

**Köln, 12.01.2013: 3. Kongress
für Arzneimittelinformation
Aktuelle Dosierungsstrategien
in der anti-infektiven Therapie**

**Wolfgang A. Krüger
Klinikum Konstanz**

Anaesthesiologie & Intensivmedizin



Dosierung in der Frühphase der Sepsis

Dosierung bei Nierenersatztherapie

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Sepsis-Definitionen

- **SIRS:**

2 von 4 Kriterien:

- Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz ≥ 90 / min
- Leukozytenzahl $\geq 12.000/\mu\text{l}$ oder $\leq 4000/\mu\text{l}$
oder $\geq 10\%$ Stabkernige
- Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 \leq 33$ mm Hg

- **Sepsis:**

SIRS + Infektion

- **Schwere Sepsis:**

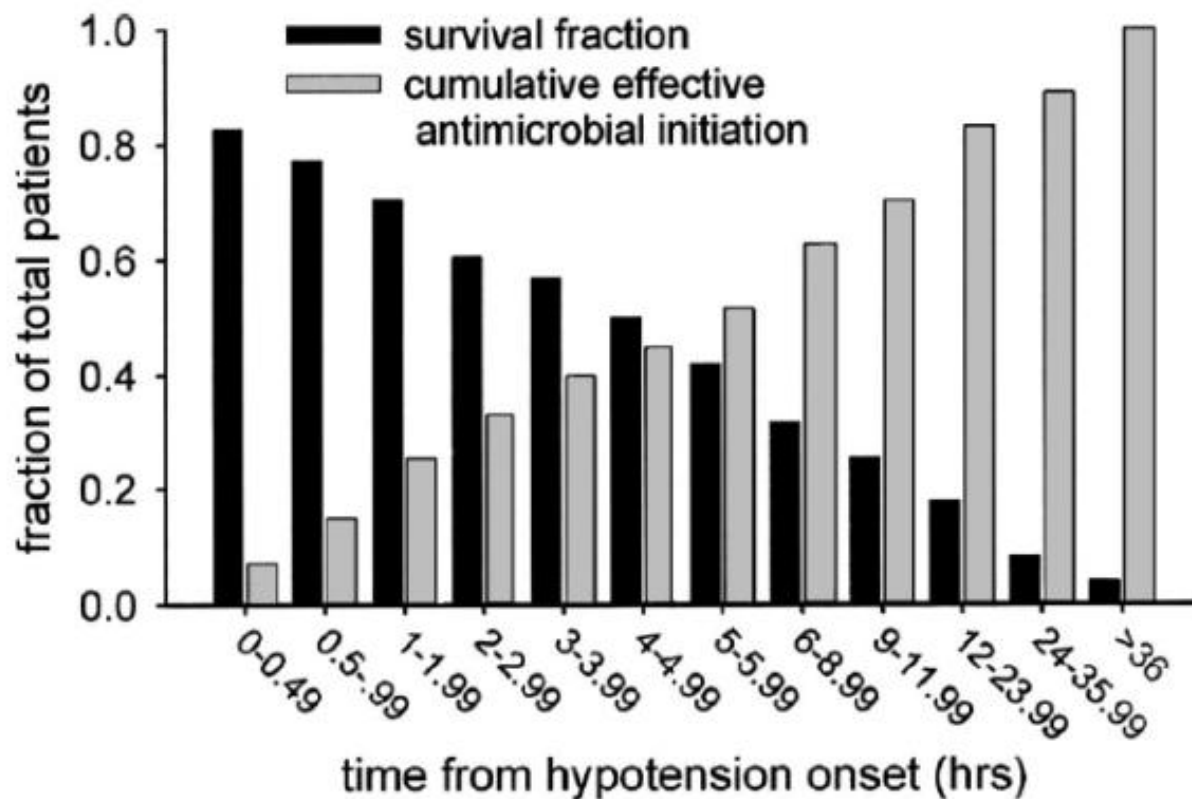
Sepsis + Organdysfunktion

(Oligurie, Enzephalopathie, Hypoxämie, Thrombopenie, Azidose...)

- **Septischer Schock:**

Sepsis + Volumentherapie-refraktäre Hypotension
(≤ 90 mmHg systolisch)

Überlebensraten bei septischem Schock: Dauer der Hypotension bis Therapiebeginn

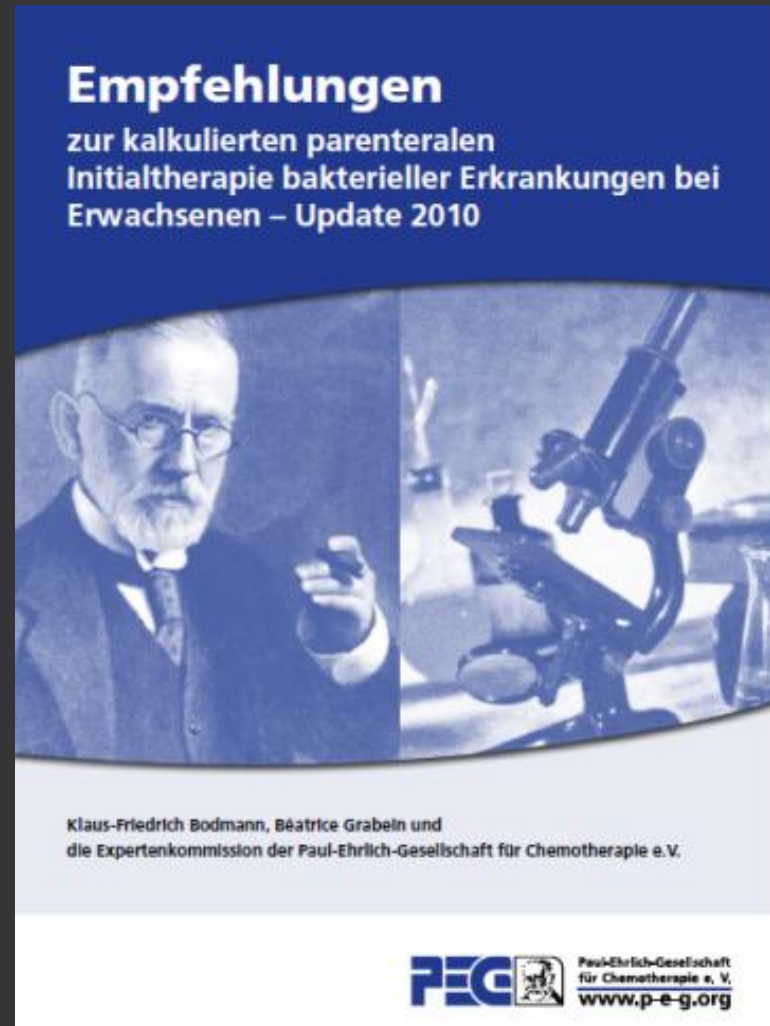


- Überlebensrate bei Gabe geeigneter Antibiotika in der ersten Stunde: 79,9%
- Letalität steigt 7,6% je Stunde Verzögerung
- Nur 50% der Patienten erhielten innerhalb 6 h adäquate Antibiotika

Hit hard !



Leitlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft zur Antibiotikatherapie, erschienen Oktober 2010: www.p-e-g.org



**Nicht allein die Auswahl,
sondern auch die Dosierung
ist entscheidend !**

Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock

Fabio Silvio Taccone¹, Pierre-François Laterre², Thierry Dugernier³, Herbert Spapen⁴, Isabelle Delattre⁵, Xavier Witebolle², Daniel De Backer¹, Brice Layeux⁶, Pierre Wallemacq⁵, Jean-Louis Vincent¹ and Frédérique Jacobs*⁶

- Offene, prospektive Studie in 4 belgischen ICUs
- Patienten mit schwerer Sepsis / sept. Schock

Results: 80 patients were treated with piperacillin-tazobactam (n = 27), ceftazidime (n = 18), cefepime (n = 19) or meropenem (n = 16). Serum concentrations remained above 4 times the minimal inhibitory concentration ($T > 4 \times \text{MIC}$), corresponding to the clinical breakpoint for *Pseudomonas aeruginosa* defined by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), for 57% of the dosage interval for meropenem (target MIC = 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 45% for ceftazidime (MIC = 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 34% for cefepime (MIC = 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$), and 33% for piperacillin-tazobactam (MIC = 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$). The number of patients who attained the target PK profile was 12/16 for meropenem (75%), 5/18 for ceftazidime (28%), 3/19 (16%) for cefepime, and 12/27 (44%) for piperacillin-tazobactam.

Conclusions: Serum concentrations of the antibiotic after the first dose were acceptable only for meropenem. Standard dosage regimens for piperacillin-tazobactam, ceftazidime and cefepime may, therefore, be insufficient to empirically cover less susceptible pathogens in the early phase of severe sepsis and septic shock.

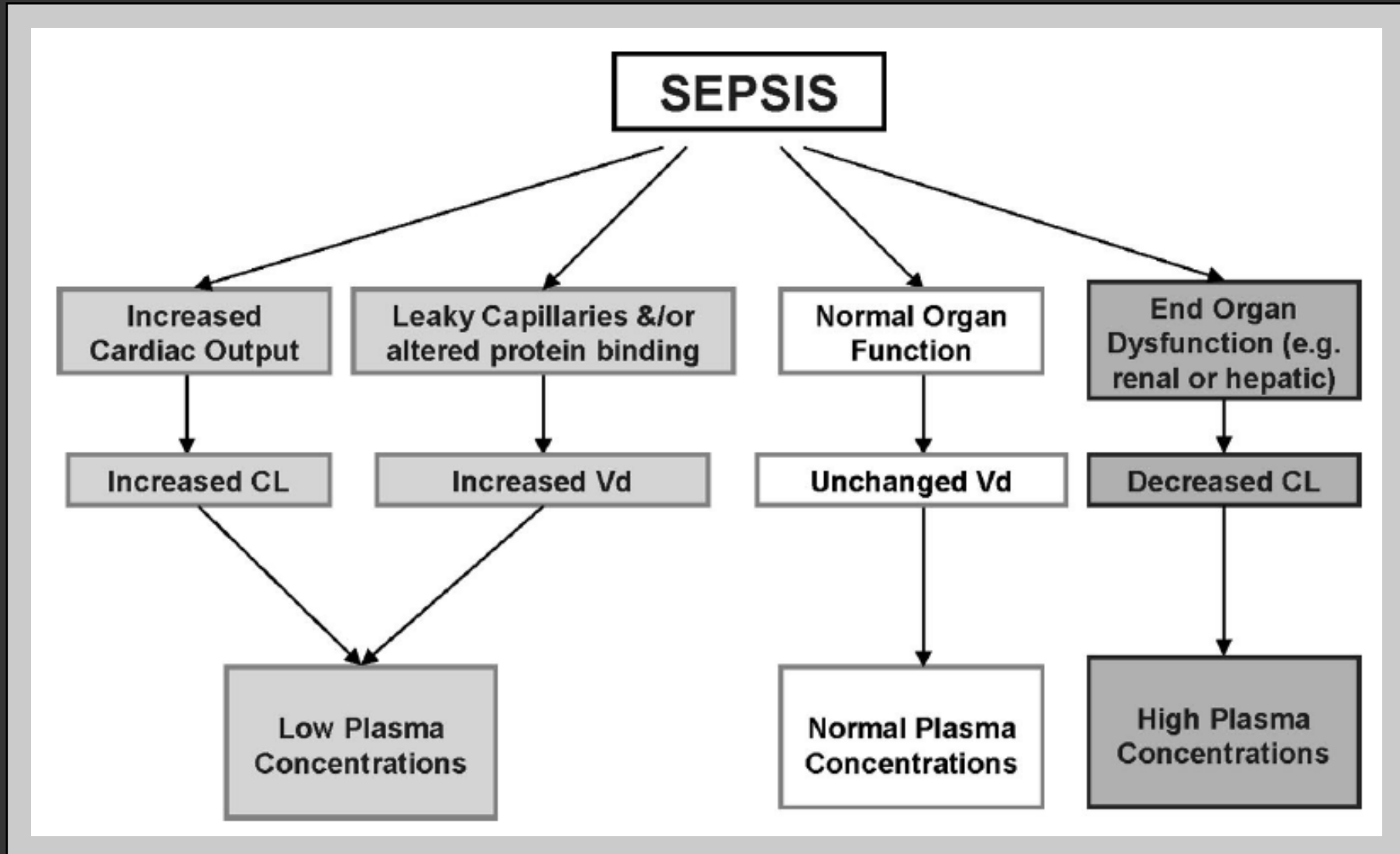
**Sollen wir höhere
Dosierungen einsetzen?**

**Was passiert mit Antibiotika
beim septischen Patienten?**

Kapilläres Leck bei Sepsis



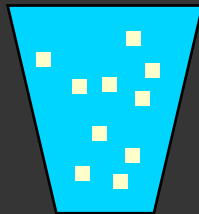
- **Kapillarleck:**
Zunahme der Körperflüssigkeit (3. Raum)
- **Organdysfunktion: reduzierte Elimination,
Akkumulation von Metaboliten**
- **Gabe vieler Medikamente:**
Interaktionen, veränderte Proteinbindung



JA Roberts, J Lipman, Crit Care Med 2009;37:840-51

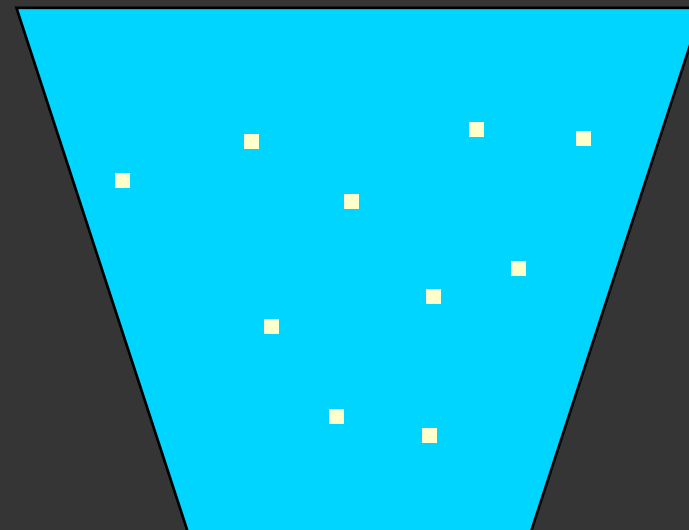
**Verteilungsvolumen (Vd) =
Dosis [mg] / Konzentration [mg / L]**

500 mg



**Betalaktame:
Vd ca. 15 - 20 L**

500 mg

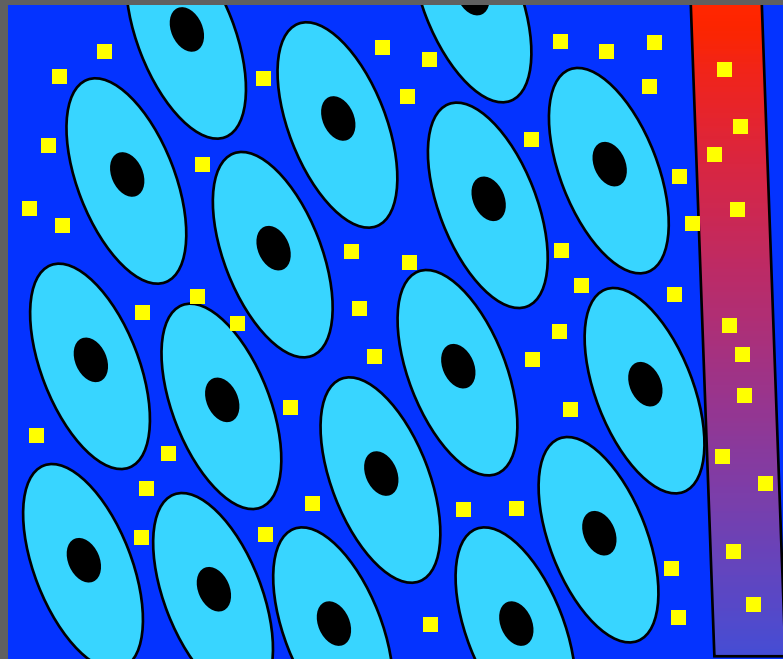


**Fluorchinolone:
Vd ca.
80 - 200 L**

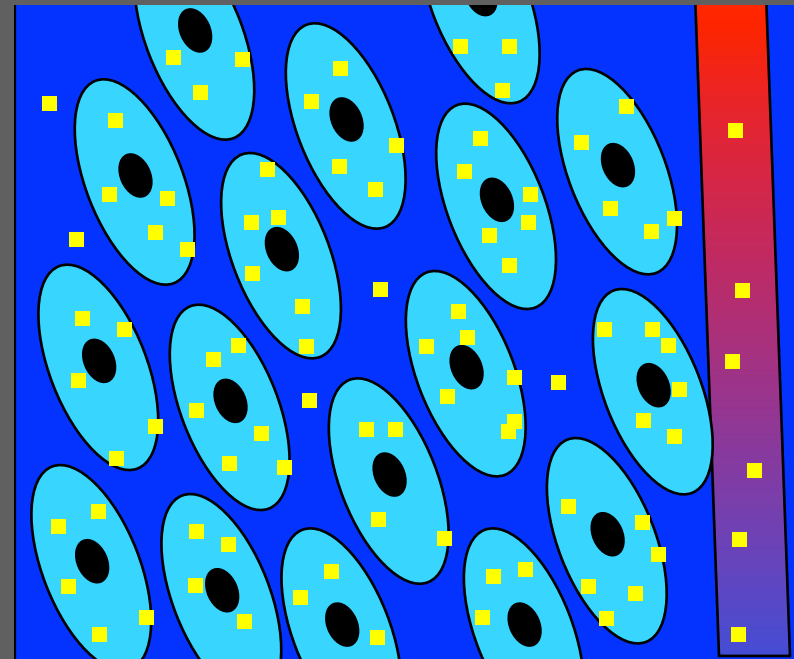


Extra- / intrazelluläre Verteilung von Antibiotika

Betalaktame

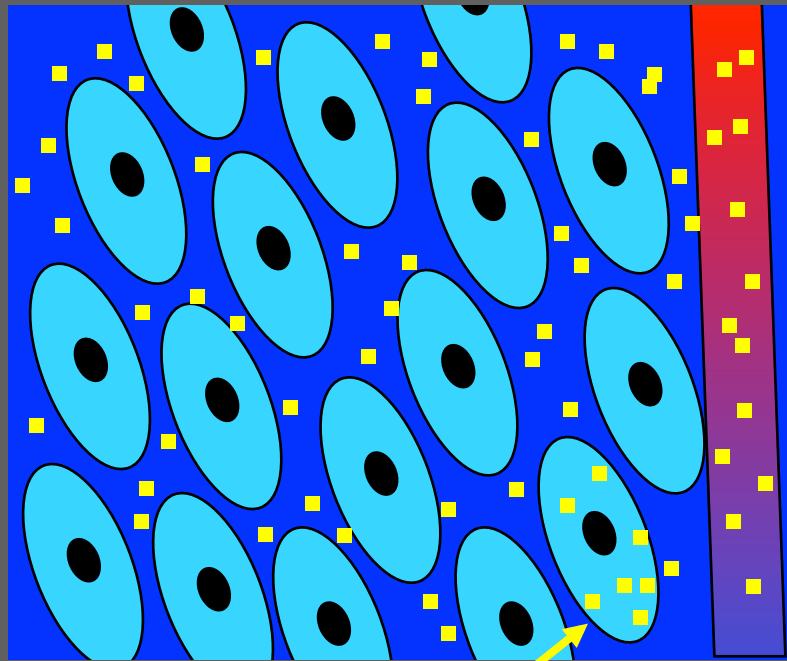


Fluorchinolone



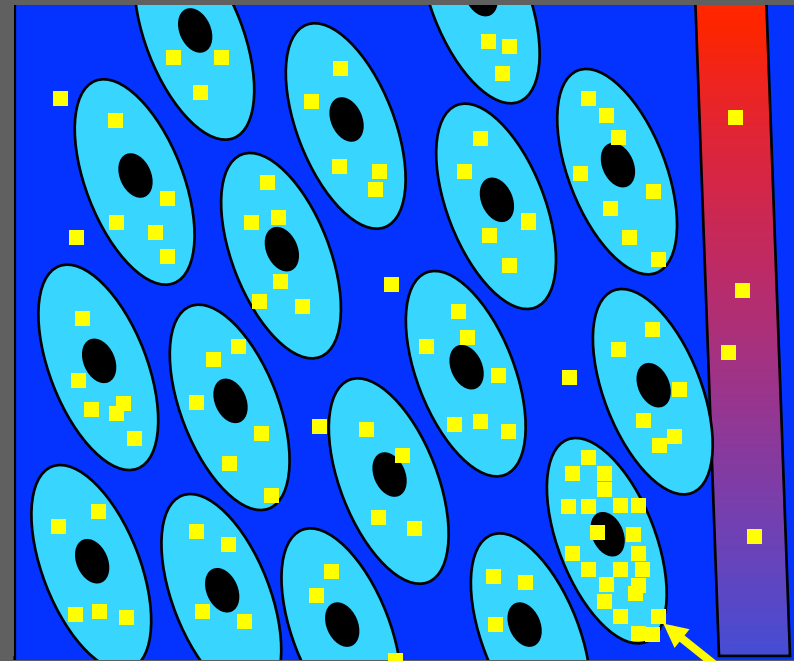
Extra- und intrazelluläre Verteilung von Antibiotika

Aminoglycoside

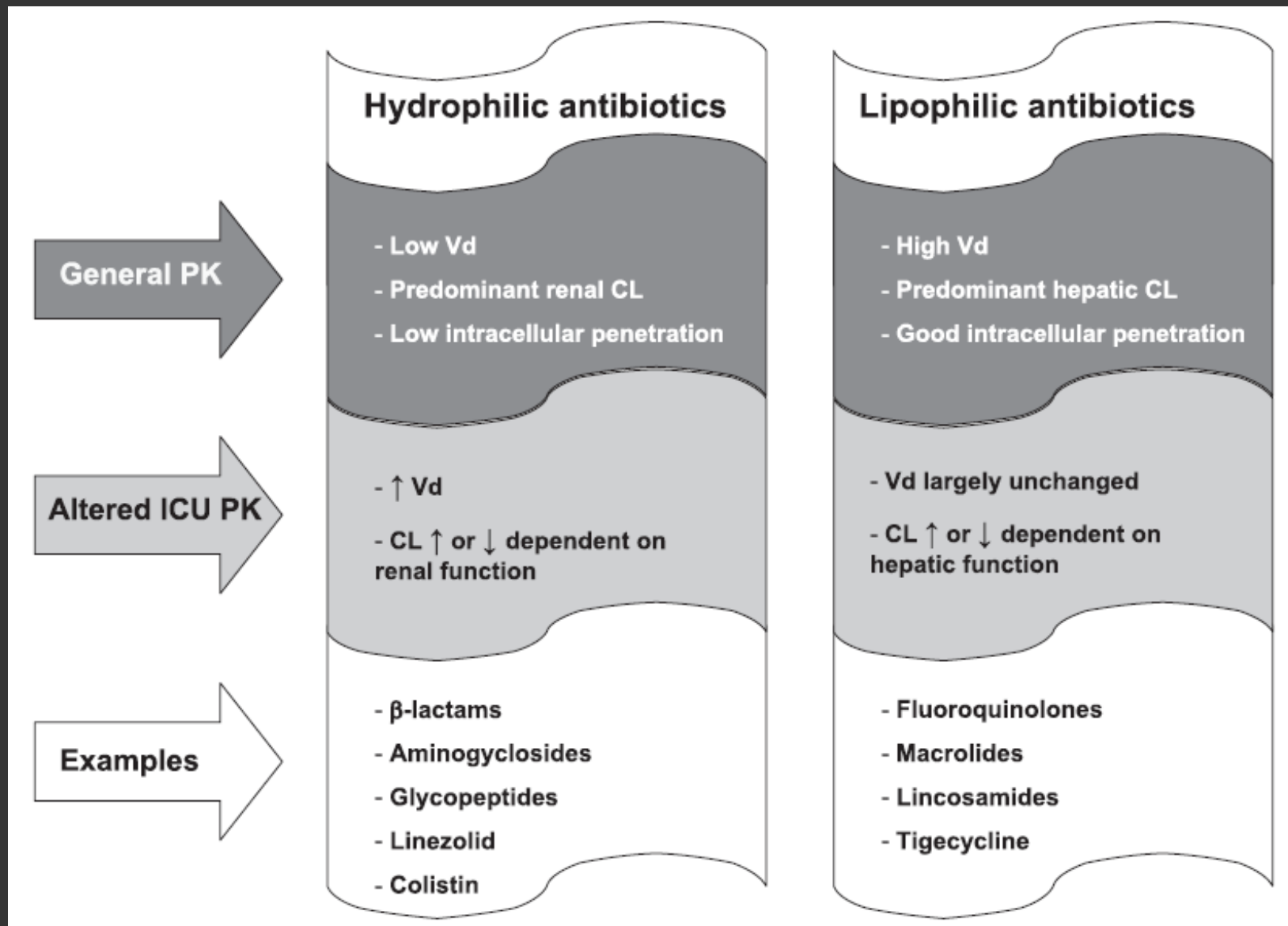


Nieren-Tubuluszelle

Makrolide / Tigecyclin



Azithromycin



JA Roberts, J Lipman, Crit Care Med 2009;37:840-51

Das kapilläre Leck bei Sepsis führt zu niedrigeren Serumspiegeln von Betalaktamen (Pen. Ceph. Carba.) V.a. zu Beginn der Sepsis besteht Gefahr der Unterdosierung mit Risiko Therapieversagen und Resistenzentwicklung.

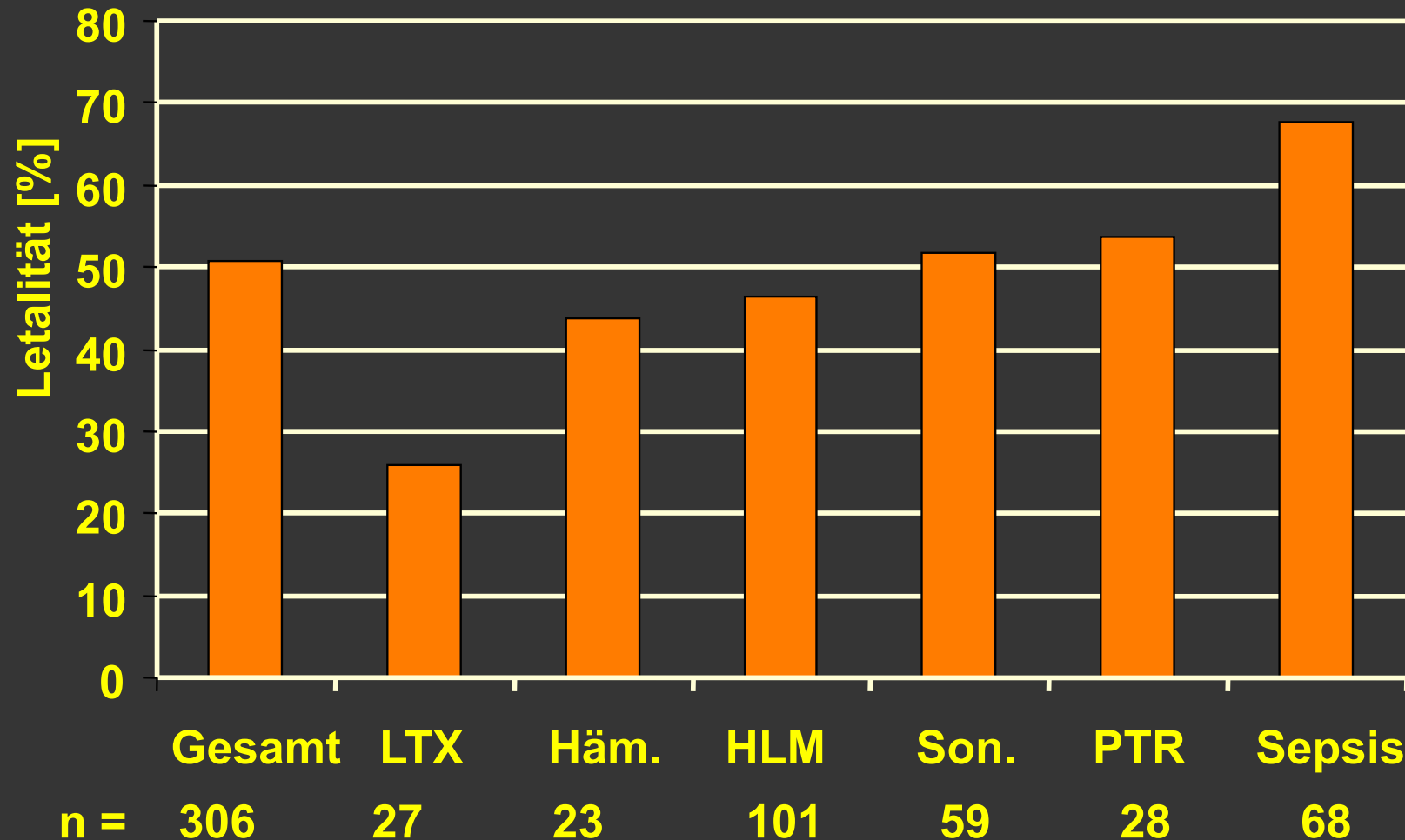
Acute Renal Failure in Critically Ill Patients

A Multinational, Multicenter Study

- **Prospektive Observationsstudie, 29.269 Intensivpatienten in 23 Ländern**
- **Inzidenz des Akuten Nierenversagens 5,7%**
- **Häufigster Faktor: Septischer Schock (47,5%)**
- **30% hatten vorbestehende Nierenfunktionsstörung**
- **Letalität im Krankenhaus 60,3%**
- **13,8% Dialyse-pflichtig bei Entlassung aus KHS**

S Uchino et al, JAMA 2005;294:813-18

Prognose bei Nierenersatzverfahren



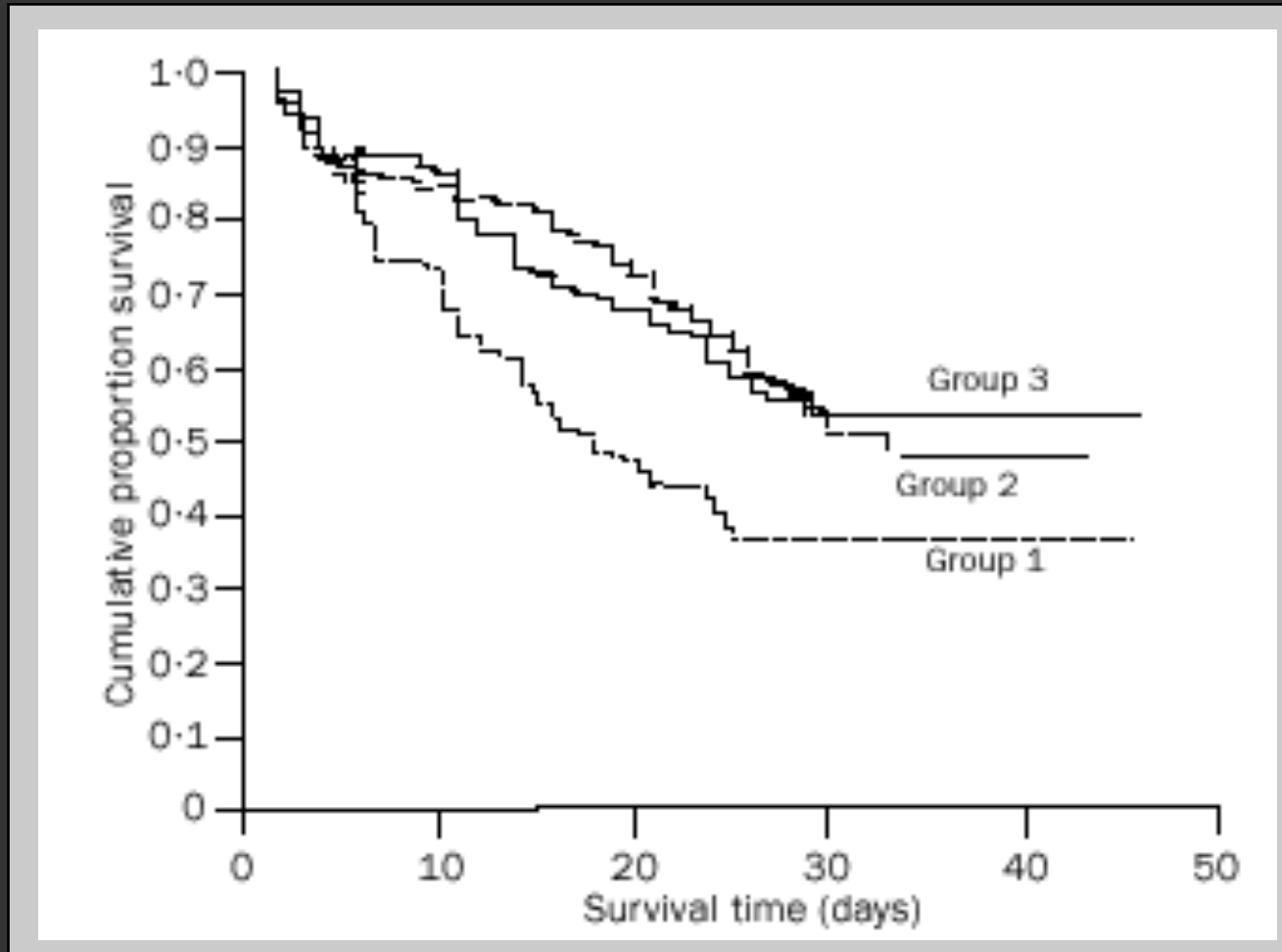
T Schroeder, M Hansen, K Dinkelacker, WA Krueger et al. EJA 2004; 21:848-53

Tägliche Dialyse verbessert Überlebensrate und Reversibilität des ANV

Häufigkeit der IHD	Jeder 2. Tag n = 80	Täglich n = 80	<i>P</i>
Letalität (n, %)	37 (46)	22 (28)	0,01
Reversibilität des ANV (Tage)	16 ± 6	9 ± 2	0,001

H Schiffli, SM Lang, R Fischer, NEJM 2002;346:305-310

Verbessertes Überleben durch hohen Filtratfluss



Gruppe 3:

45 ml / kg

Gruppe 2:

35 ml / kg

Gruppe 1:

20 ml / kg

$P < 0,0007$
(Gruppe 1 vs 2)

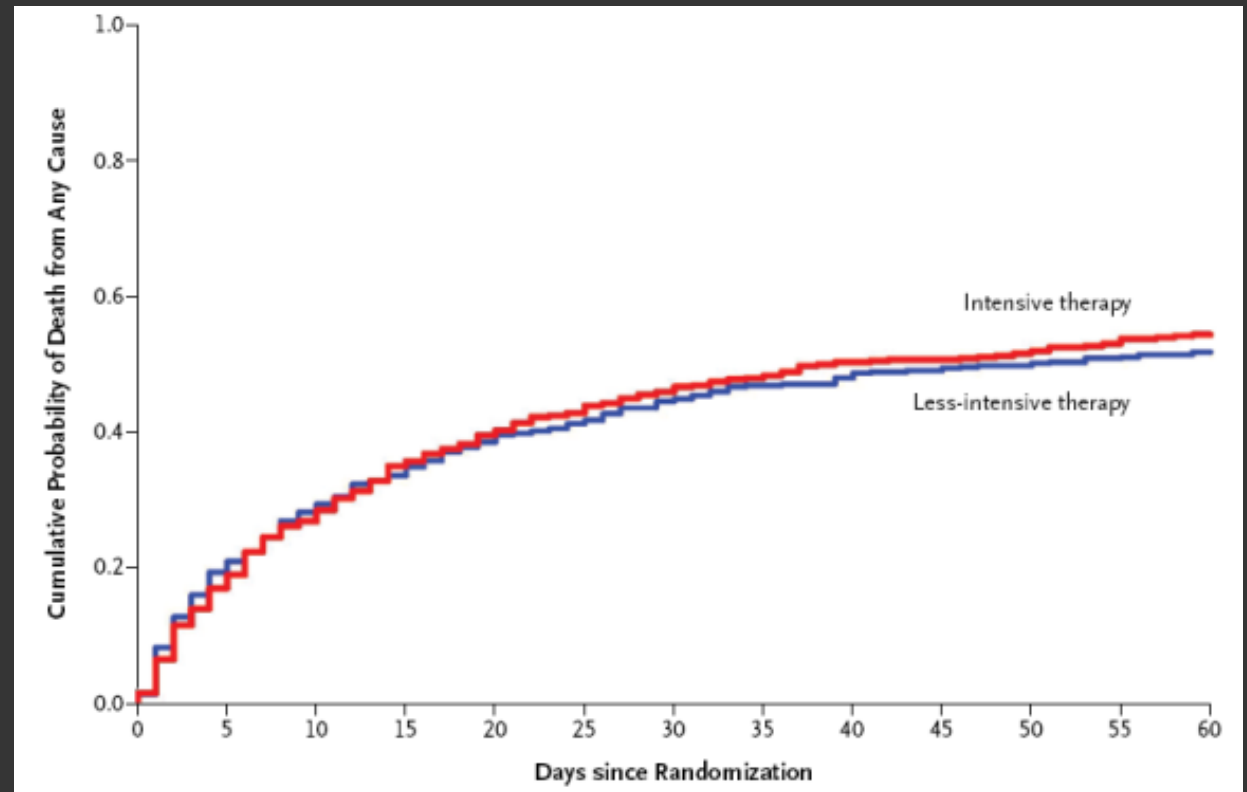
$P < 0,013$
(Gruppe 1 vs 3)

C Ronco et al, Lancet 2000;356:26-30

Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury

PM Palevsky et al, NEJM 2008;359:7-20

- 1124 Patienten mit ANV
- 563 Patienten mit intensivierter NET:
6 x wöchentlich IHD
bzw. 35 ml/kg/h CVVHF
- 561 Patienten
3 x wöchentlich IHD
bzw. 20 ml/kg/h CVVHF



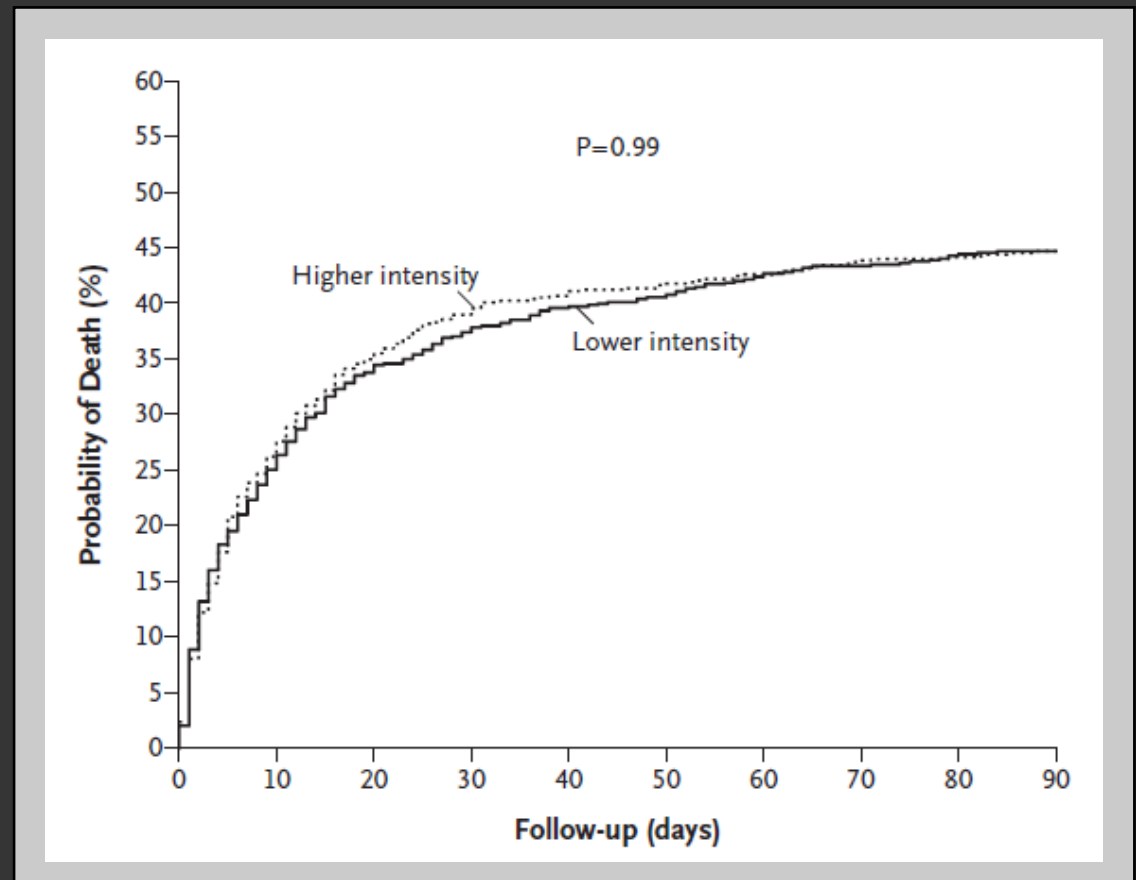
- *Behandlungsdauer auf ICU vor Einschluss 6,4 Tage Vorselektion?*

Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients

The RENAL Replacement Therapy Study Investigators*

R Bellomo et al, NEJM 2009;361:1627-38

- 1464 Patienten mit ANV
- 721 / 743 Patienten mit
40 / 25 ml/kg CVVHDF
- Signifikant mehr
Hypophosphatämien bei
intensivierter Therapie
(65% vs. 54%)



**Hohe Letalität des
akuten Nierenversagens
bei Sepsis**

**Ko-Faktor
falsche Dosierung
von Anti-Infektiva?**

Intermittierende Hämodialyse

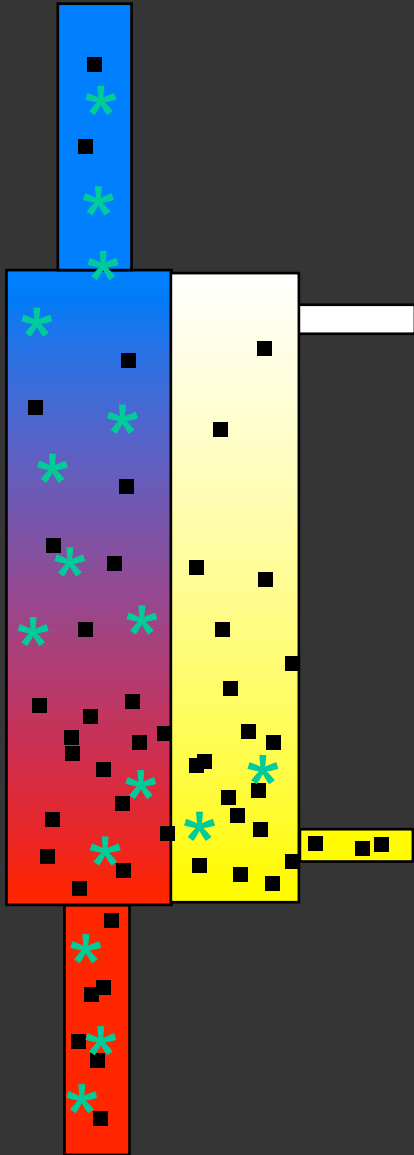
Vorteil

- Schnelle und effiziente Behandlung von Hyperkaliämie, met. Azidose, Azotämie, Toxine
- Keine kontinuierliche Antikoagulation erforderlich
- Klare Dosierungsempfehlungen für Medikamente

Nachteil

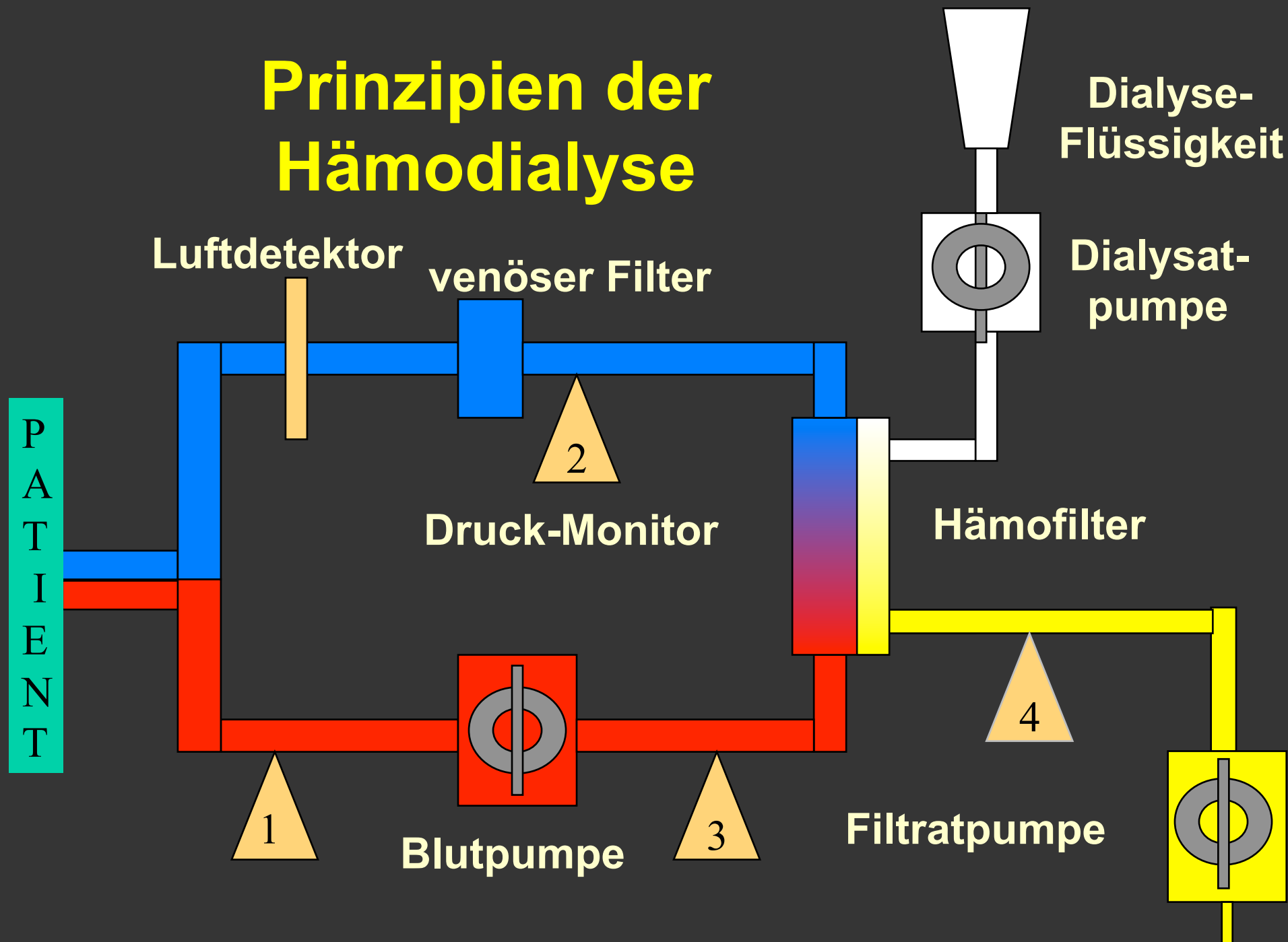
- Hämodynam. Instabilität (schneller Volumenentzug)
- Hypo-Osmolalität erhöht intrakraniellen Druck

Elimination gelöster Stoffe durch Hämodialyse



- Diffusion über semipermeable Membran bis zum Äquilibrium mit gegenläufiger Dialyseflüssigkeit
- Sehr effektiv für kleine Moleküle, weniger effektiv für große Stoffe

Prinzipien der Hämodialyse



Kontinuierliche Hämofiltration

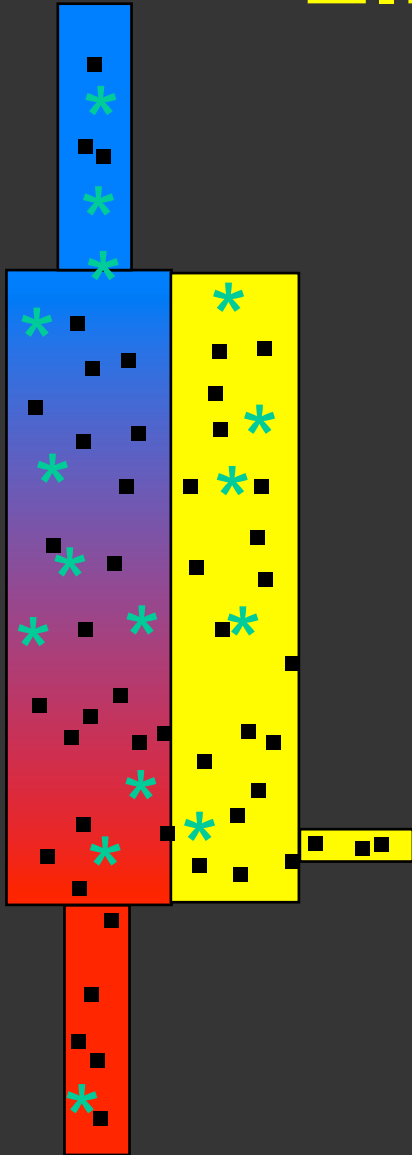
Vorteil

- Kann vom Stationspersonal schnell begonnen werden
- Hämodynamische Stabilität

Nachteil

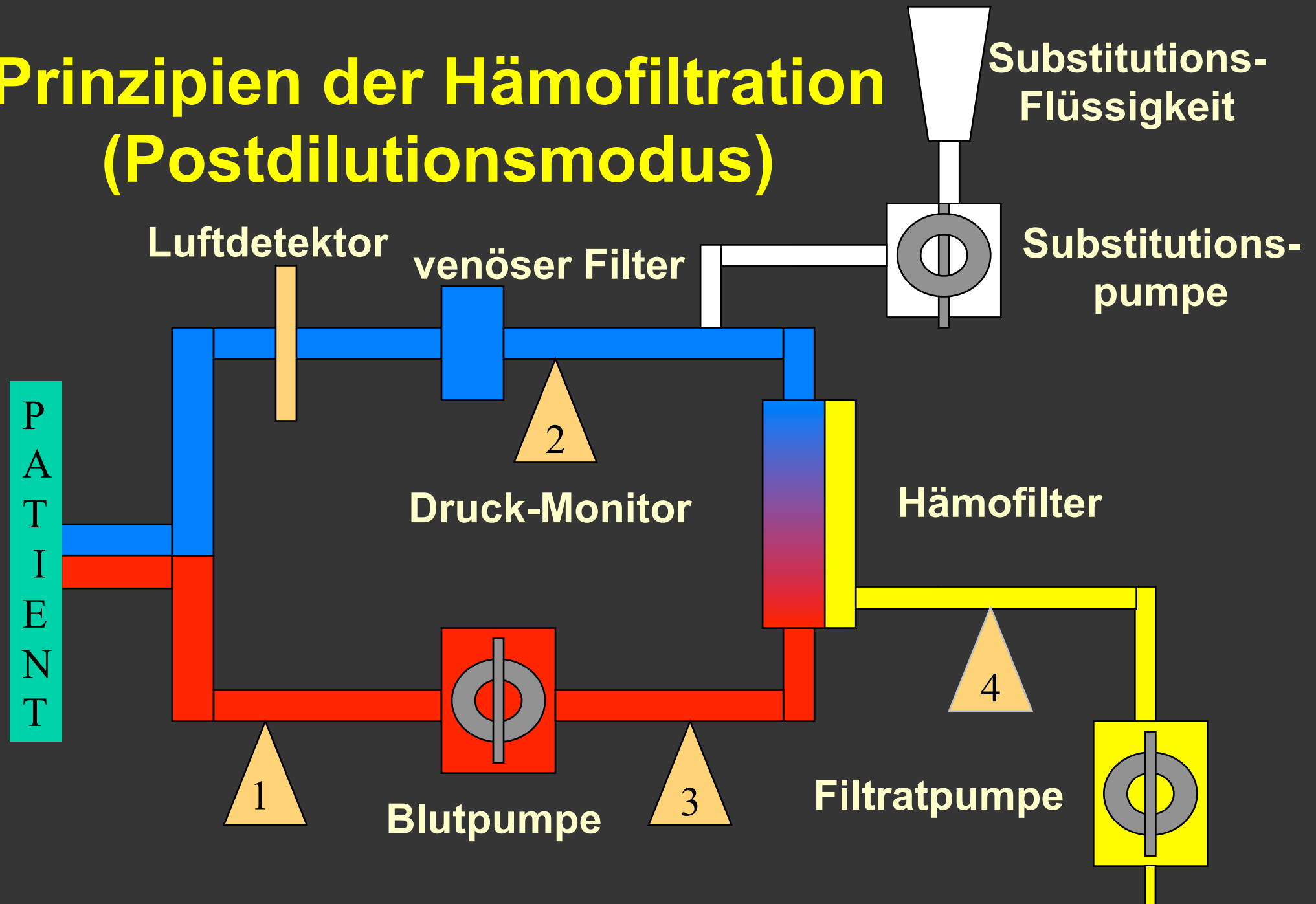
- Kontinuierliche Antikoagulation
(durch Zitrat-Antikoagulation vermieden!)
- Gefahr der Unterdosierung von Medikamenten (?)

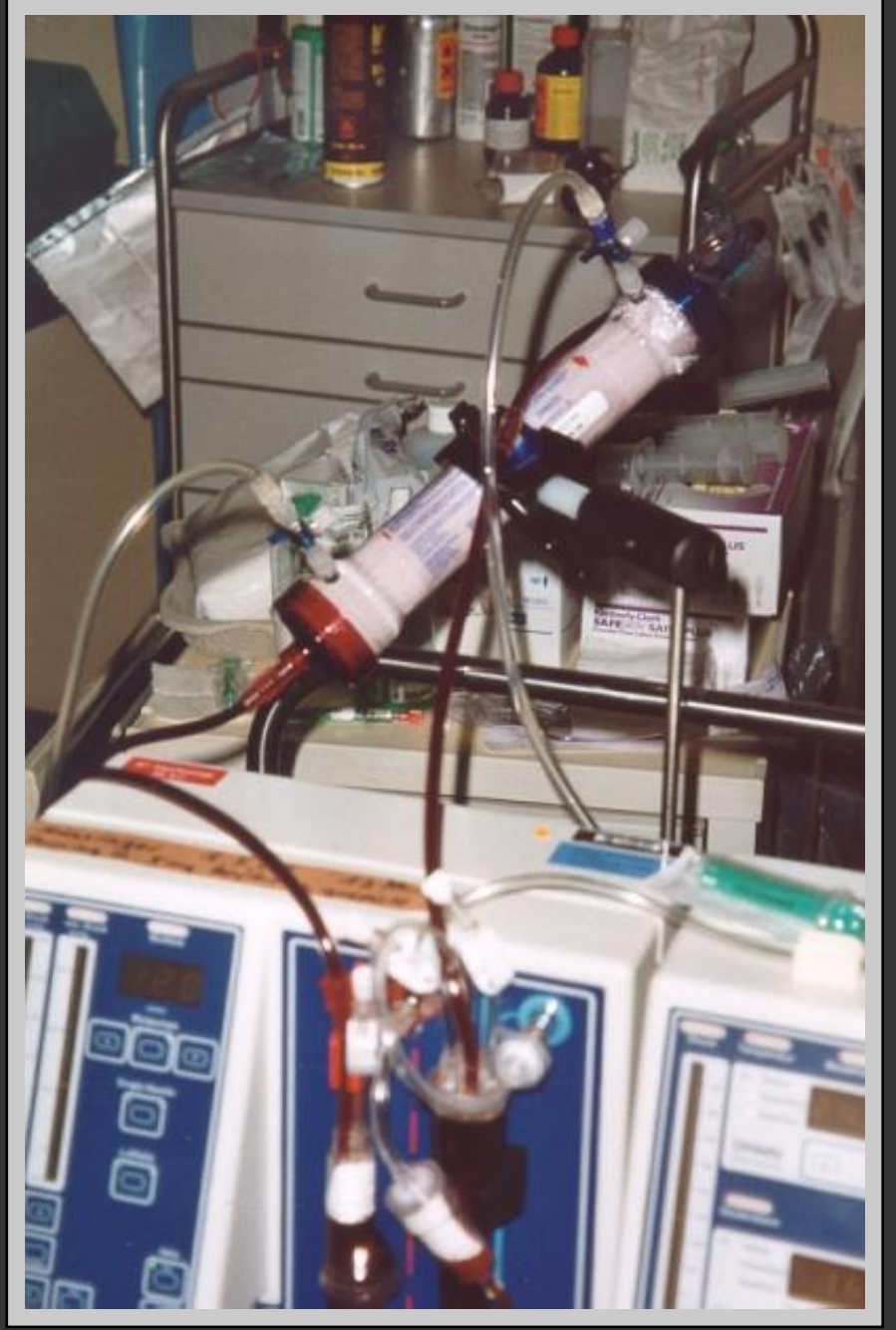
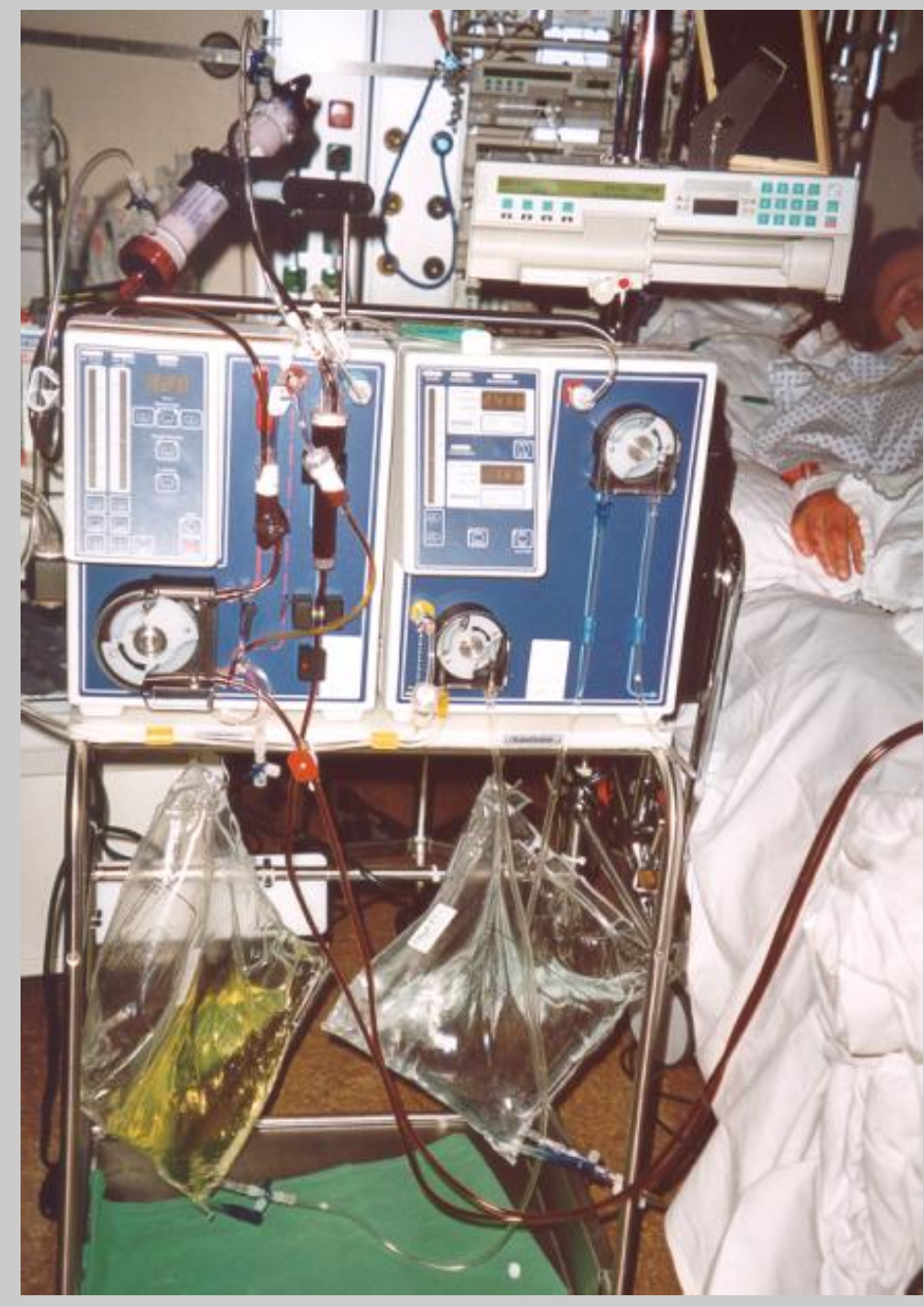
Elimination gelöster Stoffe durch Hämofiltration



- Konvektiver Transport über semipermeable Membran
- Unabhängig von Molekülgröße ($<$ cut-off der Filtermembran)
- Effektive Clearance von Stoffen gelingt erst mit höherem Filtratfluss

Prinzipien der Hämofiltration (Postdilutionsmodus)





Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial

- Prospektive, randomisierte Studie
- 21 Intensivstationen in Frankreich
- IHD vs. CVVHDF
- Bicarbonat-Puffer
- Membranen identisch
- 360 Patienten randomisiert

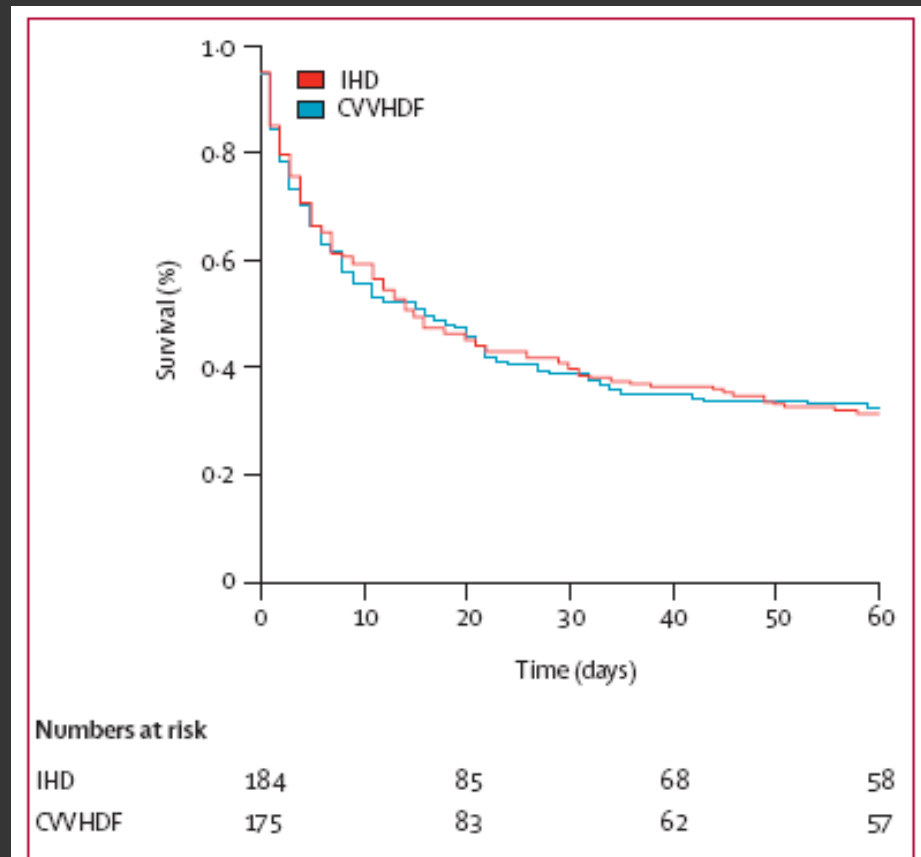


Figure 2: Estimation of survival rate according to treatment group
IHD=intermittent haemodialysis, CVVHDF=continuous venovenous haemodiafiltration.

Therapeutische Prinzipien bei ANV (1)

- Initialdosis wie immer (loading dose)
- Folgedosis: nachsehen, ob bei Anurie
Änderung der Dosis nötig ist

Nein



**Gewöhnliche
Dosis geben**

Ja



**Dosierung wie bei anurischen
Pat. + Substitutionsdosis für NET**

Therapeutische Prinzipien bei ANV (2)

- Medikamente, die **nicht renal** eliminiert werden, werden **auch nicht durch NET** eliminiert (z. B. Moxifloxacin)
- Medikamente, die renal eliminiert werden, werden meist durch NET entfernt (entspricht ca. Krea-Clearance 20-30 mL/min)
- Substitutionsdosis für NET ist nötig, wenn extrakorporale Clearance $> 25\%$ der Gesamtkörper-Clearance beträgt

Beispiel: Fachinformation Cefprozid

- Normale Dosis : 3 x 2 g
- Ca. 90% renale Elimination (glom. Filtration),
kein Metabolismus, biliäre Exkretion < 1%
- Dosierung nach Kreatinin-Clearance:
 - 50 - 31 ml/min: 2 x 2 g
 - 30 - 16 ml/min: 1 x 2 g
 - 15 - 6 ml/min: 1 x 1 g
 - < 5 ml/min: 1 g alle 48 hzusätzliche Dosis nach Dialyse

... aber keine Angabe zu Hämofiltration

Berechnung der Hämofiltrations-Clearance von Cefprozid

$$\text{Hämofiltrations-Clearance}_{\text{cefprozid}} (Cl_{\text{cefprozid}}) = \text{Filtratfluss } (Q_f) \times \text{Siebkoeffizient } (S_c)$$

Siebkoeffizient (S_c)

Definition:

$$\text{Siebkoeffizient} = \frac{[\text{Filtrat-Konz. Medikament}]}{[\text{Plasma-Konz. Medikament}]}$$

$$S_c = 1,0$$

für freie Passage über Filtermembran



Siebkoefizient (S_c) und ungebundene Fraktion (f_u)

	S_c	f_u
Imipenem	1,0	0,8
Ceftazidim	0,9	0,9
Vancomycin	0,8	0,9
Ciprofloxacin	0,7	0,7
Cefotaxim	0,6	0,6
Amphotericin B	0,3	0,1
Oxacillin	0,02	0,05

Berechnung der Hämofiltrations-Clearance von Cefprozid

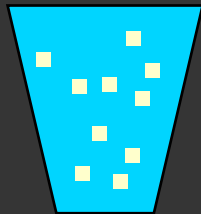
$$Cl_{\text{cefproz}} = Q_f \times S_c$$

$$Cl_{\text{cefproz}} = 3 \text{ L / h} \times 0,9 = 2,7 \text{ L/h} = \underline{64,8 \text{ L / 24 h}}$$

**Muss ich eine Extra-Dosis
geben, wenn die tägliche
Hämofiltrations-Clearance
65 L beträgt oder nicht?**

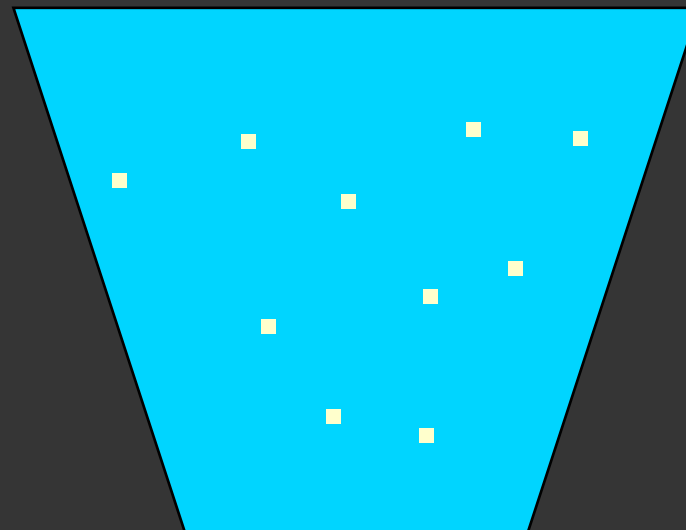
**Verteilungsvolumen (Vd) =
Dosis [mg] / Konzentration [mg / L]**

500 mg



**Betalaktame:
Vd ca. 15 - 20 L**

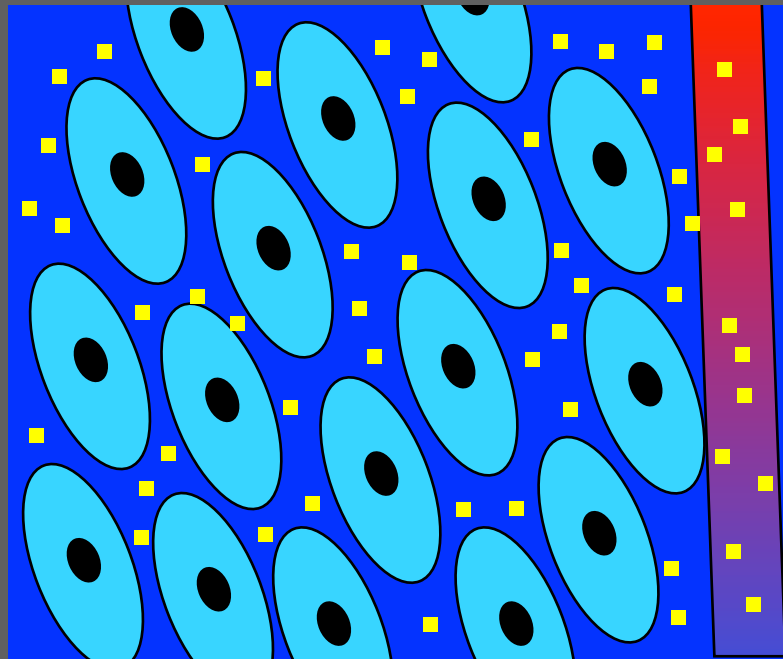
500 mg



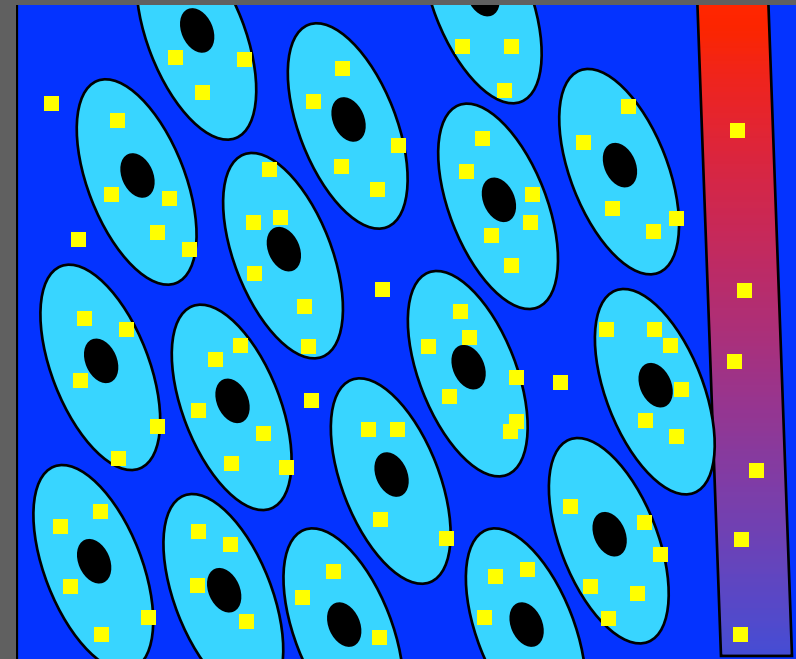
**Chinolone:
Vd ca.
80 - 200 L**

Extra- und intrazelluläre Verteilung von Antibiotika

Betalaktame

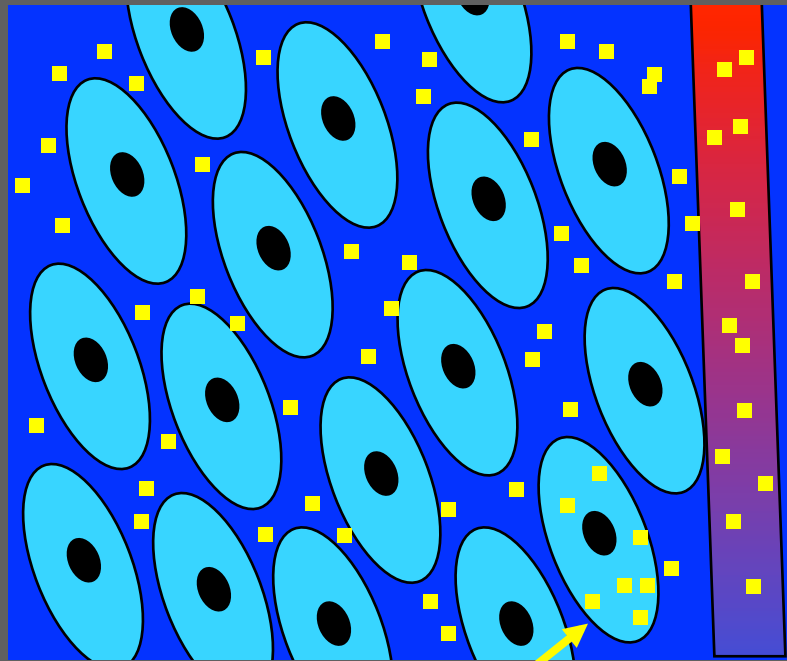


Fluorchinolone



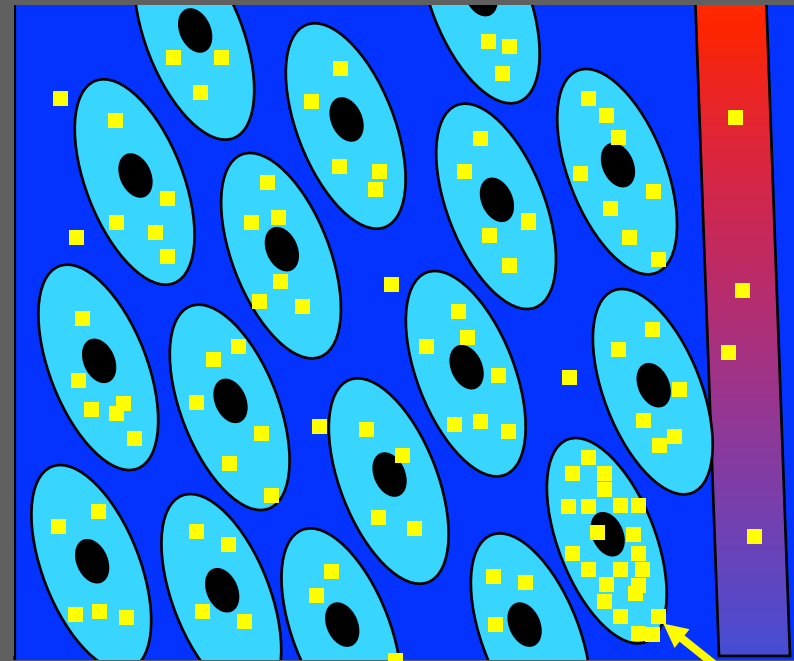
Extra- und intrazelluläre Verteilung von Antibiotika

Aminoglycoside



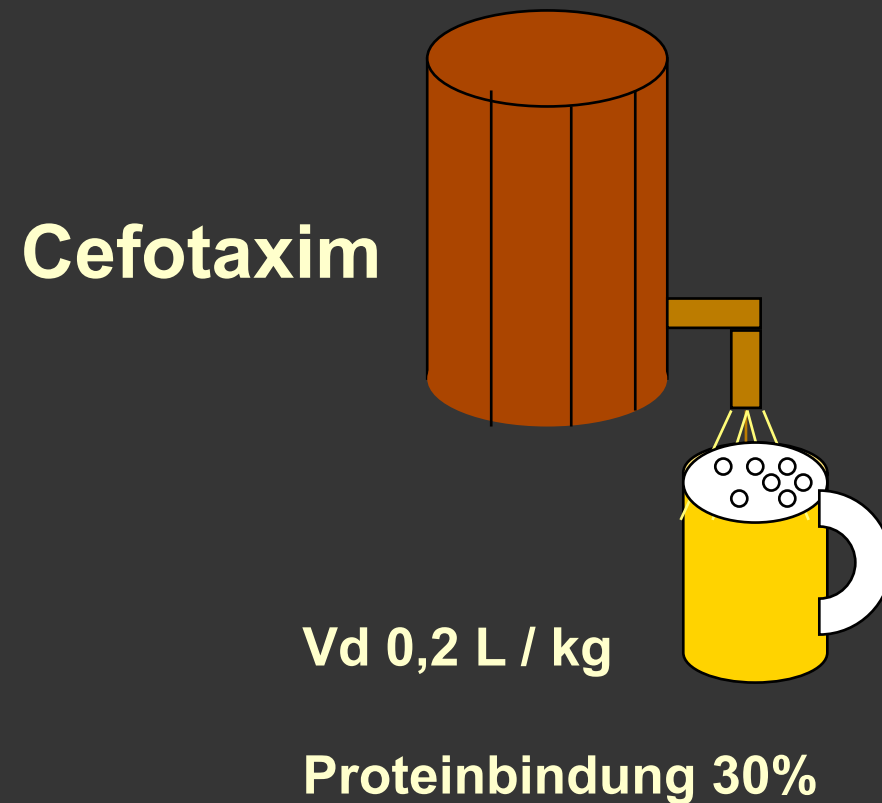
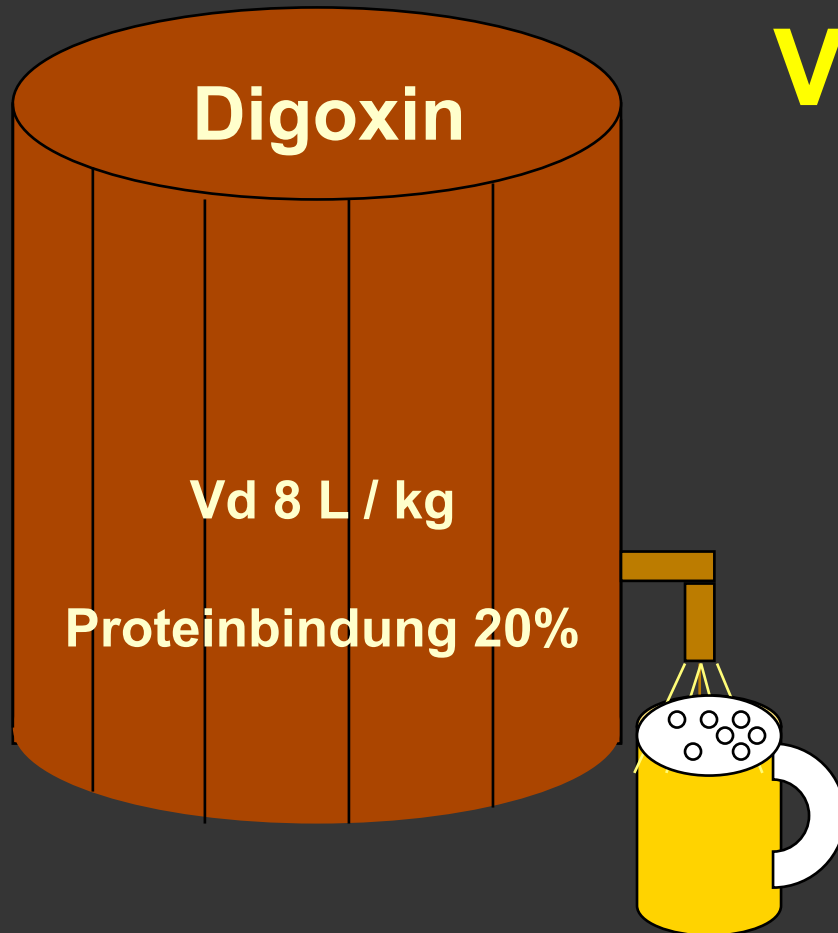
Nieren-Tubuluszelle

Makrolide



Azithromycin

Die bayrische Sicht von Clearance und Verteilungsvolumen



Die bayrische Sicht von Clearance und Verteilungsvolumen

Azithromycin

Vd 25 L / kg

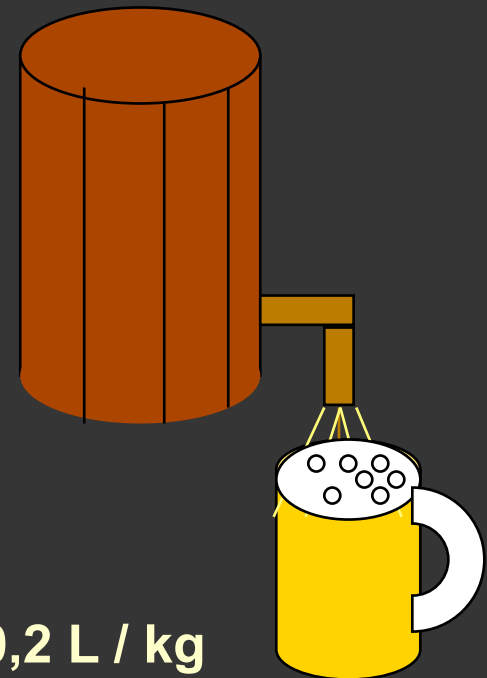
Proteinbindung 20%



Cefotaxim

Vd 0,2 L / kg

Proteinbindung 30%

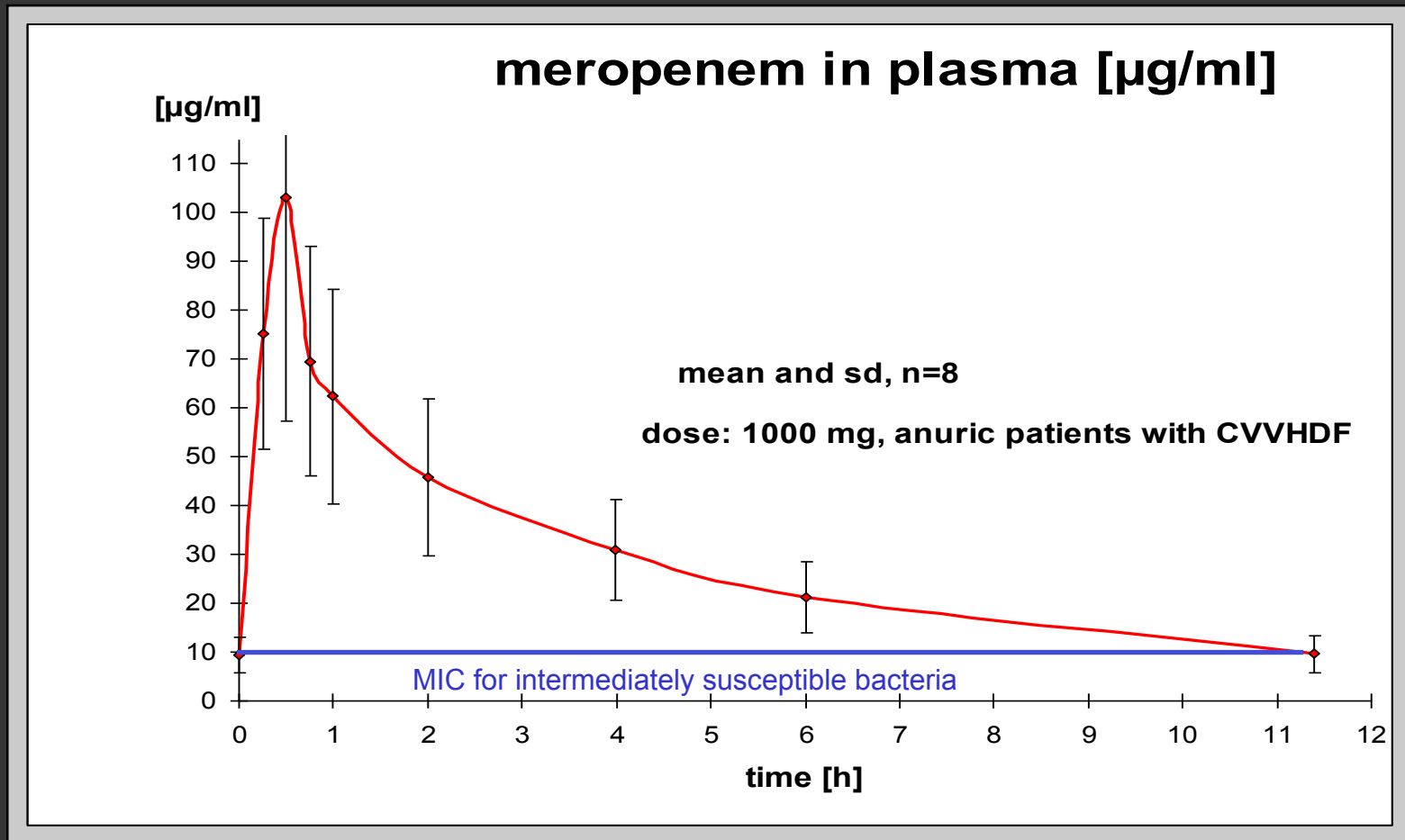


Pharmakokinetik von Meropenem bei kontinuierlicher Hämodiafiltration

Studie I

- 8 Intensivpatienten
akutes anurisches Nierenversagen
APACHE-II-score $28,6 \pm 9,1$
- kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
Dialysatfluss 1600 mL/h
Filter: AN69, 0,9 m²
- 2 x 1000 mg Meropenem / d

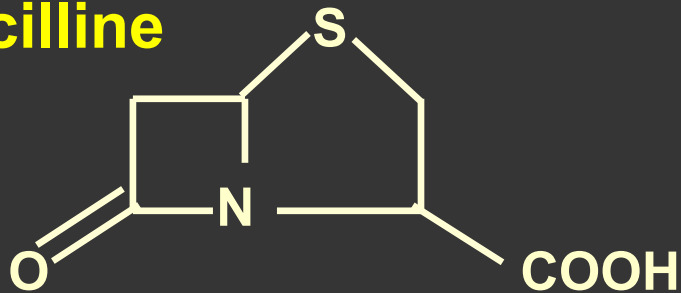
Pharmakokinetik von Meropenem bei kontinuierlicher Hämodiafiltration



Maximale Abtötung von Bakterien: Abhängigkeit der $t > \text{MHK}$

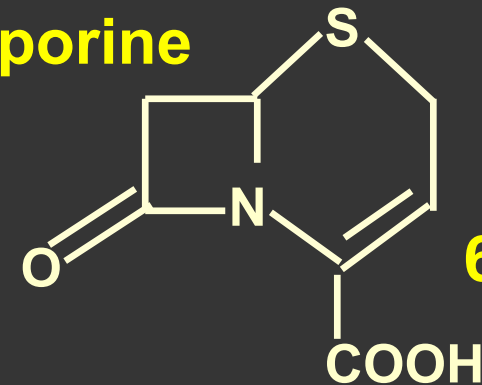
Penicilline

50%



Cephalosporine

60 – 70%



Carbapeneme

40%



nach GL Drusano,
Nat Rev Microbiol 2004;2:289-300

Dosierung von Cefprozidim unter veno-venöser Hämofiltration

- 12 kritisch kranke Patienten
- Filtratfluss 2,8 L/h, Polysulphon-Membran
- Halbwertszeit 4,3 h (ca. 1,5 - 2 h bei Gesunden)
- Dosis: 3 x 2000 mg (Ziel: 4-fache MHK-Spiegel)

F Traunmüller et al, J Antimicrob Chemother 2002;49:129-34

**Unter heute üblicher Nierenersatz-Therapie
(Filtratfluss ca. 2 L/Std.)
müssen fast alle Betalaktame höher
dosiert werden als noch in vielen
alten Tabellen steht!**

**Kann man die Therapie durch
Antibiotika-Dauerinfusionen
verbessern?**

Überleben von Mäusen nach intraperitonealer Infektion mit Beta-hämolysierenden Streptokokken

Penicillin-Dosis	Intervall zwischen i.p. Penicillin-Injektionen		
	4 h	8-10 h	16 h
4,100 U / kg	80 %	40 %	30 %
5,600 U / kg	85 %	85 %	60 %
6,000 U / kg	90 %	80 %	55 %

kürzlich veröffentlicht: E Jawetz, NEJM 1946;77:1-15

The New England
Journal of Medicine

Copyright, 1953, by the Massachusetts Medical Society

Volume 248

MARCH 19, 1953

Number 12

“CONTINUOUS” VS. “DISCONTINUOUS” THERAPY WITH PENICILLIN*

The Effect of the Interval between Injections on Therapeutic Efficacy

HARRY EAGLE, M.D.,[†] RALPH FLEISCHMAN,[‡] AND MINA LEVY, A.B.[§]

BETHESDA, MARYLAND

ARCHIVES of INTERNAL MEDICINE

VOLUME 77

JANUARY 1946

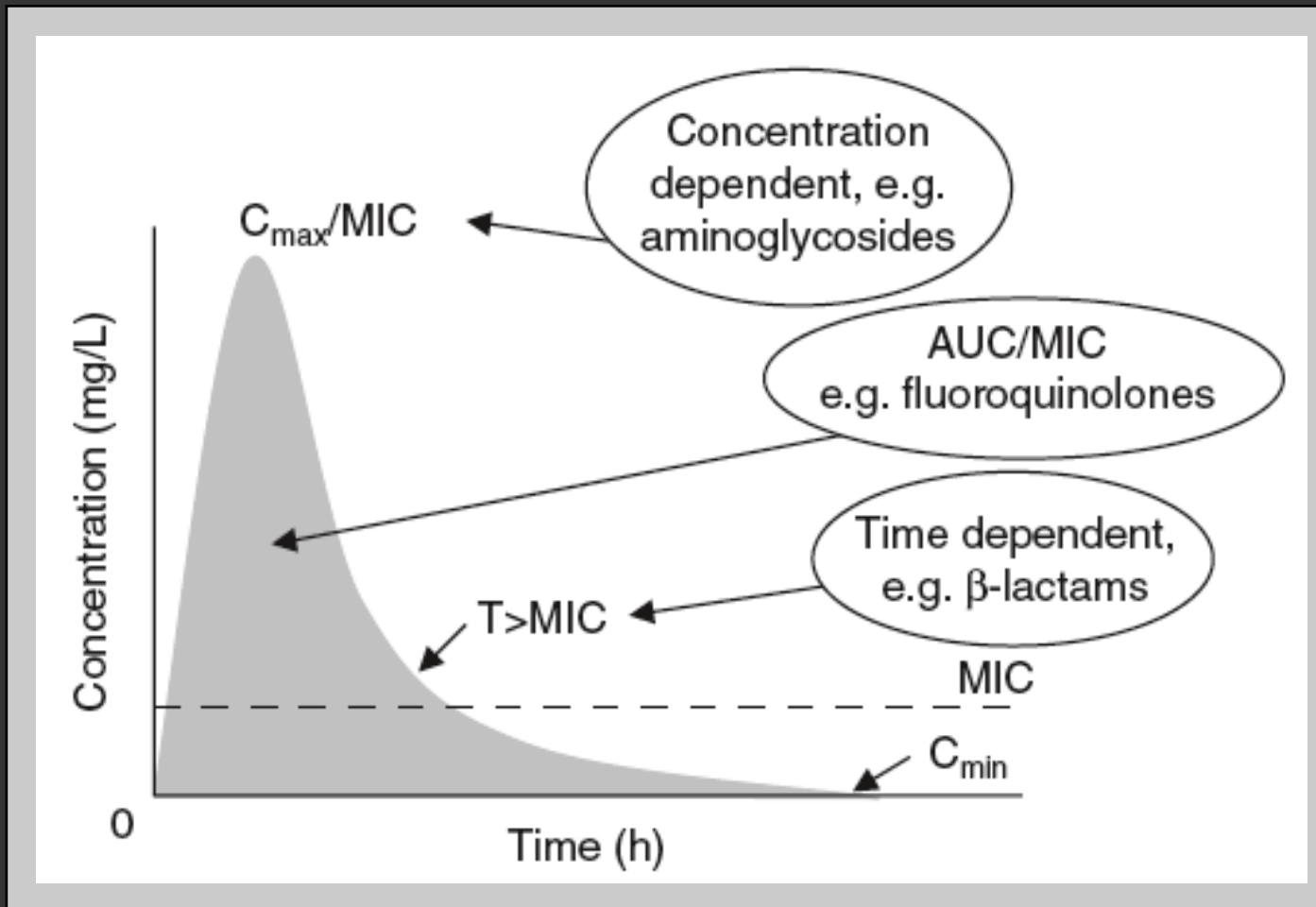
NUMBER 1

COPYRIGHT, 1946, BY THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

**DYNAMICS OF THE ACTION OF PENICILLIN IN
EXPERIMENTAL ANIMALS**

Observations on Mice

ERNEST JAWETZ, Ph.D.
SAN FRANCISCO



JA Roberts, J Lipman, Clin Pharmacokinet 2006;45:755-773

Continuous infusion of β -lactam antibiotics in severe infections: a review of its role

Jason A. Roberts^{a,b}, Jennifer Paratz^{a,b}, Elizabeth Paratz^a,
Wolfgang A. Krueger^c, Jeffrey Lipman^{a,b,*}

^a Burns Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, Brisbane, Australia

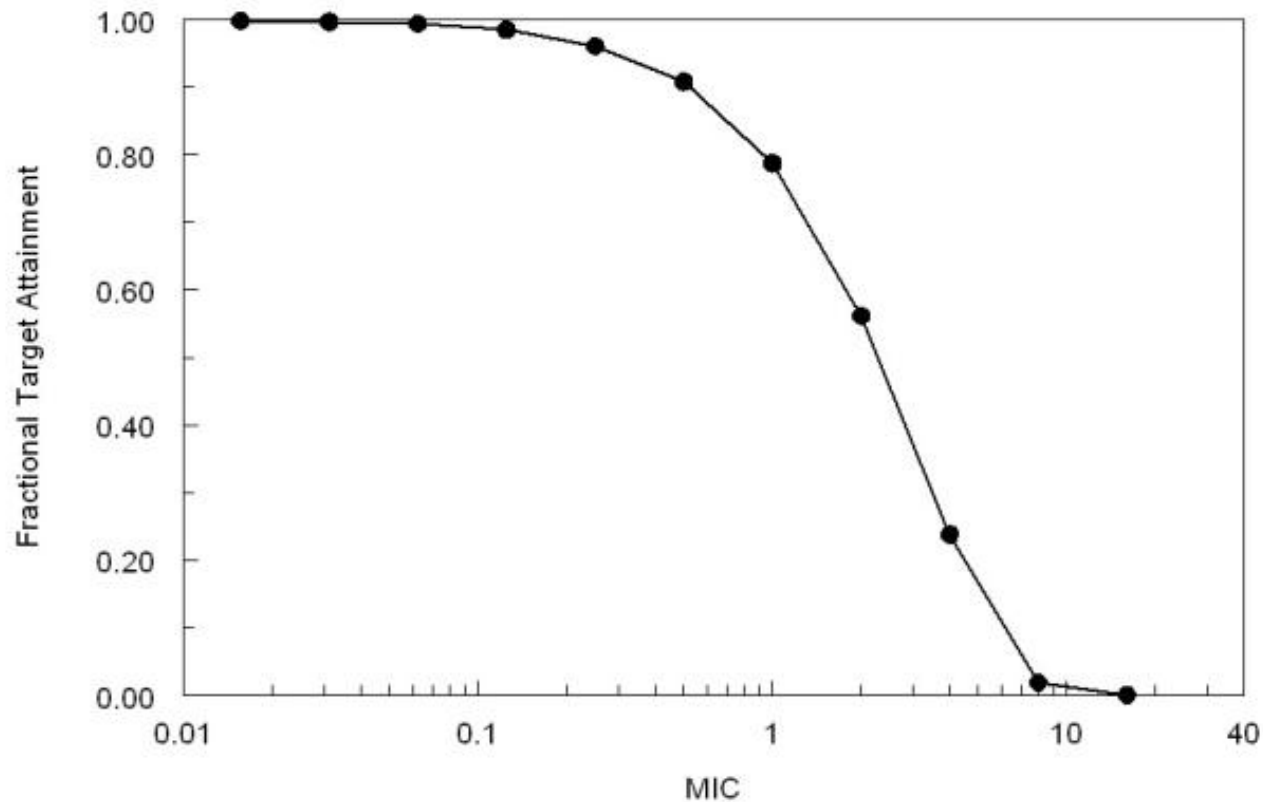
^b Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

^c Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Tübingen University Hospital, Tübingen, Germany

- **Optimierte Pharmakokinetik / Pharmakodynamik mit besserer Wirksamkeit bei problematischen / wenig empfindlichen Erregern ?**
- **Konstante Gewebespiegel ?**
- **Niedrigere Kosten ?**

Monte Carlo Simulation

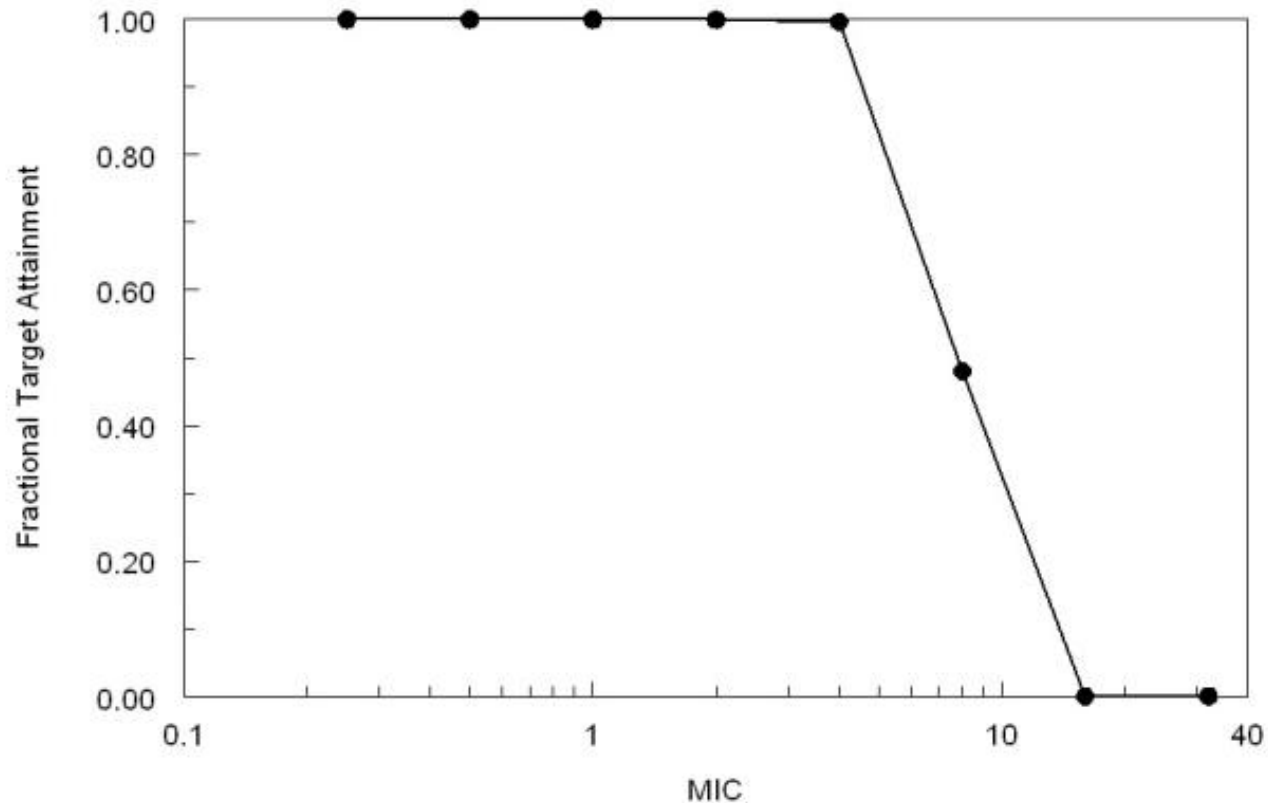
Target Attainment for Meropenem 1.0 gm Q8h
as a 0.5h IV Infusion for 10,000 Simulated Subjects



WA Krueger, J Bulitta et al, Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1881-9

Monte Carlo Simulation

Target Attainment for Meropenem 125 mg/h
IV Continuous Infusion for 10,000 Simulated Subjects



WA Krueger, J Bulitta et al, Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1881-9

Retrospektive Analyse: 4 g Meropenem als kontin. Infusion oder intermittierend

- Patienten mit VAP und kontinuierlicher Infusion (n = 42) oder intermittierender Gabe (n = 47)
- Alle Patienten erhielten 14 d Meropenem + Tobramycin

Klinische Heilungsrate der VAP

	Kont. n (%)	Int. n (%)	OR	<i>P</i>
Alle Fälle	38 (90.5)	28 (59.6)	6.44	< 0.001
Pseudomonas	11 (84.6)	6 (40.0)	8.25	0.02
MHK \geq 0.5 mg/L	17 (81.0)	5 (29.4)	7.84	0.003

**Vorteile kontinuierlicher Infusionen
sind bei mäßig empfindlichen
Erregern und schwer kranken
Patienten zu erwarten.**

Kontinuierliche Antibiotikagabe bei VAP

- **Vergleich Serum- / ELF-Spiegel unter kontinuierlicher Infusion bei kritisch kranken Patienten mit Beatmungs-assoziiertes Pneumonie**
- **Ziele:**
 - **Pharmakokinetisch-pharmakodyn. Daten**
 - **bakteriologische Eradikation in Abhängigkeit der ELF-Spiegel (Surrogat für outcome)**
 - **Vorhersagewert von Serumspiegeln für ELF-Spiegel**

Piperacillin / Tazobactam Plasmaspiegel

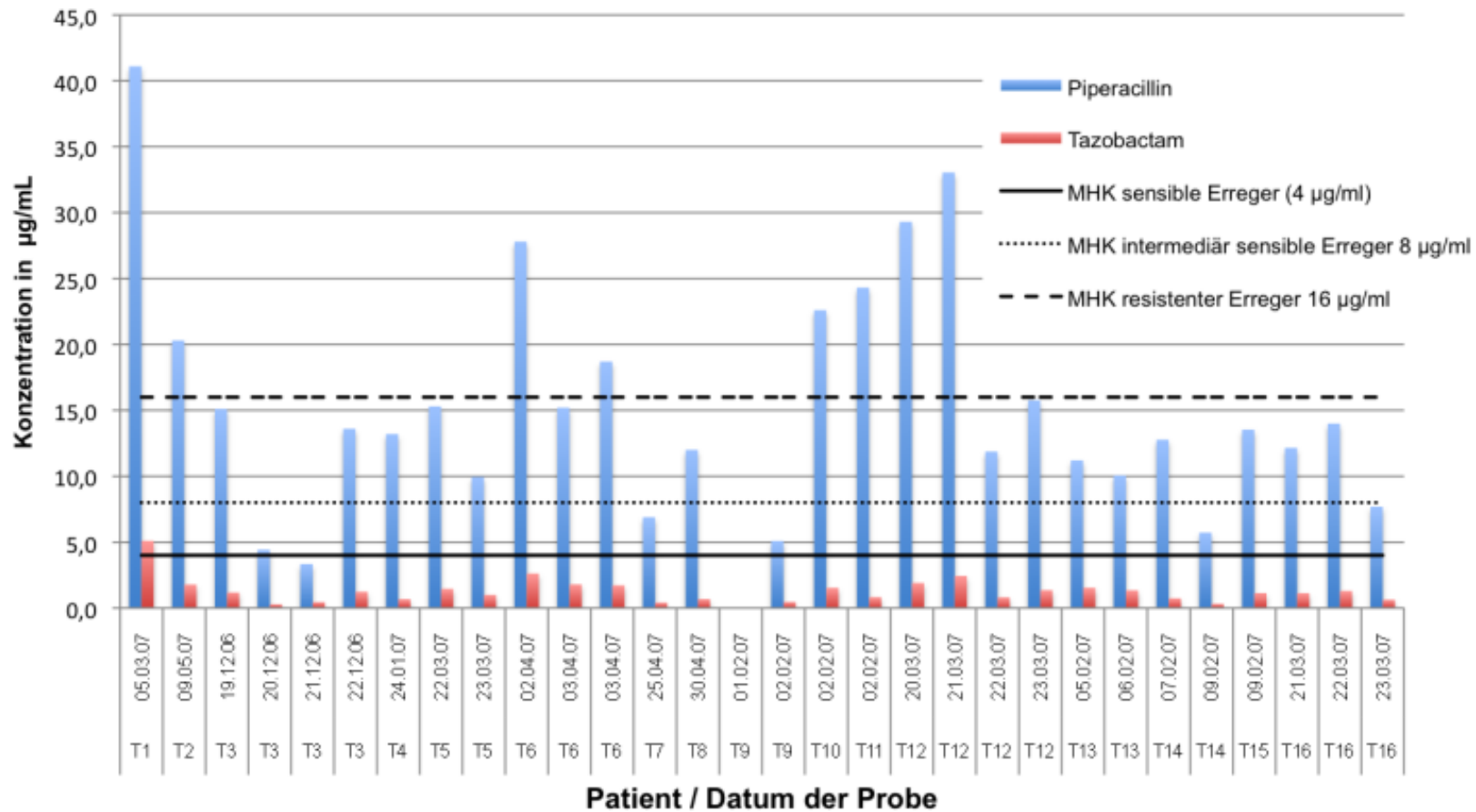


Abbildung 4: Piperacillin / Tazobactam Plasmaspiegel

MHK für sensible, intermediär sensible und resistente Erreger als Linie mit jeweiligem Grenzwerten der EUCAST dargestellt

Piperacillin: 15.38 ± 8.89 µg/ml; tazobactam: 1.31 ± 0.95 µg/ml (n = 30 in 16 pts)

M Peiffer, J Bulitta et al, ECCMID 16.5.2009, Abstract 023

Piperacillin / Tazobactam ELF-Spiegel Penetration in die ELF

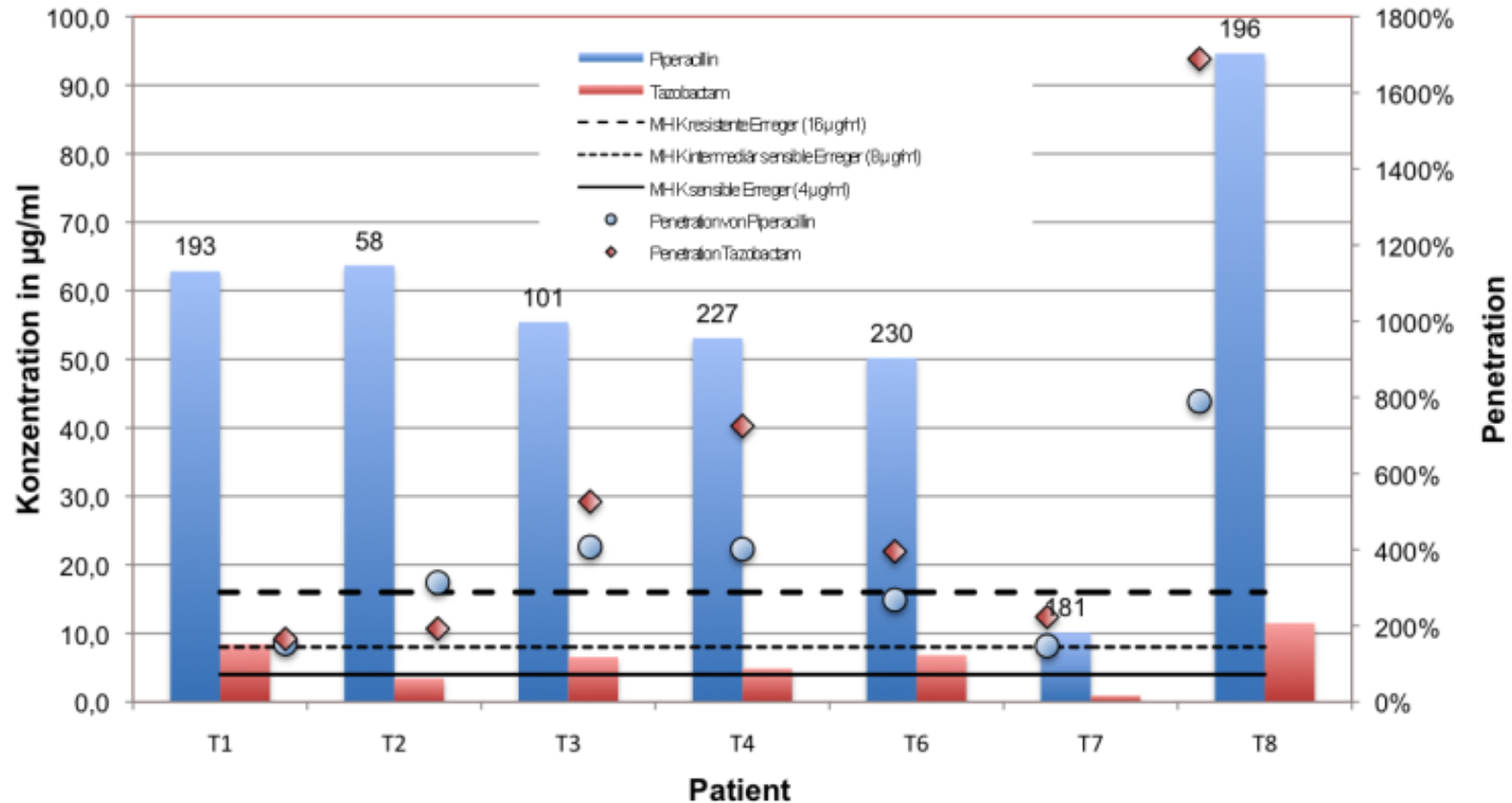


Abbildung 5: Piperacillin / Tazobactam ELF-Spiegel und Penetration in die ELF
Horowitz-Index zum Zeitpunkt der BSK ist in Zahlen angegeben

Piperacillin: 56.63 ± 27.24 µg/ml; tazobactam: 5.95 ± 3.74 µg/ml (n = 7)

Therapie-Optimierung anhand pharmakokinetisch / pharmakodynamischer Parameter

- **Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin-Tazobactam (Pseudomonas-Antibiotika): Dauerinfusion**
- **Mero- / Imi- / Doripenem: prolongierte Infusion**
- **Ampicillin / Amoxicillin: keine Dauerinfusion, aber 4 x tgl. besser als wenige hohe Dosen**
- **Aminoglycoside: 1 x tgl., max. Dauer 3 Tage**
- **Fluorchinolone: besser wenige hohe als viele kleine Dosen**

**Bei schwerem Krankheitsbild
hoch dosiert
(Therapieversagen gefährlicher
als Nebenwirkungen)**

**Loading dose + Dauerinfusion
für Pseudomonas-Betalaktame**

**Messung der Antibiotika-Spiegel
wäre wesentlicher Fortschritt**