

Informationen zu Dosierungsempfehlungen für Antibiotika für externe Patienten

Antibiogramme werden europaweit nach den Empfehlungen des EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (www.eucast.org) und national modifiziert nach den Empfehlungen des NAK Deutschlands (Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees) (www.nak-deutschland.org) interpretiert, einschließlich in unserem Labor. Diese Interpretationen basieren auf Dosierungsempfehlungen des EUCAST und des NAK Deutschlands. Um einen therapeutischen Erfolg antibiogrammgerecht zu erzielen, sollten entsprechende Dosierungen verwendet werden.

ACHTUNG ÄNDERUNG IM ANTIBIOGRAMM!

Für **Befunde ab 15.08.2019** gab es relevante Änderungen in der Interpretation der Antibiogramme (EUCAST Version 9.0):

NEU:

I = Sensibel bei erhöhter Exposition: zu erwartende Wirksamkeit einer Antibiotika-Therapie, wenn die **erhöhte Dosierung** aus der aktuellen EUCAST Tabelle gewählt wird;

Keine Änderung:

S = Sensibel bei Standardexposition: zu erwartende Wirksamkeit einer Antibiotika-Therapie, wenn die **Standarddosierung** aus der aktuellen EUCAST Tabelle gewählt wird;

R = Resistent: wahrscheinlich keine Wirksamkeit einer Therapie mit diesem Antibiotikum.

Änderungshinweis:

I ist bei korrekter Dosierung gleich wirksam wie S. I ist nicht (mehr) wie R zu verstehen, sondern als ein S mit besonderer Dosierungsempfehlung (siehe Dosierungstabelle).

Bei der geänderten Definition von „I“ besteht der einzige Unterschied zwischen „S“ und „I“ in der Berücksichtigung der Konzentration des Antibiotikums am Infektionsort, durch die eine angemessene klinische Antwort zu erhalten ist. Der Begriff „intermediär“ wird durch „sensibel, erhöhte Exposition“ ersetzt, die Abkürzung im Antibiogramm „I“ wird jedoch beibehalten. Diese Änderung gilt ab 15.08.2019 (Befunddatum). Für Antibiogramme, die vor dem 15.08.2019 erstellt wurden, gilt die alte Definition von „intermediär“.

Es gibt Erreger (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*), bei denen die meisten Antibiotika mit „I“ bewertet werden. Hier ist bereits bei normal empfindlichen Isolaten in den meisten Fällen die höhere Dosierung indiziert.

Bei unteren Harnwegsinfekten kann auch ein mit „I“ gekennzeichnetes Antibiotikum in der niedrigen Dosierung zur Anwendung kommen, wenn es sich am Infektionsort gut anreichert.

Dosierungstabellen

NAK Tabelle (http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nak-deutschland/Dosierungen_NAK_20190302_30.04.2019.pdf)

EUCAST Tabelle (Tabellenblatt „Dosages“, letztes Tabellenblatt) (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.xlsx)

Am Universitätsklinikum Freiburg werden folgende Dosierungen verwendet.

Antibiotika-Mindestdosierungen für Erwachsene ohne Therapie-modifizierende Faktoren des Universitätsklinikums Freiburg

Diese Tabellen sind primär keine Empfehlung für die empirische Therapie bei Infektionen ohne Erregernachweis. Die Tabelle bietet Hilfe bei der Auswahl der richtigen Dosierung für die im Antibiogramm angegebenen Substanzen. Bei der Auswahl der anzuwendenden Antibiotika sind u.a. die klinische Symptomatik, der Schweregrad und die Lokalisation der Infektion, die Patientencharakteristika, das Nebenwirkungsprofil und das Risiko der Selektion multiresistenter Erreger zu beachten. Ggf. wird ein infektiologisches Konsil zur Dosisanpassung und Therapieoptimierung empfohlen.

Die Dosierungen beziehen sich auf normalgewichtige Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion und ohne Begleitmedikation. Die Anpassung der Dosierung für die individuellen Patientencharakteristika muss vom behandelnden Arzt erfolgen. Die erhöhte Dosierung bezieht sich auf spezielle Infektionslokalisationen/Krankheitsbilder und/oder spezifische Erreger.

Antibiotikum	Standarddosierung	Erhöhte Dosierung	Gattungs- oder speziesspezifische Dosierungen oder Krankheitsbilder mit besonderer Dosierung
Penicilline			
Benzylpenicillin (Penicillin G)	4 x 2 Mio IE i.v. (1 Mio IE=0,6 g Benzylpenicillin)	4 x 5 Mio IE i.v. (1 Mio IE=0,6 g Benzylpenicillin)	Meningitis: immer erhöhte Dosierung Endokarditis: Rücksprache, infektiologisches Konsil
Ampicillin	4 x 2 g i.v. über 2-4 Stunden	4 x 2 g i.v. über 2-4 Stunden	Meningitis: 4 x 4 g i.v. über 2-4 Stunden Endokarditis: Rücksprache, infektiologisches Konsil
Amoxicillin	3 x 750-1000 mg p.o.	--	Anwendung bei Enterobakterien und Enterokokken in der Regel nur für unkomplizierte, untere Harnwegsinfektionen Bei oraler Sequenztherapie für Enterobakterien- und Enterokokkeninfektionen Rücksprache mit Infektiologie.
Ampicillin-Sulbactam	3 x (2 g Ampicillin + 1 g Sulbactam) i.v. über 2-4 Stunden	4 x (2 g Ampicillin + 1 g Sulbactam) i.v. über 2-4 Stunden	Bei Möglichkeit der oralen (Sequenz-)Therapie Amoxicillin-Clavulansäure bevorzugen gegenüber Sultamicillin (orale Form von Ampicillin-Sulbactam)
Amoxicillin-Clavulansäure	3 x (875 mg Amoxicillin + 125 mg Clavulansäure) p.o.	--	Anwendung bei Enterobakterien in der Regel nur für unkomplizierte, untere Harnwegsinfektionen Bei oraler Sequenztherapie für Enterobakterien- und Enterokokkeninfektionen Rücksprache mit Infektiologie.
Piperacillin	3 x 4 g i.v. über 2-4 Stunden	4 x 4 g i.v. über 2-4 Stunden	
Piperacillin-Tazobactam	3 x (4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam) i.v. über 2-4 Stunden	4 x (4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam) i.v. über 2-4 Stunden	
Flucloxacillin	4 x 2 g i.v. über 2-4 Stunden 4 x 1 g p.o.	4 x 3 g i.v. über 2-4 Stunden Keine p.o.-Gabe	Staphylococcus spp.: erhöhte Dosierung bei ZNS-Infektionen/Meningitis, Endokarditis
Mecillinam	2-3 x 400 mg p.o.	--	Nur für unkomplizierte, untere Harnwegsinfektionen (Therapiedauer: 3 Tage). Bei oraler Sequenztherapie Rücksprache mit Infektiologie
Cephalosporine			
Cefazolin	3 x 2 g i.v.	--	Oxacillin-empfindliche Staphylokokken sind empfindlich gegenüber Cefazolin, Bei <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> (außer <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella spp.</i> und <i>P. mirabilis</i> kann von einer Sensibilität ausgegangen werden, wenn Cefuroxim sensibel getestet ist.
Cefepim	2 x 2 g i.v. über 2-4 Stunden	3 x 2 g i.v. über 2-4 Stunden	
Cefotaxim	4 x 1 g i.v. über 2-4 Stunden	4 x 2 g i.v. über 2-4 Stunden	Meningitis: immer erhöhte Dosierung
Ceftazidim	2 x 2 g i.v. über 2-4 Stunden	3 x 2 g i.v. über 2-4 Stunden	
Ceftazidim-Avibactam	3 x (2 g Ceftazidim + 0,5 g Avibactam) über 2 Stunden	--	Reserveantibiotikum: Rücksprache mit Infektiologie!
Ceftolozan-Tazobactam	3 x (1 g Ceftolozan + 0,5 g Tazobactam) i.v. über 2-4 Stunden	3 x (2 g Ceftolozan + 1 g Tazobactam) i.v. über 2-4 Stunden	Reserveantibiotikum: Rücksprache mit Infektiologie! Nosokomiale Pneumonie: immer erhöhte Dosierung
Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	2 x 2 g i.v.	Meningitis: immer erhöhte Dosierung
Cefuroxim i.v.	3 x 1,5 g i.v. über 2-4 Stunden	4 x 1,5 g i.v. über 2-4 Stunden	Nicht bei schweren S. aureus-Infektionen! Cefuroxim p.o. ist zur Therapie von Organinfektionen bei Erwachsenen ungeeignet

Antibiotikum	Standarddosierung	Erhöhte Dosierung	Gattungs- oder speziesspezifische Dosierungen oder Krankheitsbilder mit besonderer Dosierung
Carbapeneme			
Ertapenem	1 x 1 g i.v. über 2-4 Stunden	--	
Imipenem	3 x 1 g i.v. über 2-4 Stunden	4 x 1 g i.v.	Bei <i>Pseudomonas</i> spp. andere pseudomonas-wirksame Substanzen bevorzugen!
Meropenem	3 x 1 g i.v. über 2-4 Stunden	3 x 2 g i.v. über 2-4 Stunden	Meningitis: immer erhöhte Dosierung
Monobactame			
Aztreonam	3-4 x 1 g i.v. über 2-4 Stunden	4 x 2 g i.v. über 2-4 Stunden	
Fluorchinolone			
Ciprofloxacin	2 x 500 mg p.o. oder 2 x 400 mg i.v.	2 x 750 mg p.o. oder 3 x 400 mg i.v.	Fluorchinolone <u>nicht</u> zur Monotherapie von Staphylokokken-Infektionen empfohlen; im Falle einer oralen Sequenztherapie bei längerfristiger Behandlungsindikation Levofloxacin in Kombination mit Rifampicin zu bevorzugen (infektiologisches Konsil!)
Levofloxacin	1 x 500 mg p.o. oder i.v.	1 x 750 mg p.o. oder 2 x 500 mg p.o. oder i.v.	
Moxifloxacin	1 x 400 mg p.o. oder i.v.	--	
Aminoglykoside			
Amikacin	1 x 15-20 mg/kg i.v.	1 x 20(-30) mg/kg i.v.	Bei Anwendung Rücksprache mit Infektiologie!
Gentamicin	bei gramnegativen Erregern Tobramycin bevorzugen	--	Anwendung nur zur Kombinationstherapie bei Endokarditis durch Enterokokken/Listerien oder vergürnende Streptokokken (1 x 3-5 mg/kg i.v.)
Tobramycin	1 x 6-7 mg/kg i.v.	--	Anwendung bei gramnegativen Erregern; Gabe auch möglich, wenn Tobramycin nicht auf dem Befund angegeben ist, aber Gentamicin als „S“ getestet wurde
Glykopeptide und Lipopeptide			
Teicoplanin	1 x 400 mg i.v.	1 x 800 mg i.v. oder 2 x 400 mg i.v.	Reserveantibiotikum: Rücksprache, infektiologisches Konsil!
Vancomycin	2 x 15 mg/kg i.v. (max. 2 x 1 g i.v.) als kontinuierliche Infusion	--	Dosiserhöhung/Reduktion ggf. nach Spiegelmessung nötig; Rücksprache, infektiologisches Konsil empfohlen
Daptomycin	1 x 6 mg/kg i.v.	--	Bei schweren Infektionen und Enterokokken-Infektionen höhere Dosen nötig (1 x 10-12 mg/kg i.v. , off label use, nur nach Rücksprache, infektiologisches Konsil)
Oxazolidinone			
Linezolid	2 x 600 mg p.o. oder i.v.	--	

Antibiotikum	Standarddosierung	Erhöhte Dosierung	Gattungs- oder speziesspezifische Dosierungen oder Krankheitsbilder mit besonderer Dosierung
Makrolide und Lincosamide			
Azithromycin	1 x 500 mg p.o. oder i.v.	--	
Clarithromycin	2 x 500 mg p.o. oder i.v.	--	
Erythromycin	3-4 x 500 mg p.o. oder i.v.	3-4 x 1 g i.v.	
Clindamycin	Streptokokken: 4 x 300 mg p.o. oder i.v. Andere Erreger (z. B. <i>Staphylococcus</i> spp., Mykoplasmen, Anaerobier): 3-4 x 600 mg p.o. oder i.v.	--	Bei nekrotisierender Faszitis durch A-Streptokokken initiale Kombinationstherapie mit Clindamycin 3-4 x 600 mg i.v. empfohlen
Tetracycline			
Doxycyclin	1 x 100-200 mg p.o. (gewichtsadaptiert)	--	
Tigecyclin	100 mg loading dose, danach 2 x 50 mg i.v.	--	Bei schweren Infektionen evtl. höhere Dosen nötig (2 x 100 mg i.v., off label use, nur nach Rücksprache, infektiologisches Konsil empfohlen) Nicht geeignet zur Therapie von Blutstrominfektionen!
Sonstige Antibiotika			
Colistin	9 Mio IE loading dose, danach 3 x 3 Mio IE i.v.	--	Reserveantibiotikum: Rücksprache mit Infektiologie!
Fosfomycin i.v.	3 x 4-5 g i.v.	--	ZNS-Infektionen: 3 x 8 g i.v. Anwendung nur in Kombinationstherapie
Fosfomycin p.o.	1 x 3 g p.o. einmalig	--	Anwendung nur bei unkomplizierten unteren Harnwegsinfektionen
Metronidazol	3 x 400-500 mg p.o. oder i.v.	--	Höhere Dosen (3 x 500 mg) nötig bei Organabszessen (z.B. Leberabszess, Hirnabszess)
Nitrofurantoin	2 x 100 mg retard p.o.	--	Anwendung nur bei unkomplizierten unteren Harnwegsinfektionen
Rifampicin	600-900 mg/Tag p.o. oder i.v. in 1-2 Einzeldosen (gewichtsadaptiert)	--	
Trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SXT)	2 x (160 mg TMP + 800 mg SXT) (z. B.: 2 x 1 Cotrim Forte p.o. bzw. 2 x 2 Amp. Cotrim i.v.)	2 x (320 mg TMP + 1600 mg SXT) (z. B.: 2 x 2 Cotrim Forte p.o. bzw. 2 x 4 Amp. Cotrim i.v.)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> und <i>Nocardia</i> spp.: immer erhöhte Dosierung Bemerkung: bei PJP sind ggf. höhere Dosen (z. B. 3 x 4-5 Amp. Cotrim i.v.) als die hier angegebenen notwendig. Rücksprache, infektiologisches Konsil empfohlen!

Quelle: EUCAST Breakpoint-Tabelle Version 9.0 (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) und Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK)-Resistenztestung und Antibiotika-Dosierung Version 2.3.2019 mit Anpassung an das Universitätsklinikum Freiburg (erarbeitet vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene und der Abteilung für Infektiologie). Fragen und Rückmeldungen an: Benjamin Blümel (benjamin.bluemel@uniklinik-freiburg.de) oder Winfried Kern (winfried.kern@uniklinik-freiburg.de).

Erläuterungen zu Änderungen der Definition von „I“ ab 15.08.2019:

Zum Jahreswechsel hat das EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) die Kategorie I zur Bewertung der Ergebnisse von Resistenztestungen neu definiert. Der Hintergrund sowie die Auswirkungen auf mikrobiologische Befundmitteilung und Anwendung in der Klinik sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

Resistenztestungen von Bakterien wurden bisher kategorisch als S für sensibel, I für intermediär und R für resistent herausgegeben. I wird bisher als intermediär definiert, jedoch in der Praxis für vier verschiedene Bedeutungen verwendet:

- I stand für antimikrobielle Aktivität gegenüber einem Mikroorganismus mit unklarem therapeutischem Effekt.
- I stand für eine „Pufferzone“, die verhindert, dass unkontrollierte technische Abweichungen zu wesentlichen Fehlern der Interpretation führen (very major error/major error).
- I stand für antimikrobielle Aktivität gegenüber einem Mikroorganismus bei hoher Dosis/erhöhter Exposition.
- I stand für antimikrobielle Aktivität gegenüber einem Mikroorganismus bei Anreicherung des Antibiotikums am Infektionsort.

Antibiotika verordnende Ärztinnen und Ärzte konnten bisher nicht wissen, welche der vier Interpretationen bei einem konkreten Antibiogramm zur Anwendung gekommen ist. Dies hat letztendlich dazu geführt, dass Antibiotika, welche als I klassifiziert wurden, praktisch nicht zur Therapie eingesetzt wurden.

Um eine eindeutige Definition zu erreichen und die Therapiemöglichkeiten zu erweitern, hat das EUCAST die Definitionen für die Bewertungskategorie I klargestellt. I wird künftig nur noch in der Bedeutung „susceptible, increased exposure“ (sensibel bei erhöhter Exposition des Antibiotikums) angewendet. Hiermit wird eine gezieltere Therapiesteuerung möglich, da schon bisher bei bestimmten Erreger/Antibiotika-Kombinationen selbst im Fall von Infektionen durch Wildtyp-Stämme eine erhöhte Antibiotikadosierung erforderlich ist, auf die nun direkt im Antibiogramm mit dem Buchstaben I hingewiesen wird. I ist somit als S mit Dosierungsempfehlung zu verstehen und kann helfen, Unterdosierungen zu vermeiden.

Die neuen Definitionen von S, I und R gemäß EUCAST 2019 lauten:

S – Sensibel bei Standardexposition: Ein Mikroorganismus wird als *Sensibel bei Standardexposition** eingestuft, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg bei Standarddosierung der Substanz besteht.

I – Sensibel bei erhöhter Exposition: Ein Mikroorganismus wird als *Sensibel bei erhöhter Exposition** kategorisiert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg gegen einen Infektionserreger besteht, sofern dieser einer höheren oder intensiveren Antibiotikaeinwirkung ausgesetzt wird, z.B. durch Erhöhung der Dosierung/geänderte Verabreichungsform oder durch Konzentrierung am Infektionsort (in der Praxis nur in den Harnwegen).

R – Resistent: Ein Mikroorganismus wird als *Resistent* eingestuft, wenn auch bei erhöhter Exposition eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein therapeutisches Versagen besteht.

*Die Exposition des Infektionserregers gegenüber der antimikrobiellen Substanz am Infektionsort ist abhängig von zahlreichen Faktoren, wie der Verabreichungsform, Dosierung, Dosierungshäufigkeit, Infusionsdauer sowie Verteilung und Ausscheidung des Arzneistoffes.

Die genannten Änderungen sind für mikrobiologische Befunde ab 15.08.2019 gültig.

I ist bei korrekter Dosierung gleich wirksam wie S. I ist nicht (mehr) wie R zu verstehen sondern als ein S mit besonderer Dosierungsempfehlung (siehe Dosierungstabelle).

Sowohl S als auch I auf einem Befund bedeuten in Zukunft also sensibel, der Unterschied besteht nur in der erforderlichen Exposition am Infektionsort, mit der ein klinischer Erfolg erreicht werden kann. Bei unteren Harnwegsinfekten kann auch ein mit „I“ gekennzeichnetes Antibiotikum in der niedrigen Dosierung zur Anwendung kommen, wenn es sich am Infektionsort gut anreichert.

Weitere Informationen finden Sie auf der EUCAST-Website unter <http://www.eucast.org/newsiand/> sowie auf der Webseite des Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees (NAK) unter <http://www.nak-deutschland.org>.

Fragen und Rückmeldungen an: Benjamin Blümel (benjamin.bluemel@uniklinik-freiburg.de).