

Bern, 23.05.2022

## Neues aus dem Zentrum für Labormedizin

### Einführung Spiegelmessung von $\beta$ -Lactam-Antibiotika sowie weiterer Antibiotika im Serum mittels Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS)

Sehr geehrte Kundinnen und Kunden,

Per 01.06.2022 bieten wir neu die Spiegelmessung der **Gesamtkonzentration (freie und proteingebundene Fraktion)** folgender Analyten im Serum an:

Wirkstoff	Antibiotika-Gruppe	Medikamentenname
Amoxicillin	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Augmentin <sup>®</sup> , Aziclav <sup>®</sup> , Clamoxyl <sup>®</sup> , Co-Amoxi <sup>®</sup> , Co-Amox <sup>®</sup>
Cefazolin	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Cefazolin Labatec <sup>®</sup> , Kefzol <sup>®</sup>
Cefepim	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Cefepim Sandoz <sup>®</sup> , Cefepime OrPha <sup>®</sup> → bereits seit 07.05.2018 im Angebot mit LC-MS/MS
Ceftazidim	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Fortam <sup>®</sup> , Zavancefta <sup>®</sup>
Ceftobiprol	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Zevtera <sup>®</sup>
Ceftriaxon	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Ceftriaxon Labatec <sup>®</sup> , Rocephin <sup>®</sup>
Cefuroxim	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Cefuroxim Sandoz <sup>®</sup> , Zinacef <sup>®</sup> , Zinat <sup>®</sup>
Ciprofloxacin	Fluorchinolone	Ciprofloxacin Mepha <sup>®</sup> , Cip Eco <sup>®</sup> , Ciproxin <sup>®</sup> , Ciloxan <sup>®</sup>
Clindamycin	Lincosamid-Antibiotika	Clindamycin Mepha <sup>®</sup> , Dalacin <sup>®</sup>
Flucloxacillin	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Flucloxacillin OrPha <sup>®</sup> , Floxapen <sup>®</sup>
Metronidazol	Nitroimidazole	Mertronidazol Zentiva <sup>®</sup> , Arilin <sup>®</sup> , Flagy <sup>®</sup>
Meropenem	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Meropenem Fresenius <sup>®</sup> , Meropenem Labatec <sup>®</sup>
PenicillinG	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Penicillin Grünenthal <sup>®</sup>
*Piperacillin / Tazobactam (Kombipräparat) *Die beiden Substanzen werden separat gemessen!	$\beta$ -Lactam-Antibiotika	Piperazillin Tazob. Sandoz <sup>®</sup> , Tazobac <sup>®</sup>

#### Indikation zur Spiegelmessung der $\beta$ -Lactam-Antibiotika:

Zu den  $\beta$ -Lactam-Antibiotika gehören die Penicilline, die Cephalosporine, die Monobactame sowie die Carbapeneme. Die gesamte Gruppe umfasst mehr als 50 verschiedene Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen.  $\beta$ -Lactam-Antibiotika werden heutzutage überwiegend halbsynthetisch erzeugt.

$\beta$ -Lactam-Antibiotika haben teilweise ein sehr breites Wirkungsspektrum, weswegen sie häufig initial zur kalkulierten Antibiotikatherapie bei akuten Infektionen (hervorgerufen durch gramnegative, grampositive, aerobe, anaerobe Keime) Anwendung finden. Die Ausnahme bilden zellwandlose Bakterien (Mykoplasmen und Ureaplasmen), obligat intrazellulär wachsende Bakterien (Chlamydien, Rickettsien), vorwiegend intrazellulär parasitierende Bakterien (z.B. Brucellen) und langsam wachsende Bakterien (z.B. Mykobakterien).

Das Therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) von zeitabhängigen Antibiotika wie den  $\beta$ -Lactamen zielt darauf ab, **die freie Serumkonzentration** des Antibiotikums über eine möglichst große Zeitspanne des Dosierungsintervalls ober-

halb der minimalen Hemmkonzentration MHK (oder englisch MIC: Minimum Inhibitory Concentration) des entsprechenden Erregers zu halten ( $fT > MIC$ ).

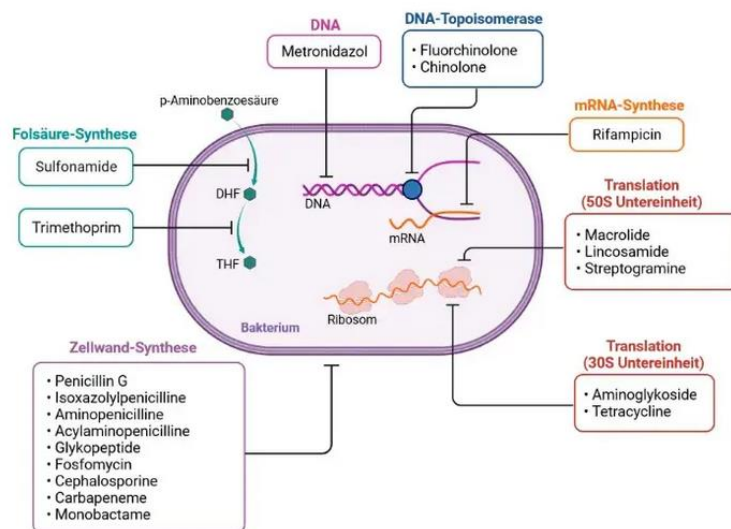
Die Angaben über die Höhe der geforderten  $fT > MIC$  variieren in der Literatur. Gemäss aktuellen Angaben werden 50-100%  $fT > MIC$  empfohlen, d.h., dass die freie Konzentration während 50-100% des Dosierungsintervalls oberhalb der MIC des Keimes liegen sollte. Bei kritischen Patienten werden sogar 100%  $fT > MIC$  angestrebt, zu deren Beurteilung die Bestimmung eines Talspiegels empfohlen wird.

**Aus der gemessenen Gesamtkonzentration des Analyten im Serum** kann somit unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Plasmaproteinbindung des Analyten **der freie, proteinungebundene Anteil, welcher antimikrobiell wirksam ist, berechnet werden**, um den therapeutisch adäquaten Serumspiegel zu erzielen. Achtung: Hypoalbuminämie oder pharmakokinetische Interaktionen können das Resultat der berechneten freien Fraktion verfälschen!

TDM von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika trägt insbesondere bei Patienten auf der Intensivstation zur Therapieoptimierung bei Verwendung bei. Bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis kommt es bei fast allen Antiinfektiva zu Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, die möglicherweise die Wirkstoffkonzentration und damit die Wirksamkeit der Medikamente beeinflussen.

Zumindest in den ersten 48 Stunden wird empfohlen, Antibiotikaserumspiegel zu kontrollieren, da hohe MICs angestrebt werden bei gleichzeitig hoher intra- und interindividueller Variabilität der pharmakokinetischen Parameter.

Der Wirkmechanismus der meisten  $\beta$ -Lactam-Antibiotika besteht darin, dass ihre aktive Molekülstruktur, der  $\beta$ -Laktamring, an der bakteriellen Zellwand Enzyme blockiert, die das Stützgerüst (Peptidoglykan) aufbauen. Dadurch werden Form und Stabilität der Bakterien beeinträchtigt. Es kommt zum Zerfall des Erregers.



Bildquelle: Gelbe Liste Pharmindex, Wirkstoffgruppen, Antibiotika, Wirkmechanismus

Inzwischen haben viele ursprünglich empfindliche Krankheitserreger eine Antibiotikum-Resistenz gegen  $\beta$ -Lactampräparate entwickelt. Einige Bakterien sind in der Lage ein Enzym namens  $\beta$ -Laktamase (z.B. Staphylokokken) zu bilden. Dieses Enzym spaltet den  $\beta$ -Laktam-Ring des Antibiotikums und inaktiviert es dadurch. Ist eine höhere Konzentration von  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum vorhanden, wird auch das Enzym vermehrt gebildet.

Um diese Resistenzentwicklung zu überlisten, sind Hemmstoffe der  $\beta$ -Laktamase (z.B. Clavulansäure, Tazobactam etc.) entwickelt worden, die bei gleichzeitiger Gabe mit dem Antibiotikum dessen Wirksamkeit erhöhen.

Carbapeneme und Monobactame sind weitgehend unempfindlich gegen herkömmlich  $\beta$ -Laktamasen, allerdings wurden kürzlich zunehmend Bakterienstämme beobachtet, die Carbapenemasen bilden.

Fast alle  $\beta$ -Lactam-Antibiotika werden renal eliminiert, die Dosierung muss daher bei eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden. Auch mit Kreuzreaktionen zwischen den einzelnen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika muss gerechnet werden.

Inselspital, Zentrum für Labormedizin, Freiburgstrasse, CH-3010 Bern, [www.zlm.insel.ch](http://www.zlm.insel.ch)

**Prof. Dr. med. Martin Fiedler, Zentrumsleiter, Telefon:** +41 31 63 2 22 01, Fax +41 31 63 2 48 62, [martin.fiedler@insel.ch](mailto:martin.fiedler@insel.ch)  
Prof. Dr. phil. nat. Carlo Largiadèr, Stv. Direktor, Telefon: +41 31 63 2 95 45, Fax +41 31 63 2 48 62, [carlo.largiader@insel.ch](mailto:carlo.largiader@insel.ch)  
Yolanda Aebi, Leitende BMA HF, Telefon: +41 31 63 2 01 88, Fax +41 31 63 2 48 62, [yolanda.aebi@insel.ch](mailto:yolanda.aebi@insel.ch)

Bitte beachten Sie die jeweiligen Angaben zu Indikation, Dosierung, Pharmakokinetik etc. des verabreichten Medikamentes unter:

- Herstellerangaben des jeweiligen Antibiotikum
- Arzneimittel-Kompendium, Online, Documed AG, Basel; <https://compendium.ch/home/de>
- Arzneimittel- Informationsplattform der Swiss-med (AIPS), [www.swissmedicin.ch](http://www.swissmedicin.ch)

**Methode:**

In-house-Methode, zur Quantifizierung **der Gesamtkonzentration des Analyten** mittels Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS).

Im Rahmen der Akkreditierung nach internationalem Standard ISO/IEC 17025:2017 resp. Schweizer Standard SN EN ISO/IEC 17025:2018 vorgeschriebenen Methodenverifikation wurden die geltenden Kriterien für eine Methodeneinführung erfüllt.

**Therapeutischer Bereich:**

Angaben zum therapeutischen Bereich des entsprechenden Antibiotikums entnehmen Sie bitte unter:  
<https://leistungsverzeichnis-zlm.insel.ch>

Weiter empfehlen wir Ihnen, die Antibiotikarichtlinien der Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital, und des Instituts für Infektionskrankheiten (ifik), Universität Bern, unter folgendem Link zu konsultieren:

[https://www.ifik.unibe.ch/dienstleistungen/antibiotikarichtlinien/index\\_ger.html](https://www.ifik.unibe.ch/dienstleistungen/antibiotikarichtlinien/index_ger.html)

In Zusammenarbeit mit den Kliniken, werden die für die InselGruppe geltenden Empfehlungen zur Behandlung und Verhütung häufiger Infektionskrankheiten periodisch angepasst sowie die Resistenzlage von im ifik diagnostizierten infektiösen Erregern publiziert.

Bei fachlichen Fragen zu Arzneimitteln wenden Sie sich an die Fachapothekerinnen Klinikbetreuung, Sucher intern 181 6020 oder [arzneimittel-hotline@insel.ch](mailto:arzneimittel-hotline@insel.ch).

**Präanalytik:**

- **Material:** Serum Monovette weiss **7.5 ml** (Sarstedt), **keine Gel-Monovette verwenden!**  
Probenentnahme abhängig von der Indikation; Talspiegel unmittelbar vor Applikation der nächsten Dosis bei intermittierender Applikation bzw. Entnahme jederzeit bei kontinuierlicher Infusion
- **Haltbarkeit: 1h bei Raumtemperatur**, 2h bei 4°C, längere Lagerung bei -80°C  
**Keine Nachbestellungen möglich!**
- **Interne Zusendung: sofort** nach Entnahme mit Rohrpost oder Transporteur, **Probe instabil!**
- **Externe Zusendung:** Blutprobe nach der Entnahme **sofort** zentrifugieren, Serum **abtrennen** und **einfrieren, Probe instabil! Versand nur tiefgefroren mit Trockeneis, Express.**

Quelle Präanalytik:

- In-house durchgeführte Stabilitätstests zur Haltbarkeit bei verschiedenen Temperaturen
- Arzneimittel-Kompendium, Online, Documed AG, Basel; <https://compendium.ch/home/de>

**Analysenfrequenz:**

Bestimmungen: 3x wöchentlich, Mo/Mi/Fr

**Wichtig:** Der Laborauftrag muss morgens **bis spätestens 07.00 Uhr im Labor** eintreffen, damit die Probenaufarbeitung für die Spiegelbestimmung am gleichen Tag gewährleistet werden kann.

**Tarifposition/Taxpunkte:** 02.1061.00 Antibiotika der SL/ALT inkl. Metaboliten, HPLC-MS, GC-MS, 185 TP

**LOINC:** siehe unter jeweiligem Antibiotikum im Leistungsverzeichnis <https://leistungsverzeichnis-zlm.insel.ch>

Für allfällige Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.



Yolanda Aebi, Leitende BMA HF



Prof. Dr. phil. nat. Carlo Largiadèr,  
Fachverantwortlicher Akademiker

Inselspital, Zentrum für Labormedizin, Freiburgstrasse, CH-3010 Bern, [www.zlm.insel.ch](http://www.zlm.insel.ch)

**Prof. Dr. med. Martin Fiedler, Zentrumsleiter, Telefon:** +41 31 63 2 22 01, Fax +41 31 63 2 48 62, [martin.fiedler@insel.ch](mailto:martin.fiedler@insel.ch)  
Prof. Dr. phil. nat. Carlo Largiadèr, Stv. Direktor, Telefon: +41 31 63 2 95 45, Fax +41 31 63 2 48 62, [carlo.largiader@insel.ch](mailto:carlo.largiader@insel.ch)  
Yolanda Aebi, Leitende BMA HF, Telefon: +41 31 63 2 01 88, Fax +41 31 63 2 48 62, [yolanda.aebi@insel.ch](mailto:yolanda.aebi@insel.ch)