



Curso Taller Prec-congreso NUEVOS BETALACTÁMICOS/INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS: ¿ES ORO TODO LO QUE RELUCE?

**¿ES NECESARIO MONITORIZAR SUS
CONCENTRACIONES PLASMATICAS?**



Sònia Luque Pardos
Servicio de Farmacia
Hospital del Mar



Índice

- ¿Debemos monitorizar los BL?
- Evidencia disponible sobre TDM de nuevos BL/IBL
- ¿Es necesario monitorizar los IBL?
- Conclusiones

Índice

- **¿Debemos monitorizar los BL?**
- Evidencia disponible sobre TDM de nuevos BL/IBL
- ¿Es necesario monitorizar los IBL?
- Conclusiones

- Considerado innecesario tradicionalmente
- Bajo perfil de toxicidad



- Empleo de dosis estándares fijas \Rightarrow concentraciones impredecibles
- Aumento de la evidencia a favor TDM para correcta exposición \Rightarrow DALI and EXPAT studies
- Poblaciones especiales: ICU, augmented renal CL (ARC) RRT, ECMO, infecciones CMI altas o multiR \Rightarrow Información PK limitada
- Aumento de resistencias bacterianas \rightarrow limitadas opciones terapéuticas



Uso de PKPD/ TDM para optimización de regímenes posológicos

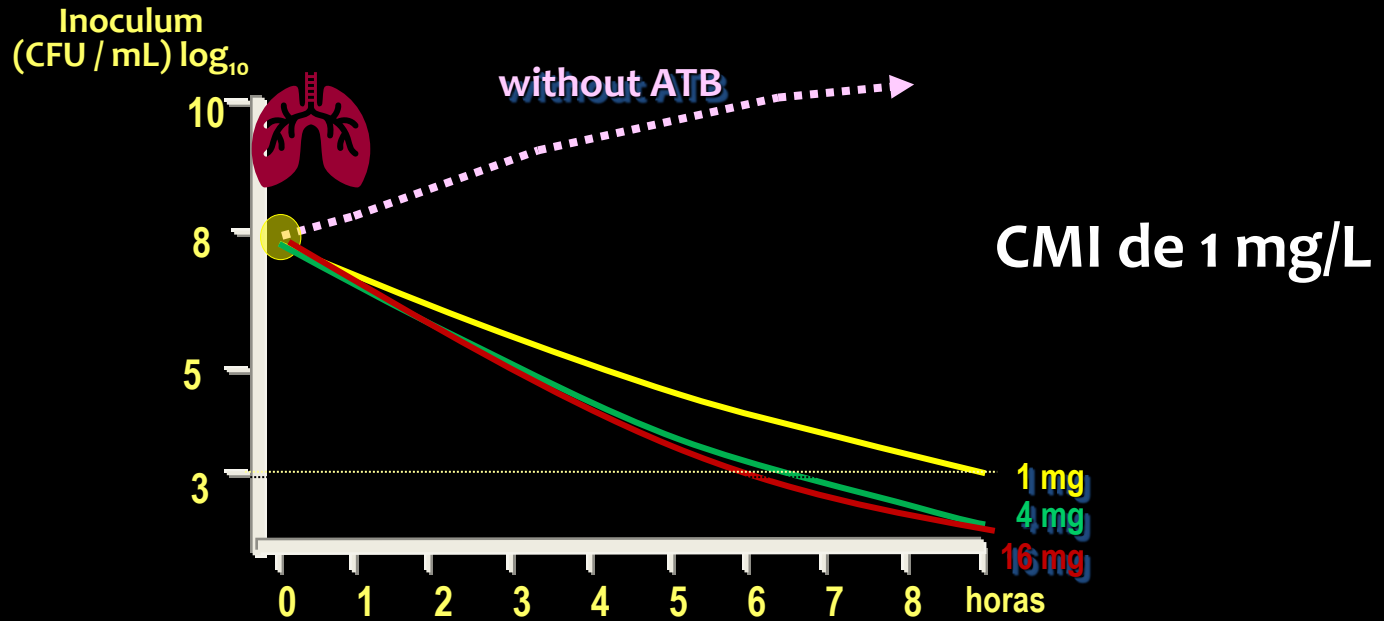
Mejor índice PK/PD predictor de eficacia:

-Free % T > CMI: % tiempo entre dos dosis en el que las concentraciones libres de antibiótico se hallan por encima de la CMI.

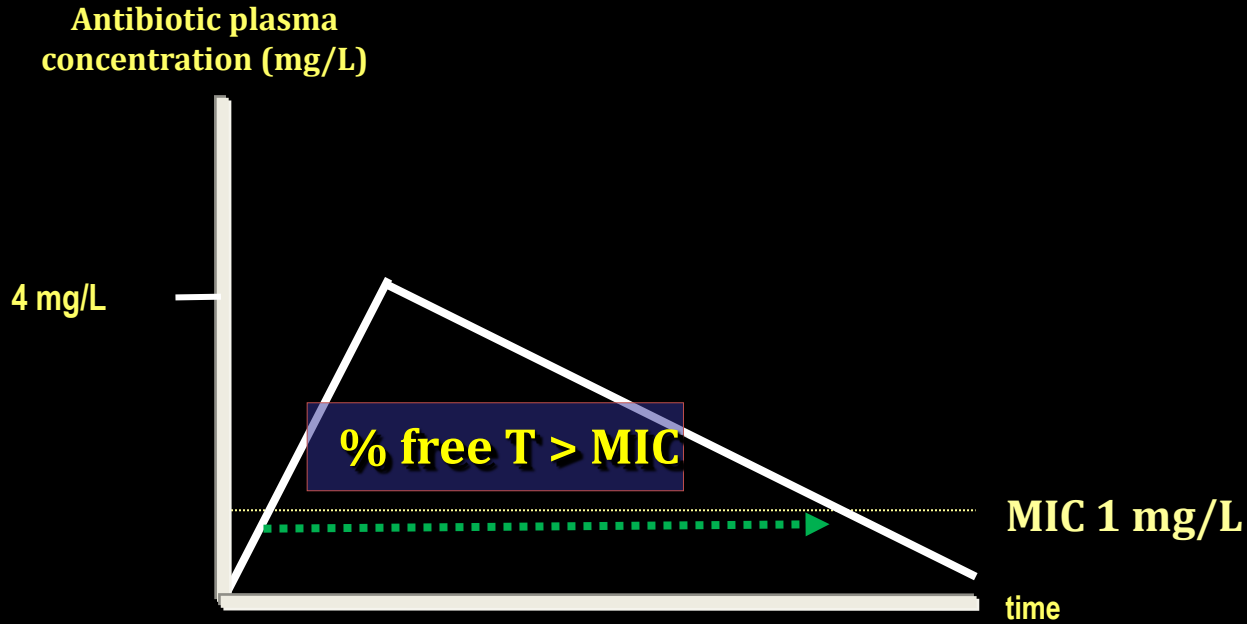
Penicilinas
Cefalosporinas
Carbapenems
Monobactams

100% free time > MIC \Rightarrow valle > CMI
100% free time > 4-8 x CMI

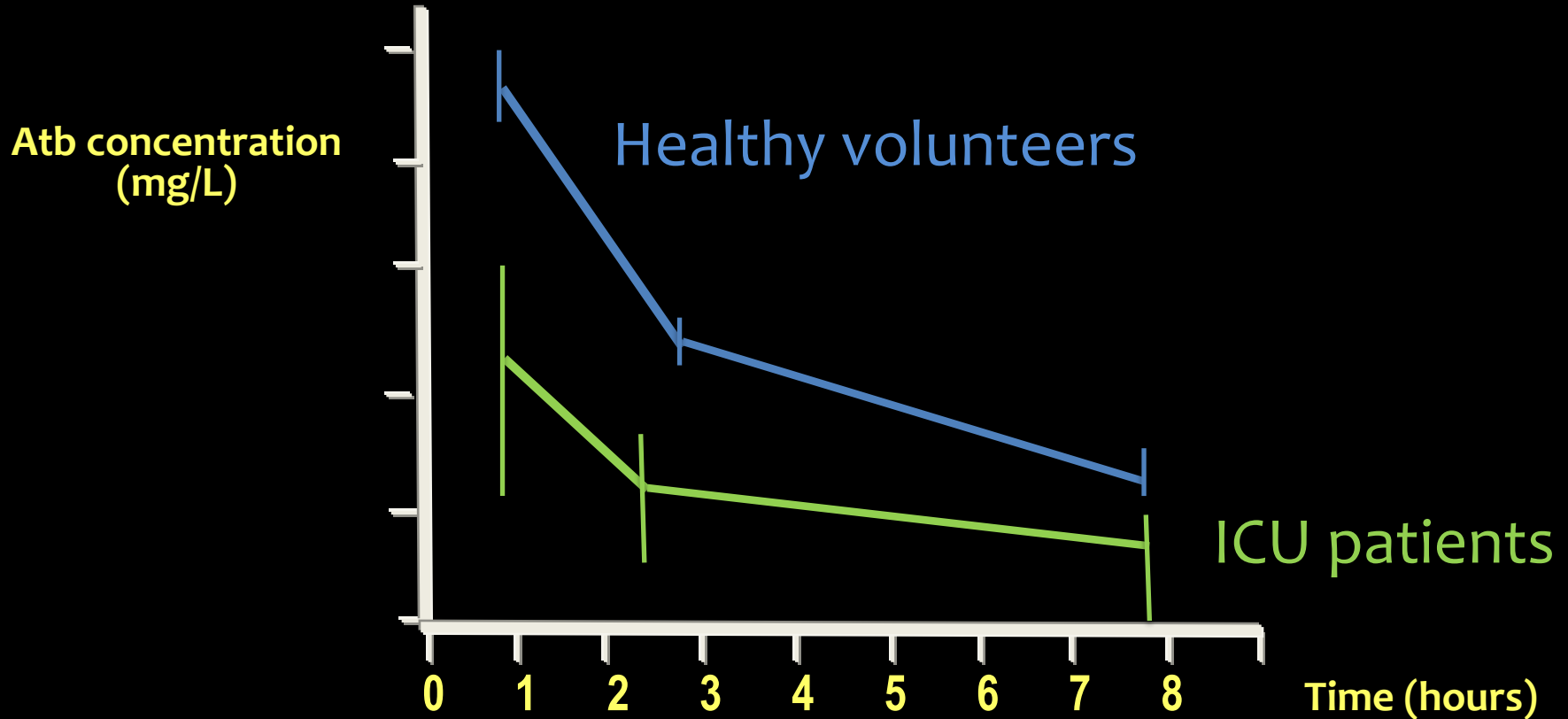
ATB with TIME-DEPENDENT activity



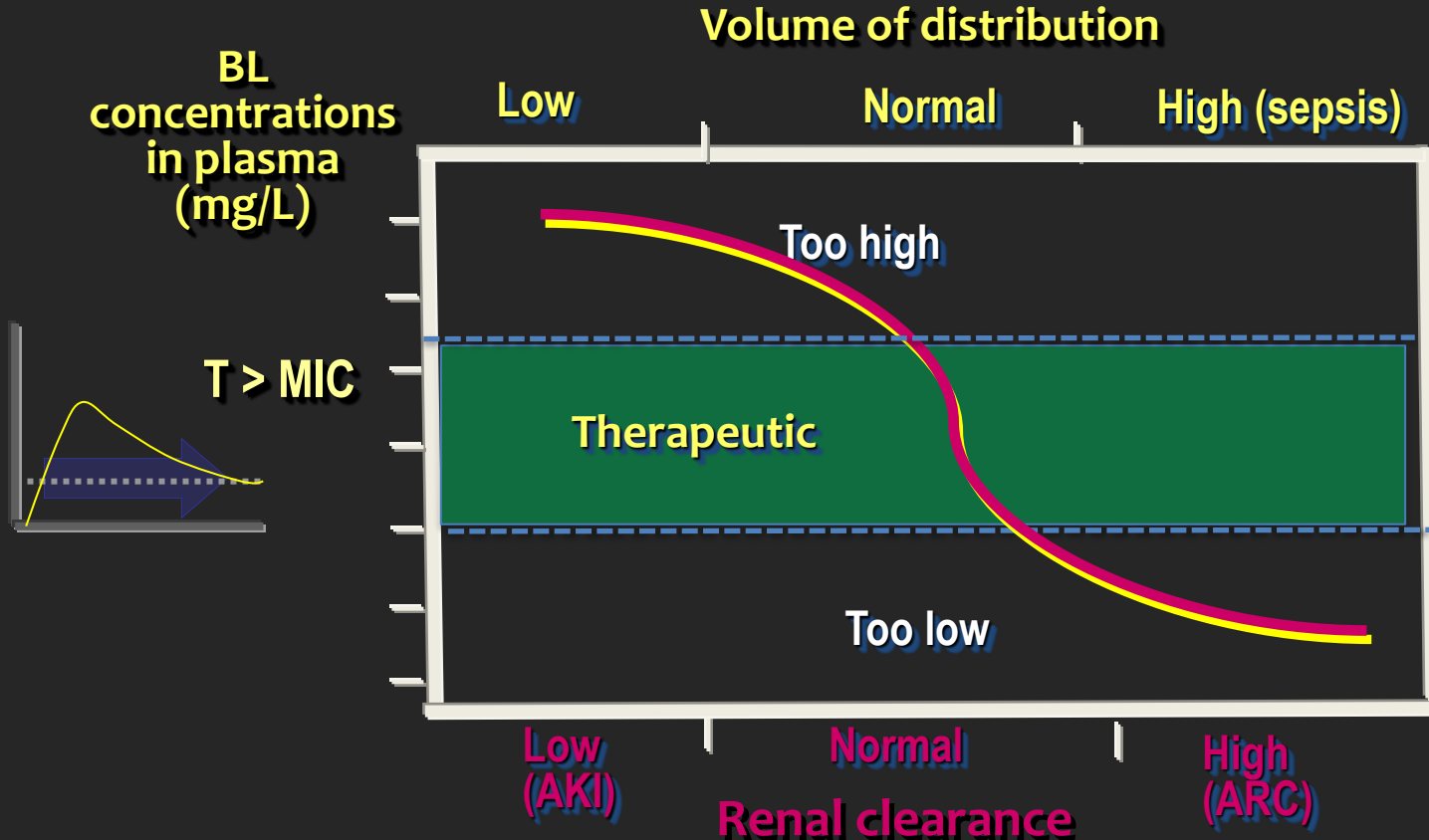
ATB with TIME-DEPENDENT activity



PK healthy volunteers and ICU patients



Betalactam drug concentrations



New guidelines in ICU patients

CONFERENCE REPORT AND EXPERT PANEL

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



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% $fT_{>MIC}$

$C_{ss} > MIC$

Estudios observacionales



- Muller AE (2013). **Ceftazidime - Nosocomial pneumonia.**
- Ariano RE (2005). **Meropenem - febrile neutropenic patients with bacteremia.**
- Muller AE (2014). **Ceftobiprole - nosocomia pneumonia.**
- Li C (2007). **Meropenem- Lower respiratory tract infections.**
- Tam VH (2002). **Cefepime - Gram-negative infections.**
- Roberts J (2014). **Different betalactams- ICU patients.**
- Al-Shaer MH (2020). **Different betalactams- ICU patients.**



RCT



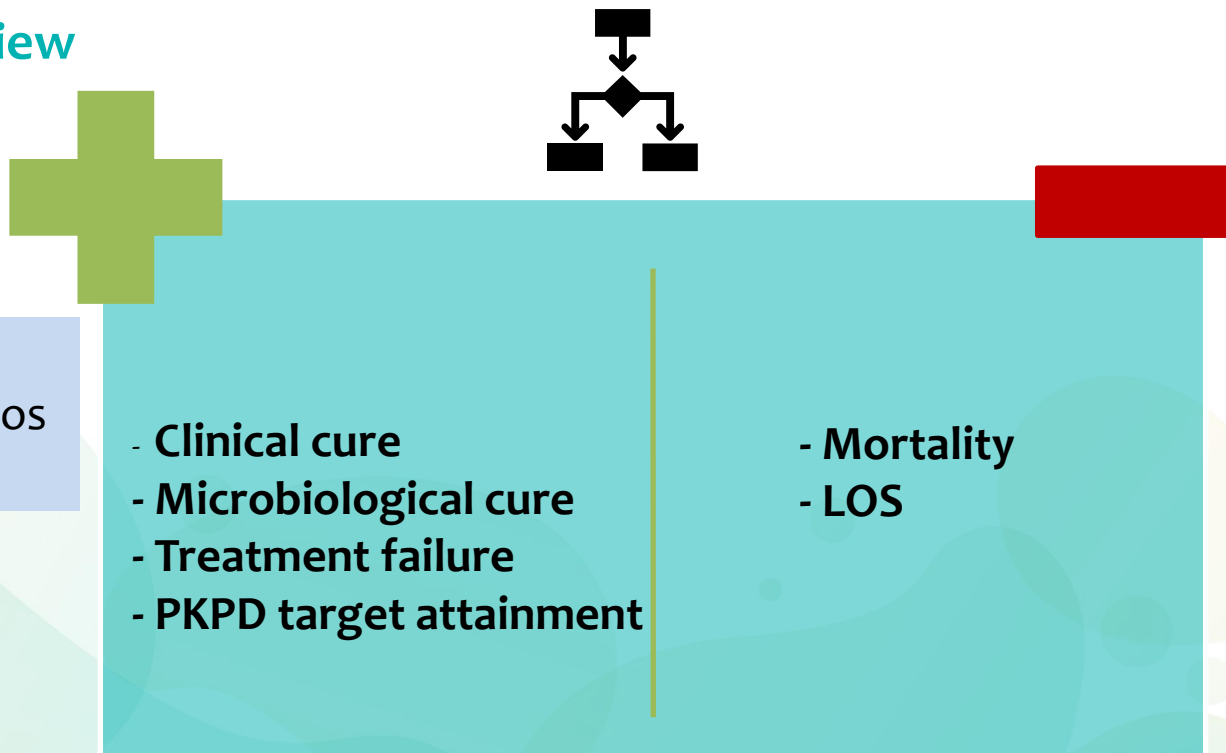
- **DOLPHIN trial (2022) – Different betalactams- ICU patients**
- **TARGET trial (2022) – Pipertazo – patients with sepsis**

Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial

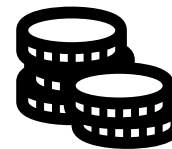
En pacientes con SOFA score < 8 ⇒
menor mortalidad 28 días en grupo TDM

TDM beta-lactámicos- Clinical outcomes

Sistematic review



Ninguno de los estudios con nuevos BL/IBL



Revisión de PKPD y TDM de antimicrobianos

Estrategias basadas en PK-Pd de algunos BL mostraron reducción de dosis diaria total y estancia hospitalaria

Therapeutic Drug Monitoring and Prolonged Infusions of Ceftolozane/Tazobactam for MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Observational Study

J Antimicrob Chemother 2023; **78**: 678–683
<https://doi.org/10.1093/jac/dkac439> Advance Access publication 10 January 2023

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Pharmacokinetics/pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring of ceftazidime/avibactam administered by continuous infusion in patients with MDR Gram-negative bacterial infections

Uso de TDM + CI



Permitió reducir dosis



Reducción de costes

Real world experience of therapeutic drug monitoring and pk/pd achievement of ceftaroline administered by different infusion regimes in patients with confirmed infections caused by gram-positive bacteria (accepted JAC)

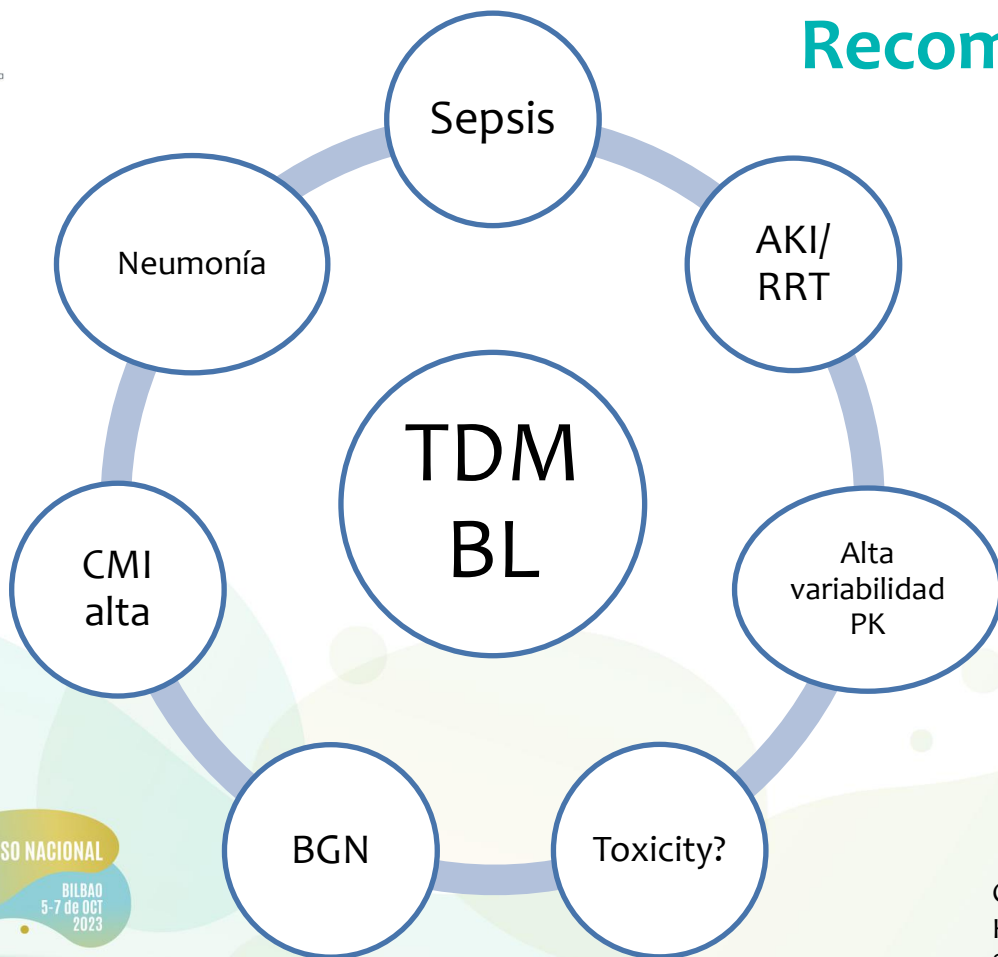
¿Hay que monitorizar a **TODOS** los pacientes en tratamiento con BL?

¿Y a **TODOS** los pacientes en tratamiento con vancomicina?

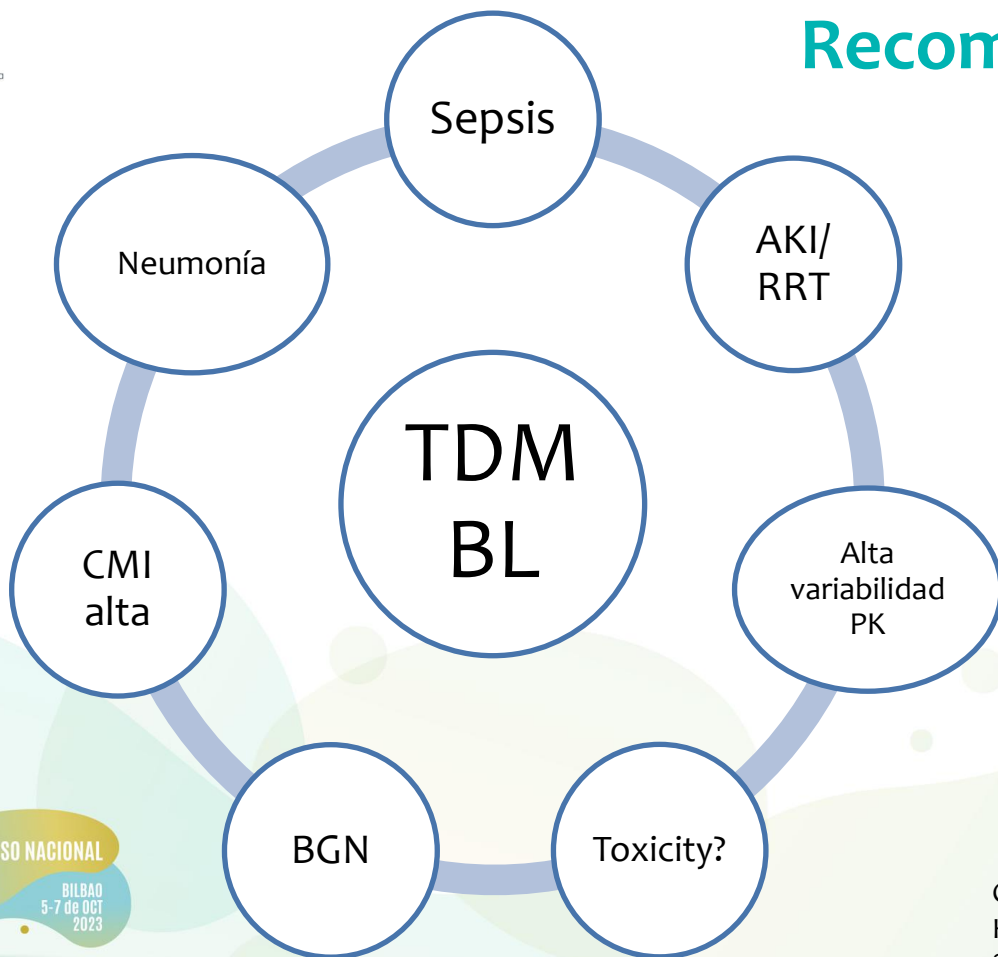


NO a todos
SI a algunos

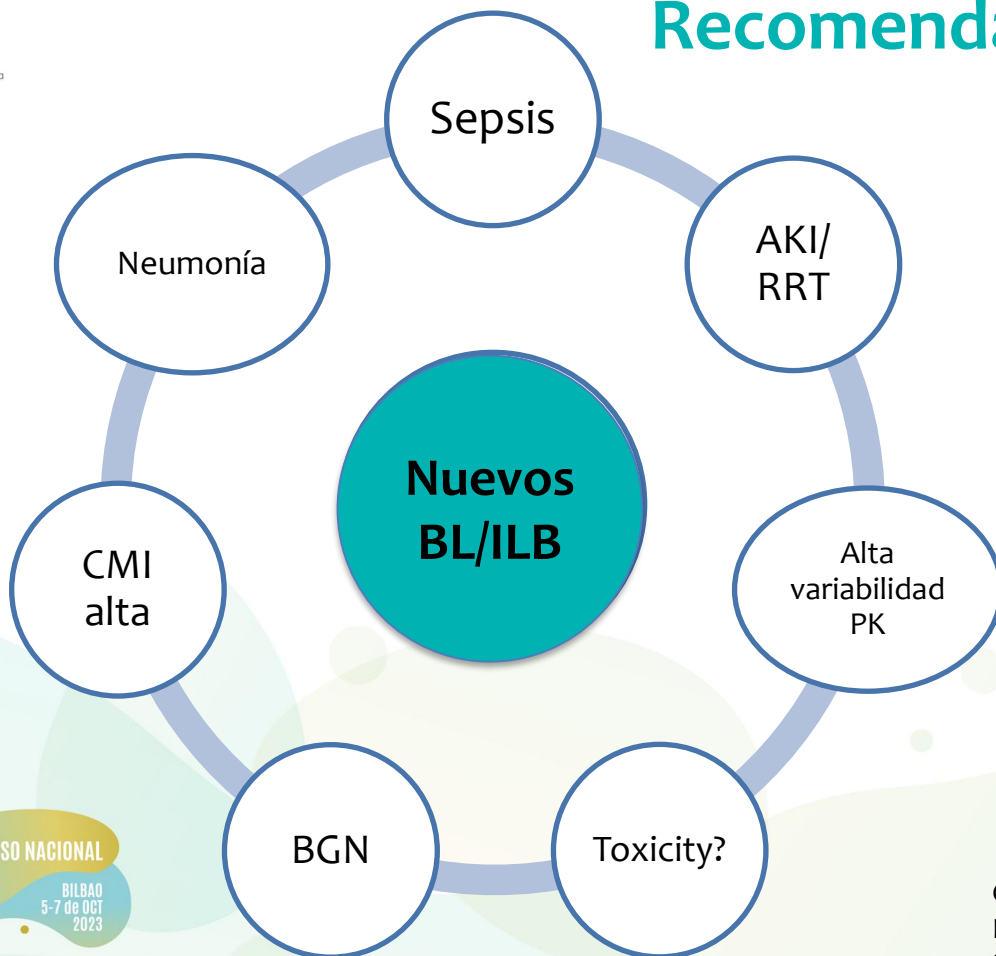
Recomendado TDM BL



¿Y los nuevos BL/IBL?



Recomendado TDM new BL



PKPD de los NUEVOS beta-lactámicos

Mejor índice PK/PD predictor de eficacia:

-**Free % T > CMI**: % tiempo entre dos dosis en el que las concentraciones libres de antibiótico se hallan por encima de la CMI.

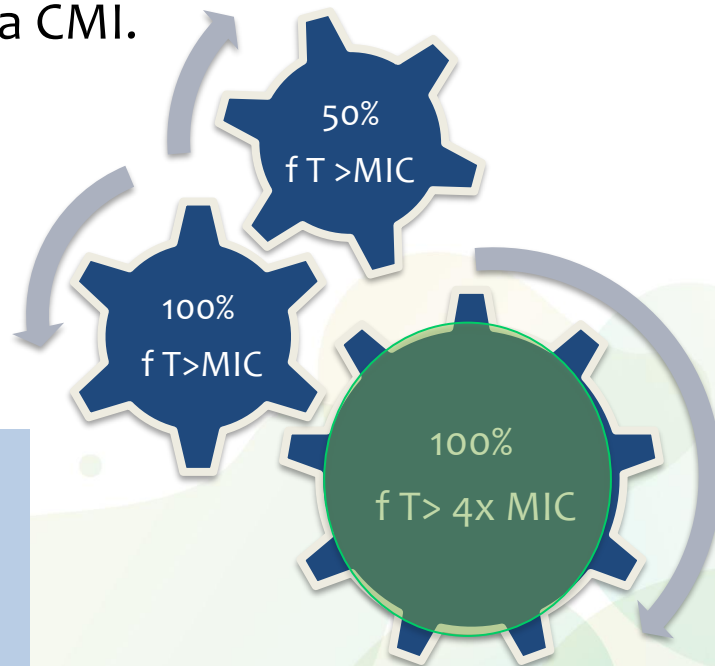
Penicilinas

Cefalosporinas

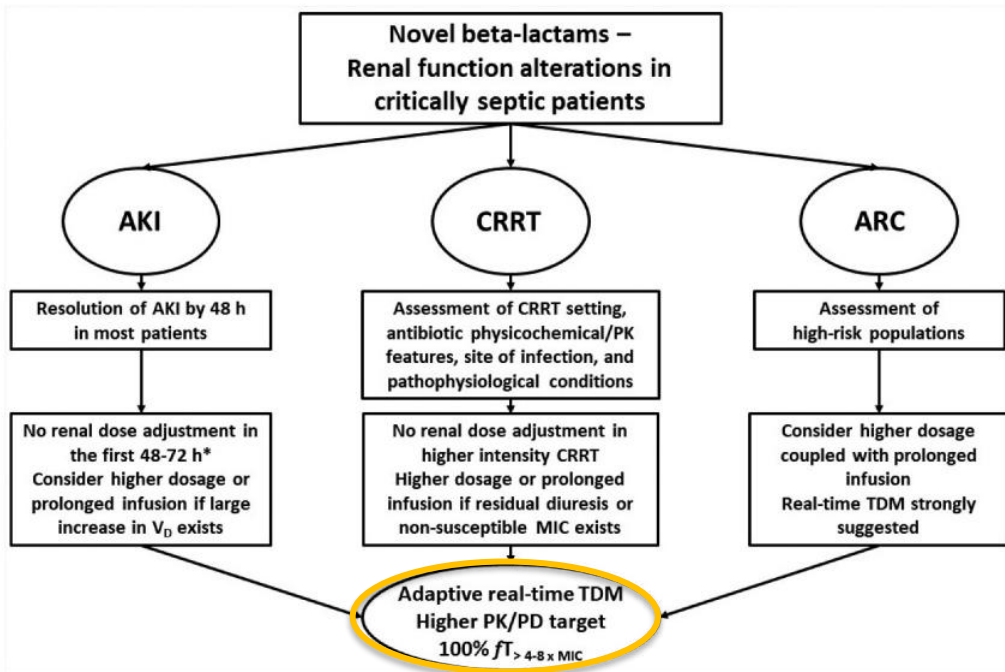
Carbapenems

Nuevos betalactámicos

- Maximizar la **eficacia**
- Adecuada **penetración** en el lugar de la infección
- Prevenir la selección de **resistencias** bacterianas

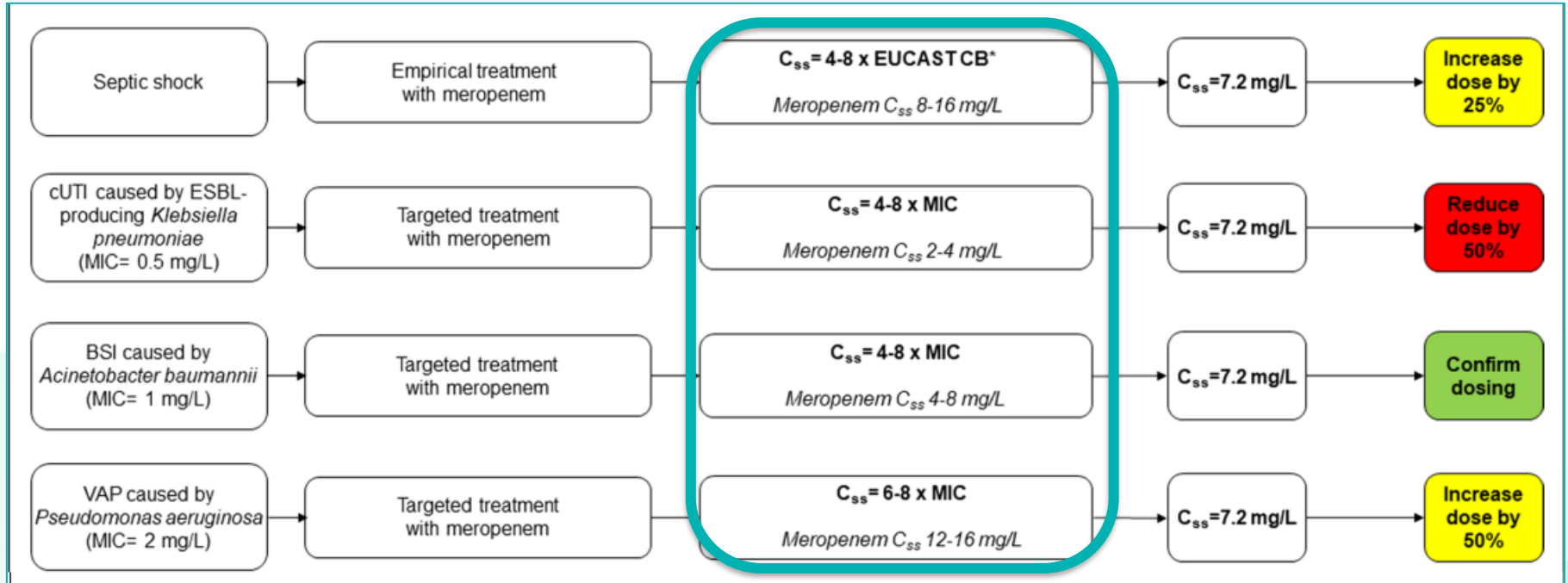


TDM nuevos BL/IBL en pacientes con alteraciones de la función renal



- **AKI:** no ajuste en primeras 48-72h
- **CRRT alta intensidad:** dosis altas + CI
- **ARC:** dosis altas + CI

Target PKPD individualizados: infección/patógeno



Índice

- ¿Debemos monitorizar los BL?
- **Evidencia disponible sobre TDM de nuevos BL/IBL**
- ¿Es necesario monitorizar los IBL?
- Conclusiones

Clinical PK/PD and TDM of ceftazidima-avibactam

Author, year	Population	n	PKPD target	% patients with optimal PKPD	TDM advice
Sokup P. Pharmacoth. 2019	MDR <i>P.aeruginosa</i> CVVHDF	1	100%fT > 4 × MIC (cefta) 100%fT > 1 mg/L (avi)	Yes	No
Yasmin M. Open Forum Infect. Dis 2020	KPC- <i>K. pneumoniae</i>	1	100%fT > 4 × MIC (cefta)	Yes	No
Goncette V. J Glob Antimicrob Resist 2021	BGN MDR <i>P.aeruginosa</i>	10	100%fT > 4-5 × MIC (cefta)	100%	Yes
Galbani P. Int J Infect Dis . 2021	KPC- <i>K. pneumoniae</i>	1	100%fT > 4 × MIC (cefta)	No	No
Gatti M Microorganisms 2022	CR-BGN	2	C _{ss} /MIC = 4–8 (cefta) 100%fT > 4 mg/L (avibactam)	100%	Yes

Clinical PK/PD and TDM of ceftazidima-avibactam

Author, year	Population	n	PKPD target	% patients with optimal PKPD	TDM advice
Teng XQ. Front Pharmacol 2022	CR- <i>K.pneumoniae</i> ARC, AKI	4	100%fT > 1× MIC	75%	Yes
Fresan D, Luque S JAC 2023	MDR-BGN infections	31	100%fT > 4 × MIC (cefta)	83.9%	Yes
Gatti M. J Crit Care 2023	DTR- BGN CVVHDF	8	100%fT > 4 × MIC (cefta) 100%fT > 1 mg/L (avi)	100%	No
Gatti M. IJAA 2023	CR-BGN	10	100%fT > 4 × MIC (cefta) 100%fT > 4 mg/L (avi)	80%	No

Clinical PK/PD and TDM of ceftolozano-tazobactam

Author, Journal, year	Population type	n	PKPD Target (cefto)	% patients with optimal PKPD	TDM advice
Luque S. EJDMP 2023	MDR-BGN infections	40	100% fT > 1× MIC	100%	Yes
Sheffiled M IJAA 2020	MDR-BGN infections	7	100% fT > 1× MIC	100%	Yes
Aguilar G. Crit Care Med 2019	ICU and CVVHD	1	100% fT > 1× MIC	100% (Higher dose)	Yes
Sime F. AAC 2019	ICU	12	100% fT > 1 x MIC	PTA > 90%	No

Clinical PK/PD and TDM of cefiderocol

Author, Journal, year	Population type	n	PKPD target	% patients with optimal PKPD	TDM advice
Gatti M. J Glob Antimicro. Resist 2021	XDR-BGN <i>A. baumannii</i>	13	100%fT > 4 × MIC	77%	No
König C. Antibiotics 2021	MDR-BGN Septic shock	5	100%fT > 1 × MIC	100%	No
Pinna SM. Antibiotics 2022	DTR-BGN CVVH	3	100%fT > 1 × MIC	100%	No
Gatii M. IJAA 2023	CR- <i>A. baumannii</i> CVVHDF	5	100%fT > 4 × MIC	100%	No
Prinz C. Clin Drug Investig . 2023	XDR-BGN	6	100%fT > 4 × MIC	100%	No

Clinical PK/PD and TDM of meropenem/vaborbactam

Author, Journal, year	Population type	n	PKPD target	% patients with optimal PKPD	TDM advice
Bhavnani SM. Antimicrob Agents Chemother. 2022	Simulated popk study MIC values of 4 or 8 µg/ml	-	100% $f_T > 1 \times$ MIC on day 1 (mero)	81-100%	No

Índice

- ¿Debemos monitorizar los BL?
- Evidencia disponible sobre TDM de nuevos BL/IBL
- **¿Es necesario monitorizar los IBL?**
- Conclusiones



A favor de TDM del IBL



- Se ha sugerido TDM de BL + TDM IBL → **“joint PK/PD target”**
100%fT>4×MIC for ceftazidime
100%fT>CT of 4.0 mg/L for avibactam
- Nuevo concepto: **“effective MIC of an inhibitor”** (MIC_i): ↓ CMI a cefta/avi al aumentar las concentraciones de avibactam
- Datos de mayor fracaso microbiológico y aumento resistencias en pacientes con concentraciones bajas de avibactam



En contra de TDM del IBL

- Se asume que si los niveles del BL correctos → niveles del IBL correctos (**PK similar**)

	CEFTAZIDIMA	AVIBACTAM
	Hidrófilo	Hidrófilo
	85 mg/L	15 mg/L
	890 mg h/L (6g/día)	110 mg (1,5g/día)
Volumen distribución	0,2 L/kg (22 L)	0,3 L/kg (18 L)
Penetración pulmonar	30%	30%
UPP	<20% (15%)	8%
Semivida	1,8h (FG<10ml/min 13-25h)	1,8-2h (FG<10ml/min 22,2h)
Eliminación renal	85% inmodificado	95% inmodificado

Barriers and facilitators-TDM beta-lactámicos



TDM previene toxicidad

TDM mejora la selección del tratamiento

TDM es una de las tareas bien definida

TDM BL no es complejo (C_{min} , PK lineal)



Falta de estandarización metodología TDM
(candidatos, targets PKPD, ajustes D)

No disponibilidad del ensayo analítico

Tiempo de respuesta \Rightarrow cambio dosis tardío

Coste-efectividad?



Índice

- ¿Debemos monitorizar los BL?
- Evidencia disponible sobre TDM de nuevos BL/IBL
- ¿Es necesario monitorizar los IBL?
- **Conclusiones**

La administración de dosis estándares y fijas no parece ser una buena estrategia de dosificación para determinadas poblaciones especiales de pacientes

Cada vez hay más evidencia a favor de la necesidad de monitorizar los betalactámicos, incluyendo los nuevos BL/IBL, en pacientes críticos y con infecciones por cepas por BGN con CMI altas

El target PK/PD más empleado en los nuevos BL/IBL estudios es el **free 100% time > 4 x MIC** para prevenir la aparición de resistencias

Existe **discrepancia** sobre la necesidad de realizar **TDM sobre el IBL** y no sólo del BL pero es complejo a nivel práctico

Es necesario todavía **estandarizar la metodología del TDM** en estos nuevos BL/IBL y demostrar beneficios a nivel clínico antes de generalizar su implementación en nuestros hospitales



Gracias por su atención
Eskerrik asko zure arretagatik
Gràcies per la seva atenció
Grazas pola súa atención

sluque@psmar.cat