

Pharmakokinetik/Pharmakodynamik von Antibiotika – Können/müssen wir hier besser werden?

B. Drewelow¹, J. Majcher-Peszynska¹

¹ Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsmedizin Rostock

Viele große Studien belegen inzwischen eindeutig, dass eine adäquate, möglichst frühe initiale antibiotische Therapie für die klinische Wirksamkeit bei schweren Infektionen entscheidend ist. Auch die Dosierung ist wichtig. Zu den häufigsten Gründen für einen klinischen Misserfolg bei nachgewiesener Empfindlichkeit des Erregers gehören

- ▶ eine erschwerte Penetration in das entzündete Gewebe (Zielkompartiment),
- ▶ Immundefekte,
- ▶ schwere Grunderkrankungen,
- ▶ Resistenzentwicklung oder Erregerwechsel unter der Therapie,
- ▶ fehlende bakterizide Aktivität des Antibiotikums (die im Einzelfall notwendig sein kann, z. B. bei Meningitis oder Endokarditis),
- ▶ Interaktionen von Antibiotika mit anderen Arzneimitteln sowie
- ▶ eine zu geringe Konzentrationen des Antibiotikums am Infektionsort (z. B. durch Unterdosierung).

Neben dem Zeitpunkt der ersten Applikation und der Auswahl des richtigen Antibiotikums spielen für den Behandlungserfolg eine optimale, adäquate Dosierung von Antiinfektiva eine Schlüsselrolle. Außerdem sollen Substanzen ausgewählt werden, die möglichst eine minimale Toxizität aufweisen, das heißt, die möglichst geringe Nebenwirkungen zeigen. Entsprechend dem Konzept des „antibiotischen Therapie-Puzzle“ (Pea F. and Viale P., Critical Care, 2009) gilt es bei der Wahl der Dosierung des Antibiotikums sowohl die minimale Hemmkonzentration (MHK) des potenziellen Erregers als auch die spezifischen Probleme des Infektionsortes, z. B. Abszesse und spezielle Kompartimente, wie ZNS, Auge oder Pankreas, zu berücksichtigen. Darüber hinaus müssen die pathophysiologischen Besonderheiten des Patienten, z. B. Insuffizienz der eliminierenden Organe, ein vergrößertes Verteilungsvolumen durch Infusionstherapie, Aszites, Pleuraerguss, capillary leakage und der Immunstatus beachtet werden.

Um die Chance eines mikrobiologischen und klinischen Erfolges zu erhöhen, ist die Kenntnis der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter (PK/PD-Indizes) als Effektivitätsprädiktoren der einzelnen Antibiotika-Gruppen notwendig.

Für die Korrelation zwischen der Antiinfektiva-Exposition und der Wirksamkeit werden drei Indizes verwendet:

- ▶ das Verhältnis von Spitzenkonzentration zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers: C_{\max}/MHK (z. B. für Aminoglykoside, Fluorchinolone und Daptomycin),
- ▶ die Fläche unter der 24 Stunden-Konzentrations-Zeit-Kurve oberhalb der MHK: AUC/MHK (z. B. für Fluorchinolone,

Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin, Azithromycin, Glykopeptide, Colistin) und

- ▶ der Prozentsatz des Dosierungsintervalls, in dem die Konzentration über der MHK des Erregers liegt: $T > MHK$, (z. B. für β -Lactam-Antibiotika, Clindamycin, Fidaxomicin). Da Fidaxomicin ein topisch wirksames Antibiotikum ist, kann keine systemische PK/PD-Beziehung bestimmt werden. Die In-vitro-Daten zeigen, dass Fidaxomicin über eine zeitabhängige bakterizide Aktivität verfügt und dass die $T > MHK$ der Parameter mit der größtmöglichen Aussagekraft für die klinische Wirksamkeit ist.

Daraus ergeben sich entsprechend klinische Konsequenzen:

- ▶ Bei der Dosierung von β -Lactam-Antibiotika ist eine häufige Dosierung bis hin zur kontinuierlichen Infusion, bei erhöhtem Spiegel (z. B. bei Niereninsuffizienz) eine Reduktion der Dosis unter Beibehaltung des möglichst kurzen Dosierungsintervalles sinnvoll. Die initiale Dosis sollte jedoch nicht reduziert werden.
- ▶ Für Aminoglykoside oder Daptomycin sind weniger häufige, aber **hohe** Dosierungen (Einmaldosierung) erforderlich; bei erhöhtem Spiegel (z. B. bei Niereninsuffizienz) ist eine Verlängerung des Dosierungsintervalles unter Beibehaltung der hohen Einzeldosis notwendig.
- ▶ Bei Antibiotika, für die eine hohe Gesamtexposition (AUC) notwendig ist und bei denen erhöhte Spiegel (z. B. bei Niereninsuffizienz, v. a. Levofloxacin) auftreten, besteht sowohl die Möglichkeit einer Verlängerung des Dosierungsintervalles als auch einer Reduktion der Einzeldosis (niemals aber einer Reduktion der Initialdosis!).

Das Problem der ausreichend hohen Initialdosis ist besonders relevant beim Einsatz von Colistin. Insbesondere bei lebensbedrohlichen Infektionen mit multiresistenten Erregern ist eine erhöhte initiale Sättigungsdosis notwendig, um früh suffiziente Serum-Konzentrationen zu erreichen. Dabei ist es notwendig, die Empfehlungen der Prato-Konsensuskonferenz zu beachten.

Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, bei Infektionen in schwer erreichbaren Kompartimenten, sog. „specialized sites“ (wie Abszesse, Osteomyelitiden, Meningitiden, nekrotisierende Infektionen, Infektionen des Auges, Pankreatitis) und bei Erregern mit reduzierter Empfindlichkeit ist die Berücksichtigung von PK/PD-Indizes bei der Wahl des Dosierungsregimes von entscheidender Bedeutung. Die pharmakokinetischen Besonderheiten bei kritisch Kranken und septischen Infektionen, die durch endotheliale Schäden erhöhte, kapilläre Permeabilität (Capillary Leak), Hypalbuminämie, extracorporale Kreisläufe, intravenöse Applikation von großen Flüssigkeitsmengen und Gabe von Vasopressoren gekennzeichnet sind, können zur Vergrößerung des Verteilungsvolumens und andererseits durch Erhöhung der renalen Perfusion bei weitgehend normaler Organfunktion zur Erhöhung der Clearance und damit zur Abnahme der Plasmakonzentration von Antiinfektiva führen.

Besonders bei multiresistenten Erregern stößt die Therapie mit den „älteren“ Antibiotika häufig an ihre Grenzen. Am Beispiel von MRSA ist dies ganz besonders bei Vancomycin der Fall. Die zunehmend höheren MHK-Werte von Staphylokokken erfordern immer höhere Dosierungen von Vancomycin, was aufgrund der konzentrationsabhängigen Nephrotoxizität

der Substanz häufig nicht möglich ist. Die neu entwickelten MRSA-wirksamen Antibiotika versprechen aufgrund der relativ hohen therapeutischen Breite und des noch geringen Anteils von resistenten Erregern (bei Berücksichtigung ihrer Indikationen und Therapieeinschränkungen) eine hohe therapeutische Erfolgsrate.

Zu den zugelassenen Indikationen von Linezolid gehört die (nosokomiale und ambulant erworbene) Pneumonie, Daptomycin kann bei *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie, bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen sowie bei rechtsseitiger infektiöser Endokarditis aufgrund von *Staphylococcus aureus* verwendet werden. Zu den Indikationen von Tigecyclin gehören komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen (außer Infektionen des diabetischen Fußes) sowie komplizierte intraabdominelle Infektionen.

Spezifische (zwar sehr seltene, aber potenziell bedrohliche) unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) dieser Substanzen sind bei der Therapie zu beachten: Bei Linezolid sind es die Myelosuppression und Optikusneuropathie (besonders bei Therapiedauer > 28 Tage), bei Daptomycin die Myopathie und eosinophile Pneumonie, bei Colistin Nephro- und Neurotoxizität, bei Tigecyclin sind es Superinfektionen und akute Pankreatitis sowie Tetracyclin-spezifische UAW's wie Photo-

sensibilität, intrakranielle Drucksteigerung oder Farbveränderungen der Zähne.

Interessenkonflikte: Herr Prof. Dr. med. habil. Bernd Drewelow hat in den Jahren 2010–2014 keine Honorare für Beratertätigkeiten, Fortbildungsveranstaltungen oder Stellungnahmen und keine Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien oder anderen Forschungsvorhaben von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen erhalten. Persönliche Honorare für Vorträge erhielt er von Pfizer, AstraZeneca, Novartis und Bayer.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1358028>

Drug Res 2014; 64, Suppl. 1: S6–S7

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 2194-9379

Korrespondenzadresse

Bernd Drewelow

Universitätsmedizin Rostock

Schillingallee 70

18057 Rostock

bernd.drewelow@med.uni-rostock.de