

Update Antibiotika

Fortbildungsveranstaltung der
Österreichischen Gesellschaft für Krankenhauspharmazie
Jänner 2021

Birgit Böhmendorfer-McNair

Wiener Gesundheitsverbund
Klinik Hietzing

Für die
Stadt Wien

Birgit Böhmendorfer-McNair Jänner 2021

Die Nennung von Substanzen, Präparatenamen und Informationsquellen ist beispielhaft. Bilder dienen der Veranschaulichung zu didaktischen Zwecken.

Wiener Gesundheitsverbund
Klinik Hietzing

Für die
Stadt Wien

Birgit Böhmendorfer-McNair Jänner 2021 2

Diese Präsentation reflektiert Wissen und Erfahrung der Vortragenden, nicht notwendigerweise Ansichten von MSD.

Bitte beachten Sie beim Einsatz der genannten Produkte die jeweils gültige Fachinformation.

https://asregister.basg.gv.at/asregister/faces/asregister.jspx?_afriLoop=2850492108065494&_afriWindowMode=0&_adf.ctrl-state=v17xb2x44_4

Wiener Gesundheitsverbund
Klinik Hietzing

Für die
Stadt Wien

Birgit Böhmendorfer-McNair Jänner 2021 3

Update Antibiotika

1. Mein Zugang zu Antibiotika/AVS
2. Neue Antibiotika – eine Auswahl

Wiener Gesundheitsverbund
Klinik Hietzing

Für die
Stadt Wien

Birgit Böhmendorfer-McNair Jänner 2021 4

Mein Zugang zu Antibiotika/AVS

- Arbeit in der Anstaltsapotheke Klinik Hietzing
- Mitglied des ABS-Kernteams der Klinik Hietzing
- Egoismus:

Ich möchte, dass die Antibiotika, die ich zukünftig brauchen werde, auch wirken.

S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf [acc Dec 20]

Wiener Gesundheitsverbund
Klinik Hietzing

Für die
Stadt Wien

Birgit Böhmendorfer-McNair Juni 2020 5

Neue Antibiotika – eine Auswahl:

Cefiderocol
Delafloxacin
Imipenem/Relebactam/Cilastatin
Meropenem plus
Sulbactam, Mono
Oritavancin

Wiener Gesundheitsverbund
Klinik Hietzing

Für die
Stadt Wien

Vorname Nachname 20/01/21 6

Cefiderocol (Fetroja®)

Cefiderocol ist ein Siderophor–Cephalosporin.

„Siderophor“: σίδηρος = Eisen, φέρειν = tragen

Siderophore werden von aeroben Bakterien, Pflanzen und Pilzen synthetisiert, an die Umgebung (Boden) abgegeben.

Dort Komplexierung von Fe³⁺, dann Wiederaufnahme des Siderophors plus Eisen in die Zelle über spezifischen Transportmechanismus.



Bildquelle: <https://bumerang360.de/bumerang-werfen/> [acc Dec 20]

Cefiderocol (Fetroja®)

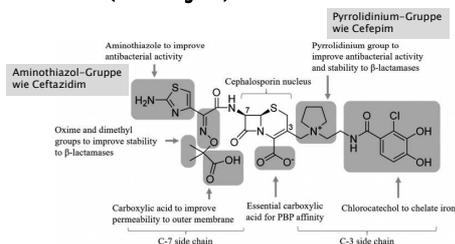


Figure 2. Structure-activity relationships for cefiderocol. Abbreviation: PBP, penicillin-binding protein.

Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin. Clin Inf Dis. 2019; 69(S7):S38–43

Cefiderocol (Fetroja®)

Cefiderocol bindet extrazelluläres freies Eisen, wodurch ein aktiver Transport über Siderophor–Aufnahmesysteme in gramnegative Bakterien ermöglicht.

Danach führt Cefiderocol zu Lyse und Tod der Zelle. („Trojanisches Pferd“).

Cefiderocol (Fetroja®)

Zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

FI Fetroja® <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Jan 21]

Klinisch relevante pathogene Bakterien

Klinisch relevante pathogene Bakterien (aerob, fakultativ anaerob)

gramnegative Stäbchen (Seite 10)			
Enterobacteriaceae	Non-Fermenter	Vibrionaceae u. Verwandte	Kurzstäbchen
<i>Escherichia coli</i> ¹⁰⁰ ✗	<i>Pseudomonas</i> ¹⁰⁰	<i>Vibrio</i>	<i>Haemophilus</i> ✗
<i>Klebsiella</i> ¹⁰⁰	<i>Stenotrophobacterales</i> ¹⁰⁰	<i>Aeromonas</i>	<i>Legionella</i>
<i>Enterobacter</i> ¹⁰⁰	<i>Bifidobacteria</i> ¹⁰⁰	<i>Plesiomonas</i>	<i>Bordetella</i>
<i>Proteus</i> ¹⁰⁰	<i>Actinobacter</i> ¹⁰⁰		<i>Pasteurella</i>
<i>Morganella</i> ¹⁰⁰	<i>Alcaligenes</i>		<i>Klebsiella</i>
<i>Campylobacter</i>	<i>Chrysiobacterium</i>		<i>Haemobacter</i> ✗
<i>Serratia</i>			<i>Campylobacter</i> ✗
<i>Salmoneilla</i> ✗			
<i>Shigella</i>			
<i>Yersinia</i>			
gramnegative Kokken (Seite 52)			
	<i>Neisseria</i> ✗ , <i>Moraxella</i> ✗		
grampositive Stäbchen (Seite 57)			
<i>Corynebacterium</i> , <i>Listeria</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Streptococcus</i>			
grampositive Kokken (Seite 71)			
<i>Staphylococcus</i> ¹⁰⁰ ✗	<i>Leucostreptococcus</i>		
<i>Streptococcus</i> ✗	<i>Pediococcus</i>		
<i>Enterococcus</i> ¹⁰⁰	<i>Stomatococcus</i>		
	<i>Amorococcus</i>		

¹⁰⁰ häufige (bzw. wichtige) Erreger nosokomialer Infektionen; **✗** häufige (bzw. wichtige) nosokomiale Erreger. Obligate anaerobe Bakterien s. Seite 89

Bild Auszug aus aus: Theuretzbacher U. Mikrobiologie im klinischen Alltag, Erreger, Diagnostik, Therapie. 2. Auflage. W. Kohlhammer GmbH Stuttgart.

Cefiderocol – FDA-Warning:

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increase in All-Cause Mortality in Patients With Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections

An increase in all-cause mortality was observed in patients treated with FETROJA as compared to best available therapy (BAT) in a multinational, randomized, open-label trial in critically-ill patients with carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections (NC02714595). Patients with nosocomial pneumonia, bloodstream infections, sepsis, or eUTI were included in the trial. BAT regimens varied according to local practices and consisted of 1 to 3 antibacterial drugs with activity against Gram-negative bacteria. Most of the BAT regimens contained colistin.

Fetroja® = Amerikanischer Präparatenamen für Cefiderocol-haltiges Präparat

https://www.accessdata.fda.gov/drugatfda_docs/label/2019/209445s000lbl.pdf [acc Dec 20]

Cefiderocol (Fetroja®)

Dosisanpassung bei Krea-Clearance <90ml/Min
sowie bei Krea-Clearance >120ml/Min

Gabe als iv-Infusion über drei Stunden

Bei Rekonstitution kommt es zu Schaumbildung

ATC-Code (neu 2021): J01DI04, (noch) keine DDDs

Induziert in vitro Cyp3A4

FI Fetroja® <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Jan 21]
https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01DI04 [acc Jan 21]

Neue Antibiotika – eine Auswahl:

Cefiderocol
Delafloxacin
Imipenem/Relebactam/Cilastatin
Meropenem plus
Sulbactam, Mono
Oritavancin

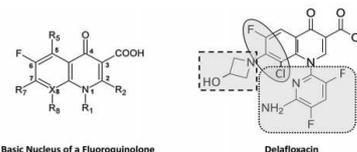
Delafloxacin (Quofenix®)

Fluorchinolone			
Gruppe	Freiname	Handelsname	Charakteristika
I	Norfloxacin	Genetika	nur bei Harnwegsinfektionen
II	Enoxacin	Enoxor®	systemisch anwendbare Fluorchinolone mit bislang breiter Indikation, neuerdings aber restriktive Empfehlungen (s.u.)
	Floxacin	außer Handel	
	Ofloxacin	Tarivid®	
	Ciprofloxacin	Ciprobay®	
III	Levofloxacin	Tavanic®	verbesserte Aktivität gegen grampositive und atypische Erreger
IV	Moxifloxacin	Avalox®	wie Gruppe III + Anaerobier

5. Generation: Delafloxacin: MRSA

Karow T, Lang-Röth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 28. Auflage 2020.

Delafloxacin (Quofenix®)



Basic Nucleus of a Fluoroquinolone

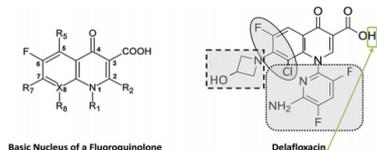
Delafloxacin

Fig. 1 Large and heavily substituted N1 (dotted square) and unique polarity (oval) offer photo-safety regardless of presence of a halogen. Anionic nature (dashed square) and bulky molecule at N1 (dotted square) lower CNS toxicity.

Dawe RS et al. Lack of phototoxicity potential with delafloxacin in healthy male and female subjects: comparison to lomefloxacin. *Photochem Photobiol Sci*. 2018; 17:773-780

Lodise T, Corey R, Hooper D, Cammarata S. Safety of Delafloxacin: Focus on Adverse Events of Special Interest. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Sep; 10(5):ofy220. doi: 10.1093/ofid/ofy220. PMID: 30349845; PMCID: PMC6189306.

Delafloxacin (Quofenix®)



Basic Nucleus of a Fluoroquinolone

Delafloxacin

Aufgrund der Struktur bei neutralem pH anionisch, bei pH <5,5 neutral,
Daraus wird eine verbesserte Aufnahme/Akkumulation in die Bakterien und Abszesse abgeleitet

Dawe RS et al. Lack of phototoxicity potential with delafloxacin in healthy male and female subjects: comparison to lomefloxacin. *Photochem Photobiol Sci*. 2018; 17:773-780

Lodise T, Corey R, Hooper D, Cammarata S. Safety of Delafloxacin: Focus on Adverse Events of Special Interest. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Sep; 10(5):ofy220. doi: 10.1093/ofid/ofy220. PMID: 30349845; PMCID: PMC6189306.

Krause R, Thalhammer F, Weiss C, Weisich C. Delafloxacin. *Expert Opinion Infectology*. Medical Dialogue. Dez 2020.

Delafloxacin (Quofenix®)

i.v.: 300mg* alle 12h über 60 Minuten

p.o.: 450mg* alle 12h; „mit oder ohne Nahrung“
Allerdings Hinweis auf WW mit 2- und 3-wertigen Kationen (Chelatbildung)

*FI: Die 450-mg-Tablette und die 300-mg intravenöse Darreichungsform sind bioäquivalent in Bezug auf die Gesamtexposition

FI Quofenix® It <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Dec 20]

Delafloxacin (Quofenix®)

i.v.: 300mg*) alle 12h über 60 Minuten

p.o.: 450mg*) alle 12h; „mit oder ohne Nahrung“
Allerdings Hinweis auf WW mit 2- und 3-wertigen Kationen (Chelatbildung)

Daher „spätestens zwei Stunden vor oder frühestens sechs Stunden nach diesen Wirkstoffen“, allerdings kein Hinweis auf Milch etc. in der FI, lt Nachfrage Firma Menarini wird von der gleichzeitigen Einnahme von Delafloxacin und Milchprodukten derzeit abgeraten

*)FI: Die 450-mg-Tablette und die 300-mg intravenöse Darreichungsform sind bioäquivalent in Bezug auf die Gesamtexposition

FI Quofenix® lt <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Dec 20]

Delafloxacin (Quofenix®) und Nierenfunktion

Quofenix® i.v.:

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Niereninsuffizienz (CrCl \geq 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl <30 ml/min) sollte die Dosierung verringert werden auf 200 mg intravenös alle 12 Stunden. **Alternativ sollten Patienten 450 mg Delafloxacin oral alle 12 Stunden erhalten** (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Quofenix ist nicht bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit (End Stage Renal Disease, ESRD) empfohlen.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz tritt eine Akkumulation des intravenösen Vehikels Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfo-butyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz auf, daher muss der Serumkreatinin-Spiegel dieser Patienten streng kontrolliert werden und bei einem Anstieg der Wechsel auf Quofenix 450 mg Tabletten alle 12 Stunden erwogen werden.

Cyclodextrin

Quofenix® p.o.:

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Quofenix ist nicht bei Patienten mit terminaler Nierenkrankheit (End Stage Renal Disease, ESRD) empfohlen.

FI: Die 450-mg-Tablette und die 300-mg intravenöse Darreichungsform sind bioäquivalent in Bezug auf die Gesamtexposition

FI Quofenix® lt <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Dec 20]

Delafloxacin (Quofenix®) i.v. versus p.o.

Quofenix® i.v.: 65+28=93

Elimination

Nach einer intravenösen Einzeldosis von ¹⁴C-markiertem Delafloxacin werden 65% der Radioaktivität im Urin und 28% in den Fäzes ausgeschieden. Delafloxacin wird sowohl unverändert als auch in Form von Glucuronid-Metaboliten im Urin ausgeschieden. Die Radioaktivität aus Fäzes-Proben geht auf unverändertes Delafloxacin zurück.

Quofenix® p.o.: 50+48=98

Elimination

Nach einer oralen Einzeldosis von ¹⁴C-markiertem Delafloxacin werden 50% der Radioaktivität im Urin und 48% in den Fäzes ausgeschieden. Delafloxacin wird sowohl unverändert als auch in Form von Glucuronid-Metaboliten im Urin ausgeschieden. Die Radioaktivität aus Fäzes-Proben geht auf unverändertes Delafloxacin zurück.

Resorption

Die Maximalkonzentration von Delafloxacin im Blutplasma wird innerhalb von ca. 1 Stunde nach oraler Anwendung im nüchternen Zustand erreicht. Die 450-mg-Tablette und die 300-mg intravenöse Darreichungsform sind bioäquivalent in Bezug auf die Gesamtexposition (AUC). Delafloxacin kann mit oder ohne Nahrung angewendet werden, da die systemische Gesamtexposition (AUC_{0-∞}) nach Nahrungsaufnahme (fettreich, kalorienreich) verglichen mit nüchternem Zustand unverändert ist.

FI Quofenix® lt <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Dec 20]

Delafloxacin (Quofenix®)

Keine phototoxischen UAWs, keine QTc-Verlängerung

HWZ = 10h

Metabolisierung vor allem über Glucuronidierung

Lt FI vermutlich kein CYP-WW-Risiko -ausdrücklich auch keine Cyp1A2-Hemmung

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Delafloxacin

Daten zu spezifischen Wirkungen anderer Arzneimittel auf Delafloxacin sind nicht verfügbar. Bekannte Orchinolon-assoziierte Wechselwirkungen sind zu berücksichtigen.

FI Quofenix® lt <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Dec 20]

Delafloxacin (Quofenix®)

Gegenanzeigen:

„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolon- oder Chinolon-Antibiotika.

Frühere Anamnese einer Sehnerkrankung im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen.

Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, und Stillzeit. Kinder oder heranwachsende Jugendliche unter 18 Jahren.“

„..... In epidemiologischen Studien wird insbesondere bei älteren Menschen von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet.“

FI Quofenix® lt <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Dec 20]

Neue Antibiotika – eine Auswahl:

Cefiderocol
Delafloxacin
Imipenem/Relebactam/Cilastatin
Meropenem plus
Sulbactam, Mono
Oritavancin

Betalaktam plus Betalaktamasehemmer

Warum Betalaktamasehemmer?

Die Produktion von Betalaktamasen ist 1*) möglicher Resistenzmechanismus Gram-negativer Erreger

Betalaktamasen sind bakterielle Enzyme, die den Betalaktam-Ring von Betalaktam-AB hydrolysieren. Es sind zahlreiche Enzyme, die nach Struktur eingeteilt werden (Ambler-Klassen A, B, C, D)

*)Allerdings: Meist treten verschiedene Resistenzmechanismen in Kombination auf...

Hartl R. Update Therapieoptionen bei Multiresistenz. https://infektiologie.co.at/wp-content/uploads/2017/08/2_hartl_01_do_27-09-18.pdf [acc Dec 20]
 Ambler RP. The structure of β-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1980 May 16;289(1036):321-31
 Wiener Gesundheitsverbund |  |  | Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 25

Aktivität der Betalaktamasehemmer

Alte und neue Betalaktamasehemmer

	Relebactam	Axibactam	Vaborbactam	Cilastatin	Subbactam	Tazobactam
Class A ESBLs	●	●	●	●	●	●
Class A Carbapenemases	●	●	●	●	●	●
Class B	●	●	●	●	●	●
Class C	●	●	●	●	●	●
Class D	●	●*	●	●	●	●

* OXA-48 Familie, nicht jene OXAs, die *A. baumannii* exprimiert

Quelle: Thalhammer F. Imipenem/Relebactam im Umfeld der Betalaktam/Betalaktamasehemmer. https://infektiologie.co.at/e_learnings/imipenem-relebactam [acc Dec 20]
 Wiener Gesundheitsverbund |  |  | Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 26

Betalaktam plus Betalaktamasehemmer

Warum Betalaktamasehemmer?

Produktion von Betalaktamasen besonders problematisch bei Gram-negativen „Problemkeimen“:

Hartl R. Update Therapieoptionen bei Multiresistenz. https://infektiologie.co.at/wp-content/uploads/2017/08/2_hartl_01_do_27-09-18.pdf [acc Dec 20]
 Wiener Gesundheitsverbund |  |  | Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 27

Betalaktam plus Betalaktamasehemmer

WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2: HIGH

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

„R & D“ = Research and Development
<https://www.who.int/news/item/14-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> [acc Dec 20]
 Wiener Gesundheitsverbund |  |  | Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 28

Betalaktam plus Betalaktamasehemmer

Bedeutung des ABS:

Bei restriktivem Umgang mit Carbapenemen: Die Carbapenemase-produzierenden Populationen werden weniger

*)Allerdings: Das Keim-Reservoir im Darm ist gross...

Bildquelle: <https://www.bahn-tickets.com/service/gepaekservice/>
 Wiener Gesundheitsverbund |  |  | Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 29

Imipenem/Relebactam/Cilastatin

Imipenem plus Cilastatin = zB Zienam®
 Imipenem plus Cilastatin plus Relebactam = Recarbrio®

Imipenem = Carbapenem
 Cilastatin = Hemmt Dihydropeptidase (verlängert die Wirkdauer des Carbapenems, verhindert Bildung nephrotoxischer Metabolite)
 Relebactam = Betalactamaseinhibitor

Wiener Gesundheitsverbund |  |  | Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 30

Imipenem/Relebactam/Cilastatin

Imipenem plus Cilastatin plus Relebactam = Recarbrio®

Imipenem = Carbapenem
Cilastatin = Hemmt Dihydropeptidase
Relebactam = Betalactamaseinhibitor

Zur Therapie gram-negativer, aerober Keime bei „erwachsenen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen“ (It FI)

Infusionsdauer 30 Minuten, Gabe alle 6 Stunden

FI Recarbrio® It <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Jan 21]

HWZ It www.dosing.de [acc Jan 21]

Wiener Gesundheitsverbund |   Klinik Hietzing

Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 31

Imipenem/Relebactam/Cilastatin

Imipenem, Cilastatin, Relebactam: unverändert renal eliminiert

Imipenem : Q0=0,3

Cilastatin : Q0=0,1

Relebactam : Q0= ?

FI: „hauptsächlich über die Niere ausgeschieden“, Elimination It FI auch über aktive tubuläre Sekretion)

Dosisanpassung It FI Recarbrio® ab Crea-Cl <90ml/Min

FI Recarbrio® It <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Jan 21]

Q0-Werte www.dosing.de [acc Dec 20]

Wiener Gesundheitsverbund |   Klinik Hietzing

Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 32

Wechselwirkung Carbapeneme plus Valproinsäure

Plasmaspiegel und Wirksamkeit von Valproinsäure innerhalb von 1–2 Tagen deutlich reduziert, verminderte Anfallskontrolle

Ursache: Vermutlich auf Ebene der Glucuronidierung der Valproinsäure

Kombi generell vermeiden– für Recarbrio® gilt It FI „die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen“.

Falls Kombi unumgänglich: Plasmaspiegel Valproinsäure überwachen und anpassen (auch nach Ende der AB-Gabe)

FI Recarbrio® It <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Jan 21]

Wiener Gesundheitsverbund |   Klinik Hietzing

Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 33

Dosisangaben bei Kombi-Präparaten

Recarbrio® = „Recarbrio 500 mg/500 mg/250 mg Pulver“

Imipenem

Cilastatin

Relebactam

Wiener Gesundheitsverbund |   Klinik Hietzing

Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 34

Dosisangaben bei Kombi-Präparaten



Bildquellen: alle | [acc Dec 20]

<https://www.adler-shop.ch/p/931/augmentin-tabletten-1g-erwachsene-12-stueck>

<https://www.indiamart.com/proddetail/zienam-500mg-injection-1931886255.html>

[https://www.mims.com/malaysia/image/info/unasyn%20im-w%203%20g%20powd%20for%20im%20\(vial\).%20g%20id-c4dfb8ce-3a0a-4a9f-a5bd-a61e00936cdc](https://www.mims.com/malaysia/image/info/unasyn%20im-w%203%20g%20powd%20for%20im%20(vial).%20g%20id-c4dfb8ce-3a0a-4a9f-a5bd-a61e00936cdc)

Wiener Gesundheitsverbund |   Klinik Hietzing

Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 35

Dosisangaben bei Kombi-Präparaten

Die Regelungen zur Angabe von Kombinationskomponenten sind nicht einheitlich:
– Getrennte Dosisangaben der Einzelkomponenten
– Angabe der summierten Komponenten

Betrifft nicht nur Antibiotika
Im Zweifelsfall hilft nur Nachfragen!

https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-product-information-annotated-template-english-version-101_en.pdf [acc Dec 20]

AT Leitfaden zur Bezeichnung von Arzneispezialitäten:

file:///S:/13%20%20%20FFENTLICHKEITSARBEIT%20UND%20PUBLIKATIONEN/IK20INTERNK20-%20K20HR/Newsletter/Newsletter%20Archiv/20-05_Newsletter%20ABS_say%20Dossierung/AT_Leitfaden_zur_Bezeichnung_von_Arzneispezialit%C3%A4ten_02.pdf

[acc Dec 20]

Wiener Gesundheitsverbund |   Klinik Hietzing

Birgit Böhmendorfer-McNair | Jänner 2021 | 36

Meropenem plus Vaborbactam: Vaborem® 1g/1g

= Carbapenem plus Betalactamase-Inhibitor



Bildquelle: [acc Dec 20]: <https://www.menarini.fr/produits.php>

Meropenem/Vaborbactam

Meropenem = Carbapenem
Vaborbactam = Betalactamase-Inhibitor

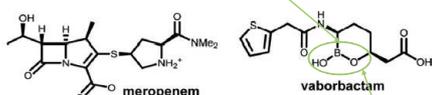
Zur Therapie gram-negativer, aerober Keime „bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten...“

Infusionsdauer 3 Stunden (HWZ Meropenem= 0,9h), alle 8 Stunden

Bei Lagerung bei Raumtemperatur gilt lt FI:
„Nach der Verdünnung muss die Infusion innerhalb von vier Stunden abgeschlossen sein“

FI Vaborem® lt <http://medis.wienkav.at/frameSet91.63.htm> [acc Jan 21]
HWZ lt www.dosing.de [acc Jan 21]

Meropenem plus Vaborbactam (Vaborem®)



Chemical structures of meropenem and vaborbactam. Me₂, dimethyl.

Betalactamase-Hemmer OHNE
Beta-Lactamstruktur, Bor-haltig

Formel aus: Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Griffith DC, Dudley MN
Antimicrobial Agents and Chemotherapy Oct 2017, 61 (11) e01443-17. DOI: 10.1128/AAC.01443-17

Meropenem/Vaborbactam



Cave Dosierung!

Vaborem® **1g/1g** Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Vaborem®-Dosis bei Krea-Clearance ≥ 40 ml/Min:
2g/2g

Besondere Achtsamkeit bei Dosisangaben - Hinterfragen von Angaben wie „Vaborem 2g“

Bildquelle: [acc Dec 20]: <https://www.menarini.fr/produits.php>

Meropenem/Vaborbactam

Meropenem : Q0= 0,1

Vaborbactam: Q0= ?

FI: „hauptsächlich über die Niere ausgeschieden“, Elimination lt FI auch über aktive tubuläre Sekretion)

Dosisanpassung lt FI Vaborem® ab Crea-Cl <40ml/Min

Q0-Werte lt www.dosing.de [acc Dec 20]

Sulbactam, Mono zB Combactam®

= Betalactamaseinhibitor

Gibt es als „fixe Kombi“ mit Ampicillin (zB Unasyn®)

Kombination Sulbactam als „freier“ Kombinationspartner zu einem Betalactam-Antibiotikum

FI Combactam® lt <http://medis.wienkav.at/frameSet91.63.htm> [acc Dec 20]

Sulbactam, Mono zB Combactam®

Kombination Sulbactam als „freier“ Kombinationspartner zu einem Betalactam-Antibiotikum zB It FI Combactam®:

In Wasser für Injektionszwecke, isotonischer Kochsalzlösung, 5%iger Glukoselösung und Ringer-Laktatösung ist Sulbactam mit dem entsprechenden Antibiotikum über den in der Tabelle angegebenen Zeitraum kompatibel bzw. stabil.

Antibiotikum	Inhibitor Sulbactam min. Dosis/ max. Dosis in g	Betalactam-Antibiotikum min. Dosis/ max. Dosis	Mindestdauer der Kompatibilität h/°C
Ampicillin	0,5 - 4	1 g - 8 g	8h/25°
Benzylpenicillin	0,5 - 4	1-5 - 10-40 Mega IE	6h/20°
Cefoperazon	1 - 4	2 g - 8 g	24h/20° ³
Cefotaxim	1 - 4	4 g - 8 g	6h/20°
Mezlocillin	1 - 4	6 g - 20 g	24h/20°
Piperacillin	1 - 4	6 g - 16 g	24h/20°

1. In 5%iger Glukoselösung 2 h/25°C.
2. Benzylpenicillin verträgt sich nicht mit isotoner Kochsalzlösung.
3. Cefoperazon nur nach Vorlösen in Wasser für Injektionszwecke mit Ringer-Laktatösung mischen.

FI Combactam® H <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> (acc Dec 20)

Sulbactam, Mono zB Combactam®

Q0 von Sulbactam = 0,2

Cave Dosierungsangaben bei nicht-fixen Kombinationen

Q0-Werte lt www.dosing.de (acc Dec 20)

Ad Belaktame/Betalaktaminhibitoren:

BL/BLI – jetzt und zukünftig

- Amoxicillin/Clavulansäure 2g/0.2g (ESBL)
- Ampicillin/Sulbactam 3g/1.0g (ESBL)
- Piperacillin/Tazobactam 4g/0.5g (ESBL)
- Ceftolozan/Avibactam 1g/0.5g
- Ceftazidim/Avibactam 2g/0.5g
- Meropenem/Vaborbactam 2g/2.0g
- Imipenem/Relebactam 0.5g/0.25g CRE, (CRPA)
- Cefiderocol 2g CRE, CRAB, CRPA
- Meropenem/Nacubactam CRE
- Cefepim/Zidebactam CRE, (CRAB, CRPA)
- Cefepim/Taniborbactam CRE, (CRPA)
- Sulbactam/Durlobactam CRAB
- Sulopenem (oral Sulopenemetzadoxil) ESBL
- Tebipenem-Pivoxil ESBL

Quelle: Thalhammer F: Imipenem/Relebactam im Umfeld der Betalaktam/Betalaktamasehemmer, <https://infektiologie.co.at/e-learning/imipenem-relebactam> (acc Dec 20)

Fazit zu Betalaktam-/Betalaktamase-Kombis

Fazit Prof. Thalhammer:
„große Palette an neuen BI/BLI – Nischenprodukte“

„unorthodoxe BL/BLI-Kombinationen vermeiden“

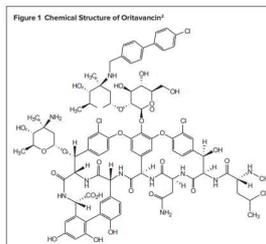
Fazit Böhmendorfer-McNair:
ABS: Indikation und mögliche Alternativen hinterfragen
Wenn Kombis indiziert: Dosisangaben hinterfragen

Quelle: Thalhammer F: Imipenem/Relebactam im Umfeld der Betalaktam/Betalaktamasehemmer, <https://infektiologie.co.at/e-learning/imipenem-relebactam> (acc Dec 20)
Sauer FH, Canbay A, Gerken G, Broelsch CE. Kollateralschaden der Cephalosporine und Chinolone und Wege zu ihrer Reduktion. Med Klein. 2009; 104:114-6

Neue Antibiotika – eine Auswahl:

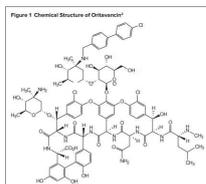
- Cefiderocol
- Delafloxacin
- Imipenem/Relebactam/Cilastatin
- Meropenem plus
- Sulbactam, Mono
- Oritavancin

Oritavancin (Orbactiv®)

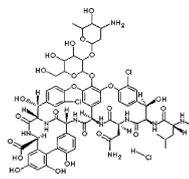


Bildquelle: Rosenthal S, Decano AG, Bandalli A, Lai D, Malat CE, Bias TE. Oritavancin (Orbactiv): A New-Generation Lipopeptide for the Treatment Of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. P T. 2018 Mar;43(3): 143-179. PMID: 29451695; PMCID: PMC5821239

Oritavancin (Orbactiv®) = Glykopeptid-AB



Oritavancin



Vancomycin

Bildquelle: Rosenthal S, Decano AG, Bandali A, Lai D, Malat GE, Bias TE. Oritavancin (Orbactiv): A New-Generation Lipoglycopeptide for the Treatment Of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. P T. 2018 Mar;43(3): 143-179. PMID: 29491639; PMCID: PMC5821239

Jalilian, Amirreza & Hosseini, M.A. & Karimian, Alireza & Saddadi, F. & Sadeghi, Mahdi. (2006). Preparation and biodistribution of [201Tl]IVancomycin complex in normal rats. Nukleonika. 51. 203-208.

Oritavancin (Orbactiv®): Halbwertszeit

Oritavancin: 245h

Zum Vergleich:

Vancomycin: HWZ = 6h

Teicoplanin: HWZ = 50h

Dalbavancin: HWZ = 372h

→ Dosisfrequenz Oritavancin?

Single Shot It S2k-Leitlinie eine Möglichkeit

FI Orbactiv: „1.200mg werden ... als einzelne Dosis verabreicht.“

Durchschnittliche Halbwertszeiten lt www.dosimg.de [acc Dec 20] bzw It FI It Medis <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Dec 20]

S2k Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018

https://www.aemf.org/qualitaet/tra-erfahrungen/082-006p-53k-Parenterale-Antibiotika_2019-08.pdf [acc Dec 20]

FI Orbactiv® <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Jan 21]

Oritavancin (Orbactiv®): Gebrauchsfertigmachen

Rekonstitution mit Aqua
Weiterverdünnung nur mit G5 (!)
cave Schaumbildung

1.200 mg pro Infusion über 3h
– Cave Red-Man-Syndrom

FI Orbactiv® lt <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Jan 21]

Oritavancin (Orbactiv®)

Keine Dosisanpassung bis Nierenfunktion >30ml/Min,
Darunter: Keine Daten

Nicht-spezifischer, schwacher Inhibitor (CYP2C9 und CYP2C19) bzw. ein schwacher Induktor (CYP3A4 und CYP2D6) mehrerer CYP-Isoformen.

FI Orbactiv® lt <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> [acc Jan 21]

birgit.boehmdorfer-mcnair@gesundheitsverbund.at