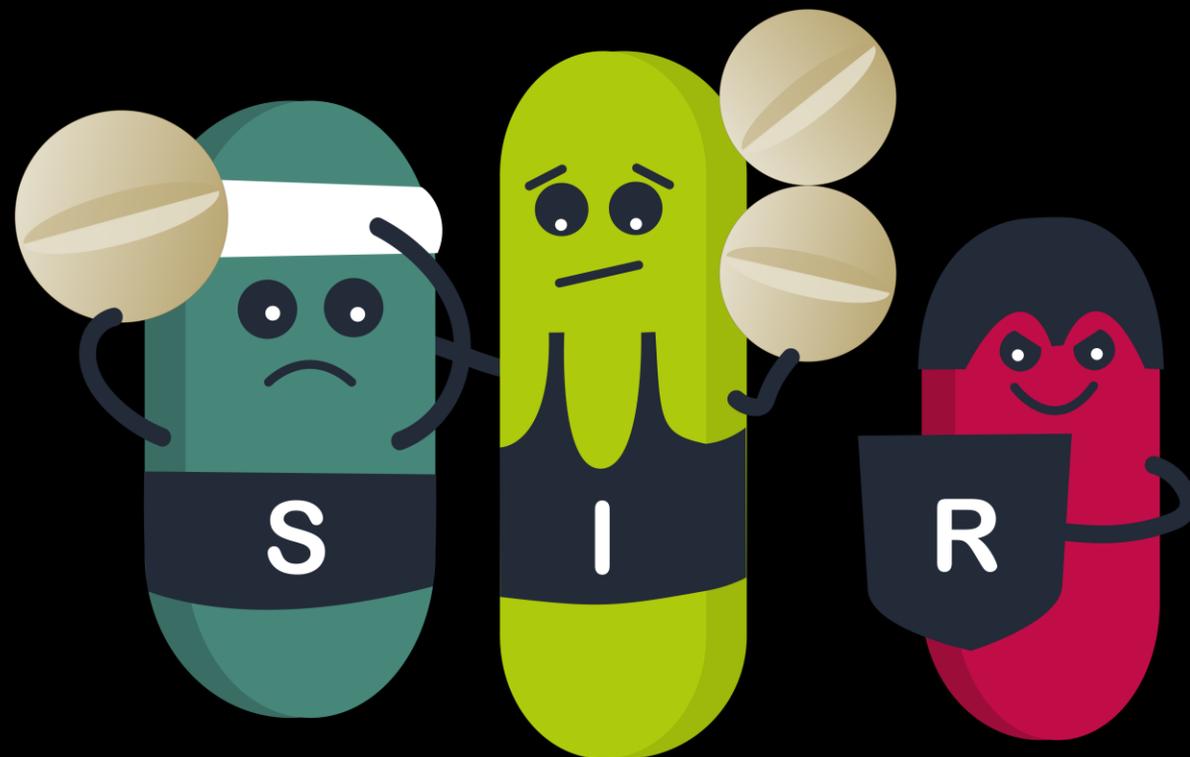


# Wozu führt das neue „I“ ...in der antibiotischen Therapie von Kindern



# Die Dosis macht's ....

I = Sensibel bei erhöhter Exposition (sensibel bei intensivierter Therapie)

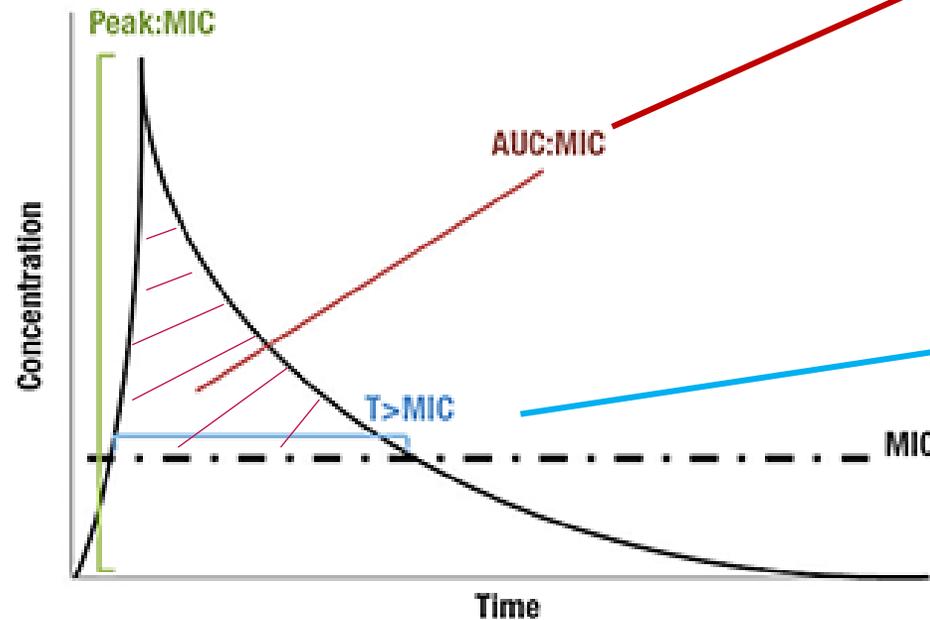
→ Was heißt „erhöhte Exposition“ oder „intensivierte Therapie“ ?

→ Wie „übersetzen“ wir MHKs in konkrete Dosierungsempfehlungen für Kinder?



# Die Dosis macht's ... aber welche ?

Einige Antibiotika  
(z. B. Aminoglykoside)  
brauchen einen  
ausreichenden  
Spitzenspiegel



Für andere ist die Fläche  
unter der  
Konzentrationskurve über  
24h wichtig (z.B.  
Vancomycin)

Vor allem Betalaktame benötigen  
kontinuierliche Konzentration  
oberhalb der minimalen Hemm-  
konzentration (d.h. zeitabhängige  
Abtötungswirkung)



# Die Dosis machts .... aber welche ?

## Pharmakodynamische Eigenschaften, die die Effektivität von Antibiotika bedingen

<b>Antibiotikum</b>	$\beta$ -Lactame Carbapeneme Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamide	Aminoglycoside Metronidazol Fluoroquinolone Telithromycin Daptomycin Quinupristin/dalfopristin	Fluoroquinolone (Aminoglykoside) Azithromycin Tetracycline Glycopeptide Tigecycline Quinupristin/dalfopristin Linezolid
<b>Pharmakodynamischer Wirktyp</b>	Zeitabhängig	Konzentrationsabhängig	Konzentrations + Zeitabhängig
<b>Aussagekräftiger pharmakodynamischer Parameter</b>	$T > MIC$	$C_{max} : MIC$	$AUC_{0-24} : MIC$

MIC, minimale Hemmkonzentration; AUC, Fläche unter der Kurve;  $C_{max}$  Maximale Konzentration; T, Zeit.



# Beispiel *Pseudomonas aeruginosa*

Piperacillin-Tazobactam

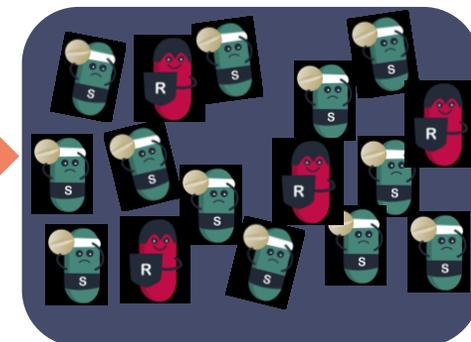
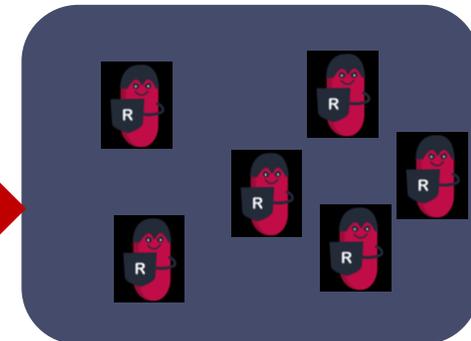
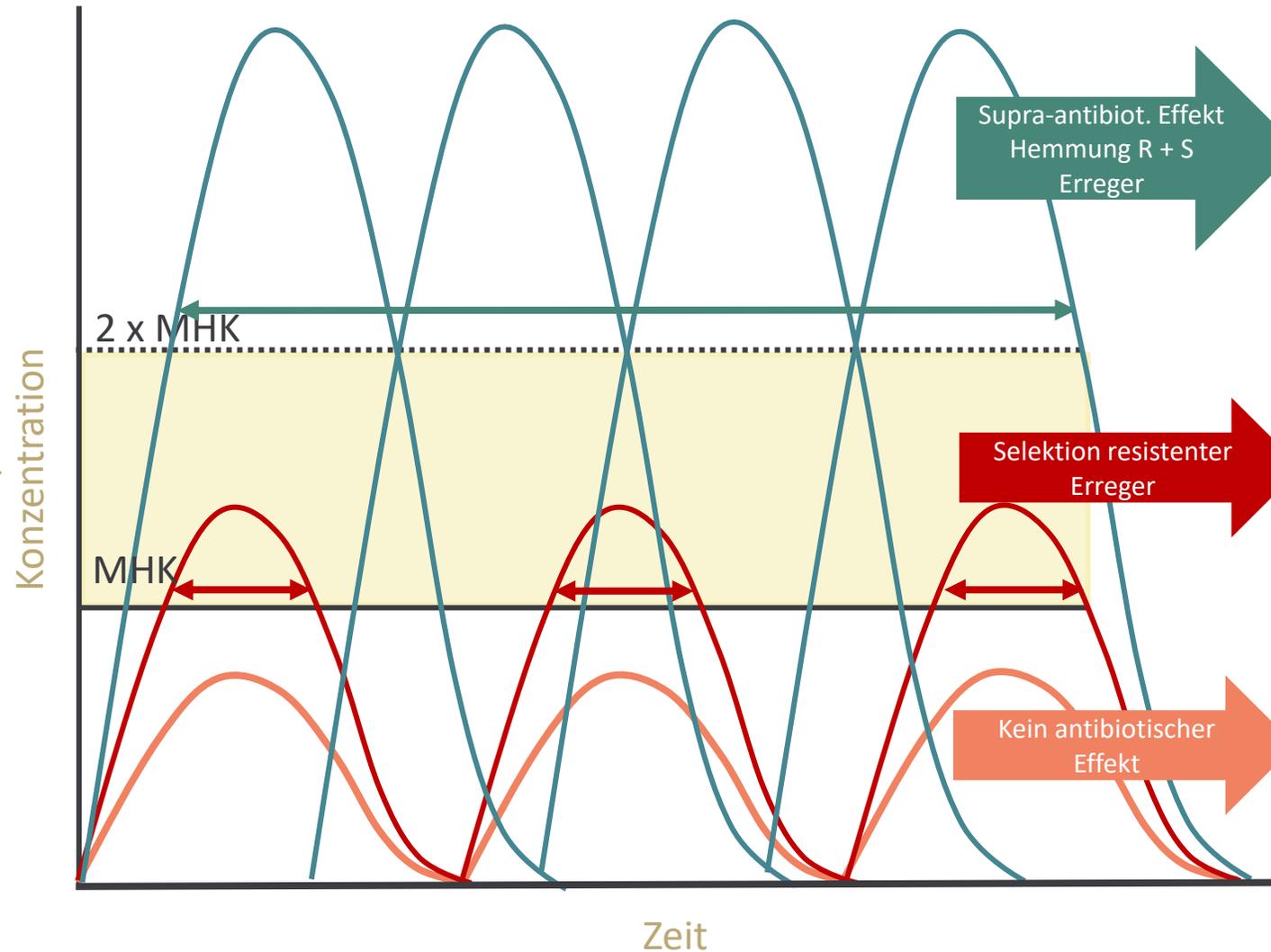


Wildtyp Population



Sensible Population

Resistente Mutante



## Die Dosis machts .... aber welche ?

Werden nur **subtherapeutische Spitzenspiegel** bei spiegelabhängigen Antibiotika oder **unzureichende Konzentrationen** über die Zeit bei zeitabhängigen Antibiotika erreicht, **begünstigt dies Therapieversagen UND Resistenzentwicklung.**



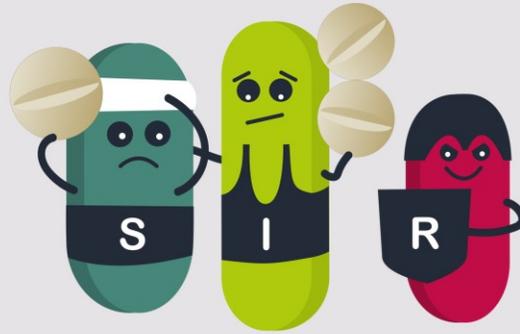
# Die Dosis macht's ... aber welche ?

- Erhöhung der Einzeldosis
- Erhöhung der Applikationsfrequenz
- Prolongierte Infusionsdauer
- Loading Dose (frühes Erreichen des Zielspiegels)
- TDM mit Anpassung an Spiegel bzw. höherer Zielspiegel



# Dosierungstabelle für Kinder

Comprehensive Infectious Disease Center Tübingen (CIDiC)



## Das neue „I“

Die Dosis macht's

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. Die EUCAST-Grenzwerte basieren auf den unten aufgeführten Dosierungen (für Erwachsene ohne Therapie-modifizierende Faktoren). Hierbei wird zwischen einer Standarddosierung und einer hohen Dosierung unterschieden. Die hohe Dosis sollte bei bestimmten Indikationen oder bei Antibiotika eingesetzt werden, die als „I“ (sensibel bei erhöhter Exposition) auf dem Antibiogramm berichtet worden sind, sofern nicht eine Anreicherung des 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 z.T. den Infektionserregern. Die unten aufgeführten Dosierungen sind nicht als ersetzender Leitfaden zur Dosierung im klinischen Alltag zu verstehen und ersetzen nicht Leitlinien oder spezifische nationale oder regionale Dosierungsempfehlungen! Die richtige Dosierung ist vom Anwender in jedem Einzelfall zu überprüfen! Im Zweifelsfall sollte Rücksprache mit einem mikrobiologisch-infektiologisch geschulten Kollegen erfolgen.

	Gabe	Standarddosierung	Hohe Dosierung	Bemerkungen
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)	6 x 2 g	
Piperacillin	iv	3 x 4 g	3 x (0,875 g Amoxicillin + 0,125 g Clavulansäure)	
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 0,5-2 g	-	Penicillin V
Flucloxacillin	iv	4 x 2 g	6 x 2 g	Niedrige orale Bioverfügbarkeit beachten, daher bei schweren Infektionen nur iv einsetzen.
	po	-	4 x 1 g	
Cefaclor	po	3 x 0,25-1 g	-	Cephalosporine
Cefazolin	iv	3 x 2 g	-	
Cefepim	iv	3 x 1 g	3 x 2 g	
Cefotaxim	iv	3 x 1 g	3 x 2 g	
Cefpodoxim	iv	3 x 1 g	3 x 2 g	
Ceftarolin	po	2 x 0,1 - 0,2 g	-	
Ceftazidim	iv	2 x 0,6 g	3 x 0,6 g	
Ceftazidim-Avibactam	iv	3 x 1 g	3 x 2 g	
Ceftazidim-Avibactam	iv	3 x (2 g Ceftazidim + 0,5 g Avibactam)	-	
Ceftobiprol	iv	3 x 0,5 g	-	
Ceftolozan-Tazobactam	iv	3 x (1 g Ceftolozan + 0,5 g Tazobactam)	-	
Ceftriaxon	iv	1 x 2 g	2 x 2 g	
Cefuroxim	iv	3 x 0,75 g	3 x 1,5 g	
	po	2 x 0,25-0,5 g oral	-	Schlechte orale Bioverfügbarkeit beachten!
Ertapenem	iv	1 x 1 g	-	Carbapeneme
Imipenem	iv	4 x 0,5 g	4 x 1 g	
Meropenem	iv	3 x 1 g	3 x 2 g	
Actreonom	iv	3 x 1 g iv	4 x 2 g iv	Monobactame
Ciprofloxacin	po	2 x 0,5 g	2 x 0,75 g	Fluorchinolone
	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	-	

# Das neue „I“ .... die richtige Dosis beim Kind !

Penicilline				
	Appl.	Standarddosierung	Hohe Dosierung	Bemerkungen
Flucloxacillin	iv	Erw. 4 x 2 g  Säuglinge, Kinder bis 12 Jahre 100 mg/kg/Tag 3 - 4 Einzelgaben Jugendliche 3 x 2 g	Erw. 6 x 2 g  Säuglinge, Kinder bis 12 Jahre 150 mg/kg/Tag 3 - 4 Einzelgaben Jugendliche 4 x 3 g	Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer Blutstrominfektion durch Methicillin-sensible S. aureus (wie auch Cefazolin; cave: bei eingeschränkter Leberfunktion ist Cefazolin zu bevorzugen). <b>Bei schweren Infektionen durch S. aureus (Bakteriämie, Osteomyelitis, septische Arthritis) ist in der Initialbehandlung die hohe Dosierung zu bevorzugen.</b>

Bei Verdacht oder bestätigter Sepsis durch Staphylococcus aureus: Hohe Dosierung Flucloxacillin!

Gleichwertige Alternative (z.B. bei eingeschränkter Leber/Nierenfunktion): Cefazolin



# Das neue „I“ .... die richtige Dosis beim Kind !

Penicilline				
	Appl.	Standarddosierung	Hohe Dosierung	Bemerkungen
Piperacillin-Tazobactam	iv	Säuglinge / Kinder bis 12 Jahre: 200 mg/kg/Tag in 3 ED bezogen auf den Piperacillin-Anteil Jugendliche und Erw. 3 x (4 g Piperacillin + 0.5 g Tazobactam)	Säuglinge / Kinder bis 12 Jahre: <b>300 mg/kg/Tag in 4 ED</b> bezogen auf den Piperacillin-Anteil <b>Jugendliche und Erw. 4 x (4 g</b> Piperacillin + 0.5 g Tazobactam)	<b>Bei Infektionen durch <i>Pseudomonas spp.</i> soll die hohe Dosierung gewählt werden.</b> Außerdem ist eine <b>Verlängerung der Infusionsdauer auf 3-4</b> Stunden pro Gabe zu empfehlen. Die Kombination Piperacillin ± Tazobactam eignet sich auch zur <b>Dauerinfusion</b> (nach einer Ladungsdosis; infektiologisches Konsil empfohlen). Hinweis: spezielle Dosierung bei Patienten mit Cystischer Fibrose

Bei Verdacht auf Infektion durch *Pseudomonas spp.*:

- 1.) mikrobiologische Diagnostik
- 2.) empirisch „Hohe Dosierung“ wählen
- 3.) nach Erhalt mikrobiologischer Befunde: ggf. nicht pseudomonaswirksames Antibiotikum bzw. Standarddosierung.

# Das neue „I“ .... die richtige Dosis beim Kind !

## Cephalosporine

	Appl.	Standarddosierung	Hohe Dosierung	Bemerkungen
Ceftriaxon	iv	Säuglinge 50 mg/kg/Tag in 1 ED Kinder bis 12 Jahre 75 mg/kg/Tag in 1 ED Jugendliche und Erw. 1 x 2 g	Säuglinge 75 mg/kg/Tag Kinder bis 12 Jahre 100 mg/kg/Tag in 1 ED Jugendliche und Erw. 2 x 2 g	Bei Infektionen durch (Methicillin-sensible) Staphylococcus aureus und <b>bei Meningitis soll die höhere Dosierung gewählt werden.</b> Ceftriaxon ist wirksam gegen S. aureus, jedoch nicht erste Wahl. Neuroborreliose Kinder: 50 mg/kg/Tag.

## Carbapeneme

	Appl.	Standarddosierung	Hohe Dosierung	Bemerkungen
Meropenem	iv	Säuglinge / Kinder bis 12 Jahre: 60 mg/kg/Tag in 3 ED Jugendliche und Erw. 3 x 1 g	Säuglinge / Kinder bis 12 Jahre: 120 mg/kg/Tag in 3 ED Jugendliche und Erw. 3 x 2 g	<b>Bei Meningitis soll die hohe Dosierung gewählt werden.</b> Außerdem ist eine <b>Verlängerung der Infusionsdauer auf 3-4 Stunden</b> pro Gabe zu empfehlen. <b>Meropenem kann als Dauerinfusion verabreicht werden</b> , allerdings ist dann ein Wechsel der Infusionsspritze (je nach Lösungsmittel und Konzentration) alle 8-12 Stunden erforderlich. Auch ist ein TDM

**Bei V.a. Meningitis – Hohe Dosierung / Intervallverlängerung von  $\beta$ -lactamen / Carbapenemen!**

# Das neue „I“ .... die richtige Dosis beim Kind !

## Aminoglykoside

	Appl.	Standarddosierung	Hohe Dosierung	Bemerkungen
Amikacin	iv	15 mg/kg/Tag in 1 ED	(1 x 30 mg/kg KG) Höchstdosis gemäß Zulassung, 5 g/24h	Da Aminoglykoside nahezu ausschließlich als Kombinationspartner empirisch (meist über max. 72 Stunden) gegeben werden, ist die <b>Angabe einer hohen Dosis hier von geringem Nutzen</b> . Ein <b>Drug Monitoring</b> mit Kreatininkontrolle ist bei Einsatz von Aminoglykosiden <b>obligat</b> , insbesondere bei höheren Dosen.
Gentamicin	iv	5 mg/kg/Tag in 1 ED	250 mg/m <sup>2</sup> KOF (max. 10mg/kg, max 0,4g) Höchstdosis gemäß Zulassung 6 mg/kg KG/24h Hohe Dosis ist Leitlinien-konformer Standard bei Fieber und Granulozytopenie (Kinder und Jugendliche).	
Tobramycin	iv	5 mg/kg/Tag in 1 ED	1 x 7 mg/kg KG Höchstdosis gemäß Zulassung 3-5 mg/kg KG/24h Nur bei CF: 8-10 mg/kg KG/24h	

## Glycopeptide

	Appl.	Standarddosierung	Hohe Dosierung	Bemerkungen
Teicoplanin	iv	Kinder: 20 mg/kg/Tag in 2 ED im Abstand von 12 h, dann 10 mg/kg/Tag in 1 ED. Jugendliche und Erw. 1 x 0.4 g	Kinder: 45-60 mg/kg/Tag in 3 ED im Abstand von 12 h, dann 20-30 mg/kg/Tag in 1 ED. Jugendliche und Erw. 1 x 0.8 g oder 2 x 0.4 g	Therapeutic drug monitoring (TDM) erforderlich! Die gezielte Therapie von MRSA-Infektionen soll unter Serumspiegelkontrollen erfolgen (Target 10-20 mg/L vor der dritten Gabe). <b>Therapeutic drug monitoring (TDM) erforderlich!</b>
Vancomycin	iv	Säuglinge / Kinder bis 12 Jahre: 40 mg/kg/Tag in 3 ED Jugendliche und Erw. 2 x 1 g	Säuglinge / Kinder bis 12 Jahre: 60 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben Jugendliche und Erw. -	

**Bei Aminoglykosiden und Glykopeptiden immer TDM !**

# Zusammengefasst

... das neue „I“ in der Kinderheilkunde



- Antibiogramm mit „I“ = Dosierung hinterfragen – Tabelle: Hochdosis ?
- Gebrauch der Tabelle nur bei „I“ im Antibiogramm – d.h. bei gezielter Therapie
- Dosierungstabelle: KEIN Ersatz für bisherige Dosierungsempfehlungen ! Updates folgen (DGPI).

- CAVE:

Ausnahmen: V.a. *Pseudomonas aeruginosa* oder *Staph aureus* Sepsis: Start mit **Hochdosis !**

- Bisher keine Empfehlungen für Frühgeborene

Vielen Dank für die  
Aufmerksamkeit !

