



UNIKLINIKUM  
SALZBURG

# was erwartet die Infektiologie von der Krankenhauspharmazie

**A. Lechner**

Division für Medizinische Mikrobiologie  
Leiter des Infektiologischen Arbeitskreises /  
Univ.-Kliniken der PMU Salzburg

# Infektiologie

beschäftigt sich mit Infektionskrankheiten und deren

- **Epidemiologie**
- **klinisches Beschwerde- und Erscheinungsbild**
- **Diagnostik**
  - # Erhebung der Expositionsanamnese
  - # physikalischer Untersuchungsbefund
  - # labormäßig
    - \*medizinisch-chemische Labordiagnostik
    - \*mikrobiologische Diagnostik
      - +direkter Erregernachweis
      - +kulturell
      - +serologisch
      - +molekularbiologisch
  - # bildgebend
    - \*radiologisch: konventionell, CT, MRT, PET-CT, etc.
    - \*sonografisch

# Infektiologie

## beschäftigt sich mit

- **Therapie**

- # nicht-medikamentös/ chirurgisch (..ubi pus, ibi evacuo..)

- # nicht-medikamentös/ konservativ: Wundpflege, etc.

- # medikamentös

- \*antimikrobiell

- +antibiotisch

- +antiviral

- +antimykotisch

- +antiparasitär

- \*symptomatisch

- +antipyretisch, analgetisch, antiphlogistisch, etc.

# Infektiologie

beschäftigt sich mit

- **Prävention**

- #Verhalten

- #Vakzinologie

- #Prophylaxe

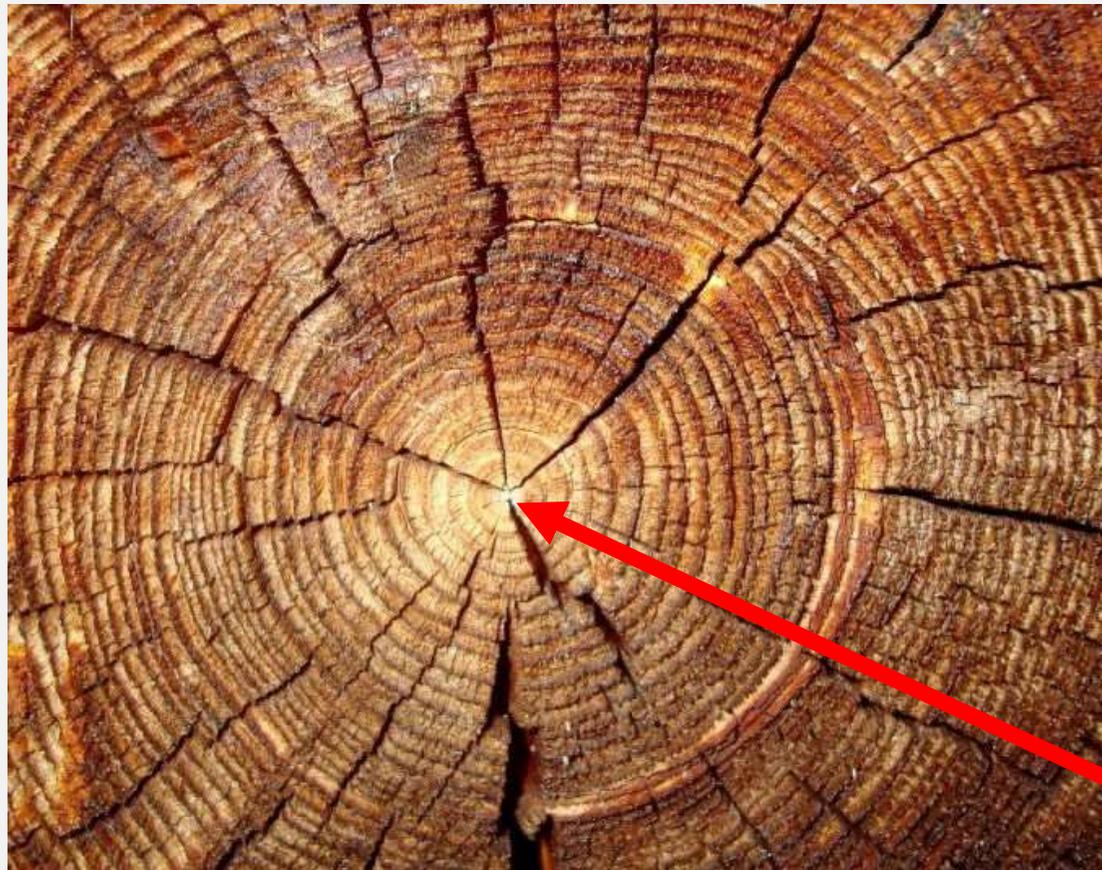
- \*perioperativ

- \*Endokarditis

- \*Postexpositionsprophylaxe: Meningitis, HIV, SARS-CoV?, etc.

# Infektiologie

## QUERSCHNITTSFACH PAR EXCELLENCE



## Infektiologie in Österreich

- aktuell 73 Ärztinnen und Ärzte mit Zusatzfach Infektiologie und Tropenmedizin
- definitive infektiologische Zentren mit Ausbildungsberechtigung
  - #Wien:** AKH, Donauspital, Sozialmedizinisches Zentrum Süd
  - #Graz:** Univ.-Klinik, Graz-West
  - #Linz:** Elisabethinen
  - #Salzburg:** Univ.-Klinikum Salzburg
  - #Innsbruck:** Univ.-Klinik
- Infektiologie teilweise durch Zusatzfach, teilweise durch klinisch orientierte MikrobiologInnen
  - #variabel,** an mehreren Standorten

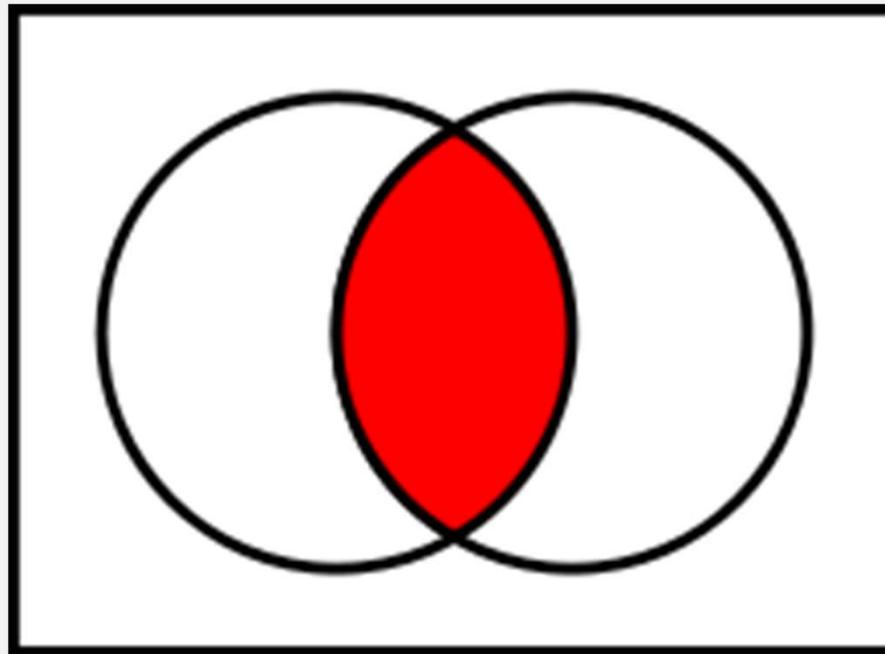
## infektiologische Konsiliartätigkeit an den Kliniken

Konsile '18	Salzburg/ IAK	IBK	Graz
	2119 (IAK)	ca. 4000	ca. 4500

## Definition: Pharmazie lt. Wikipedia

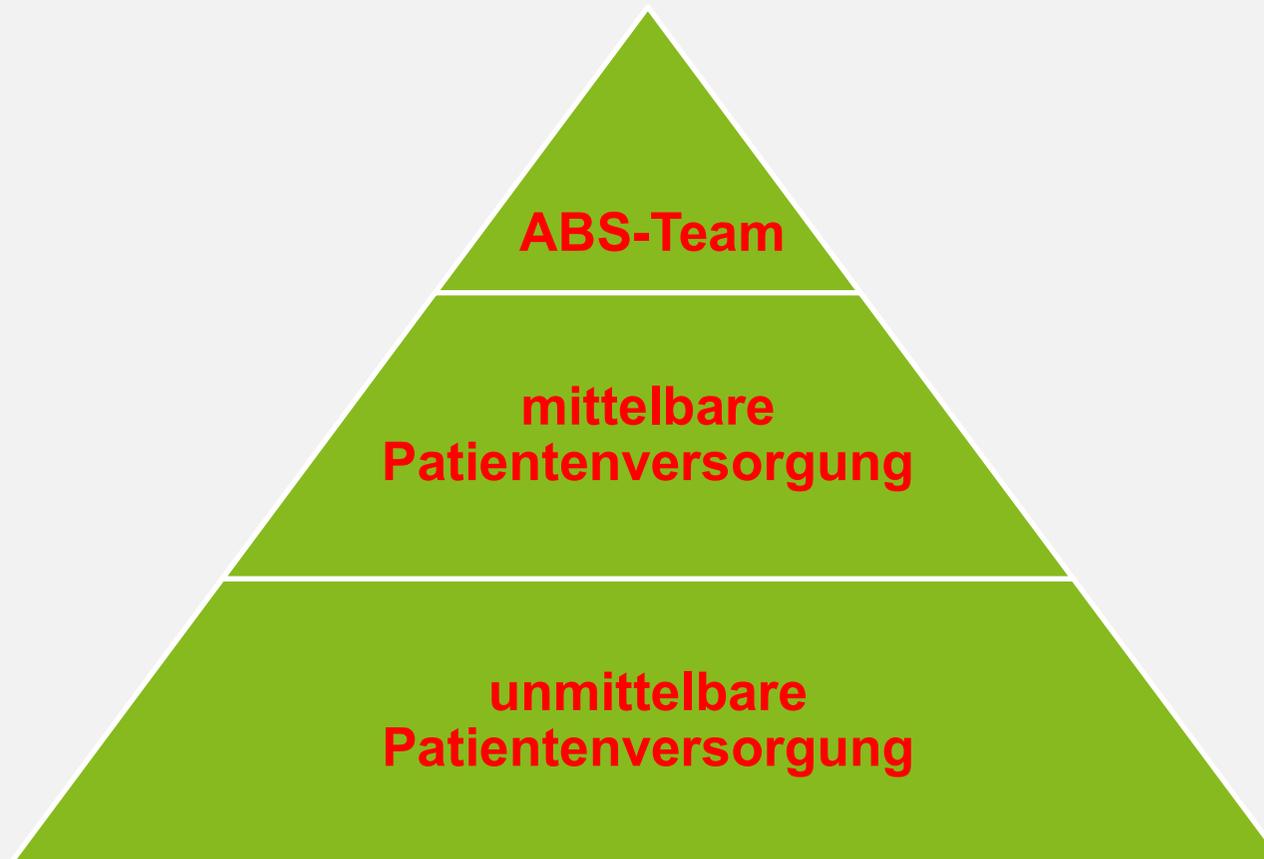
deutsch auch **Arzneikunde**, ist eine interdisziplinäre Wissenschaft, die sich mit der Beschaffenheit, Wirkung, Entwicklung, Prüfung, Herstellung und Abgabe von Arzneimitteln befasst. Die Pharmazie vereint dabei Aspekte aus verschiedenen Naturwissenschaften, vor allem aus der Chemie, Biologie und Physik, mit medizinischen Themen.

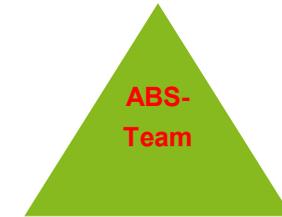
# Infektiologie und Krankenhauspharmazie



kooperatives Verhältnis  
Infektiologie und Krankenhaus-Pharmazie  
mit Überschneidungsbereichen

# Bereiche der Kooperation





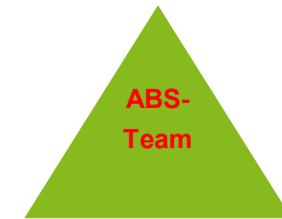
## S3- Leitlinie

### Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus

AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018

## II Empfehlungen der Leitlinie

ABS-Team/Mandat	Empfehlungsgrad
Für die Durchführung von ABS-Programmen soll ein <u>multidisziplinäres ABS-Team</u> etabliert werden, welches dafür von der Krankenhausleitung Auftrag und Ressourcen erhält.	<b>A</b>
<b>Evidenzgrad: I</b>	Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i>

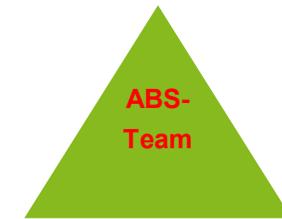


## S3- Leitlinie

### Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus

AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018

Fachkompetenz	Empfehlungsgrad
<p>Das Team soll aus einem <u>Infektiologen</u> bzw. ABS-fortgebildeten klinisch tätigen Facharzt, einem <u>Apotheker mit Bereichsweiterbildung Infektiologie</u> bzw. <u>ABS-fortgebildeten klinisch tätigen Apotheker</u> sowie einem für die mikrobiologische Diagnostik zuständigen Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und dem für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlichen Arzt bestehen.</p>	<p style="text-align: center;"><b>A</b></p>
<p><b>Evidenzgrad: I</b></p>	<p>Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i></p>



## **S3- Leitlinie**

# **Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus**

AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018

### **Rolle der Infektiologie/ besondere Eignung durch**

- Fachkenntnis in der klinischen Beurteilung, Differentialdiagnostik, Pharmakotherapie
- Erfahrung durch fach- und abteilungsübergreifende Konsiliardienste dadurch begründbar
- Leitung des ABS-Teams
- Planung und Durchführung von ABS-Programmen
- Erstellung von Leitlinien in Krankenhäusern



## **S3- Leitlinie**

# **Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus**

AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018

### **Rolle der Krankenhauspharmazie/ besondere Eignung durch besondere Kenntnisse**

- Dosisindividualisierung und Darreichungsformen
- klinische Relevanz von UAWs und Wechselwirkungen
- Aufarbeitung von Arzneimittelverbrauchsdaten und -kosten
- Durchführung von Verordnungsanalysen (z.B. Leitlinienadhärenz)

# Erwartungen



- **gemeinsame** Erarbeitung von Therapie- und Prophylaxeschemata
- Erhebung von Arzneimittelverbrauchsdaten und -kosten
- nicht gelistete Antibiotika, „Brücken/ Selektionsfunktion“
- Neuentwicklungen, Verfügbarkeiten
- Fortbildungstätigkeiten
- Durchführung von Verordnungsanalysen (z.B. Leitlinienadhärenz)
- Kontakte zur pharmazeutischen Industrie
- Schnittstelle KH-pharmazie vs. niedergelassene Apotheken
- etc.

## Empirische Antiinfektiva-Therapie\* bei positiver Blutkultur

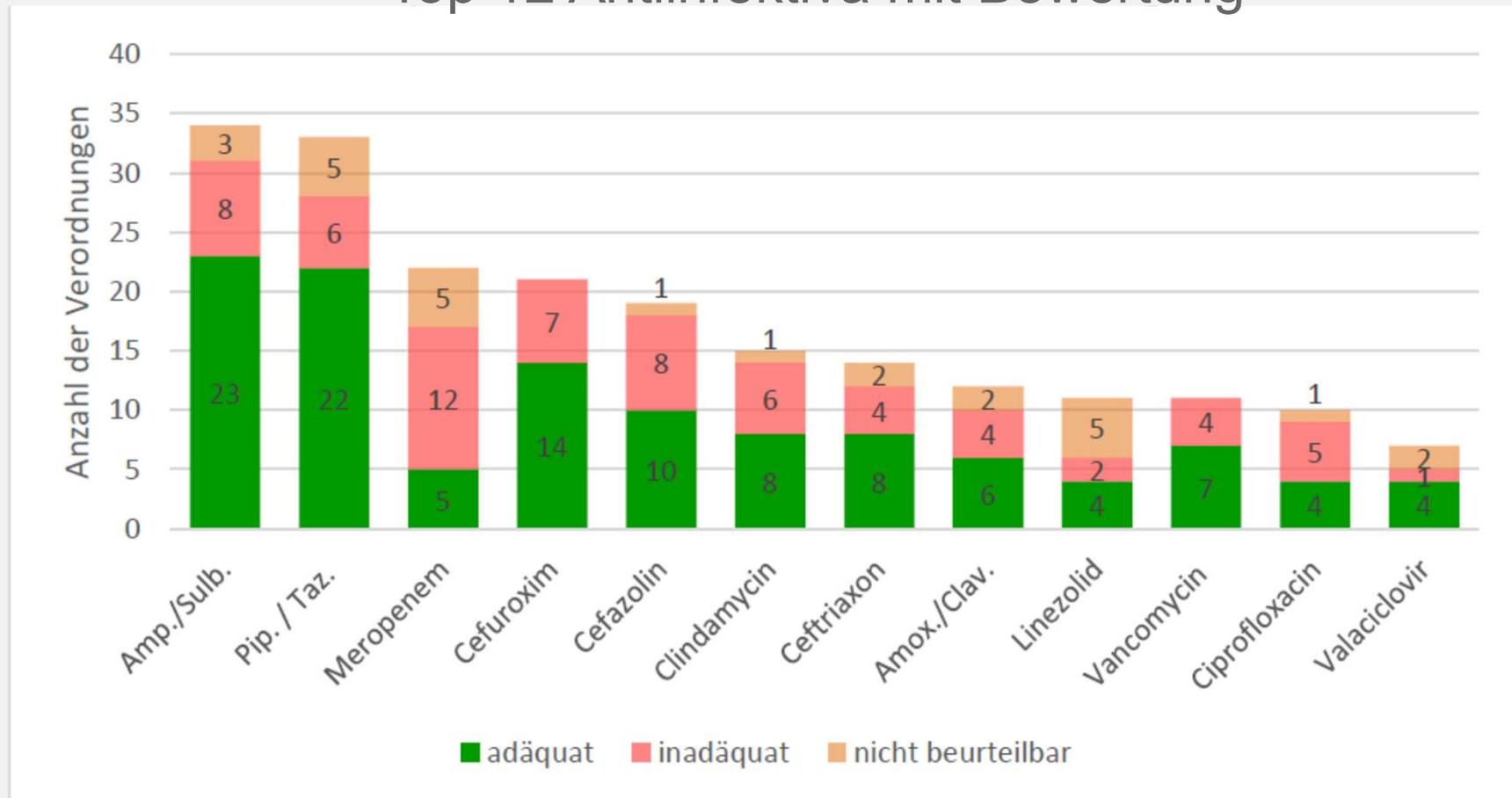
(bei V.a. Katheter-ass. Infektionen → IAK-Schema zu Katheter-assoziierte Bakteriämie beachten)  
\*Dosierungen gelten für physiologische Nierenfunktion

Grampositive Erreger				
Telefonische Auskunft lautet	Grampositive Kokken			Grampositive Stäbchen
	V.a. Staphylokokken	V.a. Streptokokken/ Enterokokken	V.a. Pneumokokken	
Empirische Therapie	<p>Cefazolin 3 x 2g i.v. oder Flucloxacillin 3 x 2g i.v.</p> <p><b>CAVE:</b> S. aureus/ MRSA, S. lugdunensis: = IMMER relevant, <u>NIE Kontamination!</u> → IAK-Schema beachten</p> <p><u>Vancomycin</u> bei: Kritisch kranker Pat. Penicillin-Allergie, MRSA-Vorbefund</p> <p>Vancomycin-Start: 1 x 20-30 mg/ kg KG Talspiegel bestimmen</p> <p><b>Erwäge Kontamination bei</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- non-S. aureus/ non-MRSA</li> <li>- non-S. lugdunensis</li> <li>- insbes. bei nur 1 pos. BK-Flasche</li> <li>- Pat. nicht septisch/ kein typ. Focus</li> </ul>	<p>Ampicillin* 3 x 2g i.v.</p> <p>Vancomycin bei: Penicillin-Allergie Talspiegel bestimmen</p> <p><b>CAVE Enterokokken:</b> Cephalosporine <u>stets ohne Wirkung</u></p> <p>*Ampicillin/ Sulbactam, Amoxicillin/ Clavulansäure ebenfalls wirksam bei zahlreichen Streptokokken und E. faecalis (nicht bei: E. faecium)</p>	<p>Ceftriaxon Start: 2 x 2g i.v. dann 1 x 2g i.v.</p>	<p><b>Definitive Keim-Identifikation abwarten !</b></p> <p>Oft Kontamination: Propionibacterium, Bacillus, Corynebact.</p> <p><b>Wiederholt nachweisbar?</b> → ggf. relevant !</p> <p><u>Anaerobier-Infektion/ GI-Fokus:</u> Metronidazol* 3 x 500mg i.v.</p> <p><b>*Weitere anaerob wirkende Substanzen:</b> Amoxicillin/ Clavulansäure Ampicillin/ Sulbactam Piperacillin/ Tazobactam Clindamycin</p>
Möglicher Fokus	<p>Haut (Wunde, Thrombophlebitis, Pyodermie) Blutstrom-Katheter Cardiac Devices Endokarditis Abszesse Spondylodiscitis Liegende Gelenksprothesen oder Fremdkörper</p> <p><b>CAVE:</b> non-S.aureus/ lugd.-Staphylokokken wiederholt nachweisbar? → ggf. relevant !</p>	<p><u>Streptokokken:</u> Haut (Erysipel, Phlegmone, Pyodermie) Endokarditis GI-Trakt incl. dentogen, Gallenblase, Divertikel HNO-Bereich</p> <p><u>Enterokokken:</u> GI-Trakt incl. dentogen, Gallenblase, Divertikel Harnwegsinfekt Endokarditis</p>	<p>Pneumonie (Pneumokokken-Antigen im Harn positiv?)</p> <p>selten: Meningitis</p>	<p>Haut (oft Kontamination) <b>CAVE:</b> Wiederholt nachweisbar? → ggf. relevant !</p> <p>grampositive anaerobe Stäbchen: GI-Trakt incl. dentogen, Gallenblase, Divertikel</p>



- \* Erhebung von Arzneimittelverbrauchsdaten und –kosten
- \* Durchführung von Audits und point-prevalence- Erhebungen

### Top 12 Antiinfektiva mit Bewertung





# nicht gelistete AB, „Brücken/ Selektionsfunktion“

Apothekenanforderung für nicht gelistete Antiinfektiva

ng	MI CK	133 130	4.1.2022
Präpa	Ciprofloxacin	500 mg p.o.	4/4
	B pla p		
Begrün	ng (	)	
	Entstehung des med. ind. Plaus	E.coli in BK	



# nicht gelistete AB, „Brücken/ Selektionsfunktion“

Entnahmedatum: 31.12.2021 - 22:38 Uhr

**Teilbefund vom 04.01.2022**

**Protokoll Nr.: 30**

**Ergebnis :**

Blutkultur aerob : in Bearbeitung  
Blutkultur anaerob : positiv

**1. Escherichia coli**

<b>Antibiotikum</b>	<b>1</b>
Ampicillin	S
Amoxicillin/Clavulansäure	S
Piperac.-Tazobactam	S
Cefuroxim-sodium (parenteral)	I
Cefotaxim	S
Ceftriaxon	S
Ceftazidim	S
Cefepim	S
Meropenem	S
Ciprofloxacin	S
Gentamicin nur i.Kombination	S
Amikacin nur i.Kombination	S
Trimethoprim + Sulfonamid	S

S = Sensibel I = Intermediär\* R = Resistent (MHK in µg/ ml in Klammern)

\*Intermediär = Bei optimierter Therapie als sensibel zu werten (z.B. Hochdosistherapie), s. IAK-Information



# Neuentwicklungen, Verfügbarkeiten

## Empfehlungen für die Anwendung von Cefiderocol (Fetroja®)

Gültig ab: 01.02.2021



Cefiderocol ist ein Siderophor-Cephalosporin. Neben seiner passiven Diffusion durch die Porinkanäle der äußeren Bakterien-Membran besitzt Cefiderocol insbesondere die Fähigkeit, sich über seine Siderophor-Seitenkette an extrazelluläres, freies Eisen zu binden. Dies führt zu einem aktiven Transport über Siderophor-Aufnahmesysteme in den periplasmatischen Raum von gramnegativen Bakterien, wo es sich in hohem Maße anreichern kann. Cefiderocol wirkt ausschließlich auf **gramnegative Erreger** und zeichnet sich durch eine Wirksamkeit bei multiresistenten Erreger (inkl. Betalactamasen der Gruppen A-D) aus.

### INDIKATIONEN

Reserveantibiotikum. Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger (insbes. Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*-Gruppe, *Stenotrophomonas maltophilia*), bzw. wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Einige Studien weisen zudem auf cUTI, Pneumonie (NAP/ VAP/ HAP) und Blutstrominfektionen hin.

**NICHT-Indikationen:** Infektionen durch grampositive Erreger, Anaerobier oder wenn andere Substanzen zur Verfügung stehen.

**MIKROBIOLOGIE:** Die mikrobiologische Austestung durch das Labor erfolgt nur automatisch bei multiresistenten Erregern. Klinische Breakpoints sind aktuell nur für Enterobacterales und *P. aeruginosa* verfügbar. Für andere Erreger werden am Antibiotogramm Hinweise zur möglichen Verwendbarkeit angegeben<sup>2</sup>.

### DOSIERUNG

- **Standarddosis für Erwachsene:**

normale Clearance GFR $\geq$ 90 ml/min:	2 g alle 8 h
erhöhte Clearance GFR $\geq$ 120 ml/min:	2 g alle 6 h
- **Dosisanpassung an Nierenfunktion:**

GFR $\geq$ 60 ml bis 90 ml:	2 g alle 8 h
GFR $\geq$ 30 bis <60 ml:	1,5 g alle 8 h
GFR $\geq$ 30 bis <15 ml:	1 g alle 8 h
GFR <15 ml:	0,75 g alle 12 h

Intermittierende HD (Cefiderocol wird durch HD entfernt): 0,75 g all 12 h zeitnah nach Abschluss der HD
- **Dosisanpassung an Leberfunktion:** nicht notwendig



# Fortbildungstätigkeit

## ASP-Salzburg Winterschool 27.01.2022 – 28.01.2022

Ort: PMU HS *wird noch vereinbart*

Programm – Stand 10.09.2021

Zeit	Inhalte Donnerstag 27.01.2022	Referent/in
9:00 – 9:45	ASP-Grundlagen	Ulla Porsche
9:45 – 10:30	Betalaktam-Antibiotika	Ulla Porsche
<b>Pause</b>		
11:00 – 11:45	AI-Neben- und Wechselwirkungen	Eva Past
11:45 – 12:30	Mikrobiologische Diagnostik	Markus Wallner
<b>Mittagspause</b>		
13:30 – 14:15	Atemwegsinfekte + COVID-19	Arno Lechner
14:15 – 15:00	Multiresistente Erreger	Markus Wallner
<b>Pause</b>		
15:30 – 16:15	Klinische Umsetzung des Antibiogrammes	Jan Marco Kern
16:15 – 17:00	Bakteriämie, Sepsis	Jan Marco Kern
Zeit	Inhalte Freitag 28.01.2022	Referent/in
9:00 – 9:45	Harnwegsinfekte	Jan Marco Kern
9:45 – 10:30	Infektionen in der Neurologie	Helmut Novak
<b>Pause</b>		
11:00 – 11:45	Endocarditis	Arno Lechner
11:45 – 12:30	Fremdkörper-assoziierte Infekte	Arno Lechner
<b>Mittagspause</b>		
13:30 – 14:15	Abdominelle Infekte, C. difficile-Infektion	Agnes Wechsler-Fördös
14:15 – 15:00	Haut-und Weichteilinfekte	Agnes Wechsler-Fördös
<b>Pause</b>		
15:30 – 16:15	Nonlaktam-Antibiotika	Oskar Janata
16:15 – 17:00	Perioperative Prophylaxe	Oskar Janata
17:00 – 17:30	Schlussrunde mit Diskussion	Arno Lechner



## Erwartungen

**mittelbare  
Patientenversorgung**

**unmittelbare  
Patientenversorgung**

- Dosisindividualisierung und Darreichungsformen, v.a. bei „speziellen“ Patienten
- Erfassung, klinische Relevanz und Minimierung von UAWs und Arzneimittelwechsel-wirkungen

## Dosisindividualisierung und Darreichungsformen bei „besonderen“ Patienten:

- Senioren
- Nierenfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- Intensivpatienten (critical ill)
- Adipositas
- etc.



# Senioren

- physiologisches Altern:  
regressive Veränderungen von  
Organstrukturen und -funktionen
- zunehmend polymorbid  
Gesamtmedikation ↑  
Nebenwirkungen ↑  
Wechselwirkungen ↑  
Komplianceprobleme ↑
- in erster Linie Veränderungen der  
**Pharmakokinetik**, in zweiter  
Linie der **Pharmakodynamik**



## Altern= Veränderungen der Pharmakokinetik

- Resorption
- Distribution
- hepatische Metabolisierung
- renale Elimination

physiologische Veränderungen im Alter	pharmakokinetischer Prozess	pharmakokinetische Konsequenzen
<p>Magensaftproduktion ↓, pH-Wert des Magensaftes ↑</p> <p>Magen-Darm-Motilität ↓ Magenentleerungsgeschwindigkeit ↓ gastrointestinale Durchblutung ↓ Atrophie der Darmmukosa</p>	<p>Resorption</p> <p>Resorption</p>	<p>Resorption von <b>Cefuroxim, Cefpodoxim</b> ↓</p> <p>verzögerte Resorption: <b>Wirksamkeit von Fluorochinolon</b> ↓ verminderte Resorption</p>
<p>Anteil Körperfett ↑ Anteil Körperwasser ↓ Muskelmasse ↓</p> <p>Albumin ↓ α1-saures Glykoprotein ↑</p>	<p>Verteilung</p>	<p>Verteilungsvolumen von hydrophilen Antibiotika ↓ <b>Betalactame, Glykopeptide, Aminoglykoside</b></p> <p>Verteilungsvolumen von lipophilen Antibiotika ↑ <b>Makrolide, Fluorochinolone, Rifampicin, Linezolid, etc.</b></p> <p>erhöhter Anteil an proteinungebundenen Antibiotika (verstärkte Metabolisierung)</p>

physiologische Veränderungen im Alter	pharmakokinetischer Prozess	pharmakokinetische Konsequenzen
<p>Leberdurchblutung ↓  Lebermasse ↓  Enzymaktivität ↓</p>	<p>hepatische Metabolisierung</p>	<p>hepatische Clearance ↓  Halbwertszeit ↑</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clindamycin 60-80%</li> <li>• Makrolide (außer Roxithromycin)</li> <li>• Moxifloxacin -60%</li> <li>• Tetracycline -50%</li> <li>• Metronidazol 40%</li> <li>• Fusidinsäure 80- 90%</li> </ul>
<p>Nierendurchblutung ↓  funktionsfähige Nephrone ↓  glomeruläre Filtrationsrate ↓  tubuläre Exkretion und Rückresorption ↓  Herzleistung ↓</p>	<p>renale Elimination</p>	<p>renale Clearance ↓  Halbwertszeit ↑</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (die meisten) Beta-Lactam-AB</li> <li>• Aminoglykoside</li> <li>• Vancomycin</li> <li>• Cipro/Levofloxacin</li> </ul>

# Nierenfunktionsstörungen

## **akute** Niereninsuffizienz

- **prärenal:**

  - Hypovolämie:** Flü-verlust, Schock, Hämorrhagie, Sepsis

  - Hypervolämie mit geringem arteriellem Volumen:** akute kardiale systolische Dekompensation, dekompensierte Leberinsuffizienz

- **renal:**

  - small vessel Vaskulitis**

  - Mikroangiopathie:** maligne Hypertonie, HUS

- **postrenal**

  - akut obstruktiv**

# Nierenfunktionsstörungen

## **chronische** Niereninsuffizienz

- **prärenal:**

  - Nierenarterienstenose

  - Hypervolämie mit geringem arteriellem Volumen:**

  - Dekompensation, dekompensierte Leberinsuffizienz

chronische

- **Vasopathie:** Nephrosklerose

- **renal:**

  - glomeruläre Erkrankungen:** nephritisch, nephrotisch

  - tubuläre, interstitielle Erkrankungen

- **postrenal**

  - chronisch obstruktiv, z.B. Prostatahyperplasie

# Zeit-abhängige Wirkung

## AUC/ MHK-Ratio

- **Beta-laktame**

Penicilline

Cephalosporine

Carbapeneme

- Piperacillin

- Cefpirome

- Ceftriaxon

- Ceftazidim

- **Fosfomycin**

- Fosfomycin

- **Glykopeptide**

- Vancomycin

- Teicoplanin

- Daptomycin

- **Makrolide**

- Clarithromycin

- Azithromycin

- Roxithromycin

## Konzentrations-abhängige Wirkung: **C<sub>max</sub>/MHK-Ratio**

- **Aminoglykoside**
  - Amikacin
  - Tobramycin
  - Refobacin
  - Certomycin
  
- **Oxazolidinone**
  - Linezolid
  
- **Fluoroquinolone**
  - Ciprofloxacin
  - Levofloxacin
  - Ofloxacin
  - Moxifloxacin

## Pharmakokinetik

- Clearance (CrCl) und Verteilungsvolumen (Vd) beeinflussen das Konzentrations-Zeitprofil jeder antibiotischen Therapie
- Einfluss von Critical Illness auf CrCl und Vd
- CrCl maßgeblich, **wenn  $T > \text{MHK}$ ?, AUC/ MHK-Ratio** der ausschlaggebende Pd-Parameter: Beta-Lactame, Vancomycin, Linezolid, Makrolide
- Vd maßgeblich, wenn  **$C_{\text{max}}/\text{MHK}$**  der ausschlaggebende Pd-Parameter: Aminoglykoside, Chinolone, Daptomycin

- **Beta-lactams**
  - Penicillins
  - Cephalosporins
  - Carbapenems
  - Monobactams
- **Glycopeptides**
- **Aminoglycosides**

- **Limited volume of distribution**
- **Inability of passively diffusing through plasmatic membrane of eukariotic cells**
- **Inactivity against intracellular pathogens**
- **Renal elimination as unchanged drug**

# Lipophile Antibiotika

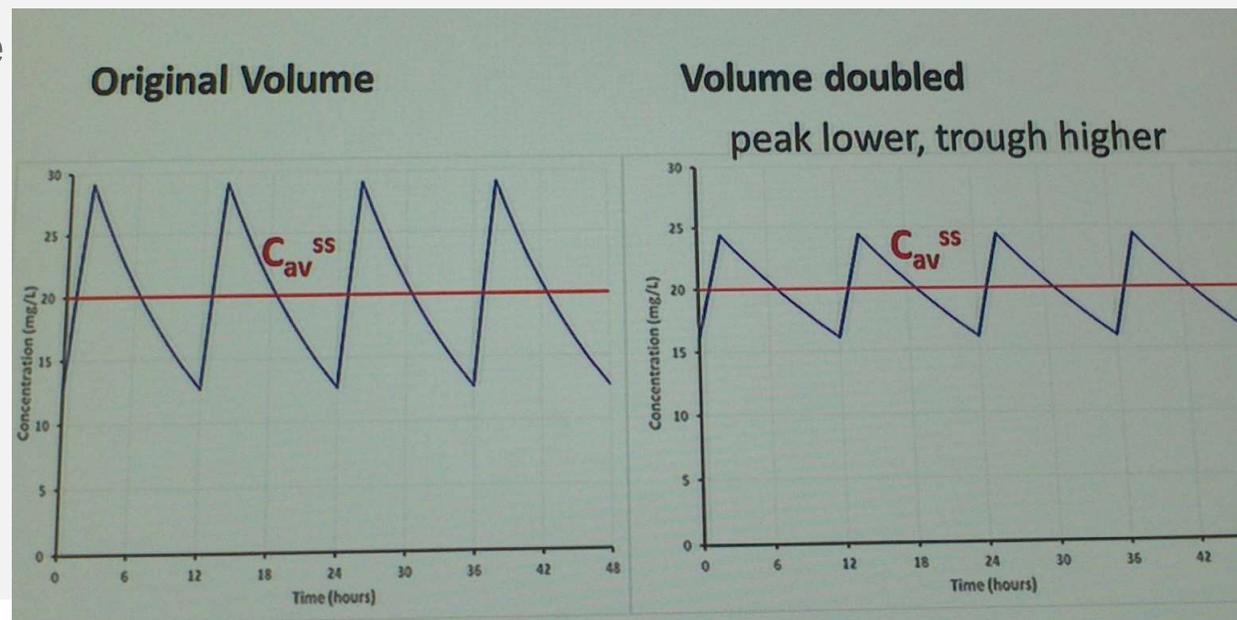
- Macrolides
- Fluoroquinolones
- Tetracyclines
- Chloramphenicol
- Rifampin
- Linezolid

- Large volume of distribution
- Freely diffuse through plasmatic membrane of eukaryotic cells
- Active against intracellular pathogens
- Eliminated often by hepatic metabolism

## Verteilungsvolumen modifiziert durch\*

- geänderte Flü-bilanz
- veränderter „dritter Raum“ durch capillary leakage
- Änderung der Proteinbindung
- Schock und veränderte Gewebsperfusion
- Verbrennung, Adipositas
- Nierenersatz-therapie
- ECMO

\*Vd maßgeblich,  
wenn **C<sub>max</sub>/MHK** der  
ausschlaggebende Pd-Parameter:  
Aminoglykoside, Chinolone,  
Daptomycin



## CrCl modifiziert durch

- hyperdynamie Kreislaufregulation
- Schock und veränderte Gewebesperfusion
- Verbrennung, Adipositas
- HF, HDF
- ECMO

\*CrCl maßgeblich,

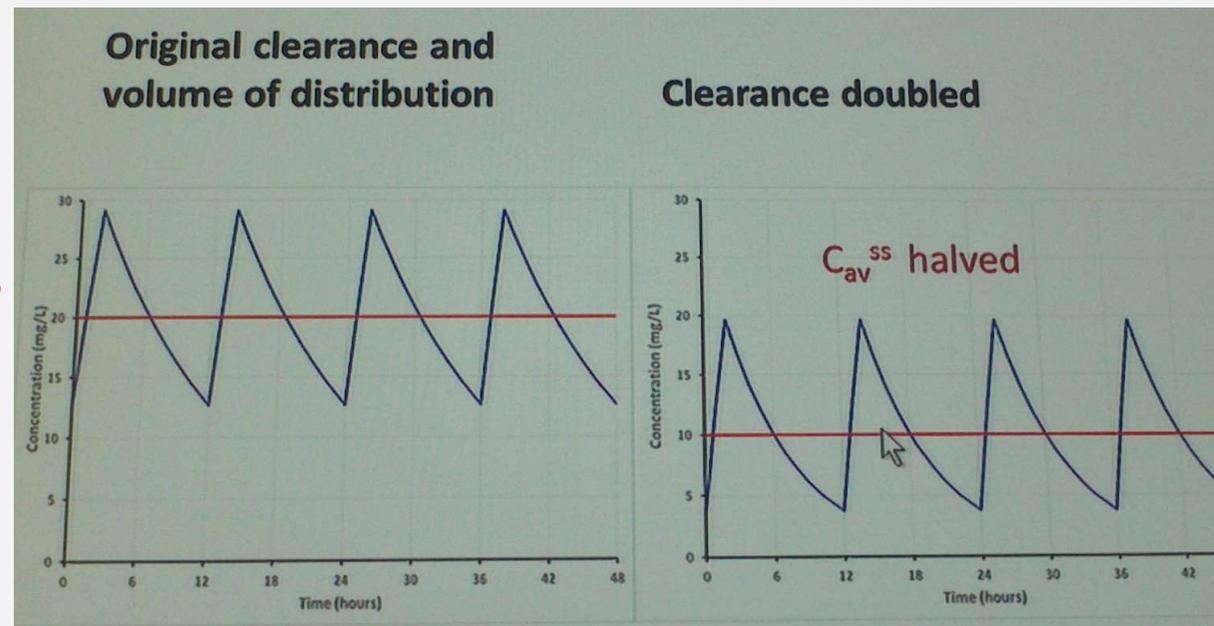
**wenn  $T > \text{MHK}$ ?, AUC/ MHK-Ratio**

der ausschlaggebende Pd-Para-

meter: Beta-Lactame,

Vancomycin, Linezolid,

Makrolide



Adipositas



# physiologische und pharmakokinetische Veränderungen bei Adipositas

## Absorption

- orale Gabe: geänderte Magenmotilität
- „i.m.“-Gabe in Fettgewebe

## Metabolismus

- geänderte Leberdurchblutung bei Fettleber
- geänderte Aktivität der Cytochrom P 450 Enzyme

## Distribution

- unveränderte VD bei  
+großen Molekülen  
+hohe Proteinbindung  
+starke Ionisierung
- vergrößertes VD bei  
+kleinen Molekülen  
+geringe Proteinbindung  
+geringe Ionisierung

## Elimination

- erhöhte GFR bei Adipositas

# $\beta$ -Lactame und Adipositas

## Pharmakokinetik modifiziert durch:

- erhöhte renale Clearance
- erhöhtes Verteilungsvolumen
- erhöhtes funktionsfähiges Organvolumen der Nieren
- erhöhte globale Filtrationsrate

...grundsätzlich...

- Gefahr der Unterdosierung

# Broad-spectrum $\beta$ -lactams in obese non-critically ill patients

M.Hites, et al, Nutr Diabetes. 2014, 4: e119

- Cefepim, Meropenem, Pip/Tazo, Ceftazidim bei adipösen Patienten (BMI $\geq$ 30Kg /m<sup>2</sup>)
- 56 Patienten
- Cefepim und Pip/Tazo bei Pseudomonas insuffizient
- Pip/Tazo bei Enterobacterales insuffizient
- bei Enterobacterales Pd-Ziel T>4x MIC lediglich Cefepim mit ausreichenden Konzentrationen
- bei Pseudomonas Pd-Ziel T>4x MIC kein AB mit ausreichenden Konzentrationen

# Erfassung, klinische Relevanz und Minimierung von UAWs und Arzneimittelwechselwirkungen (DDI)

## Datenbanken ...

### *Antimycotics and pDDI (possible drug-drug-Interactions)*

Antimycotic	Drugreax	Drugs.com	Lexicomp
Amphotericin B	2	175	11 agent groups
Flucytosin	4	151	5 agent groups
Fluconazole	167	459	104 agents, groups
Itraconazole	168	428	154 agents, groups
Voriconazole	166	565	184 agents, groups
Posaconazole	127	440	140 agents, groups
Caspofungin	8	69	7 agents, groups
Anidulafungin	1	1	1 agent
Micafungin	3	4	8 agents, groups

**CAVE: mögliche versus beobachtete/aufgetretene DDI**



## Wann wird eine DDI klinisch manifest?

- **zentrale Rolle der Nierenfunktion**  
eingeschränkte Nierenfunktion/ **hohes Alter des Patienten**  
begünstigen das Auftreten einer DDI
- **Dehydratation des Patienten**
- **Einfluss durch die Anzahl der Abbauewege**  
sind mehrere Abbauewege vorhanden, sinkt die  
Wahrscheinlichkeit einer DDI
- **Höhe der Dosis der potentiellen Interaktionspartner**  
mit zunehmender Dosis steigt die Wahrscheinlichkeit einer DDI
- **Addition von UAW's**

## 46-jährige Patientin mit...

- Diabetes mellitus Typ 2
- art. Hypertonie
- Rhythmusstörung
- Asthma bronchiale
- posttraumatische Belastungsstörung

## stationäre Aufnahme wegen Pneumonie rechts (CRP-65: Kategorie 3) aktuelle Medikation

- Seroquel
- Stangyl
- Myolastan
- Somnubene
- Kemadrin
- Cipralelex
- Lyrica
- Seloken
- T-Ass
- Amaryl
- Januvia
- Simvastatin
- Anxiolit fte. b.B.
- Novalgin-Tr. b.B.
- Symbicort DA b.B.

## stationäre Aufnahme wegen Pneumonie rechts (CRP-65: Kategorie 3) Pip/Tazo, Kombination mit Clarithromycin?

- **Seroquel (Quetiapin) QT**

www.drugs.com „moderate“

Medis: Kategorie C „Überwachung, Anpassung“

lexi-comp online „D“ (consider therapy modification)

- **Stangyl (Trimipramin) QT**

www.drugs.com „moderate“

Medis: keine Angaben

lexi-comp online „D“ (consider therapy modification)

- **Cipralex (Escitalopram) QT**

www.drugs.com keine Interaktion

Medis: keine Angaben

lexi-comp online „D“ (consider therapy modification)

## stationäre Aufnahme wegen Pneumonie rechts (CRP-65: Kategorie 3) Pip/Tazo, Kombination mit Clarithromycin?

- **Myolastan (Tetrazepam) Benzodiazepinspiegel erhöht**
- **Somnubene (Flunitrazepan) Benzodiazepinspiegel erhöht**
- **Anxiolit (Oxazepam) Benzodiazepinspiegel erhöht**

www.drugs.com keine Interaktion

Medis: Kategorie 3: „Überwachung, Anpassung“

lexi-comp online keine Interaktion

- **Simvastatin Myolyse, Nierenversagen**

www.drugs.com major

Medis: Kategorie 1: „kontraindiziert“

lexi-comp online „D“ (consider therapy modification)



## Medikamenten-Wechselwirkung Makrolide vs. HMG-CoA-Reduktase Hemmer (Statine)

- **Mechanismus:** Makrolide sind Hemmer des CYP 3A4-medierten Metabolismus von Statinen
- **problematische Makrolide:** Clarithromycin, Erythromycin, Thelithromycin
- **unproblematische Makrolide:** Azithromycin, Spiramycin
- **problematische Statine:** Simvastatin (Zocord®), Lovastatin (Mevacor®), Atorvastatin (Sortis®)
- **unproblematische Statine:** Fluvastatin (Lescol®), Pravastatin, Rosuvastatin (Crestor®)

# Rifampicin

## Anwendungsbereiche als Kombinationspartner

- TB
- fremdkörperass. Infektionen
- S.aureus-Sepsis, Legionellose
- Meningitisprophylaxe

## Medikamenten-Wechselwirkung Rifampicin vs. Azole

- **Mechanismus:** Rifampicin fungiert als ausgeprägter Induktor der CYP-Isoenzyme, die Azole abbauen (Voriconazol bis 95%)
- **Folgen:** Wirkungslosigkeit (Voriconazol), Wirkungseinschränkung (Fluconazol, Itraconazol), erhöhte Hepatotoxizität von Rifampicin
- **Konsequenz:** simultane Anwendung kontraindiziert
- **www.drugs.com:** „major“
- **Medis:** kontraindiziert
- **lexi-comp online** „D“ (consider therapy modification)

## Medikamenten-Wechselwirkung Rifampicin vs. Calcium-Kanal-Blocker (Amlodipin, Nifedipin, etc.)

- **Mechanismus:** Rifampicin fungiert als ausgeprägter Induktor der CYP-Isoenzyme, die Calcium-Kanal-Blocker abbauen
- **Folgen:** Wirkungsverminderung von Calcium-Kanal-Blocker
- **Konsequenz:** simultane Anwendung problematisch
- **www.drugs.com** „moderate“
- **Medis: C:** „Überwachung, Anpassung“
- **lexi-comp online** „C“ (monitor therapy)

## Medikamenten-Wechselwirkung Rifampicin vs. Makrolide (Ausnahme: Azithromycin)

- **Mechanismus:** Makrolide fungieren als Hemmer der CYP-Isoenzyme, die Rifampicin abbauen
- **Folgen:** Spiegelerhöhung von Rifampicin, potentiell erhöhte Toxizität
- **Konsequenz:** simultane Anwendung problematisch
- **www.drugs.com** „moderate“
- **Medis:** k.A.
- **lexi-comp online** „D“ (consider therapy modification)

## Take home...

- enge Kooperation Infektiologie und Krankenhauspharmazie nicht nur wünschenswert, sondern erforderlich
- ermöglicht sinnvolle wechselseitige Lernprozesse
- große Überschneidungen, aber auch große eigenständige Tätigkeitsbereiche
- breitere Akzeptanz in der Kollegenschaft