 mg/L meropenem och 16 mg/L piperacillin-tazobaktam). Framgår ej tydligt om kombinationsbehandling förekom.	Total koncentration utan korrigering.	meropenem, efter det inga justeringar. Utifrån target 100% T>4xMIC. Sänkning om >10xMIC. Kontrollgrupp utan tillgång till TDM-resultat.
Fournier et al AAC 2018	N=38 men 73 infektionsepisoder, då en patient kunde inkluderas flera gånger. Single-center. >14 år, brännskade-IVA. Inklusion vid start antibiotika. Pneumoni vanligaste diagnosen. Vanligaste patogen var <i>P. aeruginosa</i> .	Flera olika betalaktamer, vanligaste meropenem och amoxicillin. Doser t ex meropenem 1-2gx3 och pip-taz 4,5gx3-4. Oftast 30 min infusion. MIC _{ACTUAL} i första hand, annars högsta sannolika MIC utifrån EUCAST MIC ₉₀ , t ex meropenem 2 mg/L och pip-taz 8-16 mg/L beroende på om man misstänkte <i>Pseudomonas</i> eller inte. Framgår ej tydligt om kombinationsbehandling förekom	TDM varannan dag hel kuren. Bara dalkoncentration. Total koncentration; korrigering utifrån 90-95% proteinbindning för ertapenem, ceftriaxon och flukloxacillin och ingen korrigering för övriga preparat.	Justering efter algoritm, dos och frekvens samt förlängd infusion. Utifrån 100% T>MIC. Bestämd maximal dalkoncentration och sänkning om över det. Kontrollgrupp utan tillgång till TDM-resultat, få undantag med "rescue TDM".
Hagel et al ICM 2022 (TARGET trial)	N=254. Multicenter. Vuxna sepsis och septisk chock, IVA. Inklusion inom 24 h. Pneumoni vanligaste diagnosen. Patogen isolerad hos 66%. Vanligaste patogen var <i>E. coli</i> . 14% R för pip-taz.	Piperacillin-tazobaktam 12/1,5g/24 h kontinuerlig infusion efter 4/0,5g bolus. MIC _{WCS} (16 mg/L; <i>P. aeruginosa</i>) innan MIC _{ACTUAL} . Justering och analys utifrån det som fanns tillgängligt den dagen, empiriskt eller riktat. Ca 40% hade kombinationsbehandling.	Daglig TDM upp till 10 dagar. Steady state-koncentration på morgonen (ej dal- eller mitt eftersom kontinuerlig infusion). Total koncentration med korrigering utifrån 19% proteinbindning.	Utifrån 100% T>4xMIC ±20%. Höjning eller sänkning utifrån en formel för hastighet på infusion. Kontrollgrupp utan tillgång till TDM-resultat.
Ewoldt et al ICM 2022 (DOLPHIN trial)	N=388. Multicenter. Vuxna sepsis och septisk chock, IVA. Inklusion inom 36 h. Pneumoni vanligaste diagnosen. Patogen isolerad hos 53%, vanligaste fynden KNS, <i>S. aureus</i> och <i>Klebsiella</i> . 15% R för tilldelat preparat.	Flera olika betalaktamer; vanligast cefuroxim, ceftriaxon och meropenem. Givet som "intermittent infusion". Även ciprofloxacin ingick i studien. MIC _{WCS} t ex 16 mg/L för piperacillin-tazobaktam och 2 mg/L för meropenem har använts för justering och analyser. Framgår ej tydligt om kombinationsbehandling förekom.	TDM dag 1, 3, 5 och 7. Mitt- och dalkoncentration. Fri koncentration för ceftriaxon och flukloxacillin, total koncentration för övriga.	Justering till ökad eller minskad dos med MIPD baserad på olika publicerade modeller, utifrån 100% T>MIC. Definierade maxdoser och sänkning om 100% fT>10xMIC. Kontrollgrupp utan tillgång till MIPD.
MIC _{ECOFF} : högsta MIC som är förväntat för vilttyppopulationen av den aktuella bakterien; MIC _{ACTUAL} : faktiskt uppmätt MIC; MIC _{WCS} : högsta tänkbara MIC bland potentiella bakterier, som ändå anses teoretiskt behandlingsbara med aktuellt antibiotikum. Se bakgrund och diskussion för mer detaljer.				

Target attainment

För detaljer, se tabell 2. I tre av studierna sågs signifikant bättre target attainment med TDM jämfört med kontrollgruppen (58% vs 16%, p=0.007; 74% vs 57%, p=0.018; 37% vs 15%, p<0.001) [22, 24, 25]. I den fjärde studien presenterades statistik endast för jämförelsen som inkluderade både betalaktamer och ciprofloxacin där ingen signifikant skillnad sågs. Den numeriska skillnaden mellan grupperna var obefintlig för den kombinerade analysen (60% vs 60%; p=0.84) och marginell för subgruppen med endast betalaktamer, fördel kontrollgruppen (65% vs 67%) [23]. Värt att notera att dessa siffror gäller såväl skilda PK/PD-targets (100% T>MIC eller 100% T>4xMIC), som tidpunkter (72 h efter påbörjad behandling eller totalt över flera dagar). Under rubriken population och metod ovan beskrivs även hur de olika studierna förhållit sig på olika sätt till MIC och korrigering för proteinbindning vilket självklart har betydelse för target attainment, liksom att de tillämpat olika metoder för dosering. I studien av de Weale et al krävdes doshöjning vid minst ett tillfälle hos 76% av

patienterna i TDM-gruppen [24]. De övriga tre studierna presenterade lägre värden, hos runt 30% krävdes doshöjning i dessa och de rapporterar även att dossänkningar gjordes i 9-26% av fallen [22, 23, 25].

Kliniska och mikrobiologiska utfall

Sammanfattningsvis sågs inga signifikanta effekter i något kliniskt eller mikrobiologiskt utfall i någon av studierna. Vilka utfall som rapporterades varierade dock en hel del mellan de olika studierna. I Fournier et al fanns bara ett utfall som inte var farmakologiskt, nämligen "clinical resolution of infection episodes", som var något bättre numeriskt i kontrollgruppen (97% vs 92%) [22]. De övriga tre hade flera olika både mikrobiologiska och kliniska utfall, till exempel mortalitet där både De Weale et al samt Hagel et al såg en numerisk fördel för TDM (14% vs 25% respektive 22% vs 26%) [24, 25], medan det omvända gällde i Ewoldt et al (27% vs 25%) [23]. I både de Weale et al och Hagel et al rapporterades en numerisk fördel för TDM även i alla övriga kliniska och mikrobiologiska utfall [24, 25], medan man i Ewoldt et al noterade en marginell fördel för kontrollgruppen i flera utfall [23]. Gällande biverkningar noterades inga i De Weale et al och inga signifikanta skillnader kunde visas mellan grupperna i Hagel et al och Ewoldt et al [23-25]. Biverkningar rapporterades inte i Fournier et al [22].

Tabell 2. RCT TDM för betalaktamer på IVA: utfall				
ID	Target attainment	Dosjustering	Primärt utfall	Övriga utfall
De Waele ICM 2014	72 h, 58% TDM vs 16% kontroll (100% T>4xMIC; p=0.007). 95% TDM vs 68% (100% T>MIC).	Höjning hos 76% i TDM	Target attainment, signifikant bättre TDM.	Clinical failure, recovery of organ function, 28-day mortality (TDM 14% vs kontroll 25%), bacterial persistence. Ingen signifikant skillnad i kliniska eller mikrobiologiska utfall, men bättre numeriskt för TDM i alla mått. Inga biverkningar.
Fournier AAC 2018	Flera tidpunkter, 74% TDM vs 57% (100% T>MIC; p=0.018)	Höjning under 32% av infektionsepisoder i TDM, sänkning under 13%.	Target attainment (TDM signifikant bättre) och tid till koncentration inom target (ej signifikant skillnad)	Ingen signifikant skillnad övriga farmakologiska eller det enda kliniska måttet "clinical resolution of infection episode" (kontroll numeriskt bättre; 97% vs 92%). Biverkningar ej rapporterade.
Hagel ICM 2022 (TARGET trial)	37% TDM vs kontroll 15% av dagar (100% T>4xMIC ±20%; p<0.001).	Höjning utifrån 28% av koncentrationer i TDM, sänkning utifrån 26%.	Medel SOFA-score till dag 10, ingen signifikant skillnad (TDM 8 dagar vs kontroll 8 dagar; p=0.39).	Många. Delta SOFA-score, 28-day mortality (TDM 22% vs kontroll 26%), clinical cure, microbiological cure, treatment duration, neurological outcome, length of stay, intervention-free days mfl. Ingen signifikant skillnad i kliniska eller mikrobiologiska utfall, men bättre numeriskt för TDM i alla mått. Ingen signifikant skillnad i biverkningar.
Ewoldt ICM 2022 (DOLPHIN trial)	72 h, 65% TDM vs 67% kontroll (100% T>MIC; inget p-värde angivet, subgrupp bara betalaktamer). Inte heller	31% höjning och 9% sänkning efter första mätning, färre senare.	IVA length of stay, ingen signifikant skillnad varken i huvudanalys eller subgrupp bara betalaktam. Numeriskt	Många. 28-day mortality (TDM 27% vs kontroll 25%), length of stay, delta SOFA-score, delta CRP, livskvalitet mfl.

	i kombinerad analys betalaktamer och ciprofloxacin någon signifikant skillnad.		bättre för standardbehandling (TDM 10 dagar vs kontroll 8 dagar; p=0.27, huvudanalys).	Ingen signifikant skillnad i kliniska utfall, marginellt bättre för kontroll i flera mått. Ingen signifikant skillnad i biverkningar.
--	--	--	--	---

Diskussion

Det har alltså hittills publicerats fyra randomiserade kontrollerade studier som fokuserat på värdet av TDM för betalaktamer inom intensivvården. I tre av dessa uppnåddes signifikant bättre target attainment, men ingen av studierna kunde påvisa någon signifikant effekt gällande något kliniskt eller mikrobiologiskt utfall. Det rör sig alltså om få studier med totalt få patienter (totalt n=721) varför det är svårt att dra slutsatser rörande kliniska mått. I synnerhet eftersom den största studien [23] där man använde TDM som del i en MIPD-strategi inte ens lyckades uppnå förbättring i target attainment, vilket gör att man kan ifrågasätta betydelsen av de kliniska resultaten i den studien överhuvudtaget. Av de tre studierna som visade på bättre target attainment rapporterades utfall mer detaljerat i två av dem (den tredje enbart i form av "clinical resolution of infection episodes"). Båda dessa rapporterade en numerisk fördel för TDM-gruppen i alla mått, inklusive mortalitet [24, 25] vilket kan vara en signal om att signifikanta skillnader i hårda utfallsmått skulle kunna identifieras om större studier med liknande frågeställningar skulle genomföras.

De metodologiska val man gjort i studierna är viktiga att förstå, då de har betydelse för tolkningen och vilka slutsatser man kan dra gällande värdet av TDM i den här patientgruppen. En faktor att beakta är infektionsfokus. Pneumoni var den vanligaste diagnosen i samtliga inkluderade studier, och det är möjligt att värdet är större för andra infektionsfokus, till exempel skelettinfektioner och CNS-infektioner som är svårare att komma åt med antibiotika. Vidare är tidpunkt för TDM och justering av dosering sannolikt av betydelse. De första timmarna eller dygnen är avgörande för sepsispatienter, och det är därför sannolikt viktigt att snabbt få till provtagning, analys och sedan dosjustering utifrån detta. I studien av Ewoldt et al kunde patienter inkluderas upp till 36 h efter start av antibiotikabehandling, vilket i en sampublicerad editorial lyftes som en svaghet med studien [26]. Gällande själva koncentrationbestämningen behöver man sedan förhålla sig till proteinbindning på något sätt, och de inkluderade studierna gjorde olika val här. Man kan korrigera utifrån angiven proteinbindningsgrad i läkemedlets produktresumé (vilken oftast gäller unga friska), använda icke-korrigerad totalkoncentration eller analysera fri koncentration, och som nämnts i bakgrunden har detta olika stor betydelse beroende på grad av proteinbindning hos aktuellt antibiotikum. Gällande tolkning av koncentrationen finns även här flera viktiga metodologiska val att göra. Först vilket farmakodynamiskt target man vill sikta mot, där litteraturen inte ger ett entydigt svar [1] och där de inkluderade studierna valde olika vägar (100% T>MIC eller 100% T>4xMIC). Det har också betydelse vilket MIC man använder sig av. Även om argumenten är starka för att använda ECOFF för bakterier inom vildtypspopulationen [27] så saknas ofta definitiv mikrobiologisk etiologi i den här patientgruppen, särskilt tidigt i förloppet. Man behöver då välja ett MIC som representerar till exempel den behandlingsbara patogenen med högst klinisk brytpunkt för känslighet (MIC_{WCS}) eller för den mest sannolika patogenen vilket i många situationer kan vara lägre än MIC_{WCS} . MIC_{WCS} tillämpades ofta i de inkluderade studierna, vilket innebär att man anpassade doseringen efter *P. aeruginosa* med ECOFF på 16 mg/L för piperacillin-tazobactam och 2 mg/L för meropenem. Detta trots att bakterier tillhörande enterobacterales (med motsvarande ECOFFs på 8 mg/L respektive 0,06 mg/L) var de vanligaste fynden i tre av fyra inkluderade studier samt att andra i studierna förekommande patogener så som *S. pneumoniae* har ännu lägre värden (ECOFF 0.06 mg/L för piperacillin-tazobaktam och 0.016 mg/L för meropenem). För att optimera behandlingen är slutligen

det viktigaste steget att vid behov justera doseringen till exempel genom ökad eller minskad dos, förändrat doseringsintervall eller byte till kontinuerlig infusion. För att kunna utvärdera betydelsen av förbättrad target attainment måste man först uppnå just förbättrad target attainment och även om tre av fyra studier uppvisade en signifikant skillnad jämfört med kontrollgruppen, var det även för TDM-grupperna relativt låga nivåer av målpuppfyllelse. Det är möjligt att studierna utifrån detta underskattar värdet av TDM. Frågan om maxdosering har också lyfts i en kommentar till Ewoldt et al, den studien där man inte uppnådde bättre target attainment. I kommentaren resonerar man kring att de definierade maxdoserna av piperacillin-tazobaktam och meropenem (18 g respektive 6 g; oavsett uppmätt koncentration), kan ha förhindrat en bättre target attainment [28].

Baserat på framför allt de randomiserade studierna men även ett antal observationsstudier, har det publicerats fem metaanalyser som ämnat utvärdera värdet av TDM för antibiotika. Av dessa fokuserade Mangalore et al [29], Gulyás et al [30] och Lechtig-Wasserman et al [31] enbart på betalaktamer. Mangalore et al visade på signifikant bättre effekt avseende target attainment samt olika kliniska och mikrobiologiska utfall, dock inte mortalitet [29]. Gulyás et al fann en signifikant fördel för TDM på clinical cure men inte mikrobiologisk eradikering eller target attainment [30]. I metaanalysen av Lechtig-Wasserman et al valde man att bara fokusera på meropenem och inkluderade inte RCTs i analyserna [31], resultaten är därför begränsade och ej värda att kommentera närmare. Två andra metaanalyser, Sanz-Codina et al [32] och Takahashi [33], inkluderade även andra antibiotikagrupper och baserades bara på RCTs. Både studierna presenterade subgruppsanalyser för betalaktamer där Sanz-Codina et al visade på signifikant mindre treatment failure och bättre target attainment med TDM men ingen skillnad för övriga utfallsmått [32], medan Takahashi et al inte fann några signifikanta skillnader [33]. Huruvida dessa metaanalyser tillför något är tveksamt eftersom det bara är fyra relativt små RCTs som utvärderar värdet av TDM för betalaktambehandling av IVA-patienter, och även bland dessa finns väsentliga skillnader i metodologin enligt ovan. Vad gäller de observationella studierna finns ytterligare en metodologisk skillnad att förhålla sig till, som gäller själva jämförelsen mellan TDM-grupp och kontrollgrupp. Det kan till exempel röra sig om jämförelse av utfall före och efter implementering av TDM [34], jämförelse mellan två sjukhus där det ena använder TDM och det andra inte [35] eller jämförelse av utfall hos patienter utan TDM i förhållande till patienter för vilka man valt att utföra TDM trots att det inte är rutin [34], med den uppenbara risk för bias som det innebär.

Slutsatser och framtid

Sammanfattningsvis är litteraturen begränsad gällande värdet av TDM för kritiskt sjuka patienter, särskilt avseende randomiserade kontrollerade studier. Även om det finns signaler om att det kan leda till förbättrad behandling, har de publicerade studierna sannolikt varit för små för att kunna påvisa signifikanta effekter på relevanta kliniska utfall. Svagheter i studieuppläggen, med bland annat fördröjd och otillräcklig target attainment som resultat, kan också ha bidragit till att missa eventuella positiva effekter. Bedömningen är att det i nuläget inte finns vetenskapligt stöd för att rekommendera TDM rutinemässigt vid behandling med betalaktamantibiotika inom intensivvården, men att frågan är otillräckligt studerad och att framtida studier kan komma att ändra den bedömningen. Förbättrad metodologi i framtida studier skulle kunna ge ökade förutsättningar att besvara frågan. Inte minst genom optimerade protokoll eller mjukvara till grund för dosjustering, för att i högre utsträckning uppnå de koncentrationer man siktar på, helst redan under första dygnet. För tidig justering är också snabba svar på koncentrationsbestämningen från laboratoriet avgörande. Man kan också överväga att i studierna fokusera på de patienter med störst förväntat värde av TDM. Det kan handla om infektioner orsakade av bakterier med högt MIC, Tex ventilator-associerad pneumoni med *P. aeruginosa* och andra gramnegativer eller patientgrupper med kraftigt avvikande farmakokinetik exempelvis vid augmented renal clearance eller grav obesitas. Sannolikt har TDM ett värde där, och

man bör redan nu överväga att använda det verktyget i sådana situationer. Slutligen bör man notera att inte bara underbehandling är en risk, utan att betalaktamantibiotika kan ha allvarliga dosberoende biverkningar, vilket också kan ha betydelse för värdet av TDM.

Tack

Tack till ordinarie medlemmar i RAF och särskilt Erik Eliasson, Johan Petersson, Anna-Karin Smekal och Thomas Tängdén för handledning under arbetet med rapporten.

Referenser

1. Hong, L.T., et al., *International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists*. Pharmacotherapy, 2023. **43**(8): p. 740-777.
2. Abdul-Aziz, M.H., et al., *Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper()*. Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1127-1153.
3. Pai Mangalore, R., et al., *The clinical application of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring in the critical care setting*. J Antimicrob Chemother, 2023. **78**(10): p. 2395-2405.
4. Roberts, J.A., et al., *Machines that help machines to help patients: optimising antimicrobial dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software*. Intensive Care Med, 2022. **48**(10): p. 1338-1351.
5. Finfer, S., et al., *A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2247-56.
6. Roberts, J.A., F. Pea, and J. Lipman, *The clinical relevance of plasma protein binding changes*. Clin Pharmacokinet, 2013. **52**(1): p. 1-8.
7. Roberts, J.A., 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**(8): p. 1072-83.
8. Fratoni, A.J., D.P. Nicolau, and J.L. Kuti, *A guide to therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics*. Pharmacotherapy, 2021. **41**(2): p. 220-233.
9. Gandia, P., et al., *Hypoalbuminemia and Pharmacokinetics: When the Misunderstanding of a Fundamental Concept Leads to Repeated Errors over Decades*. Antibiotics (Basel), 2023. **12**(3).
10. Smekal, A.K., et al., *Low attainment to PK/PD-targets for beta-lactams in a multi-center study on the first 72 h of treatment in ICU patients*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 21891.
11. Taccone, F.S., et al., *Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock*. Crit Care, 2010. **14**(4): p. R126.
12. Petersson, J., C.G. Giske, and E. Eliasson, *Standard dosing of piperacillin and meropenem fail to achieve adequate plasma concentrations in ICU patients*. Acta Anaesthesiol Scand, 2016. **60**(10): p. 1425-1436.
13. 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.
14. Chua, N.G., et al., *Therapeutic drug monitoring of meropenem and piperacillin-tazobactam in the Singapore critically ill population - A prospective, multi-center, observational study (BLAST 1)*. J Crit Care, 2022. **68**: p. 107-113.
15. Smekal, A.K., et al., *Swedish multicentre study of target attainments with beta-lactams in the ICU: which MIC parameter should be used?* J Antimicrob Chemother, 2023. **78**(12): p. 2895-2901.
16. Cimino, C., B.M. Allos, and E.J. Phillips, *A Review of beta-Lactam-Associated Neutropenia and Implications for Cross-reactivity*. Ann Pharmacother, 2021. **55**(8): p. 1037-1049.

17. Payne, L.E., et al., *Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 276.
18. Imani, S., et al., *Too much of a good thing: a retrospective study of beta-lactam concentration-toxicity relationships*. J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(10): p. 2891-2897.
19. Zerbib, Y., et al., *Neurological burden and outcomes of excessive beta-lactam serum concentrations of critically ill septic patients: a prospective cohort study*. J Antimicrob Chemother, 2023. **78**(11): p. 2691-2695.
20. Roberts, J.A., et al., *Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it?* Crit Care Med, 2008. **36**(8): p. 2433-40.
21. Evans, L., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021*. Crit Care Med, 2021. **49**(11): p. e1063-e1143.
22. Fournier, A., et al., *Impact of Real-Time Therapeutic Drug Monitoring on the Prescription of Antibiotics in Burn Patients Requiring Admission to the Intensive Care Unit*. Antimicrob Agents Chemother, 2018. **62**(3).
23. Ewoldt, T.M.J., et al., *Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial*. Intensive Care Med, 2022. **48**(12): p. 1760-1771.
24. De Waele, J.J., et al., *Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial*. Intensive Care Med, 2014. **40**(3): p. 380-7.
25. 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 Med, 2022. **48**(3): p. 311-321.
26. Cotta, M.O., J. Lipman, and J. De Waele, *Advancing precision-based antimicrobial dosing in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2023. **49**(3): p. 324-326.
27. Mouton, J.W., et al., *MIC-based dose adjustment: facts and fables*. J Antimicrob Chemother, 2018. **73**(3): p. 564-568.
28. Liebchen, U., et al., *Individualised dosing of antibiotics in ICU patients: timing, target and model selection matter*. Intensive Care Med, 2023. **49**(4): p. 475-476.
29. Pai Mangalore, R., et al., *Beta-Lactam Antibiotic Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Clin Infect Dis, 2022. **75**(10): p. 1848-1860.
30. Gulyas, E., et al., *Assessment of the practical impact of adjusting beta-lactam dosages based on therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies*. Sci Rep, 2024. **14**(1): p. 7793.
31. Lechtig-Wasserman, S., et al., *Carbapenem Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Adult Patients and Clinical Outcomes: A Systematic Review with Meta-Analysis*. Antibiotics (Basel), 2021. **10**(2).
32. Sanz-Codina, M., et al., *Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Clin Microbiol Infect, 2023. **29**(7): p. 845-857.
33. Takahashi, N., et al., *Efficacy of therapeutic drug monitoring-based antibiotic regimen in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Intensive Care, 2023. **11**(1): p. 48.
34. Aldaz, A., et al., *Effectiveness of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic-Guided Meropenem Treatment in Critically Ill Patients: A Comparative Cohort Study*. Ther Drug Monit, 2021. **43**(2): p. 256-263.
35. Kunz Coyne, A.J., et al., *Effectiveness and Safety of Beta-Lactam Antibiotics with and without Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Pseudomonas aeruginosa Pneumonia or Bloodstream Infection*. Antimicrob Agents Chemother, 2022. **66**(10): p. e0064622.