

Antibiotikatherapie, ICU und IMC

Jan J. De Waele, Ghent University

ANTIBIOTIC USE IN CRITICAL CARE

70%

Of patients receive
antibiotics each day in
our ICUs

30-60%

Is inappropriate,
unnecessary or
suboptimal

ORIGINAL



Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial

Table 3 Hierarchical model with endpoint 28-day mortality and center as random effect

	Complete data analysis		Multiple imputation analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)	p value
Treated in hospital of interventions group	1.28 (0.91, 1.80)	0.15	1.40 (1.03, 1.90)	0.03
Age, years	1.02 (1.02, 1.03)	<0.001	1.02 (1.02, 1.03)	<0.001
SAPS II ^a	1.03 (1.02, 1.03)	<0.001	1.03 (1.02, 1.04)	<0.001
Surgical source control necessary	0.88 (0.73, 1.07)	0.20	0.89 (0.75, 1.06)	0.19
Unscheduled surgery	0.82 (0.67, 1.00)	0.05	0.84 (0.70, 1.00)	0.06
log (lactate), mmol/l	1.69 (1.50, 1.91)	<0.001	1.71 (1.52, 1.91)	<0.001
Inadequate AT		1.41 (1.19, 1.67)		<0.001
Renal replacement therapy		1.61 (1.19, 2.17)		0.002
Number of organ dysfunctions		1.08 (0.99, 1.17)		0.08

The complete data analysis without imputation of missing values was built with 3353 patients from 38 hospitals; multiple imputation analysis used 4183 cases and 40 hospitals in 100 imputed data sets



Pharmakologie der Antiinfektiva

Klinisch relevante Grundlagen

Infektionsmanagement in der Intensivmedizin,
3. Fortbildungscurr. BDA/DGAI, 21. Januar 2018, Nürnberg

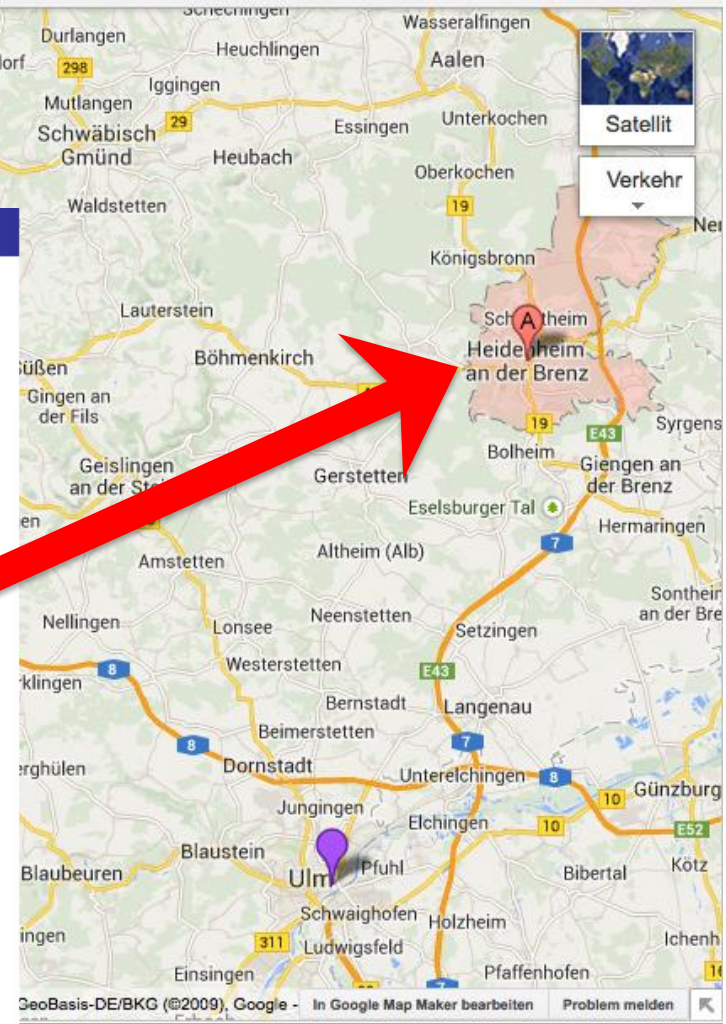
Otto Frey, Alexander Brinkmann

Klinikum Heidenheim, Apotheke und Klinik für **Anästhesie,**
operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie

Heidenheim??



Klinische Visite auf der ICU Interdisziplinär und interprofessionell



Optimierung der Dosierung

Ziele:

Effektivität ↑

Resistenzbildung ↓

Toxizität ↓

Einflussfaktoren:

- Abtötungscharakteristik

Pharmakodynamik (PD)

Pharmakokinetik (PK)

A D M E

- V_d
- Proteinbindung
- $T_{1/2}$; k_e
- Clearance
- AUC
- Bioverfügbarkeit
- Absorptionskonstante k_a

Individuelle Dosierung

Intravenöse Gabe von Arzneimitteln

Pharmakokinetik

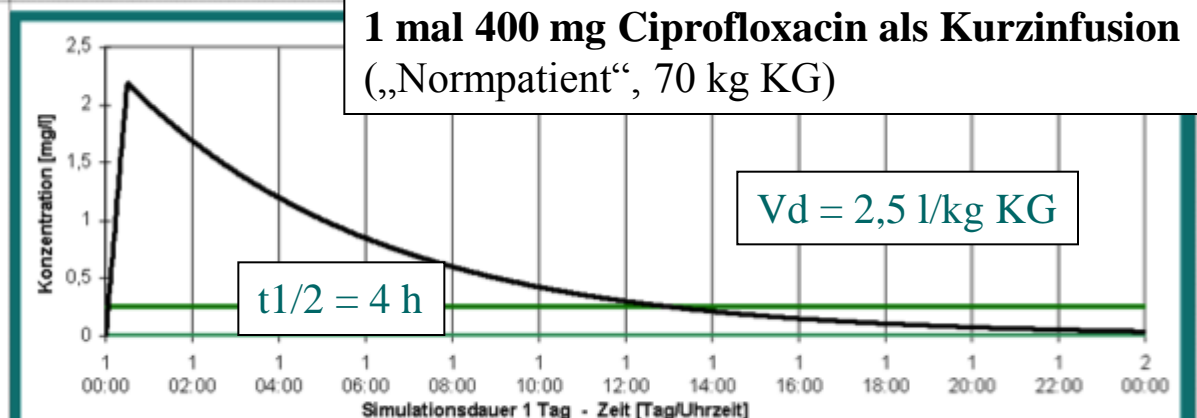
Halbwertszeit = $t_{1/2}$

= die Zeit [h] in der die Hälfte des Arzneistoffs aus dem Körper eliminiert ist.
(ist von V_d und CL abhängig und bestimmt das Dosisintervall)

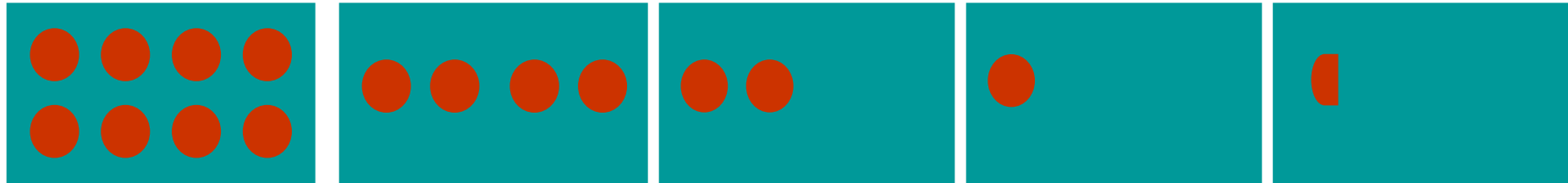
Verteilungsvolumen = V_d

= das Volumen [l] in das sich der Arzneistoff nach Gabe verteilt.
(bestimmt die Initialdosis)

Bioverfügbarkeit 100%
Verteilung ins Gewebe
Ausscheidung über die Niere, Leber..



Halbwertszeit HWZ oder $t_{1/2}$



$t = 0$

$1 \times t_{1/2}$

$2 \times t_{1/2}$

$3 \times t_{1/2}$

$4 \times t_{1/2}$

100%

50%

75%

87,5%

93,75%

Kinetik 1. Ordnung

Zeit bis zum Steady-State

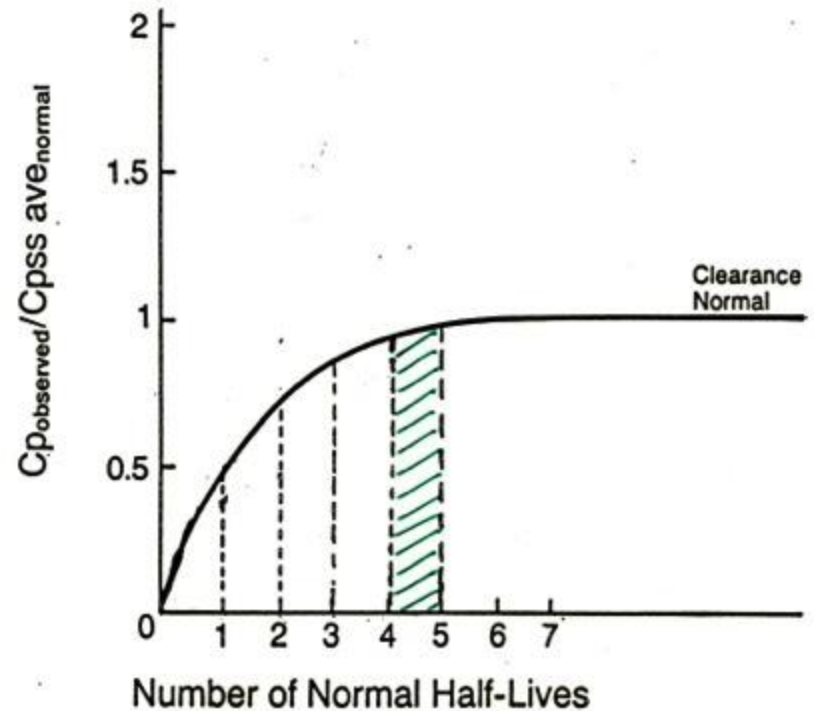
Nach 1 Halbwertszeit: 50 % des Steady-State erreicht

Nach 2 Halbwertszeiten: 75 %

Nach 3 Halbwertszeiten: 87,5 %

Nach 4 Halbwertszeiten: 93,75 %

Nach 5 Halbwertszeiten: 96,875 %



Verteilungsvolumen [Vd]

Virtuelle Größe

**scheinbares Volumen für extern
zugeführte Substanz**



$$C_{\max} = \text{Dosis} / V_d$$

≈20 L

**Mero-
penem**

≈250 L

**Cipro-
floxacin**

**Antiinfektiva mit
geringem Vd
(Verteilung primär im
extrazellularen Raum):
Aminoglykoside
Betalaktame
Fluconazol**

TDM Gentamicin

mit verlängertem Dosierintervall - „Einmaldosis“:

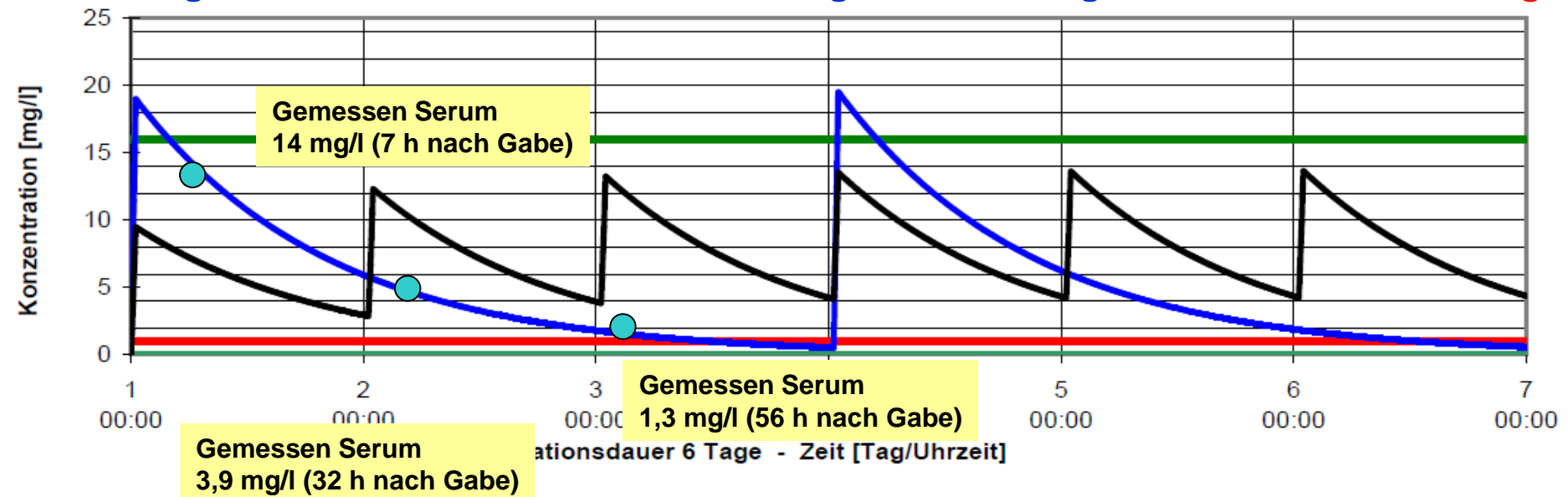
Patient R.S., 76 Jahre 177 cm 104 kg KG, KreaCl ca. 30 ml/min
Therapie mit Tazobac® (Piperacillin, Tazobactam) + Gentamicin

Ziel Spitzenwerte 1 h nach Gabe ca. 16 mg/l und Talwerte $<(1)0,5$ mg/l

Blau Initial
800 mg i.v.

2. Dosis
800 mg i.v. nach 3 Tagen

Schwarz Simulation
400 mg 1 x täglich
Talwerte ca. 4 mg/l



Löslichkeiten

Hydrophile Antiinfektiva

- Beta Lactame
- Aminoglycoside
- Glycopeptide
- Linezolid
- Fosfomycin

Lipophile Antiinfektiva

- Fluorochinolone
- Macrolide
- Clindamycin
- Tigecyclin
- Rifampicin
- Tetracycline
- Co-trimoxazol

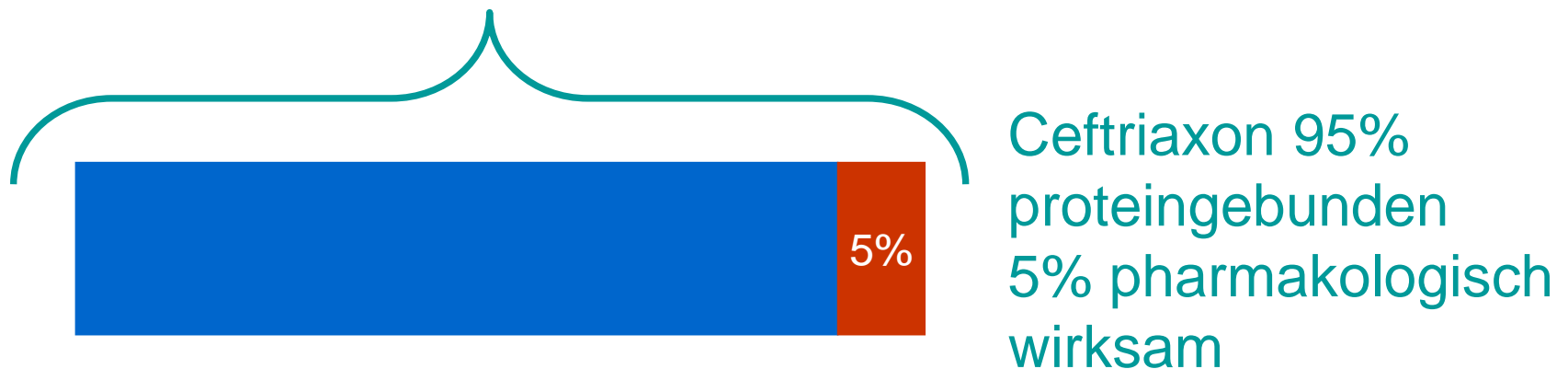
Antiinfektiva und ihre Penetration

(aus Hof H, Antibiotikapocketcard 2009 Börm Bruckmeier Verlag)

Wirkstoff	ZNS	Niere	Prosta	Leber	Knoche	ELF	Bronch/Lun
Penicillin G	+	+	+	+	+	-	+
Penicillin V	-	++	+	++	+	-	+
Flucloxacillin	+	++	(+)	(+)	++	-	+
Amoxicillin	++	++	+	++	+	-	+
Amox/Clav	+	++	+	+	+	-	+
Piperacil/Tac	+	++	+	+	+	-	+
Cefotaxim	+	++	+	++	+	-	+
Imipenem	-	++	+	++	+	-	++
Doxycyclin	-	++	++	++	++	+	++
Tigecyclin	?	+	?	++	++	+	++
Clarithromycin	-	+	(+)	(+)	+	+	++
Gentamicin	+	+++	-	-	+	-	+
Moxifloxacin	+	+	++	++	++	++	++
Levofloxacin	+	+++	+++	++	++	++	++
Ciprofloxacin	+	++	+++	++	++	++	++
Cotrimoxazol	++	++	++	++	++	(+)	++
Metronidazol	-	(+)	(+)	++	(+)	-	+
Vancomycin	(+)	(+)	-	+	(+)	-	-
Linezolid	+++	++	+	+	+++	++	++

Plasmaproteinbindung PPB [%]

im Serum gemessene Konzentration

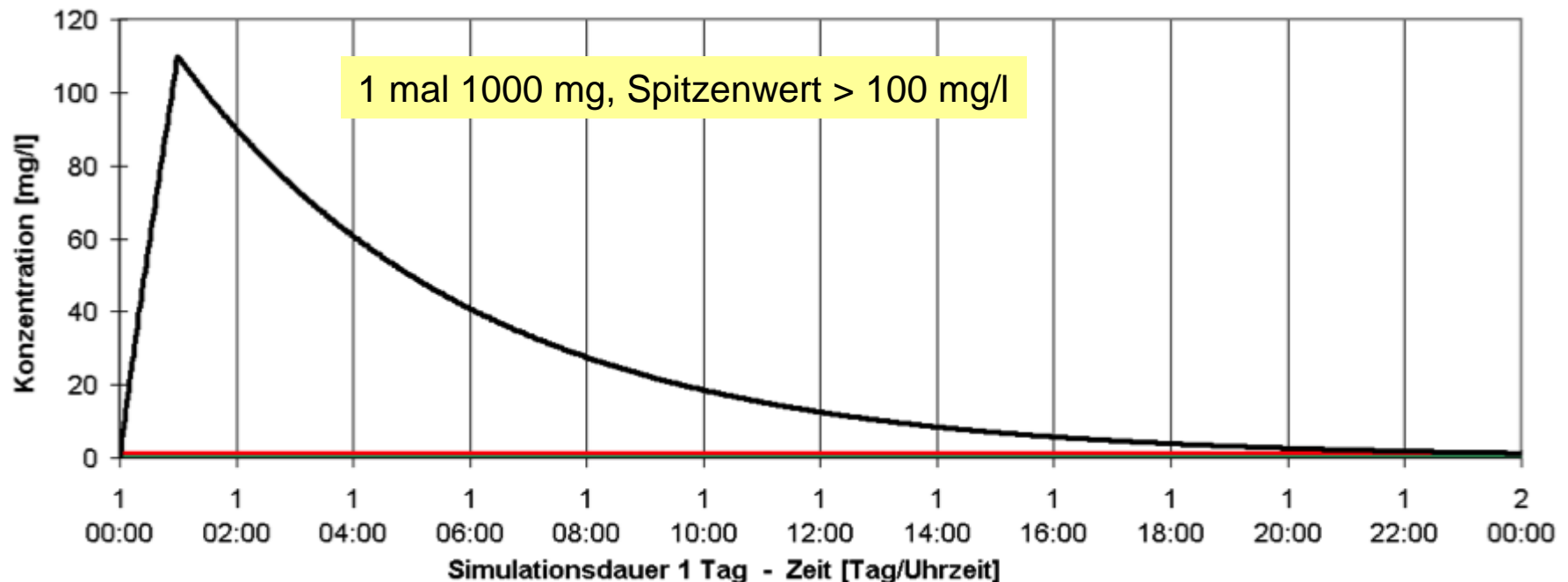


Weitere Beispiele:

• Anidulafungin	98-99%	Ertapenem	92-95%
• Flucloxacillin	92-96%	Teicoplanin	90%
• Mefloquin	98%	Vancomycin	30-55%
• Sulfamethoxazol	40-50%	Meropenem	2%

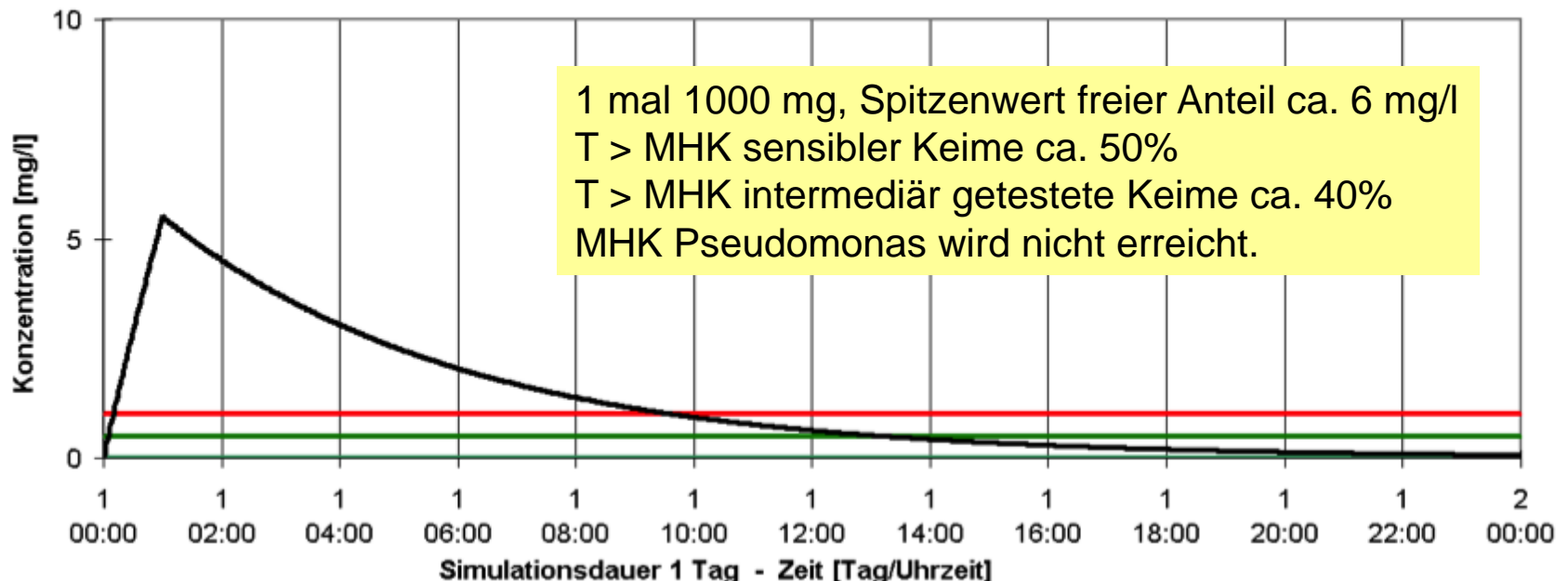
Beispiel Ertapenem

- Plasma-Eiweißbindung 95%, renale Ausscheidung 40% (+ 40% inaktiver Metabolit)
- MHK sensibler Keime ca. $< 0,5(-1)$ mg/l
- MHK intermediär getesteter Keime ca. $< 1(-2)$ mg/l
- Halbwertszeit ca. 3,5 Stunden, V_d ca. 0,11 l/kg
- Dosierung 1 mal täglich 1000 mg
- Warum sind Pseudomonaden resistent (MHK < 16 mg/l)?



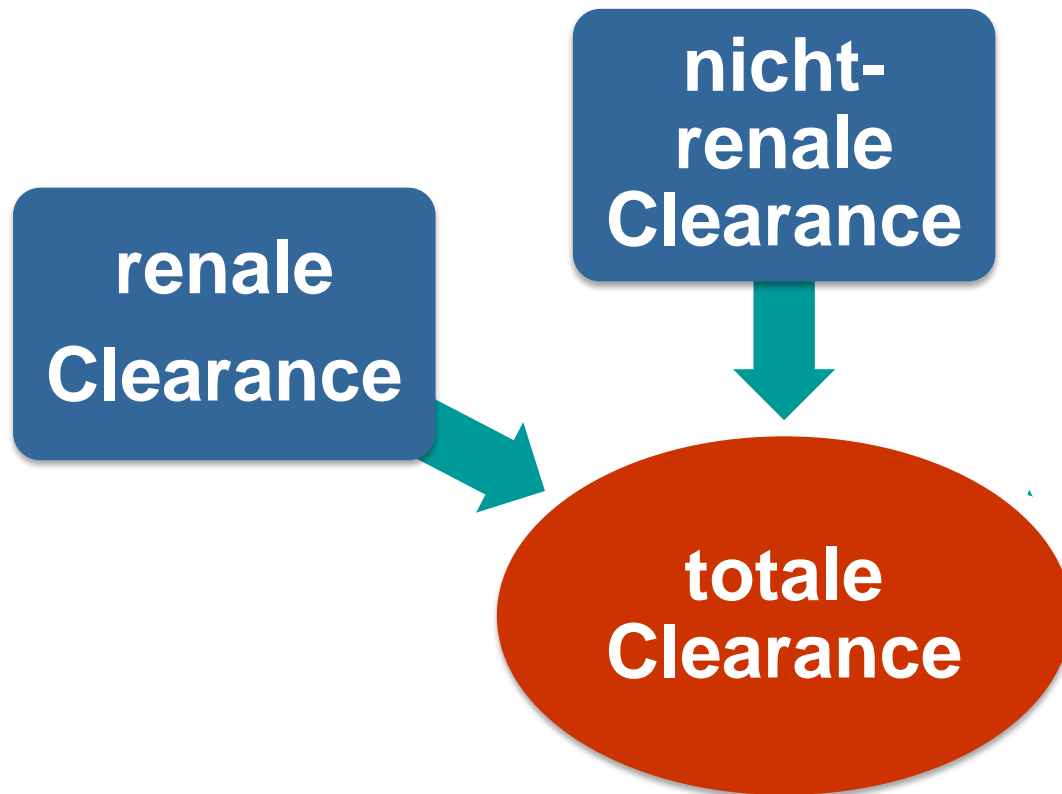
Beispiel Ertapenem

- Plasma-Eiweißbindung 95%, renale Ausscheidung 40% (+ 40% inaktiver Metabolit)
- MHK sensibler Keime ca. $< 0,5(-1)$ mg/l
- MHK intermediär getesteter Keime ca. $< 1(-2)$ mg/l
- Halbwertszeit ca. 3,5 Stunden, V_d ca. 0,11 l/kg
- Dosierung 1 mal täglich 1000 mg
- Warum sind Pseudomonaden resistent (MHK < 16 mg/l)?



Clearance

[ml/min] oder [l/h]



Fähigkeit des Organismus, sich von einem körpereigenen Stoff oder Arzneistoff zu befreien

Volumen, welches pro Zeiteinheit vom Stoff/Arzneistoff „geklärt“ wird

Ausscheidung vorwiegend über die...

Leber

- Clindamycin
- Doxycyclin
- Erythromycin
- Metronidazol
- Rifampicin
- Tigecyclin
- Linezolid

Niere

- Aminoglykoside
- Penicilline
- Cephalosporine
- Carbapeneme
- Fluorchinolone
- Trimethoprim
- Vancomycin

Clearance

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 * V_d}{CL}$$

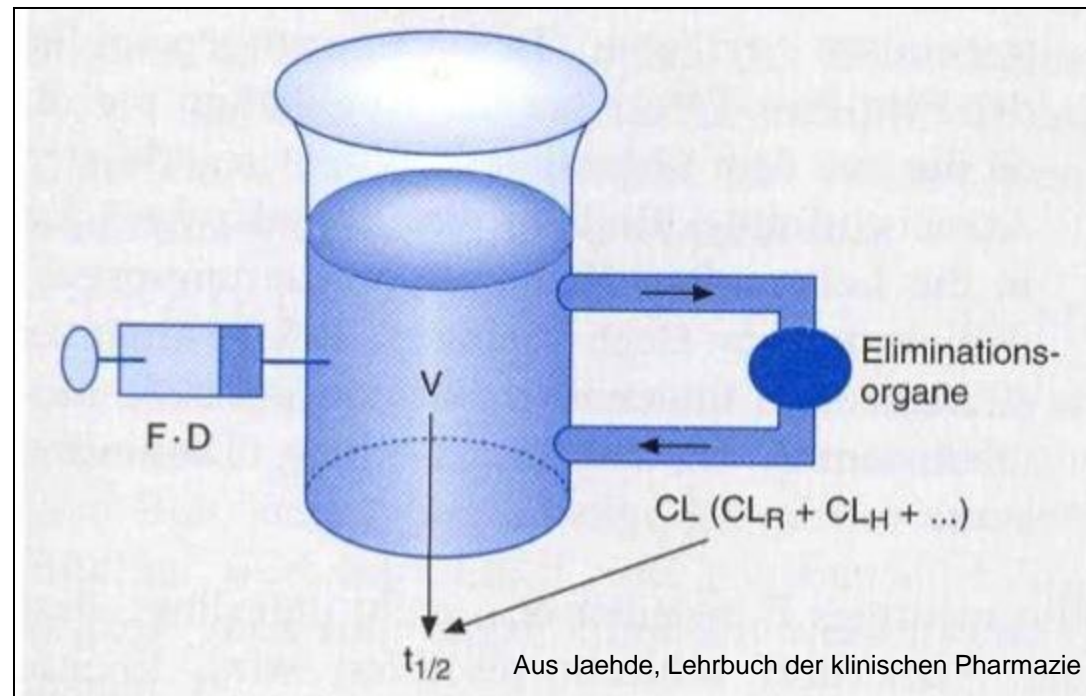
Die Halbwertszeit ist abhängig von

- **der Clearance und**
- **dem Verteilungsvolumen**

Wichtig !

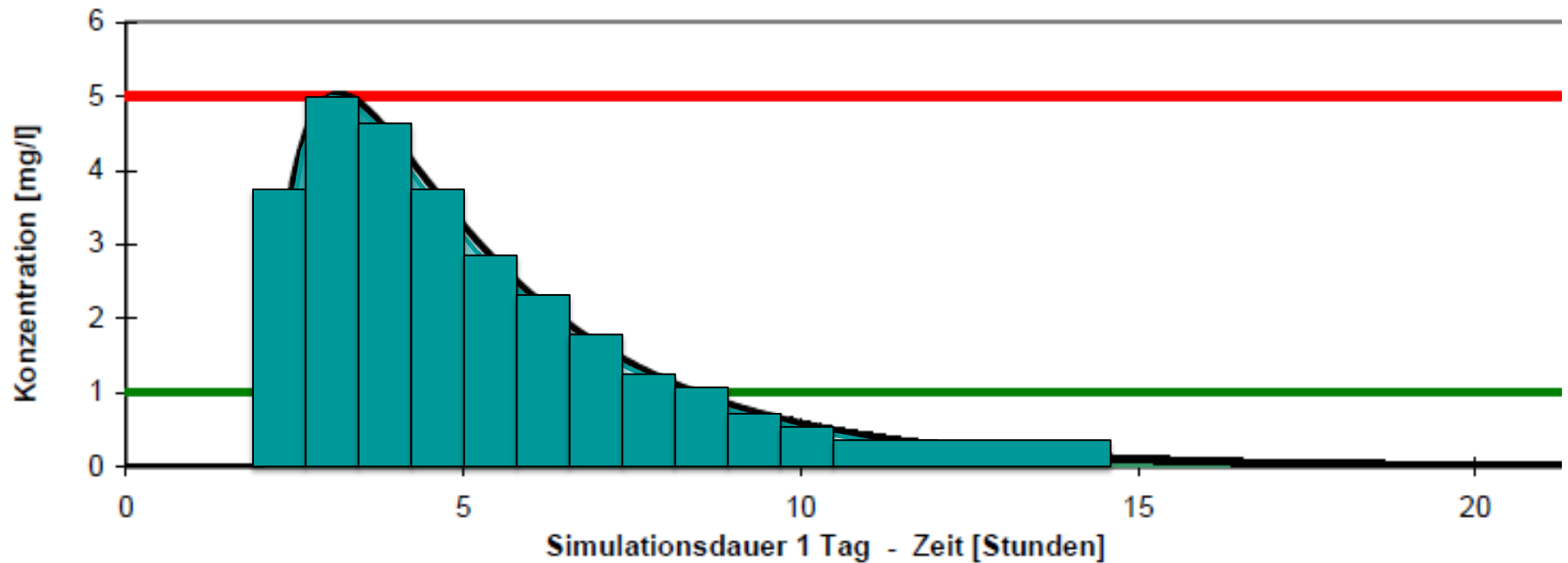
Wenn V_d steigt, ist die Halbwertszeit verlängert

Wenn Clearance vermindert, ist die Halbwertszeit verlängert



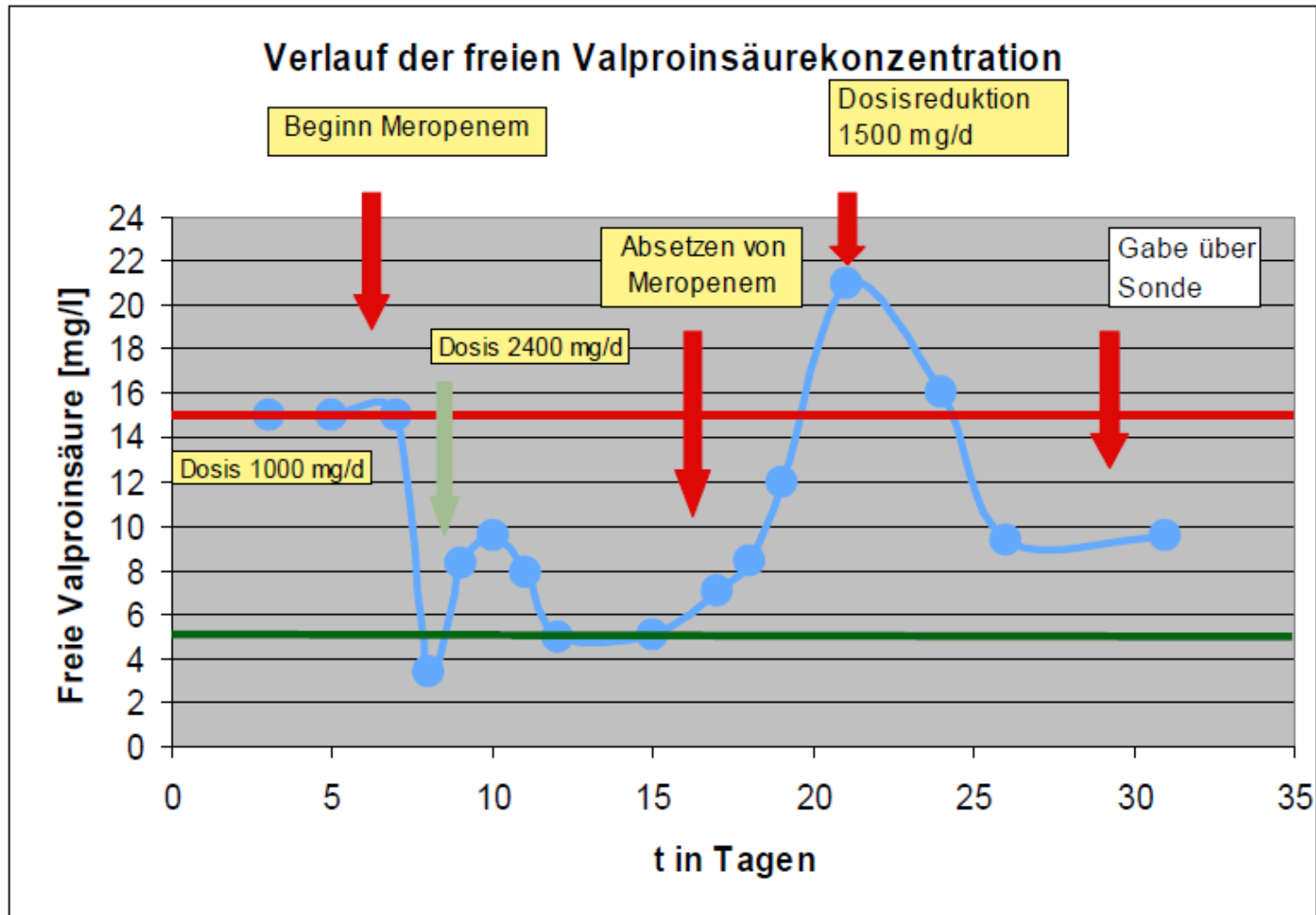
Are Under the Curve AUC

$$\text{AUC}_{24} = \text{Dosis} / \text{Cl}$$



Wechselwirkung

Meropenem – Orfiril® (Valproinsäure)



Elektronische Arzneimittelliste

AMeLI®

Präparat Wirkstoff Indikationsgebiet ATC-Code Interaktions-Check Übersichtstabellen Mitteilungen

Hausliste

[Zurück zur Präparate Auswahl](#)

Interaktions-Check



P Präparate:

- Orfiril 100mg/ml 3ml Injektionslösung, Injektionslösung (PZN 02480234)
- Meronom 500mg, Trockensubstanz ohne Lösungsmittel (PZN 07147108)

N Nahrungsmittel:

Interaktionen mit Nahrungsmitteln werden **nicht** berücksichtigt.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Linker Interaktionspartner

Rechter Interaktionspartner

Pharmakologischer Effekt

P Orfiril 100mg/ml 3ml Injektionslösung

P Meronom 500mg

Verminderte Anfallskontrolle - Gefahr von Krampfanfällen

[Details](#)

Apotheke der Kliniken des
Landkreises Heidenheim
Chefapotheker Dr. W. Grieb
Arzneimittelausgabe: Tel. 2360



Links

- Rote Liste
- CADDy V 4.e - Dosierung bei
Dialyse (IRRT und cRRT)
- UpToDate
- Gelbe Liste online
- Lexi-Interact Interactions
- Interactions
- DRUGDEX (Passwort benötigt)
- Notdienstapotheken Landkreis
Heidenheim

Interaktion - Windows Internet Explorer

Interaktion



Linke Interaktionsgruppe	Valproinsäure
Rechte Interaktionsgruppe	Carbapeneme
Wichtige Hinweise	Therapeutische Plasmakonzentrationen von Valproinsäure liegen bei 50-100 µg/ml; als toxisch gelten Plasmakonzentrationen über 150-200 µg/ml.
Pharmakologischer Effekt	Verminderte Anfallskontrolle - Gefahr von Krampfanfällen Durch die gleichzeitige Behandlung mit einem Carbapenem-Antibiotikum kann die Wirksamkeit der Valproinsäure bereits innerhalb eines Tages beeinträchtigt werden. Die Anfallskontrolle kann vermindert sein; in mehreren Fällen wurden Krampfanfälle berichtet.
Mechanismus	Eine beschleunigte Glucuronidierung von Valproinsäure wird als Mechanismus angenommen. Stark verminderte Valproinsäure-Plasmakonzentrationen (um bis zu 95 %) wurden gemessen. Die Plasmakonzentrationen fallen unmittelbar nach der Carbapenem-Gabe rasch ab und steigen nach Absetzen des Carbapenems über mehrere Tage an.
Maßnahmen	Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Ist die gleichzeitige Behandlung mit einem Carbapenem unerlässlich, sollen die Plasmakonzentrationen von Valproinsäure sorgfältig überwacht und die Valproinsäure-Dosierung entsprechend erhöht werden. Es kann ratsam sein, alternative Antibiotika oder Antiepileptika einzusetzen. Nach dem Absetzen des Carbapenems muss die Valproinsäure-Dosierung unter Plasmakonzentrationskontrolle wieder gesenkt werden.
Literatur	Fachinformation Ergenyl®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2007) Fachinformation Invanz®, Merck Sharp & Dohme Ltd. (2007) Nagai, K. et al., J. Antimicrob. Chemother. 39 , 295-296 (1997) de Turck, B.J.G., J. Antimicrob. Chemother. 42 , 563-564 (1998) Coves-Orts, F.J. et al., Ann. Pharmacother. 39 , 533-537 (2005) Omoda, K. et al., J. Pharm. Sci. 94 , 1685-1693 (2005) Santucci, M. et al., J. Child Neurol. 20 , 456-457 (2005)

Mitteilungen

hlung: Valoron
l.; neu: Bicanorm 1g
er: Nephrotrans 500

ixen-neuraxpharm
her: Truxal Dragees
HAMAZOL)

änderung

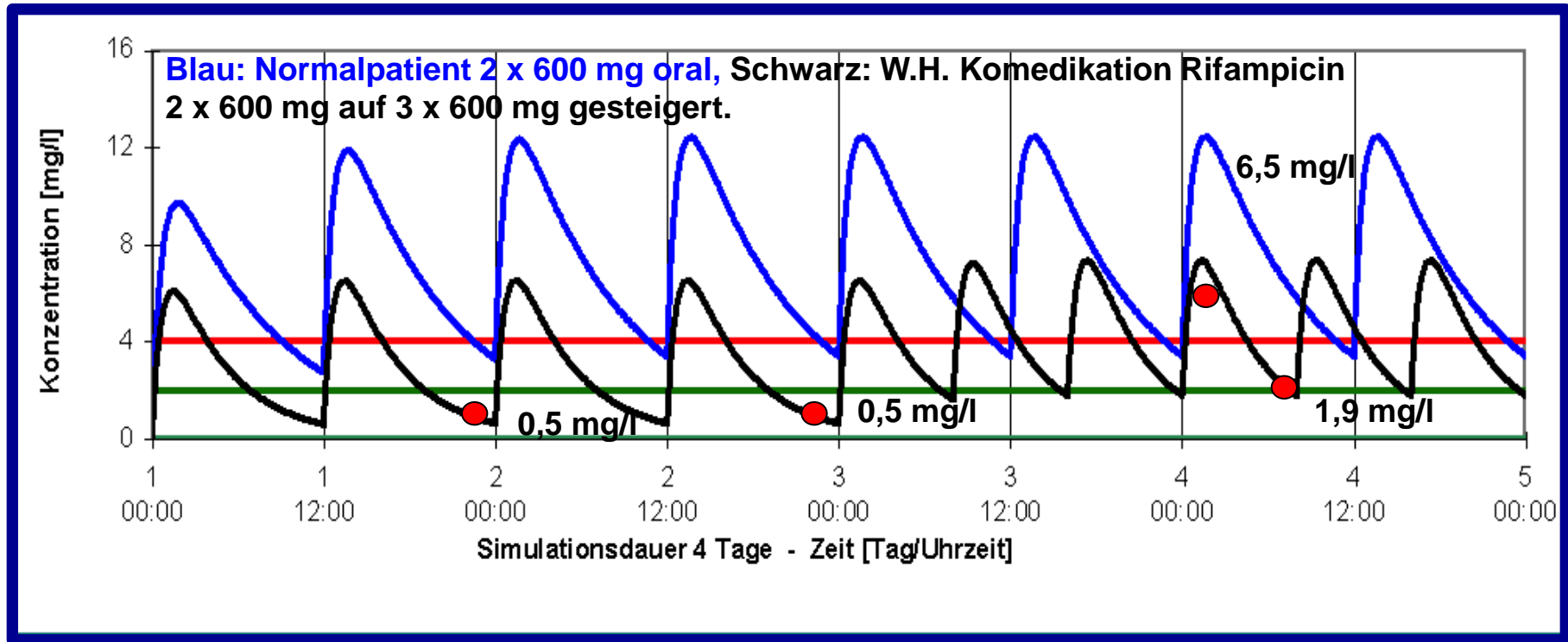
ng - kurzfristig von
e Kabi

en

weise
ner
chluss

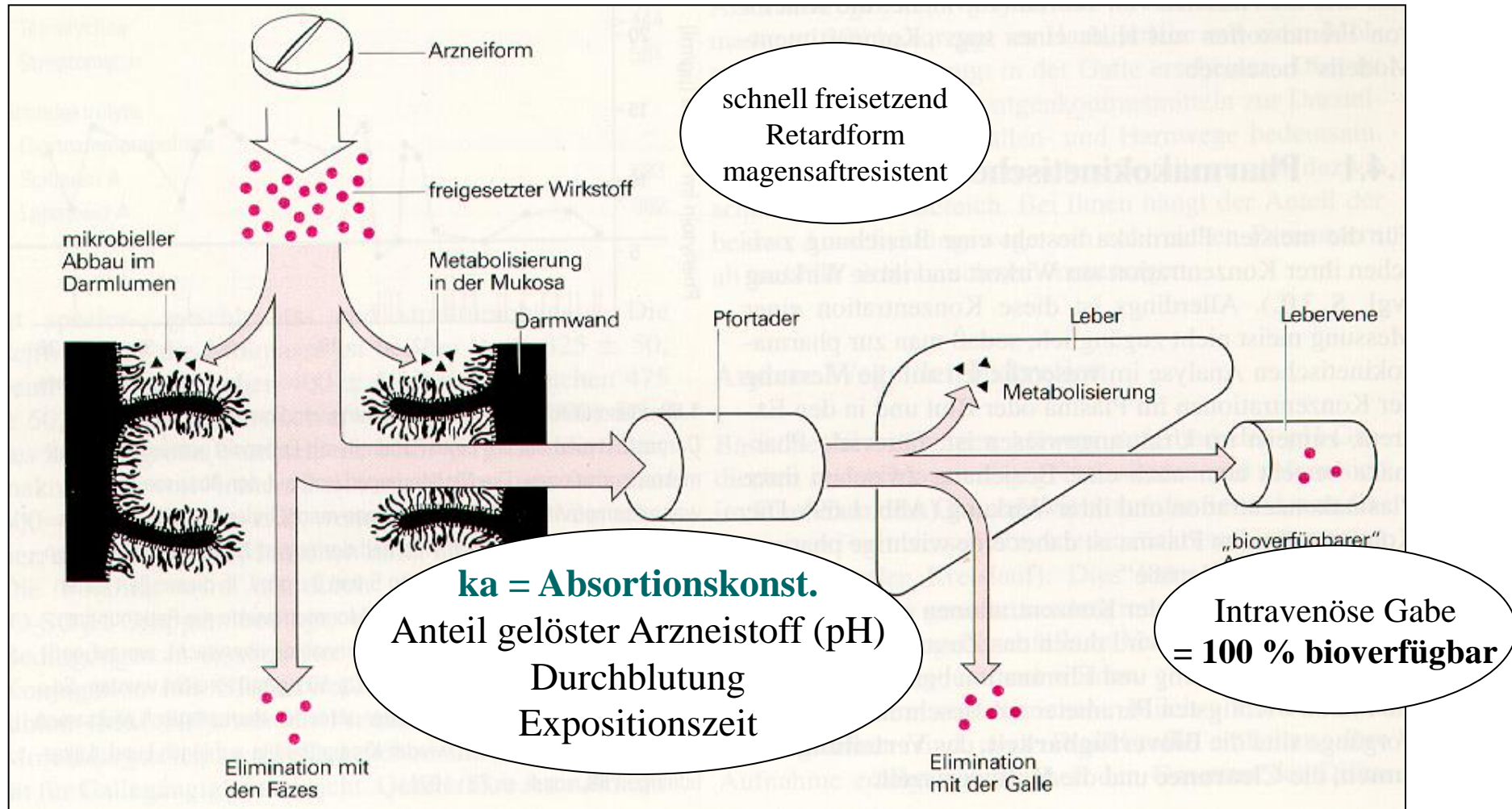
Patient, 79 Jahre, 178 cm 107 kg

Linezolid - Rifampicin

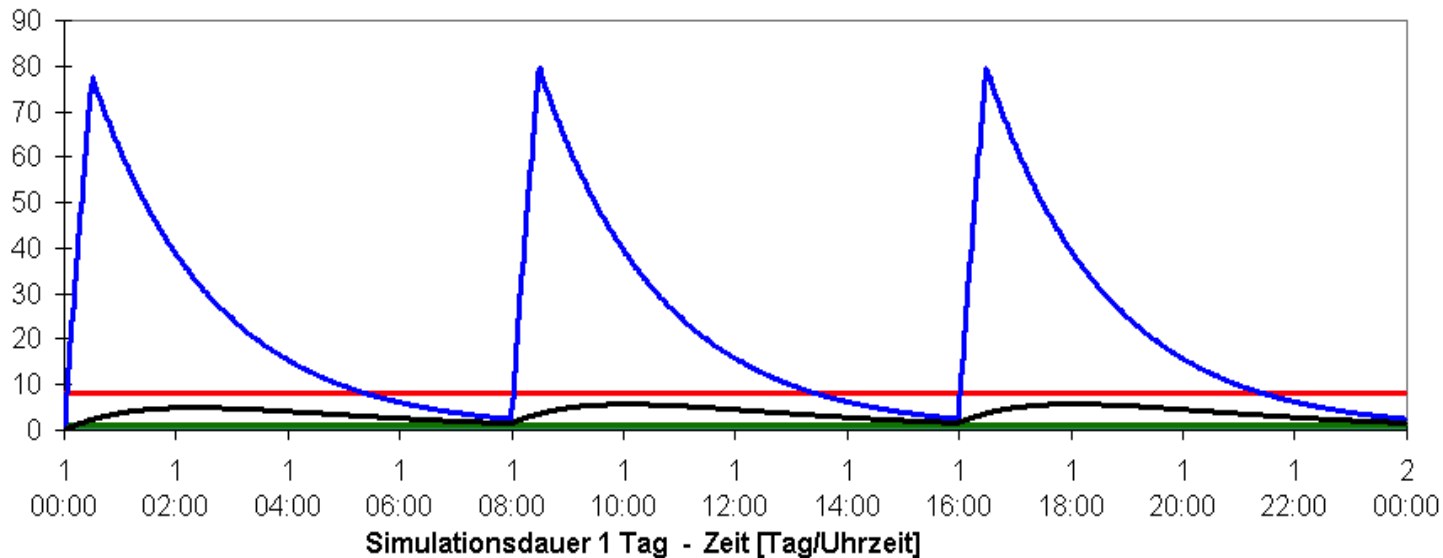


- Durch die Komedikation mit Rifampicin wird die Halbwertszeit von ca. 6 h auf 2,9 h verkürzt.
- Ziel ist mind. 85 % der Zeit > der MHK von 4 mg/l
- Bei 2 mal 600 mg werden nur ca. 25% erreicht, die meiste Zeit liegen die Serumspiegel unterhalb der MHK
- Durch Dosissteigerung auf 3 mal 600 mg wurden ca. 50% > 4 mg/l erreicht

Orale Gabe von Arzneimitteln



Beispiel Cefuroxim



i.v.

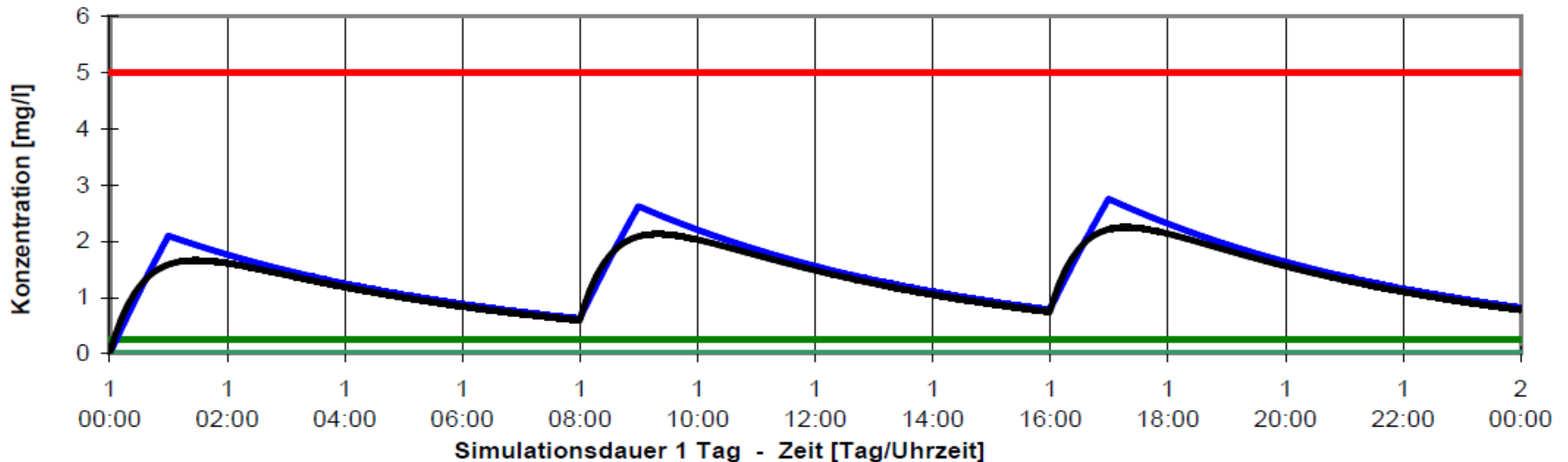
- Dosis: 3 x 1500 mg
- Indikationen:
- Atemwege, HNO, Urogenital, septische Infektionen, Knochen- + Weichteilinfektionen

oral

- Dosis: 2(-3) x 250- 500 mg
- Indikationen: Atemwege, HNO, Urogenital

Beispiel Ciprofloxacin

3 mal 400 mg i.v. versus 3 mal 500 mg oral



Oralisierung wann?

Tabelle 6. Substanzen mit guter bis sehr guter Bioverfügbarkeit

- Fluorchinolone (ohne Norfloxacin)
 - Cotrimoxazol
 - Doxycyclin
 - Metronidazol
 - Linezolid
 - Rifampicin
 - Fluconazol
-

Indikationsabhängig möglich z.B. bei CAP, Pyelonephritis, Haut- und Weichteilinfektionen, febriler Neutropenie

Zum üben-simulieren-zeigen...



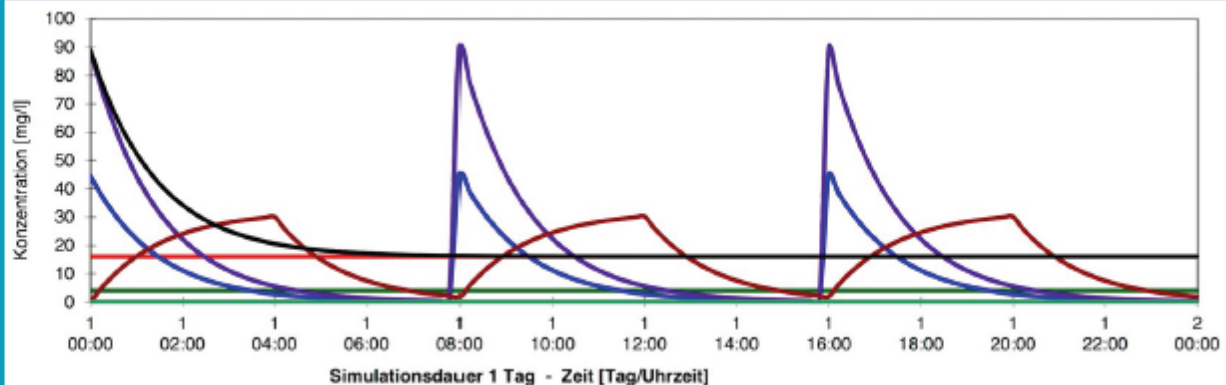
PHARKIN
Heidenheimer Pharmakinetikprogramm

Weitere Informationen : www.pharkin.de
Email: info@pharkin.de

Systemvoraussetzungen:
mind. Windows 7
Microsoft Excel
2007-2016

**Einzelplatz-
Lizenz
299€**

Einfluss der Infusionsdauer bei Meropenem.
1000 mg alle 8 h (blau),
2000 mg alle 8 h (violett),
2000 mg alle 8 h als 4 h Infusion (dunkelrot),
6000 mg über 24 h mit einer Initialdosis von 2000 mg (schwarz),
minimale-Hemmkonzentration 4 mg/l (grün),
vierfache minimale Hemmkonzentration 16 mg/l (rot)





Pharmakologie der Antiinfektiva bei Sepsis

Individuelle Dosierung und Applikation
Infektionsmanagement in der Intensivmedizin,
3. Fortbildungscurr. BDA/DGAI, 21. Januar 2018, Nürnberg

Otto Frey, Alexander Brinkmann

Klinikum Heidenheim, Apotheke und Klinik für **Anästhesie,**
operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie

Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections

A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients

Table 7. Independent Risk Factors for Hospital Mortality*

Risk Factor	AOR†	95% CI	p Value
Inadequate antimicrobial therapy	4.26	3.35–5.44	< 0.001
Acquired organ system derangements (one-organ increments)	3.25	2.98–3.54	< 0.001
Use of vasopressors	2.20	1.81–2.66	< 0.001
Underlying malignancy	1.81	1.44–2.27	0.009
APACHE II score (one-point increments)	1.05	1.04–1.07	< 0.001
Increasing age (1-yr increments)	1.02	1.01–1.03	< 0.001
Surgical patient	0.40	0.33–0.49	< 0.001
Intercept	0.0013	0.0008–0.0021	

*

Includes logistic regression model, where hospital mortality is the dependent outcome variable and the study population was the entire patient cohort (n = 2,000).

†

AOR = adjusted odds ratio.

Adäquate Antibiotikatherapie?

Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock

Critical Care Medicine® 

2017

Society of
Critical Care Medicine
The Intensive Care Professionals

Right Dose, Right Now: Customized Drug Dosing in the Critically Ill


Roberts, Jason A. PhD, FSHP; Kumar, Anand MD, FCCM; Lipman, Jeffrey MD, FCICM

- **Pharmakokinetik/Pharmakodynamik**
- **Individuelle Applikation** (β -Lactame, Vancomycin, Linezolid)
 - prolongiert, kontinuierlich
- **Individuelle Dosierung**
 - Dosierungs-Nomogramme
 - Dosierungssoftware
 - Therapeutisches-Drug-Monitoring (TDM)

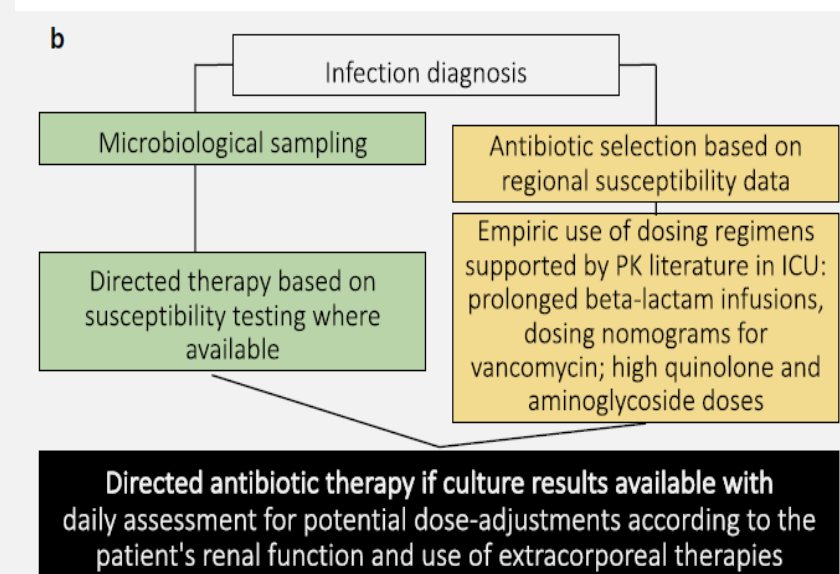
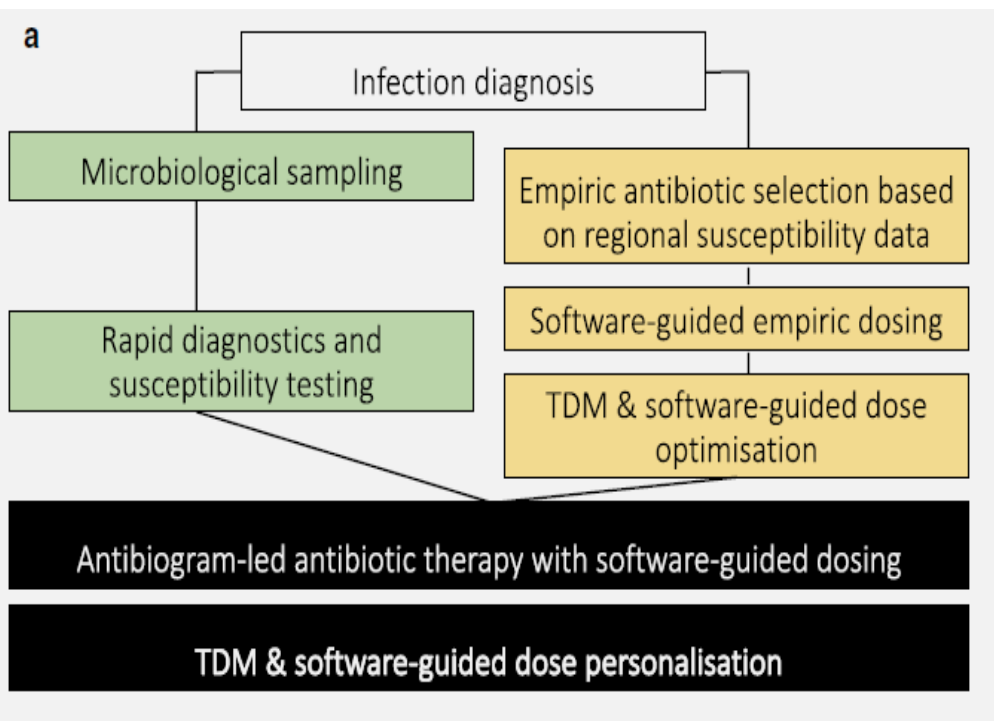
EDITORIAL



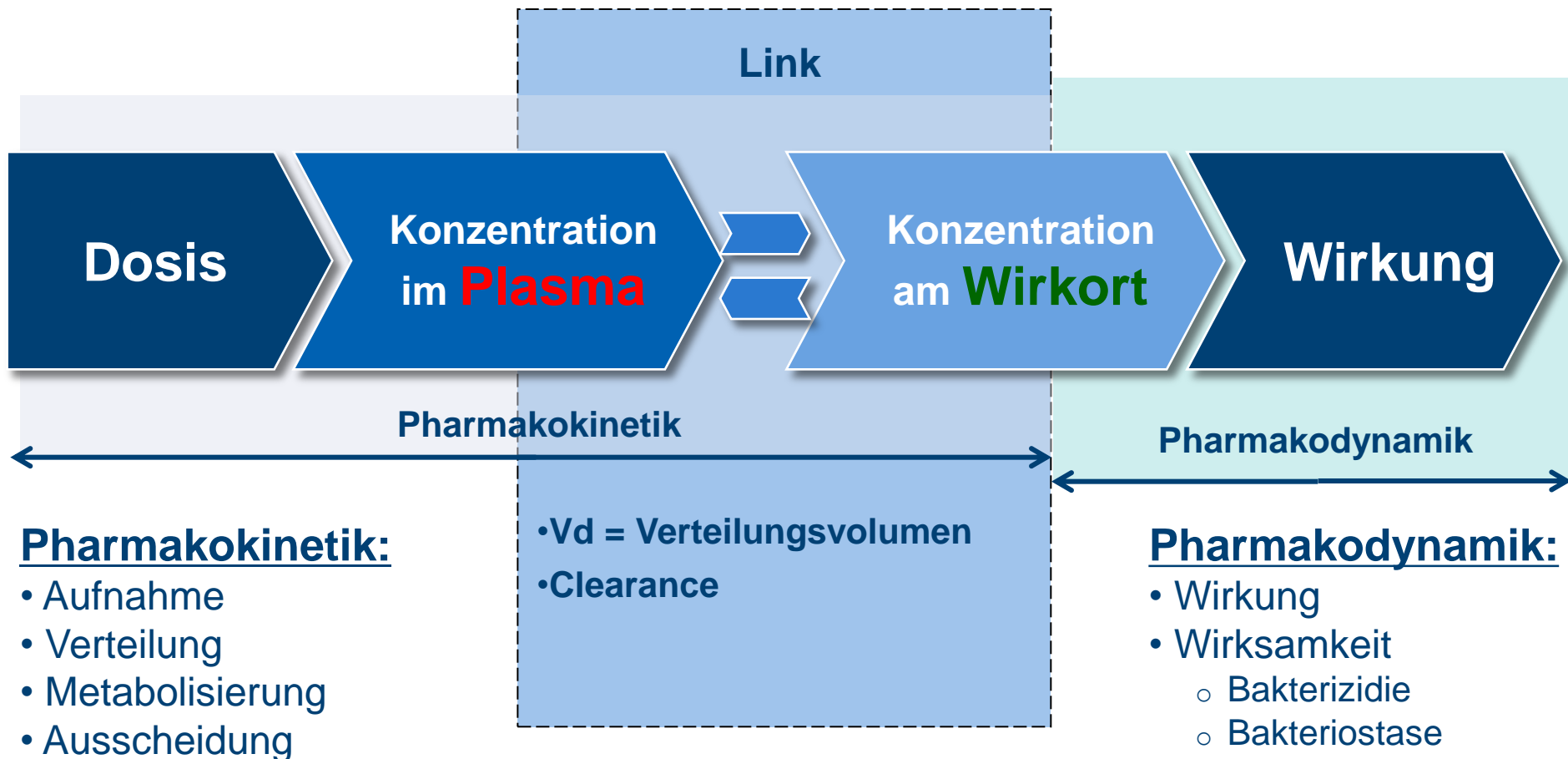
Personalized antibiotic dosing for the critically ill

Jason A. Roberts^{1,2,3,4*} , Claire Roger⁵ and Jan J. De Waele⁶

© 2019 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature



Beziehung zwischen **Pharmakokinetik** und **Pharmakodynamik** (PK/PD)



Substanzspezifische Kinetik und Dynamik

D. C. Richter¹ · A. Heininger² · T. Brenner¹ · M. Hochreiter¹ · M. Bernhard³ · J. Briegel⁴ · S. Dubler¹ · B. Grabein⁵ · A. Hecker⁶ · W. A. Krüger⁷ · K. Mayer⁸ · M. W. Pletz⁹ · D. Störzinger⁸ · N. Pinder⁸ · T. Hoppe-Tichy² · S. Weiterer¹ · S. Zimmermann² · A. Brinkmann¹⁰ · M. A. Weigand¹ · Christoph Lichtenstern¹

¹ Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland



- **Adäquate Antibiotikatherapie**
 - Frühzeitiger Beginn, adäquate Diagnostik
 - Hohe Variabilität der substanzspezifischen Pharmakokinetik
 - Gefahr der Unter- und Überdosierung
 - Individuelle Dosierung und TDM
 - Prolongierte Infusion von β -Lactam-Antibiotika nach initialem Bolus

**Diagnostik und kalkulierte
Antibiotikatherapie**

Messen ist toll!

aber nur sinnvoll, bei...

**klaren Dosis-Wirkungs-
/Nebenwirkungs-Beziehungen**

**hoher
pharmakokinetischer
Variabilität**

**Verdacht auf
pharmakokinetische
Interaktionen**

**kompromittierter/
gesteigerter
Organfunktion**

30-jähriger Patient

TDM-Befund-Piperacillin

24.10.2016 06:00

Routine/Kontrolle

R

Piperacillin/Tazobactam ® (Piperacillin)

Pi

Piperacillin

Pi

Dauerinfusion über 24 h

D

4000 mg/ 50 ml

6,3 ml/h

Gemessener Piperacillin-Serumspiegel: 67 mg/l [angestrebt >32(64) mg/l]



Der Serumspiegel befindet sich oberhalb der MHK für sensible und intermediär getestete Keime. Bei gutem Ansprechen weiter mit der aktuellen Dosierung und erneute Kontrolle am Mittwoch.

24.10.2016

Anka Röhr

Apothekerin

30-jähriger Patient

TDM-Befund-Ciprofloxacin

24.10.2016 06:00

Ciprofloxacin ® (Ciprofloxacin) Ci

Ciprofloxacin Ci

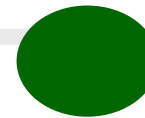
Injektion In

400 mg

einmalig gestern 20.00 Uhr

23.10.2016 20:00

Gemessener Ciprofloxacin-Serumspiegel: 0,9 mg/l [angestrebt $>(0,5)1(-2)$ mg/l]



Der Serumspiegel befindet sich im angestrebten Bereich für einen Wert vor Gabe. Weiter mit 400 mg alle (8-)12 Stunden.

Kontrolle eines Talwerts vor Gabe am Mittwoch.

24.10.2016

Anka Röhr

Apothekerin

30-jähriger Patient

TDM-Befund-Voriconazol

24.10.2016 06:00

Routine/Kontrolle

R

VFEND ® (Voriconazol)

V

Voriconazol

V

Injektion

In

600 mg gestern und heute nach Blutabnahme

Initialgaben gestern und heute morgen

23.10.2016 20:00

Gemessener Voriconazol- Serumspiegel: 2,4 mg/l [angestrebt >1-5,5 mg/l]

Der Serumspiegel befindet sich nach der ersten Gabe bereits im angestrebten Bereich. Weiter mit 300 mg alle 12 Stunden und erneute Kontrolle am Mittwoch vor Gabe.

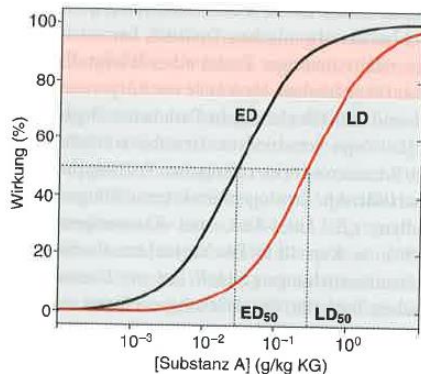
24.10.2016

Anka Röhr

Apothekerin

Ziele der Dosisanpassung bei der Therapie mit Antiinfektiva

Resistenzentwicklung ↓

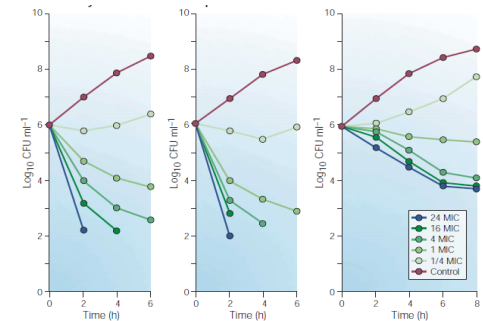


↓ Toxizität und Sicherheit ↑

Effektivität ↑



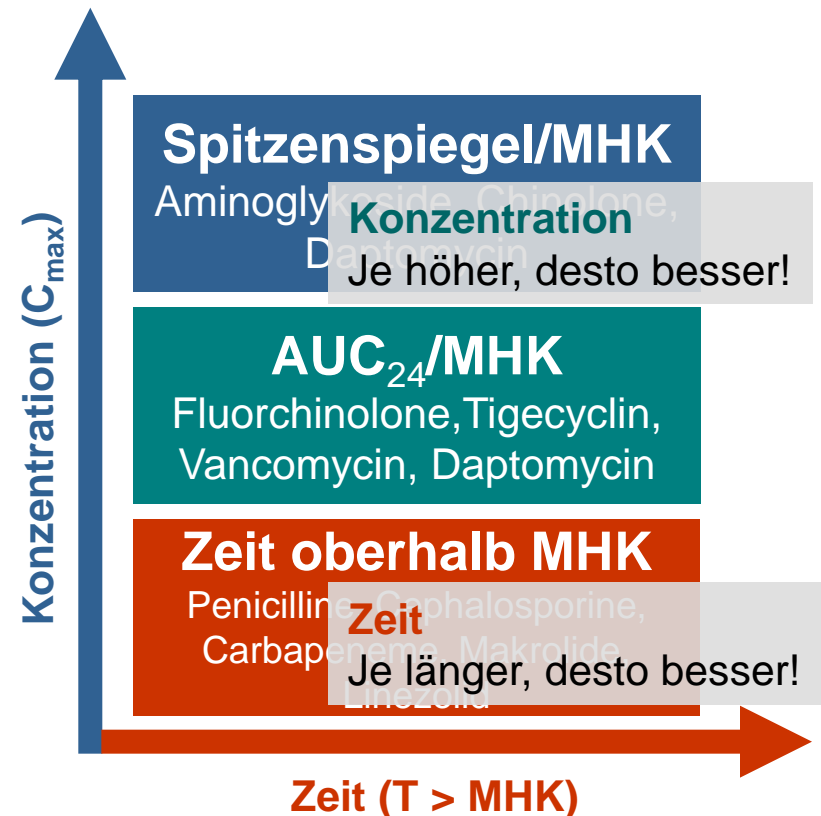
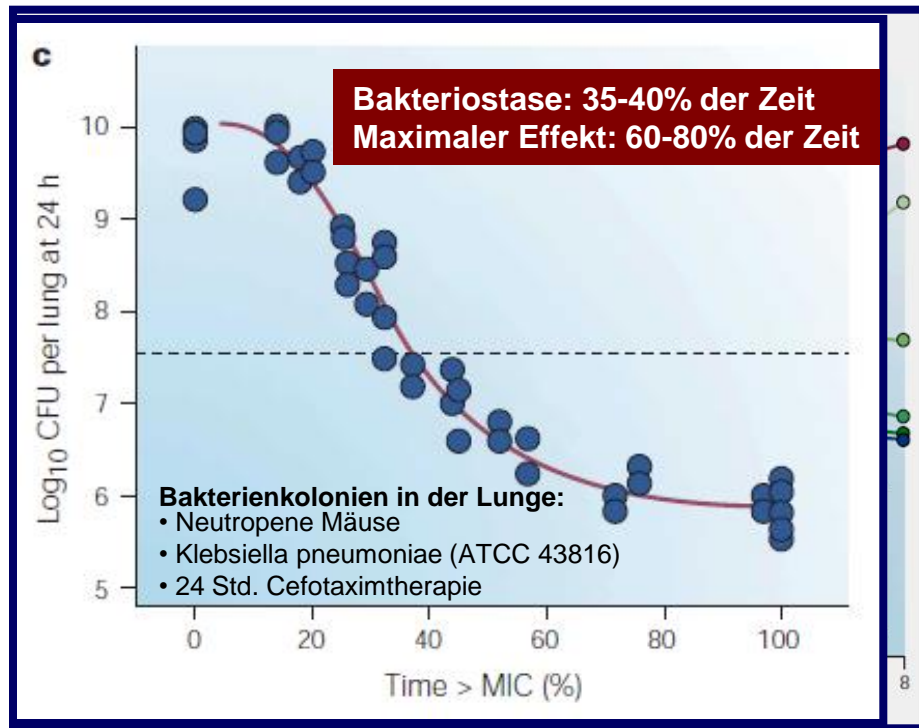
finanzielle Ressourcen ↓



Adäquate Antibiotikatherapie

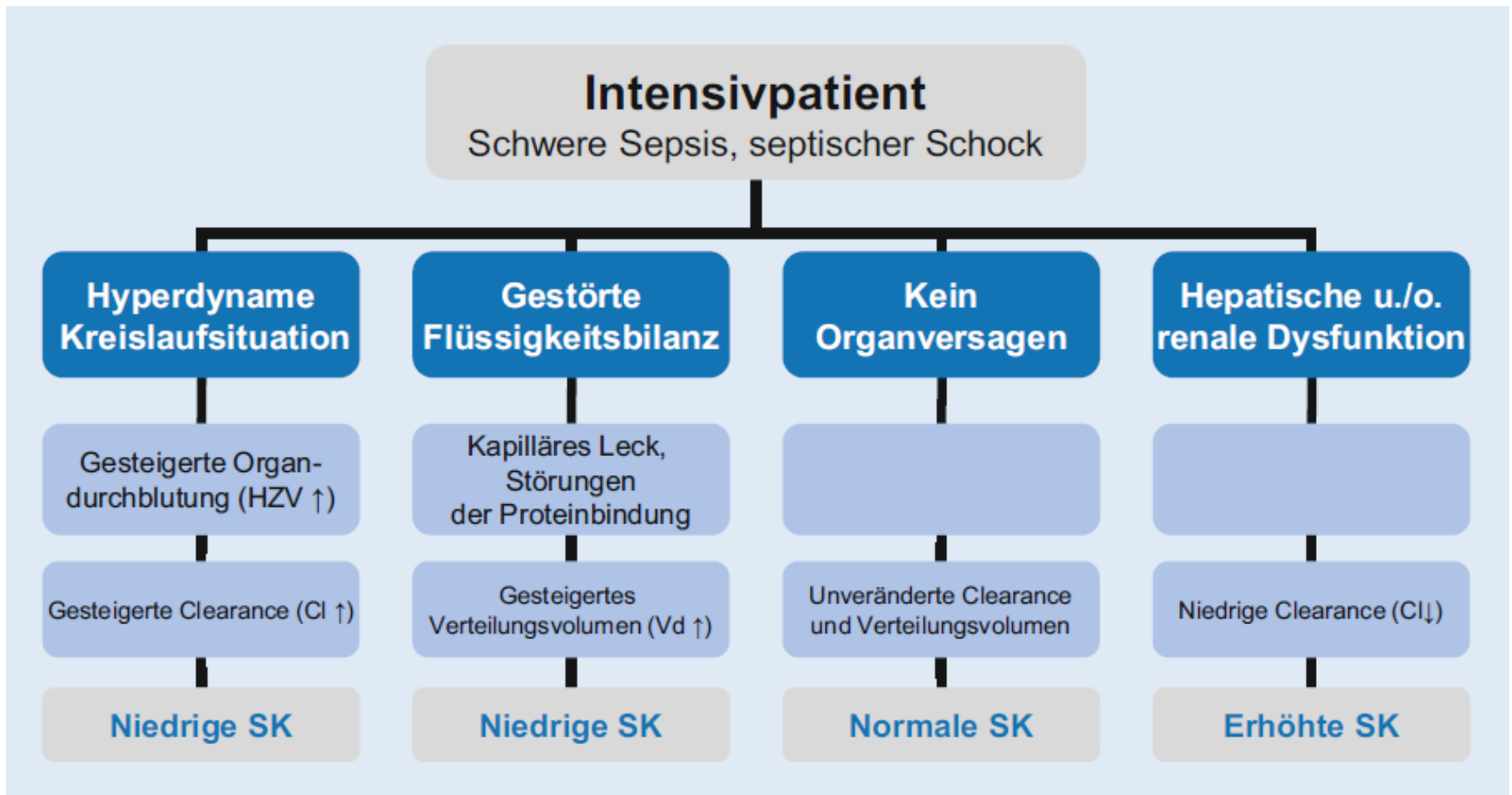
Abtötungskinetik

C_{max} AUC/MHK Zeit > MHK
(4-6-fach)



Adäquate Antibiotikatherapie

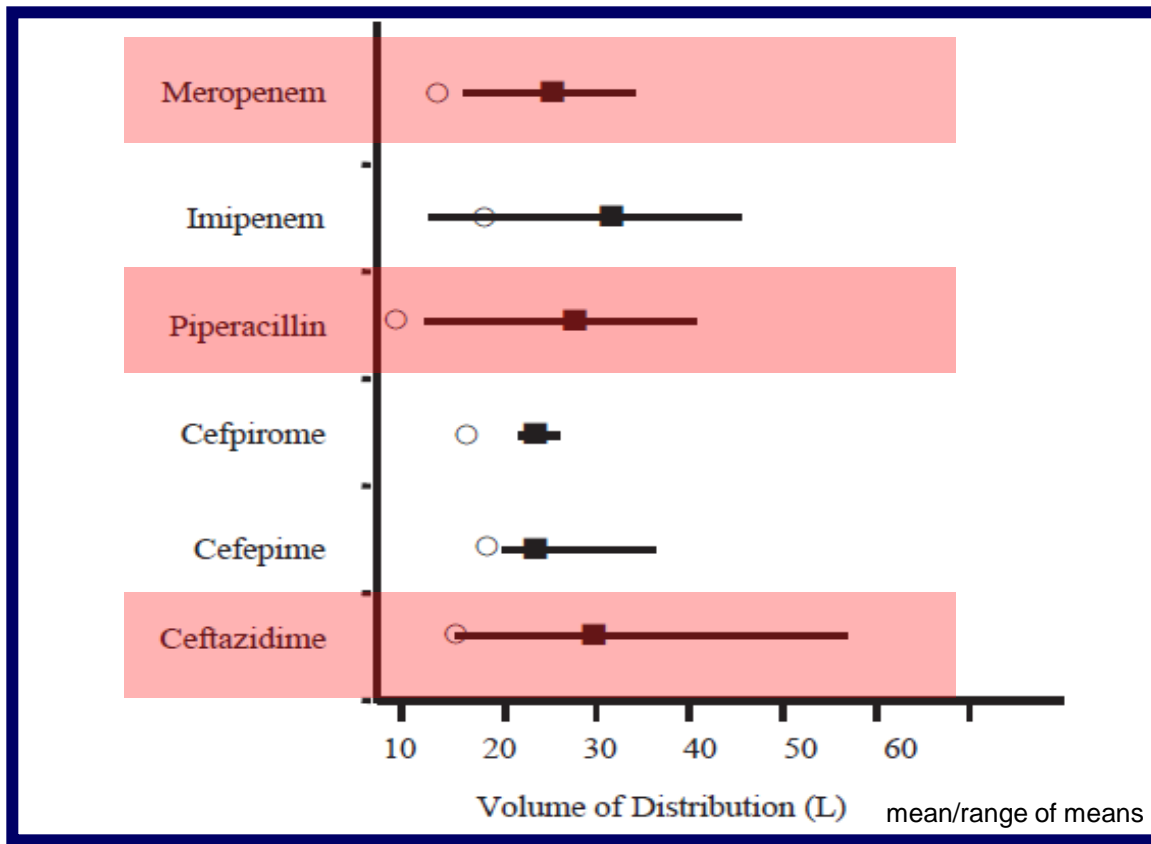
Sepsis verändert die Pharmakokinetik



SK = Serumkonzentration

β -Laktam-AB bei Intensivpatienten

Verteilungsvolumen



Interindividuelle Pharmakokinetik

Sepsis, septischer Schock

PK/PDZiel: $> 32 \leq 64$ mg/l		M.J. 52J männlich Polytrauma/Pneumonie		G.M. 55J männlich Peritonitis	
Tag 1/2		Kreatinin		2,78 mg/dl	
Piperacillin/ 24h (Cpss)		16.000 mg		12.000 mg	
		31mg/l		186 mg/l	

Cpss. = Plasma- oder Serumkonzentration im Fließgleichgewicht [mg/l]

Interindividuelle Pharmakokinetik

Sepsis, septischer Schock

Ziel: $> 32 \leq 64$ mg/l

M.J. 52J männlich
Polytrauma/Pneumonie

G.M. 55J männlich
Peritonitis

Tag 1/2

Kreatinin 2,78 mg/dl

2,78 mg/dl

Piperacillin/ 24h (Cpss)

16.000 mg

31mg/l

12.000 mg

186 mg/l

Tag 3

Kreatinin 2,86 mg/dl

2,88 mg/dl

Piperacillin/ 24h (Cpss)

20.000 mg

43 mg/l

4.000 mg

87 mg/l

Interindividuelle Pharmakokinetik

Sepsis, septischer Schock

Ziel: $> 32 \leq 64$ mg/l

M.J. 52J männlich
Polytrauma/Pneumonie

G.M. 55J männlich
Peritonitis

Tag 2

Kreatinin 2,78 mg/dl

2,78 mg/dl

Piperacillin/ 24h (Cpss)

16.000 mg

31mg/l

12.000 mg

186 mg/l

Tag 3

Kreatinin 2,86 mg/dl

2,88 mg/dl

Piperacillin/ 24h (Cpss)

20.000 mg

43 mg/l

4.000 mg

87 mg/l

Kreatinin-Clearance 38,6 ml/min

33,6 ml/min

Größe

Gewicht

195 cm

138 kg

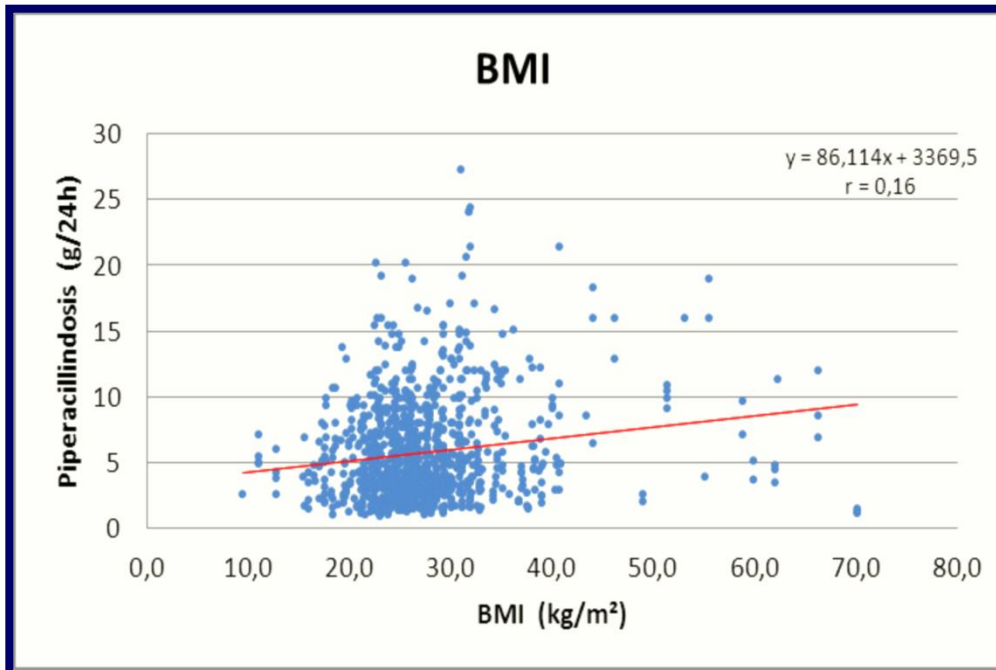
185 cm

55 kg

Dosis von Piperacillin, ein Frage von Größe und Gewicht

- **Keine Korrelation** zwischen erforderlicher Piperacillindosis/BMI

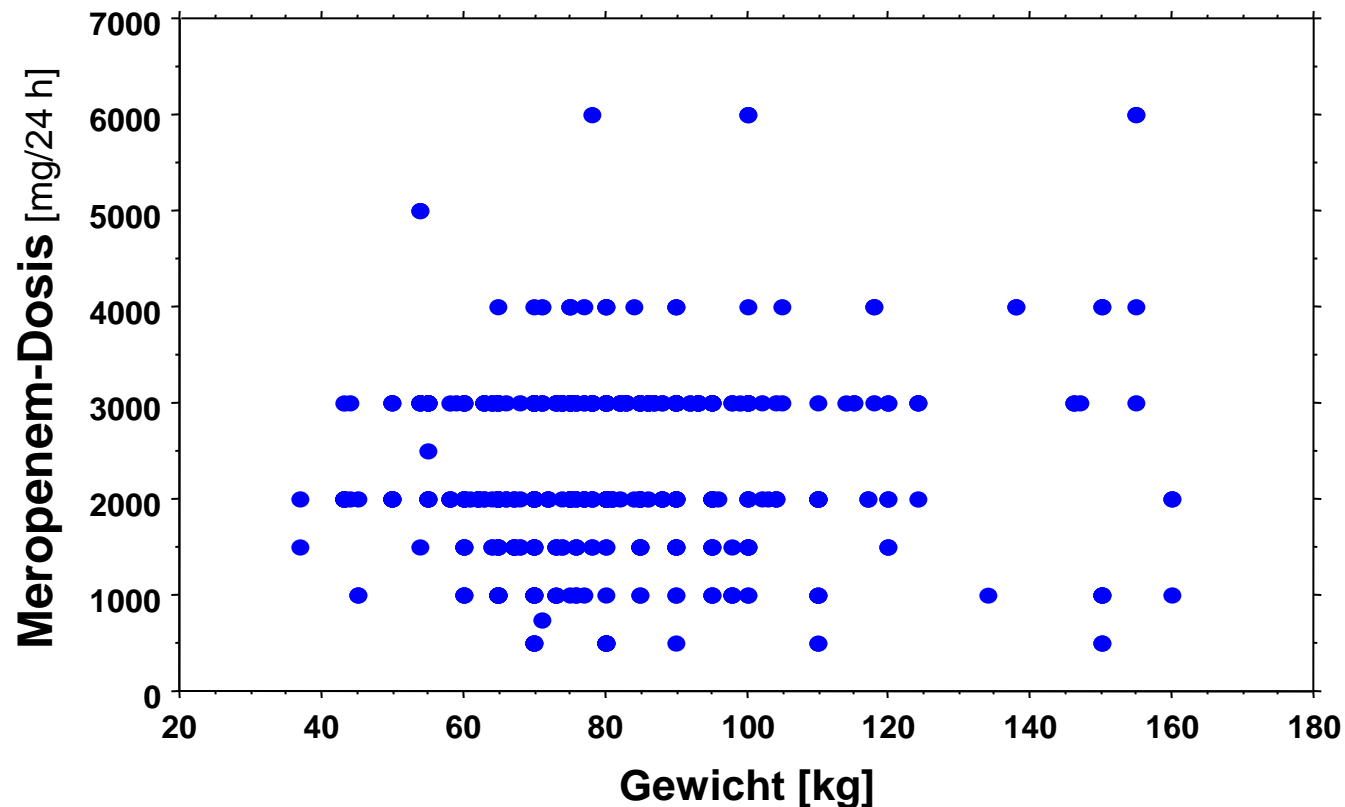
Ende 2008 bis Ende 2012; 550 Patienten mit Sepsis; 1046 Cpss unter kontinuierlicher Applikation von Piperacillin



Meropenem-Dosis, ein Frage von Größe und Gewicht?

- **Keine Korrelation** zwischen erforderlicher Meropenemdosis/Gewicht

Ende 2008 bis Ende 2012; 238 Patienten mit Sepsis; 557 Cpss unter kontinuierlicher Applikation von Meropenem



What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients?

Abdulaziz S. Alobaid¹, Alexander Brinkmann², Otto R. Frey², Anka C. Roehr², Sonia Luque^{3,4}, Santiago Grau^{3,4}, Gloria Wong¹, Mohd-Hafiz Abdul-Aziz¹, Michael S. Roberts⁵, Jeffrey Lipman^{1,6,7} and Jason A. Roberts^{1,6,8*}

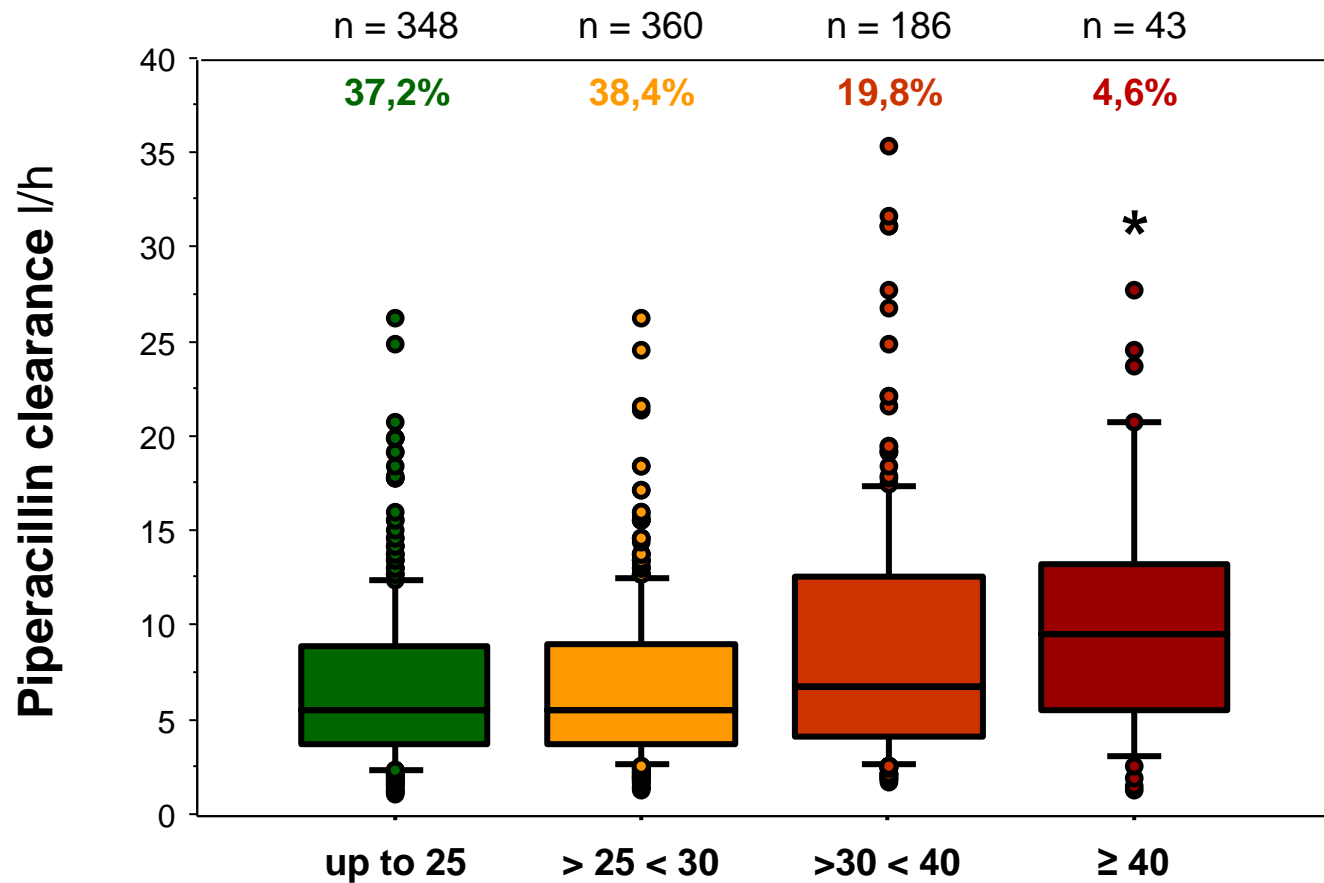
Table 4. Piperacillin and meropenem achievement of PK/PD targets

PK/PD index	All patients	Obese	Non-obese	<i>P</i>	CI)	
Piperacillin					meropenem	<i>P</i>
$fT_{>MIC}$, <i>n</i> (%)	727 (79.1)	178 (76.3)	540 (80.2)	0.097	7.80 (3.72–16.38)	<0.001
$fT_{>4\times MIC}$, <i>n</i> (%)	259 (28.2)	51 (20.7)	208 (30.9)	0.002	0.86 (0.72–1.03)	0.091
Meropenem					3.40 (0.86–13.51)	0.082
$fT_{>MIC}$, <i>n</i> (%)	404 (84.0)	115 (85.8)	289 (83.3)	0.298	21.74 (6.02–76.92)	<0.001
$fT_{>4\times MIC}$, <i>n</i> (%)	279 (61.7)	80 (59.7)	217 (62.5)	0.566	1.00	
					1.04 (1.01–1.06)	0.002
					1.14 (0.59–2.22)	0.700
					1.29 (0.62–2.66)	0.496
					$\chi^2 = 2.428$, <i>df</i> = 8	0.965

The *P* value tested the significance of difference between the obese and non-obese patients.

Piperacillin – clearance

Body mass index (BMI)



937 measurements, 486 patients

* $p < 0.0001$

52-jähriger Patient

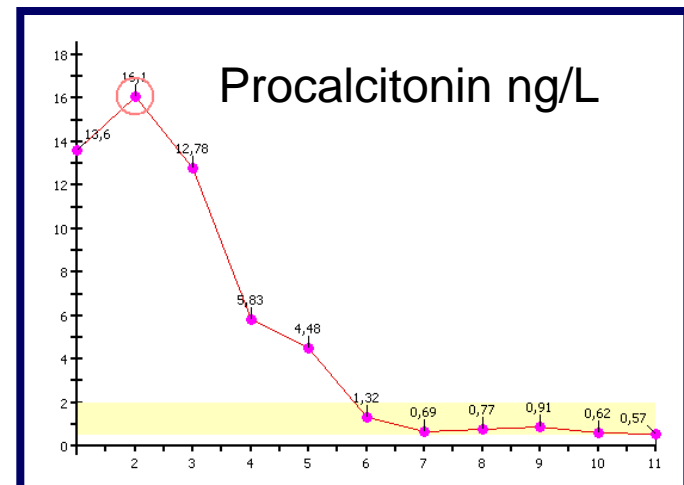
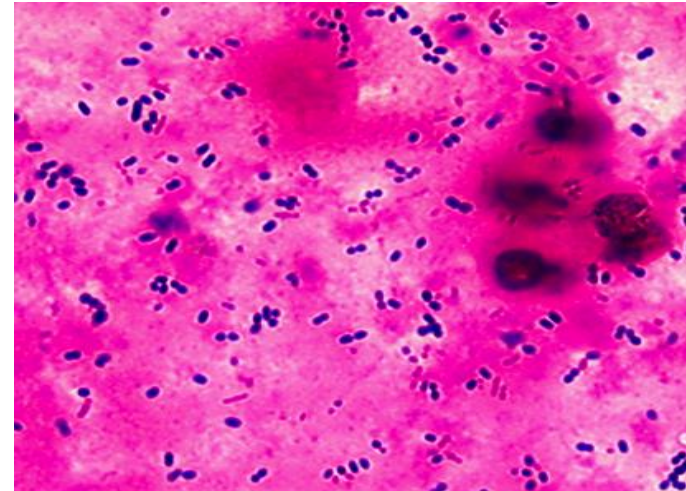
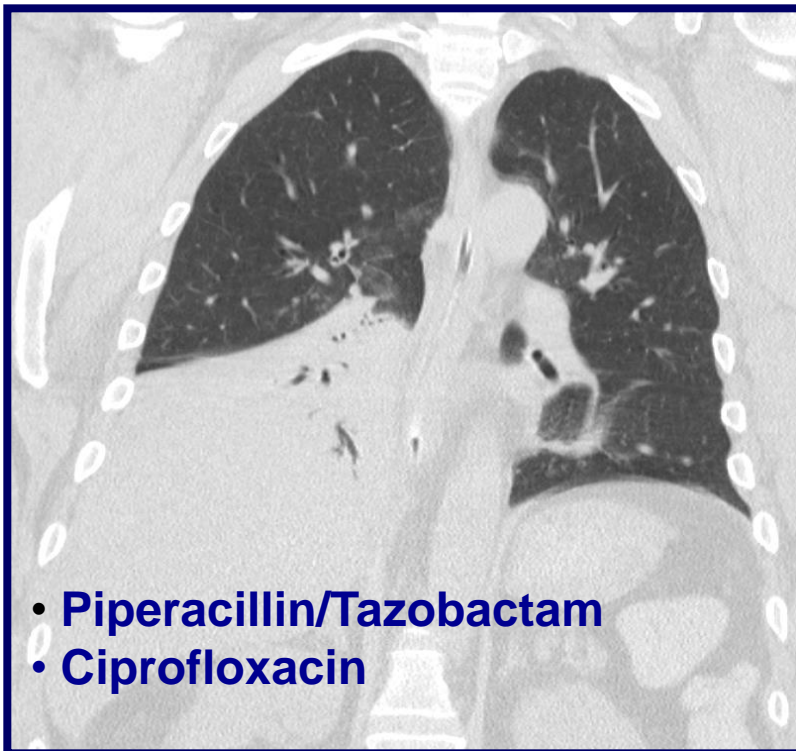
Milz- und Leberruptur, Lungenkontusion

Unterlappenpneumonie re.

Septischer Schock

Beginnende Niereninsuffizienz

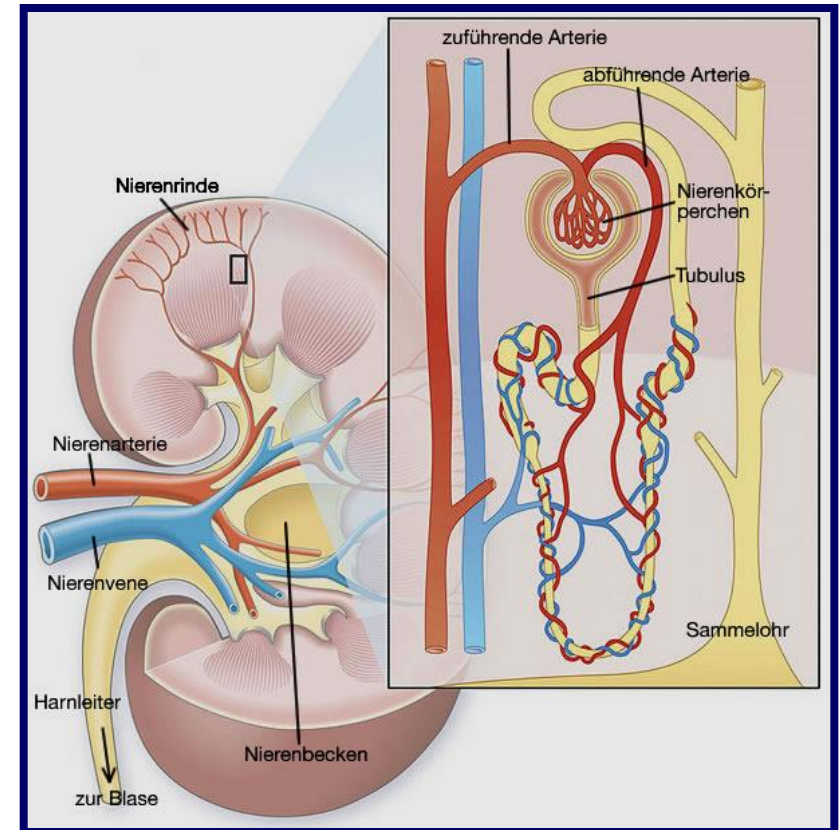
• GFR 20-50 mL/Std.



52-jähriger Patient (Piperacillin)

Extrarenale Elimination/Metabolismus

- **7. Behandlungstag:**
 - Piperacillinkonzentration im Urin 1150 mg/Liter
 - Urinmenge 5750 mL
 - Ausscheidung über die Niere ca. 6613 mg/Tag
- **Piperacillindosis über 5 Tage 20000 mg/Tag**
- Nur **etwa 33%** werden unverändert über den Urin ausgeschieden
- **Extrarenale Metabolisierung und/oder Ausscheidung**

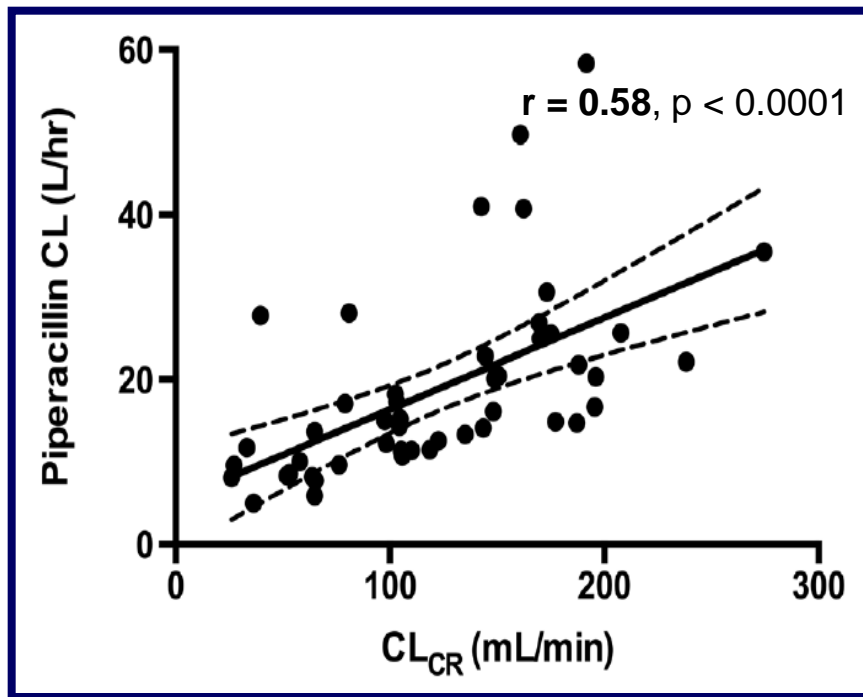


Normal werden 60-75% der applizierten Dosis unverändert über den Urin eliminiert

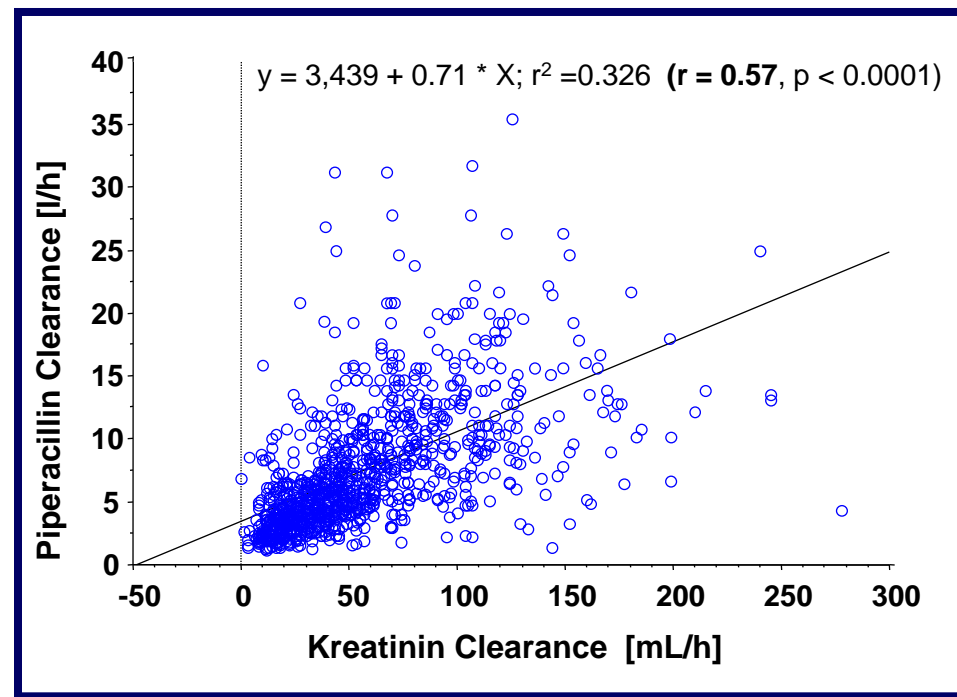
Piperacillin-Clearance

Kreatinin-Clearance, Korrelation

Piperacillin-Clearance
Brisbane, n = 48 Patienten

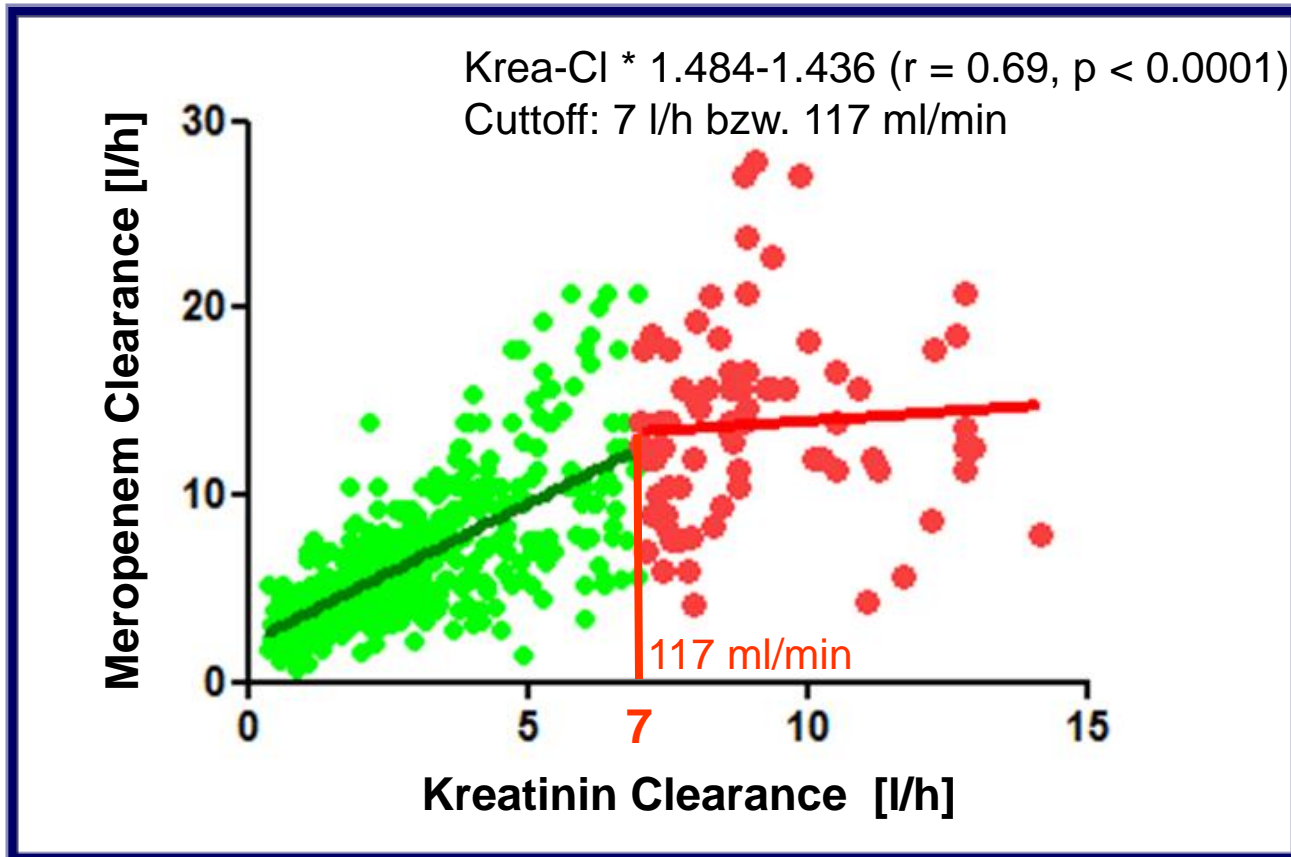


Heidenheim, n = 550 Patienten



Meropenem-Clearance

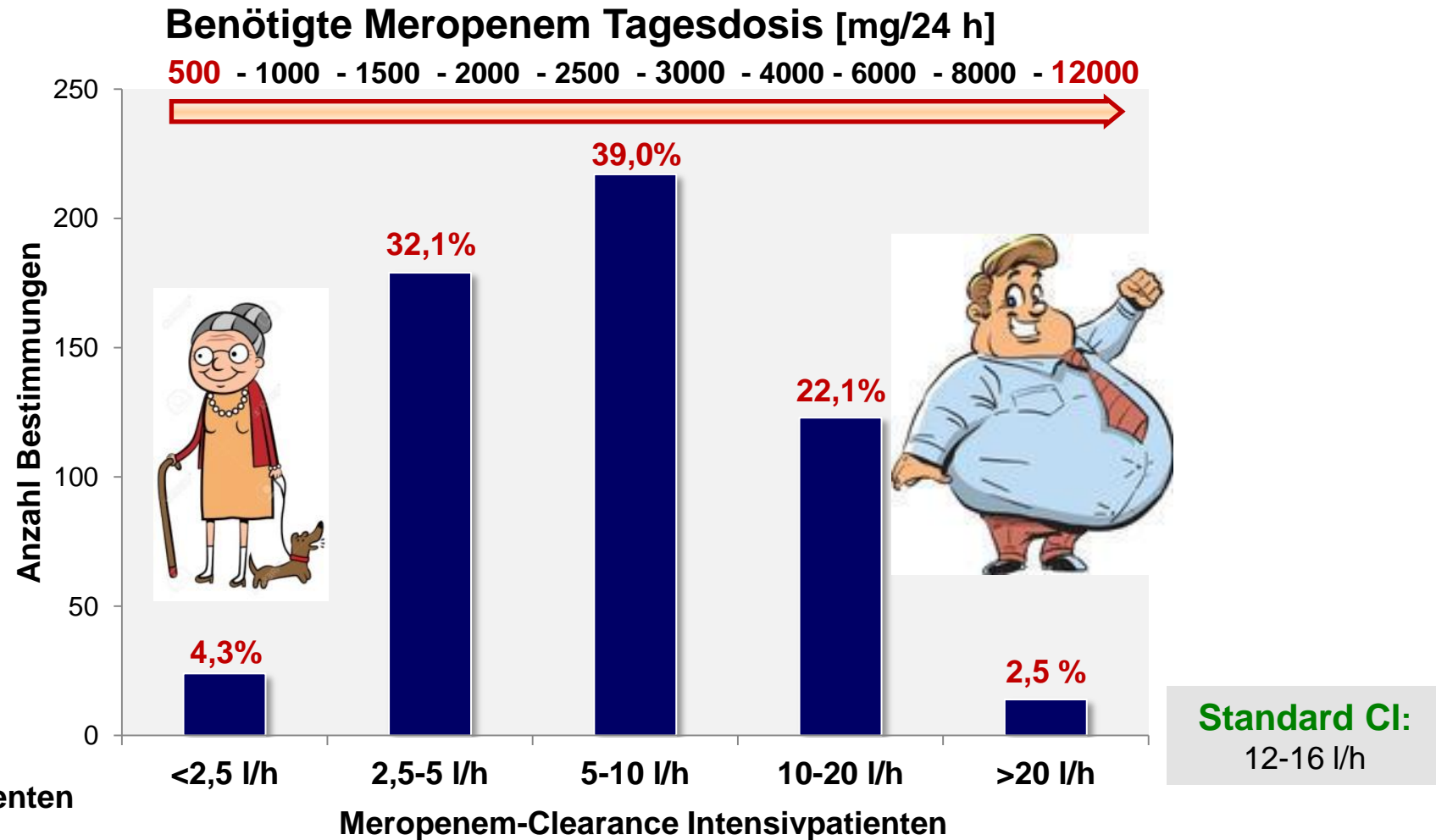
Kreatinin-Clearance, cutoff



**Meropenem-
Clearance**
Normalwert:
14-18 l/Std.

Meropenem-Dosierung im Alltag

One size does not fit all?

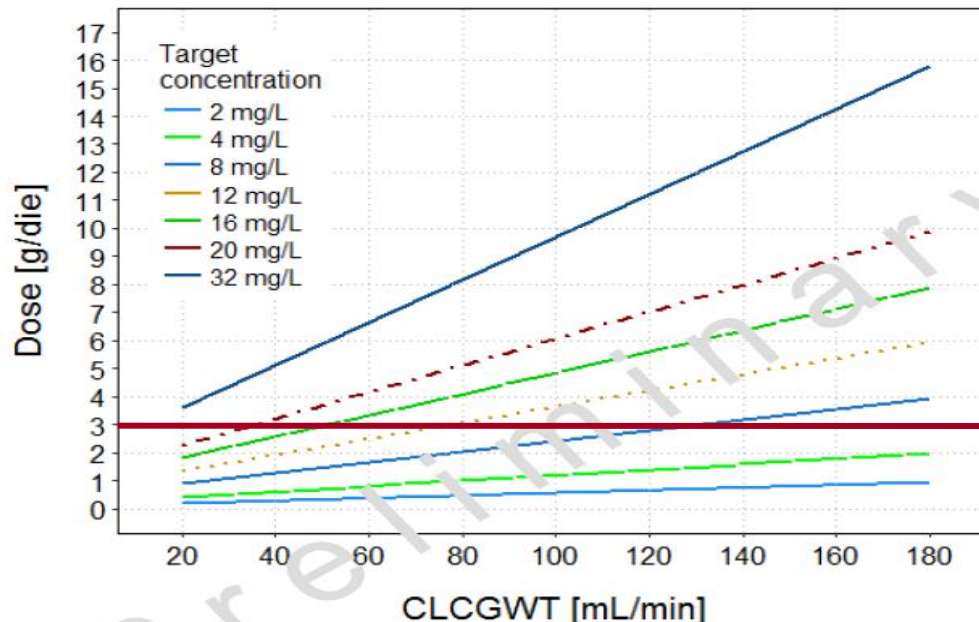


238 Patienten
mit 557
Bestimmungen

Dose-nomogram (ICU patients) Continuous application of Meropenem

Nomogram

- Dose necessary to achieve the target concentration in 90% of the patients



➤ Targets covering

- 1x MIC
- 4x MIC
- EUCAST BP S/I: 2 mg/L
- EUCAST BP I/R: 8 mg/L
- arbitrary: 12 mg/L, 20 mg/L as toxicity threshold (HDH)

February 28, 2014

MAJOR ARTICLE

Intensive
tam
ly Ill

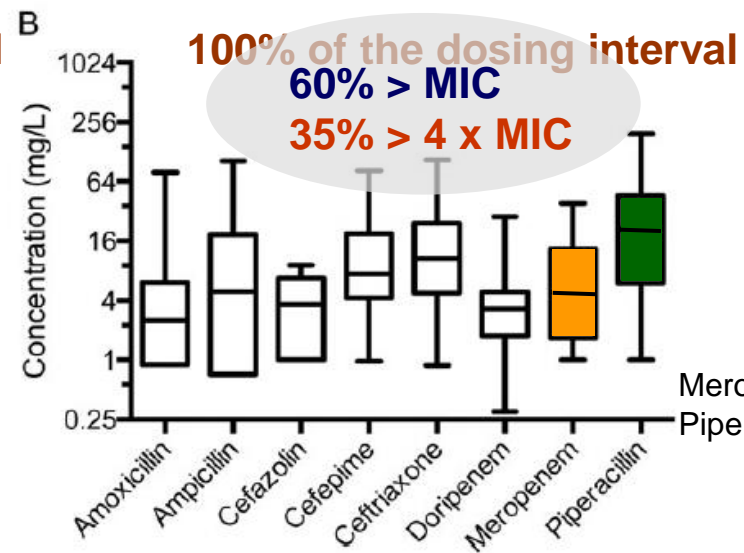
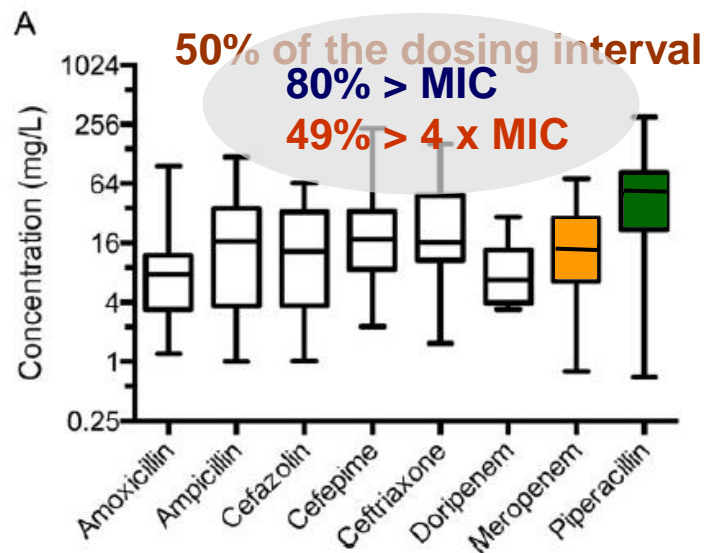
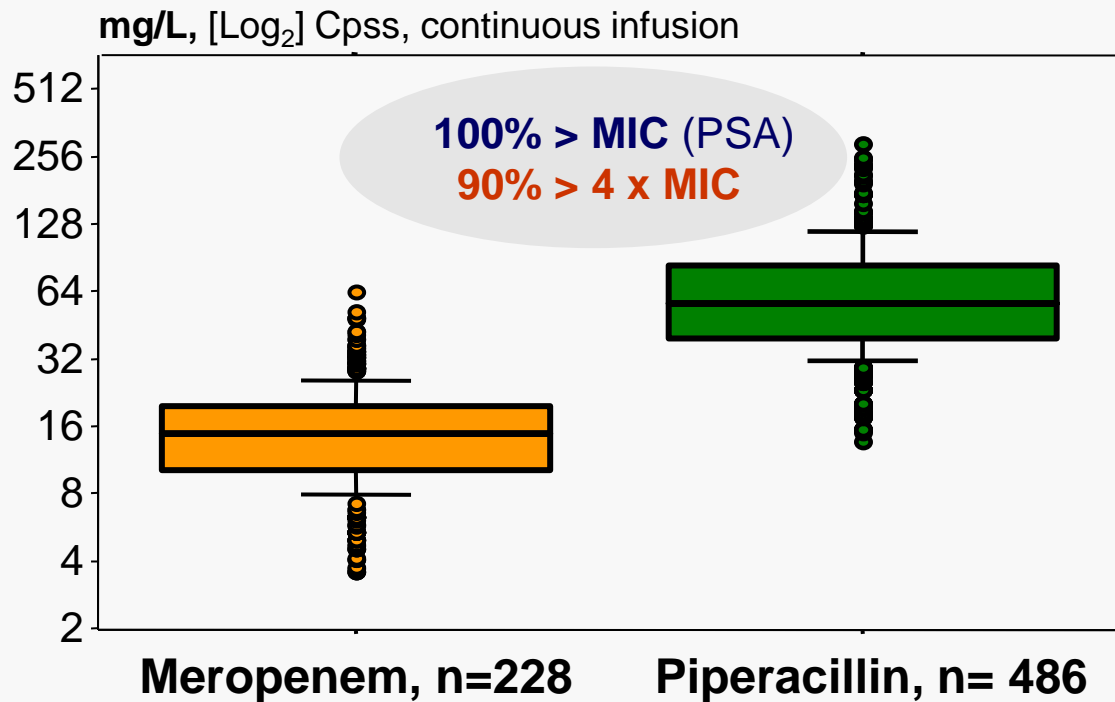
361 Patients

68 ICUs, 10 countries

67% Bolus-application

33% Prolonged infusion
(> 2 Std)

George Dimopoulos,⁸
Rello,¹³



Meropenem n=89

Piperacillin n=109

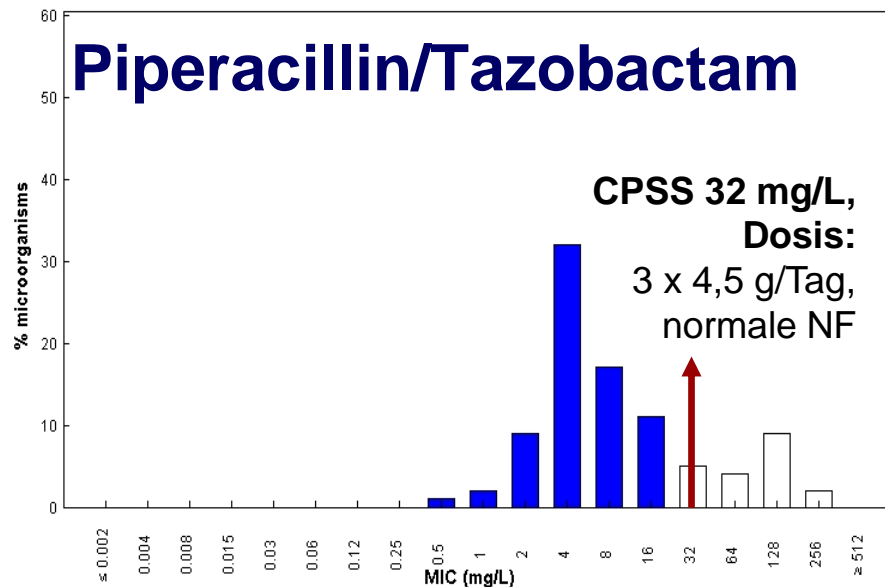
Pip./Tazo., Meropenem, MIK-Verteilung (Eucast 01/2019)

PSA [$f_T > \text{MIK}, (100\%)$]
PSA [$f_T > \text{MIK}, (100\%)$]



Piperacillin-tazobactam / *Pseudomonas aeruginosa*
International MIC Distribution - Reference Database 2019-01-06

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

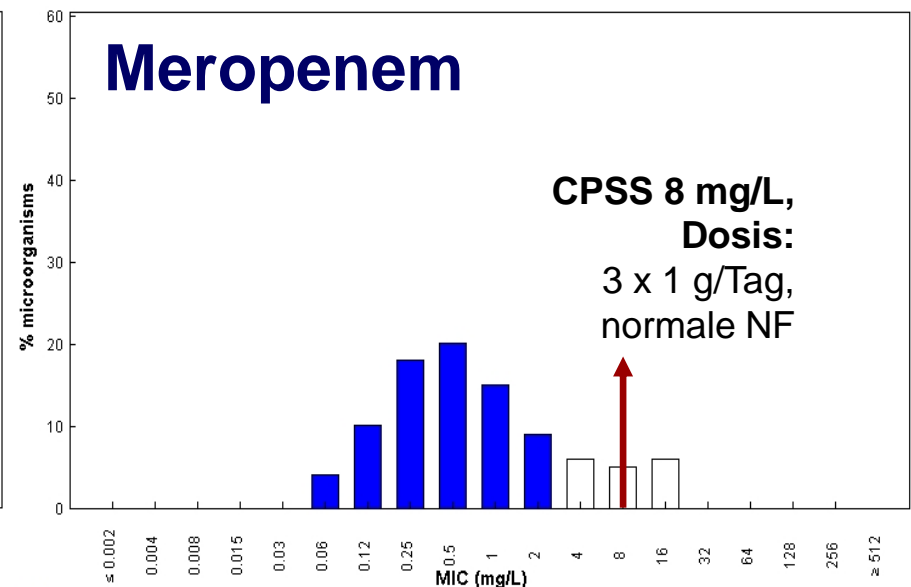


MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 16 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 16 mg/L

31866 observations (71 data sources)

Meropenem / *Pseudomonas aeruginosa*
International MIC Distribution - Reference Database 2019-01-06

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



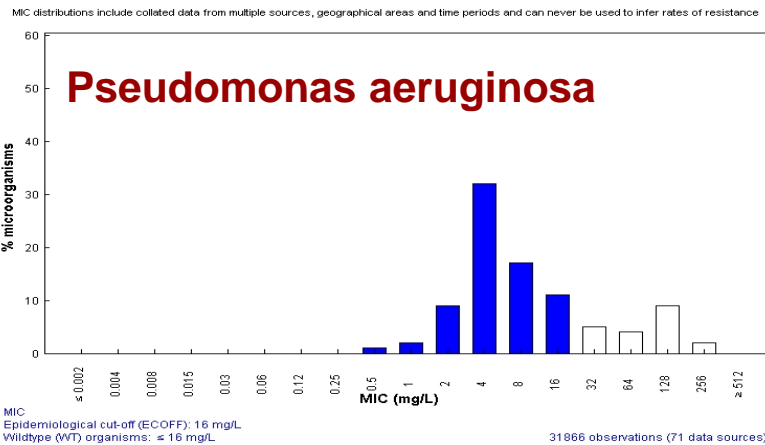
MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 2 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 2 mg/L

57612 observations (74 data sources)

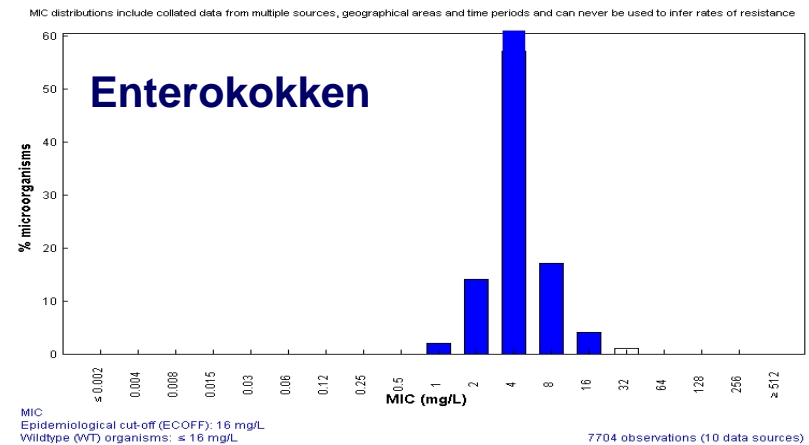
CPSS plasma concentration steady state

Piperacillin/Tazobactam, Gram +/- MIK-Verteilung (Eucast 07/2018)

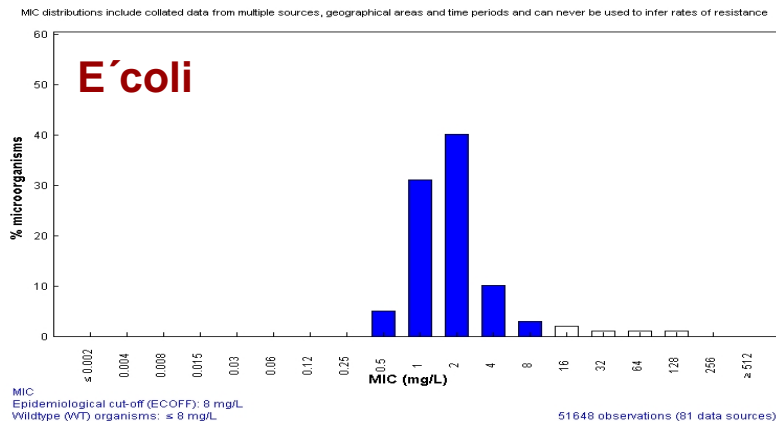
Piperacillin-tazobactam / *Pseudomonas aeruginosa*
International MIC Distribution - Reference Database 2018-07-25



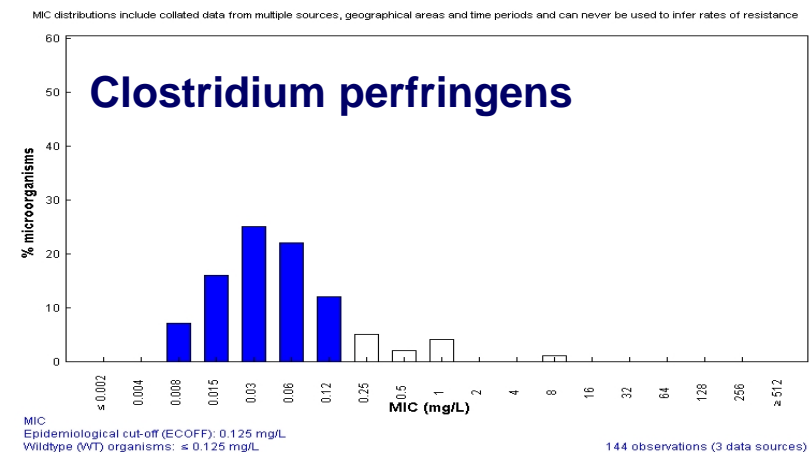
Piperacillin-tazobactam / *Enterococcus faecalis*
International MIC Distribution - Reference Database 2018-07-25



Piperacillin-tazobactam / *Escherichia coli*
International MIC Distribution - Reference Database 2018-07-25



Piperacillin-tazobactam / *Clostridium perfringens*
International MIC Distribution - Reference Database 2018-07-25



Erhöhte β -Lactamspiegel

Ein Problem, **kein** Problem

- **Bessere Wirksamkeit?**

- Keine Daten in der Literatur
- $> \text{MHK} \leq 4\text{-}6$ fache der MHK
- MHK (Minimale Hemmkonzentration) versus MPK (Mutanten-Präventions-Konzentration)

- **Toxizität?**

- Neurotoxizität
- Nephrotoxizität

- **Resistenzentwicklung?**

- Intestinales Mikrobiom

Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration–toxicity relationships

Sahand Imani^{1,2}, Hergen Buscher^{3,4}, Debbie Marriott^{2,4}, Sheridan Gentili⁵ and Indy Sandaradura^{4,6*}

Table 4. Toxicity event rates in study population following exclusion criteria

	Piperacillin	Meropenem	Flucloxacillin
Neurotoxicity	23/202 (11.4%)	13/82 (15.9%)	6/57 (10.5%)
Nephrotoxicity	16/189 (8.5%)	5/72 (6.9%)	4/54 (7.4%)
stage 1	8 (50%)	3 (60%)	2 (50%)
stage 2	6 (37.5%)	2 (40%)	2 (50%)
stage 3	2 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Hepatotoxicity	12/180 (6.7%)	6/72 (8.3%)	4/46 (8.7%)
hepatocellular	7 (58.3%)	2 (33.3%)	0 (0%)
cholestatic	4 (33.3%)	4 (66.6%)	3 (75%)
mixed	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (25%)
<i>C. difficile</i>	7/89 (7.9%)	1/38 (2.6%)	0/15 (0%)
	n=58(26%)	n=25 (27%)	n=14 (23%)

TDM results

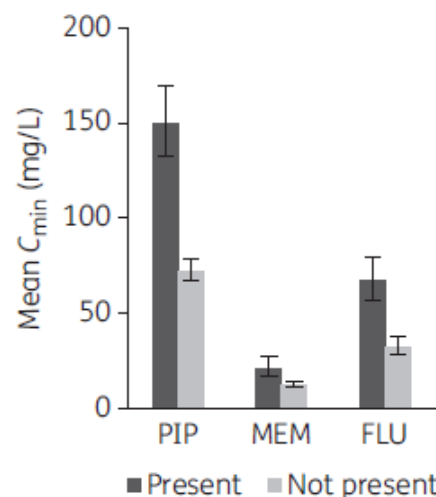
from 378 patients

- Piperacillin 223
- Meropenem 94
- Flucloxacillin 61

Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration–toxicity relationships

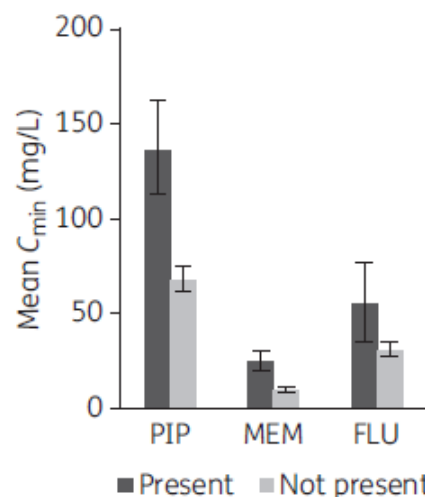
Sahand Imani^{1,2}, Hergen Buscher^{3,4}, Debbie Marriott^{2,4}, Sheridan Gentili⁵ and Indy Sandaradura^{4,6*}

(a) Neurotoxicity



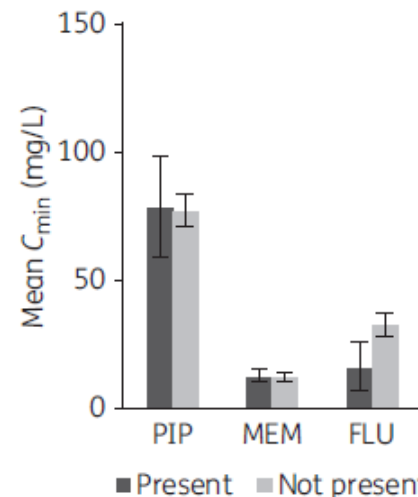
PIP $P < 0.01$, MEM $P = 0.04$, FLU $P = 0.01$

(b) Nephrotoxicity



PIP $P < 0.01$, MEM $P < 0.01$, FLU $P = 0.09$

(c) Hepatotoxicity



PIP $P = 0.95$, MEM $P = 0.99$, FLU $P = 0.25$

Figure 1. Mean C_{min} in patients with and without (a) neurotoxicity, (b) nephrotoxicity and (c) hepatotoxicity. PIP, piperacillin; MEM, meropenem; FLU, flucloxacillin.

Erhöhte β -Lactamspiegel Toxizität?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

 **IDSA**
Infectious Diseases Society of America

hivma
hiv medicine association

 **OXFORD**

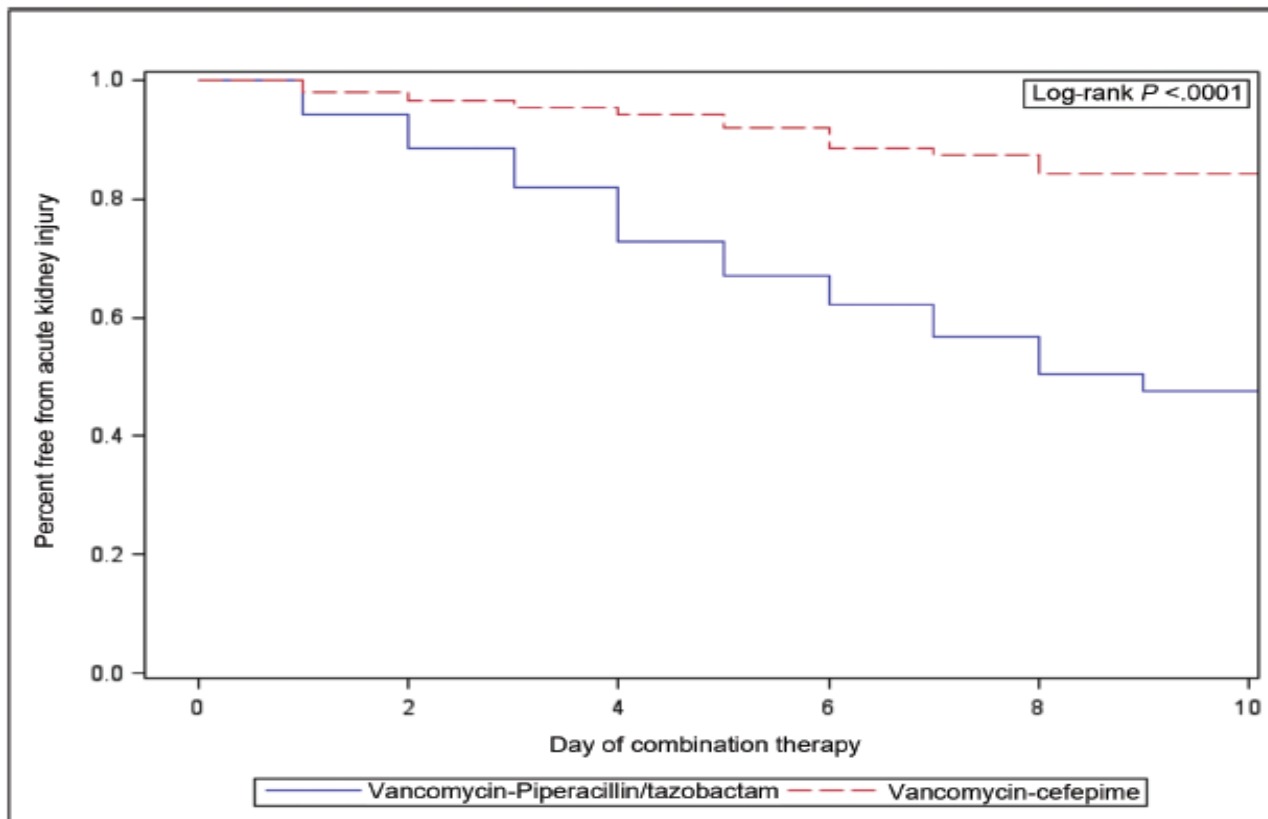
116 • CID 2017:64 (15 January)

Concomitant Compared to

Unki,² Amina Pervaiz,²
Richard Evans,³ Emily T. Martin,³

VPT group than the VC group (81/279
indicator for AKI (hazard ratio = 4.27; 95%
more rapid in the VPT group compared

more rapid onset of AKI compared to





Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

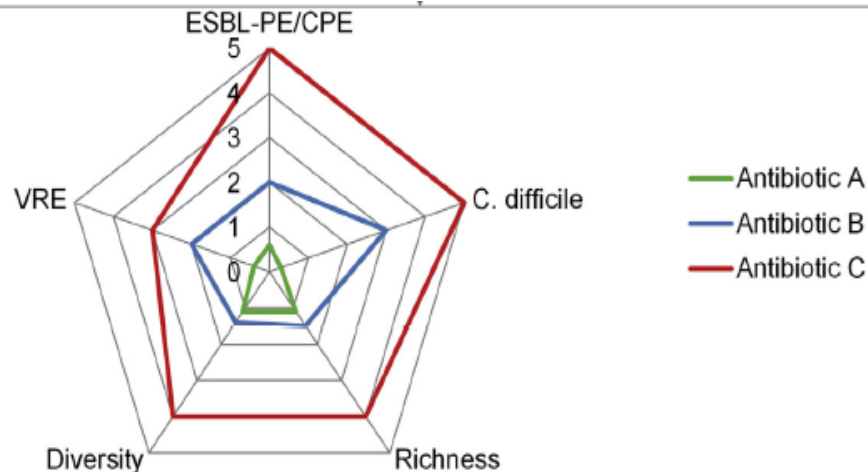
journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Commentary

Impact of antibiotics on the intestinal microbiota needs to be re-defined to optimize antibiotic usage

E. Ruppé ^{1,2,3,*}, C. Burdet ^{1,2,4}, N. Grall ^{1,2,3}, V. de Lastours ^{1,2,5}, F.-X. Lescure ^{1,2,6},
A. Andreumont ^{1,2,3}, L. Armand-Lefèvre ^{1,2,3}



Ranking antibiotics according to their impact on the intestinal microbiota

Hence, we call for funding to perform the studies which may, at last, provide the data supporting deescalation and terminate the neverending discussions of whether the **impact of piperacillin-tazobactam** on the **intestinal microbiota** is higher than that of **ceftazidime** or vice versa.

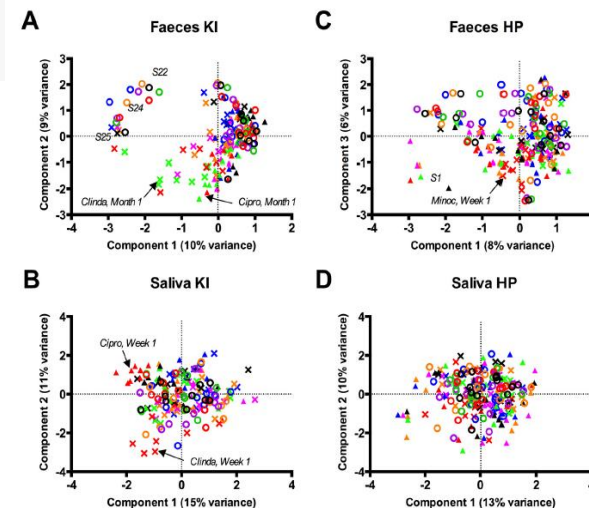
Same Exposure but Two Radically Different Responses to Antibiotics: Resilience of the Salivary Microbiome versus Long-Term Microbial Shifts in Feces

Egija Zaura,^a Bernd W. Brandt,^a M. Joost Teixeira de Mattos,^b Mark J. Buijs,^a Martien P. M. Caspers,^c Mamun-Ur Rashid,^d Andrej Weintraub,^d Carl Erik Nord,^d Ann Savell,^e Yanmin Hu,^e Antony R. Coates,^e Mike Hubank,^f David A. Spratt,^g Michael Wilson,^g Bart J. F. Keijser,^c Wim Crielaard^a

Department of Preventive Dentistry, Academic Centre for Dentistry Amsterdam, University of Amsterdam and VU University Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands^a; Swammerdam Institute for Life Sciences, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands^b; Research Group Microbiology and Systems Biology, TNO Earth, Life and Social Sciences, Zeist, The Netherlands^c; Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden^d; Helperby Therapeutics Limited, London, United Kingdom^e; Genetics and Genomic Medicine Programme, UCL Institute of Child Health, London, United Kingdom^f; Department of Microbial Diseases, UCL Eastman Dental Institute, London, United Kingdom^g

November/December 2015 Volume 6 Issue 6 e01693-15

- **1 x Antibiotikagaben** (Clinda, Cipro, Amoxi, Monocy)
 - ↑Veränderung im Darm-Mikrobiom (Stuhl)
 - ⇔Veränderung im Mund/Rachen-Mikrobiom (Speichel)
- ↓ **Butyrat- produzierende Bakterien**
 - Wichtigster Energielieferant der Darmzellen
 - Antientzündliche Wirkung
 - Inhibition von TNF α und NF- κ B
- ↑ **Gene die Resistenz vermitteln**



Color by timepoint: ■ - Baseline ■ - Week 1 ■ - Month 1 ■ - Month 2 ■ - Month 4 ■ - Month 1

Symbol by treatment group: ○ - Placebo ▲ - Cipro (KI) or Amox (HP) × - Clinda (KI) or Minoc (HP)

mbio mbio.asm.org

Customized drug dosing

Amplification of bacterial resistance (gut)

AAC Accepted Manuscript Posted Online 14 August 2017

Antimicrob. Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.00473-17

Copyright © 2017 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

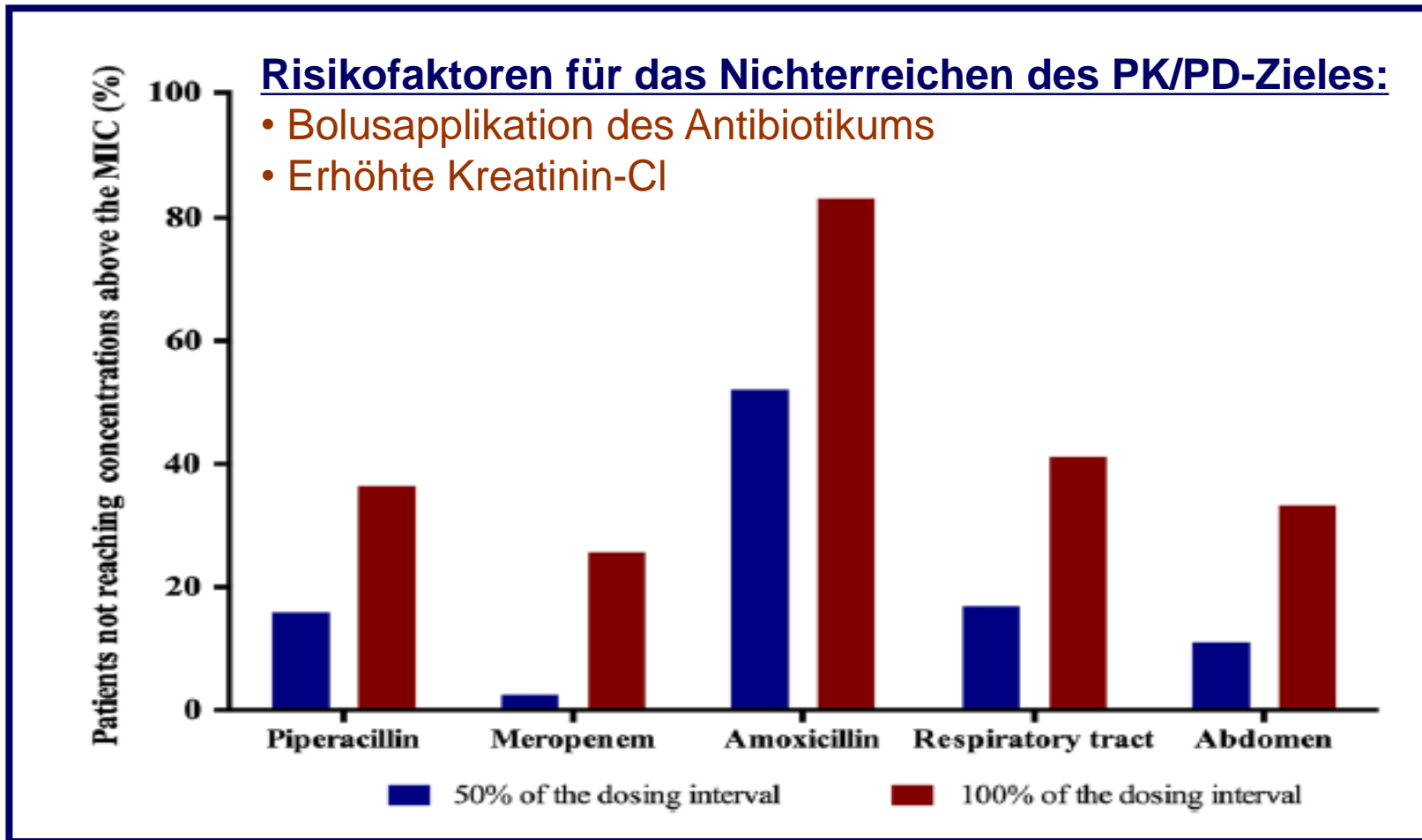
122 ESBL(+) hospitalized patients under ceftriaxone therapy were analyzed with quantitative real-time PCR to quantify the resistant gene *bla*CTX-M in the gut.

Amplification by:

- Duration of treatment > 14 days
- Degree of ceftriaxone exposure
 1. $fC_{\max} \geq 29.3$
 2. $fAUC_{0-24} \geq 222$

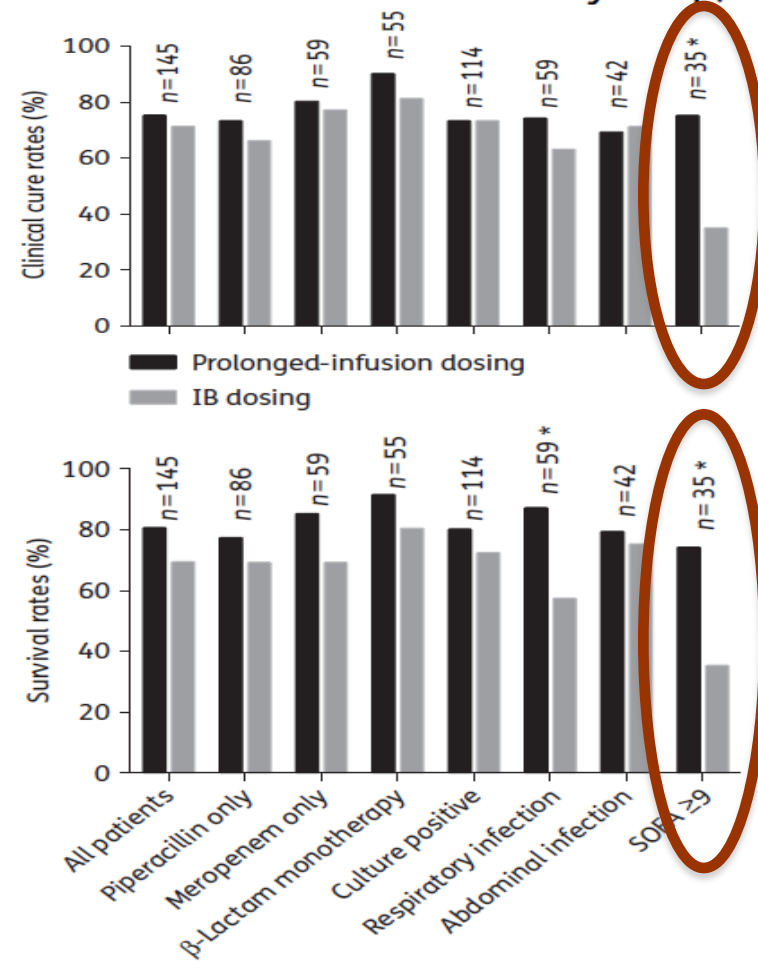
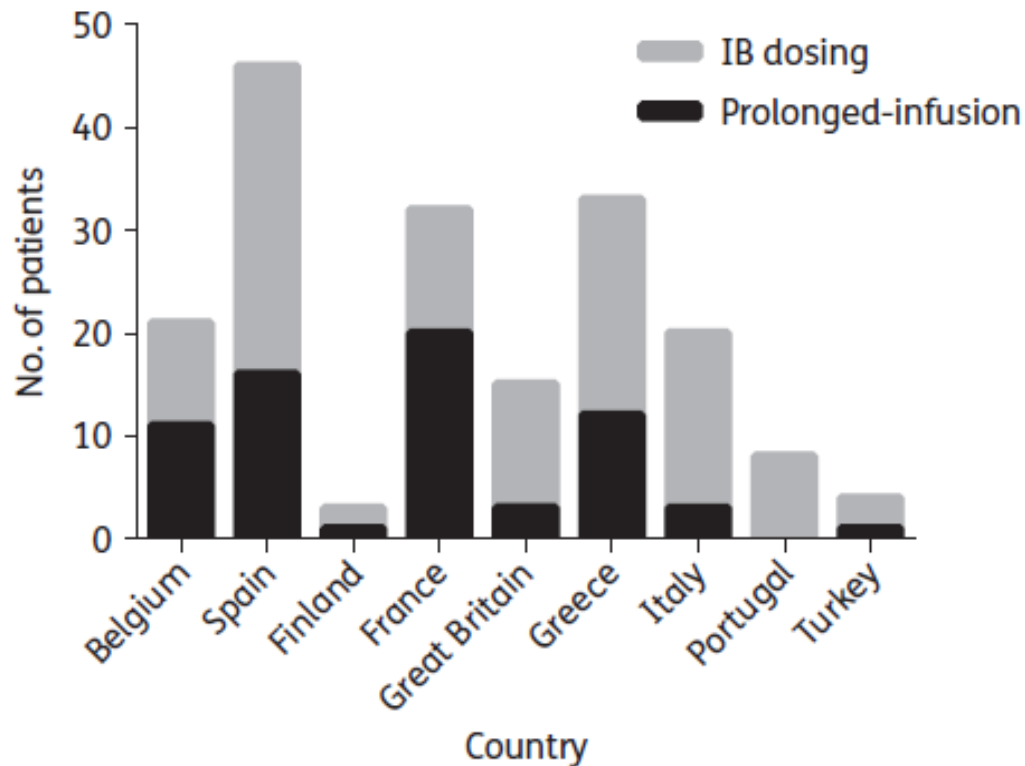
PK/PD-Ziel (Serumkonzentration > MIK)

Daten aus der DALI-Studie



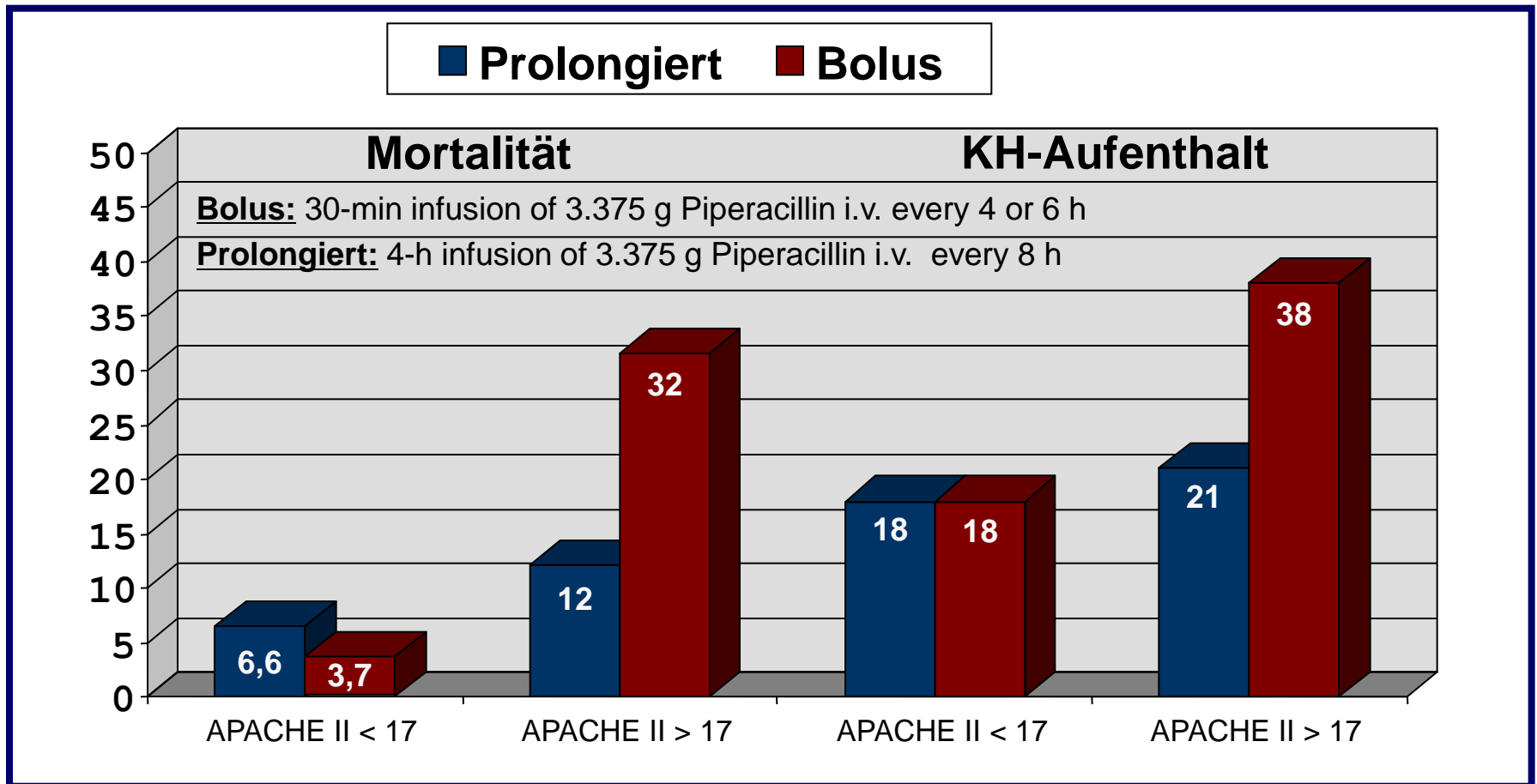
Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/ pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort

Mohd H. Abdul-Aziz¹, Jeffrey Lipman^{1,2}, Murat Akova³, Matteo Bassetti⁴, Jan J. De Waele⁵, George Dimopoulos⁶, Joel Dulhunty^{1,2}, Kirsi-Maija Kaukonen⁷, Despoina Koulenti^{1,6}, Claude Martin^{8,9}, Philippe Montravers¹⁰, Jordi Rello¹¹, Andrew Rhodes¹², Therese Starr², Steven C. Wallis¹ and Jason A. Roberts^{1,2*} on behalf of the DALI Study Group†



Antibiotika-Applikation (Piperacillin)

Prolongiert versus Bolus, Outcome (APACHE II)

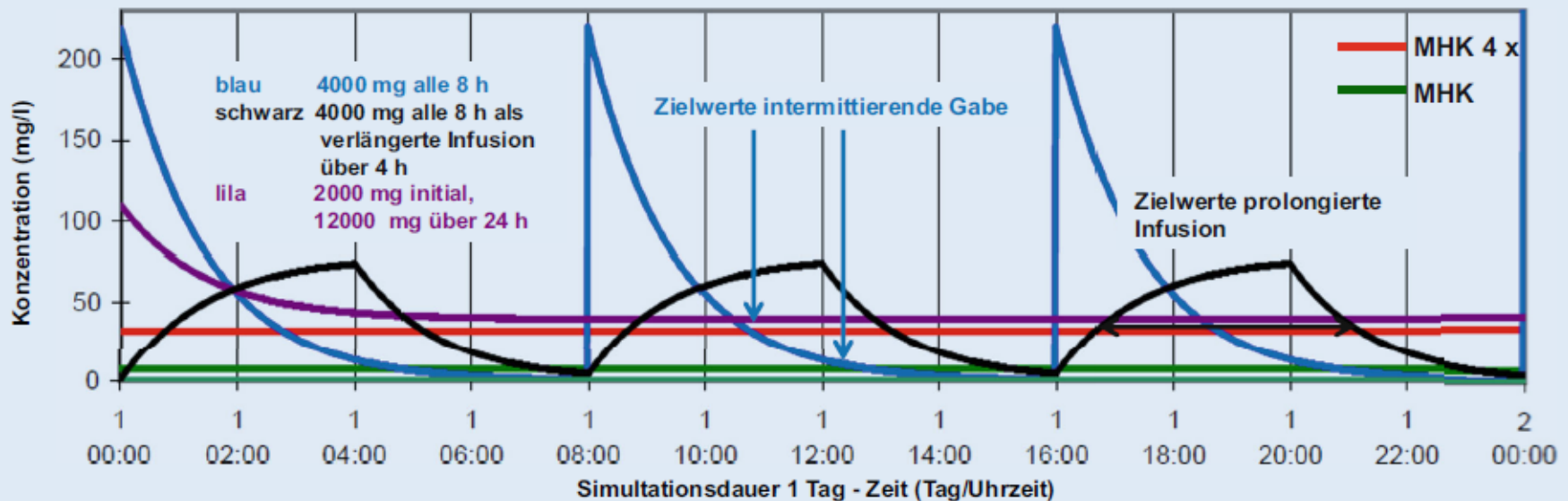


PK/PD Ziele Piperacillin (PSA)

EUCAST, Expertenmeinungen



- EUCAST: 40% der Zeit > MHK 8 (16) mg/l
- Expertenmeinung: 50% der Zeit > 4-6 x MHK
- Expertenmeinung: 100% der Zeit > 4-6 x MHK



Für *Pseudomonas aeruginosa* (PSA)
Minimale Hemmkonzentration (MHK)

Ziel: > 32 (64) mg/l

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 194 Number 6 September 15 2016

ORIGINAL ARTICLE

Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic

Eur J Drug Metab Pharmacokinet (2018) 43:155–170

<https://doi.org/10.1007/s13318-017-0439-5>



CrossMark

SYSTEMATIC REVIEW

Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis

Young R. Lee¹ · Pamela D. Miller¹ · Saeed K. Alzghari² · Delilah D. Blanco³ · Jackson D. Hager¹ · Kailey S. Kuntz¹

Adäquate Antibiotikatherapie

Aktuelle Leitlinien 2017/2018

- **SSC: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016**

- 19.01.2017
- We recommend that dosing strategies of antimicrobials be optimized based on accepted pharmacokinetic/
pharmacodynamic principles and specific drug properties in patients with sepsis or septic shock (BPS).

Rhodes A et al., Crit Care Med, 2017

- **PEG Leitlinie update 2018**

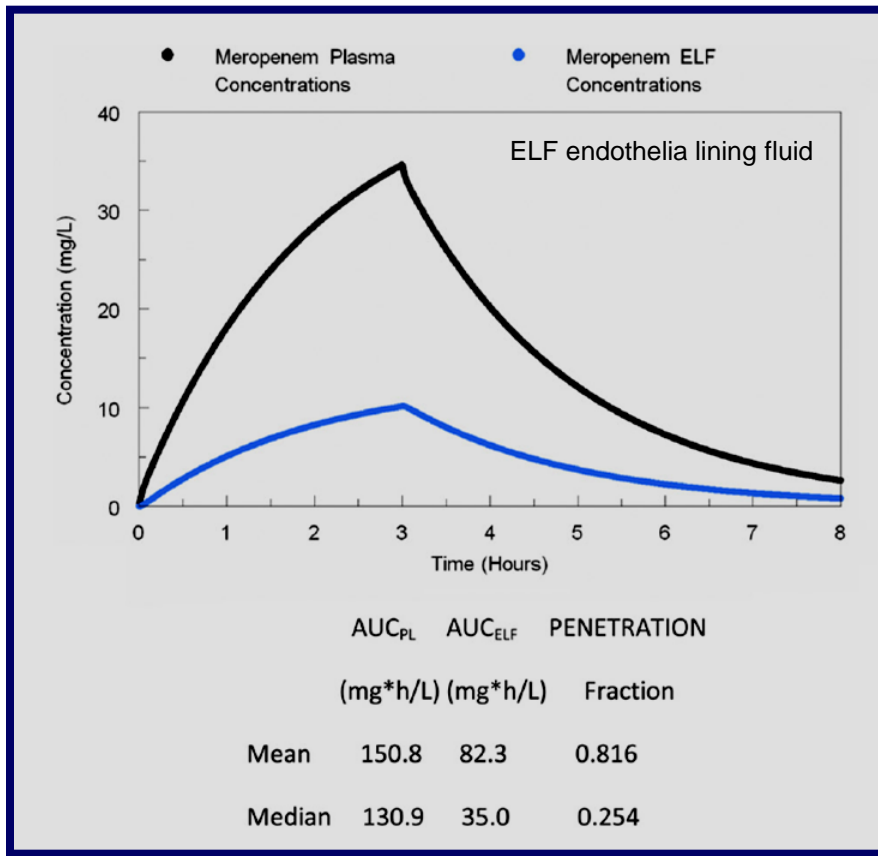
- Um die Erkenntnisse zu den Besonderheiten der *Pharmakokinetik und – dynamik* klinisch umsetzen zu können, sollte ein TDM für die wichtigsten β -Lactame etabliert werden
- Aufgrund PK/PD-Überlegungen ist eine prolongierte oder kontinuierliche Infusion von β -Lactam-Antibiotika der intermittierenden Gabe hinsichtlich des Therapieziels, möglichst dauerhaft die MHK der Erreger zu überschreiten, überlegen.

AWMF, 16.01.2018

Brinkmann A. et al., Anaesthesist, 2018

Meropenem-Gewebepenetration

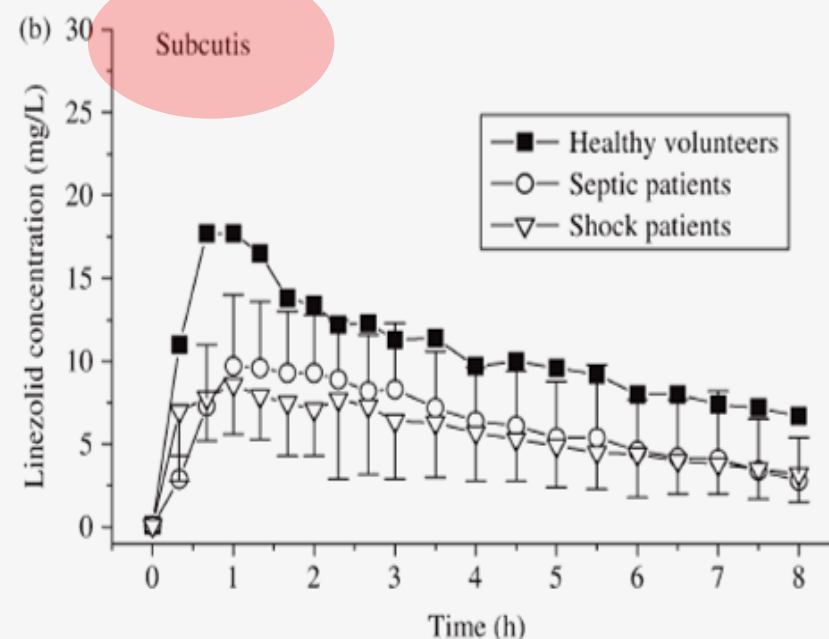
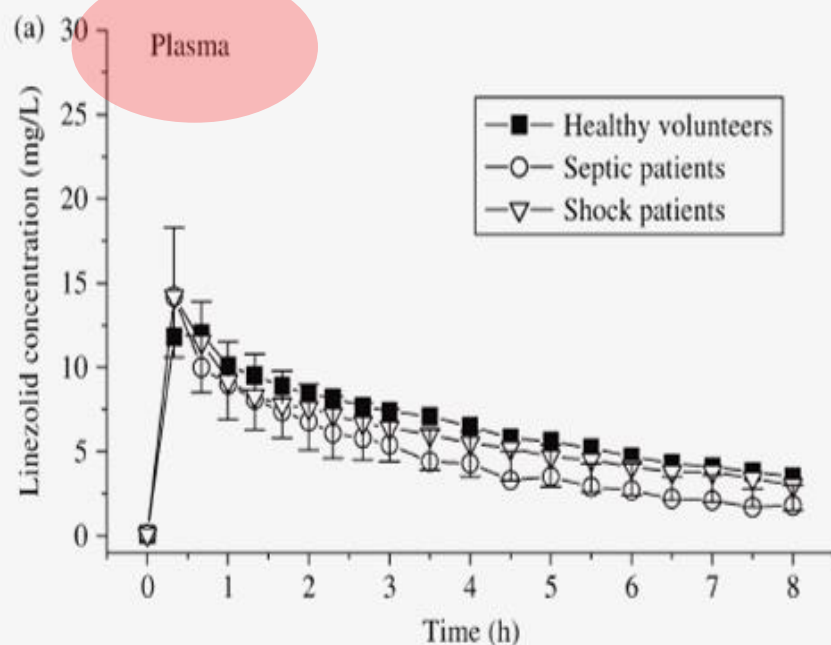
Patienten mit PSA-VAP



- Serum von 39 Patienten mit einer VAP
- BAL von 17 Patienten
 - Bakterienmenge in der BAL > 10⁴ CFU/ml
- Simulation einer Meropenem-Dosis von 2 g über 3 Stunden
- Gewebepenetration mit großer Variabilität
 - Median 25%
 - 10% Perzentile 4%
 - 90% Perzentile 178%

Effect of severity of sepsis on tissue concentrations of linezolid

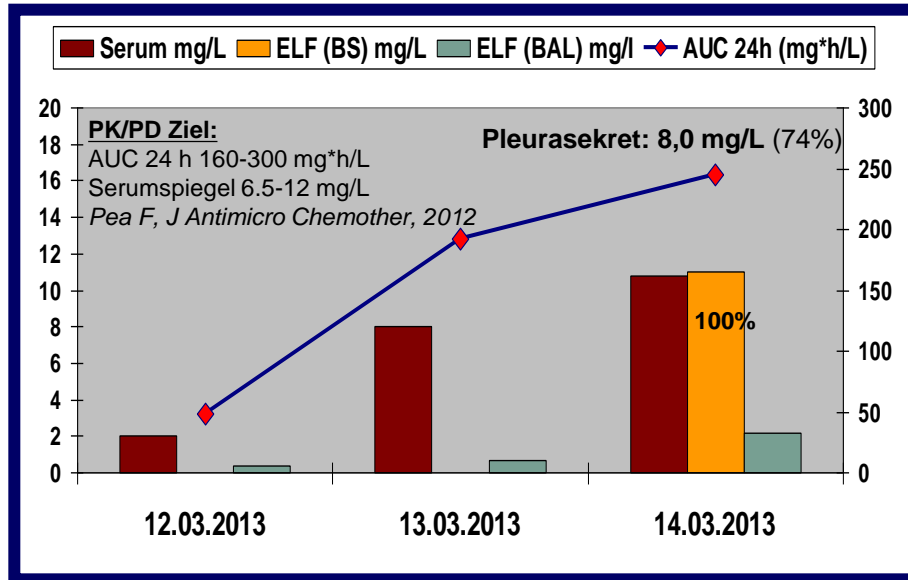
Christiane Thallinger^{1,2}, Cornelia Buerger³, Nele Plock³, Sascha Kljucar⁴, Sonja Wuenscher¹, Robert Sauermann¹, Charlotte Kloft³ and Christian Joukhadar^{5*}



Adäquate Antibiotikatherapie

In diesem klinischen Fall tatsächlich eine Frage
der Dosis u./o. Applikation?

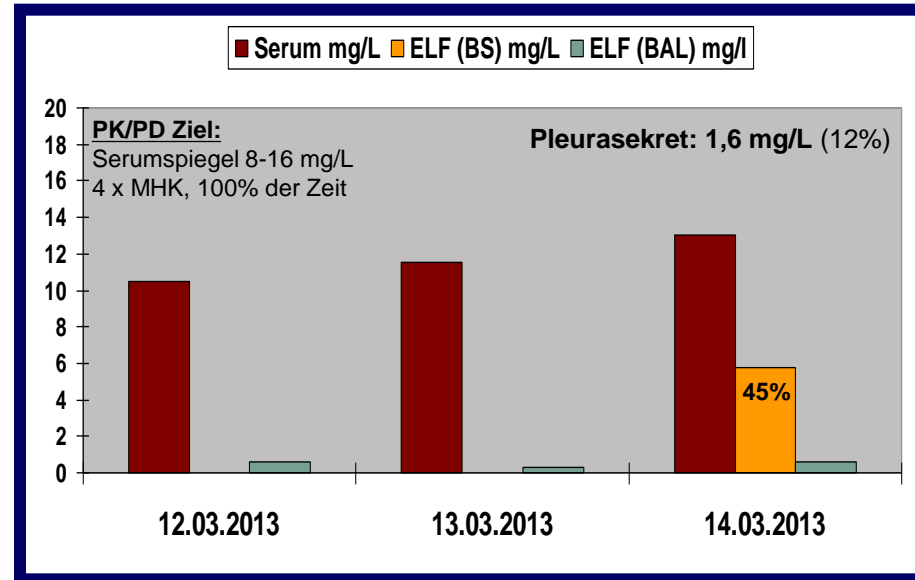
Linezolid



Linezolid:

- Initialdosis 1200 mg/24 Std. kontinuierlich
- 2. Tag nachdosieren von 300 mg und
- Dosissteigerung auf 2400 mg/Tag
- 3. Tag Dosisreduktion auf 1800 mg/Tag

Meropenem



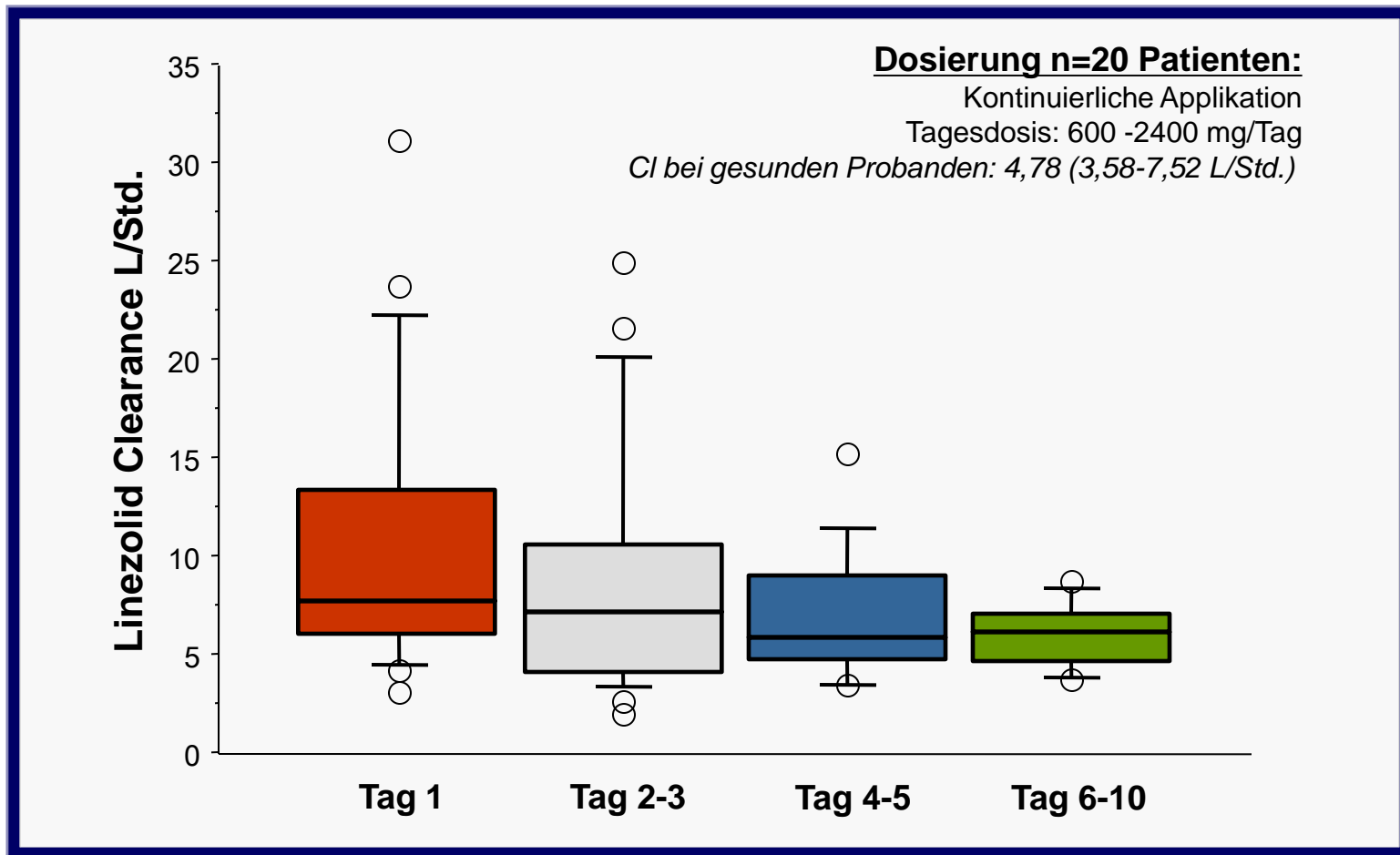
Meropenem:

- Initialdosis 3000 mg/24 Std. kontinuierlich

Meropenem i.v.	Normaldosis [mg/24h]: 3000.0	Krea.-CL [ml/min]: 63
2.0		
Resultate für KONTINUIERLICHE Dialyse		
Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: 2500.0		
Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: 2200.0		
		Reihe entfernen
		Arzneistoff fehlt?

Linezolid Cpss, Clearance CI

Individuelle Dosierung, kont. Applikation



Resistenzentwicklung



„There may be **a danger**, though, in **underdosage**. It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body.

The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.“

Meropenem-Serumkonzentration

Resistenzentwicklung bei (XDR) PSA



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy

07/2012

[HOME](#) | [CURRENT ISSUE](#) | [ARCHIVE](#) | [ALERTS](#) | [ABOUT ASM](#) | [CONTACT US](#) | [TECH SUPPORT](#) | [Journals.A](#)

ventilator-associated pneumonia

Optimal meropenem concentrations to treat multi-
drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* septic shock

Fabio Silvio Taccone¹, Frédéric Cotton², Sandrine Roisin³,
Jean-Louis Vincent¹ and Frédérique Jacobs⁴

XDR PSA-Resistenz:

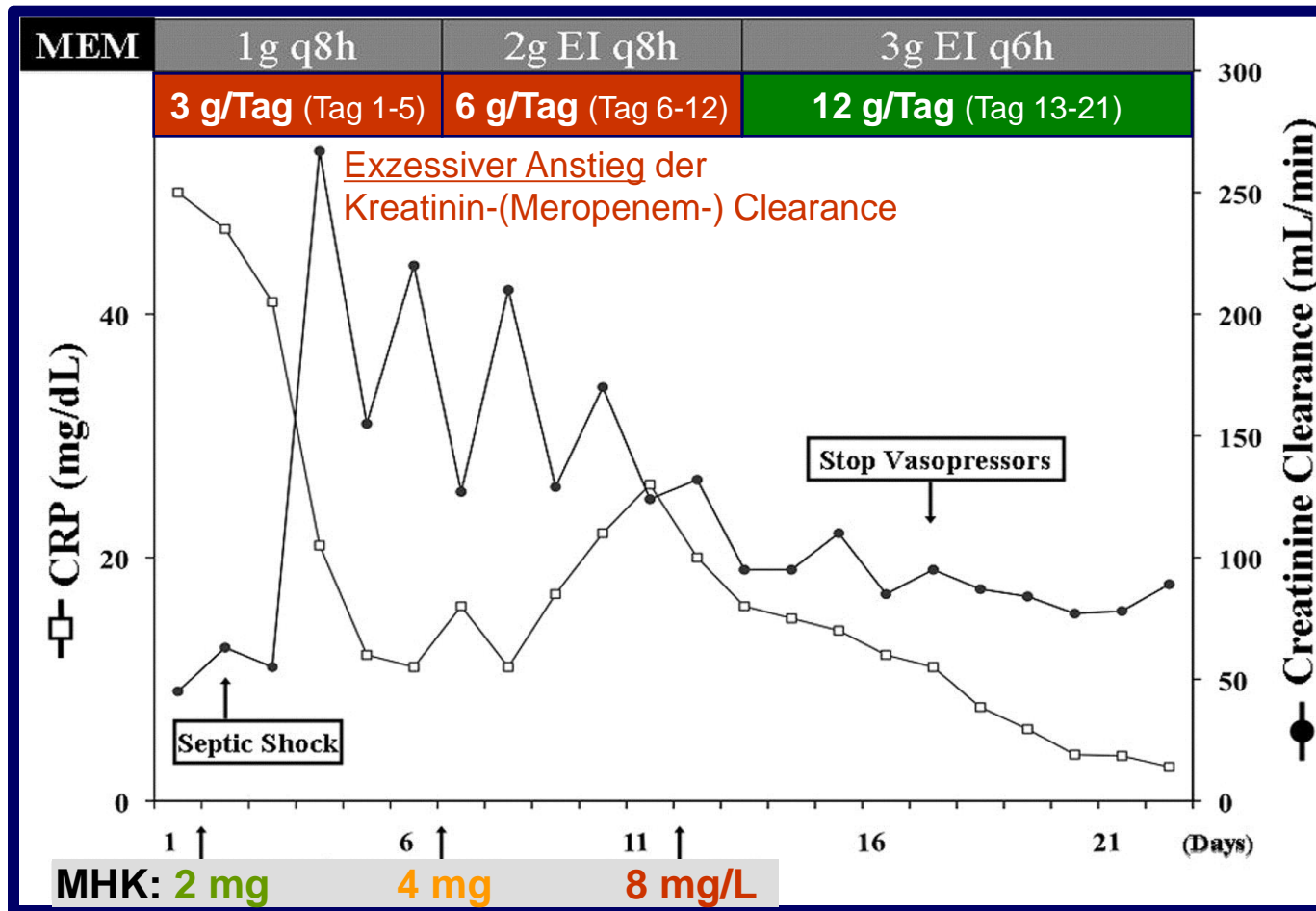
- Aztreonam
- Ceftazidim
- Cefepim
- Piperacillin/Tazobactam

PK/PD Ziel:

Intermittierende Gabe: mind. 40% der fT 4 x MHK
Verlängerte Infusion (über 3 Std.) 4 x 3 g (12g/Tag)

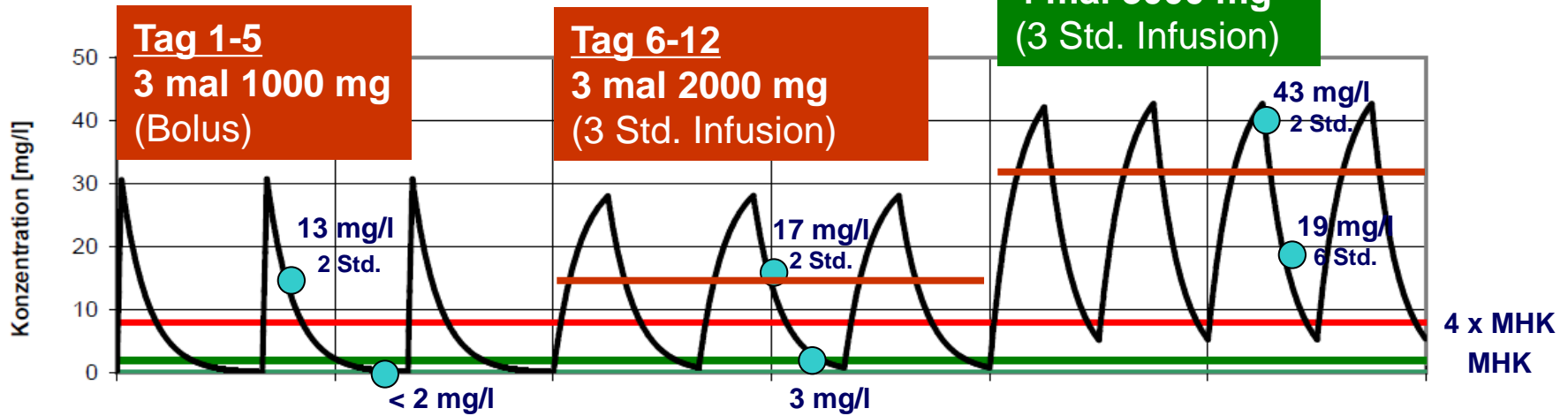
Meropenem-Serumkonzentration

Resistenzentwicklung bei (XDR) PSA

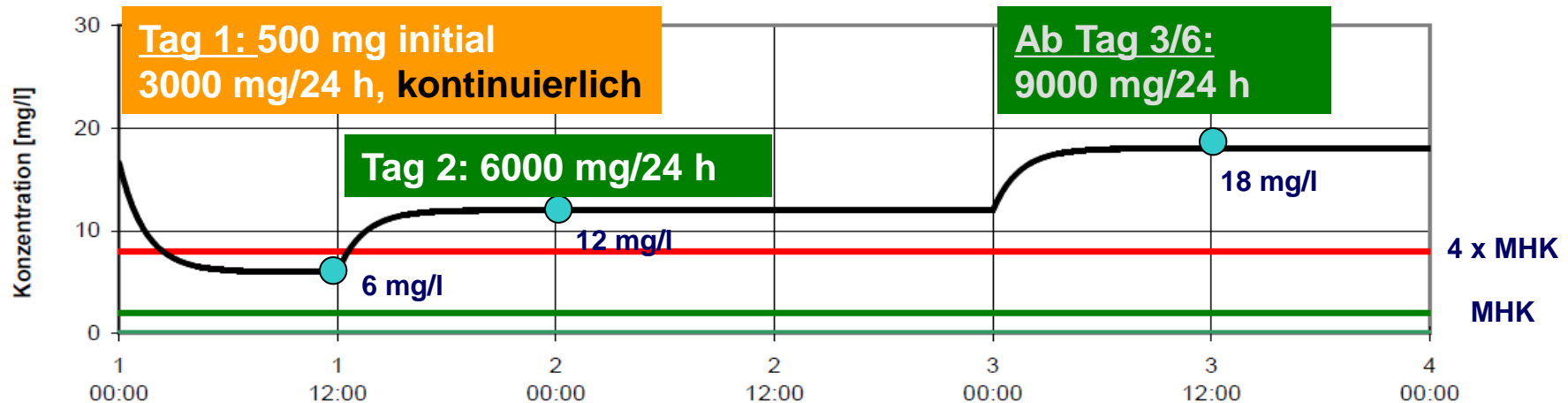


Multiresistenter (XDR) PSA

Taccone, wie hätten wir es geschafft



MHK: 2 mg/L (Tag 1) 4 mg/L (Tag 6) 8 mg/L (Tag 11)



Notwendige Meropenem-Dosis (CADDy)

Abhängigkeit von Nierenfunktion, CI, VD

CADDy

(Calculator to approximate drug Dosing in Dialysis)

Preisberger

CADDy

Verfahren: kontinuierliche Dialyse

Wirkstoff: Meropenem i.v.

Dosis [mg/24h]: 3000

Kreatinin-Clearance [ml/min]: 43,2

**Prärenales ANV im
Rahmen des frühen
septischen Schocks**

Dosierungsempfehlung

Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **1700**

Verfahren: kontinuierliche Dialyse

Wirkstoff: Meropenem i.v.

Dosis [mg/24h]: 3000

Kreatinin-Clearance [ml/min]: 250

**Massiver Anstieg der
Kreatinin-CI nach 5.2 L
Flüssigkeitssubstitution
innerhalb der ersten 24 h**

Dosierungsempfehlung

Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **6400**

Verfahren: kontinuierliche Dialyse

Wirkstoff: Meropenem i.v.

Dosis [mg/24h]: 6000

Kreatinin-Clearance [ml/min]: 250

**Schwere Infektion VAP
Dosisanpassung
der AB-Therapie**

Dosierungsempfehlung

Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **13000**



Pharmakologie der Antiinfektiva bei Sepsis

Extrakorporale Zirkulation (RRT, ECMO etc.)

Infektionsmanagement in der Intensivmedizin,

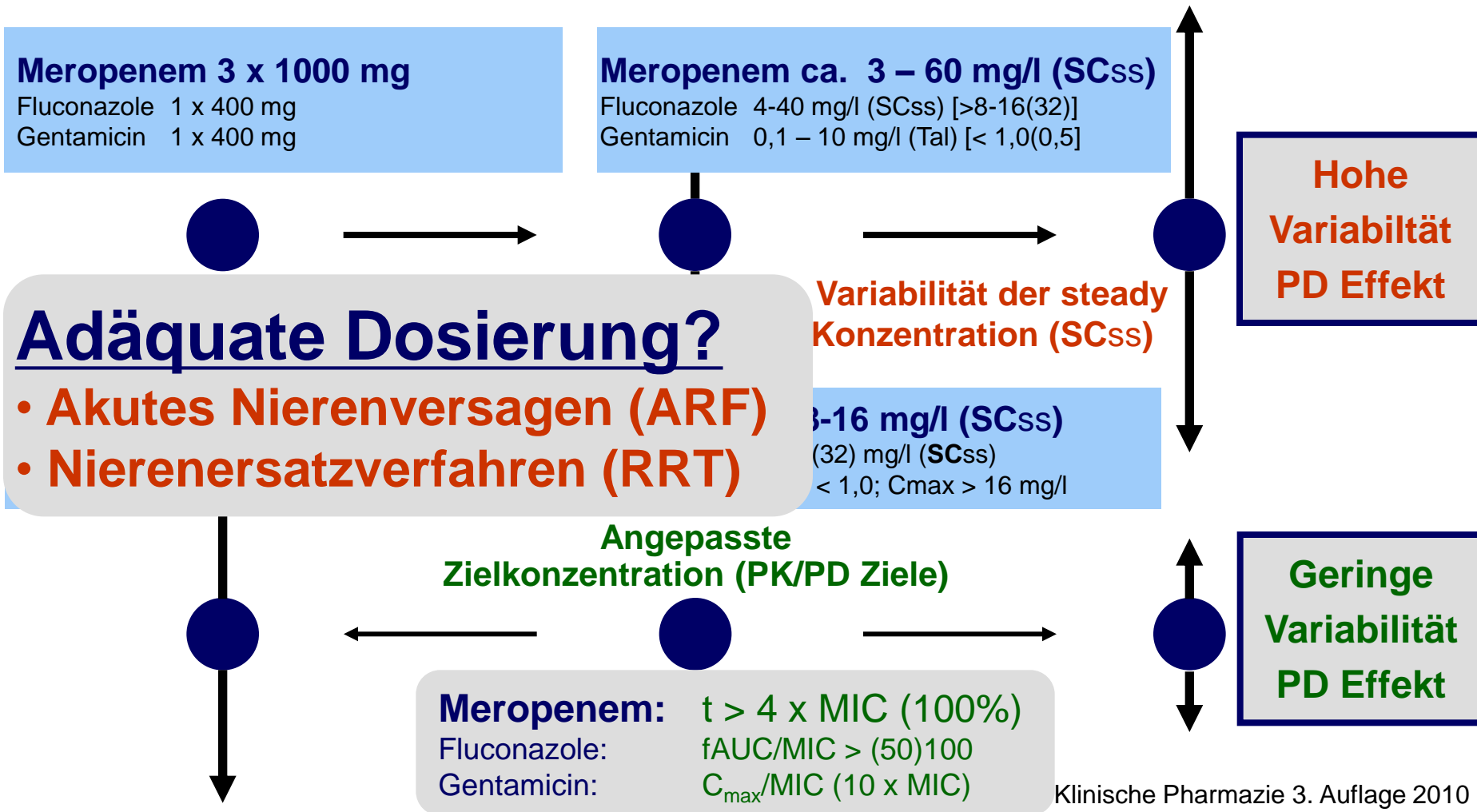
3. Fortbildungscurr. BDA/DGAI, 21. Januar 2019, Nürnberg

Otto Frey, Alexander Brinkmann

Klinikum Heidenheim, Apotheke und Klinik für **Anästhesie,**
operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie

Pharmakodynamische Variabilität

Individuelle Dosierung mit tDM



Intraindividuelle Variation

Kontinuierliche Citrat-Dialyse

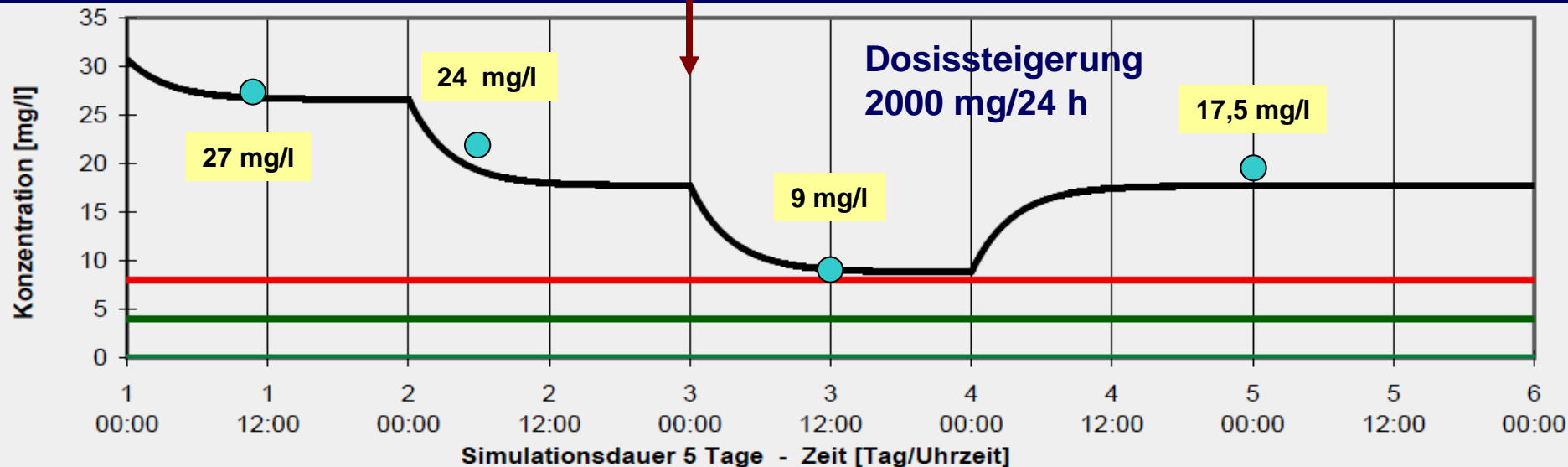
Patient, 72 Jahre, 175 cm 65 kg KG, Kreatinin-Clearance ca. 30/10 ml/min
Rupturiertes BAA, Darmischämie, VAP, ANV
Kontinuierliche Citrat-Dialyse 2 l/h ab Tag 3
Antibiotikatherapie mit Meropenem

Initial:
Bolus 500 mg
2000 mg/h, DI

Dosisreduktion
1000 mg/24 h

CVVHD
Start

Ziel: $> 8 \leq 16$ mg/l



CADDy (Calculator to approximate drug Dosing in Dialysis)

Testzugang: <http://www.thecaddy.de/>

CADDy

CADDy

Weitere Benutzungshinweise (PDF) || E-Mail Support

Anmelden und eigenes Passwort vergeben

▼ Nierenersatzverfahren und Restnierenfunktion

Kreatinin-Clearance [ml/min]

15

Dialysatflussrate [l/h]

2

Restnierenfunktion und
Dialyseeinstellung

Auswahl
Nierenersatzverfahren

kontinuierliche Dialyse

CVVHF postdilution

intermittierende Dialyse

SLED

► Wirkstoff

► Empfehlung für Einstellung anfordern

CADDy (Calculator to approximate drug Dosing in Dialysis)

Auswahl der Substanz und Dosierung

CADDy

CADDY

Weitere Benutzungshinweise (PDF) || E-Mail Support

► Nierenersatzverfahren und Restnierenfunktion

CC:15

DF:2

BF:0.0

HR:0.0

kontinuierliche Dialyse

▼ Wirkstoff

Wirkstoff eingeben

Wirkstoff

Meropenem

Dosis [mg/24h]

3000

Anpassung
Basisdosis

Meloxicam oral
Melperon
Memantin
Meropenem i.v.
Metamizol-Metabolit i.v.
Methadon i.v.
Methadon oral
Methylprednisolon i.v.

In severe infection (4000-)6000 mg/24 h should be used as base dosage. Bei schwerer Infektion Dosierung von (4000-)6000 mg/24 h als Basis verwenden.

Meropenem removal in critically ill patients undergoing sustained low-efficiency dialysis (SLED) Nephrology Dialysis Transplantation; Aug 2010, Vol. 25 Issue 8, p2632

► Empfehlung für Einstellung anfordern

Auswahl
Arzneistoff

Continuous citrate dialysis CVVHD

Meropenem

CADDy

[Further Instructions \(PDF\)](#)

▸ Renal replacement therapy and residual renal function CC:0 DF:2 BF:0 HR:0 # Continuous dialysis

▸ Drug Meropenem i.v.

▼ Request recommendation create PDF reset

Method: Continuous dialysis

Drug: Meropenem i.v. **Dose [mg/24h]:** 3000

Creatinine-Clearance [ml/min]: 0 **Dialysate Flow Rate [l/h]:** 2

Recommended Dosage

Dose *with* Renal Replacement Therapy (cRRT) [mg/24h]: **1200**

Dose *without* Renal Replacement Therapy (cRRT) [mg/24h]: **750**

Method: Continuous dialysis

Drug: Meropenem i.v. **Dose [mg/24h]:** 3000

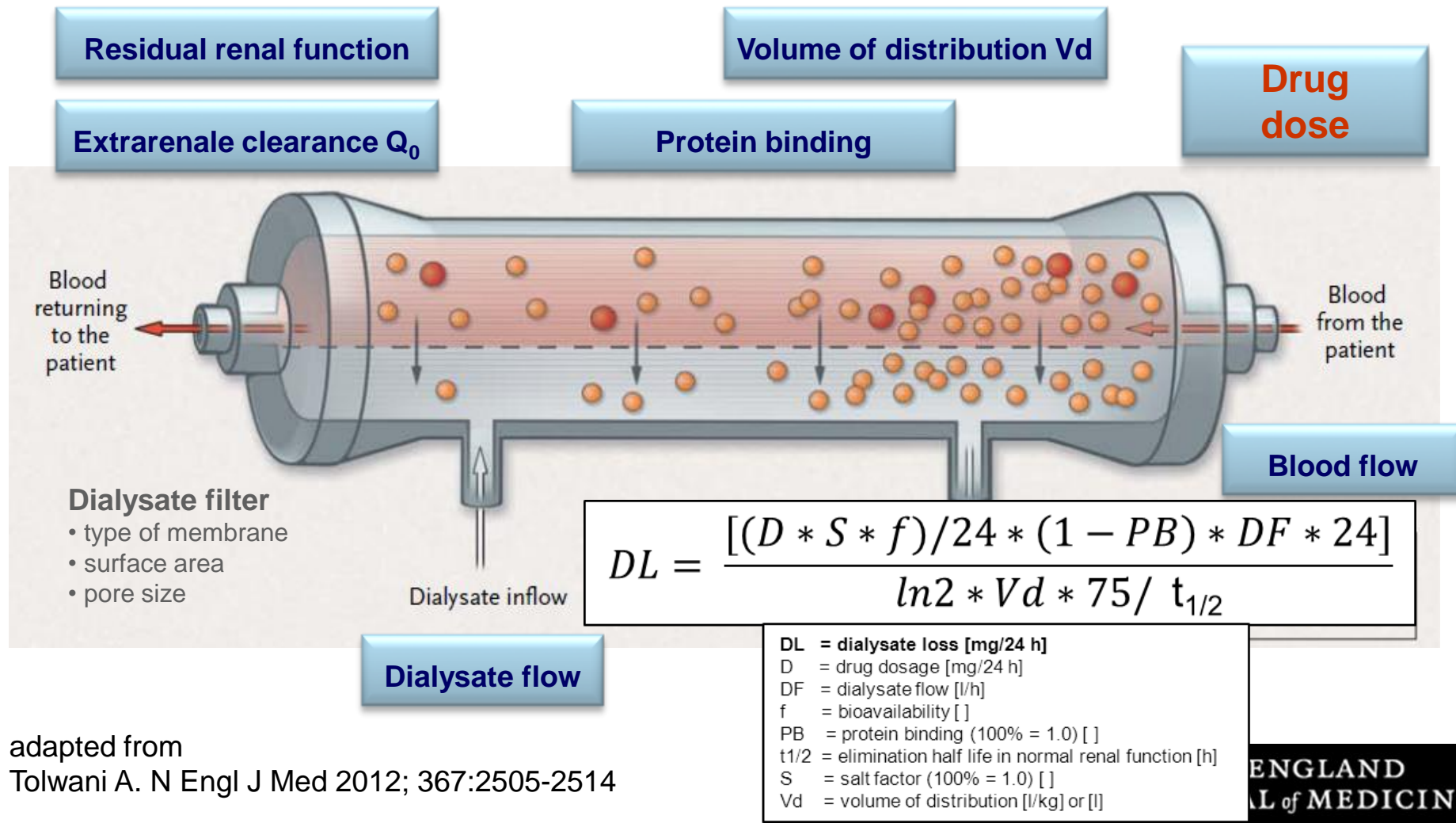
Creatinine-Clearance [ml/min]: 0 **Dialysate Flow Rate [l/h]:** 3

Recommended Dosage

Dose *with* Renal Replacement Therapy (cRRT) [mg/24h]: **1400**

Dose *without* Renal Replacement Therapy (cRRT) [mg/24h]: **750**

Important determinants of the dialysed drug amount



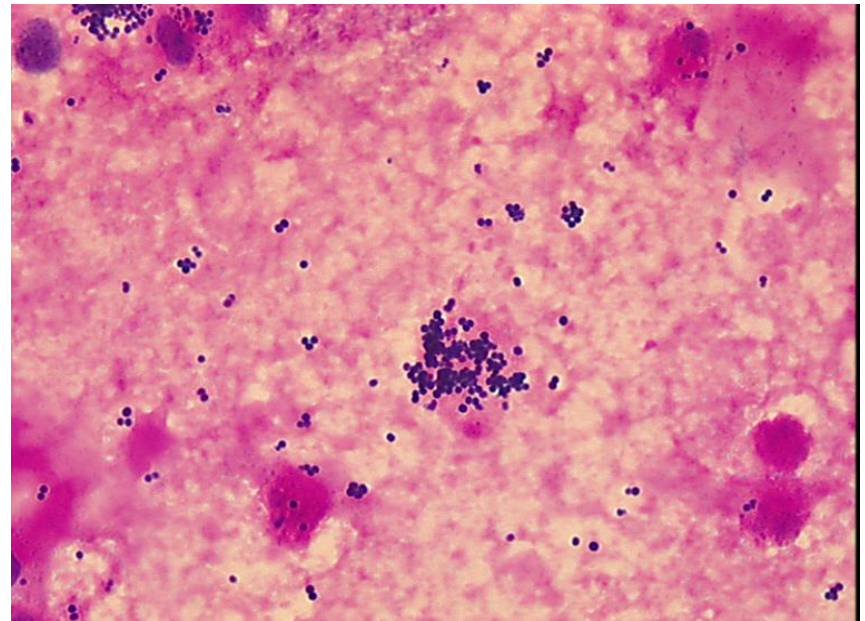
30-jähriger Patient

Septischer Schock, Neutropenie

- **Antiinfektivaspiegel 24.10.2016**
 - PiperacillinTazobactam (67 mg/L)
 - Ciprofloxacin (Tal 0,9 mg/L)
 - Voriconazol (Tal 2,4 mg/L)
 - Vancomycin, ab 24.10.2016
 - Beginn ca. 9-10:00 Uhr
 - 1g Bolus/30 Min.** (18,8 mg/L)
- **Positive Blutkulturen 3 x 2 BK, 24.10.16**
 - Resistenztestung 25.10.2016
 - **MSSA!!!**
- **Akutes Nierenversagen, 24.10.2016**
 - CVVHD, 25.10.2016 11:00 Uhr

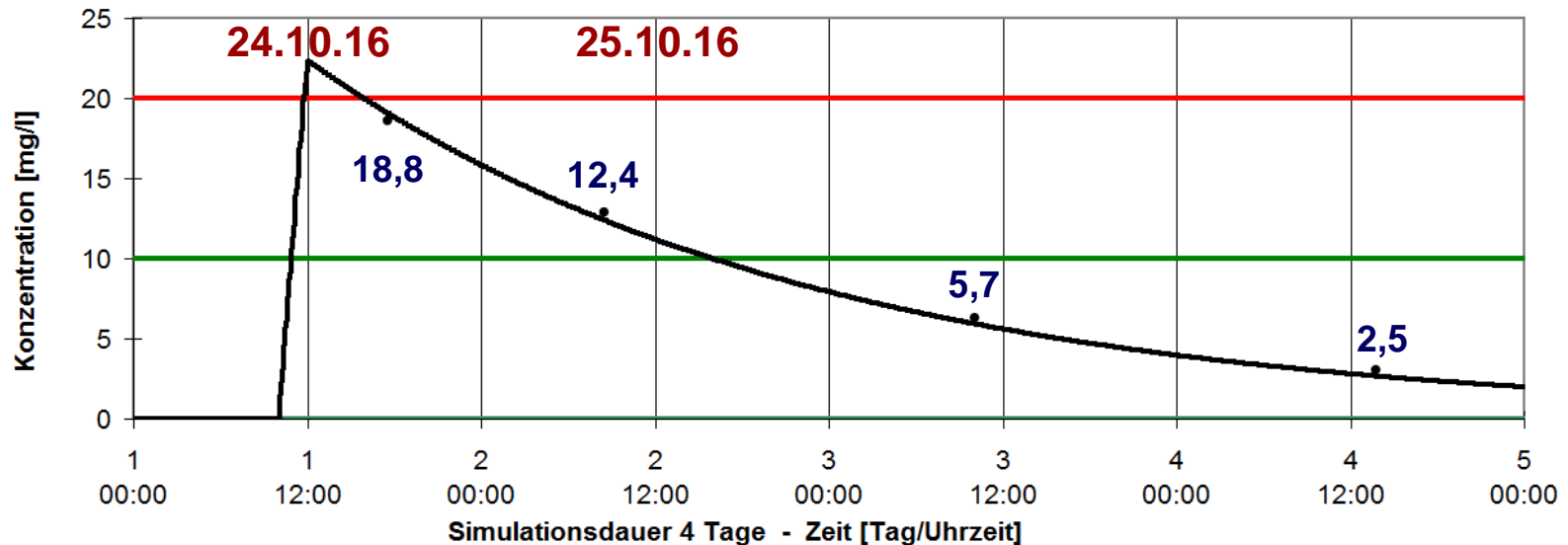
Gram-Färbung:

- Gram positive Haufenkokken
 - Koagulase +/- Staphylokokken?
- MRSA-Schnelltest, negativ



30-jähriger Patient, sept. Schock

Vancomycin einmalig 1000 mg



S., A.	Vancomycin	Menge [mg]	Tag	Uhrzeit	Anzahl	Intervall	Form	Infusionsdauer
	Infusion/Injektion	1000	1	10:00			Infusion	2
Größe: 173 cm	min. Wirkstoffkonz.: 10 mg/l	Dosis 2						
Gewicht: 70 kg	krit. Schwellenkonz.: 20 mg/l	Dosis 3						
Geschl.: männlich	Bioverfügbarkeit 1	Dosis 4						
Alter: 30 Jahre	Absorptionskonst.: 1/h	Dosis 5						
	Verteilungsvol.: 0,62 l/kg	Dosis 6						
	Halbwertszeit: 24 h	Dosis 7						
	Eliminationskonst.: 0,0288 1/h	Dosis 8						
		Dosis 9						
		Dosis 10						

Dosisfindung Cephazolin unter CVVHD, intermittierender Dialyse

Preisenberger

CADDy

Weitere Benutzungshinweise (PDF) || **E-Mail Support**

► Nierenersatzverfahren und Restnierenfunktion CC:0 DF:2 BF:0 HR:0 # kontinuierliche Dialyse

► Wirkstoff Cefazolin i.v.

▼ Empfehlung für Einstellung anfordern PDF erstellen zurücksetzen

Verfahren: kontinuierliche Dialyse

Wirkstoff: Cefazolin i.v. **Dosis [mg/24h]:** 8000

Kreatinin-Clearance [ml/min]: 0 **Dialysatflussrate [l/h]:** 2

Dosierungsempfehlung

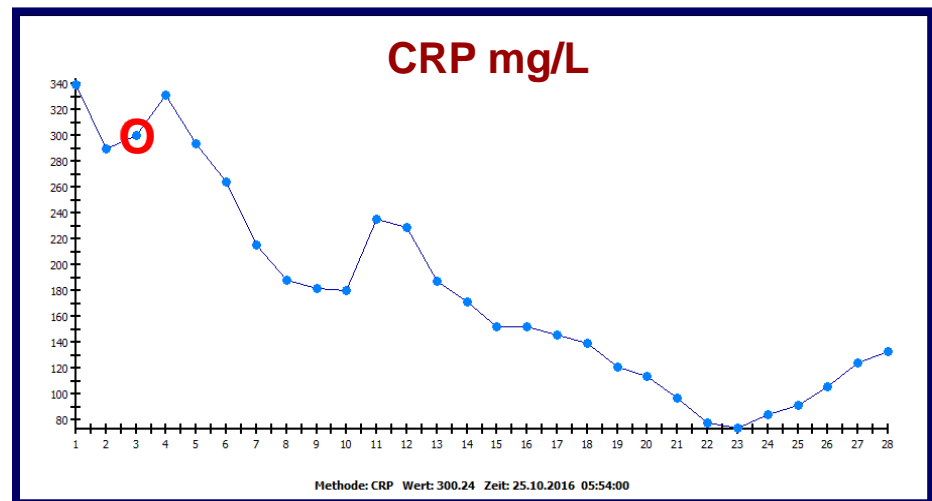
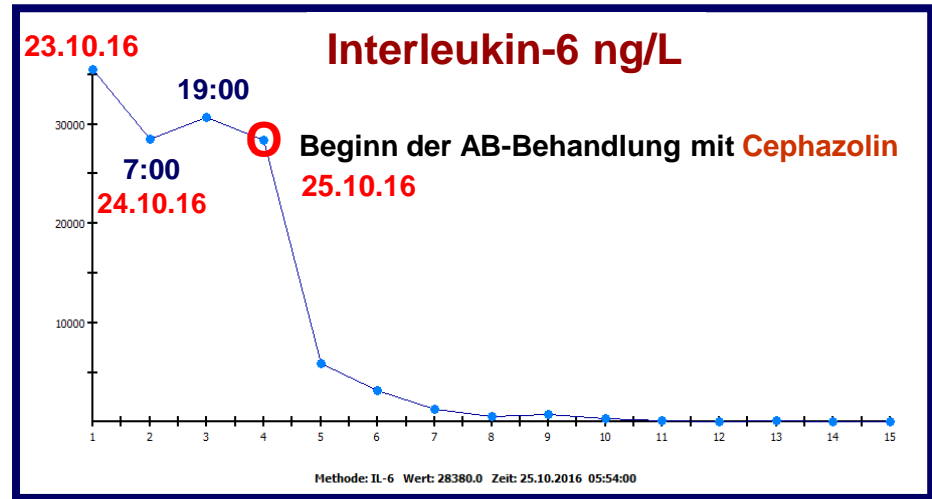
Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **2100**

Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **1600**

30-jähriger Patient

Septischer Schock, Neutropenie

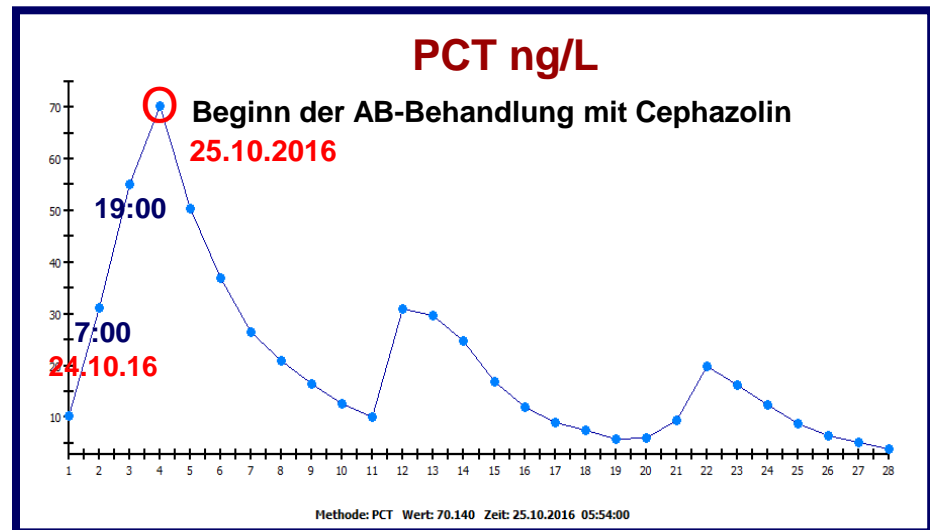
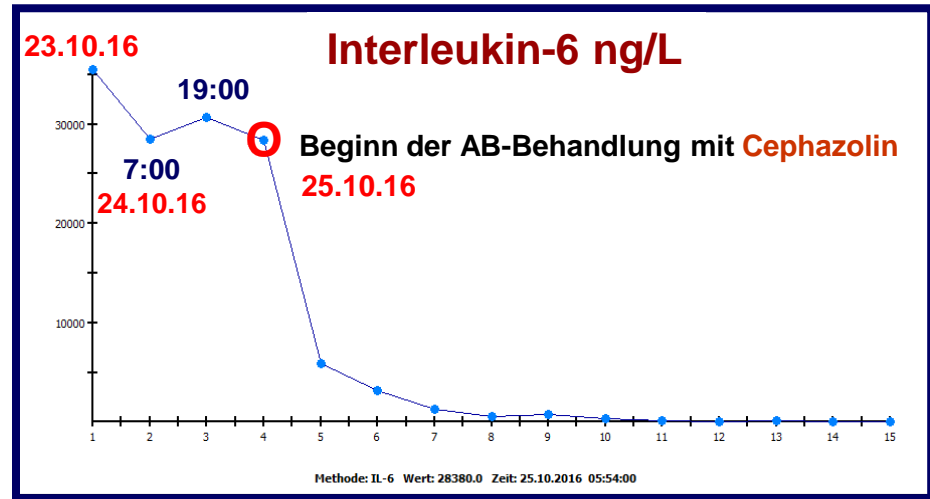
- **Empirische Antibiose 23./24.10.2016**
 - PiperacillinTazobactam
 - Ciprofloxacin
 - Voriconazol
 - Vancomycin, ab 24.10.2016
- **Positive Blutkulturen 3 x 2 BK, 24.10.16**
 - Resistenztestung 25.10.2016
 - **MSSA**
- **Beatmung, Bauchlagerung**
 - PEEP +18 mbar
 - Pmax 30 mbar
- **Akutes Nierenversagen, 24.10.2016**
 - CVVHD



30-jähriger Patient

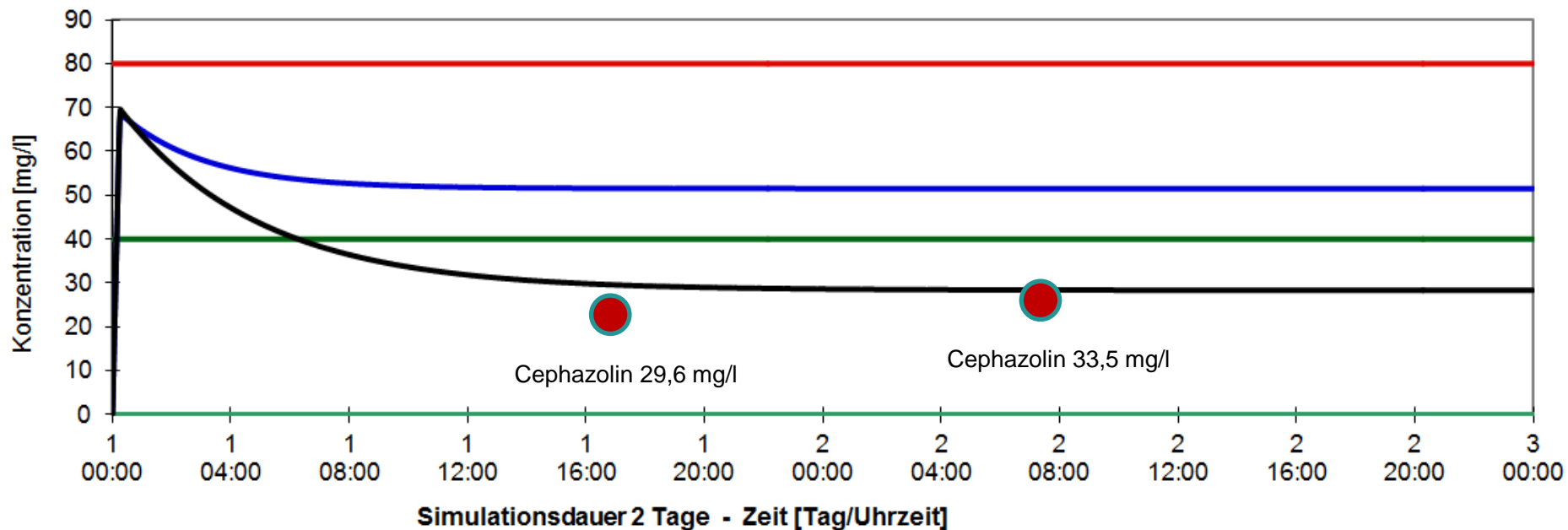
Septischer Schock, Neutropenie

- **Empirische Antibiose 23./24.10.2016**
 - PiperacillinTazobactam
 - Ciprofloxacin
 - Voriconazol
 - Vancomycin, ab 24.10.2016
- **Positive Blutkulturen 3 x 2 BK, 24.10.16**
 - Resistenztestung 25.10.2016
 - **MSSA**
- **Beatmung, Bauchlagerung**
 - PEEP +18 mbar
 - Pmax 30 mbar
- **Akutes Nierenversagen, 24.10.2016**
 - CVVHD



Cephazolin Therapiebeginn

Gesamt-Cephazolin



Blau: Normalpatient 6000 mg/24 h

Halbwertszeit 2h, Verteilungsvolumen 0,2 l/kg; MHK resistent > 2 mg/l Proteinbindung 80(-90)%, Q_0 0.06
Zielwerte freies Cephazolin >8(-16) mg/l; Gesamtkonzentration > 40(-80) mg/l

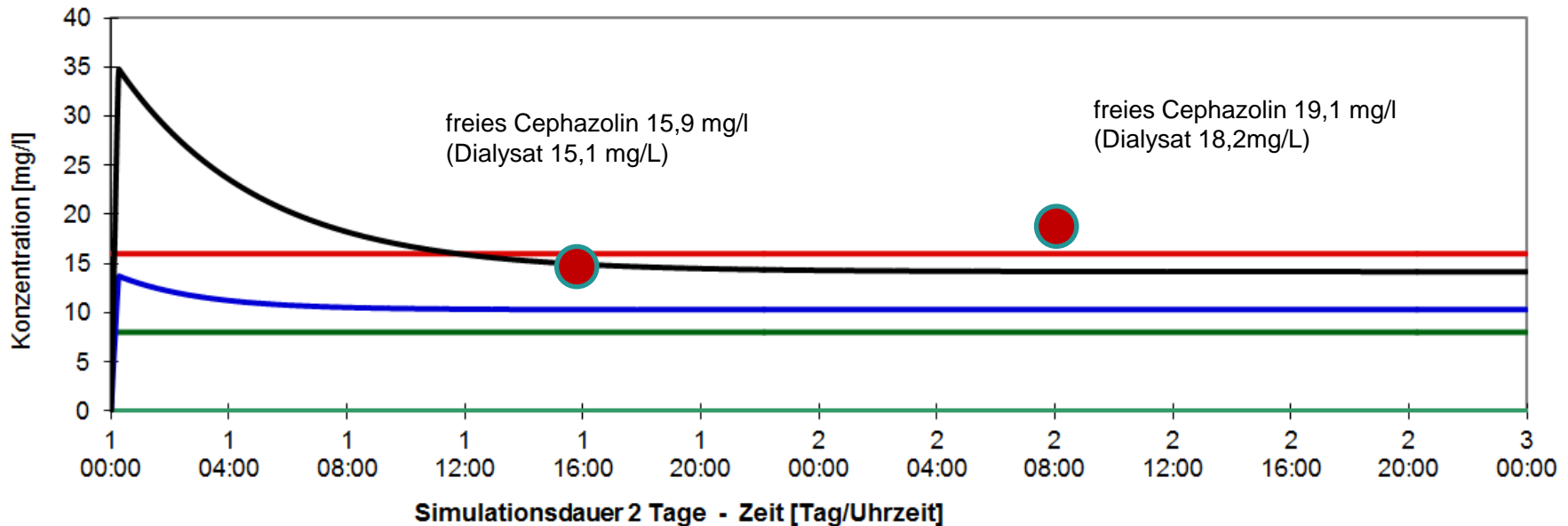
Schwarz: A.S. 2000 mg/24 h

Halbwertszeit 3,5h, Verteilungsvolumen 0,2 l/kg; MHK resistent > 2 mg/l Proteinbindung 80(-90)%
Zielwerte freies Cephazolin >8(-16) mg/l; Gesamtkonzentration > 40(-80) mg/l

Unterdosiert?

Cephazolin Therapiebeginn

Gesamt-Cephazolin



Blau: Normalpatient 6000 mg/24 h

Halbwertszeit 2h, Verteilungsvolumen 0,2 l/kg; MHK resistent > 2 mg/l Proteinbindung 80(-90)%, Q_0 0.06
Zielwerte freies Cephazolin >8(-16) mg/l; Gesamtkonzentration > 40(-80) mg/l

Schwarz: A.S. 2000 mg/24 h

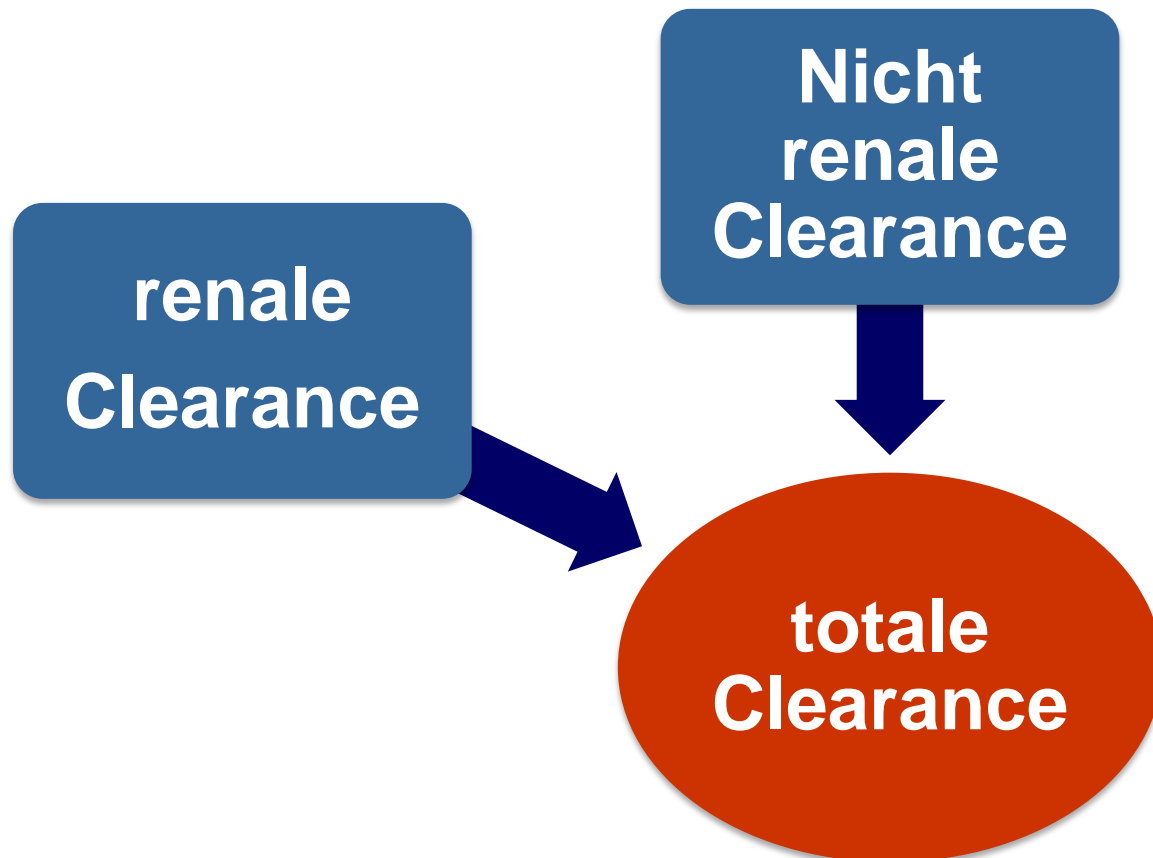
Halbwertszeit 3,5h, Verteilungsvolumen 0,2 l/kg ?; MHK resistent > 2 mg/l **Proteinbindung 66 %**
Zielwerte freies Cephazolin >8(-16) mg/l; Gesamtkonzentration > 40(-80) mg/l

Proteinbindung ca. 50%, die Messung der Gesamtkonzentration ist weniger hilfreich
Über das Dialysat werden ca. 750 mg/24 h zusätzlich eliminiert,

Cephazolin

- **Cephazolin** wird zu ca. **90% über die Niere** ausgeschieden.
- **Proteinbindung ca. 80-90%**, verringert sich im Rahmen eines Nierenversagens
- Bei einer **Restnierenfunktion** von ca. 15% sollte die Dosis auf ca. 25% der „Normaldosis“ reduziert werden, beim anurischen Patienten sind ca. 10% der „Normaldosis“ ausreichend
- Über die **kontinuierliche Dialyse werden ca. 500-750 mg/24 h** zusätzlich ausgeschieden
- Die Messung der Gesamtkonzentration ist bei hoch proteingebundenen Arzneistoffen im Intensivbereich wenig hilfreich
- **Dosisanpassungen** nach Spiegelmessungen dürfen bei diesen Arzneistoffen (Cephazolin, Flucloxacillin, Ceftriaxon, Valproinsäure, Phenytoin...) nur unter Berücksichtigung des **freien Anteils** vorgenommen werden
- Im Verlauf konnte unter Serumspiegelbestimmungen bei weiterer Verschlechterung der Restnierenfunktion die Dosis weiter reduziert werden

Arzneistoffausscheidung



Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy

Markus Ruhnke,¹ Volker Rickerts,² Oliver A. Cornely,³ Dieter Buchheidt,⁴ Andreas Glöckner,⁵ Werner Heinz,⁶ Rainer Höhl,⁷ Regine Horré,⁸ Meinolf Karthaus,⁹ Peter Kujath,¹⁰ Birgit Willinger,¹¹ Elisabeth Presterl,¹² Peter Rath,¹³ Jörg Ritter,¹⁴ Axel Glasmacher,¹⁵ Cornelia Lass-Flörl¹⁶ and Andreas H. Groll¹⁴

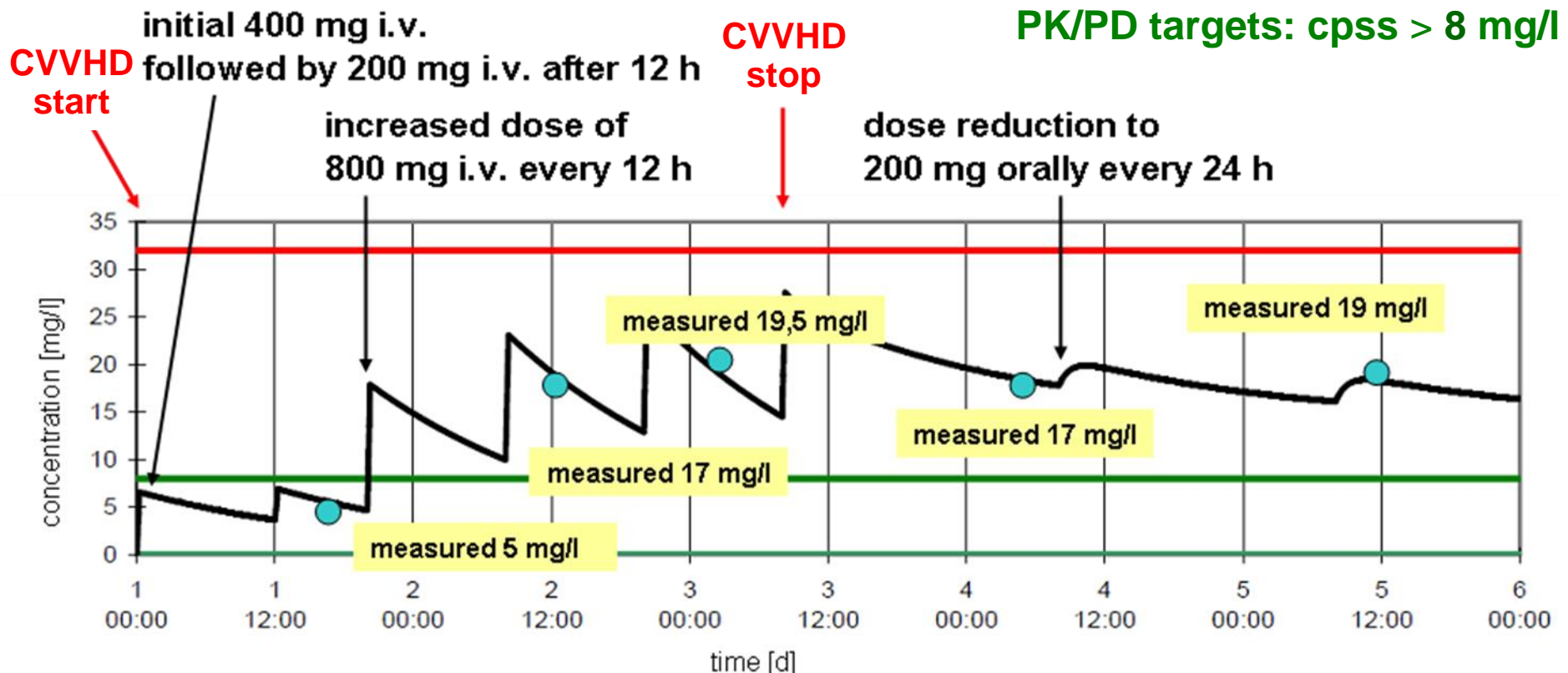
		GFR ml min ⁻¹ (MDRD)			IHD	CVVHD
		>50	10–50	<10		
Amphotericin B deoxycholate (D-AMB)	0.7–1.0 mg kg ⁻¹ day ⁻¹			100% ¹		
Liposomales amphotericin B (L-AMB)	3 mg kg ⁻¹ day ⁻¹			100%		
AMB lipid complex (ABLC)	5 mg kg ⁻¹ day ⁻¹			No data available ¹		
AMB colloidal dispersion ¹ (ABCD)	3–4 mg kg ⁻¹ day ⁻¹			100% ¹		
Flucytosine	4 × 25 mg kg ⁻¹ day ⁻¹	Two times 50% per day ²		Single dose 100% ²		
Caspofungin	Day 1, 70 mg day ⁻¹ From day 2, 1 × 50 mg day ⁻¹			100%		
Micafungin	1 × 100 mg day ⁻¹			100%		
Anidulafungin	Day 1, 200 mg day ⁻¹ From day 2, 100 mg day ⁻¹			100%		
Fluconazole	400–800 mg day ⁻¹	100%	50%	50%	50% ³	50%
Itraconazole	Day 1–2, 2 × 200 mg From day 3, 1 × 200 mg	100%		Not indicated when GFR is below 30 ml min ⁻¹		
Voriconazole	Day 1, 2 × 6 mg kg ⁻¹ day ⁻¹ From day 2, 2 × 3 mg kg ⁻¹ day ⁻¹			100% ⁴		
Posaconazole	4 × 200 mg day ⁻¹			100%		

Candidaemia (C. albicans)

Fluconazol unter CVVHD (Citrat)



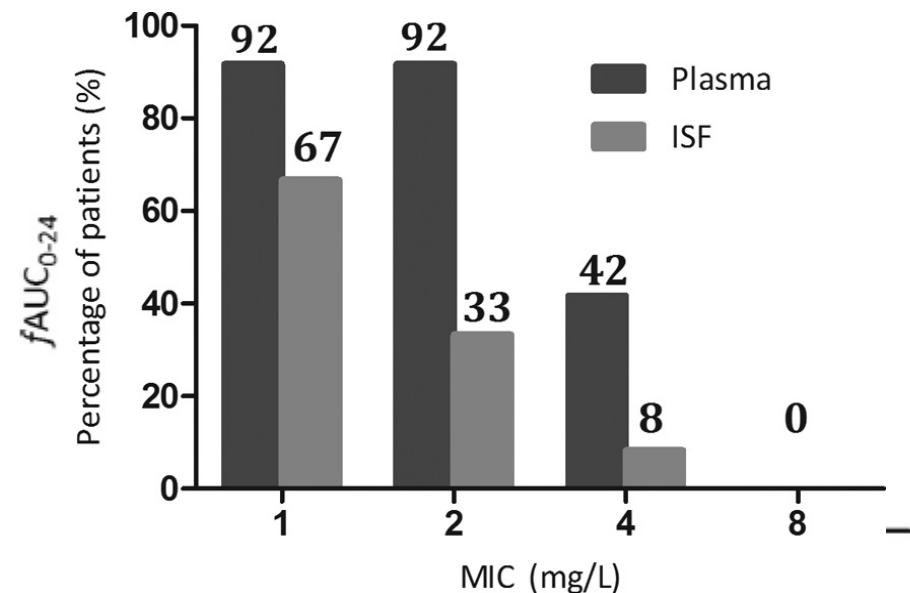
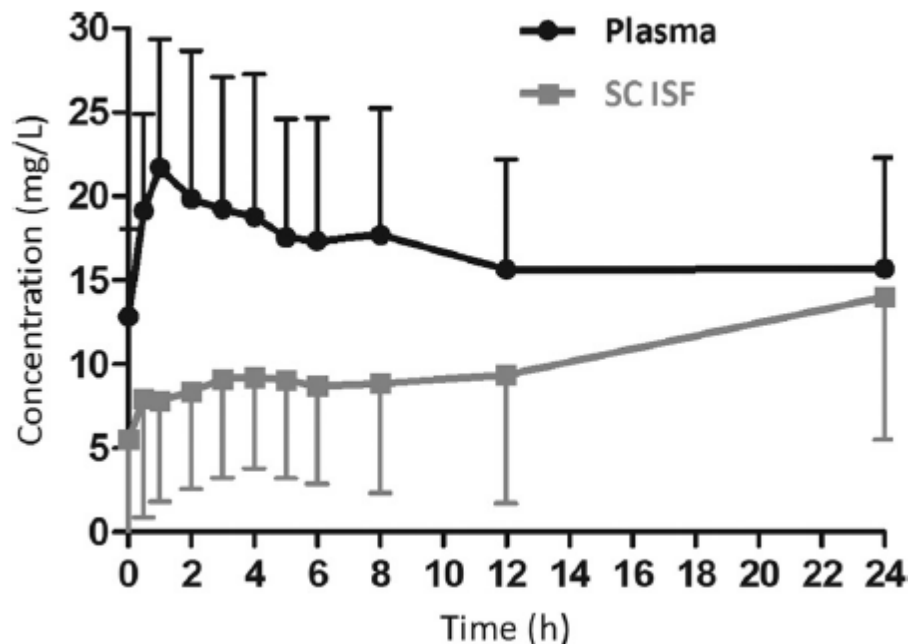
Patient K.L., aged 79 years, height 180 cm, weight 80 kg,
Severe sepsis, VAP, residual renal function (Crea-Cl): 15 ml/min
CVVHD until day 3 of Fluconazole and piperacillin treatment





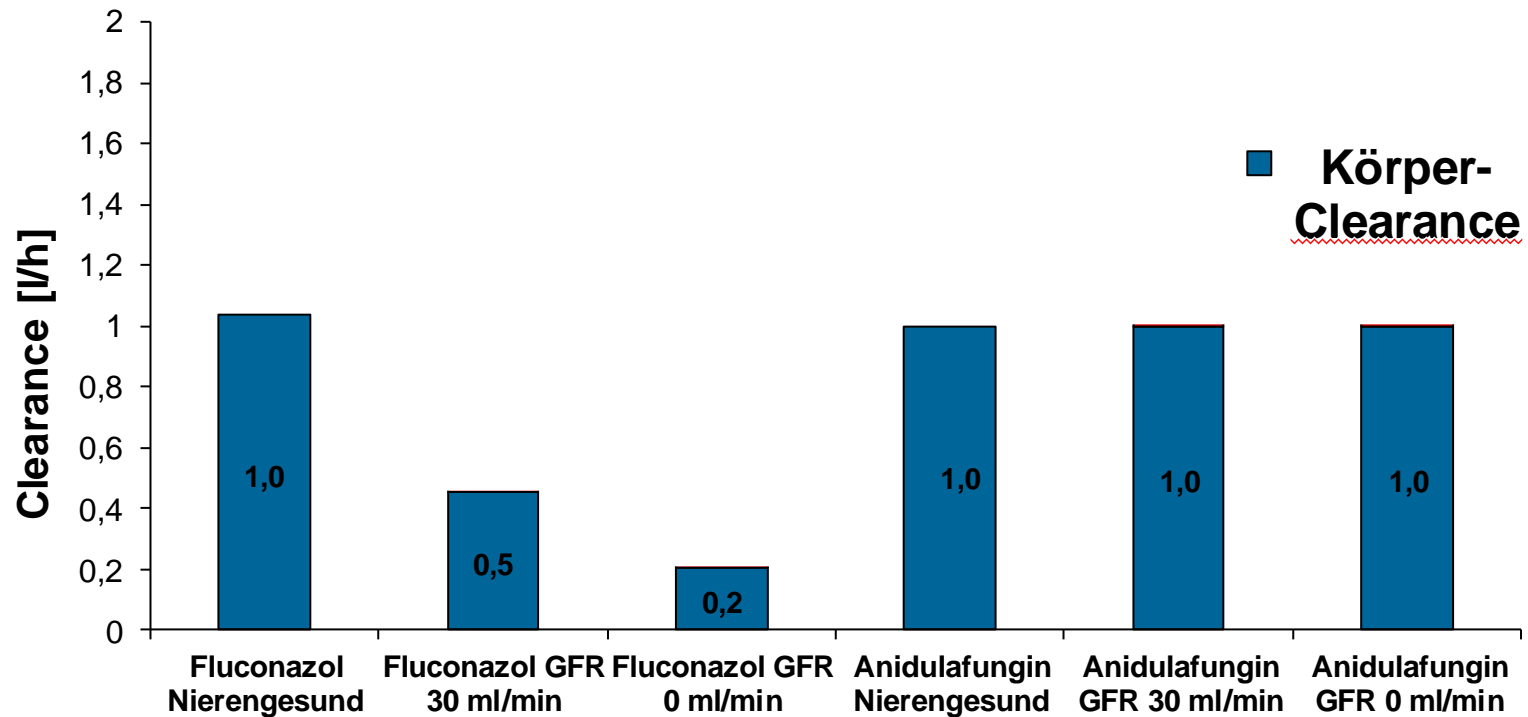
In Vivo Microdialysis To Determine Subcutaneous Interstitial Fluid Penetration and Pharmacokinetics of Fluconazole in Intensive Care Unit Patients with Sepsis

Mahipal G. Sinnollareddy,^{a,b} Michael S. Roberts,^{a,b} Jeffrey Lipman,^{c,d} Melissa Lassig-Smith,^c Therese Starr,^c Thomas Robertson,^{a,b,*} Sandra L. Peake,^e Jason A. Roberts^{c,d,f}



Antimykotika-Clearance

Vergleich Fluconazol/Anidulafungin



Dosiskakulation mit CADDy unter RRT, Fluconazol vs. Anidulafungin

Nierenersatzverfahren und Restnierenfunktion CC:100 DF:0 BF:0 HR:0 # kontinuierliche Dialyse

Wirkstoff Fluconazol i.v.

Empfehlung für Einstellung anfordern PDF erstellen zurücksetzen

Fluconazol

Verfahren:	kontinuierliche Dialyse	Q_0	0.2
Wirkstoff:	Fluconazol i.v.	Dosis [mg/24h]:	800
Kreatinin-Clearance [ml/min]:	100	Dialysatflussrate [l/h]:	0

Dosierungsempfehlung

Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **800**

Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **800**

Verfahren:	kontinuierliche Dialyse	Q_0	0.2
Wirkstoff:	Fluconazol i.v.	Dosis [mg/24h]:	800
Kreatinin-Clearance [ml/min]:	0	Dialysatflussrate [l/h]:	2

Dosierungsempfehlung

Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **1400**

Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **240**

Verfahren:	kontinuierliche Dialyse	Q_0	0.2
Wirkstoff:	Fluconazol i.v.	Dosis [mg/24h]:	800
Kreatinin-Clearance [ml/min]:	0	Dialysatflussrate [l/h]:	3

Dosierungsempfehlung

Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **2000**

Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **240**

Nierenersatzverfahren und Restnierenfunktion

Kreatinin-Clearance [ml/min]

Dialysatflussrate [l/h]

Q_0 0.99

HWZ 32 Std.

Vd hoch

Pb 95-97%

Wirkstoff **Anidulafungin**

Empfehlung für Einstellung anfordern

Verfahren: kontinuierliche Dialyse

Wirkstoff: Anidulafungin i.v. Dosis [mg/24h]: 100

Kreatinin-Clearance [ml/min]: 100 Dialysatflussrate [l/h]: 0

Dosierungsempfehlung

Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **100**

Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **100**

Verfahren: kontinuierliche Dialyse

Wirkstoff: Anidulafungin i.v. Dosis [mg/24h]: 100

Kreatinin-Clearance [ml/min]: 0 Dialysatflussrate [l/h]: 2

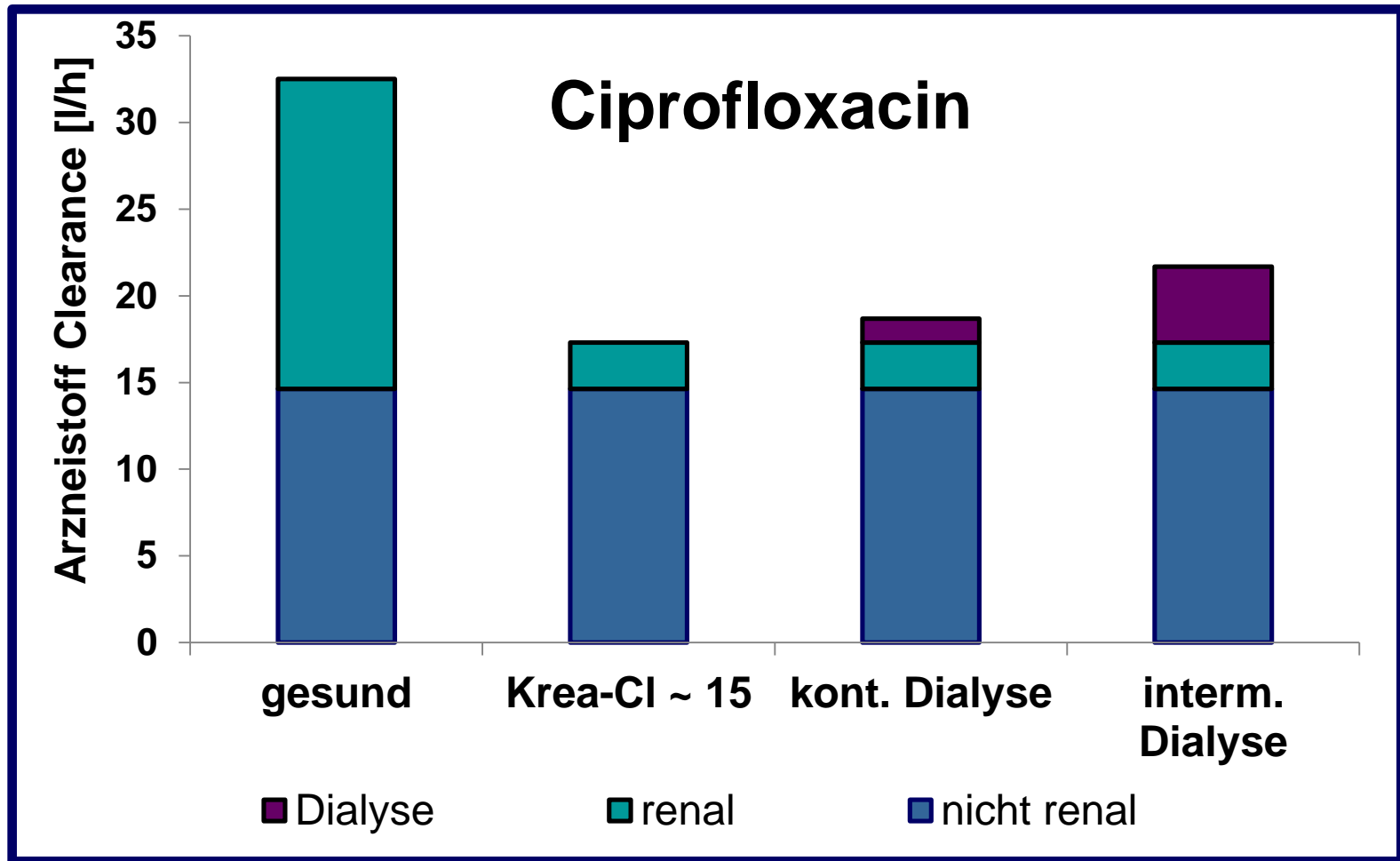
Dosierungsempfehlung

Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **100**

Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **99**

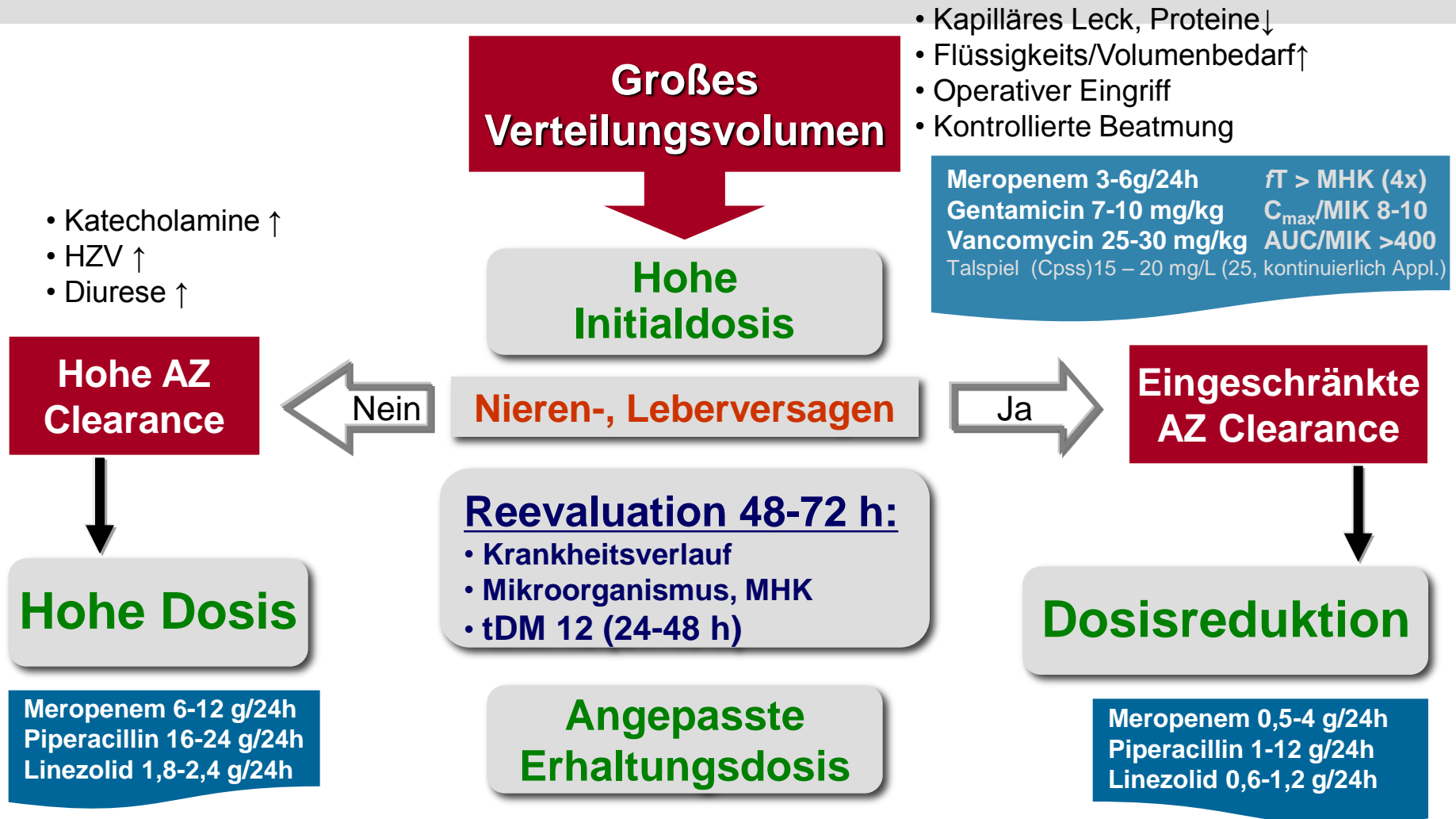
Arzneistoff-Clearance

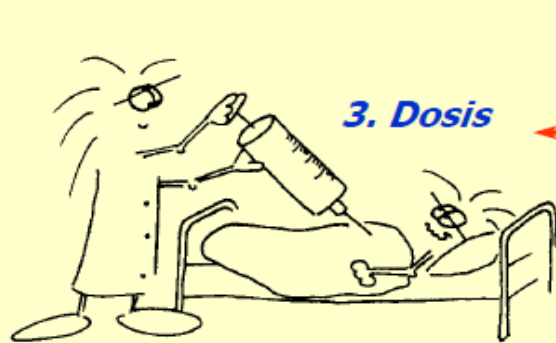
Eine Frage der Substanz



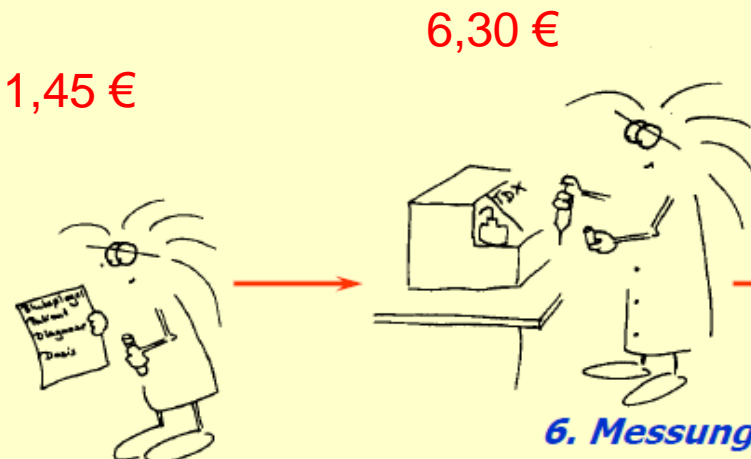
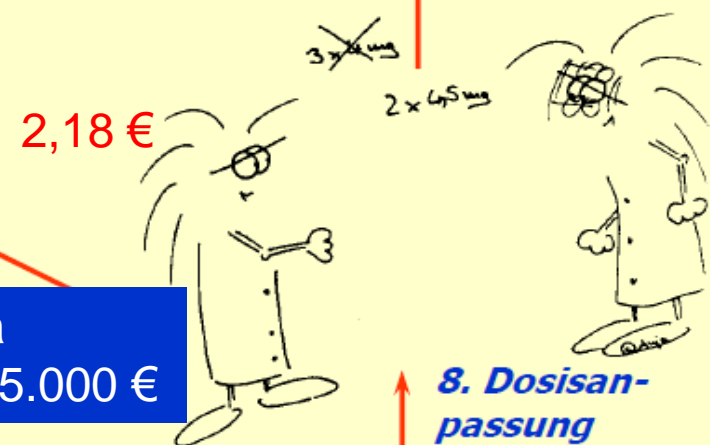
Adäquate Antibiotikadosierung

Schwere Sepsis, septischer Schock



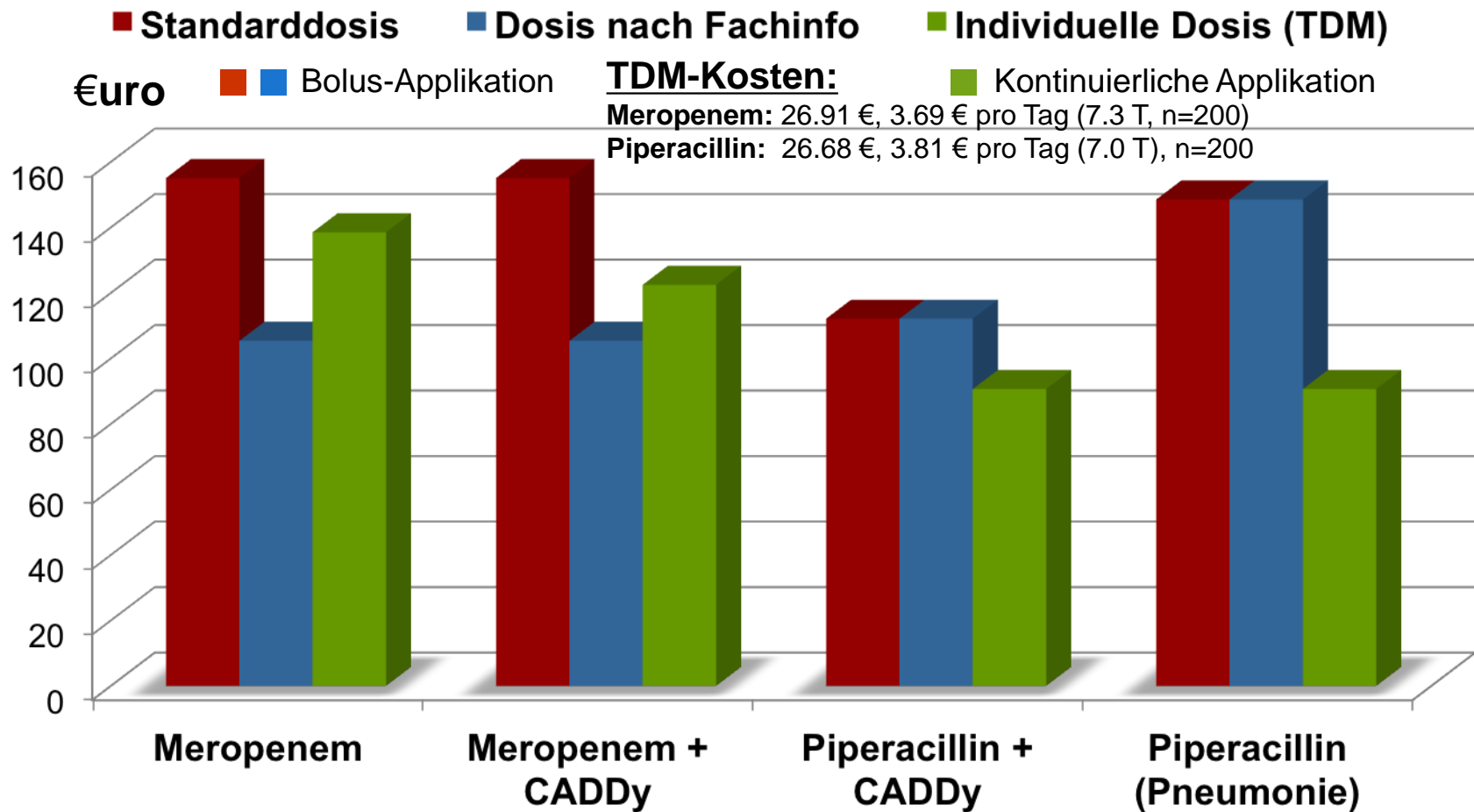


Gesamtkosten TDM Antiinfektiva
Klinikum Heidenheim 2016 ca. 25.000 €



Adäquate Antibiotikatherapie

Aufwendungen (inklusive TDM), Kosten



Zusammenfassung

- **Standarddosierungen von antiinfektiven Arzneistoffen bei Intensivpatienten sind potentiell problematisch!**
 - Insbesondere bei **β -Laktam-Antibiotika**
 - Veränderte pharmakokinetische Rahmenbedingungen (krankheitsbedingt)
 - Arzneistoffelimination, Verteilungsvolumen etc.
 - Große Gefahr der **Unterdosierung oder Überdosierung, UAW, Toxizität**
- **Antibiotika-Konzentrationen unterhalb der MHK (β -Laktam-AB)**
 - Führen zur sofortigen und lebhaften Vermehrung der Keime
- **Bei intermittierender Applikation von β -Laktam-Antibiotika werden Konzentrationen unter der MHK bereits nach 2-4 Std. erreicht**
 - Abhängig von der Applikationsform, Dosis und dem Dosisintervall
- **Kontinuierliche Applikation + therapeutisches Drug Monitoring**
 - Sicheres Erreichen PK/PD Zielwerten (> 60% der Zeit > 4 x MHK)
 - Bessere Gewebepenetration
 - Verringerung der Gefahr von Resistenzbildung

Prophylactic Antimicrobial Therapy for Acute Aspiration Pneumonitis

Vlad Dragan,¹ Yanliang Wei,¹ Marion Elligsen,² Alex Kiss,³ Sandra A. N. Walker,^{2,4} and Jerome A. Leis^{1,3,5,6}

¹Department of Medicine, University of Toronto, ²Department of Pharmacy, Sunnybrook Health Sciences Centre, ³Sunnybrook Research Institute and Institute of Health Policy, Management and Evaluation, ⁴Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto, ⁵Division of Infectious Diseases and General Internal Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, and ⁶Centre for Quality Improvement and Patient Safety, University of Toronto, Ontario, Canada

Table 2. Clinical Outcomes of Patients With Aspiration Pneumonitis Managed With or Without Prophylactic Antimicrobial Therapy

Outcome	Prophylactic Antimicrobial Therapy (%) n = 76	Supportive Care Only (%) n = 124	P Value
Primary outcome			
Unadjusted 30-day in-hospital mortality	19 (25)	31 (25)	1.0
Secondary outcomes (day 3 to 14)			
Transfer to critical care ^a	2 (5)	6 (6)	.7
Mean antibiotic-free days	7.5	10.9	<.0001^b
Escalation of antimicrobial therapy	6 (8)	1 (1)	.008^b
Multivariate analysis ^c			
Primary outcome			
Adjusted 30-day in-hospital mortality	0.85 (0.42–1.74)7

^aExcluding patients already in critical care at time of aspiration.

^bSignificant ($P < .05$; in bold) when comparing prophylactic antimicrobial therapy group with supportive care only group.

^cMultivariable model adjusted for Charlson comorbidity index, admitting service, and age. Supportive care only cohort is reference for multivariate odds ratio (ORs), expressed as ORs and 95% confidence intervals in parenthesis.