

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Zusammenfassung

Dies ist das dritte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Dieses Kapitel bespricht die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der am häufigsten eingesetzten Antinfektiva.

Hartmut Derendorf¹
Tobias Heinrichs²
Tobias Reimers¹
Cordula Lebert³
Alexander Brinkmann⁴

1 Department of
Pharmaceutics, College of
Pharmacy, University of
Florida, Gainesville, USA

2 Bayer AG, Klinische
Pharmazie, Leverkusen,
Deutschland

3 Apotheke, Klinikum
Nürnberg, Deutschland

4 Klinik für Anästhesie,
operative Intensivmedizin
und spezielle
Schmerztherapie, Klinikum
Heidenheim, Deutschland

Pharmakologie

Neben den antimikrobiellen Eigenschaften (Pharmakodynamik) einer Substanz spielen die pharmakokinetischen Eigenschaften, also das Verhalten im Organismus, eine entscheidende Rolle. Letztlich geht es um die Frage, ob die Konzentrationen am Wirkort ausreichend sind, um die Erreger zu hemmen, abzutöten und möglicherweise die Entwicklung von resistenten Erregern zu vermeiden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen sollten minimiert werden.

Wenn pharmakokinetische Parameter, oder im einfachsten Fall Plasma- und Gewebkonzentrationen, mit den antimikrobiellen Eigenschaften *in vitro* oder *in vivo* zum Zweck der Wirksamkeitsvorhersage in Verbindung gebracht werden, spricht man von PK/PD (Pharmakokinetik/Pharmakodynamik).

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Eigenschaften von Arzneistoffen werden von ihren physikochemischen Charakteristika bestimmt. Die Säure- oder Basenstärke einer Substanz,

ihre Lipophilie oder Hydrophilie bestimmen, wie sich die Substanz unter den physiologischen Bedingungen des Organismus verhält. Beta-Lactam-Antibiotika und Aminoglykoside z.B. sind schlecht membrangängig und befinden sich deshalb hauptsächlich im Extrazellularraum. Eine Übersicht pharmakokinetischer Parameter einzelner Substanzgruppen zeigt Tabelle 1.

Ein wichtiger pharmakokinetischer Parameter, der die Verteilung des Arzneistoffs im Körper beschreibt, ist das Verteilungsvolumen. Lipophile Substanzen, welche gut Membranen passieren können, werden passiv intrazellulär aufgenommen. Ihr Verteilungsvolumen ist daher hoch; es kann bei Fluorchinolonen und Makroliden ein Vielfaches des Körpervolumens betragen. Substanzen mit großen Verteilungsvolumina besitzen geringere Plasma- und Interstitialspiegel, aber hohe intrazelluläre Konzentrationen. Wasserlösliche Substanzen hingegen penetrieren schwer durch Zellmembranen und halten sich deshalb vornehmlich in Plasma und Interstitium auf. Die meisten Erreger befinden sich im Interstitium, so dass in diesen Fällen die Konzentration dort entscheidend ist.

Ein wichtiger Aspekt bei der Arzneistoffverteilung ist die Proteinbindung im Serum. Antibiotika binden abhängig von ihren physikochemischen Eigenschaften hauptsäch-

Tabelle 1: Pharmakokinetische Charakteristika parenteraler Antibiotika

	Halbwertszeit (t _{1/2})	Plasma-Clearance	Verteilungsvolumen	Fu	Metabolisierungsrate	CI/CE	TS/TR/GFR
Beta-Lactame	Niedrig bis mittel	Niedrig bis hoch	Niedrig bis mittel	Mittel bis hoch	Niedrig	CI<<CE	TS>>>TR
Fluorchinolone	Mittel bis lang	Mittel bis hoch	Mittel bis hoch	Niedrig bis hoch	Niedrig bis mittel	CI>>CE	--
Aminoglykoside	Niedrig	Mittel	Niedrig	Hoch	Niedrig	CI<<CE	GFR
Tetracycline	Mittel	Mittel	Mittel bis hoch	Mittel	Niedrig bis mittel	CI>CE	TR>TS
Glycylcycline (Tigecyclin)	Hoch	Hoch	Mittel bis hoch	Mittel	Mittel	CI>CE	--
Glykopeptide	Mittel bis lang	Niedrig bis mittel	Mittel	Niedrig bis hoch	Niedrig	--	GFR
Makrolide	Niedrig bis lang	Mittel bis hoch	Niedrig bis hoch	Niedrig bis mittel	Niedrig bis hoch	CI>>CE	TR
Oxazolidinone (Linezolid)	Mittel bis lang	Mittel	Mittel	Niedrig bis mittel	Mittel bis hoch	--	TR>TS
Fosfomycin	Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch	Niedrig	CI<<CE	GFR
Zyklische Lipopeptide (Daptomycin)	Mittel	Niedrig	Niedrig	Mittel bis hoch	Niedrig	CI<<CE	GFR
Einteilung							
Niedrig	<3 h	<50 ml/min	<0,3 l/kg	<10% der Dosis			
Mittel	3–10 h	50–150 ml/min	0,3–1,5 l/kg	10–50% der Dosis			
Hoch	>10 h	>150 ml/min	>1,5 l/kg	>50% der Dosis			

Fu: Prozent der Dosis, die im Urin unverändert ausgeschieden wird
 CI/CE: Verteilung einer Substanz zwischen Intrazellulärraum CI und Extrazellulärraum CE
 TS/TR/GFR: Anteil an tubulärer Sekretion, tubulärer Rückresorption oder glomerulärer Filtration

lich an Albumin. Die konzentrationsabhängige Bindung ist reversibel. Es besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen dem freien und gebundenen Anteil. Allgemein gilt, dass nur der freie, nicht an Protein gebundene Anteil eines Antibiotikums für dessen Wirkung verantwortlich ist. Wie für einige Antibiotika gezeigt, muss eine hohe Proteinbindung die Wirksamkeit einer Substanz nicht negativ beeinflussen, solange ausreichend hohe ungebundene Konzentrationen am Wirkort vorliegen. Klinische Studien, die einen negativen Einfluss der Proteinbindung zu belegen scheinen, wurden häufig mit zu geringen Gesamtdosen durchgeführt [1], [2], [3]. Weiter spielt die Proteinbindung bei Nierenersatzverfahren eine Rolle. Lediglich der freie, nicht proteingebundene Wirkstoffanteil kann über die künstlichen Membranen eines Nierenersatzverfahrens eliminiert werden.

Ähnlich wichtig ist die Bedeutung der Gewebskonzentrationen für die Vorhersage der Wirksamkeit. Gewebskonzentrationen, wie sie aus Biopsiematerial oder chirurgischen Resektaten bestimmt werden können, stellen die durchschnittlichen Konzentrationen im Gewebehomogenat dar. Sie werden weder den komplexen Vorgängen noch der heterogenen Verteilung im Gewebe gerecht. Bedeutung haben die Messungen der Gewebskonzentrationen z.B. beim Vergleich zweier Substanzen oder Substanzgruppen.

Ein großer Fortschritt konnte auf diesem Gebiet mit der Entwicklung der Mikrodialyse gemacht werden. Von Bedeutung ist die Messung von Antibiotika-Konzentrationen in Kompartimenten wie Zerebrospinalflüssigkeit, Alveolarfilm, Pleuraflüssigkeit, Peritonealflüssigkeit, Pankreas- und Prostatasekret. Krankheitsbedingte Mikrozirkulationsstörungen mit kompromittierter Gewebedurchblutung, anatomisch besonders strukturierte Zellmembranen sowie Vorhandensein von spezifischen Geweberezeptoren können Hindernisse für eine gleichmäßige Verteilung von Antibiotika darstellen und damit den Therapieerfolg beeinflussen. Tabelle 2 zeigt die Erreichbarkeit verschiedener Kompartimente für Antibiotika. Damit spielen nicht nur die physikochemischen Eigenschaften der Antiinfektiva, sondern ebenfalls die Durchblutung der tiefen Kompartimente eine entscheidende Rolle für die tatsächliche Wirkortkonzentration [4], [5], [6].

Interaktion von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Da noch nicht genügend Daten über die Konzentrationsprofile am Infektionsort verfügbar sind, erfolgt die pharmakokinetische Bewertung der verschiedenen Substanzen heute in der Regel mithilfe der verschiedenen Plasmakonzentrationen; die Wirkortkonzentrationen können beim schwerkranken Intensivpatienten von den Messungen im primären Kompartiment (Serum, Plasma) abweichen (besonders bei Infektionen in tiefen Kompartimenten: Lunge, Knochen, Weichteile) [4], [6]. Je nach Wirkungsmechanismus werden für die verschiedenen Wirk-

stoffgruppen unterschiedliche Indizes zur Steuerung der Therapie empfohlen.

Die Unterschiede im pharmakodynamischen Profil der Antibiotika-Gruppen erklären sich auch aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkungsweise – konzentrationsabhängige Wirkung bei Fluorchinolonen, Aminoglykosiden, Tetracyclinen und Glycylcyclinen (Tigecyclin) und die zeitabhängige (nicht konzentrationsabhängige) Wirkung bei Beta-Lactam-Antibiotika, Lincosamiden und Makroliden (Tabelle 3). Bei Aminoglykosiden, Fluorchinolonen und zyklischen Lipopeptiden (Daptomycin) konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis von Spitzenkonzentration (C_{max}) zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers mit dem Therapieerfolg korreliert. Bei Beta-Lactam-Antibiotika dagegen ist es der Prozentsatz des Dosierungsintervalls, in dem die Plasmakonzentration über der MHK des Erregers liegt ($t > MHK$ bzw. $\%t > MHK$). Bei den Fluorchinolonen und zyklischen Lipopeptiden (Daptomycin) wird dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und MHK prädiktive Bedeutung zugemessen (die Fläche unter der 24 Stunden-Konzentrations-Zeit-Kurve bezogen auf die MHK: AUC_{24}/MHK). Dies trifft auch auf die Gruppe der Glykopeptide zu. Die bisherigen Erkenntnisse zu Oxazolidinonen (Linezolid, Tedizolid) weisen darauf hin, dass sowohl die Konzentration als auch die Zeitdauer der Einwirkung relevant sind. Die Validierung dieser Modelle für den Menschen ist für einige Antibiotika-Gruppen gezeigt worden.

Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten und bei Infektionen in schwer erreichbaren Kompartimenten (Abszesse, Osteomyelitiden, Meningitiden, nekrotisierende Infektionen, siehe auch Tabelle 2) ist die Berücksichtigung von PK/PD-Indizes bei der Wahl des Dosierungsregimes von entscheidender Bedeutung. Auch die pharmakokinetischen Besonderheiten der kritisch Kranken, die durch hyperdynamische Kreislaufsituation, endotheliale Schäden, erhöhte kapilläre Permeabilität, Hypalbuminämie, extrakorporale Kreisläufe, intravenöse Applikation von großen Flüssigkeitsmengen oder Gabe von Vasopressoren beeinflusst werden, können zum erhöhten Verteilungsvolumen und durch Erhöhung der renalen Perfusion bei Abwesenheit von relevanten Organdysfunktionen zur Erhöhung der Clearance von hydrophilen Antibiotika und zur Abnahme ihrer Plasmakonzentration führen [4], [6]. Bei eben dieser schwerkranken Patientenklitel sind möglicherweise neben der MHK noch andere PD-Indizes von Bedeutung. Für den therapeutischen Erfolg bei bestimmten Erregergruppen (Non-Fermenter, z.B. *Pseudomonas aeruginosa*) inklusive der Vermeidung von Resistenzentwicklung sind möglicherweise Konzentrationsprofile günstiger, bei denen die Wirkortkonzentrationen deutlich oberhalb der MHK (entspricht MPK, Mutanten-Präventions-Konzentration) bleiben [4], [7].

Die Daten über PK/PD-Korrelationen bieten die Möglichkeit, besonders bei Risikopopulationen (z.B. bei kritisch Kranken, bei geriatrischen Patienten, Patienten mit Organinsuffizienz, Infektionen mit multiresistenten Erregern [z.B. „Extended-Spektrum“ Beta-Lactamase (ESBL)-Bild-

Tabelle 2: Kompartimente mit leichter und schwerer Erreichbarkeit für Antibiotika

Leichte Erreichbarkeit	Schwere Erreichbarkeit
Bindegewebe	Abszesse
Intraabdominalorgane (z.B. Leber)	Glaskörper des Auges
Lunge (ELF [epithelial lining fluid], bronchiale Mukosa)	Herzklappen
Muskel	Knochen/Knochenmark
Niere	Pankreas
Peritoneum	Prostata
u.a.	ZNS (Liquor)

Tabelle 3: PK/PD Parameter von Antibiotika-Gruppen

Substanzklasse	C _{max} /MHK	AUC/MHK	t _{>MHK}
Beta-Lactame	–	–	X
Makrolide	–	–	X
Azithromycin	–	X	–
Tetracycline	–	X	–
Glycylcycline	–	X	–
Glykopeptide	–	X	X
Fluorchinolone	X	X	–
Aminoglykoside	X	–	–
Oxazolidinone	–	X	X
Fosfomycin	–	–	X
Lincosamide	–	–	X
Zyklische Lipopeptide	X	X	–

–: Weniger gute Korrelation zwischen den Parametern und der klinischen Wirkung
 X: Gute Korrelation zwischen den Parametern und der klinischen Wirkung

ner]) die Dosierung mithilfe des therapeutischen Drug Monitorings (TDM) individuell anzupassen [6], [8], [9], [10].

Clearance und Verteilungsvolumen bestimmen die Halbwertszeit einer Substanz. Diese Parameter sind mitbestimmend für die Zeit, in der sich die Plasmakonzentration oberhalb der MHK befindet, sowie für die Gesamtexposition (AUC) und spielen für die Berechnung des Dosierungsintervalls eine wichtige Rolle.

Die Einschränkung der Funktion der Arzneimittel-eliminierenden Organe (vor allem der Nieren und der Leber) führt zu einer reduzierten Clearance von Antibiotika und zur Verlängerung der Halbwertszeit und kann damit ein Grund für die erhöhte Rate von unerwünschten Wirkungen sein. Die Relevanz der eingeschränkten Nieren- und Leberfunktion spielt dabei eine geringere Rolle für Antibiotika mit großer therapeutischer Breite (breitem Konzentrationsbereich zwischen den wirksamen und den toxischen Spiegeln, z.B. für Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Makrolide, Lincosamide, Fluorchinolone, Linezolid) als für Antibiotika mit enger therapeutischer Breite (z.B. Aminoglykoside, Vancomycin). Bei Intensivpatienten konnte dennoch aktuell gezeigt werden, dass erhöhte Plasmaspiegel von Beta-Lactam-Antibiotika mit einem

schlechteren neurologischen Outcome verbunden sind [5]. Bei der Auswahl der geeigneten Antibiotika spielt dann neben der mikrobiologischen Wirksamkeit das Ausmaß der renalen und extrarenalen Elimination sowie ein eventuell vorhandenes nephro- und/oder hepatotoxisches Potenzial der Antibiotika selber oder ihrer Metaboliten eine wichtige Rolle. Diese Antibiotika (potenziell nephrotoxisch: Aminoglykoside, Vancomycin, Teicoplanin, Telavancin; potenziell hepatotoxisch: Amoxicillin/Clavulansäure, Flucloxacillin, Fluorchinolone, Tetracycline, Rifampicin) sollen bei eingeschränkter Funktion des entsprechenden Organs nur bei vitaler Indikation appliziert werden. Mögliche Risiken durch eine Kumulation eventuell vorhandener toxischer Metabolite bei Patienten mit ausgeprägter Nieren- und Leberinsuffizienz sollen ebenfalls bedacht werden. Prinzipiell sollen bei eingeschränkter Nierenfunktion Antibiotika mit einer hohen extrarenalen Elimination gewählt werden, bei Leberinsuffizienz Antibiotika mit vorwiegend renalem Ausscheidungsmodus. In unterschiedlichem Ausmaß werden die vorwiegend renal eliminierbaren Antibiotika neben der glomerulären Filtration auch tubulär sezerniert (z.B. Penicilline) oder reabsorbiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion soll die Dosierung dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung

entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden. Entscheidend für die Notwendigkeit einer Dosisanpassung ist

- der Anteil der renalen Elimination des Arzneimittels bei normaler Nierenfunktion,
- die Toxizität der Substanz,
- der Grad der Nierenfunktionseinschränkung und
- die Erhöhung der Kreatinin-Clearance über die Normwerte hinaus (z.B. bei verminderter Muskelmasse, Schwangerschaft oder im Frühstadium des Diabetes mellitus).

Grundsätzlich sind dabei vor allem die Dosierungsangaben der Hersteller zu beachten. Fehlen diese, soll die Anpassung des Dosierungsschemas bei Niereninsuffizienz durch die Berechnung der individuellen Eliminationsfraktion (Q) nach Dettli erfolgen [11], [12].

Hilfreiche Weblinks für die Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz:

- <http://www.infektio.de/antiinfektiva/dosierung-bei-niereninsuffizienz/>
- <http://www.dosing.de/>

Kritisch kranke Intensivpatienten nehmen in Bezug auf die substanzspezifische Pharmakokinetik eine Sonderstellung ein. Empfohlene Dosierungen und in Antibiogrammen ausgewiesene Sensibilitäten (sensibel, intermediär oder resistent getestet) beruhen auf der Annahme, dass die Pharmakokinetik des Arzneistoffs der eines „Normpatienten“ entspricht. Tatsächlich ist jedoch die Verteilung und Ausscheidungskapazität der Arzneistoffe beim kritisch Kranken sehr variabel und schwer vorhersehbar. Allein die Nierenfunktion von Patienten mit schweren Infektionen zeigt eine große inter- und intraindividuelle Variabilität, so dass die Arzneistoff-Clearance und damit die optimale Dosierung überwiegend renal ausgeschiedener Antiinfektiva um den Faktor 10 variieren kann [13]. Dieses Problem ist nicht nur bei Beta-Lactam-Antibiotika [13], sondern auch bei Reservesubstanzen wie z.B. Linezolid [14] klinisch apparent. In einem Übersichtsartikel werden hilfreiche Hinweise zur individualisierten Dosierung von Antiinfektiva (z.B. webbasierte Kalkulationsprogramme, z.B. CADDy [Calculator to Approximate Drug Dosing in Dialysis]) bei schwerkranken Intensivpatienten gegeben [6]. Patienten mit Organersatzverfahren (z.B. Nierenersatzverfahren [Hämodialyse, Hämofiltration] [6], [8], [15], ECMO [16], ECLS) stellen hier eine besondere Herausforderung dar.

Im Unterschied zur Kreatinin-Clearance bei Niereninsuffizienz sind klinische Scores bei Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score, MELD-Score) keine guten Prädiktoren für die Beurteilung der Arzneimittelmetabolisierung und -elimination.

Lebererkrankungen haben einen unterschiedlichen, schwer vorhersehbaren Einfluss auf die einzelnen Cytochrom-P450-Isoenzyme. Die existierenden Tests lassen lediglich die grobe Beurteilung der Funktion der einzelnen Isoenzyme zu. Die Reduktion der hepatischen Clearance und die damit verbundene Notwendigkeit der Dosisanpas-

sung kann für Antibiotika relevant sein, die nahezu ausschließlich durch die Leberenzyme metabolisiert werden, vorwiegend solche mit hoher Lipophilie und geringer Polarität, die über die Niere schlecht eliminiert werden können (Antibiotika mit hoher extrarenaler Clearance: Clindamycin, Tedizolid, Chloramphenicol und Minocyclin). Eine höhergradige Leberinsuffizienz mit einer verminderten Metabolisierungsleistung muss auch bei der Dosierung von anderen Tetracyclinen, Clavulansäure, Flucloxacillin, Makroliden oder Streptograminen beachtet werden. Für Antibiotika mit hoher präsystemischer Eliminationsrate („First-Pass-Effekt“) kann bei eingeschränkter Leberfunktion die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe und damit die Plasmakonzentration signifikant ansteigen (z.B. Ciprofloxacin).

Für alle Stadien der Nieren- und Leberinsuffizienz gilt, dass die Loading-Dose (Initialdosis), die vom Verteilungsvolumen abhängig ist, identisch mit der von Nieren- oder Lebergesunden sein sollte. Bei initial reduzierter Dosis der Antibiotika kann es sonst unter Umständen mehrere Tage dauern, bis eine wirksame Konzentration erreicht wird. Da der Erfolg der Antibiotika-Therapie vor allem von der initialen Auswahl und einer adäquaten Dosierung abhängt, würde dies den Therapieerfolg gefährden.

Eine besondere pharmakotherapeutische Schwierigkeit stellt die Dosierung von Antibiotika bei Patienten mit Übergewicht dar. Die Kinetik zahlreicher Antibiotika ist aufgrund ungewöhnlicher Verteilungsprozesse bei diesen Patienten zum Teil unvorhersehbar. Dabei gibt es keine klare Beziehung zwischen der Lipophilie der Substanzen und ihrer Verteilung bei adipösen Patienten. Verändertes Verteilungsvolumen, Clearance, Probleme bei der Einschätzung der Nierenfunktion mithilfe von Kreatinin-Clearance sind nur einige Gründe, die dazu führen, dass übergewichtige Patienten mit Standarddosierungen von Antibiotika oft inadäquat versorgt werden. Subtherapeutische Konzentrationen können dann zum klinischen Therapieversagen und zur Resistenzentwicklung führen, während suprathérapeutische/zu hohe Konzentrationen in der Regel zu unerwünschten Nebenwirkungen führen (eine Ausnahme stellen Aminoglykoside dar). Da grundsätzlich mit einem erhöhten Verteilungsvolumen und erhöhter Clearance bei diesen Patienten zu rechnen ist, ist eine gewichtsadaptierte Dosisanpassung notwendig. Welches Gewicht (TBW – total body weight, IBW – ideal body weight, LBW – lean body weight oder ABW – adjusted body weight) als Grundlage für die Dosisberechnung herangezogen werden sollte, ist sowohl abhängig vom Antibiotikum selbst (z.B. bei Tigecyclin mit einem Verteilungsvolumen von 7 bis 10 l/kg [17]) als auch von der Art und Dauer der Gabe [18], [19], [20], [21].

Hydrophile Antibiotika (Beta-Lactame, Aminoglykoside, Glykopeptide) [22] verteilen sich weniger gut im Fettgewebe. Beim Dosieren dieser Antibiotika wird in der Regel das IBW oder ABW herangezogen [23]. Die Verwendung des TBW kann hier zu Überdosierungen führen. Dagegen weisen lipophile Antibiotika (Fluorchinolone, Makrolide, Clindamycin, Tetracycline, Tigecyclin, Cotrimoxazol, Rifampicin, Chloramphenicol) [22] ein höheres Verteilungs-

volumen auf. Folglich führt vermehrtes Fettgewebe bei adipösen Patienten auch zu einer Erhöhung des Verteilungsvolumens gegenüber normalgewichtigen Patienten. Tendenziell kann hier zum Dosieren das TBW verwendet werden [23]. Zu beachten ist, dass sich der Grad der Hydrophilie bzw. Lipophilie innerhalb der beiden Gruppen (hydrophile und lipophile Antibiotika) von Antibiotikum zu Antibiotikum unterscheidet.

Bei besonderen Patientengruppen (solchen mit Mukoviszidose, Sepsis, Neutropenie, Verbrennungen oder hohem Körpergewicht) wird ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) empfohlen [6], [8], [9], [10], jedoch stehen nur für wenige Antibiotika schnelle Tests zur Verfügung (z.B. für Aminoglykoside, Glykopeptide). Besondere Dosierungsrichtlinien sind bei der vorgenannten Patientenklientel zu beachten. Die unterschiedlichen pharmakokinetischen Charakteristika der einzelnen Substanzen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Therapeutisches Drug-Monitoring

Viele Antibiotika sind durch erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede der pharmakokinetischen Eigenschaften, vor allem im Eliminationsverhalten und Verteilungsvolumen, gekennzeichnet. Dies trifft im besonderen Maße auf Intensivpatienten mit schwerer Sepsis, septischem Schock und konsekutivem Multiorganversagen und starken Veränderungen in den Verteilungsräumen (z.B. kapilläres Leck und durch Infusionsbehandlungen) zu [6], [8]. Dadurch können die resultierenden Plasmakonzentrationen nach Standarddosen in weiten Bereichen streuen [13], wodurch einerseits die Gefahr der Unterdosierung mit unzureichender therapeutischer Wirkung, andererseits überhöhte Plasmaspiegel mit dem Risiko unerwünschter toxischer Wirkungen drohen. Ziel des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) ist es, unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Prinzipien und Messungen der Arzneimittelkonzentration im Patientenblut die individuell optimale Dosierung für den Patienten zu finden [6], [7], [8].

Voraussetzung bzw. Indikation für die Durchführung eines TDM sind vor allem:

- Für therapeutische und toxische Wirkungen existieren Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen.
- Die Substanz hat einen engen therapeutischen Bereich und schon relativ geringfügige Überschreitungen dieses Konzentrationsbereichs können zu toxischen Wirkungen führen.
- Die Pharmakokinetik des Wirkstoffs unterliegt erheblichen intra- und interindividuellen Schwankungen, vor allem bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock.
- Pharmakokinetische Zielgrößen (C_{max} , C_{min} , AUC) sind bekannt.
- Ausreichend sensitive und mit vertretbarem Aufwand realisierbare analytische Methoden zur Konzentrationsbestimmung sind verfügbar.

Für viele Antibiotika, z.B. Penicilline und Cephalosporine, ist die Gefahr unerwünschter toxischer Wirkungen eher gering, da sie eine relativ große therapeutische Breite besitzen. Für diese Antibiotika ist eine blutspiegelorientierte Therapie nur bei bestimmten Patientengruppen (z.B. Intensivpatienten) empfehlenswert [4], [6], [8], [10], [13]. In einer gemischten Intensivpatientenklientel ist in 20–30% der Fälle eine Dosisanpassung notwendig [4], [8]. Intensivpatienten mit einer erhöhten Kreatinin-Clearance sind für eine relevante Unterdosierung besonders gefährdet [4], [6], [8], [24], [25]. Die Messung von Beta-Lactam-Konzentrationen ist bisher nicht weit verbreitet, da sich dezidierte PK/PD-Ziele sowie Strategien zur Dosisanpassung aktuell im wissenschaftlichen Diskurs befinden [6], [10]. Die Messung erfolgt überwiegend mit chromatographischen Verfahren. Kommerzielle Messverfahren sind in Deutschland nicht verfügbar [6], [8], [10]. Zu den Arzneimitteln, für deren sicheren Einsatz ein TDM dringend empfohlen wird, gehören die Aminoglykoside und Glykopeptide. Unter Berücksichtigung verschiedener Patientenkollektive sind in Tabelle 4 Empfehlungen zu den Zielbereichen für den Tal- und Spitzenspiegel der am häufigsten eingesetzten Aminoglykoside und Glykopeptide aufgeführt.

Bei der Therapie mit Aminoglykosiden hat sich die Einmalgabe der gesamten Tagesdosis durchgesetzt, verbunden mit Erhöhung der klinischen Effektivität, geringerer Toxizität und ökonomischen Vorteilen [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36]. Unter Beachtung anerkannter PK/PD-Parameter werden für Aminoglykoside Spitzenspiegel deutlich oberhalb der MHK des Erregers ($C_{max}/MHK > 10$) angestrebt [37], [38]. Die mittlere MHK von Gentamicin liegt für Erreger mit reduzierter Empfindlichkeit (z.B. für *Pseudomonas aeruginosa*) bei 2 mg/l; somit ergeben sich anzustrebende Spitzenspiegel von mindestens 20 mg/l [39].

Bei der Behandlung von Endokarditiden und neutropenischen Patienten ist die Einmalgabe in den meisten Fällen ausreichend. Bei schwerwiegenden Endokarditiden (Enterokokken, Herzklappenprothesen) wird von der Einmalgabe abgeraten und eine Mehrfachgabe empfohlen, z.B. in Kombination mit einem synergistisch wirkenden, an der Zellwand angreifenden Antibiotikum [40].

Bei der Therapie mit den Glykopeptid-Antibiotika Vancomycin und Teicoplanin werden entsprechend ihrer pharmakodynamischen Parameter dauerhafte Konzentrationen oberhalb der MHK der betreffenden Erreger angestrebt. Im Rahmen des TDM werden in der Regel die Talspiegel kontrolliert [41]. Bei Behandlung von lebensbedrohlichen Infektionen (bei Meningitis und Pneumonie) und bei Erregern mit reduzierter Empfindlichkeit sollen Vancomycin-Talspiegel von 15–20 mg/l angestrebt werden [42], [43], [44]. Dabei ist jedoch die erhöhte Gefahr von Nephrotoxizität ab einem Vancomycin-Talspiegel von >15 mg/l zu beachten [45]. Hinweise aus der aktuellen Literatur sprechen dafür, dass die kontinuierliche Applikation von Vancomycin die Wahrscheinlichkeit nephrotoxischer Nebenwirkungen senkt [46], [47], [48], [49].

Tabelle 4: Empfohlene Zielbereiche für Tal- und Spitzenspiegel im Rahmen des TDM von Aminoglykosid- und Glykopeptid-Antibiotika (modifiziert nach Burton et al. [15])

Antibiotikum	Talspiegel [mg/l]	Kommentar	Spitzenspiegel [mg/l]	Kommentar
Amikacin	<1	Korreliert mit der Toxizität bei lebensbedrohlichen Infektionen bis 2 mg/l	55–65*	Zur Beurteilung der Wirksamkeit bei 1x täglicher Dosierung
Gentamicin	<1		15–25*	
Tobramycin	<1		15–25*	
Vancomycin	10–15	Bei lebensbedrohlichen Infektionen und bei Erregern mit reduzierter Empfindlichkeit 15–20 mg/l**		
Teicoplanin	20–25	Bei Endokarditis mindestens 30–40 mg/l		

* In Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad der Infektion und der MHK des Erregers

** Eine erhöhte Nephrotoxizität ab 15 mg/l ist zu beachten [45]. Bei der kontinuierlichen Applikation werden Serumspiegel im Steady State von 20 bis 25 mg/l als unproblematisch betrachtet [49].

Talspiegel: Serumspiegel am Ende des Dosierungsintervalles

Spitzenspiegel: Serumspiegel zum Zeitpunkt unmittelbar nach Infusionsende aus einem separaten venösen Zugang

Bei der Behandlung von Knochen- oder Protheseninfektionen werden für Teicoplanin-Talspiegel von 20–25 mg/l empfohlen [50]. Wird Teicoplanin zur Behandlung von bakterieller Endokarditis verwendet, sollten die Talspiegel bei mindestens 30–40 mg/l liegen [51]. Talspiegel oberhalb 60 mg/l werden als toxisch angesehen [52].

Kontinuierliche oder prolongierte Infusionen von Beta-Lactam-Antibiotika

Beta-Lactam-Antibiotika entfalten eine effektive Wirkung, wenn möglichst dauerhaft während der Wachstumsphase der Zellwand die MHK der Erreger überschritten wird. Initial nimmt die Bakterizidie mit steigenden Konzentrationen des Antibiotikums bis zum 4- bis 5-fachen der MHK zu, höhere Wirkspiegel können jedoch das Therapieergebnis nicht verbessern. Dieser pharmakokinetisch-pharmakodynamische Zusammenhang wird als zeitabhängige (nicht-konzentrationsabhängige) Bakterizidie beschrieben. Bei Beta-Lactam-Antibiotika sollte die Konzentration des ungebundenen Antibiotikums innerhalb eines Dosierungsintervalls für mindestens 40–60% dieser Zeit die MHK der Erreger am Infektionsort überschreiten [53], wobei etwa 40% für Carbapeneme gelten und die höheren Werte für Cephalosporine; Penicilline liegen dazwischen. Diese Daten leiten sich aus tierexperimentellen Untersuchungen ab. Ergebnisse klinischer Studien bei Intensivpatienten sprechen dafür, dass 100% der Zeit oberhalb der MHK das Outcome verbessern können [54], [55], [56], [57], [58]. Da gerade bei Intensivpatienten mit schweren Infektionen in tiefen Kompartimenten die im Rahmen des TDM gemessenen Plasmakonzentrationen nicht den Wirkortkonzentrationen entsprechen, empfehlen einige Experten als PK/PD-Ziel den Plasmaspiegel 100% des Dosierungsintervalls oberhalb des 4- bis 5-fachen der MHK zu halten [4], [6], [8], [10].

Die pharmakokinetischen Daten der Beta-Lactam-Antibiotika zeigen untereinander keine große Variabilität. Beta-Lactam-Antibiotika verteilen sich nach parenteraler Gabe

rasch im Extrazellulärraum. Im Fließgleichgewicht werden ähnliche Konzentrationen nach einer intermittierenden Gabe und nach einer Bolusgabe mit anschließender kontinuierlicher Infusion erreicht [59], [60], [61], [62], [63], [64].

Die Dosierungsempfehlungen der Hersteller sehen in der Regel eine 2- bis 4-malige (1- bis 6-malige) Gabe des Beta-Lactam-Antibiotikums in Abhängigkeit von pharmakokinetischen Parametern vor. Dadurch werden im Rahmen zugelassener und durch klinische Studien gesicherter Indikationen meist ausreichende freie Wirkspiegel erreicht, die die MHK sensibler Erreger überschreiten. Allerdings kann durch die intermittierende Applikation das Ziel einer möglichst dauerhaften Überschreitung der MHK des Erregers am Ort der Infektion oft nicht erreicht werden, wie PK/PD-Simulationen, experimentelle und auch klinische Untersuchungen zeigen [4], [6], [8], [10]. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit hohen extrazellulären Verteilungsräumen und einer gesteigerten Clearance-Rate. Hierzu zählen vor allem Patienten mit einer hyperdynamen Kreislaufsituation und einem kapillären Leck, z.B. im Rahmen einer Sepsis, Patienten mit zystischer Fibrose, Drainagen, Blutungen, großflächigen Verbrennungen, Aszites, schwerer Pankreatitis, Patienten mit einem BMI > 30 kg/m², Herzinsuffizienz, Ödemen, Hämofiltration (in Abhängigkeit von der Bilanz), Dialysepatienten (vor Dialyse) und Schwangere [4], [6], [8]. Dagegen haben exsikierte Patienten, Dialysepatienten nach der Dialyse und Patienten mit Volumenrestriktionen ein niedrigeres Verteilungsvolumen als Normalpatienten. Für Risikopatienten und in der Geriatrie wird daher eine Individualisierung der Antibiotika-Therapie gefordert [4], [6], [8], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77].

Empfehlungen zur prolongierten (Applikation über 3–4 Stunden) oder kontinuierlichen Gabe der Beta-Lactam-Antibiotika basieren auf theoretischen Überlegungen, die von experimentellen Untersuchungen oder Simulationen unterstützt werden. Klinische Untersuchungen konnten einen Vorteil der prolongierten bzw. kontinuierlichen Gabe mit länger andauernden Serumspiegeln oberhalb der MHK auch bei niedrigeren Tagesdosierungen

[78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [96] und eine vergleichbare Effektivität und Sicherheit [71], [97], [98] hinsichtlich der klinischen und mikrobiologischen Wirksamkeit belegen. Vorteile der prolongierten Antibiotika-Applikation wurden vor allem bei schwerkranken Intensivpatienten (APACHE II Score >17) gezeigt [99]. Über eine Überlegenheit der kontinuierlichen beziehungsweise intermittierenden Gabe gehen derzeit die Meinungen noch auseinander [100], [101], [102], [103], [104]. In einer aktuellen klinischen Untersuchung konnte kein Unterschied bezüglich der Letalität objektiviert werden [105]. Eine weitere aktuelle Studie unterstrich jedoch eine verbesserte Heilungsrate unter kontinuierlicher Applikation [106]. Dieses Ergebnis wird von einer aktuellen Metaanalyse noch einmal bestätigt [107]. Die kontinuierliche Applikation von Beta-Lactam-Antibiotika ohne TDM ist nicht ohne Einschränkung zu empfehlen, da die Gefahr besteht, dauerhaft die MHK des Erregers zu unterschreiten. Ein Unterschreiten der MHK hat nicht nur eine mangelnde Wirksamkeit des Antibiotikums zur Folge, sondern kann auch die Selektion resistenter Mutanten begünstigen. Ein sicheres Erreichen von rationalen PK/PD-Zielen ist nur mit einem TDM sicherzustellen und somit bei der kontinuierlichen Applikation von essentieller Bedeutung. Die prolongierte Applikation ist vor diesem Hintergrund deutlich sicherer.

Beta-Lactam-Antibiotika sind nach der Zubereitung nur begrenzt stabil. Hierbei ist nicht nur der Grad der Degradation entscheidend, sondern vor allem die Art der Zersetzungsprodukte, die ein allergenes Potenzial besitzen. In zahlreichen Untersuchungen zur Stabilität der Substanzen wird diese Tatsache nur unzureichend beachtet. Danach gelten Lösungen von Beta-Lactam-Antibiotika innerhalb eines untersuchten Zeitraums als stabil, wenn deren Degradation den Wert von 10% unterschreitet. Das Ausmaß der Degradation ist abhängig von dem Lösungsmittel, dem Lichteinfluss, der Konzentration des Antibiotikums, der Art der Applikationshilfen sowie der Herstellung und Temperatur. Bei körpernaher Pumpenapplikation im Rahmen einer ambulanten parenteralen Antibiotika-Therapie (APAT) müssen wegen der erhöhten Umgebungswärme deutliche Stabilitätseinbußen berücksichtigt werden.

Von hoher praktischer Bedeutung ist die Verwendung des empfohlenen Lösungsmittels, um eine optimale Löslichkeit und Stabilität zu gewährleisten. So müssen fast ausnahmslos alle Penicilline (Trockensubstanzen) in Aqua ad injectabilia gelöst werden, um das Lösungsverhalten zu beschleunigen und eine Partikelfreiheit zu gewährleisten. Eine weitere Verdünnung ist danach in üblichen Infusionslösungen meist möglich. Bei vielen Beta-Lactam-Antibiotika ist eine Reihe von Inkompatibilitätsreaktionen mit anderen Arzneimitteln beschrieben, wenn sie im gleichen Infusionssystem verabreicht werden sollen. Die Angaben des Herstellers zur Kompatibilität müssen unbedingt beachtet werden.

Häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung der Penicilline sind Allergien und pseudoallergische Reaktionen.

Ursache dieser Reaktionen ist das Vorliegen einer instabilen Beta-Lactam-Struktur oder spezifischer Seitenketten. Penicilline in Lösung sind in Abhängigkeit von ihren Seitenketten und dem pH-Wert unterschiedlich stabil. Die Abbauprodukte der Penicilline wirken als Haptene und können kovalente Bindungen mit körpereigenen Proteinen eingehen. Sie bilden einen Hapten-Protein-Komplex, der eine allergieerzeugende Immunantwort induzieren kann. Die Abbauprodukte der Penicilline haben ein erhebliches Allergisierungspotenzial. Weitere Informationen zum Thema Sicherheit können Kapitel 4 [108] entnommen werden.

Art und Ausmaß der Degradation der Beta-Lactam-Antibiotika sind substanzabhängig. Acylaminopenicilline, Isoxazolylpenicilline, Cephalosporine und Aztreonam sind aufgrund ihrer Struktur in der Regel stabiler als Benzylpenicillin. Eine Ringöffnung ist jedoch auch bei Cephalosporinen durch nukleophilen oder (seltener) elektrophilen Angriff möglich, wie das Beispiel des Ceftazidims und anderer Cephalosporine zeigt [109]. Die chemische Stabilität der Carbapeneme ist sehr unterschiedlich und hängt vor allem von der Konzentration der Lösung und von der Temperatur ab [110], [111]. Zu den Stabilitätsdaten verschiedener Beta-Lactam-Antibiotika in Infusionslösungen gibt es sehr widersprüchliche Angaben. Hier sollte die Empfehlung des Herstellers des Produktes beachtet werden.

Linezolid weist wie die Beta-Lactam-Antibiotika bei Patienten mit schweren Infektionen eine hohe Variabilität der Serumkonzentrationen mit unzureichenden Blutspiegeln unter Standarddosierungskonzepten auf. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass auch hier eine kontinuierliche Applikation einen sinnvollen Beitrag leisten kann, um PK/PD-Ziele besser zu erreichen [112], [113].

Fazit

- Aufgrund pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Überlegungen ist eine prolongierte oder kontinuierliche Infusion von Beta-Lactam-Antibiotika der intermittierenden Gabe hinsichtlich des Therapieziels, möglichst dauerhaft die MHK der Erreger zu überschreiten, überlegen.
- Klinische Daten zur signifikanten Überlegenheit dieses Therapieregimes liegen in geringer Zahl vor.
- Kontinuierliche und intermittierende Infusionen eines Beta-Lactam-Antibiotikums zeigen ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.
- Empfohlen wird die prolongierte/kontinuierliche Gabe bei Patienten, deren pharmakokinetische Parameter (Verteilungsvolumen, Clearance) von Normalpopulationsdaten deutlich abweichen (z.B. Patienten mit Sepsis und septischem Schock, zystischer Fibrose oder Patienten mit schweren Infektionen durch Erreger mit verminderter Empfindlichkeit). Die kontinuierliche Applikation ist nur unter TDM zu empfehlen. Die prolongierte Gabe eines Beta-Lactam-Antibiotikums ist auch ohne TDM sicher durchführbar.

Tabelle 5: Orale Bioverfügbarkeit der Antibiotika zur Sequenztherapie

Antibiotikum	Orale Bioverfügbarkeit
Amoxicillin	72–94%
Clavulansäure	60%
Sultamicillin	80–85%
Ampicillin	60%
Flucloxacillin	50–79%
Cefuroximaxetil	40%
Ciprofloxacin	70–80%
Levofloxacin	99–100%
Moxifloxacin	91%
Erythromycin	25–50%
Clarithromycin	50%
Azithromycin	37%
Linezolid	100%
Clindamycin	90%
Doxycyclin	90%
Rifampicin	68–93%*
Metronidazol	100%
Fosfomycin	40%
Cotrimoxazol	100%

* Bei Rifampicin sinkt die Bioverfügbarkeit von ca. 93% bei einmaliger Gabe auf ca. 68% nach dreiwöchiger Gabe (Enzyminduktion)

Quelle: Fachinformationen

- Der prolongierten/kontinuierlichen Gabe des Antibiotikums sollte immer eine Bolusgabe vorausgehen.
- Bei Substanzen mit einem hohen Verteilungsvolumen (z.B. Tigecyclin) sollte initial eine höhere Dosis verabreicht werden.
- Mögliche ökonomische Vorteile ergeben sich bei kontinuierlicher Gabe, da bei nicht Schwerkranken mit niedrigeren Tagesdosierungen ähnliche Serumkonzentrationen im Fließgleichgewicht (steady state) wie bei der intermittierenden Gabe erreicht werden können.
- Einige Beta-Lactam-Antibiotika sind wegen der geringen Stabilität bei Raumtemperatur für eine kontinuierliche Gabe nicht geeignet. In diesen Fällen ist nur eine verlängerte Infusionsdauer (3–4 Stunden) möglich.
- Die Empfehlungen der Hersteller zu Art der Lösungsmittel und der Konzentrationen der Antibiotika-Lösungen sind strikt einzuhalten. Abweichungen können erheblich eingeschränkte Stabilität bewirken.
- Bei kontinuierlicher Gabe von Beta-Lactam-Antibiotika ist hierfür ein eigener Zugang oder ein eigenes Lumen erforderlich, da zahlreiche Inkompatibilitätsreaktionen mit anderen Arzneimitteln auftreten.
- Bioverfügbarkeitsdaten der Antibiotika zur Sequenztherapie können Tabelle 5 entnommen werden.

asen, der Cytochrom-P450-Enzyme, z.B. durch einige Makrolide und Fluorchinolone sowie Azol-Antimykotika, bedingen meist ein höheres Nebenwirkungsrisiko. Auch eine induktionsverstärkte Expression von Enzymen des Cytochrom-P450-Enzymsystems, z.B. durch Rifampicin, Barbiturate und Carbamazepin ist möglich. Konsequenz ist ein erniedrigter Plasmaspiegel mit reduzierter Wirksamkeit des jeweils betroffenen Pharmakons. Weitere wichtige Beispiele zu Interaktionen von Antibiotika mit anderen Arzneimitteln sind in Tabelle 6 dargestellt.

Anmerkung

Dies ist das dritte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Arzneimittelinteraktionen

Eine wichtige Ursache für unerwünschte Nebenwirkungen können Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sein. Insbesondere die Hemmung hepatischer Monoxygen-

Tabelle 6: Interaktionen von Antibiotika mit anderen Arzneimitteln und deren Folgen

Antibiotika	Komedikation	Folge
Penicilline	Saure Pharmaka, z.B. Probenecid, Salicylate, Indometacin, Sulfipyrazon, Phenylbutazon	Verminderung der tubulären Penicillin-Sekretion, erhöhte Krampfneigung bei hoher Dosierung [114]
Cephalosporine	Nephrotoxische Substanzen, z.B. Aminoglykoside	Verstärkung der Nephrotoxizität, vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion [115]
Ceftibiprol	Substrate des organischen Anionen Transporters 1B1 (Statine, Repaglinid, Sartane, Enalapril)	Mögliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen der Substanzen (bisher nur in vitro Daten) [116]
Fluorchinolone	Nichtsteroidale Antiphlogistika Mineralische Antazida, H ₂ -Rezeptor-Antagonisten Warfarin	Erhöhte Krampfneigung [117] Verminderung der Resorption von allen Chinolonen mit Wirkungsverlust [118] Verstärkung der Warfarin-Wirkung. Manche Fluorchinolone hemmen die hepatische Elimination der R-Form des Warfarins [119]
Carbapenem (z.B. Meropenem)	Substanzen, die das QT-Intervall verlängern (Terfenadin) Valproinsäure	Gesteigertes Risiko ventrikulärer Arrhythmien, besonders Torsades de pointes [120] Eine beschleunigte Glucuronidierung von Valproinsäure wird als Mechanismus angenommen. Stark verminderte Valproinsäure-Plasmakonzentrationen (um bis zu 95%) wurden gemessen. Die Plasmakonzentrationen fallen unmittelbar nach der Carbapenem-Gabe rasch ab und steigen nach Absetzen des Carbapenems über mehrere Tage an. Verminderte Anfallskontrolle – Gefahr von Krampfanfällen
Makrolide	Theophyllin Mutterkornalkaloide Carbamazepin Ciclosporin A Statine (besonders Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin) Warfarin Substanzen, die das QT-Intervall verlängern (Terfenadin) Proteaseinhibitoren und nicht nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transcriptase	Therapeutische Plasmakonzentrationen von Valproinsäure liegen bei 50–100 µg/ml [121] Gefahr einer Theophyllin-Intoxikation durch reduzierten Theophyllin-Metabolismus [122] Gefahr eines Ergotismus durch kompetitive Hemmung des hepatischen Abbaus der Mutterkornalkaloide [123] Gefahr von Carbamazepin-Überdosierungserscheinungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen) durch herabgesetzte Carbamazepin-Metabolisierung [123] Erhöhte Nephrotoxizität durch reduzierten Metabolismus von Ciclosporin [124] Rhabdomyolyse [125] Verstärkte Blutungsgefahr durch reduzierte Warfarin-Metabolisierung [126] Gesteigertes Risiko ventrikulärer Arrhythmien, besonders Torsades de pointes [120] Verstärkung der Nebenwirkungen [127]

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Interaktionen von Antibiotika mit anderen Arzneimitteln und deren Folgen

Antibiotika	Komedikation	Folge
Tetracycline (Doxycyclin)	Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin Substanzen mit hoher Proteinbindung, z.B. Sulfonharnstoffe, Cumarin-Analoga (z.B. Phenprocoumon) Carbamazepin Ciclosporin Phenprocoumon, Warfarin	Beschleunigter Tetracyclin-Abbau durch Enzyminduktion [128] Wirkungsverstärkung von stark proteingebundenen Substanzen. Das etwa zu 95% an Plasmaproteine gebundene Doxycyclin verdrängt diese Komedikamente aus ihrer Eiweißbindung [128], [129]. Gefahr von Carbamazepin-Überdosierungserscheinungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen) durch herabgesetzte Carbamazepin-Metabolisierung [130] Erhöhte Nephrotoxizität durch reduzierten Metabolismus von Ciclosporin [131] Verstärkte Blutungsgefahr durch reduzierte Metabolisierung [129]
Glycylicline (Tigecyclin)	Orale Antikoagulantien (Warfarin)	Gelegentlich erhöhte INR-Werte [132]
Daptomycin	Mit Myopathie assoziierte Arzneimittel (Statine)	Erhöhte CPK-Werte, Rhabdomyolyse [133]
Lincosamide	Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien	Verstärkte neuromuskuläre Blockade mit Atemdepression [134]
Glykopeptide	Nephro- oder ototoxische Pharmaka, z.B. Aminoglykoside, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Schleifendiuretika	Gesteigertes Risiko von Nieren- und/oder Gehörschäden [135]
Oritavancin		Durch Oritavancin kann das Ergebnis von Gerinnungstests verfälscht werden (Verlängerung der aPTT für 48 h, der INR für 24 h)
Aminoglykoside	Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien Nephro- oder ototoxische Pharmaka, z.B. Vancomycin, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Schleifen- diuretika	Begünstigung/Auslösung/Potenzierung einer neuromuskulären Blockade [136] Gesteigertes Risiko von Nieren- und/oder Gehörschäden [137]
Rifampicin	Substrate des Cytochrom-P-450-Systems und der P-Glykoproteine Linezolid	Durch Induktion erhöhte Clearance der Arzneimittel und dadurch reduzierte Wirkung [138] Erniedrigung der Serumspiegel [139]
Oxazolidinone Linezolid	MAO-Hemmer (Moclobemid) Warfarin Inhibitoren des Effluxtransporters p-GP (z.B. Clarithromycin, Erythromycin, Ritonavir, Verapamil)	Blutdruckanstieg, Serotonin-Syndrom [140], [141] Gelegentlich erhöhte INR-Werte [142] Erhöhte Plasmaspiegelkonzentration von Linezolid [143]
Tedizolid	Substrate des BCRP-Transporters (Imatinib, Lapatinib, Methotrexat, Pitavastatin, Rosuvastatin, Sulfasalazin, Topotecan) Substrate des organischen Anionen Transporters 1B1 (Statine, Repaglinid, Sartane, Enalapril)	Erhöhung der Plasmakonzentrationen der Substanzen (bisher nur in vitro beobachtet, in vivo noch keine Daten) [144] Erhöhung der Plasmakonzentrationen der Substanzen (bisher nur in vitro beobachtet, in vivo noch keine Daten) [144]

Literatur

- Lee BL, Sachdeva M, Chambers HF. Effect of protein binding of daptomycin on MIC and antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Dec;35(12):2505-8. DOI: 10.1128/AAC.35.12.2505
- Nath SK, Foster GA, Mandell LA, Rotstein C. Antimicrobial activity of ceftriaxone versus cefotaxime: negative effect of serum albumin binding of ceftriaxone. *J Antimicrob Chemother.* 1994 Jun;33(6):1239-43. DOI: 10.1093/jac/33.6.1239
- Scaglione F, Raichi M, Fraschini F. Serum protein binding and extravascular diffusion of methoxyimino cephalosporins. Time courses of free and total concentrations of cefotaxime and ceftriaxone in serum and pleural exudate. *J Antimicrob Chemother.* 1990 Sep;26 Suppl A:1-10. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_A.1
- Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Hope WW, Roberts JA. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015 Feb;36(1):136-53. DOI: 10.1055/s-0034-1398490
- Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, Jacobs F, Taccone FS. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol.* 2015 May;81(5):497-506.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL; International Society of Anti-Infective Pharmacology; Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014 Jun;14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
- Henrichfreise B, Wiegand I, Luhmer-Becker I, Wiedemann B. Development of resistance in wild-type and hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* strains exposed to clinical pharmacokinetic profiles of meropenem and ceftazidime simulated in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Oct;51(10):3642-9. DOI: 10.1128/AAC.00160-07
- Frey OR, Helbig S, Brinkmann A, Fuchs T, Köberer A, König C, Röhr AC, Preisenberger J. Fragen und Antworten zur individuellen Dosierung von β -Lactam-Antibiotika bei kritisch Kranken. *Intensiv-News.* 2015;19(4):30-3.
- Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, Hahn U, Warner MS, Roberts JA. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Aug;70(8):2369-75. DOI: 10.1093/jac/dkv123
- Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, Frey O, Harbarth S, Huttner A, McWhinney B, Misset B, Pea F, Preisenberger J, Roberts MS, Robertson TA, Roehr A, Sime FB, Taccone FS, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2014 May;69(5):1416-23. DOI: 10.1093/jac/dkt523
- Dettli L. The kidney in pre-clinical and clinical pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol Ther.* 1984;15:241-54. DOI: 10.3999/jscpt.15.241
- Keller F, Frankewitsch T, Zellner D, Simon S. Unifying concept of pharmacokinetics derived from drug distribution and elimination in renal failure. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995 Oct;33(10):546-9.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014 Apr;58(8):1072-83. DOI: 10.1093/cid/ciu027
- Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler G, Nagel D, Holdt LM, Bruegel M, Weig T, Grabein B, Frey L, Teupser D, Vogeser M, Zander J. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014 Jul 10;18(4):R148. DOI: 10.1186/cc13984
- Carlier M, Carrette S, Roberts JA, Stove V, Verstraete A, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Lipman J, Wallis SC, De Waele JJ. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care.* 2013 May 3;17(3):R84. DOI: 10.1186/cc12705
- Andes D, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of outpatient intravenous antimicrobial therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 1998 Dec;12(4):849-60, vi.
- Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52 Suppl 1:35S-43S.
- Jamal JA, Mueller BA, Choi GY, Lipman J, Roberts JA. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015 May;82(1):92-103. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.013
- Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, Roberts JA, Beumier M, Scolletta S, Jacobs F, Rondelet B, de Backer D, Vincent JL, Taccone FS. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Mar;45(3):278-82. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005
- Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jan;49(1):220-9. DOI: 10.1128/AAC.49.1.220-229.2005
- Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med.* 2004 Jan;30(1):18-32. DOI: 10.1007/s00134-003-2059-6
- Hall RG 2nd, Payne KD, Bain AM, Rahman AP, Nguyen ST, Eaton SA, Busti AJ, Vu SL, Bedimo R. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity. *Am J Med.* 2008 Jun;121(6):515-8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.01.046
- Newman D, Scheetz MH, Adeyemi OA, Montevecchi M, Nicolau DP, Noskin GA, Postelnick MJ. Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in a morbidly obese individual. *Ann Pharmacother.* 2007 Oct;41(10):1734-9. DOI: 10.1345/aph.1K256
- Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy.* 2007 Aug;27(8):1081-91. DOI: 10.1592/phco.27.8.1081
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet.* 2010 Jan 16;375(9710):248-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60743-1
- Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Apr;27(2):165-73. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000045

27. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Oct;24:1-6. DOI: 10.1016/j.coph.2015.06.002
28. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2002 Jul;28(7):936-42. DOI: 10.1007/s00134-002-1313-7
29. Burkhardt O, Lehmann C, Madabushi R, Kumar V, Derendorf H, Welte T. Once-daily tobramycin in cystic fibrosis: better for clinical outcome than thrice-daily tobramycin but more resistance development? *J Antimicrob Chemother*. 2006 Oct;58(4):822-9. DOI: 10.1093/jac/dkl328
30. Conil JM, Georges B, Breden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, Coley N, Samii K, Chabanon G, Houin G, Saivin S. Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Sep;28(3):226-30. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.04.015
31. Destache CJ, Meyer SK, Bittner MJ, Hermann KG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides: a cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit*. 1990 Sep;12(5):419-26. DOI: 10.1097/00007691-199009000-00003
32. El Desoky E, Klotz U. Value, limitations and clinical impact of therapeutic drug-monitoring in adults. *Drug Invest*. 1993;6(3):127-36. DOI: 10.1007/BF03259732
33. Hehl EM, Drewelow B. *Therapeutisches Drug Monitoring von Aminoglykosiden*. In: Hitzemberger G, editor. *Therapeutisches Drug Monitoring*. Wien: Blackwell-MZV; 1994. p. 117-28.
34. Hitt CM, Klepser ME, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Pharmacoeconomic impact of once-daily aminoglycoside administration. *Pharmacotherapy*. 1997 Jul-Aug;17(4):810-4.
35. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*. 1987 Jan;155(1):93-9. DOI: 10.1093/infdis/155.1.93
36. Olsen KM, Rudis MI, Rebuck JA, Hara J, Gelmont D, Mehdian R, Nelson C, Rupp ME. Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med*. 2004 Aug;32(8):1678-82. DOI: 10.1097/01.CCM.0000134832.11144.CB
37. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock – does the dose matter? *Crit Care*. 2009;13(3):214. DOI: 10.1186/cc7774
38. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):840-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff
39. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit*. 2008 Dec;30(6):674-81. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31818b6b2f
40. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, G Giske C, Melhus A, Nilsson LE, Petersson J, Sjölin J, Ternhag A, Werner M, Eliasson E; Swedish Reference Group for Antibiotics. Rational use of aminoglycosides – review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis*. 2013 Mar;45(3):161-75. DOI: 10.3109/00365548.2012.747694
41. MacGowan AP. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit*. 1998 Oct;20(5):473-7. DOI: 10.1097/00007691-199810000-00005
42. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Jan;12(1):92-5. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01306.x
43. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Oct;31(5):447-54. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00762.x
44. Pea F, Furlanut M, Negri C, Pavan F, Crapis M, Cristini F, Viale P. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 May;53(5):1863-7. DOI: 10.1128/AAC.01149-08
45. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006 Oct;166(19):2138-44. DOI: 10.1001/archinte.166.19.2138
46. Hanrahan T, Whitehouse T, Lipman J, Roberts JA. Vancomycin-associated nephrotoxicity: A meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Sep;46(3):249-53. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.013
47. Hanrahan TP, Kotapati C, Roberts MJ, Rowland J, Lipman J, Roberts JA, Udy A. Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*. 2015 Sep;43(5):594-9.
48. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jan;47(1):28-35. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.019
49. Cristallini S, Hites M, Kabtouri H, Roberts JA, Beumier M, Cotton F, Lipman J, Jacobs F, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS. New Regimen for Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Aug;60(8):4750-6. DOI: 10.1128/AAC.00330-16
50. Soy D, López E, Ribas J. Teicoplanin population pharmacokinetic analysis in hospitalized patients. *Ther Drug Monit*. 2006 Dec;28(6):737-43. DOI: 10.1097/01.ftd.0000249942.14145.ff
51. Fachinformation Targocid®. Mai 2016.
52. Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, Barnett A, Isinkaye T, Jefferies L, Lovering A, Scarborough M. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J Infect*. 2014 Jan;68(1):43-9. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.08.018
53. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of beta-lactams in the patient care setting. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 4:S2. DOI: 10.1186/cc6818
54. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 May;51(5):1725-30. DOI: 10.1128/AAC.00294-06
55. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of meropenem in adult patients. *J Clin Pharmacol*. 2006 Oct;46(10):1171-8. DOI: 10.1177/0091270006291035
56. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Apr;31(4):345-51. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.12.009
57. Tam VH, Nikolaou M. A novel approach to pharmacodynamic assessment of antimicrobial agents: new insights to dosing regimen design. *PLoS Comput Biol*. 2011 Jan 6;7(1):e1001043. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1001043
58. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress *in vitro* resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Dec;49(12):4920-7. DOI: 10.1128/AAC.49.12.4920-4927.2005

59. Barza M, Bruschi J, Bergeron MG, Weinstein L. Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. 3. Intermittent vs. continuous infusion and the effect of probenecid. *J Infect Dis.* 1974 Jan;129(1):73-8. DOI: 10.1093/infdis/129.1.73
60. Bergeron MG, Nguyen BM, Gauvreau L. Influence of constant infusion versus bolus injections of antibiotics on in vivo synergy. *Infection.* 1978;6(Suppl 1):S38-S46. DOI: 10.1007/BF01646064
61. Bergeron MG, Simard P. Influence of three modes of administration on the penetration of latamoxef into interstitial fluid and fibrin clots and its in-vivo activity against *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother.* 1986 Jun;17(6):775-84. DOI: 10.1093/jac/17.6.775
62. Lavoie GY, Bergeron MG. Influence of four modes of administration on penetration of aztreonam, cefuroxime, and ampicillin into interstitial fluid and fibrin clots and on in vivo efficacy against *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Sep;28(3):404-12. DOI: 10.1128/AAC.28.3.404
63. Mouton JW, Horrevorts AM, Mulder PG, Prens EP, Michel MF. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990 Dec;34(12):2307-11. DOI: 10.1128/AAC.34.12.2307
64. Mouton JW, Michel MF. Pharmacokinetics of meropenem in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusion. *J Antimicrob Chemother.* 1991 Dec;28(6):911-8. DOI: 10.1093/jac/28.6.911
65. Burkhardt O, Derendorf H, Welte T. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Feb;8(2):237-56. DOI: 10.1517/14656566.8.2.237
66. Garraffo R. Pharmacodynamic bases for continuous infusion of beta-lactams: optimisation of antibacterial activities against gram-negative bacilli. *Antibiotiques.* 2002;4:22-8.
67. Kuang D, Verbine A, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Nephrol.* 2007 May;67(5):267-84. DOI: 10.5414/CNP67267
68. Kuzemko J, Crawford C. Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis. *Lancet.* 1989 Aug 12;2(8659):385. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)90561-8
69. Lau WK, Mercer D, Itani KM, Nicolau DP, Kuti JL, Mansfield D, Dana A. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Nov;50(11):3556-61. DOI: 10.1128/AAC.00329-06
70. Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat AM, Darras-Joly C, Cordonnier C; Club de Reflexion sur les Infections en Onco-Hématologie. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis.* 2008 Oct;8(10):612-20. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70228-7
71. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2001 Jun;17(6):497-504. DOI: 10.1016/S0924-8579(01)00329-6
72. Nicolau DP, Lacy MK, McNabb J, Quintiliani R, Nightingale, CH. Pharmacokinetics of continuous and intermittent ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md).* 1999;81:45-9.
73. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(8):755-73. DOI: 10.2165/00003088-200645080-00001
74. Roberts JA, Lipman J. Optimizing use of beta-lactam antibiotics in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Dec;28(6):579-85. DOI: 10.1055/s-2007-996404
75. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Jul;30(1):11-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.02.002
76. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Oct;32(4):294-301. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.015
77. Sermet-Gaudelus I, Hulin A, Ferroni A, Silly C, Gaillard JL, Berche P, Lenoir G. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. I. Particularités pharmacologiques des antibiotiques [Antibiotic therapy in cystic fibrosis. I. Pharmacologic specifics of antibiotics]. *Arch Pediatr.* 2000 May;7(5):519-28. DOI: 10.1016/S0929-693X(00)89009-0
78. Alou L, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Echeverría O, Gómez-Lus ML, Prieto J. Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*? An in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Feb;55(2):209-13. DOI: 10.1093/jac/dkh536
79. Ambrose PG, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP. Continuous vs. intermittent infusion of cefuroxime for the treatment of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md).* 1998;7(9):463-70. DOI: 10.1097/00019048-199812000-00007
80. Buck C, Bertram N, Ackermann T, Sauerbruch T, Derendorf H, Paar WD. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Jan;25(1):62-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2004.08.012
81. Burgess DS, Hastings RW, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther.* 2000 Jan;22(1):66-75. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)87978-3
82. Burgess DS, Summers KK, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion. *Clin Ther.* 1999 Nov;21(11):1882-9. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)86736-3
83. Burgess DS, Waldrep T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin Ther.* 2002 Jul;24(7):1090-104. DOI: 10.1016/S0149-2918(02)80021-2
84. Cappelletty DM, Kang SL, Palmer SM, Rybak MJ. Pharmacodynamics of ceftazidime administered as continuous infusion or intermittent bolus alone and in combination with single daily-dose amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Aug;39(8):1797-801. DOI: 10.1128/AAC.39.8.1797
85. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Feb;61(2):382-8. DOI: 10.1093/jac/dkm467
86. Frei CR, Burgess DS. Continuous infusion beta-lactams for intensive care unit pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect.* 2005 May;11(5):418-21. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01106.x

87. Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol*. 2003 Oct;43(10):1116-23. DOI: 10.1177/0091270003257225
88. Kuti JL, Nightingale CH, Knauft RF, Nicolau DP. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis. *Clin Ther*. 2004 Apr;26(4):493-501. DOI: 10.1016/S0149-2918(04)90051-3
89. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CM, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL, Sörgel F. Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Sep;51(9):3290-7. DOI: 10.1128/AAC.01410-06
90. Mouton JW, Vinks AA, Punt NC. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of activity of ceftazidime during continuous and intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Apr;41(4):733-8.
91. Munckhof WJ, Carney J, Neilson G, Neilson J, Carroll J, McWhinney B, Whitby M. Continuous infusion of ticarcillin-clavulanate for home treatment of serious infections: clinical efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jun;25(6):514-22. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.02.008
92. Reese AM, Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Aug;26(2):114-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.06.004
93. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis – bolus versus continuous administration? *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):926-33. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181968e44
94. Tam VH, Louie A, Lomaestro BM, Drusano GL. Integration of population pharmacokinetics, a pharmacodynamic target, and microbiologic surveillance data to generate a rational empiric dosing strategy for cefepime against *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy*. 2003 Mar;23(3):291-5. DOI: 10.1592/phco.23.3.291.32110
95. Tessier PR, Nicolau DP, Onyeji CO, Nightingale CH. Pharmacodynamics of intermittent- and continuous-infusion cefepime alone and in combination with once-daily tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro infection model. *Chemotherapy*. 1999 Jul-Aug;45(4):284-95. DOI: 10.1159/000007198
96. Thalhammer F, Traunmüller F, El Menyawi I, Frass M, Hollenstein UM, Locker GJ, Stoiser B, Staudinger T, Thalhammer-Scherrer R, Burgmann H. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Apr;43(4):523-7. DOI: 10.1093/jac/43.4.523
97. Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, Archambaud M, Seguin T, Chabanon G, Virenque C, Houin G, Saivin S. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005 Aug;43(8):360-9. DOI: 10.5414/CP43360
98. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintilliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2002 Apr;22(4):471-83. DOI: 10.1592/phco.22.7.471.33665
99. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb;44(3):357-63. DOI: 10.1086/510590
100. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother*. 2006 Feb;40(2):219-23. DOI: 10.1345/aph.1G467
101. Shiu J, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD008481. DOI: 10.1002/14651858.CD008481.pub2
102. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):272-82. DOI: 10.1093/cid/cis857
103. Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013 Nov;17(6):R279. DOI: 10.1186/cc13134
104. Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 May;43(5):403-11. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.027
105. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J; BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 12;192(11):1298-305. DOI: 10.1164/rccm.201505-0857OC
106. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1535-1545. DOI: 10.1007/s00134-015-4188-0
107. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, Bellomo R, Lipman J. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep;194(6):681-91. DOI: 10.1164/rccm.201601-0024OC
108. Stahlmann R, Lode H. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sicherheit und Verträglichkeit [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Safety and tolerability]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc16. DOI: 10.3205/id000060
109. Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Sep;45(9):2643-7. DOI: 10.1128/AAC.45.9.2643-2647.2001
110. Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, Carryn S, Tulkens PM. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother*. 2010 May;65(5):1073-5. DOI: 10.1093/jac/dkq044
111. Carlier M, Stove V, Verstraete AG, De Waele JJ. Stability of generic brands of meropenem reconstituted in isotonic saline. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Mar;81(3):283-7.
112. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, Mazzei T, De Gaudio R, Novelli A. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Feb;31(2):122-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.09.009

113. Taubert M, Zander J, Frechen S, Scharf C, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zoller M. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Aug 1;72(8):2304-2310. DOI: 10.1093/jac/dkx149
114. Nierenberg DW. Drug inhibition of penicillin tubular secretion: concordance between in vitro and clinical findings. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987 Mar;240(3):712-6.
115. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med.* 1990 Mar 23;88(3C):16S-20S; discussion 38S-42S. DOI: 10.1016/0002-9343(90)90082-0
116. Fachinformation Zevtera. Mai 2015.
117. Kim J, Ohtani H, Tsujimoto M, Sawada Y. Quantitative comparison of the convulsive activity of combinations of twelve fluoroquinolones with five nonsteroidal antiinflammatory agents. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(2):167-74. DOI: 10.2133/dmpk.24.167
118. Marchbanks CR. Drug-drug interactions with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy.* 1993 Mar-Apr;13(2 Pt 2):23S-28S.
119. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Nov;84(5):581-8. DOI: 10.1038/clpt.2008.150
120. Simkó J, Csilek A, Karászi J, Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection.* 2008 Jun;36(3):194-206. DOI: 10.1007/s15010-007-7211-8
121. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother.* 2007 Jul;41(7):1130-6. DOI: 10.1345/aph.1K079
122. Nahata M. Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. *J Antimicrob Chemother.* 1996 Jun;37 Suppl C:133-42.
123. Ludden TM. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinet.* 1985 Jan-Feb;10(1):63-79. DOI: 10.2165/00003088-198510010-00003
124. Westphal JF. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Oct;50(4):285-95. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00261.x
125. Schreiber DH, Anderson TR. Statin-induced rhabdomyolysis. *J Emerg Med.* 2006 Aug;31(2):177-80. DOI: 10.1016/j.jemermed.2005.08.020
126. Snaith A, Pugh L, Simpson CR, McLay JS. The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8(3):207-12. DOI: 10.2165/00129784-200808030-00007
127. Robertson SM, Penzak SR, Pau AK. Drug interactions in the management of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Feb;6(2):233-53. DOI: 10.1517/14656566.6.2.233
128. Neuvonen PJ, Penttilä O. Interaction between doxycycline and barbiturates. *Br Med J.* 1974 Mar;1(5907):535-6. DOI: 10.1136/bmj.1.5907.535
129. Hasan SA. Interaction of doxycycline and warfarin: an enhanced anticoagulant effect. *Cornea.* 2007 Jul;26(6):742-3. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318053387f
130. Pichard L, Fabre I, Fabre G, Domergue J, Saint Aubert B, Mourad G, Maurel P. Cyclosporin A drug interactions. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 1990 Sep-Oct;18(5):595-606.
131. Fachinformation Ciclosporin Pro. April 2016.
132. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Aug;58(2):256-65. DOI: 10.1093/jac/dkl224
133. Berg ML, Estes LL, Dierkhising RA, Curran B,ENZLER MJ. Evaluation of impact of statin use on development of CPK elevation during daptomycin therapy. *Ann Pharmacother.* 2014 Mar;48(3):320-7. DOI: 10.1177/1060028013514377
134. Lee JH, Lee SI, Chung CJ, Lee JH, Lee SC, Choi SR, Oh JN, Bae JY. The synergistic effect of gentamicin and clindamycin on rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Feb;64(2):143-51. DOI: 10.4097/kjae.2013.64.2.143
135. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother.* 1990 Apr;25(4):679-87. DOI: 10.1093/jac/25.4.679
136. Paradelis AG, Triantaphyllidis C, Giala MM. Neuromuscular blocking activity of aminoglycoside antibiotics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1980 Feb;2(1):45-51.
137. Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review. *J Chemother.* 2000 Dec;12(6):463-70. DOI: 10.1179/joc.2000.12.6.463
138. Mahatthanatrakul W, Nontaput T, Ridditid W, Wongnawa M, Sunbhanich M. Rifampin, a cytochrome P450 3A inducer, decreases plasma concentrations of antipsychotic risperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther.* 2007 Apr;32(2):161-7. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2007.00811.x
139. Blassmann U, Roehr AC, Frey OR, Koeberer A, Briegel J, Hüge V, Vetter-Kerkhoff C. Decreased Linezolid Serum Concentrations in Three Critically Ill Patients: Clinical Case Studies of a Potential Drug Interaction between Linezolid and Rifampicin. *Pharmacology.* 2016;98(1-2):51-5. DOI: 10.1159/000445194
140. Antal EJ, Hendershot PE, Batts DH, Sheu WP, Hopkins NK, Donaldson KM. Linezolid, a novel oxazolidinone antibiotic: assessment of monoamine oxidase inhibition using pressor response to oral tyramine. *J Clin Pharmacol.* 2001 May;41(5):552-62. DOI: 10.1177/00912700122010294
141. Ramsey TD, Lau TT, Ensom MH. Serotonergic and adrenergic drug interactions associated with linezolid: a critical review and practical management approach. *Ann Pharmacother.* 2013 Apr;47(4):543-60. DOI: 10.1345/aph.1R604
142. Sakai Y, Naito T, Arima C, Miura M, Qin L, Hidaka H, Masunaga K, Kakuma T, Watanabe H. Potential drug interaction between warfarin and linezolid. *Intern Med.* 2015;54(5):459-64. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3146
143. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD, Kosterink JG, Alffenaar JC. Pharmacokinetic Drug Interactions of Antimicrobial Drugs: A Systematic Review on Oxazolidinones, Rifamycines, Macrolides, Fluoroquinolones, and Beta-Lactams. *Pharmaceutics.* 2011 Nov 18;3(4):865-913. DOI: 10.3390/pharmaceutics3040865
144. Fachinformation Sivextro®. November 2016.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Hartmut Derendorf
 Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy,
 University of Florida, 1345 Center Drive, P3-27,
 Gainesville, FL 32610-0494, USA
 hartmut@ufl.edu

Bitte zitieren als

Derendorf H, Heinrichs T, Reimers T, Lebert C, Brinkmann A. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc17.
DOI: 10.3205/id000061, URN: urn:nbn:de:0183-id0000618

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000061.shtml>

Veröffentlicht: 26.03.2020

Copyright

©2020 Derendorf et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections: Pharmacokinetics and pharmacodynamics

Abstract

This is the third chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

The chapter features the pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of the most frequently used anti-infective agents.

Hartmut Derendorf¹
Tobias Heinrichs²
Tobias Reimers¹
Cordula Lebert³
Alexander Brinkmann⁴

1 Department of
Pharmaceutics, College of
Pharmacy, University of
Florida, Gainesville, USA

2 Bayer AG, Klinische
Pharmazie, Leverkusen,
Germany

3 Apotheke, Klinikum
Nürnberg, Nuremberg,
Germany

4 Klinik für Anästhesie,
operative Intensivmedizin
und spezielle
Schmerztherapie, Klinikum
Heidenheim, Germany

Pharmacology

In addition to the antimicrobial properties (pharmacodynamics) of a substance, the pharmacokinetic properties, i.e. the behavior in an organism, play a decisive role. Ultimately the question is whether the concentrations at the site of action are sufficient to inhibit the pathogens, kill them and possibly prevent the development of resistant pathogens. Adverse drug reactions and interactions should be minimized.

For the purpose of predicting efficacy, one speaks of PK/PD (pharmacokinetics/pharmacodynamics) when pharmacokinetic parameters or, in the simplest case, plasma and tissue concentrations are associated with the antimicrobial properties *in vitro* or *in vivo*.

Pharmacokinetics

Pharmacokinetic properties of drugs are determined by their physicochemical characteristics. The acid or base strength of a substance, its lipophilicity or hydrophilicity

determine how the substance behaves under the physiological conditions of an organism. For example beta-lactam antibiotics and aminoglycosides are poor at penetrating membranes and therefore are located mainly in the extracellular space. An overview of pharmacokinetic parameters of individual substance groups is shown in Table 1.

An important pharmacokinetic parameter that describes the distribution of the drug in the body is the volume of distribution. Lipophilic substances, which can easily pass through membranes, are passively taken up intracellularly. Their volume of distribution is therefore high; with fluoroquinolones and macrolides it can be a multiple of the body volume. Substances with large volumes of distribution have lower plasma and interstitial levels but high intracellular concentrations. Water-soluble substances, on the other hand, penetrate cell membranes with difficulty and therefore mainly remain in the plasma and interstitium. Most pathogens are located in the interstitium, so concentration in these cases is crucial.

An important aspect of drug distribution is protein binding in serum. Depending on their physicochemical properties, antibiotics mainly bind to albumin.

Table 1: Pharmacokinetic characteristics of parenteral antibiotics

	Half-life (t _{1/2})	Plasma clearance	Volume of distribution	Fu	Metabolization rate	CI/CE	TS/TR/GFR
Beta-lactams	Low to medium	Low to high	Low to medium	Medium to high	Low	CI<<CE	TS>>>TR
Fluoroquinolones	Medium to long	Medium to high	Medium to high	Low to high	Low to medium	CI>>CE	
Aminoglycosides	Low	Medium	Low	High	Low	CI<<CE	GFR
Tetracyclines	Medium	Medium	Medium to high	Medium	Low to medium	CI>CE	TR>TS
Glycylcyclines (tigecycline)	High	High	Medium to high	Medium	Medium	CI>CE	--
Glycopeptides	Medium to long	Low to medium	Medium	Low to high	Low		GFR
Macrolides	Low to long	Medium to high	Low to high	Low to medium	Low to high	CI>>CE	TR
Oxazolidinones (linezolid)	Medium to long	Medium	Medium	Low to medium	Medium to high		TR>TS
Fosfomycin	Low	High	Low	High	Low	CI<<CE	GFR
Cyclic lipopeptides (daptomycin)	Medium	Low	Low	Medium to high	Low	CI<<CE	GFR
Classification							
Low	<3 h	<50 ml/min	<0.3 l/kg	<10% of the dose			
Medium	3–10 h	50–150 ml/min	0.3–1.5 l/kg	10–50% of the dose			
High	>10 h	>150 ml/min	>1.5 l/kg	>50% of the dose			

Fu: Percentage of the dose excreted unchanged in the urine

CI/CE: Distribution of a substance between the intracellular space CI and extracellular space CE

TS/TR/GFR: Proportion of tubular secretion, tubular reabsorption or glomerular filtration

Concentration-dependent binding is reversible. There is a dynamic balance between the free and the bound portion. In general, only the free, non protein-bound portion of an antibiotic is responsible for its action. As demonstrated for some antibiotics, high protein binding need not adversely affect the efficacy of a substance as long as there are sufficiently high unbound concentrations at the site of action. Clinical studies that appear to demonstrate a negative influence of protein binding were often performed with low total doses [1], [2], [3]. Furthermore, protein binding plays a role in kidney replacement procedures. Only the free, non protein-bound active substance portion can be eliminated via the artificial membranes of a kidney replacement procedure.

Equally significant for predicting efficacy is the question of tissue concentration. Tissue concentrations, as determined from biopsy material or surgical resectates, represent average concentrations in tissue homogenate. They do not adequately represent the complex processes or the heterogeneous distribution in the tissue. The measurements of tissue concentrations are important, for example when comparing two substances or substance groups.

Big progress was made in this area with the development of microdialysis. The measurement of antibiotic concentrations in compartments such as cerebrospinal fluid, alveolar film, pleural fluid, peritoneal fluid, pancreatic and prostatic fluid is important. Disease-related microcirculatory disturbances with compromised tissue perfusion, cell membranes with special anatomic structures and the presence of specific tissue receptors can be obstacles to the even distribution of antibiotics and thus influence treatment success. Table 2 shows the accessibility of different compartments for antibiotics. Thus, not only the physicochemical properties of the anti-infective agents but also the perfusion of the deep compartments play a crucial role in the actual site concentration [4], [5], [6].

Interaction between pharmacokinetics and pharmacodynamics

Since insufficient data is available on the concentration profiles at the site of infection, the pharmacokinetic evaluation of the various substances is usually carried out today using the different plasma concentrations; in severely ill intensive care patients, site concentrations may differ from the measurements in the primary compartment (serum, plasma) (especially in infections in deep compartments: lungs, bones, soft tissues) [4], [6]. Depending on the mechanism of action, different indices are recommended for the different groups of active ingredients to manage treatment.

The differences in the pharmacodynamic profile of the antibiotic groups are also explained by their different modes of action – concentration-dependent effect of fluoroquinolones, aminoglycosides, tetracyclines and

glycylcyclines (tigecycline) and the time-dependent (non concentration-dependent) effect of beta-lactam antibiotics, lincosamides and macrolides (Table 3). In the case of aminoglycosides, fluoroquinolones and cyclic lipopeptides (daptomycin), it has been shown that the ratio of peak concentration (C_{max}) to the minimal inhibitory concentration (MIC) of the pathogen correlates with treatment success. For beta-lactam antibiotics, on the other hand, it is the percentage of the dosing interval in which the plasma concentration is above the pathogen MIC ($t > MIC$ or $\%t > MIC$). For fluoroquinolones and cyclic lipopeptides (daptomycin), the quotient of AUC (area under the curve) and MIC are considered predictive (the area under the 24-hour concentration time curve relative to the MIC: AUC_{24}/MIC). This also applies to the group of glycopeptides. Previous findings on oxazolidinones (linezolid, tedizolid) indicate that both concentration and duration of exposure are relevant. The validation of these models for humans has been shown for some antibiotic groups. In particular, in immunosuppressed patients and in infections in hard to reach compartments (abscesses, osteomyelitis, meningitis, necrotizing infections, see also Table 2), the consideration of PK/PD indices in the choice of dosage regimen is of crucial importance. Also, the pharmacokinetic characteristics in the critically ill – which are affected by their hyperdynamic circulatory situation, endothelial damage, increased capillary permeability, hypoalbuminemia, extracorporeal circuits, intravenous administration of large amounts of fluid or administration of vasopressors – can contribute to an increased volume of distribution and by increasing renal perfusion in the absence of relevant organ dysfunction to an increased clearance of hydrophilic antibiotics and reduction of their plasma concentration [4], [6]. For such seriously ill patients, other PD indices may be important besides MIC. For treatment success in certain groups of pathogens (non-fermenters, e.g. *Pseudomonas aeruginosa*) including the avoidance of resistance development, concentration profiles may be more favorable in which the site concentrations remain well above the MIC (corresponds to MPC, mutant prevention concentration) [4], [7].

The data on PK/PD correlations offer the possibility of adjusting the dosage individually using therapeutic drug monitoring (TDM), especially in high-risk populations (such as critically ill patients, geriatric patients, patients with organ failure, infections with multidrug-resistant pathogens [e.g. extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producers]) [6], [8], [9], [10].

Clearance and volume of distribution determine the half-life of a substance. These parameters also co-determine the time the plasma concentration is above the MIC and for the total exposure (AUC) and play an important role in the calculation of the dosing interval.

Decreased function of the drug-eliminating organs (especially the kidneys and the liver) results in reduced clearance of antibiotics and prolongs the half-life, which may be one reason for the increased rate of adverse effects. The relevance of impaired renal and hepatic function plays a lesser role for antibiotics with a wide therapeutic

Table 2: Compartments with easy and difficult access for antibiotics

Easy accessibility	Difficult accessibility
Connective tissue	Abscesses
Intra-abdominal organs (e.g. liver)	Vitreous portion of the eye
Lungs (ELF [epithelial lining fluid], bronchial mucosa)	Heart valves
Muscle	Bone/bone marrow
Kidney	Pancreas
Peritoneum	Prostate
et al.	CNS (cerebrospinal fluid)

Table 3: PK/PD parameters of antibiotic groups

Substance class	C _{max} /MIC	AUC/MIC	t _{>MIC}
Beta-lactams	-	-	X
Macrolides	-	-	X
Azithromycin	-	X	-
Tetracyclines	-	X	-
Glycylcyclines	-	X	-
Glycopeptides	-	X	X
Fluoroquinolones	X	X	-
Aminoglycosides	X	-	-
Oxazolidinones	-	X	X
Fosfomycin	-	-	X
Lincosamides	-	-	X
Cyclic Lipopeptides	X	X	-

-: Less good correlation between the parameters and the clinical effect
X: Good correlation between the parameters and the clinical effect

range (broad concentration range between the effective and the toxic levels, for instance for penicillins, cephalosporins, carbapenems, macrolides, lincosamides, fluoroquinolones, linezolid) than for antibiotics with a narrow therapeutic range (such as aminoglycosides or vancomycin). Nevertheless, in intensive care patients it has been shown that increased plasma levels of beta-lactam antibiotics are associated with a poorer neurological outcome [5]. In addition to the microbiological efficacy, the extent of renal and extrarenal elimination as well as any potential nephro- and/or hepatotoxic potential of the antibiotics themselves or their metabolites play an important role in the selection of suitable antibiotics. These antibiotics (potentially nephrotoxic: aminoglycosides, vancomycin, teicoplanin, telavancin; potentially hepatotoxic: amoxicillin/clavulanic acid, flucloxacillin, fluoroquinolones, tetracyclines, rifampicin) should only be administered in life-threatening situations if the corresponding organ has impaired function. Possible risks due to the accumulation of potential toxic metabolites in patients with pronounced renal and hepatic insufficiency should also be considered. In principle, antibiotics with high extrarenal elimination should be selected in cases of impaired renal function and, in hepatic insufficiency, antibiotics with a predominantly renal excretion mode.

Antibiotics which are predominantly eliminated via the kidneys to varying degrees are also secreted by glomerular or tubular filtration (e.g. penicillins) or reabsorbed. If renal function is impaired, the dosage should be adjusted to the degree of renal impairment according to creatinine clearance. The following are crucial in determining the need for dose adjustment:

- the proportion of renal elimination of the drug in normal renal function,
- the toxicity of the substance,
- the degree of renal impairment; and
- the increase of creatinine clearance beyond normal levels (for example with reduced muscle mass, pregnancy or early stage diabetes mellitus).

In general the dosage specifications of the manufacturers should be followed. If these are not available, the dosing regimen for renal insufficiency should be adjusted by calculating the individual elimination fraction (Q) according to Dettli [11], [12].

Helpful links for dose adjustment in renal insufficiency:

- <http://www.infektio.de/antiinfektiva/dosierung-bei-niereninsuffizienz/>
- <http://www.dosing.de/>

Critically ill intensive care patients have a special status in terms of substance-specific pharmacokinetics. Recommended dosages and sensitivities (tested as sensitive, intermediate or resistant) are based on the assumption that the pharmacokinetics of the drug are equivalent to those of a “standard patient”. In fact, however, the distribution and elimination capacity of drugs in the critically ill is very variable and difficult to predict. The renal function of patients with severe infections alone shows great inter- and intra-individual variability, so that the drug clearance and thus the optimal dosage of predominantly renally excreted anti-infective drugs can vary by a factor of 10 [13]. This problem is not only clinically apparent with beta-lactam antibiotics [13] but also with reserve substances such as linezolid [14]. A review article provides helpful guidance on individualized dosing of anti-infective agents (e.g. web-based calculation programs such as CADDy [Calculator to Approximate Drug Dosing in Dialysis] in seriously ill intensive care patients [6]. Patients with organ replacement procedures (such as renal replacement procedures [hemodialysis, hemofiltration] [6], [8], [15], ECMO [16], ECLS) present a particular challenge here.

Unlike creatinine clearance in renal insufficiency, clinical scores in hepatic insufficiency (Child-Pugh score, MELD score) are not good predictors of drug metabolism and elimination.

Liver diseases have a different, unpredictable influence on the individual cytochrome P450 isoenzymes. Existing tests allow only a rough assessment of the function of the individual isoenzymes. The reduction in hepatic clearance and the associated need for dose adjustment may be relevant to antibiotics that are almost exclusively metabolized by liver enzymes, predominantly those with high lipophilicity and low polarity that can be poorly eliminated via the kidney (antibiotics with high extrarenal clearance: clindamycin, tedizolid, chloramphenicol and minocycline). When dosing with other tetracyclines, clavulanic acid, flucloxacillin, macrolides or streptogramins, higher grade hepatic insufficiency with reduced metabolism performance must also be considered. For antibiotics with a high presystemic elimination rate (e.g. ciprofloxacin), hepatic impairment may significantly increase the bioavailability after oral administration and thus the plasma concentration.

For all stages of renal and hepatic insufficiency, the loading dose (initial dose), which depends on the volume of distribution, should be identical to that for a healthy kidney or liver. Otherwise, initially reduced doses of antibiotics may take several days to reach an effective level. Since the success of antibiotic treatment mainly depends on the initial selection and an adequate dosage, this would jeopardize treatment success.

The dosage of antibiotics in overweight patients is a particular pharmacotherapeutic problem. The kinetics of many antibiotics are sometimes unpredictable due to unusual distributional processes in these patients. There is no clear relationship between the lipophilicity of the substances and their distribution in obese patients.

Altered volume of distribution, clearance and problems in assessing kidney function using creatinine clearance are just some of the reasons that often cause overweight patients to be inadequately treated with standard doses of antibiotics. Subtherapeutic concentrations may then lead to clinical treatment failure and development of resistance, while suprathereapeutic/excessively high concentrations usually lead to undesirable side effects (with the exception of aminoglycosides). Since an increased volume of distribution and increased clearance is generally to be expected in these patients, a weight-adapted dose adjustment is necessary. Which weight (TBW – total body weight, IBW – ideal body weight, LBW – lean body weight or ABW – adjusted body weight) should be used as the basis for the dose calculation is dependent both on the antibiotic itself (e.g. in tigecycline with a distribution volume of 7 to 10 l/kg [17]) as well as the type and duration of administration [18], [19], [20], [21].

Hydrophilic antibiotics (beta-lactams, aminoglycosides, glycopeptides) [22] are less well distributed in adipose tissue. When dosing these antibiotics IBW or ABW are usually used [23]. Using TBW can lead to overdoses. In contrast, lipophilic antibiotics (fluoroquinolones, macrolides, clindamycin, tetracyclines, tigecycline, cotrimoxazole, rifampicin, chloramphenicol) [22] have a higher volume of distribution. Consequently, increased adipose tissue in obese patients also leads to an increase in the volume of distribution compared to patients with normal weight. TBW tends to be used for dosing in this case [23]. It should be noted that the degree of hydrophilicity or lipophilicity within the two groups (hydrophilic and lipophilic antibiotics) differs from antibiotic to antibiotic. For special patient populations (those with CF, sepsis, neutropenia, burns, or high body weight) Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is recommended [6], [8], [9], [10] but only a few antibiotics have rapid tests available (for example, aminoglycosides, glycopeptides). Special dosage guidelines must be observed in the aforementioned patient groups. The different pharmacokinetic characteristics of the individual substances are summarized in Table 1.

Therapeutic drug monitoring

Many antibiotics are characterized by significant inter- and intra-individual differences in pharmacokinetic properties, especially in elimination behavior and volume of distribution. This is especially true in intensive care patients with severe sepsis, septic shock and consecutive multiple organ failure and profound changes in distribution spaces (e.g. capillary leak and infusion treatments) [6], [8]. As a result, even standard doses can result in a wide range of plasma concentrations [13], which, on the one hand, threatens the risk of under-dosing with insufficient therapeutic effect, on the other hand excessive plasma levels with the risk of undesirable toxic effects. The aim of therapeutic drug monitoring (TDM) is to find the optimal individual dosage for the patient taking into

account pharmacokinetic principles and measurements of the drug concentration in the patient's blood [6], [7], [8].

Prerequisites or indications for conducting TDM above all are:

- Therapeutic and toxic effects are in a concentration related cause and effect relationship.
- The substance has a narrow therapeutic range and exceeding the concentration range by even relatively degree can lead to toxic effects.
- The pharmacokinetics of the drug are subject to significant intra- and inter-individual variability, especially in intensive care patients with severe sepsis and septic shock.
- Pharmacokinetic target parameters (C_{max} , C_{min} , AUC) are known.
- Sufficiently sensitive methods for determining concentration are available involving a reasonable amount of effort.

For many antibiotics, e.g. penicillins and cephalosporins, the risk of unwanted toxic effects is rather low, since they have a relatively large therapeutic range. For these antibiotics, treatment based on blood level is only recommended for certain patient groups (e.g. intensive care patients) [4], [6], [8], [10], [13]. In a mixed intensive care group, dosage adjustment is necessary in 20–30% of cases [4], [8]. Intensive care patients with elevated creatinine clearance are at particular risk of the associated under-dosing [4], [6], [8], [24], [25]. The measurement of beta-lactam concentrations is currently not widespread, as dedicated PK/PD targets and dose-adjustment strategies are currently being debated in scientific circles [6], [10]. The measurement is predominantly done by chromatography. Commercial measuring methods are not available in Germany [6], [8], [10]. Drugs where TDM is strongly recommended for their safe use include aminoglycosides and glycopeptides. Table 4 gives recommendations on the target ranges for the peak and trough levels of the most commonly used aminoglycosides and glycopeptides taking into account different patient populations.

In treatment with aminoglycosides, single administration of the total daily dose has become more widespread, with increased clinical effectiveness, lower toxicity and economic advantages [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36]. Taking into account accepted PK/PD parameters, aminoglycoside peak levels well above the MIC of the pathogen ($C_{max}/MIC > 10$) are aimed for [37], [38]. The mean MIC of gentamicin is 2 mg/l for pathogens with reduced sensitivity (e.g. for *Pseudomonas aeruginosa*); thus, peak levels of at least 20 mg/l should be aimed for [39].

In the treatment of endocarditis and neutropenic patients, single dose administration is sufficient in most cases. For severe endocarditis (enterococci, heart valve prostheses), single dose administration is not recommended and multiple administration recommended, for example in

combination with a synergistic antibiotic attacking the cell wall [40].

In treatment with the glycopeptide antibiotics vancomycin and teicoplanin the aims are permanent concentrations above the MIC of the relevant pathogens in accordance with their pharmacodynamic parameters. As mandated by TDM, trough levels are monitored [41]. For the treatment of life-threatening infections (meningitis and pneumonia) and reduced sensitivity agents, vancomycin trough levels of 15–20 mg/l should be the target [42], [43], [44]. However, the increased risk of nephrotoxicity above a vancomycin trough level > 15 mg/l should be taken into account [45]. Evidence from recent literature suggests that continuous administration of vancomycin reduces the likelihood of nephrotoxic side effects [46], [47], [48], [49].

For the treatment of bone or prosthetic infections, teicoplanin trough levels of 20–25 mg/l are recommended [50]. When teicoplanin is used to treat bacterial endocarditis, trough levels should be at least 30–40 mg/l [51]. Trough levels above 60 mg/l are considered toxic [52].

Continuous or prolonged infusions of beta-lactam antibiotics

Beta-lactam antibiotics are effective if the MIC of the pathogens is exceeded as permanently as possible during the growth phase of the cell wall. Initially, the bactericidal activity increases with increasing concentrations of the antibiotic up to 4 to 5 times the MIC but higher levels will not improve the therapeutic outcome. This pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship is described as a time-dependent (non-concentration-dependent) bactericide. For beta-lactam antibiotics, the concentration of unbound antibiotic should exceed the MIC of the pathogen at the site of infection for at least 40–60% of that time [53], with approximately 40% for carbapenems and higher for cephalosporins; penicillins are in between. These data are derived from animal studies. Clinical trial results in intensive care patients suggest that keeping above the MIC 100% of the time can improve outcome [54], [55], [56], [57], [58]. Since in intensive care patients with severe infections in deep compartments the plasma concentrations measured in the context of TDM do not correspond to active site concentrations, as a PK/PD target some experts recommend keeping the plasma level 4 to 5 times above the MIC for the full dosing interval [4], [6], [8], [10].

The pharmacokinetic properties of beta-lactam-antibiotics do not show great variability one from another. Beta-lactam antibiotics are rapidly distributed in the extracellular space after parenteral administration. At steady state, similar concentrations are reached after intermittent administration and bolus administration followed by continuous infusion [59], [60], [61], [62], [63], [64].

The manufacturer's dosage recommendations usually call for administering beta-lactam antibiotics 2 to 4 times (1 to 6 times) depending on the pharmacokinetic para-

Table 4: Recommended target ranges for peak and trough levels in the TDM of aminoglycoside and glycopeptide antibiotics (modified according to Burton et al. [15])

Antibiotic	Trough level [mg/l]	Comment	Peak level [mg/l]	Comment
Amikacin	<1	Correlated with the toxicity of life-threatening infections to 2 mg/l	55–65*	To assess the effectiveness of 1x daily dosage
Gentamicin	<1		15–25*	
Tobramycin	<1		15–25*	
Vancomycin	10–15	For life-threatening infections and pathogens with reduced sensitivity 15–20 mg/l**		
Teicoplanin	20–25	For endocarditis at least 30–40 mg/l		

* Depending on the clinical severity of the infection and the MIC of the pathogen

** Note increased nephrotoxicity from 15 mg/l onwards [45]. In the case of continuous administration, steady-state serum levels of 20 to 25 mg/l are not considered problematic [49].

Trough level: Serum level at the end of the dosing interval

Peak level: Serum level immediately after the end of infusion from a separate venous approach

meters. As a result, approved indications which are confirmed by clinical studies usually result in sufficient free efficacy levels which exceed the MIC of sensitive pathogens. However, intermittent application often fails to achieve the goal of exceeding the pathogen's MIC permanently at the site of the infection, as shown in PK/PD simulations, experimental and clinical studies [4], [6], [8], [10]. This is especially true in patients with high extracellular distribution spaces and an increased clearance rate. In particular this includes patients with a hyperdynamic circulatory situation and a capillary leak, e.g. in sepsis, patients with cystic fibrosis, drainage, bleeding, large burns, ascites, severe pancreatitis, patients with a BMI >30 kg/m², congestive heart failure, edema, haemofiltration (depending on balance), dialysis patients (pre-dialysis) and pregnant women [4], [6], [8]. In contrast, dehydrated patients, dialysis patients following dialysis and patients under volume restrictions have a lower volume of distribution than normal patients. For high-risk patients and in geriatrics, bespoke antibiotic treatment is therefore required [4], [6], [8], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77]. Recommendations for prolonged administration (over 3–4 hours) or continuous administration of beta-lactam antibiotics are based on theoretical considerations supported by experimental studies or simulations. Clinical examinations show advantages for prolonged or continuous administration with longer-lasting serum levels above the MIC even at lower daily doses [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [96] with comparable effectiveness and safety [71], [97], [98] in terms of clinical and microbiological efficacy. Advantages of prolonged antibiotic administration have been shown, above all, in severely ill intensive care patients (APACHE II score >17) [99]. There is currently no agreement regarding the superiority of continuous or intermittent administration [100], [101], [102], [103], [104]. A recent clinical study was not able to objectify differences in mortality [105]. However, another recent study underlined an improved healing rate following continuous administration [106]. This result was confirmed again by a recent meta-analysis [107]. Continuous application of beta-lactam antibiotics without TDM is not

recommended without restriction because there is a risk of permanently falling below the pathogen's MIC. Not only does falling below the MIC result in a lack of efficacy of the antibiotic but it can also favor the selection of resistant mutants. Securely reaching rational PK/PD goals can only be ensured with TDM and it is therefore of crucial importance in continuous application. Against this background prolonged application is much safer.

Beta-lactam antibiotics have limited stability after preparation. It is not only the degree of degradation that is crucial but also the type of decomposition products that have allergenic potential. This fact is insufficiently considered in numerous studies on the stability of the substances. According to these studies, solutions of beta-lactam antibiotics are considered to be stable over a period of time if their degradation level is below 10%. The extent of the degradation depends on the solvent, the effects of light, the concentration of the antibiotic, the type of application aids as well as their production and temperature. In the case of close-fitting pump application in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT), significant stability losses must be taken into account due to increased ambient heat.

The use of the recommended solvents is of great practical importance to ensure optimum solubility and stability. Almost without exception, all penicillins (dry substances) must be dissolved in aqua ad injectabilia in order to accelerate the dissolution behavior and to ensure particle freedom. Further dilution is then usually possible in conventional infusion solutions. Many beta-lactam antibiotics show a number of incompatibility reactions with other medicines when administered in the same infusion system. The manufacturer's information on compatibility must be observed.

The most common adverse drug reactions of penicillins are allergies and pseudoallergic reactions. The cause of these reactions is the presence of an unstable beta-lactam structure or specific side chains. Penicillins in solution vary in stability depending on their side chains and the pH. The degradation products of penicillins act as haptens and can form covalent bonds with the body's own proteins. They form a hapten-protein complex that can induce an allergy-producing immune response. The

degradation products of penicillins have a significant potential for allergic reactions. Further information on safety can be found in chapter 4 [108].

The nature and extent of the degradation of the beta-lactam antibiotics are substance-dependent. Acylamino-penicillins, isoxazolympenicillins, cephalosporins and aztreonam are generally more stable than benzylpenicillin because of their structure. Ring-opening, however, is also possible with cephalosporins by nucleophilic or (more rarely) electrophilic attack, as the example of ceftazidime and other cephalosporins shows [109]. The chemical stability of carbapenems varies widely and above all depends on the concentration of the solution and the temperature [110], [111]. There are very contradictory data for the stability of various beta-lactam antibiotics in infusion solutions. Here the recommendation of the manufacturer of the product should be observed.

Like beta-lactam antibiotics in patients with severe infections, linezolid has a high variability in serum concentrations, with insufficient blood levels under standard dosage regimens. Current data indicate that a continuous application can also make a useful contribution to achieving PK/PD goals [112], [113].

Conclusion

- Due to pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations, prolonged or continuous infusion of beta-lactam antibiotics is superior to intermittent administration with respect to the therapeutic goal of exceeding the MIC of the pathogens as continually as possible.
- There is some clinical data on the significant superiority of this treatment regimen.
- Continuous and intermittent infusions of a beta-lactam antibiotic show a comparable side effect profile.
- Prolonged/continuous administration is recommended in patients whose pharmacokinetic parameters (volume of distribution, clearance) are significantly different from normal population data (for example, patients with sepsis and septic shock, cystic fibrosis, or patients with severe infections due to pathogens with reduced sensitivity). Continuous application is only recommended under TDM. Prolonged administration of a beta-lactam antibiotic is safe even without TDM.
- Prolonged/continuous administration of the antibiotic should always be preceded by a bolus dose.
- For substances with a high volume of distribution (for example tigecycline), a higher dose should be given initially.
- Possible economic advantages result from continuous administration, since similar serum concentrations in steady state compared to intermittent administration can be achieved with lower daily doses in patients who are not seriously ill.
- Some beta-lactam antibiotics are not suitable for continuous administration due to their low stability at room temperature. In these cases, only a prolonged infusion period (3–4 hours) is possible.
- The manufacturer's recommendations regarding the type of solvents and the concentrations of the antibiotic solutions must be strictly adhered to. Deviations can result in considerably limited stability.
- Continuous administration of beta-lactam antibiotics requires separate access or lumen, as there are numerous incompatibility reactions with other medicinal products.
- Bioavailability data of the antibiotics for sequential therapy can be found in Table 5.

Table 5: Oral bioavailability of antibiotics for sequential therapy

Antibiotic	Oral bioavailability
Amoxicillin	72–94%
Clavulanic acid	60%
Sultamicillin	80–85%
Ampicillin	60%
Flucloxacillin	50–79%
Cefuroximaxetil	40%
Ciprofloxacin	70–80%
Levofloxacin	99–100%
Moxifloxacin	91%
Erythromycin	25–50%
Clarithromycin	50%
Azithromycin	37%
Linezolid	100%
Clindamycin	90%
Doxycycline	90%
Rifampicin	68–93%*
Metronidazole	100%
Fosfomycin	40%
Cotrimoxazole	100%

* With rifampicin the bioavailability decreases from approx. 93% with single administration to approx. 68% after three-week administration (enzyme induction)

Source: Technical information

Drug interactions

An important cause of unwanted side effects may be interactions with other drugs. In particular, the inhibition of hepatic monooxygenases, the cytochrome P450 enzymes, usually cause a higher risk of side effects, for example through some macrolides and fluoroquinolones as well as azole antifungals.

Also, induction-enhanced expression of enzymes of the cytochrome P450 enzyme system is possible, for example through rifampicin, barbiturates and carbamazepine. The consequence is a reduced plasma level with reduced effectiveness of the particular drug concerned.

More important examples of interactions of antibiotics with other drugs are presented in Table 6.

Table 6: Interactions of antibiotics with other medicines and their consequences

Antibiotics	Co-medication	Effect
Penicillins	Acidic drugs, e.g. probenecid, salicylates, indomethacin, sulfapyrazone, phenylbutazone	Reduction of tubular penicillin secretion, increased tendency to seizure at high dosage [114]
Cephalosporins	Nephrotoxic substances, e.g. aminoglycosides	Enhancement of nephrotoxicity, especially in renal impairment [115]
Ceftibiprole	Substrates of organic anion transporter 1B1 (statins, repaglinide, sartane, enalapril)	Possible increase of the plasma concentrations of the substances (so far only in vitro data) [116]
Fluoroquinolones	Non-steroidal anti-inflammatory drugs Mineral antacids, H2 receptor antagonists Warfarin	Increased tendency for seizures [117] Reduction of absorption of all quinolones with loss of effect [118] Reinforcement of the warfarin effect. Some fluoroquinolones inhibit hepatic elimination of the R-form of warfarin [119]
Carbapenem (e.g. meropenem)	Substances that prolong the QT interval (terfenadine) Valproic acid	Increased risk of ventricular arrhythmias, especially torsades de pointes [120] The mechanism is believed to be the accelerated glucuronidation of valproic acid. Significantly decreased valproic plasma concentrations (up to 95%) were measured. Plasma concentrations decrease rapidly immediately after administration of carbapenem and increase for several days after carbapenem is discontinued. Decreased seizure control – risk of seizures Therapeutic plasma concentrations of valproic acid are 50–100 µg/ml [121].
Macrolides	Theophylline Ergot alkaloids Carbamazepine Cyclosporin A Statins (especially simvastatin, lovastatin and atorvastatin) Warfarin Substances that prolong the QT interval (terfenadine) Protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Risk of theophylline intoxication due to reduced theophylline metabolism [122] Danger of ergotism by competitive inhibition of hepatic degradation of ergot alkaloids [123] Risk of carbamazepine overdose symptoms (e.g. nausea, vomiting) due to decreased carbamazepine metabolism [123] Increased nephrotoxicity due to reduced metabolism of cyclosporin [124] Rhabdomyolysis [125] Increased risk of bleeding through reduced warfarin metabolism [126] Increased risk of ventricular arrhythmias, especially torsades de pointes [120] Amplification of side effects [127]

(Continued)

Table 6: Interactions of antibiotics with other medicines and their consequences

Antibiotics	Co-medication	Effect
Tetracyclines (doxycycline)	Barbiturates, phenytoin, carbamazepine Substances with higher protein binding, e.g. sulfonyleureas, coumarin analogs (e.g. phenprocoumon) Carbamazepine Cyclosporin Phenprocoumon, warfarin Oral anticoagulants (warfarin)	Accelerated tetracycline removal by enzyme induction [128] Enhancement of strongly protein-bound substances. Doxycycline, which is approximately 95% bound to plasma proteins, displaces these co-medicines from their protein binding [128], [129]. Risk of carbamazepine overdose symptoms (e.g. nausea, vomiting) due to decreased carbamazepine metabolism [130] Increased nephrotoxicity due to reduced metabolism of cyclosporin [131] Increased risk of bleeding through reduced metabolism [129] Occasionally increased INR values [132]
Glycylcyclines (tigecycline)		
Daptomycin	Medicines associated with myopathy (statins)	Increased CPK values, rhabdomyolysis [133]
Lincosamides	Non-depolarizing muscle relaxants	Increased neuromuscular blockade with respiratory depression [134]
Glycopeptides	Nephro or ototoxic drugs, e.g. aminoglycosides, amphotericin B, cyclosporin, cisplatin, loop diuretics	Increased risk of kidney and/or hearing damage [135]
Oritavancin		Oritavancin may interfere with the results of coagulation tests (extension of aPTT for 48 h, INR for 24 h)
Aminoglycosides	Non-depolarizing muscle relaxants Nephro or ototoxic drugs, e.g. vancomycin, colistin, amphotericin B, cyclosporin, cisplatin, loop diuretics	Favoring/triggering/potentiating a neuromuscular blockade [136] Increased risk of kidney and/or hearing damage [137]
Rifampicin	Substrates of the cytochrome P-450 system and the P-glycoproteins linezolid	Increased clearance of the drugs due to induction and thus a reduced effect [138] Lowering serum levels [139]
Oxazolidinones Linezolid	MAO inhibitors (moclobemide) Warfarin Inhibitors of the efflux transporter p-GP (e.g. claritromycin, erythromycin, ritonavir, verapamil)	Blood pressure increase, serotonin syndrome [140], [141] Occasionally increased INR values [142] Increased plasma concentration of linezolid [143]
Tedizolid	Substrates of the BCRP transporter (imatinib, lapatinib, methotrexate, pitavastatin, rosuvastatin, sulfasalazine, topotecan) Substrates of organic anion transporter 1B1 (statins, repaglinide, sartane, enalapril)	Increase of the plasma concentrations of the substances (previously only observed in vitro, no in vivo data yet) [144] Increase of the plasma concentrations of the substances (previously only observed in vitro, no in vivo data yet) [144]

Note

This is the third chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Lee BL, Sachdeva M, Chambers HF. Effect of protein binding of daptomycin on MIC and antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Dec;35(12):2505-8. DOI: 10.1128/AAC.35.12.2505
- Nath SK, Foster GA, Mandell LA, Rotstein C. Antimicrobial activity of ceftriaxone versus cefotaxime: negative effect of serum albumin binding of ceftriaxone. *J Antimicrob Chemother.* 1994 Jun;33(6):1239-43. DOI: 10.1093/jac/33.6.1239
- Scaglione F, Raichi M, Frascini F. Serum protein binding and extravascular diffusion of methoxyimino cephalosporins. Time courses of free and total concentrations of cefotaxime and ceftriaxone in serum and pleural exudate. *J Antimicrob Chemother.* 1990 Sep;26 Suppl A:1-10. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_A.1
- Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Hope WW, Roberts JA. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015 Feb;36(1):136-53. DOI: 10.1055/s-0034-1398490
- Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, Jacobs F, Taccone FS. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anestesiol.* 2015 May;81(5):497-506.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL; International Society of Anti-Infective Pharmacology; Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014 Jun;14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
- Henrichfreise B, Wiegand I, Luhmer-Becker I, Wiedemann B. Development of resistance in wild-type and hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* strains exposed to clinical pharmacokinetic profiles of meropenem and ceftazidime simulated in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Oct;51(10):3642-9. DOI: 10.1128/AAC.00160-07
- Frey OR, Helbig S, Brinkmann A, Fuchs T, Köberer A, König C, Röhr AC, Preisenberger J. Fragen und Antworten zur individuellen Dosierung von β -Lactam-Antibiotika bei kritisch Kranken. *Intensiv-News.* 2015;19(4):30-3.
- Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, Hahn U, Warner MS, Roberts JA. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Aug;70(8):2369-75. DOI: 10.1093/jac/dkv123
- Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, Frey O, Harbarth S, Huttner A, McWhinney B, Misset B, Pea F, Preisenberger J, Roberts MS, Robertson TA, Roehr A, Sime FB, Taccone FS, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2014 May;69(5):1416-23. DOI: 10.1093/jac/dkt523
- Dettli L. The kidney in pre-clinical and clinical pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol Ther.* 1984;15:241-54. DOI: 10.3999/jscpt.15.241
- Keller F, Frankewitsch T, Zellner D, Simon S. Unifying concept of pharmacokinetics derived from drug distribution and elimination in renal failure. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995 Oct;33(10):546-9.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014 Apr;58(8):1072-83. DOI: 10.1093/cid/ciu027
- Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler G, Nagel D, Holdt LM, Bruegel M, Weig T, Grabein B, Frey J, Teupser D, Vogeser M, Zander J. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014 Jul 10;18(4):R148. DOI: 10.1186/cc13984
- Carlier M, Carrette S, Roberts JA, Stove V, Verstraete A, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Lipman J, Wallis SC, De Waele JJ. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care.* 2013 May 3;17(3):R84. DOI: 10.1186/cc12705
- Andes D, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of outpatient intravenous antimicrobial therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 1998 Dec;12(4):849-60, vi.
- Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52 Suppl 1:35S-43S.
- Jamal JA, Mueller BA, Choi GY, Lipman J, Roberts JA. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015 May;82(1):92-103. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.013
- Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, Roberts JA, Beumier M, Scolletta S, Jacobs F, Rondelet B, de Backer D, Vincent JL, Taccone FS. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Mar;45(3):278-82. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005
- Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jan;49(1):220-9. DOI: 10.1128/AAC.49.1.220-229.2005
- Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med.* 2004 Jan;30(1):18-32. DOI: 10.1007/s00134-003-2059-6

22. Hall RG 2nd, Payne KD, Bain AM, Rahman AP, Nguyen ST, Eaton SA, Busti AJ, Vu SL, Bedimo R. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity. *Am J Med.* 2008 Jun;121(6):515-8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.01.046
23. Newman D, Scheetz MH, Adeyemi OA, Montevecchi M, Nicolau DP, Noskin GA, Postelnick MJ. Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in a morbidly obese individual. *Ann Pharmacother.* 2007 Oct;41(10):1734-9. DOI: 10.1345/aph.1K256
24. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy.* 2007 Aug;27(8):1081-91. DOI: 10.1592/phco.27.8.1081
25. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet.* 2010 Jan 16;375(9710):248-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60743-1
26. Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Apr;27(2):165-73. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000045
27. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol.* 2015 Oct;24:1-6. DOI: 10.1016/j.coph.2015.06.002
28. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002 Jul;28(7):936-42. DOI: 10.1007/s00134-002-1313-7
29. Burkhardt O, Lehmann C, Madabushi R, Kumar V, Derendorf H, Welte T. Once-daily tobramycin in cystic fibrosis: better for clinical outcome than thrice-daily tobramycin but more resistance development? *J Antimicrob Chemother.* 2006 Oct;58(4):822-9. DOI: 10.1093/jac/dkl328
30. Conil JM, Georges B, Breden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, Coley N, Samii K, Chabanon G, Houin G, Saivin S. Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Sep;28(3):226-30. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.04.015
31. Destache CJ, Meyer SK, Bittner MJ, Hermann KG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides: a cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit.* 1990 Sep;12(5):419-26. DOI: 10.1097/00007691-199009000-00003
32. El Desoky E, Klotz U. Value, limitations and clinical impact of therapeutic drug-monitoring in adults. *Drug Invest.* 1993;6(3):127-36. DOI: 10.1007/BF03259732
33. Hehl EM, Drewelow B. Therapeutisches Drug Monitoring von Aminoglykosiden. In: Hitzengerber G, editor. *Therapeutisches Drug Monitoring.* Wien: Blackwell-MZV; 1994. p. 117-28.
34. Hitt CM, Klepser ME, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Pharmacoeconomic impact of once-daily aminoglycoside administration. *Pharmacotherapy.* 1997 Jul-Aug;17(4):810-4.
35. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987 Jan;155(1):93-9. DOI: 10.1093/infdis/155.1.93
36. Olsen KM, Rudis MI, Rebuck JA, Hara J, Gelmont D, Mehdian R, Nelson C, Rupp ME. Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med.* 2004 Aug;32(8):1678-82. DOI: 10.1097/01.CCM.0000134832.11144.CB
37. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock – does the dose matter? *Crit Care.* 2009;13(3):214. DOI: 10.1186/cc7774
38. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):840-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff
39. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit.* 2008 Dec;30(6):674-81. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31818b6b2f
40. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, G Giske C, Melhus A, Nilsson LE, Petersson J, Sjölin J, Ternhag A, Werner M, Eliasson E; Swedish Reference Group for Antibiotics. Rational use of aminoglycosides – review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis.* 2013 Mar;45(3):161-75. DOI: 10.3109/00365548.2012.747694
41. MacGowan AP. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit.* 1998 Oct;20(5):473-7. DOI: 10.1097/00007691-199810000-00005
42. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Jan;12(1):92-5. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01306.x
43. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther.* 2006 Oct;31(5):447-54. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00762.x
44. Pea F, Furlanut M, Negri C, Pavan F, Crapis M, Cristini F, Viale P. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 May;53(5):1863-7. DOI: 10.1128/AAC.01149-08
45. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006 Oct;166(19):2138-44. DOI: 10.1001/archinte.166.19.2138
46. Hanrahan T, Whitehouse T, Lipman J, Roberts JA. Vancomycin-associated nephrotoxicity: A meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Sep;46(3):249-53. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.013
47. Hanrahan TP, Kotapati C, Roberts MJ, Rowland J, Lipman J, Roberts JA, Udy A. Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. *Anaesth Intensive Care.* 2015 Sep;43(5):594-9.
48. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Jan;47(1):28-35. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.019
49. Cristallini S, Hites M, Kabtouri H, Roberts JA, Beumier M, Cotton F, Lipman J, Jacobs F, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS. New Regimen for Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Aug;60(8):4750-6. DOI: 10.1128/AAC.00330-16
50. Soy D, López E, Ribas J. Teicoplanin population pharmacokinetic analysis in hospitalized patients. *Ther Drug Monit.* 2006 Dec;28(6):737-43. DOI: 10.1097/01.ftd.0000249942.14145.ff
51. Fachinformation Targocid®. Mai 2016.
52. Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, Barnett A, Isinkaye T, Jefferies L, Lovering A, Scarborough M. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J Infect.* 2014 Jan;68(1):43-9. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.08.018
53. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of beta-lactams in the patient care setting. *Crit Care.* 2008;12 Suppl 4:S2. DOI: 10.1186/cc6818

54. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 May;51(5):1725-30. DOI: 10.1128/AAC.00294-06
55. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of meropenem in adult patients. *J Clin Pharmacol*. 2006 Oct;46(10):1171-8. DOI: 10.1177/0091270006291035
56. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Apr;31(4):345-51. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.12.009
57. Tam VH, Nikolaou M. A novel approach to pharmacodynamic assessment of antimicrobial agents: new insights to dosing regimen design. *PLoS Comput Biol*. 2011 Jan 6;7(1):e1001043. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1001043
58. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Dec;49(12):4920-7. DOI: 10.1128/AAC.49.12.4920-4927.2005
59. Barza M, Bruschi J, Bergeron MG, Weinstein L. Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. 3. Intermittent vs. continuous infusion and the effect of probenecid. *J Infect Dis*. 1974 Jan;129(1):73-8. DOI: 10.1093/infdis/129.1.73
60. Bergeron MG, Nguyen BM, Gauvreau L. Influence of constant infusion versus bolus injections of antibiotics on in vivo synergy. *Infection*. 1978;6(Suppl 1):S38-S46. DOI: 10.1007/BF01646064
61. Bergeron MG, Simard P. Influence of three modes of administration on the penetration of latamoxef into interstitial fluid and fibrin clots and its in-vivo activity against *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother*. 1986 Jun;17(6):775-84. DOI: 10.1093/jac/17.6.775
62. Lavoie GY, Bergeron MG. Influence of four modes of administration on penetration of aztreonam, cefuroxime, and ampicillin into interstitial fluid and fibrin clots and on in vivo efficacy against *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985 Sep;28(3):404-12. DOI: 10.1128/AAC.28.3.404
63. Mouton JW, Horrevorts AM, Mulder PG, Prens EP, Michel MF. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 Dec;34(12):2307-11. DOI: 10.1128/AAC.34.12.2307
64. Mouton JW, Michel MF. Pharmacokinetics of meropenem in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusion. *J Antimicrob Chemother*. 1991 Dec;28(6):911-8. DOI: 10.1093/jac/28.6.911
65. Burkhardt O, Derendorf H, Welte T. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Feb;8(2):237-56. DOI: 10.1517/14656566.8.2.237
66. Garraffo R. Pharmacodynamic bases for continuous infusion of beta-lactams: optimisation of antibacterial activities against gram-negative bacilli. *Antibiotiques*. 2002;4:22-8.
67. Kuang D, Verbine A, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Nephrol*. 2007 May;67(5):267-84. DOI: 10.5414/CNP67267
68. Kuzemko J, Crawford C. Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis. *Lancet*. 1989 Aug 12;2(8659):385. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)90561-8
69. Lau WK, Mercer D, Itani KM, Nicolau DP, Kuti JL, Mansfield D, Dana A. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Nov;50(11):3556-61. DOI: 10.1128/AAC.00329-06
70. Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat AM, Darras-Joly C, Cordonnier C; Club de Reflexion sur les Infections en Onco-Hématologie. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis*. 2008 Oct;8(10):612-20. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70228-7
71. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Jun;17(6):497-504. DOI: 10.1016/S0924-8579(01)00329-6
72. Nicolau DP, Lacy MK, McNabb J, Quintiliani R, Nightingale CH. Pharmacokinetics of continuous and intermittent ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 1999;81:45-9.
73. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(8):755-73. DOI: 10.2165/00003088-200645080-00001
74. Roberts JA, Lipman J. Optimizing use of beta-lactam antibiotics in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Dec;28(6):579-85. DOI: 10.1055/s-2007-996404
75. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Jul;30(1):11-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.02.002
76. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Oct;32(4):294-301. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.015
77. Sermet-Gaudelus I, Hulin A, Ferroni A, Silly C, Gaillard JL, Berche P, Lenoir G. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. I. Particularités pharmacologiques des antibiotiques [Antibiotic therapy in cystic fibrosis. I. Pharmacologic specifics of antibiotics]. *Arch Pediatr*. 2000 May;7(5):519-28. DOI: 10.1016/S0929-693X(00)89009-0
78. Alou L, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Echeverría O, Gómez-Lus ML, Prieto J. Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*? An in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Feb;55(2):209-13. DOI: 10.1093/jac/dkh536
79. Ambrose PG, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP. Continuous vs. intermittent infusion of cefuroxime for the treatment of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 1998;7(9):463-70. DOI: 10.1097/00019048-199812000-00007
80. Buck C, Bertram N, Ackermann T, Sauerbruch T, Derendorf H, Paar WD. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jan;25(1):62-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2004.08.012
81. Burgess DS, Hastings RW, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther*. 2000 Jan;22(1):66-75. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)87978-3

82. Burgess DS, Summers KK, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion. *Clin Ther.* 1999 Nov;21(11):1882-9. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)86736-3
83. Burgess DS, Waldrep T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin Ther.* 2002 Jul;24(7):1090-104. DOI: 10.1016/S0149-2918(02)80021-2
84. Cappelletty DM, Kang SL, Palmer SM, Rybak MJ. Pharmacodynamics of ceftazidime administered as continuous infusion or intermittent bolus alone and in combination with single daily-dose amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Aug;39(8):1797-801. DOI: 10.1128/AAC.39.8.1797
85. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Feb;61(2):382-8. DOI: 10.1093/jac/dkm467
86. Frei CR, Burgess DS. Continuous infusion beta-lactams for intensive care unit pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect.* 2005 May;11(5):418-21. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01106.x
87. Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol.* 2003 Oct;43(10):1116-23. DOI: 10.1177/0091270003257225
88. Kuti JL, Nightingale CH, Knauft RF, Nicolau DP. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis. *Clin Ther.* 2004 Apr;26(4):493-501. DOI: 10.1016/S0149-2918(04)90051-3
89. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CM, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL, Sörgel F. Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Sep;51(9):3290-7. DOI: 10.1128/AAC.01410-06
90. Mouton JW, Vinks AA, Punt NC. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of activity of ceftazidime during continuous and intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Apr;41(4):733-8.
91. Munckhof WJ, Carney J, Neilson G, Neilson J, Carroll J, McWhinney B, Whitby M. Continuous infusion of ticarcillin-clavulanate for home treatment of serious infections: clinical efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Jun;25(6):514-22. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.02.008
92. Reese AM, Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Aug;26(2):114-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.06.004
93. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis – bolus versus continuous administration? *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):926-33. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181968e44
94. Tam VH, Louie A, Lomaestro BM, Drusano GL. Integration of population pharmacokinetics, a pharmacodynamic target, and microbiologic surveillance data to generate a rational empiric dosing strategy for cefepime against *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy.* 2003 Mar;23(3):291-5. DOI: 10.1592/phco.23.3.291.32110
95. Tessier PR, Nicolau DP, Onyeji CO, Nightingale CH. Pharmacodynamics of intermittent- and continuous-infusion cefepime alone and in combination with once-daily tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro infection model. *Chemotherapy.* 1999 Jul-Aug;45(4):284-95. DOI: 10.1159/000007198
96. Thalhammer F, Traunmüller F, El Menyawi I, Frass M, Hollenstein UM, Locker GJ, Stoiser B, Staudinger T, Thalhammer-Scherrer R, Burgmann H. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Apr;43(4):523-7. DOI: 10.1093/jac/43.4.523
97. Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, Archambaud M, Seguin T, Chabanon G, Virenque C, Houin G, Saivin S. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005 Aug;43(8):360-9. DOI: 10.5414/CP43360
98. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 2002 Apr;22(4):471-83. DOI: 10.1592/phco.22.7.471.33665
99. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007 Feb;44(3):357-63. DOI: 10.1086/510590
100. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother.* 2006 Feb;40(2):219-23. DOI: 10.1345/aph.1G467
101. Shiu J, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;(3):CD008481. DOI: 10.1002/14651858.CD008481.pub2
102. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan;56(2):272-82. DOI: 10.1093/cid/cis857
103. Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013 Nov;17(6):R279. DOI: 10.1186/cc13134
104. Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 May;43(5):403-11. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.027
105. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J; BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 12;192(11):1298-305. DOI: 10.1164/rccm.201505-0857OC
106. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2016 Oct;42(10):1535-1545. DOI: 10.1007/s00134-015-4188-0
107. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, Bellomo R, Lipman J. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Sep;194(6):681-91. DOI: 10.1164/rccm.201601-0024OC

108. Stahlmann R, Lode H. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sicherheit und Verträglichkeit [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Safety and tolerability]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc16. DOI: 10.3205/id000060
109. Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Sep;45(9):2643-7. DOI: 10.1128/AAC.45.9.2643-2647.2001
110. Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, Carryn S, Tulkens PM. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother*. 2010 May;65(5):1073-5. DOI: 10.1093/jac/dkq044
111. Carlier M, Stove V, Verstraete AG, De Waele JJ. Stability of generic brands of meropenem reconstituted in isotonic saline. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Mar;81(3):283-7.
112. Ademברי C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, Mazzei T, De Gaudio R, Novelli A. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Feb;31(2):122-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.09.009
113. Taubert M, Zander J, Frechen S, Scharf C, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zoller M. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Aug 1;72(8):2304-2310. DOI: 10.1093/jac/dkx149
114. Nierenberg DW. Drug inhibition of penicillin tubular secretion: concordance between in vitro and clinical findings. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987 Mar;240(3):712-6.
115. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med*. 1990 Mar 23;88(3C):16S-20S; discussion 38S-42S. DOI: 10.1016/0002-9343(90)90082-0
116. Fachinformation Zevtera. Mai 2015.
117. Kim J, Ohtani H, Tsujimoto M, Sawada Y. Quantitative comparison of the convulsive activity of combinations of twelve fluoroquinolones with five nonsteroidal antiinflammatory agents. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24(2):167-74. DOI: 10.2133/dmpk.24.167
118. Marchbanks CR. Drug-drug interactions with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy*. 1993 Mar-Apr;13(2 Pt 2):23S-28S.
119. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Nov;84(5):581-8. DOI: 10.1038/clpt.2008.150
120. Simkó J, Csilek A, Karácsi J, Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection*. 2008 Jun;36(3):194-206. DOI: 10.1007/s15010-007-7211-8
121. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother*. 2007 Jul;41(7):1130-6. DOI: 10.1345/aph.1K079
122. Nahata M. Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. *J Antimicrob Chemother*. 1996 Jun;37 Suppl C:133-42.
123. Ludden TM. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinet*. 1985 Jan-Feb;10(1):63-79. DOI: 10.2165/00003088-198510010-00003
124. Westphal JF. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Oct;50(4):285-95. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00261.x
125. Schreiber DH, Anderson TR. Statin-induced rhabdomyolysis. *J Emerg Med*. 2006 Aug;31(2):177-80. DOI: 10.1016/j.jemermed.2005.08.020
126. Snaith A, Pugh L, Simpson CR, McLay JS. The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(3):207-12. DOI: 10.2165/00129784-200808030-00007
127. Robertson SM, Penzak SR, Pau AK. Drug interactions in the management of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Feb;6(2):233-53. DOI: 10.1517/14656566.6.2.233
128. Neuvonen PJ, Penttilä O. Interaction between doxycycline and barbiturates. *Br Med J*. 1974 Mar;1(5907):535-6. DOI: 10.1136/bmj.1.5907.535
129. Hasan SA. Interaction of doxycycline and warfarin: an enhanced anticoagulant effect. *Cornea*. 2007 Jul;26(6):742-3. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318053387f
130. Pichard L, Fabre I, Fabre G, Domergue J, Saint Aubert B, Mourad G, Maurel P. Cyclosporin A drug interactions. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1990 Sep-Oct;18(5):595-606.
131. Fachinformation Ciclosporin Pro. April 2016.
132. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Aug;58(2):256-65. DOI: 10.1093/jac/dkl224
133. Berg ML, Estes LL, Dierkhising RA, Curran B,ENZLER MJ. Evaluation of impact of statin use on development of CPK elevation during daptomycin therapy. *Ann Pharmacother*. 2014 Mar;48(3):320-7. DOI: 10.1177/1060028013514377
134. Lee JH, Lee SI, Chung CJ, Lee JH, Lee SC, Choi SR, Oh JN, Bae JY. The synergistic effect of gentamicin and clindamycin on rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Feb;64(2):143-51. DOI: 10.4097/kjae.2013.64.2.143
135. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother*. 1990 Apr;25(4):679-87. DOI: 10.1093/jac/25.4.679
136. Paradelis AG, Triantaphyllidis C, Giala MM. Neuromuscular blocking activity of aminoglycoside antibiotics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1980 Feb;2(1):45-51.
137. Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review. *J Chemother*. 2000 Dec;12(6):463-70. DOI: 10.1179/joc.2000.12.6.463
138. Mahatthanatrakul W, Nontaput T, Ridditid W, Wongnawa M, Sunbhanich M. Rifampin, a cytochrome P450 3A inducer, decreases plasma concentrations of antipsychotic risperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther*. 2007 Apr;32(2):161-7. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2007.00811.x
139. Blassmann U, Roehr AC, Frey OR, Koeberer A, Briegel J, Hüge V, Vetter-Kerkhoff C. Decreased Linezolid Serum Concentrations in Three Critically Ill Patients: Clinical Case Studies of a Potential Drug Interaction between Linezolid and Rifampicin. *Pharmacology*. 2016;98(1-2):51-5. DOI: 10.1159/000445194
140. Antal EJ, Hendershot PE, Batts DH, Sheu WP, Hopkins NK, Donaldson KM. Linezolid, a novel oxazolidinone antibiotic: assessment of monoamine oxidase inhibition using pressor response to oral tyramine. *J Clin Pharmacol*. 2001 May;41(5):552-62. DOI: 10.1177/00912700122010294

141. Ramsey TD, Lau TT, Ensom MH. Serotonergic and adrenergic drug interactions associated with linezolid: a critical review and practical management approach. *Ann Pharmacother.* 2013 Apr;47(4):543-60. DOI: 10.1345/aph.1R604
142. Sakai Y, Naito T, Arima C, Miura M, Qin L, Hidaka H, Masunaga K, Kakuma T, Watanabe H. Potential drug interaction between warfarin and linezolid. *Intern Med.* 2015;54(5):459-64. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3146
143. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD, Kosterink JG, Alffenaar JC. Pharmacokinetic Drug Interactions of Antimicrobial Drugs: A Systematic Review on Oxazolidinones, Rifamycines, Macrolides, Fluoroquinolones, and Beta-Lactams. *Pharmaceutics.* 2011 Nov 18;3(4):865-913. DOI: 10.3390/pharmaceutics3040865
144. Fachinformation Sivextro®. November 2016.

Corresponding author:

Prof. Dr. Hartmut Derendorf
Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy,
University of Florida, 1345 Center Drive, P3-27,
Gainesville, FL 32610-0494, USA
hartmut@ufl.edu

Please cite as

Derendorf H, Heinrichs T, Reimers T, Lebert C, Brinkmann A. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc17. DOI: 10.3205/id000061, URN: urn:nbn:de:0183-id0000618

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000061.shtml>

Published: 2020-03-26

Copyright

©2020 Derendorf et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.