

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe ADVOS Nutzer und Interessenten,

auf dem diesjährigen 22. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) wurden wieder zahlreiche wissenschaftliche Poster vorgestellt. In dieser Ausgabe unseres ADVOS-Literature-Services präsentieren wir Ihnen ein Poster aus dem Bereich Sepsis / Infektiologie (Poster-Nummer: EP / 12 / 03), welches für Sie im Zusammenhang mit unserem ADVOS-Verfahren interessant sein könnte.

IN VITRO BESTIMMUNG DER ANTIBIOTIKA-CLEARANCE MIT DEM ADVANCED ORGAN SUPPORT (ADVOS) HÄMODIALYSESYSTEM

OR Frey, L. Mulack*, A. Perez**, T. Löwenberg**, S. Himmelein**, T. Bingold**, A. Brinkmann****

**Apotheke der Kliniken Heidenheim, Schlosshaustraße 100, 89522 Heidenheim;*

***ADVITOS GmbH, Agnes-Pockels-Bogen 1, 80992 München;*

****Zentrum für Intensivmedizin der Kliniken Heidenheim, Schlosshaustraße 100, 89522 Heidenheim*

Einleitung und Fragestellung

Eine akute Nierenschädigung (AKI), die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erfordert, tritt bei etwa 5 % der Intensivpatienten auf. Die Medikamentendosierung sollte bei diesen Patienten individuell angepasst werden, da eine Unter- oder Überdosierung schwerwiegende Folgen haben kann. Bei konventionellen Nierenersatztherapien wird lediglich der freie, nicht proteingebundene Anteil über den Filter ausgeschieden. Arzneistoffe mit hoher Proteinbindung werden praktisch nicht eliminiert. Das ADVanced Organ Support (ADVOS) System ist ein Hämodialysegerät, das Albumin im Dialysat verwendet. Diese Therapie hat gezeigt, dass sowohl wasserlösliche als auch proteingebundene Substanzen wirksam entfernt werden. Es wird daher erwartet, dass ihr Einsatz zur signifikanten Entfernung von Arzneimitteln, einschließlich solcher mit hoher Proteinbindung, führen kann.

In der vorgestellten Untersuchung wurde die Fähigkeit von ADVOS getestet, eine Reihe von routinemäßig auf der Intensivstation eingesetzten Arzneistoffen mit unterschiedlichsten physikalisch-chemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften zu entfernen.

Methode

Frisch abgenommenes Schweineblut wurde mit einer Elektrolytlösung auf einen Hämatokrit von 36 % verdünnt. Für ein Gesamtvolumen von 5 Litern wurden 3960 ml Schweineblut mit 875 ml Humanalbumin (20 %) gemischt, um die Proteinbindung der zugesetzten Arzneistoffe (Tabelle 1) auf die physiologische Plasmaproteinbindung anzuheben. Die Arzneistoffe unterscheiden sich hinsichtlich der relevanten Eigenschaften (Lipophilie, Ausscheidungsweg, Proteinbindung, Molekülgröße, Halbwertszeit, Verteilungsvolumen) deutlich voneinander und bilden damit als Modellschubstanzen ein breites Spektrum ab.

Die ADVOS-Behandlung wurde mit einem Blutfluss von 100 ml/min, einem Konzentratfluss von 160 ml/min und einem Dialysat-pH-Wert von 7,8 gestartet. Nach 3 Stunden wurde zusätzlich die kontinuierliche Infusion

mit denselben Medikamenten bei 60 ml/h gestartet. Die Probenentnahme erfolgte zu Beginn sowie 1, 3, 6 und 8 Stunden nach Behandlungsstart. Aus den gemessenen Konzentrationen konnten die kinetischen Parameter wie Proteinbindung, Halbwertszeit und die in vitro Arzneistoff-Clearance mit ADVOS berechnet werden.

Ergebnisse

Alle überprüften Arzneistoffe werden durch ADVOS in relevanter Menge eliminiert. Bei den gewählten Parametern werden nichtgebundene Anteile mit einer Clearance von ca. 3 l/h und, im Gegensatz zur „normalen“ CRRT, zusätzlich albumingebundene Anteile mit einer Clearance von ca. 1 l/h eliminiert.

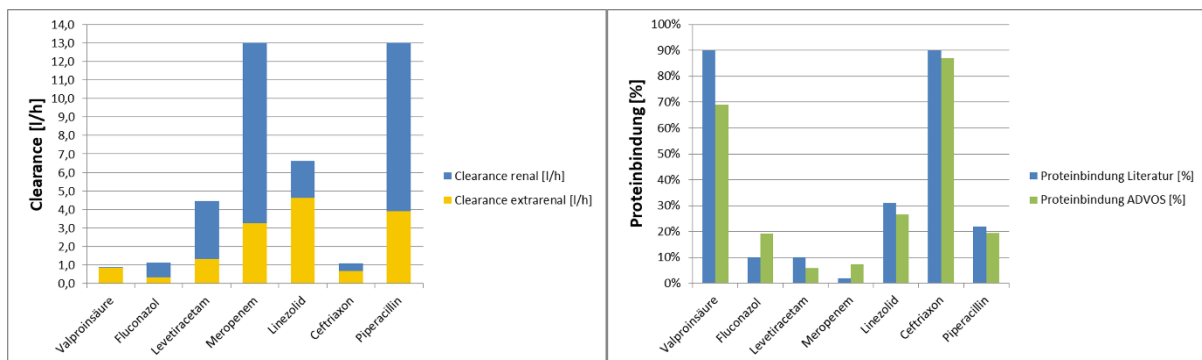


Abb. 1: Untersuchte Arzneistoffe, Populationskinetik und Proteinbindung im Vergleich

	Ceftriaxon	Fluconazol	Levetiracetam	Linezolid	Meropenem	Piperacillin	Valproinsäure
C Blut Baseline [mg/l]	150	32	40	15	50	225	150
C Infusion [mg/l]	1245	1245	1245	415	830	2490	1245
Proteinbindung [%]	87	19	6	27	7	19	69
Halbwertszeit ADVOS [h ⁻¹]	2,7	1,2	1,1	1,1	0,9	1,0	2,3
Clearance ADVOS [l/h]	1,3	3,0	3,2	3,2	3,9	3,6	1,5
Zielwerte [mg/l]	8-16*	8-32	8-40	6,5-12	8-16	32-64	5-15*
Mittelwert ADVOS [mg/l]	7,6*	25,4	23,7	7,9	12,8	41,4	13,5*

* freie Anteile

Tab. 1: Untersuchte Arzneistoffe, Konzentrationen und gemessene kinetische Parameter

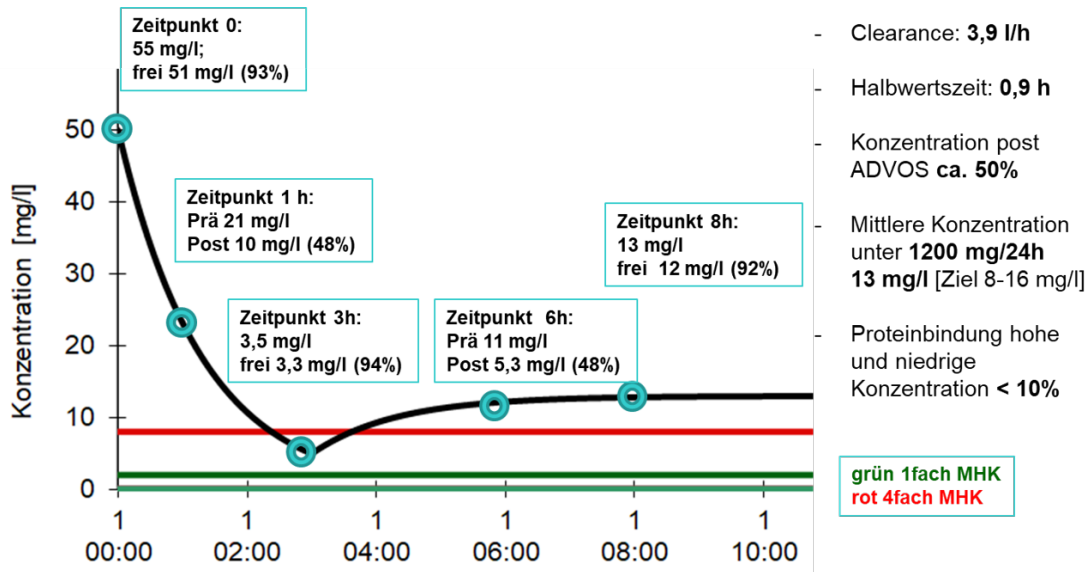


Abb. 2: Ablauf und Messzeitpunkte am Beispiel von Meropenem

- 0-3 h Dialyse
- 3-8 h Dialyse unter Dauerinfusion mit 50 mg/h

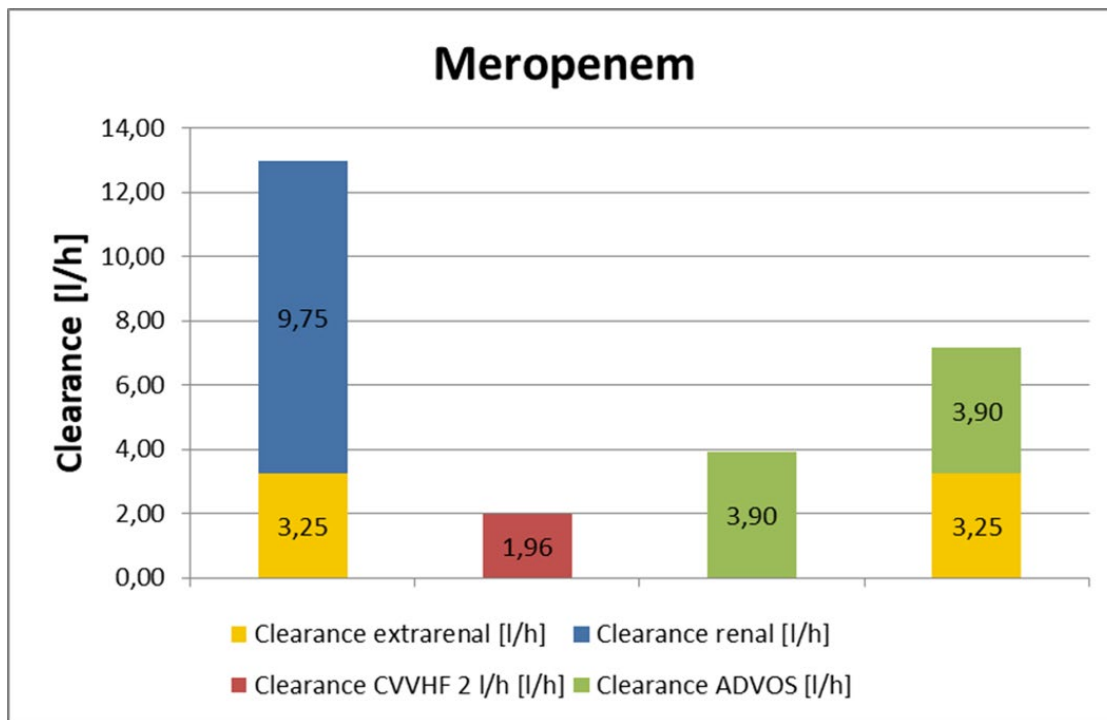


Abb. 3: Anteil der Dialyse-Clearance an der Gesamt-Clearance – Meropenem

- Dosis normal 3000(-6000) mg/24h
- Dosis Anurie 750(-1500) mg/24h
- Dosis Anurie unter ADVOS 2000(-4000) mg/24h

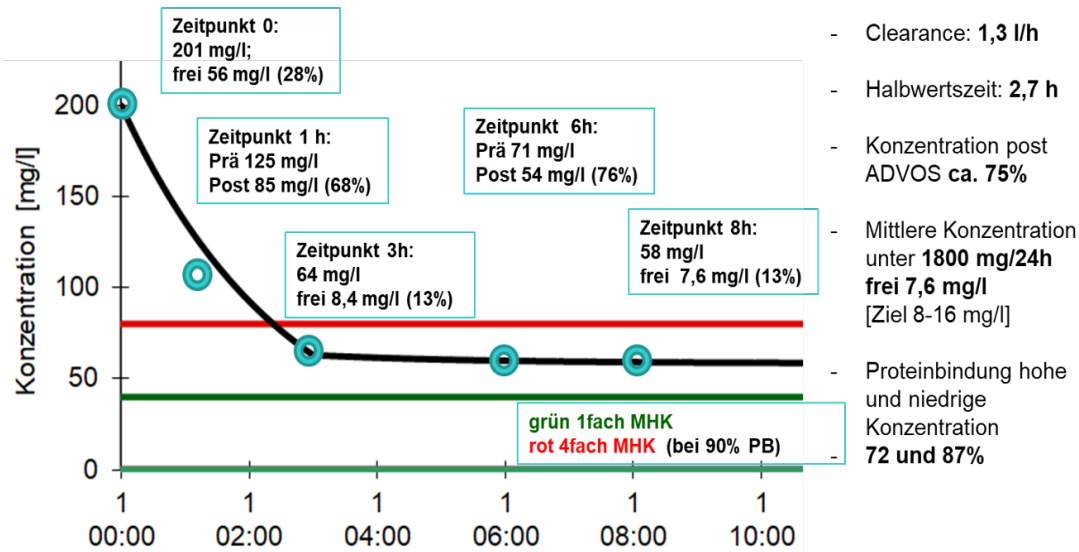


Abb. 4: Ablauf und Messzeitpunkte am Beispiel von Ceftriaxon

- 0-3 h Dialyse
- 3-8 h Dialyse unter Dauerinfusion mit 75 mg/h

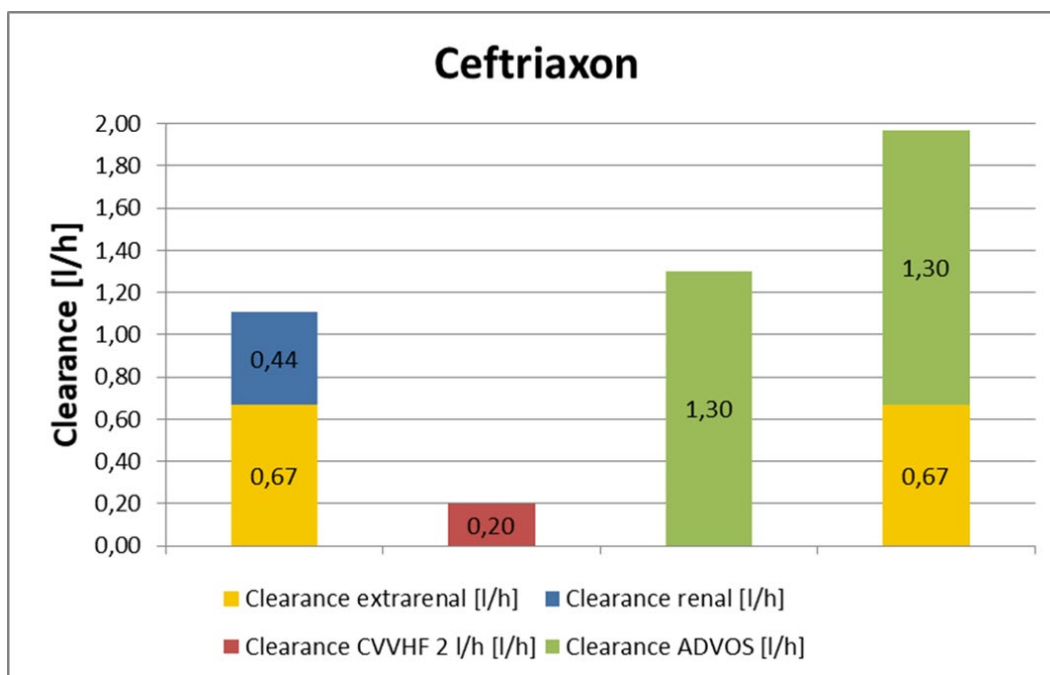


Abb. 5: Anteil der Dialyse-Clearance an der Gesamt-Clearance – Ceftriaxon

- Dosis normal 2000(-4000) mg/24h
- Dosis Anurie 2000 mg/24h
- Dosis Anurie unter ADVOS 4000(-8000) mg/24h

Diskussion

Die vorgestellte Untersuchung bestätigt eindrücklich das Alleinstellungsmerkmal* der ADVOS-Dialyse hinsichtlich der Reinigung des Blutes von freien und proteingebundenen Stoffen. Arzneistoffe mit unterschiedlichsten Eigenschaften (Molekülgröße, Lipophilie, Pharmakokinetik...) werden in relevantem Umfang eliminiert. Zur empirischen Dosierung von Arzneistoffen muss die ADVOS-Clearance berücksichtigt werden. Bei Arzneistoffen mit geringem Verteilungsvolumen und niedriger Populations-Clearance sind teilweise erhebliche Dosissteigerungen weit über die Normdosis hinaus notwendig, um wirksame Serumspiegel sicherzustellen. Wann immer möglich sollten die Serumspiegel überwacht und die Dosis gegebenenfalls genauer angepasst werden.

	Ceftriaxon ⁽¹⁾	Fluconazol ⁽¹⁾	Levetiracetam	Linezolid ⁽²⁾	Meropenem ⁽¹⁾	Pip/Taz	Valproinsäure
Normdosis [mg/24h]	2000	400	2000	1200	3000	18000	1200
Dosis Anurie [mg/24h]	1200 (1x2000)	120 (1x200)	600 (1x500)	840 (2x600)	750 (2x500)	5400 (2x4500)	1200 (2x600)
Dosis Anurie + ADVOS [mg/24h]	3500 (2x2000)	1200 (3x400)	2000 (2x1000)	1400 (3x600)	1650 (4x500)	10400 (3x4500)	3200 (5x600)
Dosis KreaCl 25 ml/min [mg/24h]	1400 (1x2000)	190 (1x200)	950 (1x1000)	930 (2x600)	1300 (3x500)	8600 (2x4500)	1200 (2x600)
Dosis KreaCl 25 ml/min + ADVOS [mg/24h]	3700 (2x2000)	1300 (3x400)	2400 (5x500)	1500 (3x600)	2200 (3x1000)	13500 (3x4500)	3200 (5x600)

Bemerkungen: (1) In Sonderfällen kann die Dosis verdoppelt werden
 (2) Wenn Serumspiegel zeitnah verfügbar Dosis um 50% steigern

Tab. 2: Rationale empirische Dosierung der untersuchten Arzneistoffe unter ADVOS-Therapie

*Kommentar der ADVITOS GmbH: Hierbei handelt es sich um eine Schlussfolgerung der veröffentlichenden Personen.

Schlussfolgerung

Die ADVOS-Clearance muss bei der Dosisfindung von Arzneistoffen berücksichtigt werden, um Über- und Unterdosierungen zu vermeiden. Das Verfahren bietet sich auch als möglicher Therapieansatz zur schnellen Entgiftung bei Intoxikationen, auch mit albumingebundenen Stoffen bei denen traditionelle Nierenersatzverfahren keinen Effekt haben, an.

Quellen

König, C., Kluge, S., Fuhrmann, V., & Jarczak, D. (2021). Pharmacokinetics of meropenem during advanced organ support (ADVOS®) and continuous renal replacement therapy. The International Journal of Artificial Organs, 44(10), 783-786.

https://www.advitos.com/advos-multi_funktionsweise/

Haben Sie weitergehende Fragen, Anregungen oder möchten sie die Volltextversion erhalten, kontaktieren Sie uns bitte unter marketing@advitos.com.