Dosierungskonzepte nach Organfunktion und PK/PD Kriterien

(aus infektiologischer Sicht)

ABS Advanced Kurs, Regensburg
Februar 2021

F. Hitzenbichler
Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie
Universitätsklinikum Regensburg

Gliederung

- PK/PD Grundlagen
- Optimale Dosierungen
  - Zeitabhängige Antibiotika (Betalaktamantibiotika, Vancomycin)
  - Konzentrationsabhängige Antibiotika, (Aminoglykoside, Chinolone)
- Organfunktionseinschränkungen
  - Niere
  - Leber
  - Adipöse Patienten
  - Alte Patienten
  - Kritisch kranke Patienten / Sepsis

Optimale Dosierung?

- Maximale Wirkung bei minimaler Nebenwirkung

Optimale Dosierung?

- Maximale Wirkung bei minimaler Nebenwirkung

- Herausforderung bei dem „typischen Patientengut“ eines Akutkrankenhauses
  - Niereninsuffizienz, Dialyse, Leberinsuffizienz, Albuminspiegel, Aszites, adipöse Patienten, Blutungen, Verbrennungen, Ödeme, Schwangere, etc.

3.4 Dosisoptimierung

Dosisoptimierung	Empfehlungsgrad
ABS-Programme sollen PK/PD-basierte Dosierungsoptimierungsstrategien einschließen, um Therapieversagen sowie unerwünschte Arzneimittel-wirkungen zu vermeiden.	A
Evidenzgrad: I	**Starker Konsens** ***Abstimmung 100%***
Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)	**Empfehlungsgrad**
Für ausgewählte Substanzen oder in besonderen klinischen Situationen sollte ein TDM durchgeführt werden.	B
Evidenzgrad: II	**Starker Konsens** ***Abstimmung 100%***

Aus der S3 Leitlinie **Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus 2019**
AWMF-Registernummer 092/001

Pharmakokinetik

Manipulation der Antibiotikums durch den Körper

- Absorption
- Verteilung
- Metabolismus
- Ausscheidung

Pharmakodynamik

Biochemische und physiologische Effekte des Antibiotikums

Wirkungsweise (bakterizidid vs. bakteriostatisch)

Konzentration im Plasma

Konzentration am Wirkungsort

Dosierung / Intervall

Effektivität

Amsden et al, Mandell 7th Edition

Pharmakokinetik

Konzentration und *zeitlicher Verlauf* im Körper
„Was der Körper mit dem Pharmakon macht“

Pharmakodynamik

Zeitlicher Verlauf der *Konzentration* des Antibiotikums in entsprechenden Kompartimenten (Blut, Gewebe, Gehirn, etc.) und *Wirkung* auf das *Pathogen*

PK/PD

Welche Dosierung und welches Intervall liefert optimale Wirkung / Konzentration am gewünschten Ort

Sörgel et al, 2017; Amsden et al, Mandell 7th Edition

PK Parameter

Verteilung V_d

Konzentration der Substanz

Abhängig von Lipophilie, pH, Durchblutung, Proteinbindung

Clearance CL

Volumen, welches über eine bestimmte Zeiteinheit von der Substanz eliminiert wird

Renal und nicht-renal

Halbwertszeit t½

Zeit, in der die Hälfte der Substanz aus dem Körper eliminiert ist

➔ Dosisintervall!

PK Parameter

Virtuelle Größe
Größe gibt Aussage über die Verteilung der Substanz im Körper
Konzentration des AB / Menge des AB
10-20l: v.a. extrazellulär
40l: „whole body fluid“
> 40l: „deep tissue deposition“

C max = Dosis / V_d

Verteilung V_d

Konzentration der Substanz

Abhängig von Lipophilie, pH, Durchblutung, Proteinbindung

Clearance CL

Volumen, welches über eine bestimmte Zeiteinheit von der Substanz eliminiert wird

Renal und nicht-renal

Halbwertszeit t½

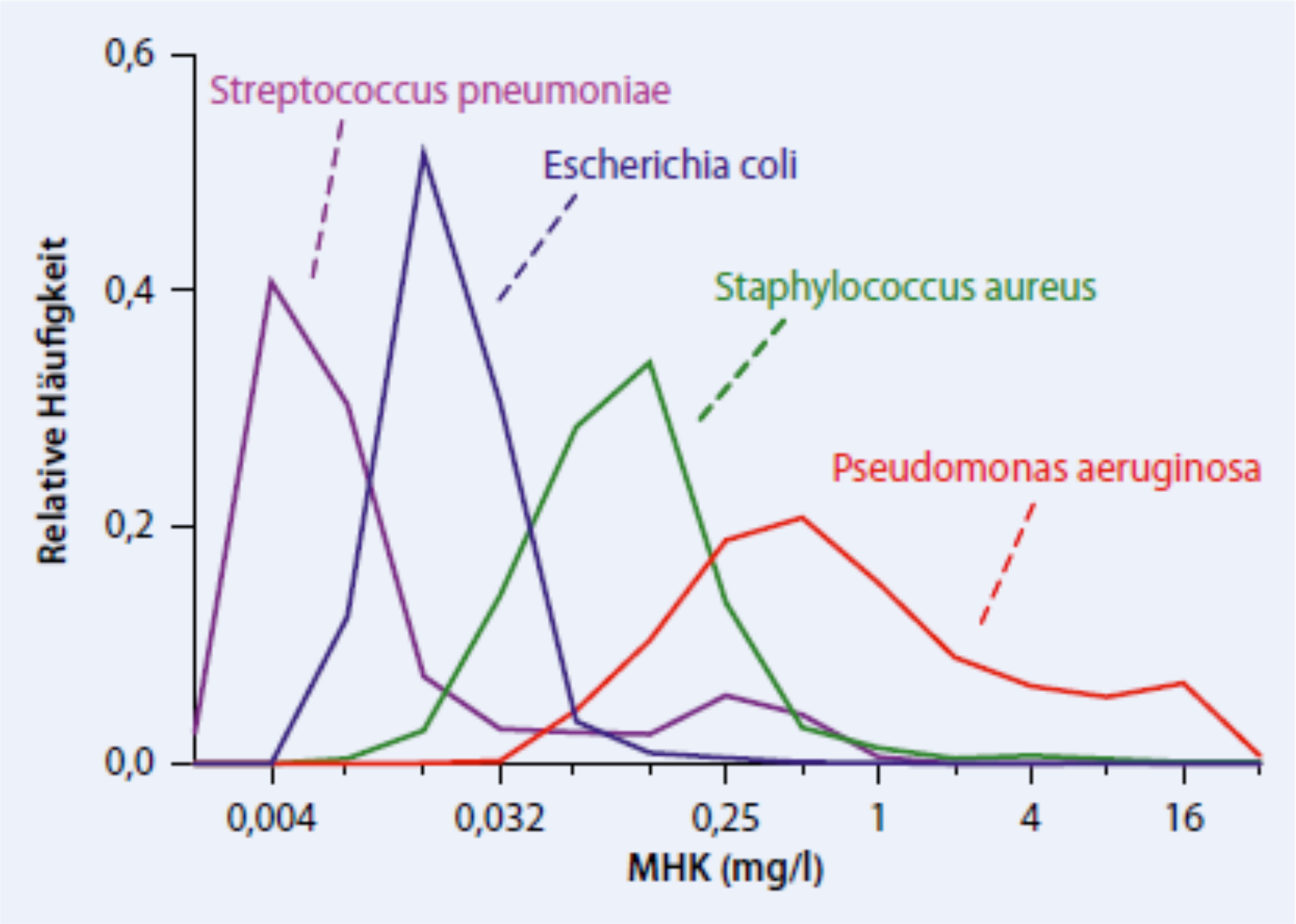
Zeit, in der die Hälfte der Substanz aus dem Körper eliminiert ist

➔ Dosisintervall!

PD – Wirkung: MHK

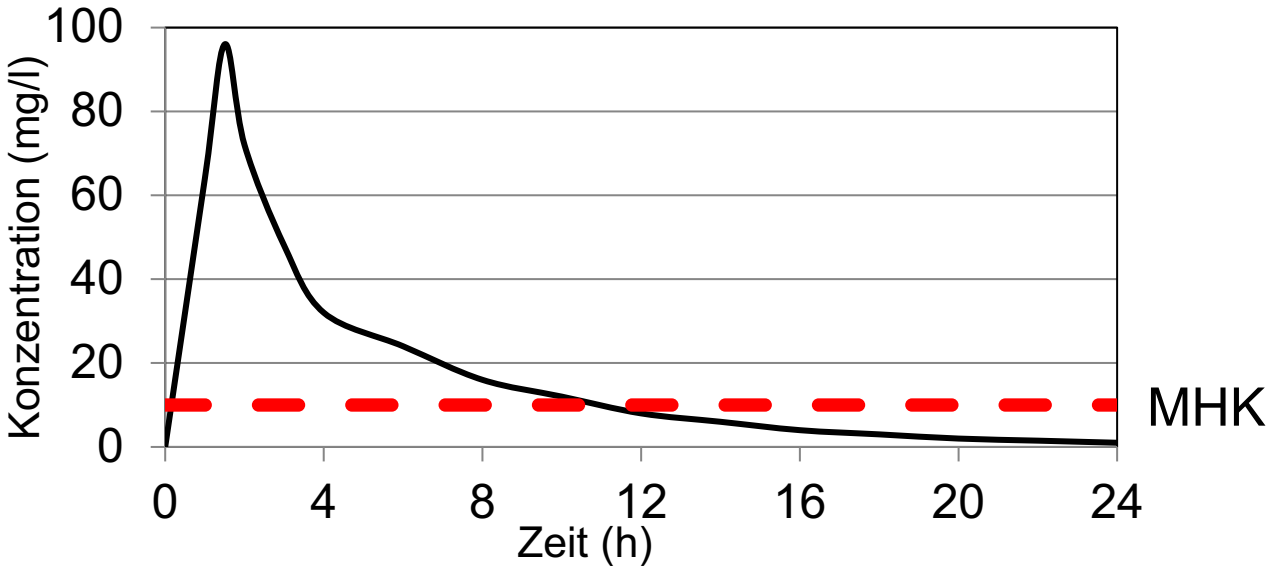
- „Potenz“ der antibiotischen Substanz
- MHK –Werte sind die Konzentrationen von Substanzen, bei denen 50 (MHK_{50}) bzw. 90% (MHK_{90}) der Stämme einer Spezies inhibitiert werden
  - Immer auf einen bestimmten Erreger und ein bestimmtes Antibiotikum bezogen
  - Einheit: µg/ml oder mg/l
  - Entspricht nicht der bakteriziden Wirkung
- Gilt für Bakterien*suspensionen* (standardisiert): ➔ Biofilm? Abszesse? Zeitabhängige Wirkung?

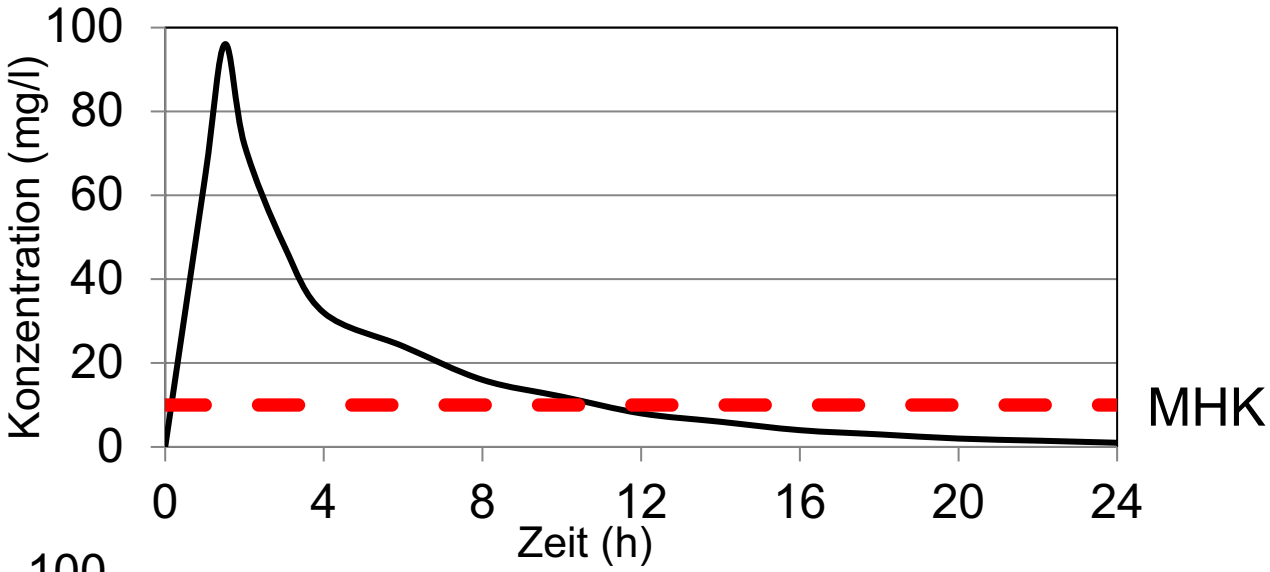
Onufrank et al, 2016; Amsden et al, Mandell 7th Edition

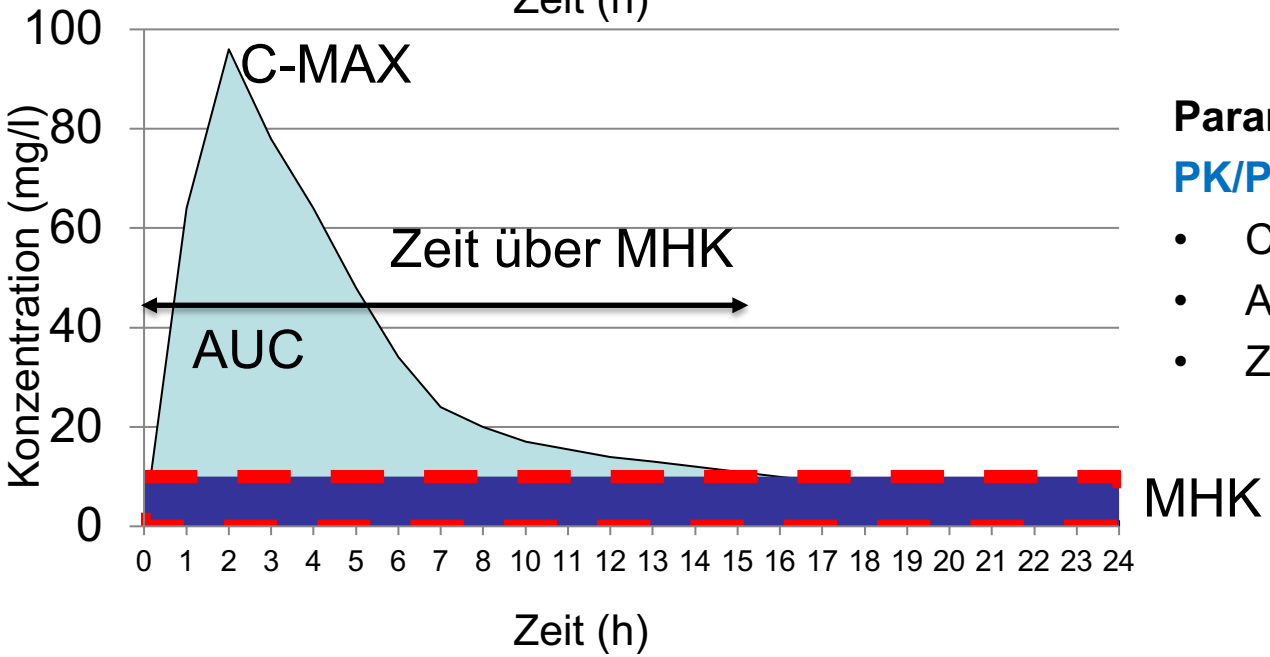


Aus: Beck et al, 2014

Bakterizide Antibiotika	Bakteriostatische Antibiotika
Betalaktame	Tigecyclin / Doxycyclin
Vancomycin	Clindamycin
Chinolone	Linezolid
	Makrolide
	Cotrimoxazol


100
80
60
40
20
0
Konzentration (mg/l)
0
4
8
12
16
20
24
Zeit (h)
MHK

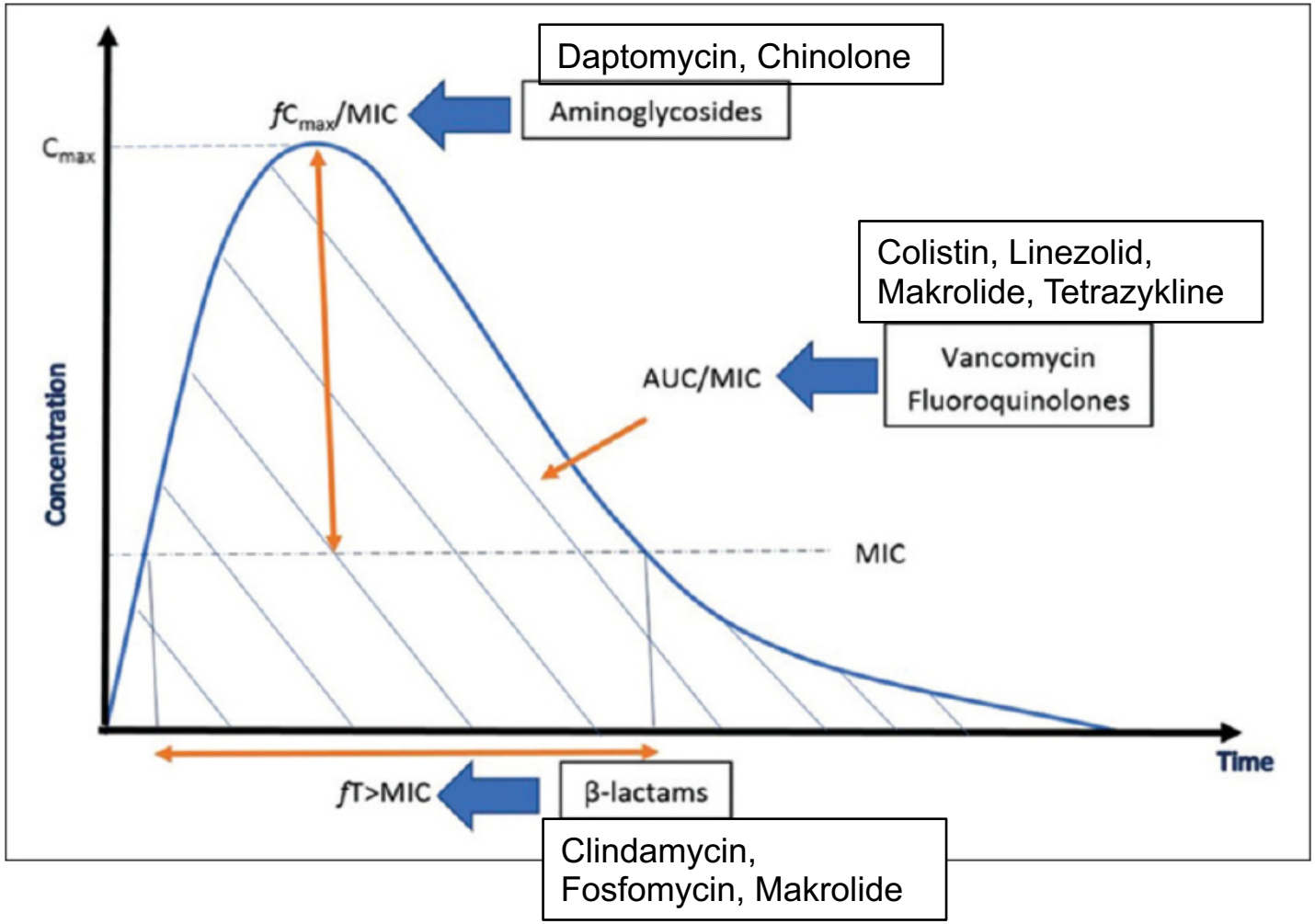




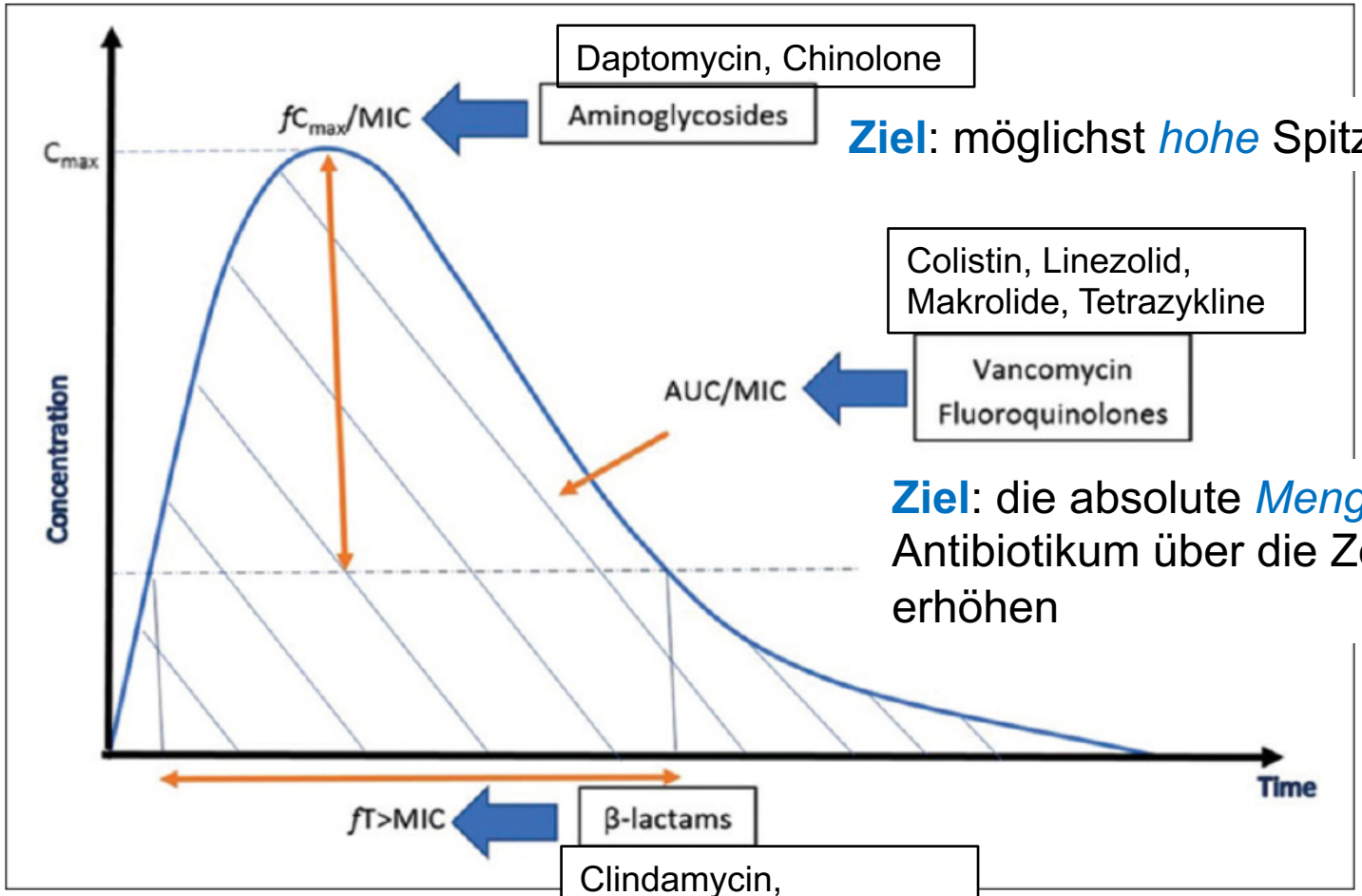
Parameter für Wirksamkeit

PK/PD Indices

- C-Max/MHK
- AUC /MHK (AUC_{0-24} :MHK)
- Zeit über MHK (%T > MHK)



Aus Hoo et al, 2017, modifiziert nach Sörgel et al, 2017

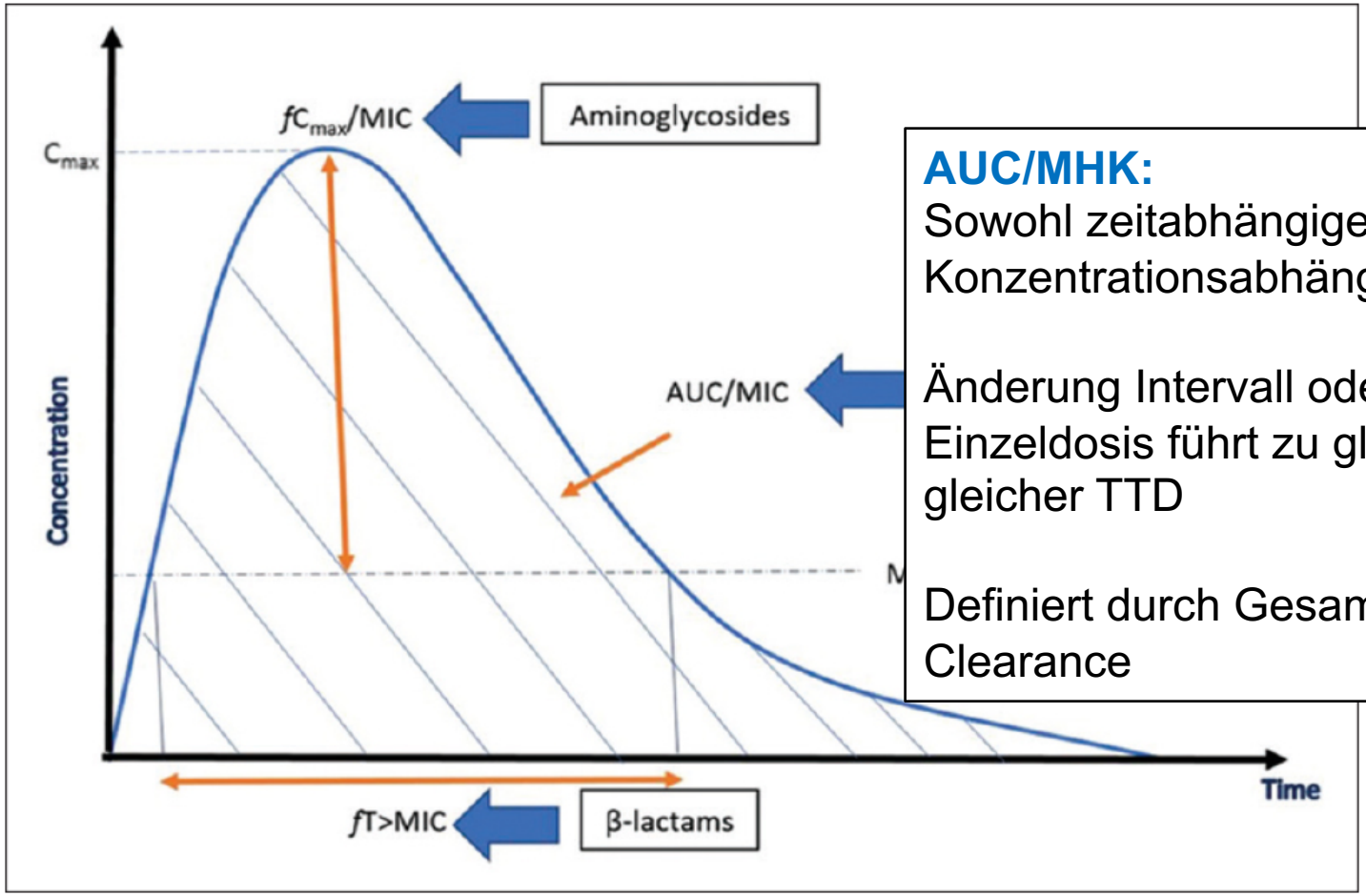


Ziel: möglichst *hohe* Spitzenspiegel

Ziel: die absolute *Menge* an Antibiotikum über die Zeit erhöhen

Ziel: möglichst *lange* ausreichende Spiegel

Aus Hoo et al, 2017, modifiziert nach Sörgel et al, 2017



AUC/MHK:
Sowohl zeitabhängiger als auch Konzentrationsabhängiger Effekt

Änderung Intervall oder Änderung Einzeldosis führt zu gleicher AUC bei gleicher TTD

Definiert durch Gesamtdosis / Clearance

Aus Hoo et al, 2017

Optimale Dosierungen

- Zeit-abhängige Antibiotika
  - Vertreter: Betalaktamantibiotika, Vancomycin, Fosfomycin

- Konzentrations-abhängige Antibiotika
  - Vertreter: Chinolone, Aminoglykoside, Makrolide, Metronidazol. Daptomycin

Amsden et al, Mandell 7th Edition

Postantibiotischer Effekt (PAE)

- *In vitro* beachtet: Verzögerung, ehe Bakterien nach Antibiotikaexposition wieder replizieren
- Zeitraum abhängig von Bakterienspezies und von Substanz
  - Nicht bei Betalaktamen beobachtet
  - V.a. bei gram negativen beobachtet
  - V.a. bei Chinolonen und Aminoglykosiden
- Kann Implikationen auf Dosisintervall haben

Amsden et al, Mandell 7th Edition

Optimale Bakterizidie: Parameter

Substanz/Klasse	In vitro Bakterizidie Muster	Parameter
ß-Laktame	Zeitabhängig, kein postantibiot. Effekt (PAE)	T > MHK
Vancomycin	Zeitabhängig, kurzer PAE	AUC /MHK
Aminoglykoside	Konzentrationsabh., langer PAE	Cmax/MHK, AUC/MHK
Chinolone	Konzentrationsabh., langer PAE	AUC/MHK, Cmax/MHK
Linezolid	Konzentrationsabh., kurzer PAE	AUC/MHK, Cmax/MHK
Daptomycin	Konzentrationsabh., langer PAE	AUC/MHK, Cmax/MHK
Tigecyclin (Doxycyclin)	Zeitabhängig, langer PAE	AUC/MHK

Mod. nach Owens RC, Diag Microb Inf Dis 2007

	Hydrophile	Lipophile
Vertreter	Betalaktame, Aminoglykoside, Glykopeptide	Chinolone, Makrolide, Tetrazyklide, Metronidazol, Linezolid
Verteilungsmuster	Extrazellulärer Raum	Extra- und intrazellulär
Elimimination	v.a. renal	v.a. hepatisch
V_d erhöht durch	Volumenüberladung, Ergüsse, Aszites, etc.	Praktisch nicht
CL erniedrigt durch	Nierenschädigung	Leber- und Nierenschädigung

Modifiziert nach Sine et al, 2015 Clin Microb Infect

Ort der Infektion

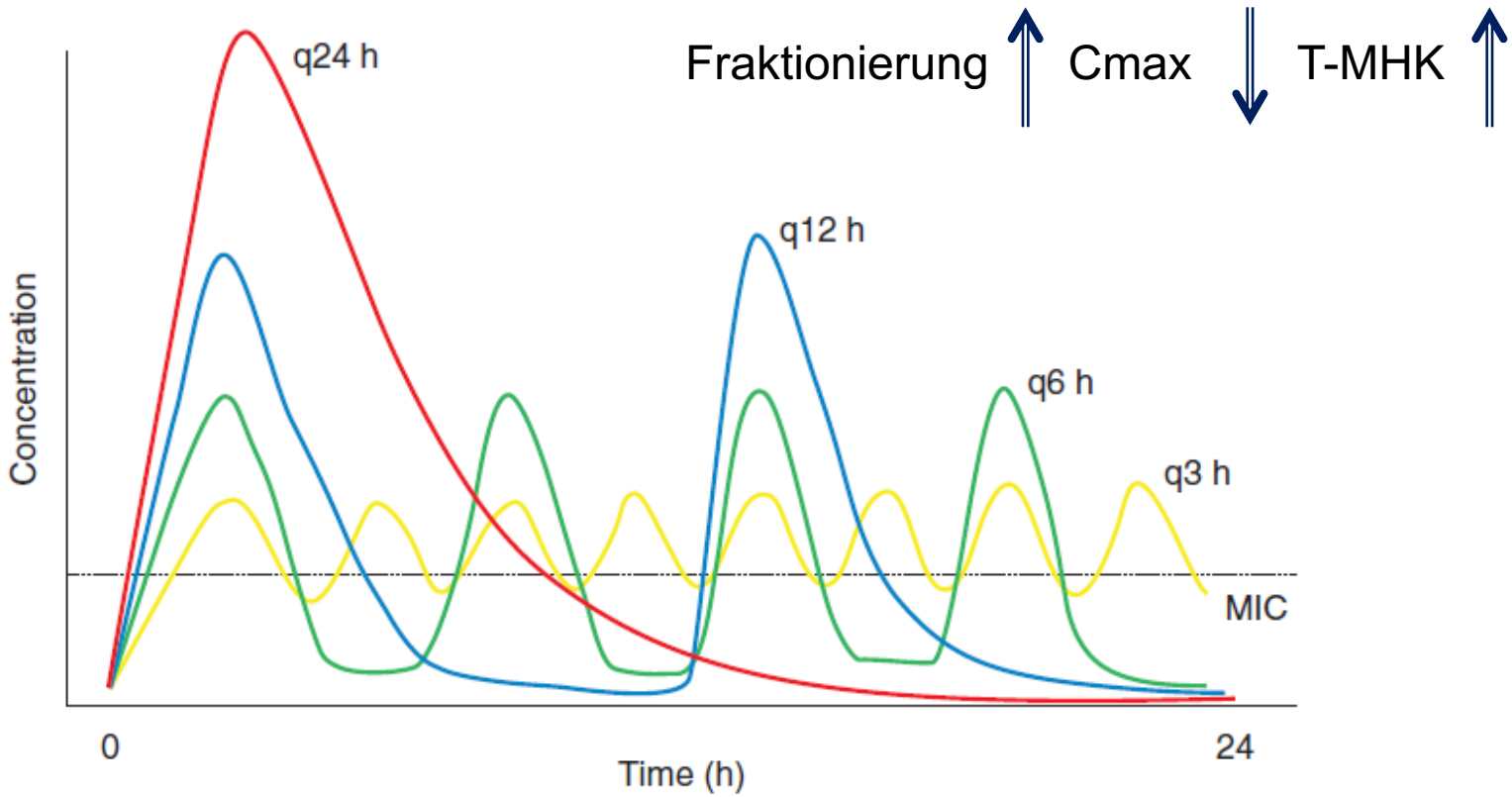
Ort	Überlegungen
Blut	Hohe (!) Dosierungen ratsam, rasche Elimination der Erreger, Zusätzliche Erwägungen bei Endokarditis (Penetration in Vegetationen, Biofilm)
Lunge	*Epithelial Lining Fluid* (ELF) – ELF/Plasma Ratio (oft gesunde Probanden!) Ceftazidim: 0.2, Pip / Taz: 0.5, Meropenem 0.6 (0.25), Cefepim: 1.0, Vancomycin 0.2-0.5, Chinolone: 1, Makrolide: 1
Knochen	Ratio Knochen/Serum Betalaktame: 0.1-0.3 Chinolone: 0.35-0.7
ZNS	Ratio ZNS / Serum: Chinolone 0.5 Betalaktame 0.15-0.3 Vancomycin 0.2

Modifiziert nach Onufrank et al, 2016

Optimale Dosierung

Betalaktamantibiotika

Vancomycin



Allgemein:
Abhängig von t ½ *mehrere* Gaben sinnvoll
Längere Infusionsdauer
Bei Niereninsuffizienz *eher Dosis als Intervall* reduzieren

Grafik aus: Lepak et Andes, 2015

Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

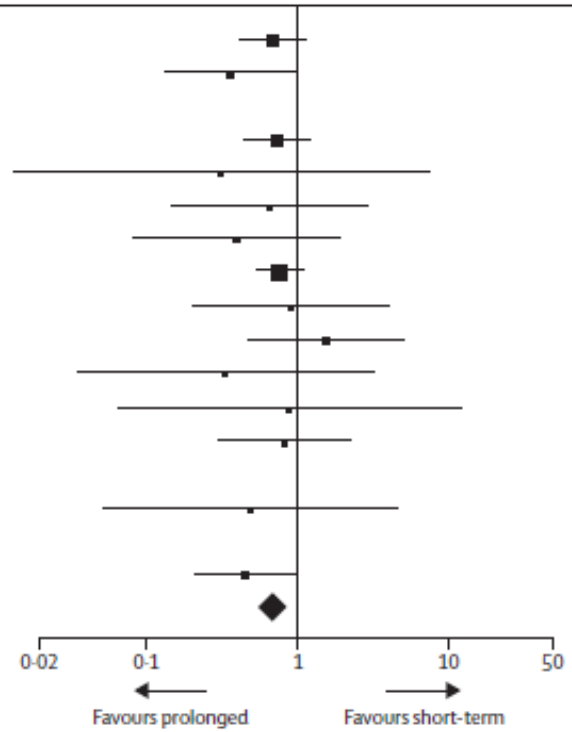
Konstantinos Z Vardakas, Georgios L Voulgaris, Athanasios Maliaros, George Samonis, Matthew E Falagas

Lancet Infect Dis 2018; 18: 108–20

- Metaanalyse
- Verlängerte Gabe (>3h) vs. Standard / Kurzinfusion (<1h)
- 22 Studien eingeschlossen (>1800 Patienten)
- Betalaktamantibiotika
- Patienten mit Sepsis
- *Nur* RCTs

	Prolonged		Short-term		Weight	Risk ratio (95% CI)	Risk of bias A B C D E
	Events	Total	Events	Total			
Abdul-Aziz (2016)[15]	18	70	26	70	18·5%	0·69 (0·42–1·14)	
Angus (2000)[23]	3	10	9	11	4·8%	0·37 (0·14–0·98)	
Bao (2016)[24]	0	25	0	25	--	Not estimable	
Chytra (2012)[16]	21	120	28	120	18·1%	0·75 (0·45–1·24)	
Cotrina-luque (2016)[26]	0	40	1	38	0·5%	0·32 (0·01–7·55)	
Cousson (2005)[27]	2	8	3	8	2·1%	0·67 (0·15–2·98)	
Dulhunty (2013)[17]	2	30	5	30	1·9%	0·40 (0·08–1·90)	
Dulhunty (2015)[14]	39	212	52	220	33·9%	0·78 (0·54–1·13)	
Georges (2005)[28]	3	26	3	24	2·1%	0·92 (0·21–4·14)	
Lagast (1983)[30]	5	20	4	25	3·4%	1·56 (0·48–5·06)	
Lau (2006)[31]	1	130	3	132	0·9%	0·34 (0·04–3·21)	
Lips (2014)[32]	1	10	1	9	0·7%	0·90 (0·07–12·38)	
Rafati (2006)[35]	5	20	6	20	4·5%	0·83 (0·30–2·29)	
Roberts (2010)[36]	0	8	0	8	--	Not estimable	
Sakka (2007)[37]	1	10	2	10	0·9%	0·50 (0·05–4·67)	
Wang (2009)[38]	0	15	0	15	--	Not estimable	
Wang (2014)[39]	7	38	16	40	7·8%	0·48 (0·21–0·99)	
Total (95% CI)		**792**		**805**	**100·0%**	**0·70 (0·56–0·87)**	
Total events	**108**		**159**				

Heterogeneity: τ^2=0·00; χ^2=6·47, df=13 (p=0·93); I^2=0%
Test for overall effect: Z=3·25 (p=0·001)



(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Incomplete outcome data (attrition bias)
(E) Selective reporting (reporting bias)

High risk of bias
Low risk of bias
Unclear risk of bias

Figure 2: **Forest plot of mortality among patients treated with prolonged versus short-term infusion of antipseudomonal antibiotics**
The areas of squares are proportional to the weight given to each study. Risk ratios are the centres of each square. df=degrees of freedom.

Vardacas et al, Lancet 2018

Carbapenems						
Abdul-Aziz (2016)[21]	5	21	8	21	10·9%	0·63 (0·24–1·60)
Chytra (2012)[16]	21	120	28	120	37·4%	0·75 (0·45–1·24)
Dulhunty (2013)[F]	0	10	0	12	–	Not estimable
Dulhunty (2015)[34]	16	63	21	60	32·2%	0·73 (0·42–1·25)
Lips (2014)[22]	1	10	1	9	1·4%	0·90 (0·07–12·38)
Sakka (2007)[17]	1	10	2	10	1·9%	0·50 (0·05–4·67)
Wang (2009)[18]	0	15	0	15	–	Not estimable
Wang (2014)[19]	7	38	16	40	16·2%	0·46 (0·21–0·99)
Subtotal (95% CI)		**287**		**287**	**100·0%**	**0·67 (0·49–0·91)**
Total events	**51**		**76**			
Heterogeneity: τ^2=0·00; χ^2=1·32, df=5 (p=0·93); I^2=0%						
Test for overall effect: Z=2·55 (p=0·01)						
β-lactam or β-lactamase inhibitors						
Abdul-Aziz (2016)[21]	7	38	20	47	20·6%	0·43 (0·21–0·91)
Bao (2016)[24]	0	25	0	25	–	Not estimable
Cotrina-Luque (2016)[25]	0	40	1	38	1·1%	0·32 (0·01–7·55)
Dulhunty (2013)[27]	3	20	6	18	7·6%	0·45 (0·13–1·54)
Dulhunty (2015)[34]	28	149	34	160	57·3%	0·88 (0·57–1·38)
Lau (2006)[15]	1	130	3	132	2·3%	0·34 (0·04–3·21)
Rafati (2006)[28]	5	20	6	20	11·2%	0·83 (0·30–2·29)
Roberts (2010)[26]	0	8	0	8	–	Not estimable
Subtotal (95% CI)		**430**		**448**	**100·0%**	**0·70 (0·50–0·98)**
Total events	**44**		**70**			
Heterogeneity: τ^2=0·00; χ^2=3·90, df=5 (p=0·56); I^2=0%						
Test for overall effect: Z=2·09 (p=0·04)						
Cephalosporins						
Abdul-Aziz (2016)[21]	8	11	0	2	7·4%	4·25 (0·33–54·77)
Angus (2000)[23]	3	10	9	11	31·3%	0·37 (0·14–0·98)
Cousson (2005)[27]	2	8	3	8	18·0%	0·67 (0·15–2·98)
Georges (2005)[29]	3	26	3	24	18·0%	0·92 (0·21–4·14)
Lagast (1983)[30]	5	20	4	25	25·3%	1·56 (0·48–5·06)
Subtotal (95%CI)		**75**		**70**	**100·0%**	**0·83 (0·40–1·74)**
Total events	**21**		**19**			
Heterogeneity: τ^2=0·20; χ^2=5·57, df=4 (p=0·23); I^2=28%						
Test for overall effect: Z=0·48 (p=0·63)						
Test for subgroup differences: χ^2=0·30, df=2 (p=0·86); I^2=0%)						

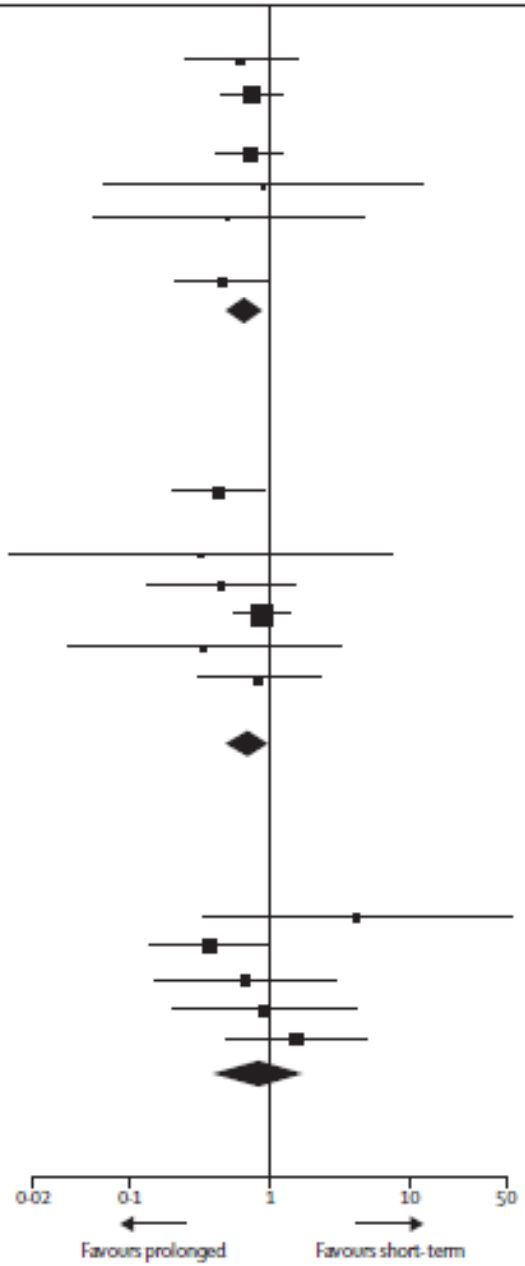


Figure 3: Forest plot of mortality among patients treated with prolonged versus short-term infusion of antipseudomonal antibiotics according to antibiotic classes
The areas of squares are proportional to the weight given to each study. Risk ratios are the centers of each square. β-lactam or β-lactamase inhibitors included piperacillin with tazobactam and ticarcillin with clavulanate (in a few cases only). df=degrees of freedom.

Vardacas et al, Lancet 2018

Carbapenems						
Abdul-Aziz (2016)[21]	5	21	8	21	10·9%	0·63 (0·24–1·60)
Chytra (2012)[16]	21	120	28	120	37·4%	0·75 (0·45–1·24)
Dulhunty (2013)[F]	0	10	0	12	–	Not estimable
Dulhunty (2015)[24]	16	63	21	60	32·2%	0·73 (0·42–1·25)
Lips (2014)[22]	1	10	1	9	1·4%	0·90 (0·07–12·38)
Sakka (2007)[F]	1	10	2	10	1·9%	0·50 (0·05–4·67)
Wang (2009)[18]	0	15	0	15	–	Not estimable
Wang (2014)[18]	7	38	16	40	16·2%	0·46 (0·21–0·99)
Subtotal (95% CI)		287		287	100·0%	0·67 (0·49–0·91)

rg UKR

β-lactam prolonged infusion: it's time to implement!
Mical Paul & Ursula Theuretzbacher, Lancet Vol 18, 2018:

„Overall, for many beta-lactams, different patients and different infections, prolonged infusion of β-lactams in ICU reduced in-hospital mortality. Prolonged infusion is easy to apply in ICU settings. We can foresee no harm with prolonged β-lactam infusion and none has been shown. (…) Future RCTs are needed to assess specific questions in and outside the ICU, including the effects and cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring."

Vardacas et al, Lancet 2018

Subtotal (95%CI)		75		70	100·0%	0·83 (0·40–1·74)
Total events	21		19			

Heterogeneity: τ^2=0·20; χ^2=5·57, df=4 (p=0·23); I^2=28%
Test for overall effect: Z=0·48 (p=0·63)
Test for subgroup differences: χ^2=0·30, df=2 (p=0·86); I^2=0%

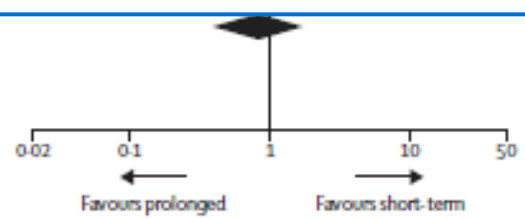


Figure 3: Forest plot of mortality among patients treated with prolonged versus short-term infusion of antipseudomonal antibiotics according to antibiotic classes
The areas of squares are proportional to the weight given to each study. Risk ratios are the centers of each square. β-lactam or β-lactamase inhibitors included piperacillin with tazobactam and ticarcillin with clavulanate (in a few cases only). df=degrees of freedom.

Wer von Ihnen hat TDM für Betalaktamantibiotika zur Verfügung?

Betalaktamantibiotika – optimal dosiert

- *Zeit*abhängige Wirkung, T>MHK entscheidend (ideal: 100% T > 4xMHK)
- Verlängerte / kontinuierliche Infusion in vielen Studien als vorteilhaft gezeigt, aber:
  - Gefäßzugang blockiert
  - Mobilität eingeschränkt
  - Stabilität der Substanzen (Meropenem, Ampicillin, Flucloxacillin)
- PD Index abhängig vom Art des Betalaktams
  - 60-70% für Cephalosporine
  - 50% für Penicilline
  - 40% für Carpapeneme

Brinkmann et al, 2018
Hoo et al, 2017; Onufrank et al, 2016

Vancomycin

- Auch zeitabhängige Wirkung, aber
  - PAE
  - Lange Halbwertszeit (>6h), wenig Beeinflussung durch Intervalländerungen
  - Korreliert am Besten mit AUC/MHK (Ziel >400[mg◦h/l]), Talspiegel 10-15), gilt für MHK ≤ 1mg/l
  - idR Therapiemonitoring über Talspiegelmessungen und Dosisanpassung, jedoch hier tlw. Große Schwierigkeiten

Beck et al, 2014; Onufrank et al, 2016; Mandell 8th Edition

Verwenden sie kontinuierliche Infusionen von Vancomycin?

Vancomycin – kontinuierlich?

Autor	Studie CIV vs. IIV	Ergebnisse
Wysocki et al, 2001	RCT (76 vs. 84)	Outcome und Verträglichkeit gleich CIV günstiger und weniger AUC Variabilität
Vuagnat et al, 2004	Prospektiv (23 vs. 21)	Outcome gleich Verträglichkeit besser, Zielspiegel schneller erreicht
Byl et al, 2004	Spiegel-messungen (16)	Messungen Spiegel in Pleura und Blut bei Pleurektomie Identische AUC
Cataldo et al, 2012	Metaanalyse	Overall mortality gleich Nephrotoxizität in CIV niedriger

Fazit:
Kein Unterschied in Outcome (AUC identisch!)
Zielspiegel allerdings schneller erreicht und Hinweise (!) auf geringere Nephrotoxizität

Vancomycin – kontinuierlich?

Autor	Studie CIV vs. IIV	Ergebnisse
Wysocki et al, 2001	RCT (76 vs. 84)	Outcome und Verträglichkeit gleich CIV günstiger und weniger AUC Variabilität
Vuagnat et al, 2004	Prospektiv (23 vs. 21)	Outcome gleich Verträglichkeit besser, Zielspiegel schneller erreicht
Byl et al, 2004	Spiegel-messungen (16)	Messungen Spiegel in Pleura und Blut bei Pleurektomie Identische AUC
Cataldo et al, 2012	Metaanalyse	Overall mortality gleich Nephrotoxizität in CIV niedriger

Fazit:

Kein Unterschied in Outcome (AUC identisch!)

Zielspiegel allerdings schneller erreicht und Hinweise (!) auf geringere Nephrotoxizität

Vancomycin kontinuierlich – praktische Überlegungen

- Für **IIV** loading von 25-30mg/kgKG empfohlen, gefolgt von 15-25mg/kgKG alle 8-12h
- AUC abhängig von TDD und renaler Clearance, somit Gesamtdosis für **CIV** gleich
  - 20mg/l x 24h = 480 mg◦h/l
- Vancomycin für ca. 24h stabil
- Keine Infusion mit anderen Substanzen (eigener Schenkel notwendig)
- **Unterschiedliche Zielspiegel beachten**:
  - Ziel**tal**spiegel: 15-20mg/l
  - Steady-State-Spiegel: 20mg/l

Vancomycin kontinuierlich – praktische Überlegungen

- Für **IIV** loading von 25-30mg/kgKG empfohlen, gefolgt von 15-25mg/kgKG alle 8-12h
- AUC abhängig von TDD und renaler Clearance, somit Gesamtdosis für **CIV** gleich
  - 20mg/l x 24h = 480 mg◦h/l
- Vancomycin für ca. 24h stabil
- Keine Infusion mit anderen Substanzen (eigener Schenkel notwendig)
- **Unterschiedliche Zielspiegel beachten**:
  - Ziel**tal**spiegel: 15-20mg/l
  - Steady-State-Spiegel: 20mg/l

Keine generelle Empfehlung für die kontinuierliche Gabe von Vancomycin!

Optimale Dosierung

Aminoglykoside
Chinolone

Aminoglykoside

- Antibakterielle Wirkung:
  - Wirkung abh. von Cmax : MHK > 8-10 (Spitzenkonz. entscheidend) - korreliert mit Cmax/MHK
  - Synergismus mit Betalaktamantibiotika (zB Enterokokken, Streptokokken)
  - PAE
- Typische Nebenwirkungen: Nephrotoxizität (5-15%) und Ototoxizität (2-14%)
- *Einmal*gabe inzwischen etabliert
  - Weniger Nephro- und Ototoxizität beschrieben
  - Höhere Cmax
  - Therapiedauer begrenzen?

Mandell 8th Edition

Chinolone

- Wirkung abhängig von AUC/MHK und Cmax/MHK
- Hohe orale Bioverfügbarkeit (bis >90%)
- Hohe Vd und Anreicherung in bestimmten Geweben

Kompartiment	Anreicherung
Prostata	Bis 2.3fach
Stuhl	100-1000fach
Galle	2-20fach
Lunge	Bis 6fach
Makrophagen	2- 100 fach

Mandel 8th Edidition

Chinolone

- Wirkung abhängig von AUG/MHK und Cmax/MHK
- Hohe orale Bioverfügbarkeit (bis >90%)
- Dosierung:
  - Einmalgabe möglich: Moxifloxacin, Levofloxacin
  - Mehrfache Gabe: Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin
- Bei Niereninsuffizienz
  - eher Dosis beibehalten und Intervall verlängern
- Unterschiedliches Spektrum der Wirksamkeit

Mandel 8th Edidition

Organfunktionseinschränkung

Niere

Beurteilung der Nierenfunktion

- **Kreatinin**: aus dem Stoffwechsel der Muskulatur in konstanter Menge abgegeben, kein Metabolismus, im Glomerulus frei filtriert
- **Einschränkungen**:
  - Muskelmasse
  - Leberfunktion
  - Alter
  - Geschlecht
  - Etc.

Zudem:
Zusammenhang zwischen Kreatinin und GFR nicht linear, v.a. im Bereich niedriger GFR ➔ Überschätzung der Nierenfunktion durch das Kreatinin

Auch **Harnstoff** nicht gut geeignet, beeinfluss durch katabolen Stoffwechsel oder parenterale Ernährung

GFR

Cockroft-Gault-Formel

$$\text{GFR}\,[ml/min] = \frac{(140 - \text{Alter}[\text{Jahre}]) \times \text{Körpergewicht}\,[\text{kg}]}{72 \times Serumkreatinin(mg/dl)} \times \text{Korrekturfaktor}$$

(Korrekturfaktor: Frauen – 10% bzw. Männer + 10%), [5]

Vereinfachte MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease)

$$\text{GFR}\,[\text{ml/min/1,73m}^2] = 186 \times \text{Kreatinin}\,[\text{mg/dl}]^{-1,154} \times \text{Alter}\,[\text{Jahre}]^{-0,203} \times \text{Korrekturfaktor}$$

(0,742 Frauen/1,212 Männer)

Kreatinin Clearance
Durch Sammeln über 24h

$$\text{GFR}\,[ml/\text{min}] = \frac{Kreatinin\,(Urin) \times Volumen\,(\text{Urin})}{Sammelzeit \times Kreatinin\,(Plasma)}$$

$$Q_{gesamt} = Q_0 + Q_{renal}$$

Q_0 = extrarenale Clearance, entspricht der Clearance bei Anurie

Q_{renal} = renale Clearance

Anpassung Dosierung notwendig bei Qo < 0.5 und GFR < 50

Aus: Michael et al, 2015

Pharmakokinetische Überlegungen

Proportionalitäts regel nach Dettli (1)	Reduktion der Einzeldosis, Beibehaltung des Intervalls der Dosierung abhängig von der Verlängerung der Halbwertszeit	Zeitabhängige Antibiotika
Proportionalitäts regel nach Dettli (2)	Beibehaltung der Einzeldosis, Veränderung des Intervalls abhängig von der Verlängerung der Halbwertszeit	Konzentrations-abhängige Antibiotika
Halbierungsregel nach Kunin	Volle Startdosis und nach jeder Halbwertszeit des Antibiotikum halbe Dosis neu applizieren	Tal- und auch Spitzenspiegel höher, eher für konz.abhängige Antibiotika

Michael et al, 2015

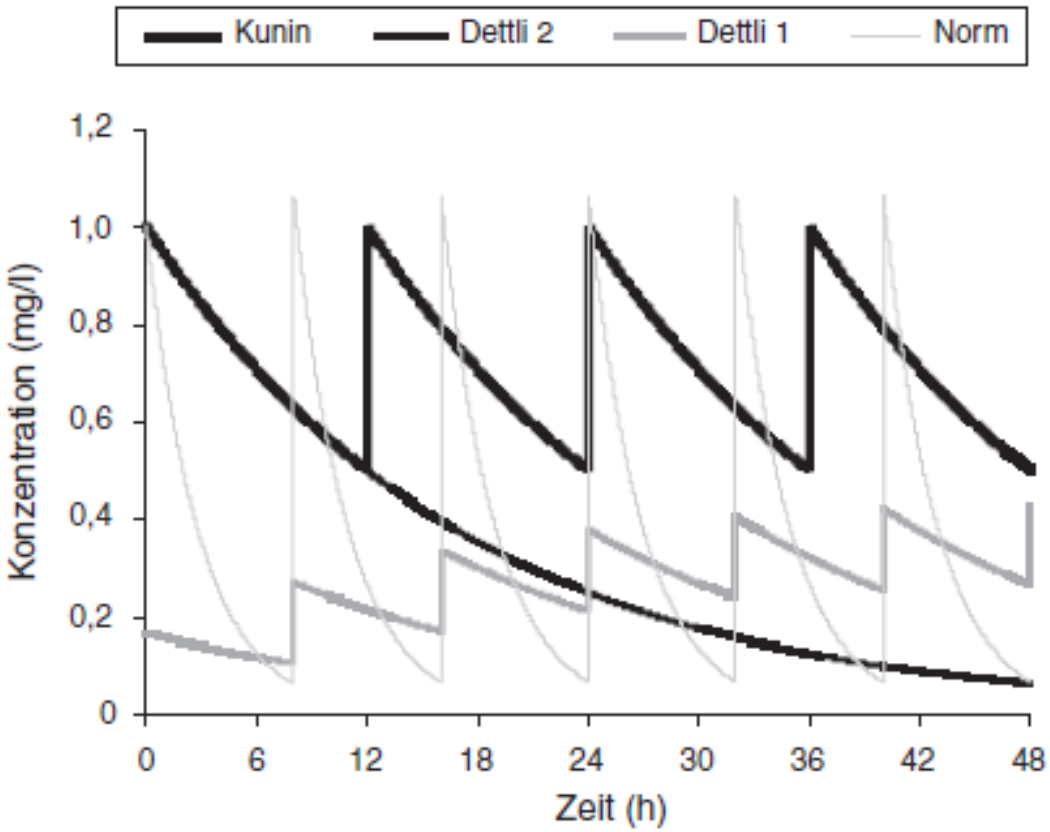


Abb. 5. Dettli Regel und Kunin Regel am Beispiel Gentamicin [29]. Wenn sich die Halbwertszeit von 2 auf 12 Stunden versechsfacht muss entweder nach Dettli 1 die Dosis auf ein Sechstel reduziert werden oder nach Dettli 2 das Intervall von 8 auf 48 Stunden also auf das Sechsfache verlängert werden [6]. Die Kunin-Regel dagegen empfiehlt die halbe Startdosis jeweils nach 12 Stunden zu geben [9]. Sie führt aber zu höheren Talspiegeln (wie auch die Dettli 1 Regel!). Die Spitzenspiegel sind bei Kunin aber gleich wie bei normaler Nierenfunktion und häufiger als mit der alleinigen Verlängerung des Intervalls (Dettli 2)

Aus: Maus et al, 2010

www.dosing.de

DOSING

Informationen zur Arzneimittel-Anwendung & -Sicherheit

Diese Dienstleistung richtet sich ausschließlich an Fachleute aus dem Gesundheitswesen, wie Ärzte, Apotheker oder Pflegepersonal.

Diese Dienstleistung wird ausschließlich durch die Universität Heidelberg und damit aus Mitteln des Landes Baden-Württemberg finanziert.

Die Webseite www.dosing.de nimmt keine Werbung an.

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli
Abt. Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie
Universitätsklinikum
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Deutschland
Tel.: +49 6221 56 8740

CVV..

CVVH

- chronisch veno-venöse Hämofiltration

- CVVHD
  - ...Hämodialyse
- CVVHDF
  - ...Hämodiafiltration

SLEDD slow low-efficient daily dialysis

Welche AB- Dosierung bei Nierenersatzverfahren?

- Verfahren sehr unterschiedlich!
- Hämodialyse (klassisch) – gute Regeln (Sanford, dosing.de)
- Nierenersatzverfahren auf der Intensivstation
  - CVVH, CVVHD, SLEDD, etc.
- Filtration und Hämodialyse unterschiedlich bezüglich Elimination

Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun?

Ryan L. Crass,[1] Keith A. Rodvold,[2] Bruce A. Mueller,[1] Manjunath P. Pai[1]

Retrospektive Analyse von Patienten mit „infektiöser Diagnose“ (Pneumonie, HWI, cIAI, Haut-7Weichteilinfektion) von 2006-2018 bzgl. Niereninsuffizienz

AKI Categories	All Patients (N = 18650)	Pneumonia (n = 2130)	Complicated Intraabdominal Infection (n = 2965)	Complicated Urinary Tract Infection (n = 7650)	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection (n = 5905)
Any AKI[a]	3256 (17.5%)	578 (27.1%)	577 (19.5%)	1531 (20.0%)	570 (9.7%)
KDIGO stage[a]					
0	15394 (82.5%)	1552 (72.9%)	2388 (80.5%)	6119 (80.0%)	5335 (90.3%)
1	1697 (9.1%)	276 (13.0%)	279 (9.4%)	806 (10.5%)	336 (5.7%)
2	971 (5.2%)	188 (8.8%)	180 (6.1%)	445 (5.8%)	158 (2.7%)
3	588 (3.2%)	114 (5.4%)	118 (4.0%)	280 (3.7%)	76 (1.3%)
Transient AKI[b]	1862/3256 (57.2%)	267/578 (46.2%)	308/577 (53.4%)	923/1531 (60.3%)	364/570 (63.9%)

Crass et al, CID 2018

Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun?

Ryan L. Crass,[1] Keith A. Rodvold,[2] Bruce A. Mueller,[1] Manjunath P. Pai[1]

Retrospektive Analyse von Patienten mit „infektiöser Diagnose“ (Pneumonie, HWI, cIAI, Haut-7Weichteilinfektion) von 2006-2018 bzgl. Niereninsuffizienz

AKI Categories	All Patients (N = 18650)	Pneumonia (n = 2130)	Complicated Intraabdominal Infection (n = 2965)	Complicated Urinary Tract Infection (n = 7650)	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection (n = 5905)
Any AKI[a]	3256 (17.5%)	578 (27.1%)	577 (19.5%)	1531 (20.0%)	570 (9.7%)
KDIGO stage[a]					
0	15394 (82.5%)	1552 (72.9%)	2388 (80.5%)	6119 (80.0%)	5335 (90.3%)
1	1697 (9.1%)	276 (13.0%)	279 (9.4%)	806 (10.5%)	336 (5.7%)
2	971 (5.2%)	188 (8.8%)	180 (6.1%)	445 (5.8%)	158 (2.7%)
3	588 (3.2%)	114 (5.4%)	118 (4.0%)	280 (3.7%)	76 (1.3%)
Transient AKI[b]	1862/3256 (57.2%)	267/578 (46.2%)	308/577 (53.4%)	923/1531 (60.3%)	364/570 (63.9%)

1 von 5 Patienten hat bei Aufnahme mit Infektion eine Einschränkung der Nierenfunktion
Bei mehr als 50% kommt es nach 48h zu einer spontanen Erholung

Ggf. Dosierung der Antibiotika erst nach 48h an die Nierenfunktion anpassen?

Crass et al, CID 2018

Antibiotika und CRRT

- Unterdosierungen vermeiden!
  - Viele Antibiotika mit großer therapeutischer Breite: Betalaktame, Chinolone
- Orientierung an den bisher durchgeführten Studien und zusammengestellten Listen unter Berücksichtigung der verwendeten Verfahren und Materialien
- Ggf. Einbeziehung der pharmakokinetischen Eigenschaften des Antibiotikums
  - Konzentrationsabhängige Wirksamkeit

    >>> Gabe vor der Dialyse? (Aminoglykoside?)
  - Zeitabhängige Wirksamkeit

    >>> Gabe nach Dialyse?

Einige „Regeln“

- Anfangsdosis immer nierenfunktionsunabhängig voll dosieren
- Substanzen mit hoher Proteinbindung bergen eher die Gefahr der Überdosierung
  - Ceftriaxon, Flucloxacilln, Daptomycin
- Bei zeitabhängigen Antibiotika Dosisintervalle beibehalten und eher Dosis reduzieren
- Bei konzentrationsabhänigen Antibiotika eher Intervall verlängern und Einzeldosis belassen

zB Brinkmann et al, 2018

Table 3. Antibiotic Dosing Recommendations for CRRT.[a]

	CVVH and CVVHD		CVVHDF	
Drug	1-2 L/h	3+ L/h	1-2 L/h	3+ L/h
Cefepime (0.5-hour inf)	1 g q8h (1 L/h) 1 g q6h (2 L/h)[b]	1 g q6h[b,c]	1 g q8h (1 L/h) 1 g q6h (2 L/h)[b]	1 g q6h[b,c]
Daptomycin	6-8 mg/kg q24h	8 mg/kg q24h[d]	6-8 mg/kg q24h	8 mg/kg q24h[d]
Meropenem (3-hour inf)	500 mg q8h[e]	500 mg q8h[e]	500 mg q6-8h[e]	500 mg q6-8h[e]
Piperacillin/Tazobactam (4-hour inf)[f]	3.375 g q8h	3.375 g q8h[g]	3.375 g q8h	4.5 g q8h
Vancomycin	Load 20-25 mg/kg + 500-750 mg q12h with TDM adjustments	Load 20-25 mg/kg with TDM adjustments[h]	Load 20-25 mg/kg + 500-750 mg q12h with TDM adjustments	Load 20-25 mg/kg with TDM adjustments[h]

Entnommen aus:
Hoff et al, 2020

Table 2. Antimicrobial Dosing Recommendations for PIRRT = SLED (Genius)

Drug	PIRRT Dose Recommendation[a]	Mean Blood/Dialysate Rates (mL/min)	Mean PIRRT Duration (hours)
Ampicillin/Sulbactam	2 g IV q12h	162/162	7.4
Daptomycin	6 mg/kg IV q24h[b]	166/166	7.6
Ertapenem	1 g IV q24h	160/160	8
Gentamicin/ Tobramycin	2-2.5 mg/kg Loading dose (or higher if the organism MIC is 2 mg/L), then adjusted using TDM[b,c,d]	200/300	8
Levofloxacin	250 mg IV q24h	161/161	8
Linezolid	600 mg IV q12h[e]	200/100	8
Meropenem	1 g IV q12h[f]	100-250/100-200	8
	0.5-1 g IV q8h	160/160	8
Moxifloxacin	400 mg IV q24h	161/161	8
Piperacillin/ tazobactam	4.5 g IV q8h, or 4.5 g IV q12h + 2.25 g Replacement dose post-PIRRT[g]	200/200	6
	3.375 g IV q8h (Consider in severe infections)	200/300	8
SMX/TMP	15 mg/kg/d In 4 divided doses[b]	140-170/170	7.4
Vancomycin	If pre-PIRRT level >30 mg/L, hold If pre-PIRRT level 20-30 mg/L, give 500 mg at 6-8 hours If pre-PIRRT level <20 mg/L, give 1000 mg[h]	160/175	8
	20-25 mg/kg Starting dose, then use TDM to guide dosing	160/160, 300/300, 300/66.7 or 88.3[i]	8, 8-10, 8-10

Entnommen aus:
Hoff et al, 2020

Organfunktionseinschränkung

Leber

Abschätzung der Leberfunktion

Table 2. Child–Pugh liver severity classification scoring: the sum of points for each parameter designates Child–Pugh classification A (5–6 points), B (7–9 points), or C (10–15 points).

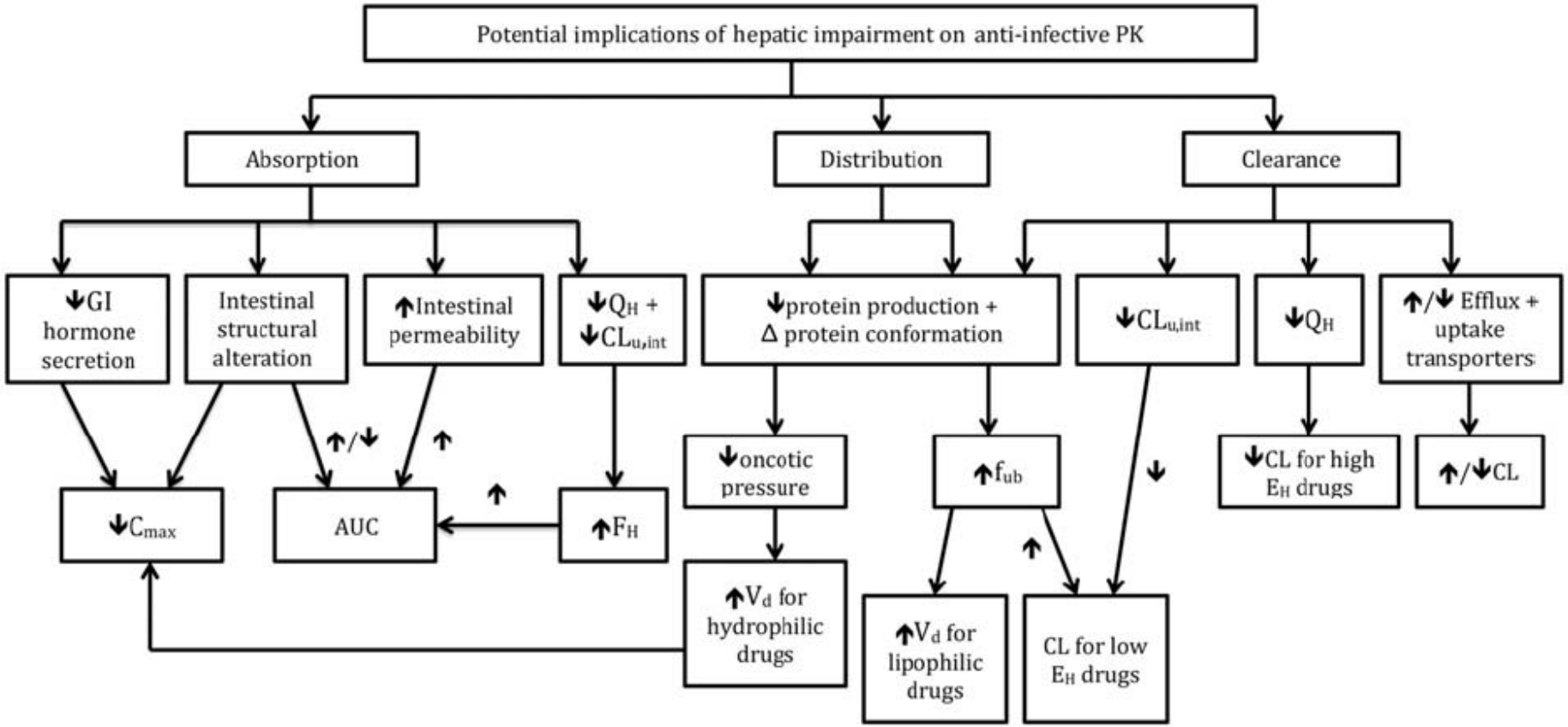
Assigned points	1	2	3
Ascites	None	Slight	Moderate
Encephalopathy	None	Grades 1 and 2*	Grades 3 and 4*
Bilirubin (mg/dL)	<2	2–3	>3
Albumin (g/liter)	>35	28–35	<28
Prothrombin time (time>control, s)	<4	4–6	>6

Modified from Child and Turcotte [1964], Pugh *et al.* [1973], Albers *et al.* [1989].
*Grade 1: fluctuating and mild confusion, sleep disturbances, depression; grade 2: drowsiness, inappropriate behavior; grade 3: marked confusion, somnolence; grade 4: coma [Trey *et al.* 1966].

Synthese Quick / INR, Albumin, Gerinnungsfaktoren
Exkretion Bilirubin
Zellschaden: LDH, GOT/GPT, AP, Gamma-GT

Aus: Bündingen et al,2014

Pathophysiologie Leberfunktion



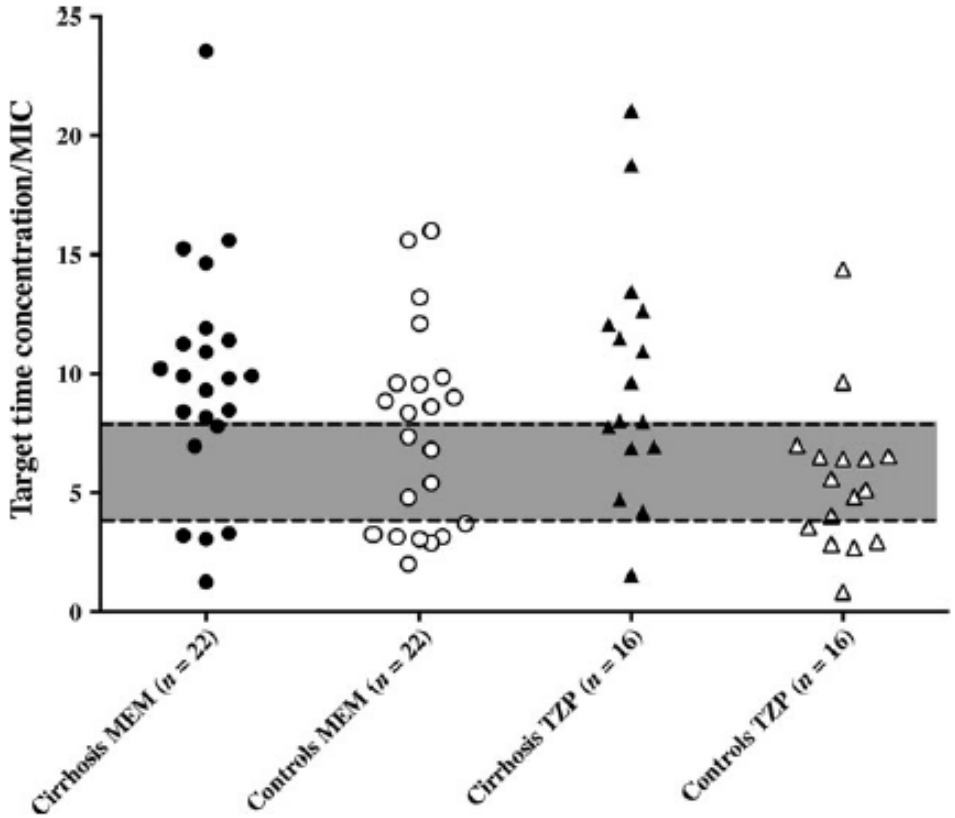
Aus: Bündingen et al,2014

Serum β-lactam concentrations in critically ill patients with cirrhosis: a matched case–control study

Olivier Lheureux[1], Eric Trepo[2,3], Maya Hites[4], Frederic Cotton[5], Fleur Wolff[5], Rudy Surin[4], Jacques Creteur[1], Jean-Louis Vincent[1], Thierry Gustot[2,3], Frederique Jacobs[4] and Fabio S. Taccone[1]

Liver Int. 2016; 36: 1002–1010. DOI: 10.1111/liv.13039

Single Center, Retrospektiv, Intensivstation
Patienten mit Sepsis und Child B oder C Zirrhose, die Meropenem oder Pip / Taz erhielten
TDM seit 2009 durchgeführt und dokumentiert



<4: unterdosiert
>8: überdosiert

Bei Zirrhose exzessive Konzentrationen für Betalaktame häufiger, v.a. bei Pip / Taz

Verwirrtheit häufiger (n.s.)

Antibiotika bei Leberinsuffizienz

Substanz	PK Effekt	A	B	C
Tigecyclin	Cl vermidert um ca 50% T ½ erhöht um ca 50%	Keine Dosisanpassung (**KD**)		25mg 1-0-1
Metronidazol	AUC erhöht bis ~100%	**KD**		50% Reduktion
Clarithromycin		KI bei früherer Cholestase		
Clindamycin	T ½ erhöht	**KD**		Monitoring Leberfunktion
Rifampicin / INH	Akkumulation	Monitoring Leberfunktion		
Voriconazol	Cmax erhöht	Maintenace: 50% Reduktion		**?**
Caspofungin	AUC erhöht	**KD**	35mg**?**	

Modifiziert nach Bündingen et al,2014

Extended infusion of β-lactams for bloodstream infection in patients with liver cirrhosis: an observational multicenter study

BICRHOME Study
Prospektive, multizentrische Erfassung von Patienten mit BSI bei Zirrhose

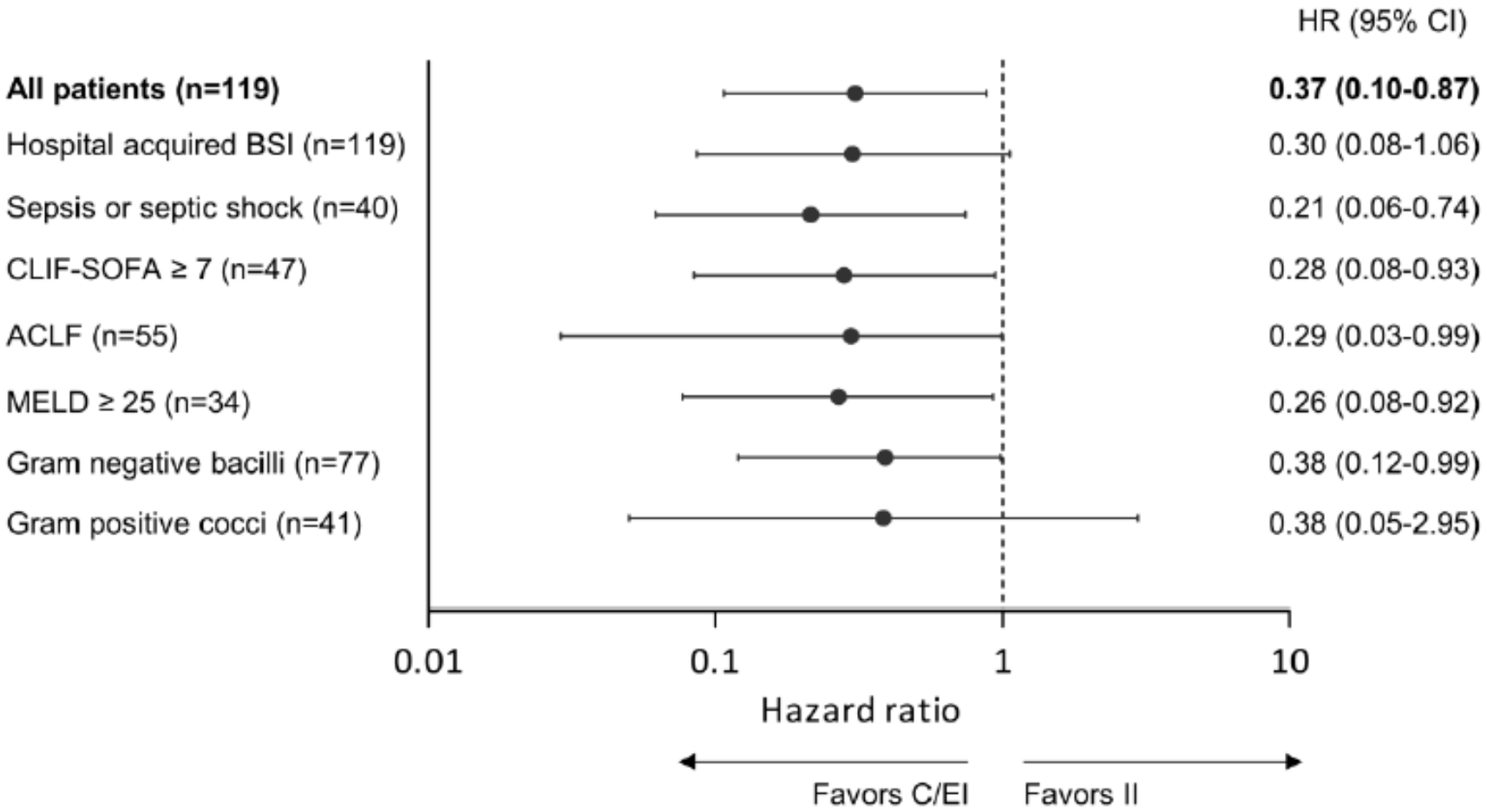
Vergleich kontinuierliche / verlängerte Gabe MER o. P/T vs. Kurzinfusion bei 119 Patienten
Beobachtungsstudie, keine Randomisierung, Auswahl Antibiotika durch behandelnden Arzt

Antibiotikum	Verwendetes Schema
Meropenem	1-2g loading, gefolgt von 2-6g/24h aufgeteilt in 3-4 Gaben über 4h
Imipenem	1g (Imipenem Komponente) loading, gefolgt von 2-3g/24h in 3-4 Gaben über 4h
Pip / Taz	4.5-9g loading, gefolgt von 13.5-18g kontinuierlich

Kein TDM in der Studie

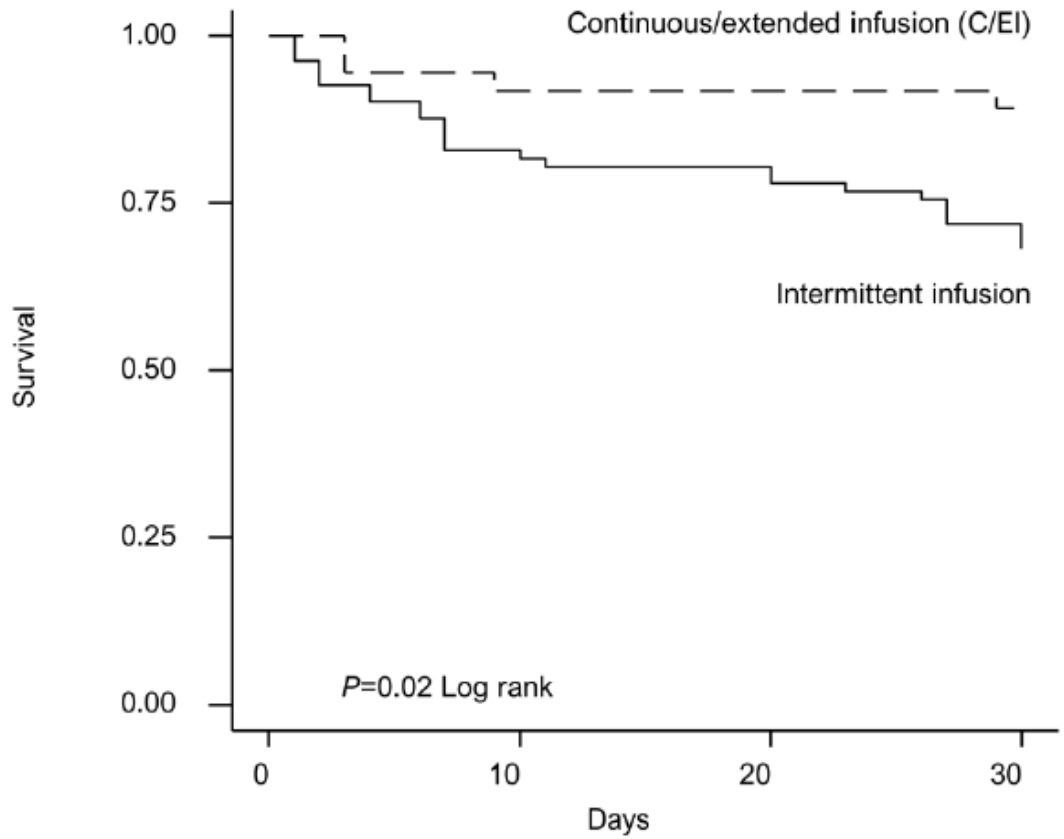
Bartoletti et al, 2019

Extended infusion of β-lactams for bloodstream infection in patients with liver cirrhosis: an observational multicenter study



Bartoletti et al, 2019

Extended infusion of β-lactams for bloodstream infection in patients with liver cirrhosis: an observational multicenter study



Number at risk				
ntermittent infusion	82	68	66	59
C/EI	37	34	34	33

Bartoletti et al, 2019

Fazit Antibiotika und Leber

- Für viele Antiinfektiva sind Dosierungen bei Leberinsuffizienz nicht gut untersucht
- Insbesondere beim Einsatz hoher Dosierungen engmaschiges Monitoring notwendig (und ggf. Ab- oder Umsetzen)

Organfunktionseinschränkung

Adipositas

Probleme

- „Dick ist nicht gleich dick“
- Viele Dosierungsempfehlungen berücksichtigen Gewicht nicht
- Welche Parameter zur Beurteilung / Dosierung heranziehen?
  - Gesamtgewicht?
  - Idealgewicht?
  - Gewicht ohne Körperfettanteil
  - Körperoberfläche
  - BMI

Pathophysiologische Besonderheiten

- Absorption und Bioverfügbarkeit
  - Kein Hinweis auf starke Störung
- Verteilungsvolumen
  - Zunahme des Fettanteils und der fettfreien Masse
  - Stärkere Beeinflussung lipophiler Antibiotika
  - Allerdings auch hydrophile Antibiotika beeinflusst (viel Wasser im Fett und auch Muskelmasse oft erhöht)
- Proteinbindung
  - Geringe Beeinflussung
- Leberfunktion, Nierenfunktion
  - Erhöhte hepatische Clearance
  - Erhöhte glomeruläre Filtrationsrate

Stahlmann & Lode 2015

Pathophysiologische Besonderheiten

- Absorption und Bioverfügbarkeit
  - Kein Hinweis auf starke Änderung
- Verteilungsvolumen
  - Zunahme des Fettanteils und der fettfreien Masse
  - Stärkere Beeinflussung lipophiler Antibiotika
  - Allerdings auch hydrophile Antibiotika beeinflusst (viel Wasser und auch Muskelmasse oft erhöht)
- Proteinbindung
  - Geringe Beeinflussung
- Leberfunktion, Nierenfunktion
  - Erhöhte hepatische Clearance
  - Erhöhte glomeruläre Filtrationsrate

Zudem auch oft Assoziation von Adipositas mit Erkrankungen:
Diabetes
Niere
Leber

Effekte tatsächlich oft nicht abschätzbar

Stahlmann & Lode 2015

Formeln zur Abschätzung der fettfreien Körpermasse

- **Ideales Körpergewicht in kg (IBW)**
  - Frauen: 45,4 + 0,89 x (Körpergröße in cm – 152,4)
  - Männer: 49,9 + 0,89 x (Körpergröße in cm – 152,4)

- **Adjusted body weight in kg (AdBW)**
  IBW + [(TBW-IBW) x Korrekturfaktor]; Korrekturfaktor meist 0,4;
  TBW: Gesamtkörpergewicht

- **Lean body weight in kg; fettfreie Körpermasse (LBW)**

- Frauen: $$\frac{9270xTBW}{8780+244xBMI}$$

- Männer: $$\frac{9270xTBW}{6680+216xBMI}$$

TBW: Total body weight

Adipositas und Betalaktamantibiotika

- Hydrophile Antibiotika ➔ nur geringer Einfluss der Adipositas, Dosierung nach LBW / fettfreier Körpermasse
- Dosierungen am oberen Ende der Empfehlungen wählen, insb. bei kritisch Kranken (Pip / Taz 4x4/0,5 oder Meropenem 3x2g)
  - **Chung et al, 2017:** Meropenem in BMI < 30 (11), BMI 30-40 (9) und BMI > 40 (20), verschiedene Dosierungsschema angewendet und berechnet (Monte Carlo Simulation)
  - Standarddosierungen erreichten ~50% fT>MIC
  - 100% fT>MIC bei oberen Dosierungen (3x2g) und verlängerter Infusion (3h)

Adipositas und Vancomycin

- Orientierung am Gesamtkörpergewicht (TBW)

- TDM
- **Morill et al, 2015, Pharmacotherapy:**
  - Restrosp. Analyse Vancomycintalspiegel bei BMI 30-40 (263) und BMI > 40 (71), GFR > 50
  - Standarddosis 30mg/kgKG/Tag ausreichend bei BMI 30-40, bei BMI >40 niedrigere Dosis ausreichend 20-25mg/kgKG

Adipositas und Chinolone

- Wohl nur mäßige Beeinflussung trotz Lipophilie

- Empfehlungen:
  - Ciprofloxacin sollte insb. bei kritisch kranken Patienten angepasst werden (3x400mg) – gilt aber (fast) generell
  - Moxifloxacin nicht anpassen (PK Parameter bei Adipositas nicht verändert, Kees et al, 2011)

Dosierung bei Adipositas - Zusammenfassung

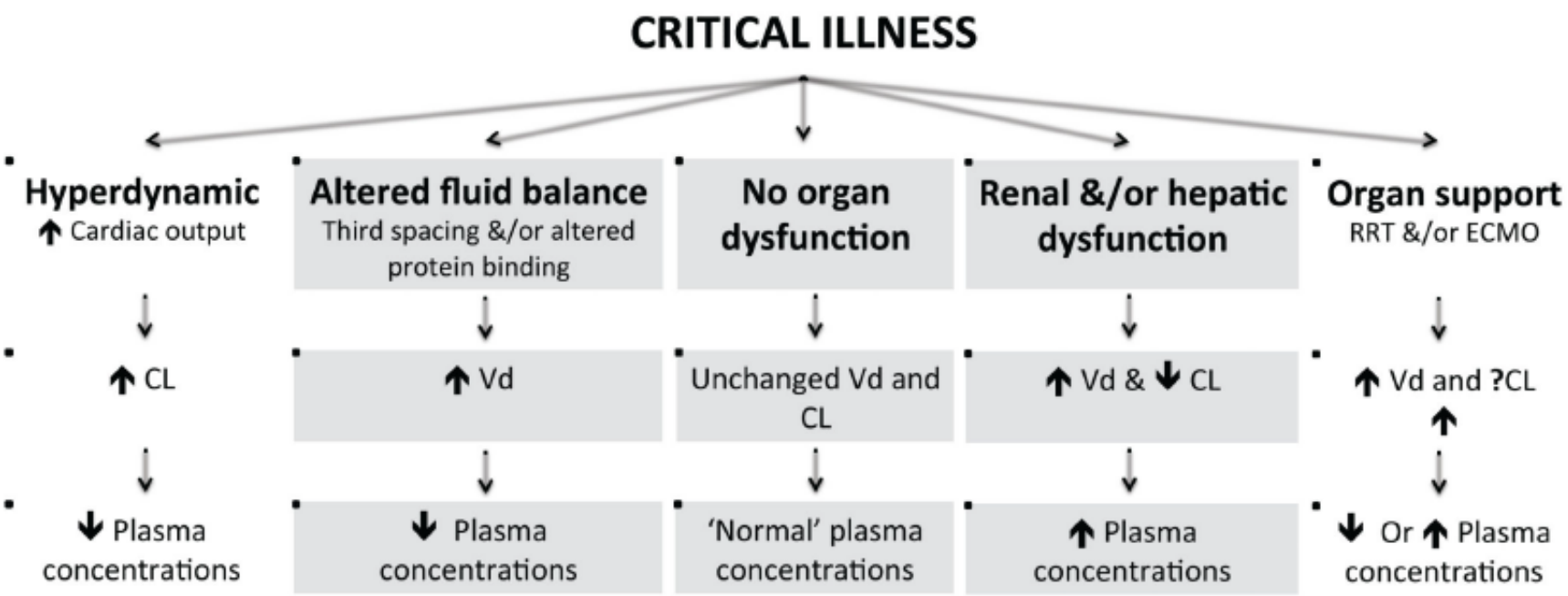
Betalaktame	hydrophil	Dosis am oberen Ende, verlängerte Infusionen bei kritisch Kranken oder „Problemkeimen“
Linezolid	hydrophil	Keine Dosisanpassung, Standarddosis
Aminoglykoside	hydrophil	Nach AdBW berechnen
Fluorchinolone	lipophil	In der Regel keine Dosisanpassung, außer bei Ciprofloxacin 3x400 (bei kritisch Kranken ohnehin zu bedenken)
Daptomycin	Körpergewichts-bezogene Dosierung	Rate an Nebenwirkungen insb. bei adipösen Patienten höher (CK Monitoring!), auf AdBW 0.4 beziehen
Vancomycin	Körpergewichts-bezogene Dosierung	Siehe oben
Antimykotika		Voriconazol und Lip.AmpB: nach AdBW berechnen Caspofungin: kg > 80kg ➔ 70mg / die

Nach Meng et al, 2017

Organfunktionseinschränkung

Intensivpatient

Bild aus Michael et al, 2015



aus: Roberts, Lancet Infect Dis 2015

Veränderung des Metabolismus und die Folgen

Pathophysiologie	Folgen
Volumenüberladung, *fluid shift*	Erhöhung V_d bei hydrophiler Substanzen (Betalaktame, Aminoglykoside, Linezolid)
Hypoalbuninämie	Erhöhung V_d bei Substanzen mit moderater bis hoher Proteinbindung (Cefazolin, Ceftriaxon, Flucloxacillin, Daptomycin)
Gewebsperfusion	Plasmaspiegel korrelieren schlecht mit Spiegeln im Gewebe
Niere	s.o.
Leber	s.o.

Modifiziert nach Roberts, Lancet Infect Dis 2015

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β-Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

384 Patienten
Prospektive, multinationale Studie
Zwei Messungen nach erster Gabe

	Antibiotic (No. of Patients)								
Dosing and PK/PD Data	Amoxicillin (n = 71)	Ampicillin (n = 18)	Cefazolin (n = 14)	Cefepime (n = 14)	Ceftriaxone (n = 33)	Doripenem (n = 13)	Piperacillin (n = 109)	Meropenem (n = 89)	Total (N = 361)
Dosage per 24 h[b], g	6.0 (3.5–6.0)	12.0 (8.3–12.0)	3.0 (3.0–4.0)	6.0 (5.0–6.0)	2.0 (2.0–4.0)	1.75 (1.50–3.0)	12.0 (12.0–16.0)	3.0 (3.0–4.0)	
50% $fT_{>MIC}$ achieved	52.1%	55.6%	100.0%	78.6%	97.0%	100.0%	80.6%	95.0%	78.9%
50% $fT_{>4\times MIC}$ achieved	16.9%	27.8%	50.0%	50.0%	93.9%	69.2%	48.9%	68.8%	48.9%
100% $fT_{>MIC}$ achieved	18.3%	33.3%	78.6%	78.6%	93.9%	76.9%	67.0%	69.7%	60.4%
100% $fT_{>4\times MIC}$ achieved	11.3%	22.2%	14.3%	71.4%	87.9%	30.8%	30.3%	41.6%	35.0%

16% der Patienten (der Patienten mit Infektionen) erreichten nicht 50% T>MHK
Von diesen Patienten hatten 32% ein schlechteren klinischen Verlauf (definiert als Änderung = Eskalation der antibiotischen Therapie)

Roberts et al, 2014

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β-Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

384 Patienten
Prospektive, multinationale Studie
Zwei Messungen nach erster Gabe

	Antibiotic (No. of Patients)								
Dosing and PK/PD Data	Amoxicillin (n = 71)	Ampicillin (n = 18)	Cefazolin (n = 14)	Cefepime (n = 14)	Ceftriaxone (n = 33)	Doripenem (n = 13)	Piperacillin (n = 109)	Meropenem (n = 89)	Total (N = 361)
Dosage per 24 h[b], g	6.0 (3.5–6.0)	12.0 (8.3–12.0)	3.0 (3.0–4.0)	6.0 (5.0–6.0)	2.0 (2.0–4.0)	1.75 (1.50–3.0)	12.0 (12.0–16.0)	3.0 (3.0–4.0)	
50% $fT_{>MIC}$ achieved	52.1%	55.6%	100.0%	78.6%	97.0%	100.0%	80.6%	95.0%	78.9%
50% $fT_{>4\times MIC}$ achieved	16.9%	27.8%	50.0%	50.0%	93.9%	69.2%	48.9%	68.8%	48.9%
100% $fT_{>MIC}$ achieved	18.3%	33.3%	78.6%	78.6%	93.9%	76.9%	67.0%	69.7%	60.4%
100% $fT_{>4\times MIC}$ achieved	11.3%	22.2%	14.3%	71.4%	87.9%	30.8%	30.3%	41.6%	35.0%

16% der Patienten (der Patienten mit Infektionen) erreichten nicht 50% T>MHK
Von diesen Patienten hatten 32% ein schlechteren klinischen Verlauf (definiert als Änderung = Eskalation der antibiotischen Therapie)

67% erhielten intermittierende Gaben (30% erreichten nicht 50%T>MHK)
vs. 33% verlängerte Infusionen (7% erreichten nicht 50%T>MHK)

Roberts et al, 2014

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β-Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

384 Patienten
Prospektive, multinationale Studie
Zwei Messungen nach erster Gabe

„... a paradigm change to more personalized antibiotic dosing may be necessary to improve outcomes for these most seriously ill patients.“

Dosing and PK/PD Data	Amoxicillin (n = 71)	Ampicillin (n = 18)	Cefazolin (n = 14)	Cefepime (n = 14)	Ceftriaxone (n = 33)	Doripenem (n = 13)	Piperacillin (n = 109)	Meropenem (n = 89)	Total (N = 361)
Dosage per 24 h[b], g	6.0 (3.5–6.0)	12.0 (8.3–12.0)	3.0 (3.0–4.0)	6.0 (5.0–6.0)	2.0 (2.0–4.0)	1.75 (1.50–3.0)	12.0 (12.0–16.0)	3.0 (3.0–4.0)	
50% $fT_{>MIC}$ achieved	52.1%	55.6%	100.0%	78.6%	97.0%	100.0%	80.6%	95.0%	78.9%
50% $fT_{>4\times MIC}$ achieved	16.9%	27.8%	50.0%	50.0%	93.9%	69.2%	48.9%	68.8%	48.9%
100% $fT_{>MIC}$ achieved	18.3%	33.3%	78.6%	78.6%	93.9%	76.9%	67.0%	69.7%	60.4%
100% $fT_{>4\times MIC}$ achieved	11.3%	22.2%	14.3%	71.4%	87.9%	30.8%	30.3%	41.6%	35.0%

16% der Patienten (der Patienten mit Infektionen) erreichten nicht 50% T>MHK
Von diesen Patienten hatten 32% ein schlechteren klinischen Verlauf (definiert als Änderung = Eskalation der antibiotischen Therapie)

67% erhielten intermittierende Gaben (30% erreichten nicht 50%T>MHK)
vs. 33% verlängerte Infusionen (7% erreichten nicht 50%T>MHK)

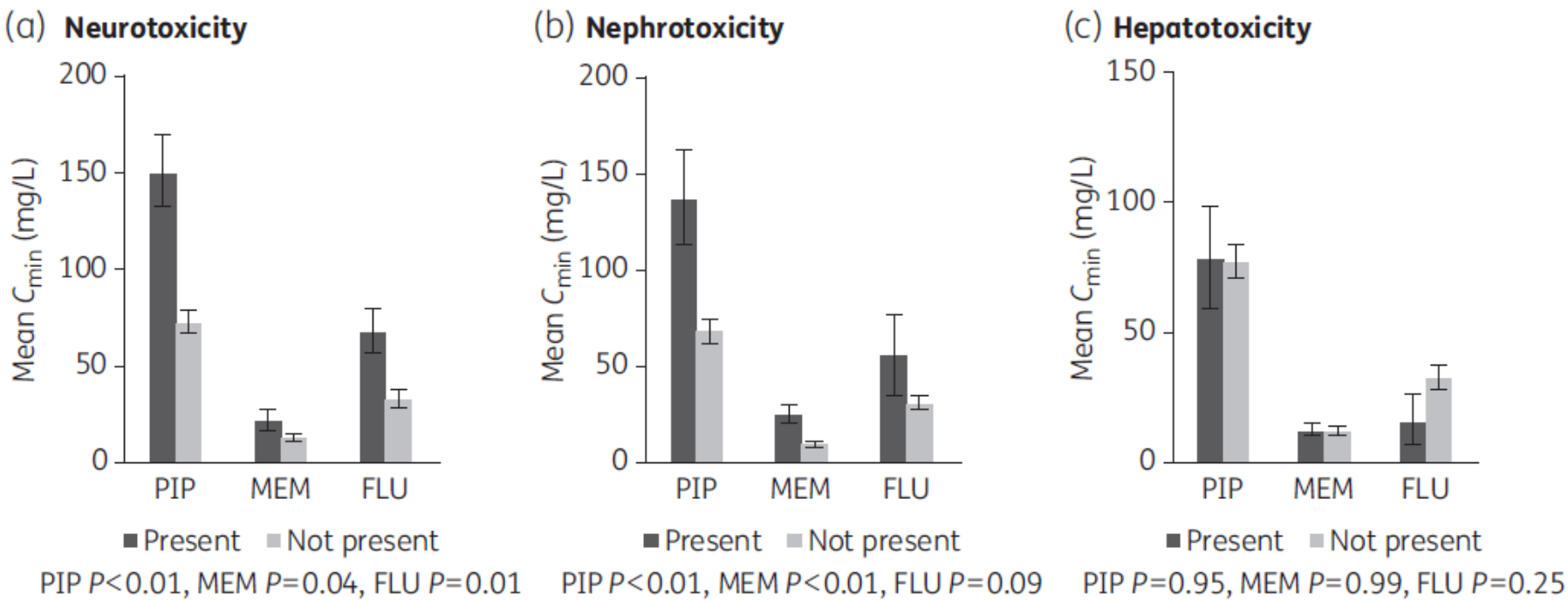
Roberts et al, 2014

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 Gentili[5] and Indy Sandaradura[4,6]*

Retrospektive Analyse von 378 Patienten mit Meropenem, P/T und Flucloxacillin

Intermittierende Gabe, Messung von Cmin < 2h vor nächsten Infusion



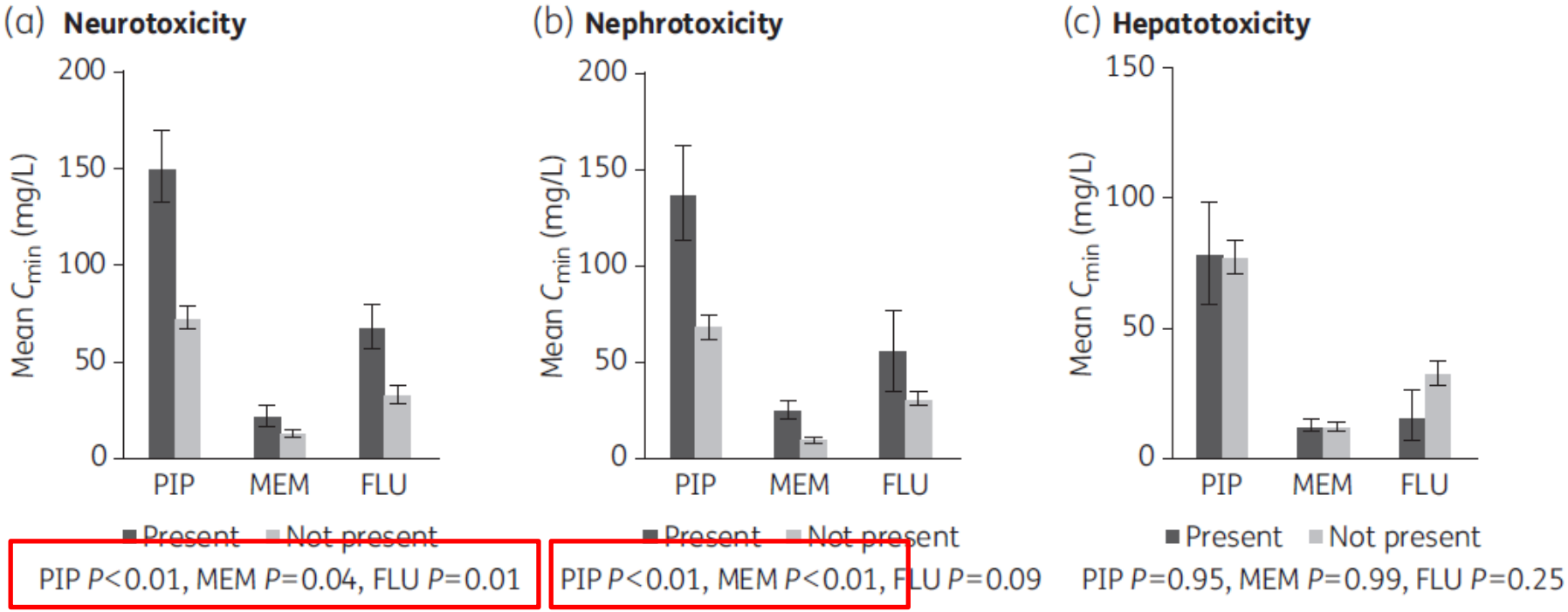
Imani et al, 2017

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 Gentili[5] and Indy Sandaradura[4,6]*

Retrospektive Analyse von 378 Patienten mit Meropenem, P/T und Flucloxacillin

Intermittierende Gabe, Messung von Cmin < 2h vor nächsten Infusion



Imani et al, 2017

ECMO und Antiinfektiva

Substanz	Implikationen
Vancomycin	Ggf. erhöhte Initialdosis erforderlich
Meropenem	Wohl keine Dosiserhöhung notwendig
Pip / Taz	Wohl keine Dosiserhöhung notwendig
Azithromycin	Wohl keine Dosiserhöhung notwendig
Tigecyclin	Wohl keine Dosiserhöhung notwendig
Fluconazol	?
Caspofungin	?
Voriconazol	Ggf. erhöhte Initialdosis (Lipophilie), TDM empfohlen
LipAmphB	Wohl keine Dosiserhöhung notwendig

Sherwin et al, 2016

Fazit Antibiotika und Sepsis / Intensivstation

- **Initial** hohe Dosis bei Betalaktamantibiotika
  - Bei schwerer Sepsis initial Maximaldosis anwenden
  - Unabhängig von Nierenersatz oder Nierenfunktion dosieren
  - Unterdosierung problematischer als Toxizität (?)
  - Erreger beachten (MHK)
- Tägliche Beurteilung der Sepsisphase
- Kontinuierliche / verlängerte Infusion für Betalaktamantibiotika
  - **CAVE: bei kontinuierlicher Gabe *loading dose***
- TDM soweit möglich

Wo *brauchen* wir TDM?

- Intensivstation: Sepsis, Organersatzverfahren
- „Problemerreger“: 4MRGN, CRE
- Patienten bei denen bakterizide Wirkung essentiell ist
  - Endokarditis
  - Neutropene Patienten mit Sepsis

Wo *brauchen* wir TDM?

- Intensivstation: Sepsis, Organersatzverfahren
- „Problemerreger“: 4MRGN, CRE
- Patienten bei denen bakterizide Wirkung essentiell ist
  - Endokarditis
  - Neutropene Patienten mit Sepsis

Jedoch CAVE: MHK und Ort der Infektion beachten!