

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“



Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Romuald Bellmann

Gemeinsame Einrichtung für Internistische Notfall- und Intensivmedizin
Arbeitsgruppe Klinische Pharmakokinetik
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Medizinische Universität Innsbruck

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“



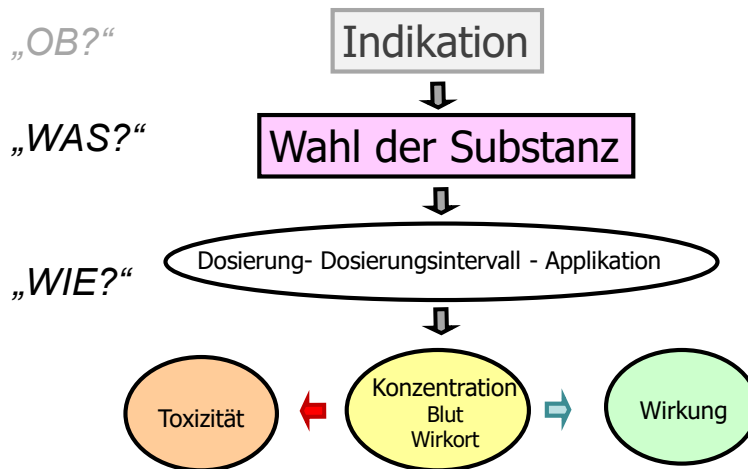
Potentielle Interessenkonflikte

- IIR grant from Pfizer
- Research support from Rokitan, Vienna, Austria
- Lecture fees from Gilead and Pfizer.
- Member of an advisory board of Merck Sharp & Dohme.

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“



R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“



- ✓ Indikation für ein Antibiotikum?
 - Hinweis auf bakterielle Infektion?
 - Klinische Symptome
 - Laborbefunde, Bildgebung, Screening-Tool
 - Risikofaktoren
- Auswahl des Antibiotikums: empirisch / gezielt
 - Vermuteter / nachgewiesener Fokus der Infektion, Krankheitsbild
 - Individuelle Risikofaktoren, Immunstatus....
 - Vermuteter / nachgewiesener Erreger
 - Empfindlichkeit / Resistenz des vermuteten / nachgewiesenen Erregers
 - Regionale Epidemiologie

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Das „Was“: Auswahl des Antibiotikums

Beispiele



- Ambulant erworbene Pneumonie
- Nosokomiale Pneumonie ± Septischer Schock
- Neue Reserve-Antibiotika

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Das „Was“: Auswahl des Antibiotikums

Ambulant erworbene Pneumonie



Severe CAP without risk factors for *MRSA* or *P. aeruginosa*:

β-Lactam

Ampicillin-sulbactam 4 x 1.5–3 g

Cefotaxime 3 x 1–2 g every 8 h,

Ceftriaxone 1–2 g daily, or

Ceftaroline 2x 600 mg

+ Macrolide

Azithromycin 1 x 500 mg or

Clarithromycin 2 x 500 mg

or + Respiratory Fluoroquinolone

Levofloxacin 1 x 750 mg

Moxifloxacin 1 x 400 mg

Metlay et al. 2019 AJRCCM 200, 7, e45–e67

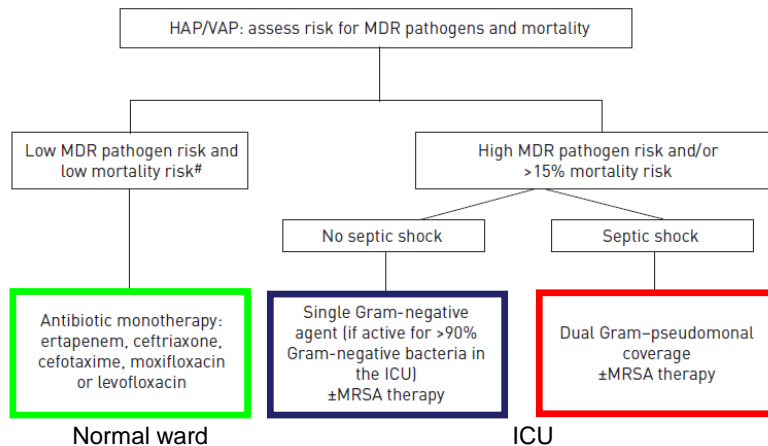
R. Bellmann 2023

We **suggest** the addition of macrolides, not fluoroquinolones, to β-lactams as empirical antibiotic therapy in hospitalised patients with severe CAP.

Martin-Loeches et al. 2023 ICM
<https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8>

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Das „Was“: Auswahl des Antibiotikums Nosokomiale Pneumonie



R. Bellmann 2023

Torres et al. 2017 Eur Resp J 50:1700582

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Nosokomiale Pneumonie mit septischem Schock



Anti-Pseudomonal β -Lactams

- imipenem, meropenem, cefepime, ceftazidime, piperacillin/tazobactam, aztreonam

Second agent

- If *Acinetobacter* is possible, the second agent = colistin
- Aminoglycoside (additional Gram-negative coverage): gentamicin, tobramycin, amikacin
- ESBL-producing organisms => carbapenem (a third-generation cephalosporin is not reliable)

R. Bellmann 2023

Torres et al. 2017 Eur Resp J 50:1700582

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Das „Was“: Auswahl des Antibiotikums Neue Reserve-Antibiotika



Substance	Dose	Dosing interval	Infusion time
Ceftazidime-avibactam <i>Zavicefta</i> [®]	2.5 g	8 h	2 - 3 h
Ceftolozane-tazobactam <i>Zerbaxa</i> [®]	1.5 or <u>3.0</u> g	8 h	3 h
Cefiderocol <i>Fetroja</i> [®]	2 g	6 h	3 h
Meropenem-vaborbactam <i>Vaborem</i> [®]	4 g	8 h	3 h

Broad antibacterial spectrum, useful for targeted therapy of susceptible MDR pathogens as a **prolonged infusion**

Kanj et al. 2022 IJAA 60:106633

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Das „Wie“: wie optimieren wir die Wirksamkeit eines Antibiotikums?



Pharmakokinetik:

Was macht der Organismus mit dem Medikament?

Pharmakodynamik:

Was macht das Medikament mit dem Organismus /
mit dem Krankheitserreger?

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Das „Wie“: wie optimieren wir die Wirksamkeit eines Antibiotikums?

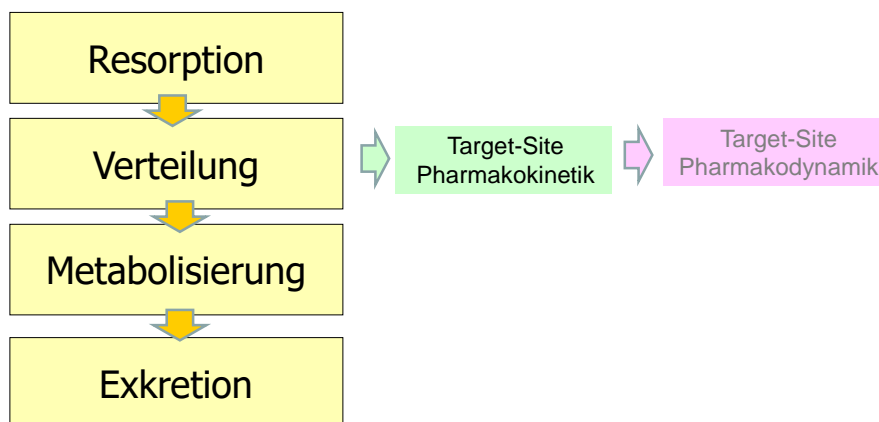


- Einflüsse auf **Pharmakokinetik** und **Pharmakodynamik**
 - Akute pathophysiologische Veränderung - Besonderheiten bei kritisch Kranken, z.B. *Schock, Azidose, Hydrierung, Elektrolyt-Konzentrationen...*
 - Alter, Körpergewicht, BMI, Grundkrankheiten
 - Therapeutische Interventionen
 - *Medikamentös*
 - *Extrakorporal-Verfahren: CRRT, ECMO, Liver-Support, Zytokin-Ads.*
- Klinisch relevante Kenngrößen
„pharmakokinetisch/pharmakodynamische PK/PK Zielparameter“
- Konsequenzen für die optimale antibiotische Behandlung

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Pharmakokinetik: Der Weg eines Arzneimittels durch den Organismus



Absorption – Distribution – Metabolism – Excretion „ADME“

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Pharmakokinetik: Wichtige Parameter



- Bioverfügbarkeit F
- Verteilungsvolumen $V_d = D/C$
- C_{\max} , C_{\min}
- Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC

$$AUC_{0-t} = (C_0/k_e) \cdot (1 - e^{-k_e t}) \quad AUC_{0-\infty} = C_0/k_e$$
- Halbwertszeit $t_{1/2} = \ln 2 / k_e = \ln 2 \cdot V_d / CL$
- Eliminationskonstante k_e
- Clearance $CL = D/AUC$

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Dosisberechnung



Verteilung - Erstdosis

$$\text{Ladungsdosis} \quad LD = \Delta C \cdot V_d / F$$

Elimination - Erhaltungsdosis

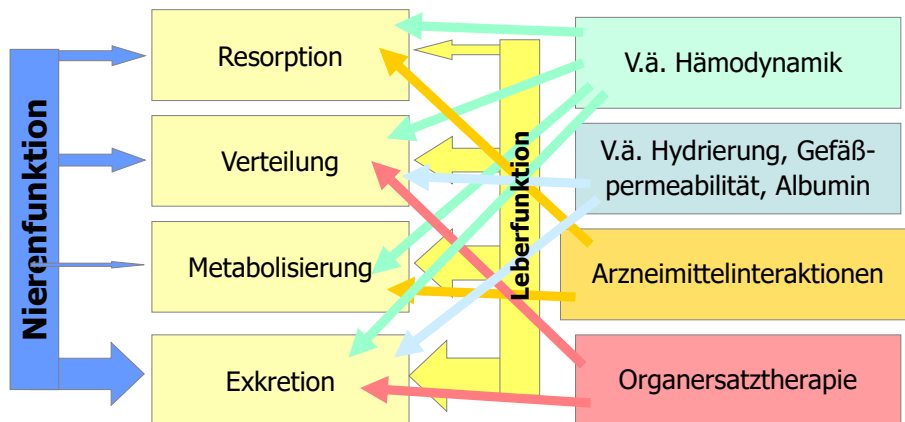
$$\text{Erhaltungsdosis} \quad MD = C_{ss} \cdot T \cdot CL / F$$

Derendorf Gramatte Schäfer 2002 Pharmakokinetik WVG, Stuttgart

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Pharmakokinetik – Einflüsse bei kritisch Kranken



Pea et al. 2000 J Antimicrob Chemother 45:329-35
Pea & Furlanut 2001 Clin Pharmacokinet 40: 833-68

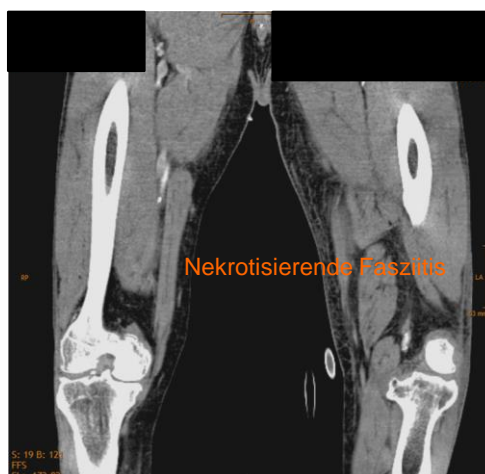
R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Pathophysiologische Veränderung im septischen Schock



72 J, m. DM II, Schmerzen li. OS, LWS
Lactat **100 mg/dl**
 Creatinkinase (CK) 4219 U/l
 C-reaktives Prot. (CRP) 17.88 mg/dl
 Leukozyten 2.5 G/l
 Hämoglobin 19.6 g/dl
 Thrombozyten 23 G/l



R. Bellmann 2023

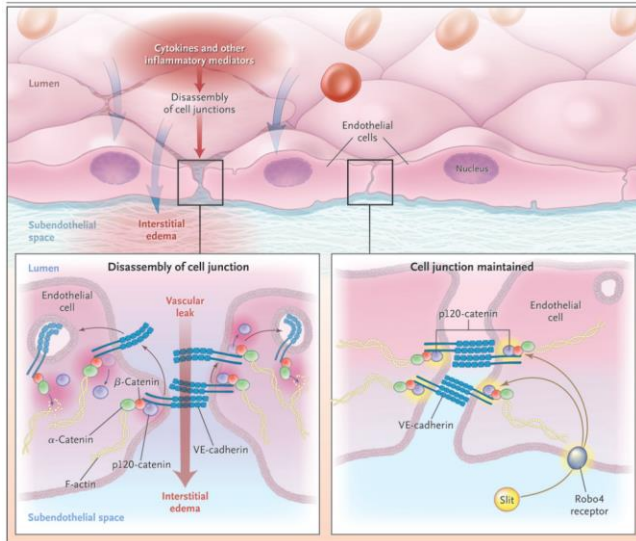
Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Ödem - Gefäß-Endothel: Permeabilität im septischen Schock



Inflammatory mediators **VEGF** => dissociation p20-catenin – VE-cadherin => VE-cadherin internalisation

Lee & Slutsky 2010
NEJM 363:689

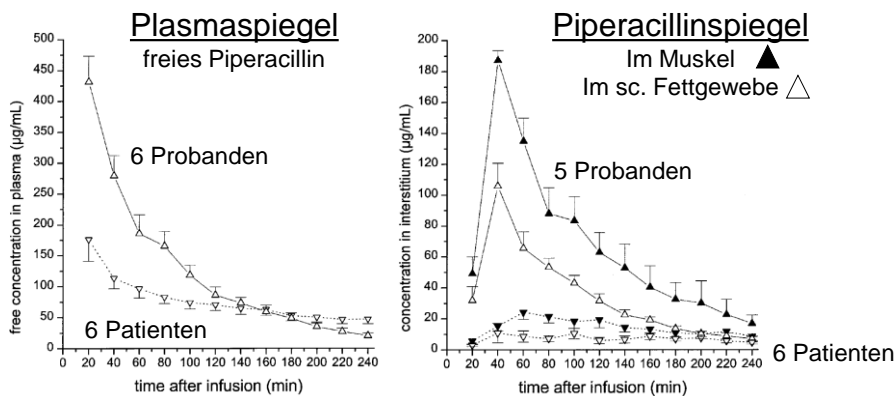


Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Plasma- und Target-Site-Pharmakokinetik



Piperacillin bei Patienten im septischen Schock: 1x4g single dose

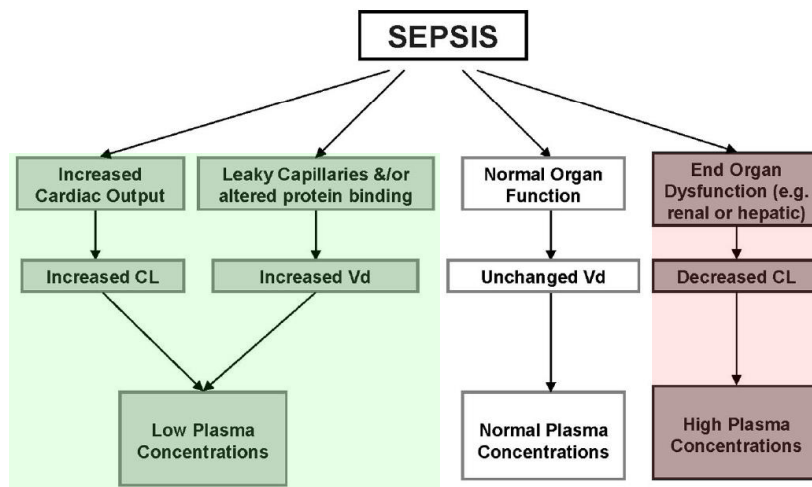


Joukhadar et al. 2001 Crit Care Med 29:385

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Plasma-Pharmakokinetik in der Sepsis



R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Pharmakokinetik im Alter



Physiological changes	Possible pharmacokinetic effect
Absorption ↑ gastric pH ↓ small intestine surface and blood flow ↓ gastric emptying and bowel motility	↓ absorption of pH-dependent antibiotics ↑ absorption of acid-labile antibiotics ↓ absorption ↓ or delayed absorption
Distribution ← ↑ adipose tissue, ↓ muscle mass ↓ body fluid ↓ plasma albumin ↑ plasma α ₁ -acidic glycoprotein	↑ T _{1/2} of lipophilic antibiotics ↑ concentration of hydrophilic substances ↑ free concentration of acidic antibiotics (e.g. penicillin, ceftriaxon, clindamycine) ↓ free concentration of alkaline antibiotics (e.g. macrolides)
Metabolism ↓ hepatic blood flow	↓ first-pass metabolism
Elimination ← ↓ renal blood flow, ↓ rate of glomerular filtration	↑ half-life of renal eliminated substances

Bellmann-Weiler & Weiss 2009 Gerontology :241-9

R. Bellmann 2023

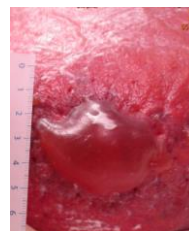
Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Pharmakokinetik bei Adipositas in der Sepsis



42 J, bewusstseinsgetrübt gefunden, Rötung am Abdomen, => NFA: Fieber 40 °C, HF 110/min, BD 70/30, 230kg, 198cm, BMI 58,7

Septischer Schock bei Weichteilinfektion u. Pneumonie



Dosierung der antibiotischen Therapie?
 Kleines **V_d** => ABW/LBW Großes **V_d** => TBW
 Hydrophile AB => ABW/LBW Lipophile AB => TBW
 LBW ~ CL Tucker et al. 2014 Clin Obesity 4:287-96 TBW ~ V_d

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Piperacillin und Meropenem bei Adipositas



Freie Talspiegel von Piperacillin und Meropenem:
retrospektive Analyse in 3 Zentren

	Piperacillin			P	Meropenem			P
	all patients (n=919)	obese (n=246)	non-obese (n=673)		all patients (n=481)	obese (n=134)	non-obese (n=347)	
Total daily dose (g), median (IQR)	12.0 (8.0–16.0)	12.0 (12.0–16.0)	12.0 (8.0–16.0)	0.126	3.0 (2.0–3.0)	3.0 (2.0–3.0)	3.0 (2.0–3.0)	0.248
Method of infusion, n (%)				0.130				0.643
intermittent bolus	337 (36.7)	100 (40.7)	237 (35.2)		218 (45.3)	63 (47.0)	155 (44.7)	
prolonged infusion	582 (63.3)	146 (59.3)	436 (64.8)		263 (54.7)	71 (53.0)	192 (55.3)	
Trough concentration (mg/L), median (IQR)	38.5 (19.7–70.0)	29.4 (17.0–58.0)	42.0 (21.5–73.5)	0.001	11.0 (4.4–17.5)	10.3 (4.8–16.0)	11.0 (4.3–18.5)	0.296

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

Freie Talspiegel von Piperacillin waren bei Adipösen erniedrigt, Meropenem ähnlich, CL_{Crea} und Alter hatten einen größeren Einfluss auf die PK

Alobaid et al. 2016 J Antimicrob Chemother 71: 696–702

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Einflüsse der Therapie auf Pharmakokinetik u. Pharmakodynamik



Medikamenten-Interaktionen

- Pharmakodynamische Interaktionen *Nephrotox., QT-Zeit*
- Pharmakokinetische Interaktionen
 - Inhibitoren von Enzymen CYP oder Transportproteinen PgP
 - Amiodaron, $t_{1/2} = 40-70$ Tage
 - Azol-Antimykotika
 - Induktoren von Enzymen od. Transportproteinen *Rifampicin*
 - Substrate *Immunsuppressiva, Sedativa*

Organ-Unterstützungsverfahren: Pharmakokinetik

Nierenersatztherapie CRRT
CVVH, CVVHD, CVVHDF

Leber: ELS
Albumin-Dialyse, Fractionated plasma separation

ECMO

Zytokin-Hämo-Adsorption

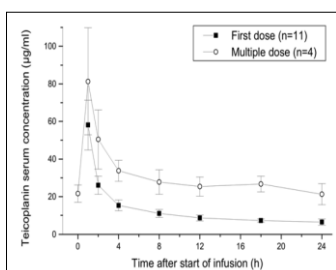
R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Teicoplanin bei Hämofiltration



n=15; 1.2 m² Polysulfon-Membran
UFR=35 ml/kg/h; BF=180ml/min



	First dose n=11	Multiple dose n=4
Dose (mg)	1,200	1,200 ± 424
Dose (mg/kg)	15.8 ± 2.4	17.1 ± 5.1
C _{max} (µg/ml)	55.44 ± 15.90	81.28 ± 28.55
C _{min} (µg/ml)	6.44 ± 1.69**	21.28 ± 5.62**
AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	291 ± 49**	706.65 ± 142.04**
t _{1/2} (h)	15.7 ± 5.7**	35.18 ± 12.30**
CL (ml/h/kg)	39 ± 12**	11 ± 4**
V _z (l/kg)	0.837 ± 0.216*	0.475 ± 0.090*
SC	0.14 ± 0.03	0.17 ± 0.07
CL HF ml/h	412 ± 98	424 ± 276

Facit: Loading dose, hohe Erhaltungsdosis, TDM

R. Bellmann 2023

Bellmann et al 2010 IJCPT 48:243-49

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Levofloxacin-PK bei CRRT im Vergleich



Membran	Polyamid 0,7 m ²	Polyacryl- nitril 0,6 m ²	Polyacryl- nitril 0,9 m ²	Polysulphon 0,71m ²	Acrylnitril 0,9 m ²
CRRT	CVVH	CVVH/HDF	CVVH	CVVH	CVVHDF/H
BF ml/min	180	150	150	100-200	90
UFR ml/min	54	UF19 DF16	22	24	UF17 DF17
C _{max} mg/l	1,9	6,15	6,4	7,8	9,29
T _{1/2} h	8	27/19	28	30	46
CL ml/kg/h	324	26,6	16,1	205	41
V _d l/kg	4,3	1,05	1,2	5,5	1,42
Dosisempf. mg	1x500- 1x1000	1x250	500 LD 1x250 MD	1x500 -1000 1x 750	1x500?
Literatur	Traunmüller et al. 2001 JAC 47:229	Malone et al. 2001 AAC 45:2949	Hansen et al. 2001 ICM 27:371	Bellmann et al. 2002 IJCPT 40:142	Guenther et al. 2002 Pharmacother 22:175

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Trimethoprim-Sulfametrole TMP-SMT Rokiprim® im ANV bei CRRT



- 12 critically ill adults undergoing CRRT
- 12 critically ill adults with plasma creatinine conc.

<1.5 mg/dL

Sulfametrole pharmacokinetics

	Dose (mg)	Cr (mg/dL)	C _{max} (mg/L)	AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	CL _R (L/h)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V (L)
Sulfametrole single dose								
CRRT, n=6								
median	800	8	77.30	279	12.01	4.6 ^o	3.26	19.7
range	800-1600	8-12	41.09-110.53	163-411	9.30-31.30	3.7-5.7	1.21-5.94	9.9-33.9
control, n=4								
median	800	8	84.69	350	27.68	6.3 ^o	1.33	12.1
range	800-800	8-8	65.28-120.57	270-422	19.87-34.74	4.8-6.9	1.06-1.99	10.6-13.8
Sulfametrole steady-state								
CRRT, n=9								
median	1600	8	185.11	862	61.36	9.9	1.75 ^o	9.2 ^o
range	800-1600	8-12	51.96-230.26	343-1175	20.26-112.80	5.6-13.9	0.89-2.33	5.9-15.7
control, n=12								
median	800	8	231.26	1307	83.07	11.3	0.87 ^o	5.2 ^o
range	800-1600	8-8	65.23-321.71	208-1547	10.14-155.30	4.6-15.1	0.52-3.85	3.3-18.8

^oValues of CRRT and control group were significantly different, P<0.05.

Welte et al. J Antimicrob Chemother 2020; 75: 1237–1241

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Trimethoprim-Sulfametrole *TMP-SMT* *Rokiprim®* im ANV bei CRRT



- 12 critically ill adults undergoing **CRRT**
- 12 critically ill adults with plasma creatinine conc. <1.5 mg/dL

Trimethoprim pharmacokinetics

	Dose (mg)	Dosage interval (h)	C _{max} (mg/L)	AUC _{0-n} (mg·h/L)	C _{min} (mg/L)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V (L)
Trimethoprim single dose								
CRRT, n = 6								
median	160	8	3.78	17	1.28	10.1	5.80	92.7
range	160-320	8-12	1.81-4.64	8-32	0.79-2.28	7.3-19.0	2.89-10.98	41.6-125.3
control, n = 4								
median	160	8	2.54	12	1.19	12.6	5.38	92.6
range	160-160	8-8	1.75-3.52	7-17	0.65-1.80	7.8-14.8	3.15-11.02	59.6-154.1
Trimethoprim steady-state								
CRRT, n = 9								
median	320	8	8.98	59	4.63	18.2	4.24	36.1
range	160-320	8-12	2.65-17.24	21-114	1.08-12.24	5.1-28.1	1.93-7.57	8.9-71.0
control, n = 12								
median	160	8	11.31	66	7.65	12.0	3.24	17.1
range	160-320	8-8	1.94-14.60	8-92	0.62-9.44	7.2-60.3	2.01-20.18	13.3-115.3

During CRRT, standard doses of trimethoprim/sulfametrole appear to be adequate [Welte et al. 2020 JAC; 75: 1237-1241](#)

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Neue Reserve-Antibiotika bei CRRT



Substance	CRRT-Dose	Stdd.-Dose
Ceftazidime-avibactam <i>Zavicefta®</i>	3 x 2.5 g?*	3 x 2.5 g
Ceftolozane-tazobactam <i>Zerbaxa®</i>	3 x 1.5-3.0 g	3 x 1.5-3.0 g
Cefiderocol <i>Fetroja®</i>	1x 6g ü.24h 2x2g?	4 x 2 g
Meropenem-vaborbactam <i>Vaborem®</i>	3 x 2 g**	3 x 4 g

*CL_{tot} ca. 20%, AUC ca. 5 bzw. 8 fach erhöht

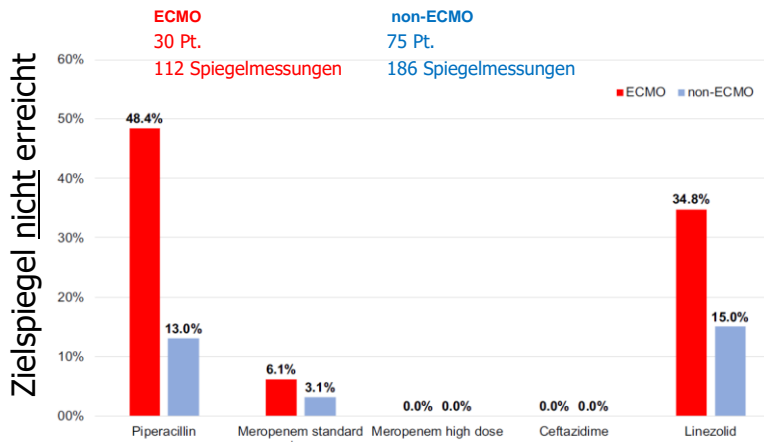
**CL_{tot} ca. 20%, AUC ca. 5 bzw. 8 fach erhöht

Prinz et al. 2023 Clinical Drug Investigation 43:307-14; Wenzler et al. 2022 Clinical Pharmacokinetics 61:539-52; Gatti & Pea 2021 Clinical Pharmacokinetics 60:1271-89; Gatti et al. 2021 J Antimicrob Chemother 76: 199-205

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Beta-Laktam-Antibiotika bei ECMO

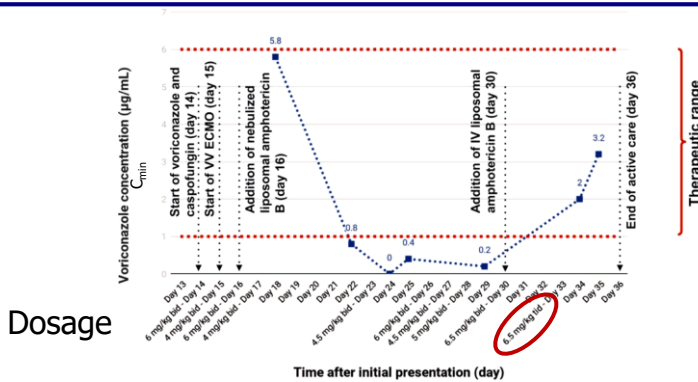


Kühn et al. 2020 Crit Care 24:664

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Voriconazol bei ECMO



CR: VV-ECMO bei pulmonaler Aspergillose $C_{min} < 1 \mu\text{g/ml}$
 => Dosis 3 x 6.5 mg/kg Mathieu et al. 2021 ASAIO J Mar 29

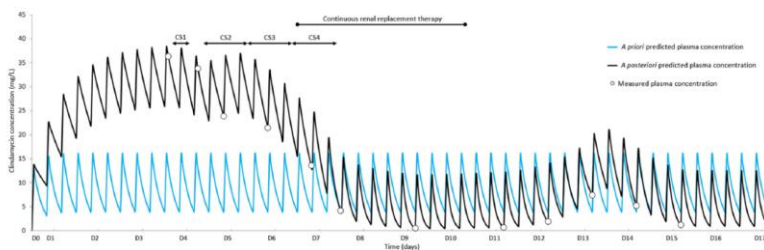
R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Zytokin-Hämo-Adsorption: Clindamycin-Plasma-Spiegel



	Admission	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
Leukocytes (g/L)	2.5	1.2	0.7	1.6	9.5	25.5	54.9	57.7	52.6	48.9	48.6
Procalcitonin (µg/L)	742	1'858	1'636	1'385	649	335	123	107	57	27	14
CRP (mg/L)	49	109	130	268	379	490	499	319	178	82	69
Arterial Lactate (mmol/L)	8.0	11.2	8.8	7.8	8.0	7.6	5.0	2.1	1.6	1.3	1.2
Platelets (g/L)	104	76	49	43	42	52	45	33	44	55	83
Fibrinogen (g/L)	2.0	2.6	3.0	4.7	6.9	6.3	7.4	6.9	5.8	5.1	5.3



Polie et al. 2019 IJAO 42: 258–262

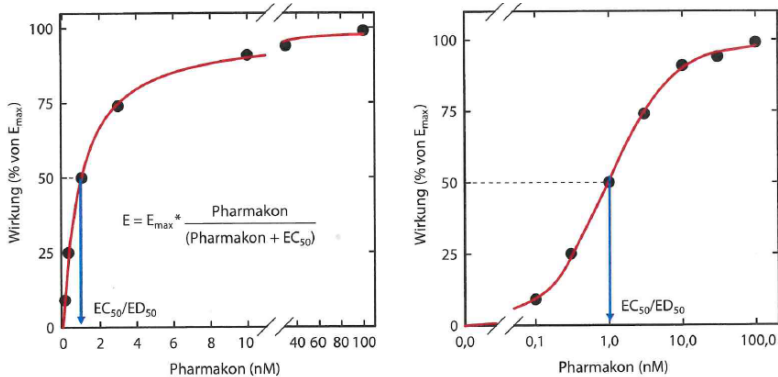
R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Pharmakodynamik



Dosis-Wirkungskurve Individuum / Population

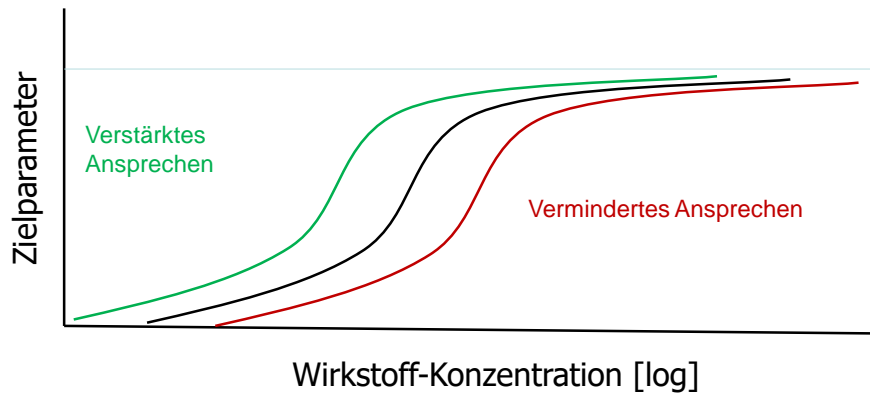


Freissmuth et al. 2020 Pharmakologie & Toxikologie Springer 3.Aufl.

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

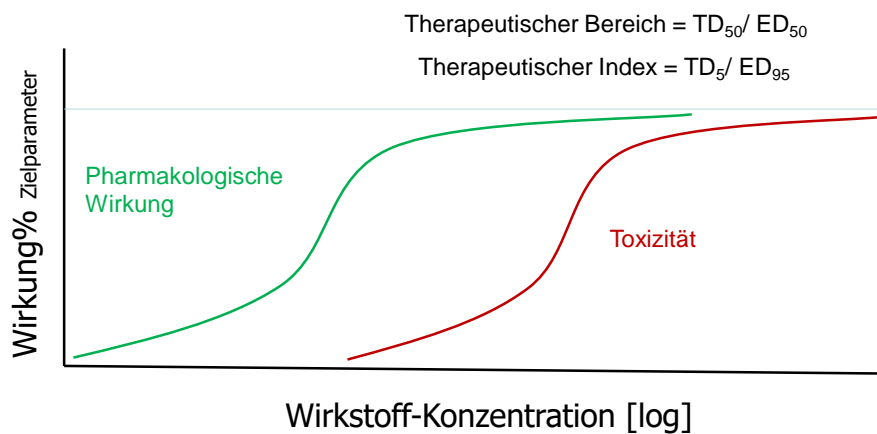
Pharmakodynamik



R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Pharmakodynamik Arzneimittelsicherheit



Freissmuth et al. 2020 Pharmakologie & Toxikologie Springer 3.Auf.

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Pharmakodynamik im Alter: verstärkte Neurotoxizität von Antibiotika



Chinolone

- Mechanismus
Struktur-Ähnlichkeit m. GABA, Verdrängung v. Rez. Interaktion mit NMDA –Rezeptor, Interaktion mit Methylxanthinen und NSAR
- Symptome: Epi. Anfälle, Unruhe, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Cephalaea

Beta-Lactame Piperacillin-Taz, Cefepim, Imipenem, Ertapenem, Meropenem

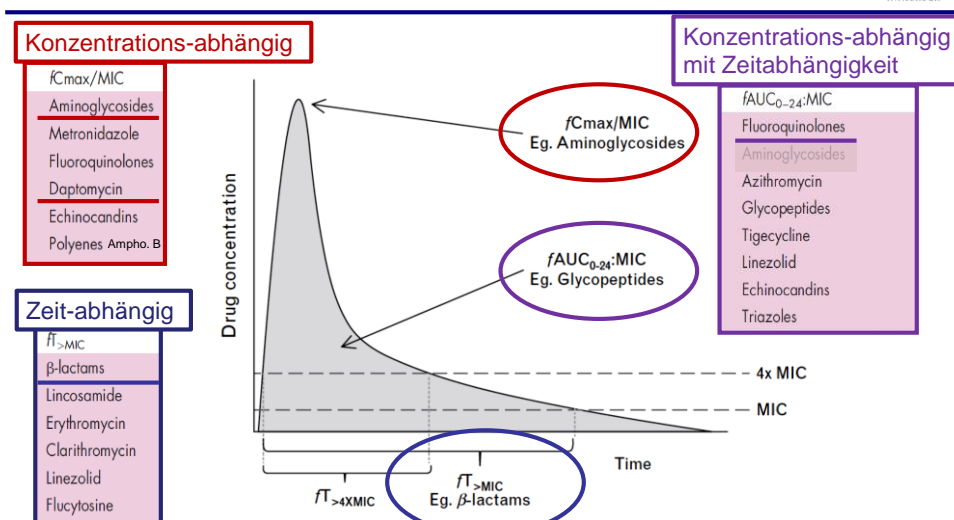
- Mechanismus: GABA-Antagonismus
- Symptome: Krämpfe, non-convulsiver Status epilepticus, Encephalopathie, Koma, Delir, Psychosen, Halluzinationen

Mattappalil & Mergenhagen 2014 Clin Ther 36:1489-1511

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Pharmakokinetik-Pharmakodynamik von Antibiotika



R. Bellmann 2023

Tsai et al. 2015 Curr Opin Crit Care 21:412-420

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Relevante PK/PD Parameter in vivo



Substanz(klasse)	In-vivo-PK-PD-Index für Wirksamkeit	PK-PD-Index für Toxizität
Amikacin	C_{max} : MHK \geq 8–10	C_{min} > 5 mg/l
Gentamicin, Tobramycin	C_{max} : MHK \geq 8–10	C_{min} > 1 mg/l
Carbapeneme	50–100 % fT > MHK	C_{min} > 44,5 mg/l (Meropenem)
Cephalosporine	45–100 % fT > MHK	C_{min} > 20 mg/l (Cefepim)
Penicilline	50–100 % fT > MHK	C_{min} > 361 mg/l (Piperacillin)
Daptomycin	AUC_{0-24} : MHK \geq 666	C_{min} > 24 mg/l
Fluorchinolone	AUC_{0-24} : MHK \geq 125–250	Keine Daten
Teicoplanin	C_{min} > 10 mg/l	Keine Daten
Vancomycin	AUC_{0-24} : MHK \geq 400 C_{min} > 10–20 mg/l	AUC_{0-24} \geq 700 C_{min} > 20 mg/l
Linezolid	AUC_{0-24} : MHK: 80–120 \geq 85 % fT > MHK	AUC_{0-24} \geq 300 C_{min} > 7 mg/l
Colistin	Keine Daten	C_{min} > 2,4 mg/l
Polymyxin B	Keine Daten	AUC_{0-24} > 100

Schatz et al. 2022 Anaesthesiologie 71:495-501

R. Bellmann 2023

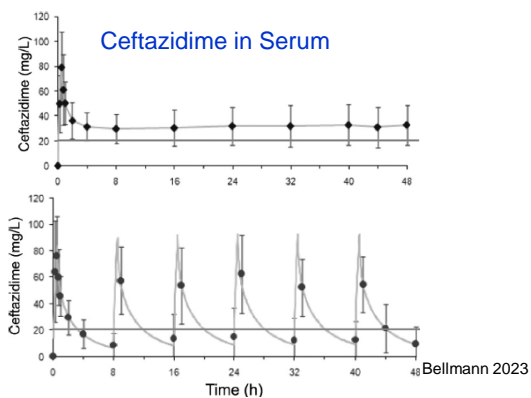
Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Target-Site Pharmakokinetik bei kontinuierlicher Infusion

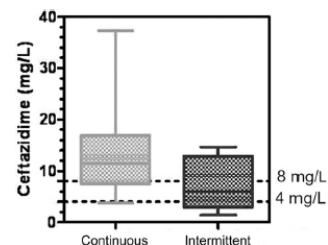


Lung Concentrations of Ceftazidime

- LD20 mg/kg MD 60 mg/kg/d continuous n=13 group A
- Vs. 20 mg/kg over 30 min every 8 h n=18 group B
- VAP due to Gram-neg. bacilli.



Ceftazidime in ELF after 44h



Cousson et al. 2015 AAC 59 1905-9

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Kontinuierliche β -Lactam-Infusion?



Metaanalyse bei Atemwegsinfektionen

- 13 RCTs
- 4 Retrospektive Studien
- 11 PK/PD Studien
- Heilungsrate RR 1.177*, 95% CI 1.065-1.300
- Mortalität RR 0.845, 95% CI 0.644-1.108, nicht signifikant

Kontinuierliche Infusion von β -Lactamen bietet Vorteile v.a. bei kritisch Kranken mit Infektionen durch hochresistent Gram-negative Bakterien

Lee et al. 2018 Eur J Drug Metab Pharmacokinet 43:155-170

Metaanalyse sept. Schock: 13 Studien n=825: Keine sign. Reduktion der Mortalität, RR 0.69 [95%CI 0.47–1.02], in den Studien ab 2015 RR 0.66 [0.50-0.90]

R. Bellmann 2023

Kondo et al. 2020 J Intensive Care 8:77

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Antibiotika-Dosierung auf der ICU



Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Recommendation 26

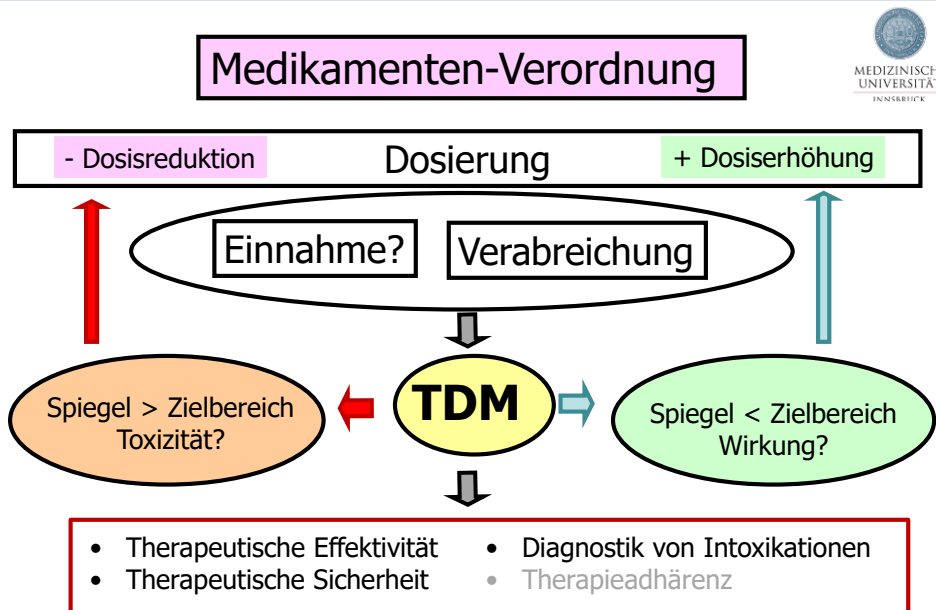
“For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** optimizing dosing strategies of antimicrobials based on accepted pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PK/PD) principles and specific drug properties

Applying a PK/PD approach to antibiotic dosing requires support from knowledgeable clinician team members, use of a patient population-specific guideline document, use of therapeutic drug monitoring (TDM), and/or use of dosing software”

Evans et al. 2021 Intensive Care Med 47:1181–1247

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“



R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

Indikationen für TDM

Individuelle Aspekte

- Alter
- Konstitution
- Krankheitsbild
- Komorbiditäten

Therapiebedingte Indikationen

- Variable Pharmakokinetik / Pharmakodynamik
- Therapeutische Breite
- Nebenwirkungsprofil
- Dauer bis zum *evaluierbaren* Wirkungseintritt – Titration?
- Begleittherapie
 - Medikamente – Interaktionen
 - Extrakorporalverfahren – Elimination

Schatz et al. 2022 Anaesthesiologie 71:495-501

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

ESICM-ESCMID-Empfehlungen: Antibiotika



Antibacterials	TDM recommendation, suggested TDM sampling and targets in critically ill patients	Target
	Recommendation and suggested sampling scheme/strategy	
Aminoglycosides	TDM recommendation by Panel: "YES" AUC-based monitoring Two samples ^a One taken 30 min after the end of infusion and the other one taken between 6 and 22 h post-infusion C_{max}/MIC monitoring One sample 30 min after the end of infusion C_{min} monitoring ^c One sample 30 min or just before the next dosing One sample at any time point during the infusion	AUC: 80–120 mg h/L $C_{max}/MIC \geq 8-10$ C_{min} Amikacin < 2.5 mg/L Gentamicin/tobramycin < 0.5 mg/L
Beta-lactams	TDM recommendation by Panel: "YES" C_{max} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur 24–48 h post-initiation of therapy C_{tr} monitoring for continuous infusion One sample at any time point during the infusion	100% f_{T-MIC} $C_{tr} > MIC$
Co-trimoxazole	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
Daptomycin	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE" AUC/MIC-based monitoring Two samples One taken between 1.5 and 3 h post-dosing and the other one taken within 1 h of the next infusion C_{max} monitoring One sample Within 1 h of the next infusion Sampling should occur 72 h post-initiation of therapy	AUC/MIC > 666 $C_{max} < 24$ mg/L
Fluoroquinolones	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE" AUC/MIC-based monitoring Two samples ^a One taken 2 h post-dosing and the other one taken 6 h post-dosing C_{max}/MIC monitoring One sample 30 min after the end of infusion	$fAUC_{0-24}/MIC \geq 80$ $C_{max}/MIC \geq 8-12$

Abdul-Aziz et al. 2020 ICM 46:1127-53

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

TDM: ESICM-ESCMID-Empfehlungen: Antibiotika



Antibacterials	TDM recommendation, suggested TDM sampling and targets in critically ill patients	Target
	Recommendation and suggested sampling scheme/strategy	
Glycopeptides		
Teicoplanin	TDM recommendation by Panel: "YES" C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing	$C_{min} \geq 15-30$ mg/L
Vancomycin	TDM recommendation by Panel: "YES" AUC/MIC-based monitoring Two samples ^b One taken 1 h after the end of infusion and the other one taken within 1–2 h of the next infusion C_{min} monitoring for intermittent infusion One sample 30 min or just before the next dosing C_{tr} monitoring for continuous infusion One sample at any time point during the infusion	$AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ $C_{min} > 10$ mg/L $C_{min} \geq 15-20$ mg/L (severe infections) $C_{tr} > 20-25$ mg/L
Linezolid	TDM recommendation by Panel: "YES" C_{min} monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur 48 h post-initiation of therapy	$C_{min} > 2-7$ mg/L
Polymyxins		
Colistin	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE" C_{min} monitoring One sample Just before the next infusion Sampling should occur 48–72 h post-initiation of therapy	$C_{min} > 2$ mg/L
Polymyxin B	TDM recommendation: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE" AUC-based monitoring At least one sample Sampling should occur 12–24 h post-initiation of therapy	$AUC_{0-24} > 50-100$ mg h/L

Abdul-Aziz et al. 2020 ICM 46:1127-53

R. Bellmann 2023

Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

TDM - Dosisanpassung



Berechnung: Talspiegel

$$C_{\min,ss} = \frac{D_m * F * f}{\tau * Cl_t} * \frac{k_e * \tau}{1 - e^{-k_e * \tau}} * e^{-k_e * t - T_{max}} \quad k_e = \ln 2 / t_{1/2}$$

D_m = maintenance dose (ng) in the application interval t (min), F = bioavailability, f = factor to transform a salt dose into the free base dose, Cl_t = total clearance (mL/min), k_e = elimination constant = $\ln 2 / t_{1/2}$, $t_{1/2}$ = elimination half-life, t = time after last bolus injection.

Haen 2022 Ther Drug Monit 44:475–493

Software

Frei

- TDMx (<http://www.tdmx.eu>)
- Basisversion von DoseMe (<https://doseme-rx.com/>)

Kommerziell erhältlich

Schatz et al. 2022 Anaesthesiologie 71:495-501

- InsightRX (<https://www.insight-rx.com/>)
- BestDose (<http://www.lapk.org/bestdose.php>).

R. Bellmann 2023

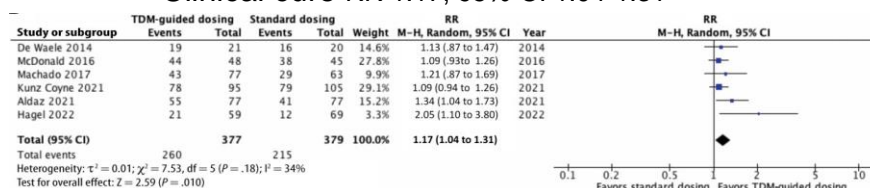
Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

TDM auf der Intensivstation - Outcome

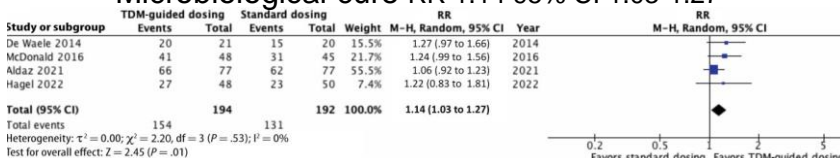


β -Lactam-Antibiotika 11 Studien 1463 Pat.

Clinical cure RR 1.17, 95%-CI 1.04-1.31



Microbiological cure RR 1.14 95% CI 1.03-1.27



Mangalore et al. 2022 Clin Infect Dis 22 June online

R. Bellmann 2023

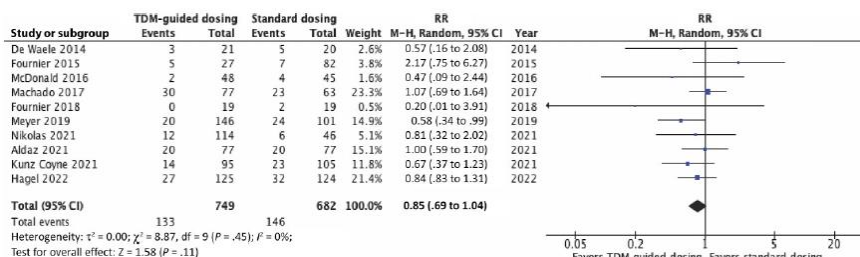
Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

TDM auf der Intensivstation - Outcome



β-Lactam-Antibiotika

Risk of Mortality RR 0.85, 95%-CI 0.69-1.04



Mangalore et al. 2022 Clin Infect Dis 22 June online.

β-Lactam-TDM nur bei hohem Unter-/Überexpositionsrisiko?

Dilworth et al. 2022 Crit Care Explor 4 (7)

R. Bellmann 2023

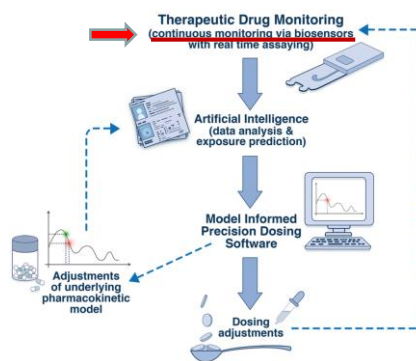
Antibiotika: Das „Wie?“ ist so wichtig wie das „Was?“

TDM auf der ICU: Grenzen, Perspektiven



- Analytische Möglichkeiten - lokale Verfügbarkeit
- Kosten
- Klinische Durchführung
 - Timing, Abnahme, Dokumentation
 - Blutvolumen Pädiatrie
 - Interpretation und Umsetzung der Resultate
 => verzögerte / inadäquate Dosisanpassung
- Plasma / Ort der Wirkung *Target-Site*

Model-informed precision dosing MIPD



Roberts et al. 2022 Intensive Care Med Aug 23. doi: 10.1007/s00134-022-06847-2. Online ahead of print.

R. Bellmann 2023

Zusammenfassung



- Pathophysiologische V.ä. und individuelle Faktoren beeinflussen PK und PD => TDM, wenn möglich
- In der Sepsis sind V_d und eventuell auch die CL hydrophiler Antibiotika erhöht => hohe Anfangsdosis!
- Die CL ist im Alter verzögert, das V_d hydrophiler Substanzen vermindert, ZNS-NW gehäuft.
- Bei Adipösen ist das V_d lipophiler und hydrophiler Substanzen vergrößert.
- Extrakorporalverfahren können CL u. V_d beeinflussen.
- PK/PD Ziel-Parameter müssen berücksichtigt werden.
- Neue, gegen multiresistente Erreger wirkende Antibiotika sind gezielt einzusetzen.

R. Bellmann 2023