

Infektionsmanagement in der Intensivmedizin

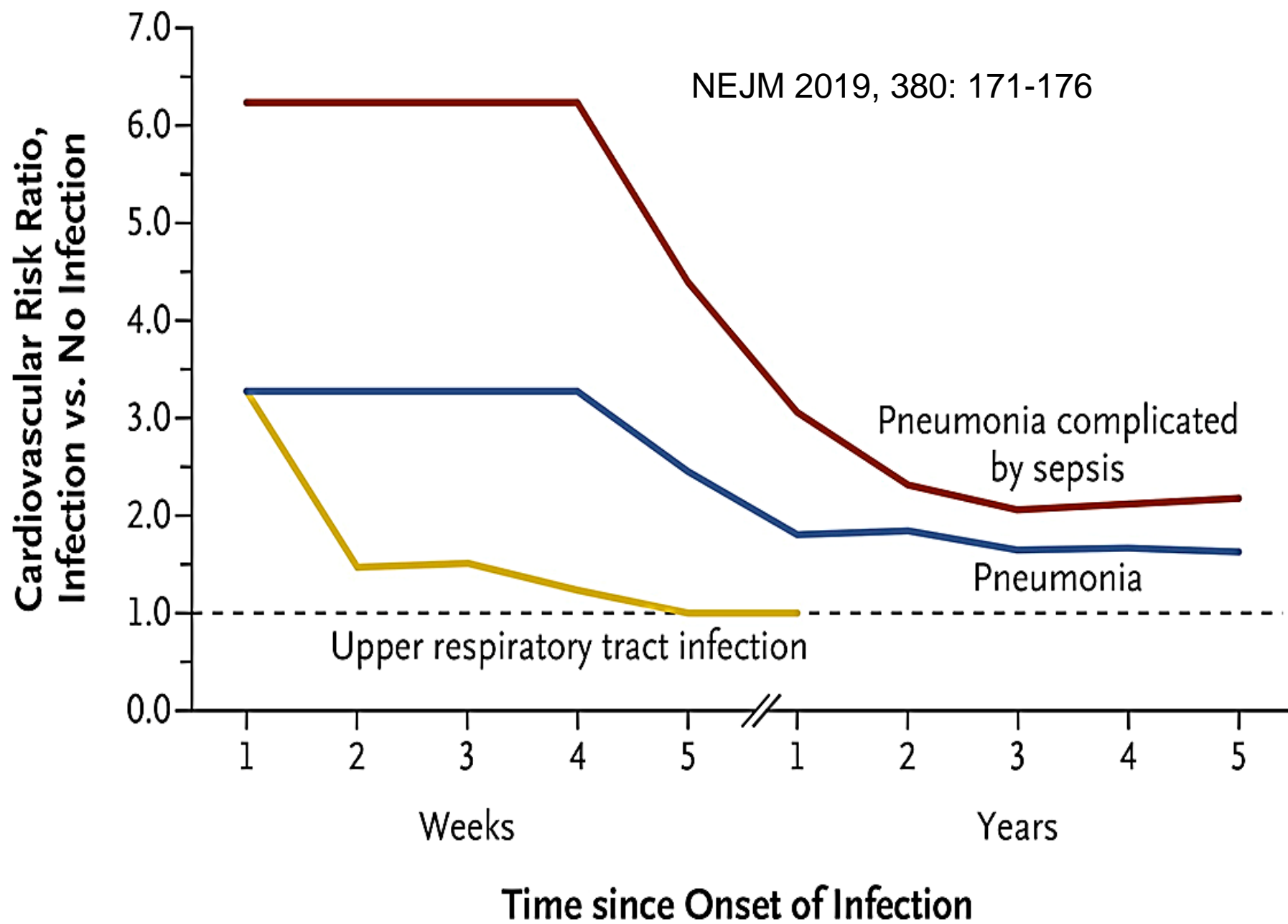
Nürnberg, 22.01.19

F. Bach

Friedhelm.Bach@evkb.de

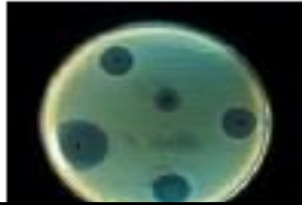
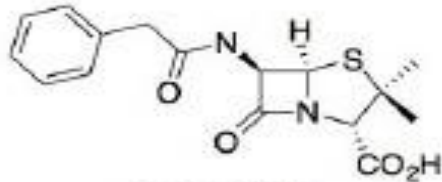


- ***AB-Kombinationstherapie***
- ***AB-Inhalationstherapie***





Alexander Fleming Ernst B. Chain Howard Florey



1928 - 1938

Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!



But I would like to sound one note of warning. Penicillin is to all intents and purposes non-poisonous so there is no need to worry about giving overdose and poisoning the patient. There may be a danger, though, in underdosage. It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body.

The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.

Sir A. Fleming, Nobel Lecture, 1945

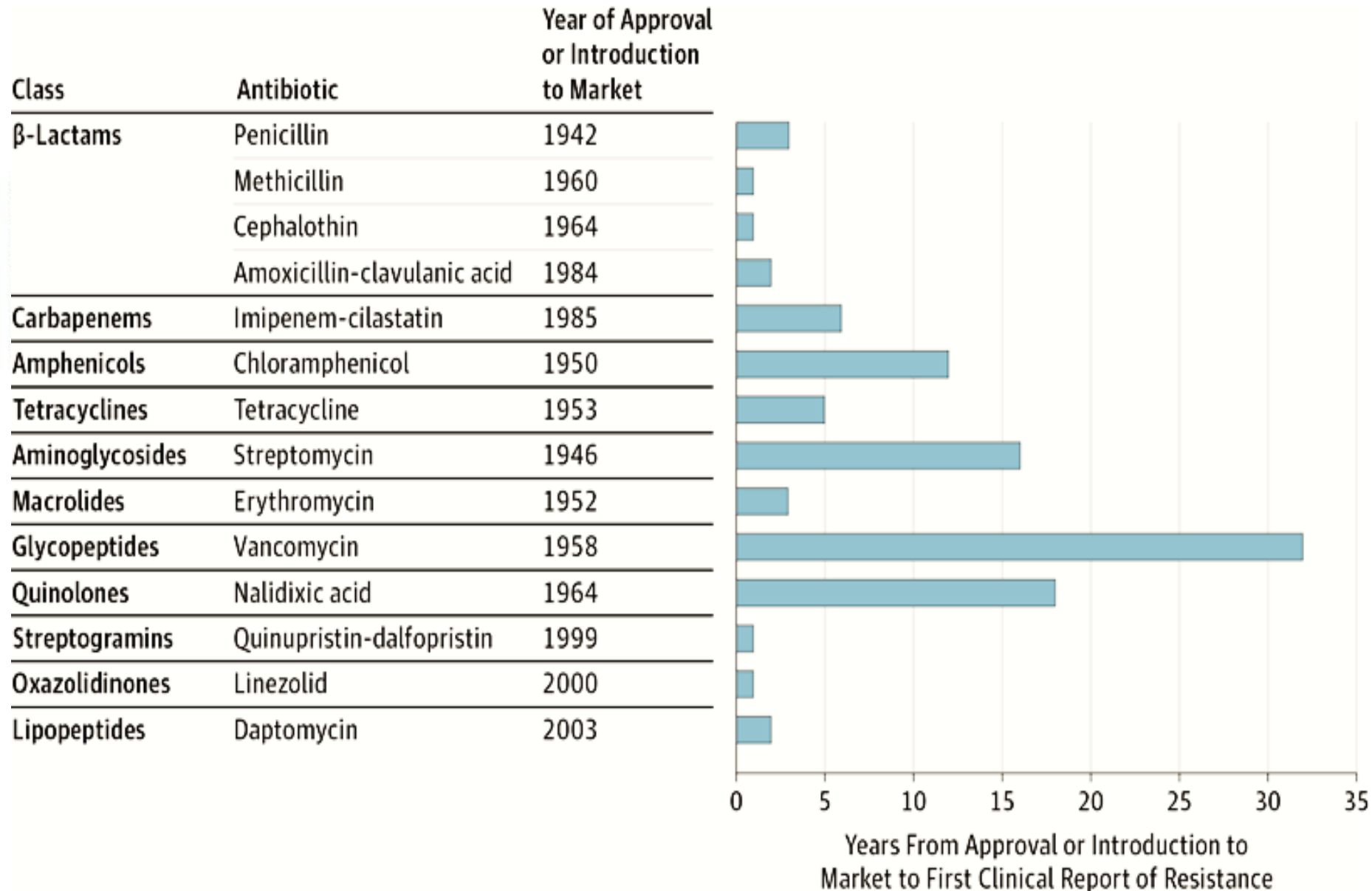


Ressource Antibiotika

Antibiotika	β-Blocker
Alternativlos lebensrettend	Alternativen i.d.R. verfügbar
Wirken kausal	Wirken symptomatisch
NW: individuell + gesellschaftlich	NW: individuell
NW langfristig	NW kurzfristig
Präexistierende Resistenzfaktoren	Nicht bekannt
Schnelle Ausbreitung von Resistenzfaktoren	Nicht bekannt
Einsatz in Medizin und Tiermast	Einsatz in der Medizin
Geringe pharmazeutische Innovation	Starke pharmazeutische Innovation

AB-Resistenz

Marston et al.: JAMA 2016, 316: 1193-1204



AB-Resistance

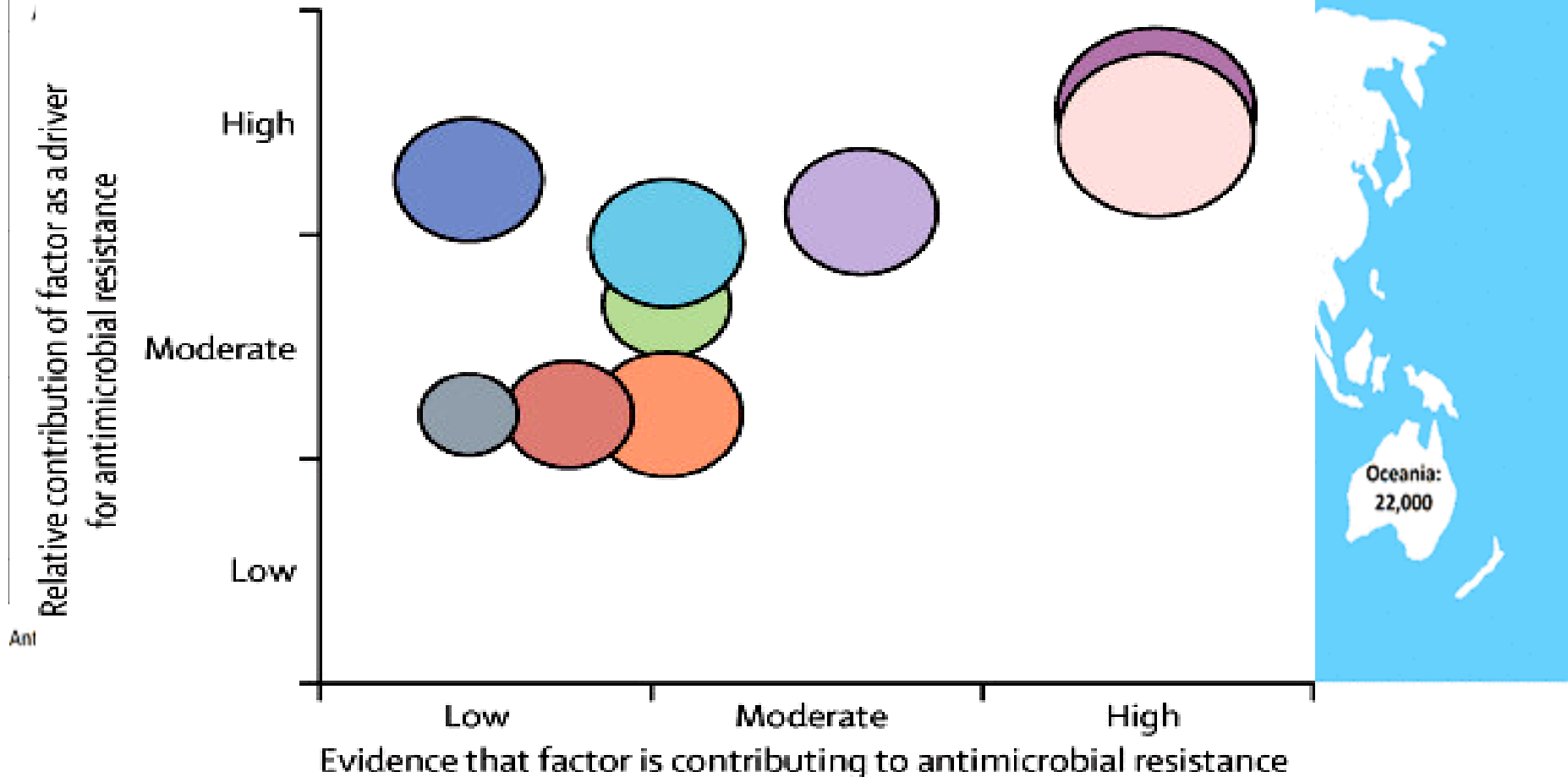
De Waele et al.: ICM 2018; Bassetti M et al.: ICM 2018

Resistenzproblem =
Resistenzgene + Selektionsdruck

- Human antimicrobial misuse or overuse
- Animal antimicrobial misuse or overuse
- Environmental contamination
- Health-care transmission
- Suboptimal rapid diagnostics
- Suboptimal vaccination

- Suboptimal dosing, including from substandard and falsified drugs
- Travel
- Mass drug administration for human health

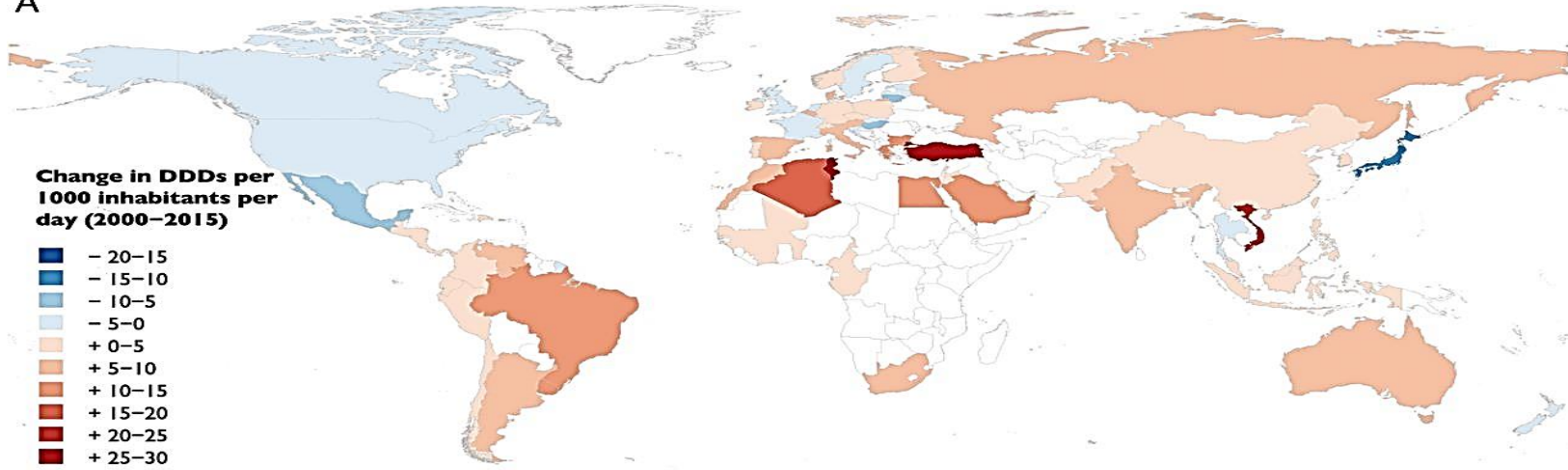
2050 in different



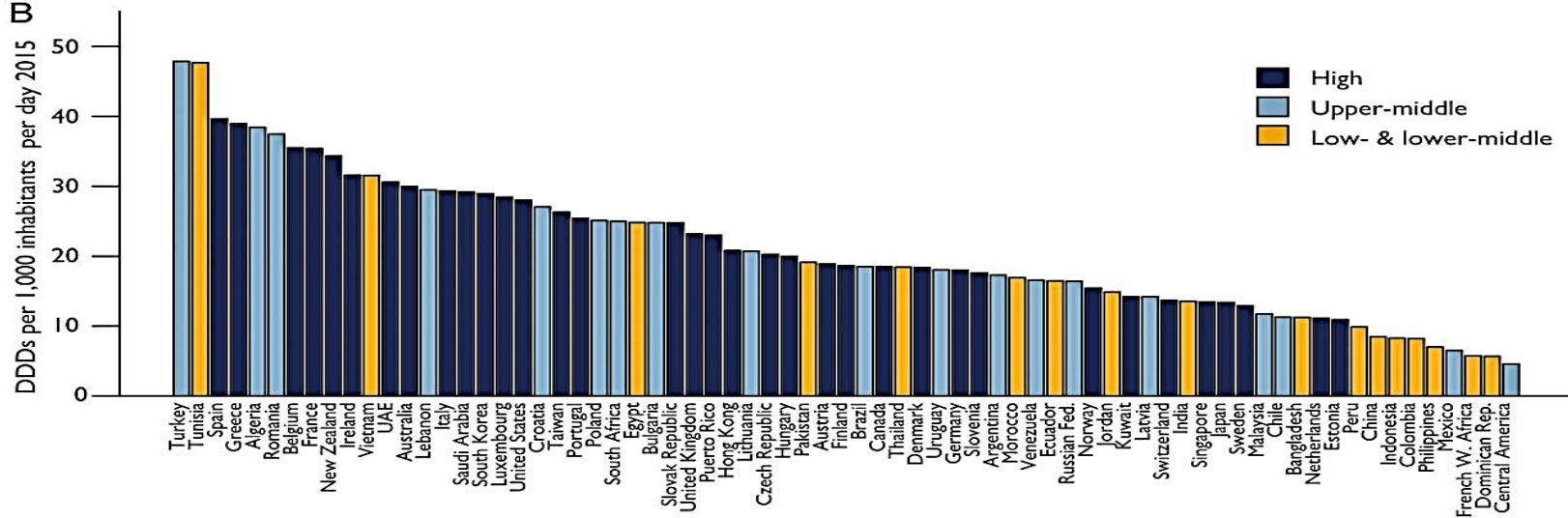
AB-Verbrauch

Klein EY et al.: PNAS 2018, 115

A

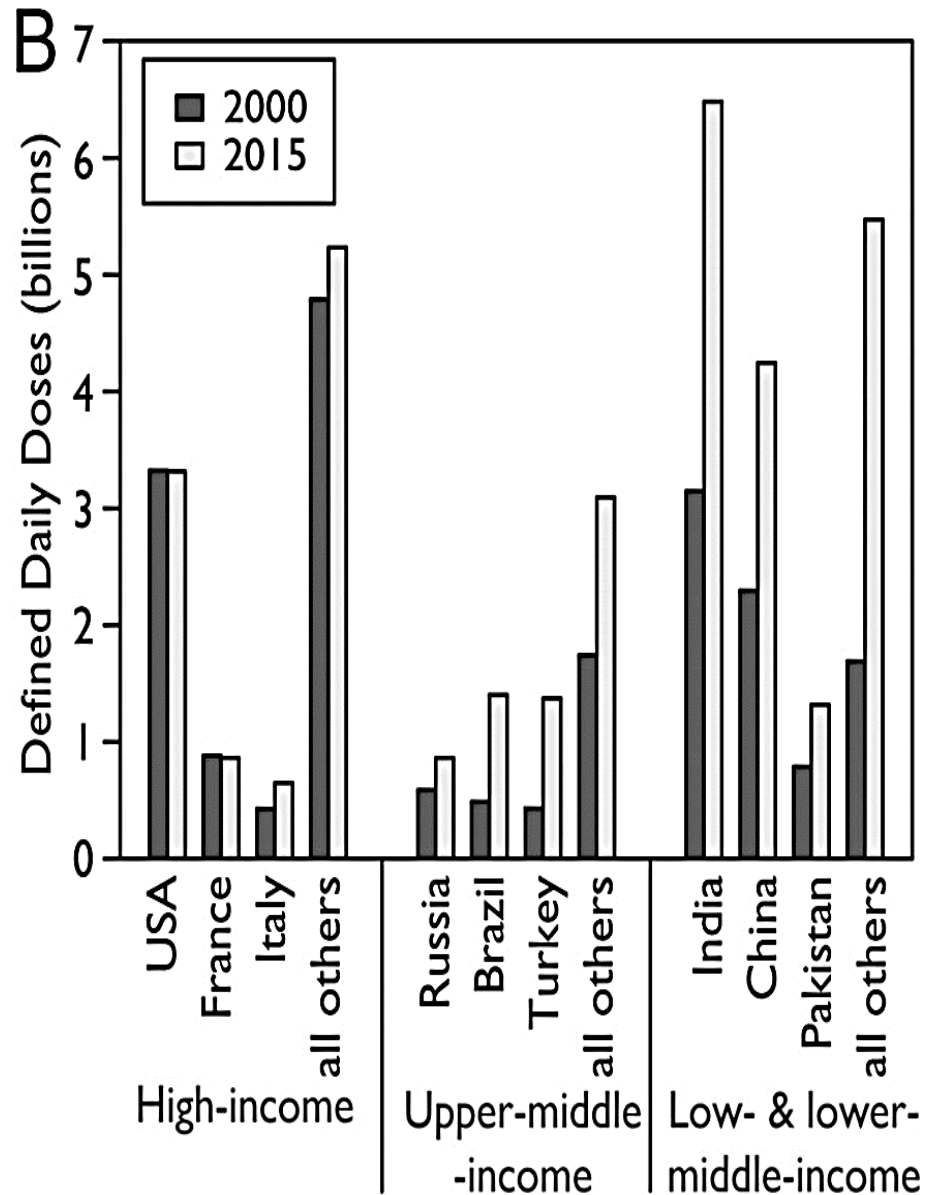
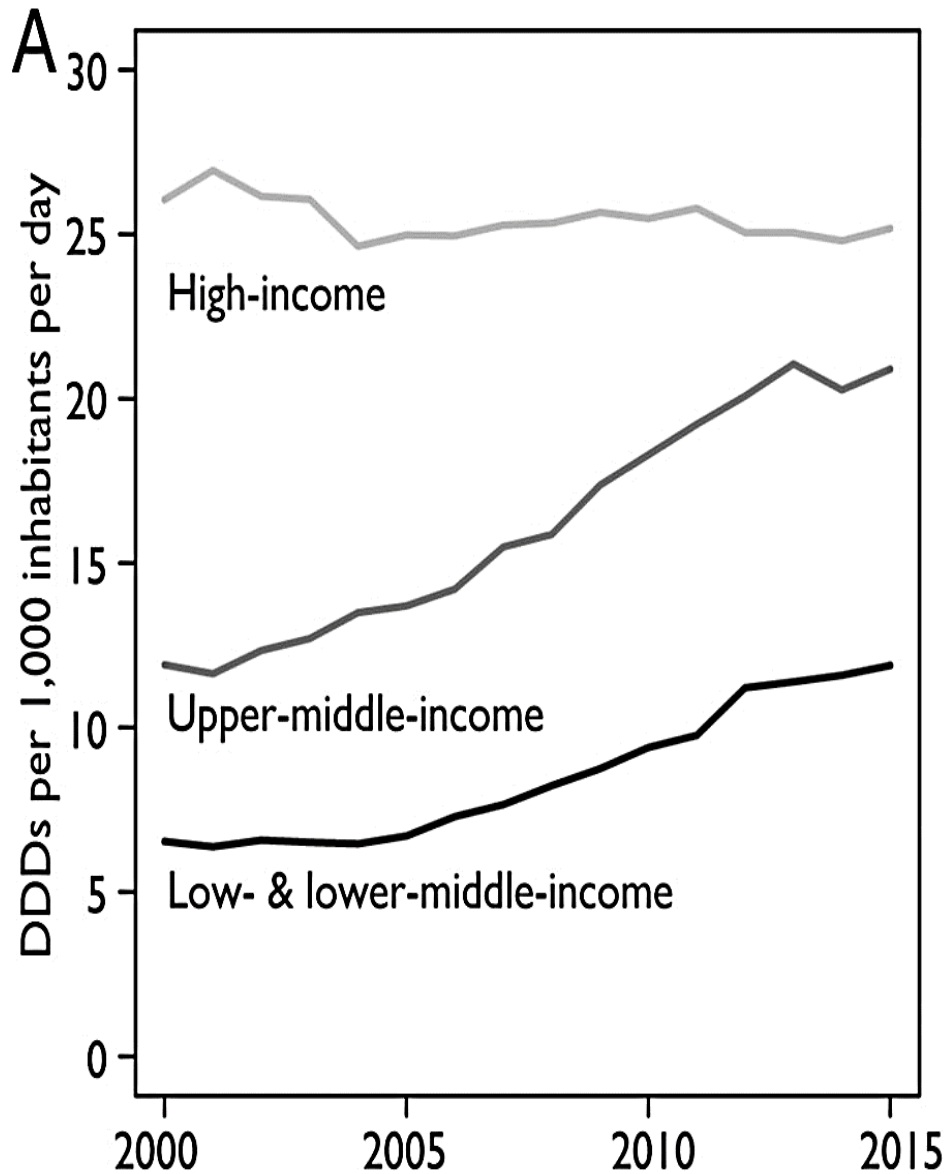


B



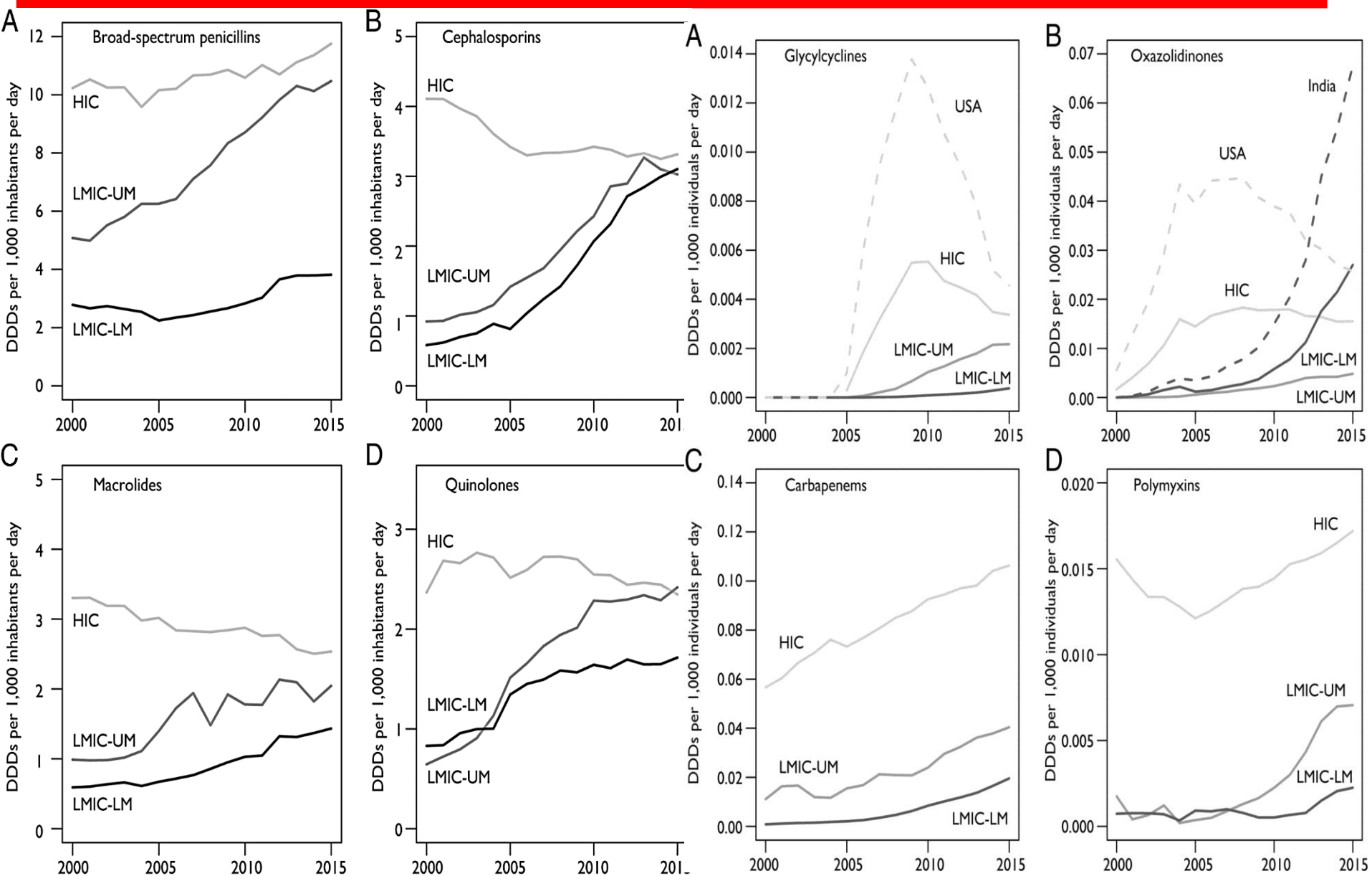
AB-Verbrauch

Klein EY et al.: PNAS 2018, 115



AB-Verbrauch

Klein EY et al.: PNAS 2018, 115



AB-Mono vs AB-Kombinations-Therapie

HABEN SIE AUCH SO
PROBLEME MIT SOLIDEN
ENTSCHEIDUNGEN ?!

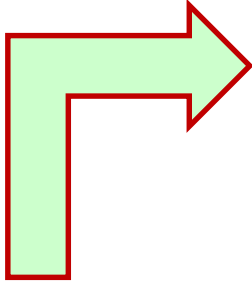
JA UND NEIN...



- INTERNISTEN -

Einflussfaktoren

n. Luján M et al.: ICM 2006, 32: 971-980; Holmes AH et al.: Lancet 2016, 387: 176-187



**Schnelle Reduktion der Bakterienlast
Ausreichend hohe Blut- und Gewebekonz.**

Ziele:

Patient:

Heilung, Erreger-Eradikation

Patient/Gesellschaft:

Wenig Selektionsdruck: AB-

Exposition senken

Patient/Gesellschaft:

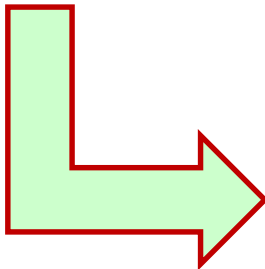
Geringer Einsatz von

Carbapenemen

Mono vs Kombinationstherapie?

AB-Therapie

- Früh
- Passend
- Dauer
- Pharmako
 - kinetik
 - dynamik



**Vermeiden von Kollateralschäden, z.B. Selektion
resistenter u. pathogener Keime**

Adäquate Therapie i.S. ABS

***Frühe (kalkulierte) AB-Therapie mit
ausreichend breitem Spektrum bei
lebensbedrohlichen Infektionen***

***Bei welchen Infektionen
(Patient, Erreger) erscheint eine
Kombinationstherapie
überlegen?***

***Bei welchen Infektionen
(Patient, Erreger) erscheint
eine Monotherapie ausreichend?***

***Vermeiden von Kollateralschäden
(Resistenz-
Entwicklung/Selektionsdruck)***

Pro und Contra

<i>Pro-Kombination</i>	<i>Kontra-Kombination</i>
Erweiterung des Wirkspektrums (z.B. bei MRE-Risiko)	Erhöhte Toxizität (Vancomycin , Aminoglykosid)
Synergistische Wirkung (β-Laktame + Aminoglykoside; Systemische-topische Anwendung)	Pharmakokinetische u. -dynamische Interaktionen (Antagonismus)
Verzögerung der Resistenzentwicklung (Rifampicin, Fosfomycin)	Verstärkung der Resistenzbildung bei unkritischem Einsatz (Selektions-Druck)
Größere Tendenz zur Deeskalation	Schnellere Keimidentifikation und damit frühe gezielte Therapiemöglichkeit
Synthesehemmung bakt. Toxine (Immunmodulation, z.B. Clindamycin)	Schädigung der Darmflora (Höherer Selektionsdruck)
Therapieansatz bei Multiresistenz	Wenig Evidenz einer Überlegenheit
Gezielte Therapie in verschiedenen Kompartimenten (Daptomycin-Kombi.)	Pharmaökonomische Nachteile
Reduktion des Carbapenemeinsatzes	Größerer Selektionsdruck durch 2 oder mehr Antibiotika

Kombinations-Therapie

Empfehlungen für Kombi-Therapie, z.B:

- Tuberkulose
- Endokarditis
- Schwere CAP; HAP mit Risiko für MRE
- Meningitis, Hirnabzess (kalkuliert)
- Biofilm (gram-neg. Keime)

Surviving Sepsis Campaign Guidelines (ICM 2017, 43: 304-377)

1. We recommend that administration of IV antimicrobials be initiated as soon as possible after recognition and within 1 h for both sepsis and septic shock (strong recommendation, moderate quality of evidence; grade applies to both conditions).

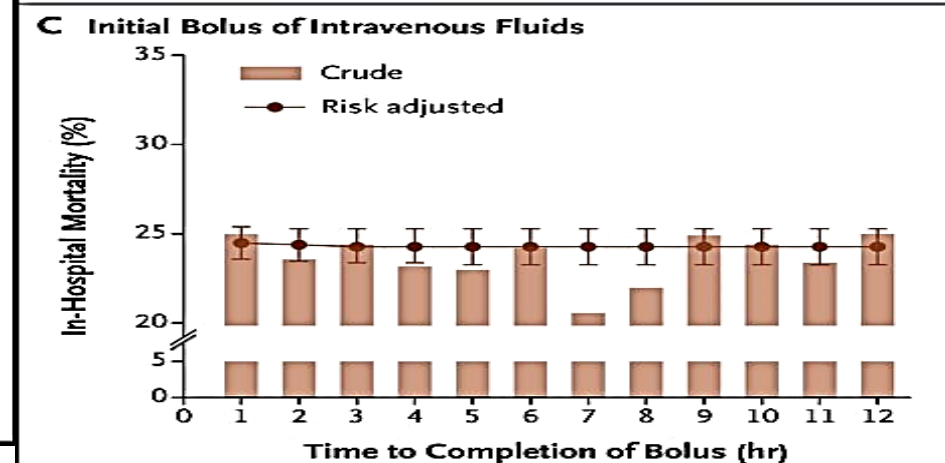
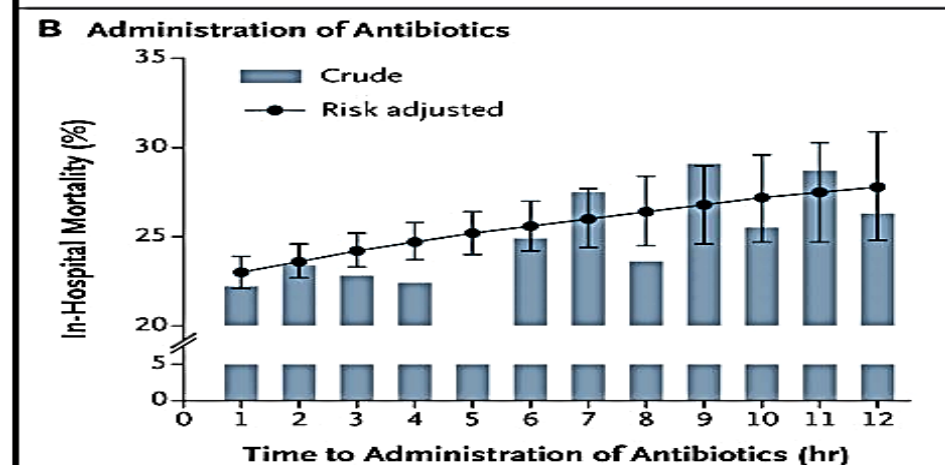
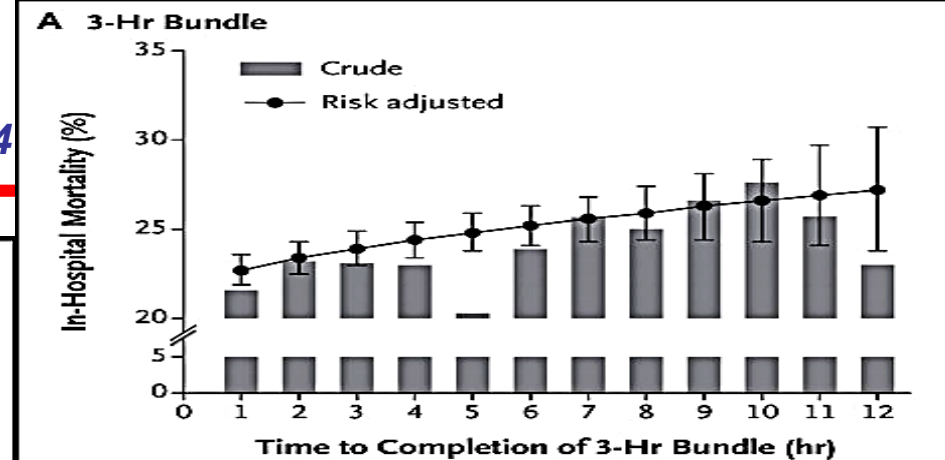
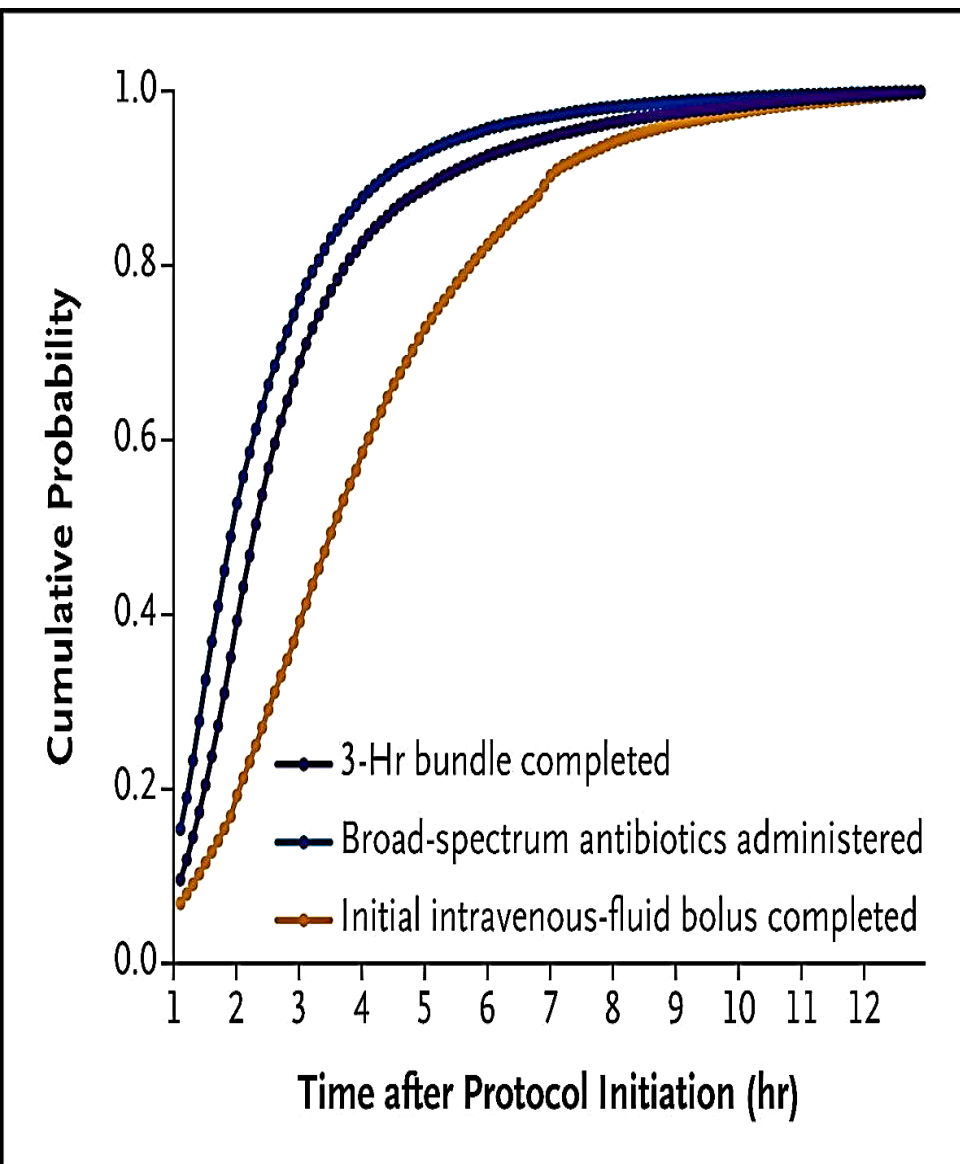
2. We recommend empiric broad-spectrum therapy with one or more anti-microbials for patients presenting with sepsis or septic shock to cover all likely pathogens (including bacterial and potentially fungal or viral coverage) (strong recommendation, moderate quality of evidence).

3. We recommend that empiric antimicrobial therapy be narrowed once pathogen identification and sensitivities are established and/or adequate clinical improvement is noted (BPS).

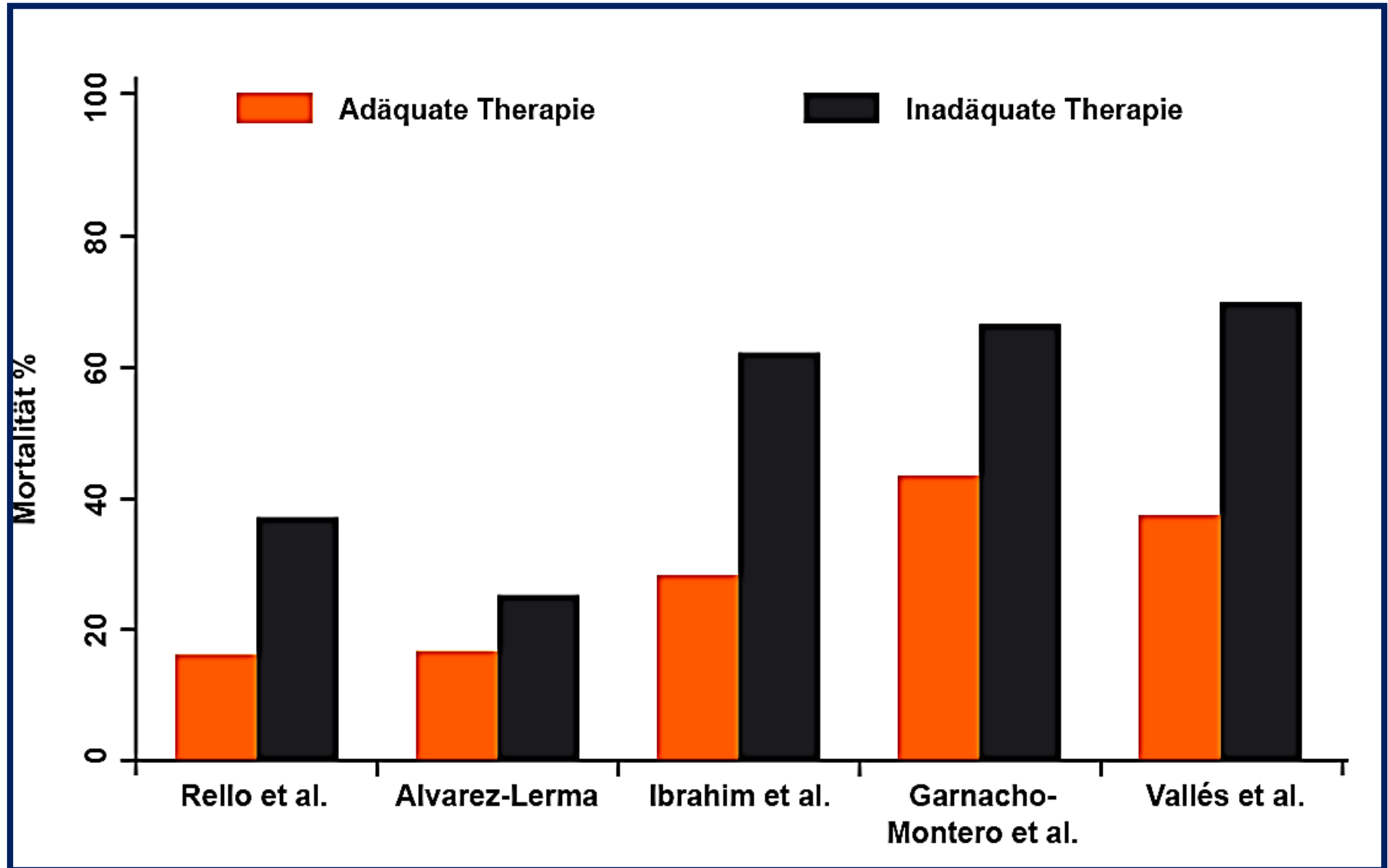
Clinicians should be cognizant of the risk of resistance to broad-spectrum β -lactams and carbapenems among gram-negative bacilli in some communities and healthcare settings. The addition of a supplemental gram-negative agent to the empiric regimen is recommended for critically ill septic patients at high risk of infection with such multidrug-resistant pathogens (e.g., *Pseudo-monas*, *Acinetobacter*, etc.) to increase the probability of at least one active agent being administered.

AB – Therapie

Seymour CW et al.: NEJM 2017, 376: 2235-2244

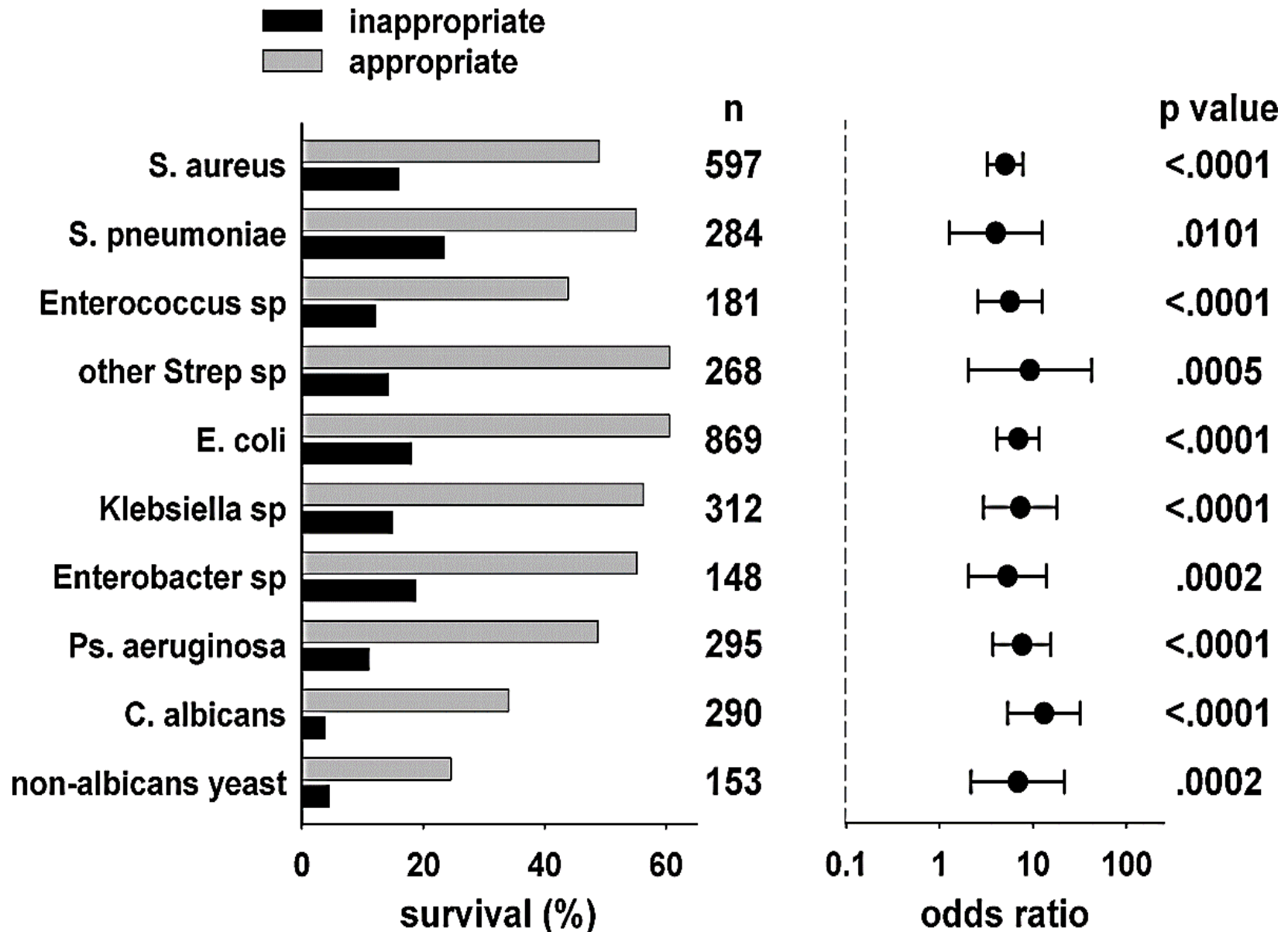


Dilemma – Adäquate Therapie



Dilemma - Adäquate Therapie

Kumar A et al.: Chest 2009, 136: 1236-1248



GIBT ES LANGZEIT-
STUDIEN ZU DEN
NEBENWIRKUNGEN?

IN ZEHN
JAHREN
BESTIMMT!



ild

Mono vs Kombi

Heyland et al.: Crit Care Med 2008, 36: 737-744; Brunkhorst et al.: JAMA 2012, 307: 2390-2399

Heyland et al.:

740 Patienten mit VAP

Ausschluss von Pat. mit bek. Pseudomonas aerog. und MRSA

Monotherapie: Meropenem (3 x 1g)

Kombinationstherapie: Meropenem (3 x 1g) + Ciprofloxacin (2 x 400mg)

Brunkhorst et al.:

600 Patienten mit schwerer Sepsis und sept. Schock

Monotherapie: Meropenem (3 x 1g)

Kombinationstherapie: Meropenem (3 x 1g) + Moxifloxacin (1 x 400mg)

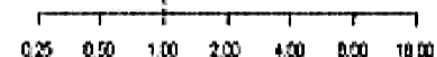
	Meropenem	Meropenem+ Ciprofloxacin
Mortality	18,1%	19,3%
Ventilation	9,3d	8,7d
LOS (Hospital)	39,1d	45,8d

Mono vs Kombi

Heyland et al.: Crit Care Med 2008, 36: 737-744

Table 6. Subgroup analysis of patients with difficult-to-treat Gram-negative bacilli on enrollment (*Pseudomonas* species, *Acinetobacter* species, and other multidrug-resistant Gram-negative bacilli)

	Combination Therapy (n = 39)	Monotherapy (n = 17)	Combo/Mono RR (95% CI) ^a
Adequacy of empiric therapy, n (%) ^b	32 (84.2)	3 (18.8)	
Clinical resolution at 28 days, n (%)	20 (51.3)	5 (29.4)	
Microbiological resolution at 28 days, n (%) ^c	25 (64.1)	5 (29.4)	
Duration of mechanical ventilation ^d	10.7 (3.3, .)	15.0 (9.3, .)	
Duration of ICU stay ^d	14.2 (8.1, .)	21.2 (14.1, .)	
Duration of hospital stay ^d	55.0 (33.0, .)	111.4 (27.8, .)	
28-day mortality, n (%)	10 (25.6)	5 (29.4)	
ICU mortality, n (%)	9 (23.1)	5 (29.4)	
Hospital mortality, n (%)	13 (33.3)	7 (41.2)	

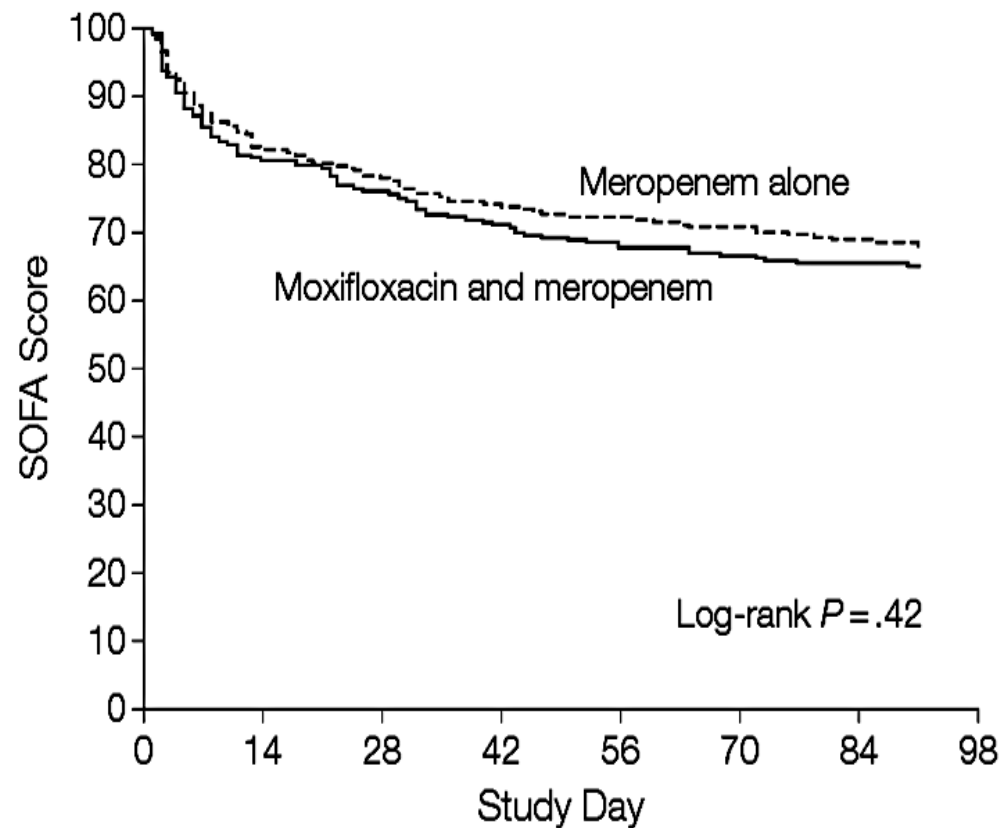


	Meropenem	Meropenem+ Moxifloxacin
Mortality 90 Tage	32,3%	35,3%
SOFA-Score	7,9	8,3
LOS (Hospital)	29d	26d

Mono vs Kombi

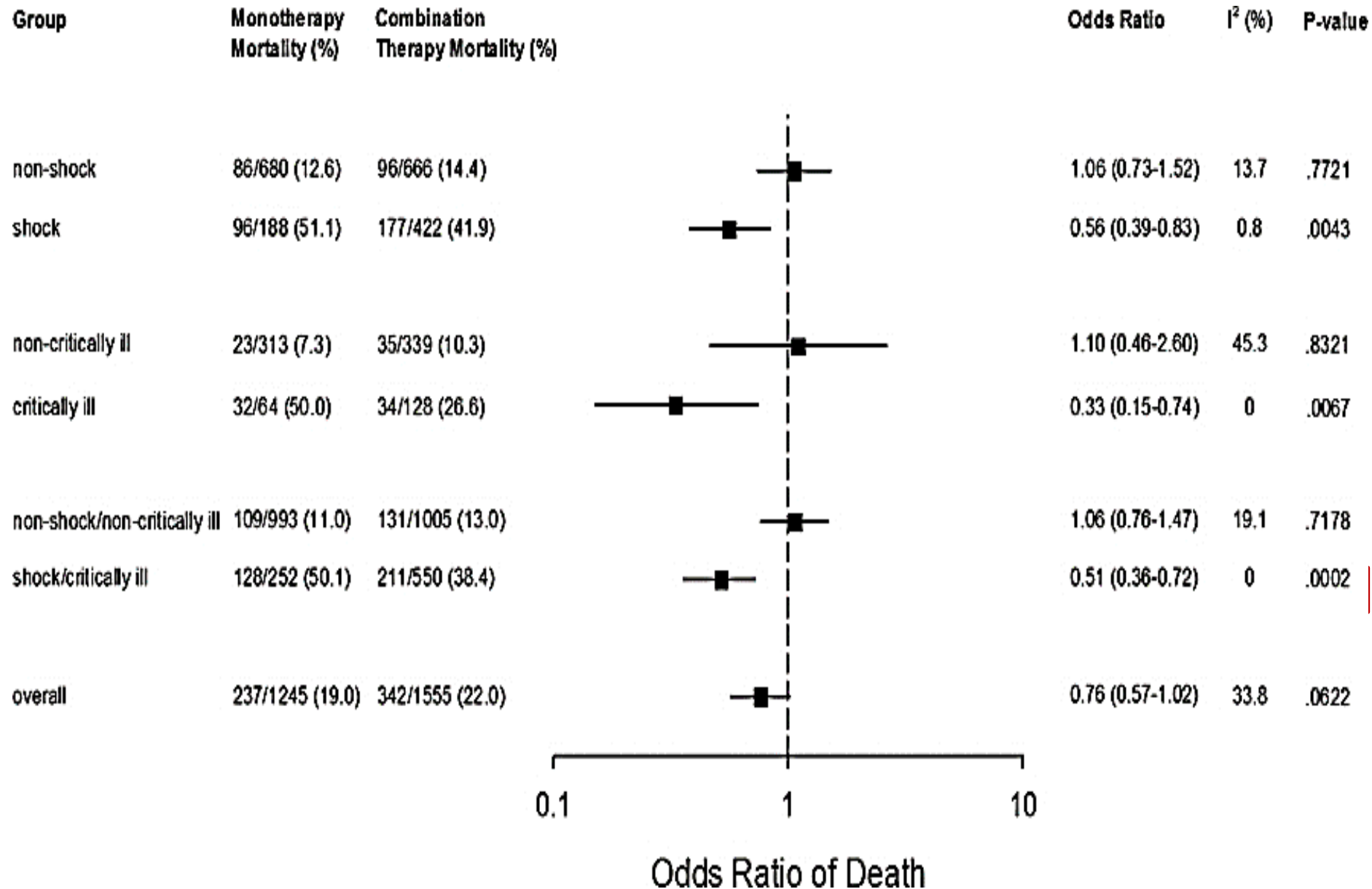
Brunkhorst et al.: JAMA 2012, 307: 2390-2399

A Overall survival in intent-to-treat analysis



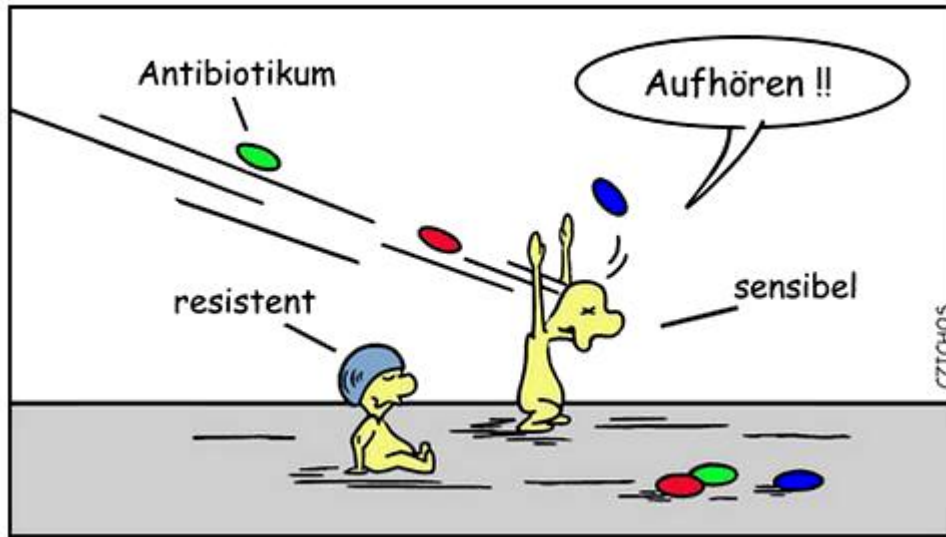
Einfluss Kombi-Therapie bei sept. Schock

Kumar A et al.: Crit Care Med 2010, 38: 1773-1785, Crit Care Med 2010, 38: 1651-1664



Lösungsansatz Carbapenem?

Bassetti M et al.: ICM 2015, 41: 776-795



↗ of inadequate empirical treatments

Presence of resistant microorganisms

↗ of mortality (BSI, VAP, SSI)

↗ of resistant microorganisms

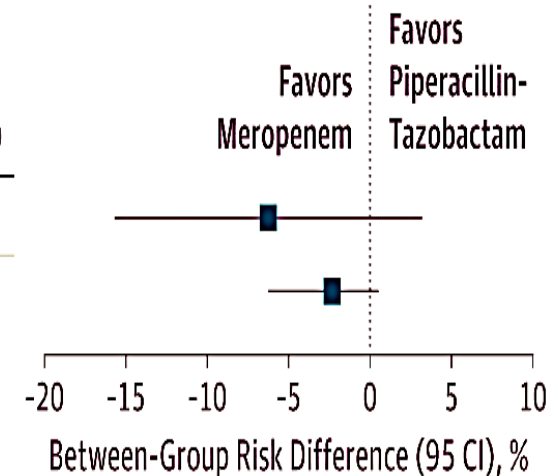
Broad spectrum empirical treatment



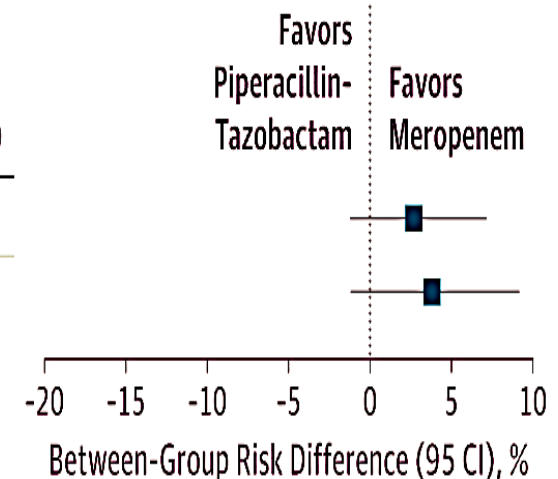
Pip/Tazo vs Meropenem

Harris PN et al.: JAMA 2018, 320: 984-994

Measure of Success	Patients Meeting End Point, No./Total No. (%)		Between-Group Difference (95% CI)
	Piperacillin- Tazobactam	Meropenem	
Clinical and microbiological success at day 4 ^a	121/177 (68.4)	138/185 (74.6)	-6.2 (-15.5 to 3.1)
Microbiological success at day 4	169/174 (97.1)	184/185 (99.5)	-2.3 (-6.1 to 0.4)

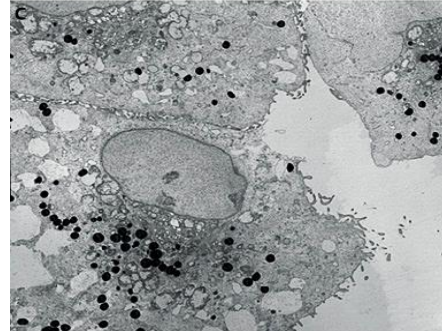
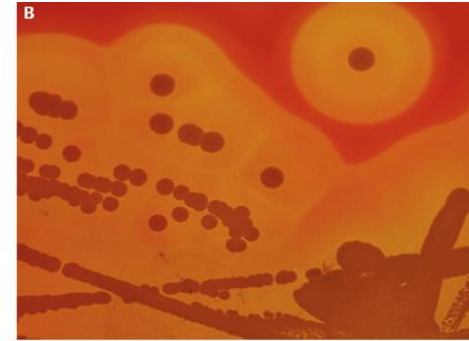
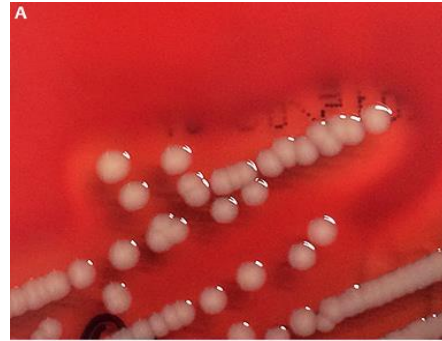
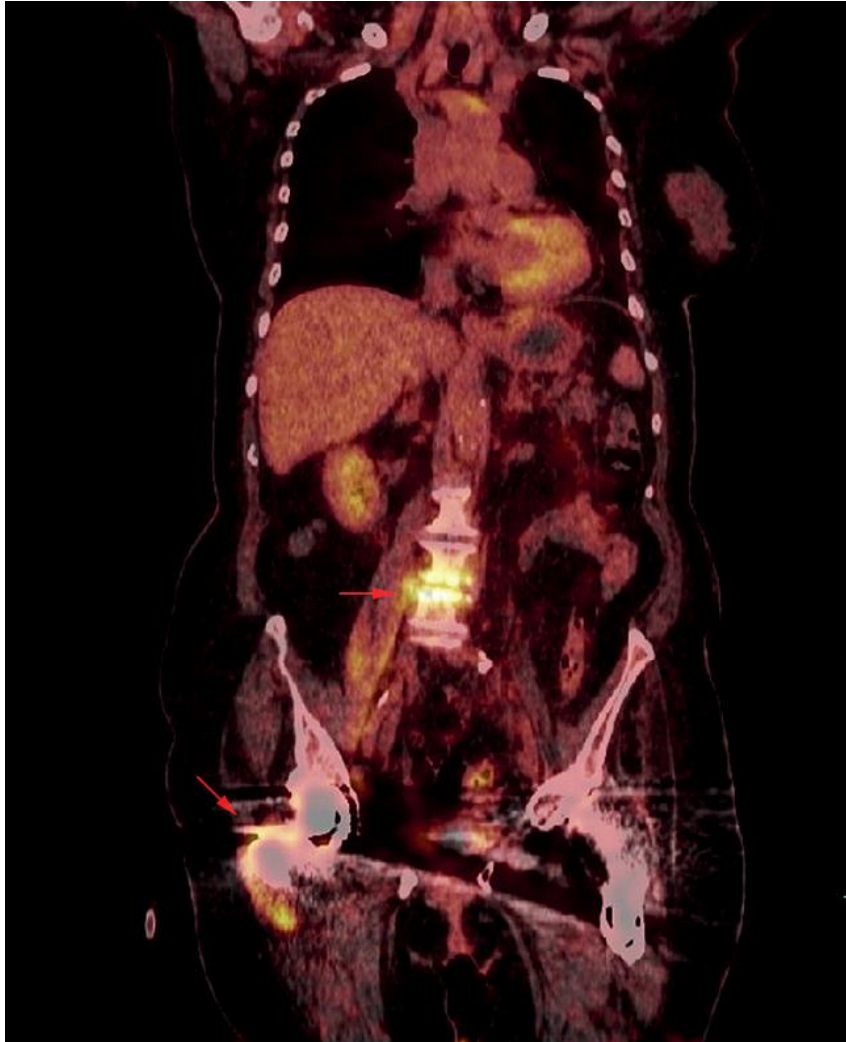


Measure of Failure	Patients Meeting End Point, No./Total No. (%)		Between-Group Difference (95% CI)
	Piperacillin- Tazobactam	Meropenem	
Microbiological relapse	9/187 (4.8)	4/191 (2.1)	2.7 (-1.1 to 7.1)
Secondary infection with multiresistant organism or <i>Clostridium difficile</i>	15/187 (8.0) ^b	8/191 (4.2) ^c	3.8 (-1.1 to 9.1)



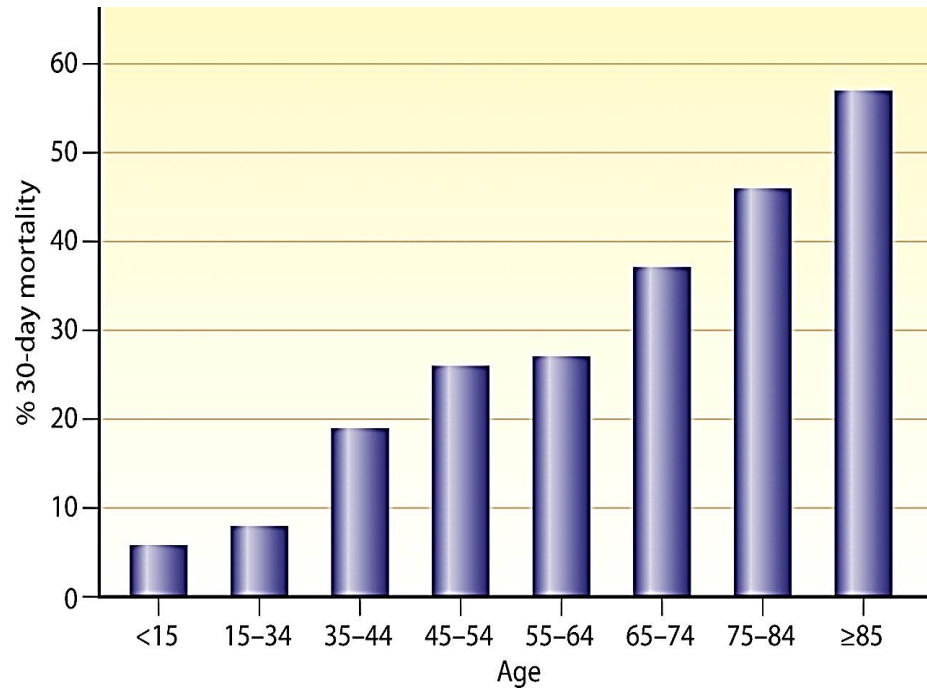
***Staph. aureus* Bakteriämie (SAB)**

Weis S et al.: *Dtsch Med Wochenschr* 2015, 140: 982-989

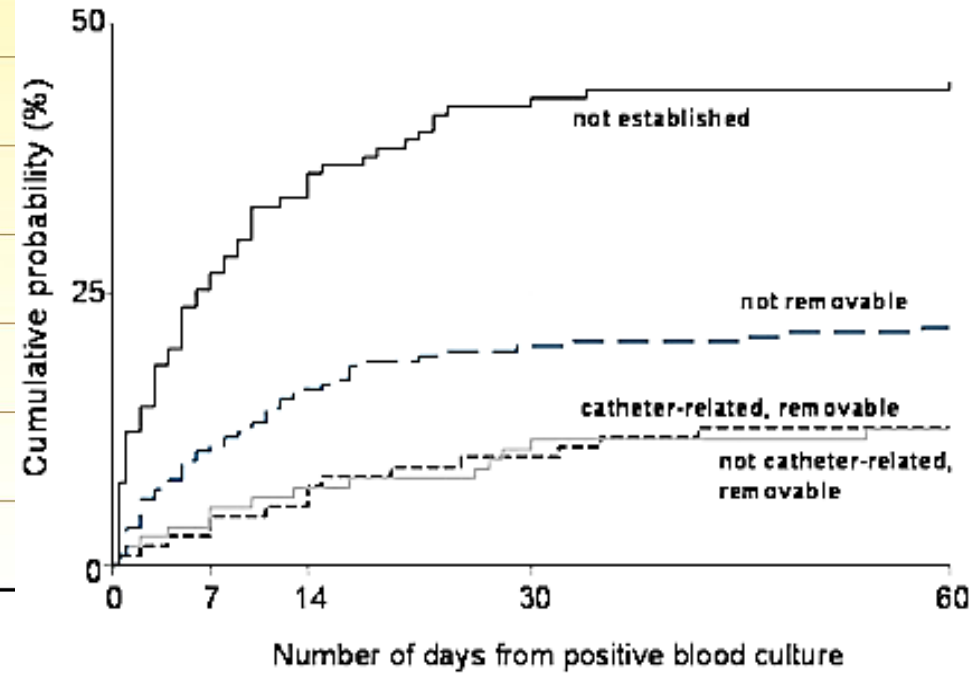


SAB

Thwaites GE et al.: PlosOne 2010, 5: e14170; van Hal et al.: CMR 2012, 25: 362-386



Alter



Fokus

SAB

Thwaites GE et al.: Lancet 2018, 391: 668-678

RCT

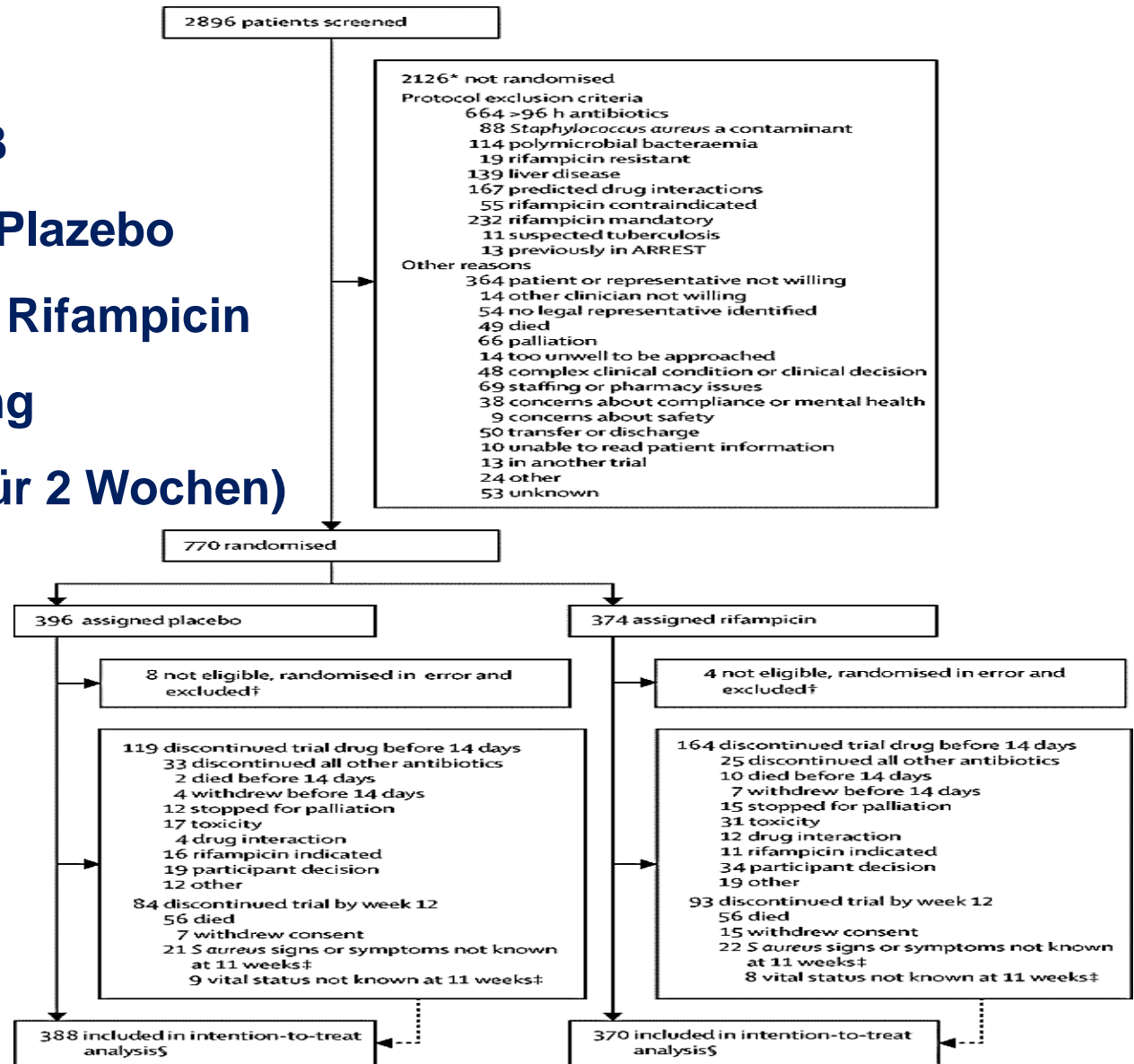
758 Patienten mit SAB

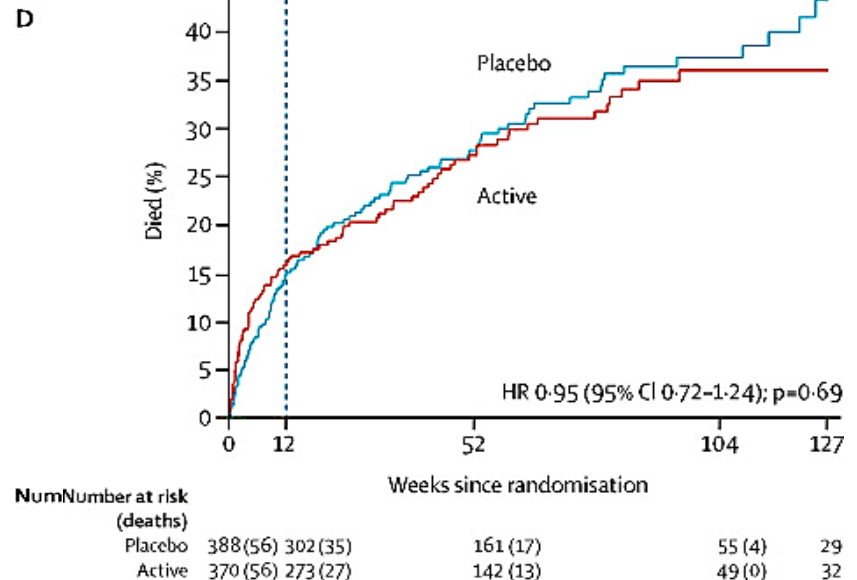
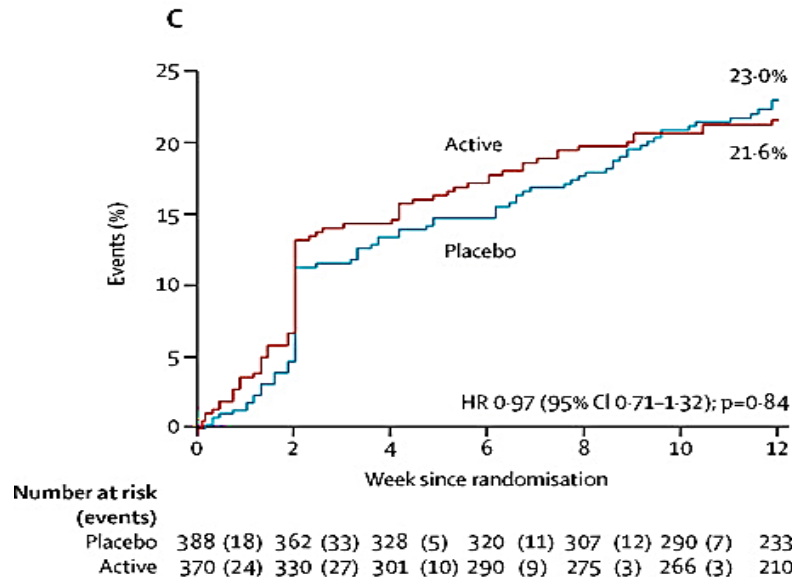
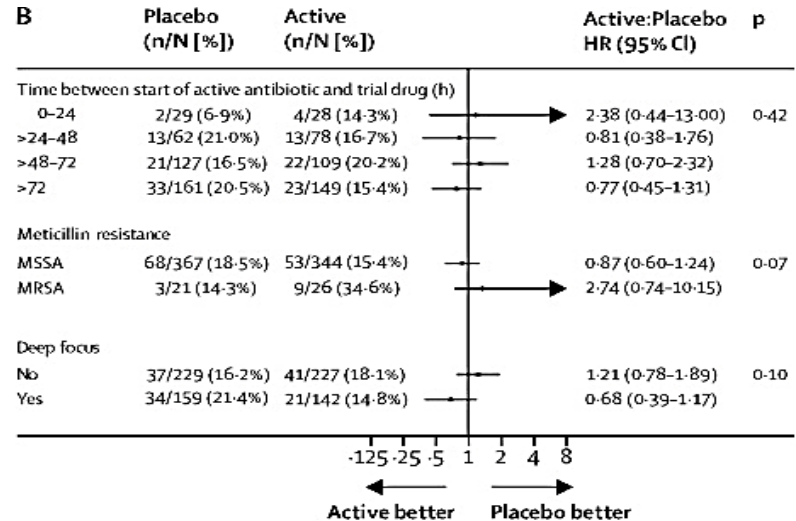
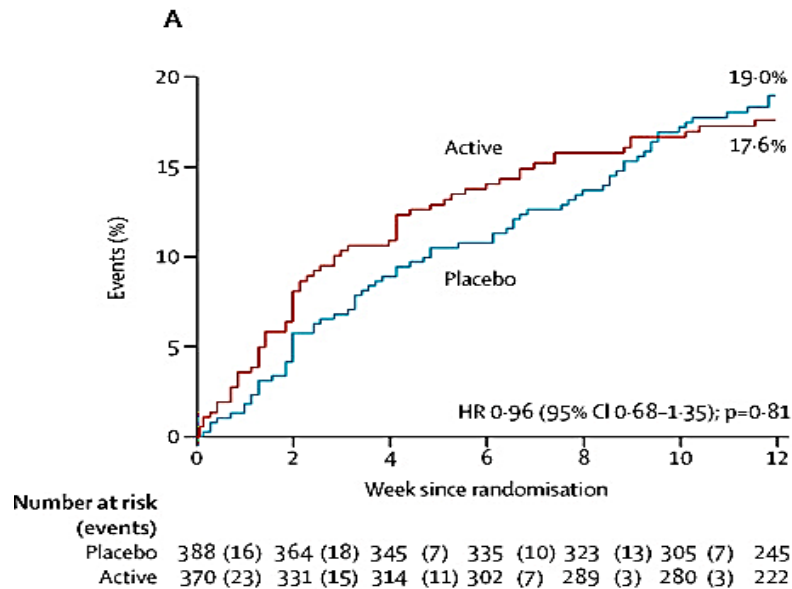
Gruppe I: Basis-AB + Plazebo

Gruppe II: Basis-AB + Rifampicin

Rifampicin: 600-900 mg

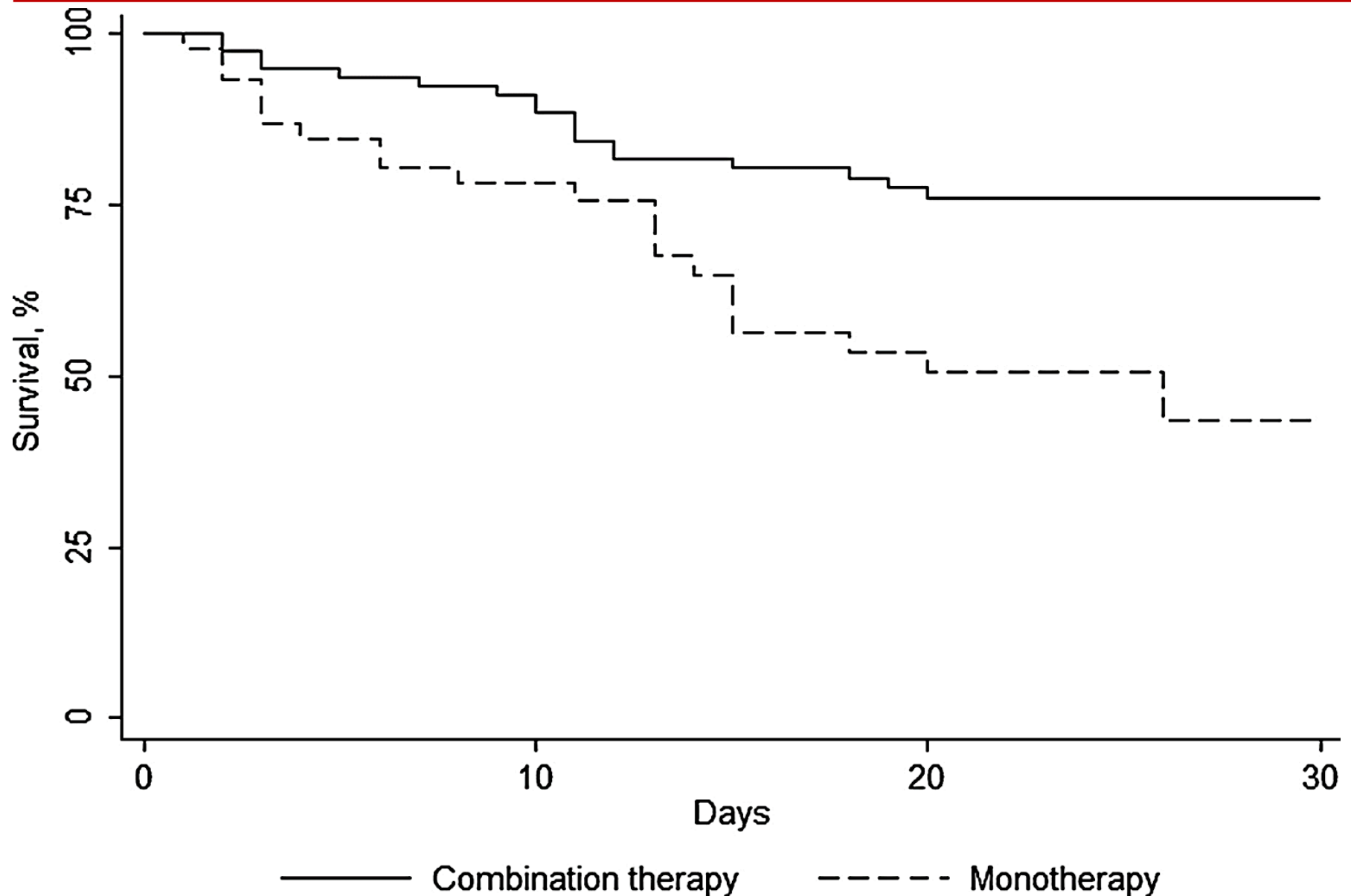
(Rifampicin/Plazebo für 2 Wochen)





Mono vs Kombi bei MRE

Tumbarello et al.: Clin Infect Dis 2012, 55: 943-950



Mono vs Kombi bei KPC BSI

Daikos GL et al.: Antimicrob Agents Chemother 2014, 58: 2322-2328

- **Observations-Studie**
- **205 Patienten mit CP-Kps mit BSI**
- **Gruppe I: 103 Patienten mit Kombinationstherapie (≥ 2 Antibiotika)**
- **Gruppe II: 72 Patienten mit Monotherapie**
- **12 Pat. ohne aktive Therapie; 18 Pat. innerhalb von 48h verstorben**

Mono vs Kombi bei MRE

Daikos GL et al.: Antimicrob Agents Chemother 2014, 58: 2322-2328

Antimicrobial regimen	No. of patients			Mortality, %
	Total	Survived	Died	
Combination therapy	103	75	28	27.2
Carbapenem-containing regimen	31	25	6	19.3
Carbapenem + tigecycline + aminoglycoside or colistin		11	0	
Carbapenem + tigecycline		2	2	
Carbapenem + aminoglycoside		8	1	
Carbapenem + colistin		4	3	
Carbapenem-sparing regimen	72	50	22	30.6
Tigecycline + aminoglycoside + colistin		8	3	
Tigecycline + aminoglycoside		11	9	
Tigecycline + colistin		16	5	
Aminoglycoside + colistin		12	5	
Other		3	0	
Monotherapy	72	40	32	44.4
Tigecycline		16	11	
Colistin		10	12	
Aminoglycoside		7	2	
Carbapenem		5	7	
Other		2	0	
No active agent	12 ^a	8	4	33.3

Mono vs Kombi bei CPE BSI

Gutiérrez-Gutiérrez B et al.: Lancet Infect Dis 2017, 17: 726-734

	OR or HR (95% CI)	p value
Low mortality score (0-7)*†		
Combination therapy	1.21 (0.56-2.56)	0.62
High-mortality-risk centre	2.95 (1.37-6.32)	0.005
Study period 2004-11 (reference 2012-13)	1.62 (0.73-3.85)	0.25
Propensity score	0.86 (0.20-3.38)	0.84
High mortality score (8-15)‡		
Combination therapy	0.56 (0.34-0.91)	0.02
High-mortality-risk centre	1.94 (1.27-2.96)	0.002
Study period 2004-11 (reference 2012-13)	1.61 (1.00-2.61)	0.05
Propensity score	1.98 (0.85-4.62)	0.11

OR=odds ratio. HR=hazard ratio. *Proportional hazards assumptions not fulfilled for low mortality score, so we used logistic regression. †ORs presented. ‡HRs presented.

Table 4: Multivariate analysis of mortality-associated variables according to INCREMENT-CPE mortality score strata

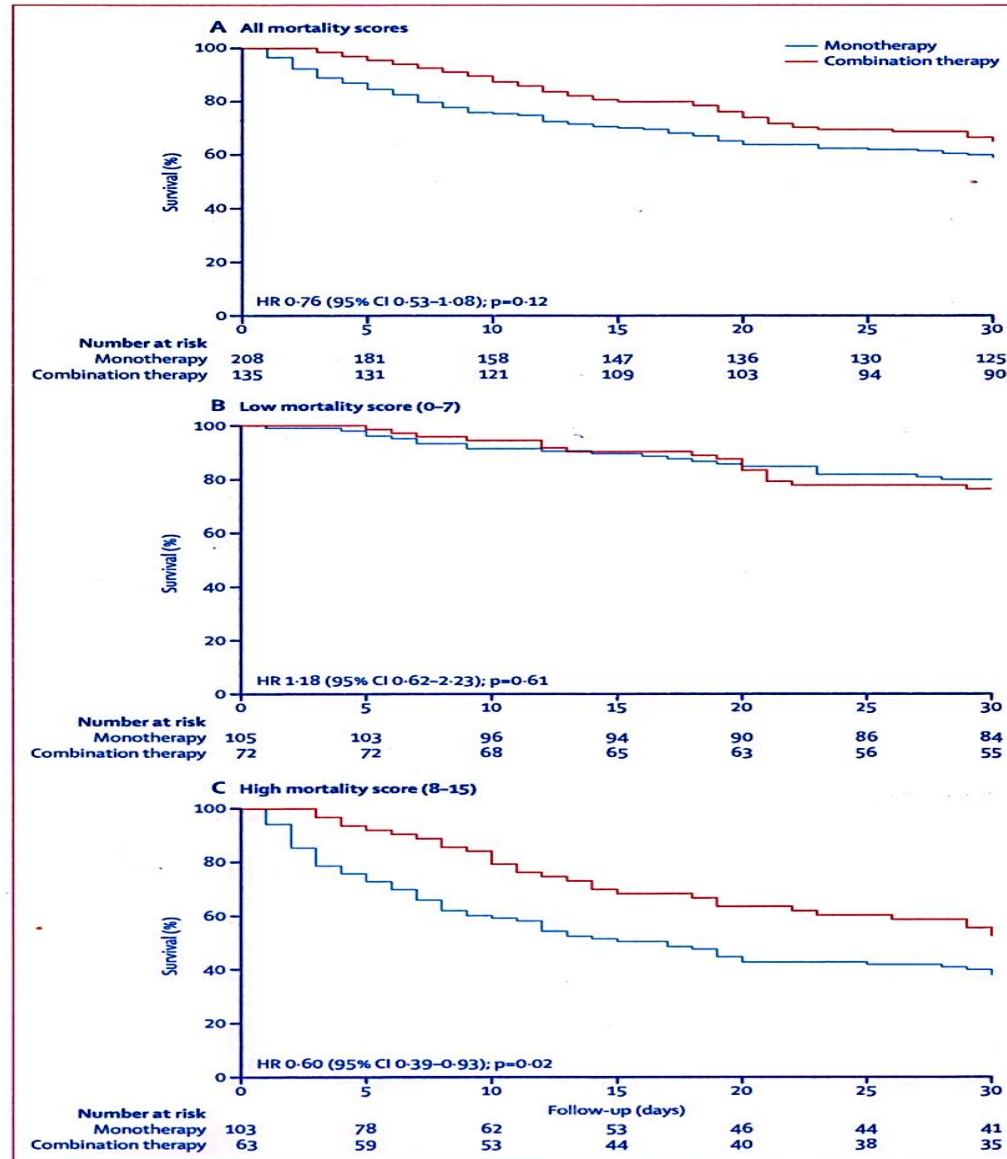
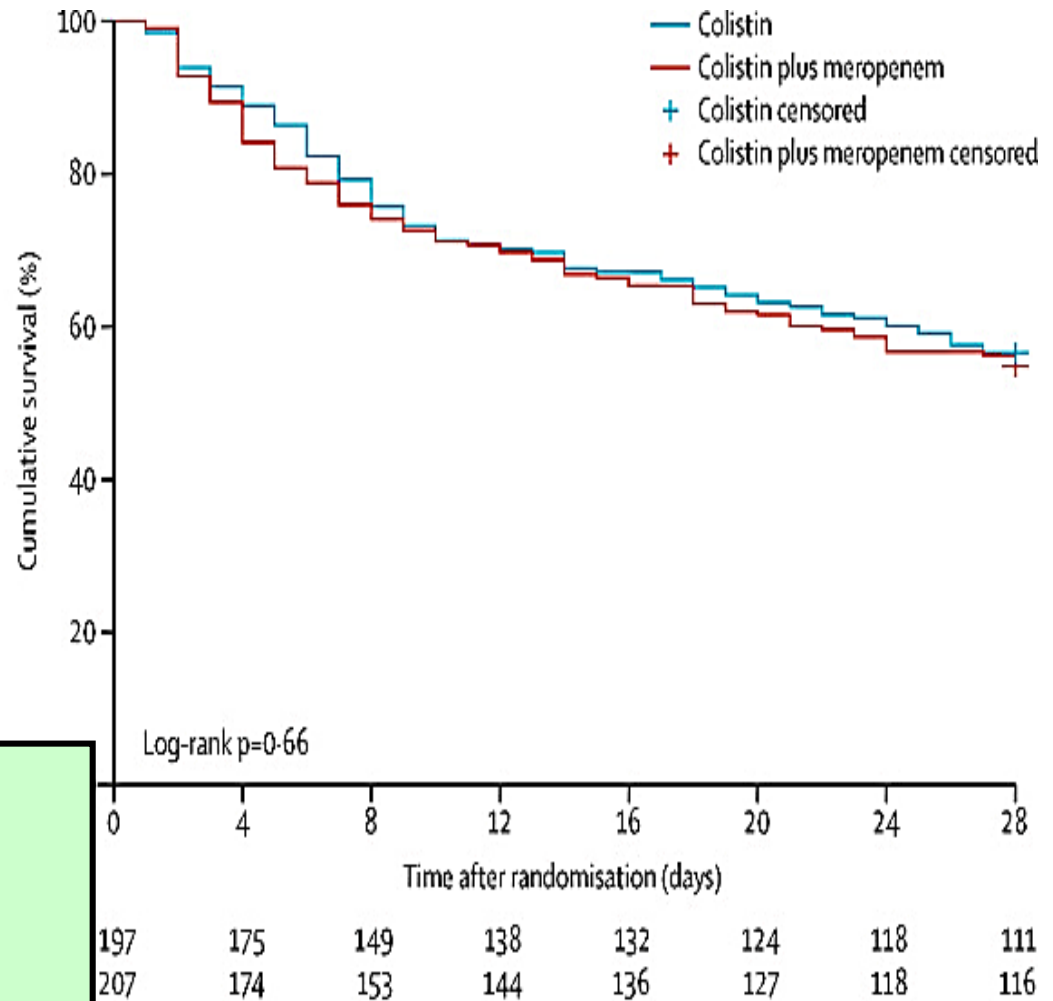


Figure 2: Monotherapy versus combination therapy
HR=hazard ratio.

Mono vs Kombi bei *A. baumannii*

Paul M et al.: Lancet ID 2018, 18: 391-400

- RCT
- 406 Patienten (Infektion I
- Gruppe I: 198 Pat. mit Meropenem
- Gruppe II: 208 Patienten mit Colistin plus Meropenem
- Erreger sensibel für Colistin, Tigecyclin, Co-Trimoxazol
- Dosierung: Colistin: 9 mg/kg
Meropenem: 1 g q8h



Limitation:

77% *A. baumannii*

SOFA (Median): 6

28-Tage-Mortalität: 44%

Keine MHK-Daten

Kontrollierte prospektive Studie

Kombi-Partner

Fritzenwanker M et al.: DÄB 2018, 115: 345-352

Als Kombi-nationspartner nach Möglichkeit wirksame Antibiotika wählen!

TABELLE 2

Überblick über mögliche Therapieoptionen nach Erregern und Resistenzen (adaptiert nach [e51])

Carbapenemase	Bedingungen		Therapieoptionen
4-MRGN-/Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae)			
Metallo-Beta-Laktamase (MBL)	Aminoglykosid sensibel		Aminoglykosid + Meropenem
	Chinolon sensibel		Chinolon + Meropenem
	Aminoglykosid resistent	Colistin sensibel	Colistin + Meropenem
		Tigecyclin sensibel	Tigecyclin + Meropenem
		Ceftazidim/Avibactam sensibel	ggfs. Ceftazidim/Avibactam + Aztreonam
Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)	Aminoglykosid sensibel		Aminoglykosid + Meropenem
	Chinolon sensibel		Chinolon + Meropenem
	Aminoglykosid resistent	Colistin sensibel	Colistin + Meropenem
		Tigecyclin sensibel	Tigecyclin + Meropenem
		Ceftazidim/Avibactam sensibel	Ceftazidim/Avibactam
Oxacillinase(OXA-48)		Ceftazidim/Avibactam sensibel	Ceftazidim/Avibactam
keine Typisierung		Colistin sensibel	Colistin + Meropenem
		Ceftazidim/Avibactam sensibel	Ceftazidim/Avibactam
KPC/GES		Fosfomycin sensibel	ggfs. Fosfomycin + Meropenem
Salvage-Therapie	bei Nicht-Ansprechen	Colistin sensibel	Colistin + Ertapenem + Meropenem
		Colistin resistent	Ertapenem + Meropenem
4-MRGN-Pseudomonas aeruginosa			
keine Typisierung	Ceftolozan/Tazobactam sensibel		Ceftolozan/Tazobactam (+ Colistin)
	Ceftazidim/Avibactam sensibel		Ceftazidim/Avibactam (+ Colistin)
	Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam resistent		Colistin + Meropenem
KPC/GES	Ceftazidim/Avibactam sensibel		Ceftazidim/Avibactam + Colistin
	Ceftazidim/Avibactam resistent		Colistin + Meropenem
MBL	Aztreonam sensibel		Aztreonam
	Aztreonam resistent		Colistin + Meropenem
	Ceftazidim/Avibactam und Aztreonam sensibel		Ceftazidim/Avibactam + Aztreonam
4-MRGN-Acinetobacter baumannii			
	Colistin sensibel		Colistin + Meropenem (Imipenem)
	Colistin sensibel und Tigecyclin sensibel		Colistin + Tigecyclin
	Salvage-Therapie	Colistin + Meropenem + Ampicillin/ Sulbactam	
		Colistin + Meropenem + Tigecyclin	
	Salvage-Therapie (Alternativen)	Minocyclin + Meropenem/Imipenem (+ Colistin)	
		Minocyclin + Colistin	

CAVE: Aufgrund der limitierten Datenlage und möglichen Komplexität von Infektionen sind diese Vorschläge als Therapieoptionen zu verstehen, welche sinnvollerweise individuell patientenspezifisch und erregerspezifisch abgewogen werden sollten, idealerweise interdisziplinär von behandelndem Arzt, Infektiologen, klinischem Mikrobiologen und Pharmakologen.
GES, Guiana extended spectrum; MRGN, multiresistent gramnegativ

Management

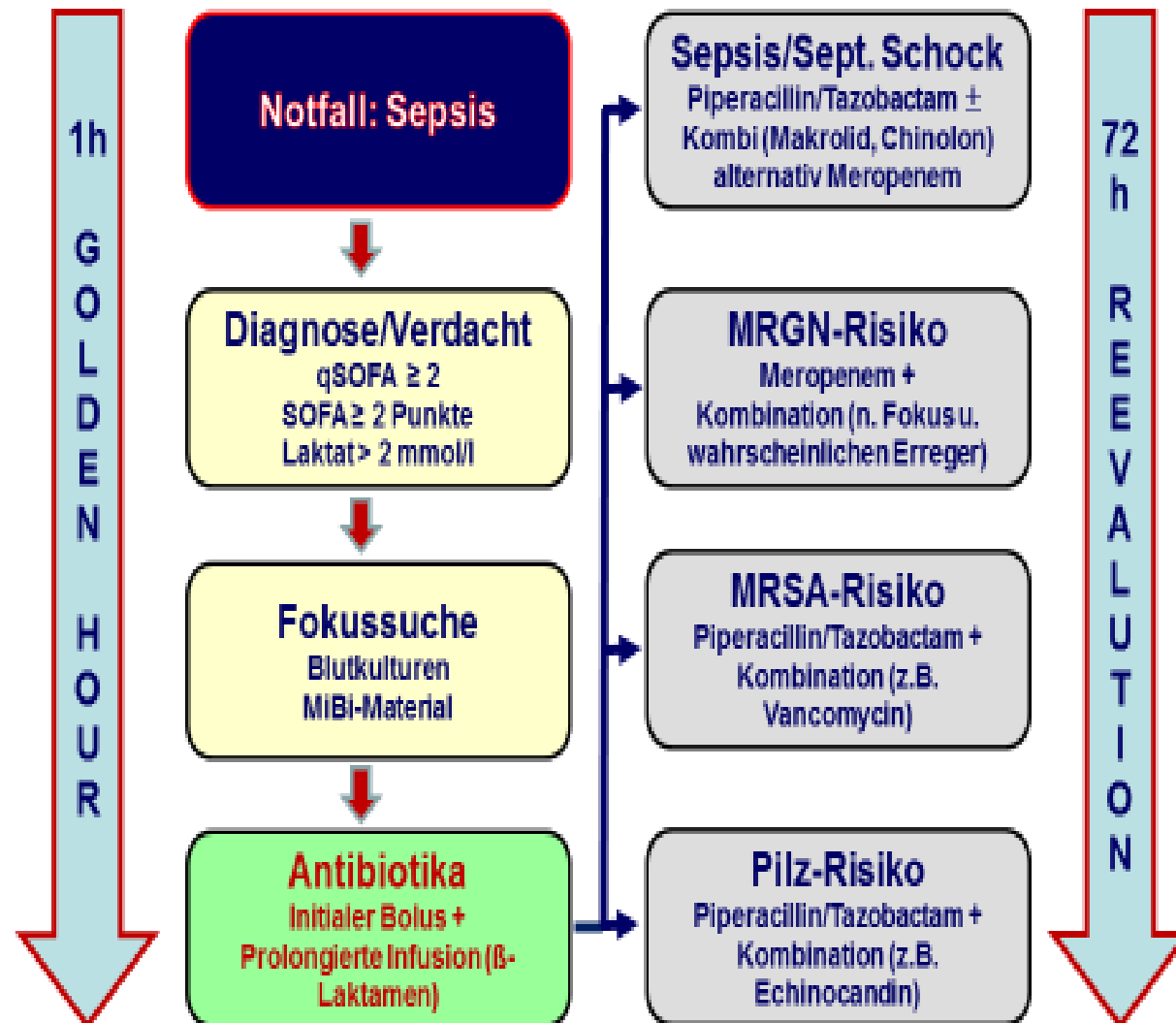
◆ Kombinationstherapie für:

- Komplexe Krankheitsbilder (Endokarditis, Tuberkulose)
- Die kalkulierte Therapie lebensbedrohlicher Infektionen (unbekannter Fokus; komplexe Erregersituation (Sepsis, Meningitis, CAP)
- Verdacht oder Nachweis von MRE (Carbapenemase-Bildner)
- Komplizierte SAB mit essentiellm Fremdmaterial oder tiefsitz. Fokus
- Deeskalation auf Monotherapie n. Antibiotogramm ist fast immer möglich!

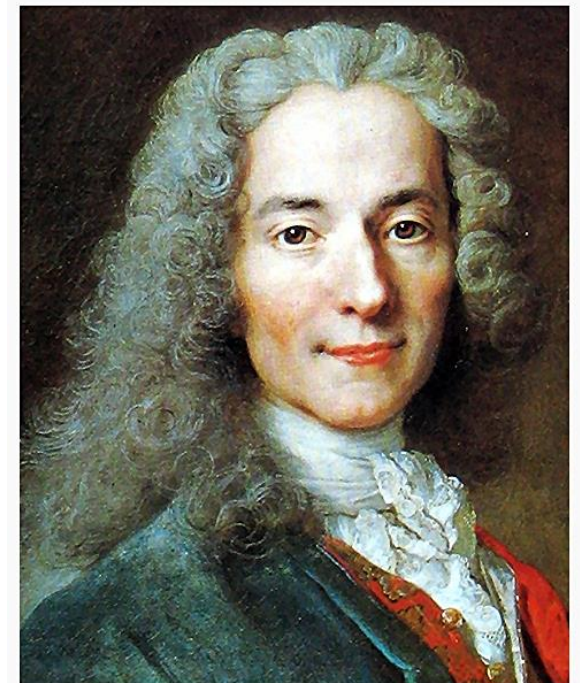
- ❖ Keine Kombination i.d.R. bei nicht-lebensbedrohlichen Infektionen
- ❖ Keine Kombination von AB mit identischem Spektrum
- ❖ Keine Kombination von Carbapenemen mit 2. β -Laktam
- ❖ Keine Kombination von anaerobier-wirksamen β -Laktam mit Metronidazol
- ❖ Keine Kombination von AB, die sich behindern (z.B. Clindamycin/Makrolide)
- ❖ Keine Kombination als Kompensation (falsche Dosierung, Therapiedauer)

Management

Sepsis – AB-Therapie

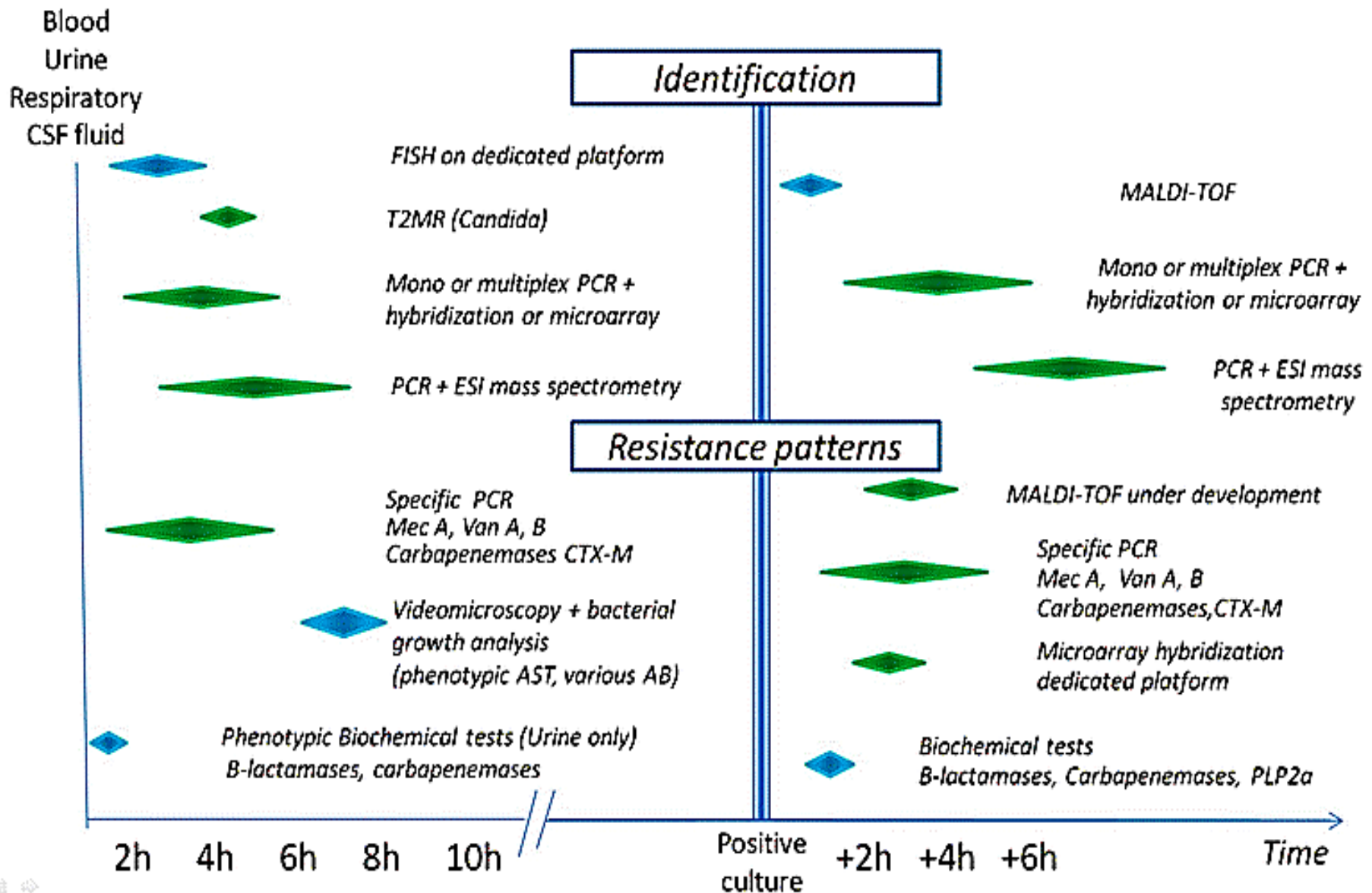


„Ärzte sind Menschen, die Arzneien verschreiben, von denen sie kaum etwas wissen, um Krankheiten zu heilen, über die sie noch weniger wissen, und das bei Menschen, von denen sie gar nichts wissen.“ (Voltaire)



Einflussfaktoren

DeWaele JJ et al.: ICM 2018, 44: 189-196; Laupland KB et al.: ICM 2017: 43:1033-1036



Lösungsansätze - Resistenzproblematik

ABS-Programme: AB-Verbrauch senken
Therapiedauer verkürzen
Kollateralschäden vermeiden

Hygiene/Surveillance: z.B. KISS

Alternativen: Beyond Antibiotics

Impfprogramme: z.B. Pneumokokken

Reaktivierung alter Antibiotika: Aminoglykoside, Colistin

Pharmakokinetik/-dynamik: TDM

Applikationswege

Applikationswege

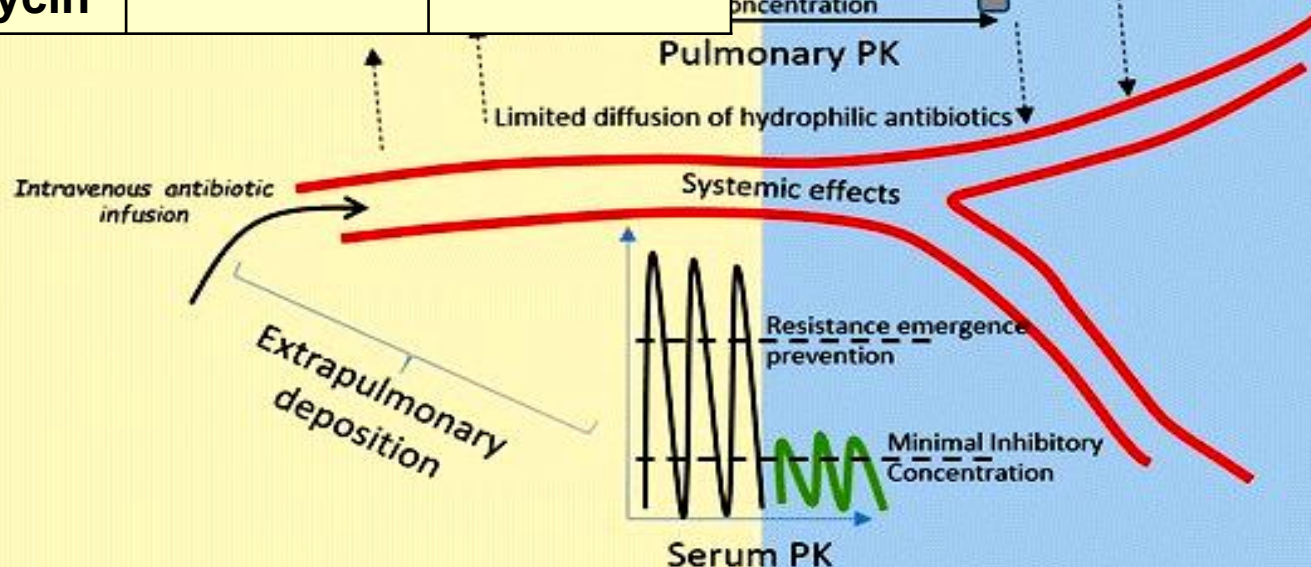
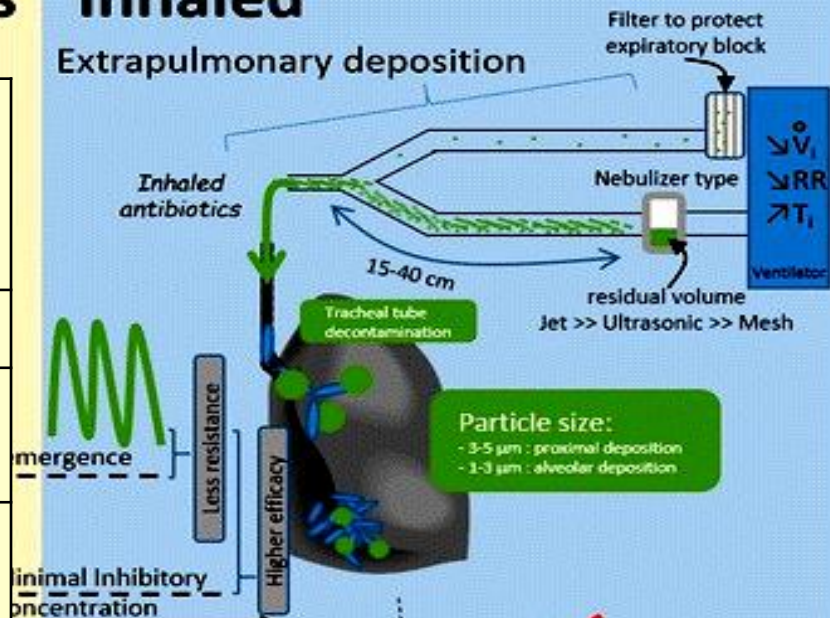
Ehrmann S et al.: Ann Intensive Care 2017, 7: 78; Honeybourne D: Thorax 1994, 49: 104-106

Intravenous

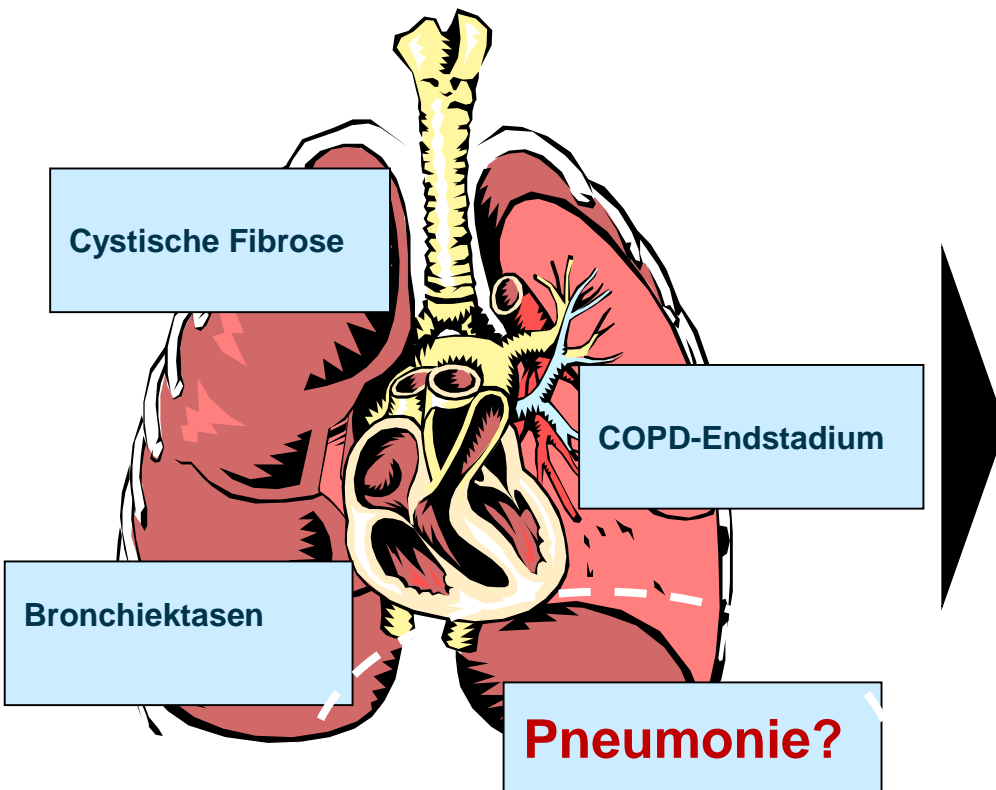
Anti-biotikum	Serum-Konz. (mg/l)	ELF-Konz. (mg/l)
Cefuroxim	3,9	0,7
Ciprofloxacin	1,2	3,0
Clarithromycin	1,2	10,4

Inhaled

Extrapulmonary deposition



Inhalative AB-Therapie



- **Höhere Wirkstoffkonzentrationen am Ort der Infektion**

- **Daher stärkere antibakterielle Wirksamkeit, auch gegen resistente Erreger**

- **Bessere Verträglichkeit bei geringer systemischer Exposition und geringere Exposition der Darmflora**

- **Reduktion von Resistenzentwicklung und -verbreitung durch insgesamt niedrigeren Antibiotikaverbrauch**

Technische Voraussetzungen

Kollef MH et al.: Curr Opin Infect Dis 2013, 26: 538-544

Antibiotika:

Aminoglykoside

Colistin

β -Laktame

Monobaktame

Carbapeneme

Fosfomycin

Vernebler:

Inspirationsnah

Partikelgröße:

3-5 μ m

Antibiotika:

Konservierungsfrei

Nicht-Hyperosmolar

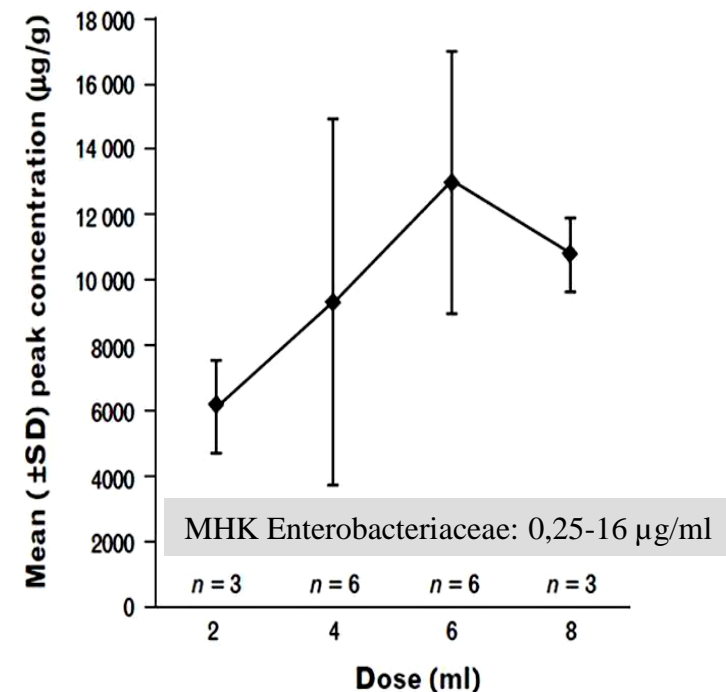
pH-Neutral

Keine Interaktionen

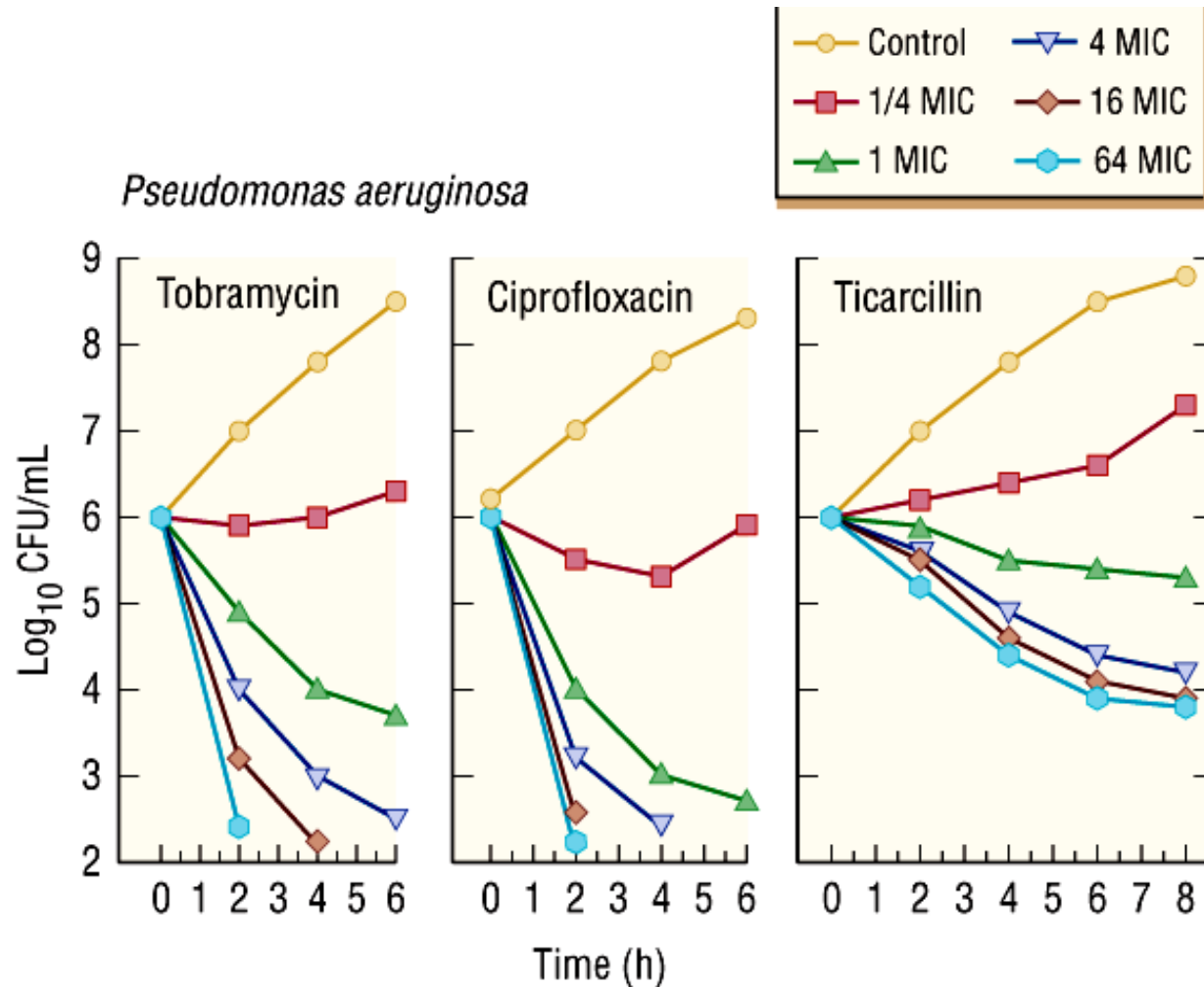
Möglichst Konz-abh. AB

Geeignete Dosis

Spitzen-Konz. Amikacin
im Trachealaspirat
(Amikacin 50 mg/ml)



Antibiotika



Kommerziell verfügbar:

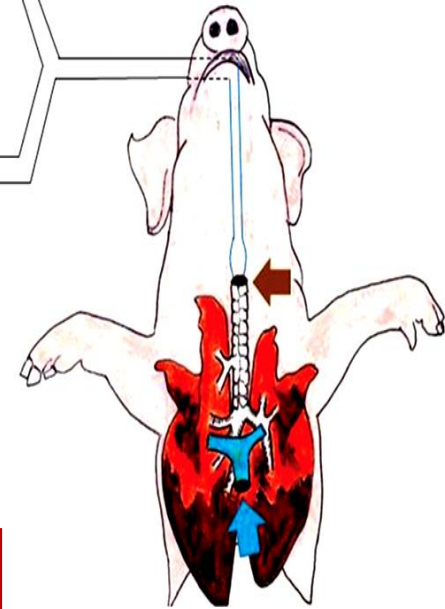
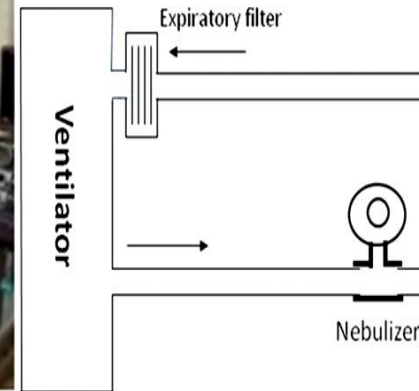
Tobramycin
Amikacin
Colistin
Azteonam

Source: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM:
Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Ninth Edition:
www.accesspharmacy.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

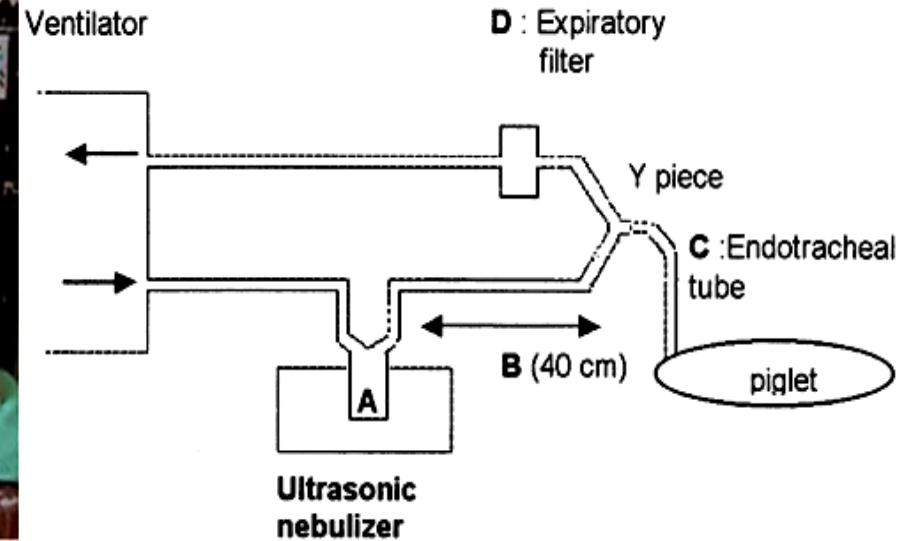


Dose delivered to the tracheobronchial tree (➡) = intravenous dose (⬅)



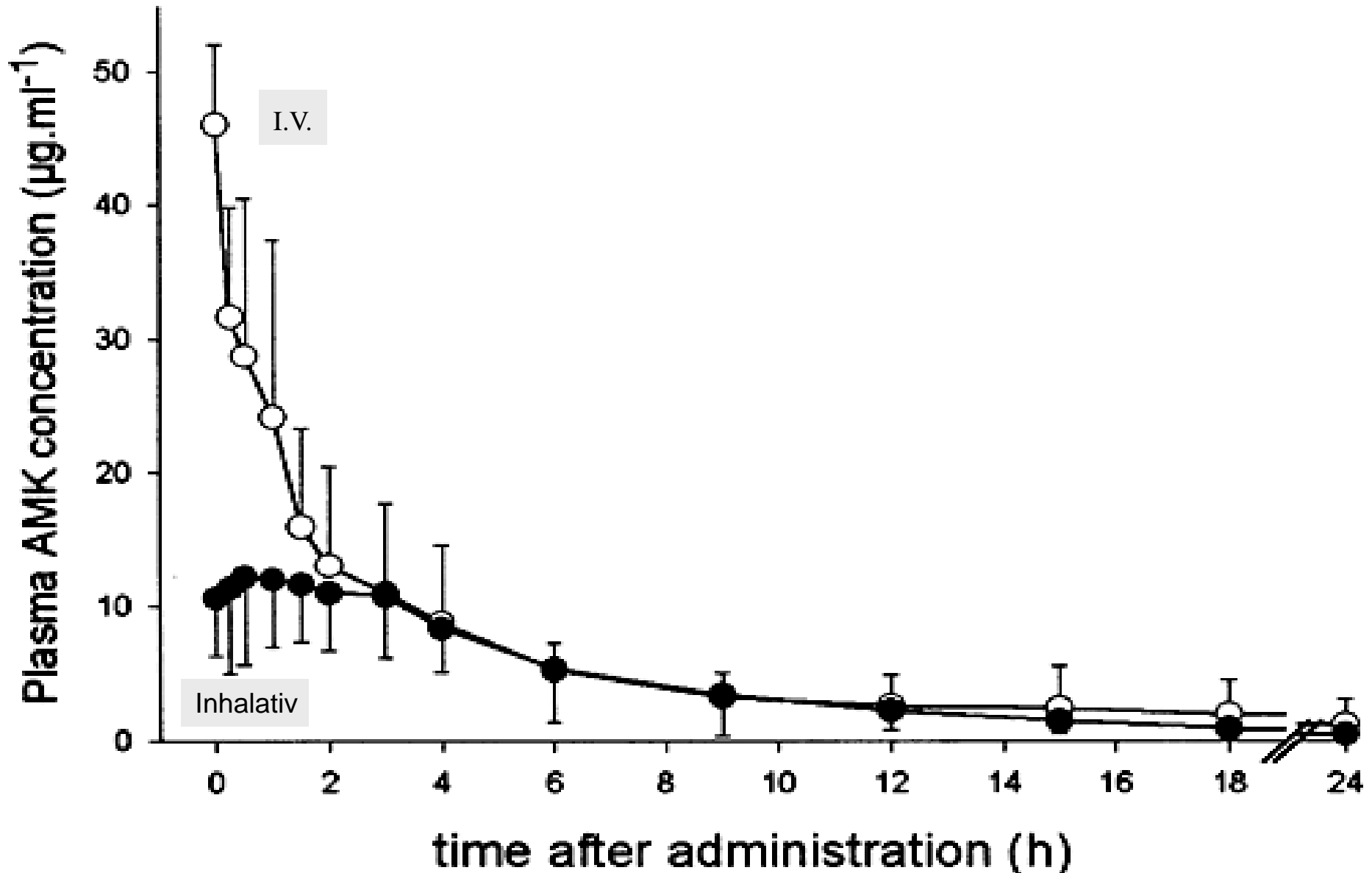
Dose in the nebulizer
= intravenous dose +
extrapulmonary deposition

Amikacin: 18 Tiere: 15 mg/kg i.v.
18 Tiere: 1 g/12 ml NaCl inh.



Gewebe- und Plasmaspiegel Amikacin

Goldstein et al.: Am J Respir Crit Care Med 2002, 165; Ferrari et al.: Anesthesiology 2003, 98

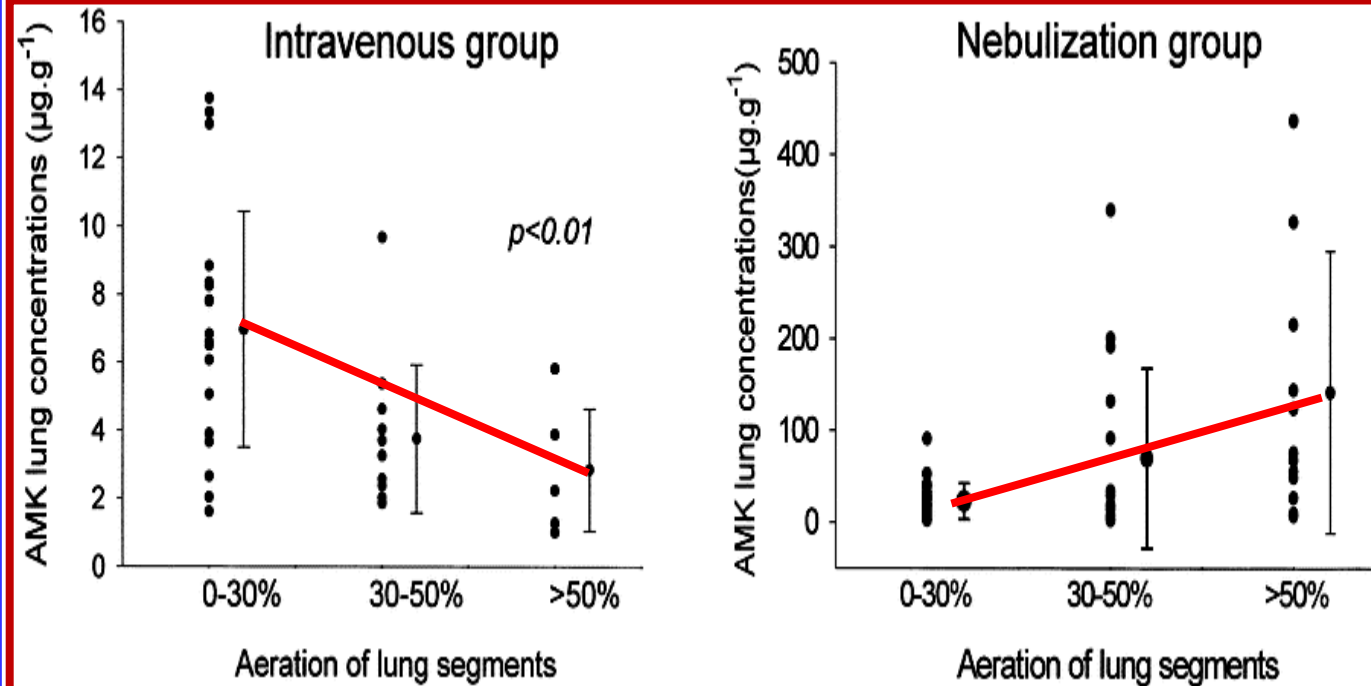
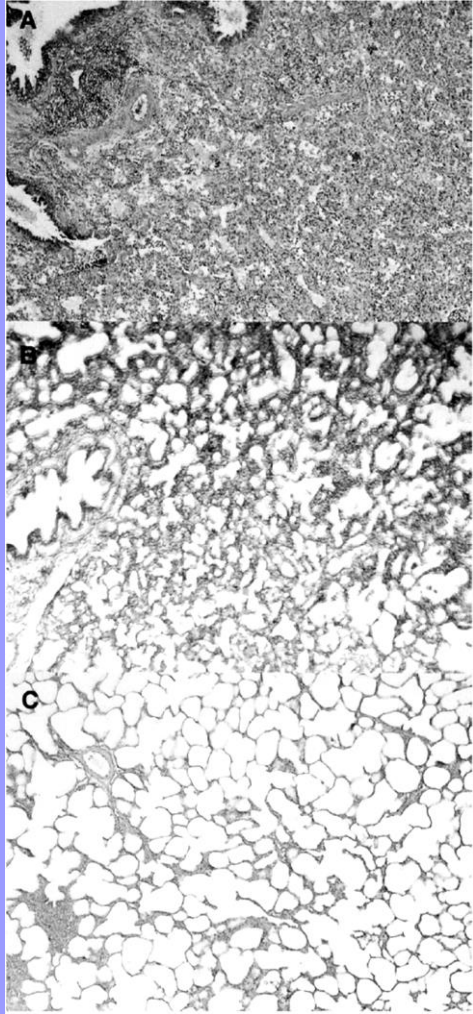


Gewebespiegel in Abhängigkeit von Belüftung

Elman M et al.: Anesthesiology 2002, 97: 199-206

E.coli-Pneumonie Tiermodell

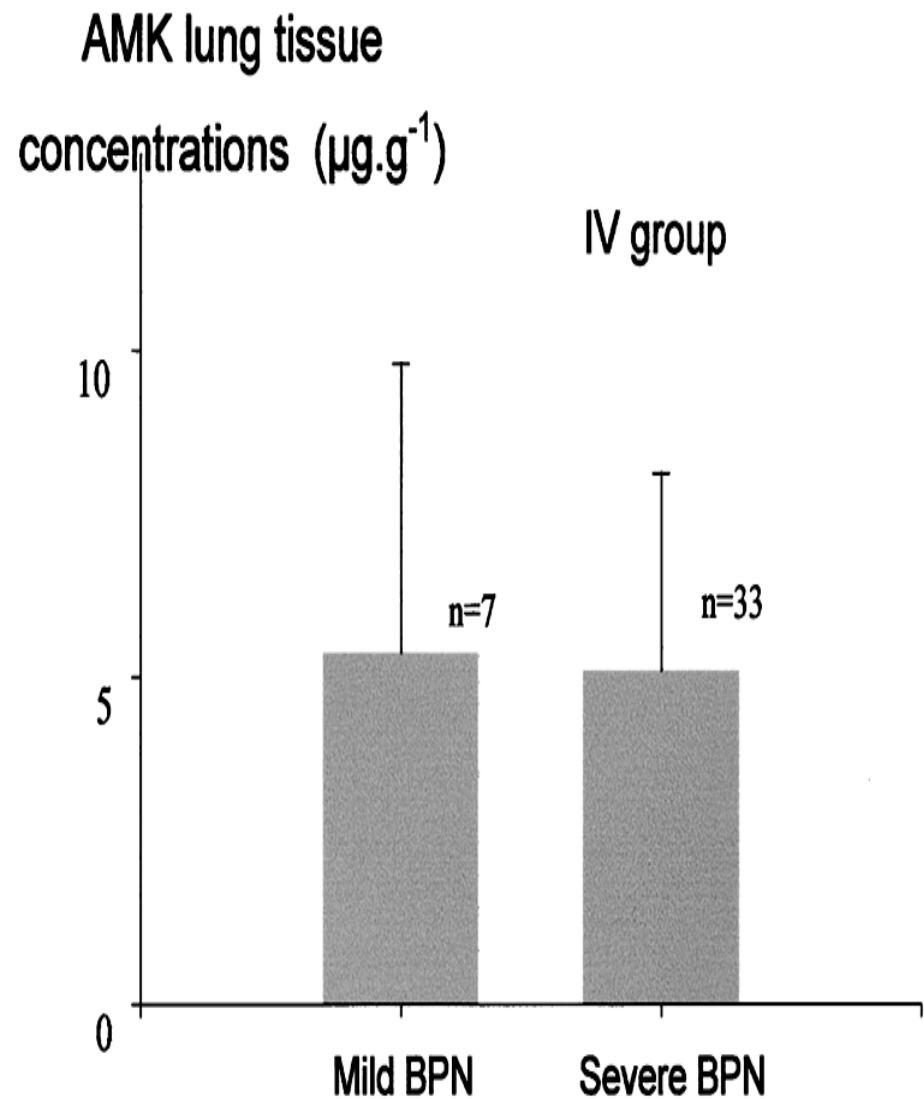
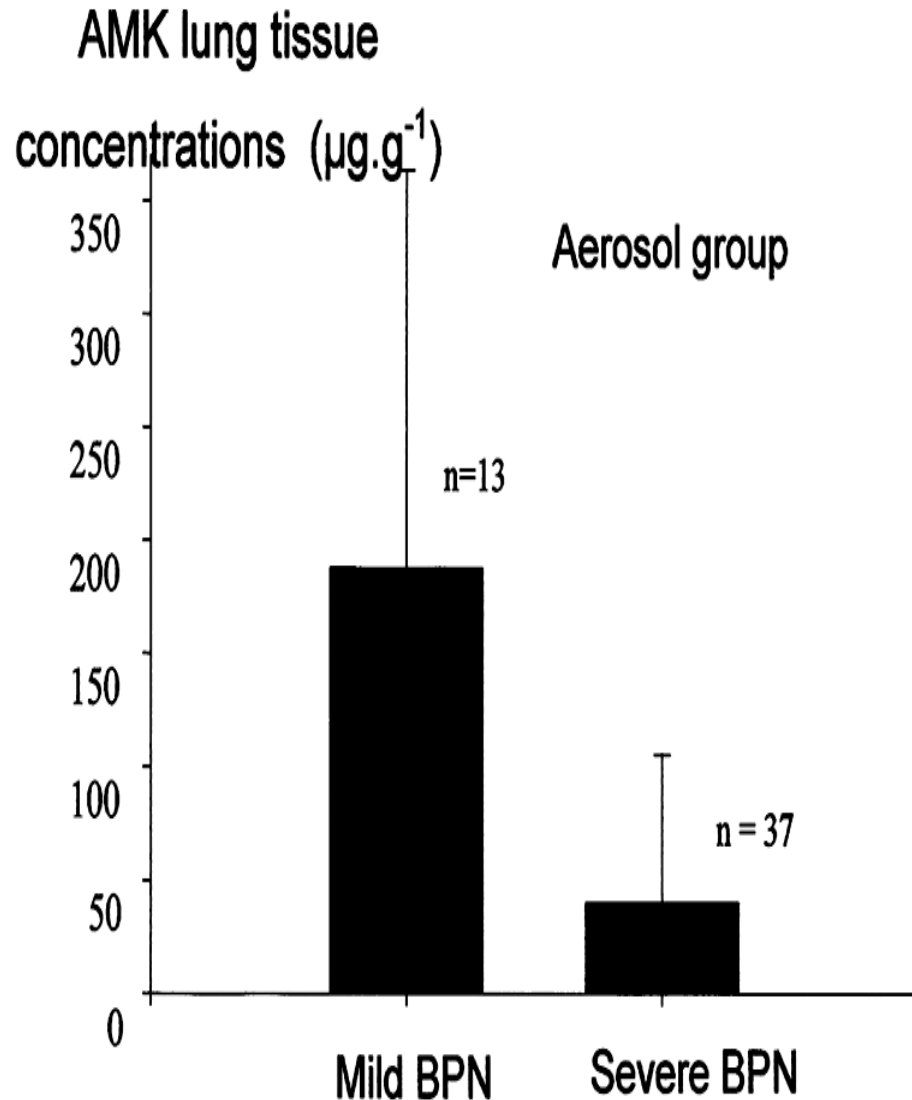
Amikacin inh./i.v.



In konsolidierten pneumonischen Lungenarealen sind die AB-Konzentrationen bei Inhalation eher niedriger, bei i.v. Therapie eher höher als in gut belüfteten Arealen

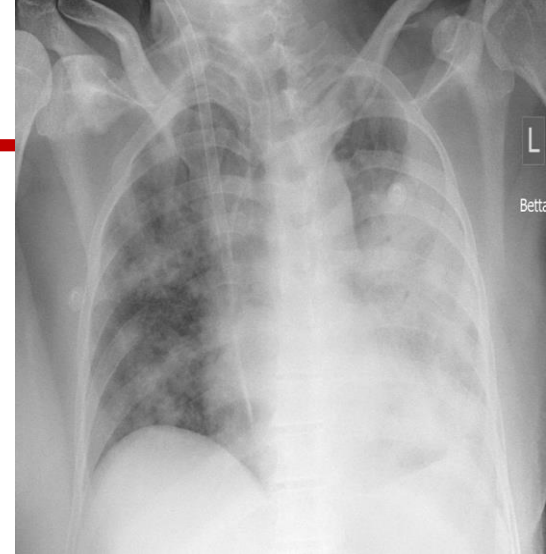
Amikacin – Verteilung in pneum. Lungen

Goldstein I et al.: AJRCCM 2002, 166: 1375-1381



Effekt von AB-Inhalation:

- hängt von der Partikelgröße ab ($< 5\mu\text{m}$)
- für U´schall- u. Mesh-Plate-Vernebler sind zu bevorzugen
- Wirksamkeit unter experimentellen Bedingungen
- Je kränker die Lunge desto...
 - inhomogener die AB-Verteilung
 - weniger AB in minderbelüfteten Arealen
 - höher die systemische Resorption



Inhalative AB bei VAP

- **Technische Voraussetzungen (Vernebler, Antibiotika)**
- **Beatmungsregime (Volumenkontrolliert, hohe Tidalvolumina (7-9ml), niedriger Flow, niedrige Atemfrequenz)**
- **I.V. Begleittherapie, insbesondere bei bakteriämischen Verläufen**
- **Begleitende kinetische Therapie und Bronchialtoilette, Rekrutment**
- **Kein Befeuchtungssystem**
- **Komplikationen beachten (Atemwegsobstruktion, toxische Effekte)**
- **Erste kleine klin. Studien pharmakologisch erfolgreich, aber....**

Die Bayer AG mit einem Kombinationsprodukt zur Behandlung von Lungenentzündung einen Rückschlag erlitten.

Amikacin Inhale, das zusätzlich zur Standardtherapie verabreicht wurde, zeigte keine klinische Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie in Kombination mit inhaliertem Placebo.

[Bayer AG](#) bezeichnete die Ergebnisse der Studie als enttäuschend. Amikacin Inhale ist der Entwicklungsname für ein Kombinationsprodukt, das als Zusatzbehandlung für intubierte und mechanisch beatmete Patienten mit gram-negativer Pneumonie entwickelt wird. Es besteht aus einer speziell formulierten Amikacin-Lösung zur Inhalation und einem patentgeschützten synchronisierten Inhalationssystem mit einem Vibrationsnetzvernebler und wird im Rahmen einer Zusammenarbeit mit Nektar Therapeutics entwickelt.

S3-Leitlinie

Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017

E22: Wann ist eine inhalative antimikrobielle Therapie der VAP (allein/in Kombination mit systemischer Therapie) indiziert?

Eine inhalative Antibiotika-Therapie kann derzeit nicht generell empfohlen werden. Bei Vorliegen multiresistenter Gram-negativer Erreger, die nur auf Colistin und/oder Aminoglykoside empfindlich sind, sollte eine ergänzende inhalative Therapie mit hierfür geeigneten Verneblern zusätzlich zur systemischen Antibiotikatherapie erwogen werden. Schwache Empfehlung, Evidenz C.

Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Rello et al.: CMI 2017)

Conclusions

Nebulization of antibiotics in mechanically ventilated adults with respiratory infections is a practice that is increasingly used, despite a lack of standardization and limited evidence on the associated efficacy and safety [[2], [3]]. Based on a previous systematic review and meta-analysis [7][7], this ESCMID panel does not support the use of nebulization of antibiotics in any of the scenarios assessed because the available evidence is weak and heterogeneous (and in some scenarios entirely absent). Further research to achieve high-quality evidence is urgently needed.

Aktuell keine generelle Therapieindikation bei VAP
Adjunktive Therapieoption bei 4 MRGN
Additive Maßnahmen?
Begleittherapie?
Dosierung?



Vielen Dank

