

# Bedeutung von - „S-I-R“ - für die Dosierung von Antibiotika auf der Intensivstation

PD Dr. med. Stefan Hagel, M. Sc.

Institut für Infektionsmedizin & Krankenhaushygiene  
Center for Sepsis Control and Care

# Agenda

---

- Antibiotikadosierung auf der Intensivstation
- S-I-R auf Intensivstation

# Pharmakokinetik beim kritisch Kranken

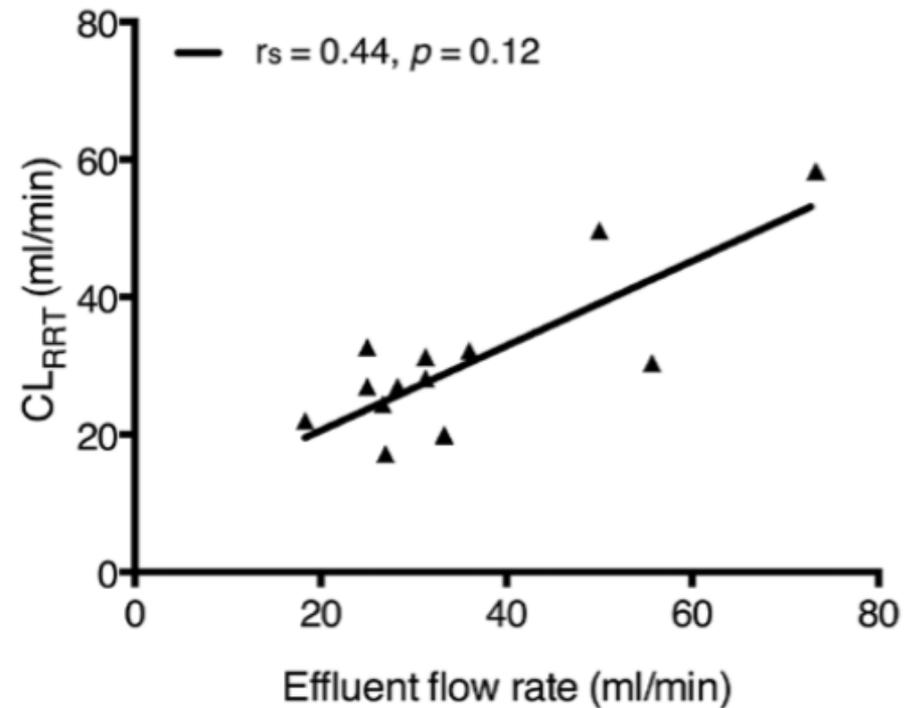
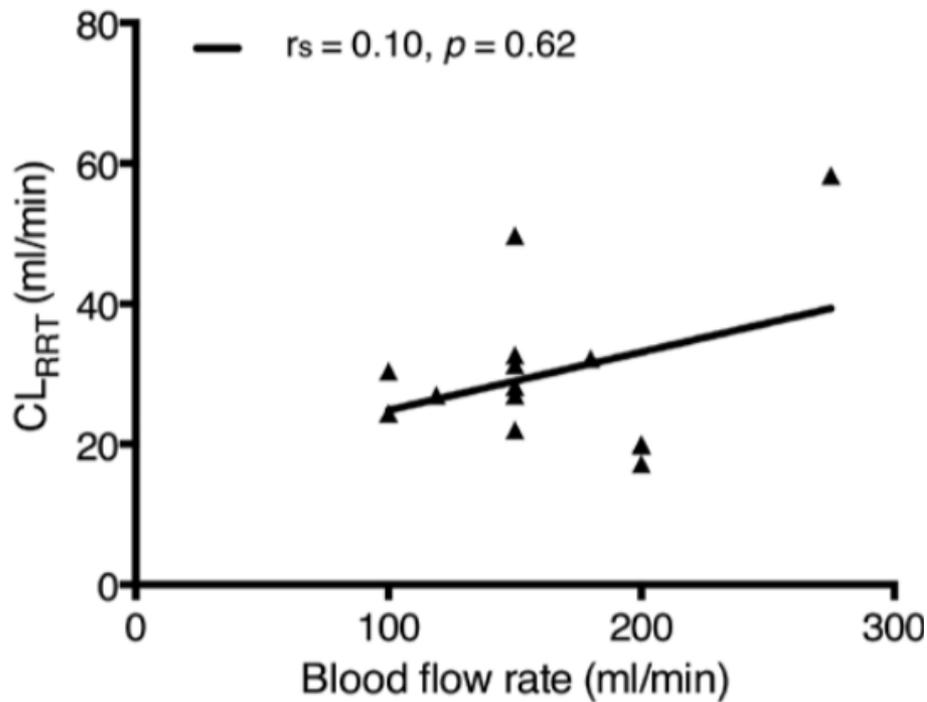
---

- Vergrößerung des Extrazellularraum
  - Kapillare Schrankenstörung
  - Hypoproteinämie
  - Volumentherapie

# Pharmakokinetik beim kritisch Kranken

- Vergrößerung des Extrazellularraum
  - Kapillare Schrankenstörung
  - Hypoproteinämie
  - Volumentherapie
- Organfunktion
  - Steigerung der Elimination („Augmented renal clearance“, chirurgische Drainagen, Verbrennungen)
  - Verminderung der Elimination („Multiorganversagen“)
  - Organersatzverfahren (CVVHD, CHD etc.)

# Einfluß CRRT auf Pip/Taz - Clearance

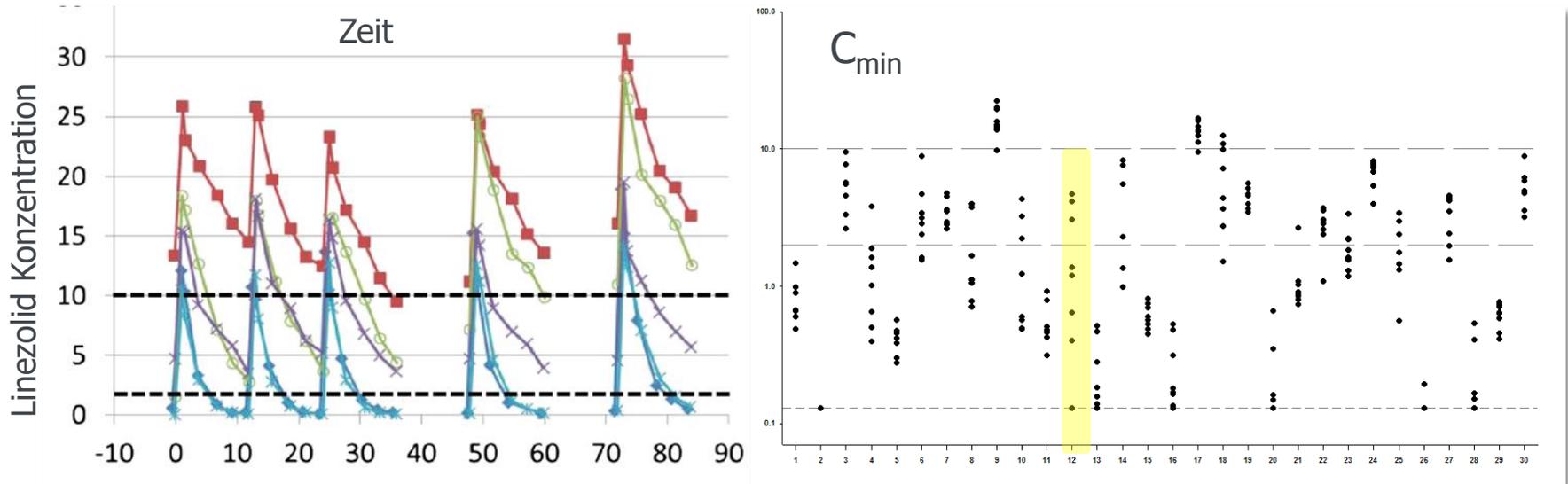


effluent flow rate (= ultrafiltrate + dialysate)

# Pharmakokinetik beim kritisch Kranken

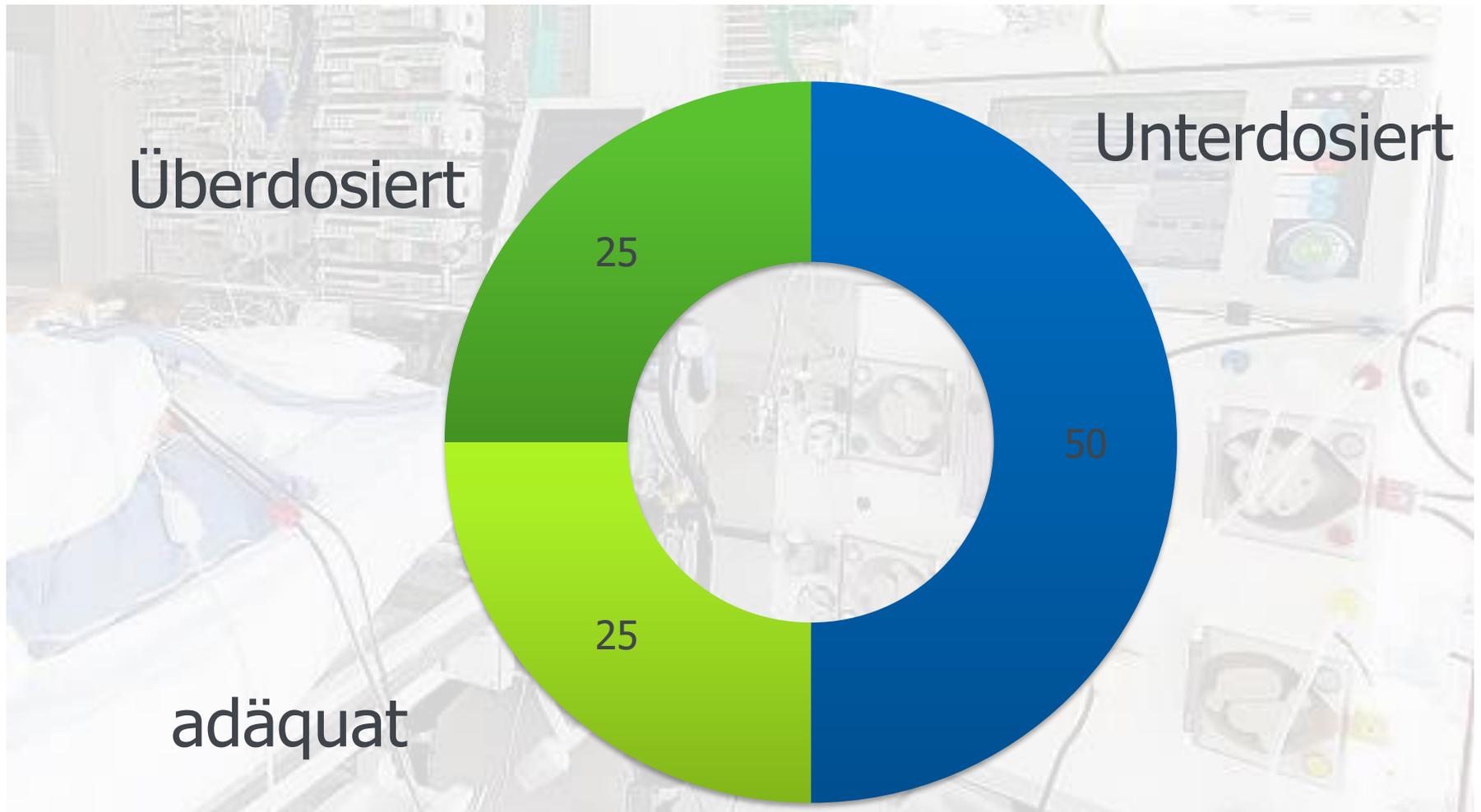
- Vergrößerung des Extrazellularraum
  - Kapillare Schrankenstörung
  - Hypoproteinämie
  - Volumentherapie
- Organfunktion
  - Steigerung der Elimination („Augmented renal clearance“, chirurgische Drainagen, Verbrennungen)
  - Verminderung der Elimination („Multiorganversagen“)
  - Organersatzverfahren (CVVHD, CHD etc.)
- Pharmakologische Interaktionen

# Linezolid beim kritisch Kranken



- 30 Patienten (10 Pat Lungen-TX, 5 Pat Leber-TX)
- Große Inter- und Intraindividuelle Variabilität der Linezolidkonzentration
- 50 bzw. 63% der Pt. nicht im Zielbereich ( $AUC_{24} < 200 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$  bzw.  $C_{\min} < 2 \text{ mg/L}$ )
- 7% der Patienten hatten toxische Konzentrationen

# Kritisch kranke Patienten: $\beta$ -Laktam Kurzinfusion



# PK/PD-Target $\beta$ -Laktame

## Bakteriostatischer Effekt

- 30-40%  $fT_{>MHK}$  bei Penicillinen und Cephalosporinen
- Ca. 20%  $fT_{>MHK}$  bei Carbapenemen

## Maximal bakterizide Wirkung

- 50%  $fT_{>MHK}$  bei Penicillinen
- Ca. 60%-70%  $fT_{>MHK}$  bei Cephalosporinen
- 40%  $fT_{>MHK}$  bei Carbapenemen

## Optimaler Klinischer Erfolg

- 100%  $fT_{>MHK}$  bis 100%  $fT_{>4-5MHK}$  bei Cefepim und Ceftazidim
- 100%  $fT_{>5MHK}$  bei Meropenem

Craig (1995) Diagn Microbiol Infect Dis 22: 89-96-22; DeRyke et al. (2006) Drugs 66: 1-14; Li et al (2007) Antimicrob Agents Chemother 51: 1725-30; McKinnon et al. (2008) Int J Antimicrob Agents 31: 345-51; Tam et al. (2002) J Antimicrob Chemother 50: 425-8; Wong et al. (2014) BMC Infect Dis 14: 288

# Empfehlungen von Fachgesellschaften - $\beta$ -Laktam

## REVIEW

## Open Access

Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR)



Romain Guilhaumou<sup>1</sup>, Sihem Benaboud<sup>2</sup>, Youssef Bennis<sup>3</sup>, Claire Dahyot-Fizelier<sup>4</sup>, Eric Dailly<sup>5</sup>, Peggy Gandia<sup>6</sup>, Sylvain Goutelle<sup>7</sup>, Sandrine Lefeuvre<sup>8</sup>, Nicolas Mongardon<sup>9</sup>, Claire Roger<sup>10</sup>, Julien Scala-Bertola<sup>11</sup>, Florian Lemaître<sup>12</sup> and Marc Garnier<sup>13\*</sup>

**R2.2. We suggest targeting a free plasma beta-lactam concentration between four and eight times the MIC of the causative bacteria for 100% of the dosing interval ( $fT \geq 4-8 \times MIC = 100\%$ ) to maximize bacteriological and clinical response in critical care patients.**

## CONFERENCE REPORT AND EXPERT PANEL

Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper<sup>#</sup>

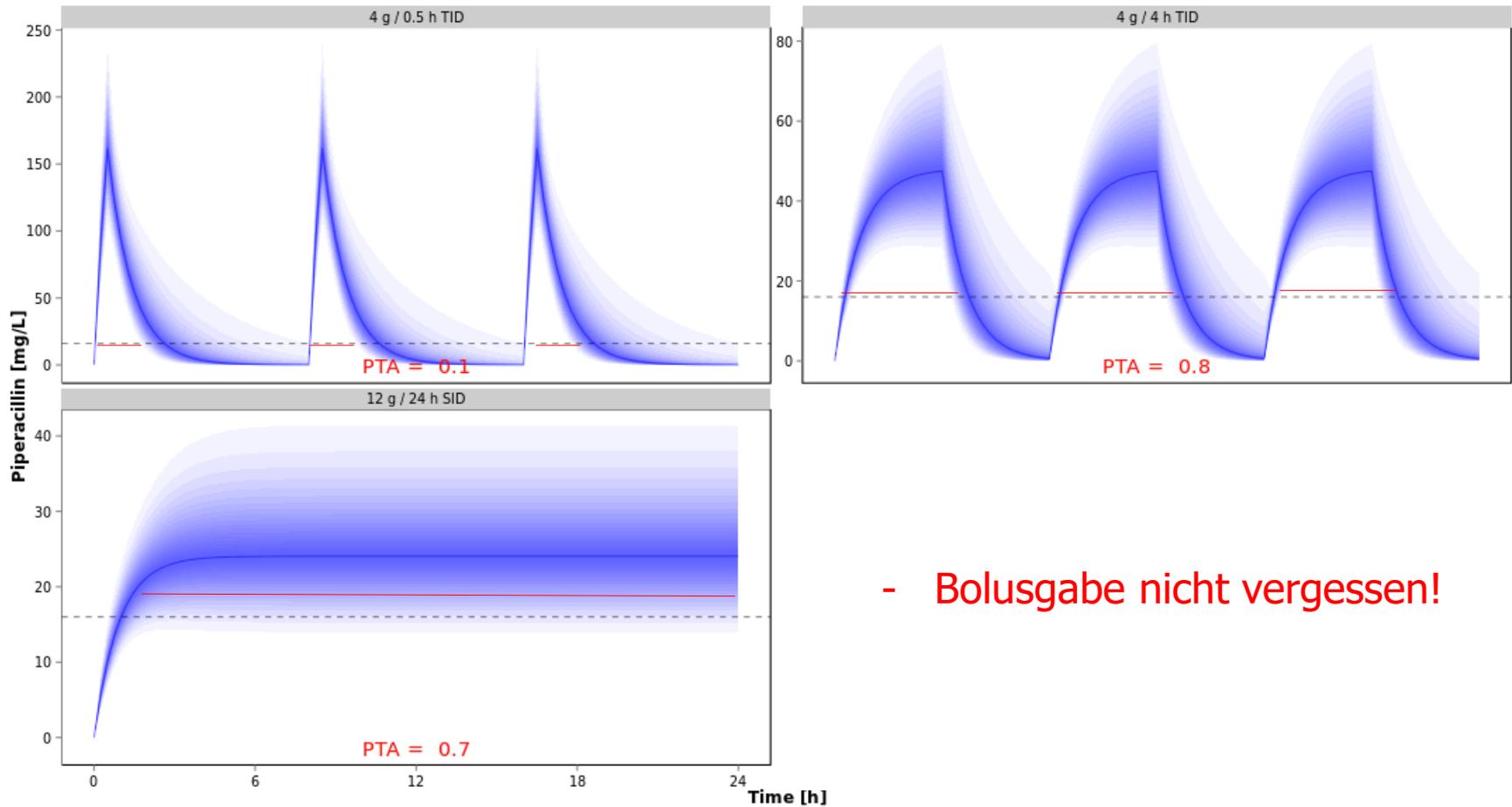


Mohd H. Abdul-Aziz<sup>1</sup>, Jan-Willem C. Alffenaar<sup>2,3,4</sup>, Matteo Bassetti<sup>5</sup>, Hendrik Bracht<sup>6</sup>, George Dimopoulos<sup>7</sup>, Deborah Marriott<sup>8</sup>, Michael N. Neely<sup>9,10</sup>, Jose-Artur Paiva<sup>11,12</sup>, Federico Pea<sup>13</sup>, Fredrik Sjovalld<sup>14</sup>, Jean F. Timsit<sup>15,16</sup>, Andrew A. Udy<sup>17,18</sup>, Sebastian G. Wicha<sup>19</sup>, Markus Zeitlinger<sup>20</sup>, Jan J. De Waele<sup>21</sup>, Jason A. Roberts<sup>1,22,23,24\*</sup> on behalf of the Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) and Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC)

100%  $fT_{>MIC}$

$C_{ss} > MIC$

# Zeitabhängige Antibiotika



- Bolusgabe nicht vergessen!

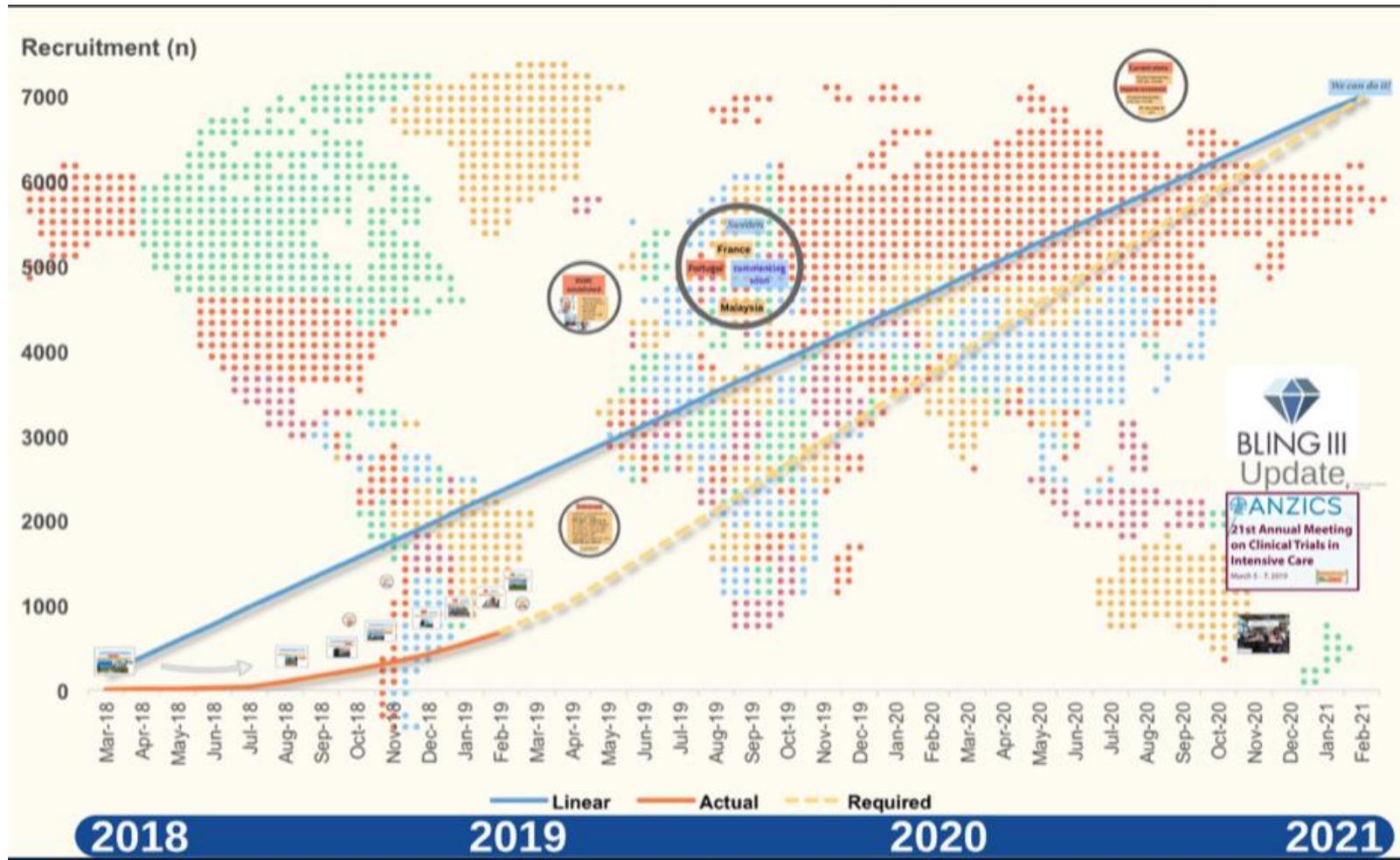
„TDMetrics“, [www.tdmx.eu](http://www.tdmx.eu)

# Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis\*

Nathaniel J. Rhodes, PharmD, MSc, BCPS<sup>1,2</sup>; Jiajun Liu, PharmD<sup>3</sup>;  
J. Nicholas O'Donnell, PharmD, MSc, BCPS<sup>4</sup>; Joel M. Dulhunty, PhD<sup>5,6,7</sup>;  
Mohd H. Abdul-Aziz, BPharm (Hons), MClinPharm, PhD<sup>8</sup>; Patsy Y. Berko, BA<sup>1</sup>;  
Barbara Nadler, MS<sup>9</sup>; Jeffery Lipman, MBBCh, DA, FFA, FFA (Crit Care), FCICM, MD<sup>5,6</sup>;  
Jason A. Roberts, BPharm (Hons), PhD, BAppSc, FSHP<sup>5,6,10,11</sup>

- Mortality (KI vs. PI): 19.5 vs. 13.5% (OR, 0.69; 95% CI, 0.56–0.84)
- Clinical cure (KI vs. PI): 63.2 vs. 76.2% (OR, 1.77; 1.24–2.53)
- Micro. cure (KI vs. PI): 66.0 vs. 74.9% (OR, 1.22; 0.84-1.77)
- LOS Hospital (KI vs. PI): 21.9 vs. 19.7

# BLING III – Meropenem od. Pip/Taz



# Dosiseskalation bei Bolusgabe → wenig Effekt

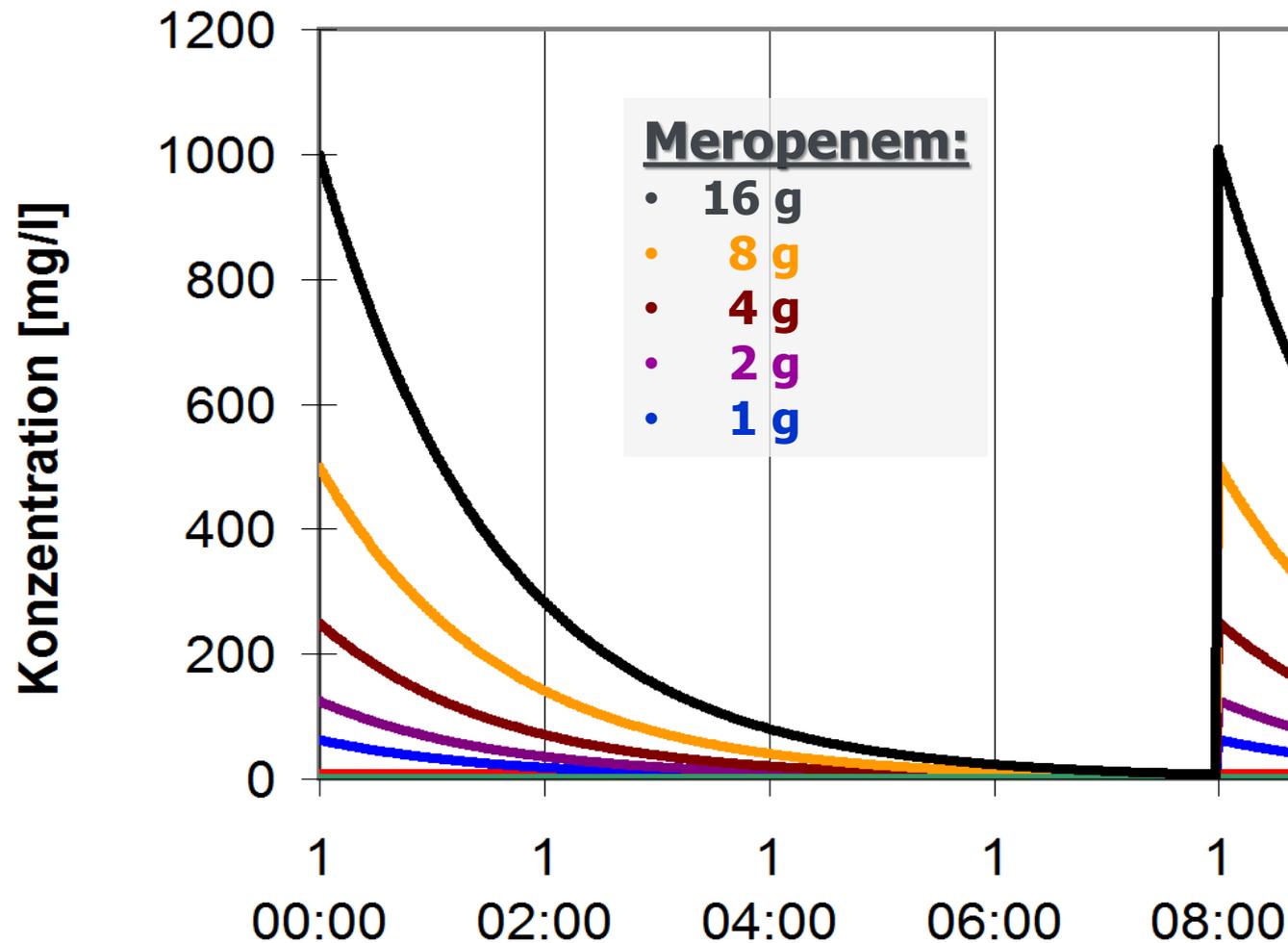


Abbildung: Prof. Brinkmann / Heidenheim

# Agenda

---

- Antibiotikadosierung auf der Intensivstation
- S-I-R auf Intensivstation

## Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) 22.11.2018



**EUCAST verändert die Definition von SIR bei Resistenztestungen – I bedeutet künftig „sensibel bei erhöhter Exposition“ – nicht mehr intermediär**

**Auswirkungen auf mikrobiologische Befundmitteilung und Anwendung in der Klinik**

**Die nachfolgenden Ausführungen gelten bisher nur für Bakterien, für Pilze soll die Definition von I 2019 angepasst werden.**

Im Juli dieses Jahres hat das EUCAST die Kategorien S und I zur Bewertung der Ergebnisse von Resistenztestungen endgültig neu definiert.

# Steigerung der Exposition ....

... In den meisten Fällen (außer für Harnwegsinfektionen) kann dies entweder durch eine **höhere Dosierung**, ein **verkürztes Dosierungsintervall** oder eine **veränderte Verabreichungsform** erreicht werden, z.B. von oraler zu intravenöser Gabe oder von iv-Kurzinfusion zu prolongierter Infusion.

# EUCAST Dosierungsempfehlung 2021

## Piperacillin/Tazobactam

Standard: 4 x 4.5g über 30min oder 3 x 4.5g über 4 Stunden  
( 3x 4.5g ist OK bei bei HWI, IAI, diabet. Fuß, nicht bei 3GC res.)

Hohe Dosis: 4 x 4.5g über 3 Stunden

## Meropenem

Standard: 3 x 1g über 30min (Meningitis 3 x 2g 30min od. 3h)

Hohe Dosis: 3 x 2g über 3 Stunden

# Schwierigkeiten für Kliniker

I →



- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Patienten mit gesteigerter Nierenfunktion
- Patienten mit Nierenersatzverfahren
- Kritisch kranke Patienten
- .....



# Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study

Lisa Ehmann<sup>1,2†</sup>, Michael Zoller<sup>3†</sup>, Iris K. Minichmayr<sup>1,2</sup>, Christina Scharf<sup>3</sup>, Barbara Maier<sup>4</sup>, Maximilian V. Schmitt<sup>5</sup>, Niklas Hartung<sup>1,6</sup>, Wilhelm Huisinga<sup>6</sup>, Michael Vogeser<sup>4</sup>, Lorenz Frey<sup>3</sup>, Johannes Zander<sup>4</sup> and Charlotte Kloft<sup>1\*</sup>

- 48 Patienten, 83% Sepsis, 7 Pat CRRT
- Meropenem 1g (30min), 8-stündlich (n=47), 1pt 2g 8-stündlich
- 1.376 x Meropenemkonzentration bestimmt (im Median 31/Pt)
- Target-Attainment 50% >4xMHK und 100% >1xMHK

# Patienten ohne CRRT (1g alle 8h, 30min)

Target	Renal function class	N <sub>Patients</sub> <sup>1</sup>	N <sub>C<sub>x</sub> samples</sub>	PK/PD target attainment for	
				MIC=2 mg/l	MIC=8 mg/l
50% T <sub>&gt;4xMIC</sub>			C <sub>X</sub> =C <sub>4h</sub>	C <sub>4h</sub> ≥ 4x2 mg/l, % (N <sub>C<sub>4h</sub> samples</sub> )	C <sub>4h</sub> ≥ 4x8 mg/l, % (N <sub>C<sub>4h</sub> samples</sub> )
	All	41	223	56.1 (125)	7.17 (16)
	15–29 ml/min	1	5	100 (5)	100 (5)
	30–59 ml/min	12	72	93.1 (67)	12.5 (9)
	60–89 ml/min	11	62	59.7 (37)	1.61 (1)
	90–129 ml/min	13	60	26.7 (16)	1.67 (1)
	Augmented RF (>130 ml/min)	4	24	0 (0)	0 (0)

# Patienten ohne CRRT (1g alle 8h, 30min)

$100\% T_{>MIC}$		$C_X = C_{8h}$	MIC=2 mg/l	MIC=8 mg/l
			$C_{8h} \geq 2 \text{ mg/l, \%}$ ( $N_{C_{8h} \text{ samples}}$ )	$C_{8h} \geq 8 \text{ mg/l, \%}$ ( $N_{C_{8h} \text{ samples}}$ )
All	41	223	48.4 (108)	20.6 (46)
15–29 ml/min		4	100 (4)	100 (4)
30–59 ml/min		72	91.7 (66)	51.4 (37)
60–89 ml/min		65	46.2 (30)	4.62 (3)
90–129 ml/min		57	14 (8)	3.51 (2)
(>130 ml/min)	Augmented RF	5	25	0 (0)

Abbreviations:  $CLCR_{CG}$  Creatinine clearance estimated according to Cockcroft and Gault equation [34], CRRT Continuous renal replacement therapy,  $C_X$  Concentration at specific time point X of concentration-time profile, I/R Intermediate/resistant, PK/PD Pharmacokinetic/pharmacodynamic, RF Renal function, RI Renal impairment, S/I Susceptible/intermediate

<sup>1</sup>Patients were assigned to a renal function class on the basis of their median individual  $CLCR_{CG}$  at the time of  $C_{4h}$  or  $C_{8h}$  determination

# 1g, 8h, 30min → PTA (ohne CRRT)

**Supplementary Table S1: PK/PD target attainment for all non-CRRT patients after standard meropenem dosing (1000 mg, i.v. 30 min, every 8 h) for different MIC values.**

MIC [mg/L]	PK/PD target attainment, %	
	50%T <sub>&gt;4xMIC</sub>	100%T <sub>&gt;MIC</sub>
	C <sub>4h</sub> ≥ 4xMIC, %	C <sub>4h</sub> ≥ MIC, %
0.25	99.6	95.5
0.5	96.9	91.9
1	91.0	78.0
2 sensibel	56.1	48.4
4 intermediär	27.4	38.1
8 intermediär	7.17	20.6

**Abbreviations:** C<sub>x</sub>: Meropenem serum concentration at specific time point X of concentration-time profile; MIC: Minimum inhibitory concentration; PK/PD: Pharmacokinetic/pharmacodynamic.

**Colour coding:** Target attainment >90% (green), 50-90% (orange), <50% (red).

Ehmann et al. Critical Care (2017) 21:263

# 2g, 8h, 30min → PTA (ohne CRRT)

Supplementary Table S2: PK/PD target attainment for all non-CRRT patients extrapolated to intensified meropenem dosing (2000 mg, i.v. 30 min, every 8 h) for different MIC values.

MIC [mg/L]	PK/PD target attainment, %	
	50%T <sub>&gt;4xMIC</sub>	100%T <sub>&gt;MIC</sub>
0.25	100	97.3
0.5	99.6	95.5
1	96.9	91.9
2 sensibel	91.0	78.0
4 intermediär	56.1	48.4
8 intermediär	27.4	38.1

*Abbreviations, Colour coding:* s. Supplementary table 1.

**Auch Meropenem Kurzinfusion 2g 3x tgl bei „intermediär“ ungeeignet**

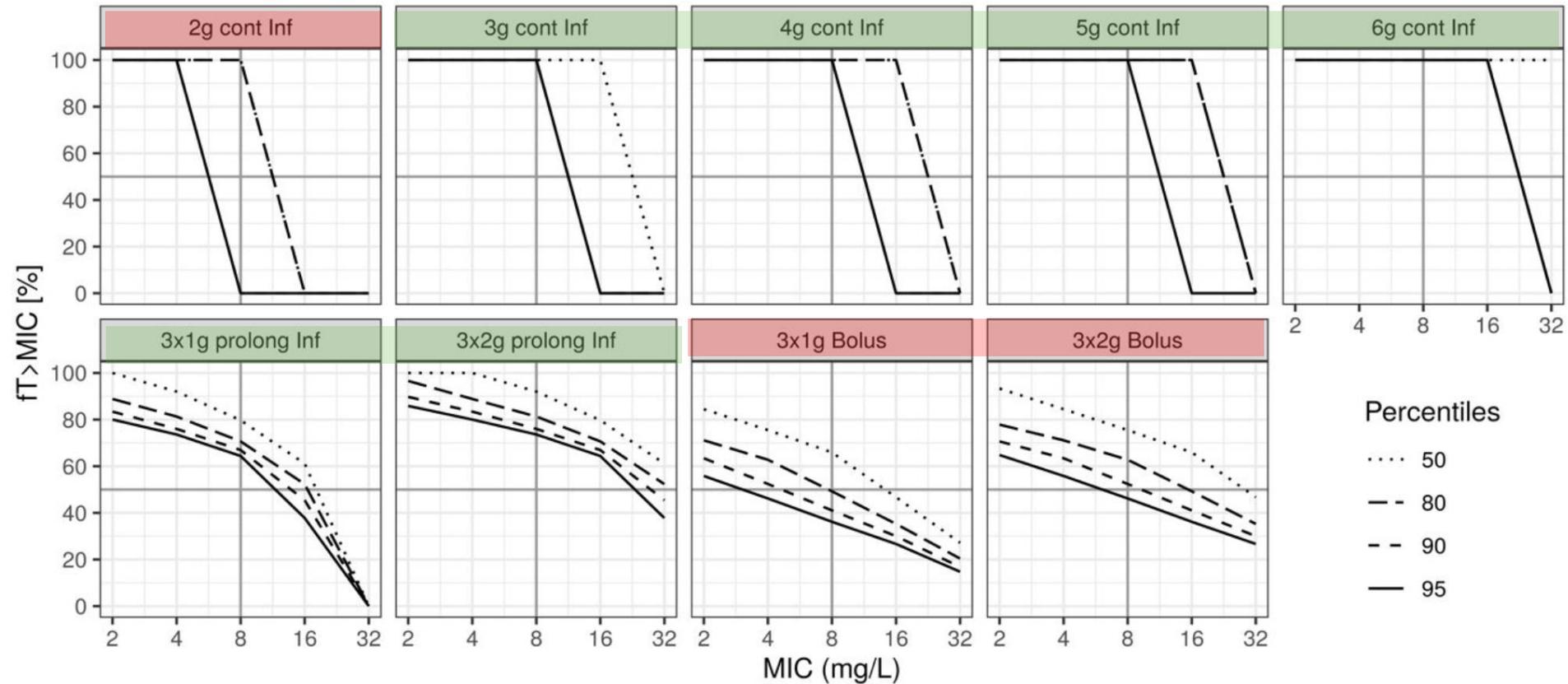
# **Population pharmacokinetics and probability of target attainment in patients with sepsis under renal replacement therapy receiving continuous infusion of meropenem: sustained low-efficiency dialysis (SLED) and continuous veno-venous haemodialysis (CVVHD)**

- 15 Pt ohne RRT, 13 Pt SLED, 12 Pt CVVHD
- Meropenem 3g/24h kontinuierlich
- Target: 50% T  $\geq$  4x MHK (2mg/l)  $\rightarrow$  8mg/l
- Tag 3: 0h, 1h, 5h und 9h nach Beginn RRT

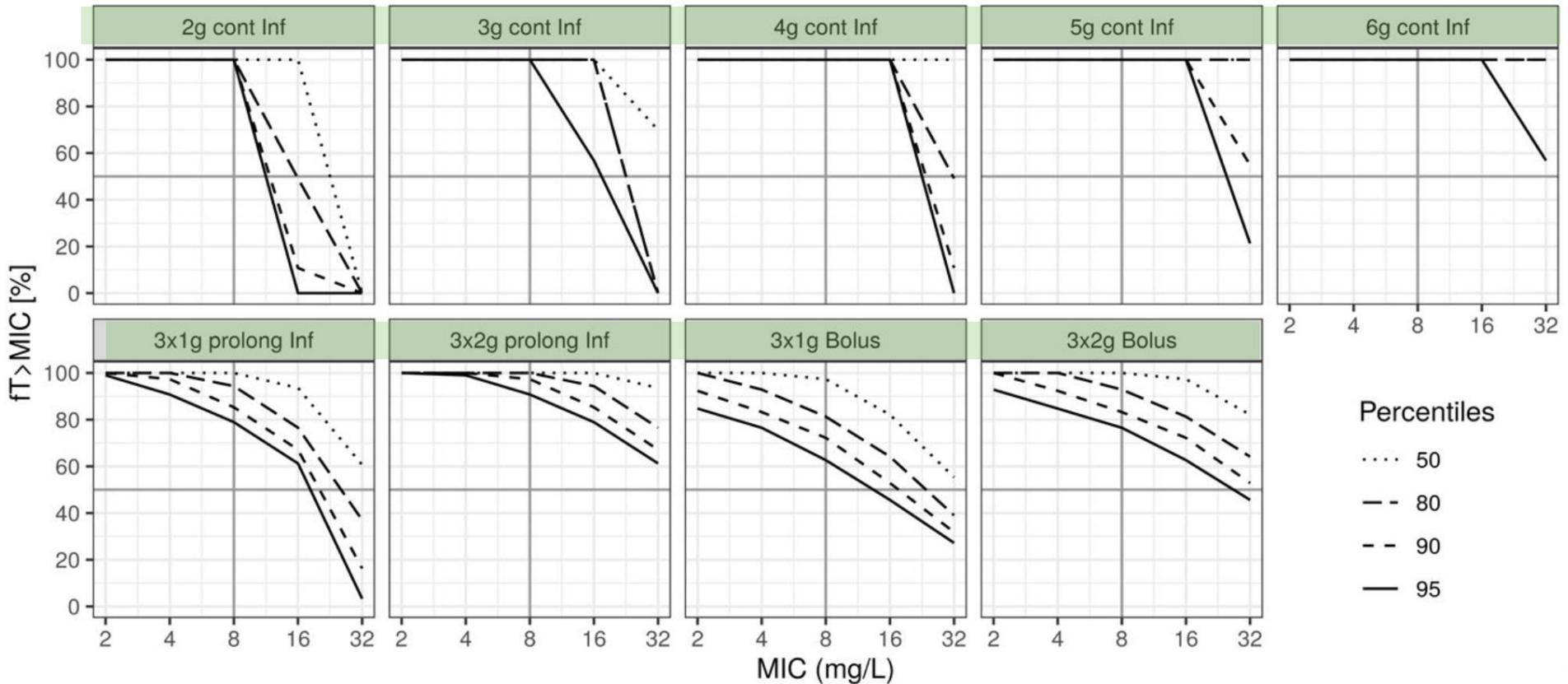
# **Population pharmacokinetics and probability of target attainment in patients with sepsis under renal replacement therapy receiving continuous infusion of meropenem: sustained low-efficiency dialysis (SLED) and continuous veno-venous haemodialysis (CVVHD)**

- 15 Pt ohne RRT, 13 Pt SLED, 12 Pt CVVHD
- Meropenem 3g/24h kontinuierlich
- Target: 50% T  $\geq$  4x MHK (2mg/l)  $\rightarrow$  8mg/l
- Tag 3: 0h, 1h, 5h und 9h nach Beginn RRT
- Ergebnis:
  - nur 2 Pat (ohne RRT) hatten zu einem Messpunkt eine Meropenemkonzentration unter Zielbereich (4.5mg/l; 5.5mg/l)
  - 50% Pt. mit RRT  $>$  50mg/l

# PTA: Patienten OHNE RRT



# PTA: Patienten Mit RRT



Westermann I, ...Hagel et al, British Journal of Clinical Pharmacology, April 2021

# Zusammenfassung

1. Kritisch kranke Patienten können krankheitsbedingt ausgeprägte Veränderungen der Pharmakokinetik aufweisen
  - Prolongierte Applikation (3-4h) von  $\beta$ -Laktam Antibiotika geht mit einem höheren Target-Attainment einher und sollte auch bei Standarddosierung gewählt werden
2. Das unkritische Befolgen der Dosierungsempfehlung nach EUCAST/NAK kann bei kritisch kranken Patienten – v.a. mit Veränderung der Nierenfunktion (ARC, ANV) – zu unnötig hohen (toxischen?) oder zu niedrigen (Therapieversagen, Resistenzselektion) führen
3. "I" = „S“ mit erhöhter Exposition, aber individuelle Patientenfaktoren bei der Dosierung beachten