

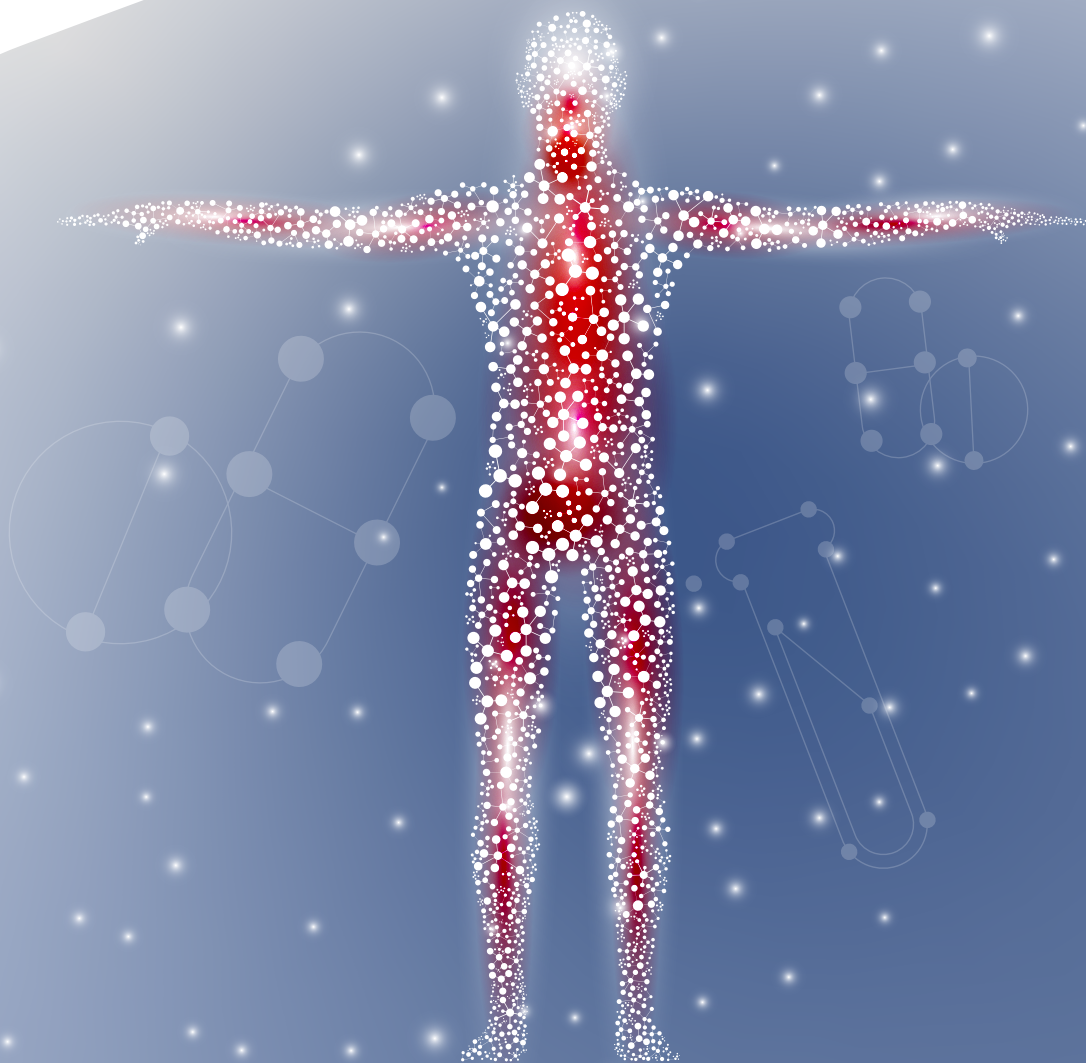


BIOSCIENTIA
Medizin. Labor. Service.

Fachinformation

TDM von Antibiotika

Das Wichtigste zum Therapeutischen
Drug Monitoring zusammengefasst



Mit TDM steuern Sie die Medikamentendosis präzise, sparen Antibiotika, reduzieren Resistenzen und verkürzen Liegezeiten. So optimieren Sie die Therapie gezielt und sicher.

Darum Geht's

- **Präzisere Antibiotikatherapie:** TDM verhindert Über- und Underdosierungen und reduziert Resistenzen.
- **Erweitertes Analysespektrum:** Bioscientia ermöglicht TDM für Beta-Lactame und Linezolid mit schneller Bearbeitungszeit.
- **Klinisch relevante Informationen:** Indikationen, Präanalytik und Interpretation von Antibiotikakonzentrationen auf einen Blick.

TDM von Antibiotika

Die Evaluation von Antibiotic Stewardship-Programmen hat eindeutig demonstriert, dass eine adäquate Dosierungsstrategie, die neben dem Wirkungsspektrum des Antibiotikums auch seine Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (PK/PD) berücksichtigt, einen hohen Stellenwert für den Therapieerfolg hat. Ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) ermöglicht die Berücksichtigung von PK/PD-Prinzipien bei der Therapiesteuerung. Das TDM hilft sowohl Überdosierung mit Toxizitätserscheinungen als auch durch Underdosierung provozierte Therapieversagen zu vermeiden. Eine unzureichende Arzneimittelexposition beschleunigt außerdem die Entstehung von Antibiotikaresistenzen, die eine wachsende Bedrohung für die öffentliche Gesundheit darstellen.

Insbesondere kritisch Kranke, die aufgrund der Pathophysiologie ihrer Erkrankungen und der angewandten therapeutischen Maßnahmen eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität der PK aufweisen, sind durch ein hohes Risiko für eine inadäquate Dosierung gefährdet. Dementsprechend wird in Leitlinien und Positionspapieren eine breitere Anwendung des TDM, das neben Glykopeptiden und Aminoglykosiden auch Beta-Lactame (Penicilline, Cephalosporine, Monobactame und Carbapeneme) sowie Linezolid

einschließt, zunehmend empfohlen. Daten aus der klinischen Anwendung haben am Beispiel von Meropenem und Piperacillin/Tazobactam gezeigt, dass, ausgehend von einer korrekt gewählten Startdosis, bei ca. 80% der klinischen Fälle eine Empfehlung zur Dosisanpassung (10-30% Erhöhung und 50-75% Reduktion) ausgesprochen wird. Neben der korrekten Dosis ist allerdings auch die korrekte Applikation des Medikamentes für die Therapiesteuerung wichtig. Prolongierte oder kontinuierliche Infusionen (soweit der Wirkstoff stabil ist) werden im Rahmen der Therapieoptimierung für Antibiotika mit zeitabhängiger Wirkung, wie die Beta-Lactame, insbesondere bei kritisch kranken Patienten, empfohlen. Auch für Vancomycin und Linezolid kommt die kontinuierliche Infusion in Frage. Allerdings sollte diese, entsprechend den Leitlinien und auf Grund eines erhöhten Underdosierungsrisikos, nur unter TDM-Kontrolle angewendet werden. Um die Qualität der klinischen Versorgung zu unterstützen, hat Bioscientia das Spektrum der vor Ort durchgeführten Analysen um die Bestimmung von Meropenem, Cefepim, Ceftazidim, Piperacillin, Ampicillin und Linezolid mittels HPLC erweitert. Die Bearbeitungszeit beträgt an Werktagen 24 Stunden.

Bei welchen Patienten ist ein TDM besonders sinnvoll?

Ein TDM ist insbesondere sinnvoll bei Patienten:

- für die eine veränderte bzw. stark variable Pharmakokinetik hoch wahrscheinlich ist,
- die eine Therapie mit Antibiotika mit engem therapeutischen Index bekommen, oder klinischen Anzeichen möglicher Toxizität der Antibiotika aufweisen,
- die an Infektionen mit multiresistenten Keimen leiden oder Antiinfektiva mit niedrigerer Resistenzbarriere bekommen



*MHK=Minimale Hemmkonzentration

Welches Untersuchungsmaterial wird für das TDM benötigt?

Serum: schnell abzentrifugiert, in ein separates Röhrchen überführt und bis sowie beim Transport gekühlt (2-8°C) gelagert*
Mindestvolumen: 500 µl

*Die Probe soll das Labor innerhalb von 24h erreichen.

Wann soll die Blutentnahme erfolgen?

ANTIBIOTIKUM	ERSTE ENTNAHME NACH BEGINN DER BEHANDLUNG BZW. NACH DOSISÄNDERUNG (INTERMITTIERENDE VERABREICHUNG)	PK ZIELGRÖSSEN
Amikacin	Nach 24h	Cmax ¹ , Cmin ² , AUC ₀₋₂₄ ³
Ampicillin	Nach 24-48h	Cmin ² , Css ⁴
Cefepim	Nach 24-48h	Cmin ² , Css ⁴
Ceftazidim	Nach 24-48h	Cmin ² , Css ⁴
Gentamicin	Nach 24h	Cmax ¹ , Cmin ² , AUC ₀₋₂₄ ³
Linezolid	Nach 48-72h	Cmin ² , Css ⁴
Meropenem	Nach 24-48h	Cmin ² , Css ⁴
Piperacillin	Nach 24-48h	Cmin ² , Css ⁴
Teicoplanin	Nach 48-72h	Cmin ²
Vancomycin	Nach 24-48h	Cmin ² , AUC ₀₋₂₄ ³ oder Css ⁴

¹ Cmax: 30 Minuten nach dem Ende der Infusion.

² Cmin: Probenentnahme unmittelbar vor bzw. innerhalb der letzten 30 Minuten vor der nächsten Infusion bei intermittierender Verabreichung (auch in Kombination mit Nierenersatztherapie (NET)).

³ AUC₀₋₂₄ (Area Under the Curve 0-24h): üblicherweise 2 Proben notwendig. Die Blutentnahmezeitpunkte orientieren sich an dem PK/PD-Modell der Auswertungs-Software.

⁴ Css: Probenentnahme zu jedem beliebigen Zeitpunkt nach dem Erreichen eines Steady-state (4 Halbwertszeiten nach Anfang der Infusion) bei der kontinuierlichen Infusion. In Kombination mit intermittierender Nierenersatztherapie (NET): vor der nächsten NET.

Was sind die therapeutischen Zielbereiche für die Antibiotikakonzentrationen?

ANTIBIOTIKUM	PK/PD-ZIELBEREICH	ZIELBEREICH BEI UNBEKANNTER KEIMSPZIFISCHER MHK	SCHWELLENWERT TOXIZITÄT
Amikacin	C _{max} /MHK ≥ 8-10	C _{min} < 2,5 mg/L C _{max} 55-65 mg/L ^{***} AUC ₀₋₂₄ 80-120 mg/L*h	C _{min} > 2,5 (5) mg/L ²
Ampicillin ¹	50-100% fT > 4xMHK Freier Anteil ~80%	C _{min} und C _{ss} 40-80 mg/L	> 8xMHK
Cefepim ¹	50-100% fT > 4xMHK Freier Anteil ~80%	C _{min} 5-20 mg/L C _{ss} 5-35 mg/L	C _{min} > 20 mg/L ³ C _{ss} > 35 mg/L ³
Ceftazidim ¹	50-100% fT > 4xMHK Freier Anteil ~90%	C _{min} und C _{ss} 35-80 mg/L	> 8xMHK
Gentamicin	C _{max} /MHK ≥ 8-10	C _{min} < 0,5 mg/L C _{max} 15-25 mg/L ^{***} AUC ₀₋₂₄ 80-120 mg/L*h	C _{min} > 0,5 (1) mg/L
Linezolid		C _{min} 2-7 mg/L	C _{min} > 7 mg/L ⁴
Meropenem ¹	50-100% fT > 4xMHK Freier Anteil ~100%	C _{min} und C _{ss} 8-16 mg/L	C _{min} und C _{ss} > 45 mg/L ⁵
Piperacillin ¹	50-100% fT > 4xMHK Freier Anteil ~80%	C _{min} und C _{ss} 80-160 mg/L	C _{min} und C _{ss} ³ > 160 mg/L mit Tazobactam > 360 mg/L ohne Tazobactam
Teicoplanin		C _{min} 15-40 mg/L C _{min} 30-40 mg/L bei lebensbedrohlichen Infektionen	nicht definiert, möglichst C _{min} < 60 mg/L behalten ⁶
Vancomycin	AUC ₀₋₂₄ /MHK ≥ 400	C _{min} 10-20 mg/L C _{min} 15-20 mg/L bei lebensbedrohlichen Infektionen C _{ss} 20-25 mg/L	AUC ₀₋₂₄ > 700 mg/L*h ⁷ C _{min} > 15 (20) mg/L ⁷

¹ Bei bekannter MHK des zu therapierenden Keims sollte diese optimalerweise für das therapeutische Ziel berücksichtigt und eine freie Konzentration, die für 50-100% des Dosierungsintervalls (%fT) beim 4- bis 8-Fachen der MHK liegt, angestrebt werden. Hiermit wird die Optimierung der klinischen Wirksamkeit sowie die Unterdrückung der Selektion resistenter bakterieller Subpopulationen bezweckt. Unser Labor misst und berichtet die gesamte Konzentration (frei + gebunden). Der typische Anteil der freien Konzentration ist der Tabelle zu entnehmen.

² Nephro- und Ototoxizität sind zeitabhängig und kumulativ

³ bezogen auf Neurotoxizität

⁴ bezogen auf Hämotoxizität

⁵ bezogen auf Neuro- und Nephrotoxizität

⁶ Erfahrungsberichte

⁷ bezogen auf Nephrotoxizität

*** bei einmal täglicher Gabe

Wie kann man die Therapie anpassen?

Eine Therapieanpassung kann durch Änderung der Dosis oder der Häufigkeit der Verabreichung erfolgen. Die Wirkung konzentrationsabhängiger Antibiotika, wie z.B. die Aminoglykoside, profitiert von möglichst hohen Einzeldosen, die als Kurzinfusion verabreicht werden. Zusätzlich kann das

Dosierungsintervall an die Ausscheidungskapazität angepasst werden, um Toxizität zu vermeiden. Im Unterschied hierzu, sind bei den zeitabhängig wirksamen Antibiotika, wie z.B. den Beta-Lactamen, verlängerte Infusionszeiten in Kombination mit an die Eliminationsgeschwindigkeit

angepasste Erhaltungsdosen wichtig. Grundsätzlich sollte bei Infektionen von Geweben mit eingeschränkter Diffusion (Endokarditis, Mediastinitis, Prothesenmaterial usw.) eher das obere Ende des Zielbereiches berücksichtigt werden.

Maßnahmen der Therapieanpassung am Beispiel der Beta-Lactam-Antibiotika

BEI NICHTERREICHEN DER ZIELKONZENTRATION



- Erhöhung der Häufigkeit der Verabreichung (d. h. weitere Fraktionierung der Dosis) oder
- Umstellung auf eine prolongierte bzw. kontinuierliche Verabreichung bei Beibehaltung der gleichen Tagesdosis oder
- Erhöhung der diskontinuierlich verabreichten Dosis um 25 bis 50 % bei Beibehaltung der Verabreichungshäufigkeit.
- Bei unzureichendem Erfolg der o.g. Maßnahmen Umstellung auf verlängerte oder kontinuierliche Verabreichung in Kombination mit einer Erhöhung der Tagesdosis.

BEI SUPRATHERAPEUTISCHEN KONZENTRATION



- Reduzierung der Tagesdosis im Falle einer kontinuierlichen Verabreichung, oder der verabreichten Einzeldosis um 25 bis 50 % bei intermittierender Applikation unter Beibehaltung der Verabreichungshäufigkeit.
- Im Falle einer extrem hohen Konzentration und/oder Anzeichen von Toxizität, die auf eine Beta-Lactam-Überdosierung zurückgeführt werden kann, Abbruch der Verabreichung und Wiederaufnahme der Behandlung nach Rückgang der Beta-Lactam-Konzentration unter strengem TDM.

Welche anderen Laborparameter können die Interpretation unterstützen?

- eGFR zu Beginn der Behandlung, parallel zur TDM-Anforderung und jedes Mal, wenn sich der klinische Zustand und/oder die Nierenfunktion des Patienten signifikant ändert.
Maßnahme:
<70 mL/min: TDM empfohlen bei Verdacht auf Nebenwirkungen

>100 mL/min: TDM zur Erreichung des PK/PD Zielbereiches dringend empfohlen.
- Albumin- oder zumindest Gesamteiweißkonzentration in Serum/Plasma zu Beginn der Behandlung und ggf. parallel zur TDM-Anforderung, um Abweichungen des freien Anteils besser zu berücksichtigen.
Maßnahme:
<25 g/L: TDM empfohlen wegen erhöhtem Risiko einer suboptimalen Exposition bei stark proteingebundenen Antibiotika.
- Weitere Biomarker wie z.B. CRP, Procalcitonin, Blutbild und IL-6 können sowohl zu Beginn als auch im Verlauf der Behandlung bei Entscheidungen bezüglich des Einleiten oder Absetzen einer antimikrobiellen Therapie sowie bei der Beurteilung des Therapieansprechens helfen.

Welche Software kann bei der Dosisfindung helfen?

Für die Therapiesteuerung stehen unterstützend mehrere Dosiskalkulationstools zur Verfügung. Oft verwendete Beispiele sind:

TDMx

www.tdmx.eu/

ID-ODS

www.optimum-dosing-strategies.org/id-ods/

NextDose

www.nextdose.org/

Tucuxi

<https://www.tucuxi.ch/>

Doseeasy (MeroEasy, PipEasy, VancoEasy)

www.doseeasy.de

Clinicalc

www.clinicalc.com

CADDy (Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis)

www.thecaddy.de/

Dosing

<http://www.dosing.de/>

Literatur

1. Abdul-Aziz MH et al. Intensive Care Med 2020;46:1127.
2. Birkmann A et al. Anästh Intensivmed 2024;65:52.
3. AWMF S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/092-001>
4. PEG S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen AWMF-Registernummer 082/006 – update 2018. 2. aktualisierte Version 2019.
5. <https://www.p-e-g.org/files/content/Service/Empfehlungen-Leitlinien/PEG-S2k-Leitlinie-Update-2018.pdf>
6. Guilhaumou R. et al. Critical Care 2019;23:104.
7. Kanji S et al. Pharmacotherapy. 2023;43:1194.
8. Shipkova M & Jamoussi H. Ther Drug Monit. 2022;44:32.
9. Stašek J et al. Antibiotics (Basel). 2023;12:568.
10. Zuanna et al. Antibiotics 2024;13:75.



BIOSCIENTIA

Medizin. Labor. Service.

LABOR **NETZWERK**

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an unseren Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

