

Con - Prolongierte Gabe von Beta-Laktam-Antibiotika

Mathias W. Pletz

Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene

Eine kontinuierliche Infusion (ohne TDM) macht keinen Sinn, weil..

...die Gefahr der kontinuierlichen Unterdosierung besteht.

...das Handling Gefahrenpotential birgt.

...die klinische Evidenz nicht ausreicht und wahrscheinlich nur Subgruppen profitieren.

TDM bei β -Laktam AB \rightarrow „Proof of Concept“

- Single Center, Australien, ICU, n=236 Patienten
- Unterschiedliche β -Laktam Antibiotika
- 2x/Woche TDM, frühestens nach 4 Gaben des AB

Ziel: 100% fT > 4-5xMHK (und < 10xMHK)

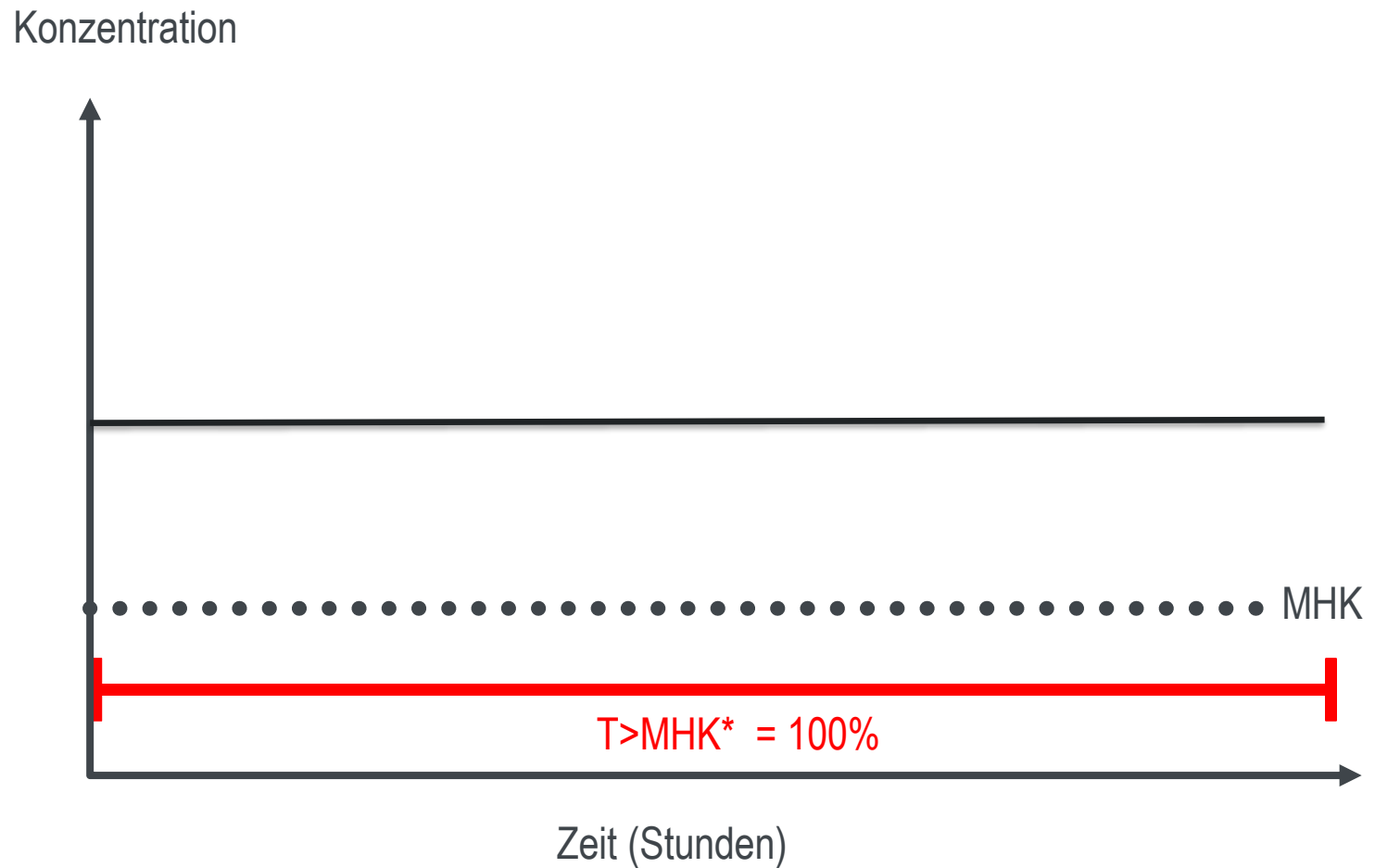
Intervention: a) Dosisintervall \downarrow b) Infusionszeit \uparrow

Ergebnis:

TDM Nr. 1: bei 74% d. Pt. r Dosisanpassung erforderlich \rightarrow
Dosissteigerung 50%, Dosisreduktion 23%

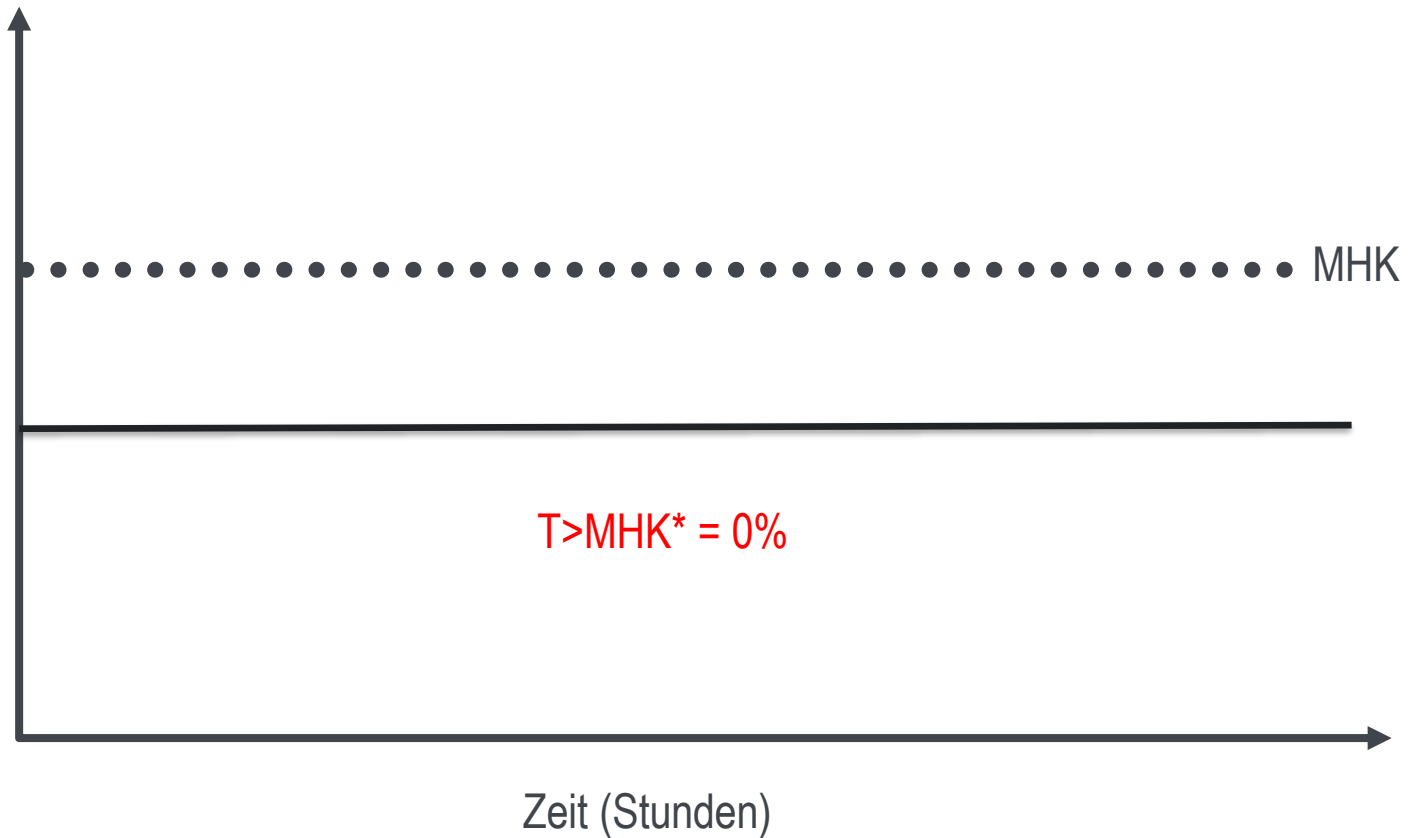
TDM Nr. 2: 43% d. Pt. im Zielbereich

Kontinuierliche Infusion - PRO



Kontinuierliche Infusion - Gefahr

Konzentration

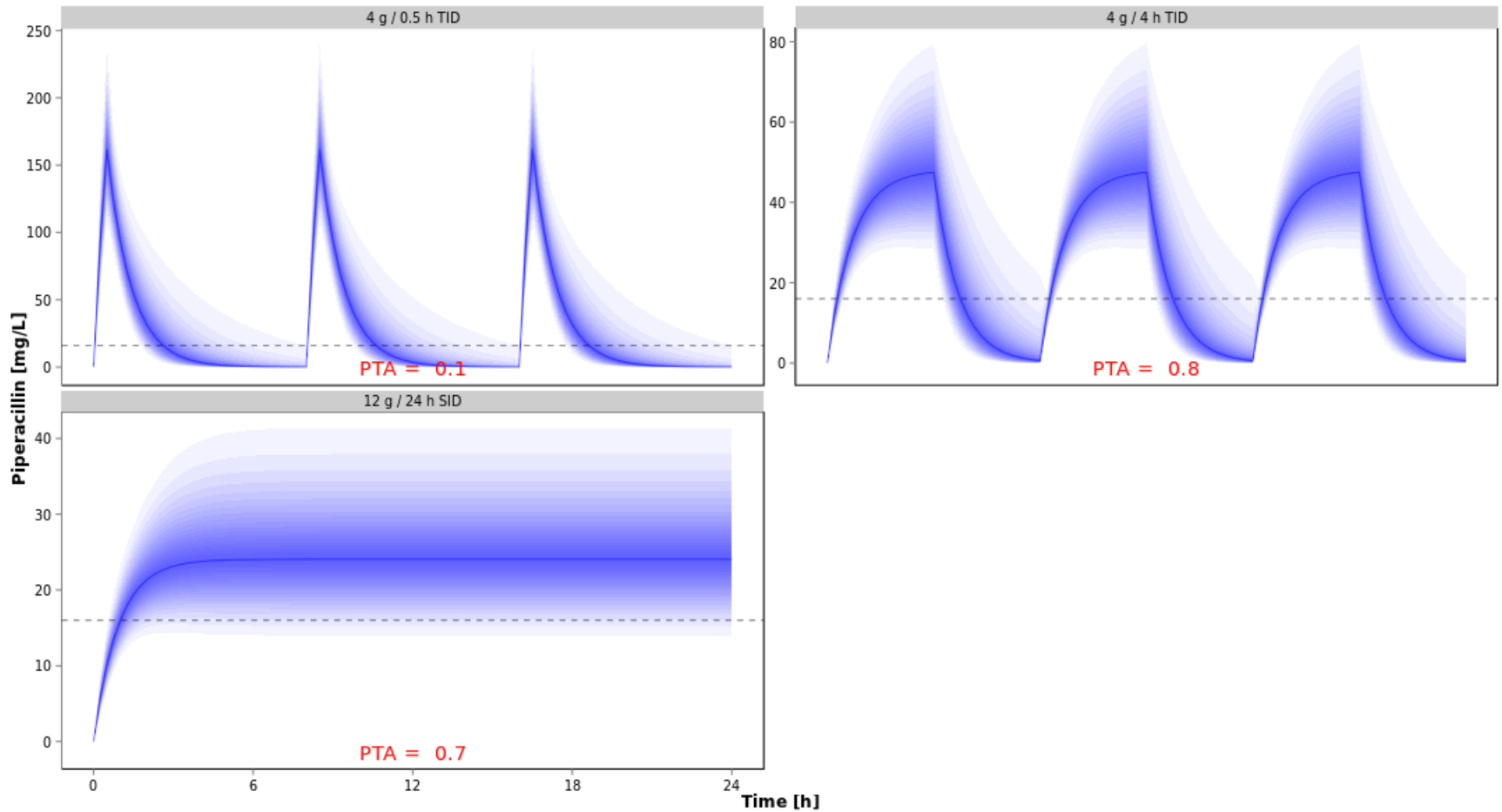


Target-Studie

- Multizentrische (n=12), randomisiert kontrollierte Studie
- ICU-Patienten mit Sepsis od. septischer Schock und Piperacillin/Tazobactam-Therapie
- n = 276
- Intervention: tgl. Konzentrationsbestimmung Piperacillin#
- Kontrollgruppe: Dosierung nach Fachinformation
- Endpunkt: SOFA – Score



Piperacillin / MHK 16mg/l



<http://www.tdmx.eu> „speak 'TDMetrics'“

Eine kontinuierliche Infusion (ohne TDM) macht keinen Sinn, weil..

...die Gefahr der kontinuierlichen Unterdosierung besteht.

...das Handling Gefahrenpotential birgt.

...die klinische Evidenz nicht ausreicht und wahrscheinlich nur Subgruppen profitieren.

Beispiele für BL - Inkompatibilitäten

Cefepime	Metronidazole, vancomycin, aminoglycosides, caspofungin
Cefotiam	Aminoglycosides, fluconazole
Cefotaxime	Sodium bicarbonate, aminoglycosides, pH >7
Ceftazidime	Sodium bicarbonate, aminoglycosides
Ceftriaxone	Ringer solution, aminoglycosides, calcium, vancomycin, fluconazole
Cefuroxime	Sodium bicarbonate, aminoglycosides, colistin, clarithromycin, fluconazole

U. Frank, E. Tacconelli, *In-Hospital Antibiotic Therapy*,
DOI 10.1007/978-3-642-18402-4_22,
© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2012

Grenzach-Wyhlen, 13. Dezember 2007

Wichtige Information zur Arzneimittelsicherheit von Rocephin® (Ceftriaxon) Inkompatibilitäten mit Calcium-haltigen i.v.-Lösungen



Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Roche Pharma AG möchte Sie in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über die Einführung wichtiger sicherheitsrelevanter Änderungen in der Fachinformation (Gegenanzeigen, Warnhinweise, Dosierung/Art und Dauer der Anwendung und Nebenwirkungen) von Rocephin® (Ceftriaxon) informieren, die das potentielle Risiko der Präzipitatbildung bei gleichzeitiger Gabe von Rocephin mit Calcium-haltigen i.v.-Lösungen betreffen.

Bereits in früheren Fachinformationen von Rocephin® wird im Abschnitt Inkompatibilitäten darauf hingewiesen, dass das Arzneimittel nicht mit Calcium-haltigen Lösungen gemischt werden darf.

Weltweit sind in den letzten Jahren vereinzelt Fälle tödlich verlaufener Reaktionen von Ceftriaxon-Calcium-Ausfällungen in der Lunge und in den Nieren von Früh- und Neugeborenen nach Anwendung von Rocephin® und Calcium-haltigen i.v.-Lösungen berichtet worden. In einigen dieser Fälle waren die Infusionslinien und Anwendungszeitpunkte von Ceftriaxon und der Calcium-haltigen Lösungen unterschiedlich.

Mehr Lumina = höhere Infektionsgefahr

- Prospektive Kohortenstudie, Halifax, UK
- 5638 Patienten (0-18Jahre) mit ZVK, 385 Infektionen



Lumen (n)	HR univariat, 95CI	HR Modell (95CI)
1	1 ...	1 ...
2	1.02 (0.78–1.30)	1.80 (1.19–2.72*)
3	1.29 (0.57–2.91)	2.31 (0.86–6.16)

Carter, Infect Contr Hosp Epidemiol 2016

Eine kontinuierliche Infusion (ohne TDM) macht keinen Sinn, weil..

...die Gefahr der kontinuierlichen Unterdosierung besteht.

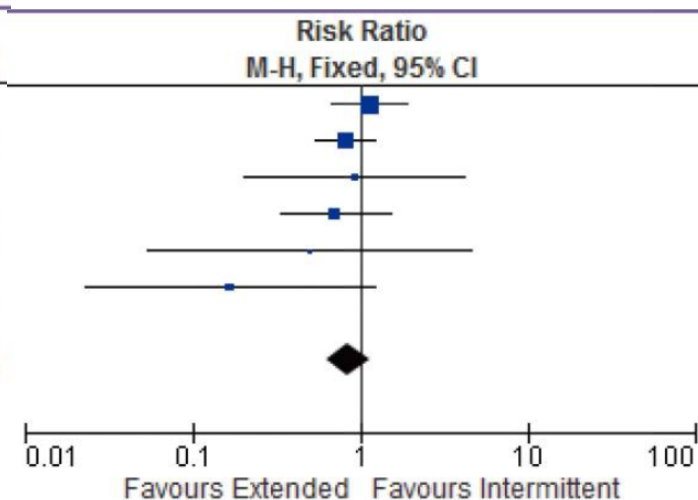
...das Handling Gefahrenpotential birgt.

...die klinische Evidenz nicht ausreicht und wahrscheinlich nur Subgruppen profitieren.

Meta-Analyse: BL und kontinuierliche Infusion bei HAP/VAP

- Studien 4 x retrospektiv, 1x prospektiv, 5xRCT
- Nur Patienten mit GNB

Study or Subgroup	Extended/Continuous		Intermittent		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
Chastre et al. 2008	27	249	24	252	35.2%	1.14 [0.68, 1.92]
Fahimi et al. 2012	17	31	20	30	30.0%	0.82 [0.55, 1.24]
Georges et al. 2005	3	26	3	24	4.6%	0.92 [0.21, 4.14]
Lorente et al. 2009	8	37	14	46	18.4%	0.71 [0.33, 1.51]
Sakka et al. 2007	1	10	2	10	3.0%	0.50 [0.05, 4.67]
Wang et al. 2009	1	15	6	15	8.9%	0.17 [0.02, 1.22]
Total (95% CI)		368		377	100.0%	0.85 [0.63, 1.15]
Total events	57		69			
Heterogeneity: Chi ² = 4.25, df = 5 (P = 0.51); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)						



β -Laktame: Bolus vs. kontinuierliche Gabe

60 Patienten mit schwerer Sepsis, septischen Schock

- Piperacillin/Tazobactam
- Meropenem
- Ticarcillin/Clavulansäure

Ergebnisse

Plasmakonzentration > MHK

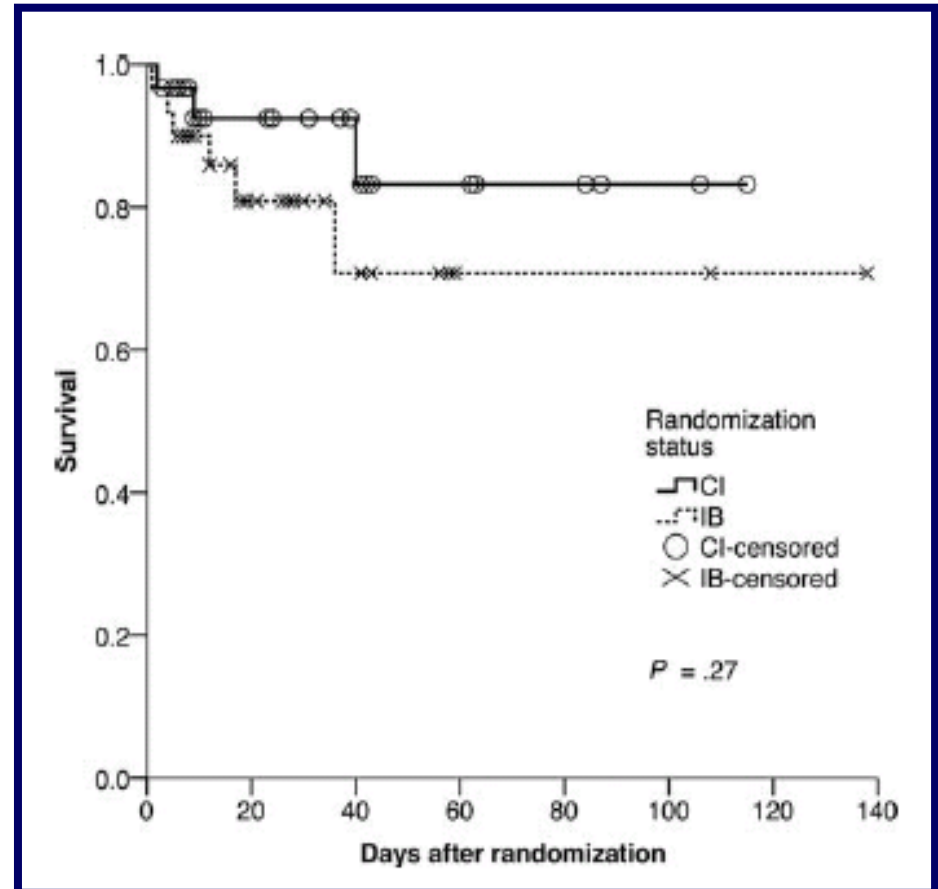
- 29% (B) vs. 82% (K), $p < 0.001$

Heilungsrate

- 43% (B) vs. 70% (K), $p < 0.032$

KH-Mortalität

- 20% (B) vs. 10% (K), $p < 0.47$



BLING II: RTT ohne Benefit, niedrige MHK ohne Benefit

Setting: 25 ICUs, Pip/Tazo, Tic/Clav, Meropenem
30min vs. kontinuierlicher Infusion
432 Patienten

Ergebnis: kontinuierlich vs. intermittierend
ICU-free days: 18 d (IQR: 2–24) vs. 20 d (IQR 3–24), ns
Clinical cure: 52.4% (111/212) vs. 49.5% (109/220), ns
90 d Überleben: 74.3% (156/210) vs. 72.5% (158/218), ns

→ nach Ausschluss RTT >7% Unterschied Überleben, wenig MRE

BLISS-Studie: kont. vs. intermitt. Therapie

- Malaysia (n=2 KH), RCT
- 140 Pt. mit schwerer Sepsis **ohne** Nierenersatzverfahren
- Pip/Taz (n=85), Meropenem (n=42), Cefepim (n=13)
- 41% *P. aerog.* oder *Acinetobacter* (keine MHK bestimmt)
- Ergebnis (kont. vs. intermit.):
 - Clinical Cure: 56% vs. 34%, p=0.01
OR 3.21, 95 % CI 1.48–6.94, p = 0.003
 - Vent-free days: 22 vs. 14, p=0.04
 - Überleben: 14d: 80% vs. 71%, ns
30d: 74% vs. 63%, ns

Meta-Analyse BLING I+II, BLISS

- Meta-Analyse mit 632 Patienten
- **KH-Sterblichkeit**
19.6% (K) vs 26.3% (RR, 0.74; 95% CI 0.56–1.00; $P = 0.045$)
- **Clinical Cure**
55.4% (K) vs 46.3% (RR, 1.20; 95%CI, 1.03-1.40; $P = 0.021$)
- **Modell:** APACHE II, GNB, RRT, intermitt. Gabe = RF für Letalität, **aber** kont. Gabe nicht unabhängig assoziiert mit Clinical Cure

Die kontinuierliche Infusion....

- ..kann zu einer dauerhaften Unterdosierung führen und sollte nur unter TDM durchgeführt werden (Alternative: prolongierte Infusion)
- ..verlangt ein komplexes Handling mit Gefahrenpotential (Infektionen, Inkompatibilitäten, Instabilitäten).
- ...nützt nach derzeitiger Datenlage nur bestimmten Subgruppen (keine Nierenersatztherapie, Infektionen durch Gramnegative mit hohen MHKs).