

TDM von Betalaktamen

GRUNDPRINZIPIEN UND UMSETZUNG AM AKH WIEN

Mag. pharm. Maxine Krauss

Anstaltsapotheke Universitätsklinikum AKH Wien



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN



Wiener Gesundheitsverbund
Universitätsklinikum AKH Wien

Inhaltsverzeichnis

1. **TDM**
2. Welche Patienten profitieren von TDM
3. TDM bei Beta-Laktamen
4. Durchführung im AKH

TDM – Therapeutisches Drug Monitoring

= individuelle Dosierung von Arzneistoffen unter Kontrolle der Wirkstoffkonzentration im Blut bzw. Blutplasma, gelegentlich auch im Liquor oder Sputum.

Bislang hauptsächlich für Arzneistoffe mit:

- geringer therapeutischer Breite (z.B. Aminoglykoside, Vancomycin)
- Komplexer Pharmakokinetik (z.B. Voriconazol)

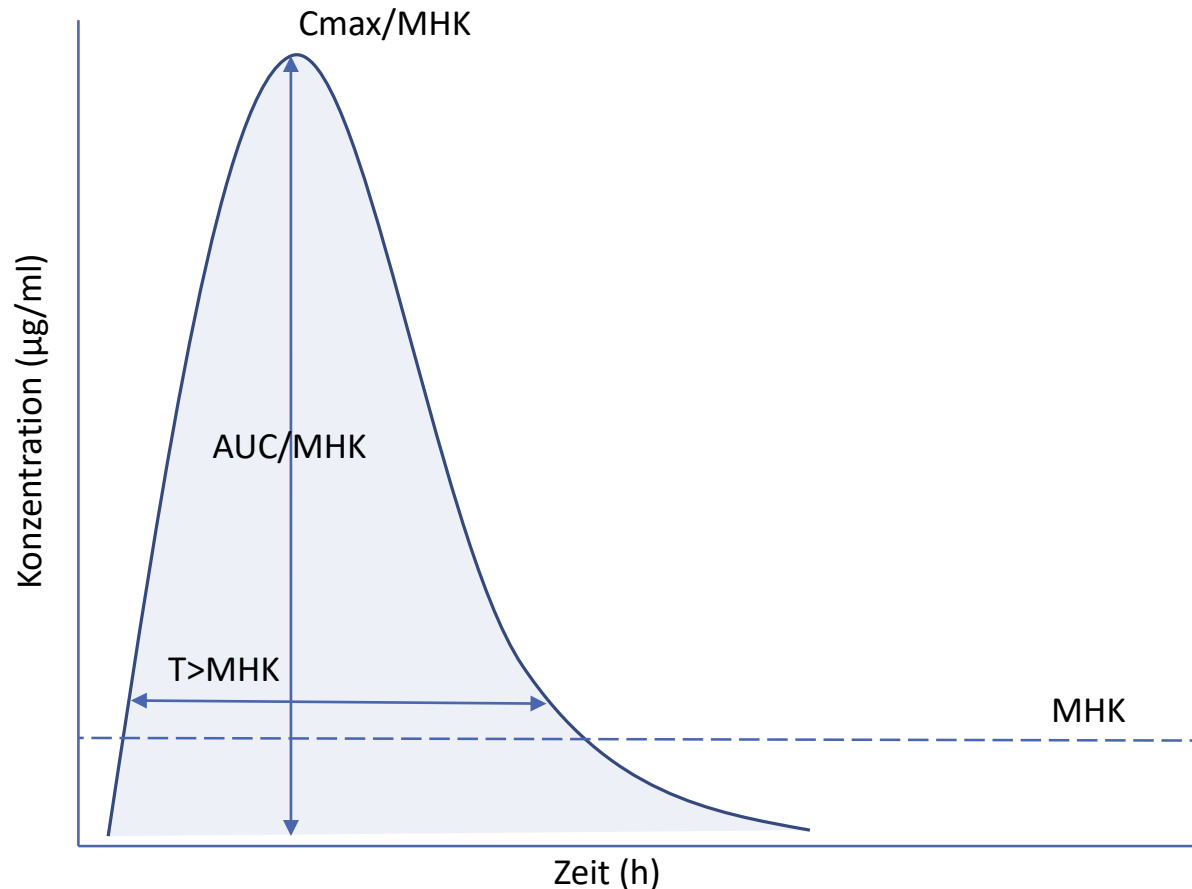
TDM – Therapeutisches Drug Monitoring

Voraussetzung bzw. Indikation für die Durchführung eines TDM:

- Für therapeutische und toxische Wirkungen existieren Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen.
- Die Substanz hat einen engen therapeutischen Bereich und schon relativ geringfügige Überschreitungen dieses Konzentrationsbereichs können zu toxischen Wirkungen führen.
- Die Pharmakokinetik des Wirkstoffs unterliegt erheblichen intra- und interindividuellen Schwankungen, vor allem bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock.
- Pharmakokinetische Zielgrößen ($C_{\max}$, $C_{\min}$, AUC) sind bekannt.
- Ausreichend sensitive und mit vertretbarem Aufwand realisierbare analytische Methoden zur Konzentrationsbestimmung sind verfügbar.

PK/PD-Index

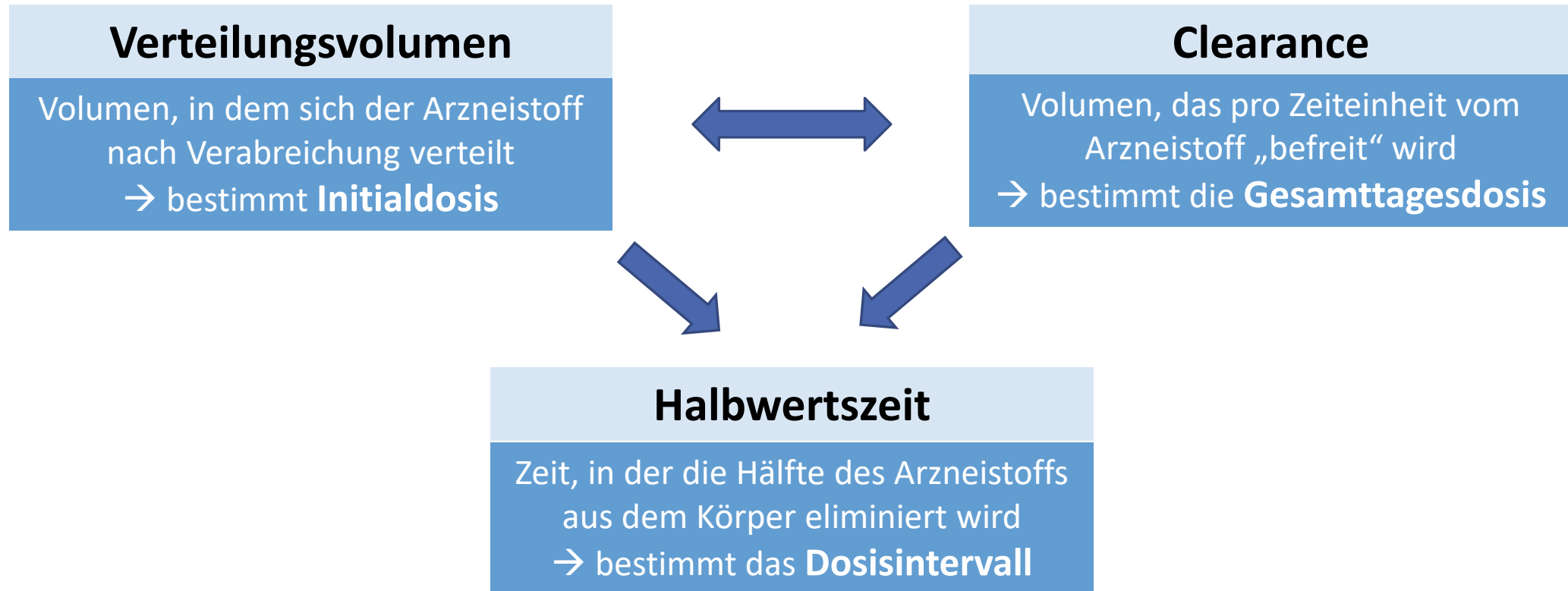
= Kombination aus einem pharmakokinetischen (z. B. $C_{\max}$ oder AUC) und einem pharmakodynamischen Parameter (z. B. MHK)



Wirksamkeit der Antibiotika korreliert mit:

- Maximaler Konzentration → $C_{\max}/\text{MHK}$
z.B. Aminoglykoside
- Zeit und Konzentration über MHK → AUC/MHK
z.B. Glykopeptide, Chinolone
- Zeit über MHK → $T>\text{MHK}$
z.B. Beta-Laktame

Wichtige pharmakokinetische (PK) Parameter



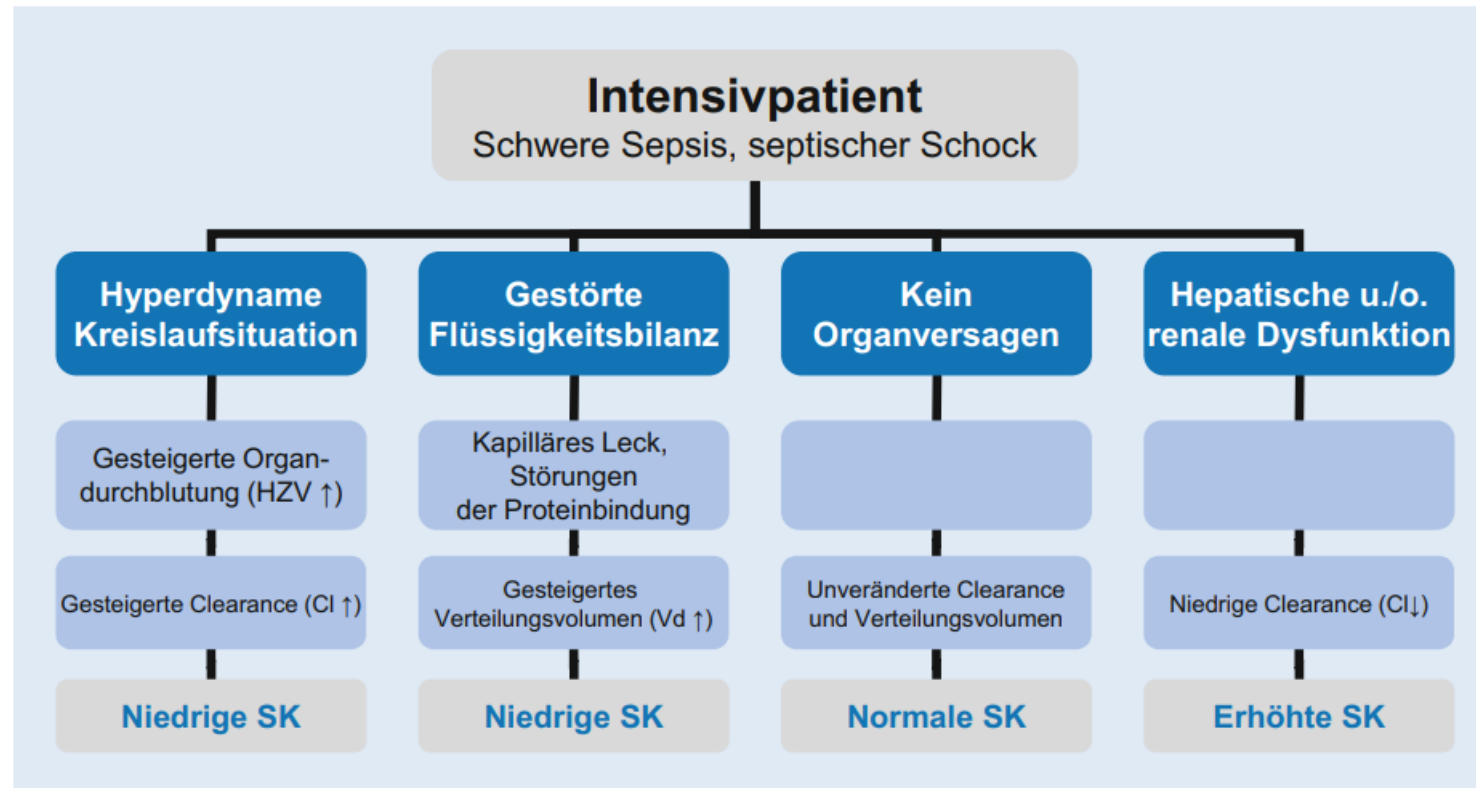
Wann erfolgt die Spiegelkontrolle?

- Bestimmung erfolgt im steady state (nach 5 HWZ)
- Talspiegels $C_{\min}$: unmittelbar vor der nächsten Dosis-Verabreichung
- Spitzenspiegels: 1 – 2h nach Dosis-Verabreichung
- Bei kontinuierlicher Gabe zu jedem Zeitpunkt möglich (nach Erreichen des steady states)

Inhaltsverzeichnis

1. TDM – Begriffserklärung
2. **Welche Patienten profitieren von TDM**
3. TDM bei Betalaktamen
4. Durchführung im AKH

Welche Patienten profitieren von TDM?



HZV = Herzzeitvolumen, CI = Clearance, SK = Serumkonzentration, Vd = Verteilungsvolumen

Welche Patienten profitieren von TDM?

Intensivpatient*innen:

- lebensbedrohlicher Zustand
- intensivmedizinisch betreut und monitiert
- mögliches Organversagen
- Homöostasestörungen
- Chronische Begleiterkrankungen
- → Hohe intra- und interindividuelle PK/PD
- Verbrauch von Antiinfektiva besonders hoch auf Intensivstation

Niedrige Serumkonzentration:

- → Therapieversagen
- → Resistenzentwicklung

Erhöhte Serumkonzentration:

- → Potentiell toxisch

Inhaltsverzeichnis

1. TDM – Begriffserklärung
2. Welche Patienten profitieren von TDM
- 3. TDM bei Betalaktamen**
4. Durchführung im AKH

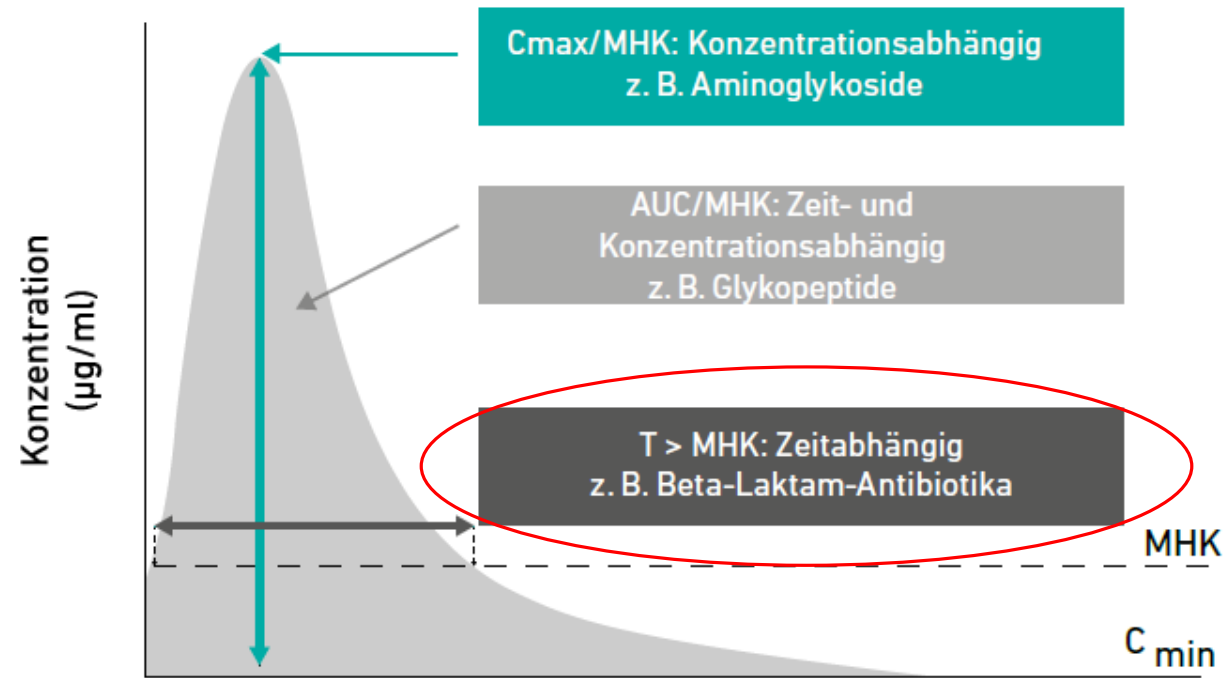
TDM Betalaktamen

Eigenschaften von Beta-Laktamen:

- Hydrophil → schlecht membrangängig, haupts. Extrazellarraum
- Geringes Verteilungsvolumen V_d
- Hauptsächlich renal eliminiert
- Moderate bis niedrige Proteinbindung (freie Konzentration!)

Sind stark betroffen von Veränderungen im V_d und in der CL → inadäquate Konzentrationen

Betalaktame – Faktoren für die Wirksamkeit



MHK: minimale Hemmkonzentration des Erregers; **C_{max}:** Spitzenkonzentration; **AUC:** Fläche unter dem Konzentrations-Zeit-Profil; **T > MHK:** Zeitanteil des Dosisintervalls, in dem die Konzentrationen über der MHK liegen.

Für Beta-Laktame ist die Zeit über der MHK relevant!

Tabelle 3.3: PK/PD Parameter von Antibiotika-Gruppen

Substanzklasse	C _{max} /MHK	AUC/MHK	t>MHK
Beta-Lactame	–	–	X
Makrolide	–	–	X
Azithromycin	–	X	–
Tetracycline	–	X	–
Glycylcycline	–	X	–
Glykopeptide	–	X	X
Fluorchinolone	X	X	–
Aminoglykoside	X	–	–
Oxazolidinone	–	X	X
Fosfomycin	–	–	X
Lincosamide	–	–	X
Zyklische Lipopeptide	X	X	–

–: Weniger gute Korrelation zwischen den Parametern und der klinischen Wirkung
X: Gute Korrelation zwischen den Parametern und der klinischen Wirkung

Empirische Dosis und Zielspiegel?

Für Betalaktame ist die Zeit > MHK relevant!

EUCAST: 40% der Zeit > MHK

Expertenmeinung:

- 50% der Zeit > 4x MHK
- Bei Sepsis: bis zu 100% der Zeit > 4x MHK

Cave: nur der freie, ungebundene Teil ist wirksam! Gemessen wird aber fast ausschließlich Gesamtfraktion!

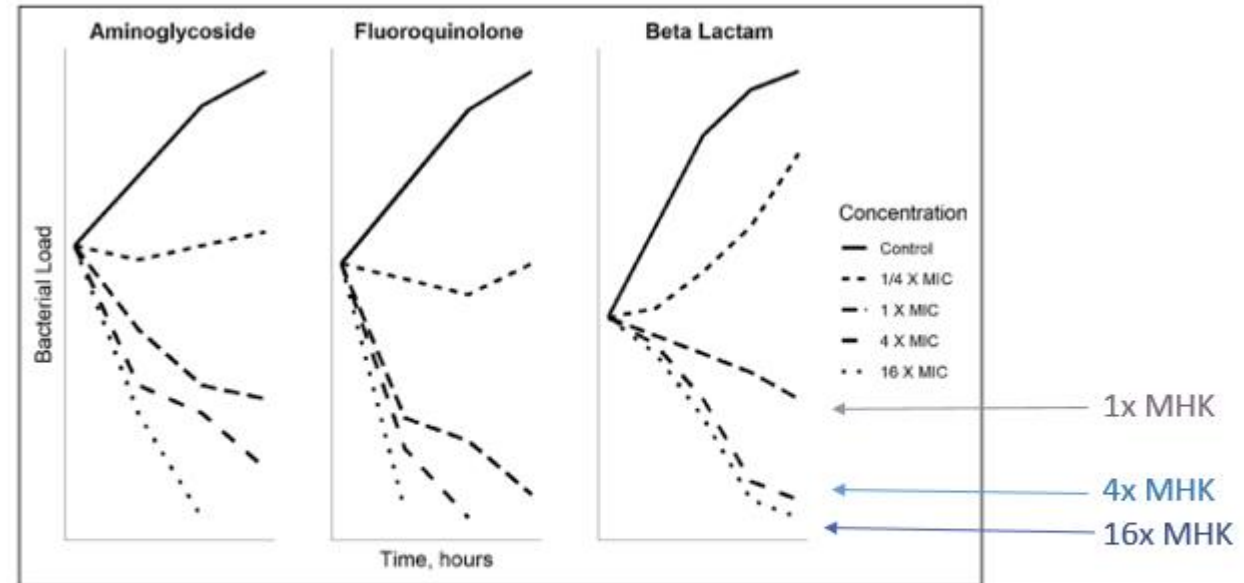


Figure 2. Example time-kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* with three antibiotics of different classes at varying concentrations. For beta-lactams, exposure of the bacteria to a concentration 1× the minimum inhibitory concentration (MIC) of the organism is bactericidal. Drug concentrations greater than 4× the MIC of the organism elicit no additional increase in bacterial killing. For aminoglycosides and fluoroquinolones increases in drug exposure increases bacterial kill (23).

Konzentrationen > 4x MHK haben keinen zusätzlichen bakteriziden Effekt! Aber mehr Nebenwirkungen!

Höher ist nicht immer besser...

- Schäden durch aggressives Überdosieren von Beta-Laktamen um PK Unterschiede auszugleichen

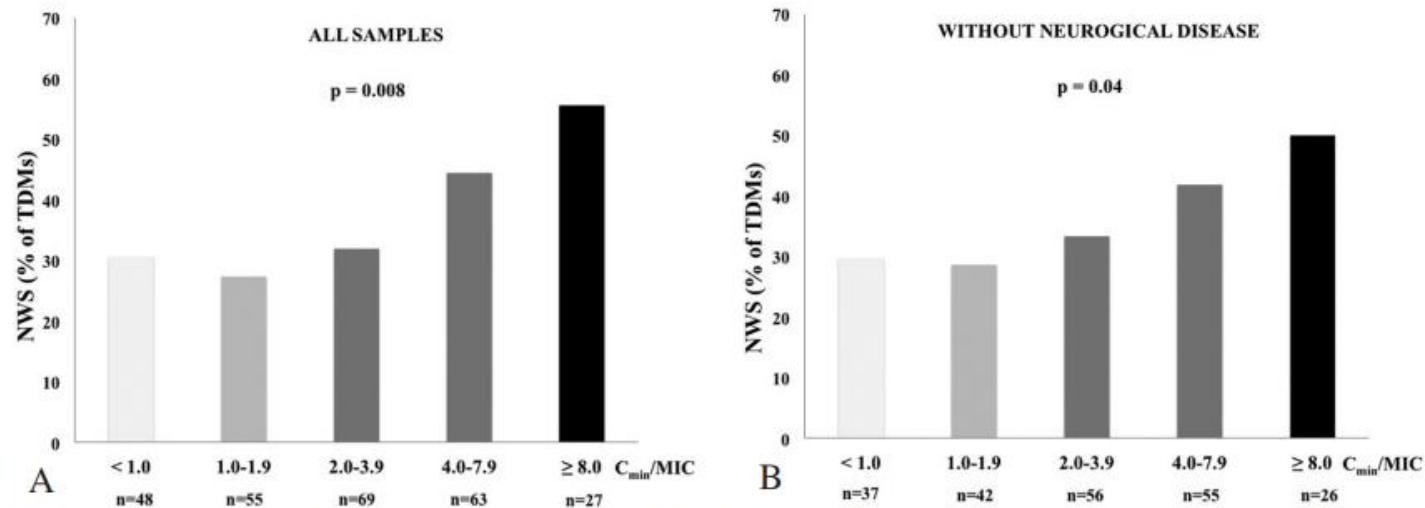


Figure 3.—Proportion of therapeutic drug monitorings (TDMs) associated with worsening neurological status (NWS) for the different C_{min}/MIC categories in all patients (A) and when patients with neurological disease were excluded (B).

$C_{min}/MHK > 8$ bei *P. aeruginosa* mit hohem Risiko für neurologische NW ohne klinischem Benefit assoziiert →

Nach EUCAST:

- >64 mg/L für CEF
- >128 mg/L für TZP
- >16 mg/L für MEM

Hohe Talspiegel sind ein unabhängiger Risikofaktor für die Verschlechterung des neurologischen Status bei septischen ICU-Patienten

Empirische Dosisfindung – Breakpoints nach EUCAST

Pseudomonas spp.

Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 12.0, valid from 2022-01-01

An MIC breakpoint of $S \leq 0.001$ mg/L is an arbitrary, "off scale" breakpoint (corresponding to a zone diameter breakpoint of " $S \geq 50$ mm") which categorises wild-type organisms (organisms without phenotypically detectable resistance mechanisms to the agent) as "Susceptible, increased exposure" (I). For these organism-agent combinations, never report "Susceptible, standard dosing regimen" (S).

MIC determination (broth microdilution according to ISO standard 20776-1 except for fosfomycin where agar dilution is used)
Medium: Mueller-Hinton broth (for cefiderocol, see <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>)
Inoculum: 5×10^5 CFU/mL
Incubation: Sealed panels, air, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 h
Reading: Unless otherwise stated, read MICs at the lowest concentration of the agent that completely inhibits visible growth. See "EUCAST Reading Guide for broth microdilution" for further information.
Quality control: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. For agents not covered by this strain and for control of the inhibitor component of beta-lactam inhibitor combinations, see EUCAST QC Tables.

Disk diffusion (EUCAST standardised disk diffusion method)
Medium: Mueller-Hinton agar
Inoculum: McFarland 0.5
Incubation: Air, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 h
Reading: Unless otherwise stated, read zone edges as the point showing no growth viewed from the back of the plate against a dark background illuminated with reflected light. See "EUCAST Reading Guide for disk diffusion" for further information.
Quality control: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. For agents not covered by this strain and for control of the inhibitor component of beta-lactam inhibitor-combination disks, see EUCAST QC Tables.

Pseudomonas aeruginosa is the most frequent species of this genus. Other less frequent *Pseudomonas* species recovered in clinical samples are: *P. fluorescens* group, *P. putida* group and *P. stutzeri* group.

Penicillins	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Benzylpenicillin	-	-			-	-		Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method. 1. For susceptibility testing purposes, the concentration of tazobactam is fixed at 4 mg/L. 2. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/L.
Ampicillin	-	-			-	-		
Ampicillin-sulbactam	-	-			-	-		
Amoxicillin	-	-			-	-		
Amoxicillin-clavulanic acid	-	-			-	-		
Piperacillin	0.001	16		30	50	18	18-19	
Piperacillin-tazobactam	0.001 ¹	16 ¹		30-6	50	18	18-19	
Ticarcillin	0.001	16		75	50	18		
Ticarcillin-clavulanic acid	0.001 ²	16 ²		75-10	50	18		
Temocillin	-	-			-	-		
Phenoxymethylpenicillin	-	-			-	-		
Oxacillin	-	-			-	-		
Cloxacillin	-	-			-	-		
Dicloxacillin	-	-			-	-		
Flucloxacillin	-	-			-	-		
Mecillinam oral (pivmecillinam) (uncomplicated UTI only)	-	-			-	-		

Empirische Dosis und Zielspiegel?

Table 2 Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCss) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

	Free fraction (%)	Recommended target concentrations [#]		MIC threshold [‡] [130]	Ref.
		Documented infection	Non-documented infection		
Amoxicillin	≈ 80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L ⁵ Css 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L ⁵ Css 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[132]
Cefepime	80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin < 20 mg/L Css < 35 mg/L	Cmin 5–20 mg/L Css 5–35 mg/L	1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ⁵⁵	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 60 mg/L	Cmin 25–60 mg/L Css 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Css < 80 mg/L	Cmin 35–80 mg/L ⁵ Css 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 100 mg/L	Cmin 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>)	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 50 mg/L	Cmin 20–50 mg/L ⁵ Css 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin < 10 mg/L	Cmin 5–10 mg/L	0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ⁵⁵⁵	[117, 134]
Imipenem	≈ 80%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 5 mg/L	Cmin 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[135]
Meropenem	≈ 100%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Css < 16 mg/L	Cmin 8–16 mg/L ⁵ Css 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Css < 160 mg/L	Css 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[75]

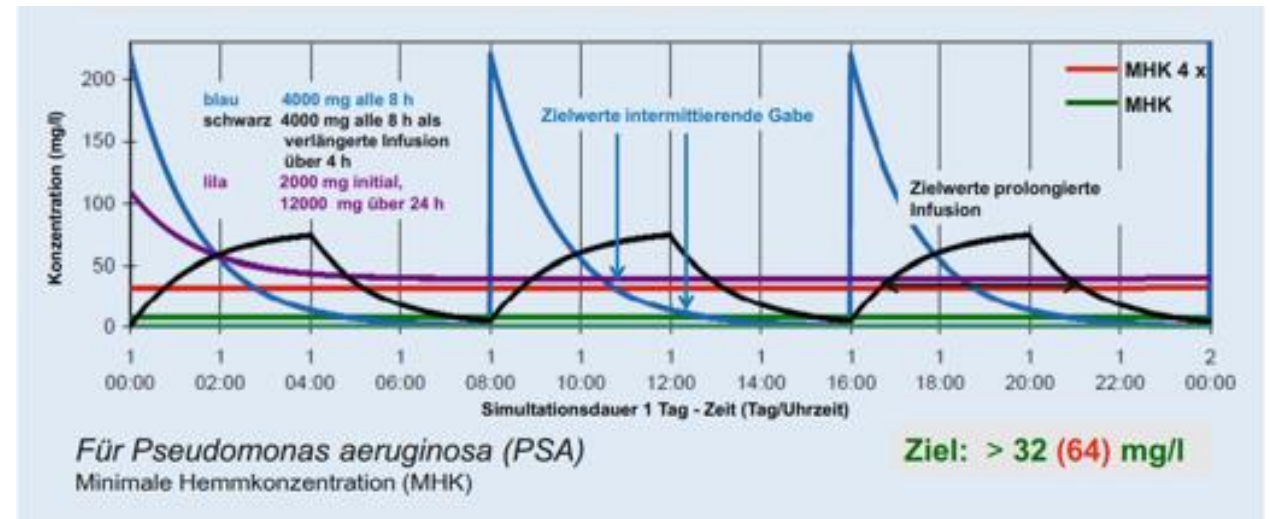
- Empfohlene Zielspiegel während empirischer Phase bzw. bei unbekanntem Keim
- Die oberen Grenzwerte sollten für Infektionen von Kompartimenten herangezogen werden, wo die BLM-Diffusion reduziert ist (Endokarditis, Fremdkörper,...)
- Freier vs. Gebundener Wirkstoff wurde mit einberechnet

Betalaktame – Arten der Applikation

Verschiedene Möglichkeiten der Applikation:

- Bolusapplikation (30 Minuten)
→ Immer! Hoher Anfangsspiegel!
- Prolongiert (3-4 Stunden)
- Kontinuierlich

Eine Initiale Loading Dose (LD) gefolgt von einer prolongierten oder kontinuierlichen Gabe erhöht das Erreichen des PK/PD Targets. (1)



Es scheint eine kontinuierliche Applikation ist ideal...

Fallstricke einer kontinuierlichen Applikation

Gefahr der kontinuierlichen **Unterdosierung**

- TDM unverzichtbar!

Aufwendiges Handling birgt Gefahrenpotential

- Inkompatibilitäten
- Mehrere Lumina bedeuten höhere Infektionsgefahr

Wieviel kommt in schwer erreichbaren Kompartimenten an?

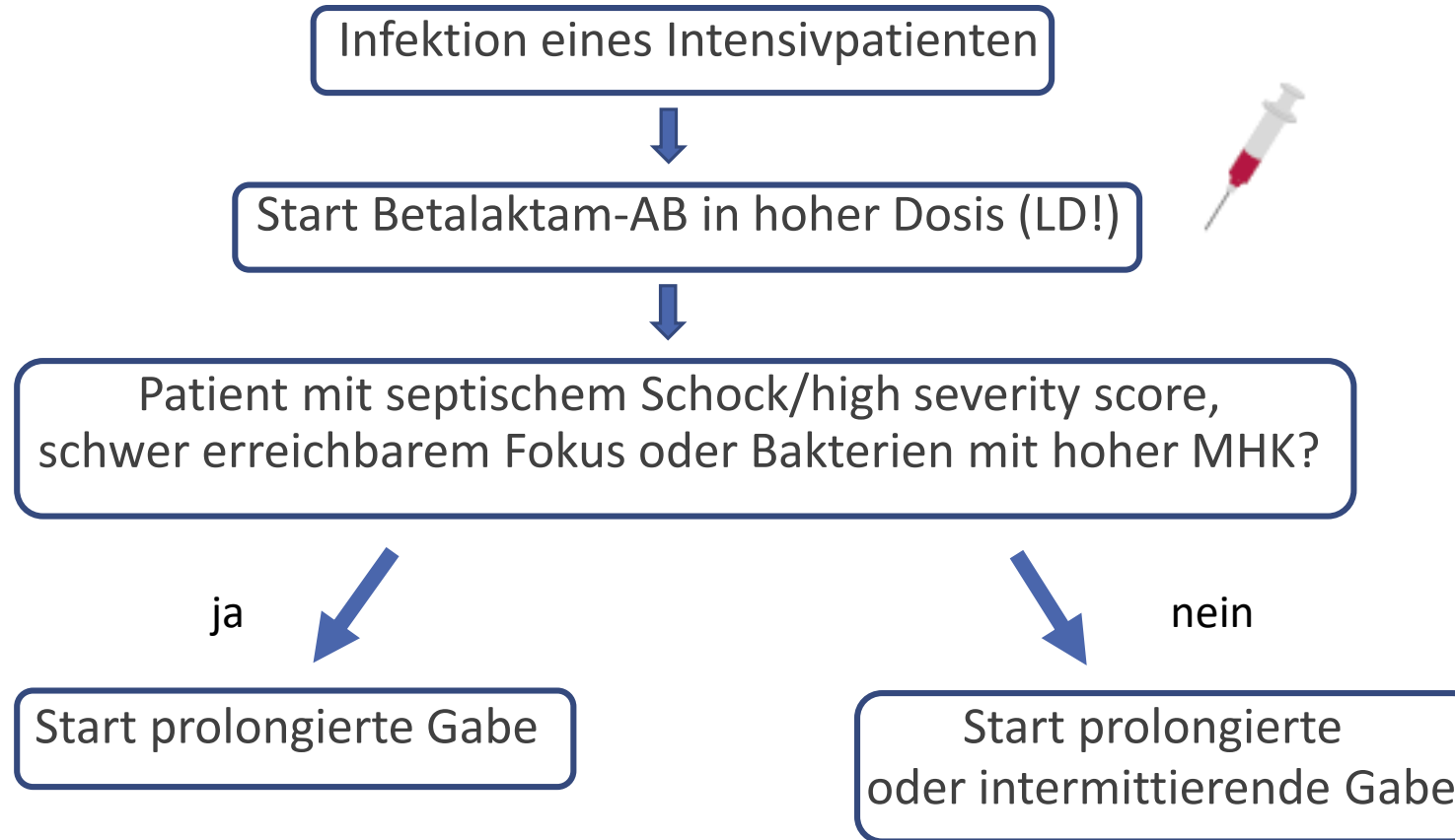
- **Keine Spitzenspiegel**, Gefahr der Unterdosierung am Zielort erhöht



Inhaltsverzeichnis

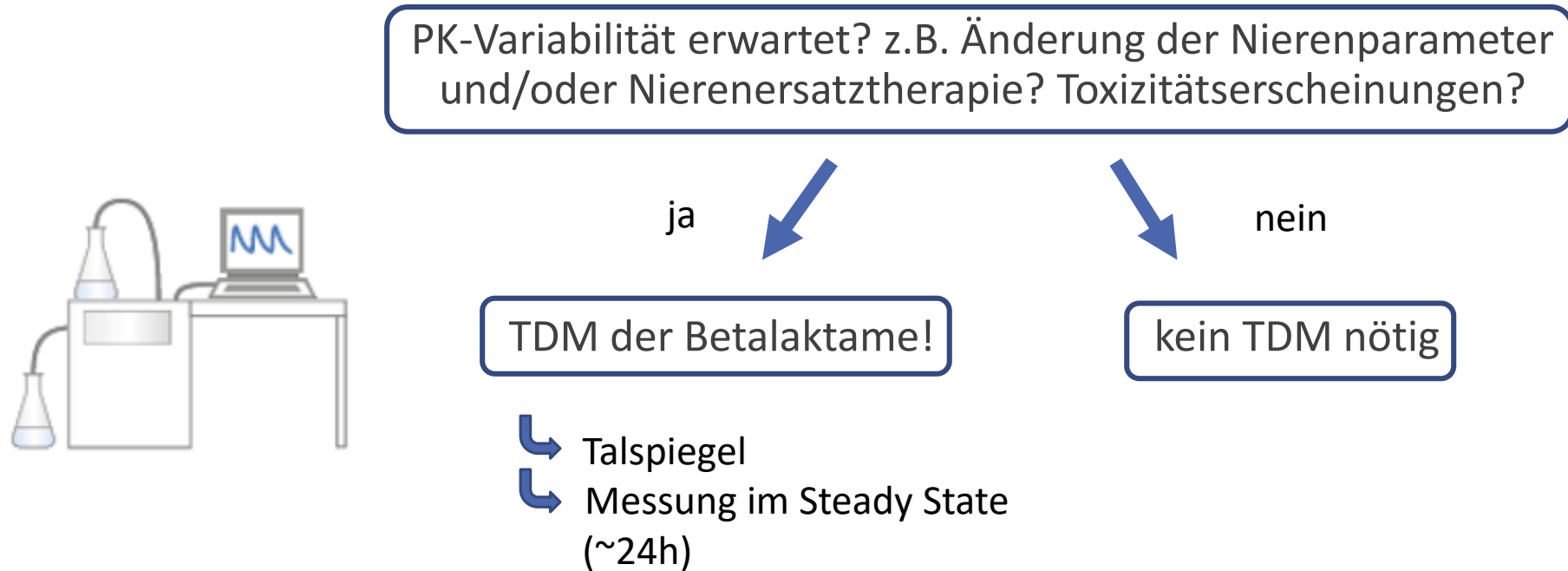
1. TDM – Begriffserklärung
2. Welche Patienten profitieren von TDM
3. TDM bei Betalaktamen
4. **Durchführung im AKH**

Ablauf des TDM von BLM im AKH



Beginn der Betalaktam-Therapie

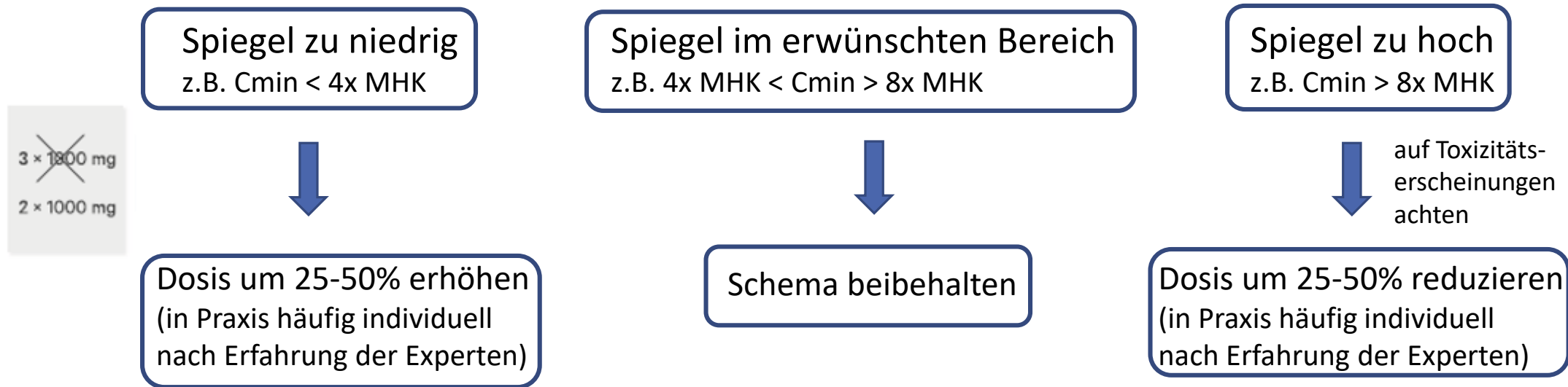
Ablauf des TDM von BLM im AKH



Limitation: Probenannahme nur Montag – Freitag, für Ergebnis innerhalb 24h
Einsenden bis ca. 10 Uhr vormittags

1. Verlaufskontrolle nach 24-48h

Ablauf des TDM von BLM im AKH



Verlaufskontrolle nach 24h: Änderung von Organfunktionen? Neue extrakorporale Therapie? Änderung von Flüssigkeitshaushalt etc.? Änderung der Dosis? → neuerliches TDM und ggf. Dosisanpassung

Interpretation der Spiegel,
Dosisanpassung und Verlaufskontrolle

Hinweise zum TDM von BLM im AKH

Aktuell im AKH verfügbare Spiegelbestimmung von:

Ampicillin, Cefepim, Ceftazidim, Meropenem, Piperacillin

Hinweise zum Transport:

- Zur Bestimmung der Betalaktame muss die Probe unbedingt **gekühlt** ans Labor geschickt werden. Die Proben können auch zentrifugiert und tiefgekühlt verschickt werden.
- Zur Bestimmung von Betalaktamen soll nur Plasma ans Labor gesendet werden.

Gründe für die Etablierung von TDM von Betalaktamen auf einer ICU:

- Hohe Variabilität der Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Antiinfektiva beim kritisch Kranken!
- Klinisch relevante Interaktionen vermeiden (Über-, Unterdosierung)
- Verhinderung der Zunahme multiresistenter Erreger ohne neue Therapieoptionen!

Vielen Dank!

