67 CONGRESO NACIONAL · 24-26 NOVIEMBRE · BARCELONA 2022

ReFORMÚLaTE

CASOS CLÍNICOS SOBRE LAS NUEVAS INFECTIOUS DISEASE GUIDELINES

“Nuevas guidelines en Therapeutic Drug Monitoring”

Sònia Luque Pardos
Hospital del Mar, Barcelona

Therapeutic Drug Monitoring Antimicrobials

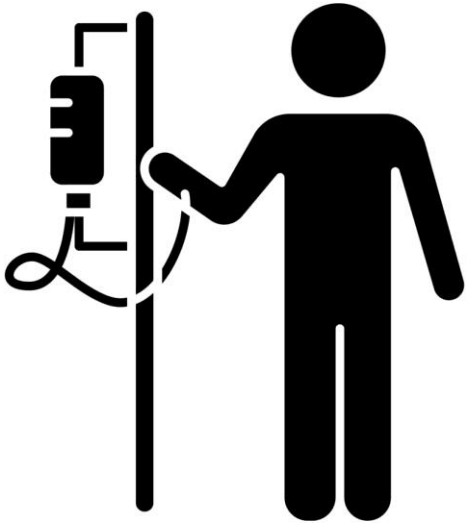
To avoid toxic exposures in patients treated with antimicrobials with a narrow therapeutic index

Aminoglicósidos
Vancomicina

To assist the clinician to achieve target PD parameters, maximizing efficacy and minimizing toxicity

Betalactámicos
Linezolid
Fluoroquinoloas
Azólicos

Caso clínico



Caso clínico

Paciente de 64 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, exfumador de 2 paquetes al día desde hace 9 años, con hábito enólico de 4-5 UBEs/día

Antecedentes:

- No factores de riesgo cardiovascular
- Vasculopatía periférica en forma de claudicación intermitente
- Adenocarcinoma de bajo grado en colon ascendente con M1 hepática
- TAC de septiembre de 2022 sin evidencia de recidiva, pero evidenciando signos de esteatosis hepática, esplenomegalia

El paciente presentó caída casual el 7 de octubre presentando fractura subcapital de fémur derecho, implantando PTC derecha el 12 de octubre.

Presenta supuración por herida quirúrgica y es derivado por sospecha de infección precoz post-quirúrgica de PTC derecha.

Caso clínico

Tras la IQ el paciente presenta fiebre alta, aumento de RFA, hipotensión y oliguria ⟹ Shock séptico por infección prótesis + shock hipovolémico por sangrado intra y postoperatorio

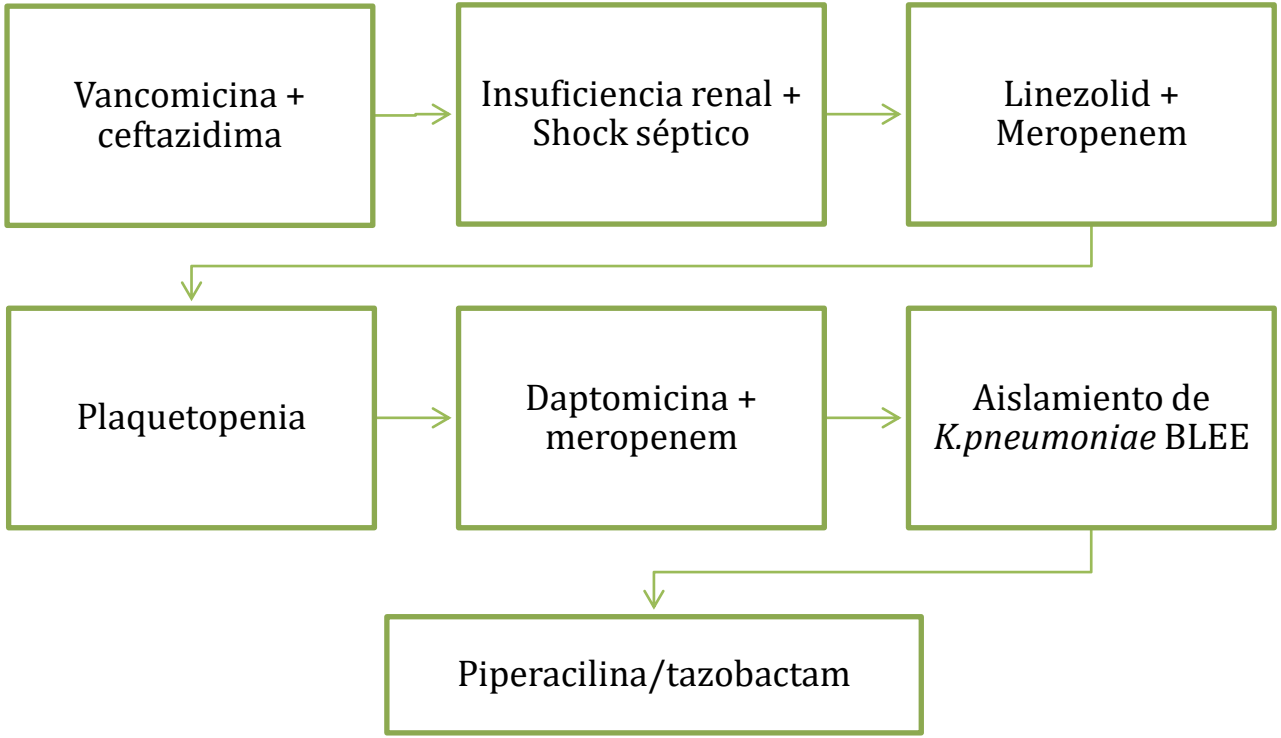
↓

Ingreso en UCI

↓

Sospecha de sobreinfección respiratoria
Insuficiencia renal aguda AKIN III ⟹ HDVVC
Plaquetopenia y coagulopatía (sepsis +/- hepatopatía +/- antibióticos)
Posible cirrosis hepática
Desnutrición proteico-calórica

Evolución del tratamiento antibiótico



Pregunta 1

De todos los antibióticos que ha recibido el paciente, cual de ellos consideráis que no hay evidencia a favor de monitorizar los niveles plasmáticos en las nuevas guías de TDM?

1. Ceftazidima
2. Linezolid
3. Daptomicina
4. Meropenem

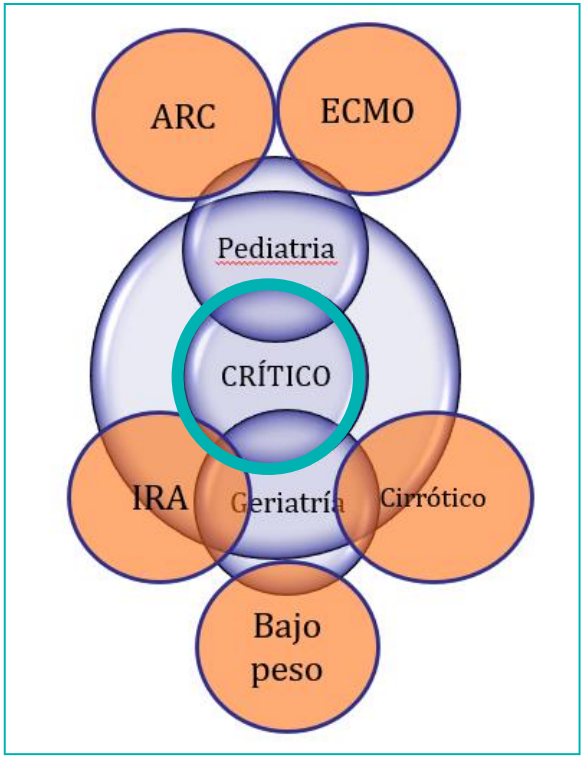
Pregunta 2

Considerando todas las condiciones clínicas que presenta el paciente, señala la que consideres que se dispone de mayor evidencia para recomendar la monitorización terapéutica de los nuevos antimicrobianos?

1. Edad avanzada
2. Ingreso en UCI
3. Cirrosis hepática
4. Necesidad de técnicas de depuración extrarenal

Poblaciones especiales con necesidad de TDM

Paciente crítico



Therapeutic Drug Monitoring

Therapeutic Drug Monitoring

The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs

An international, multicentre survey of β-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units

The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for β-lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France

Therapeutic drug monitoring practices of anti-infectives: An Asia-wide cross-sectional survey

- Pocos hospitales realizan TDM de manera rutinaria de nuevos antimicrobianos
- Elevada variabilidad en selección de candidatos, métodos de análisis, índices PK/PD utilizados o ajustes de dosis.
- Falta de “Guidelines”

Tabah A. J Antimicrob Chemother 2015
Wong G, JAC 2014

Hou, Frontiers Pharmacology 2022
Charmillon A, Clin Microb Infec 2016

¿Qué guidelines teníamos disponibles?

TDM guidelines vancomicina

IDSA GUIDELINES

Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

Michael J. Rybak,[1,2,3] Ben M. Lomaestro,[4] John C. Rotschafer,[5] Robert C. Moellering, Jr.,[6,7,8] William A. Craig,[9] Marianne Billeter,[10] Joseph R. Dalovisio,[11] and Donald P. Levine[1]

Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

2009

2020

AUC/CMI de 400-600

CMI de 1 mg/L

Monitorizar primeras 24-48h

Extraer Cmin ± Cmax

Menor nefrotoxicidad CI

Recomendaciones en TDR

Manual de rotación en farmacococinética SEFH

Protocolos TDM aminoglicósidos

Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI

Grupo de Estudio de Infección en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC),
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacología Clínica,
Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC)

Protocolos propios de cada hospital

Stanford Health

Queensland Health

Alberta Health

TDM guidelines betalactámicos

Guilhaumou *et al. Critical Care* (2019) 23:104
https://doi.org/10.1186/s13054-019-2378-9

Critical Care

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)

Primer documento de consenso de TDM de antimicrobianos en paciente crítico

CONFERENCE REPORT AND EXPERT PANEL

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

Check for updates

Position paper: 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), International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) and International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC).

Abdul-Aziz. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intens Care Med 2020

¿Qué nos aportan las nuevas guidelines?

Abdul-Aziz. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intens Care Med 2020

Guidelines TDM antimicrobianos en el paciente crítico

- Cambios PK y PD del paciente crítico
- Targets PKPD preclínicos, clínicos y predictores de toxicidad

- Metodología analítica
- TDM recomendable?
- Muestras a obtener para estimar target PKPD
- Tiempos de obtención de muestras

- Targets PKPD en sepsis y shock séptico
- Targets PKPD en prevención resistencias
- Nuevos métodos TDM

Guidelines TDM antimicrobianos en el paciente crítico

- Cambios PK y PD del paciente crítico
- Targets PKPD preclínicos, clínicos y predictores de toxicidad

Pregunta 3

En relación al target PKPD de los betalactámicos, los valores obtenidos en los estudios preclínicos y clínicos:

1. Es el mismo valor
2. Es más elevado en los estudios clínicos
3. Es más elevado en los estudios preclínicos
4. Ninguna de las anteriores es correcta

Targets PKPD preclínicos, clínicos y de toxicidad: antibióticos

Table 1 Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices and the magnitudes associated with antibacterial clinical efficacy and toxicity

Antibacterial class	PK/PD index	Pre-clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD threshold for toxicity
Aminoglycosides				
Amikacin	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC: 80–100	$C_{max}/MIC \geq 8–10$	$C_{min} > 5$ mg/L[a]
Gentamicin/tobramycin	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC: 80–100	$AUC_{0-24}/MIC \geq 110$ $C_{max}/MIC \geq 8–10$	$C_{min} > 1$ mg/L[a]
Beta-lactams				
Carbapenems	% $fT_{>MIC}$	40% $fT_{>MIC}$	50–100% $fT_{>MIC}$	$C_{min} > 44.5$ mg/L[b]
Cephalosporins	% $fT_{>MIC}$	60–70% $fT_{>MIC}$	45–100% $fT_{>MIC}$	$C_{min} > 20$ mg/L[c]
Penicillins	% $fT_{>MIC}$	50% $fT_{>MIC}$	50–100% $fT_{>MIC}$	$C_{min} > 361$ mg/L[d]
Co-trimoxazole	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Daptomycin	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 517$	$AUC_{0-24}/MIC \geq 666$ mg/L	$C_{min} > 24$ mg/L[e]
Fluoroquinolones	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 100$ $C_{max}/MIC \geq 8$	$AUC_{0-24}/MIC \geq 125–250$ $C_{max}/MIC \geq 12$	Unclear
Glycopeptides				
Teicoplanin	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 610$	$C_{min} \geq 10$ mg/L	Unclear
Vancomycin	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC: 86–460	$AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ $C_{min} > 10–20$ mg/L	$AUC_{0-24} > 700$ mg h/L[f] $C_{min} > 20$ mg/L[f]
Linezolid	AUC_{0-24}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC \geq 100$	AUC_{0-24}/MIC: 80–120 $\geq 85\%\ T_{>MIC}$	$AUC_{0-24} > 300$[g] $C_{min} > 7$[g]
Polymyxins				
Colistin	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}/MIC$: 6.6–13.7[h] $fAUC_{0-24}/MIC$: 3.5–17.6[i]	No data	$C_{min} > 2.4$ mg/L[f]
Polymyxin B	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}/MIC$: 3.7–28.0	No data	$AUC_{0-24} > 100$[f]

Targets PKPD preclínicos, clínicos y de toxicidad: antibióticos

Antifungal class	PK/PD index	Pre-clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD threshold for toxicity
Echinocandins	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}$/MIC: 10–20	AUC_{0-24}/MIC > 3000[a]	No data
Fluconazole	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC: 25–44	AUC_{0-24}/MIC ≥ 55–100	Unclear
Flucytosine	$fT_{>MIC}$	≥ 20–45% $fT_{>MIC}$	No data	C_{max} > 100 mg/L[b]
Isavuconazole	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}$/MIC: 25–50	No data	No data
Itraconazole	AUC_{0-24}/MIC	C_{max} > 6 mg/L[c]	C_{min} ≥ 0.25–0.5 mg/L (Prop) C_{min} ≥ 1 mg/L (Tx)	C_{ave} ≥ 17.1 mg/L[d]
Posaconazole	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}$/MIC: 25–50	C_{min} > 0.5 (Prop) C_{min} > 1 mg/L (Tx)	No data
Voriconazole	AUC_{0-24}/MIC	$fAUC_{0-24}$/MIC: 25–50	C_{min} ≥ 1–2 mg/L	C_{min} ≥ 4.5–6 mg/L[e]

Targets PKPD preclínicos, clínicos y de toxicidad: antivirales

Antivirals	PK/PD index	Pre-clinical PK/PD target for efficacy[a]	Clinical PK/PD target for efficacy	Clinical PK/PD threshold for toxicity
Aciclovir/valaciclovir	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Foscarnet	Unclear	Unclear	Unclear	No data
Ganciclovir/valganciclovir	AUC	Unclear	AUC: 40–60 mg h/L (Prop)	Unclear
Oseltamivir/oseltamivir carboxylate	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Ribavirin	AUC	Unclear	$AUC_{0-4} > 1755$ mg h/L $AUC_{0-12} > 3014$ mg h/L $C_{min} \geq 2$ mg/L	$C_{min} > 2.3$ mg/L[b]

Guidelines TDM antimicrobianos en el paciente crítico

- Metodología analítica
- TDM recomendable?
- Muestras a obtener para estimar target PKPD
- Tiempos de obtención de muestras

Aminoglicósidos

Aminoglycosides	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	AUC-based monitoring Two samples[b] One taken 30 min after the end of infusion and the other one taken between 6 and 22 h post-infusion	AUC: 80–120 mg h/L
	C_{max}/MIC monitoring One sample 30 min after the end of infusion	C_{max}/MIC ≥ 8–10
	C_{min} monitoring[c] One sample 30 min or just before the next dosing	C_{min} Amikacin < 2.5 mg/L Gentamicin/tobramycin < 0.5 mg/L

Vancomicina

Vancomycin	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	AUC/MIC-based monitoring Two samples[b] One taken 1 h after the end of infusion and the other one taken within 1–2 h of the next infusion	AUC_{0-24}/MIC ≥ 400
	C_{min} monitoring for intermittent infusion One sample 30 min or just before the next dosing	C_{min} > 10 mg/L C_{min} ≥ 15–20 mg/L (severe infections)
	C_{ss} monitoring for continuous infusion One sample at any time point during the infusion	C_{ss}: 20–25 mg/L

TDM antibióticos betalactámicos

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	100% $fT_{>MIC}$
	C_{ss} monitoring for continuous infusion One sample at any time point during the infusion	$C_{ss} > MIC$

Linezolid

Linezolid	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur 48 h post-initiation of therapy	C_{min}: 2–7 mg/L

Daptomicina

Daptomycin	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
	AUC/MIC-based monitoring Two samples One taken between 1.5 and 3 h post-dosing and the other one taken within 1 h of the next infusion	AUC/MIC > 666
	C_{min} monitoring One sample Within 1 h of the next infusion Sampling should occur 72 h post-initiation of therapy	C_{min} < 24 mg/L

Teicoplanina

Teicoplanin	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing	$C_{min} \geq$ 15–30 mg/L

Fluoroquinolonas

Fluoroquinolones	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
	AUC/MIC-based monitoring Two samples[b] One taken 2 h post-dosing and the other one taken 6 h post-dosing	$fAUC_{0-24}/MIC \geq 80$
	C_{max}/MIC monitoring One sample 30 min after the end of infusion	$C_{max}/MIC \geq 8–12$

Colistina

Colistin	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
	C_{min} monitoring One sample Just before the next infusion Sampling should occur 48–72 h post-initiation of therapy	C_{min}: 2 mg/L

Pregunta 4

En relación a la recomendación de TDM de los antifúngicos, el panel de expertos recomienda que se realice para:

1. Todos los azólicos excepto isavuconazol
2. Todos los azólicos excepto fluconazol e isavuconazol
3. Solo para voriconazol e itraconazol
4. Ninguna de las anteriores es correcta

TDM antifúngicos

Antifungals	Suggested sampling scheme/strategy	Target
Echinocandins	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
Fluconazole	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
Flucytosine	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
	C_{max} monitoring One sample 2 h post-dose Sampling should occur 48 h post-initiation of therapy	$C_{max} < 100$ mg/L
	C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur 72 h post-initiation of therapy	$C_{min} \geq 25$ mg/L[d]
Isavuconazole	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
Itraconazole	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE" C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur within 5–7 days post-initiation of therapy	$C_{min} > 0.5–1$ mg/L
Posaconazole	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
	C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur after 7 days of initiation of therapy	$C_{min} > 0.5–0.7$ mg/L (prophylaxis) $C_{min} > 1$ mg/L (treatment)
Voriconazole	TDM recommendation by Panel: "YES"	
	C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur between 2 and 5 days of initiation of therapy	C_{min}: 2–6 mg/L (prophylaxis or treatment)

TDM de antivirales

Aciclovir/valaciclovir	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"
Foscarnet	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"
Ganciclovir/valganciclovir	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"
Oseltamivir	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"
Ribavirin	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"

¿Qué se ha publicado desde entonces?

Consenso de expertos de TDM de linezolid

frontiers | Frontiers in Public Health

TYPE Policy and Practice Reviews
PUBLISHED 10 August 2022
DOI 10.3389/fpubh.2022.967311

Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Diego Ripamonti,
Papa Giovanni XXIII Hospital, Italy

Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid

Caso clínico

Vancomicina dosis 1g/8h
AUC/CMI 850 mg*h/L
+
Ceftazidima 2g/8h
Cmin de 25 mg/L

Linezolid
Cmin 10 mg/L → 600 mg/día + plaquetas 70.000
↓
STOP y paso a **daptomicina**

Daptomicina 700 mg/día
Cmax/Cmin de 45 y 8,2 mg/L
AUC/MIC de 800 mg*h/L
↓
Mantener dosis

Key points

- ✓ En la actualidad existe una elevada variabilidad entre centros que realizan TDM a nivel de selección de pacientes candidatos, tiempos de muestreo, PKPD targets y ajustes de dosis.
- ✓ Este es el primer documento de consenso sobre TDM de antimicrobianos en el paciente crítico.
- ✓ Los pacientes críticos presentan alteraciones fisiopatológicas que afectan considerablemente los parámetros cinéticos pudiendo comprometer la eficacia y seguridad de algunos antimicrobianos ⟹ grupo poblacional más estudiado y con mayor beneficio del TDM.
- ✓ El panel de expertos **RECOMIENDA la monitorización rutinaria de aminoglicósidos, betalactámicos, linezolid, teicoplanina, vancomicina y voriconazol.**
- ✓ Aunque el TDM debería formar parte del “standard of care” en todas las UCIs, es necesario resolver importantes limitaciones que impiden su implantación en la práctica clínica rutinaria así como estandarizar los aspectos más prácticos.

67 · CONGRESO NACIONAL · 24-26 NOVIEMBRE · BARCELONA 2022

sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Gracias por su atención

Gràcies per la seva atenció

Eskerrik asko zure arretagatik

Grazas pola súa atención

REENCUENTRO REDEFINIR REFORMÚLATE RENACER REENCUENTRO REDEFINIR REFORMÚLATE RENACER REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO REFORMÚLATE REDEFINIR RENACER REENCUENTRO REFORMÚLATE REDEFINIR RENACER REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR RENACER REFORMÚLATE REENCUENTRO REDEFINIR