

Siri Göpel

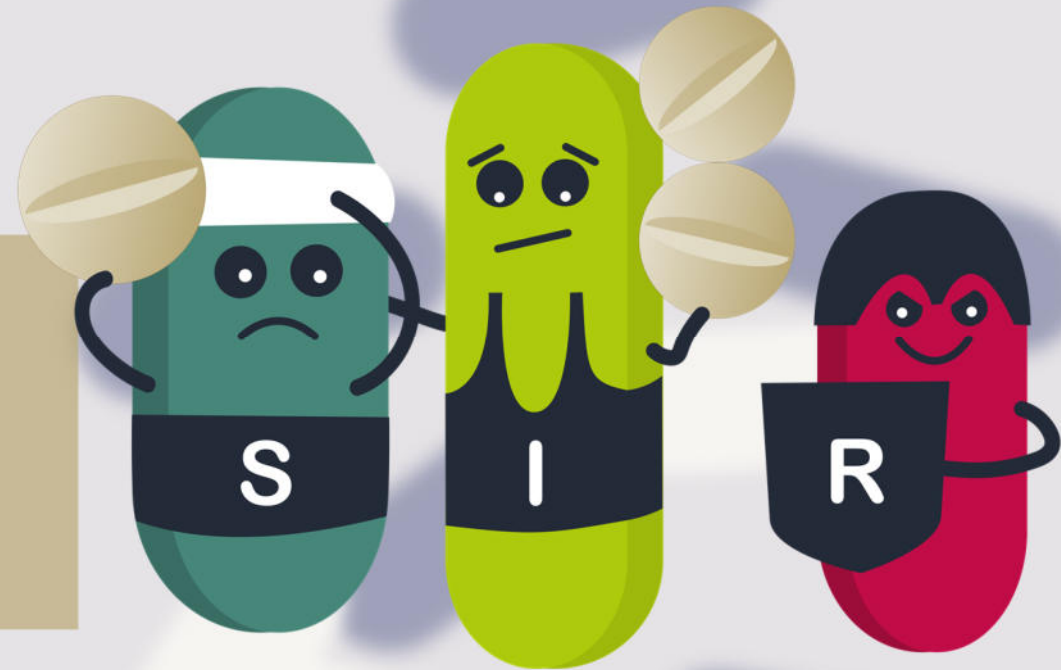
Infektiologie

Comprehensive infectious Disease Center

# Das neue „I“

## Auswirkungen in der Klinik

### - in der Therapie von Erwachsenen



Universitätsklinikum  
Tübingen

# Neudefinition von I durch EUCAST 9.0/2019

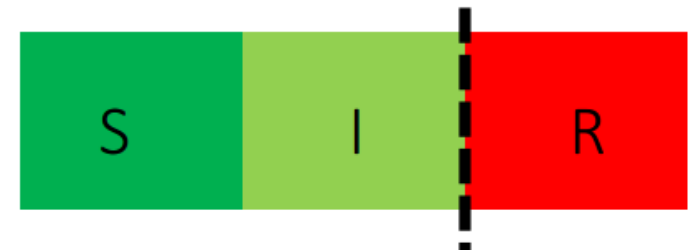
- S** Sensibel bei **S**tandardexposition
- I** susceptible **I**ncreased Exposure/  
Sensibel bei erhöhter Exposition  
(sensibel bei intensivierter Therapie)
- R** **R**esistent

**I ist ein S mit Dosierungsempfehlung!**

alte Definition

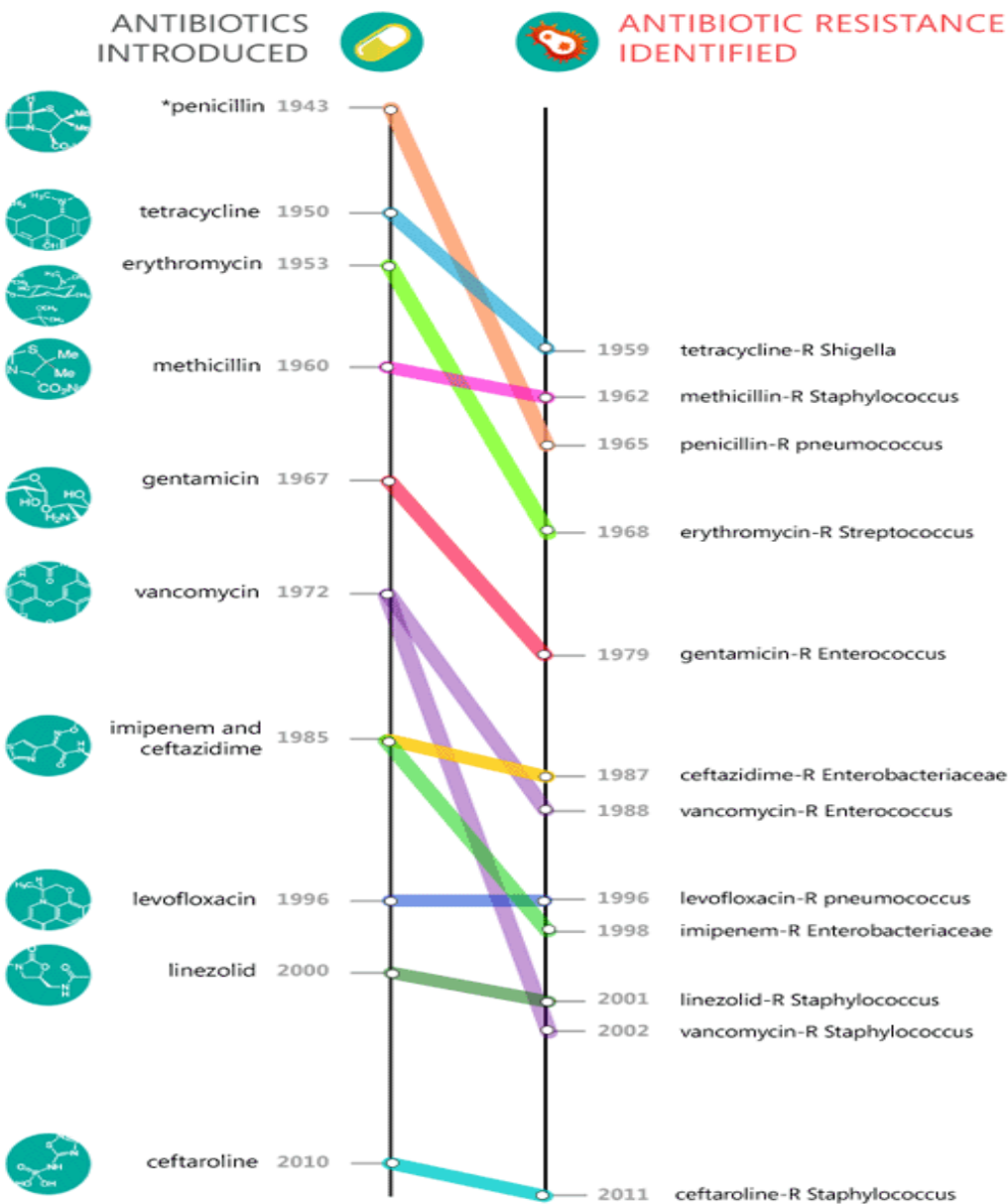


Neudefinition



# Warum?



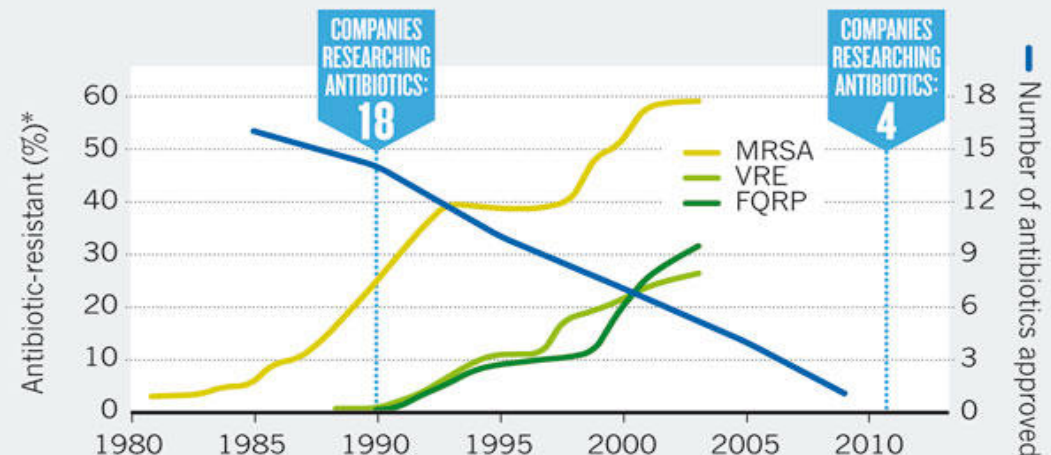


## Timeline of antibiotic development and resistance

Center for Disease Control and Prevention 2019

### A PERFECT STORM

As bacterial infections grow more resistant to antibiotics, companies are pulling out of antibiotics research and fewer new antibiotics are being approved.



\*Proportion of clinical isolates that are resistant to antibiotic. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*. FQRP, fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.



# Antibiotic Stewardship Antimicrobial Stewardship

Antibiose:

So viel wie nötig – so wenig wie möglich



**ONE SIZE  
FITS ALL**



**ABS-Team  
Cidic**

**Infektiologie  
Mikrobiologie  
Krankenhausapotheke  
Hygiene**



**MADE TO  
MEASURE**



# Wie sehen die Antibiogramme ab EUCAST 9.0 /2019 aus?

- Bei den meisten Erregern keine wesentlichen Änderungen im Antibiogramm
- Es gibt Antibiotika-/Erregerkombinationen, für die es keinen S-Bereich gibt.



# Beurteilung der neuen Definition

## Vorteile:

- Jetzt eindeutige Bedeutung von I
- Antibiotika mit I können (**und sollen**) bei richtiger Dosierung eingesetzt werden.
- I = S mit Dosierungsempfehlung

## VORSICHT:

- Umdenken ist nötig: I ist nicht mehr halbresistent
- **Reserve bleibt Reserve:** auch bei I im Antibiogramm sollte leitliniengerechte Therapie erfolgen – eben in der höheren Dosierung



# Wie sehen die Antibiogramme ab EUCAST 9.0 /2019 aus?

*Staphylococcus aureus*, Wildtyp

Antibiotikum	Bisher	Neu
Gentamicin	S	S
Oxacillin	S	S
Cefazolin	S	S
Cotrimoxazol	S	S
Ciprofloxacin	S	I
Vancomycin	S	S





# Wie sehen die Antibiogramme ab EUCAST 9.0 /2019 aus?

*Pseudomonas aeruginosa*, Wildtyp

Antibiotikum	Alt und neu
Tobramycin	S
Piperacillin	S
Pip/Tazo	S
Ceftazidim	S
Ciprofloxacin	S
Meropenem	S

Antibiotikum	Korrekt
Tobramycin	I
Piperacillin	I
Pip/Tazo	I
Ceftazidim	I
Ciprofloxacin	I
Meropenem	S

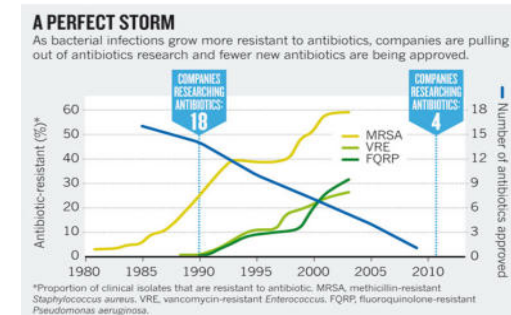


# Wie sehen die Antibiogramme ab EUCAST 9.0 /2019 aus?

*Pseudomonas aeruginosa*, Wildtyp

Antibiotikum	Alt und neu
Tobramycin	S
Piperacillin	S
Pip/Tazo	S
Ceftazidim	S
Ciprofloxacin	S
Meropenem	S

Antibiotikum	Korrekt
Tobramycin	I
Piperacillin	I
Pip/Tazo	I
Ceftazidim	I
Ciprofloxacin	I
Meropenem	S



# Neudefinitionen von I

Erreger	Antibiotika
<i>Pseudomonas spp.</i>	Piperacillin±Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Aminoglykoside, Ciprofloxacin, Levofloxacin
Enterobacterales	Cefuroxim, Aminoglykoside
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ciprofloxacin
<i>Streptococcus pneumoniae</i> und $\beta$ -hämolysierende Streptokokken	Levofloxacin
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimoxazol



# Beispiel Dosierungstabelle

Fluorochinolone	Standarddosierung*	Hohe Dosierung*	Bemerkungen
<b>Ciprofloxacin</b>	2 x 0.5 g oral oder 2 x 0.4 g iv	2 x 0.75 g oral oder 3 x 0.4 g iv	<i>Pseudomonas</i> spp: hohe Dosierung! <i>Staphylococcus</i> spp.: hohe Dosierung + Kombination!
<b>Levofloxacin</b>	1 x 0.5 g oral oder 1 x 0.5 iv	2 x 0.5 g oral oder 2 x 0.5 g iv	<i>Pseudomonas</i> spp., Pneumokokken: hohe Dosierung! Streptokokken Gruppe A, B, C und G: hohe Dosierung!
<b>Moxifloxacin</b>	1 x 0.4 g oral oder 1 x 0.4 g iv	-	

**Das neue „I“**  
Die Dosis macht's

**Resistenztestung und Antibiotika-Dosierung (Erwachsene)**

Die Resistenztestung wird entsprechend der Empfehlungen der EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) durchgeführt. Grenzwerte basieren auf den unten aufgeführten Dosierungen (für Erwachsene ohne Therapie-modifizierende Faktoren). Hierbei wird zwischen einer Standard- und einer hohen Dosierung unterschieden. Die hohe Dosis sollte bei bestimmten Indikationen oder bei Antibiotika eingesetzt werden, die als 1. Linie (Exposition) auf dem Antibiogramm berichtet werden sind, sofern nicht eine Anreicherung der Antibiotikums am Infektionsort erfolgt.

Sollte eine niedrigere Dosierung verwendet werden, kann auch bei einem sensibel getesteten Erreger nicht von einer Wirksamkeit ausgegangen werden.

Die Dosierung bei der Therapie von Infektionen richtet sich nach einer Vielzahl von Patientenfaktoren und i.T. den Infektionserregern. Die unten regionalen Dosierungsempfehlungen (Die richtige Dosierung ist vom Anwender in jedem Einzelfall zu überprüfen) im Zweifelsfall sollte Rücksprache mit einem mikrobiologisch-infektionsologisch geschulten Kollegen erfolgen.

**Roxtra  
Meona  
Emailverteiler  
Hier**



	Gabe	Standarddosierung	Hohe Dosierung	Bemerkungen
<b>Penicilline</b>				
Benzylpenicillin (Pen. G)	iv	4 x 1 Mio IE	4-6 x 2 Mio IE	
Ampicillin	iv	3 x 2 g	4 x 2 g	Penicillin G
Ampicillin-Sulbactam	iv	3 x (2 g Ampicillin + 1 g Sulbactam)	4 x (2 g Ampicillin + 1 g Sulbactam)	
Amoxicillin	po	3 x 0.5 g	3 x 0.75-1 g	
Amoxicillin-Clavulansäure	po	3 x (0.5 g Amoxicillin + 0.125 g Clavulansäure)	3 x (0.875 g Amoxicillin + 0.125 g Clavulansäure)	
Piperacillin	iv	3 x 4 g	4 x 4 g	
Piperacillin-Tazobactam	iv	3 x (4 g Piperacillin + 0.5 g Tazobactam)	4 x (4 g Piperacillin + 0.5 g Tazobactam)	
Phenoxymethyl-penicillin	po	3-4 x 0.2-2 g	-	
Flucloxacillin	iv	4 x 2 g	0 x 2 g	Penicillin V
	po	-	4 x 1 g	Niedrige orale Bioverfügbarkeit beachten, daher Infektionen nur iv einsetzen.
<b>Cephalosporine</b>				
Cefaclor	po	3 x 0.25-1 g	-	
Cefazolin	iv	3 x 2 g	-	
Cefepim	iv	3 x 1 g	-	
Ceftriaxon	iv	3 x 1 g	3 x 2 g	
Cefuroxim	iv	3 x 1 g	3 x 2 g	
Cefuroxim	po	2 x 0.1-0.2 g	-	
Cefazidim	iv	2 x 0.6 g	3 x 0.6 g	
Cefazidim-Aclavactam	iv	3 x 1 g	3 x 2 g	
Ceftriaxon-Aclavactam	iv	3 x (2 g Ceftriaxon + 0.5 g Aclavactam)	-	
Ceftazidim	iv	3 x 0.5 g	-	
Ceftolozam-Tazobactam	iv	3 x (1 g Ceftolozam + 0.5 g Tazobactam)	-	
Ceftazidim	iv	3 x 2 g	2 x 2 g	
Cefepim	iv	3 x 0.75 g	3 x 1.5 g	
	po	2 x 0.25-0.5 g oral	-	Schlechte orale Bioverfügbarkeit beachten!
<b>Carbapeneme</b>				
Ertapenem	iv	1 x 1 g	-	
Imipenem	iv	4 x 0.5 g	4 x 1 g	
Meropenem	iv	3 x 1 g	3 x 2 g	
<b>Moxibactam</b>				
Axtrivam	iv	3 x 1 g iv	4 x 2 g iv	
<b>Fluorchinolone</b>				
Ciprofloxacin	po	2 x 0.5 g	2 x 0.75 g	
	iv	2 x 0.4 g	3 x 0.4 g	
Levofloxacin	po	1 x 0.5 g	2 x 0.5 g	
	iv	1 x 0.5 g	2 x 0.5 g	
Moxifloxacin	po	1 x 0.4 g	-	
	iv	1 x 0.4 g	-	

download

<http://www.nak-deutschland.org/>

<http://www.eucast.org>

# Spezielle Fragen der Dosierung - adipöse Patienten?



# Adipöse Patienten

BMI > 30kg/m<sup>2</sup>

Insufficient data..  
Limited evidence..  
Single case reports...  
Consider...

Erhöhte PK-Parameter

## Erhöhtes Verteilungsvolumen:

- erhöhte Körpermasse (sowohl Fett- als auch Rest-gewebe) – größerer Einfluß bei lipophilen im Gegensatz zu hydrophilen Medikamenten
- *Hypalbuminämie*
- *Sepsis*
- *Dritter Raum (Ödeme)*

## Erniedrigtes Verteilungsvolumen

- Erhöhter renaler Blutfluß
- Erhöhte GFR
- Erhöhte Nierenmasse
- Fettleber

## Erniedrigte Clearance:

- Nephropathy (Alter, Adeps)
- Fettleber
- Nierenfunktionseinschränkung

Erniedrigte PK-Parameter



# „Empfehlungen bei BMI>30kg/m<sup>2</sup>“ – ein Auszug

## Keine Veränderungen:

Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam, Doripenem, Ertapenem, Meropenem, Moxifloxacin

## Besondere Empfehlungen:

Bezogen auf Idealgewicht bzw. ABW<sub>0,4</sub>: Aminoglykoside, Vancomycin Initialdosis, gefolgt von TDM

Beta-Lactam-Antibiotika: Prolongierte Infusionen bei kritisch Kranken, möglichst begleitet von TDM, höchste empfohlene Dosierung verwenden...

Insufficient data..  
Limited evidence..  
Single case reports...  
Consider...



# „Empfehlungen bei BMI>30kg/m<sup>2</sup>“ – ein Auszug

## Keine Veränderungen:

Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam, Doripenem, Ertapenem, Meropenem, Moxifloxacin

## Besondere Empfehlungen:

Bezogen auf Idealgewicht bzw. ABW<sub>0,4</sub>: Aminoglykoside, Vancomycin Initialdosis, gefolgt von TDM

Beta-Lactam-Antibiotika: Prolongierte Infusionen bei kritisch Kranken, möglichst begleitet von TDM, höchste empfohlene Dosierung verwenden...

Insufficient data..  
Limited evidence..  
Single case reports...  
Consider...





# Spezielle Fragen der Dosierung - Niereninsuffizienz



# Niereninsuffizienz

Dosierung proportional zur empfohlenen Dosierung erniedrigt

Dosierungsrechner/Dosierungshilfen: [www.thecaddy.de](http://www.thecaddy.de),  
[www.dosing.de](http://www.dosing.de)

**CAVE: Nephrotoxizität!**

Im Zweifel und bei kritisch Kranken: TDM  
(Spiegelbestimmung)



MADE TO  
MEASURE



# Was verändert sich in der empirischen Therapie

V.a. Pseudomonas, V.a. Staphylokokkeninfektion

- bei hinreichendem Verdacht muß leitliniengerecht empirisch in der adäquaten höheren Dosierung therapiert werden



# Was verändert sich in der empirischen Therapie

V.a. Pseudomonas, V.a. Staphylokokkeninfektion

- bei hinreichendem Verdacht muß leitliniengerecht empirisch in der adäquaten höheren Dosierung therapiert werden

Am besten jedoch  
gezielt:  
Probenentnahme,  
Keimsicherung



# Zusammenfassung

- Jetzt eindeutige Definition von I bei Laboren die mit EUCAST arbeiten
- I = sensibel bei erhöhter Dosis (Exposition)/bei intensivierter Therapie
- I nicht mehr als halbresistent betrachten!
- Für einige AB-/Erregerkombinationen gibt es keinen S-Bereich mehr
- „Maßgeschneiderte“ Therapie leichter möglich



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

