

# Béta-laktám antibiotikumok terápiás gyógyszerszint-monitorozása kritikus állapotú felnőtt betegekben: egycentrumos, prospektív, obszervációs pilotvizsgálat

Závorszky Lőrinc dr.<sup>1, 2, 4</sup> ■ Rádler Andrea dr.<sup>1</sup> ■ Galgóczi Júlia dr.<sup>1</sup>  
Tóth Bence dr.<sup>1</sup> ■ Csomós Ákos dr.<sup>1</sup> ■ Erőss Attila dr.<sup>1</sup>  
Farkas Róbert dr.<sup>3</sup> ■ Karvaly Gellért dr.<sup>3</sup> ■ Holub Lili dr.<sup>4</sup>  
Szabó Bálint Gergely dr.<sup>4, 5, 6</sup> ■ Lakatos Botond dr.<sup>4, 5, 6</sup>

<sup>1</sup>Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Tömegspektrometriai és Elválasztástechnikai Laboratórium, Budapest

<sup>4</sup>Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

<sup>5</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika,  
Infektológiai Tanszéki Csoport, Budapest

<sup>6</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

**Bevezetés:** A béta-laktám antibiotikumok a leggyakrabban alkalmazott antibiotikumok közé tartoznak. Effektivitásuk időfüggő, adagolásuk így akkor optimális, ha az antibiotikum plazmakoncentrációja az idő 100%-ában meghaladja a baktérium minimális gátló koncentrációját (100% $fT > MIC$ ). Az Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) ezt a célértéket javasolja a béta-laktámok terápiás gyógyszerszint-monitorozása esetén. Számos vizsgálat alapján azonban úgy tűnik, hogy kritikus állapotú betegek esetében a béta-laktámok plazmakoncentrációja szuboptimális.

**Célkitűzés:** Kutatásunk célja volt egy hazai súlyponti kórház intenzív osztályán legnagyobb gyakorisággal alkalmazott béta-laktám antibiotikumok szérumszintjeinek meghatározása és a terápiás céltartomány elérésének vizsgálata pilotjelleggel a kritikus állapotú betegek körében.

**Módszer:** Prospektív, obszervációs egycentrumos vizsgálatunkba intenzív osztályon fekvő, meropenem, piperacillin/tazobaktám vagy ceftriaxon antibiotikummal kezelt betegeket vontunk be. A gyógyszerek völgykoncentrációját mértük szérumban, nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) módszerrel és folyadékkromatográffal kapcsolt tandem tömegspektrométerrel (LC-MS/MS) a 100% $fT > MIC$  farmakodinámiás cél elérésének megítéléséhez. A célkoncentrációt kórokozótól függően az Európai Antimikrobiális Érzékenységi Bizottság (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) definíciói alapján határoztuk meg. Elsődleges végpontként a terápiás szérumszintet el nem érő betegek arányát vizsgáltuk.

**Eredmények:** Vizsgálatunkban 28 beteg esetében összesen 60 antibiotikumszint-mérés történt. A betegek medián életkora  $64,5 \pm 28,7$  év volt, 80,0%-uk ( $n = 22$ ) férfi; 35,7%-uk ( $n = 10$ ) belgyógyászati, 53,5%-uk ( $n = 15$ ) sebészeti/traumatológiai okkal, míg 10,7%-uk ( $n = 3$ ) égési sérülés miatt került intenzív osztályra. A betegek 39,3%-ánál ( $n = 11$ ) volt detektálható a terápiás célt el nem érő antibiotikum-szérumszint. A meropenemkezelésben részesülő betegek közül 6 (66,6%), a piperacillin esetében 5 (41,6%), míg a ceftriaxon esetében 1 (12,5%) betegnél volt szubterápiás a mért koncentráció.

**Megbeszélés:** Kutatásunk alapján a béta-laktám antibiotikumokkal kezelt, kritikus állapotú felnőtt betegek releváns része nem érte el a kívánt farmakodinámiás célt, különösen a piperacillin és a meropenem esetében.

**Következtetés:** Pilotvizsgálatunk kisszámú hazai mintán reprodukálja a nemzetközi eredményeket, és megerősíti a terápiás gyógyszer-szint-monitorozás szükségességét a béta-laktám-terápiában részesülő kritikus állapotú betegek körében. *Orv Hetil.* 2023; 164(48): 1904–1911.

**Kulcsszavak:** antibiotikum, gyógyszer-szint-monitorozás, farmakokinetika, farmakodinámia, szepszis, kritikus állapotú beteg

## Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in critically ill adult patients. A single-center prospective observational pilot study

**Introduction:** Beta-lactams are among the most commonly used antibiotics. Their efficacy is time-dependent, thus the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) recommends that their plasma concentrations should remain above the minimal inhibitory concentration (MIC) of the pathogenic bacteria throughout the dosing period (100% $\geq$ MIC). However, according to several studies, it appears that the plasma concentrations of beta-lactam antibiotics can be suboptimal in critically ill patients.

**Objective:** The aim of our study was to determine the pharmacodynamic target achievement of beta-lactam antibiotics (meropenem, piperacillin/tazobactam, and ceftriaxone) among critically ill adult patients admitted to an intensive care unit.

**Method:** We conducted a prospective, observational single-centre study in a teaching hospital. Critically ill patients who were prescribed meropenem, piperacillin or ceftriaxone were enrolled. Trough antibiotic plasma concentration was measured using high-performance liquid chromatography (HPLC) and liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) to assess the achievement of the pharmacodynamic target of 100% $\geq$ MIC. The target concentration was determined based on the definitions of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), depending on the pathogen. The primary endpoint was the proportion of patients not achieving therapeutic plasma concentrations.

**Results:** A total of 60 antibiotic level measurements were performed in 28 patients. The median age of the patients was 64.5  $\pm$  28,7 years, 80% (n = 22 patients) were male. The reason for admission was medical in 35.7% (n = 10), surgical/trauma in 53.5% (n = 15) and burns in 10.7% (n = 3) of patients. The therapeutic target was not achieved in 39.3% (n = 11) of patients, 66.6% (n = 6) in the meropenem group, 41.6% (n = 5) in the piperacillin group and 12.5% (n = 1) in the ceftriaxone group.

**Discussion:** A significant proportion of critically ill patients receiving beta-lactam antibiotics did not achieve their target concentration, particularly piperacillin and meropenem.

**Conclusion:** Our pilot study confirms the importance of therapeutic drug monitoring in critically ill patients receiving beta-lactam therapy.

**Keywords:** antibiotic, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetics, pharmacodynamics, sepsis, critically ill

Závorszky L, Rádler A, Galgóczi J, Tóth B, Csomós Á, Erőss A, Farkas R, Karvaly G, Holub L, Szabó BG, Lakatos B. [Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in critically ill adult patients. A single-center prospective observational pilot study]. *Orv Hetil.* 2023; 164(48): 1904–1911.

(Beérkezett: 2023. július 21.; elfogadva: 2023. augusztus 29.)

### Rövidítések

ARC = (augmented renal clearance) fokozott renális clearance; BMI = (body mass index) testtömegindex; CE = (Conformité Européenne) európai megfelelés; ÉPC–HK = Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház; ESCMID = (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság; EUCAST = (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Európai Antimikrobiális Érzékenységi Bizottság; HPLC = nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia; IVD = *in vitro* diagnosztikai orvostechikai eszköz; LC–MS/MS = (liquid chromatograph–tandem mass spectrometer) folyadékkromatográfia kapcsolt tandem tömegspektrométer; MIC = (minimal inhibitory concentration) minimális inhibitoros koncentráció; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; UV = (ultraviolet) ultraibolya

A kritikus állapotú betegek körében az infekciókkal összefüggő morbiditás és mortalitás kiemelkedően magas. Az infekciós szövődmények – kiemelten a véráram-infekciók – a nem szívbetegségekből adódó intenzív osztályos halálozás vezető okai, akár 60%-os halálozási aránnyal [1, 2]. Az intenzív osztályon fekvő betegek közel kétharmada részesül antibiotikumkezelésben a bent fekvés során [2, 3]. A leggyakrabban használt antibiotikumok a béta-laktámok csoportjába tartoznak [3–5], melyek baktericid hatása farmakokinetikai/farmakodinamikai szempontból időfüggő, vagyis szérumkoncentrációjuk minél hosszabb ideig haladja meg a baktérium *in vitro* minimális gátló koncentrációját (minimal inhibitory concentration – MIC), annál hatékonyabbak lehetnek *in vivo* [6–8].

Az antimikrobiális terápia optimalizálása hatalmas kihívást jelent az intenzív osztályon ápolott, jelentős farmakokinetikai változékonyságot mutató, kritikus állapotú betegeknek. A megváltozott megoszlási térfogat, fehérjekötődés és vesefunkció miatt a konvencionális antibiotikum dózisok gyakran elégtelenek. Nagyobb dózisok adására, valamint a hatékonyság maximalizálása és a toxicitás csökkentése céljából rutinszerűen ún. terápiás gyógyszer-szint-monitorozásra lenne szükség [9, 10]. Több vizsgálat felvetette, hogy az idő 50%-ában a baktérium minimális gátló koncentrációját meghaladó antibiotikum-plazmakoncentrációnál ( $50\%fT > MIC$ ) magasabb célértékre való törekvés lenne optimális a megfelelő hatékonyság eléréséhez [11–14]. Az Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) a  $100\%fT > MIC$  célértéket javasolja a béta-laktámok rutin terápiás gyógyszer-szint-monitorozása esetén [15].

Kutatásunk célja volt a terciér súlyponti kórház intenzív osztályán legnagyobb gyakorisággal alkalmazott béta-laktám antibiotikumok (meropenem, piperacillin/tazobaktám és ceftriaxon) szérumkoncentrációjának meghatározása és a terápiás céltartomány elérésének vizsgálata pilotjelleggel a kritikus állapotú betegek körében.

## Módszerek

### A vizsgálat elrendezése

Prospektív, obszervációs egycentrumos vizsgálatunkat az Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház (ÉPC–HK) multidiszciplináris intenzív osztályán végeztük a 2023. április 3. és 2023. május 3. közötti időszakban. A pilotvizsgálat megfelel a nemzeti etikai szabályoknak és a Helsinki Deklarációnak. Az ÉPC–HK Regionális Kutatásügyi Bizottsága engedélyezte a vizsgálati protokollt.

Minden intenzív osztályra konzekutívan felvett, 18 év feletti beteget bevontunk, aki ceftriaxon-, meropenem- vagy piperacillin/tazobaktám kezelést kapott. A vizsgálat időtartama alatt a fenti antibiotikumterápiában részesülő betegeket naponta rögzített időpontban áttekintettük és vontuk be vizsgálatunkba. Az antibiotikumkezelés indikációját, dózisát és a kezelés felfüggesztését a kezelőorvos határozta meg a vizsgálattól függetlenül. A gyógyszer-szintmérések eredményei a vizsgálatnak ebben a pilotszakaszában nem kerültek rutinszerűen visszajelzésre a kezelőorvos számára. Az intézeti protokoll szerint a meropenem és a piperacillin/tazobaktám folyamatos 4 órás infúzióban került beadásra, míg a ceftriaxon kezelőorvosi elrendeléstől függően naponta egyszer vagy kétszer bolusban volt adagolva.

### Gyűjtött adatok

A demográfiai adatok (életkor, nem, testsúly) mellett adatokat gyűjtöttünk a beadott antibiotikum dózisáról, a dozírozás módjáról, a mérést megelőző laboratóriumi eredmények alapján a vesefunkcióról, az albuminkoncentrációról, valamint a mérést megelőző folyadékegyenlegről és keringéstámogatási, lélegeztetési és vesepótlási igényről.

### A gyógyszer-szintmérések kivitelezése

Az antibiotikumkezelésben részesülő betegektől minimum 1 cső vérmintát vettünk az antibiotikum-szint meghatározására. A mintavételre minden esetben NEAK-finanszírozással végzett laboratóriumi diagnosztikai vizsgálat végzése céljából került sor, a kezeléseket sikereségének ellenőrzésére. Minden esetben völgykonzentrációt mértünk, melyhez a mintát közvetlenül a következő dózis beadásának kezdete előtt vettük le. A minták azonnali centrifugálás és fagyasztás után kerültek a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetének Tömegspektrometriai és Elválasztástechnikai Laboratóriumába, ahol a meropenem és a piperacillin esetében nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiával, fényabszorbanancia-detektálással (HPLC–UV), a ceftriaxon esetében folyadékkromatográfval kapcsolt tandem tömegspektrométerrel (LC–MS/MS) kerültek meghatározásra a gyógyszer-szintek. A HPLC–UV-vizsgálatokat a Chromsystems® Antibiotics in Serum/Plasma CE-IVD minősítésű laboratóriumi reagenssel (ABL&E-JASCO Magyarország Kft., Budapest), a ceftriaxonszintek mérését a vizsgáló laboratórium által kifejlesztett és validált eljárással végeztük.

Ceftriaxon esetében ezen túlmenően a szabad (fehérjéhez nem kötött) frakciót *Gijzen* prediktív egyenlete alapján, a szérum-albuminkonzentrációt felhasználva határoztuk meg a hatóanyag rendkívül magas ( $\approx 95\%$ ) fehérjekötődése miatt [16]. Amennyiben szérumalbumin-szint nem állt rendelkezésre, 30 g/l értéket használtunk a prediktív egyenletben a kritikus állapotú betegeknek általában csökkent fehérjekonzentráció szimulálására.

A páciensek minden alkalommal fix kombinációjú, 4 g piperacillint és 0,5 g tazobaktámot tartalmazó készítményt kaptak, viszont csak a piperacillinkomponens koncentrációja került meghatározásra.

### A terápiás céltartományok meghatározása, statisztikai elemzés

Terápiás célként az ESCMID ajánlása alapján a  $100\%fT > MIC$ -et határoztuk meg [15]. Mivel a kórokozók MIC-értéke nem állt rendelkezésre, elsődleges végpontként azt vizsgáltuk, hogy a mintavételek hány száza

léka ér el egy fix farmakodinámiás célt. Ezt az Európai Antimikrobiális Érzékenységi Bizottság (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) által a béta-laktámokra és *Pseudomonas aeruginosa* vagy *Enterobacteriales* spp. patogénekre vonatkozóan közzétett érzékenységi határérték MIC-értéke alapján határoztuk meg korábbi vizsgálatok mintájára [17, 18]. Így a farmakodinámiás cél elérését meropenem esetében 8 mg/l feletti, piperacillin esetében 16 mg/l feletti szérumszintként, ceftriaxonnál pedig 2 mg/l feletti kalkulált szabad koncentrációként definiáltuk.

Ezenkívül azt is szeretnénk megállapítani, hogy betegek mekkora hányadánál volt tapasztalható szubterápiás antibiotikum-szérumszint. Ehhez először betegenként megállapítottuk az infekciót okozó kórokozót. Amennyiben ez a béta-laktám-kezelés szempontjából releváns volt, az EUCAST által az adott kórokozóra vonatkozóan megállapított határérték MIC-értékét használtuk célértékként. Amennyiben a kórokozó a béta-laktám-kezelés szempontjából irreleváns volt (például empirikus kezelés esetén, amelynek később gombafertőzés derült ki), meropenem és piperacillin esetében az EUCAST *P. aeruginosa*, ceftriaxon esetében az EUCAST *Enterobacteriales* spp. MIC-értékét használtuk fel a korábbiakhoz hasonlóan. Ha az egy betegről származó antibiotikum-szérumszint-mérések közül akár egy szubterápiás volt, az elemzés szempontjából ezt úgy tekintettük, hogy az adott beteg szubterápiás antibiotikum-szérumszintnek volt kitéve.

Az adatelemzést az ingyenes, nyílt forráskódú R statisztikai programozási nyelv segítségével végeztük (RStudio 2023.03.0+386 verzió, R 4.3.0 verzió, R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria). A kategorikus változók analízisét Fisher-féle egzakt teszttel, a folyamatos változókét Mann–Whitney-féle U-teszttel végeztük.

## Eredmények

A vizsgálat időtartama alatt az intenzív osztályra 158 beteg került felvételre. Közülük 28 betegnél (17,7%) indikált a kezelőorvos a kutatás során vizsgált béta-laktám antibiotikumot. A betegek többségénél egyetlen antibiotikum-szint került meghatározásra (n = 13, 46,4%), míg két mérés a betegek közel harmadánál (n = 8, 28,5%), három vagy több mérés a betegek negyedénél (n = 7, 25,0%) állt rendelkezésre. A betegek demográfiai és klinikai adatai az 1. táblázatban láthatók.

A meropenemet emelt dózisban (3 × 2 g) adagoltuk a mérések 42,9%-ában (n = 12), sztenderd dózisban (3 × 1 g) 46,4%-ban (n = 13), csökkentett dózisban 10,7%-ban (n = 3). A piperacillin/tazobaktámot 4 × 4,5 g dózisban adagoltuk egy kivétellel (5,88%, n = 1). A ceftriaxont emelt dózisban (2 × 2 g) adagoltuk 33,3%-ban (n = 5), a többi esetben 1 × 2 g-os adagolást használtunk.

1. táblázat | A vizsgálatba bevont kritikus állapotú betegek demográfiai és klinikai karakterisztikája (n = 28)

Paraméter	Érték
<b>Demográfiai adatok</b>	
– Életkor (év; medián, IQR)	64,5 (44,8–73,5)
– Férfinem (n, %)	22 (80%)
<b>Az intenzív osztályos felvétel oka (n, %)</b>	
– Belgyógyászati	10 (35,7%)
– Általános sebészeti posztoperatív	6 (21,4%)
– Traumás sérülés	5 (17,8%)
– Szívsebészeti posztoperatív	4 (14,3%)
– Égési sérülés	3 (10,7%)
<b>Az infekció forrása (n, %)</b>	
– Légúti	8 (28,6%)
– Intraabdominalis	7 (25,0%)
– Katéterhez társult véráramfertőzés	5 (17,8%)
– Bőr, lágy rész	5 (17,8%)
– Központi idegrendszeri	1 (3,57%)
– Csont, ízületi	1 (3,57%)
– Húgyúti	1 (3,57%)
<b>Klinikai paraméterek az infekció diagnózisakor (n, %)</b>	
– Vazopresszor-kezelés	16 (57,1%)
– Invazív lélegeztetés	25 (89,3%)
– Akut vesekárosodás	16 (57,1%)
– Veseptöltő kezelés	4 (14,3%)
Charlson komorbiditási index (medián, IQR)	3,5 (0,75–5)
APACHE II. score (medián, IQR)	18 (9,5–22,5)
<b>Intenzív osztályos tartózkodás (nap; medián, IQR)</b>	
	10 (5,8–14,8)
30 napos összességű mortalitás (n, %)	15 (53,6%)

APACHE = az akut fiziológiai és krónikus egészségi állapot értékelése; IQR = interkvartilis tartomány

A fix farmakodinámiás célt a minták 40%-ában (n = 60) nem sikerült elérni. A meropenemszintek 57,1%-a (n = 16), a piperacillinszintek 41,2%-a (n = 7), míg a ceftriaxonszintek 6,6%-a (n = 1) volt a kitűzött cél alatt (2/A táblázat). A betegek 39,3%-ánál (n = 11) volt detektálható a terápiás célt el nem érő szérumszint-antibiotikumkoncentráció. A meropenemkezelésben részesülő betegek közül 6 főnél (66,6%), a piperacillin esetében 5 főnél (41,6%), míg a ceftriaxon esetében 1 főnél (12,5%) volt szubterápiás a mért koncentráció (2/B táblázat).

A 30 napos utánkövetés során 15 beteg hunyt el (53,7%), 11 fő (64,7%) a terápiás célt elérők és 4 fő (3,3%) a célt el nem érők között (3. táblázat), noha a minták és a betegek alacsony száma és heterogenitása miatt. A két csoport között statisztikailag szignifikáns különbség nem adódott, de általánosságban elmondható, hogy a terápiás célt elérő csoport tagjaira jellemzőbb volt a magasabb életkor, a multimorbiditás, emellett intenzívebb szervtámogatásra szorultak, és több esetben alakult ki akut veseelégtelenség. A két csoport összehasonlítása az alacsony elemszám és heterogenitás miatt ok-okozati összefüggés megállapítására nem alkalmas. Különösen valószínűtlen, hogy a megfelelő szérumszint

2. táblázat | A terápiás gyógyszerszint-monitorozás eredményei

A) A gyógyszerszintek fix célértékhez való viszonya, n = 60		
Antibiotikum	A céltartományt elérte	A céltartományt nem érte el
Meropenem (>8 mg/l)	12 (42,9%)	16 (57,1%)
Piperacillin (>16 mg/l)	10 (58,8%)	7 (41,2%)
Ceftriaxon (>2mg/l)	14 (93,3%)	1 (6,6%)
<i>Összesen</i>	<i>36 (60,0%)</i>	<i>24 (40,0%)</i>
B) Szubterápiás béta-laktám-szérumszint koncentráció a páciensek kezelése során, n = 29 <sup>1</sup>		
Antibiotikum	Terápiás tartományban <sup>2</sup>	Szubterápiás <sup>2</sup>
Meropenem	3 (33,4%)	6 (66,6%)
Piperacillin	7 (58,4%)	5 (41,6%)
Ceftriaxon	7 (87,5%)	1 (12,5%)
<i>Összesen</i>	<i>17 (60,7%)</i>	<i>11 (39,3%)</i>

<sup>1</sup>Egy beteg kétfajta béta-laktám-kezelésben részesült célzott kezelésre váltás miatt

<sup>2</sup>Szubterápiásként értékeltük, ha egy páciensnél akár egyetlen szubterápiás antibiotikumkoncentrációt mértünk. A terápiás cél meghatározása betegekre lebontva a 4. táblázatban látható

3. táblázat | A terápiás gyógyszerszint-céltartományt elérő és el nem érő betegcsoportok karakterisztikáinak összehasonlítása

Paraméterek	A céltartományt elérték (n = 17)	A céltartományt nem érték el (n = 11)	P-érték
Életkor (év; medián, IQR)	69 (49–75)	52 (44–68)	0,52
Testtömeg (kg; medián, IQR)	80 (68–90)	79 (70–82,5)	0,22
Charlson komorbiditási index (medián, IQR)	4 (3–6)	1 (0–4)	0,12
APACHE II. score (medián, IQR)	19 (12–24)	13 (8–18)	0,18
Vazopresszor-kezelés (n, %)	10 (58,8%)	6 (54,5%)	1,0
Invaszív lélegeztetés (%)	16 (94,1%)	9 (81,8%)	0,54
Akut vesekárosodás (%)	12 (70,6%)	4 (36,3%)	0,12
Vesepótló kezelés (n, %)	3 (17,6%)	1 (9,1%)	1,0
Intenzív osztályos tartózkodás (nap; medián, IQR)	9 (4–12)	12 (8–19)	0,1
30 napos mortalitás (n, %)	11 (64,7%)	4 (36,3%)	0,24

APACHE = az akut fiziológiai és krónikus egészségi állapot értékelése; IQR = interkvartilis tartomány

centráció vezetett volna rosszabb kimenetelhez. Valószínűbb, hogy súlyosabb betegség járt együtt gyakoribb veseelégtelenséggel, ami kedvezhetett a magasabb szérumszinteknek. A 4. táblázatban betegekre lebontva mutatjuk be az infekciót okozó patogént, a meghatározott célkoncentrációkat és azok elérésének sikerességét vagy kudarcát.

## Megbeszélés

### Jelen vizsgálatunk főbb eredményei

Pilotvizsgálatunkban meropenem, piperacillin és ceftriaxon terápiás gyógyszerszint-monitorozását végeztük kritikus állapotú felnőtt betegeknél egy hazai, nagy forgalmú intenzív terápiás osztályon. A betegek 39,3%-ánál találtunk szubterápiás szérumszint-antibiotikumkoncentrációt. Az antibiotikumokat egyenként vizsgálva ceftriaxon esetében mindössze 1 betegnél észleltünk szubterápiás koncentrációt, míg meropenem esetében 66,6%-ban nem érték el az ESCMID által javasolt 100% $fT > MIC$  farmakodinámiai célt.

### Korábbi vizsgálatok eredményei

Több nemzetközi, hasonló vizsgálat során konvencionális dozírozás mellett az esetek közel egyharmadában szubterápiás koncentrációkat mértek. Az európai multicentrikus DALI-vizsgálatban a ceftriaxonon kezelt betegek 6,1%-ában, a piperacillin/tazobaktámmal kezelt betegek 33%-ában, a meropenemmel kezelt betegek 30,3%-ában nem sikerült elérni a 100% $fT > MIC$  célkoncentrációt [19]. Vizsgálatunktól eltérően itt csak az esetek 33%-ában használtak folyamatos infúziót, a célkoncentrációt pedig a patogén MIC-értéke alapján állapították meg.

A TARGET-vizsgálatban a piperacillin/tazobaktámmal folyamatos infúzióban adagolták, és a célkoncentrációt az EUCAST *Pseudomonas* spp. 'clinical breakpoint' (klinikai határérték) MIC-e alapján határozták meg. Az esetek harmadában nem volt megfelelő a piperacillin-szérumszint koncentráció. Amennyiben az alacsony eredményt követően vizsgálatunktól eltérően dózist növeltek, nagyobb eséllyel sikerült a célt elérni. A szerzők tendenciózusan, de szignifikanciát el nem érve jobb túlélési és mikrobiológiai gyógyulási adatokról számoltak be a terápiás gyógyszerszint-monitorozási karban [17].

Az EXPAT-vizsgálat a dózismonitorozáson túl arra kereste a választ, hogy mely tényezők járulhatnak hozzá a szubterápiás gyógyszerszintekhez, és azt találták, hogy a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> feletti glomerularis filtrációs ráta, a magas testtömegindex (BMI) és a férfinem mutatta a legerősebb összefüggést a célérték alatti gyógyszerszintekkel. Érdeemes megjegyezni, hogy ebben a vizsgálatban a betegek harmada nem érte el a meropenem esetében a 100% $fT > MIC$ -célt [18]. A fokozott renális clearance-t (augmented renal clearance – ARC) az irodalomban részletesen tárgyalják, több vizsgálat eredményeiből ismert, hogy szubterápiás gyógyszerszintekhez vezethet antibiotikumkezelésnél is [20–23].

### Vizsgálatunk előnyei és limitációi

Vizsgálatunk előnye, hogy pragmatikus, reprezentálja egy hazai intenzív osztály kevert betegpopulációjának eredményeit. Demonstrálja, hogy a béta-laktámok

4. táblázat | A vizsgálatba bevont betegek béta-laktám antibiotikumokra vonatkozó terápiás gyógyszer-szintmérési adatai és az egyéni cél-MIC-értékek meghatározásának részletei (a 2. táblázat B részéhez)

Beteg	Az infekció forrása	Potenciálisan patogén baktérium vagy gomba*	Adagolt béta-laktám antibiotikum	Terápiás cél-MIC-érték (mg/l)	A mérések száma	A céltartomány sikeres elérése	Megjegyzés
1.	Légúti	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Meropenem	2	1	Igen	
2.	Légúti	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Meropenem	8	1	Nem	MRSA miatt vankomicinkezelés is történt
3.	Bőr, lágy rész	<i>Enterobacter cloacae</i>	Meropenem	2	1	Igen	
4.	Központi idegrendszer	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Meropenem	8	1	Nem	
5.	Légúti	<i>Escherichia coli</i>	Meropenem	2	2	Igen	
6.	Hasúri	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	Meropenem	2	7	Igen	
7.	Bőr, lágy rész	<i>Bacillus cereus</i>	Meropenem	0,25	5	Nem	
8.	Katéterasszociált véráramfertőzés	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Meropenem	8	4	Nem	MRSA miatt vankomicinkezelés is történt
9.	Hasúri	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Meropenem	2	2	Nem	
10.	Katéterasszociált véráramfertőzés	<i>Streptococcus anginosus</i>	Piperacillin/tazobaktám	0,125	1	Igen	
11.	Hasúri	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>	Piperacillin/tazobaktám	8	2	Igen	
12.	Légúti	<i>Proteus mirabilis</i>	Piperacillin/tazobaktám	8	1	Nem	
13.	Bőr, lágy rész	<i>Facklamia ignava</i>	Piperacillin/tazobaktám	16	1	Igen	Empirikus piperacillin/tazobaktám és linezolidkezelés történt
14.	Csont, ízületi	<i>Streptococcus constellatus</i>	Piperacillin/tazobaktám	0,125	3	Igen	
2.	Katéterasszociált véráramfertőzés	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Piperacillin/tazobaktám	16	1	Igen	MRSA miatt vankomicinkezelés is történt
15.	Bőr, lágy rész	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin/tazobaktám	16	1	Nem	
16.	Katéterasszociált véráramfertőzés	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin/tazobaktám	16	2	Nem	
17.	Légúti	<i>Streptococcus anginosus</i>	Piperacillin/tazobaktám	0,125	2	Nem	
18.	Katéterasszociált véráramfertőzés	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin/tazobaktám	16	1	Igen	
19.	Katéterasszociált véráramfertőzés	<i>Streptococcus hominis</i>	Piperacillin/tazobaktám	0,125	1	Igen	
20.	Légúti	<i>Acinetobacter baumannii</i> (karbapenemrezisztens)	Piperacillin/tazobaktám	16	1	Nem	Az empirikus piperacillin/tazobaktám kezelés kolisztinkezésre lett cserélve a kórokozó azonosítását követően
21.	Légúti	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ceftriaxon	4	2	Igen	
22.	Hasúri	<i>Clostridium perfringens</i>	Ceftriaxon	2	3	Igen	
23.	Bőr, lágyrész	<i>Candida tropicalis</i>	Ceftriaxon	2	1	Igen	Az empirikus ceftriaxonkezelés célzott antifungális kezelésre lett cserélve a kórokozó azonosítását követően
24.	Légúti	<i>Escherichia coli</i>	Ceftriaxon	2	3	Igen	
25.	Uroinfekció	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ceftriaxon	0,125	1	Igen	
26.	Hasúri	<i>Streptococcus constellatus</i>	Ceftriaxon	0,125	1	Nem	
27.	Hasúri	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ceftriaxon	4	2	Igen	
28.	Hasúri	<i>Candida dubliniensis</i>	Ceftriaxon	2	2	Igen	Az empirikus ceftriaxonkezelés célzott antifungális kezelésre lett cserélve a kórokozó azonosítását követően

ESBL = széles spektrumú béta-laktamáz; MIC = minimális inhibitoros koncentráció; MRSA = meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; VRE = vankomicinrezisztens *Enterococcus* spp.

terápiás gyógyszer-szint-monitorozása hazai viszonylatban megoldható.

Vizsgálatunk fő limitációja a bevont betegek és minták alacsony száma, mely nem teszi lehetővé a kimenetellel való egzakt összevetést, valamint a szubterápiás gyógyszer-szintekhez hozzájáruló faktorok meghatározását. Az eredmények súlyát tovább csökkenti, hogy betegenként sokszor csak egy antibiotikum-szérumkoncentráció került meghatározásra, és ez alapján történt a terápiás szintet elérő vagy el nem érő csoportba való besorolás. Felmérésünk másik korlátja, hogy csak völgykoncentrációt monitoroztunk, ezért nincs lehetőség az egyéb farmakokinetikai/farmakodinamikai célok, például 50% $fT > MIC$  elérésének elemzésére. A pragmatikus kivitelezésből adódóan további korlát, hogy nem állt rendelkezésre a kórokozók MIC-értéke, és így az EUCAST által megállapított határérték MIC-értékét voltunk kénytelenek használni – ennek következtében szubterápiásnak minősíthettünk gyógyszer-szinteredményeket, amelyek valójában terápiásak voltak.

Mindezek ellenére azt gondoljuk, hogy vizsgálatunk az elsők között reprodukálja hazai körülmények között a béta-laktámoknak a konvencionális dozírozás melletti szuboptimális egyéni farmakokinetikai jellemzőit, aláhúzva a terápiás gyógyszer-szint-monitorozás fontosságát kritikus állapotú betegek esetén.

## Következtetés

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy hazánkban az elsők között végeztük pilotjellegű obszervációs vizsgálat keretén belül béta-laktám antibiotikummal kezelt kritikus állapotú betegek terápiás gyógyszer-szint-monitorozását. Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy a betegek jelentős részénél (39,3%) detektálható szubterápiás antibiotikumkoncentráció. További prospektív vizsgálatok elvégzését tervezzük azon betegcsoportok pontosabb meghatározására, amelyek esetében a terápiás gyógyszer-szint-monitorozás a legnagyobb klinikai relevanciával rendelkezhet.

*Anyagi támogatás:* A szerzők a jelen közleménnyel kapcsolatos munkájukért semmilyen anyagi támogatásban nem részesültek.

*Szerzői munkamegosztás:* Valamennyi szerző részt vett az irodalmi adatok átnézésében, feldolgozásában és a közlemény megírásában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1303–1310.
- [2] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34: 344–353.
- [3] Benkő R, Matuz M, Pető Z, et al. Variations and determinants of antibiotic consumption in Hungarian adult intensive care units. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21: 104–109.
- [4] Benkő R, Matuz M, Hajdú E, et al. Antibiotic use in the Hungarian hospitals in the last two decades (1996–2015). [Hazai kórházi antibiotikum-alkalmazás az elmúlt két évtizedben (1996–2015).] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1839–1846. [Hungarian]
- [5] Matuz M, Soós G, Hajdú E, et al. The characteristics and trends of Hungarian outpatient antibiotic use (2010–2019). [Az antibiotikum ambuláns alkalmazásának jellemzői és tendenciái Magyarországon (2010–2019).] *Orv Hetil.* 2022; 163: 140–149. [Hungarian]
- [6] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 1–12.
- [7] Mouton JW, den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38: 931–936.
- [8] Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 10–22.
- [9] Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams. *Crit Care Lond Engl.* 2011; 15: R206.
- [10] McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ( $T > MIC$ ) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 345–351.
- [11] Li C, Du X, Kuti JL, et al. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 1725–1730.
- [12] Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 32–38.
- [13] Kuti JL, Pettit RS, Neu N, et al. Meropenem time above the MIC exposure is predictive of response in cystic fibrosis children with acute pulmonary exacerbations. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018; 91: 294–297.
- [14] Wong G, Taccone F, Villosio P, et al.  $\beta$ -Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75: 429–433.
- [15] Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1127–1153.
- [16] Gijzen M, Dreesen E, Van Daele R, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment based on measured versus predicted unbound ceftriaxone concentrations in critically ill patients with pneumonia: an observational cohort study. *Antibiotics* 2021; 10: 557.
- [17] Hagel S, Bach F, Brenner T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a ran-

- domized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2022; 48: 311–321. Erratum: *Intensive Care Med.* 2022; 48: 646–647.
- [18] Abdulla A, Dijkstra A, Hunfeld NG, et al. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT). *Crit Care Lond Engl.* 2020; 24: 558.
- [19] Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 1072–1083.
- [20] Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, et al. Augmented renal clearance, low  $\beta$ -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 385–392.
- [21] Carrié C, Chadeaux G, Sauvage N, et al. Increased  $\beta$ -lactams dosing regimens improve clinical outcome in critically ill patients with augmented renal clearance treated for a first episode of hospital or ventilator-acquired pneumonia: a before and after study. *Crit Care* 2019; 23: 379.
- [22] Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol.* 2015; 24: 1–6.
- [23] O’Neil C, Ramsey W, Cohen B, et al. Augmented renal clearance (ARC) is highly prevalent in critically ill burn patients. *J Burn Care Res.* 2023; 44(Suppl 2): S131–S132.

(Závorszky Lőrinc dr.,  
Budapest, Róbert Károly krt. 44., 1134  
e-mail: lzavorszky@outlook.com)

„Per quae sis tutus illa semper cogites.”  
(Folyton gondolj arra, mi ad biztonságot.)