

Antiinfektiva-Therapie in der PD

i.p. oder *i.v.* ?

Stefan Engeli

Institut für Klinische Pharmakologie



Medizinische Hochschule
Hannover

Interessenkonflikte

keine

Fragestellung

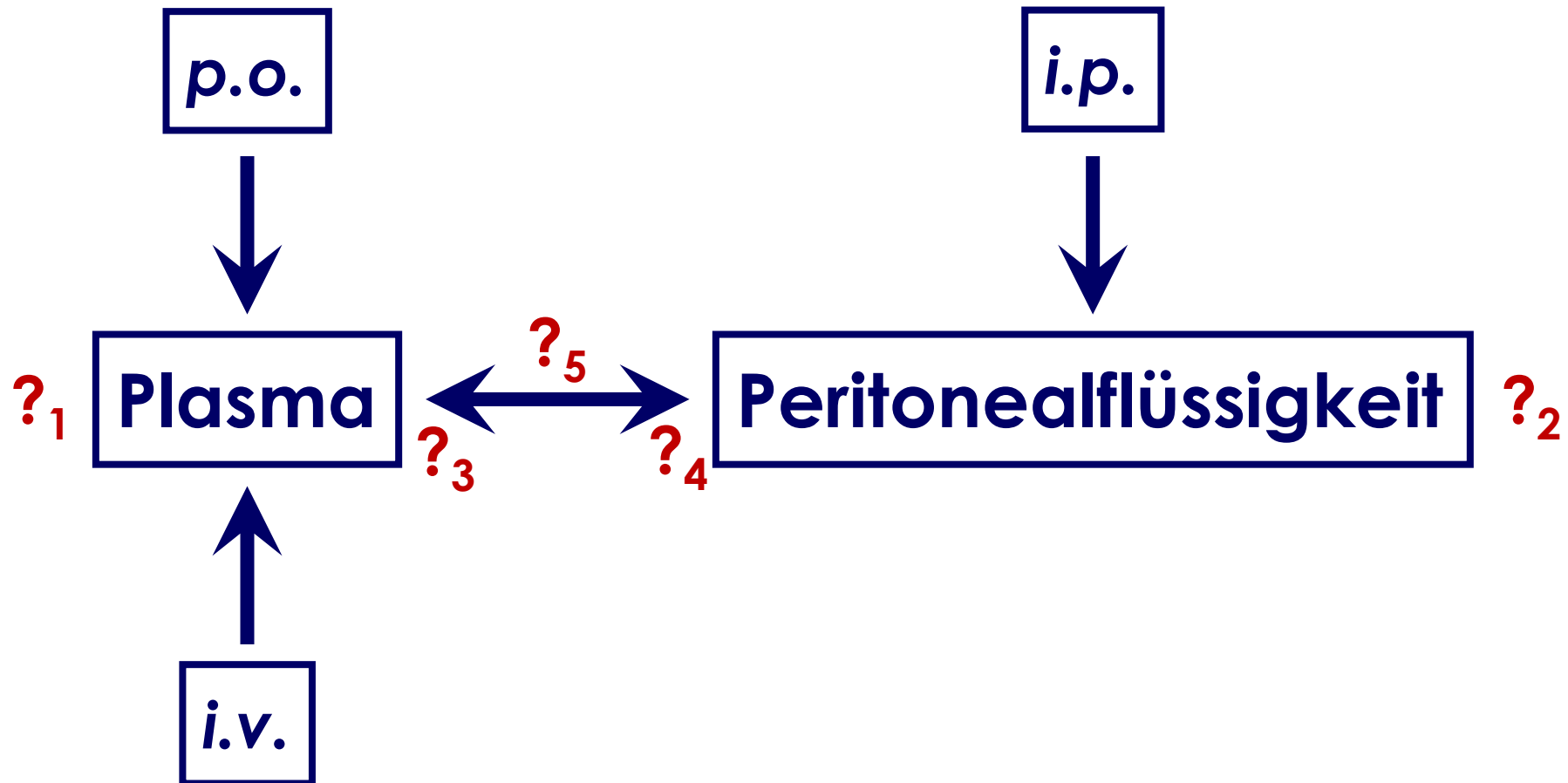
Ist es möglich, bei gegebener Indikation zur parenteralen antiinfektiven Therapie den Peritonealdialyse-Zugang zu nutzen?

- **Vorteile für den Patienten**
- **ökonomisch sinnvoll**
- **Peritonitis *versus* nicht-peritonitische Infektion**
- **klinisch wirksam (sinnvoll)?**

Themenübersicht

- (1) Überlegungen zur Pharmakokinetik**
- (2) Antibiotika-Therapie bei Peritonitis**
- (3) Beispiele (PK-Studien)**

Einfaches pharmakokinetisches Modell



Unbekannte 1-4

- ?₁: Konzentration im Plasma**
(im therapeutischen Bereich?)
- ?₂: Konzentration in der Peritonealflüssigkeit**
(im therapeutischen Bereich? systemische UAW?)
- ?₃: Dosis *i.v.* mit der therapeutische**
Peritonealkonzentrationen erreicht werden?
- ?₄: Dosis *i.p.* mit der therapeutische**
Plasmakonzentrationen erreicht werden?

Unbekannte 5

- **PD-Verfahren**
- **Zyklenintervalle**
- **Zusammensetzung der Spüllösungen**
- **Clearance über das Peritoneum:**
 - in beide Richtungen gleich?
 - bei Peritonitis verändert?
- **spezifische Eigenschaften jeden Antibiotikums**

Zusammenfassung 1

- **viele Fragen & Unbekannte**
- **sichere Beantwortung nur durch Studien möglich (Pharmakokinetik & Wirksamkeit)**
- **so viele Studien (wie erforderlich) wird es niemals geben**
- **klinische Erfahrung?**

Antibiotikatherapie bei Peritonitis

Wirksamkeit von AB in PD Spüllösungen

Table 1 The mean reduction of viable microorganisms (CFU/ml) compared to the initial inoculum in four peritoneal dialysis fluids (PDFs) after incubation for 4 h / 8 h with antibiotics at clinically relevant

concentrations of vancomycin (VAN) 50 µg/ml, teicoplanin (TEC) 20 µg/ml, daptomycin (DAP) 60 µg/ml and ceftobiprole (CEF) 30 µg/ml

Antibiotic	Mean reduction of viable microorganisms (log ₁₀ CFU /ml)			
	Dianeal PD4® 1.36% glucose 4 h	Physioneal 40® 1.36% glucose 4 h	Nutrineal PD4® 1.1% amino acid 4 h	Extraneal® 7.5% icodextrin 8 h
VAN 50 µg/ml	1.76, <i>p</i> <0.001	1.64, <i>p</i> <0.001	1.59, <i>p</i> <0.01	1.12, <i>p</i> =0.01
TEC 20 µg/ml	2.17, <i>p</i> <0.001	1.94, <i>p</i> <0.001	1.64, <i>p</i> <0.001	1.12, <i>p</i> =0.01
DAP 60 µg/ml	4.23, <i>p</i> <0.001	1.94, <i>p</i> <0.001	4.49, <i>p</i> <0.001	4.12, <i>p</i> <0.001
CEF 30 µg/ml	2.23, <i>p</i> <0.001	1.42, <i>p</i> <0.001	0.53, <i>p</i> =0.007	0.17, <i>p</i> =0.11

- Kohlenhydratzusammensetzung & -konzentration
- Verweildauer im Beutel & *i.p.*
- Stabilität der Antibiotika

Tobudic S et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2012) 31: 1327-1334

ISPD 2016 Empfehlung bei Peritonitis (1)

- **gram-positive Erreger:**
Vancomycin oder Cephalosporin 1. Generation (1B)
- **gram-negative Erreger :**
Cephalosporin 3. Generation oder Aminoglykosid (1B)
- **bevorzugter Applikationsweg: *i.p.* (1B)**
- **Ausnahme: *i.v.* bei Anzeichen auf Sepsis (1B)**

ISPD 2016 Empfehlung bei Peritonitis (2)

- **Aminoglykoside: 1x tgl. intermittierend *i.p.* (2B)**
- **keine längere Gabe von Aminoglykosiden (1C)**
- **Vancomycin: intermittierend *i.p.*
Serumkonzentration > 15 mg/l (2C)**
- **Cephalosporine: kontinuierlich *i.p.* (bei jedem Wechsel) oder auf mehrere Tagesdosen verteilt (2C)**

Schema in der MHH bei Initiierung

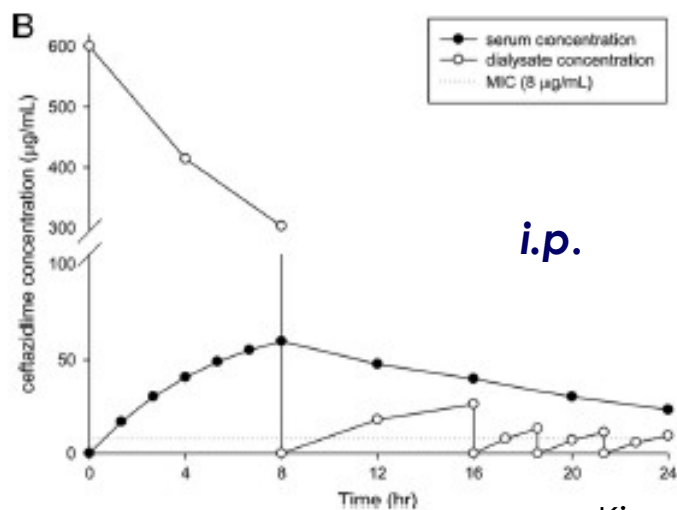
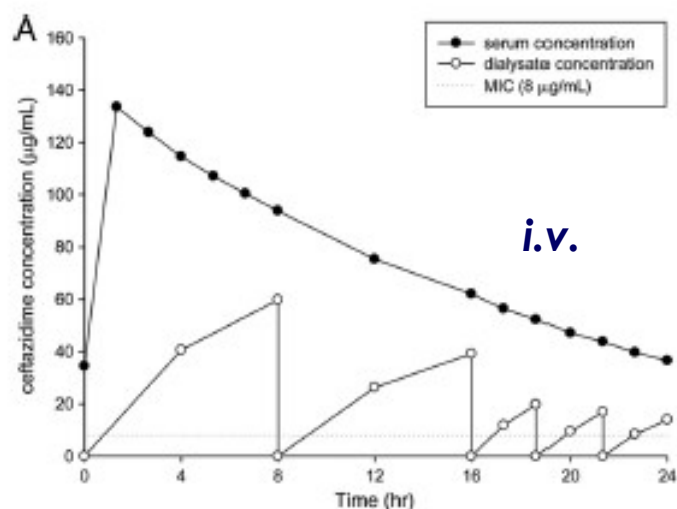
- **Vancomycin 20-25 mg/kg *i.p.***
+ Gentamycin 2-3 mg/kg *i.p.*
+ Heparin 5000 I.E. *i.p.*
- **Verweildauer *i.p.* mindestens 6 h**
- **Modifikationen nach Antibiogramm**
- **Vancomycin 1-2 g alle 2-5 d *i.p.***
- **Gentamycin 40-80 mg *i.p.* alle 2 d (< 2,0 mg/dl);
frühzeitig umstellen**

Zusammenfassung 2

- bei Peritonitis ist die *i.p.* Gabe von Antibiotika gut erprobt & leitliniengerecht
- außer bei Anzeichen für eine Sepsis spielt die *i.v.* Gabe von Antibiotika keine Rolle & ist wenigen speziellen Ausnahmesituationen vorbehalten

Beispiele für *i.p.* & *i.v.* Gabe

Ceftazidim *i.v.* versus *i.p.* bei PD



➤ *i.v.* 15 mg/kg

➤ *i.p.* 20 mg/kg

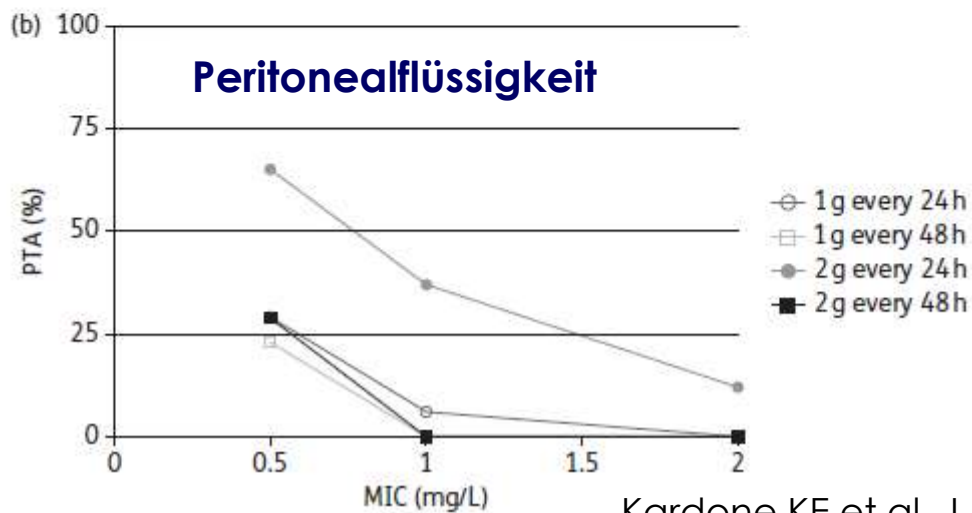
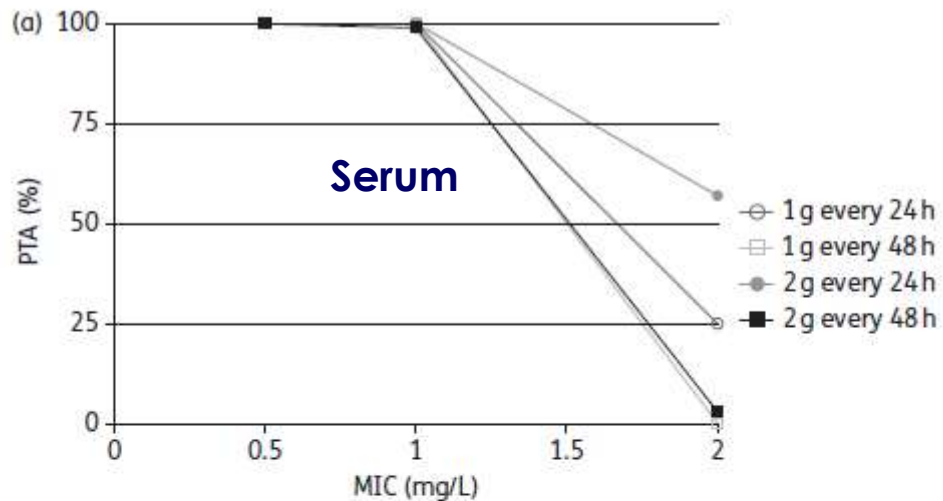
➤ Gabe zu Beginn des
längsten Zyklus

➤ MHK: 8 µg/ml

➤ beide Varianten in beiden
Fällen möglich

Kiwon K et al. *Antimicrob Agents Chemother* (2011) 55: 2523-2527

Vancomycin i.v. in PD



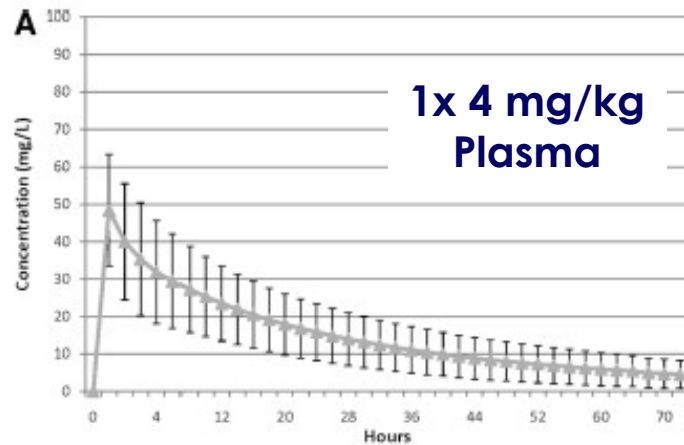
➤ % Wirksamkeit an Tag 2 abhängig von MHK

➤ i.v. ungeeignet bei Peritonitis

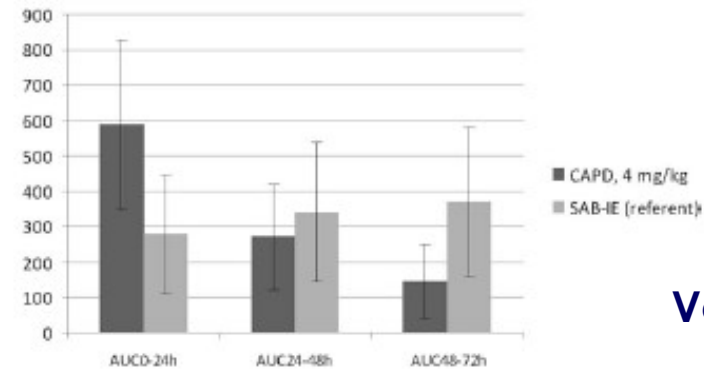
➤ bei nicht-peritonitischen Infektionen: große Talspiegel nötig

Kardone KE et al. *J Antimicrob Chemother* (2014) 69: 1873-1876

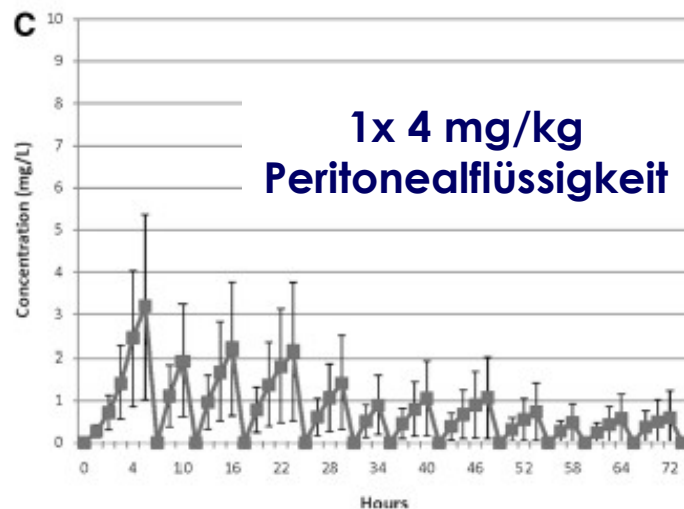
Daptomycin *i.v.* bei PD (1)



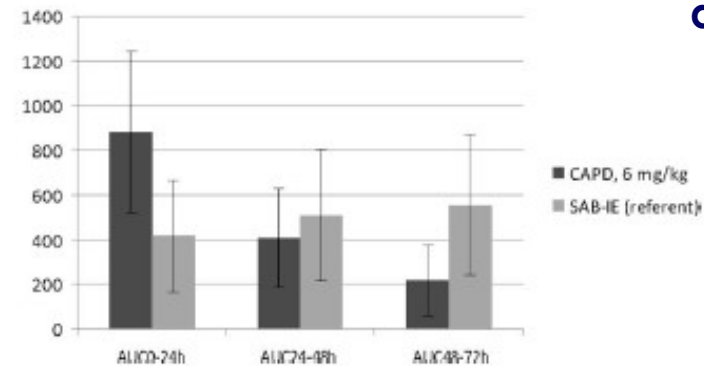
B 4 mg/kg CAPD (AUC partitioned)



Vergleich:
4 oder
6 mg/kg *i.v.*
alle 24 h



D 6 mg/kg CAPD (AUC partitioned)



Kardone KE et al. *Clin J Am Soc Nephrol* (2011) 6: 1081-1088

Daptomycin *i.v.* bei PD (2)

- **4 oder 6 mg/kg *i.v.* (je nach Indikation) alle 48 h**
ist das beste Regime auf der Basis der PK-Daten
für nicht-peritonitische Infektionen (n = 7)
- **6% Penetration in die Peritonealflüssigkeit**
- ***i.p.* bevorzugt bei Peritonitis***

Kardone KE et al. *Clin J Am Soc Nephrol* (2011) 6: 1081-1088

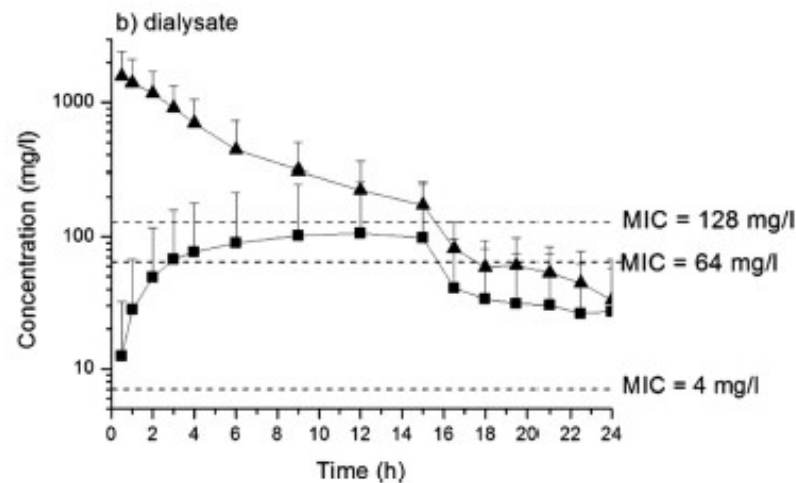
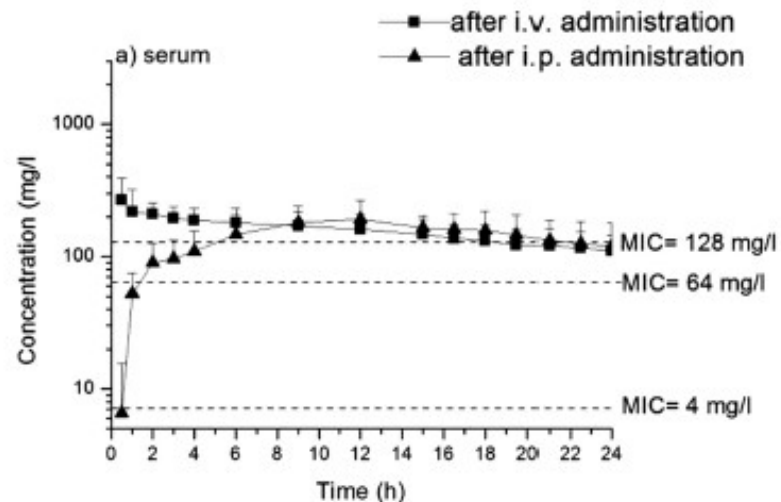
*Goedecke VA et al. *Scand J Infect Dis* (2009) 41: 155-157

Daptomycin *i.p.* bei PD

- **Pharmakokinetik-Studie in PD Patienten mit Peritonitis (n = 3)**
- **300 mg für 6h in Nutrineal für 14 d**
- **>16 mg/l in Peritonealflüssigkeit & >16 mg/l für 2 h im Plasma wurden erreicht
keine kritischen Konzentrationen**
- ***i.p.* bei Peritonitis und anderen Infektionen möglich**

Saint Paul LP et al. *Perit Dial Int* (2018) 38: 463-466

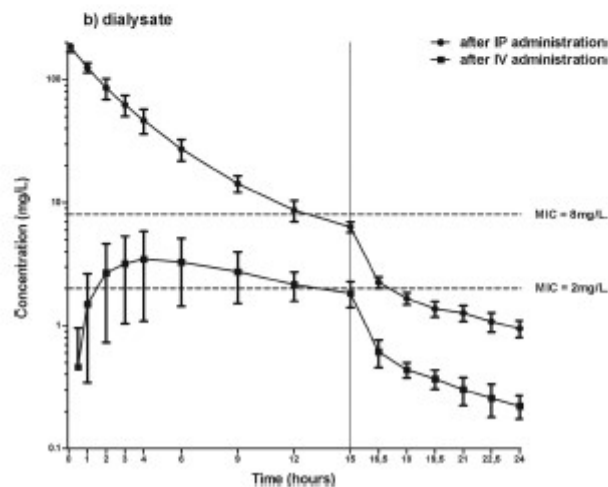
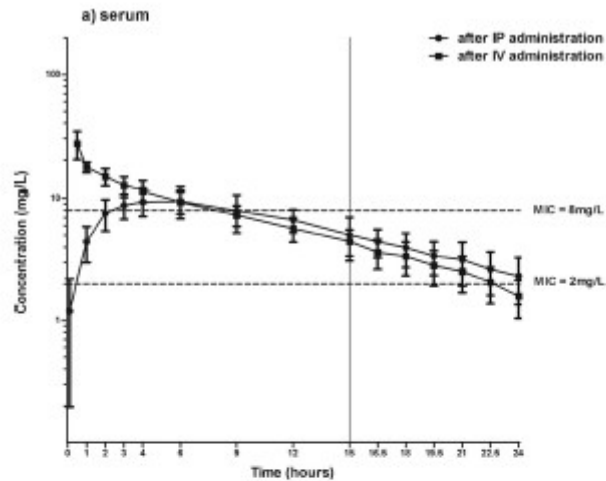
Fosfomycin 4 g *i.v.* versus 4 g *i.p.* bei PD



- **n = 8**
- ***i.p.* geeignet bei Peritonitis & nicht-peritonischen Infektionen**
- ***i.v.* Gabe ist ungeeignet bei Peritonitis**

Tobudic S et al. *Antimicrob Agents Chemother*(2012) 56: 3992-3995

Meropenem 0,5 g *i.v.* versus *i.p.* bei PD



- $n = 6$
- *i.p.* geeignet bei Peritonitis & nicht-peritonitischen Infektionen
- *i.v.* Gabe ist ungeeignet bei Peritonitis

Wieshölzer M et al. *Antimicrob Agents Chemother*(2016) 60: 2790-2797

Zusammenfassung 3

	Peritonitis		nicht-peritonitisch	
	i.p.	i.v.	i.p.	i.v.
Ceftazidim	+	+	+	+
Daptomycin	+	--	+	+
Fosfomycin	+	--	+	+
Meropenem	+	--	+	+
Vancomycin	+	--	?	+

Für die Frage „i.p. versus i.v.“ bei PD Patient*innen lässt sich keine allgemeingültige Antwort geben ... !