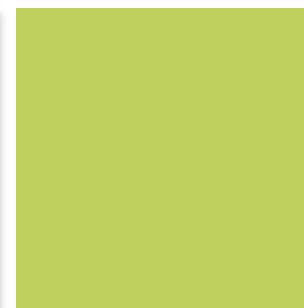
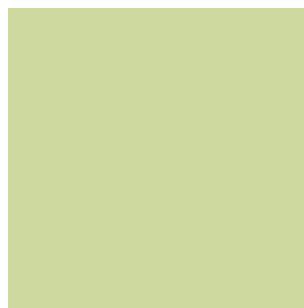
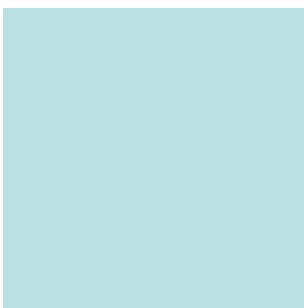
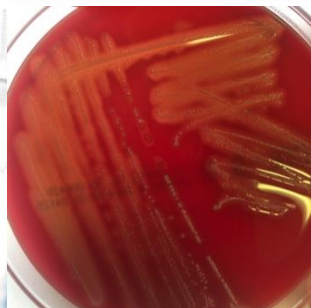


PHARMAKOKINETIK UND DOSIERUNG VON RESERVEANTIBIOTIKA BEI KINDERN

Johannes Hübner

Abteilung Pädiatrische Infektiologie
Dr. von Hauner'sches Kinderspital
Ludwig-Maximilians Universität München



Was beunruhigt den pädiatrischen Infektiologen ?

- das „omni-resistente Super-Bakterium“ (z.B. colistin-resistente *Ps. aeruginosa*, Carbapenemasen)
- Bakterien mit niedriger intrinsischer Virulenz, die schwer (und teuer) zu behandeln sind (z.B. VRE, koagulase-negative Staphylokokken)
- multiresistente Bakterien mit größerer Virulenz (z.B. MRSA, CA-MRSA, FA-MRSA)
- weltweite Verbreitung von einzelnen Klonen, die besser an das Krankenhausmilieu angepasst sind (z.B. VRE CC17)
- geringe Anzahl neuer Substanzen ("Bad bugs, no drugs")

Besonderheiten der Antibiotika-Therapie in der Pädiatrie

- spezielle Physiologie der Früh- und Neugeborenen
- fehlende Zulassung vieler Substanzen für das Kindesalter
- Dosis-Empfehlungen häufig extrapoliert von Erwachsenen
- Pädiatrie-typische Krankheitsbilder
- keine festen Dosierungen (z.B. DDD) – Dosierung nach Körpergewicht
- rasche Umstellung auf orale Therapie immer angestrebt

Fehlende Zulassung vieler Substanzen für das Kindesalter

“Off-label” Verwendung von Medikamenten

- bis zu 70% der Medikamente in der pädiatrischen Intensivmedizin
- bis zu 90% der Substanzen in der Neonatologie

Table 1 Number of patients and prescriptions in each centre

	Derby	Uppsala	Marburg	Bergamo	Rotterdam	Total
No of patients	192	87	85	118	142	624
Age range	21 days-16 years	4 days-15 years	28 days-16 years	30 days-12 years	4 days-16 years	4 days-16 years
Prescriptions	798	185	224	398	657	2262
Mean No of prescriptions/patient	4.2	2.1	2.6	3.4	4.6	3.6
No (%) of prescriptions unlicensed or off label	239 (30)	57 (31)	91 (41)	264 (66)	385 (59)	1036 (46)
No (%) of prescriptions unlicensed	58 (7)	8 (4)	8 (4)	1 (0.3)	89 (14)	164 (7)
No (%) of prescriptions off label	181 (23)	49 (26)	83 (37)	263 (66)	296 (45)	872 (39)
No (%) of patients receiving unlicensed or off label treatment	109 (57)	37 (43)	46 (54)	101 (86)	128 (90)	421 (67)

Dosis-Empfehlungen extrapoliert von Erwachsenen: "Still the best we can do ?"

BMJ 2011;343:d7803 doi: 10.1136/bmj.d7803 (Published 15 December 2011)

Page 1 of 6

FEATURE

CHRISTMAS 2011: ORAL TRADITIONS

Dosing of oral penicillins in children: is big child=half an adult, small child=half a big child, baby=half a small child still the best we can do?

The **improving Children's Antibiotic Prescribing UK Research Network** thinks it's time to abandon this historical rule of thumb

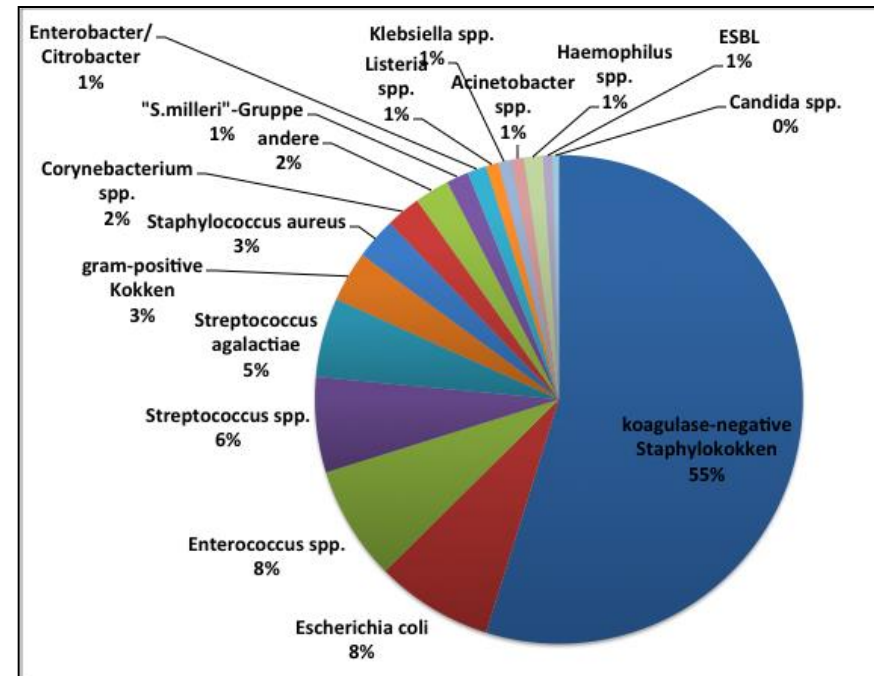
ESBL Träger in der Normalbevölkerung

- Zunahme auch bei der Normalbevölkerung sowie bei Krankenhauspatienten ohne erkennbare Risikofaktoren
- Stuhluntersuchung bei 303 Patienten mit akuter Diarrhoe – MDR-Nachweis bei 96 Patienten (31.7%)
- Enterobacter cloacae (38%) und Escherichia coli (28%).
- Prävalenz von ESBL and CTX-M war 15.8% und 5.9%
- 16 Nachweise von Carbapenemasen (5.3% der Patienten)
- In Deutschland 211/3,344 (6,3%) der Gesunden mit ESBL kolonisiert
- besiedelte Mütter sind das Hauptrisiko für Neugeborene, ebenfalls E-ESBL zu erwerben

Vidal-Navarro L, et al. 2010. J Antimicrob Chemother **65**:2455–2458.
Valenza G, et al. 2014. Antimicrob Agents Chemother **58**:1228-1230
Denkel LA, et al. 2014. J Antimicrob Chemother **69**:2230–2237.

No „ESKAPE“

- *Enterococcus faecium*
 - VRE – 13 Isolate in NEO-KISS
- *Staphylococcus aureus*
 - MRSA – 27 Isolate in NEO-KISS
- *Klebsiella pneumoniae*
 - ESBL – 22 Isolate in NEO-KISS
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter*



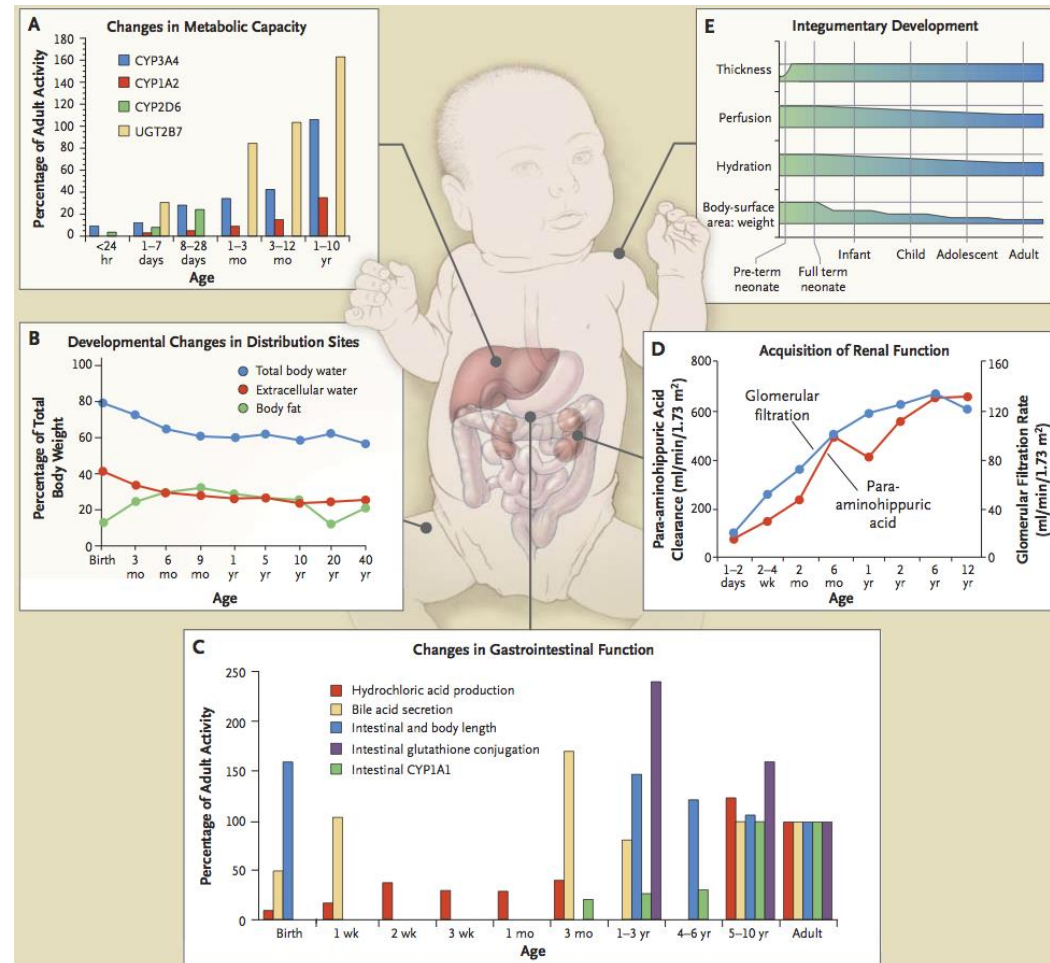
Therapiemöglichkeiten bei MDRO

Erreger	Therapie 1. Wahl	Alternativen
MRSA	Vancomycin	Linezolid Daptomycin
VRE	Linezolid	Daptomycin
ESBL	Carbapeneme	Colistin
Carbapenemasen	Colistin	??

Besonderheiten der Pharmakotherapie in der Neontologie

Unterschiede in

- Resorption
- Distribution
- Metabolismus
- Exkretion



Physiologische Niereninsuffizienz des Neugeborenen

	KG	KOF (m ²)	GFR (ml/min)	GFR*1,73
FG	1 kg	0,1	0,2	3,5
FG	2 kg	0,15	0,5	6
NG	3,2 kg	0,2	1,5	13
1 Mo	4 kg	0,25	7,5	52
3 Mo	6 kg	0,35	11	54
1 J	9,2 kg	0,45	30	115
10 J	30 kg	1,0	70	120
Erw	70 kg	1,73	120	120

Antibiotikadosierung bei Früh- und Neugeborenen

		<1200 g	1200–2000 g		>2000 g	
Antibiotika	Gabe	Alter 0–4 W	Alter 0–7 Tage	Alter >7 Tage	Alter 0–7 Tage	Alter >7 Tage
Ampicillin	IV, IM					
• Meningitis		100 q12h	100 q12h	100 q8h	100 q8h	100 q6-8h
• andere		50 q12h	50 q12h	50 q8h	50 q8h	50 q6-8h
Cefotaxime	IV, IM	50 q12h	50 q12h	50 q8h	50 q12h	50 q8h
Ceftazidime	IV, IM	50 q12h	50 q12h	50 q8h	50 q8h	50 q8h
Clindamycin	IV, IM	5–7.5 q12h	5–7.5 q12h	5–7.5 q8h	5–7.5 q8h	5–7.5 q6h
Gentamicin (SDD)	IV, IM	2.5 q18h	2.5 q12h	2.5 q8h	2.5 q12h	2.5 q8h
Gentamicin (ODD)	IV, IM	5 q48h	4 q36h	4 q24h	4 q24h	4 q24h
Imipenem	IV, IM	20 q12h	20 q12h	20 q12h	20 q12h	20 q8h
Linezolid	IV	10 q8h	10 q12h	10 q8h	10 q12h	10 q8h
Metronidazole	IV	7.5 q48h	7.5 q24h	7.5 q12h	7.5 q12h	15 q12h
Meropenem	IV, IM	20 q12h	20 q12h	20 q8-12h	20 q8-12h	20 q8h
Oxacillin	IV, IM	25 q12h	25 q12h	25 q8h	25 q8h	25–50 q6h
Penicillin G (IU)	IV					
• Meningitis		50,000 q12h	50,000 q12h	50,000 q8h	50,000 q8h	50,000 q6h
• andere		25,000 q12h	25,000 q12h	25,000 q8h	25,000 q8h	25,000 q6h
Piperacillin/Tazobactam	IV, IM	50–75 q12	50–75 q12h	50–75 q8h	50–75 q8h	50–75 q6h
Rifampin	IV	5–10 q12	5–10 q12h	5–10 q12h	5–10 q12h	5–10 q12h
Vancomycin	IV	15 q24h	10–15 q12h	10–15 q8-12h	10–15 q8h	10–15 q8h

Dosierung von Ampicillin bei Früh- und Neugeborenen

Reference	Recommendations
Harriet Lane (19)	<7 days: <2 kg: 50–100 mg/kg/day divided q12 hr ≥2 kg: 75–150 mg/kg/day divided q8 hr ≥7 days: <1.2 kg: 50–100 mg/kg/day divided q12 hr 1.2–2 kg: 75–150 mg/kg/day divided q8 hr >2 kg: 100–200 mg/kg/day divided q6 hr
Neofax ^b (1)	PMA ≤29 weeks: - PNA 0–28 days: 50–100 mg/kg/day divided q12 hr - PNA >28 days: 75–150 mg/kg/day divided q8 hr PMA 30–36 weeks: - PNA 0–14 days: 50–100 mg/kg/day divided q12 hr - PNA >14 days: 75–150 mg/kg/day divided q8 hr PMA 37–44 weeks: - PNA 0–7 days: 50–100 mg/kg/day divided q12 hr - PNA >7 days: 75–150 mg/kg/day divided q8 hr PMA ≥45 weeks: - All PNA: 100–200 mg/kg/day divided q6 hr
Pediatric Dosage Handbook (18)	Body weight <1 kg: - PNA ≤14 days: 100 mg/kg/day divided q12 hr - PNA 15–28 days: 150 mg/kg/day divided q8 hr Body weight 1–2 kg: - PNA ≤7 days: 100 mg/kg/day divided q12 hr - PNA 8–28 days: 150 mg/kg/day divided q8 hr Body weight >2 kg: - PNA ≤7 days: 150 mg/kg/day divided q8 hr - PNA 8–28 days: 200 mg/kg/day divided q6 hr



Lebenstage und Geburtsgewicht



Gestationsalter und Lebenstage



Geburtsgewicht und Lebenstage

Antibiotika-Dosierungen bei Säuglingen und Kindern

- basierend auf prospektiven PK Studien der FDA („Best Pharmaceutical for Children Act“ BPCA seit 2002)
- Verwendung von „ultra-low-volume“ Messungen, Simulationen (Monte Carlo) und opportunistisches Studiendesign

Table 1 Comparison of antibiotic dosing recommendations extrapolated from adults and older children versus dosing recommendations based on infant PK data		
Antibiotic	Previous Recommendation	New Recommendation
Ampicillin	25–100 mg/kg q 4–12 h	50–75 mg/kg q 8–12 h
Clindamycin	5–7.5 mg/kg q 6–12 h	5–9 mg/kg q 8 h
Meropenem	20 mg/kg q 8–12 h	20–30 mg/kg q 8–12 h
Metronidazole	Loading 0–15 mg/kg Maintenance 7.5–15 mg/kg q 6–48 h	Loading 15 mg/kg Maintenance 7.5 mg/kg q 6–12 h
Piperacillin/ tazobactam	75–100 mg/kg q 6–12 h	80–100 mg/kg q 4–8 h

Ampicillin bei Neugeborenen

- 73 NG, mediane Gestationsalter 36 SSW
- Ampicillin Clearance war assoziiert mit S-Kreatinin und Gestationsalter
- Meropenem Clearance nahm 27% zu innerhalb der 1. LW und war 56% niedriger bei FG unter der 34 SSW

Gestationsalter	Lebenstage	Dosis	Intervall
≤34 SSW	≤ 7	50	12h
	> 8 und < 28	75	12h
> 34 SSW	≥28	75	8h

Ampicillin bei Neugeborenen

Monte-Carlo Simulationen

Unterschiede zwischen unterschiedlichen Dosierungsschemata

Gr. 1 ≤ 34 SSW ≤ 7 T, **Gr. 2** ≤ 34 SSW 8-28 T, **Gr. 3** > 34 SSW ≤ 7 T, **Gr. 4** > 34 SSW 8-28 T

TABLE 6 Probability of target attainment from Monte Carlo simulations using the final pharmacokinetic model

Group ^a	% of subjects meeting MIC target of:					
	2 µg/ml			8 µg/ml		
	50% $T > MIC^b$	75% $T > MIC$	100% $T > MIC$	50% $T > MIC$	75% $T > MIC$	100% $T > MIC$
Harriet Lane						
1	100	100	100	100	100	99.8
2	100	100	100	100	100	99.8
3	100	100	98.8	100	100	90.2
4	100	100	100	100	100	99.2
Neofax						
1	100	100	1	100	100	98.1
2	100	100	99.8	100	100	96.9
3	100	100	98.8	100	100	90.2
4	100	100	99.2	100	100	90.2
Typical POPS doses						
1	100	100	100	100	100	99.2
2	100	100	100	100	100	97.1
3	100	100	99.6	100	100	98.1
4	100	100	100	100	100	98.3

^a Group numbers refer to the age group categories defined in Table 1.

^b $T > MIC$, time above MIC.

Meropenem bei Neugeborenen

- Große prospektive PK Studie (24 Zentren)
- 188 NG, mediane Gestationsalter 28 SSW
- Meropenem Clearance war assoziiert mit Serum Creatinin und Gestationsalter
- Meropenem Clearance war 30-40% niedriger als bei Erwachsenen

Gestationsalter	Lebenstage	Dosis	Intervall
<32 SSW	< 14	20	12h
	> 14	20	8h
≥32 SSW	<14	20	8h
	≥14	30	8h

Piperacillin/Tazobactam bei Neugeborenen

- prospektive PK Studie (4 Zentren)
- 32 NG, medianes Gestationsalter 30 SSW
- Pip/Tazo Clearance war assoziiert mit Gewicht, Serum Creatinin, Lebensalter und Gestationsalter
- Pip/Tazo Clearance nahm um 100% zu innerhalb der ersten 2 Lebenswochen

Gestationsalter	Dosis	Intervall
<30 SSW	100	8h
30-35 SSW	80	6h
35-40 SSW	80	4h

Daptomycin bei Kindern

Table 1.
Summary Data From Studies of Daptomycin Pharmacokinetics^{a,b}

Study/Source	Serum Sampling Times	Age or Age Range (yr)	Infusion Time (min)	Dose (mg/kg)	<i>k</i> (hr ⁻¹)	<i>t</i> _{1/2} (hr)	CL (mL/hr/kg)	<i>C</i> _{max} (μg/mL)	AUC (μ·hr/mL)	<i>V</i> _{ss} (L/kg)
Akins et al. (2006) ¹⁰ (<i>n</i> = 1)	0, 0.5, 2, 8, and 24 hr after initiation of infusion	13	30	6	0.301	2.31	20.13	83.0 ^c	298.01	0.067
				8	0.151	4.58	13.47	96.9 ^c	593.92	0.089
Abdel-Rahman et al. (2008) ¹² (<i>n</i> = 22)	0, 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 10, and 24 hr after completion of infusion	2–6 (4.8 ± 1.8)	30	4	0.130	5.3 ± 1.9	20.0 ± 6.1	43.8 ± 6.3 ^d	215.5 ± 59.7	0.13 ± 0.02
		7–11 (10.2 ± 0.9)			0.123	5.6 ± 2.2	17.0 ± 5.7	48.0 ± 11.0 ^d	271.0 ± 133.7	0.12 ± 0.02
		12–17 (15.2 ± 0.7)			0.103	6.7 ± 2.2	11.0 ± 2.1	50.0 ± 11.1 ^d	374.4 ± 64.2	0.11 ± 0.02
Abdel-Rahman et al. (2011) ¹³ (<i>n</i> = 12)	0, 0.5, 1, 2, 4, 7, 12, and 24 hr after initiation of infusion	2–6	60	8	0.128	5.4 ± 1.4	19.5 ± 5.0	68.4 ± 9.3 ^e	429.1 ± 113.0	0.14 ± 0.01
				10	0.121	5.7 ± 0.6	19.1 ± 4.5	79.2 ± 10.2 ^e	549.7 ± 139.4	0.14 ± 0.03
Manufacturer-provided data ⁸	... ^f	>17	30	4	0.086	8.1 ± 1.0	8.3 ± 1.3	57.8 ± 3.0	494 ± 75	0.096 ± 0.009
				6	0.088	7.9 ± 1.0	9.1 ± 1.5	93.9 ± 6.0	632 ± 78	0.101 ± 0.007
				8	0.083	8.3 ± 2.2	9.0 ± 3.0	123.3 ± 16.0	858 ± 213	0.101 ± 0.013
				10	0.088	7.9 ± 0.6	8.8 ± 2.2	141.1 ± 24.0	1039 ± 178	0.098 ± 0.017
				12	0.090	7.7 ± 1.1	9.0 ± 2.8	183.7 ± 25.0	1277 ± 253	0.097 ± 0.018

^a*k* = elimination rate constant, *t*_{1/2} = half-life, CL = plasma clearance, *C*_{max} = maximum concentration, AUC = area under the concentration–time curve, *V*_{ss} = volume of distribution at steady state.

^bSome values reported as mean ± S.D.

^cReported as extrapolated maximum concentration and considered as equivalent to peak concentration; the extrapolation time point was not specified.

^dCalculated concentration at the end of the infusion

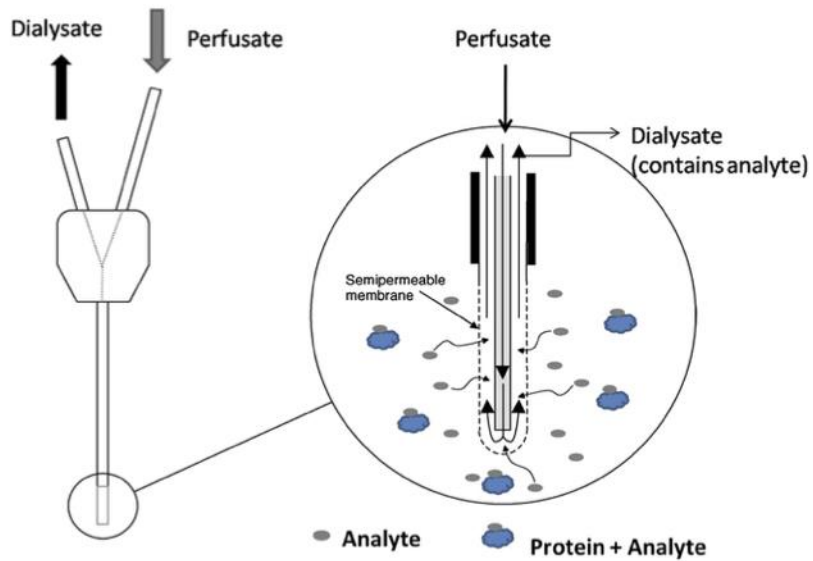
^eDetermined by direct observation of serum concentration versus time curves.

^fNot reported in prescribing information.

Quinolone bei Kindern

Antibiotikum	Indikationen	Dosis oral	Dosis i.v.
Ciprofloxacin	• HWI • Gastrointestinale Infektionen	20-40 mg/gk/die q12h	20-30 mg/kg/die q12h
Levofloxacin	• Otitis media • Pneumonie • MDR-Tbc	6 Mo – 5 J: 15-20 mg/kg/die q12h > 5 J: 10 mg/kg/die q24h	wie p.o.
Moxifloxacin	• MDR-Tbc	10 mg/kg/die q24h	wie p.o.

Microdialysis



Zusammenfassung

- Multiresistente Erreger sind auch in der Pädiatrie ein ständig zunehmendes Problem
- Die Pharmakokinetik bei Kindern – und vor allem bei Neugeborenen und Säuglingen – ist unterschiedlich von Erwachsenen
- Ab dem 2. Lebensjahr passen sich Nierenfunktion, Metabolismus und Resorption langsam den Erwachsenenwerten an
- Viele neuere, aber auch viele ältere Antibiotika, sind nie systematisch bei Kindern untersucht worden
- Deshalb sind Dosis-Empfehlungen in der Pädiatrie häufig nicht gut belegt
- Die Testung von neuen, aber auch wichtigen alten Substanzen, sowie die Anwendung neuer Studiendesigns und Messmethoden, werden zu besser fundierten Empfehlungen führen