

# Kritikus állapotú, szeptikus felnőtt betegek antibiotikumkezelésének farmakokinetikai és farmakodinamikai megfontolásai

Holub Lili dr.<sup>1</sup> ■ Szabó Bálint Gergely dr.<sup>2, 3, 4, 5, 6</sup>  
Závorszky Lőrinc dr.<sup>3, 6, 7</sup> ■ Hümpfner Rózsa dr.<sup>1</sup> ■ Andréka Péter dr.<sup>3, 6</sup>  
Karvaly Gellért Balázs dr.<sup>3, 8</sup> ■ Lakatos Botond dr.<sup>2, 3, 5, 6</sup>

<sup>1</sup>Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Intézeti Gyógyszertár, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Infektológiai Tanszéki Csoport, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, Budapest

<sup>4</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

<sup>5</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Infektológiai Osztály, Budapest

<sup>6</sup>Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Kardiovaszkuláris Intenzív Terápiás Osztály, Budapest

<sup>7</sup>Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Budapest

<sup>8</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Tömegspektrometriai és Elválasztástechnikai Laboratórium, Budapest

A szepszis életet veszélyeztető, komplex klinikai állapot, melynek kezelése jelentős kihívást és számottevő költségráfordítást jelent a betegellátás számára. A szepszis által előidézett patofiziológiai változások jelentős mértékben megváltoztatják a gyógyszerek és a szervezet kölcsönhatását, megnehezítve az optimális gyógyszerelést. A kapilláriszivárgás jelensége, valamint az ellátás során alkalmazott folyadékterápia hatására megemelkedhet egyes antibiotikumok megoszlási térfogata. A hypalbuminaemia következtében megnövekedett szabad frakció a nagy fehérjékötődésű antibiotikumok gyorsabb eliminációját okozhatja. A megnövekedett perctérfogat és a vasculáris ellenállás csökkenése a fiatalabb betegpopulációkban megnövekedett renális clearance-t idézhet elő. A betegek nagyobb hányadában azonban a hipoperfúzió miatt szepszis indukálta akut veseelégtelenség jellemző, melynek hatására a renális clearance csökken. A klinikai képet tovább árnyalja, ha vesepótló vagy extracorporalis membránoxigenizációs kezelést alkalmazunk. Az antibiotikumok fizikai-kémiai jellemzői meghatározzák, hogy a patofiziológiai változások milyen mértékben befolyásolják az egyes gyógyszer-molekulák farmakokinetikai paramétereit. A vártól eltérő gyógyszer-expozíciót előidéző folyamatok ellensúlyozására a farmakokinetikai-farmakodinamikai indexek, valamint a fizikokémiai értékek ismeretében többféle klinikai stratégia áll rendelkezésre. A terápia racionális szempontok szerint történő személyre szabásával és a terápiás gyógyszer-szint monitorozásával növelhető a hatékonyság, és csökkenthető az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának esélye.

Orv Hetil. 2024; 165(11): 403–415.

**Kulcsszavak:** antibiotikum, farmakokinetika, farmakodinamik, szepszis, kritikus állapotú beteg

## Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antibiotic therapy among critically ill adult patients with sepsis

Sepsis is associated with high morbidity and mortality, therefore, treatment is a challenge for the healthcare team. Sepsis-induced pathophysiological changes often lead to serious alterations in pharmacokinetic parameters, making optimal dosing strategies hard to achieve. Capillary leak and fluid resuscitation used as a part of sepsis management might result in an increased volume of distribution. Larger unbound plasma concentrations of highly protein-bound antibiotics due to hypalbuminaemia may lead to faster elimination. Increased cardiac output and decreased systemic vascular resistance in the absence of organ dysfunction can lead to augmented renal clearance. These phenomena are

all associated with higher drug clearance. On the other hand, sepsis-associated acute kidney failure often occurs due to renal hypoperfusion, and leads to decreased clearance. The requirement of renal replacement therapy or extracorporeal membrane oxygenation increases clinical complexity. The pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of antibiotics, alongside with their physico-chemical characteristics, such as lipophilicity and molecular weight, determine how different antibiotic pharmacokinetics is influenced by the pathophysiological changes caused by sepsis. Several strategies are available to counterbalance the processes that most often lead to decreased plasma concentrations. Optimal drug exposure can be achieved by higher doses, or by applying extended or continuous infusions. Tailoring the antibiotic therapy to the clinical condition of each individual patient, supported by therapeutic drug monitoring, increases therapeutic efficacy, and reduces the risk of developing antibiotic resistance and toxicity.

**Keywords:** antibiotics, pharmacokinetics, pharmacodynamics, sepsis, critically ill patient

Holub L, Szabó BG, Závorszky L, Hümpfner R, Andréka P, Karvaly GB, Lakatos B. [Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antibiotic therapy among critically ill adult patients with sepsis]. *Orv Hetil.* 2024; 165(11): 403–415.

(Beérkezett: 2024. január 1.; elfogadva: 2024. január 18.)

### Rövidítések

ARC = (augmented renal clearance) megnövekedett renális clearance; ARDS = akut respiratorikus distressz szindróma; AUC = (area under the curve) görbe alatti terület; BMI = (body mass index) testtömegindex; CKD-EPI = (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) krónikus vesebetegség – epidemiológiai együttműködés;  $C_{max}$  = maximális koncentráció;  $C_{min}$  = minimális koncentráció; CYP = citokróm P450; DALI = (Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Patients) intenzív osztályos kezelésben részesülő betegek antibiotikumszintjének meghatározása; ECMO = extracorporalis membránoxigenizáció; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerularis filtrációs ráta; KDIGO = (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) vesebetegség: a globális eredmények javítása; MDRD = (Modification of Diet in Renal Disease) az étrend módosítása vesebetegségben; MIC = (minimal inhibitory concentration) minimális gátló koncentráció; PK/PD = farmakokinetikai-farmakodinamikai;  $t_{1/2}$  = felezési idő;  $t > MIC$  = MIC felett töltött idő; VA-ECMO = venoarteriosus extracorporalis membránoxigenizáció;  $V_d$  = (volume of distribution) megoszlási térfogat; VV-ECMO = venovenosus extracorporalis membránoxigenizáció

A kritikus állapotú, emiatt intenzív monitorizálást és szervpótló kezelést igénylő páciensek 70–80%-a részesül antimikrobiális terápiában, míg intenzív osztályos kezelés alatt a szepszis incidenciája meghaladhatja az 50%-ot is [1, 2]. A kritikus állapotú, szepszis betegek ellátása emiatt komoly kihívást jelent a betegellátó csapat valamennyi tagja számára. A szepszis jelentős morbiditási és mortalitási aránya miatt kulcsfontosságú az optimális, individualizált antimikrobiális terápia megtervezése [3]. A terápia sikerességét nagymértékben elősegíti a korán indított, adekvát módon megválasztott, optimális dózisban adagolt antibiotikum. Ennek megvalósításához a szepszisellátás területén legjelentősebb nemzetközi aján-

lás, a Surviving Sepsis Campaign legutóbbi, 2021. évi kiadása az antibiotikumoknak az elfogadott farmakokinetikai-farmakodinamikai (PK/PD) index és a gyógyszerészeti jellemzők alapján történő dozírozását javasolja [4]. E szemléletnek a kedvező klinikai kimenetellel, a nagy fokú fenyegetést jelentő globális antibiotikumrezisztencia előretörésének mérséklésével, valamint az antibiotikumfelhasználás optimalizálásával való összefüggése egyre nyilvánvalóbb. Tekintettel a téma kiemelt jelentőségére, a közlemények nagy és gyorsan növekvő számára, illetve a napjainkban e területen megvalósuló paradigmaváltásra, fontos és aktuális a szepszis betegek kezelésére adott antibiotikumok alkalmazási elveinek áttekintése [5].

Az optimális dózis megválasztása összetett feladat. A különböző készítmények alkalmazási előírata által javasolt dózisokat főként II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok alapján határozták meg, jellemzően azonban nem kritikus állapotú, hanem stabil, és akut veseelégtelenségben nem szenvedő betegek bevonásával. Az ezekből a vizsgálatokból származó adatok nem vagy csak nagyon nehezen extrapolálhatók kritikus állapotú, szepszis betegekre [6]. A különböző antibiotikumok farmakokinetikai paraméterei jelentősen megváltozhatnak bizonyos patológias folyamatok során – így politrauma, égési sérülések, nagy műtétek utáni állapot, valamint szepszis esetén –, aminek következtében jelentősen megnő az aludozírozás veszélye [7]. Az alkalmazott antibiotikum optimális dózisának megválasztásakor tehát alapvetően két tényezőt szükséges figyelembe venni: 1) az antibiotikumnak mint hatóanyagának a PK/PD indexét és fizikokémiai tulajdonságait, valamint 2) a beteg általános állapotát és aktuális klinikai paramétereit.

Közleményünkben az elérhető irodalmi evidenciák alapján áttekintjük a szepszis hatékony, empirikus és célzott antibiotikumkezelésének farmakokinetikai szempontjait kritikus állapotú felnőtt betegek körében.

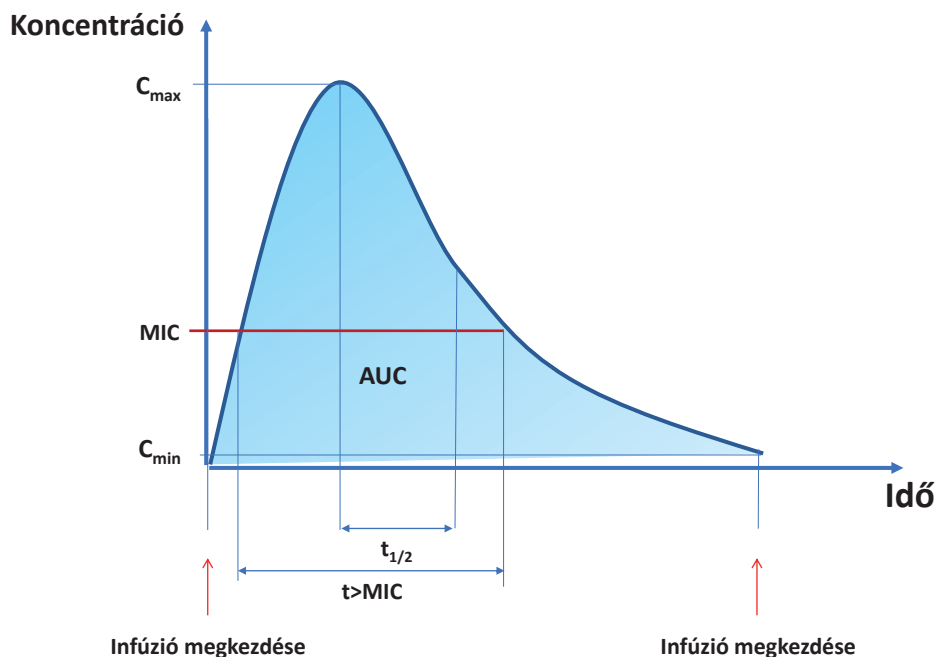
## Az antibiotikumkezelések farmakokinetikai és farmakodinamikai szempontjai

A farmakokinetika egy adott gyógyszernek a szervezetbe történő felszívódását, eloszlását, metabolizmusát és eliminációját írja le (1. ábra). Az antibiotikum intravénás beadásának megkezdését követően a vérben a gyógyszer-koncentráció növekedni kezd, majd az infúzió beadásának befejezésekor eléri a maximális koncentrációt ( $C_{max}$ ). Az eliminációs fázisban a koncentráció csökken, és a következő beadás előtt eléri a minimumát ( $C_{min}$ ). Azt az időtartamot, amely alatt egy farmakon koncentrációja a vérben a felére csökken, felezési időnek nevezzük ( $t_{1/2}$ ). A gyógyszer összexpozióját a koncentráció–idő görbe alatti területtel fejezhetjük ki. Antibiotikumok esetében a farmakodinamikai jellemző a szérumkoncentráció (vagy az abból származtatott érték) és a mikroorganizmusok növekedését gátló képesség közötti kapcsolatként írható le. Ennek megfelelően fontos farmakodinamikai paraméter a minimális gátló koncentráció (MIC), az adott antibiotikum azon legkisebb koncentrációja, amely az adott bakteriális izolátum növekedését szigorúan meghatározott *in vitro* (!) körülmények között, előre definiált mértékben és idő alatt gátolni képes. Az antibiotikumokat PK/PD indexük alapján három csoportba sorolhatjuk, a 2. ábrán szemléltetettek szerint.

### Időfüggő antibiotikumok

Az időfüggő antibiotikumok csoportjába tartoznak a béta-laktámok, azaz a penicillinek, a cefalosporinok és a karbapenemek (2/A ábra). Esetükben a klinikai haté-

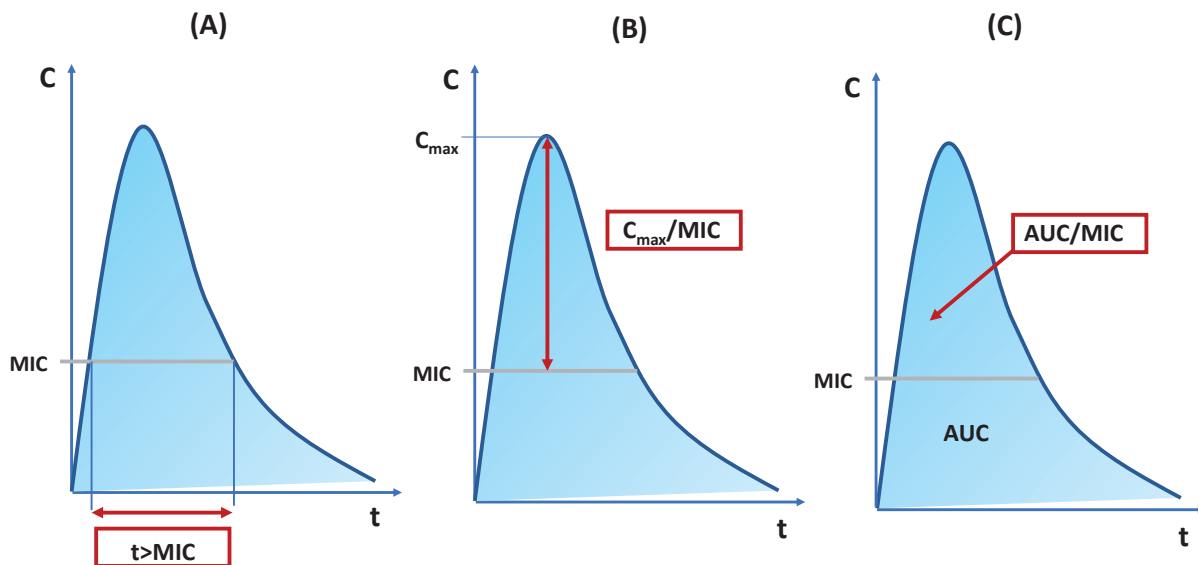
konyság szempontjából legfontosabb farmakokinetikai paraméter az az expozíciós időtartam, amelyen belül a gyógyszer szérumkoncentrációja meghaladja a patogénnek tekintett mikroorganizmus *in vitro* MIC-értékét ( $t > MIC$ ). Időfüggő antibiotikumok esetében a koncentráció növelésével nagyobb terápiás sikert nem tudunk elérni, ellenben a toxicitás valószínűsége növekszik. A 2014-ben publikált DALI-vizsgálat eredményei rávilágítottak arra, hogy béta-laktámok hagyományos dozírozása esetén a kritikus állapotú felnőtt betegek kezelése során nem mindig érhető el a kívánt gyógyszer-koncentráció [7]. Az alkalmazás során az *in vitro* MIC-érték feletti koncentrációs időt nyújtott vagy folyamatos infúzió adásával tudjuk maximalizálni (3. ábra). Folyamatos infúzió alkalmazásakor fontos az ún. telítő dózis alkalmazása. Ennek elmaradása a megfelelő gyógyszer-szint későbbi kialakulása miatt szepszis sokkban szenvedő betegek esetében akár önmagában terápiás kudarchoz vezethet. A kezelési protokoll megtervezésekor ugyanakkor nem lehet figyelmen kívül hagyni a napi intézményi realitásokat, valamint az elkészített infúziós oldat szobahőmérsékleten való eltarthatóságát, mely néhány készítmény esetében akár két órára korlátozódhat (1. táblázat) [8–30]. Egy recens konszenzusajánlás a nyújtott infúzió alkalmazását favorizálja a hagyományos, intermittáló – tehát rövidebb időtartam alatt beadott – infúzióval szemben kritikus állapotú felnőtt betegek esetében [31]. A különböző alkalmazási módokkal elért klinikai eredményeket összegző metaanalízis nagyobb klinikai gyógyulási rátát és kisebb halálozási kockázatot talált azoknál a kritikus állapotú betegeknél, akik nyújtott vagy



1. ábra

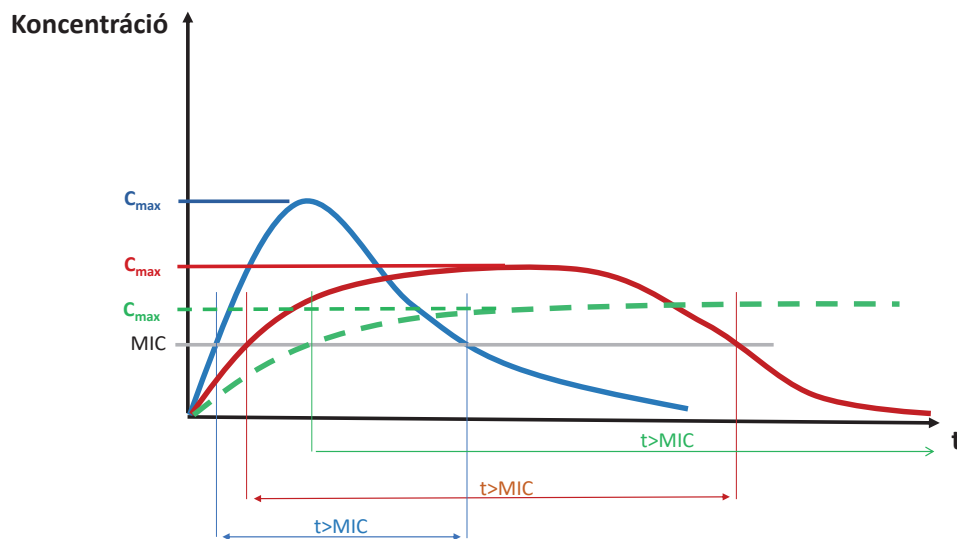
Az intravénásan, intermittált beadással alkalmazott antibiotikum farmakokinetikai jellemzői

AUC = görbe alatti terület;  $C_{max}$  = maximális koncentráció;  $C_{min}$  = minimális koncentráció; MIC = minimális gátló koncentráció;  $t_{1/2}$  = felezési idő;  $t > MIC$  = MIC felett töltött idő



2. ábra | Az idő- (A), koncentráció- (B) és expozíciófüggő (C) antibiotikumok farmakokinetikai és farmakodinamikai jellemzői. (A) Időfüggő antibiotikumok esetében a cél, hogy a koncentráció az idő minél nagyobb részében meghaladja a minimális gátló koncentrációt ( $t > MIC$ ). (B) Koncentrációfüggő antibiotikumok esetén a csúcskoncentráció ( $C_{max}$ ) maximalizálása a cél, a releváns PK/PD paraméter a  $C_{max}/MIC$ . (C) Expozíciófüggő antibiotikumok esetében a koncentráció-idő AUC maximalizálása a cél, a releváns PK/PD paraméter az  $AUC/MIC$

AUC = görbe alatti terület; MIC = minimális gátló koncentráció; PK/PD = farmakokinetikai/farmakodinamikai



3. ábra | Az intravénás infúzióként adott antibiotikumok farmakokinetikai jellemzőinek alakulása különböző dozírozási protokollok alkalmazásakor. A koncentráció-AUC mindhárom beadási mód esetében azonos: 1) hagyományos beadási mód (kék színnel), 2) elnyújtott beadási mód (piros színnel), 3) folyamatos infúzió (zöld színnel)

AUC = görbe alatti terület;  $C_{max}$  = maximális koncentráció; MIC = minimális gátló koncentráció;  $t > MIC$  = MIC felett töltött idő

folyamatos infúziós rezsimben részesültek, továbbá a telítő dózis alkalmazása is statisztikailag szignifikáns mértékben növelte a klinikai gyógyulási rátát [32, 33].

### Koncentrációfüggő antibiotikumok

A koncentrációfüggő antibiotikumok csoportjába tartozó aminoglikozidok hatékonysága a maximális szérumkoncentrációval arányosan nő (2/B ábra). Alkalmazásuk során a MIC-értékhez képest lehető legnagyobb maxi-

mális vérkoncentráció elérésére törekszünk a lehető legrövidebb időn belül, azaz a legfőbb farmakokinetikai paraméter a  $C_{max}/MIC$ . Mivel erre a csoportra jellemző, hogy jelentős posztantibiotikus hatással rendelkeznek, kihasználhatjuk, hogy akkor is kifejtik *in vivo* baktericid hatásukat, amikor a gyógyszer plazmakoncentrációja a MIC-érték alá esik. A hagyományos, napi többszöri dozírozás helyett így napi egyszeri adagolást alkalmazva növelhető a  $C_{max}/MIC$ , a posztantibiotikus hatás miatt nem csökken a terápiás siker (4. ábra). Napi egyszeri

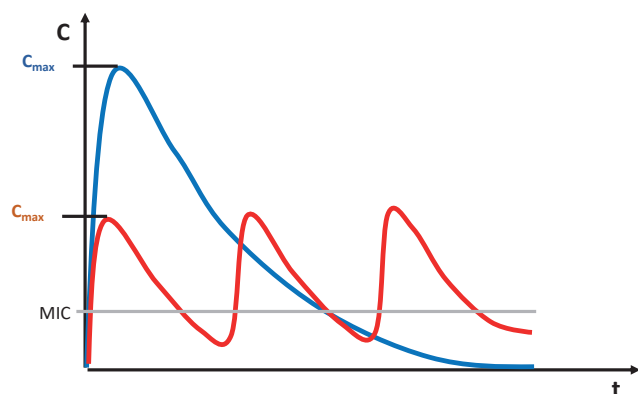
1. táblázat | Egyes béta-laktám antibiotikumok lehetséges adagolási módjai kritikus állapotú, szepitikus felnőttek esetén [8–30]

Hatóanyag	Intermittáló adagolás	Nyújtott infúzió	Folyamatos infúzió	Az oldat stabilitása szobahőn (óra)	Forrás
<b>Penicillinek</b>					
Ampicillin	6 × 2 g, 15–20 perc	Nincs adat	12 g/24 óra	24	[8]
Ampicillin/szulbaktám	6 × 3 g, 15–30 perc	6 × 3 g, 4 óra	18 g/24 óra	8	[9, 10]
Amoxicillin/klavulánsav	3 × 1,2 g, 30 perc	Nincs adat	Nincs adat	8	
Flukloxacillin	4 × 3 g, 20–30 perc	Nincs adat	12 g/24 óra	24	[11]
Piperacillin/tazobaktám	4 × 4,5 g, 30 perc	4 × 4,5 g, 4 óra	18 g/24 óra	24	[12]
<b>Cefalosporinok</b>					
Cefazolin	3 × 2 g, 0,5–1 óra	Nincs adat	6 g/24 óra	24	[13, 14]*
Cefuroxim	3 × 1,5 g, 30–60 perc	Nincs adat	3 g/24 óra	48	[15, 16]
Ceftriaxon	1 × 2 g, 0,5 óra	Nincs adat	4 g/24 óra	12	[17]
Ceftazidim	3 × 2 g, 0,5 óra	3 × 2 g 3–4 óra	6 g/24 óra	6	[18]
Cefepim	3 × 2 g, 0,5 óra	3 × 2 g, 3–4 óra	6 g/24 óra	2	[19]
Ceftazidim/avibaktám	3 × 2,5 g, 2 óra	3 × 2,5 g, 3 óra	7,5 g/24 óra	4	[10, 20]
Ceftolozán/tazobaktám	3 × 3 g, 1 óra	3 × 3 g, 3 óra	9 g/24 óra	24	[10], 21, [22]
Ceftarolin	3 × 600 mg, 1–2 óra	Nincs adat	1200 mg/24 óra	6	[23]**
Cefiderokol	3–4 × 2 g, 3 óra	Nincs adat	6 g/24 óra	1	[24]
<b>Karbapenemek</b>					
Imipenem/cilasztatin	4 × 1 g, 0,5–1 óra	4 × 1 g, 3 óra	4 g/24 óra	2	[25, 26]
Meropenem	3 × 2 g, 0,5 óra	3 × 2 g, 3 óra	6 g/24 óra	3	[27, 28]
Ertapenem	1 × 1 g, 0,5 óra	nincs adat	1 g /4 óra		[29]
<b>Monobaktámok</b>					
Aztreonám	4 × 2 g, 1 óra	4 × 2 g, 3 óra	Nincs adat	48	[30]

\*Kritikus állapotú, szepitikus gyermekek körében

\*\*Központi idegrendszeri infekció kezelése

adagolással a nephrotoxicitas mértéke is csökkenthető, mivel azok a celluláris transzporterek, amelyek elősegítik az aminoglikozidok veseszövetbe penetrálását, egy adott szérumkoncentráció felett szaturálódnak [34].



4. ábra

Az aminoglikozid antibiotikumok releváns farmakokinetikai-farmakodinamikai indexének alakulása különböző dozírozási protokollok alkalmazásakor: 1) a koncentráció alakulása napi egyszeri beadás esetén (kék színnel), 2) a koncentráció alakulása a napi dózis három részletre történő elosztása esetén (piros színnel)

AUC = görbe alatti terület; C<sub>max</sub> = maximális koncentráció; C<sub>min</sub> = minimális koncentráció; MIC = minimális gátló koncentráció

### Expozíciófüggő antibiotikumok

A glikopeptidek, a linezolid, a kolisztin, a fluorokinolonok, a tigecklin, a makrolidok, valamint a metronidazol alkalmazása során az összexpoziáció maximalizálása a cél, így esetükben a legfőbb PK/PD paraméter az AUC/MIC arány lesz (2/C ábra). A csoportba tartozó hatóanyagok olyan időfüggő antibiotikumok, amelyek mérsékelt posztantibiotikus hatással is rendelkeznek [7]. Eliminációjuk a béta-laktámokéhoz viszonyítva lassabb, emiatt a farmakodinamikai jellemzőkből eredő súlyos mellékhatások kialakulásának kockázatát – különösen a vesefunkció beszűkülése esetén – klinikailag szem előtt szükséges tartani.

Vankomicin adásakor a nephrotoxicitas kialakulásának valószínűsége a klinikai hatékonysággal egyező módon az összexpoziációval függ össze, amely a 24 órás AUC-értékkel jellemezhető. A gyógyszer alkalmazásakor ezért az expoziáció optimalizálására és megfelelő szinten tartására kell törekedni. Az intravénásan adott kolisztin valójában egy prodrugból (amelynek fő hatóanyaga a kolisztimetát) spontán hidrolízissel keletkező vegyületsorozat két komponense (kolisztin A vagy polimixin E2, és kolisztin B vagy polimixin E1). A beteg szervezetében el-

nyújtottabban végbemenő termelődése miatt a csúcs- és mélykoncentrációk közötti különbség jelentős mértékben kisebb, mint más gyógyszerek esetében. A völgykoncentráció ezért a kolisztinexpozíciót viszonylag jól jellemzi. A kolisztin kiemelt nephrotoxicitása miatt a gyógyszer alkalmazása során várható a vesefunkció folyamatos beszűkülése, ami az expozíció változásával jár [35]. A linezolid fontos jellemzője, hogy eliminációjára kisebb mértékben kerül sor a vesén keresztül. Súlyos állapotú betegeknél az aluldozírozás veszélye jelentős, tartós adásakor viszont – szintén az összexpozícióval összefüggő módon – az ún. linezolidindukált thrombocytopenia kialakulásának kockázatával lehet számolni [36]. A teikoplanin toxicitási potenciálja ezekhez mérten kedvezőbb [37].

### Lipidoldékonyág

Klasszikusan ismert a kritikus állapotú betegek véráraminfekcióinak kezelésére alkalmazott antibiotikumok oldhatóság szerinti felosztása is, noha a beosztásnak a klinikai gyakorlatban közvetlenül hasznosítható terápiás konzekvenciája nem magától értetődő. Általánosságban az antibiotikumok – sok más gyógyszer csoport képviselőivel ellentétben – típusosan hidrophil gyógyszerek, ami sajátos farmakokinetikai jellemzőket kölcsönöz nekik. Ezzel együtt az oldhatóság alapján két alapvető csoportot különböztetnek meg: a hidrophil és a lipofil antibiotikumok körét. A kifejezetten hidrophil antibiotikumok kisebb megoszlási térfogattal rendelkeznek, a szövetek között inkább az extracelluláris térben oszlanak meg, kiválasztásuk elsősorban renális. A szepszis során végbemenő változások hatására jelentősen megnő ezeknek az antibiotikumoknak a megoszlási térfogata. A lipidoldékonyak

tekintett antibiotikumok megoszlási térfogata tipikusan nagyobb, és ez a paraméter nem változik jelentősebb mértékben septicus, kritikus állapotú betegek esetében. A gyógyszer inkább az intracelluláris térben található, és hepaticus kiválasztást mutat. Mindezekből jól látható, hogy septicus betegekben az állapottól függő dózismódosításra elsősorban a kifejezetten hidrophil antibiotikumok esetén lehet nagyobb szükség (2. táblázat). A kezelés első 48 órájában – még beszűkült vesefunkció esetén is – maximális dózisok alkalmazása célszerű, hogy a megfelelő vérszintet biztosítani tudjuk. Később, a beteg klinikai stabilizálódását követően, a fenntartó dózisok már jobban illeszthetők a vesefunkcióhoz [38].

### A farmakokinetikát befolyásoló patofiziológiai változások szepszis esetén

A szepszis patomechanizmusából fakadóan több jelenség is befolyásolhatja az antibiotikum farmakokinetikáját (5. és 6. ábra). Ezenfelül a szepszisnek, kiváltképp a septicus sokknak az ellátása során alkalmazott folyadékterápia, valamint a vazopresszorok alkalmazása további változásokat idéz elő, melyek végső soron – főleg a hidrophil antibiotikumok esetében – a szokásosnál nagyobb dózisok alkalmazását teszik szükségessé.

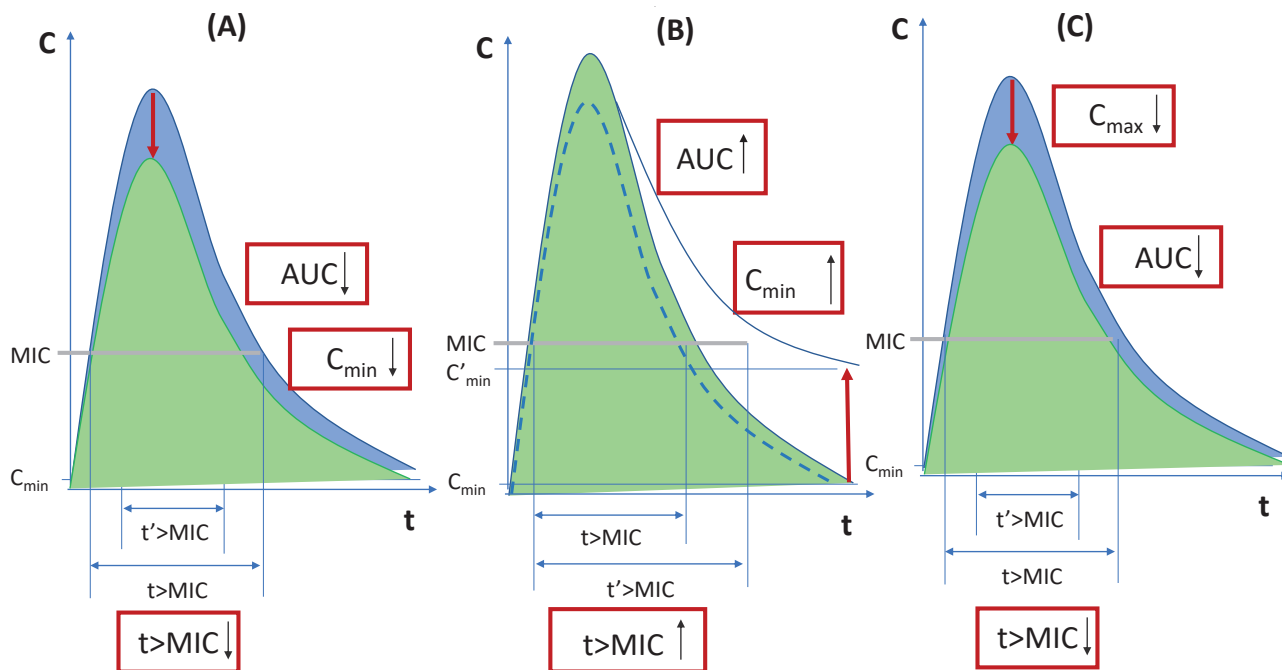
### Megnövekedett megoszlási térfogat

A megoszlási térfogat ( $V_d$ ) azt az elméleti folyadékteret jelenti, amelyben az adott hatóanyag a plazmával azonos koncentrációval oszlik el. Egy olyan gyógyszer, amely elsősorban a plazmában található, kis megoszlási térfogattal rendelkezik; ezzel szemben azok a gyógyszerek,

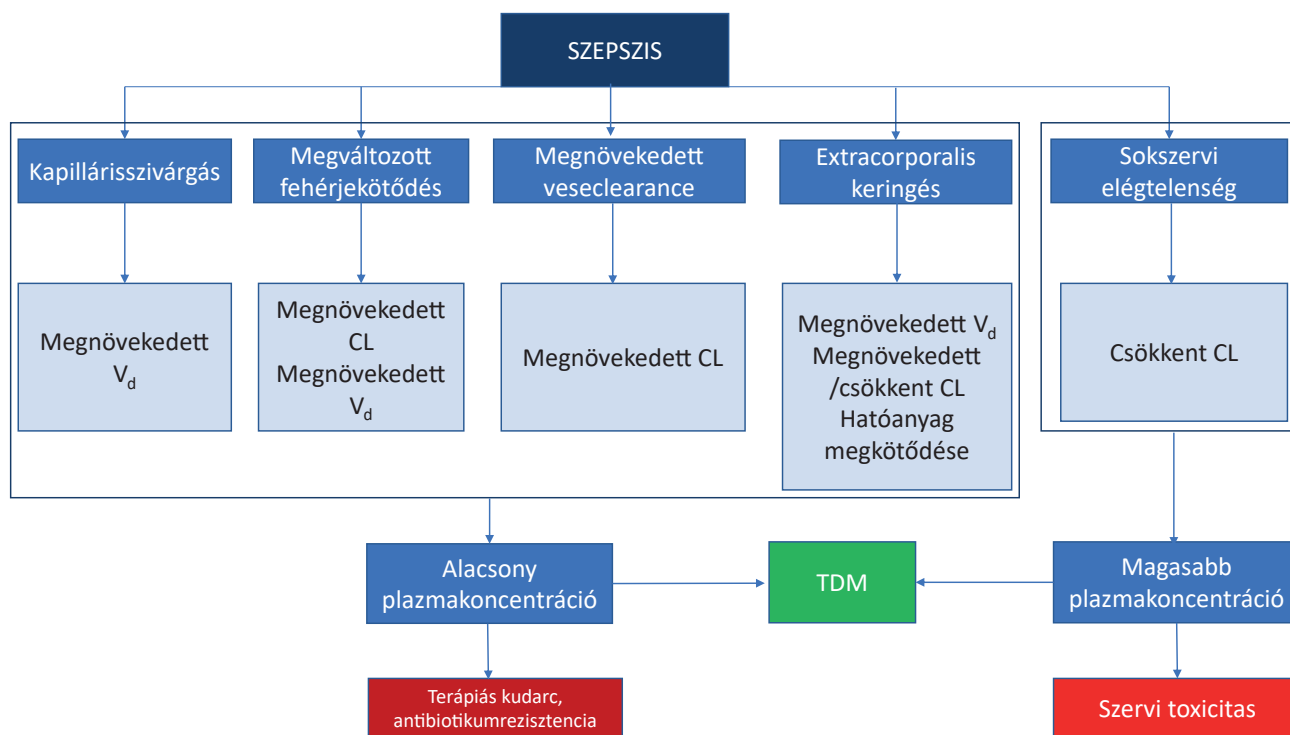
2. táblázat | A klasszikus beosztás szerint „hidrophil” és „lipofil” antibiotikumok farmakokinetikai változásai szepszis esetén [38]

Paraméter	Klasszikusan „hidrophil” gyógyszerek	Klasszikusan „lipofil” gyógyszerek
Antibiotikumok	Penicillinek Cefalosporinok Karbapenemek Aminoglikozidok Kolisztin Glikopeptidok (vankomicin) Lipopeptidok (daptomicin) Linezolid	Fluorokinolonok (ciprofloxacín, levofloxacín, moxifloxacín) Linkozamidok (klindamicin) Makrolidok (klaritromicin, azitromicin) Tetraciklinek (doxiciklin, tigecciklin) Metronidazol
Domináló clearance szepszis hiányában	Renális	Hepaticus
Típusos megoszlási térfogat szepszis hiányában	Kisebb $V_d$	Nagyobb $V_d$
Típusos clearance-változás szepszis esetén	Csökken/nő (a vesefunkciótól függően)	Csökken/nő (a májfunkciótól és a fehérjekötődéstől függően)
Típusos megoszlási térfogat szepszis esetén	Megnövekedett $V_d$	Nagyrészt változatlan $V_d$
Klinikai lehetőségek szepszis esetén	– Telítő dózis alkalmazása – Nagyobb/kisebb fenntartó dózisok alkalmazása	– Nem feltétlenül szükséges telítő dózis – Általában nem szükséges a fenntartó dózisok módosítása

$V_d$  = megoszlási térfogat



5. ábra | Az antibiotikumclearance (A) fokozódása és (B) csökkenése, illetve (C) megnövekedett megoszlási térfogat esetén szepszisben  
 AUC = görbe alatti terület;  $C_{max}$  = maximális koncentráció;  $C_{min}$  = minimális koncentráció; MIC = minimális gátló koncentráció



6. ábra | A keringő antibiotikumkoncentrációt befolyásoló patofiziológiai változások szepszis során (a részleteket ld. a szövegben) *Shap és mtsai* [38] alapján  
 CL = clearance; TDM = terápiás gyógyszer-szint-monitorozás;  $V_d$  = megoszlási térfogat

amelyek elsősorban a szövetekben oszlanak el, nagy megoszlási térfogattal bírnak. Szepszis esetén a szisztémás vasculáris ellenállás csökkenése, a kapilláriszivárgás és az ennek következtében kialakult hypalbuminaemia miatt az egyébként kis megoszlási térfogattal rendelkező

antibiotikumok esetében e paraméter jelentős emelkedést mutathat az érpályából a szövetekbe irányuló diffúzió révén. A jelenség következtében gyakorlatilag az összes farmakokinetikai paraméter, így a  $C_{max}$ , az AUC és a  $t_{>MIC}$  is változik (5/C ábra).

### A kapilláriszívárgás jelensége

A gyulladáshoz olyan szisztémás válaszreakciókat indítanak be, amelyek hatással vannak a cardiovascularis rendszer egészére. A szisztémás gyulladás fokozott endothelpermeabilitást idéz elő, mely jelenség szepszis esetén kifejezett lehet. Az ilyen módon megváltozott endothel a folyadékokra és a plazmafehérjékre egyaránt átteresztővé válik, aminek következménye a folyadéknak az intravasculáris kompartmentből az extravasculáris kompartmentbe történő elmozdulása [39].

### Hypalbuminaemia

Az alacsony szérumalbuminszint a szeptikus betegek 40–50%-át érintő jelenség, mely más paramétereiktől függetlenül növelheti a korai morbiditást és mortalitást [40]. A kapilláriszívárgás jelensége következtében jelentős mennyiségű albumin távozik az érpályából, ami az interstitialis térben az oncoticus nyomás fokozódásához vezet [41]. Nagyobb fehérjekötődésű antibiotikumok (például cefazolin, ceftriaxon, kolisztin) esetében alacsony albuminszint mellett megnövekszik a szabad gyógyszerfrakció. Noha a farmakológiai (esetünkben baktericid) hatásért a szabad frakció felelős, a jelenség összességében mégsem kedvező, mivel a nem kötött hatóanyagok gyorsabban eliminálódnak renális úton, illetve a kapilláriszívárgás révén kifejezettebb az extracelluláris kompartmentbe történő megoszlás [40]. Emiatt nagy albuminkötődéssel rendelkező antibiotikumok (ceftriaxon, ertapenem, daptomicin, teikoplanin) alkalmazása során kritikus szérumhypalbuminaemia esetén (<25 g/l) az adagolási intervallumot növelni szükséges, exogén albumin pótlása mellett [40].

### Megnövekedett renális clearance

Szepszis során a megnövekedett perctérfogat és a csökkent vasculáris rezisztencia a vese nagyobb perfúzióját idézi elő. A folyamat következményeképpen megnövekszik a kreatininclearance, amely vesén keresztül eliminálódó antibiotikumok esetén jól korrelál a gyógyszer-clearance-értékkel [42]. 130 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> feletti kreatininclearance esetén megnövekedett renális clearance-ről (augmented renal clearance – ARC) beszélünk. Ez a jelenség bizonyos betegcsoportok – mint például politrauma, égési sérülés, fiatal életkor, hypalbuminaemia, aktív hematológiai malignitás stb. – esetén gyakoribb, és összességében a kritikus állapotú betegek 20–65%-ában is előfordulhat [43]. Szeptikus betegek körében a megnövekedett antibiotikumclearance következtében a  $C_{max}$  jellemzően változatlan marad, mivel azonban a koncentráció hamarabb csökkenni kezd, az AUC is csökken, és kisebb  $C_{min}$ -t érünk el rövidebb  $t > MIC$  mellett (5/A ábra).

### Csökkent renális és hepaticus clearance

Az akut veseelégtelenség a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) irányelve szerint a szérumkreatininszintnek a 7 nap alatt a kiindulási értékhez képest 50%-nál nagyobb mértékben történő emelkedésével vagy a szérumkreatinin 48 óra alatt minimum 0,3 mg/dl (26,5  $\mu$ mol/l) mértékű emelkedésével definiálható [44]. Szepszishez társuló akut veseelégtelenség a betegek mintegy 50%-ában alakul ki [45]. A jelenség oka egyrészt a csökkent veseperfúzió következtében létrejött ischaemia, másrészt a szöveti gyulladás okozta tubularis apoptózis. Ennek megfelelően a glomerularis filtráció csökkenése, továbbá a tubularis szekréció és reabszorpció károsodása is felléphet. A folyamatot tovább ronthatja a nephrotoxicus gyógyszerek alkalmazása. Mindezek hatására csökken a vesével ürülő antibiotikumok clearance-értéke, növekszik a  $C_{min}$  és a  $t_{1/2}$ , ami így fokozza a szervi toxicitás megjelenésének valószínűségét is. Önmagában a szérumkreatinin mérésével és a becsült glomerularis filtrációs ráta (eGFR) értékével nem minden esetben kapható pontos kép a renális funkcióról: egyrészt a vesét ért noxa után minimum 24–72 óra szükséges, mire újra beáll az egyensúlyi (steady state) szérumkreatininszint, másrészt kis izomtömegű vagy nagy testtömegindexű (BMI) betegek esetén, illetve diuretikumok alkalmazásakor további bizonytalanság övezi a valós filtrációs vese-funkció kalkulációját. A Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) és Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formulák stabil krónikus veseelégtelenség esetén alkalmazhatók az eGFR kalkulációjára, kritikus állapotú betegek esetében ugyanakkor ezek a számítási módszerek nem megbízhatók [45]. A 24 órán keresztül gyűjtött vizeletből történő kreatininmérésen alapuló clearance-kalkulációnál pontosabb eredményt adhat a vesefunkció valós, pillanatnyi állapotáról a 2–4 órás vizeletgyűjtés, bár ezzel a módszerrel az eGFR túlbecsülhető. A kis molekulatömegű cisztatin-C mérése megbízhatóbb eredményt ad, mivel szérumszintjét kevésbé befolyásolja a BMI, a kor, a nem, valamint kisebb megoszlási térfogatának köszönhetően hamarabb beáll az egyensúlyi állapot, ám rutinszerű mérése a jelentős költségvonzata miatt nem életszerű [46].

A csökkent szöveti perfúzió okozta hepaticus diszfunkció a szeptikus betegek mintegy 30%-ában fordul elő, mely az életkor előrehaladtával egyre gyakoribb, és kedvezőtlenül befolyásolja a kimenetelt [47, 48]. A hepaticus áramlás, valamint a hepatocyták károsodása következtében csökkent citokrom P450 (CYP) enzimfunkciók miatt csökken a májon keresztül eliminálódó antibiotikumok clearance-értéke is. Bármely okból csökken az antibiotikumclearance, a lassabb elimináció következtében megnyúlik a  $t > MIC$ , megnövekedik az AUC, és nagyobb  $C_{min}$ -t érünk el (6. ábra). Nem szabad azonban elfelejteni, hogy a pusztán a vese- és májfunk-



ciós laborparaméterek alapján történő dozírozással jelentősen megnő annak veszélye, hogy nem érjük el a kívánt PK/PD célértéket [4].

## Egyéb, farmakokinetikát befolyásoló tényezők és eljárások

### *Vesepótló kezelés (hemodialízis)*

Intenzív osztályon kezelt, szeptikus betegek esetében gyakran szükségessé válhat vesepótló kezelés. Vesepótló kezelés során a következő paraméterek befolyásolják a leginkább az antibiotikumok clearance-értékét: a molekula megoszlási térfogata, fehérjekötődése, molekulatömege, illetve a kezelés típusa (folyamatos vagy intermitáló). E paraméterek összessége együtt határozza meg, hogy egy adott antibiotikum milyen mértékben eliminálódik a szervezetből művesekezeléssel [49].

Hemodialízis során csak a szabad gyógyszerfrakció dializálódik, a fehérjéhez kötött nem, tehát minél nagyobb mértékben kötődik a plazmafehérjékhez az adott antibiotikum, annál kevésbé eliminálódik a különböző vesepótló modalitások által. Megfordítva, csökkent szérumalbuminszint esetén a nagy fehérjekötődésű hatóanyagok a vártnál nagyobb mértékben dializálódhatnak. A konvektív modalitások esetében a szabad frakció és a clearance egyenesen arányosak: minél nagyobb a szabad frakció, annál nagyobb mennyiség távolítható el a hemodialízis-kezelés során. A diffúziós elven működő modalitások esetében nagy szerepet játszik a dializálandó hatóanyag molekulatömege is, mivel ennek növekedésével progresszíven csökken a clearance. Ezekon felül a dializáló membrán karakterisztikája további befolyásoló tényezőként tartható számon.

Kisebb  $V_d$  esetében a hatóanyag nagyobb mértékben az intravasculáris térben marad, így általánosságban klinikailag szignifikáns mennyiségben eliminálódhat vesepótló kezelés során. Minél nagyobb a  $V_d$ , annál nagyobb mértékben oszlik el az antibiotikum a szövetek között, ez azonban egyúttal azt is jelenti, hogy hemodialízissel csekély mértékben távolítható el. Intermittáló dialízis során megfigyelhető ugyan a szérumszint átmeneti csökkenése, azonban a többi kompartmentből történő redistribúció – különösen a nagyobb  $V_d$ -vel rendelkező vegyületek esetében –, úgynevezett „rebound” ellensúlyozza ezt a folyamatot. Ezzel szemben a folyamatos vesepótló kezelés során ezek a hatások egyensúlyban vannak, és a szérumkoncentráció egyenletesebb [49].

Kritikus állapotú, veseelégtelen betegekben gyakran használt vesepótló kezelés a folyamatos dialízis, melynek több formája közül a klinikai gyakorlatban a folyamatos venovenosus hemodialízis és a folyamatos venovenosus hemo-diafiltráció a legelterjedtebb. Az előbbi ellenáramlásos diffúzió alapul, míg az utóbbi diffúzió és konvektív transzport kombinációján alapul vesepótló kezelés. Ezeknél a módszereknél a gyógyszer-koncentráció matematikailag jobban megjósolható, mint az intermit-

táló kezelésnél, továbbá nagyobb dózisok alkalmazására van szükség a terápiás célérték eléréséhez [50].

Vesepótló kezelés alkalmazása esetén nem könnyű az optimális empirikus és célzott antibiotikumdózis megválasztása. Figyelembe kell venni a reziduális vesefunkciót, a kezelés típusát és a készülék karakterisztikáját, valamint az alkalmazott antibiotikum fizikokémiai tulajdonságain túl a PK/PD célértéket is. Általánosságban elmondható, hogy kritikus állapotú, szeptikus betegek esetében empirikusan telítő dózisok alkalmazása szükséges, és ezt nem szükséges a vesefunkcióhoz illeszteni. Amennyiben intermittáló kezelést alkalmazunk, az antibiotikum dózisának beadását a kezelés végén szükséges indítani, hogy elkerüljük a nagyobb mértékben dializálódó hatóanyagok kimosódását. Amennyiben ez nem oldható meg, a dialízis befejeztével kiegészítő dózis adására lehet szükség. A fenntartó dózis nagyban függ a fent tárgyalt szempontoktól. Az irodalomban kevés, heterogén adat áll rendelkezésre, ezért a terápiás gyógyszer-szint-monitorozással vezérelt dózisoptimalizáció különösen hasznos lehet ebben a betegcsoportban [51].

### *Extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO)*

ECMO-kezelésre a kritikus állapotú betegek közül is a leginkább vulnérabilis betegek szorulnak. Az ECMO-kezelés „bridging” terápiaként alkalmazható akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) vagy pneumonia, kardiogén sokk esetén is [52]. A venovenosus ECMO (VV-ECMO) elsősorban a tüdő, míg a venoarterialis ECMO (VA-ECMO) a szív és a tüdő funkcióját helyettesítve tudja biztosítani a szöveti oxigenizációt. Az ECMO-kezeléssel járó farmakokinetikai változásokat nem könnyű elkülöníteni a szepszis okozta változásoktól, a kívánt vérkoncentrációt nem minden esetben tudjuk elérni a konvencionális dózisok alkalmazásával.

Az ECMO indításakor jelentős mennyiségű töltőinfúziót alkalmaznak, mely tovább növeli a  $V_d$ -t, és hígítási hatással csökkenti az addig elért szérumkoncentrációt. Az extracorporalis keringés által előidézett másodlagos endothelaktiváció hatására fokozódik a kapilláriszűrés, ami szintén a  $V_d$  expanzióját okozhatja [53]. Ezek a jelenségek az ECMO esetében is elsősorban a hidrofil antibiotikumokat érintik [54]. Az ECMO közvetlenül is befolyásolhatja néhány hatóanyag clearance-értékét: egyrészt az elégtelen szöveti perfúzió, másrészt a VA-ECMO esetén tapasztalható nem pulzatis keringés csökkent eGFR-t okoz, a hepaticus perfúziós zavar pedig a májon keresztül ürülő antibiotikumok clearance-értékét redukálhatja [55].

A betegben előidézett farmakokinetikai változásokon túl az ECMO gépi berendezése és az antibiotikum közötti fizikokémiai kölcsönhatások is releváns hatással bírhatnak az alkalmazott antibiotikum szérumkoncentrációjára [56]. *Ex vivo* kísérletek alapján bizonyítást nyert, hogy főként a lipofil, valamint fehérjéhez kötött hatóanyagok adszorbeálódnak az oxigenátor membránjához

és a csövekhez [57]. A jelenség függ a készülék típusától, korától (a membrán és a csövek öregedésével a kötőhelyek telítődnek). A folyamat reverzibilis lehet, mivel a dózis beadását követően a megkötött hatóanyag vissza is diffundálhat a keringésbe [58].

Kevés adat áll rendelkezésre az egyes antibiotikumok dozírólásáról ECMO-val kezelt páciensek esetében. *Ex vivo* és állatkísérletes modellek mellett főként retrospektív, obszervációs klinikai vizsgálatok eredményei lehetnek orientálóak, melyek zöme az egy év alatti betegpopulációt vizsgálta. Az adatok meglehetősen heterogének, és különbségek figyelhetők meg az eredményeket tekintve a régebbi és az újabb vizsgálatok között [59]. A béta-laktámok közül a meropenem és a ceftazidim kivételével a szokásosnál nagyobb dózisok alkalmazása szükséges a kívánt vérkoncentrációk eléréséhez. Egy német prospektív vizsgálatban az ECMO-kezelésben részesülő betegek esetében a folyamatosan adott infúzióban alkalmazott piperacillin/tazobaktám vérszintje a betegek 48%-ánál nem érte el a kívánt PK/PD célt [54, 60, 61]. Vankomicin esetében egy retrospektív vizsgálat nem állapított meg különbséget a clearance és a  $V_d$  tekintetében, míg prospektív vizsgálatok eredményei alapján csak a szokásosnál nagyobb dózissal sikerült elérni a terápiás célértéket, bár a clearance értékét befolyásolhatja az ECMO-berendezés pumpatípusa [62–64]. Linezolid alkalmazásakor a standard dózisok nagy valószínűséggel nem eredményeznek megfelelő vérszintet ECMO-kezelés esetén [60, 65]. A lipofilebb ciprofloxacin esetében a fent tárgyalt adszorpciós jelenség miatt csak kismértékben növekszik ugyan a  $V_d$ , egy populációs farmakokinetikai tanulmány szerint a betegek több mint kétharmadánál még maximális dózisok alkalmazása esetén sem érték el a kívánt AUC/MIC értéket (2. táblázat) [66]. Különösen fontos tehát ECMO-kezelésben részesülő septicus betegek esetében a gyógyszer-szint-monitorozás által vezérelt dózisoptimalizálás.

### Hemoadszorpció eljárások

A szepszis során felszabaduló citokinek vérből történő eltávolítására alkalmazható hemoadszorpción alapuló eljárások közül a Cytosorb® a legelterjedtebb. A polisztirol és divinil-benzol mikrogyöngyöket tartalmazó patront önállóan vagy folyamatos dializálórendszerhez, esetleg ECMO-hoz csatlakoztatva nagy felületen kötődnek meg a hidrofób pro- és antiinflammatorikus mediátorok. Főként *in vitro* modellek, valamint néhány esetiport és kevés beteg bevonásával készült vizsgálat alapján elmondható, hogy az eljárás – főként a terápia megkezdését követő első néhány órában – jelentősen csökkenti a béta-laktámok, az aminoglikozidok, a fluorokinolonok és a glikopeptid antibiotikumok szérumszintjét. Ez a jelenség vankomicin, teikoplanin és linezolid esetében a legki-fejettebb [67].

### Következtetés

A fentiekben részletesen áttekintettük, hogy a kritikus állapotú, septicus felnőtt betegek körében a komplex patomechanizmus, valamint az ellátás során alkalmazott terápiák hogyan járulhatnak hozzá az antibiotikumok PK/PD paramétereinek, végső soron a klinikai hatáskifejtésnek a megváltozásához. A folyadékterek és következményesen a megoszlási térfogat, a vérben történő fehérjekötés, a vese- és májdiszfunkció, valamint a szervpótló kezelések a kinetikai változások legfőbb mozgatói. Amennyiben a változások eredője alacsonyabb szérumszintet okoz, felmerül annak kockázata, hogy a koncentráció nem éri el a szükséges mértéket: ez klinikailag terápiás kudarchoz vezethet, miközben jelentősen növeli a rezisztens baktériumtörzsek szelekciójának kockázatát. Ha azonban a szérumkoncentráció emelkedésének kedvező mechanizmusok dominálnak, egyes antibiotikumok esetében a toxicitás esélye jelentős mértékben fokozódik.

A fentiek alapján tehát a kritikus állapotú septicus felnőtt betegek antibiotikumkezelésével kapcsolatban a következő gyakorlati megfontolások hozhatók:

1) Időfüggő antibiotikumok esetében (például béta-laktám antibiotikumok) a MIC-érték feletti koncentrációs időt nyújtott vagy folyamatos infúzió adásával tudjuk maximalizálni, a kívánt koncentrációt telítő dózis alkalmazásával tudjuk mielőbb elérni.

2) A koncentrációfüggő antibiotikumok csoportjába tartozó aminoglikozidok hatékonysága a maximális szérumkoncentrációval arányosan nő, míg napi egyszeri adagolással a nephrotoxicitás mértéke mérsékelhető a klinikai hatékonyság csökkenése nélkül.

3) A kezelés első 24–48 órájában – még beszükkült vesefunkció esetén is – maximális dózisok alkalmazása célszerű, hogy a megfelelő vérszintet biztosítani tudjuk. Később, a beteg klinikai stabilizálódását követően, a fenntartó dózisok már jobban illeszthetők a vesefunkcióhoz.

4) Vesepótló kezelés alkalmazása során a választandó dózis nagymértékben függ az alkalmazott antibiotikum karakterisztikájától, illetve az alkalmazott modalitástól és a készülék típusától. Intermittáló kezelés esetén a kezelés végén kiegészítő dózis alkalmazására lehet szükség.

Hangsúlyozzuk, hogy az antibiotikumexpozíciót illetően még hasonló klinikai és farmakokinetikai paraméterekkel rendelkező betegek esetében is jelentős különbségek figyelhetők meg a klinikai gyakorlatban. A szakirodalomban részletezett nomogramok és képletek mellett a Surviving Sepsis Campaign ajánlása alapján így minden esetben javasolt populációs farmakokinetikai modelleken alapuló szoftver alkalmazása az optimális dózis, a beadási időtartam és az adagolási intervallum megállapításához. A kívánt plazmakoncentráció elérését terápiás gyógyszer-szint-monitorozás alkalmazásával ajánlott ellenőrizni [4, 68, 69].

**Anyagi támogatás:** Sz. B. G. az MTA 2023. évi Bolyai János Kutatási Ösztöndíjában (BO/00105/23/5) és az OTKA 2023. évi Posztdoktori Kiválósági Program Pályázatában (PD-147276) részesült. A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka közvetlenül anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** H. L.: A kézirat megírása. A cikkhez felhasznált források gyűjtése, feldolgozása. Közreműködés a kézirat vázlatának és szövegének összeállításában. Sz. B. G.: Közreműködés a kézirat vázlatának és szövegének összeállításában. A cikk koncepciójának kidolgozása. Z. L., H. R., A. P.: Közreműködés a cikk írásának koordinációjában és véleményezésében. K. G. B.: Közreműködés a kézirat szövegének végső összeállításában. A cikkhez felhasznált források gyűjtése, feldolgozása. L. B.: A cikk koncepciójának kidolgozása. Közreműködés a cikk írásának koordinációjában és véleményezésében. Minden szerző részt vett a cikk teljes szövegének nyelvi és szakmai szempontú javításában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek a közleménnyel kapcsolatban nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323–2329.
- [2] Csomós Á, Szentkereszty Z, Fülesdi B. Direct cost differences of severe sepsis between survivors and non-survivors on day 1 of intensive care admission. [A súlyos szepszis kezelésének első napi költsége az intenzív osztályon a gyógyult és a meghalt betegek összehasonlításában.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 1851–1856. [Hungarian]
- [3] Marosi B, Kiss R, Lakatos B. Kinetics of serum C-reactive protein and procalcitonin levels and their connection to outcomes in community-acquired sepsis. [A C-reaktívprotein- és -procalcitoninszintek széruminetrikája és a klinikai kimenetellel való kapcsolata közösségben szerzett szepszisben.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1713–1720. [Hungarian]
- [4] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021; 47: 1181–1247.
- [5] Tilanus A, Drusano G. Optimizing the use of beta-lactam antibiotics in clinical practice: a test of time. *Open Forum Infect Dis.* 2023; 10: ofad305.
- [6] Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr., et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011; 80: 1122–1137.
- [7] 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.
- [8] Huskey M, Lewis P, Brown SD. Stability of ampicillin in normal saline following refrigerated storage and 24-hour pump recirculation. *Hosp Pharm.* 2021; 56: 507–512.
- [9] Passon SG, Schmidt AR, Wittmann M, et al. Evaluation of continuous ampicillin/sulbactam infusion in critically ill patients. *Life Sci.* 2023; 320: 121567.
- [10] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2022; 75: 187–212.
- [11] Leder K, Turnidge JD, Korman TM, et al. The clinical efficacy of continuous-infusion flucloxacillin in serious staphylococcal sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43: 113–118.
- [12] Yang H, Zhang C, Zhou Q, et al. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0116769.
- [13] Salvador E, Oualha M, Bille E, et al. Population pharmacokinetics of cefazolin in critically ill children infected with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27: 413–419.
- [14] Antosz K, Battle S, Chang J, et al. Cefazolin in the treatment of central nervous system infections: a narrative review and recommendation. *Pharmacotherapy* 2023; 43: 85–95.
- [15] Vercheval C, Streel S, Servais AC, et al. Stability of 90 mg/mL cefuroxime sodium solution for administration by continuous infusion. *J Chemother.* 2018; 30: 371–374.
- [16] Skhirtladze-Dworschak K, Hutschala D, Reining G, et al. Cefuroxime plasma and tissue concentrations in patients undergoing elective cardiac surgery: continuous vs bolus application. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85: 818–826.
- [17] Heffernan AJ, Sime FB, Kumta N, et al. Multicenter population pharmacokinetic study of unbound ceftriaxone in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66: e0218921.
- [18] Georges B, Conil JM, Ruiz S, et al. Ceftazidime dosage regimen in intensive care unit patients: from a population pharmacokinetic approach to clinical practice via Monte Carlo simulations. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73: 588–596.
- [19] Bauer KA, West JE, O'Brien JM, et al. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 2907–2912.
- [20] Goncette V, Layios N, Descy J, et al. Continuous infusion, therapeutic drug monitoring and outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftazidime/avibactam: a retrospective cohort study. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021; 26: 15–19.
- [21] Ruiz J, Ferrada A, Salavert M, et al. Ceftolozane/tazobactam dosing requirements against *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Dose Response* 2020; 18: 1559325819885790.
- [22] Natesan S, Pai MP, Lodise TP. Determination of alternative ceftolozane/tazobactam dosing regimens for patients with infections due to *Pseudomonas aeruginosa* with MIC values between 4 and 32 mg/L. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72: 2813–2816.
- [23] Chauzy A, Gregoire N, Ferrandière M, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic study suggests continuous infusion of ceftaroline daily dose in ventilated critical care patients with early-onset pneumonia and augmented renal clearance. *J Antimicrob Chemother.* 2022; 77: 3173–3179.
- [24] Prinz C, Streit F, Schumann C, et al. Feasibility of continuous infusion of cefiderocol in conjunction with the establishment of therapeutic drug monitoring in patients with extensively drug-resistant Gram-negative bacteria. *Clin Drug Investig.* 2023; 43: 307–314.
- [25] Lipš M, Siller M, Strojil J, et al. Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: a comparison of 0.5-h and 3-h infusions. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 358–362.
- [26] Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 3304–3310.

- [27] Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA, et al. Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 632–638.
- [28] Venugopalan V, Manigaba K, Borgert SJ, et al. Training a drug to do new tricks: insights on stability of meropenem administered as a continuous infusion. *Microbiol Insights* 2018; 11: 1178636118804549.
- [29] Breilh D, Fleureau C, Gordien JB, et al. Pharmacokinetics of free ertapenem in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77: 1058–1062.
- [30] Tennant SJ, Burgess DR, Rybak JM, et al. Utilizing Monte Carlo simulations to optimize institutional empiric antipseudomonal therapy. *Antibiotics* 2015; 4: 643–652.
- [31] Hong LT, Downes KJ, FakhriRavari A. 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: 740–777. Erratum: *Pharmacotherapy* 2023 Sep 19. Doi: 10.1002/phar.2876. [Online ahead of print] Erratum: *Pharmacotherapy* 2024 Jan 11.
- [32] Wu CC, Su YC, Wu KS, et al. Loading dose and efficacy of continuous or extended infusion of beta-lactams compared with intermittent administration in patients with critical illnesses: a subgroup meta-analysis and meta-regression analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2021; 46: 424–432.
- [33] Kondo Y, Ota K, Imura H, et al. Prolonged versus intermittent  $\beta$ -lactam antibiotics intravenous infusion strategy in sepsis or septic shock patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *J Intensive Care* 2020; 8: 77.
- [34] Stankowicz MS, Ibrahim J, Brown DL. Once-daily aminoglycoside dosing: an update on current literature. *Am J Health Syst Pharm.* 2015; 72: 1357–1364.
- [35] Eljaaly K, Bidell MR, Gandhi RG, et al. Colistin nephrotoxicity: meta-analysis of randomized controlled trials. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8: ofab026.
- [36] El-Gaml RM, El-Khodary NM, Abozakra RR, et al. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic measurements for linezolid in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance occurrence. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022; 78: 1301–1310.
- [37] Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, et al. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 6: CD007022.
- [38] Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc.* 2015; 16: 147–153.
- [39] Hosein S, Udy AA, Lipman J. Physiological changes in the critically ill patient with sepsis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 12: 1991–1995.
- [40] Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 50: 99–110.
- [41] SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333: 1044.
- [42] Udy AA, Putt MT, Boots RJ, et al. ARC – augmented renal clearance. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 12: 2020–2029.
- [43] Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, et al. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57: 1107–1121.
- [44] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813–818.
- [45] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 816–828.
- [46] Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3283–3289.
- [47] Kobashi H, Toshimori J, Yamamoto K. Sepsis-associated liver injury: incidence, classification and the clinical significance. *Hepatology Res.* 2013; 43: 255–266.
- [48] Kobashi H, Toshimori J, Yamamoto K. Sepsis-associated liver injury: incidence, classification and the clinical significance. *Hepatology Res.* 2013; 43: 255–266.
- [49] Bugge JF. Influence of renal replacement therapy on pharmacokinetics in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004; 18: 175–187.
- [50] Jang SM, Infante S, Abdi Pour A. Drug dosing considerations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Pharmacy (Basel)* 2020; 8: 18.
- [51] Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, et al. A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63: e00583-19.
- [52] Chaves RC, Rabello Filho R, Timenetsky KT, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. *Rev Bras Ter Intensiva* 2019; 31: 410–424.
- [53] McIlwain RB, Timpa JG, Kurundkar AR, et al. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine. *Lab Invest.* 2010; 90: 128–139.
- [54] Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, et al.  $\beta$ -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a case-control study. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 278–282.
- [55] Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature. *Clin Ther.* 2016; 38: 1976–1994.
- [56] Wildschut ED, Ahsman MJ, Allegaert K, et al. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 2109–2116.
- [57] Póvoa P, Moniz P, Pereira JG, et al. Optimizing antimicrobial drug dosing in critically ill patients. *Microorganisms* 2021; 9: 1401.
- [58] Gomez F, Veita J, Laudanski K. Antibiotics and ECMO in the adult population-persistent challenges and practical guides. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11: 338.
- [59] Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: does the system matter? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020; 33: 71–82.
- [60] Kühn D, Metz C, Seiler F, et al. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Crit Care* 2020; 24: 664.
- [61] Shekar K, Fraser JF, Taccone FS, et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care* 2014; 18: 565.
- [62] Donadello K, Roberts JA, Cristallini S, et al. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study. *Crit Care* 2014; 18: 632.
- [63] Jung Y, Lee DH, Kim HS. Prospective cohort study of population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of vancomycin in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65: e02408-20.
- [64] Wu CC, Shen LJ, Hsu LF, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc.* 2016; 115: 560–570.

- [65] De Rosa FG, Corcione S, Baietto L, et al. Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 590–591.
- [66] Cheng V, Abdul-Aziz MH, Burrows F, et al. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (an ASAP ECMO study). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022; 41: 101080.
- [67] Berlot G, Di Bella S, Tomasini A, et al. The effects of hemoadsorption on the kinetics of antibacterial and antifungal agents. *Antibiotics* 2022; 11: 180.
- [68] 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.
- [69] Závorszky L, Rádlér A, Galgóczi J, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in critically ill adult patients. A single-center prospective observational pilot study. [Béta-laktám antibiotikumok terápiás gyógyszer-szint-monitorozása kritikus állapotú felnőtt betegekben: egycentrumos, prospektív, obszervációs pilotvizsgálat.] *Orv Hetil*. 2023; 164: 1904–1911. [Hungarian]

(Szabó Bálint Gergely dr.,  
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097  
e-mail: szabo.balint.gergely@gmail.com)

*„Ite est quacumque dat prior vestigium.”*  
(Mindenütt út van, ahol egy előtted járó nyomot hagy.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)