

Antibiotikadosierung bei adipösen und bei kritisch kranken Patienten *

Elisabeth Meyer, Sebastian Schulz-Stübner

In der Pädiatrie ist es schon lange üblich, Medikamente und somit auch Antibiotika nach Körpergewicht oder Körperoberfläche zu dosieren. Bei Erwachsenen hingegen gilt oft: *One size fits all* – also eine Dosierung für alle Patienten – egal, ob sie 50, 100 oder 150 kg wiegen und auf welche Größe die Masse verteilt ist. Ist eine solche Einheitsdosierung wirklich sinnvoll und wirksam? Oder befördert eine eventuelle Unterdosierung womöglich Therapieversagen bei Infektionen und die bakterielle Resistenzentwicklung?

Adipositas

Verbreitung in Deutschland und weltweit

Aktuelle Studienlage. Im Jahr 2014 wurde im Lancet eine umfangreiche Studie veröffentlicht zum Thema: Globale, regionale und nationale Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Erwachsenen zwischen 1980–2013. Die Assman-Stiftung hat die Daten wie folgt zusammengefasst:

„Übergewicht (Body Mass Index (BMI) 25 bis 30 kg/m²) und Fettleibigkeit (BMI über 30 kg/m²) sind Probleme aller Alters- und Einkommensgruppen in allen Regionen der Erde. Heute sind fast 30% der Weltbevölkerung, d. h. rund 2,1 Milliarden Menschen, davon betroffen. Noch im Jahr 1980 zählten lediglich ca. 857 Millionen zu den übergewichtigen und adipösen Menschen.

Deutschland gehört neben den USA, China, Indien, Russland, Brasilien, Mexiko, Ägypten, Pakistan und Indonesien zu den 10 Ländern, in denen, im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung gerechnet, weltweit die meisten Übergewichtigen zu finden sind.

Den höchsten Zuwachs in der Gruppe der übergewichtigen und adipösen Erwachsenen in den Industriestaaten verzeichnen die USA, wo etwa ein Drittel der erwachsenen Bevölkerung davon betroffen ist, Australien mit rund 30% und Großbritannien mit einem Anteil von ca. einem Viertel der Gesamtbevölkerung. In Deutschland beträgt der Anteil bei den Männern 21,9% und bei den Frauen 22,5%.

62% der übergewichtigen und adipösen Menschen der Welt leben in Entwicklungsländern. Vor allem der Nahe Osten mit Ländern wie Bahrain, Ägypten, Saudi-Arabien, Oman und Kuwait ist in den vergangenen 30 Jahren davon stark betroffen. Und auch in den Industrieländern wird ein stetiger Anstieg der Fallzahlen beobachtet, wobei sich dessen Geschwindigkeit seit dem Jahr 2006 verlangsamt.

Als besonders besorgniserregend bewerten die Experten die Gewichtszunahme bei den Kindern v. a. aus Familien mit mittlerem oder niedrigem Einkommen. Insgesamt ist bei Kindern und Jugendlichen die Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas zwischen 1980 und 2013 weltweit um fast 50% angestiegen. Im Jahr 2013 wurden 22,6% der Mädchen und 23,8% der Jungen aus den Industrieländern zu den Übergewichtigen und Adipösen gezählt, 1980 betrug ihr Anteil noch rund 17%. Innerhalb Westeuropas reicht derzeit die

* Erstveröffentlichung Krankenhaushygiene up2date 2016; 11: 203–214

Abb. 1 Adipöse haben eine größere Fettmasse. Bildnachweis: Prof. Dr. Matthias Blüher, Universität Leipzig.



Spanne Betroffener bei Jungen von 14% in Israel und 13% in Malta bis 4% in den Niederlanden und in Schweden. Mädchen sind mit 13% in Luxemburg und mit 11% in Israel anteilig am meisten übergewichtig bzw. adipös und mit 4% am geringsten in den Niederlanden, Norwegen und Schweden. In den Entwicklungsländern stieg der Gesamtanteil von rund 8% auf rund 13%, wobei v. a. Mädchen im Nahen Osten und in den nordafrikanischen Ländern an Gewicht zulegen.“ [1].

Adipositas in Deutschland. Aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [2] wissen wir, dass in Deutschland

- rund 67% der Männer und 53% der Frauen übergewichtig sind,
- 23% der Männer und 24% der Frauen adipös (stark übergewichtig) sind,
- Adipositas wesentlich häufiger bei Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status auftritt und
- Adipositas in den letzten 2 Dekaden weiterhin zugenommen hat, besonders bei Jugendlichen und bei Männern.

Die Anzahl übergewichtiger oder adipöser Patienten wird in Zukunft zunehmen. Das gilt auch für Kinder und Jugendliche, weil der Lebensstil zunehmend durch Bewegungsmangel gekennzeichnet ist. Wenn der Trend anhält, werden in 10 Jahren bereits rund 37 Mio. Menschen in Deutschland übergewichtig sein – davon 3,25 Mio. Menschen sogar schwer übergewichtig. Bei Übergewicht können manche Medikamente unterdosiert sein.

Auswirkungen auf den Körper

Fettmasse steigt an. Frau Paasch, Apothekerin an der Universität Heidelberg, beschreibt die Problematik der Dosierung für Ärzte und Pharmazeuten bei adipösen

Patienten: Die zunehmende Körpermasse beruht bei Adipösen nicht nur auf einem höheren Anteil an Körperfett (Abb. 1). Vielmehr spielen viele Einzelkomponenten zusammen, die insgesamt für die steigende Anzeige auf der Waage verantwortlich sind. Dennoch kommt der Fettmasse eine Schlüsselrolle zu – sie wächst im Verhältnis stärker als die anderen Faktoren.

Auswirkungen auf Muskeln und Knochen. Aufgrund des größeren Körperfettanteils müssen Skelettmuskulatur und Knochengestänge bei Bewegung mehr Arbeit verrichten, ähnlich eines Krafttrainings. Um weiterhin die Last des Körpers zu tragen, wird vermehrt Muskelmasse gebildet. Zusätzlich wird die Bildung der Osteoblasten angeregt, wodurch der Aufbau der Knochenstruktur kompakter wird. Ebenso steigt das Blutvolumen an. Denn neben Muskeln und Organen muss auch das Fettgewebe durchblutet und mit Nährstoffen versorgt werden, wobei Fettgewebe im Vergleich zu anderen Geweben weniger gut durchblutet ist.

Folgen für das Herz. An die Zunahme des Blutvolumens passt sich der Herzmuskel an. Seine Masse nimmt zu, ebenso wie die anderer innerer Organe. Aufgrund der Neubildung und der Volumenzunahme von Zellen und der damit verbundenen größeren zu versorgenden Oberfläche, ist auch das intra- und extrazelluläre Volumen erhöht [3].

Menschen mit Adipositas haben nicht nur einen höheren Körperfettanteil als Normalgewichtige, sondern auch ein größeres Blutvolumen. Das sollte bei der Dosierung von Arzneistoffen berücksichtigt werden. Pauschale Aussagen zur Dosisanpassung sind allerdings schwierig.

Wer ist übergewichtig oder adipös?

Definition. Adipositas ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts.

- Berechnungsgrundlage für die Gewichtsklassifikation ist der Körpermassenindex – der sog. Body Mass Index (BMI).
- Der BMI ist der Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2).
- Nach der WHO-Definition liegt eine Adipositas ab einem BMI von $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ vor. Dabei wird in 3 über den BMI voneinander abgegrenzte Schweregrade unterschieden (Tab. 1).

Parameter zur Dosisberechnung

Verschiedene Optionen. Es gibt bislang keine eindeutige Vorgehensweise, wie sich die optimale Dosierung berechnen lässt. Mögliche Parameter sind:

- Gesamtkörpergewicht
- BMI
- fettfreies Körpergewicht (Formeln nach James; $KG = \text{Gesamtkörpergewicht in Kg}; \text{Größe} = \text{Körpergröße in cm}$):
 - Männer: $1,10 \times KG - 128 \times (KG/\text{Größe})^2$
 - Frauen: $1,07 \times KG - 148 \times (KG/\text{Größe})^2$
- adjustiertes Körpergewicht:
 - ideales Körpergewicht plus ca. 40% des Übergewichts
- Körperoberfläche (wird oft zur Berechnung von Chemotherapeutika verwendet)

Das Idealgewicht beträgt:

- Männer: $50 + 0,91 \times (\text{Größe in cm} - 152,4)$
- Frauen: $45 + 0,91 \times (\text{Größe in cm} - 152,4)$

Cave: Bei stark übergewichtigen Patienten ist die Formel nach James allerdings nicht optimal und kann zur Unterdosierung führen.

Gesamtgewicht oder fettfreies Körpergewicht? In der Regel werden Antibiotika bei Erwachsenen nicht nach Gewicht dosiert. Selbst wenn es gemacht würde, bleibt die Frage, welcher Parameter herangezogen werden soll. Auch bei gleichem BMI können erhebliche Unterschiede im Verhältnis des Körperfettanteils zum fettfreien Anteil bestehen.

Tipp für die Praxis

Ein männlicher Patient, der 90 kg wiegt und 1,90 m groß ist, hat eine doppelt so hohe fettfreie Körpermasse wie eine weibliche Patientin von 56 kg und 1,50 m.

Beide haben jedoch den gleichen Body Mass Index von 24,9 kg pro Quadratmeter. Nach aktuellen Behandlungsrichtlinien würden beide Patienten z. B. bei ambulant erworbener Pneumonie dieselben Dosen an Antibiotika erhalten [4].

Tabelle 1

Einteilung des Körpergewichts nach World Health Organisation (WHO).

Kategorie	BMI	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25,0	■ gering erhöht
■ Präadipositas	■ 25 – 29,9	■ erhöht
■ Adipositas Grad I	■ 30 – 34,9	■ hoch
■ Adipositas Grad II	■ 35 – 39,9	■ sehr hoch
■ Adipositas Grad III	■ ≥ 40	

Antibiotikatherapie

Verteilung im Körper

Lipo- oder hydrophile Medikamente. Eine Substanz wird als lipophil („fettliebend“) bezeichnet, wenn sie sich gut in Fetten/Ölen lösen lässt bzw. Fette/Öle gut lösen kann. Lipophile Medikamente haben eine andere Verteilung und ein höheres Verteilungsvolumen, wenn mehr Fett vorhanden ist, d. h. sie gehen gut ins Gewebe. Bei adipösen Patienten ist aufgrund der veränderten Körperzusammensetzung daher die Gewebeverteilung u. a. auch von Antibiotika verschoben – diese wird primär durch hydrophile („wasserliebende“) oder lipophile Eigenschaften der Medikamente beeinflusst.

Penizilline, Cephalosporine und Carbapeneme (β -Laktam-Antibiotika) können bei übergewichtigen Patienten jedoch auch ein erhöhtes Verteilungsvolumen haben, obwohl sie hydrophil sind. Dies lässt sich dadurch erklären, dass

- das Fettgewebe zu einem Drittel aus Wasser besteht,
- bei diesen Patienten meist auch ein erhöhter Anteil an Muskulatur vorhanden ist und
- das Plasmavolumen bei adipösen Patienten erhöht ist.

Dies ist auch eine weitere Ursache für die relativ niedrigen Plasmakonzentrationen. β -Laktame verteilen sich praktisch nur extrazellulär [5].

Tabelle 2

Übersicht über hydrophile und lipophile Antibiotika (nach [6]).

	Parameter	Bemerkung	Pharmakologischer Index
Hydrophile Antibiotika			
β-Laktame (Penizilline, Cephalosporine, Carbapeneme)	Gesamtkörpergewicht	höchste Dosierung, kontinuierliche Infusion sinnvoll	T > MHK
Glykopeptide	Gesamtkörpergewicht	initial hohe Dosis (Loading Dose), Verlängerte Infusionszeit sinnvoll, Talspiegelkontrolle	T > MHK
Aminoglykoside	adjustiertes Körpergewicht	initial hohe Dosis, dann Dosierung nach Nierenfunktion und Spiegel	C _{max} /MHK
Lipophile Antibiotika			
Chinolone	adjustiertes Körpergewicht	Maximale Dosierung (z. B. Ciprofloxacin 2 × 800 mg)	AUC/MHK
Makrolide	?	Evt. maximale Dosierung	T > MHK
Tetracycline	?		T > MHK
Tigecyclin	?	Loading dose von 100 mg	T > MHK
Clindamycin	?		?

MHK = minimale Hemmkonzentration; T = Zeitdauer über der MHK; AUC = Fläche unter der Konzentrations-/Zeit-Kurve, C_{max} = maximale Plasmakonzentration

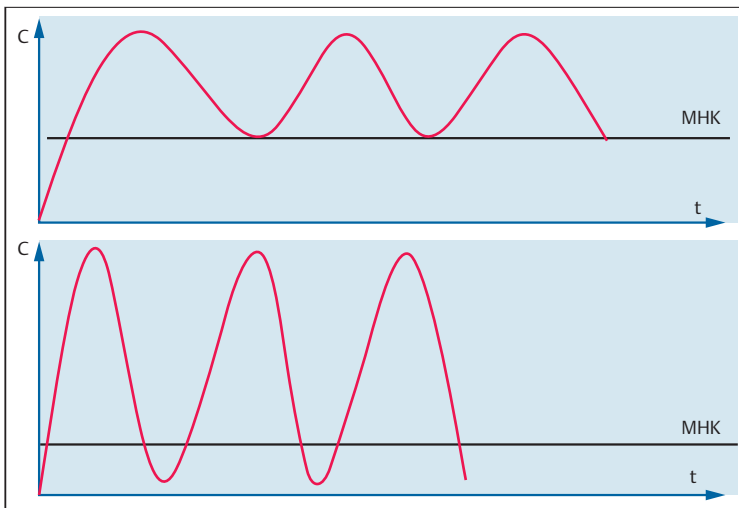


Abb. 2 Pharmakokinetik bei zeitabhängigen Antibiotika. Je länger die Konzentration des Antibiotikums über der MHK liegt, desto besser. Beispiel: Ein Antibiotikum, das dreimal täglich verabreicht wird. Eine verlängerte Infusionsdauer (obere Graphik) ist besser als die übliche Applikation (untere Graphik).

Pharmakokinetik von Antibiotika

Kein universeller Parameter für Dosierung. Insgesamt kann man sagen, dass die Pharmakokinetik von Antibiotika komplex ist. Es spielen nicht nur Faktoren, wie die Verteilung im Körper bzw. im Fettgewebe eine Rolle, sondern auch folgende Faktoren:

- Absorption (verzögerte Magenentleerung bei adipösen Patienten)
- Proteinbindung
- Elimination

Die meisten Antibiotikaklassen haben bei Adipösen ein erhöhtes Verteilungsvolumen. Leider gibt es keinen universellen Parameter für eine optimale Dosierung von Antibiotika.

Zeitabhängige Antibiotika. Die für einen Therapieerfolg relevanten pharmakologischen Indices unterscheiden sich bei den unterschiedlichen Klassen von Antibiotika. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) beschreibt dabei die Dosis, die benötigt wird, um Bakterien in

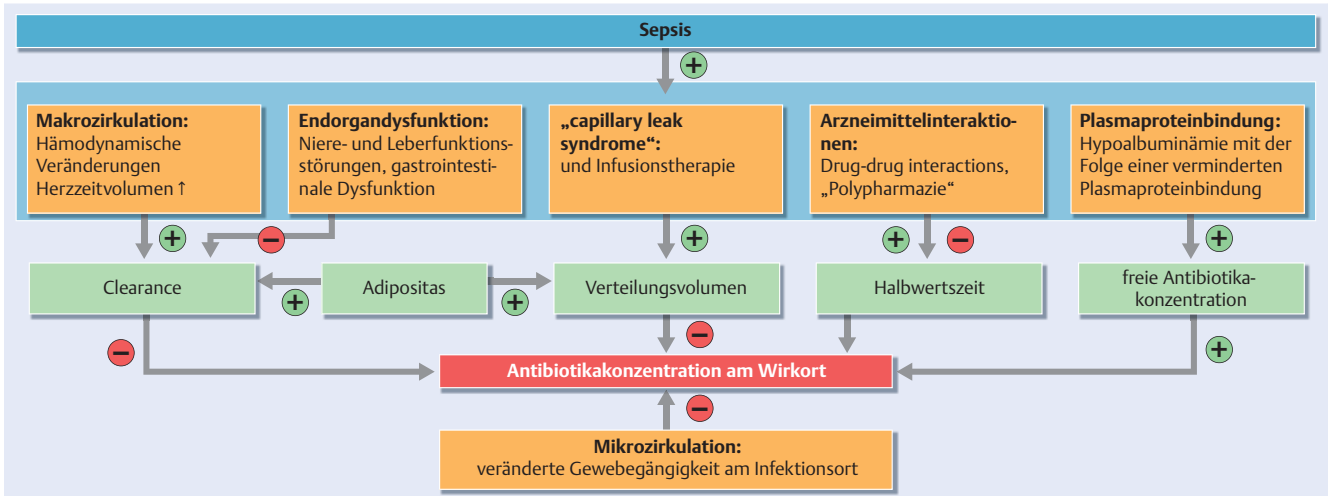


Abb. 3 Sepsis verändert die Pharmakokinetik von Antibiotika (in Anlehnung an [7]).

ihrem Wachstum zu hemmen bzw. abzutöten. Antibiotika entfalten dabei ihre Wirkung entweder

- zeitabhängig oder
- konzentrationsabhängig.

Bei den zeitabhängigen Antibiotika ist die Zeitdauer über der MHK ($T > MHK$) der wichtigste Parameter, um die Wirksamkeit vorauszusagen. In der Praxis bedeutet dies, dass eine Erhöhung der Einzeldosis über den keimadaptierten Standard hinaus kaum eine Verbesserung der Wirksamkeit nach sich zieht. Oft profitieren diese zeitabhängigen Antibiotika aber von einer verlängerten bzw. kontinuierlichen Infusionsdauer (siehe Abb. 2). Zeitabhängige Antibiotika sind z. B. β -Laktame, Makrolide und Clindamycin.

Normalerweise liegt die optimale Konzentration bei dem 2–4-fachen der MHK des Erregers.

Bei konzentrationsabhängigen Antibiotika ist entweder der Spitzenspiegel (maximale Plasmakonzentration) entscheidend und/oder die Konzentration der Fläche unter der Kurve im Verlauf von 24 h.

Kritisch kranke Patienten

Niedrige Plasmaspiegel von Antiinfektiva. Kritisch kranke Patienten mit einem septischen Schock haben einen deutlich reduzierten systemischen vaskulären Widerstand aufgrund einer ausgeprägten Vasodilatation (distributiver Schock). Patienten mit einem gesunden Herzen werden kompensatorisch hyperdynamisch mit einer teils deutlichen Erhöhung des Herz-Zeit-Volumens. Eine dadurch gesteigerte renale Durchblutung

erhöht die Clearance von Medikamenten – v. a. auch von Antibiotika. Außerdem kann sich ein kapilläres Leck entwickeln, wodurch Antibiotika gleichsam diffus „versickern“ und damit keine wirksamen Plasmaspiegel erreicht werden. Das vergrößerte Verteilungsvolumen durch die erhöhte Kapillardurchlässigkeit wird oft nochmals durch die zur Kreislaufstabilisierung erforderliche massive Flüssigkeitszufuhr vergrößert. Im Rahmen einer Sepsis kann es außerdem zu einer Hypoalbuminämie kommen, die zu verminderter Plasmaproteinbindung führt (Abb. 3).

Alles in allem führen viele der o. g. Mechanismen zu erniedrigten Plasmaspiegeln der Antiinfektiva

Gerade bei reduzierter Empfindlichkeit der bakteriellen Erreger kann aber bereits eine geringe Reduktion der Plasmaspiegel zu einem Therapieversagen führen oder zumindest die Resistenzzunahme weiter fördern.

Empfehlungen für die Dosierung. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten muss mit einer erhöhten Clearance von Arzneimitteln gerechnet werden, insbesondere bei Poly- und Gehirntrauma, Verbrennungen, Beatmungspneumonie sowie generell postoperativ. In diesen Fällen wird eine erhöhte Clearance von β -Laktam-Antibiotika, Aminoglykosiden und Glykopeptiden beschrieben [5].

Wichtig ist einerseits die initial hohe Antibiotikadosierung unabhängig von der Nierenfunktion, andererseits bei beginnender Niereninsuffizienz im weiteren intensivmedizinischen Verlauf jedoch die Anpassung, d. h. Reduzierung der Dosis.

Tabelle 3

Dosierung von Antibiotika bei normalgewichtigen kritisch Kranken (ohne Niereninsuffizienz) (nach [5]).

Gruppe	Substanz	Dosis	Intervall
β-Laktame	Flucloxacillin	2 g	4 h
	Amoxicillin	2 g	4–6 h
	Piperacillin / Tazobactam	4,5 g	6 h
	Ceftriaxon	1–2 g ¹	12 h
	Ceftazidim	2 g	6–8 h
	Cefepim	2 g	8 h
	Imipenem	1 g ¹	6–8 h
	Meropenem	1 g	6–8 h
	Chinolone	Ciprofloxacin	400 mg
Levofloxacin		750–1000 mg	24 h
Moxifloxacin		400 mg	24 h
Glykopeptide	Vancomycin ²	initial 35 mg/kg, dann 30 mg/kg	Dauerinfusion (24 h)
Aminoglykoside	Gentamycin ³	7 mg/kg	24 h
Andere	Daptomycin	6–10 mg/kg	24 h
	Clindamycin	600–900 mg	8 h
	Tigecyclin ⁴	1-mal 100 mg, dann 50 mg	12 h
	Linezolid	600 mg	8–12 h
	Colistin	4,5 Mio. IE Loading Dose mit 9 Mio. IE unabhängig von Nierenfunktion, Erhaltungsdosis mit 2-mal 4,5 Mio. IE	12 h Loading Dose Infusion über 1–2 h

¹ doppelte Dosis bei ZNS-Infektionen² nach Gesamtkörpergewicht, Spiegelkontrolle³ nach adjustiertem Körpergewicht, Spiegelkontrolle⁴ doppelte Dosis, wenn mit schwach empfindlichen Erregern gerechnet wird

Für hydrophile Antibiotika, wie Penizilline, Cephalosporine, Carbapeneme, aber auch Daptomycin und Vancomycin, wurde ein erhöhtes Verteilungsvolumen nachgewiesen [5]. Tab. 3 gibt Dosierungsempfehlungen für diese Patienten. Pletz fasst die wichtigsten Punkte der Antibiotikadosierung bei Intensivpatienten zusammen [8]:

- Unterdosierung führt zu Therapieversagen.
- Fixdosen führen bei ca. 30–50% der Patienten zu insuffizienten Plasmaspiegeln.

- Gründe für insuffiziente Spiegel sind erhöhtes Verteilungsvolumen, niedrige Proteinbindung und erhöhte Clearance.
- Plasmaspiegel zeigen eine hohe inter- (und intra-) individuelle Varianz und sind schwer vorhersagbar.

Adipöse Patienten

Dosierungsempfehlungen. Bislang gibt es nur wenige Antibiotika, die explizit in einer adipösen Patientengruppe getestet wurden, hierzu gehören:

- Aminoglykoside
- Vancomycin
- Daptomycin
- Linezolid

β-Laktam-Antibiotika. Obwohl β-Laktam-Antibiotika die am häufigsten eingesetzten Substanzen sind, gibt es dazu nur wenige Daten [6], die man wie folgt zusammenfassen kann:

Penizilline sind relativ gut verträglich und sollen bei adipösen Patienten deshalb in Maximaldosierung verabreicht werden. Eine gute Praxisoption ist außerdem eine verlängerte Infusionsdauer oder kontinuierliche Infusion, z. B. bei Piperazillin-Tazobactam [9].

- Als generelle Empfehlung gilt, Cephalosporine bei adipösen Patienten höher als bei Normalgewichtigen zu dosieren, um eine gleiche Wirksamkeit zu erreichen. Das gilt v. a. auch bei der perioperativen Prophylaxe, wo Cephalosporine oft als 1. Wahl eingesetzt werden. Gute Daten gibt es z. B. zu Cefazolin, das mit 3 g dosiert werden sollte bei Patienten, die mehr als 120 kg wiegen. Adipöse Patienten haben außerdem ein deutlich erhöhtes Risiko, eine postoperative Wundinfektion zu erleiden.
- Carbapeneme: uneinheitliche Datenlage. Bei Meropenem sind hohe Dosierungen (z. B. 3-mal 2 g) und eine verlängerte Infusionsdauer (über 4–8 h) bzw. kontinuierliche Infusionen sinnvoll [10, 11]. Hierbei muss die pharmakologische Stabilität beachtet werden.
- Chinolone: die 3 relevanten Chinolone Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin unterscheiden sich bezüglich Metabolismus und Pharmakokinetik [12]. Es gibt keine guten Studien. Bei übergewichtigen Patienten sind oft Clearance und Verteilungsvolumen erhöht, weshalb hohe Dosierungen gewählt werden sollen [13].

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM). Ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) kann helfen, gerade bei kritisch kranken Patienten mit Adipositas die Therapie optimal zu steuern. Für die gezielte Therapie von multiresistenten Erregern ist darüber hinaus die Kenntnis der MHK für die Dosisfindung und Therapiesteuerung gerade bei extrem oder panresistenten Erregern entscheidend, um durch Kombinationstherapie auch bei In-vitro-Resistenz noch Therapie-

Beispiel für die Dosisberechnung bei Aminoglykosiden (nach [14]).

Für Dosierungen in mg/kg Körpergewicht (z. B. bei Aminoglykosiden) wird bei normalgewichtigen Erwachsenen das ideale Körpergewicht (Ideal Body Weight = IBW) verwendet, in SI-Einheiten umgerechnet und gerundet:

- **IBW Frauen:** $45 \text{ kg} + 1 \text{ kg pro cm Körpergröße} > 150 \text{ cm}$
- **IBW Männer:** $50 \text{ kg} + 1 \text{ kg pro cm Körpergewicht} > 150 \text{ cm}$

- Liegt das tatsächliche Körpergewicht (Actual Body Weight = **ABW**) 30% über dem Idealgewicht, wird das adjustierte Dosierungsgewicht (Adjusted Dosing Weight = **ADW**) verwendet:

$$- \text{ADW} = \text{IBW} + 0,4 \times (\text{ABW} - \text{IBW})$$

Tabelle 4

Dosierungsempfehlungen für die Antibiotikatherapie.

Beispiel	ABW (kg)	IBW (kg)	ADW (kg)	Dosis in mg*
Frau mit 170 cm Körpergröße	60	65	–	320 (4 Amp.)
	100	65	79	400 (5 Amp.)
	115	65	85	400 (5 Amp.)
	130	65	91	480 (6 Amp.)
Mann mit 170 cm Körpergröße	80	70	–	320 (4 Amp.)
	100	70	82	400 (5 Amp.)
	115	70	88	480 (6 Amp.)
	130	70	94	480 (6 Amp.)

* Beispielrechnungen: mit 5 mg/kg/KG Einmalgabe, gerundet auf nächsten praktikablen 80mg-Schritt, 1 Amp. = 80 mg)

erfolge zu erzielen [14]. Nosseir et al. geben als Voraussetzung für die sinnvolle Etablierung eines TDM Folgendes an [7]:

- Das Vorliegen einer Konzentrations-Wirkungs-Beziehung, die stärker ist als die Beziehung zwischen Dosierung und Wirkung (Voraussetzung: relevante Korrelation zwischen Plasmakonzentration und einer vermuteten Konzentration am Wirkort).
- Die zu erwartende Konzentrationen nach Einnahme einer fixen Dosierung sind aufgrund hoher intra- und interindividueller Variabilität nicht vorhersagbar.
- schnelle und zuverlässige analytische Nachweisverfahren für die valide Bestimmung der Analyte und Metabolite

Tipp für die Praxis**Empfehlung zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe (PAP) bei adipösen Patienten**

- Eine Dosis genügt.
- keine Dosisanpassung bei Organinsuffizienz (Loading Dose)

Gewicht:

- Dosis der Antibiotikaprophylaxe ist gewichtsabhängig.
- Tab. 5 zeigt die Dosierung der PAP in der Übersicht.

Dosiswiederholung: Situationen, in denen Antibiotika wiederholt gegeben werden müssen:

- in der Regel: OP-Dauer > 3 h
- generell weitere Dosis, wenn die OP länger dauert als das

2,5-fache der Halbwertszeit des verwendeten Antibiotikums (s. Tab. 2)

- Blutverlust > 1 l

Bei Patienten, die bereits antibiotische Therapie erhalten:

- Antibiotikum erfasst Erregerspektrum der normalen Prophylaxe und
 - < 3 Dosen verabreicht: normale Prophylaxe
 - ≥ 3 Dosen: Antibiotikaprophylaxe nicht zwingend nötig
- Erregerspektrum ist nicht erfasst: normale Prophylaxe (spezifische Therapie weitergeben)

Tabelle 5

Dosisempfehlung bei Erwachsenen und Zeit, nach der eine Antibiotikagabe bei längerer OP-Dauer wiederholt werden soll (Redosing) (nach [16]).

Antibiotikum	Wiederholte Gabe (nach Stunden)	
Ampicillin-Sulbactam	3 g	2
Cefazolin	2 g bzw. 3 g bei Patienten > 120 kg	4
Cefuroxim	1,5 g	4
Ceftriaxon	2 g	–
Ciprofloxacin (Urologie)	500 mg p. o.	–
Clindamycin	600 mg	6
Cotrimoxazol (Urologie)	960 mg 3-Tage-Schema: 2-mal 960 mg p. o.	–
Gentamicin	5 mg/kg	–
Metronidazol	500 mg bzw.	–
Vancomycin	15 mg/kgKG	–

Geeignete Messverfahren für TDM. Praktisch hat sich für das TDM die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie bewährt (High Performance Liquid Chromatography, HPLC). Andere Messverfahren, wie Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA), fluorometrische Methoden oder Radioimmunoassays zeigen häufig Kreuzreaktivitäten mit strukturverwandten Substanzen oder endogenen Substraten und sind daher weniger gut geeignet. Viele etablierte HPLC-Systeme erfassen Piperacillin, Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Ciprofloxacin und Linezolid und können auch auf andere Substanzen angepasst werden, wobei die Qualitätskontrolle und Kalibrierung bei „hausgemachten“ Systemen derzeit noch gewisse Probleme darstellen [15].

Oralisierung von Antibiotika bei Adipositas. Gastroösophagealer Reflux und Magenentleerungsstörungen kommen bei Patienten mit Adipositas häufig vor. Dies muss bei der Einnahme von Antibiotika, die Interaktionen mit Lebensmitteln oder anderen Medikamenten bei der Resorption aufweisen, berücksichtigt werden. So wird z. B. die Resorption von Doxycyclin durch Kalzium aus Milch, Milchprodukten oder Fruchtsäften ebenso beeinträchtigt wie durch Aluminium oder Magnesium (z. B. in Antazida), sodass hier eine etwas längere Karenz (eher 3 h als 2 h bei Normalgewichtigen) zur Einnahme von Doxycyclin-Tabletten eingehalten werden sollte.

Kernaussagen

- Auf den 70kg-„Normalmensch“ bezogene Standarddosierungen können bei übergewichtigen oder fettleibigen Patienten mitunter zu klinisch relevanter Unterdosierung führen.
- Gewichtsadaptierte Dosierungen bei adipösen Patienten müssen, je nach Substanz, das adjustierte Gewicht berücksichtigen, um Unterdosierungen zu vermeiden.
- Ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) erscheint bei kritisch Kranken – und insbesondere bei adipösen Patienten –, sinnvoll.
- Bei der Einnahme von oralen Antibiotika sollten die hohe Prävalenz von gastroösophagealem Reflux und Magenentleerungsstörungen berücksichtigt werden.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Über die Autoren

Elisabeth Meyer



PD Dr. med. Jahrgang 1965, Studium der Humanmedizin in München und London. 1998 Facharzt für Innere Medizin an der infektiologischen Abteilung, Klinikum München. Ab 2000 Mitarbeiterin am Institut für Umweltmedizin und Krankenhaus-

hygiene, Universität Freiburg im Breisgau, Ausbildung zum Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin und 2008 Habilitation. Von 2008–2013 arbeitete sie als Oberärztin an der Charité Berlin, am Institut für Hygiene und Umweltmedizin. 2014 wechselte sie als Oberärztin ans Städtische Klinikum München und ist derzeit Gastärztin am Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité Berlin.

Sebastian Schulz-Stübner



PD Dr. med. geboren 1969 in Köln, Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin und Facharzt für Anästhesiologie mit den Zusatzbezeichnungen Intensivmedizin, Notfallmedizin, Spezielle Schmerztherapie, Psychotherapie und Ärztliches Qualitätsmanagement. Er ist Mitgesellschafter und hauptamtlich einer der Ärzt-

lichen Leiter des Deutschen Beratungszentrums für Hygiene (BZH GmbH) in Freiburg sowie nebenberuflich als Notarzt und Schmerz- und Psychotherapeut tätig.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Elisabeth Meyer
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
E-Mail: Elisabeth.Meyer@charite.de

Literatur

- 1 Assmann Stiftung für Prävention. Globale, regionale und nationale Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Erwachsenen zwischen 1980 – 2013. – Neue Daten aus der Global Burden of Disease Studie (GBD) 2013; 79: Online: www.assmann-stiftung.de/globale-regionale-und-nationale-praevalenz-von-uebergewicht-und-adipositas-bei-kindern-und-erwachsenen-zwischen-1980-2013-neue-daten-aus-der-global-burden-disease-studie-gbd-2013-79 (letzter Zugriff: 12.5.2016)
- 2 Robert Koch-Institut. Übergewicht und Adipositas. Online: www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht_Adipositas/Uebergewicht_Adipositas_node.html (letzter Zugriff: 12.5.2016)
- 3 Paasch S. Arzneistoffdosierung – Pharmakokinetik bei Adipositas. Pharmazeutische Zeitung online. Online: www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52195 (letzter Zugriff: 12.5.2016)
- 4 Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet* 2010; 375: 248 – 251
- 5 Stahlmann R, Lode H. Pharmakokinetik von Antibiotika bei Übergewichtigen und kritisch Kranken. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 271 – 276
- 6 Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 634 – 649
- 7 Nosseir NS, Michels G, Pfister R et al. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Antiinfektiva in der Intensivmedizin. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1889 – 1894
- 8 Pletz MW. Antibiotikadosierung bei Intensivpatienten – one size fits all? Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena; Online: www.peg-symposien.org/tl_files/symposien/symposium_2014/jahrestagung_2014/gallery/Pletz_Symposium%20IV.pdf (letzter Zugriff: 12.5.2016)
- 9 Alobaid AS, Brinkmann A, Frey OR et al. What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 696 – 702
- 10 Hitez M, Tacrone FS, Wolff F et al. Broad-spectrum β -lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes* 2014; 4: e119
- 11 Pai MP et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous infusion meropenem in overweight, obese, and morbidly obese patients with stable and unstable kidney function: a step toward dose optimization for the treatment of severe gram-negative bacterial infections. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54: 933 – 941

- 12 Stahlmann R, Lode H. Infektionen und antimikrobielle Therapie bei übergewichtigen Patienten: Was ist bei der Dosierung von Antibiotika zu beachten. *Kliniker* 2014; 43: 420–426
- 13 Pai MP, Cojutti P, Pea F. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI ≥ 40 kg/m²) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 753–762
- 14 Schulz-Stübner S, Mattner F, Meyer E et al. (Hrsg.) Antibiotika bei Infektionen mit multiresistenten Erregern. Heidelberg: Springer; 2016: 11–13, 109
- 15 Zander J, Maier B, Zoller M et al. Effects of biobanking conditions on six antibiotic substances in human serum assessed by a novel evaluation protocol. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 265–274
- 16 Batzler DW, Dellinger EP, Olson KM et al. American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 195–283

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Wie sollten Cephalosporine bei der perioperativen Antibiotikaprophylaxe (PAP) bei adipösen Patienten dosiert werden?

- A niedriger dosiert als beim Normalgewichtigen
- B höher dosiert als beim Normalgewichtigen
- C gleich hoch dosiert wie beim Normalgewichtigen
- D niedriger dosiert als beim Normalgewichtigen, aber mit verlängerter Prophylaxedauer über 3 Tage
- E höher dosiert wie beim Normalgewichtigen und mit verlängerter Prophylaxedauer über 3 Tage

2

Wann wird die Single-Shot Dosis von Cephalosporinen bei der perioperativen Antibiotikaprophylaxe (PAP) bei adipösen Patienten reduziert?

- A bei einer Creatininclearance <100 ml/min
- B bei einer Creatininclearance <80 ml/min
- C bei einer Creatininclearance <60 ml/min
- D bei einer Creatininclearance <40 ml/min
- E überhaupt nicht

3

Wie viele Ampullen zu 80 mg Gentamicin erhält eine Frau mit 170 cm Körpergröße und einem aktuellen Körpergewicht von 100 kg?

- A 1 Ampulle
- B 2 Ampullen
- C 3 Ampullen
- D 4 Ampullen
- E 5 Ampullen

4

Welche der genannten Substanzen oder Substanzklassen benötigt einen Spitzenspiegel im Gegensatz zur zeitabhängigen Wirkung?

- A Gentamycin
- B Piperacillin
- C Vancomycin
- D Makrolide
- E Clindamycin

5

Welche Substanz oder Substanzklasse zählt zu den hydrophilen Antibiotika?

- A Makrolide
- B Tetracycline
- C Tigecyclin
- D Clindamycin
- E Penicilline

6

Welcher BMI entspricht einer Präadipositas?

- A BMI $\geq 25,0$
- B BMI 25 – 29,9
- C BMI 30 – 34,9
- D BMI 35 – 39,9
- E BMI ≥ 40

CME-Fragen

Antibiotikadosierung bei adipösen und bei kritisch kranken Patienten

7

Welcher Parameter wird häufig zur Dosierung von Chemotherapeutika verwendet?

- A Gesamtkörpergewicht
- B Body Mass Index
- C wasserfreies Körpergewicht
- D Produkt aus Körpergewicht und Körperoberfläche
- E Körperoberfläche

8

Wie viel Prozent der Menschen in Deutschland sind übergewichtig oder adipös?

- A >50 %
- B 41 – 50 %
- C 31 – 40 %
- D 21 – 30 %
- E <20 %

9

Welches Analyseverfahren ist für das TDM von Antibiotika besonders gut geeignet?

- A ELISA
- B Western Blot
- C HPLC
- D Durchflusszytometrie
- E Real Time PCR

10

Warum brauchen Patienten mit schwerer Sepsis oft sehr hohe Antibiotikadosierungen, um eine ausreichende Konzentration am Wirkort zu erreichen?

- A diffuses „Versickern“ durch Kapillarleck
- B Laktatazidose durch erhöhte Mikrozirkulation
- C Verteilungsvolumen ist erniedrigt.
- D Renale Clearance ist vermindert.
- E Hepatische Clearance ist vermindert.