Dosierungskonzepte nach Organfunktion und PK/PD Kriterien

Aufgaben zum Kurs

ABS Advanced Kurs, Regensburg
Februar 2021

F. Hitzenbichler
Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie
Universitätsklinikum Regensburg

Aufgabe 1: 73j. Patient mit Nativklappenendokarditis der Mitralklappe, normwertige GFR

Ihre Empfehlung zur Dosierung mit Penicillin V?

Direktmikroskopie aus BK-Flasche (Gramfärbung)

aerobe Flasche	grampositive Kettenkokken
anaerobe Flasche	grampositive Kettenkokken

Kulturergebnis

K1	aerobe und anaerobe Flasche	Streptococcus anginosus-Gruppe

Bebrütungsbedingungen

aerobe Blutkulturflasche (Bebrütungsdauer in Stunden):	35,32
anaerobe Blutkulturflasche (Bebrütungsdauer in Stunden):	19,63

Antibiogramm	K1				
Penicillin G	S	0,008			
Ampicillin	S	0,016			
Ceftriaxon o. Cefotaxim	S	0,032			

S = sensibel bei Standarddosierung
I = sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie
R = resistent
ex = externes Laborergebnis
MHK in mg/L
Grundlage: EUCAST 11.0 (Bakterien)/10.0 (Pilze)

ESC 2015

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class[b]	Level[c]	Ref.[d]	Comments
Strains penicillin-susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L) oral and digestive streptococci						
Standard treatment: 4-week duration						
Penicillin G	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously	4	I	B	6,8, 135–139	Preferred in patients > 65 years or with impaired renal or VIII (vestibulocochlear) cranial nerve functions. 6-week therapy recommended for patients with PVE
or Amoxicillin[e]	100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4	I	B		
or Ceftriaxone[f]	2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose	4	I	B		

Table 7. Therapy of NVE Caused by Highly Penicillin-Susceptible VGS and Streptococcus gallolyticus (bovis) (Table view)

Regimen	Dose* and Route	Duration, wk	Strength of Recommendation	Comments
Aqueous crystalline penicillin G sodium	12–18 million U/24 h IV either continuously or in 4 or 6 equally divided doses	4	*Class IIa; Level of Evidence B*	Preferred in most patients >65 y or patients with impairment of eighth cranial nerve function or renal function.
Or				Ampicillin 2 g IV every 4 h is a reasonable alternative to penicillin if a penicillin shortage exists.
Ceftriaxone sodium	2 g/24 h IV/IM in 1 dose	4	*Class IIa; Level of Evidence B*	

AHA 2015

J Antimicrob Chemother 2013; **68**: 2660–2663
doi:10.1093/jac/dkt236 Advance Access publication 13 June 2013

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

What is the effect of penicillin dosing interval on outcomes in streptococcal infective endocarditis?

J. A. T. Sandoe[1], P. A. Patel[2]*, M. W. Baig[2] and R. West[3]

112 Patienten mit Streptokokken-Endokarditis (nach DUKE), retrospektive Auswertung
Untersuchung Gesamtdosis Penicillin, Intervall (alle 4h oder alle 6h)
Ergebnisse:
- Gentamicin additiv ohne Unterschied im Outcome
- 4h Intervall > 6h Intervall

Penicillin dosing interval, *n* (%)	Cure Patienten (%)	failure	
4-hourly	90 (60)	60 (40)	P=0.02
6-hourly	23 (37.1)	39 (62.9)	

Sandoe et al, 2013

Somit Empfehlung Aufgabe 1

- Penicillin V 6 (!) X 4-5 Mio Einheiten
- Alternativ: kontinuierliche Gabe, jedoch CAVE auf Normalstation!

Aufgabe 2: 59j. Patient mit MSSA Endokarditis und konventioneller Dialyse

Ihre Empfehlung zur Therapie mit Flucloxacillin?

Direktmikroskopie aus BK-Flasche (Gramfärbung)

aerobe Flasche	grampositive Haufenkokken
anaerobe Flasche	grampositive Haufenkokken

Kulturergebnis

K1	aerobe und anaerobe Flasche	Staphylococcus aureus

Bebrütungsbedingungen

aerobe Blutkulturflasche (Bebrütungsdauer in Stunden):	14,05
anaerobe Blutkulturflasche (Bebrütungsdauer in Stunden):	13,72

Antibiogramm	K1				
Flucloxacillin	S	<=0.25			
Cefazolin	S				
Ceftazidim	R				
Gentamicin	R	2			
Rifampicin	S				

S = sensibel bei Standarddosierung
I = sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie
R = resistent
ex = externes Laborergebnis
MHK in mg/L
Grundlage: EUCAST 11.0 (Bakterien)/10.0 (Pilze)

Dosing.de

Klinisches Management

Kreatinin-Clearance ≥ 10 ml/min: normale Dosierung
Kreatinin-Clearance < 10 ml/min: eine maximale Dosis von 1000 mg alle 8 h sollte nicht überschritten werden.
Hämodialyse: bei sehr schweren Infektionen und intravenöser Gabe von Flucloxacillin ist folgende Dosierung möglich [3]: Startdosis 1000 mg; Erhaltungsdosis 1000 mg alle 8 h.

J Antimicrob Chemother 2010; **65**: 1771–1778
doi:10.1093/jac/dkq184 Advance Access publication 8 June 2010

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Albumin < 32
GFR < 15
Fluclox Gabe über 30min iv, keine kont. Gabe
Repetitive Messungen bei 10 Patienten

HWZ kurz (!) mit 0.9h

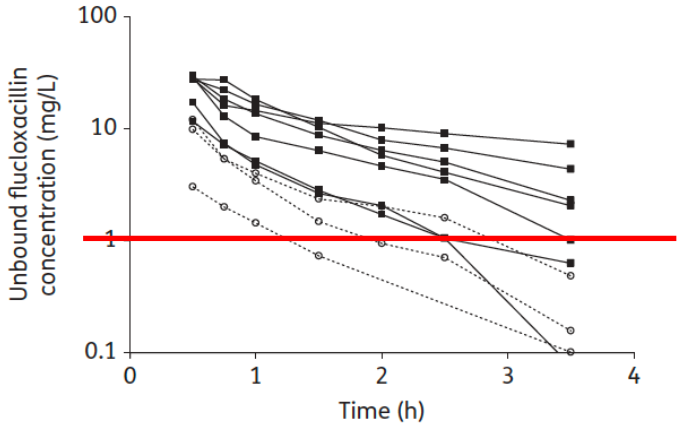


Figure 1. Observed unbound concentrations for 2 g ($n=7$; filled squares, continuous line) and 1 g ($n=3$; open circles, broken line) of flucloxacillin administered to critically ill patients with hypoalbuminaemia and without renal dysfunction.

Bei einem PK/PD Ziel von 100%t>MHK mutmaßlich mehr als 8g/24h erforderlich

Ulldemollins et al, 2010

Somit „unsere“ Lösung Aufgabe 2

- Flucloxacillin 4x2g iv

Aufgabe 3: 46j. Patient Post-COVID-19, VRE Katheterinfektion, normale GFR

Ihre Empfehlung zur Therapie (Substanz?)?
Ihre Empfehlung zur Dosierung?

Direktmikroskopie aus BK-Flasche (Gramfärbung)

aerobe Flasche grampositive Kokken

Kulturergebnis

K1 aerobe Flasche Vancomycin-resistenter Enterococcus faecium (VRE)

- Austestung weiterer Antiinfektiva folgt.
- Die Bewertung von Daptomycin erfolgt nach dem epidemiologischen Grenzwert (S </= 4 mg/l) und bezieht sich auf Hochdosistherapie.

Antibiogramm	K1				
Ampicillin o. Amoxicillin	R	>8			
Piperacillin/ Tazobactam	R				
Cephalosporine allg.	R				
Meropenem	R				
Vancomycin	R	>8			
Linezolid	S	1			
Cotrimoxazol	R				
Makrolide	R				
Clindamycin	R				
Daptomycin	S	2.0			

Legende: S = sensibel I = intermediär R = resistent
MHK in µg/ml ex = externes Laborergebnis

Linezolid vs Daptomycin

Retrospektiv
319 Linezolidpatienten vs.
325 Daptomycinpatienten
bei VRE Bakteriämie

Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients

Nicholas S. Britt,[1,2,3] Emily M. Potter,[3] Nimish Patel,[4] and Molly E. Steed[1]

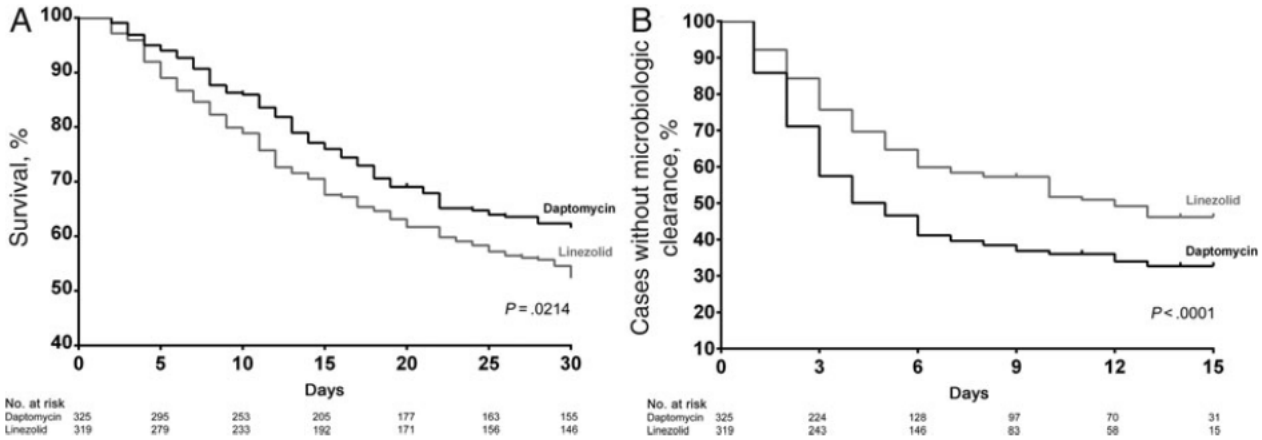


Figure 1. Kaplan–Meier curves for outcomes (*A*) 30-day mortality and (*B*) microbiologic failure.

Mediane Dosis Daptomycin
6mg/kgKG

Dosis Daptomycin?

Comparative Effectiveness and Safety of Standard-, Medium-, and High-Dose Daptomycin Strategies for the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Among Veterans Affairs Patients

Nicholas S. Britt,[1,2] Emily M. Potter,[3] Nimish Patel,[4] and Molly E. Steed[2,5]

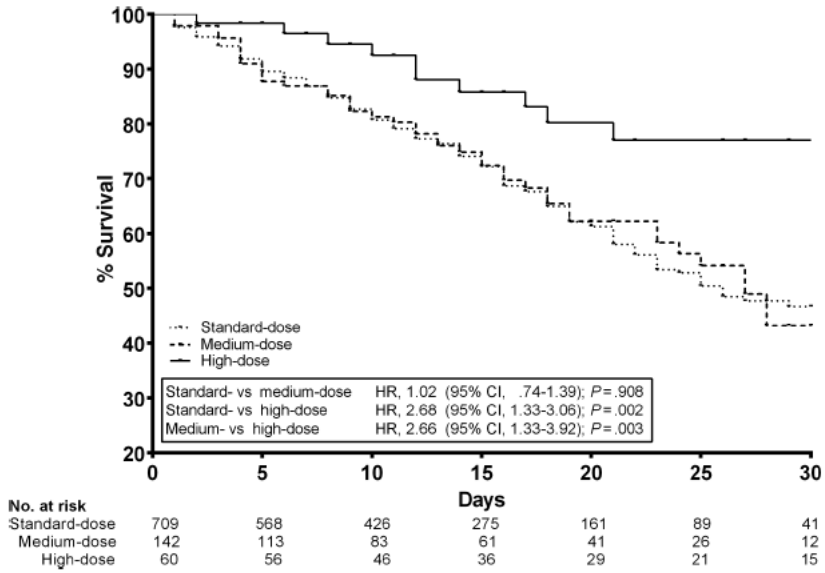


Figure 1. Comparison of overall survival for standard-dose (6 mg/kg), medium-dose (8 mg/kg), and high-dose (≥10 mg/kg) daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* bloodstream infection. Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Hochdosistherapie > 10mg/kgKG

CID 2017

Somit Lösung Aufgabe 3

- Daptomycin 10-12 mg/kgKG einmal täglich

Aufgabe 4: 73j. Patient VRE Demerskatheterinfektion und Dialyse (konventionell)

Ihre Empfehlung zum Dosisintervall?

Direktmikroskopie aus BK-Flasche (Gramfärbung)

aerobe Flasche grampositive Kokken

Kulturergebnis

K1 aerobe Flasche Vancomycin-resistenter Enterococcus faecium (VRE)

- Austestung weiterer Antiinfektiva folgt.
- Die Bewertung von Daptomycin erfolgt nach dem epidemiologischen Grenzwert (S </= 4 mg/l) und bezieht sich auf Hochdosistherapie.

Antibiogramm	K1				
Ampicillin o. Amoxicillin	R	>8			
Piperacillin/ Tazobactam	R				
Cephalosporine allg.	R				
Meropenem	R				
Vancomycin	R	>8			
Linezolid	S	1			
Cotrimoxazol	R				
Makrolide	R				
Clindamycin	R				
Daptomycin	S	2.0			

Legende: S = sensibel I = intermediär R = resistent
MHK in µg/ml ex = externes Laborergebnis

Daptomycin Dosing Strategies in Patients Receiving Thrice-Weekly Intermittent Hemodialysis

Molly Haselden, PharmD[1], Molly Leach, PharmD[1], and Nicole Bohm, PharmD, BCPS[1]

Abstract

Objective: To determine the optimal dosing regimen of daptomycin in patients receiving thrice-weekly hemodialysis. **Data Sources:** Literature was accessed via PubMed using the terms daptomycin and hemodialysis through July 2013. Reference citations from publications identified were reviewed. **Study Selection and Data Extraction:** English language articles meeting the search criteria were evaluated. Studies were included if they addressed either thrice-weekly or intradialytic daptomycin administration. **Data Synthesis:** Daptomycin is approved for the treatment of bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other Gram-positive organisms. Rapid bactericidal activity and limited potential for drug interactions make daptomycin an attractive agent. However, the daptomycin prescribing information recommends dosing every 48 hours in patients receiving hemodialysis, which results in dyssynchrony of dosing and dialysis sessions every other week. Studies evaluating a dosing regimen of daptomycin thrice weekly, coinciding with dialysis, indicate that pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters are appropriate for therapeutic success. However, to maintain adequate serum drug concentrations throughout the 72-hour interdialytic period, an additional 50% of the dose should be provided to account for the longer interval. Intradialytic dosing, with the administration of daptomycin infusion beginning during the final 30 minutes of dialysis, may also require a dose increase. Limited clinical outcomes data have been reported, but no significant safety concerns have been identified. **Conclusions:** Administration of daptomycin doses thrice weekly on hemodialysis days appears to be both safe and reasonable. Doses should be increased preceding the 72-hour interdialytic period or if daptomycin is infused during dialysis.

Somit Lösung Aufgabe 4

- Daptomycin 6mg/kgKG vor 48h Intervall, 9mg/kgKG vor 72h Intervall
- Alternativ wäre auch Linezolid zu diskutieren / möglich

Aufgabe 5: Pseudomonasinfektion der Haut, normale GFR

Ihre Empfehlung zur Therapie? Insb. auch Dosis?

Mikroskopieergebnis (Gramfärbung)

Leukozyten	+
grampositive Kokken	+++
gramnegative Stäbchen	+++
Detritus	+

Routinekultur Bakterien/Pilze (aerobe Bebrütung)

K1 +++ Pseudomonas aeruginosa

- Achtung! I = sensibel bei Hochdosistherapie (s.u. Interpretation von SIR)!

K2 +++ Staphylococcus aureus

Routinekultur Bakterien/Pilze (anaerobe Bebrütung)

Nach 48-stündiger anaerober Bebrütung kein Wachstum im Untersuchungsmaterial.

Antibiogramm	K1		K2		
Amoxicillin/ Clavulansäure	R		S		
Piperacillin/ Tazobactam	I	8/4			
Flucloxacillin			S		
Cefazolin			S		
Cefuroxim i.v.			S		
Ceftriaxon o. Cefotaxim	R				
Ceftazidim	I	8	R		
Imipenem	I	1			
Meropenem	S	0.25			
Ciprofloxacin	I	<=0.25			
Levofloxacin	R	2			
Moxifloxacin	R		R		
Cotrimoxazol			R		
Clindamycin			R		
Tobramycin	S	<=1			

S = sensibel bei Standarddosierung
I = sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie
R = resistent
ex = externes Laborergebnis
MHK in mg/L
Grundlage: EUCAST 11.0 (Bakterien)/10.0 (Pilze)

Aufgabe 5: Pseudomonasinfektion der Haut, normale GFR

Mikroskopieergebnis (Gramfärbung)

Leukozyten	+
grampositive Kokken	+++
gramnegative Stäbchen	+++
Detritus	+

Routinekultur Bakterien/Pilze (aerobe Bebrütung)

K1 +++ Pseudomonas aeruginosa

- Achtung! I = sensibel bei Hochdosistherapie (s.u. Interpretation von SIR)!

K2 +++ Staphylococcus aureus

Routinekultur Bakterien/Pilze (anaerobe Bebrütung)

Nach 48-stündiger anaerober Bebrütung kein Wachstum im Untersuchungsmaterial.

Antibiogramm	K1		K2		
Amoxicillin/ Clavulansäure	R		S		
Piperacillin/ Tazobactam	I	8/4			
Flucloxacillin			S		
Cefazolin			S		
Cefuroxim i.v.			S		
Ceftriaxon o. Cefotaxim	R				
Ceftazidim	I	8	R		
Imipenem	I	1			
Meropenem	S	0.25			
Ciprofloxacin	I	<=0.25			
Levofloxacin	R	2			
Moxifloxacin	R		R		
Cotrimoxazol			R		
Clindamycin			R		
Tobramycin	S	<=1			

S = sensibel bei Standarddosierung
I = sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie
R = resistent
ex = externes Laborergebnis
MHK in mg/L
Grundlage: EUCAST 11.0 (Bakterien)/10.0 (Pilze)

Lösung zu Aufgabe 5

- Zum Beispiel: Pip / Taz 4(!) x 4/0.5g, Ciprofloxacin 3(!) x 400mg

Aufgabe 6: Intensivpatient mit Pseudomonasinfektion der Lunge u. Bakteriämie, Genus Dialyse, Sepsis

Mikroskopieergebnis (Gramfärbung)

Leukozyten	+
grampositive Stäbchen	+++
Detritus	++

Routinekultur Bakterien/Pilze (aerobe Bebrütung)

K1 +++ Pseudomonas aeruginosa

- Bewertung von Fosfomycin nach MIQ 24, 2006
- Bewertung von Tobramycin (inhalativ) nach Morosini et al., J. Clin. Microbiol. 2005, 43(9):4480.
- !!ACHTUNG: Multiresistenter Keim!! Vier von vier wirksamen Antibiotikagruppen sind resistent (4MRGN)!!
- (n)

- Die Resistenztestung des Isolats erfolgte nach EUCAST 8.1 vor Umstellung auf das neu-definierte I am 26./27.01.2021.

Spezial-/Zusatzkultur Pilze

Bisher kein Wachstum. Pilzkulturen werden für insgesamt 4 Wochen bebrütet. Endbefund folgt.

Antibiogramm	K1				
Amoxicillin/ Clavulansäure	R				
Piperacillin/ Tazobactam	R	>64/4			
Ceftriaxon o. Cefotaxim	R				
Ceftazidim	R	>16			
Cefepim	R	16			
Imipenem	R	>8			
Meropenem	I	6			
Ciprofloxacin	R	>1			
Levofloxacin	R	>2			
Moxifloxacin	R				
Tobramycin	S	<=1			
Tobramycin (inhalativ)	S	2			
Colistin	S	1			
Fosfomycin (i.v.)	S	6			
Ceftazidim/ Avibactam	R	12			
Ceftolozan/ Tazobactam	S	2			

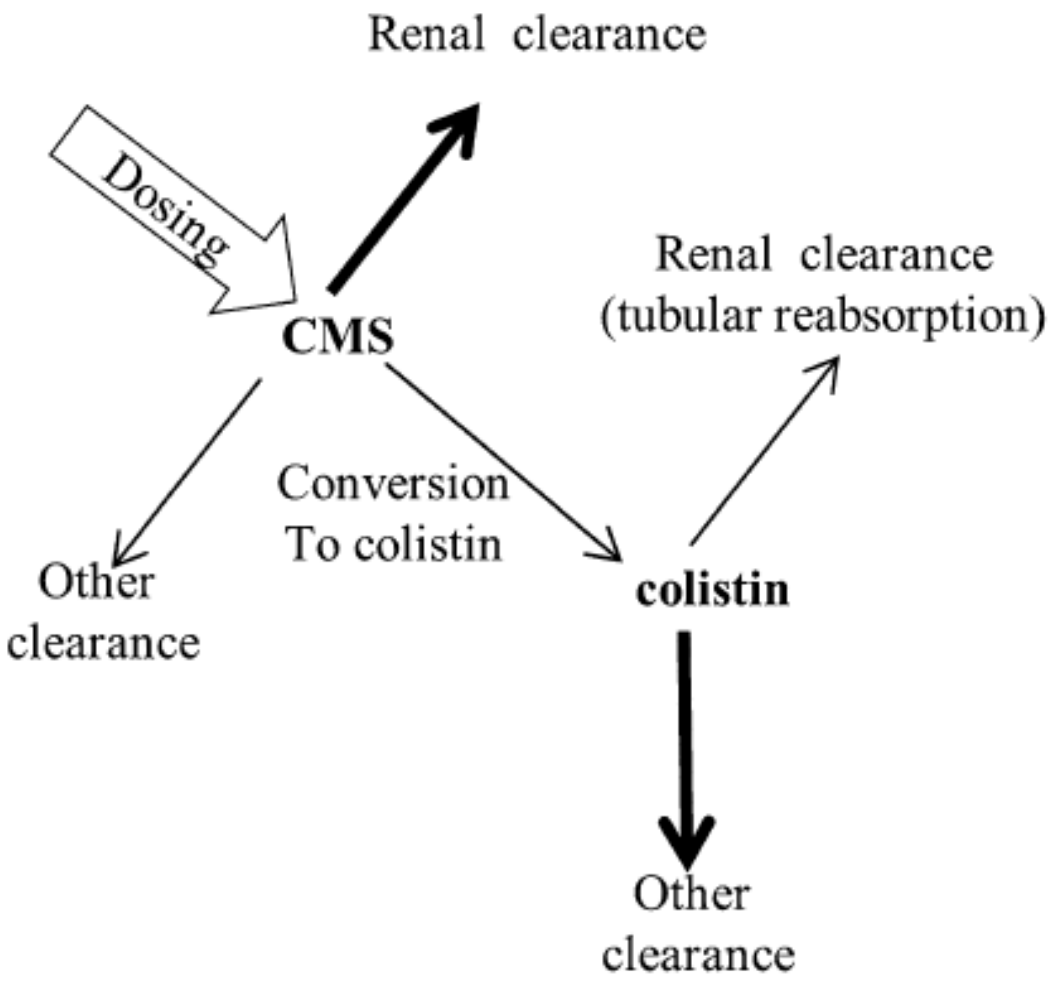
S = sensibel bei Standarddosierung
I = sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie
R = resistent

Colistin

- In Deutschland Colistimethat-Natrium /CMS-Natrium = *prodrug*
  - Angabe in 1 MioIE (entspricht 80mg CMS)
- **Wirkung: bakterzid über Bindung an LPS**
- **Resistenzen**:
  - Gram positive Kokken (Streptokokken, S. aureus), aber auch Meningokokken, Gonokokken
  - Gram negative: Moraxella sp., Serratia sp., Proteus sp.

Stocker, Kern 2013

Colistin II

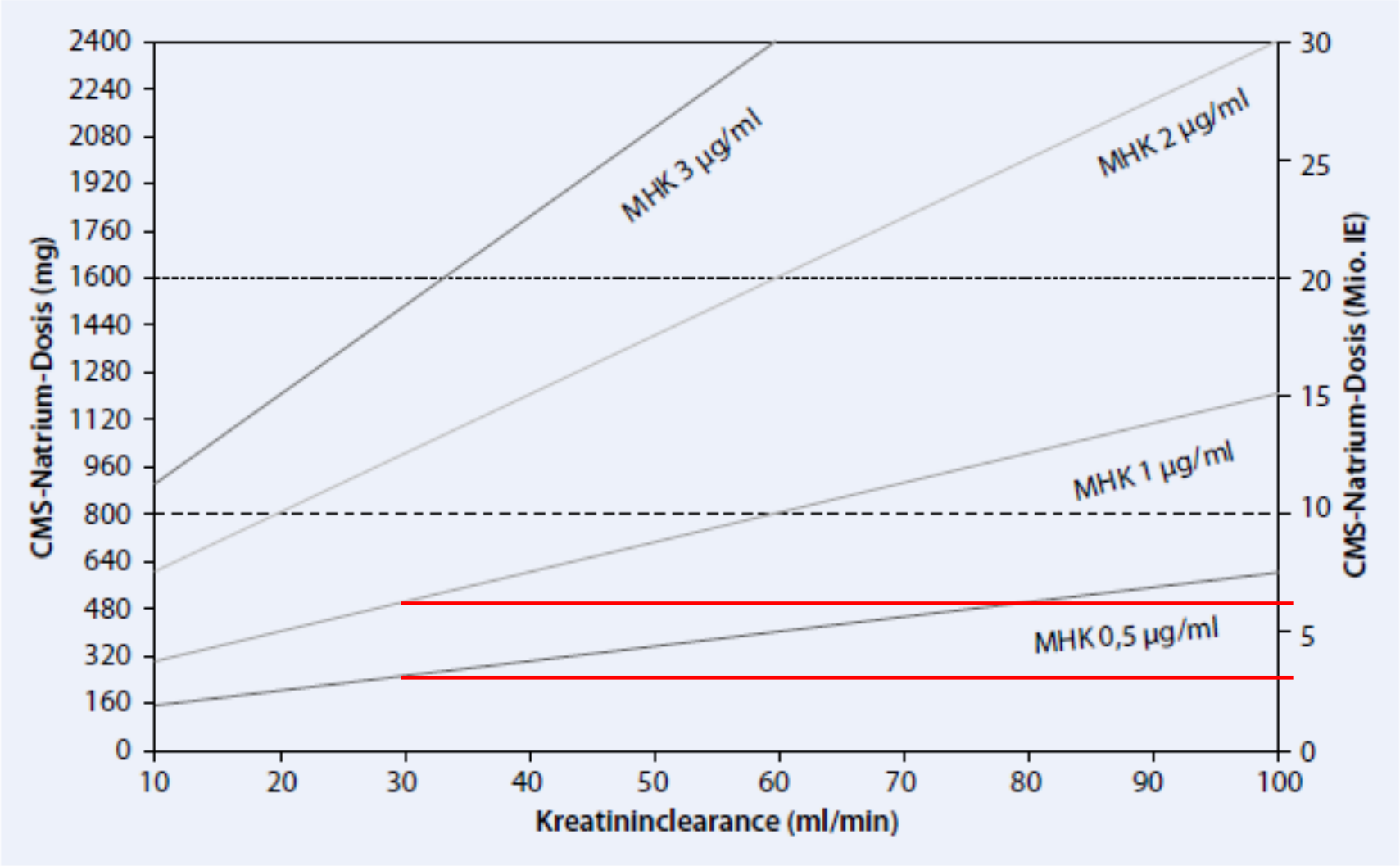


Aus Grégoire et al, 2017

Colistin III

- Reservesubstanz für Pseudomonas, Acinetobacter und *E. coli*, Klebsiellen, Enterobacter sp.
- Toxizität:
  - Niere (~ 50%)
  - Neurotoxizität
- Dosierung:
  - Loading mit 9 MioIE
  - Erhaltungsdosis mit 9MioIE / Tag in drei Einzelgaben

Stocker, Kern 2013



Aus: Stocker, Kern 2013

Pseudomonas 4MRGN

Hohes Risiko:
Septischer Schock, Bakteriämie

Betalaktam empfindlich (Betalaktam am break-point) → Therapie mit Betalaktam **prolongiert**
Ceftolozan / Tazobactam oder
Ceftazidim/Avibactam oder
Anderes Betalaktam hochdosiert
Ggf. plus Colistin (oder Aminoglykosid / Fosfomycin) ~~Tigecyclin~~

Betalaktam resistent → Kombination aus Colisitin und Aminoglykosid oder / und Fosfomycin
Aztreonam / Avibactam (?)

Rücksprache mit dem mikrobiologischen Labor essentiell!

Aufgabe 6: Intensivpatient mit Pseudomonasinfektion der Lunge u. Bakteriämie, Genus Dialyse, Sepsis

Mikroskopieergebnis (Gramfärbung)

Leukozyten	+
grampositive Stäbchen	+++
Detritus	++

Routinekultur Bakterien/Pilze (aerobe Bebrütung)

K1 +++ Pseudomonas aeruginosa

- Bewertung von Fosfomycin nach MIQ 24, 2006
- Bewertung von Tobramycin (inhalativ) nach Morosini et al., J. Clin. Microbiol. 2005, 43(9):4480.
- !!ACHTUNG: Multiresistenter Keim!! Vier von vier wirksamen Antibiotikagruppen sind resistent (4MRGN)!!
- (n)
- Cefiderocol: sensibel
- Die Resistenztestung des Isolats erfolgte nach EUCAST 8.1 vor Umstellung auf das neu-definierte I am 26./27.01.2021.

Spezial-/Zusatzkultur Pilze

Bisher kein Wachstum. Pilzkulturen werden für insgesamt 4 Wochen bebrütet. Endbefund folgt.

Antibiogramm	K1				
Amoxicillin/ Clavulansäure	R				
Piperacillin/ Tazobactam	R	>64/4			
Ceftriaxon o. Cefotaxim	R				
Ceftazidim	R	>16			
Cefepim	R	16			
Imipenem	R	>8			
Meropenem	I	6			
Ciprofloxacin	R	>1			
Levofloxacin	R	>2			
Moxifloxacin	R				
Tobramycin	S	<=1			
Tobramycin (inhalativ)	S	2			
Colistin	S	1			
Fosfomycin (i.v.)	S	6			
Ceftazidim/ Avibactam	R	12			
Ceftolozan/ Tazobactam	S	2			

S = sensibel bei Standarddosierung
I = sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie
R = resistent

Siderophorcephalosporine

- Cefiderocol (Fetcroja ®)
- Breite Wirksamkeit gegen Ambler Klasse A, B, C, D Betalaktamasen
  - Inkl. multiresistenter Pseudomonas und Stenotrophomonas
- Komplexbildung mit Eisen ➔ aktiver Transport in Zelle, Störung Zellwandsynthese
- CAVE: wenig klinische Daten bislang: Toxizität?
- CAVE: Lücke im Gram-positiven Bereich

Mischnik et al, 2018

„Unsere“ Lösung

- Cefiderocol 3-4 x 2g iv, (Tobramycin inhalativ)