



Pharmakokinetik von Antibiotika

**Bei Intensivpflegepatienten
– klinisch relevant?**

**PEG, Bad Honnef-Symposium, Königswinter,
30.-31. März 2015**

Alexander Brinkmann

**Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und spezielle
Schmerztherapie**

Adäquate Antibiotikatherapie?

Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock

- **Auswahl der richtigen Substanz, Kombinationstherapie**
 - PEG-Empfehlung (2010), S3-Leitlinie rationale AB-Therapie Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (2013)
 - ABx, webbasiertes Programm (Charité Berlin, www.dgai-abx.de)
 - ABS-Projekt, „Antibiotikaführerschein HDH“ (2013)
- **Zeitpunkt des Therapiebeginns**
- **Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD)**
 - Abtötungskinetik der gewählten Substanz
 - Zeit- oder konzentrationsabhängig
 - Individuelle Dosierung: „One size fits“ all? (tDM, seit 2009)
 - Serumkonzentration/Wirkortkonzentration, Drug Monitoring (tDM)
 - Resistenzentwicklung
 - Applikation bei β -Lactamantibiotika
 - Bolus oder prolongierte/kontinuierliche Applikation

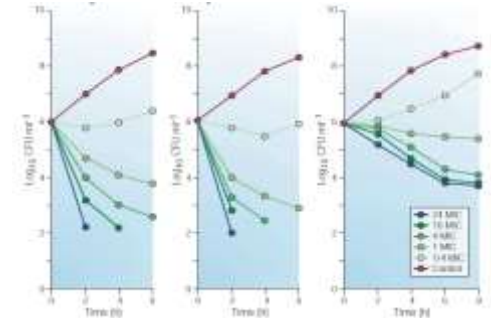
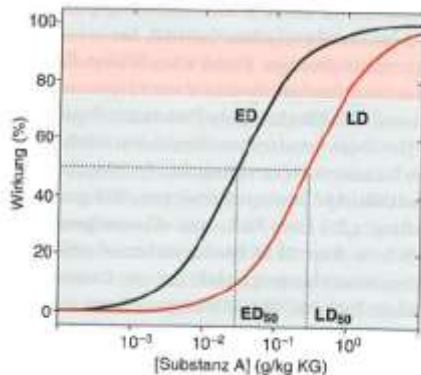
Ziele der Dosisanpassung bei der Therapie mit Antiinfektiva

Resistenzentwicklung ↓

↓ Toxizität und Sicherheit ↑

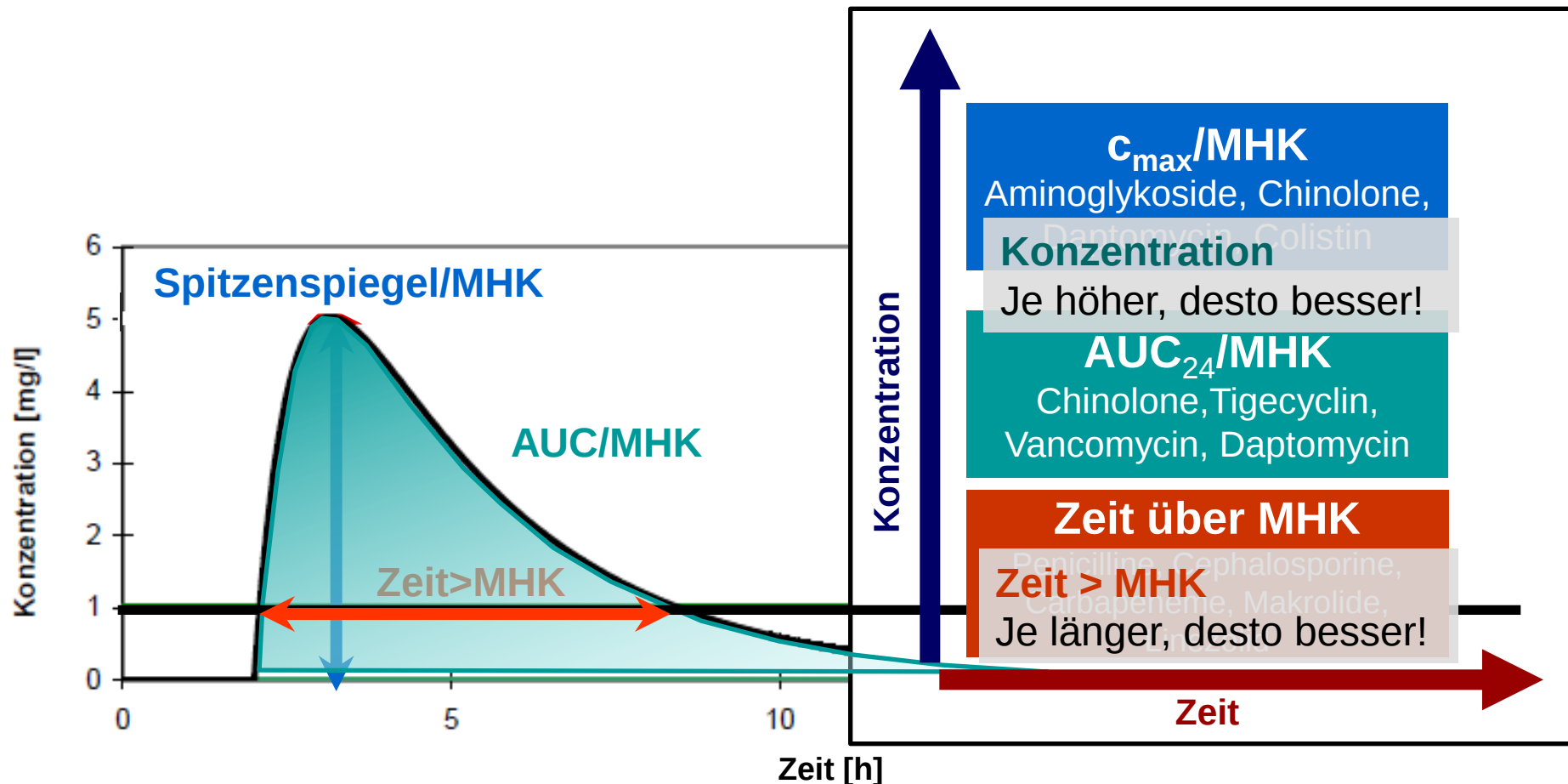
Effektivität ↑

finanzielle Ressourcen ↓



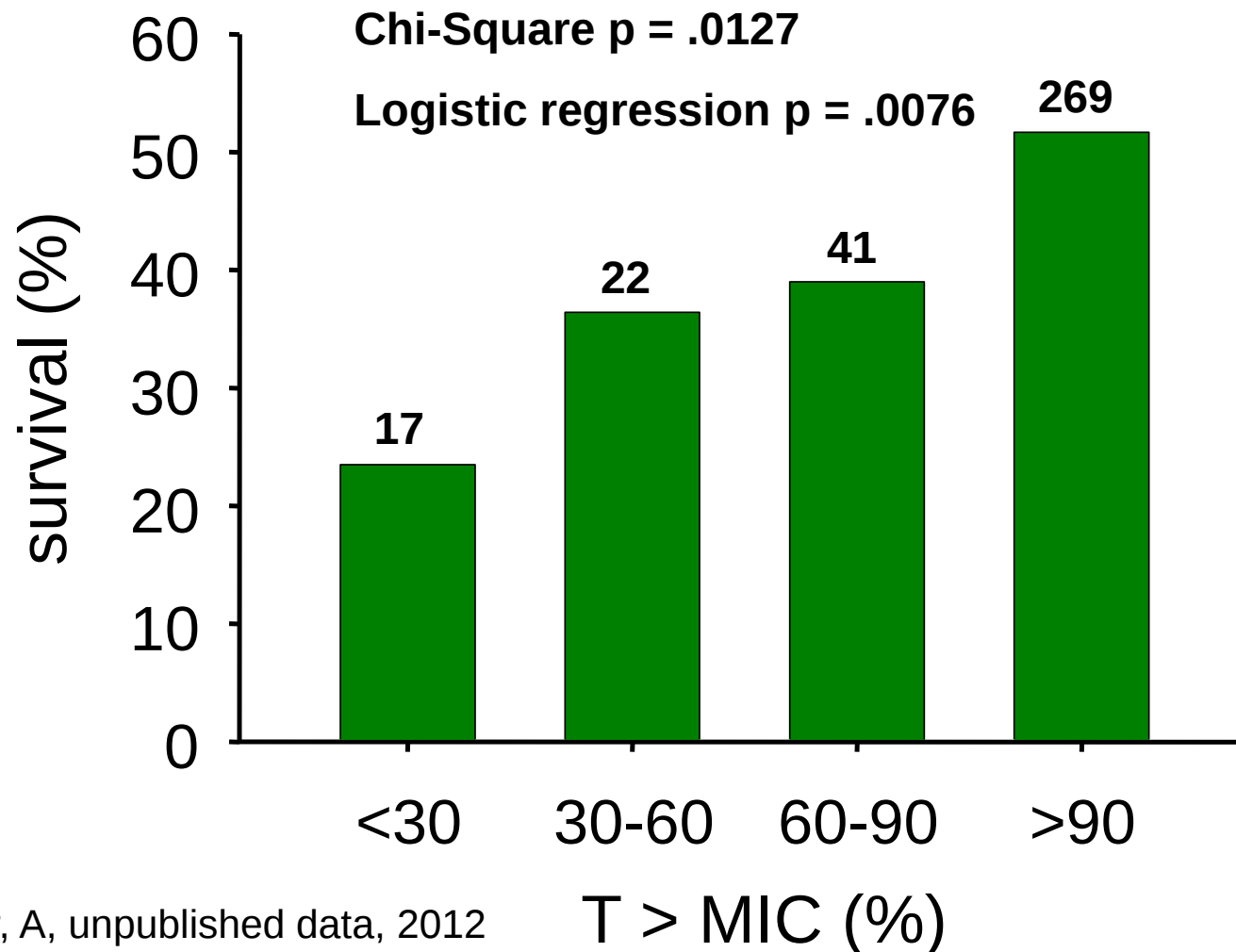
Adäquate Antibiotikatherapie

Abtötungskinetik



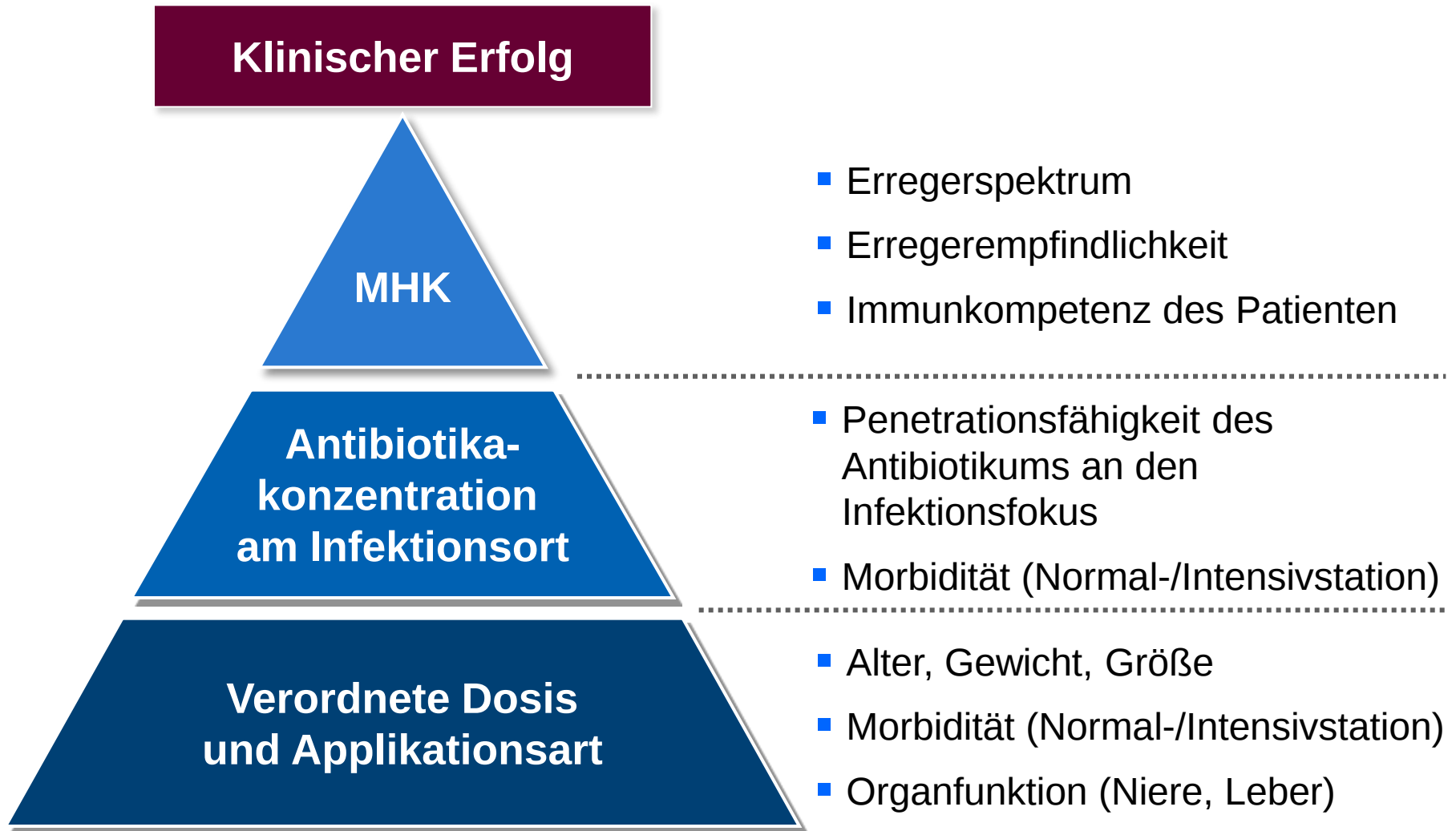
β -Lactam-Antibiotika

Septic shock, survival



Antibiotikadosierung

Eine Herausforderung?



Adäquate Antibiotikatherapie

Review

Eine Frage der Dosis u./o. Applikation?

- **Traditionelle Konzepte “one size fits all“ verfehlen PK/PD-Ziele**
 - Unzureichende bakterielle Abtötung
 - Resistenzentwicklung
- **Intensivpatienten**
 - Variabilität der substanzspezifischen Pharmakokinetik (vor allem β -Lactam-AB)
 - Bakterien häufiger MHK $\uparrow\uparrow$, resistent
- **Individualisierte Dosierung und Applikation mit TDM**
 - Prolongierte, kontinuierliche Applikation
 - Kakulationsprogramme (z.B. **CADDy**, webbasiert, www.thecaddy.de)



Lancet Infect Dis 2014

Published Online

April 24, 2014

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70036-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70036-2)

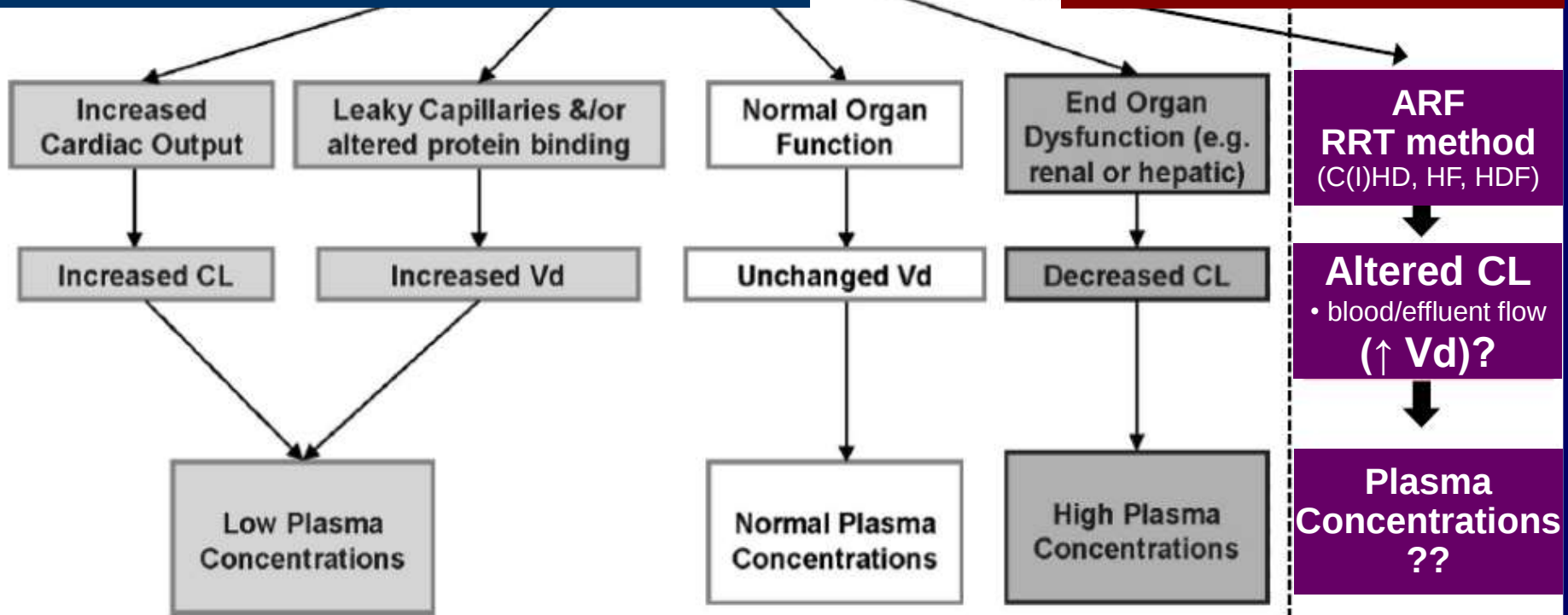
Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia (Prof J A Roberts PhD, M H Abdul-Aziz BPharm, Prof J Lipman MD); Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane,

Adäquate Antibiotikatherapie

Sepsis verändert die Pharmakokinetik

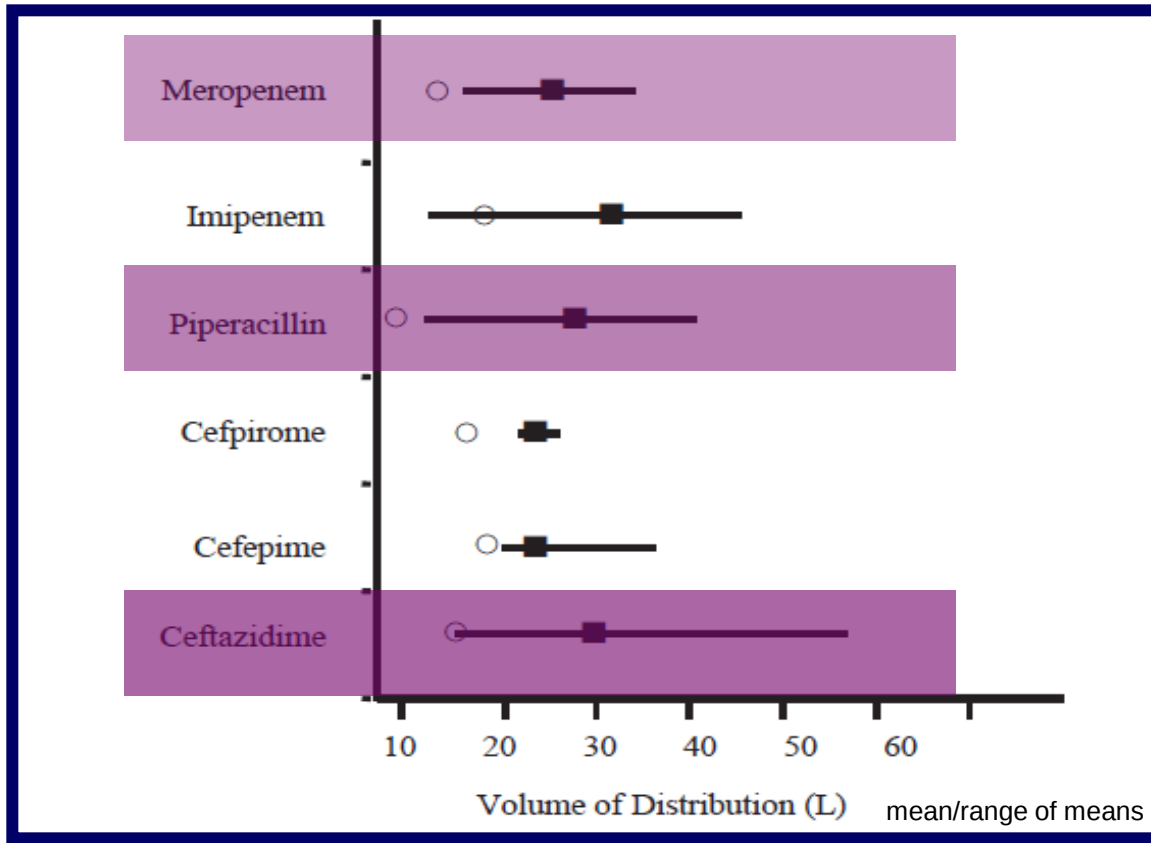
If dosing does not account for these changes – suboptimal

Suboptimal patient outcomes?



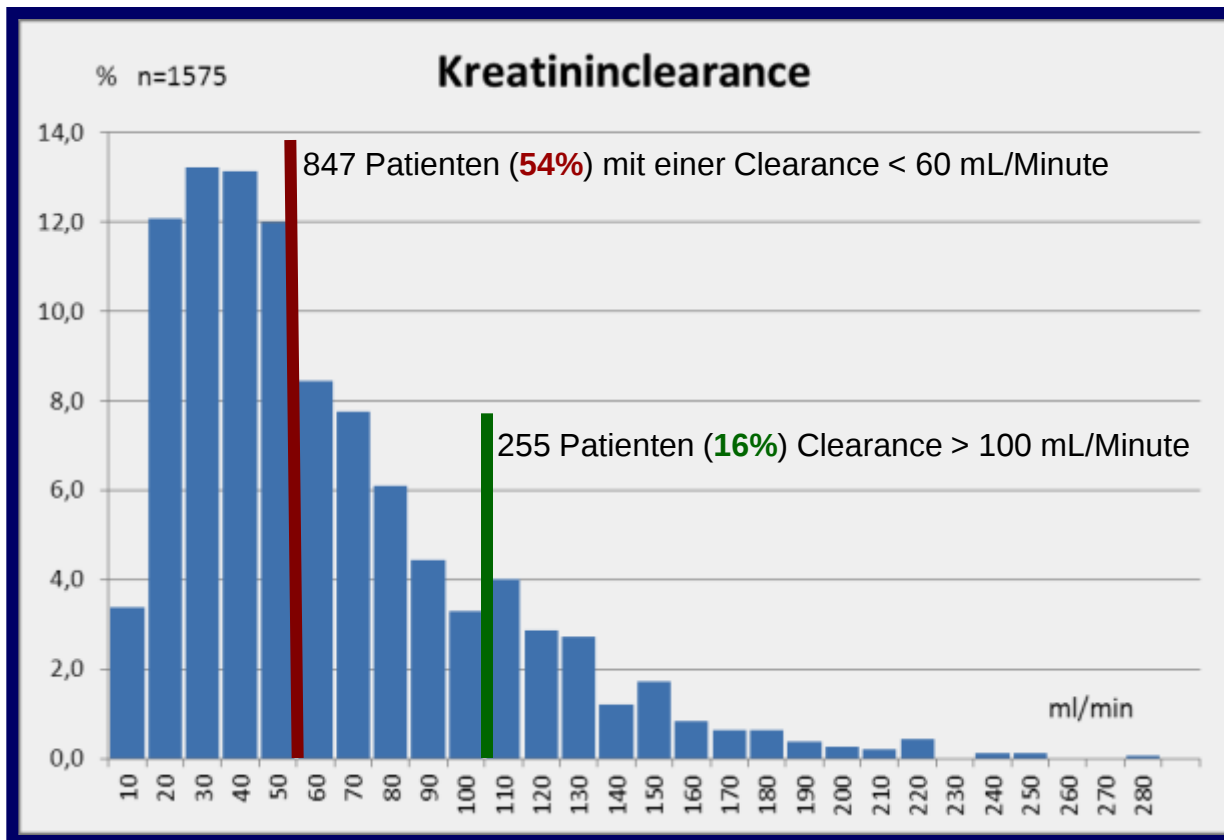
β -Lactam-AB bei Intensivpatienten

Verteilungsvolumen



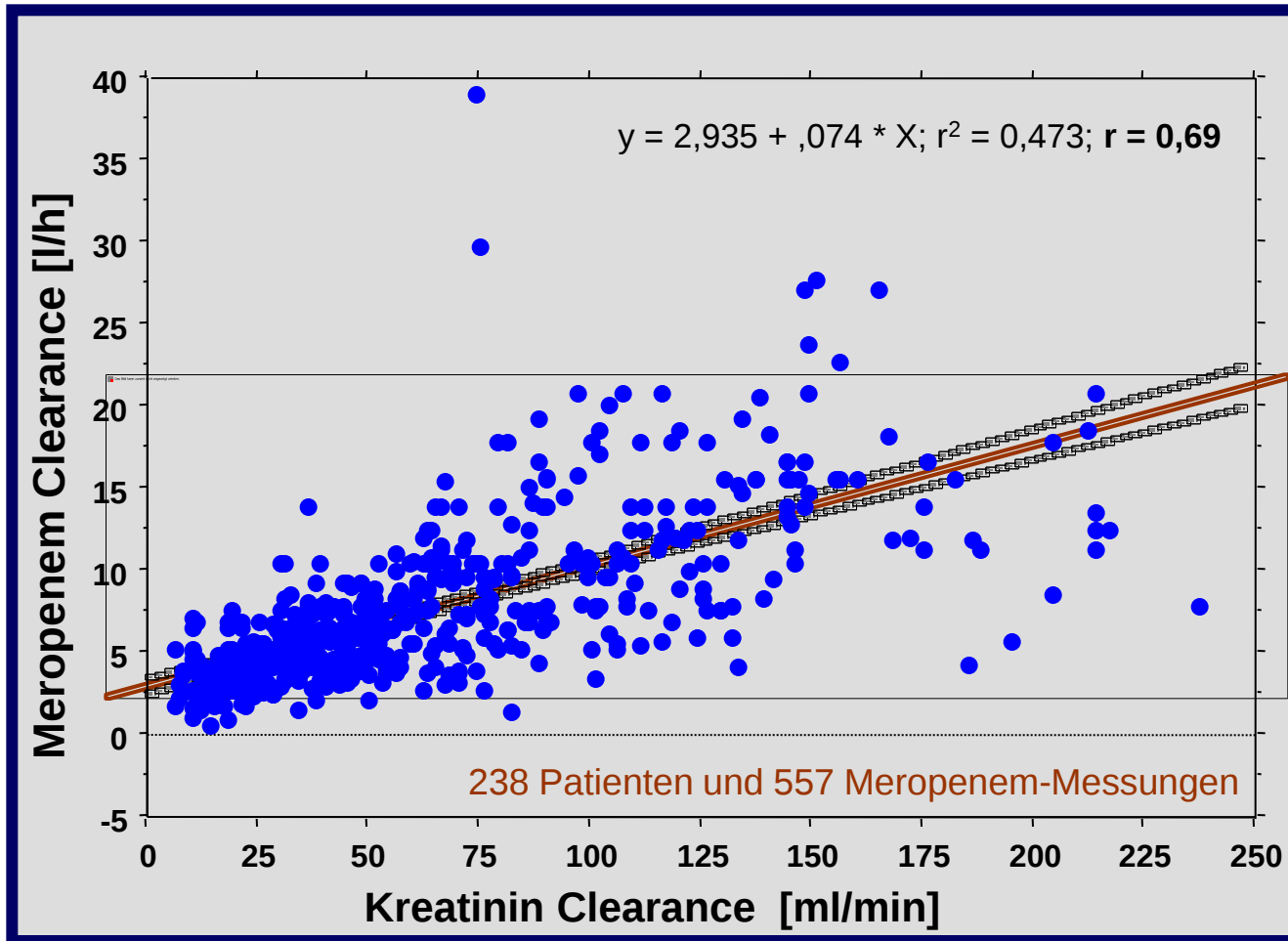
Kreatininclearance

Intensivpatienten, kontinuierliche ABT



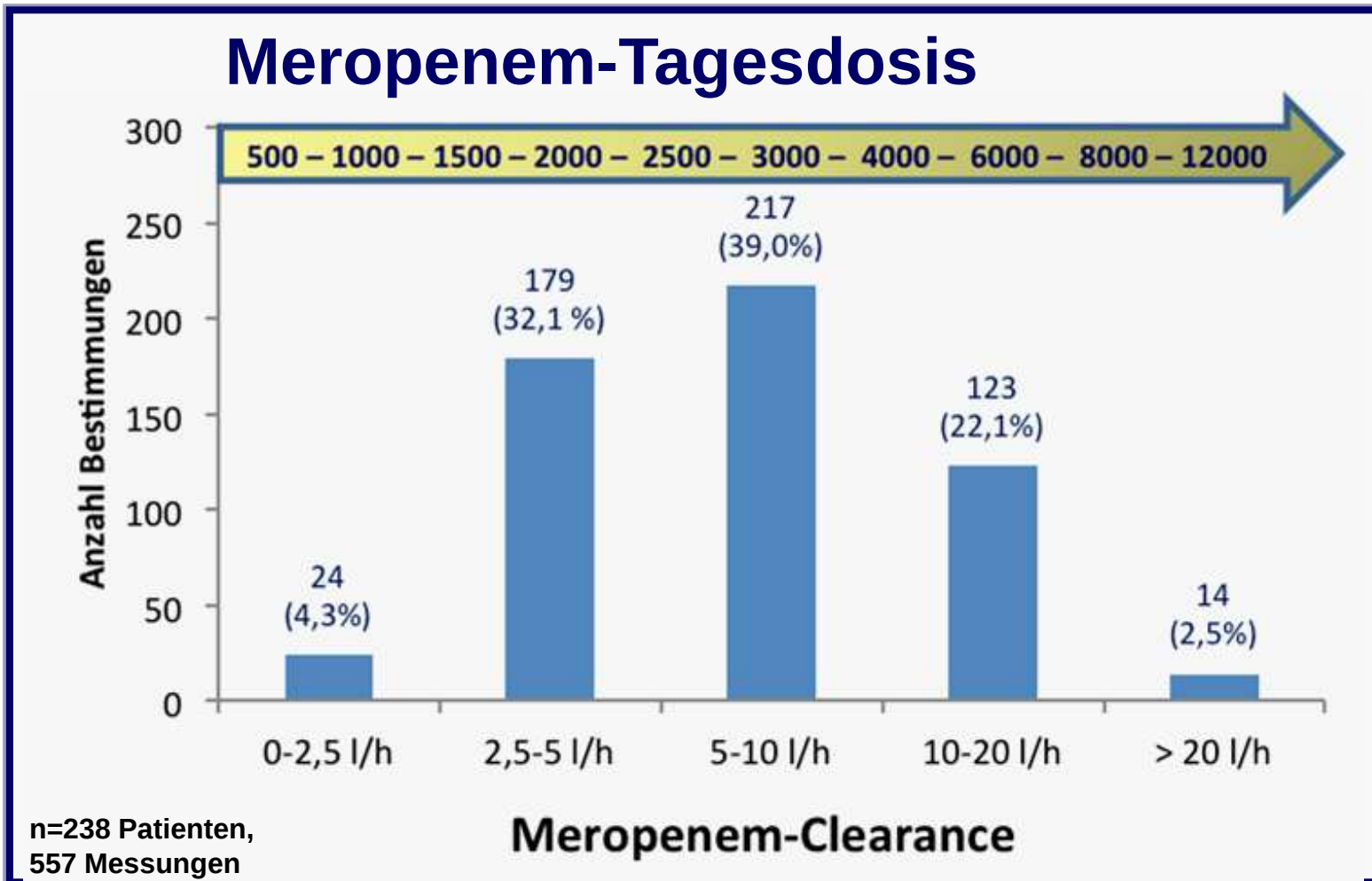
Meropenem-Clearance

Kreatinin-Clearance, Korrelation



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

Meropenemdosis in Abhängigkeit von der Meropenem-Cl



PK/PD-Ziele ($fT_{>MIC}$) Mero und Pip

Erhöhte renale Clearance

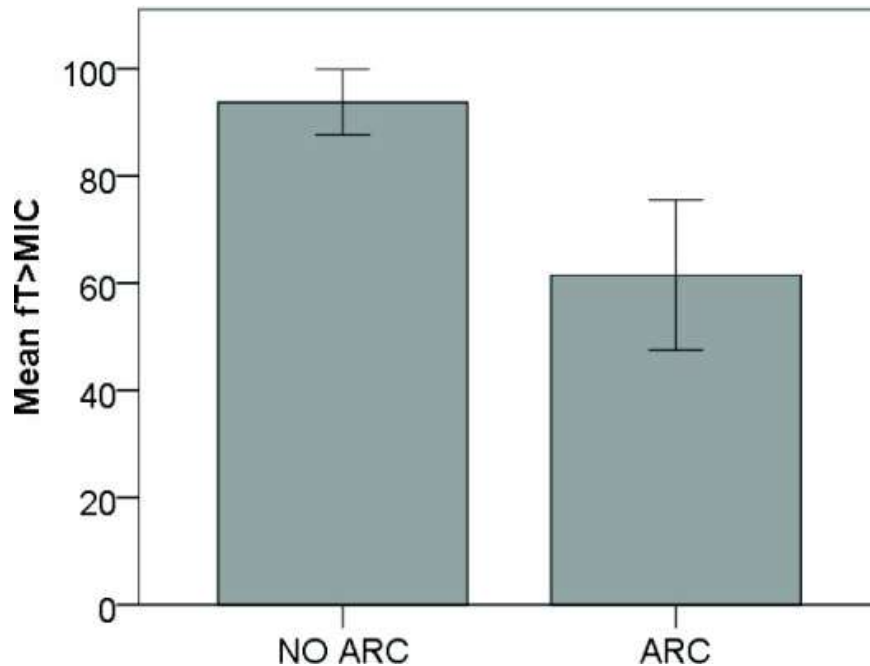


Figure 2 Mean % $fT_{>MIC}$ for patients with and without ARC.

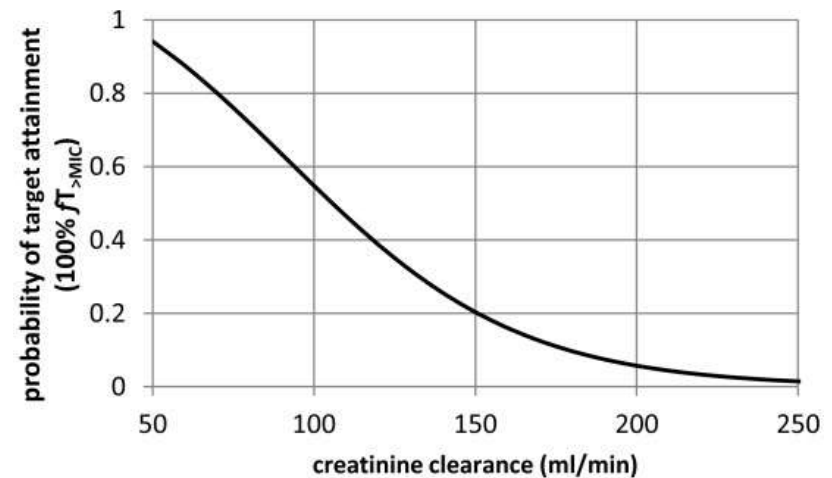
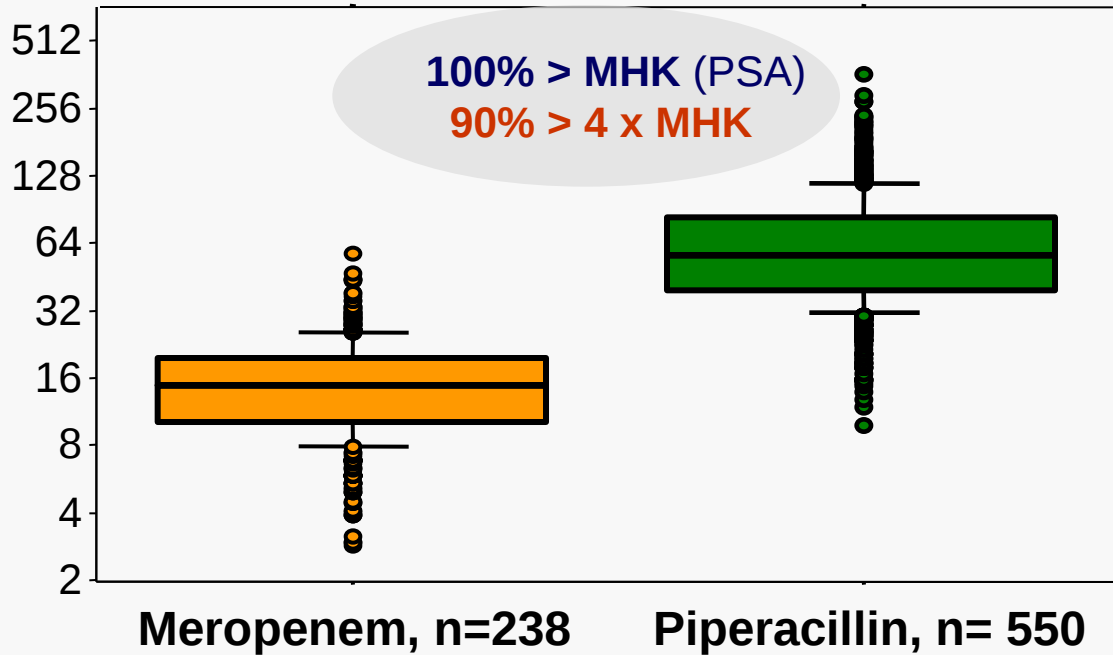


Figure 4 Predicted probability of 100% $fT_{>MIC}$ target attainment.

ARC augmented renal clearance

mg/l, [Log₂] Cpss unter kontinuierlicher Applikation



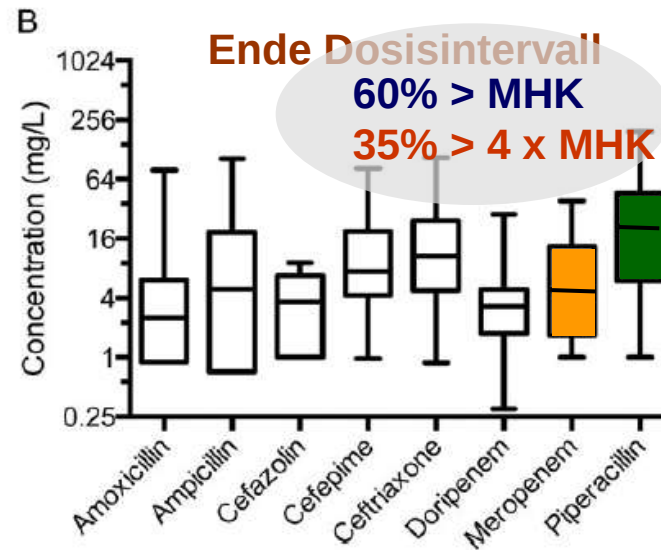
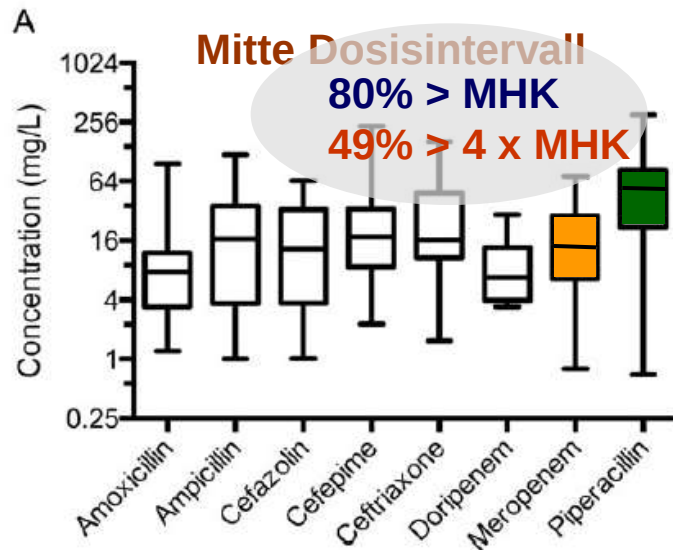
February 28, 2014

MAJOR ARTICLE

ensive
am
y Ill

361 Patienten gesamt
68 ICUs, 10 Länder
67% Bolus-Applikation
33% Prolongierte Appl.
(> 2 Std)

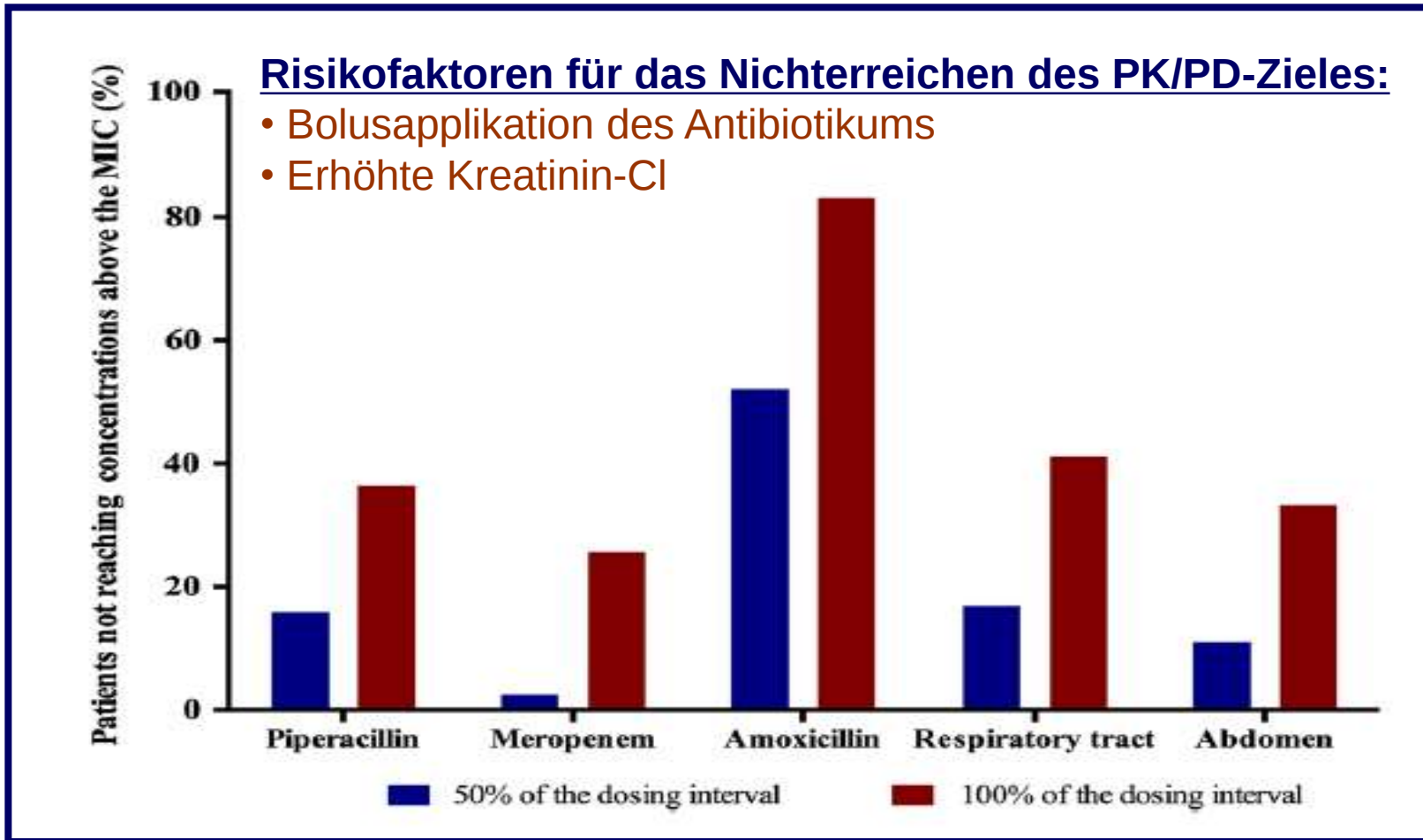
Dimopoulos,⁸
ello,¹³



Meropenem n=89
Piperacillin n=109

PK/PD-Ziel (Serumkonzentration > MIK)

Daten aus der DALI-Studie



COMMENTARY

Therapeutic drug monitoring: linezolid too?

Guy A Richards^{1*} and Adrian J Brink²

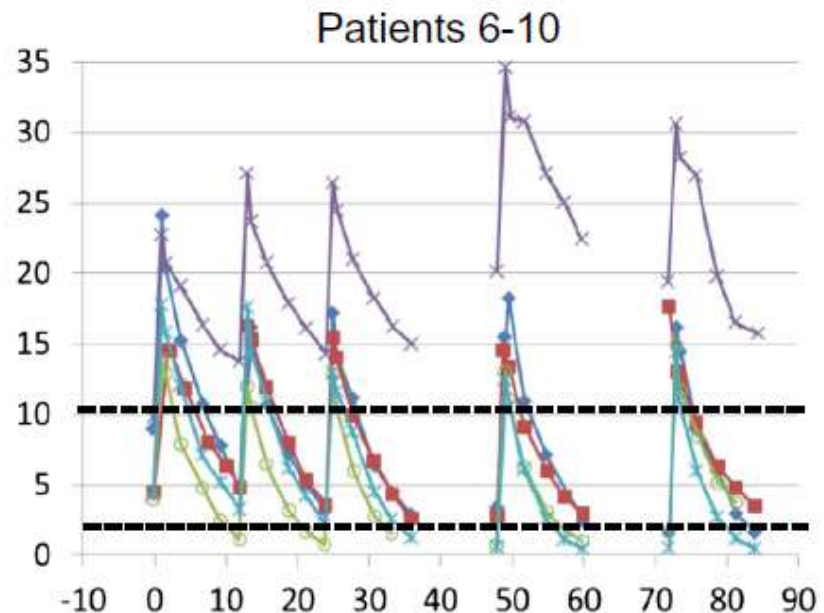
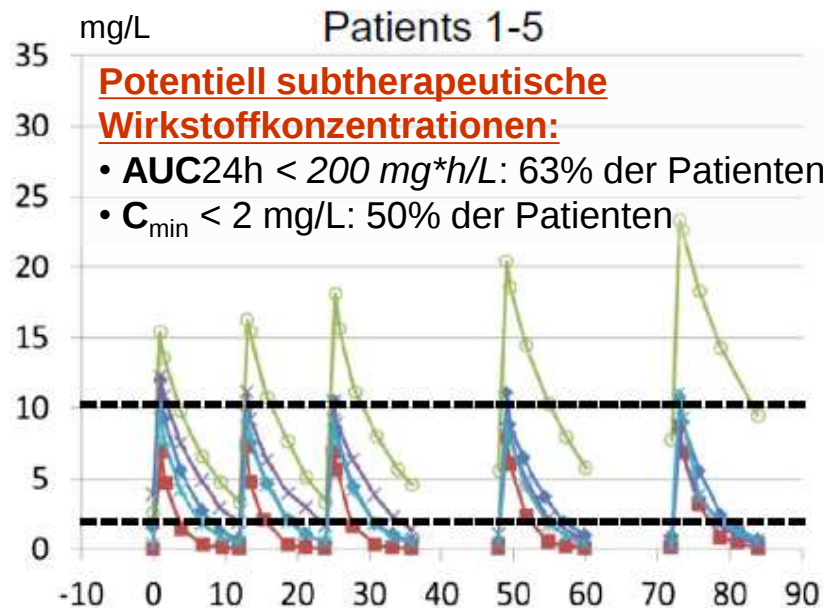
See related research by Zoller *et al.*, <http://ccforum.com/content/18/4/R148>

Antibiotic dosing of critically ill patients is notoriously difficult.
Because multiple factors influence achievement of pharmacokinetic and pharmacodynamic targets.
Linezolid is no exception!!

RESEARCH

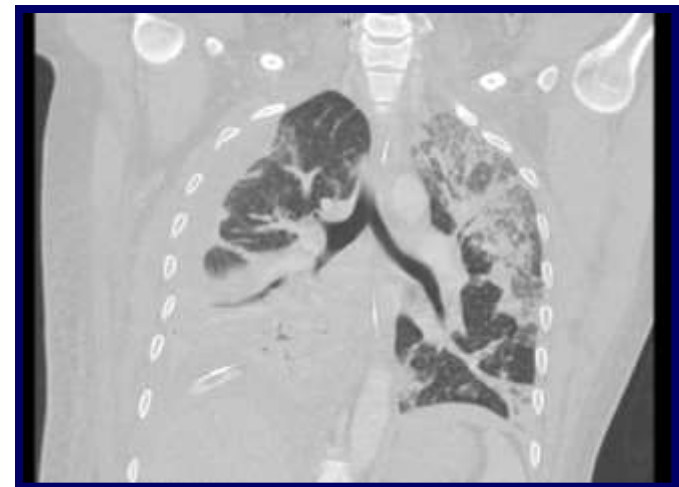
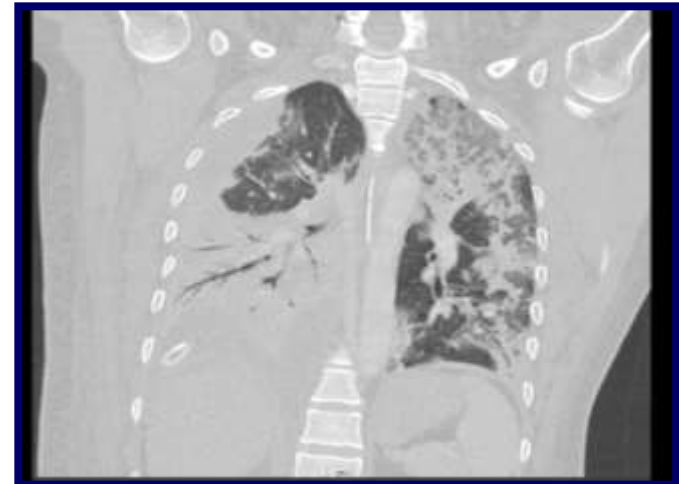
Open Access

Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study



42-jährige Patientin

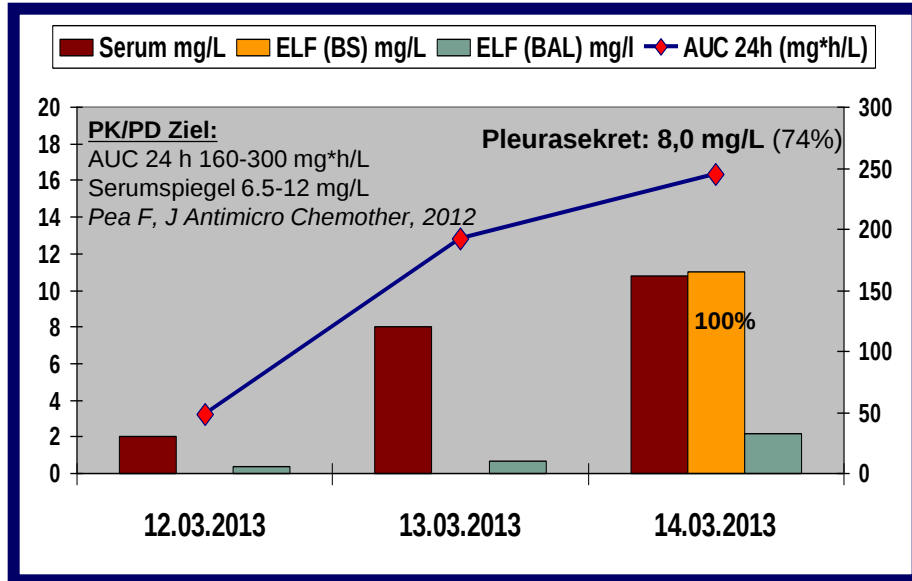
sCAP, VAP, septischer Schock



Adäquate Antibiotikatherapie

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

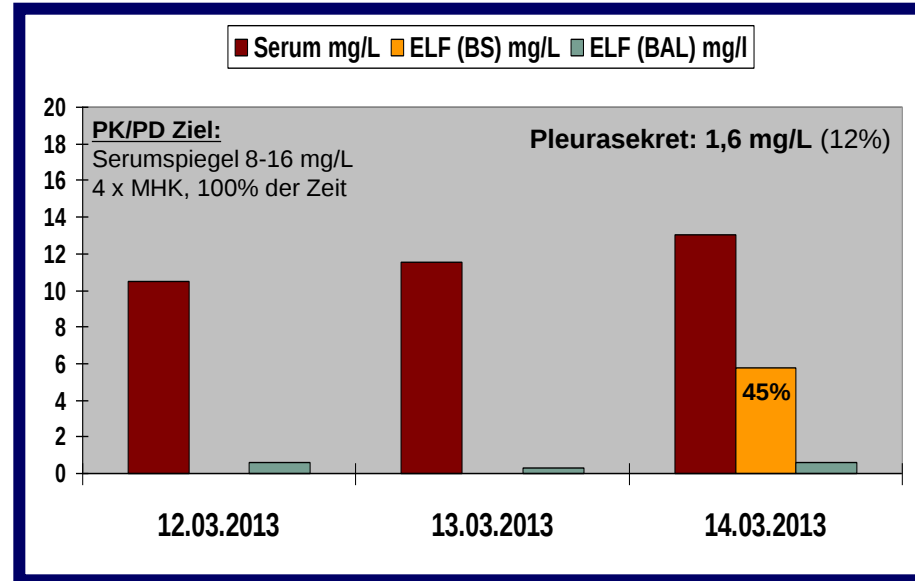
Linezolid



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 Dosierungsberechnung

Meropenem Lsg.: 2.0 g/100 ml

Normaldosis [mg/24h]: 3000.0

Krea-CL [ml/min]: 83

Ergebnisse für KONTinuierliche Infusion:

Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: 2500.0

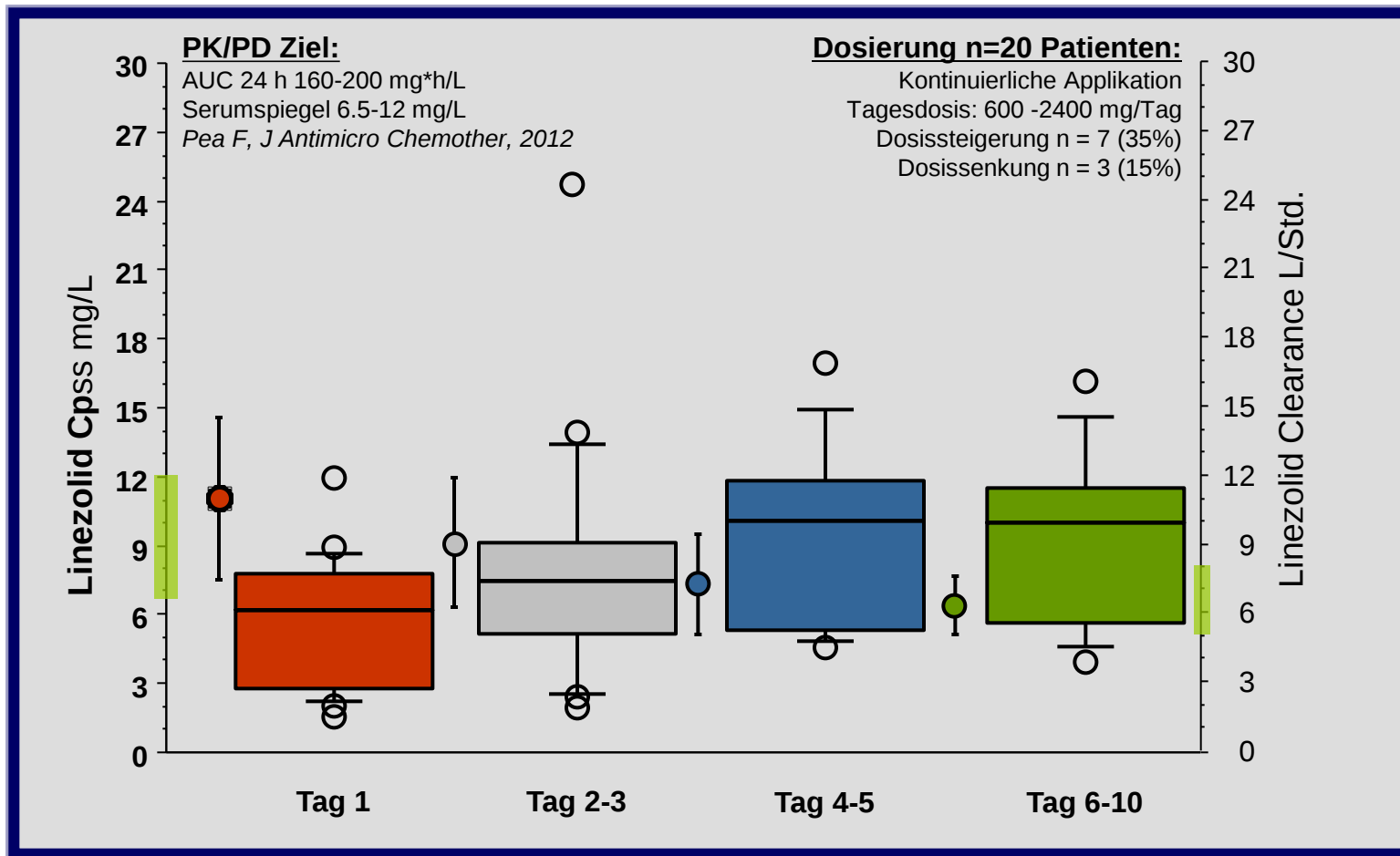
Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: 2200.0

Bitte bestätigen

Arztstempel fehlt?

Linezolid Serumkonzentrationen

Individuelle Dosierung, kont. Applikation



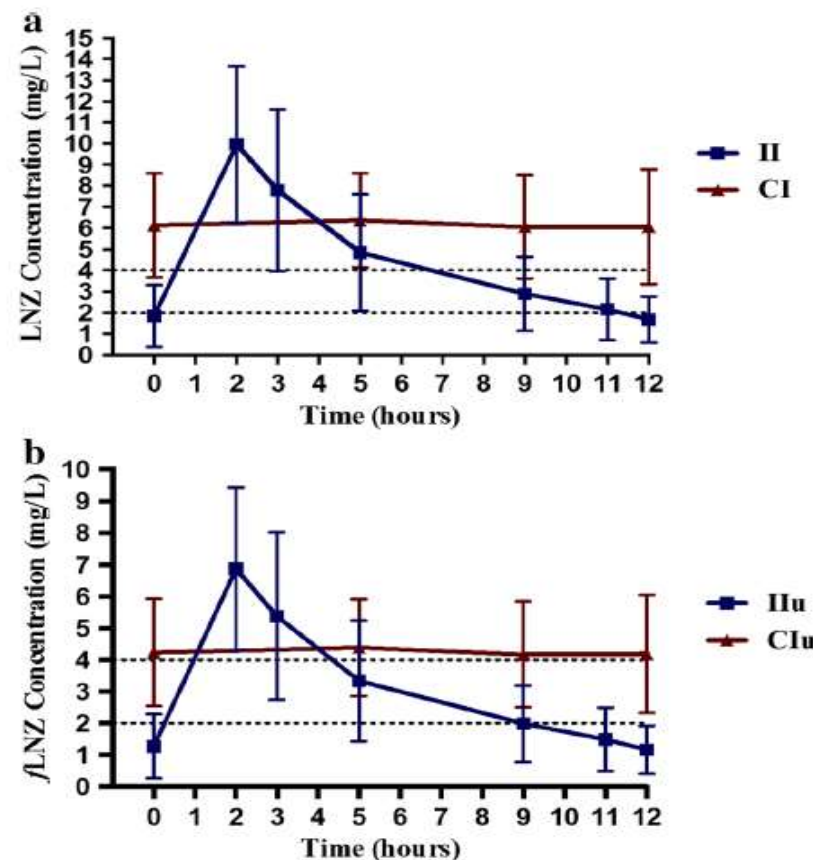
Frey, OR et al., Poster ESCMID, Barcelona, 2014

EUCAST: 2x600 mg iv:
AUC 24h 200-275 mg*Std./L, 8,3-11,5 mg/L

Gennaro De Pascale
Serena Fortuna
Mario Tumbarello
Salvatore Lucio Cutuli
MariaSole Vallecoccia
Teresa Spanu
Giuseppe Bello
Luca Montini
Mariano Alberto Pennisi
Pierluigi Navarra
Massimo Antonelli

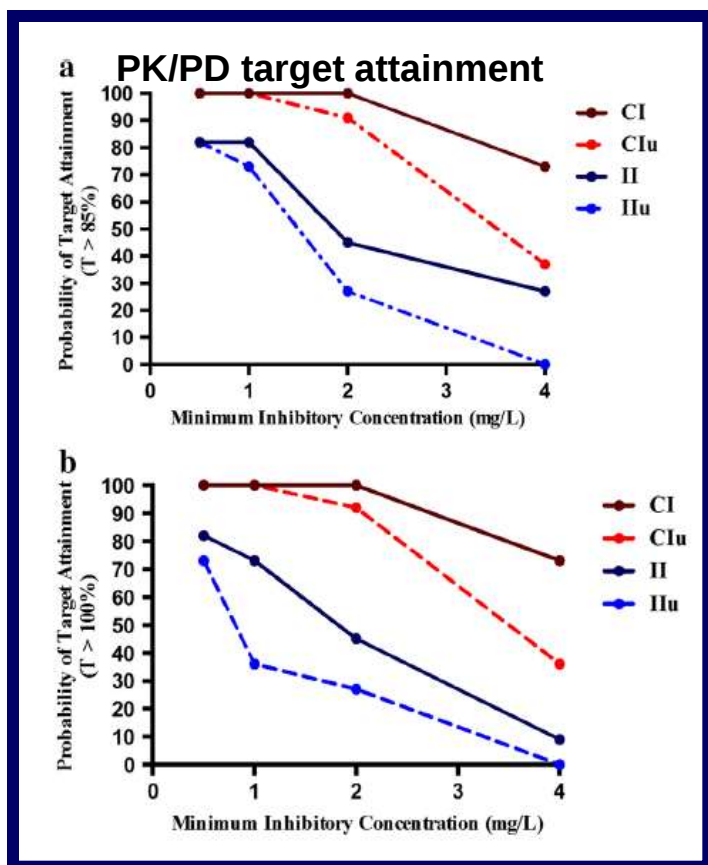
Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs continuous administration

- **22 critically ill obese patients**
 - (BMI > 30 kg/m²)
- **Septic shock**
 - n=6 versus n=6
- **Continuous versus bolus**
- **SAPS II**
 - 55 versus 43* p=0.02
- **Clinical improvement day 4**
 - 9 (82%) versus 8(73%)
- **Mortality**
 - 1 (9%) versus 4 (36%)



Linezolid Plasma and ELF

Bolus versus continuous application



- **22 critically ill obese patients**
 - (BMI > 30 kg/m²)
- **Continuous versus bolus**
- **% $T > MIC$ (85%, 100%) 2 mg/l**
 - 100(91)% versus 45(27)%, $p=0.02$ ($p=0.01$, unbound drug)
- **% $T > MIC$ (100%) 4 mg/l**
 - 73% versus 9%, $p=0.01$
- **Pulmonary penetration rate**
 - 99 (IQR 94-104) vs. 87% (79-95), $p=0.001$ (Monte- Carlo-Simulation)

ELF = epithelial lining fluid

Olivier Mimoz
Philippe Montravers
José-Artur Paiva

Continuous administration of linezolid in pneumonia: what is the level of proof?

- Dose and dose interval are **paramount decisions** to achieve antibiotic adequacy, especially in:
 - Critically ill patients
 - Septic shock, high CI
 - Large Vd, Crea-Cl > 160 ml/min
 - Immunosuppressed patients
 - Obese patients
 - BMI > 25kg/m²

- Antibiotic Underexposure:
 - Reduced efficacy
 - Higher mortality
 - Development of antimicrobial resistance
- **Individual dosing by the aid of TDM would clearly be the best solution**

Zusammenfassung

- **Standarddosierungen von antiinfektiven Arzneistoffen bei Intensivpatienten sind nicht sinnvoll!**
 - Insbesondere bei **β -Lactam-Antibiotika**
 - Veränderte pharmakokinetische Rahmenbedingungen (krankheitsbedingt)
 - Arzneistoffelimination, Verteilungsvolumen etc.
 - Große Gefahr der Unterdosierung oder Überdosierung
- **Kontinuierliche Applikation + tDM**
 - Sicheres Erreichen PK/PD Zielwerten (> 60% der Zeit > 4 x MHK)
 - Bessere Gewebepenetration
 - Verringerung der Gefahr von Resistenzbildung
- **TDM und individuelle Dosierung der β -Lactame**
 - Hilfreiche Ergänzung unseres diagnostischen Armamentariums
 - Multizentrische Studien bei Intensivpatienten sind in Vorbereitung

Unser wunderbares Team

Interdisziplinär und interprofessionell

- **Klinikapotheke**

- O. Frey
- W. Probst
- A. Röhr
- J. Preissenberger
 - Apotheker
- G. Meisel
 - PTA

- **Klinik für Anästhesie**

- A. Köberer
- Th. Fuchs
- A. Brinkmann

