

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Rationale antibiotische Therapie
beim Multiorganversagen**

Bollmann J, Langgartner J

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2013; 11 (3), 7-11

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Rationale antibiotische Therapie beim Multiorganversagen

J. Bollmann¹, J. Langgartner²

Kurzfassung: Beim kritisch kranken Patient ist die Wahl der antibiotischen Therapie oft schwierig. Nach Einleitung einer (Kombinations-) Therapie nach vermutetem Fokus, Erreger und lokalem Resistenzspektrum stellt sich die Frage der adäquaten Dosierung. Hier sind neben patientenspezifischen Faktoren wie Alter und Adipositas auch die Organdysfunktionen im Rahmen der Sepsis zu beachten. Außerdem sind Pharmakodynamik und -kinetik im Verlauf einer Sepsis zu berücksichtigen. Diese bedingen im Initialstadium oft eine hohe, im Weiteren meist eine täglich anzupassende Dosierung. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Überdosierung durch verminderte Clearance des Medikamentes, bei Einsatz eines Nierenersatzverfahrens eine Unterdosierung durch Elimination zu vermeiden. Auch einer starken Verminderung der Leberfunktion sollte bei entsprechend metabolisierten Antibiotika eine Dosisreduktion nachfolgen. Ein Drug

Monitoring sollte bei Vorhandensein immer eingesetzt werden und dessen Ausweitung ist unbedingt zu empfehlen.

Schlüsselwörter: antibiotische Therapie, Intensivstation, Sepsis, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik

Abstract: Rational Antibiotic Therapy in Critically Ill Patients with Multiorgan Failure. Careful decision-making in the choice of antibiotic therapy, its dosing, and duration in critically ill patients with multiorgan failure is difficult. A probable focus and supposed pathogen as well as knowledge about local antimicrobial resistance on the one hand and patient-specific factors like age and obesity on the other hand have to be considered. Even if there is a critically ill patient thinking about infectious-source control should not be forgotten.

In addition, it is necessary to know about pharmacokinetics and pharmacodynamics of the selected antibiotics.

Organ dysfunctions change during the different stages of sepsis. Because of the capillary leak in the beginning it often requires a high, later a daily adapted antibiotic therapy. With kidney injury one has to avoid overdose because of limited renal clearance, during renal replacement therapy underdose because of elimination. Liver injury should cause a reduction of antibiotic dose if there is a metabolic pathway in this organ. If drug monitoring is helpful it should be applied. Furthermore, it is advisable to expand drug monitoring whenever possible. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (3): 7–11.**

Key words: antibiotic therapy, intensive care unit, sepsis, kidney injury, liver injury, pharmacokinetics, pharmacodynamics

■ Einleitung

Die richtige Wahl der antibiotischen Therapie gestaltet sich beim Intensivpatienten oft schwierig. Neben der häufigsten nosokomialen Infektion, der Harnwegsinfektion, ist die beatmungsassoziierte Pneumonie die häufigste Infektion beatmeter Patienten auf der Intensivstation. Hierin liegt etwa die Hälfte der auf der Intensivstation eingesetzten Antibiotika begründet [1].

Gesichert ist bisher der Nutzen eines möglichst frühzeitigen Beginns intravenöser antibiotischer Therapie bei schwerer Sepsis (Evidenzgrad 1D) und septischem Schock (Evidenzgrad 1B) [2]. Wie bei jedem anderen Infekt stellt sich zu Beginn die Frage nach dem vermuteten Erreger und Fokus. Doch gerade im Multiorganversagen ist die Wahl des richtigen Antibiotikums bzw. der richtigen Kombinationstherapie nur der Anfang. Die Dauer der Therapie, die Dosierung und Patientenfaktoren wie Adipositas und zunehmendes Alter sind unter Berücksichtigung des Organversagens gesondert zu bewerten.

■ Grundsätzliches

Kritisch krank zu sein ist assoziiert mit einem gewissen Grad an Immunsuppression. Bei geringerer Funktionalität der neutro-

philen Granulozyten und beeinträchtigter Phagozytose steigt die Empfänglichkeit für Infektionen durch nosokomiale Erreger [3]. Immer mehr Intensivpatienten sind in der Immunantwort auch dadurch limitiert, dass eine medikamentöse Immunsuppression (z. B. durch Therapie mit Steroiden), ein Tumorleiden oder auch ein Status nach Transplantation vorliegt.

Patienten im Multiorganversagen sind durch einen langen stationären Aufenthalt gerade im Verlauf durch Infektionen mit multiresistenten Erregern bedroht. Hier gelten grundsätzlich die gleichen Risikofaktoren wie für alle Patienten mit Infektionen, zu denen eine längere Hospitalisierungszeit, der Einsatz der Hämodialyse, die Herkunft aus einer Pflegeeinrichtung und ein vorhergehender Einsatz intravenöser Antibiotika innerhalb der vergangenen 30 Tage zählen [4].

Neben jeglichen Bemühungen einer adäquaten antibiotischen Therapie ist die Sanierung der Infektquelle maßgeblich entscheidend für das Outcome [5].

Manchmal ist es aber auch erforderlich, eine antibiotische Therapie bewusst wieder zu beenden. Die Entscheidung hierzu sollte dann getroffen werden, wenn eine Kontamination oder Kolonisation durch einen Erreger vorliegt. Dies ist nicht einfach zu differenzieren. Insbesondere bei Positivität von nur einer Blutkulturflasche mit einem typischen Hautkeim (z. B. Koagulase-negativer Staphylokokkus) sollte an eine Kontamination gedacht werden. Bei unterschiedlichen Abnahmeorten ist die „time to positivity“ zu berücksichtigen. So kann eine Kolonisation eines Katheters vorliegen, wenn Kulturen nur an einem Abnahmeort positiv werden. In diesem Fall sollte dieser unbedingt entfernt werden. Eine wiederholte Abnahme von Blutkulturen wie bei Endokarditisverdacht kann trotz bereits be-

Eingelangt am 2. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 24. Juni 2013; Pre-Publishing Online am 17. Juli 2013

Aus der ¹Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn; ²Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Julia Bollmann, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, D-53127 Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25; E-Mail: julia.bollmann@ukb.uni-bonn.de

gonnener antibiotischer Therapie, insbesondere bei klinischen Infektzeichen, helfen, einen Erreger zu detektieren.

Dieser Artikel soll nun eine kurze Antwort auf folgende 4 Fragen geben:

- Wie gestaltet sich die Initialtherapie?
- Welche Rolle spielen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik für die Therapie?
- Wie beeinflusst das Organversagen die Dosierung von Antibiotika?
- Wie kann die antibiotische Therapie überwacht werden?

■ Wie gestaltet sich die Initialtherapie?

Wie bereits erwähnt, ist ein möglichst frühzeitiger Beginn einer intravenösen antibiotischen Therapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock [2] eine der wichtigsten Grundlagen zur Verbesserung des Outcomes dieser Patienten. In der Initialtherapie ist die Kenntnis des lokalen Resistenzspektrums in der Klinik und Umgebung wichtig. Meist erfolgt eine breit greifende antibiotische Behandlung im Hinblick auf das lokale Resistenzspektrum. Eine Deeskalation nach Erhalt eines Antibiogramms bei nachgewiesenem Erreger sollte auch beim Patienten im Multiorganversagen erfolgen.

Manchmal ist die doppelte antibiotische Abdeckung eines Keims sinnvoll (z. B. bei Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*). Hier besteht eine Kombination mehrerer Faktoren, die eine Resistenz bzw. Resistenzentwicklung gegenüber einer Monotherapie begründen. Aufgrund der geringen Permeabilität der bakteriellen Zellmembran existiert bereits eine intrinsische Resistenz. Ferner können durch eine breite genetische Kapazität diverse Resistenzmechanismen durch Änderung von Zellwandstruktur oder Effluxpumpen aktiviert werden. Auch auf chromosomaler Ebene können Mutationen resistenzregulierender Gene erfolgen. Hinzu kommt noch der Gewinn zusätzlicher Resistenzgene von anderen Organismen über Plasmide, Transposons und Bakteriophagen [6].

Eine pauschale Kombinationstherapie ist jedoch nicht immer hilfreich. So konnte die empirische Gabe von Meropenem und Moxifloxacin keine Verbesserung des Outcomes im Vergleich zur Monotherapie mit Meropenem in der schweren Sepsis zeigen [7].

■ Welche Rolle spielen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik für die Therapie?

Antibiotika lassen sich nach ihren pharmakodynamischen Eigenschaften in 2 Gruppen einteilen: Zum einen in solche mit einer konzentrationsabhängigen Wirksamkeit (z. B. Aminoglykoside) und solche mit einer zeitabhängigen Wirksamkeit. Für Betalaktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) mit zeitabhängiger Wirksamkeit ist die Zeitdauer, in der die Antibiotikakonzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt, entscheidend für eine effektive Wirkung. Eine Erhöhung der Konzentration über das 4–5-Fache der MHK des Erregers hinaus führt hier zu keiner Zunahme der Wirksamkeit. Demnach erscheint eine Dauerinfu-

sion nach initialer Bolusgabe für diese Antibiotika die richtige Dosierung. Nach pharmakokinetischen Studien ist dies zwar ein richtiger Ansatz, klinisch fehlen jedoch entsprechende Daten. Die vorliegenden Reviews konnten bisher keine klinische Überlegenheit einer verlängerten bzw. kontinuierlichen Gabe gegenüber der hochdosierten Bolusgabe nachweisen. Den Grund hierfür sehen die Autoren darin, dass einigen der analysierten Studien wegen geringer Fallzahlen in diesem Zusammenhang eine ausreichende Power fehlt [8, 9]. Zu beachten ist eine fehlende Zulassung der Antibiotika zur kontinuierlichen Gabe mit Ausnahme von Doripenem mit einer Infusionszeit von 4 Stunden beim kritisch kranken Patienten. In diesem Zusammenhang muss auch die teilweise begrenzte Haltbarkeit hergestellter Lösungen entsprechend berücksichtigt werden.

Die Pharmakokinetik wird im Gegensatz zur Pharmakodynamik beim kritisch kranken Patienten vor allem von Patientenfaktoren beeinflusst. Dem zugrunde liegt eine Erhöhung des Verteilungsvolumens im Rahmen des „capillary leak“ in der hyperdynamen Phase der Sepsis. Bei gleicher Dosierung sinkt so der erzielte Spitzenspiegel; die Halbwertszeit des Antibiotikums verlängert sich. Initial kann sogar noch eine gesteigerte renale Clearance vorliegen. Beim Nierenversagen kann sich dies in der späteren Phase wieder umkehren. Auch intermittierende und kontinuierliche Nierenersatzverfahren nehmen hier Einfluss [10].

Gerade im septischen Schock sind die Gefäße initial weit, der arterielle Widerstand nimmt ab und das Herzzeitvolumen nimmt zu. Die peripheren Gewebe werden gut durchblutet; die vitalen Organe wie Gehirn und Lunge weniger, was bei einem respiratorischen Infekt zur initialen Unterdosierung führen kann. Im Verlauf nimmt dies deutlich ab, auch der Blutdruck sinkt. Damit kehren sich diese Verhältnisse um. Therapeutische Konzentrationen im peripheren Gewebe können damit möglicherweise nicht mehr erreicht werden. Im Multiorganversagen ist eine erste Ladedosis erforderlich, die dem vergrößerten Verteilungsvolumen Rechnung trägt und beim kritisch Kranken unabhängig von Organdysfunktionen oft höher gewählt werden muss. Ab dem zweiten Therapietag ist dann die Clearance des Antibiotikums im Rahmen der eingeschränkten Organfunktionen zu berücksichtigen [11].

Bei zu erwartendem hohem Verteilungsvolumen in der initialen Phase ist somit eine hohe Initialdosis gerade hydrophiler Antibiotika zu wählen.

Bei der häufig in der Sepsis auftretenden Hypoalbuminämie ist der Anteil gebundenen Arzneistoffes vermindert. Auch supportive Therapien können die Spiegel des Antibiotikums beeinflussen. Klinische Daten bezüglich der Bindung von Antibiotika und Beeinflussung der Wirkspiegel in Abhängigkeit von einer zeitgleichen oder zeitversetzten Substitution von Humanalbumin liegen nicht vor. Durch ständige Veränderungen im Verlauf der Sepsis wäre ein Drug Monitoring wünschenswert.

Ein therapeutisches Monitoring mittels Blutkonzentrationsmessungen des Wirkstoffes ist aber möglicherweise bei Antibiotika, die sich im Gewebe anreichern, wie z. B. Makroliden, nicht sinnvoll [12]. Aktuell ist eine tägliche Reevaluation und Anpassung der Dosierung meist die einzige Möglichkeit, den klinischen Veränderungen des Patienten Rechnung zu tragen.

■ Wie beeinflusst das Organversagen die Dosierung von Antibiotika?

Niereninsuffizienz und Nierenversagen

Das akute Nierenversagen (ANV) des kritisch kranken Patienten ist am häufigsten durch ein septisches Geschehen verursacht. Zusätzlich sind schwere Dysfunktionen der Organe häufiger und die Mortalitätsrate höher als beim nichtseptischen ANV [13]. Somit wird eine adäquate antibiotische Therapie hier noch wichtiger.

Für die meisten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gibt es Leitlinien zur Dosierung. Hierbei wird vor allem die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) chronisch niereninsuffizienter und dialysepflichtiger Patienten berücksichtigt. Die hydrophilen Antibiotika werden oft unverändert renal ausgeschieden. Doch auch lipophile Antibiotika können nach Verstoffwechslung Metabolite bilden, die renal eliminiert werden. Dementsprechend wird eine Dosisanpassung erforderlich. Diese erfordert eine Abschätzung der Restfunktion der Niere, wozu die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault oder nach MDRD2-Formel ermittelt oder im Sammelurin über 24 Stunden bestimmt werden kann. Im Routinelabor sind diese Werte heute am Abnahmetag zu bekommen bzw. zu berechnen. Eine relevante Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 50 % erfordert bei einem gleichzeitig nicht renal eliminierten Antibiotikumsanteil von 50 % eine Dosisanpassung. Neben Informationen aus der Fachinformation kann die von Dettli bereits in den 1960er-Jahren beschriebene Proportionalitätsregel herangezogen werden, mit der er zeigen konnte, dass sich die Clearance eines eingesetzten Antibiotikums linear zur Kreatinin-Clearance verhält. Somit kann der prozentuale Anteil der erforderlichen Dosisreduktion oder der Verlängerung des Dosierungsintervalls vorausgesagt werden. Um eine Verminderung des Spitzenspiegels auszuschließen, kann die Halbierungsregel nach Kunin genutzt werden. Der Kumulationskinetik entsprechend wird eine hohe Anfangsdosis eingesetzt; in der Folge reicht dann die halbe Anfangsdosis zur Erhaltung mit gleichen Spitzenspiegeln bei höheren Talspiegeln. Zur weiteren Optimierung kann mithilfe der nach Dettli geschätzten individuellen Ausscheidungskapazität und Eliminationshalbwertszeit die individuelle Elimination eines Antibiotikums berechnet werden. Dann kann entsprechend die Erhaltungsdosis reduziert, das Dosierungsintervall verlängert werden oder eine Kombination aus beidem erfolgen.

Beim kritisch Kranken ist das Nierenersatzverfahren oft divergent zur intermittierenden Hämodialyse. Die Unterschiede im angewendeten Verfahren, Ultrafiltrationsrate, Blutflussrate und auch das Material der Membran des Hämofilters sind zu berücksichtigen. Außerdem muss eine Restfunktion der Niere trotz möglicher kontinuierlicher Nierenersatztherapie angenommen werden, wenn außer einem ANV auch z. B. eine Volumenkontrolle nach Massentransfusion oder eine Temperaturdysregulation eine Indikation zur Nierenersatztherapie stellen [14]. Dosierungsschemata sind hier oft nur als Orientierung für die klinische Praxis zu sehen. Die Gefahr einer Unterdosierung mit Therapieversagen in der Folge ist ungleich höher als bei eingeschränkter Nierenfunktion, da die meisten Antibiotika über das Nierenverfahren relevant eliminiert werden.

Außerdem sollten Antibiotika mit einer konzentrationsabhängigen Wirksamkeit vor und Antibiotika mit einer zeitabhängi-

gen Wirksamkeit am Ende einer Dialysetherapie verabreicht werden, um den pharmakodynamischen Eigenschaften der Antibiotika gerecht zu werden.

Leberinsuffizienz

Lebertoxische Antibiotika sollten natürlich vermieden werden, egal, ob eine Lebererkrankung bekannt ist oder im Rahmen des Multiorganversagens neu auftritt. Meist finden viele Metabolisierungsprozesse in der Leber statt. Dies gilt aber nicht allein für die eingesetzte antibiotische Therapie, sondern auch für viele andere Medikamente, die der Patient noch zusätzlich erhält. Somit ist hier immer der Gesamtüberblick über alle Medikamente erforderlich.

Die Metabolisierung kann in 2 Phasen eingeteilt werden: In der ersten Phase in den hepatischen Cytochromen kommt es zu verschiedenen Oxidations- und Reduktionsvorgängen. Die nicht obligat folgende zweite Phase aus Glucuronsäure-Konjugation, Aminosäure-Konjugation, Sulfatierung und/oder Acetylierung führt zu hydrophilen Metaboliten, die über die Niere ausgeschieden werden müssen. Letztere kann auch ohne vorangegangene erste Phase ablaufen. Bei Verschlechterung der Leberfunktion wird die erste Phase schneller negativ beeinflusst als die zweite. Hier ist zu beachten, dass letztendlich erst bei einer Funktionseinschränkung von etwa 90 % eine signifikante Einschränkung der Metabolisierung der Leber besteht [15].

Auch Antibiotika selbst können lebertoxisch sein. Es handelt sich hierbei jedoch um seltene Vorkommnisse, die meist klinisch asymptomatisch bleiben und nur mit einer gering veränderten Leberfunktion einhergehen [16]. Dennoch gibt es bei fast allen Antibiotikaklassen beschriebene Einzelfälle von schwerster Hepatotoxizität, die bis zum Leberversagen reichen. Unter Abwägung von zu erwartendem Benefit und Risiko ist eine antibiotische Therapie unter Berücksichtigung von Patientenfaktoren und Auswahl eines entsprechenden Antibiotikums einzusetzen. Ganz wesentlich ist hier, den Erreger adäquat zu therapieren [17].

Multiorganversagen

Im Multiorganversagen müssen die Funktionseinschränkungen der einzelnen Organe im Gesamtkontext gesehen werden: So ist z. B. die Halbwertszeit von Ciprofloxacin im Nierenversagen verlängert; bei gleichzeitigem Leberversagen kommt es zu einer weitaus massiveren Verlängerung der Halbwertszeit [18].

■ Wie kann die antibiotische Therapie überwacht werden?

Das Therapieansprechen muss nicht nur klinisch, sondern idealerweise auch objektiv beurteilt werden. Auch hier entstehen im Multiorganversagen weitere Probleme. Ein klinisches Ansprechen z. B. im Sinne einer Entfieberung zu sehen, ist unter dem Einsatz einer kontinuierlichen Hämofiltration/-dialyse nahezu unmöglich. Eine Reduktion der als Antwort auf eine bakterielle Infektion erhöhten Procalcitonin-Sekretion kann hier hilfreich sein. Hier sind jedoch serielle Messungen erforderlich, um den Antibiotikaeinsatz sinnvoll zu reduzieren [19].

Nicht jeder Patient im Multiorganversagen auf der Intensivstation hat bei klinischem Verdacht auch eine Infektion; beim systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) liegen oft auch ohne Infekt multiple Organdysfunktionen vor. Mikrobiologisch kann in 30 % der Fälle kein Erreger gefunden werden. Außerdem werden auch Erreger gefunden, die allein einer Kolonisation entsprechen [1, 20].

■ Zusammenfassung

Im Multiorganversagen ist die Auswahl des richtigen Antibiotikums zunächst nicht anders als beim nicht kritisch kranken Patienten. Entsprechend dem Fokus muss ein dem vermuteten Erreger entsprechendes Antibiotikum bzw. eine Kombination erwogen werden, die dem lokalen Resistenzspektrum Rechnung trägt. Wo immer es möglich ist, muss an eine Fokussanierung gedacht werden.

Auf der Intensivstation sind immer häufiger multiresistente Keime zu finden. Hier gilt es, durch entsprechende hygienische Maßnahmen Übertragungen derselben vorzubeugen.

Zur adäquaten Therapie muss eine Dosisanpassung an den individuellen Patienten erfolgen. Durch Berücksichtigung von Pharmakodynamik und -kinetik kann eine weitere Optimierung erzielt werden. Bei Niereninsuffizienz sollte eine Über-, während eines Nierenersatzverfahrens insbesondere eine Unterdosierung vermieden werden. Erst bei einer starken Einschränkung der Leberfunktion muss die Dosierung angepasst werden.

Sofern vorhanden, sollte immer ein Drug Monitoring zur Überwachung der antibiotischen Therapie herangezogen werden.

■ Interessenkonflikt

Es besteht keinerlei Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Initial ist beim kritisch kranken Patienten eine antibiotische Ladedosis zu verabreichen, die das erhöhte Verteilungsvolumen zu Beginn der Sepsis berücksichtigt.
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Anpassung der antibiotischen Therapie in Abhängigkeit der Clearance erforderlich und mithilfe der Ausscheidungskapazität und Eliminationshalbwertszeit zu berechnen.
- Eine Unterdosierung ist während einer Dialysetherapie zu vermeiden. Hier sollten Antibiotika mit einer konzentrationsabhängigen Wirksamkeit vor und Antibiotika mit einer zeitabhängigen Wirksamkeit am Ende einer Dialysetherapie verabreicht werden.
- Bei einer Leberinsuffizienz ist eine Dosisreduktion der antibiotischen Therapie erst bei einer Funktionseinschränkung von etwa 90 % erforderlich.

1. Bei einem septischen Patienten soll eine antibiotische Therapie begonnen werden. Welche Aussagen treffen zu?

- a) Das lokale Resistenzspektrum spielt initial keine Rolle, da immer ein möglichst breites Erregerspektrum durch die antibiotische Therapie abgedeckt wird.
- b) Bei Nachweis eines Erregers und Erhalt des Antibiogramms ist eine Deeskalation anzustreben.
- c) In der beginnenden Sepsis ist das Verteilungsvolumen erhöht.
- d) Als häufigster Fokus beim hospitalisierten Patienten findet man Katheterinfektionen.
- e) Eine Sanierung der Infektquelle sollte, wenn es möglich ist, immer erfolgen.

2. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik spielen bei der antibiotischen Therapie eine wichtige Rolle. Welche Aussagen treffen zu?

- a) Eine verlängerte Infusionsdauer ist bisher nur für Dörpenem zugelassen und somit auch nur bei dessen Einsatz sinnvoll.
- b) Penicilline und Cephalosporine sollten so dosiert werden, dass eine Konzentration über mindestens das 10-Fache der MHK des Erregers garantiert ist.
- c) Die Haltbarkeit von hergestellten Lösungen ist begrenzt, was bei einer längeren Infusionsdauer von Antibiotika berücksichtigt werden muss.
- d) Bei Makroliden ist ein therapeutisches Monitoring mittels Blutkonzentrationsmessung hilfreich.
- e) Die Pharmakodynamik wird im Gegensatz zur -kinetik beim kritisch kranken Patienten vor allem von Patientenfaktoren beeinflusst

3. Eine Einschränkung der Nierenfunktion ist bei vielen Patienten auf der Intensivstation zu beobachten. Welche Aussagen treffen zu?

- a) Auch eine Massentransfusion oder erschwertes Volumenmanagement kann auf der Intensivstation ein Nierenersatzverfahren erforderlich machen.
- b) Auf der Intensivstation hat ein akutes Nierenversagen nur sehr selten seine Ursache in der Sepsis.
- c) Beim Einsatz lipophiler Antibiotika muss trotzdem eine eingeschränkte Nierenfunktion beachtet werden, wenn hydrophile Metabolite gebildet werden.
- d) Antibiotika mit einer konzentrationsabhängigen Wirksamkeit sollten vor und Antibiotika mit einer zeitabhängigen Wirksamkeit am Ende einer Dialysetherapie verabreicht werden.
- e) Eine relevante Verminderung der GFR < 30 % erfordert bei gleichzeitig nicht renal eliminiertem Antibiotikumsanteil von 70 % eine Dosisanpassung.

Lösung

Literatur:

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274: 639–44.

2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of

Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.

3. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011; 306: 2594–605.

4. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.

5. Koperma T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 2000; 24: 32–7.

6. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J R Soc Med* 2002; 95 (Suppl 41): 22–6.

7. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxi-

floxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis. *JAMA* 2012; 307: 2390–9.

8. Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM, et al. Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 94–104.

9. Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of [beta]-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009; 37: 2071–8.

10. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care* 2011; 15: R206.

11. Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, et al. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest* 2011; 139: 1210–20.

12. Drusano GL. Infection site concentrations: their therapeutic importance and the macrolide and macrolide-like class of antibiotics. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 150S–158S.

13. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multi-centre evaluation. *Crit Care* 2008; 12: R47.

14. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, et al. Principles of antibacterial dosing in renal

replacement therapy. *Blood Purif* 2010; 30: 195–212.

15. Park GR. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth* 1996; 77: 2–49.

16. Thiim M, Friedman LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 381–99.

17. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1431–46.

18. Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU

patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2001; 27: 665–72.

19. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34: 1364–75.

20. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multi-centre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108–21.

Dr. med. Julia Bollmann

Geboren 1983. Medizinstudium in Magdeburg und Regensburg. Dort experimentelle Doktorarbeit zum Thema „Östrogenabhängige Regulation der Expression des Gens *icb-1* in verschiedenen gynäkologischen Malignomen“, Abschluss Summa cum laude. 2010–2012 Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinik Regensburg. Seit 2012 an der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinik Bonn.



Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic
Klinische Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie, Medizinische Universität
Wien A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4740, Fax 01/40400-4735
E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

**Medieninhaber, Verleger, Produktion,
Anzeigen, Vertrieb:**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10.
Internet: www.kup.at/gastroenterologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH
Mag. Irene Schinnerl.

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Ueberreuter Print GmbH.
2100 Korneuburg, Industriestr. 1.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P. b. b. 03Z035263M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)