
Workshop MEET THE EXPERT

Infektiologie



Rainer Höhl
Nürnberg, 14.12.2019



Conflict of interest

Astellas

AstraZeneca

Basilea

Correvio

Gilead

MSD

Pfizer

Shionogi

ThermoFisher

EUROPEAN ANTIBIOTIC AWARENESS DAY
A EUROPEAN HEALTH INITIATIVE

Join the live Twitter event
“Keeping antibiotics working”

18.11.2019

Follow the coverage and send questions
for our speakers via #EAAD

@EU_Health @EUSciencemov

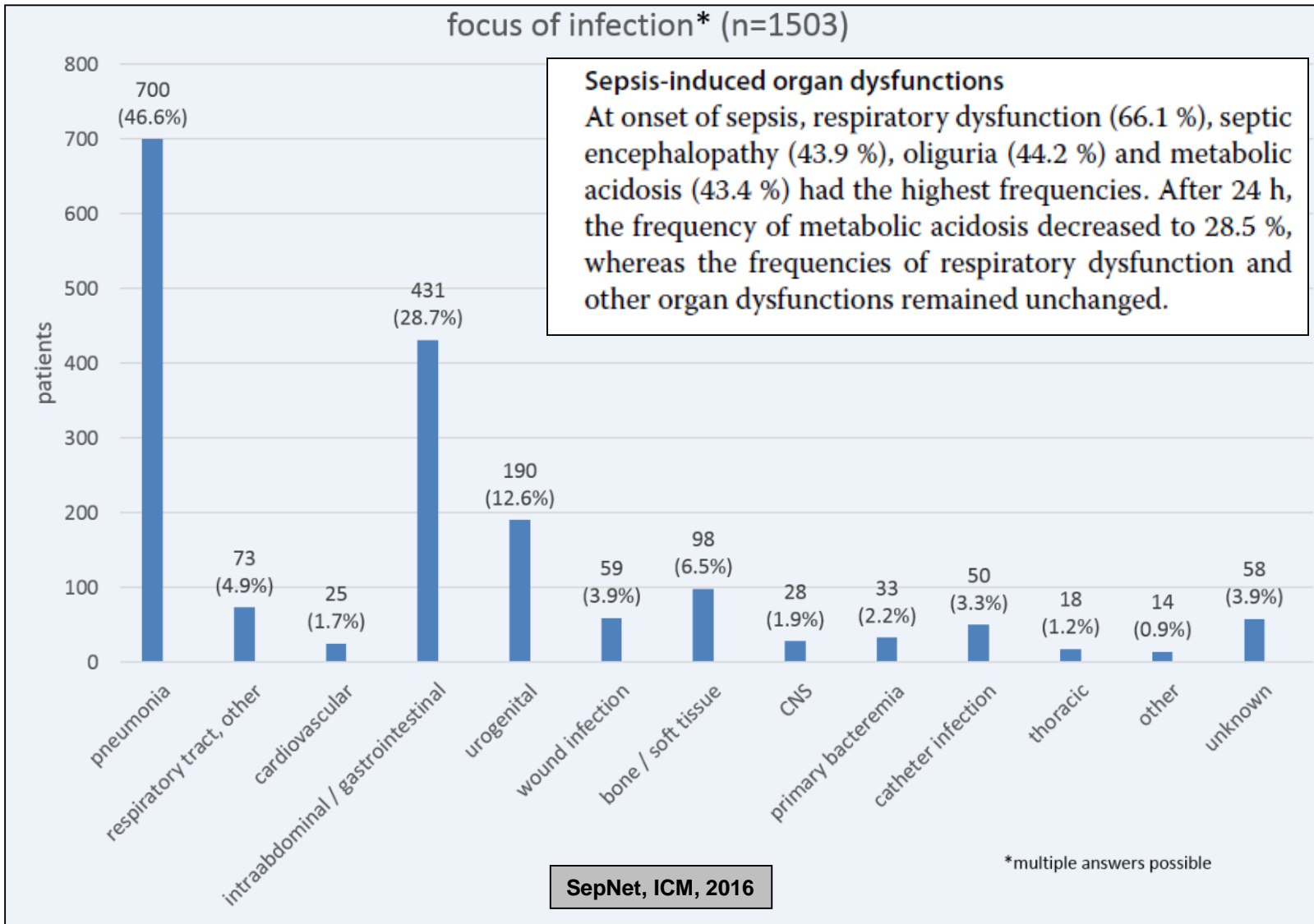
EUROPEAN ANTIBIOTIC AWARENESS DAY **ecoc**
@EAAD_EU @ECDC_EU

World Health Organization
WHO EUROPE
@WHO_Europe

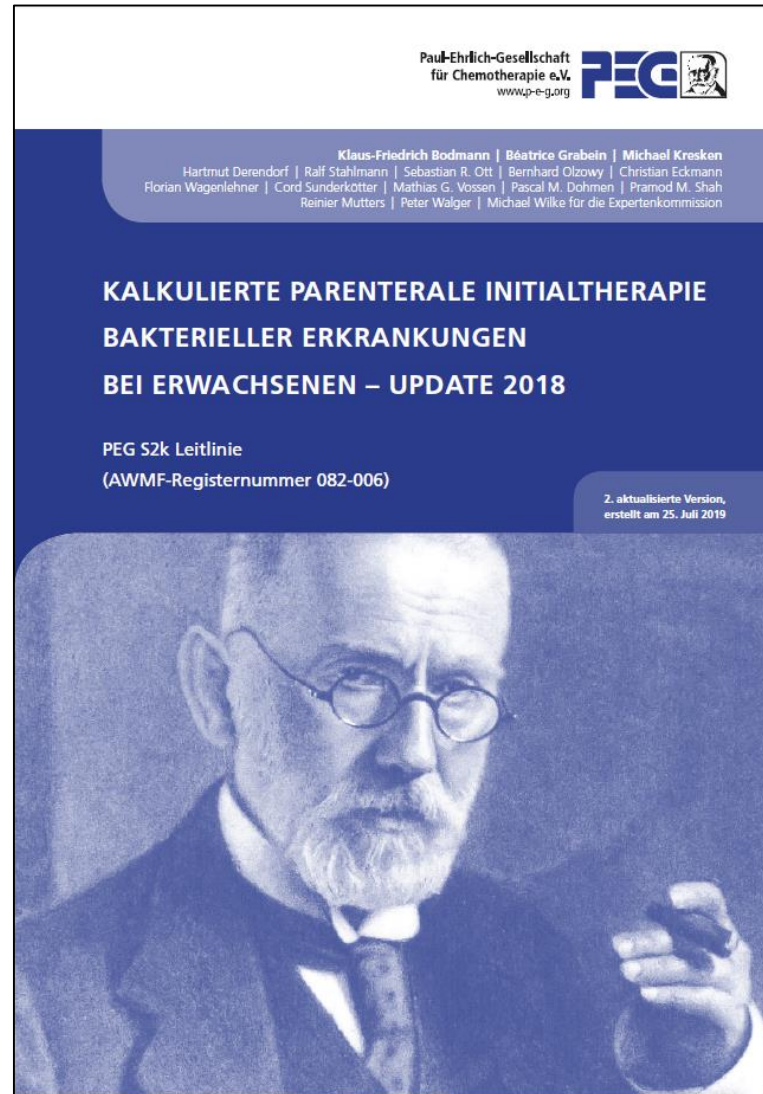
efsa
European Food Safety Authority
@EFSA_EU

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.
@EMA_News

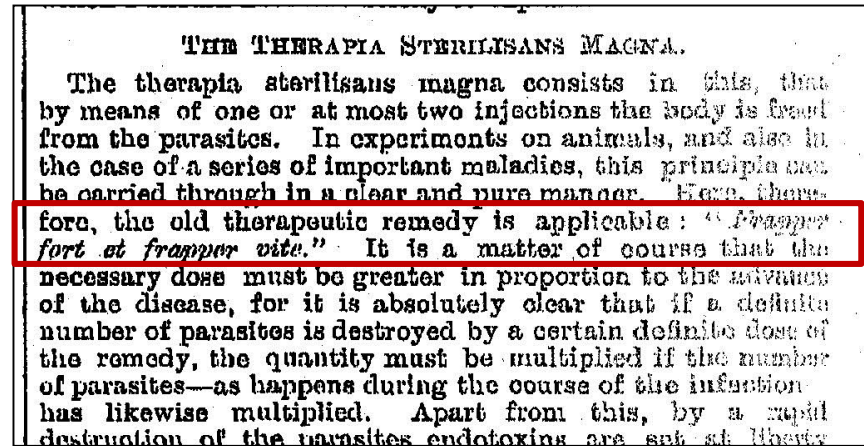
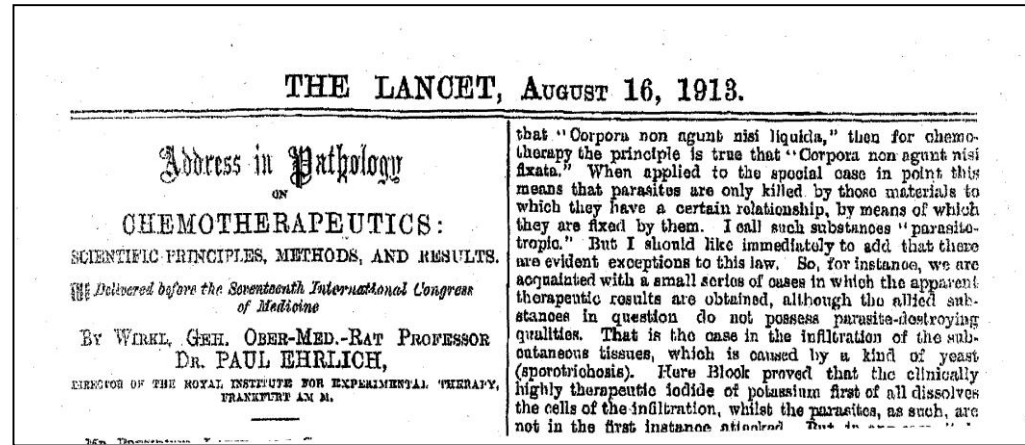
vor 3 Tagen



Kalkulierte parenterale Initialtherapie



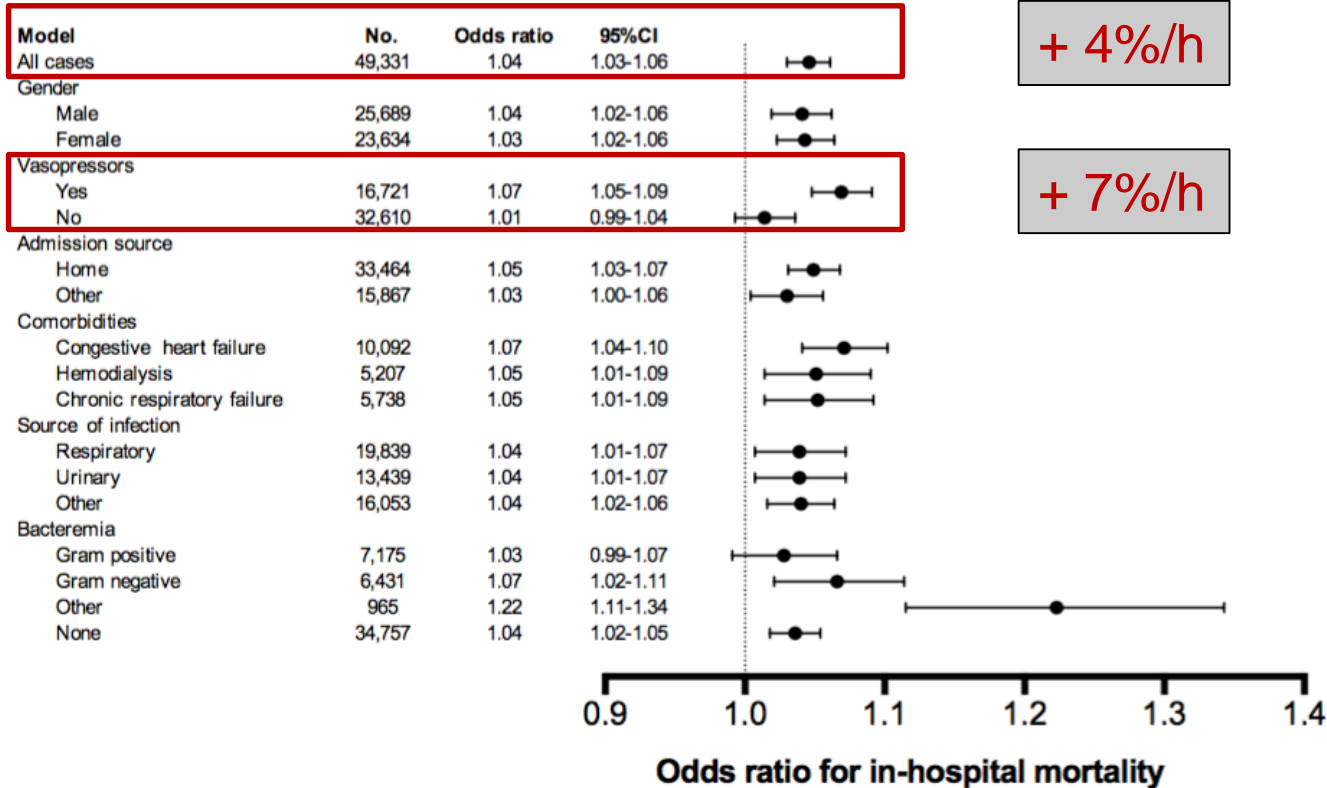
Paul Ehrlich (*1854 - †1915)



Sepsis: früh, adäquat, hoch, möglichst kurz

Seymour, NEJM, 2017

Figure S3. Risk-adjusted odd ratios of in-hospital mortality with 95% confidence interval for each hour until administration of broad spectrum antibiotics from primary model and multiple *a priori* subgroups



Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock

Taccone, Crit Care, 2010

Table 3. Adequate concentrations of the four drugs, with regard to renal dysfunction. Data are expressed as counts (percentage) or median (range)

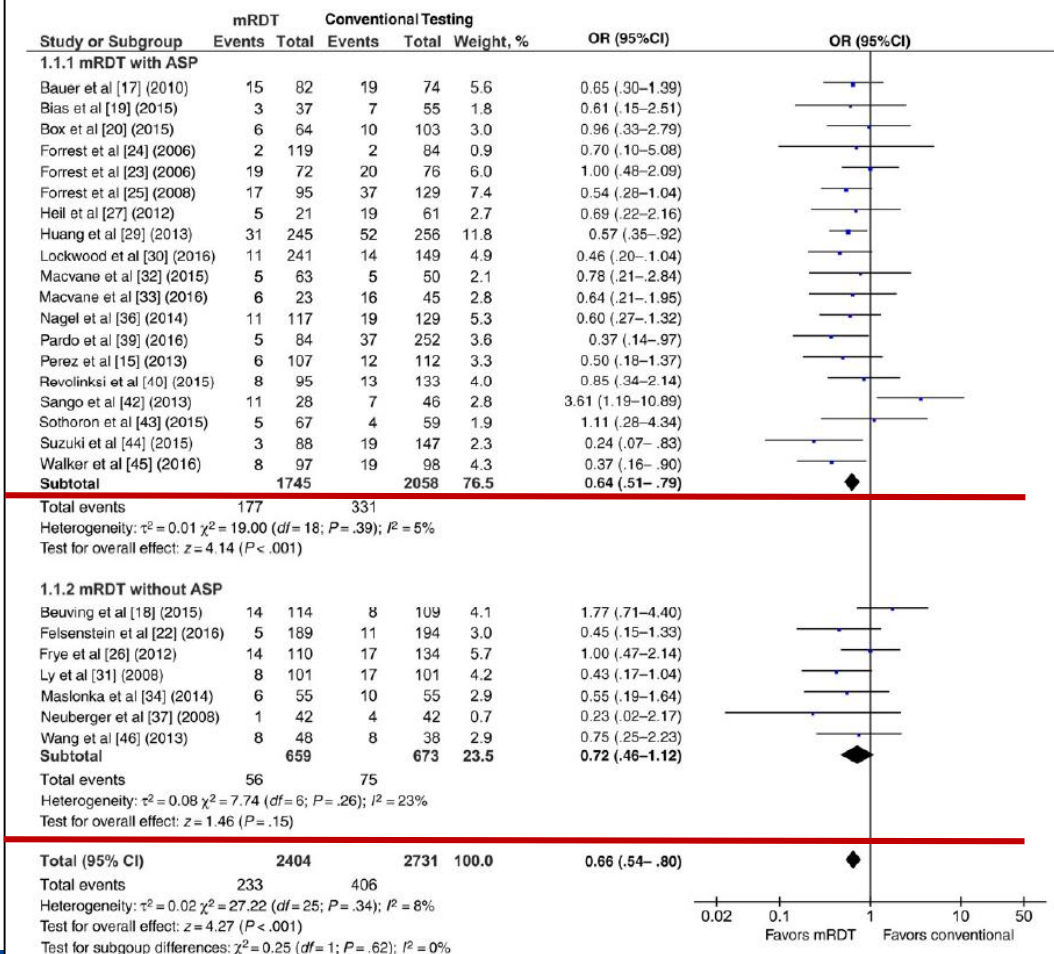
	meropenem (n=16)	ceftazidime (n=18)	cefepime (n=19)	piperacillin- tazobactam (n=27)
T > 4 x MIC (%)	57 (25-100)	45 (8-100)	34 (10-100)	33 (0-100)
Adequate PK, n (%)	12 (75)	5 (28)	3 (16)	12 (44)
<i>CrCl < 50 mL/min (%)</i>	5/6 (83)	3/9 (33)	2/12 (17)	10/14 (71)
<i>CrCl > 50 mL/min (%)</i>	7/10 (70)	2/9 (22)	1/7 (14)	2/13 (15) *

MIC = minimal inhibitory concentration; CrCl = creatinine clearance; PK = pharmacokinetic; *
p = 0.03 (vs. CrCl < 50 mL/min)

The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis

Tristan T. Timbrook,^{1,4} Jacob B. Morton,^{1,4} Kevin W. McConeghy,² Aisling R. Caffrey,^{1,2,4} Eleftherios Mylonakis,³ and Kerry L. LaPlante^{1,2,4}

¹Rhode Island Infectious Diseases Research Program, Providence Veterans Affairs Medical Center, ²Center of Innovation in Long Term Services and Supports, Providence Veterans Affairs Medical Center, ³Infectious Diseases Division, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, and ⁴College of Pharmacy, University of Rhode Island, Kingston



mit AMS

ohne AMS

Schnelle Diagnostik
+ AMS
Letalität - 36%
Schneller - 5,03 h
LOS - 2,48 d

InfectioCard

Vorschläge zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bei kritisch kranken Patienten

Klinikum Nürnberg
an der Paracelsus



InfectioCard
Oktober 2019

Infektion	Antibiotikum 1 - Dosis/Tag	Antibiotikum 2 (bzw. Alternative) - Dosis/Tag	Antibiotikum 3 - Dosis/Tag
CAP	Ampicillin/Sulbactam 3 x 3g	+/- Clarithromycin 2 x 500 mg	
Pleuraempyem, ambulant erworben	Ampicillin/Sulbactam 3 x 3g		
schwere CAP	Piperacillin/Tazobactam 3-4 x 4,5 g	plus Clarithromycin 2 x 500 mg	
HAP - PEG-Score bis 2 Punkte	Ampicillin/Sulbactam 3 x 3 g		
HAP - PEG-Score 3 bis 5 Punkte	Piperacillin/Tazobactam 3-4 x 4,5 g		
HAP - PEG-Score \geq 6 Punkte	Meropenem 3 x 1-2 g	plus Fosfomycin 3 x 5g oder Ciprofloxacin 3 x 400 mg	+/-Linezolid 2 x 600 mg
VAP, kreislaufstabil	Meropenem 3 x 1-2 g altern.: Ceftazidim 3 x 2 g	plus Cefazolin 3 x 2 g	
VAP kreislaufinstabil plus (Pseudomonas-/MRSA-) Risiko	Meropenem 3 x 2 g	plus Fosfomycin 3 x 5g oder Ciprofloxacin 3 x 400 mg	+/-Linezolid 2 x 600 mg
Endokarditis (Nativklappen)	Ampicillin 6 x 2 g	plus Flucloxacillin 6 x 2 g	plus Gentamicin 1 x 3 mg/kg
Endokarditis Kunstklappen < 12 Mon n. OP	Vancomycin 2 x 15 mg/kgKG	plus Gentamicin 1 x 3 mg/kg	plus nach 3-5 d: Rifampicin 2 x 450 mg
Endokarditis Kunstklappen > 12 Mon n. OP	Ampicillin 6 x 2 g	plus Flucloxacillin 6 x 2 g	plus Gentamicin 1 x 3 mg/kg
Peritonitis, ambulant erworben, lokalisiert	Cefuroxim 3 x 1,5 g	plus Metronidazol 3 x 500 mg	
Peritonitis, ambulant erworben + Risikofaktoren	Piperacillin/Tazobactam 3-4 x 4,5 g		
Spontan bakterielle Peritonitis	Ampicillin/Sulbactam 3 x 3g	Ceftriaxon 1 x 2 g (Leber-CI)	
Sekundäre Peritonitis	Imipenem 3-4 x 1 g	altern.: Tigecyclin 2 x 50-100 mg plus Pip/Taz 3-4 x 4,5 g	
Cholangiosepsis	Piperacillin/Tazobactam 3-4 x 4,5 g		
Divertikulitis	Cefotaxim 3 x 2 g	plus Metronidazol 3 x 500 mg	
Komplizierter Harnwegsinfekt	Ceftriaxon 1-2 x 2 g		
Urosepsis	Meropenem 3 x 1-2 g		
Menigitis, ambulant erworben	Ceftriaxon 4 g ID, dann 2 x 2 g	plus Ampicillin 3 x 4 g	
Hirnabszess, ambulant erworben	Cefotaxim 4 x 3 g	plus Metronidazol 3 x 500 mg	plus Flucloxacillin 4 x 2-3 g
Septischer Schock, ambulant erworben ohne klaren Fokus	Piperacillin/Tazobactam 4 x 4,5 g	+/- Ciprofloxacin 3 x 400 mg	
Septischer Schock nosokomial erworben ohne klaren Fokus	Imipenem 3-4 x 1 g	plus Fosfomycin 3 x 5g oder Ciprofloxacin 3 x 400 mg	+/-Linezolid 2 x 600 mg
Toxic Shock (unbekannter Erreger)	Meropenem 3 x 2 g	plus Cefazolin 3 x 2 g	plus Clindamycin 3 x 600-900 mg

Alle Angaben ohne Gewähr

„PEG-Score“

Risikofaktor	Punktwert	Risikofaktor	Punktwert
Alter > 65 Jahre	1	Beginn der Pneumonie ab dem 5. Krankenhaustag	3
Strukturelle Lungenerkrankung	2	Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Bestmung (maschinell oder nicht invasiv)	3
Antibiotische Vorbehandlung	2	Extrapulmonales Organversagen (auch Schock, DIC)	4

Baumgärtel/Ziegler/Höhl



© Klinik für Innere Medizin 3, Schwerpunkt Pneumologie und Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie

InfectioCard

	Anfangs-Dosierung/Tag	Pneumokokken	Streptokokken	MSSA (Staph. aureus)	E. faecalis	E. faecium	Koagulase neg. Staphylokokken	MRSA	Listerien	Meningokokken	Haemophilus	E. coli	Klebsiella	Proteus mir.	Proteus vulg.	Serratia	Morganella	Enterobacter/ Citrobacter	Acinetobacter	Pseudomonas	Stenotrophomonas	Legionellen	Chlamydien	Mykoplasmen	Bacteroides	C. difficile
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g																									
Ampicillin	4-6 x 2 g																									
Ampicillin/Sulbactam	3 x 3 g																									
Cefazolin	3 x 2 g																									
Cefepime	2-3 x 2 g																									
Cefotaxim	3 x 2 g																									
Ceftazidim	3 x 2 g																									
Ceftazidim/Avibactam	3 x 2,5 g über 2 h																									
Ceftolozan/Tazobactam	3x 1,5 - 3 g über 1 h																									
Ceftriaxon	1-2 x 2 g, ggf. initial 4 g																									
Cefuroxim	3 x 1,5 g																									
Ciprofloxacin	3 x 400 mg																									
Clarithromycin	2 x 500 mg																									
Colistin	2 x 4,5 Mega, initial 9-12 Mega																									
Cotrim	2-3 x 960 mg*																									
Daptomycin	1 x 4-6 -10**mg/kg																									
Doxycyclin	2 x 100 mg, initial 200 mg																									
Flucloxacillin	4-6 x 2 g																									
Fosfomycin	3 x 5 g																									
Imipenem	3-4 x 1 g																									
Levofloxacin	2 x 500 mg																									
Linezolid	2 x 600 mg																									
Meropenem	3 x 1-2 g																									
Moxifloxacin	1 x 400 mg																									
Pen G	4 x 5 Mega																									
Piperacillin/Tazobactam	3-4 x 4,5 g																									
Tigecyclin	2 x 50-100 mg, initial 100 mg																									
Vancomycin	2 x 1-2 g																									

* deutlich höhere Dosierung bei PCJ-Pneumonie, ** bei Endokarditis

■ Wahrscheinlich gut wirksam
 ■ Mit Einschränkung wirksam
 ■ Nicht sicher wirksam
 ■ Wahrscheinlich unwirksam
 ■ Unwirksam

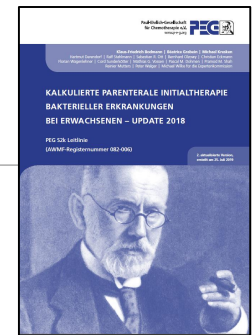
© Klinik für Innere Medizin 3, Schwerpunkt Pneumologie und Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektologie

Kasuistik: 57 Jahre, männlich

- Wohnungsöffnung, fremdanamnestisch seit 4 d „Krankheitsgefühl“
- Tachypnoe, Fieber > 40°C, Somnolenz, Dekubitus III° !
- NA: V.a. Urosepsis
- Intubation, FiO₂: 80%, Bauchlagerung, septischer Schock

Urosepsis

Harnwegsinfektionen – Kompliziert – Nosokomial – Katheter-assoziiert	<i>E. coli</i>	Ciprofloxacin ¹	2x 0,4 g	Bis 3–5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors	A
	<i>Klebsiella</i> spp.	Levofloxacin	1x 0,75 g		A
	<i>Proteus</i> spp.	Cefotaxim	3x 2 g		A
	<i>Enterobacter</i> spp.	Ceftriaxon ^{1,3,6}	1x 1–2 g		A
	Andere Enterobacteriaceae	Ceftazidim ²	3x 2 g		A
	<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin/Tazobactam ^{1,3}	3x 2,5–4,5g		A
	Enterokokken	Cefepim ^{1,3}	2x 1–2 g		B
	Staphylokokken	Ceftolozan/Tazobactam	3x 1,5 g		B
		Ceftazidim/Avibactam	3x 2,5 g		B
		Ertapenem	1x 1 g		B
		Imipenem/Cilastatin ¹	3–4x 1g		B
		Meropenem ¹	3x 1–2 g		B
		Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g		C
	Spektrumsweiterung bei Urosepsis ggf. Kombinations- therapie mit	Gentamicin	1x 5 mg/kg		B
		Ciprofloxacin ^{1,5}	2x 0,4 g		B
	Levofloxacin ⁵	1x 0,75 g	B		



- Diagnostik: BK, DK
- Fokussanierung
- Septischer Schock: sofortiger Beginn AB: 3 x 2 g Meropenem
- Deeskalation!

Research

JAMA | Original Investigation

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance

A Randomized Clinical Trial

Patrick N. A. Harris, MBBS; Paul A. Tambyah, MD; David C. Lye, MBBS; Yin Mo, MBBS; Tau H. Lee, MBBS; Mesut Yilmaz, MD; Thamer H. Alenazi, MD; Yaseen Arabi, MD; Marco Falcone, MD; Matteo Bassetti, MD, PhD; Elda Righi, MD, PhD; Benjamin A. Rogers, MBBS, PhD; Souha Kanj, MD; Hasan Bhally, MBBS; Jon Iredell, MBBS, PhD; Marc Mendelson, MBBS, PhD; Tom H. Boyles, MD; David Looke, MBBS; Spiros Miyakis, MD, PhD; Genevieve Walls, MB, ChB; Mohammed Al Khamis, MD; Ahmed Zikri, PharmD; Amy Crowe, MBBS; Paul Ingram, MBBS; Nick Daneman, MD; Paul Griffin, MBBS; Eugene Athan, MBBS, MPH, PhD; Penelope Lorenc, RN; Peter Baker, PhD; Leah Roberts, BSc; Scott A. Beatson, PhD; Anton Y. Peleg, MBBS, PhD; Tiffany Harris-Brown, RN, MPH; David L. Paterson, MBBS, PhD; for the MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN)

Key Points

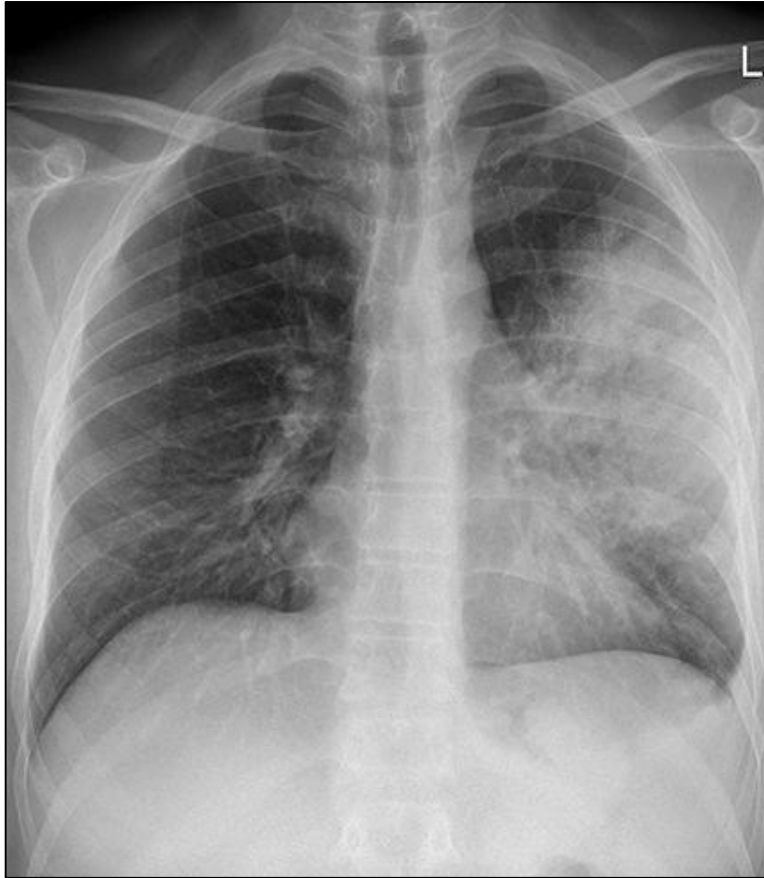
Question Can piperacillin-tazobactam be used as carbapenem-sparing therapy in patients with bloodstream infections caused by ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*?

Findings In this noninferiority randomized clinical trial that included 391 patients with *E coli* or *K pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance, the 30-day mortality rate for patients treated with piperacillin-tazobactam compared with meropenem was 12.3% vs 3.7%, respectively. The difference did not meet the noninferiority margin of 5%.

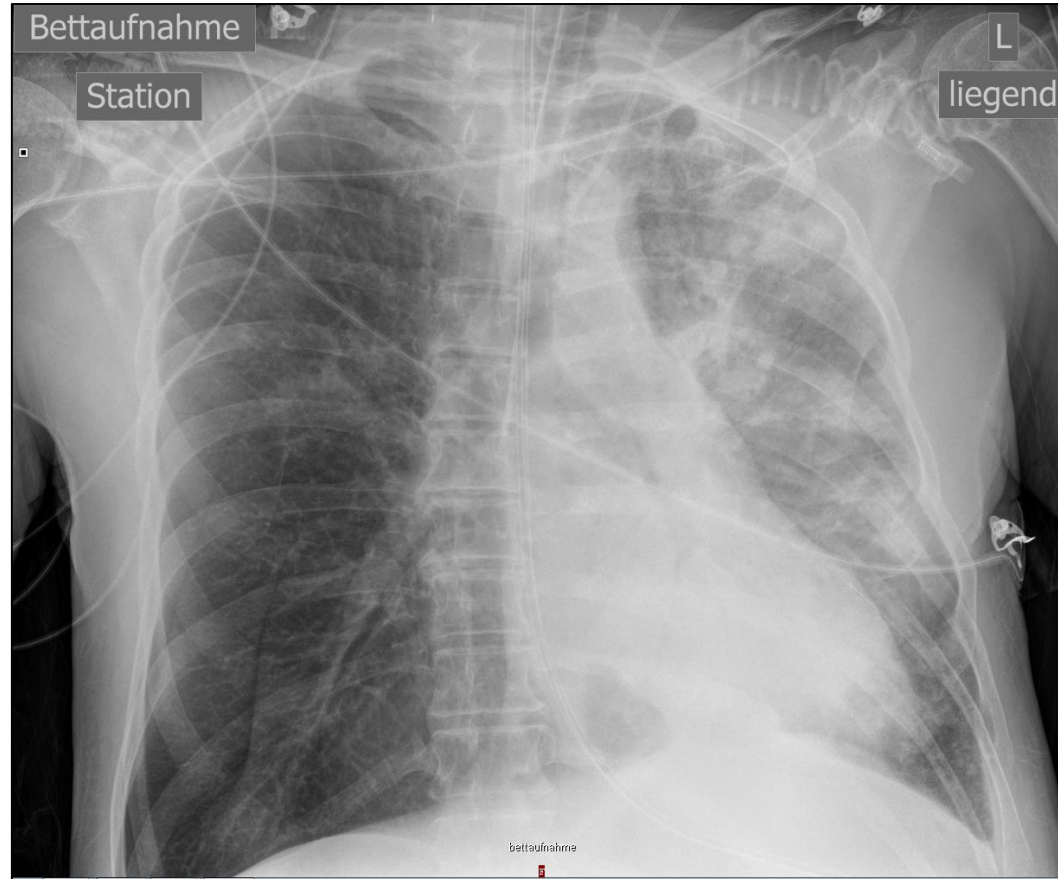
Meaning These findings do not support piperacillin-tazobactam compared with meropenem for these infections.

Source of bacteremia	Pip/Taz	Meropenem
Urinary tract	103 (54.8)	128 (67.0)
Intra-abdominal infection	34 (18.1)	28 (14.7)
Vascular catheter-related infection	3 (1.6)	3 (1.6)
Surgical site infection	8 (4.3)	4 (2.1)
Pneumonia	9 (4.8)	3 (1.6)
Mucositis/neutropenia	12 (6.4)	7 (3.7)
Musculoskeletal	1 (0.5)	0 (0)
Skin and soft tissue	4 (2.1)	1 (0.5)
Other	2 (1.1)	1 (0.5)
Unknown	12 (6.4)	16 (8.4)

Kasuistik: 57 Jahre, männlich

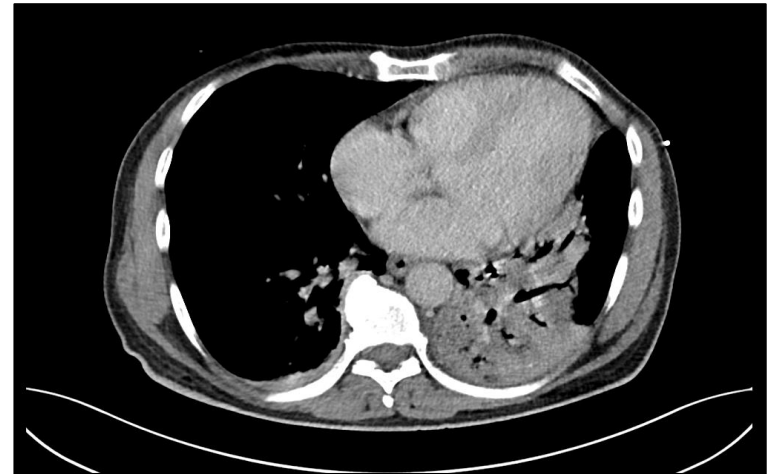
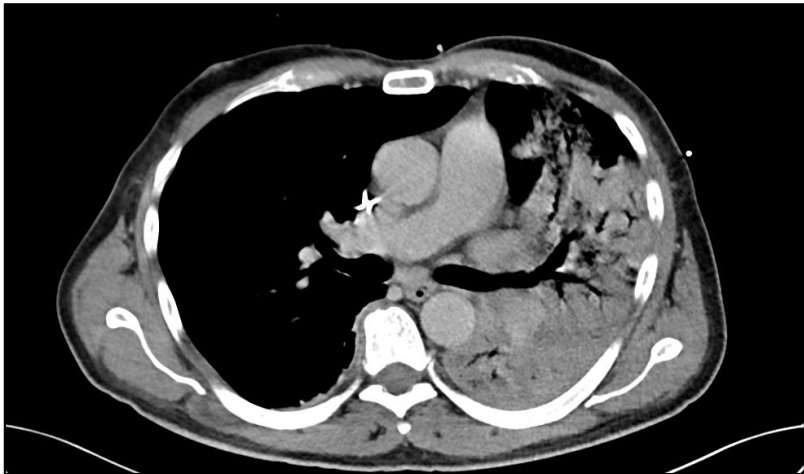
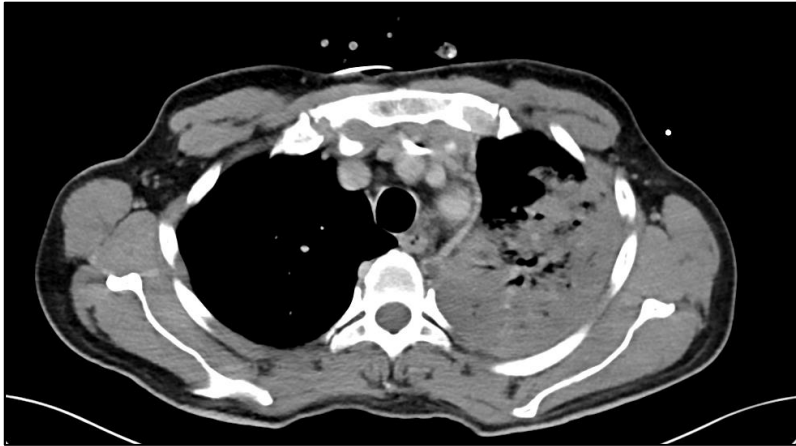


d1



d5

Kasuistik: 57 Jahre, männlich



- **Leichte Pneumonie**

CRB-65 = 0, normale oder kompensierte Oxygenierung

O₂-Sättigung minimal 90%,

keine dekompenzierte Komorbidität

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien
1) Atemfrequenz ≥ 30 /min
2) diastolischer Blutdruck ≤ 60 mmHg oder systolischer Blutdruck < 90 mmHg
3) Bewusstseinstörung
4) Alter ≥ 65 Jahre

- **Mittelschwere Pneumonie**

weder leicht noch schwer

- **Schwere Pneumonie**

akute respiratorische Insuffizienz und/oder

schwere Sepsis bzw. septischer Schock und/oder

dekompenzierte Komorbidität

Therapie ?

Kasuistik: 57 Jahre, männlich

- Wohnungsöffnung
- Tachypnoe, Fieber > 40°C, Somnolenz
- Kalkuliert: 3 x 2 g Meropenem, 2 x 500 mg Clarithromycin

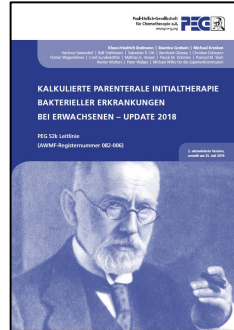


Tabelle 5.4: Empfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei mittelschwerer und schwerer hospitalisierter CAP ohne Risiko für multiresistente Erreger (nach [1]). Für Dosierungsempfehlungen siehe Tabelle 5.7

Schweregrad der Pneumonie	Therapie der Wahl		Alternative
Mittelschwere Pneumonie (in der Regel Beginn i.v. mit oraler Sequenztherapie)	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Cefuroxim Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils +/- Makrolid für 3 Tage*	Moxifloxacin**, Levofloxacin**
Schwere Pneumonie (Beginn immer i.v., orale Sequenztherapie prinzipiell möglich)	Piperacillin/Tazobactam Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils + Makrolid für 3 Tage*	Moxifloxacin, Levofloxacin (Monotherapie nicht bei septischem Schock)

Initiale antimikrobielle Therapie

Beginn nach Abnahme der Blutkulturen so früh wie möglich. Bei Sepsis innerhalb einer Stunde, sonst innerhalb von 8 Stunden.

¹ TTK = Tagestherapiekosten in den genannten Dosierungen: € = 0 bis ≤ 2 € / €€ = 2 bis ≤ 5 € / €€€ = 5 bis ≤ 15 €

SCHWEREGRADKLASSE	PRIMÄRTHERAPIE	Tagesdosis i.v.*	TTK ¹	Tagesdosis p.o.*	TTK ¹
Leichte Pneumonie ohne Komorbidität (orale Therapie)	Amoxicillin	-		3 x 750-1000 mg	€
Leichte Pneumonie mit Komorbidität² (orale Therapie)	Amoxicillin/Clavulansäure	-		2-3 x 1 g	€
Mittelschwere Pneumonie (i.d.R. Sequenztherapie)	Amoxicillin/ Clavulansäure (+/-Makrolid für 3 Tage)	-		2-3 x 1 g	€
	Ampicillin /Sulbactam (+/-Makrolid für 3 Tage)	3-4 x 3 g	€ € €	initial nicht empfohlen	
	Cefuroxim (+/-Makrolid für 3 Tage)	3-4 x 1,5 g	€ €	nicht empfohlen	
	Ceftriaxon (+/-Makrolid für 3 Tage)	1 x 2 g	€	nicht oral verfügbar	
	Cefotaxim (+/-Makrolid für 3 Tage)	3-4 x 2 g	€ €	nicht oral verfügbar	
Schwere Pneumonie (Beginn immer i.v., Sequenztherapie prinzipiell möglich)	Piperacillin/ Tazobactam + Makrolid für 3 Tage	3-4 x 4,5 g	€ € €	nicht oral verfügbar	
	Ceftriaxon + Makrolid für 3 Tage	1 x 2 g	€ € €	nicht oral verfügbar	
	Cefotaxim + Makrolid für 3 Tage	3-4 x 2 g	€ € €	nicht oral verfügbar	
	MAKROLIDE				
	Clarithromycin	2 x 500 mg	€ €	2 x 500 mg	€
	Azithromycin	1 x 500 mg	€ € €	1 x 500 mg	€

² chronische Herzinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen, schwere COPD, Bronchiektasen, Bettlägerigkeit, PEG

Alternativtherapie

	ALTERNATIVTHERAPIE bei Penicillinallergie oder Unverträglichkeit				
Leichte Pneumonie ohne Komorbidität (orale Therapie)	Moxifloxacin	-		1 x 400 mg	€
	Levofloxacin	-		1-2 x 500 mg	€
	nachgeordnet Makrolid od. Tetracyclin:				
	Clarithromycin	-		2 x 500 mg	€
	Azithromycin	-		1 x 500 mg	€
	Doxycyclin	-		1 x 200 mg	€
Leichte Pneumonie mit Komorbidität ² (orale Therapie)	Moxifloxacin	-		1 x 400 mg	€
	Levofloxacin	-		1-2 x 500 mg	€
Mittelschwere Pneumonie (i.d.R. Sequenztherapie)	Moxifloxacin	1 x 400 mg	€€	1 x 400 mg	€
	Levofloxacin	1-2 x 500 mg	€ bis €€	1-2 x 500 mg	€
Schwere Pneumonie (Beginn immer i.v., Sequenztherapie prinzipiell möglich)	Moxifloxacin (Monotherapie nicht bei septischem Schock)	1 x 400 mg	€€	1 x 400 mg	€
	Levofloxacin (Monotherapie nicht bei septischem Schock)	1-2 x 500 mg	€ bis €€	1-2 x 500 mg	€

¹ TTK = Tagestherapiekosten in den genannten Dosierungen: € = 0 bis ≤ 2 € / €€ = 2 bis ≤ 5 € / €€€ = 5 bis ≤ 15 €

² chronische Herzinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen, schwere COPD, Bronchiektasen, Bettlägerigkeit, PEG

Cave Interaktionen

A i D KLINIK Zurück zur Startseite Home Zurück

Finden Erweiterte Suche **Patientendaten hier klicken.** Alter: - | Gew.: - | Niere: - | KOF: - m²

[Legende anzeigen](#)

Interaktionen (1) Niereninsuffizienz (2) Doppelverordn. (0) Inkompatibilitäten (?) Maximaldosen (0) Allergie (?)

Handelsname	Wirkstoffe	Dosierung	Bem.
SORTIS 40mg, FITab (Pfizer OFG)	43,3 mg Atorvastatin hemicalcium-1,5-Wasser	- Stk. - - po -	
CLARITHROMYCIN AbZ 500mg, FITab (AbZ-Pharma)	500 mg Clarithromycin	- Stk. - - po -	

Präparat suchen ?

[Medibox sortieren](#)

[Medikationsplan einscannen](#) [Freitext hinzufügen](#) [Rezeptur hinzufügen](#)

Bundesmedikationsplan Medikationsplan Verordnungsausdruck

Klin. schwerwiegende Interaktion

Clarithromycin CLARITHROMYCIN AbZ 500mg, FITab (AbZ-Pharma) Fachinfo	Atorvastatin hemicalcium-1,5-Wasser SORTIS 40mg, FITab (Pfizer OFG) Fachinfo
---	---

Unerwünschte Arzneimittel Wechselwirkung (UAW)

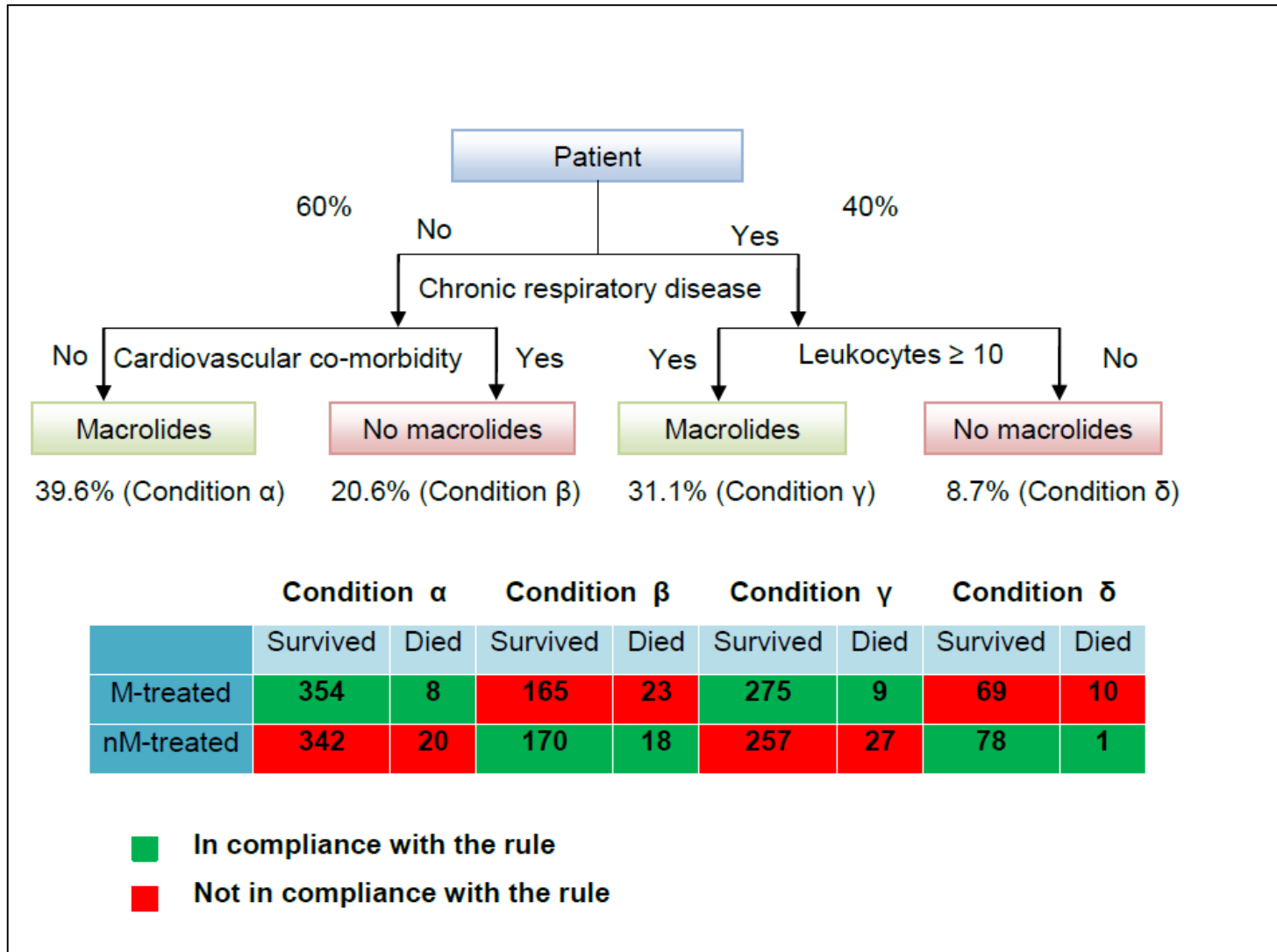
Clarithromycin erhöht die AUC von 80 mg Atorvastatin um 343 % und Cmax um 446 %, wovon ein erhöhtes Risiko für Myopathie und/oder Rhabdomyolyse erwartet wird. In niedrigeren Dosen (10 mg) sehr viel geringer ausgeprägt.

Klinisches Management

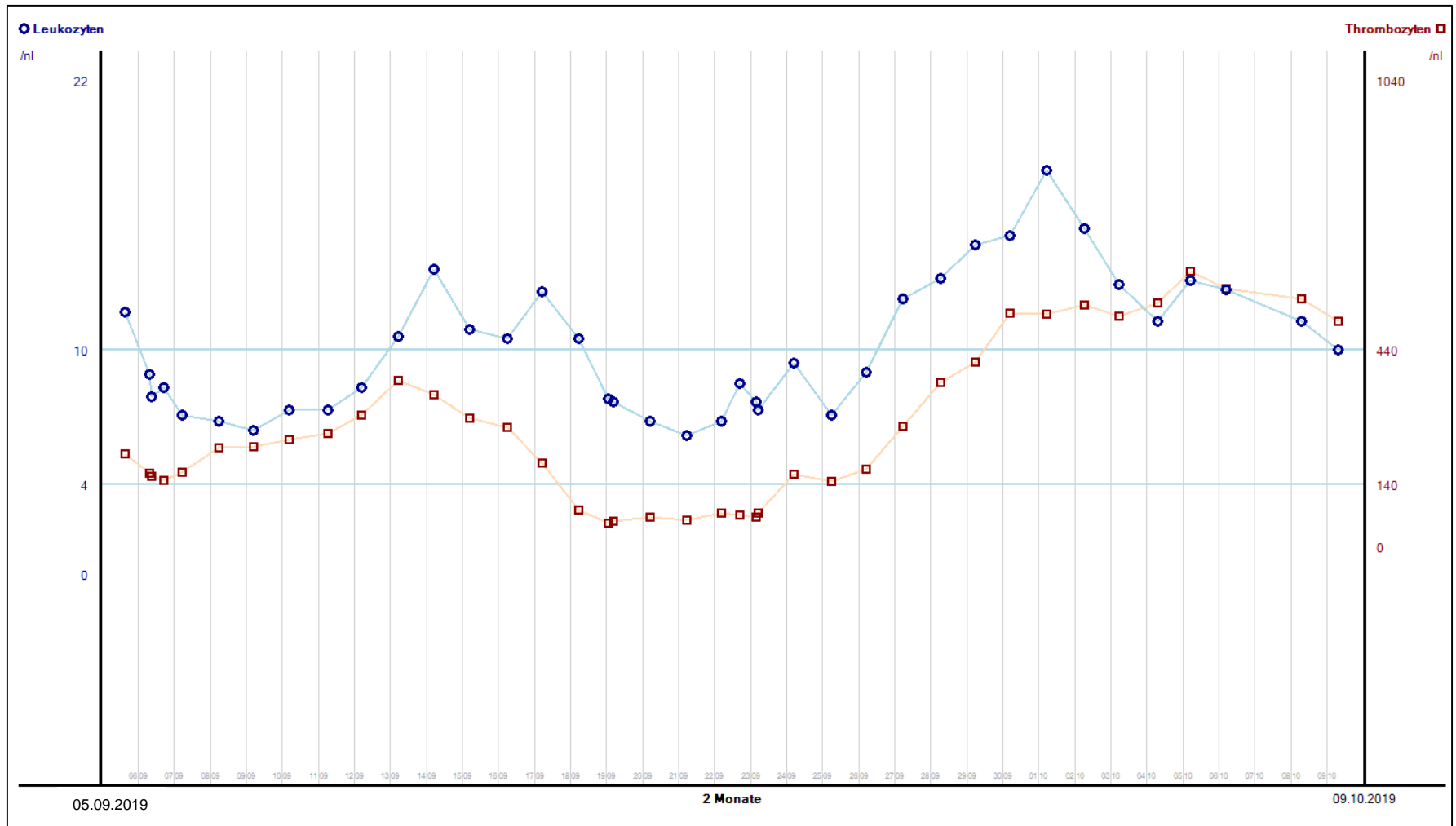
Nicht interagierendes Antibiotikum verwenden (z. B. Azithromycin) oder Atorvastatin vorübergehend absetzen. Wenn eine Kombination nicht vermieden werden kann, dann sollten maximal 20 mg Atorvastatin/Tag verabreicht werden.

Makrolide und Co-Morbidität

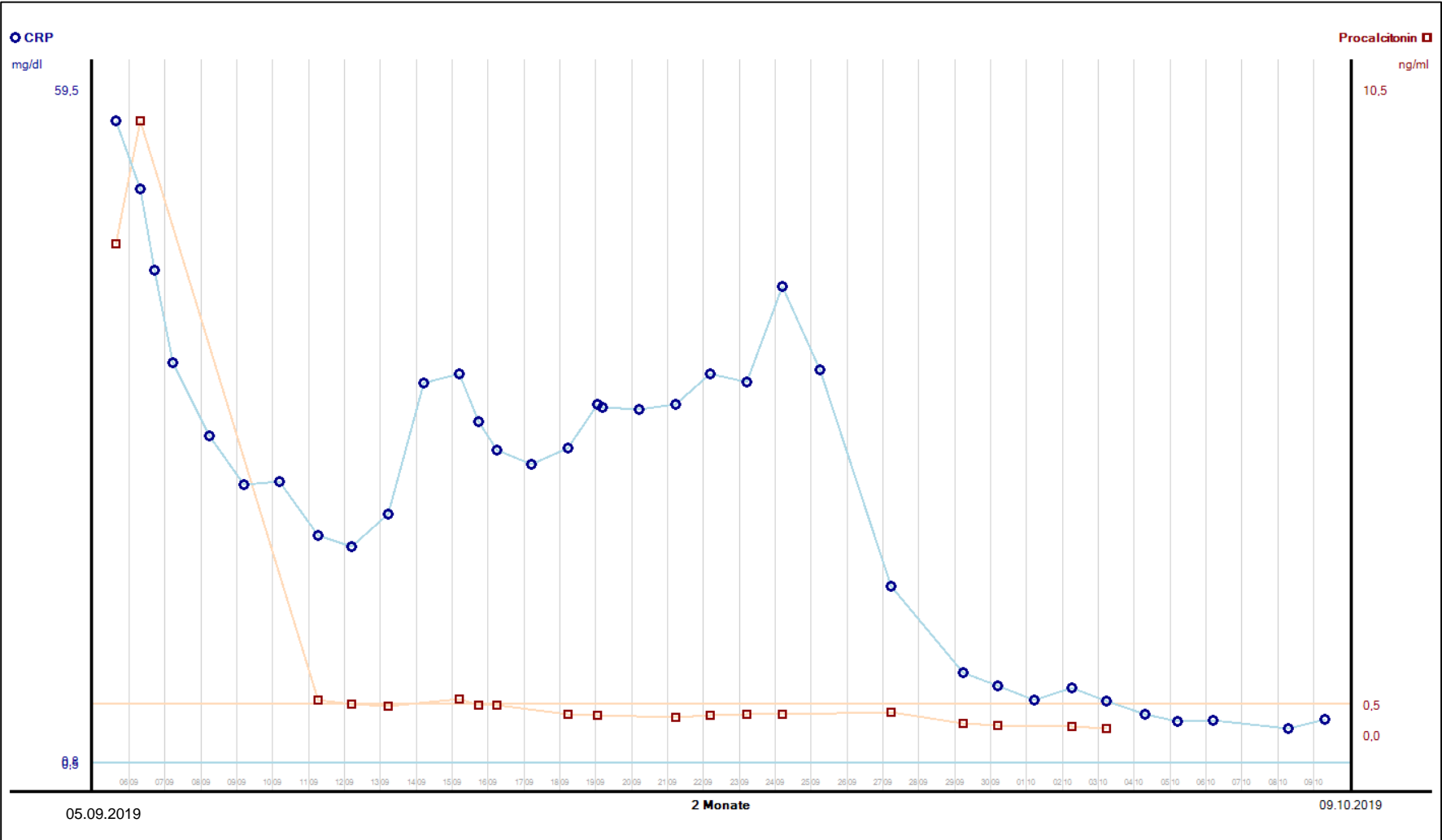
König, ERJ, 2019



Leuko-, Thrombozyten



CRP, PCT



Kasuistik: 57 Jahre, männlich

- Wohnungsöffnung
- Tachypnoe, Fieber > 40°C, Somnolenz

Dauerkatheterurin	06.09.2019
	Legionella pneumophila-Antigen nachgewiesen
	Pneumokokken-Antigen nicht nachgewiesen

- Meropenem weiter+Levofloxacin 2 x 500 mg nach TDM

BMI (kg/m ²)		Classification WHO
from	up to	
	18.5	underweight
18.5	25.0	normal weight
25.0	30.0	overweight
30.0	35.0	class I obesity
35.0	40.0	class II obesity
40.0		class III obesity
> 50.0		„super obese“



Kasuistik – „Ein Fall für Zwei“

- Patientin: 48 Jahre, 165 cm, 283 kg, **BMI = 103,9 kg/m²**
- In den letzten Tagen zunehmende Atemnot, auch in Ruhe
- Fieber 38,9°C, RR 120/65 mm Hg, keine Bewußtseinseintrübung
- Pathologische Werte: $paO_2 = 56$ mmHg, O_2 -Sättigung < 90%, RL
Atemfrequenz = 35/min

- Notaufnahme: Röntgen-Thorax: Infiltrat rechts > li basal
- Körperliche U: ohrnahe RG's re basal, Atemfrequenz 35/min

Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)
mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie (AEP)

- **Leichte Pneumonie**

CRB-65 = 0, normale oder kompensierte Oxygenierung

O₂-Sättigung minimal 90%,

keine dekompenzierte Komorbidität

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien
1) Atemfrequenz ≥ 30 /min
2) diastolischer Blutdruck ≤ 60 mmHg oder systolischer Blutdruck < 90 mmHg
3) Bewusstseinstörung
4) Alter ≥ 65 Jahre

- **Mittelschwere Pneumonie**

weder leicht noch schwer

- **Schwere Pneumonie**

akute respiratorische Insuffizienz und/oder

schwere Sepsis bzw. septischer Schock und/oder

dekompenzierte Komorbidität

Individuelle Therapie !

Kriterien für intensivierte Überwachung („Minor“-Kriterien):

Zutreffend wenn > 2 Kriterien vorliegen

- schwere akute respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$)
- Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$
- multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
- neu aufgetretene Bewusstseinsstörung
- systemische Hypotension mit Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie
- akutes Nierenversagen
- Leukopenie (Leukozyten $< 4000 \text{ Zellen}/\text{mm}^3$)
- Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 100.000 \text{ Zellen}/\text{mm}^3$)
- Hypothermie (Körpertemperatur $< 36 \text{ }^\circ\text{C}$)

Überwachung auf Intensivstation, Intermediärstation oder intensivierte Überwachung auf Normalstation

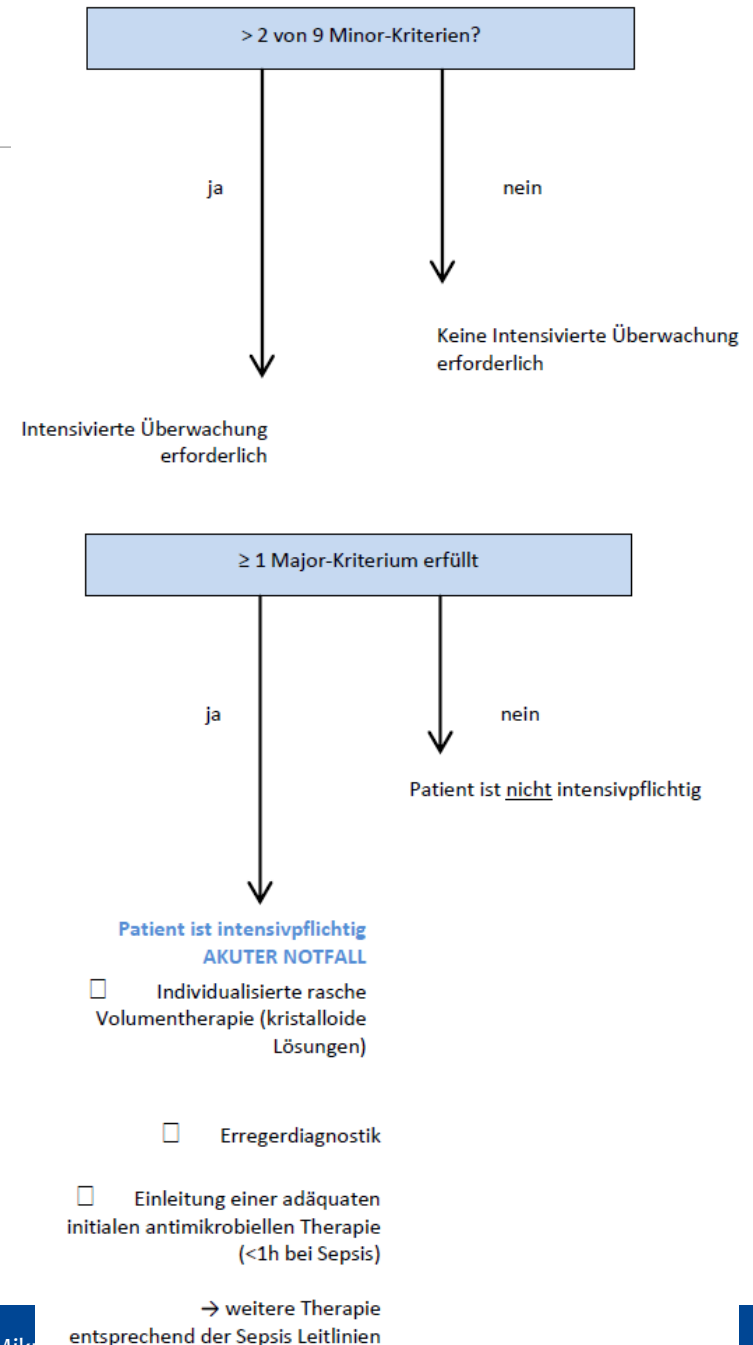
Kriterien für intensivpflichtige Patienten („Major“-Kriterien):

Zutreffend wenn ≥ 1 Kriterium vorliegt

- Intubation und maschinelle Beatmung
- Zeichen der schweren Sepsis oder des septischen Schocks

Unabhängig von Scoresystemen ist die gründliche klinische Einschätzung des Krankheitsbildes für die Entscheidung über eine intensivierte Überwachung, intensivmedizinische Überwachung oder Intensivtherapie maßgeblich. Über die initiale Schweregradbestimmung werden kurzfristige Reevaluationen innerhalb der ersten 4-8 Stunden empfohlen.

stationäre Versorgung



Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

2. Was sind die häufigsten bakteriellen Erreger ?

Pneumokokken, Haemophilus infl., Staph. aureus, Enterobakterien, atypische Erreger

Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

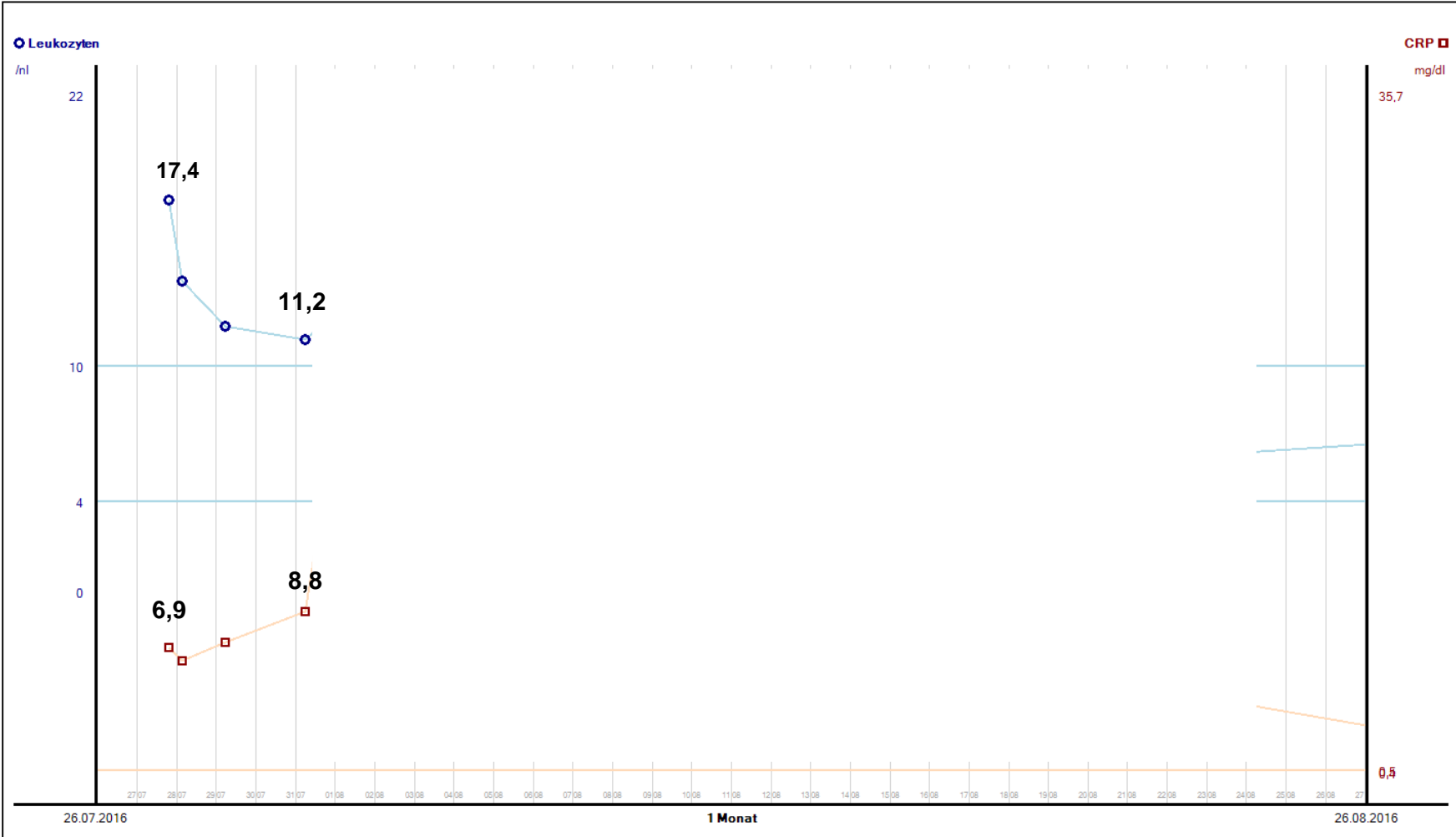
2. Was sind die häufigsten bakteriellen Erreger ?

Pneumokokken, Haemophilus infl., Staph. aureus, Enterobakterien, atypische Erreger

3. Welche Diagnostik ?

Labor, Röntgen-Thorax, Ultraschall Thorax, körperliche Untersuchung, Sputum/Bronchialsekret, Blutkulturen, Urin (Legionellen-Antigen)

Leukozyten, CRP



Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

2. Was sind die häufigsten bakteriellen Erreger ?

Pneumokokken, Haemophilus infl., Staph. aureus, Enterobakterien, atypische Erreger

3. Welche Diagnostik ?

Labor, Rö-Thorax, US Thorax, körperliche U, Sputum/Bronchialsekret, BK, Urin (Leg-Ag)

4. Welche Antibiotika sind für diese Infektion Standard, Leitlinie, Dosierung ?

AWMF S3-Leitlinie , AWMF S2k, z.B. Ampicillin/Sulbactam 3 – 4 x 3 g ± Makrolid

S3-Leitlinie

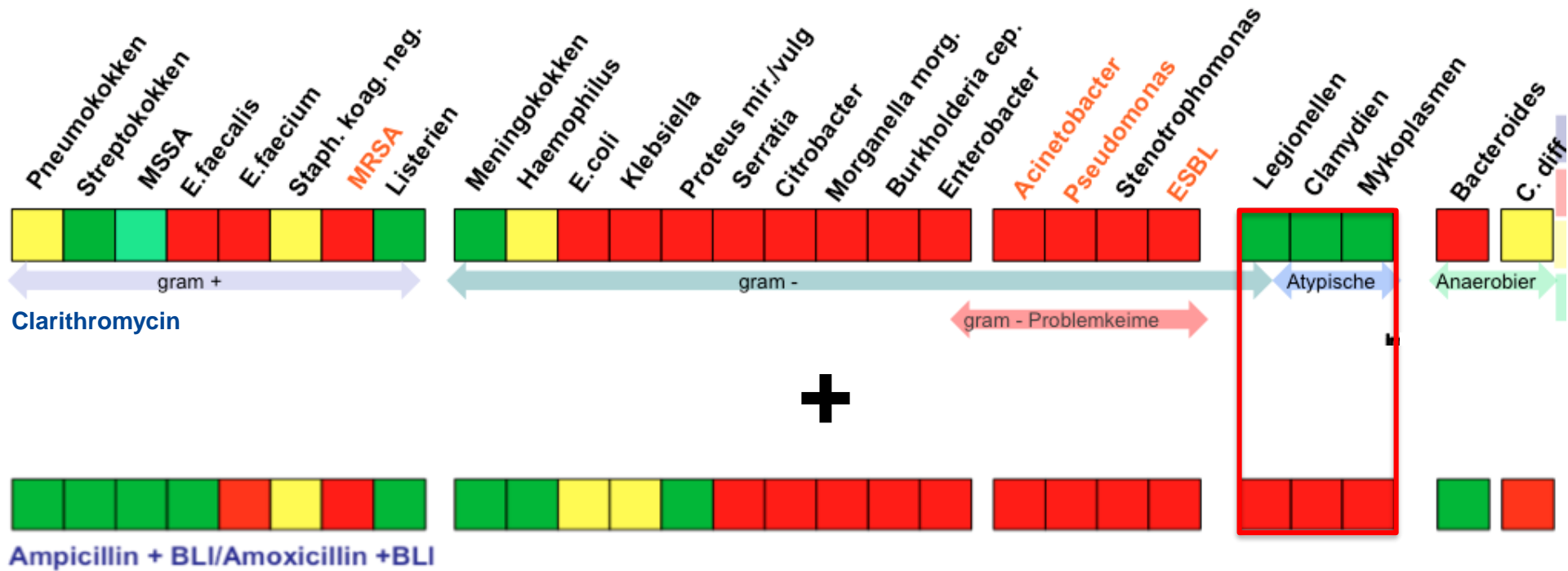
**Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie
und Prävention – Update 2016**

S2k Leitlinie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

**Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller
Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018**

Ampicillin/Sulbactam + Makrolid



Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

2. Was sind die häufigsten Erreger ?

Pneumokokken, Haemophilus, Staph. aureus, Enterobakterien, atypische Erreger

3. Welche Diagnostik ?

Labor, Röntgen-Thorax, Ultraschall Thorax, körperliche Untersuchung, Sputum/Bronchialsekret, Blutkulturen, Urin

4. Welche Antibiotika sind für diese Infektion Standard, Leitlinie, Dosierung ?

AWMF S3-Leitlinie, PEG, z.B. Ampicillin/Sulbactam 3 (- 4) x 3 g ± Makrolid

5. Welche individuellen Voraussetzungen des Patienten sind zu berücksichtigen (Allergie, Vorerkrankung/Begleitmedikation, Antibiotikavortherapie, Reiseanamnese)?

**krankhafte Adipositas („morbidly obese“, „super obese“), Dosierung?
aber kein metabolisches Syndrom !**

Ein „Fall für Zwei“ – Adipositas

- Patientin: 48 Jahre, 165 cm, 283 kg, **BMI = 103,9 kg/m²**
- ambulant erworbene Pneumonie
- keine Erregerisolation
- nach klinischer Stabilisierung am Tag 7 erneut Fieber + Infiltrat
- respiratorische Verschlechterung (NIV), Infektparameter steigend

Infektiologisches Management Fall

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

nosokomiale Pneumonie (NP)

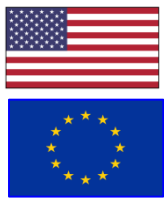
Infektiologisches Management Fall

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

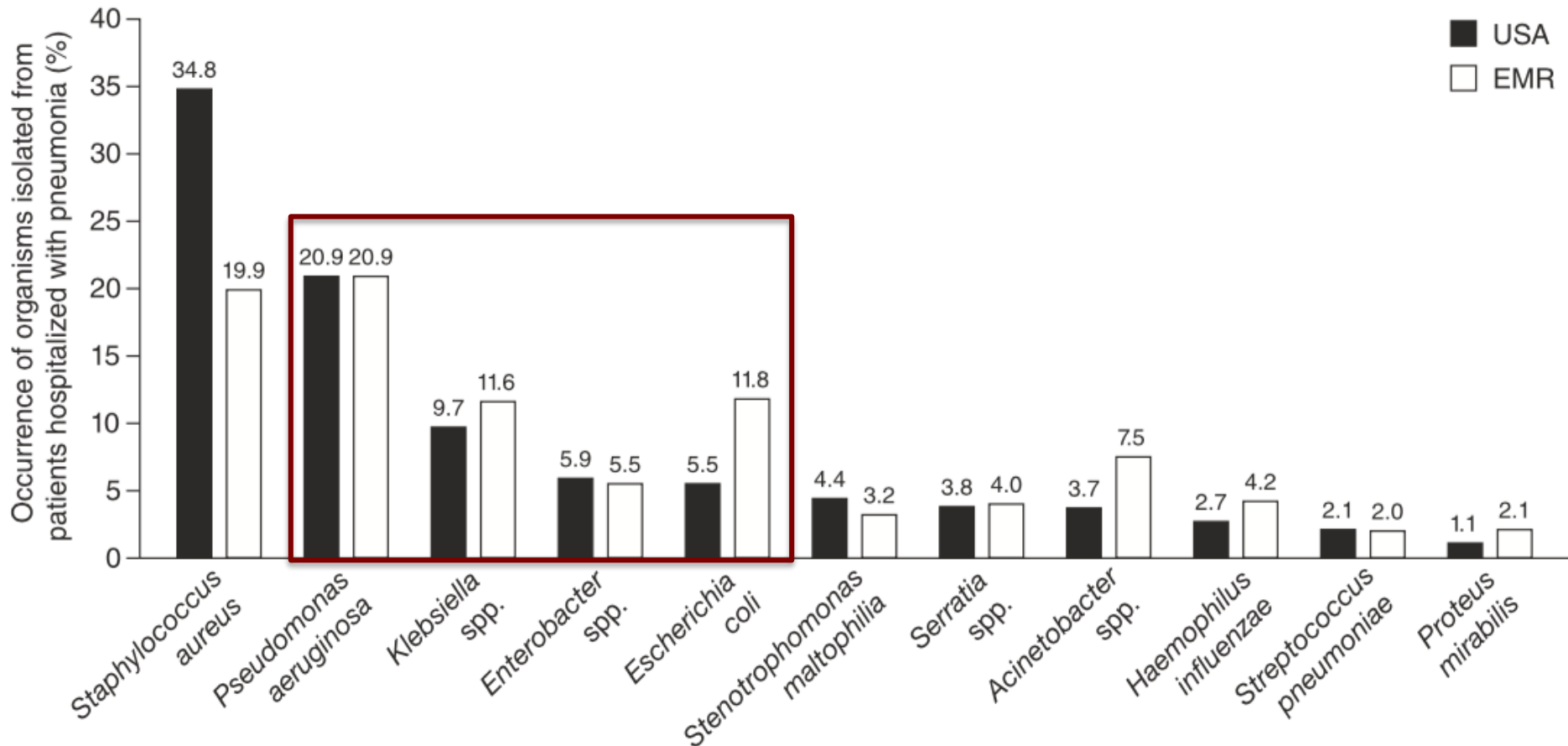
nosokomiale Pneumonie (NP)

2. Was sind die häufigsten Erreger ?

„Nosokomialerreger“, „Kleinraumepidemiologie“



Nosokomiale Pneumonie



Sader, Int J Antim Agents, 2014

Erreger NP

1. Frage: Risiko für MRE ?

Tab. 4 a Infektionserreger bei nosokomialer Pneumonie, Patienten ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE).

Enterobacteriaceae

- Escherichia coli
- Klebsiella spp.
- Enterobacter spp.

Haemophilus influenzae

Staphylococcus aureus (MSSA)

Streptococcus pneumoniae

Tab. 4 b Infektionserreger bei nosokomialer Pneumonie, Patienten mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE).

zusätzlich:

Methicillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA)

ESBL-bildende Enterobacteriaceae

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter baumannii

Stenotrophomonas maltophilia

Tab. 5 Bakterien und Pilze der oropharyngealen Standortflora ohne therapeutische Relevanz bei nosokomialer Pneumonie.

Corynebacterium spp.

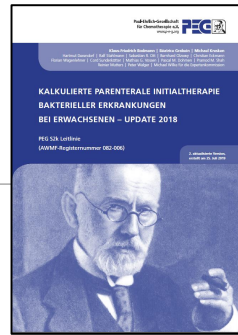
Enterococcus spp.

Neisseria spp.

α -hämolisierende (vergrünende) Streptokokken

Koagulase-negative Staphylokokken

Candida spp.



Risikofaktoren für MRE

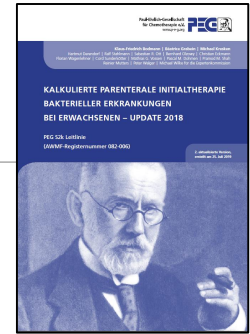


Tabelle 5.9: Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) bei nosokomialer Pneumonie (nach [2])

Antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen

Hospitalisierung ≥ 5 Tage (late-onset)

Kolonisation durch MRGN oder MRSA*

Vorherige medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien

Septischer Schock, Sepsis-assoziierte akute Organdysfunktion

Zusätzliche Risikofaktoren für P. aeruginosa:

strukturelle Lungenerkrankung (fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen)

bekannte chronische *P. aeruginosa*-Infektion

Infektiologisches Management Fall

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

nosokomiale Pneumonie (NP)

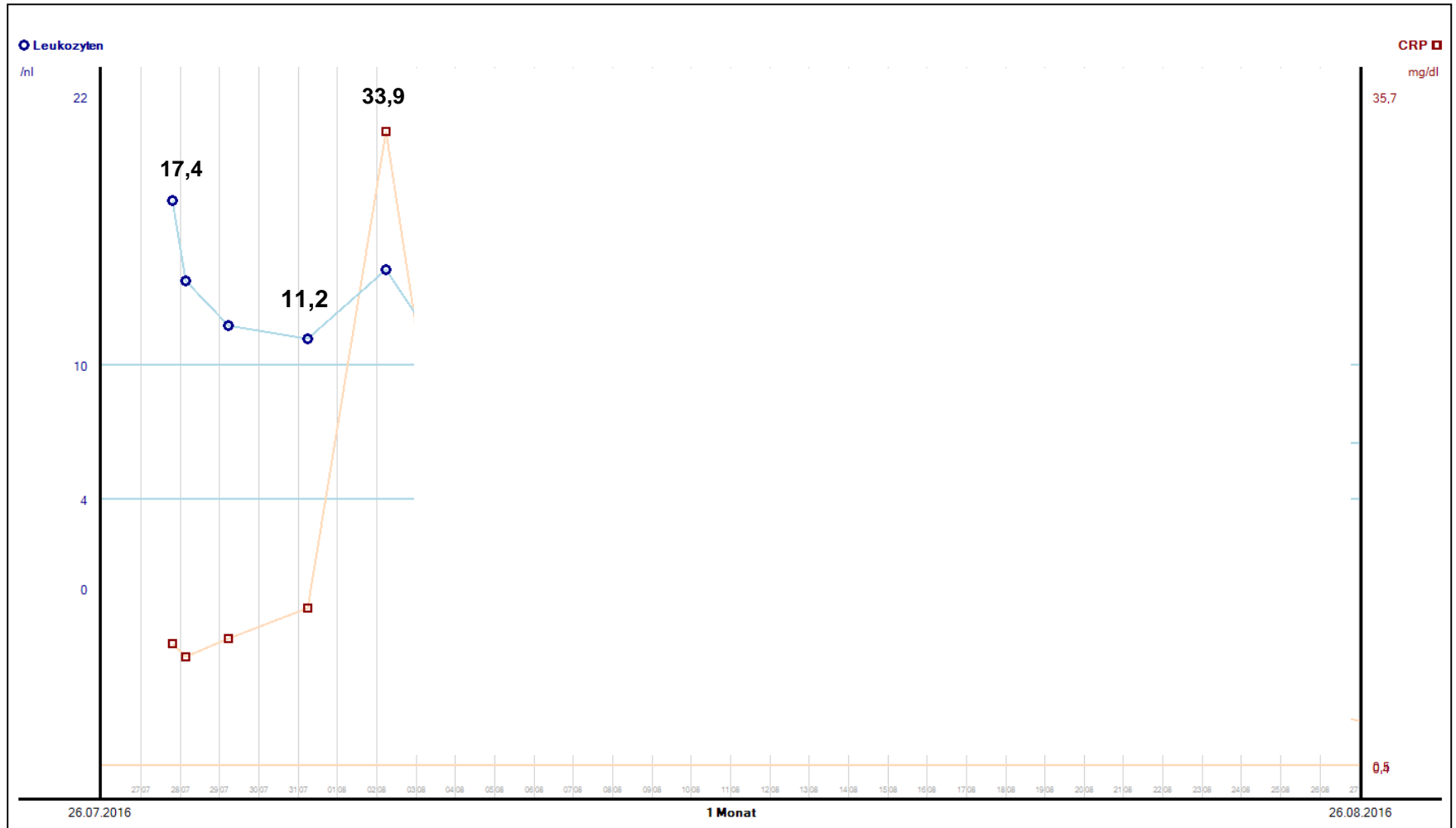
2. Was sind die häufigsten Erreger ?

„Nosokomialerreger“

3. Welche Diagnostik ?

Labor, Rö- Thorax, evtl. CT, evtl. Bronchoskopie, BAL, BK

Leukozyten, CRP



Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

nosokomiale Pneumonie (NP)

2. Was sind die häufigsten Erreger ?

„Nosokomialerreger“

3. Welche Diagnostik ?

Labor, Röntgen-Thorax, evtl. CT, evtl. Bronchoskopie, BAL, BK

4. Welche Antibiotika sind für diese Infektion Standard, Leitlinie, Dosierung ?

AWMF S3-Leitlinie, PEG, z.B. Piperacillin /Tazobactam 3 – 4 x 4,5g

Nosokomiale Pneumonie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

AWMF-Register-Nr. 020-013

S3-Leitlinie

Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie.

K. Dalhoff¹, M. Abele-Horn², S. Andreas³, M. Deja⁴, S. Ewig⁵, P. Gastmeier⁶, S. Gatermann⁷, H. Gerlach⁸, B. Grabein⁹, CP. Heußel¹⁰, G. Höffken¹¹, M. Kolditz¹¹, E. Kramme¹, H. Kühn¹², C. Lange¹³, K. Mayer¹⁴, I. Nachtigall¹⁵, M. Panning¹⁶, M. Pletz¹⁷, P-M. Rath¹⁸, G. Rohde¹⁹, S. Rosseau²⁰, B. Schaaf²¹, D. Schreier²², H. Schütte²³, H. Seifert²⁴, C. Spies²⁵, T. Welte²⁶

Nosokomiale Pneumonie

2. Frage: Risikofaktoren, Erkrankungsschwere ?

Tabelle 5.12: Punktbewertung von Risikofaktoren bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie

Risikofaktoren	Punktwert
Alter >65 Jahre	1
Strukturelle Lungenerkrankung	2
Antibioprophylaxe	2
Beginn der Pneumonie ab dem 5. Krankenhaustag	3
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nicht invasiv)	3
Extrapulmonales Organversagen (Schock, akutes Leber- oder Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung)	4

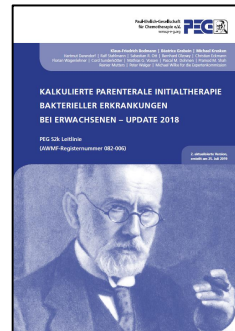
publiziert bei **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen
AWMF-Registernummer 012-006

S2k Leitlinie

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018

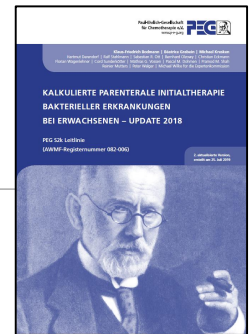
Herausgeber: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

Unter Beteiligung von: Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V. (BDA), Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Anesthesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG), Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNOKHC), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMG), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP), Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), Österreichische Gesellschaft für Antimikrobielle Chemotherapie (OGACH), Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (OGHMP) und Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (OGIT)



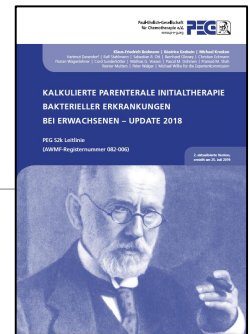
Kalkulierte Initialtherapie Gruppe I und II

Substanz	Dosierung/Tag parenteral
Gruppe I: bis 2 Punkte	
Ampicillin/Sulbactam	3x 3 g
Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g
Cefuroxim	3x 1,5 g
Cefotaxim	3x 2 g
Ceftriaxon	1x 2 g
Levofloxacin	2x 0,5 g
Moxifloxacin	1x 0,4 g
Ertapenem	1x 1 g
Gruppe II: 3 bis 5 Punkte	
Piperacillin/Tazobactam	3x 4,5 g
Cefepim	3x 2 g
Imipenem	3x 1 g
Meropenem	3x 1 g

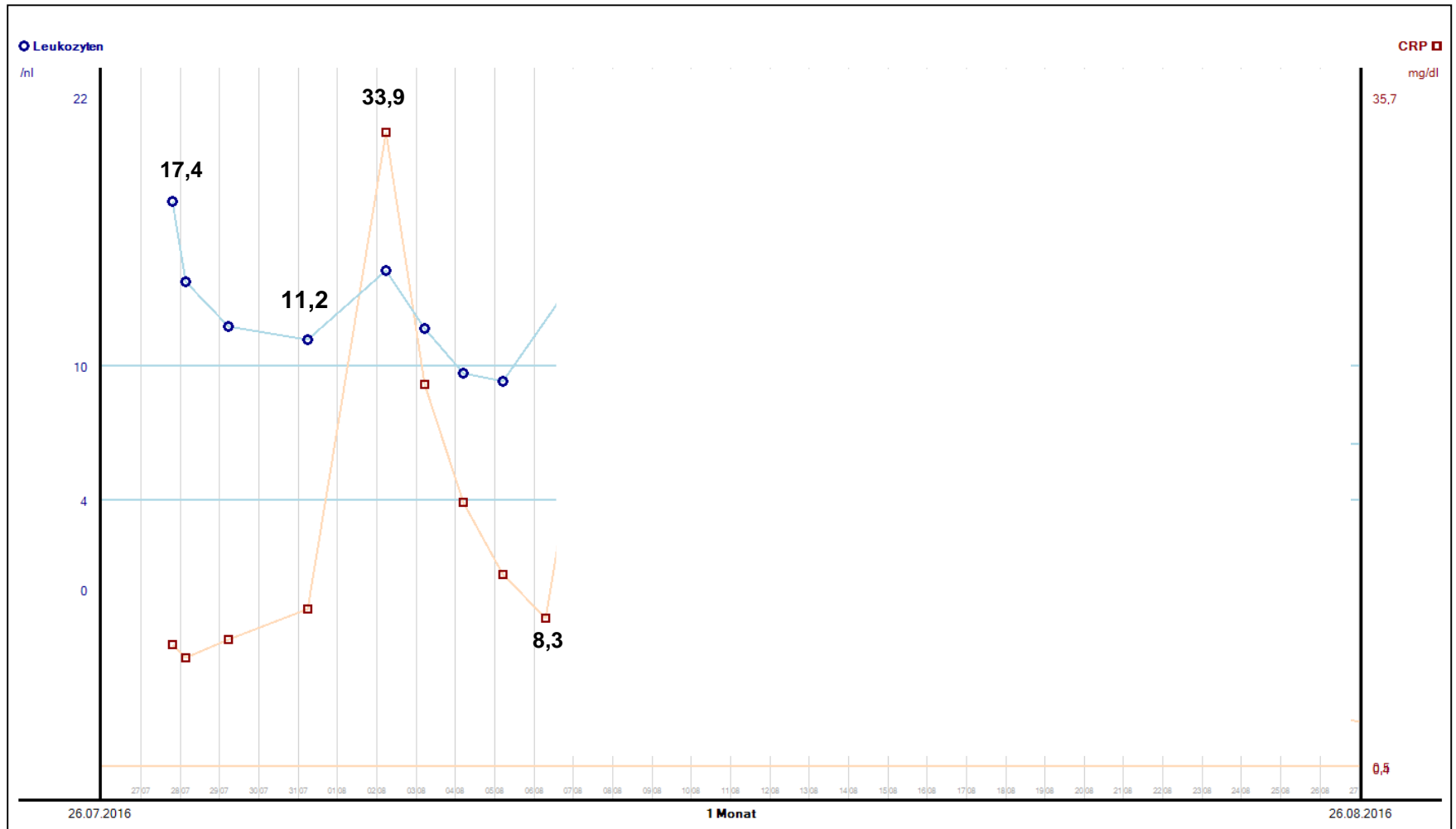


Kalkulierte Initialtherapie Gruppe III

Gruppe III: 6 Punkte und mehr	
Piperacillin/Tazobactam	3x 4,5 g
oder	
Ceftazidim	3x 2 g
oder	
Cefepim	3x 2 g
oder	
Imipenem	3x 1 g
oder	
Meropenem	3x 1 g
jeweils	
+ Ciprofloxacin	3x 0,4 g
oder	
+ Levofloxacin	2x 0,5 g
oder	
+ Fosfomycin	3x 5–8 g
oder	
+ Aminoglykosid	*



Leukozyten, CRP



Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

nosokomiale Pneumonie (NP)

2. Was sind die häufigsten Erreger ?

„Nosokomialerreger“

3. Welche Diagnostik ?

Labor, Röntgen-Thorax, evtl. CT, evtl. Bronchoskopie, BAL, BK

4. Welche Antibiotika sind für diese Infektion Standard, Leitlinie, Dosierung ?

AWMF S3-Leitlinie, PEG, z.B. Piperacillin/Tazobactam 3 – 4 x 4,5g

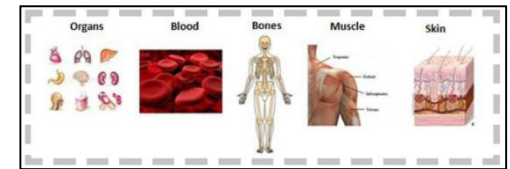
5. Welche individuellen Voraussetzungen des Patienten sind zu berücksichtigen (Allergie, Vorerkrankung/Begleitmedikation, AB-Vortherapie, Reiseanamnese)?

krankhafte Adipositas („morbidly obese“, „super obese“)

AB-Vortherapie

Welches Gewicht, welche Dosis ?

Idealgewicht:	57	kg
Normalgewicht	65	kg
Lean body weight:	109,4	kg
Adjusted body weight:	147,4	kg
Total body weight:	283	kg
BMI:	103,9	kg/m ²
Körperoberfläche:	3,21	m ²



Ziel: Talspiegel 64 – 128 µg/ml

03.08.2016

Fallnr.	Probe	Conc. Piperacillin (µg/mL)	Conc. Tazobactam (µg/mL)	Bemerkung
16164102	0384-1	45.6	5.84	CITO
16164102	0384-2	15.8	2.32	CITO
16164102	0384-3	10.4	2.08	CITO

04.08.2016

Fallnr.	Probe	Conc. Meropenem (µg/mL)	Conc. Linezolid (µg/mL)	Conc. Ampicillin (µg/mL)	Conc. Piperacillin (µg/mL)	Conc. Tazobactam (µg/mL)	Conc. Ciprofloxacin (µg/mL)	Bemerkung
16164102	0385-1	-	-	< BSG*	94,3	12,2	-	CITO
16164102	0385-2	-	-	< BSG*	30,7	4,81	-	CITO
16164102	0385-3	-	-	< BSG*	18,8	3,46	-	CITO

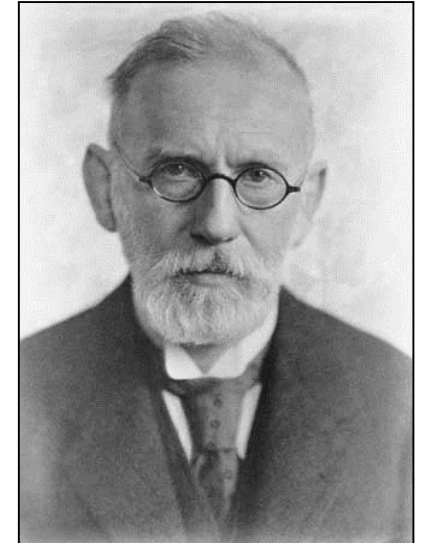
05.08.2016

16164102	0386-1	-	< BSG*	22,5	3,57	C _{min} nach Dosiserhöhung auf 5x4,5 g steigend, bei deutlich gebesserter Klinik Dosis beibehalten
16164102	0386-2	-	< BSG*	39,3	6,65	
16164102	0386-3	-	< BSG*	20,3	3,83	

AWMF S3-Leitlinie Nosokomiale Pneumonie-Update 2017

Bei Patienten mit septischem Schock/Sepsis-assoziiertes Organfunktionsversagen legen die wenigen Studien zur Pharmakokinetik von Antibiotika nahe, dass die vom Hersteller angegebenen bzw. zugelassenen Dosierungen sowohl innerhalb der ersten 24 Stunden [307] als auch im *steady state* nach drei Tagen häufig in insuffizienten Spiegeln resultieren [308]. Daher sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion zumindest über die ersten 24 Stunden keine Dosisanpassung erfolgen. Darüberhinaus kann in der Initialphase eine höhere Dosierung von Substanzen mit ausreichender therapeutischer Breite sinnvoll sein. Perspektivisch ist bei kritisch kranken Patienten eine individuelle Steuerung der Dosierung durch therapeutisches *Drug Monitoring* nicht nur aus Gründen der Toxizität, sondern auch der Effektivität zu wünschen. Eine retrospektive Kohortenanalyse an 638 Patienten mit VAP zeigte, dass die individuelle Dosisanpassung zum Erreichen vorab definierter Zielspiegel entsprechend PK/PD im klinischen Alltag realisierbar ist und mit besseren klinischen Ergebnissen einhergeht (Letalität 10% versus 24%)[309].

Paul
Ehrlich
Antiinfektiva
Konzentrationsmessung



In Zusammenarbeit mit Prof. Sörgel,
Leiter des Instituts für Biomedizinische und
Pharmazeutische Forschung (IBMP)
www.medizin-nuernberg.de



IBMP

Institut f. Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung e.V.

Paul-Ehrlich-Str. 19, 90562 Nürnberg-Heroldsberg

Telefon: (09 11) 5 18 28-0 Telefax: (09 11) 5 18 28-28 E-mail: ibmp@osn.de

PEAK in K3-EDTA Plasma

IBMP - Labor Prof. Dr. F. Sörgel, Nürnberg-Heroldsberg, Tel.: 0911 / 518 280

Stand: 11.01.2019

Acyclovir	Flucloxacillin	Posaconazol
Amoxicillin	Fluconazol	Pyrazinamid
Amphotericin B	Fosfomycin	Rifampicin
Ampicillin	Ganciclovir	Roxithromycin
Anidulafungin	4-Hydroxy Trimethoprim	Sulbactam
Avibactam	Imipenem	Sulfamethoxazol
Azitromycin	Isavuconazol	Tazobactam
Aztreonam	Isoniazid	Tigecyclin
Caspofungin	Levofloxacin	Trimethoprim
Cefadroxil	Linezolid	Voriconazol
Cefazolin	Linezolid Metabolit	Ceftobiprol
Cefepim	Mefloquin	Ceftolozan
Cefotaxim	Meropenem	
Ceftazidim	Metronidazol	Ceftarolin
Cefuroxim	Metronidazole β -D-glucuronide	
Ciprofloxacin	Metronidazole-OH	Cefiderocol
Chloramphenicol	Micafungin	Meropenem/Vaborbactam
Clarithromycin	Moxifloxacin	Imipenem/Relebactam
Clavulansäure	N-Acetyl Sulfamethoxazol	Eravacyclin
Clindamycin	N-Hydroxy Sulfamethoxazol	
Colistin	Osetamivir	
Dalbavancin	Penicillin G	
Daptomycin	Piperacillin	
3-Desmethyl Trimethoprim		
Doxycyclin		
Erythromycin		
Ethambutol		

TOP 25

Analyt	Anzahl Bestimmungen	% aller Bestimmungen
Meropenem	5208	19.3
Linezolid	3943	14.6
Piperacillin/ Tazobactam	2757	10.2
Cefazolin	1161	4.30
Anidulafungin	975	3.61
Imipenem	953	3.53
Ceftazidim	946	3.50
Tigecyclin	735	2.72
Ciprofloxacin	718	2.66
Sulfamethoxazol / Trimethoprim	690	2.55
Voriconazol	561	2.08
Caspofungin	498	1.84
Ampicillin	466	1.72
Fosfomycin	458	1.69
Clarithromycin / 14-Hydroxyclearithromycin	392	1.45
Isavuconazol	319	1.18
Daptomycin	298	1.10
Aciclovir	233	0.86
Fluconazol	204	0.75
Metronidazol	186	0.69
Flucloxacillin	185	0.68
Sulbactam	178	0.66
Colistin	176	0.65
Penicillin G	174	0.64
Levofloxacin	132	0.49

Analyt	Anzahl Bestimmungen	% aller Bestimmungen
Moxifloxacin	118	0.44
Clindamycin	100	0.37
Doxycyclin	77	0.28
Rifampicin	61	0.23
Ganciclovir	59	0.22
Levetiracetam	55	0.20
Oseltamivir	53	0.20
Coffein / Dimethylxanthin	44	0.16
Ethambutol	34	0.13
Metoprolol	31	0.11
Avibactam	25	0.09
Pyrazinamid	23	0.09
Posaconazol	23	0.09
Cefuroxim	23	0.09
Isoniazid	18	0.07
Midazolam / Metaboliten	16	0.06
Ceftolozan	13	0.05
Cefepim	11	0.04
Cefotaxim	9	0.03
Ceftriaxon	9	0.03
Azithromycin	2	0.01
Erythromycin	2	0.007

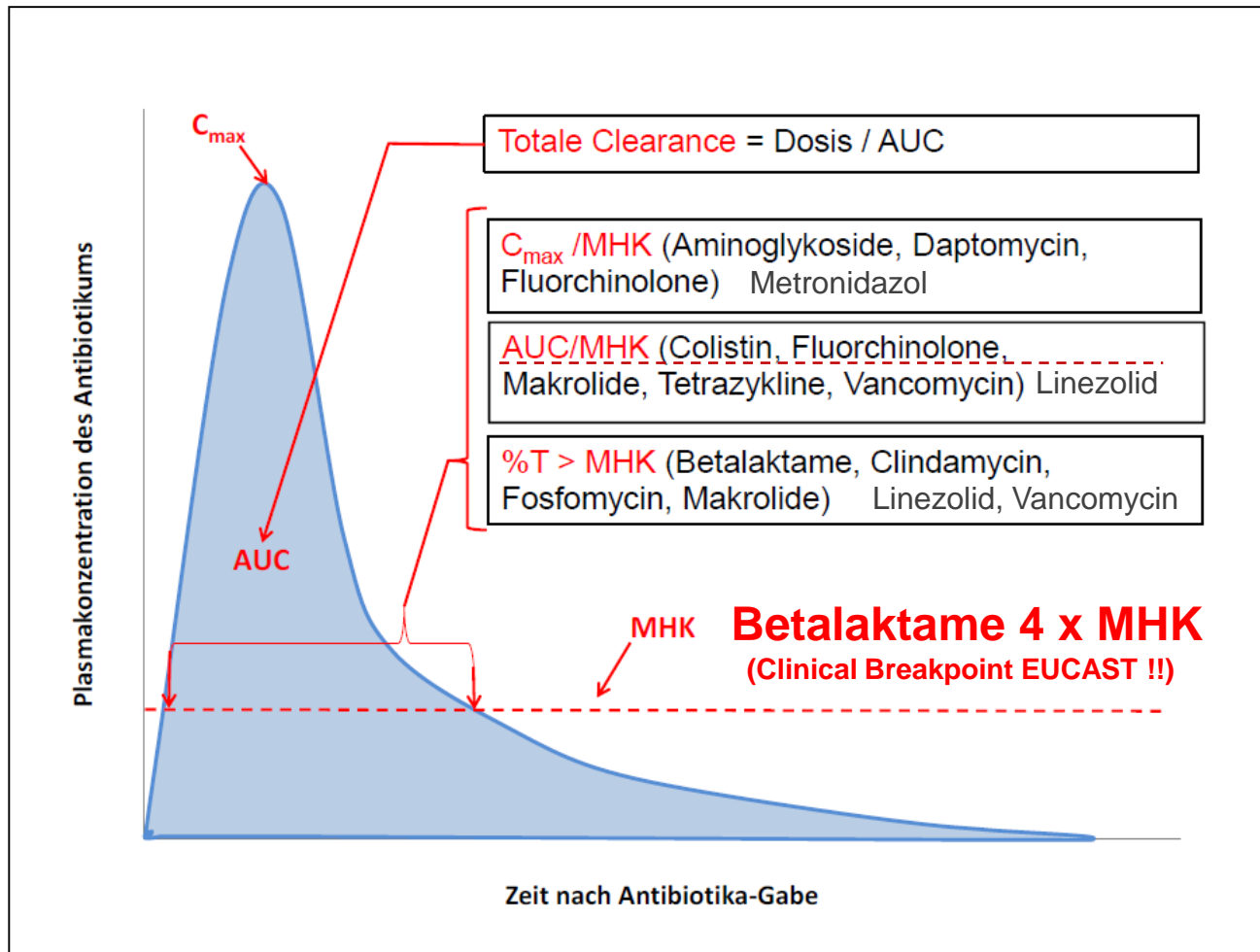
$$\frac{C}{MIC}$$

C_{max}

AUC

C_{min}

PK/PD Zielwerte



- Echinocandine
- Amphotericin
- Triazole
- Flucytosin

(ECOFF)

MIC/MHK = minimale inhibitorische Konzentration =
die Konzentration eines Antiinfektivums, die das Erregerwachstum gerade noch hemmt

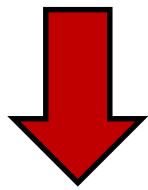
$$\frac{C}{MIC}$$

C_{max}

AUC

C_{min}

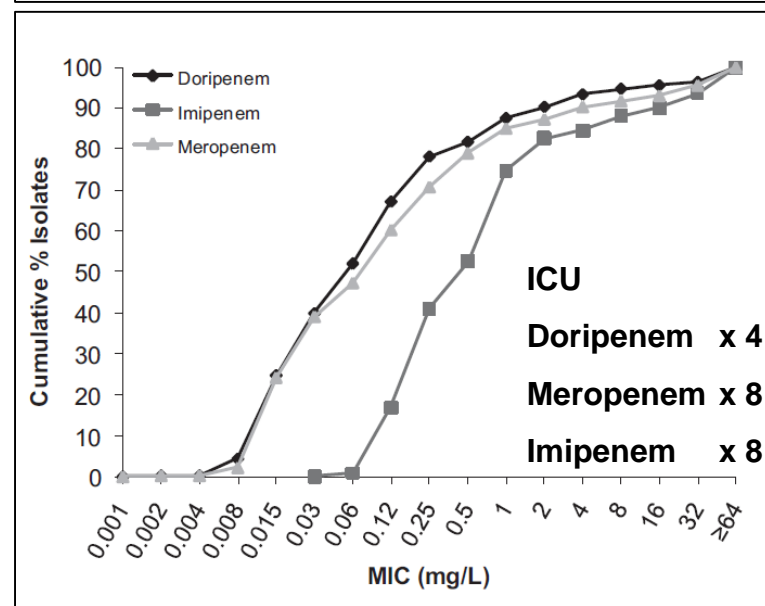
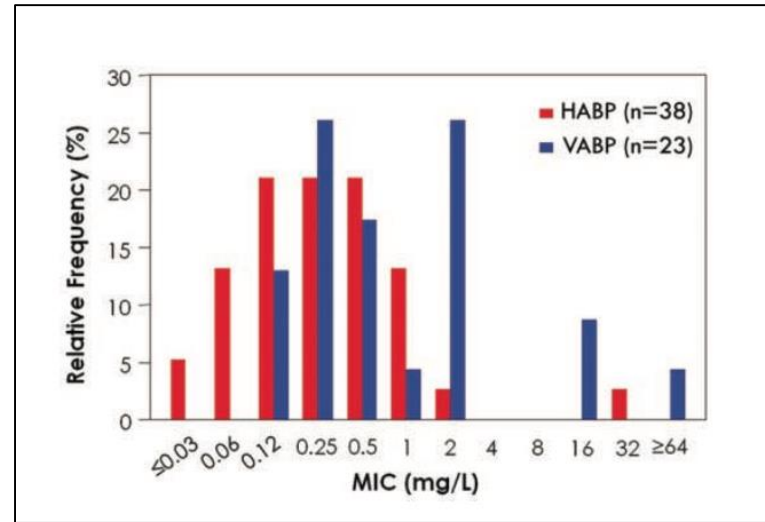
Wirksamkeit



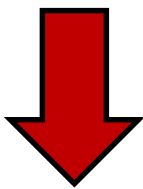
Ambrose, CID, 2010

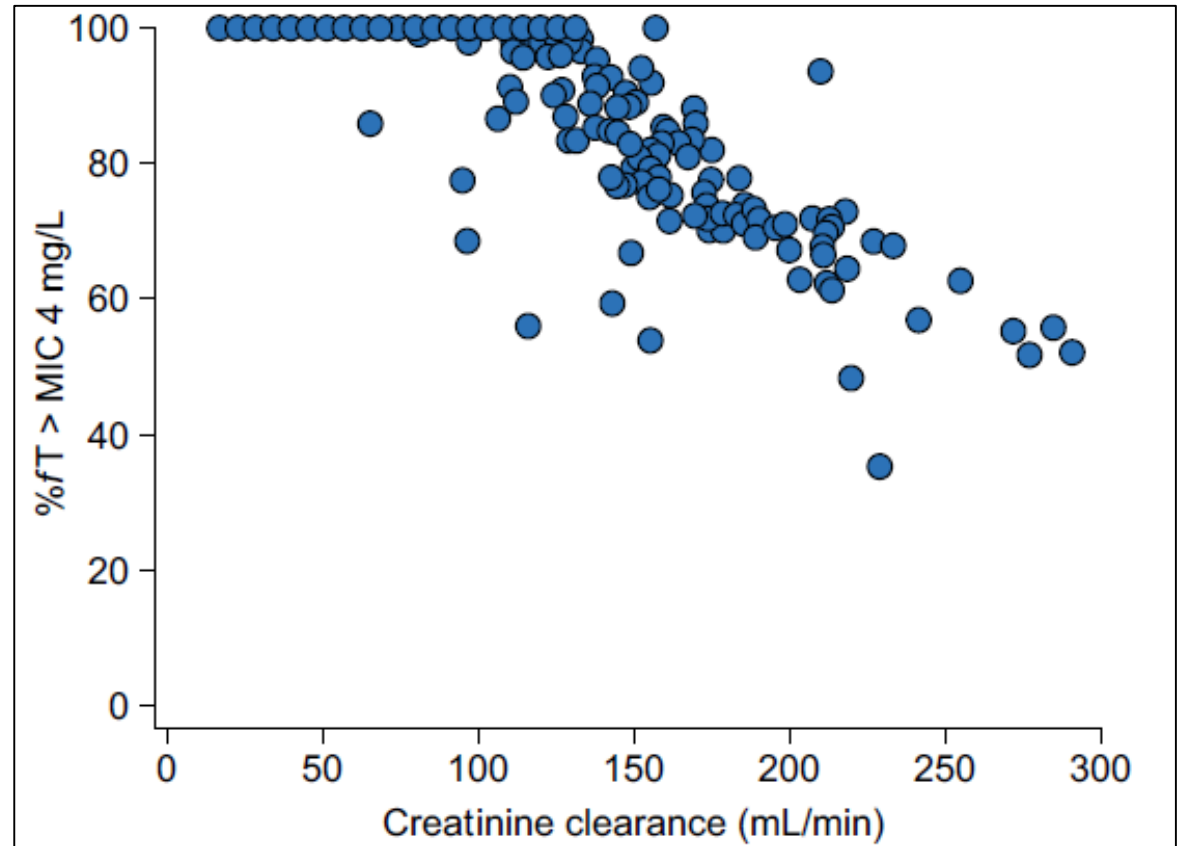
C

MIC



Wirksamkeit (β -Laktam Antibiotika) - ARC

$$\frac{C_{\min}}{\text{MIC}}$$




Forderung an TDM beim Intensivpatienten

- Schnell (Turnaround time: fast run-time, f...)
- Gering (Blutmenge) $\geq 5 \mu\text{l}$
- Viel (Anzahl Substanzen) > 70
- Valide (bei komplexen Pat.; Neo, ICU), in...
Konzentrationsbereich (low limit of quant...)
- Wissenschaftliche Begleitung: Beratung...
nationale, internationale Konferenzen
- Bezahlbar

S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen
AWMF-Registernummer 082-006

Tab. 17.1: Übersicht ökonomisch empfehlenswerter Strategien

Oberthema	Strategie / Vorgehen	Effekt auf Arzneimittelkosten	Effekt auf Gesamtbehandlungskosten	EG
Adäquate Initialtherapie	Initialtherapie gemäß interner/nationaler/internationaler Leitlinien	↓	↓↓	A
	MRE Risiko berücksichtigen Schnellere Diagnostik mit modernen Verfahren	↔ ↓	↓↓ ↓↓	A B
Antibiotic Stewardship (ABS)	Einführung strukturierter institutioneller ABS-Programme	↓↓	↓↓	A
Sequenztherapie	Oralisierung und ggf. frühere Entlassung einer initial i.v. begonnenen Antibiotkatherapie	↓↓	↓↓	A
De - Eskalation	Verschmälerung des Wirkspektrums durch spezifische Antibiotika, sobald der Erreger nachgewiesen wurde	↓	↓	A
Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)	Regelmäßige Kontrolle der Wirk- oder Talspiegel bestimmter Antibiotika	↓↓	↓	B
Beachtung der Prozesskosten	Berücksichtigung der Kosten der Zubereitung, der Applikation sowie von Kosten, die durch vermeidbare Fehler verursacht werden	↓	↓	B

Outcome Plasmakonzentrationen TDM-gesteuert

Antiinfektivum	Target [mg/L]	Outcome	Referenz
Carbapenem	$C_{\min} / \text{MHK} > 5$	Clinical + microbiological cure ↑ Untere Atemwegsinfektionen	Li, AAC, 2007
Cephalosporine	100% T > MHK	Clinical + microbiological cure ↑ Schwere Infektionen	McKinnon, IJAA, 2008
Chinolone	AUIC/MHK ≥ 125	Clinical + microbiological cure ↑, ICU	Forrest, AAC, 1993
Vancomycin	AUIC/MHK ≥ 451	Survival ↑, ICU,	Zelenitsky, IJAA, 2013
Linezolid	AUIC/MHK ≥ 85	Clinical cure ↑ Blutstrominfektionen, ICU	Rayner Clin Pharm, 2003
Tigecyclin	AUIC/MHK ≥ 0,9	Clinical success ↑ Nosokomiale Pneumonie	Rubino, AAC, 2012
β-Laktam	$C_{\max} / \text{MHK} \geq 4$ T > MHK ≥ 70%	Mortality ↓ (10,24% vs 23,55%) Failure ↓ (18,04% vs 32,33%)	Scaglione, Eur Resp J, 2009
Chinolone Aminoglykoside	$C_{\max} / \text{MHK} > 10$ $C_{\max} / \text{MHK} \geq 8$	Nosokomiale Pneumonie	
Aminoglykoside	$C_{\max} / \text{MHK} \geq 8$ AUIC/MHK ≥ 72	Clinical cure ↑ Pseudomonas aeruginosa Blutstrominfektionen Clinical cure ↑ untere Atemwegsinfektionen	Zelenitsky JAC, 2003 Hight, JAC, 1999
Voriconazol	C_{\min} 2 bis 6 mg/L	Mortality ↓, Toxicity ↓	Park, CID, 2012

Eur Respir J 2009; 34: 394–400
 DOI: 10.1183/09031936.00149508
 Copyright©ERS Journals Ltd 2009



Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia

F. Scaglione*, S. Esposito[#], S. Leone[#], V. Lucini*, M. Pannacci*, L. Ma[†] and G.L. Drusano[†]

TABLE 3 Treatment success rates and mean length of stay

	Evaluated patients	Controls	p-value
Patients n	205	433	
Cure n	168	293	
Failure	37 (18.04)	140 (32.33)	<0.001
Mortality or AMA	21 (10.24)	102 (23.55)	<0.001
Length of stay days	12.35 ± 3.62	14.86 ± 3.94	0.0076
Duration of mechanical ventilation days	4.28 ± 1.3 [#]	5.39 ± 1.8 [†]	0.09

Data are presented as n (%) or mean ± SD, unless otherwise stated. AMA: patients left hospital against medical advice. [#]: n=25; [†]: n=52.

Ein „Fall für Zwei“ – Adipositas

- Patientin: 48 Jahre, 165 cm, 283 kg, **BMI = 103,9 kg/m²**
- **ambulant erworbene Pneumonie**
- keine Erregerisolation
- nach klinischer Stabilisierung am Tag 7 erneut Fieber
- respiratorische Verschlechterung (NIV), Infektparameter steigend
- **Nosokomiale Pneumonie**
- Tag 14: erneute respiratorische Insuffizienz, akutes Abdomen, Sepsis, s Schock
- CT: freie intraabdominelle Luft + ?

Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI), Sigmaperforation (Ischämie)

Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI), Sigmaperforation (Ischämie)

2. Was sind die häufigsten Erreger ?

„Nosokomialerreger“

Klassifikation Peritonitis

Eckmann, Chirurg, 2016

Peritonitisform	Definition	Chirurgische Therapie erforderlich	Erregerspektrum
Primär	Infektion von Aszites durch Translokation ohne Organperforation	Primär nein	Monoinfektion (meist <i>E. coli</i>)
Sekundär – ambulant erworben	Organperforation im ambulanten Bereich ohne Voroperation	Ja	Mischinfektion meist ohne resistente Erreger (grampositiv, gramnegativ, Anaerobier)
Sekundär – postoperativ postinterventionell posttraumatisch ^a	Organperforation nach operativem Eingriff/ Intervention/Trauma	Ja	Mischinfektion mit resistenten Erregern (u. a. VRE, ESBL-Bildner, seltener <i>Pseudomonas spp.</i>)
Tertiär ^a	Rekurrierende Infektion nach chirurgischer Herdsanierung ohne aktuelle Organperforation	Primär nein	Mischinfektion mit resistenten Erregern (u. a. MRSA, VRE, ESBL-Bildner (3MRGN), <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Candida spp.</i>)

Risikofaktoren für MRE

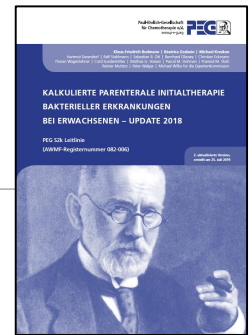


Tabelle 7.5: Matrix für die Wahrscheinlichkeit des Nachweises resistenter Erreger bei verschiedenen Peritonitisformen (modifiziert nach [23])

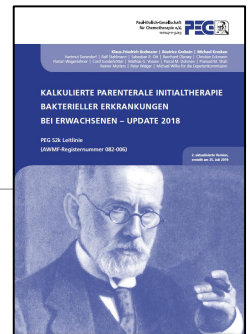
Peritonitisform	Resistenter Erreger					
	MRSA	VRE	ESBL-bildende Entero-bacteriaceae	Carbapenem-resistente Entero-bacteriaceae	(MDR) Pseudomonas	Acinetobacter spp.
Primäre Peritonitis	+	+	+++	–	–	–
Ambulant erworbene sekundäre Peritonitis	–	–	+	–	–	–
Postoperative , postinterventionelle oder posttraumatische Peritonitis	+	++	+++	+	++	+
Tertiäre Peritonitis	+	+++	+++	+	+++	+

– sehr gering (<1% Wahrscheinlichkeit des Erregernachweises), + gering (1–5%), ++ moderat (5–10%), +++ hoch (>10%)
 Große Variationen möglich durch lokal unterschiedliche bakterielle Ökologie sowie durch individuelle Risikokonstellation des betroffenen Patienten

Risikofaktoren für MRE

Tabelle 7.2: Evidenzbasierte Risikofaktoren für das Vorhandensein multiresistenter Erreger (MRE) bei Bauchrauminfektionen

- Postoperative Peritonitis
- Tertiäre Peritonitis
- Antibiotikavorthherapie anderer Erkrankungen (z. B. infizierter diabetischer Fuß)
- Verlegung aus Land/Region mit hoher Prävalenz resistenter Erreger
- Patienten mit häufigen Auslandsreisen in Länder mit hoher MRE-Prävalenz
- Bekannte MRE-Kolonisation des Magen-Darm-Trakts
- (Medikamentöse) Immunsuppression
- Verlängerter Krankenhaus-/Intensivstationsaufenthalt



Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI), Sigmaperforation (Ischämie)

2. Was sind die häufigsten Erreger ?

„Nosokomialerreger“

3. Welche Diagnostik ?

Labor, CT (Thorax, Abdomen), BK, explorative Laparotomie

Merke !

*In der Sepsistherapie ist
neben der **Fokussanierung** die
frühe und adäquate Antibiotikatherapie
entscheidend*

Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI), Sigmaperforation (Ischämie)

2. Was sind die häufigsten Erreger ?

„Nosokomialerreger“

3. Welche Diagnostik ?

Labor, CT (Thorax, Abdomen), BK, explorative Laparotomie

4. Welche Antibiotika sind für diese Infektion Standard, Leitlinie, Dosierung ?

PEG/AWMF S2k, stationseigene SOP

z.B. Meropenem + Linezolid + Anidulafungin

Sekundäre Peritonitis – Stufe 4

Eckmann, Chirurg, 2016
AWMF S2k, 2018

Tabelle 7.3: Empfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der sekundären und tertiären Peritonitis					
Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Nosokomial (postoperativ/tertiär) diffuse Peritonitis kreislaufinstabil hohes MRE-Risiko (Bsp.: Nahtleckage nach Rektumresektion)	Enterobacteriaceae (inkl. ESBL-Bildner)	Tigecyclin*	2x 0,05–0,1 g*	7–10 Tage (Stufe 4)	A
		Meropenem (+ Linezolid)	3x 2 g (+ 2x 0,6 g)		A
	Enterokokken (inkl. VRE)	Imipenem (+ Linezolid)	3x 1 g (+ 2x 0,6 g)		A
		Anaerobier	Ceftolozan/Tazobactam		3x 1,5–3 g
	<i>Pseudomonas</i> spp.	+ Metronidazol (+ Linezolid)	+ 3x 0,5 g (+ 2x 0,6 g)		
Staphylokokken (inkl. MRSA)	Ceftazidim/Avibactam	3x 2,5 g	A		
	+ Metronidazol (+ Linezolid)	+ 3x 0,5 g (+ 2x 0,6 g)			
	Fosfomycin (keine Monotherapie)	3x 4–8 g	B		

* Aufladungsdosis erforderlich, keine Monotherapie im septischen Schock

Merke !

***Solange wie nötig
So kurz wie möglich***

Kalkulierte/gezielte Therapie MRE AWMF S2k

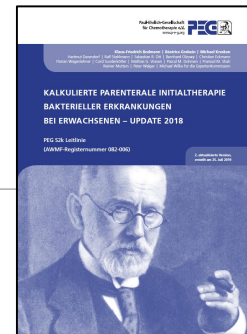


Tabelle 7.6: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei intraabdomineller Infektion mit Verdacht auf resistenten Erreger

Erreger	Antibiotikum	EG
MRSA	Tigecyclin	A
	Linezolid+	A
	Vancomycin+	A
VRE	Tigecyclin	A
	Linezolid+	A
ESBL-Bildner (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)	Tigecyclin	A
	Ceftolozan/Tazobactam	A
	Ceftazidim/Avibactam	A
	Imipenem	A
	Meropenem	A
	Ertapenem	A
	Fosfomycin (keine Monotherapie)	B

Erreger	Antibiotikum	EG
<i>Acinetobacter</i> spp.	Colistin	A
	Tigecyclin	A
	Sulbactam	A
Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae	Tigecyclin	A
	Colistin	A
	Ceftazidim/Avibactam	A
<i>Pseudomonas</i> spp.	Meropenem (Hochdosis)	A
	Imipenem, Meropenem	A
	Piperacillin/Tazobactam	A
	Cefepim	A
	Gentamicin, Amikacin ¹	B
	Ciprofloxacin ² , Levofloxacin ²	A
Ceftolozan/Tazobactam	A	
Ceftazidim/Avibactam	B	

Infektiologisches Management

1. Wie heißt die Infektion, Fokus ? (Ist es eine Infektion ?)

komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI), Sigmaperforation (Ischämie)

2. Was sind die häufigsten Erreger ?

„Nosokomialerreger“

3. Welche Diagnostik ?

Labor, CT (Thorax, Abdomen), BK, explorative Laparotomie

4. Welche Antibiotika sind für diese Infektion Standard, Leitlinie, Dosierung ?

PEG, stationseigene SOP

z.B. Meropenem + Linezolid + Anidulafungin

5. Welche individuellen Voraussetzungen des Patienten sind zu berücksichtigen (Allergie, Vorerkrankung/Begleitmedikation, AB-Vortherapie, Reiseanamnese)?

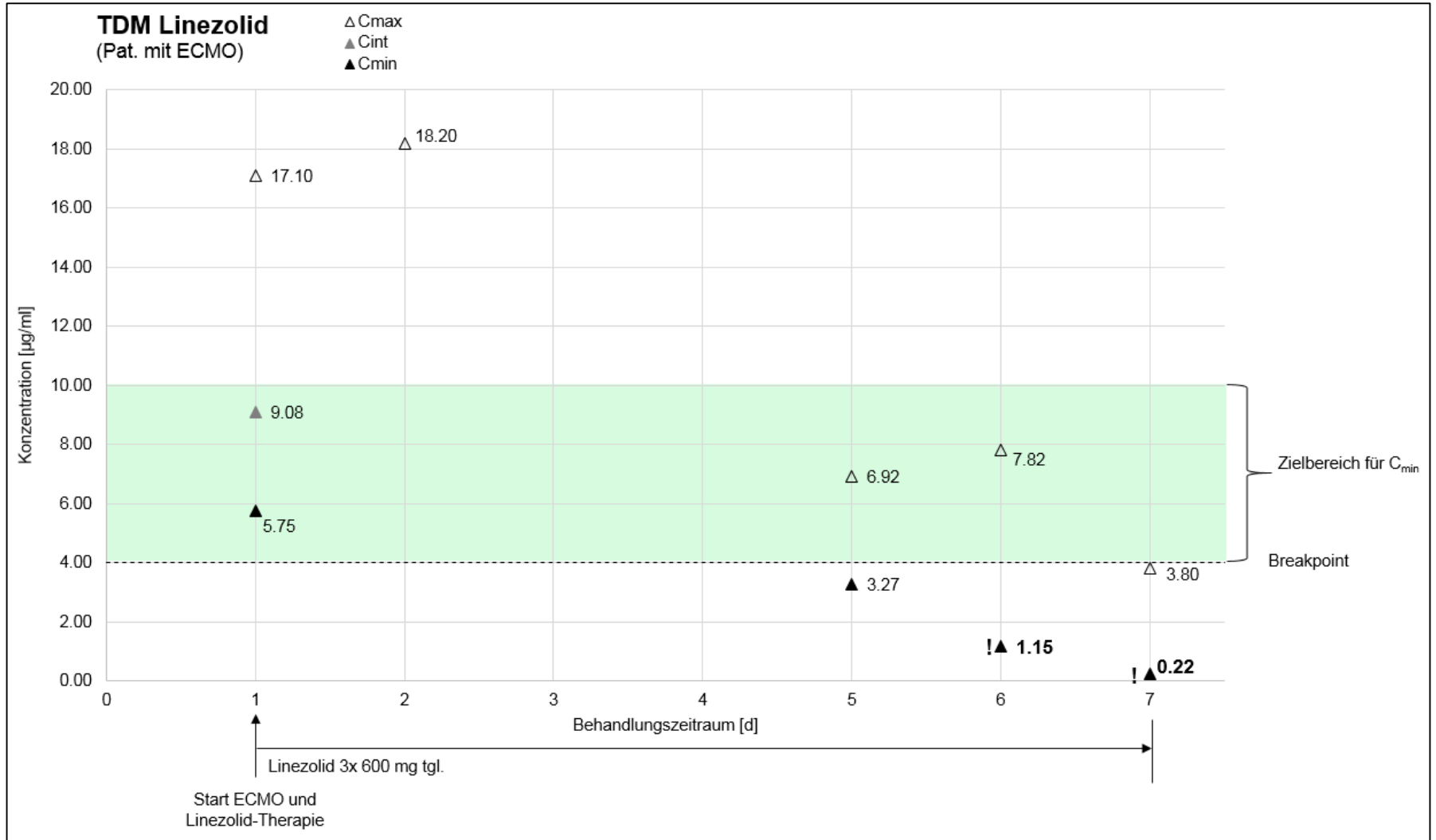
krankhafte Adipositas („morbidly obese“, „super obese“)

AB-Vortherapie, septischer Schock

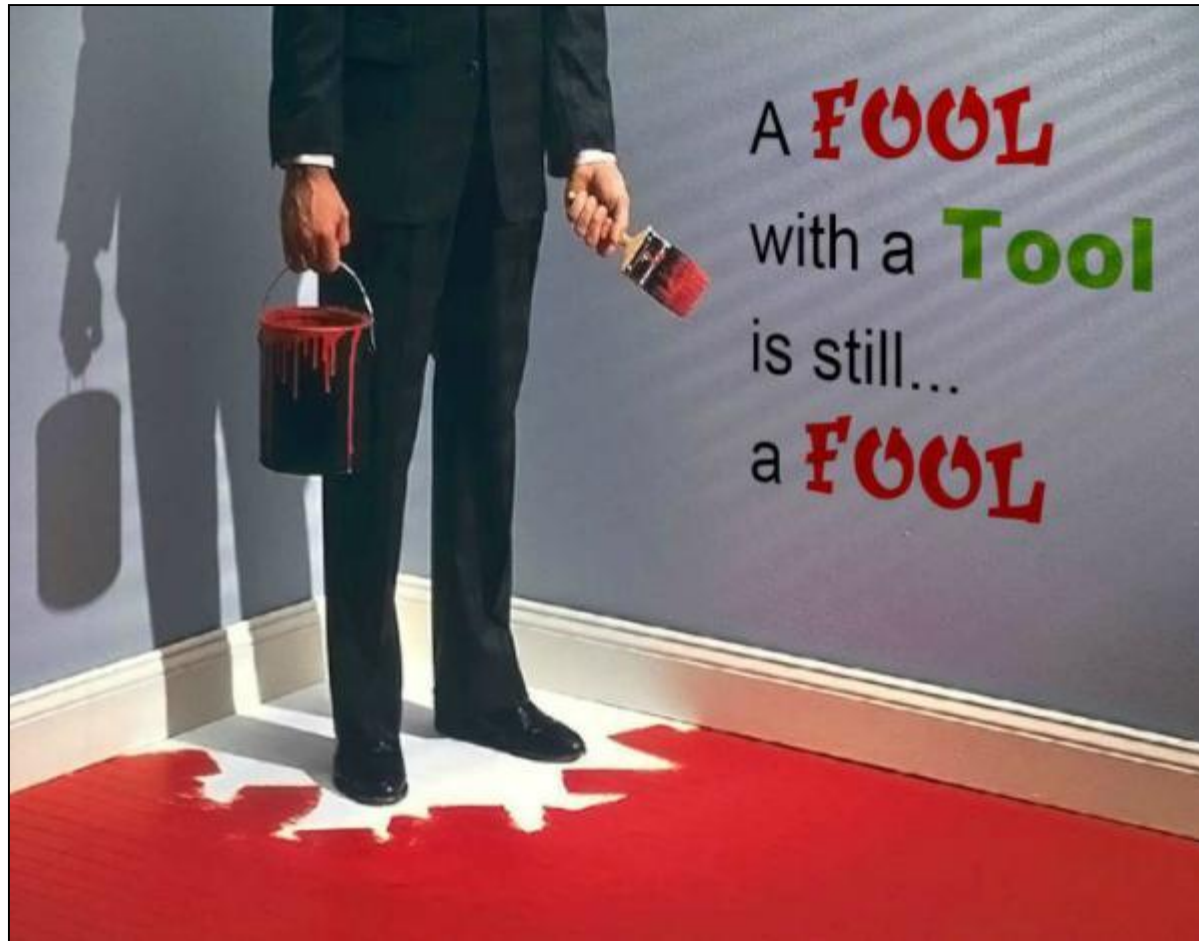
PEAK – zielgenaues Management

Fallnr.	Probe	Conc. Meropenem (µg/mL)	Conc. Linezolid (µg/mL)		Bemerkung
	0420-1	16.9	-	Ziel: 8 – 16 mg/l	-
	0420-2	10.0	-		-
	0420-3	7.81	-		-
Fallnr.	Probe	Conc. Meropenem (µg/mL)	Conc. Linezolid (µg/mL)		Bemerkung
	0429-1	27,0	0,435	Ziel 4 – 10 mg/l	-
	0429-2	15,5	2,87		-
	0429-3	13,0	1,61		-
Fallnr.	Probe	Conc. Meropenem (µg/mL)	Conc. Linezolid (µg/mL)		Bemerkung
	0432-1	30,0	0,754		-
	0432-2	11,6	2,31		-
	0432-3	10,6	1,44		-

PK-Veränderungen - ECMO



Am Ende des Tages zählt:



Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis

Rhodes, CCM, 2017

Nathaniel J. Rhodes, PharmD, MSc, BCPS^{1,2}; Jiajun Liu, PharmD³;
 J. Nicholas O'Donnell, PharmD, MSc, BCPS⁴; Joel M. Dulhunty, PhD^{5,6,7};
 Mohd H. Abdul-Aziz, BPharm (Hons), MClinPharm, PhD⁸; Patsy Y. Berko, BA¹;
 Barbara Nadler, MS⁹; Jeffery Lipman, MBBCh, DA, FFA, FFA (Crit Care), FCICM, MD^{5,6};
 Jason A. Roberts, BPharm (Hons), PhD, BAppSc, FSHP^{5,6,10,11}



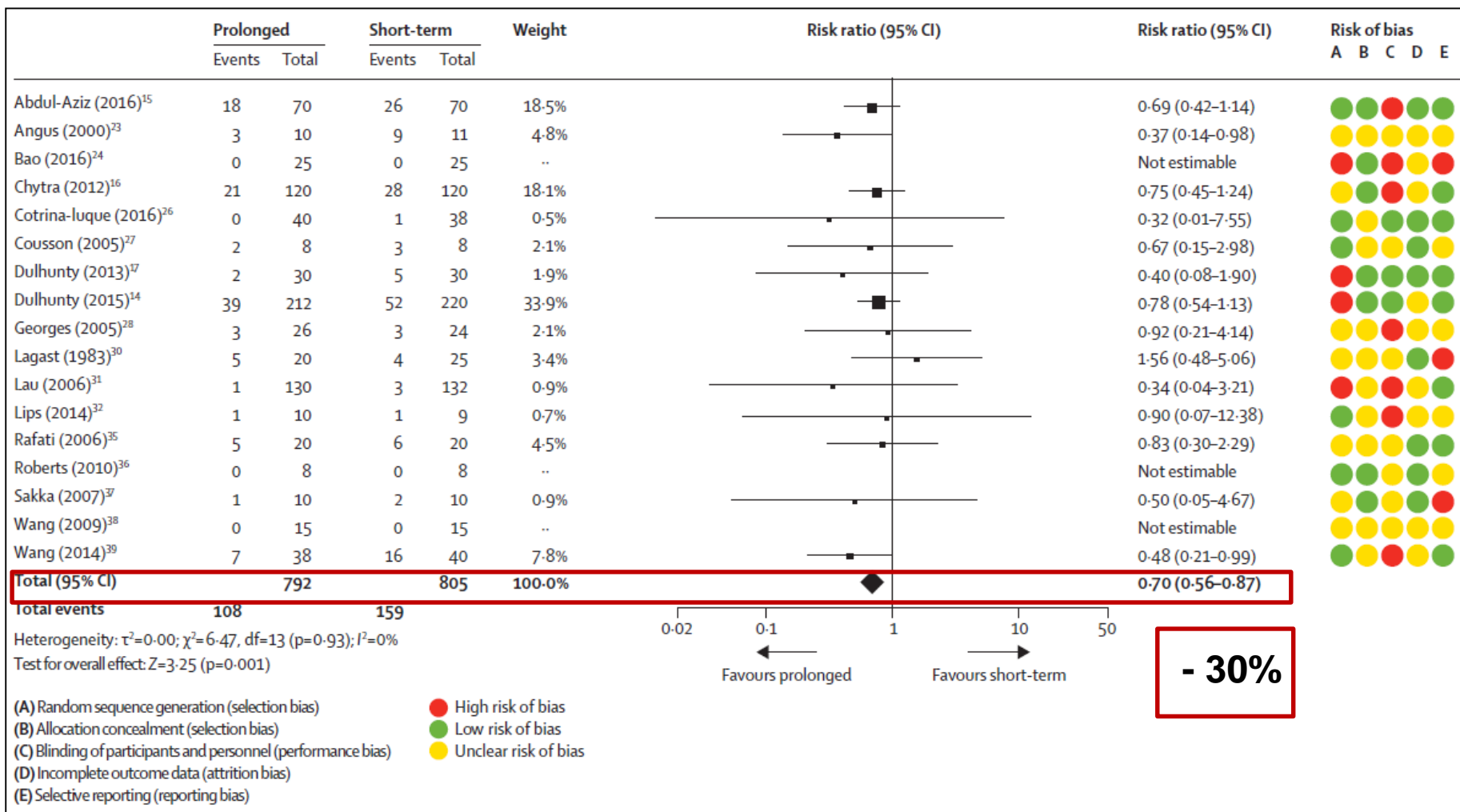
- 31%



Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Konstantinos Z Vardakas, Georgios L Voulgaris, Athanasios Miliaros, George Samonis, Matthew E Falagas

Vardakas, Lancet Inf Dis, 2018



DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

Jason A. Roberts,^{1,2} Sanjoy K. Paul,^{3,4} Murat Akova,⁵ Matteo Bassetti,⁶ Jan J. De Waele,⁷ George Dimopoulos,⁸ Kirsi-Maija Kaukonen,⁹ Despoina Koulenti,^{1,8} Claude Martin,^{10,11} Philippe Montravers,¹² Jordi Rello,¹³ Andrew Rhodes,¹⁴ Therese Starr,² Steven C. Wallis,¹ and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the DALI Study^a

Table 3. Antibiotic Data for Achievement of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Targets^a in Critically Ill Patients

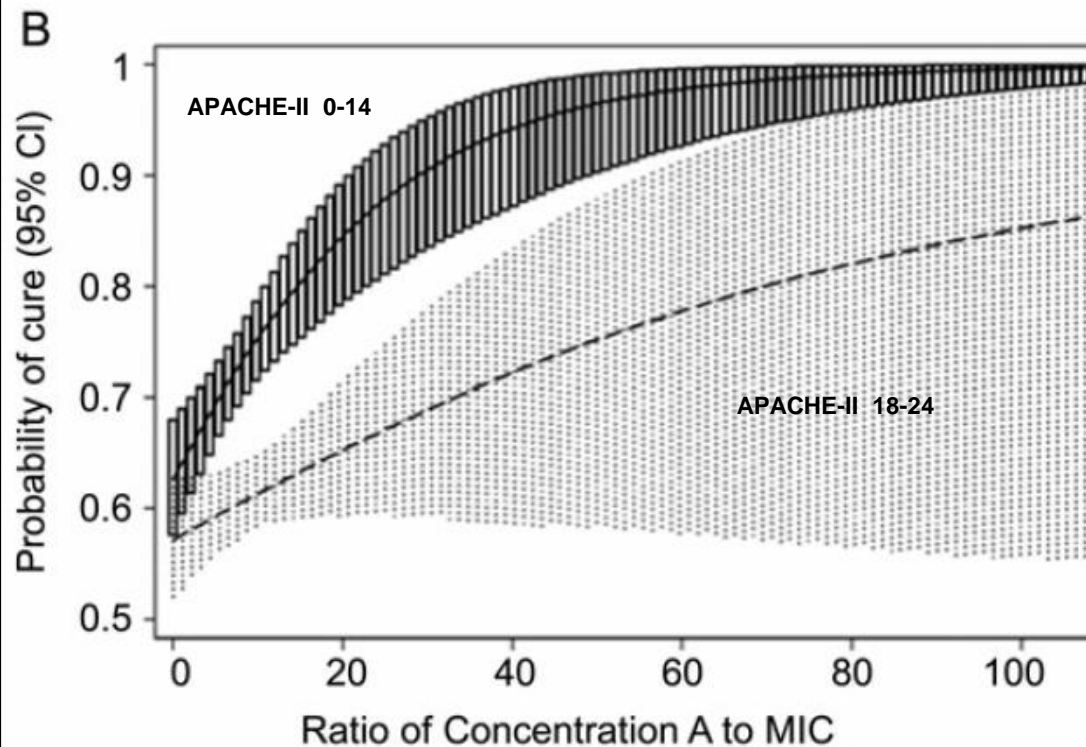
Dosing and PK/PD Data	Antibiotic (No. of Patients)								Total (N = 361)
	Amoxicillin (n = 71)	Ampicillin (n = 18)	Cefazolin (n = 14)	Cefepime (n = 14)	Ceftriaxone (n = 33)	Doripenem (n = 13)	Piperacillin (n = 109)	Meropenem (n = 89)	
Dosage per 24 h ^b , g	6.0 (3.5–6.0)	12.0 (8.3–12.0)	3.0 (3.0–4.0)	6.0 (5.0–6.0)	2.0 (2.0–4.0)	1.75 (1.50–3.0)	12.0 (12.0–16.0)	3.0 (3.0–4.0)	
50% $fT_{>MIC}$ achieved	52.1%	55.6%	100.0%	78.6%	97.0%	100.0%	80.6%	95.0%	78.9%
50% $fT_{>4 \times MIC}$ achieved	16.9%	27.8%	50.0%	50.0%	93.9%	69.2%	48.9%	68.8%	48.9%
100% $fT_{>MIC}$ achieved	18.3%	33.3%	78.6%	78.6%	93.9%	76.9%	67.0%	69.7%	60.4%
100% $fT_{>4 \times MIC}$ achieved	11.3%	22.2%	14.3%	71.4%	87.9%	30.8%	30.3%	41.6%	35.0%

- **500-fache** Variation Antiinfektiva Plasmakonzentrationen
- **2-fache** Variation Antiinfektiva Dosis

Outcome 32%↓

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

Jason A. Roberts,^{1,2} Sanjoy K. Paul,^{3,4} Murat Akova,⁵ Matteo Bassetti,⁶ Jan J. De Waele,⁷ George Dimopoulos,⁸ Kirsi-Maija Kaukonen,⁹ Despoina Koulenti,^{1,8} Claude Martin,^{10,11} Philippe Montravers,¹² Jordi Rello,¹³ Andrew Rhodes,¹⁴ Therese Starr,² Steven C. Wallis,¹ and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the DALI Study^a

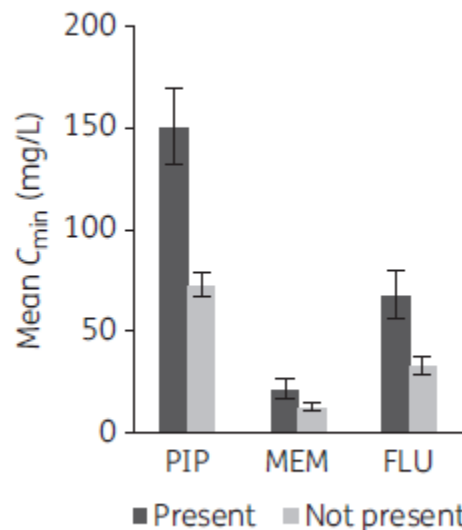


Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration–toxicity relationships

Sahand Imani^{1,2}, Hergen Buscher^{3,4}, Debbie Marriott^{2,4}, Sheridan Gentili⁵ and Indy Sandaradura^{4,6*}

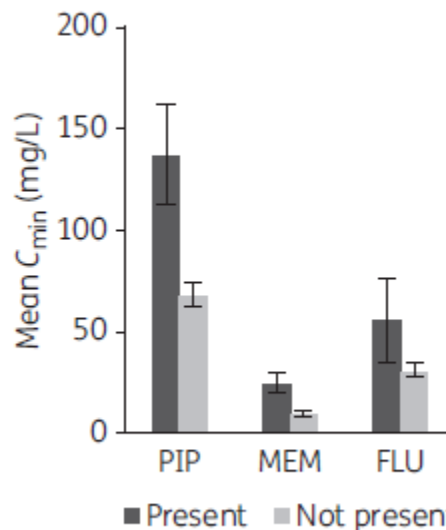
¹School of Medicine, University of Notre Dame Australia, Sydney, NSW, Australia; ²Department of Clinical Microbiology, St Vincent's Hospital, Sydney, NSW, Australia; ³Department of Intensive Care Medicine, St Vincent's Hospital, Sydney, NSW, Australia; ⁴School of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ⁵School of Pharmacy and Medical Sciences, Sansom Institute for Health Research, University of South Australia, Adelaide, SA, Australia; ⁶Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Hospital, Sydney, NSW, Australia

(a) Neurotoxicity



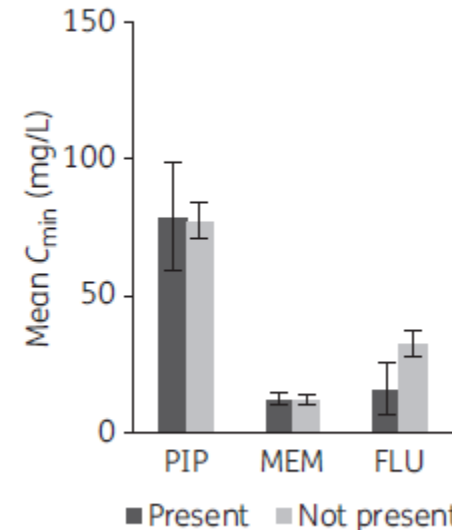
PIP $P < 0.01$, MEM $P = 0.04$, FLU $P = 0.01$

(b) Nephrotoxicity



PIP $P < 0.01$, MEM $P < 0.01$, FLU $P = 0.09$

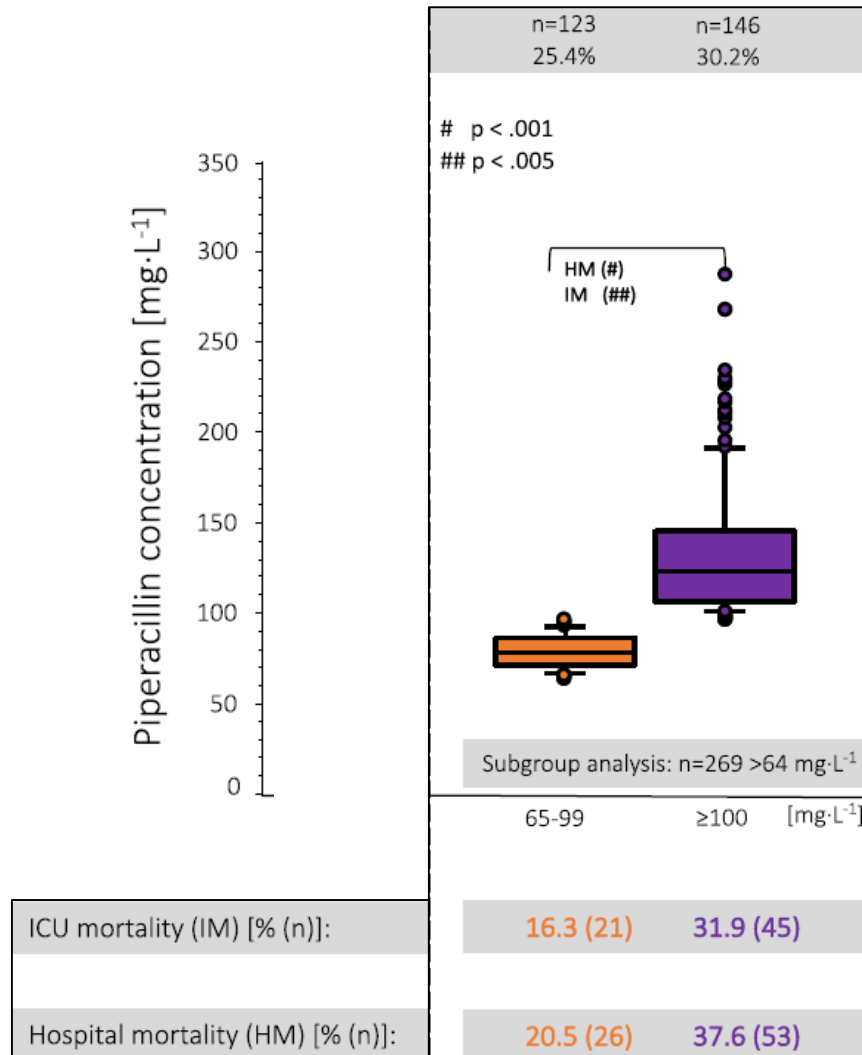
(c) Hepatotoxicity



PIP $P = 0.95$, MEM $P = 0.99$, FLU $P = 0.25$

Toxizität Piperacillin/Tazobactam kontinuierlich

Richter, Infection, 2019





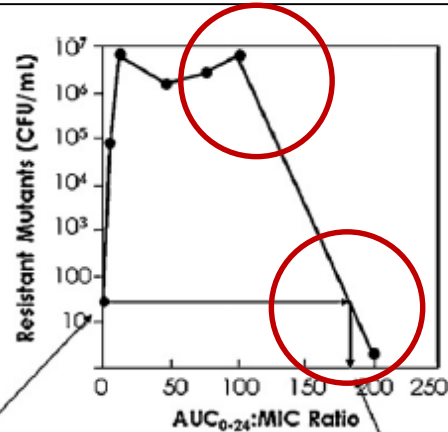
Contents lists available at ScienceDirect

Drug Resistance Updates

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drug

Conserving antibiotics for the future: New ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective

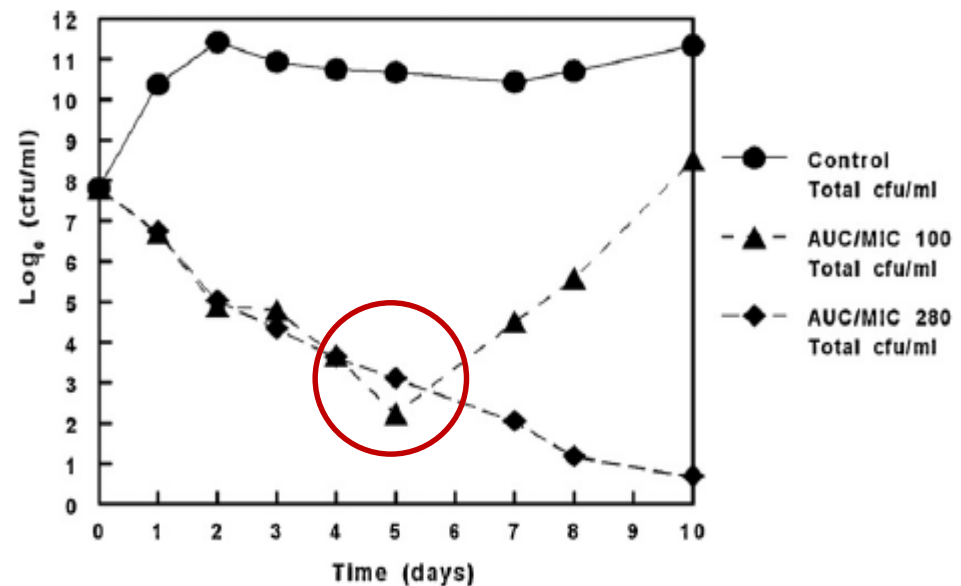
Johan W. Mouton^{a,b,c,*}, Paul G. Ambrose^d, Rafael Canton^e, George L. Drusano^f,
Stephan Harbarth^g, Alasdair MacGowan^h, Ursula Theuretzbacherⁱ, John Turnidge^j



Number of Resistant Organisms at Baseline

AUC/MIC Ratio for Resistance Suppression

Fig. 7. Changes in a quinolone-less susceptible subpopulation as a function of the area under the time–concentration curve (AUC)/minimal inhibitory concentration (MIC) ratio (Tam et al., 2007b). Reproduced with permission from the publisher.

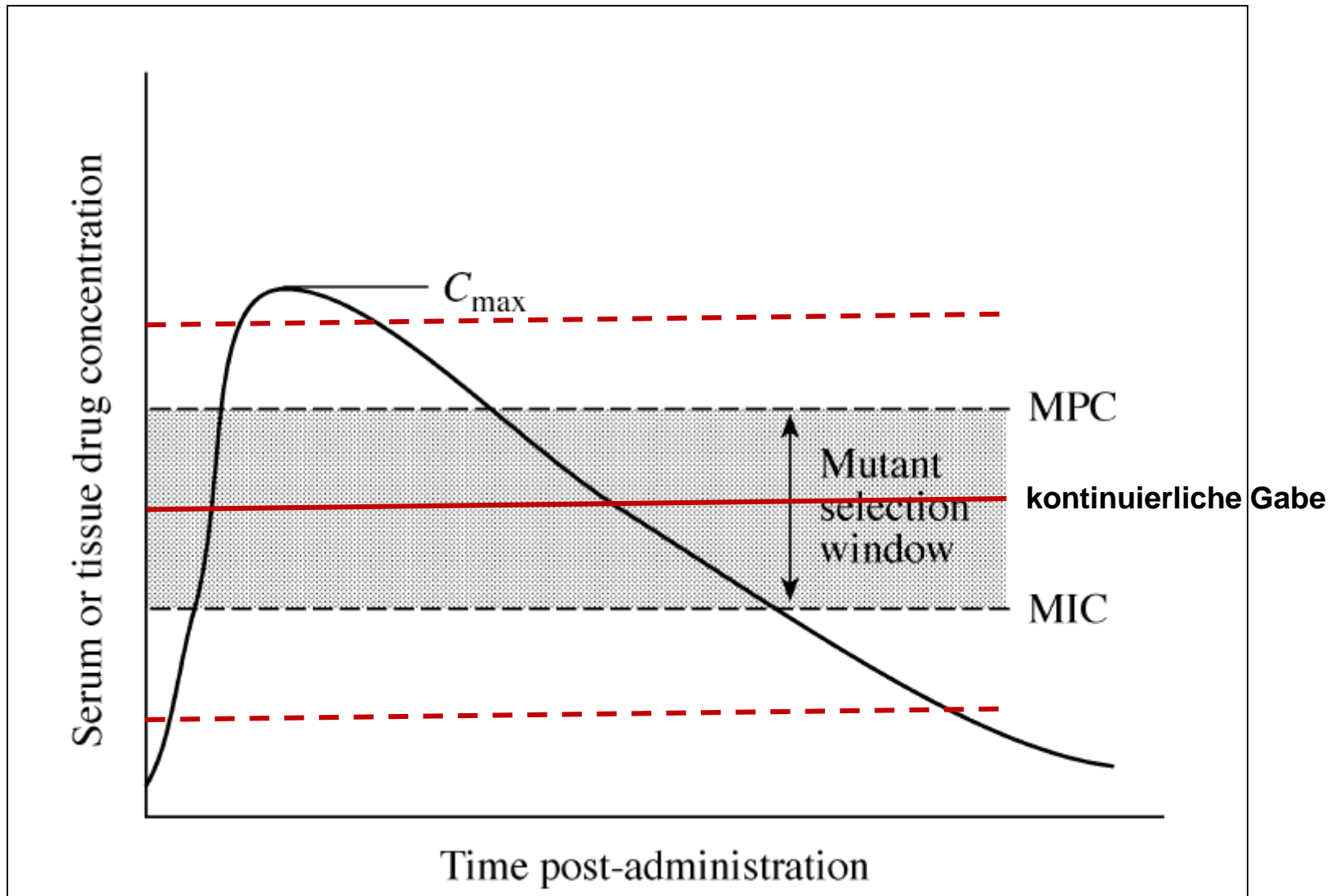


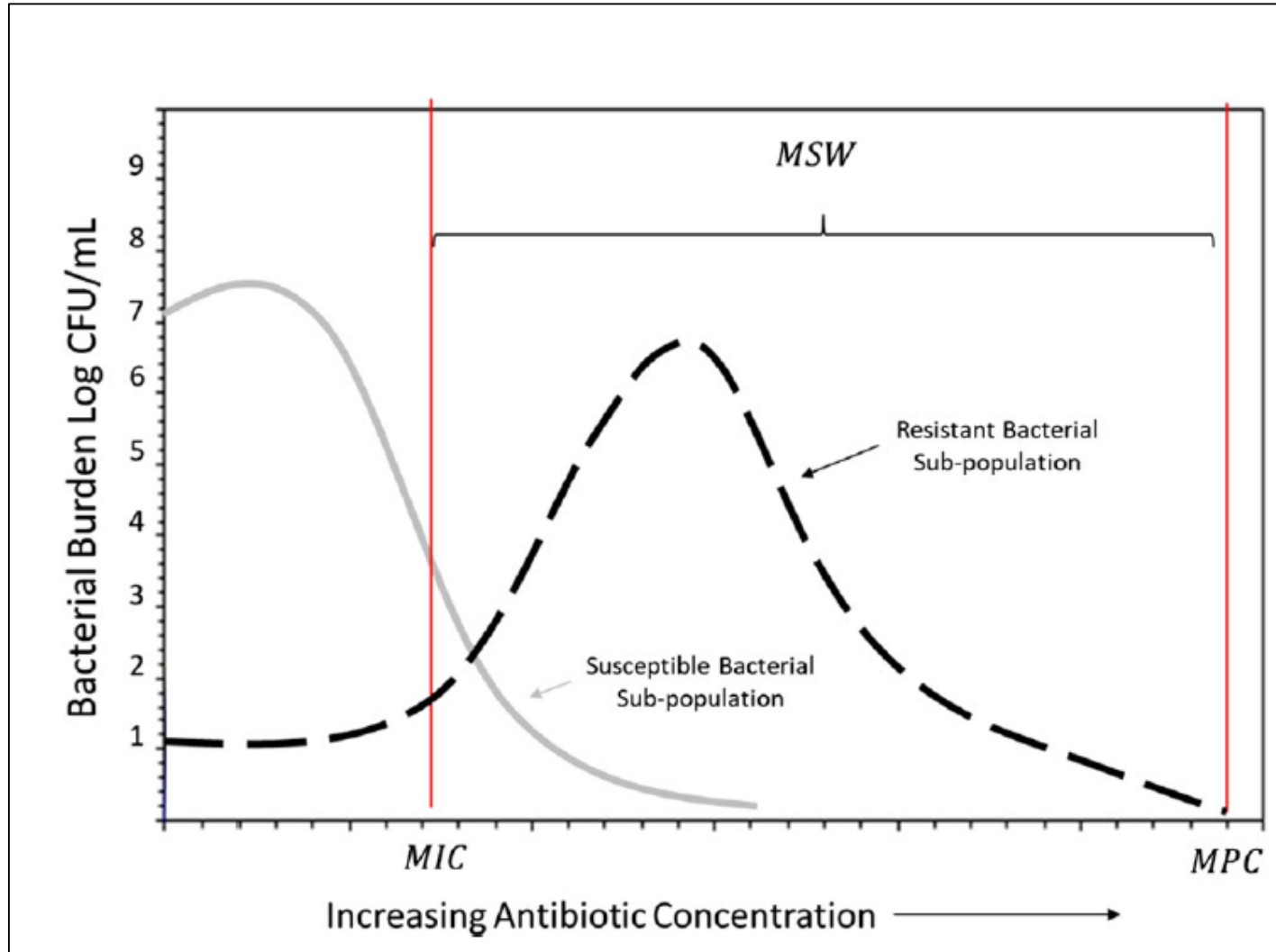
hohe Dosis

kurze Dauer

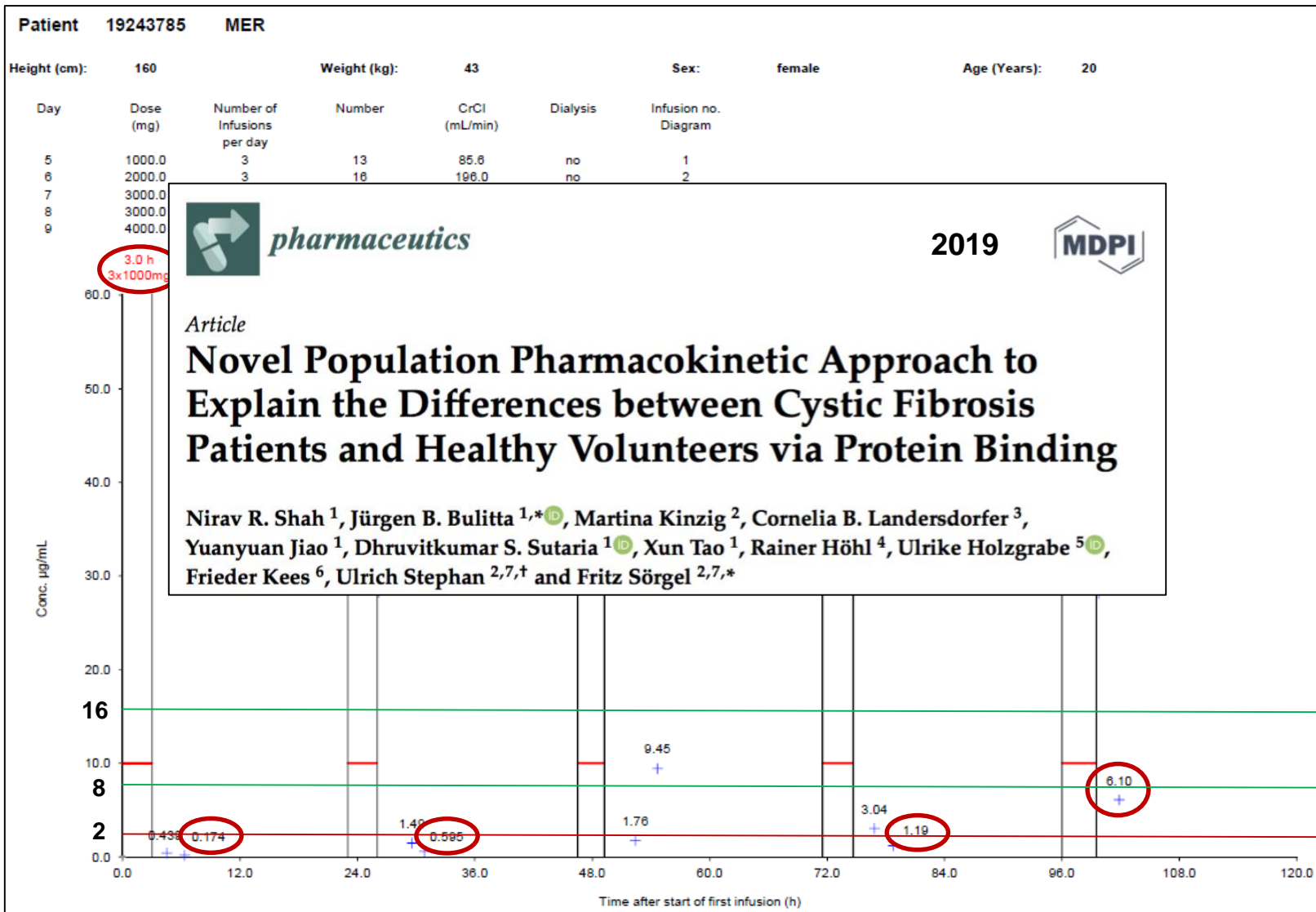
MPC – Mutant Prevention Concentration

Drlica, JAC, 2003

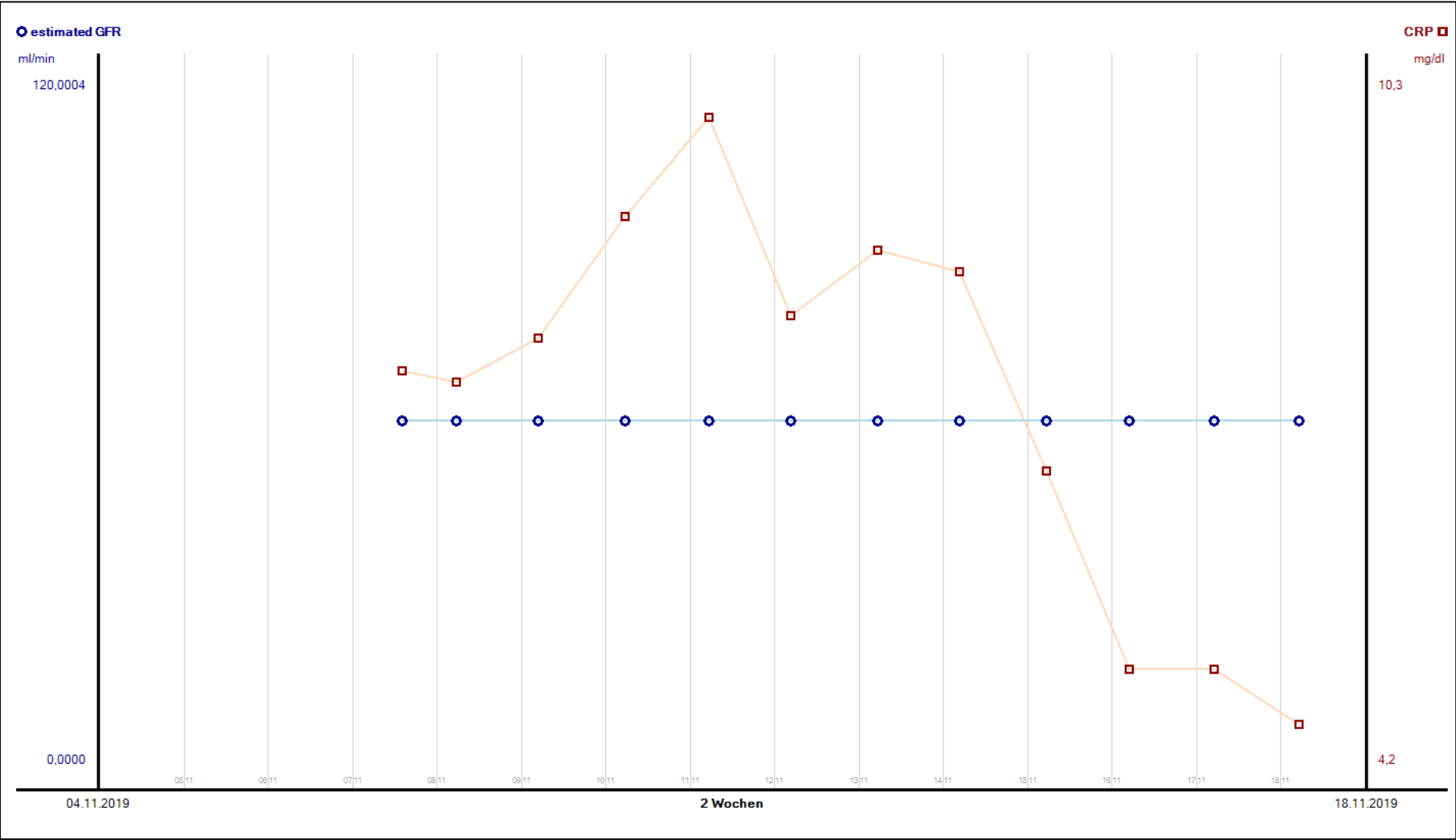




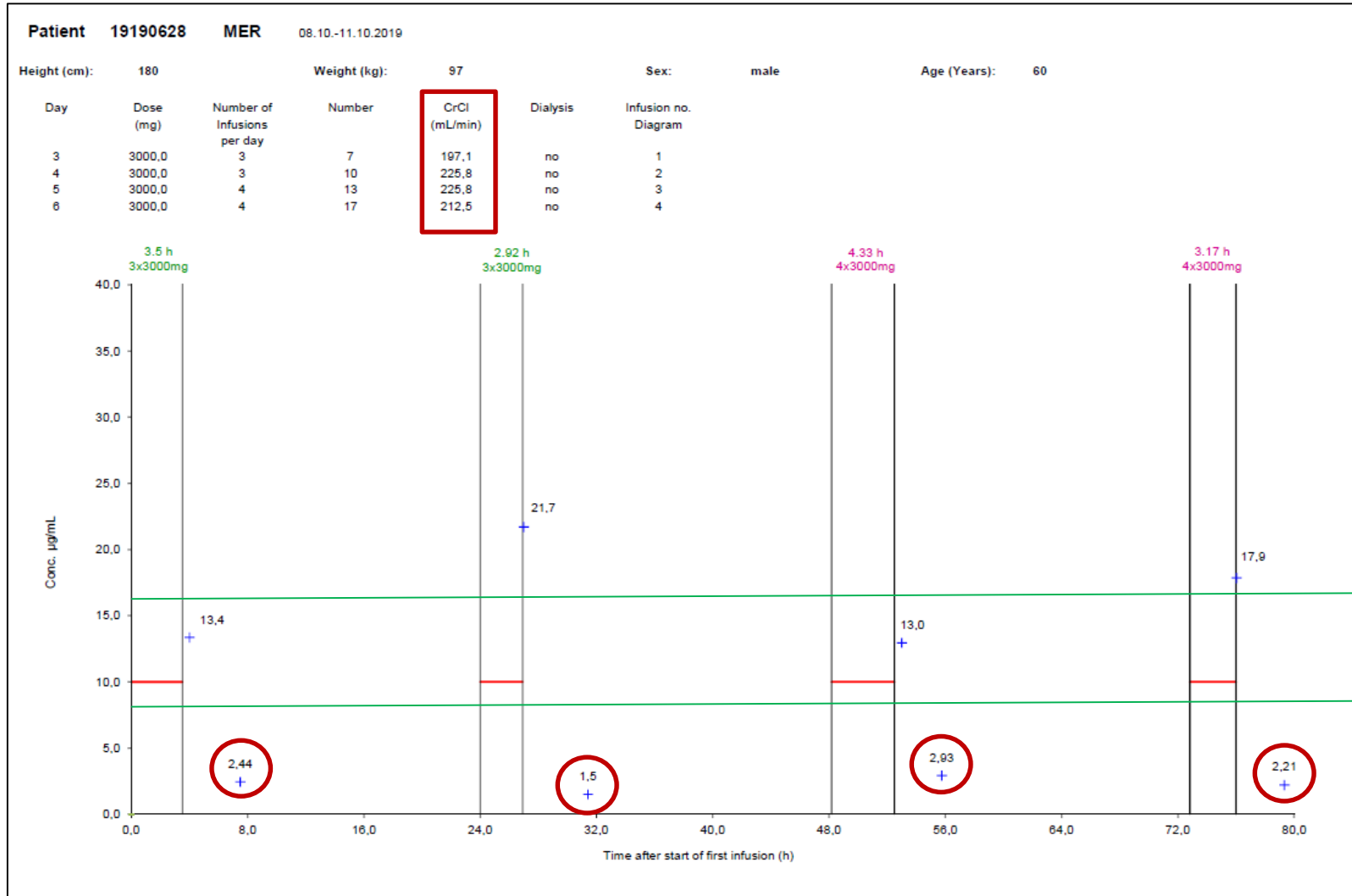
CF-Patientin, 20 a, Pneumonie Pseud aer., MSSA



CF-Patientin



ARC – nosokomiale Pneumonie, E.coli 3-MRGN



Effizienter und effektiver Einsatz, das Richtige tun!

- **Right patient** Ist es eine Infektion (rasche Diagnostik)?
- **Right antibiotic** Wirksamkeit, Spektrum, Guidelines, Kleinraumepidemiologie, Kombination
- **Right time** „früh“

Loading Dose, Dosierung, Intervall, Gabemodalität, Toxizität, Anpassung an
- **Right dose (PK/PD)** Organinsuffizienzen (Niere, Leber), Interaktionen, Resistenzentwicklung, Fachinformation, TDM möglich
- **Right duration** Deeskalation, „so kurz wie möglich, so lange wie nötig“, infektionsspezifisch
- **Right route** iv, p.os, Bioverfügbarkeit, per inhalationem