

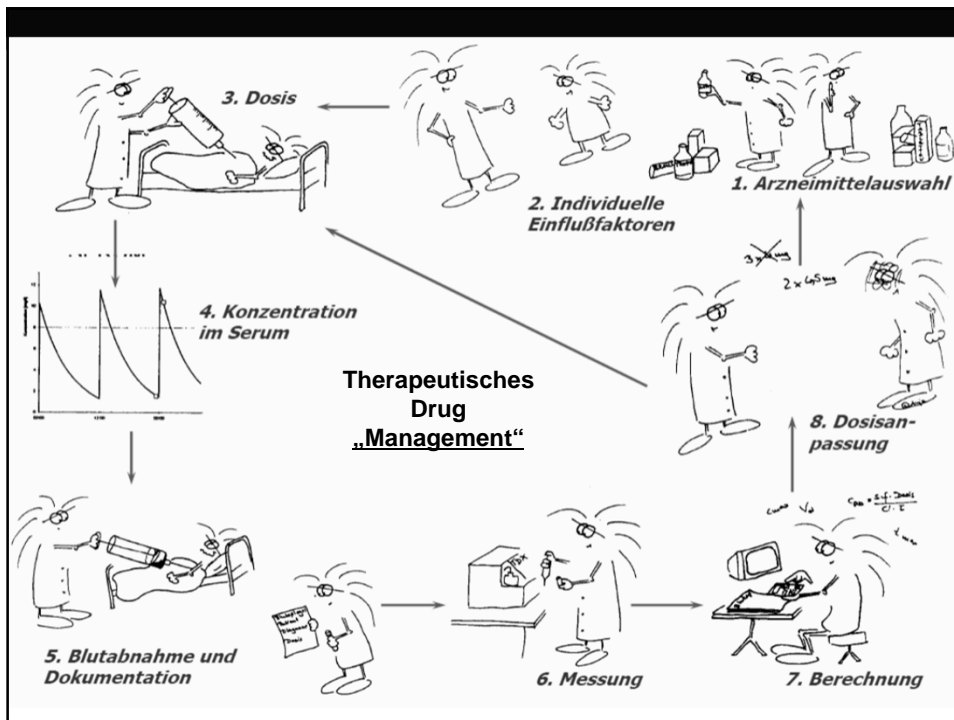


Antibiotikadosierung auf der Intensivstation – wie geht es richtig?

6. Dezember 2017, München

Dr. Otto Frey
Fachapotheker für Klinische Pharmazie
Fachapotheker für Arzneimittelinformation

Klinikum Heidenheim



... the absence of proof is not proof of absence...

BMJ. 2003 Dec 20; 327(7429): 1459-1461.

PMCID: PMC300808

doi: [10.1136/bmj.327.7429.1459](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7429.1459)

Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, professor¹ and Jill P Pell, consultant²

Es existierten viel zu wenig Untersuchungen, um eine fundierte wissenschaftliche Aussage darüber treffen zu können, ob ein Fallschirm in der Lage sei, Tod und Verletzung bei einem Sprung aus großer Höhe vorzubeugen

Aus wissenschaftlicher Sicht ist von der Verwendung eines (teuren) Fallschirms beim Sprung aus einem Flugzeug dringend abzuraten

Hier müssten erst entsprechende Doppelblindstudien durchgeführt werden, wobei weder der Proband noch der Studienleiter weiß, welcher Teilnehmer mit einem Fallschirm oder wer mit einem Rucksack (Placebo) auf dem Rücken aus dem Flugzeug springt

Erst nach einer wissenschaftlichen Ausarbeitung mehrerer Hundert Sprünge würde man in der Lage sein, hier eine fundierte Aussage treffen zu können

Aktuelle Publikationen

Blassmann *et al.* *Critical Care* (2016) 20:343
DOI 10.1186/s13054-016-1523-y

Critical Care

RESEARCH

Open Access



Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study

Conclusions: Administration of higher-than-standard doses of meropenem and therapeutic drug monitoring in both serum and CSF should be considered to individualise meropenem dosing in neurocritical care patients with ventriculitis

Aktuelle Publikationen



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

International Journal of Antimicrobial Agents 49 (2017) 589–594

Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy

Caleb J.P. Economou ^{a,b}, Gloria Wong ^a, Brett McWhinney ^c, Jacobus P.J. Ungerer ^c, Jeffrey Lipman ^{a,d}, Jason A. Roberts ^{a,d,e,f,*}

... Given that β -lactam antibiotics have no 'end of needle' effect where no immediate clinical effect of therapy is readily observable, TDM appears to be attractive as a tool to determine whether current dosing is achieving therapeutic concentrations and provide subsequent dosing guidance.

Using the Number Needed to Treat to Assess Appropriate Antimicrobial Therapy as a Determinant of Outcome in Severe Sepsis and Septic Shock*

Cristina Vazquez-Guillamet, MD¹; Michael Scolari²; Marya D. Zilberberg, MD³; Andrew F. Shorr, MD, MPH⁴; Scott T. Micek, PharmD⁵; Marin Kollef, MD²

Unabhängige Variable für Gesamt mortalität

Variables	OR	95% CI	p
Age ^a	1.3	1.1–1.5	0.009
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score ^a	1.7	1.4–2.1	<0.001
Duration of hospitalization prior to bacteremia ^a	1.3	1.1–1.6	0.002
Septic shock	2.3	1.9–2.8	<0.001
Mechanical ventilation	1.5	1.2–1.8	<0.001
Inappropriate antibiotics	3.4	2.8–4.1	<0.001
Prior hospitalization ^a	1.4	1.2–1.6	<0.001

2594 Patienten schwerer Sepsis, septischer Schock
787 Verstorbene (30%)

Critical Care Medicine, 11/2014

Unabhängige Variable für inadäquate AB-Therapie

Variables	OR	95% CI	p
Multidrug-resistant status	3.1	1.9–5.2	<0.001
Nonabdominal surgery	2.3	1.4–3.8	0.001
Prior antibiotics ^a	1.6	1.1–2.5	0.014
Resistance to cefepime	5.1	3.4–7.7	<0.001
Resistance to meropenem	5.7	2.8–12.0	<0.001

**Adäquate Antibiotikatherapie
NNT 4, um einen Tod zu verhindern!!**

Hilft viel immer viel? oder β -Lactame haben ja keine Nebenwirkungen

- Leukopenie und Neutropenie
- Blutungen manchmal mit abnormalen Werten der Koagulationstests
- Cholestase, Hepatitis, Leberversagen
- Hautreaktionen
- Gastrointestinale Störungen, Übelkeit, Diarrhoe
- Candida, Stenotrophomonas, Clostridien
- Sedierung, Delir, Krampfanfälle

.....



Wann haben Sie das letzte mal eine Nebenwirkungsmeldung gemacht?

Nebenwirkungen Cefepim

FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

A to Z Index | Follow FDA | FDA Voice

Search the FDA Archive

Home | Food | **Drugs** | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco

Drugs

Home | Drugs | Drug Safety and Availability

Drug Safety and Availability

Drug Alerts and Statements

FDA Drug Safety Communication: Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment
(en Español)

Cephalosporin-Induced Neurotoxicity: Clinical Manifestations, Potential Pathogenic Mechanisms, and the Role of Electroencephalographic Monitoring

DATA SYNTHESIS: Cephalosporin-induced neurotoxicity may manifest in a variety of clinical presentations, ranging from simple encephalopathy or mental status changes to myoclonus, asterixis, seizures, nonconvulsive status epilepticus, as well as coma. Patients who are elderly, those with renal insufficiency, and those with prior neurologic disease may be particularly prone to the neurotoxic effects.

Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study

T. Huwlyer^{1,6}, L. Lenggenhager^{1,6}, M. Abbas², K. Ing Lorenzini³, S. Hughes⁵, B. Huttner^{2,4}, A. Karmine⁵, I. Uçkay⁴, E. von Dach², P. Lescuyer⁵, S. Harbarth^{2,4}, A. Huttner^{2,4,*}

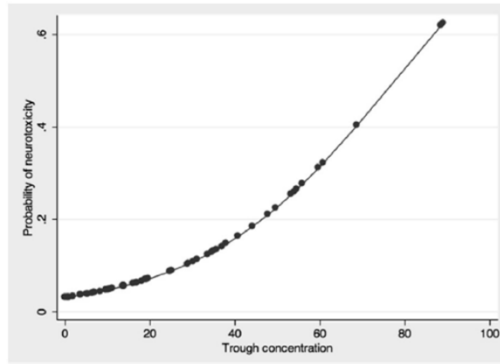


Fig. 1. Estimated probability of the occurrence of neurotoxicity according to cefepime plasma concentrations in patients with measured trough levels ($n = 55$).

Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 454–459

Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review

Lauren E. Payne¹, David J. Gagnon², Richard R. Riker³, David B. Seder⁴, Elizabeth K. Glisic², Jane G. Morris⁴ and Gilles L. Fraser⁵

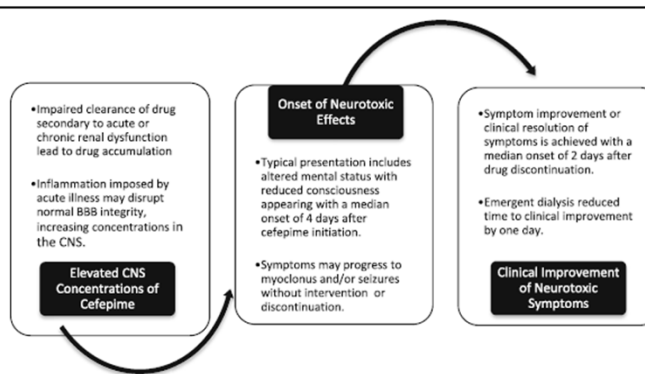


Fig. 2 Timeline of clinical course. BBB, blood–brain barrier; CNS, central nervous system

One size fits all?



1.) *Escherichia coli* (3MRGN)
 Multiresistentes gramnegatives Stäbchen ("3MRGN") mit Resistenz gegen drei von vier Index-Antibiotikagruppen g Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bei stationären Patienten: Bitte informieren Sie Ihre Hygienefachkraft!
 ESBL (Extended Spectrum Betalactamase) nachweisbar.

Antibiogramm	(S=sensibel, I=intermediär, R=resistent)	Handelsname
Ampicillin/Amoxy.....R	verschiedene
Ampicillin/Sulb.....R	z.B. Unacid
Piperacillin/Tazob.....R	z.B. Tazobac
Cefuroxim.....R	verschiedene
Ceftriaxon.....R	verschiedene
Ceftazidim.....R	Portum
Cefuroxim-Axetil.....R	verschiedene
Cefpodoxim.....R	verschiedene
Meropenem.....S	Meropenem
Gentamicin.....R	verschiedene
Cotrimoxazol.....R	verschiedene
Tigecyclin.....S	Tygaclil
Ciprofloxacin.....R	z.B. Ciprobay

In vitro sichere Hemmung des Keimwachstums bei einer Meropenem-Konzentration von 2 mg/l

Herr P.S. 34-jähriger Patient mit nekrotisierender Pankreatitis

185 cm, 98 kg
 Krea 0,7 mg/dl



Frau B.L. 85-jährige Patientin mit Nachweis von ESBL E.coli im Urin bei rez. HWI, Aufnahme wg. HWI und Exikose

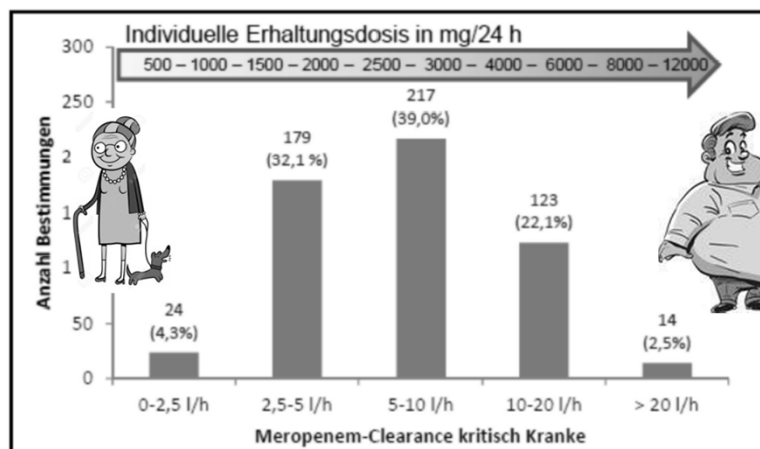
159 cm, 53 kg
 Krea 2,1 mg/dl



Wie würden Sie Meropenem dosieren??

One size fits all?

Abb. 2: Meropenem-Clearance bei 238 Intensivpatienten (557 Bestimmungen)



Individuell dosieren - wie soll das gehen?

Preisenberger

CADDy PCONSULTING PSERVICE

Haftungsausschluss

(f) CADDy ist ausschließlich von medizinisch oder pharmazeutisch ausgebildetem Personal zu benutzen. Lizenzinhaber haften hierfür persönlich. Der behandelnde Arzt hat stets die Therapiehoheit inne.

(f) CADDy ist ein für den klinischen Alltag vorgesehenes Berechnungsprogramm.

(f) Weder leistet noch ersetzt CADDy Therapieempfehlungen.

(f) CADDy funktioniert möglicherweise nicht mit veralteter Browsersoftware. Erfolgreich getestet wurden Firefox für 19.0, Chrome für 34, Internet Explorer für 11. Bitte lassen Sie uns wissen, wenn CADDy mit einer älteren Version oder anderen Browsersoftware bei Ihnen funktioniert hat.

Preisenberger UG (haftungsbeschränkt) (nachfolgend kurz „Preisenberger“) und alle Autoren haben mit größtmöglicher Sorgfalt sorgfältige, adäquate und aktuelle Informationen integriert.

Unsere Dienstleistungen stellen keine Garantien nicht für die dargestellten in jedem Einzelfall Fachliteratur zu Rate Verletzungen oder sonstige nachteilige Folgen sei denn bei nach deutschem Recht krimineller Absicht.

Sie haben sich von dieser Website abgemeldet. unten angezeigten Formular anmelden.

Benutzername:
Passwort:

CADDy

unter
<http://www.thecaddy.de/>

registrieren und anmelden



CADDy® steht für *Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis*.
Die Idee hinter CADDy® stammt von Otto Frey (Heidenheim). CADDy® integriert Wissen aus akademischer Forschung und Expertise der

Preisenberger

CADDy PCONSULTING PSERVICE

Weitere Benutzungshinweise (PDF) | E-Mail Support

Nierenersatzverfahren und Restriernfunktion

Kreatinin-Clearance [ml/min]
Dialysatflussrate [l/h]

Restriernfunktion und
DialyseEinstellung

Auswahl
Nierenersatzverfahren

kontinuierliche Dialyse

CVVHF postdilution

intermittierende Dialyse

SLED

Wirkstoff

Empfehlung für Einstellung anfordern

© 2014 Preisenberger UG

Impressum | Abmelden

Preisenberger CADDY PCONSULTING PSERVICE

Weitere Benutzungshinweise (PDF) | E-Mail Support

Nierenersatzverfahren und Restriktionsfunktion CC:15 DF:2 BF:0 HR:0 # kontinuierliche Dialyse

Wirkstoff Wirkstoff eingeben

Wirkstoff

Dosis [mg/24h]

Anpassung Basisdosis

Auswahl Arzneistoff

Empfehlung für Einstellung anfordern

In severe infection (4000-)6000 mg/24 h should be used as base dosage. Bei schwerer Infektion Dosierung von (4000-)6000 mg/24 h als Basis verwenden.
 Meropenem removal in critically ill patients undergoing sustained low-efficiency dialysis (SLED)/Nephrology Dialysis Transplantation; Aug2010, Vol. 25 Issue 8, p2632

© 2014 Preisenberger UG Impressum | Abmelden

Verfahren: kontinuierliche Dialyse
Wirkstoff: Meropenem i.v. **Dosis [mg/24h]:** 3000
Kreatinin-Clearance [ml/min]: 15 **Dialysatflussrate [l/h]:** 2

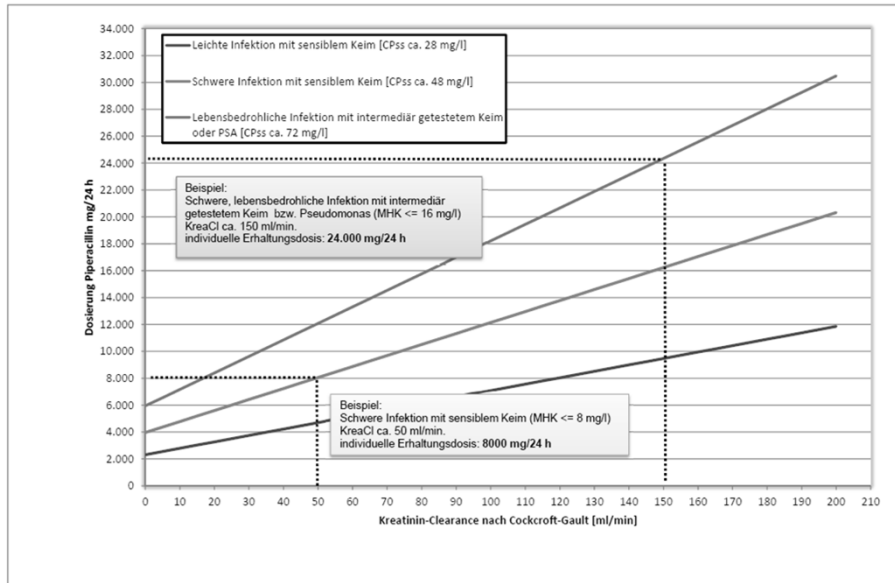
Dosierungsempfehlung

Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **1500**
 Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **1100**

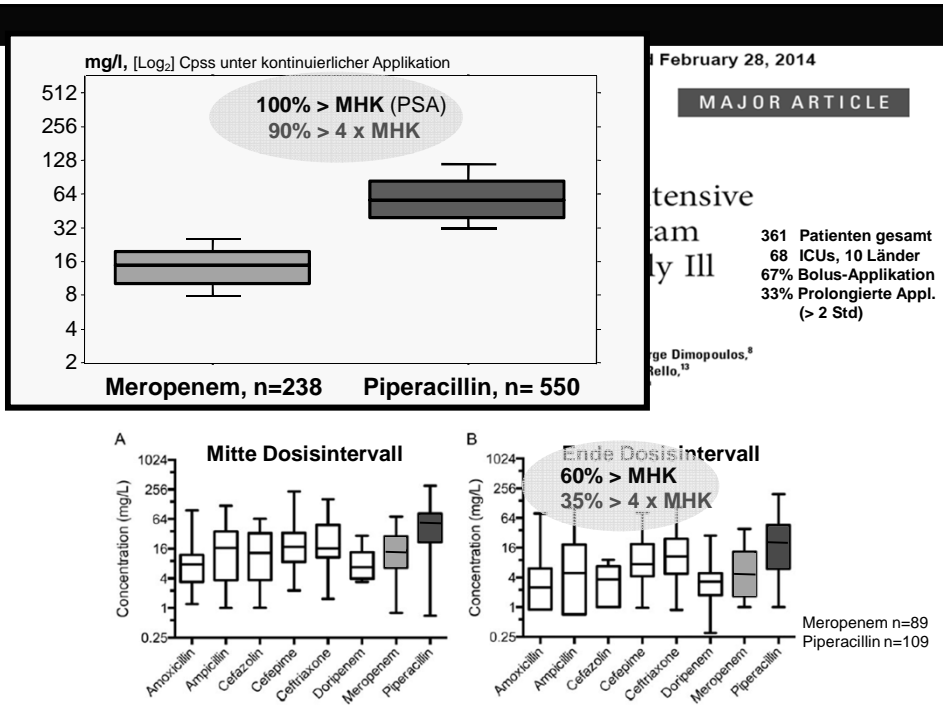
Verfahren: kontinuierliche Dialyse
Wirkstoff: Meropenem i.v. **Dosis [mg/24h]:** 6000
Kreatinin-Clearance [ml/min]: 15 **Dialysatflussrate [l/h]:** 3

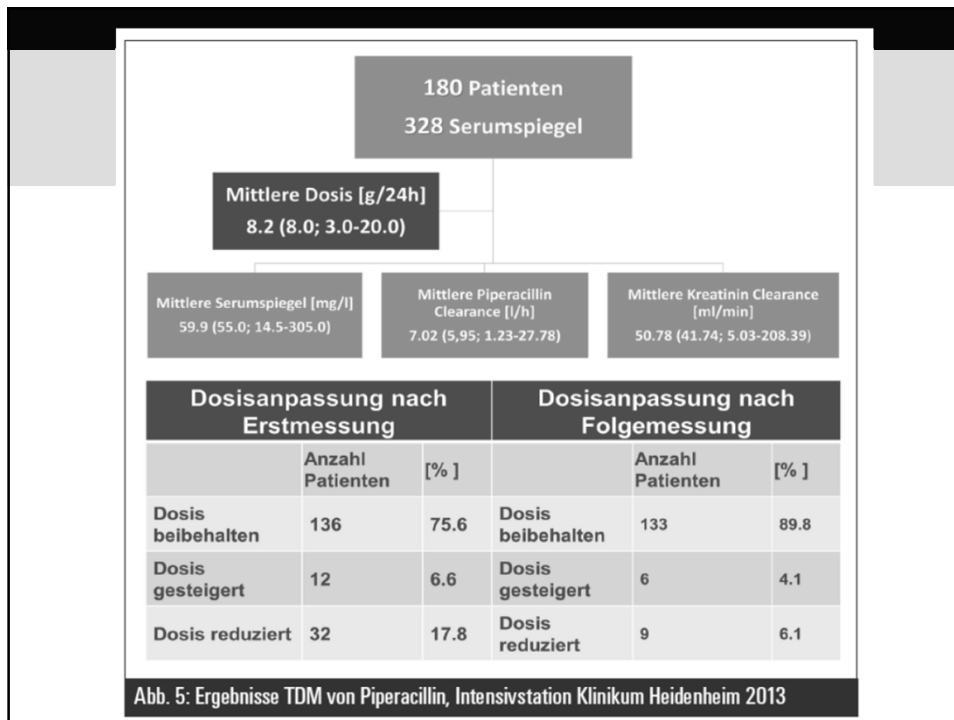
Dosierungsempfehlung

Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **3400**
 Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **2200**



Dosierung Piperacillin





Das ist doch alles viel zu teuer?

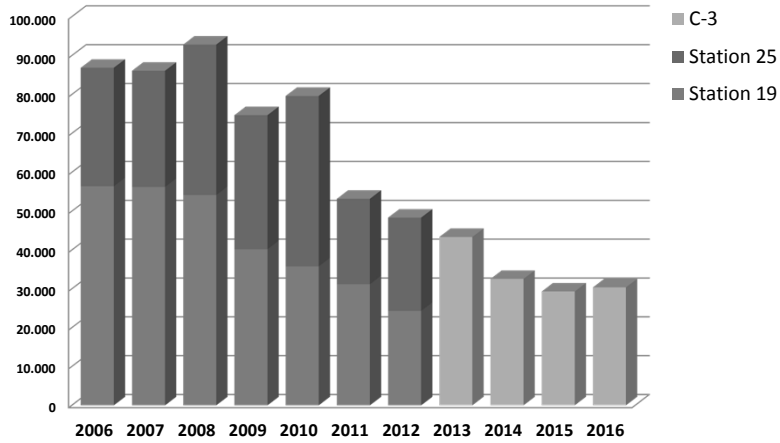
Schlussfolgerung:

Die Auswertung der Mediantagesdosen zeigt bei Meropenem eine Reduktion der Antibiotikamengen um 33 % im Vergleich zur fixen Dosis. Bei Piperacillin/Tazobactam werden die Mediantagesdosen sowohl im Vergleich zur fixen Dosis als auch zur Dosierung nach Fachinformation um 33 %, bei der Indikation Pneumonie um 50 % gesenkt. Die Auswertung der PK/PD-Ziele zeigt, dass therapeutische Level unter TDM-Kontrolle besser erreicht werden. Trotz Umlage der Investitionskosten für TDM sind die Tages-/Behandlungskosten für beide Arzneistoffe bei kontinuierlicher Infusion selbst bei generischen Antibiotika günstiger als die herkömmliche Standardtherapie mit fixer Dosis. Bei der Therapie mit Piperacillin/Tazobactam fallen auch weniger Kosten als bei Dosierung gemäß Fachinformation an. Ein erhebliches Einsparpotenzial käme noch hinzu, wenn sich der in Studien gezeigte klinische Nutzen auf das eigene Haus übertragen ließe.

Vorgeregt von: **Alwin Vögtmann**
 Matrikelnummer: 7003937
 Studiengang „Krankenhauspharmazie (M.Sc.)“

Kostenentwicklung Intensivstation

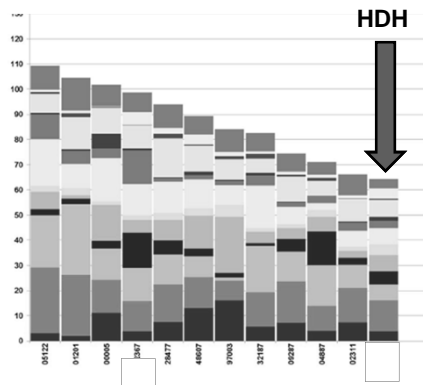
Antibiotika-Verbrauch in Euro



Surveillance Antibiotika-Verbrauch 2014/2015 Intensivstation

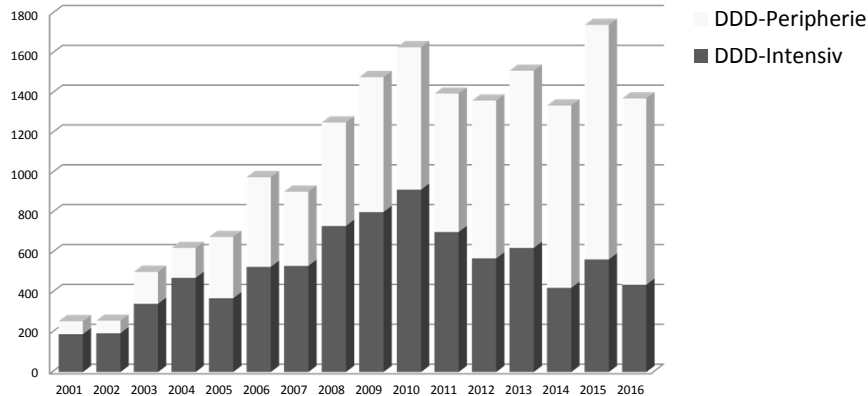
Andere operative / interdisziplinäre Intensivmedizin,
400 – 800 Betten / > 800 Betten

Benchmark
ADKA-if-DGI Projekt
Vergleichsreport
2014/2015



Carbapeneme Intensiv-/Peripherstationen

Meropenem Verbrauch in DDD
Periphere versus Intensiv-Station



dgi

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT
FÜR INFEKTOLOGIE e.V.

5.12.2013

S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ veröffentlicht

3.1.4. Dosisoptimierung

Adäquate Anpassung und Optimierung der Dosierung und des Dosierungsintervalls sind bei der Therapie mit Antinfektiva wesentliche Voraussetzungen für eine wirksame, sichere und verträgliche Anwendung und damit ein wichtiger Bestandteil von ABS-Programmen. Optimale Dosierung von Antinfektiva soll neben den individuellen Charakteristika des Patienten, die Art und Schwere der Erkrankung, die verursachenden Erreger, die Begleitmedikation sowie die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der verordneten Substanzen berücksichtigen. Dosierungsoptimierungsstrategien in ABS-Programmen sollen Dosisanpassungen an Organfunktionen zur Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und das Vermeiden von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen einschließen (A).

Daneben wird die Optimierung der Dosierungsintervalle und Infusionsdauer insbesondere bei kritisch kranken Patienten empfohlen, am besten unter Nutzung eines therapeutischen Drug-Monitorings (TDM); entsprechende lokal konsentrierte Leitlinien sollten verfügbar und aktuell sein (B).

Bedeutung für die Praxis:

- Verlängerte Infusion von Betalaktamen (unter Berücksichtigung der physikalisch-chemischen Stabilität) sind vor allem bei kritisch Kranken sinnvoll und empfohlen..
- TDM kann Unter-/Überdosierung vermeiden und Organtoxizität minimieren.
- Programme zur Dosisoptimierung sind kosteneffektiv.

DIVI Qualitätsindikatoren Infektionsmanagement

Multiprofessionelle Visite u.a. Hygiene, Mikrobiologe,
klinischer Pharmazeut

Nutzung eines Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) vor
allem für Vancomycin und Aminoglykoside

Nutzung von Antibiotic Stewardship



Qualitätsindikatoren Intensivmedizin

Hauptindikator VI

Ausprägung

Maßnahmen zum Infektionsmanagement

Adäquate Antibiotikatherapie Aktuelle Leitlinien 2017

SSC: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

... dosing... based on accepted
*pharmacokinetic/
pharmacodynamic principles...*

...optimal response in severe
infections, including sepsis, may
be achieved with a $T > MIC$ of
100%...

... extended/continuous infusion
of β -lactams may be more
effective than intermittent rapid
infusion...

Rhodes A et al., Crit Care Med, 2017

PEG Leitlinie update

...Um die Erkenntnisse zu den
Besonderheiten der
Pharmakokinetik und – dynamik
klinisch umsetzen zu können, sollte
ein *TDM* für die wichtigsten β -
Lactame etabliert werden

... Aufgrund PK/PD- Überlegungen
ist eine *prolongierte oder
kontinuierliche Infusion* von β -
Lactam-Antibiotika der
intermittierenden Gabe hinsichtlich
des Therapieziels, möglichst
dauerhaft die MHK der Erreger zu
überschreiten, überlegen.

in press, 2017

