Prinzipien der Antibiotikatherapie

R. Füssle

Einleitung

Bei Intensivpatienten sind Infektionen um ein Vielfaches häufiger als bei anderen Patienten. Diese Komplikationen sind für sie oft lebensbedrohlich, sie verschlechtern die Prognose, verlängern den Aufenthalt auf der Intensivstation und führen zu erheblichen Mehrkosten. Antibiotika sind daher bei Intensivpatienten von essentieller Bedeutung und öfter notwendig als bei anderen Patienten (1-3). Der häufige und oft unkritische Einsatz von Antibiotika wird jedoch als eine wichtige Ursache für die zunehmenden Resistenzen betrachtet, die insbesondere auf Intensivstationen bedrohliche Ausmaße annehmen (4,5). Eine fehlerhafte Anwendung von Antibiotika begünstigt diese Entwicklung. Nach einer Studie (SARI) an 43 deutschen Intensivstationen, erhält jeder Intensivpatient im Durchschnitt mehr als ein Antibiotikum pro Tag während des Aufenthaltes auf der Intensivstation (6,7). Multiresistente grampositive (MRSA; MRSE, VRE) und gramnegative Erreger (ESBL-produzierende Enterobakterien, multiresistente Pseudomonaden), gegen die nur noch wenige Antibiotika wirksam sind, stellen auf vielen Intensivstationen ein immer größer werdendes Problem und eine neue Herausforderung für die Therapie dar (8,9). Es müssen daher alle Anstrengungen unternommen werden um durch eine rationale Anwendung von Antibiotika den Verbrauch auf das notwendige Maß zu beschränken und den Selektionsdruck für multiresistente Erreger zu vermindern.

Spontane Mutationen bei Bakterien, welche die Resistenz gegen ein Antibiotikum zur Folge haben, sind seltene Ereignisse. Von wesentlich größerer Bedeutung ist die Selektion dieser Mutanten durch Antibiotika, welche die empfindlichen Erreger eliminieren und den resistenten Erregern einen Überlebensvorteil verschaffen. Die ständige Anwendung der gleichen Antibiotikasubstanzen bei vielen Patienten, wie das bei einer empirischen Therapie auf vielen Stationen üblich ist, steigert den Selektionsdruck (4,8).

Ziel sollte es daher sein, durch Fortbildung/Ausbildung und Zusammenarbeit mit Mikrobiologie, Infektiologie und Pharmakologie die Diagnostik und Therapie von Infektionen zu optimieren und alle Maßnahmen auszuschöpfen, um Resistenzentwicklungen und Keimselektionen nach Möglichkeit zu vermeiden.

Grundsätze bei der Anwendung von Antibiotika

Gezielte/kalkulierte Therapie/Interventionstherapie

Die Anwendung von Antibiotika kann entweder „gezielt“ erfolgen, d. h. nach Erregernachweis und Resistenztestung, oder „kalkuliert“ (empirisch), d. h. nach der Erregerwahrscheinlichkeit (1,2,10).

Bei lebensbedrohlichen Infektionen (Sepsis, Pneumonie) steht keine Zeit zur Verfügung um den Erregernachweis abzuwarten, es muss möglichst rasch mit einer kalkulierten Interventionstherapie begonnen werden (Tarragona Strategie, 11). Bei Patienten mit Sepsis steigt beispielsweise das Risiko zu versterben mit jeder Stunde ohne suffiziente Antibiotikatherapie um 7,6 % (12,13) Hier muss die Interventionstherapie so früh wie möglich beginnen und so breit gewählt werden, dass mit diesem „Erstschlag“ möglichst alle in Frage kommenden Erreger getroffen werden.

Die empirische Therapie orientiert sich, außer an der klinischen Situation der Patienten und dem Risiko eventueller Vorerkrankungen, am typischen Erregerspektrum für die jeweilige Infektion, dem Wirkungsspektrum der Antibiotika und der lokalen Resistenzsituation. Auch weitere Eigenschaften der Antibiotika, z. B. Gewebepenetration an den Infektionsort, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, sowie die Organfunktionen des Patienten (Nieren-, Leberfunktion) sollten berücksichtigt werden (siehe Tab. 1). Gelingt es den Erreger nachzuweisen sollte die Therapie angepasst werden, d. h. evtl. mit weniger breit wirksamen Antibiotika fortgeführt werden (Deesakalation) (2,4).

Wie lange eine Antibiotikatherapie fortgeführt werden muss, richtet sich nach der klinischen Situation. In der Regel kann die Behandlung bei immunkompetenten Patienten 2-4 Tage nach deutlicher klinischer Besserung bzw. Entfieberung beendet werden. Bei akuten Infektionen (z. B. Pneumonie, Pyelonephritis, Otitis media) genügt in den meisten Fällen eine Therapiedauer von 7-10 Tagen. Haben sich Erreger jedoch in Regionen etabliert, die von Medikamenten schlecht zu erreichen sind oder haben sich bereits Mikroabszesse gebildet, verlängert sich die Behandlungsdauer auf mehrere Wochen (z. B. Endokarditis, Osteomyelitis, chronische Nephritis, Hirnabszesse).

Erreger	**Patient**	**Antibiotikum**
Erregerspektrum (ambulant, nosokomial)	Klinische Situation/Risiko	Wirkungsspektrum
Lokale Resistenzsituation	Prädisponierende Vorerkrankungen	Nebenwirkungen
	Organfunktionen	Gewebepenetration
	Alter	Pharmakologische Daten
	Schwangerschaft	

Tab. 1: Kriterien für die Wahl des Antibiotikums.

Erregerspektrum

Das Erregerspektum variiert stark, je nachdem ob die Infektion ambulant oder nosokomial erworden wurde. Während das Erregerspektrum und die Empfindlichkeit gegen Antibiotika bei ambulant erworbenen Infektionen „vorhersehbar“ ist, spielen bei nosokomialen Infektionen häufiger resistente nosokomiale Erreger eine Rolle. Die Wirksamkeit von Antibiotika gegenüber nosokomialen Erregern hängt stark vom lokalen Resistenzspektrum ab, über das jede Station zeitnah von ihrem Mikrobiologen unterrichtet werden sollte. Gerade bei nosokomialen Infektionen ist der Erregernachweis daher wichtig und sollte in jedem Falle angestrebt werden. Er dient nicht nur zur Anpassung der Therapie beim individuellen Patienten, sondern ist auch Voraussetzung für die Früherkennung multiresistenter Keime und dient als Grundlage für lokale Erreger- und Resistenzstatistiken, an denen sich wiederum die kalkulierte Therapie orientiert.

Wichtig: Bei der kalkulierten Therapie nosokomialer Infektionen lokales Erreger- und Resistenzspektrum beachten!

Antibiotikakonzentration am Infektionsort

Es sollten Antibiotika gewählt werden, mit denen am Infektionsort ausreichende Konzentrationen erreicht werden. Mit allen Antibiotika lassen sich ausreichende Serum- und Gewebespiegel in gut durchblutetem Gewebe erreichen. In manche Organe (z. B. Kno-

chen, Prostata, Meningen) diffundieren Antibiotika unterschiedlich (Tab. 2). Große Moleküle, z. B. Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin), diffundieren schlechter in manche Kompartimente (Liquor, Knochen). Kleine Moleküle, z. B. Fosfomycin haben hier Vorteile. Manche Antibiotika reichern sich in bestimmten Geweben an, wie Cindamycin und Chinolone in Knochen, oder erreichen hohe Konzentrationen in bestimmten Zellen wie den Phagozyten, was Makrolide und Chinolone in der Bekämpfung von intrazellulär überlebensfähgien Bakterien besonders erfolgreich macht (2,3,10).

Schlecht durchblutetes, insbesondere nekrotisches Gewebe und Abszesse, sind für Antibiotika kaum erreichbar (z. B. Diabetischer Fuss, nekrotisierende Fasziitis). Solche Herde sind durch Antibiotika nicht zu sanieren. Hier ist die chirurgische Intervention mit der Beseitigung sämtlicher Nekrosen die wichtigste und entscheidende Massnahme.

Präparate	**Lunge**	**Galle**	**Leber**	**Knochen**	**Liquor***	**Urin**
Penicilline	++	++	++	++	+	++
Cephalosporine	++	++ 1)		++	+/++ 2)	++3)
Carbapeneme	++	++	++	++	++	++
Chinolone	++	++	++	++	+	++
Aminoglykoside	+	+	+	+	(+)	++
Fosfomycin	++	++	++	++	++	++
Glykopeptide	++	++	++	(+)	(+) 4)	++
Linezolid	++	++		++	++	
Rifampicin	++	++	++	++	++	++
Clindamycin		++		++	0	+
Doxycyclin	+	++	++	++	+	++

Tab. 2: Gewebepenetration verschiedener Antibiotika. *) bei Meningitis; ++ = gute Penetration, + = mäßige Penetration, (+) schlechte Penetration, 0 = keine Penetration. 1) Ceftriaxon, 2) Cephalosporine Gruppe 3, 3) außer Ceftriaxon, 4) Teicoplanin keine Liquorgängigkeit.

Wirkungstyp

Manche Antibiotika wirken bakterizid, manche bakteriostatisch, bei einigen ist die Wirkung vom Erreger abhängig (Tab. 3). Antibiotika mit bakterizider Wirkung töten in Abhängigkeit von der eingesetzten Konzentration innerhalb von 18 - 24 h > 99,9 % der Bakterienpopulation des Inokulums ab. Bakteriostatisch wirksame Antibiotika erzeugen eine Wachstumshemmung und langsame Verminderung der Erreger. Antibiotika, die in die Proteinsynthese eingreifen, wirken meist bakteriostatisch (z. B. Cotrimoxazol, Tetracycline), Antibiotika mit Angriffsziel Zellwand wirken meist bakterizid (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme). Der Wirkungstyp wird jedoch auch von anderen Faktoren beeinflusst, z. B. Konzentration des Antibiotikums am Infektionsort, Bakteriendichte, Wachstumsphase der Erreger, Einwirkdauer des Antibiotikums. Bei manchen Antibiotika ist der Wirkungstyp abhängig von der Erregerspezies. So wirkt z. B. Linezolid bakteriostatisch gegen Staphylokokken und Enterokokken, entfaltet aber eine bakterizide Wirkung gegen Streptokokken. Chloramphenicol wirkt bakterizid gegen Haemophilus, Meningokokken und Pneumokokken, aber bakteriostatisch gegen Enterobakterien. Tetracycline und Clindamycin wirken gegen die meisten Keime bakteriostatisch, jedoch bakterizid gegen Clostridium perfringens (siehe Tab. 3). Makrolide (Erythromycin, Azithromycin) wirken bakterizid gegen Streptococcus pneumoniae und Streptococcus pyogenes (14).

Wirkt eine bakterizide Substanz sowohl gegen ruhende als auch auf proliferierende Keime wird sie als absolut bakterizid eingestuft. Wenn nur proliferierende Keime abgetötet werden handelt es sich um eine degenerativ bakterizide Wirkung.
Bei leichteren Infektionen und Patienten mit intaktem Immunsystem sind bakteriosttisch wirksame Medikamente ausreichend. Das Immunsystem der Patienten ist in der Lage, die reduzierten Keime zu beseitigen. Bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen und immungeschwächten Patienten gilt bisher die Empfehlung, bakterizide Substanzen anzuwenden. Neuere Studien , z. B. zur Therapie von MRSA-Infektionen, in denen Linezolid (bakteristatisch) im Vergleich zu Vancomycin (bakterizid) vergleichbar oder wirksamer war, stellen diese prinzipielle Regel jedoch in Fage (15,16).

Bakterizid	**Wirkung abhängig von Erreger**	**Bakteriostatisch**
Penicilline	Chloramphenicol	Chloramphenicol
Cephalosporine	Azithromycin	Sulfonamide
Carbapeneme	Erythromycin	Cotrimoxazol
Aminoglykoside	Linezolid	Tetracycline
Chinolone	Clindamycin	Clindamycin
Rifampicin		Linezolid
Vancomycin		Tigecyclin
Daptomycin		Makrolide

Tab. 3: Wirkungstyp von Antibiotika

Pharmakodynamik

Um eine optimale Wirksamkeit zu erreichen, müssen pharmakologische Daten berücksichtigt werden. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die Konzentration eines Antibiotikums, welche unter standardisierten Bedingungen innerhalb von 18-24 h den Erreger am Wachstum hemmt. Durch die minimale bakterizide Konzentration (MBK) wird innerhalb von 6-24 h die initiale Keimzahl um 99,9 % reduziert. Ein Keim gilt als sensibel, wenn die MHK eines Antibiotikums in einem Bereich liegt, der durch Applikation untoxischer Dosen am Infektionsort erreicht werden kann.

Um wirksam zu sein müssen am Infektionsort Antibiotikakonzentrationen erreicht werden, die oberhalb der MHK des Erregers liegen. Bei Betalaktamantibiotika ist es unerheblich, wie viel höher als die MHK die Antibiotikakonzentration im Gewebe ist. Entscheidend ist die Zeitdauer (T > MHK). Die Antibiotikaspiegel sollten möglichst lange (> 40 % der Zeit) oberhalb der MHK liegen. Spiegel um mehr als das 2-4fache der MHK zeigen keine gesteigerte Wirksamkeit. Daher werden diese Substanzen i.d.R. über den Tag verteilt in mehreren Dosen verabreicht. Ausnahmen sind Betalaktamantibiotika mit sehr langer HWZ (z. B. Ceftriaxon 12 h), die deshalb als Einmaldosis verabreicht werden können (3,14).

Bei manchen Antibiotika (Aminoglykoside, Chinolone) ist der Serum-Spitzenspiegel im Verhältnis zur MHK des Antibiotikums ausschlaggebend für die Wirksamkeit (Cmax/MHK). Sie entfalten die beste antimikrobielle Effektivität, wenn kurzfristig hohe Konzentrationen am Wirkort erreicht werden. Günstig ist insbesondere, wenn das Verhältnis Cmax/MHK größer 10 ist. Diese Antibiotika zeigen einen postantibiotischen Effekt, der vom Spitzenspiegel abhängt. Um einen möglichst hohen Spitzenspiegel zu erreichen, müssen von diesen Substanzen möglichst hohe Einzeldosen (Einmalgabe oder zweimal täglich) verabreicht werden (siehe Tab. 4).

Bei vielen Antibiotika ist die Effektivität abhängig vom Verhältnis der Substanzmenge im Serum zur MHK des Erregers (AUC24 h/MHK). AUC= area under the curve, d. h. die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve als Maß für die Substanzmenge im Körper (3,10).

Pharmakologische Paramenter	**Antibiotika**
T > MHK	Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Clindamyicin, Makrolide
AUC_{24h}/MHK	Aminoglykoside, Chinolone, Azithromycin, Tetracycline, Vancomycin
Cmax/MHK	Aminoglykoside, Chinolone

Tab. 4: Antimikrobielle Wirksamkeit in Abhängigkeit von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Faktoren

Patientenfaktoren

Bei der Wahl des Antibiotikums müssen verschiedene Patientenfaktoren berücksichtigt werden. Maßgeblich ist der Schweregrad der Erkrankung (z. B. drohende Sepsis, Pneumonie) und das Risiko durch prädisponierende Vorerkrankungen (Immundefizienz, Diabetes, Cortisontherapie).

Weitere Faktoren: Bei Allergien verbieten sich die als Allergen bekannten Wirkstoffgruppen. Im Entwicklungsalter können bestimmte Antibiotika Schäden anrichten. Tetracycline sind erst ab 9 Jahren zulässig wegen Veränderungen am Knochen und Gelbfärbung der Zähne, Chinolone ab 18 Jahren wegen der Gefahr von Störungen der Knorpelentwicklung. In der Schwangerschaft sind nicht alle Antibiotika zugelassen. Unbedenklich sind Penicilline, Cephalosporine und Erythromycin.

Da Antibiotika entweder über Niere oder Leber und Galle ausgeschieden werden, ist die Dosierung an die Nieren- bzw. Leberfunktion anzupassen, um toxische Nebenwirkungen durch Überdosierung zu vermeiden. Das ist insbesondere wichtig bei Antibiotika, bei denen Überdosierungen gravierende Nebenwirkungen hervorrufen, z. B. Vancomycin, Aminoglykoside (nephrotoxisch, ototoxisch). Da diese Substanzen vorwiegend renal ausgeschieden werden, muss die Dosierung bzw. das Dosierungsintervall an die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) angepasst werden, am besten nach Spiegelbestimmung im Serum.

Patienten mit Niereninsuffizienz sollten keine Antibiotika erhalten, welche die Niere weiter schädigen (z. B. Aminoglykoside, Vancomycin). Bei Patienten mit Leberinsuffizienz, erhöhten Transaminasen sollten Antibiotika vermieden werden, die hauptsächlich über Leber/Galle ausgeschieden werden oder hepatotoxisch sind (z. B.Clindamycin, Metronidazol, Azole, Rifampicin, Ceftriaxon).

Wichtig: Eine Antibiotikatherapie sollte immer individuell an den Patienten angepasst erfolgen und die klinische Situation, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Organfunktionen oder Unverträglichkeiten berücksichtigen!

Interpretation mikrobiologischer Befunde

Erregernachweis und Antibiogramm dienen zur Diagnosestellung, Anpassung der Therapie, Aufdeckung von Infektionsherden und sind die Voraussetzung zur Erkennung multiresistenter Erreger. Sie sind keine Aufforderung zur Antibiotikatherapie! Nicht nur Keime der physiologischen Flora, auch potentiell pathogene Keime können als Besiedelungen ohne klinische Relevanz auftreten, z. B. in Bronchialsekret, Urin. Unabhängig davon wie wohlklingend und eindrucksvoll die Namen der nachgewiesenen Keime sind: die Notwendigkeit zur Therapie richtet sich ausschließlich nach der klinischen Manifestation. Die „Therapie“ von Besiedelungen ist sinnlos und schädlich im Hinblick auf die Selektion resistenter Keime.

Bereitet es Schwierigkeiten, zwischen Besiedelung und Infektion zu unterscheiden so kann eine Quantifizierung hilfreich sein. Eine Infektion entsteht nach Anhaftung und Vermehrung der Erreger, d. h. je größer die Keimzahl ist umso wahrscheinlicher ist eine Infektion. Die Relevanz geringer Keimmengen ist kritisch zu beurteilen, außer in Materialien, die im gesunden Zustand steril sein müssen (z. B. Liquor, Blut, Punktate u.a.).

Wichtig: Nur klinisch manifeste Infektionen mit Antibiotika therapieren, keine Besiedelungen!

Kombination von Antibiotika

Sinnvolle Kombinationen

Durch die Kombination verschiedener Antibiotika können positive Effekte bewirkt werden:

1) Erweiterung des Wirkungsspektrums z. B. Kombination von Antibiotika gegen gramnegative und Antibiotika gegen grampositive Erreger, gegen aerobe und anaerobe Keime bei kalkulierter Initialtherapie.
2) Synergistische Wirkung: z. B. Betalaktamantibiotika und Aminoglykoside. Die Wirkung dieser Antibiotika in Kombination ist größer als die Summe der Einzelwirkungen.
3) Verzögerung von Resistenzentwicklungen: bei Erregern, die gegen einzelne Antibiotika rasch resistent werden (z. B. Tuberkulosebakterien, Pseudomonaden), können Antibiotikakombinationen die Resistenzentwicklung verzögern.
4) Inaktivierung von Betalaktamasen: einige der zahlreichen bakteriellen Betalaktamasen haben eine höhere Affinität zu Betalaktamase-Inhibitoren als zu den Antibiotika. So werden diese Enzyme von den Inhibitoren inaktiviert und das Antibiotikum kann seine Wirkung entfalten ohne von den Enzymen zerstört zu werden. Darauf beruhen die Kombinationspräparate von Breitspektrumpenicillinen mit einem Betalaktamase-Inhibitor.
5) Synthesehemmung bakterieller Toxine: z. B. Clindamycin beim Toxic-Schock-Syndrom. Clindamycin greift in den Proteinstoffwechsel von Bakterien ein und verhindert beispielsweise die Produktion von Toxic-Schock-Toxinen bei Staphylokokken oder Streptokokken. Es wird daher bei Verdacht auf Toxic-Schock-Syndrom bevorzugt als Kombinationspartner eingesetzt.

Bei der Kombination von Antibiotika ist es sinnvoll, Substanzen mit unterschiedlichem Angriffsziel zu kombinieren, z. B. Betalaktamantibiotika (Zellwand) mit Aminoglykosiden (Ribosom) oder Chinolonen (DNA).

Unsinnige Antibiotika-Kombinationen

Es macht keinen Sinn, Antibiotika mit identischem Wirkungsspektrum zu kombinieren. Daher ist es unnötig, zur Therapie aerob/anaerober Mischinfektionen z. B. Carbapeneme oder Breitspektrumpenicilline/Betalaktamase-Inhibitor (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam) mit Metronidazol zu kombinieren, da diese Substanzen selbst eine ausgezeichnete Wirksamkeit gegen anaerobe Keime besitzen.

Carbapeneme (z. B. Imipenem/Cilastatin) sollten nicht mit anderen Betalaktamantibiotika kombiniert werden. Sie induzieren in gramnegativen Bakterien die Produktion chromosomal kodierter Betalaktamasen, welche andere Betalaktamantibiotika (außer Carbapenemen) inaktivieren (17). Die Induktion wird ca. 12 Stunden nach Absetzen des Carbapenems wieder eingestellt, so dass im Anschluß an eine Therapie mit Carbapenemen durchaus wieder andere Betalaktamantibiotika verabreicht werden können.

Antibiotika mit gleichem Angriffsziel können sich gegenseitig behindern. So sollten z. B. nicht Clindamycin und Makrolide kombiniert werden, die beide an der 50S Untereinheit der bakteriellen Ribosomen angreifen.

Ein alter Grundsatz besagt, dass Antibiotika die auf Bakterien während ihrer Vermehrungsphase wirken (z. B. Betalaktamantibiotika) nicht mit bakteriostatisch wirksamen Antibiotika kombiniert werden sollten, welche die Keime an der Vermehrung hindern. Neuere klinische Studien belegen in einigen Fällen, z. B. zur Therapie von ambulant erworbener Pneumonie mit einer Kombination von Betalaktam-Antibiotikum plus Makrolid, die bessere Erfolge zeigt als die Monotherapie (18) , dass diese Regel keine grundsätzliche Gültigkeit hat (Siehe auch Abschnitt „Wirkungstyp“).

Ursachen für Therapieversagen

Bleibt der gewünschte Therapieerfolg aus, können verschiedene Ursachen vorliegen. Außer einer in-vitro Unwirksamkeit des Antibiotikums kann eine sekundäre Resistenzentwicklung unter der Therapie, ein Erregerwechsel oder die Unterdosierung des Antibiotikums verantwortlich sein (siehe Tab. 5). Auch eine unzureichende Konzentration des Antibiotikums am Infektionsort kann zum Therapieversagen führen, z. B. bei schlecht durchblutetem Gewebe, Nekrosen, Empyemen, Abszessen, bei Fremdkörpern oder Plastik-assoziierten Infektionen. Hier ist neben der Antibiotikatherapie die chirurgische Sanierung, bzw. die Entfernung oder der Austausch des Implantates unerlässlich.

Grundsätzlich sollte jede Antibiotikatherapie nach 2-4 Tagen reevaluiert werden. Bei unzureichendem Therapieerfolg sind neben der Änderung oder Erweiterung der antimikrobiellen Therapie mikrobiologische Kontrollen angezeigt. Liegt nach den Untersuchungen ein Keimwechsel oder eine sekundäre Resistenzentwicklung vor, muss die Therapie entsprechend angepasst werden.

Wichtig: Antibiotika werden nicht ausreichend in schlecht durchblutetes oder nekrotisches Gewebe transportiert. Die chirurgische Sanierung ist hier von entscheidender Bedeutung!

In-vitro Unwirksamkeit des Antibiotikums
Resistenzentwicklung unter der Therapie
Erregerwechsel
Unterdosierung
Unzureichende Konzentration am Infektionsort (Abszess, Empyem, nekrotisches oder schlecht durchblutetes Gewebe)

Tab. 5: Ursachen für die Unwirksamkeit einer Antibiotikatherapie.

Multiresistente Problemkeime auf Intensivstationen

Multiresistente Erreger nehmen insbesondere auf Intensivstationen immer mehr zu. Während der Anteil von grampositiven Keimen (MRSA, VRE) in den letzten Jahren in Deutschland auf relativ hohem Niveau gleich geblieben ist (MRSA: 20-25 % im Krankenhaus, 30-35 % auf Intensivstationen), nehmen gramnegative Keime (ESBL-produzierende Enterobakterien, Pseudomonaden) in erschreckendem Ausmaß weiter zu (7,8,9) Das erfordert neue Therapiestrategien, welche diese Erreger bei Risikopatienten bei der empirischen Therapie erfassen bzw. ihre Selektion vermeiden (18,19).

MRSA (Methicillin/Oxacillin resistente Staphylococcus aureus)

MRSA haben sich in Krankenhäusern aber auch im ambulanten Bereich (Pflege-, Altenheime) ausgebreitet. Reservoir sind kolonisierte Personen (meist Nase, Rachen, Haut), die nur dann erkranken, wenn sie Risikofaktoren oder Eintrittspforten für die Erreger aufweisen (Wunden, Katheter, Beatmung, Dialyse u.a.). Eine Übertragung auf andere Patienten kann nur durch Einhaltung strikter Hygiene- (Händedesinfektion!) und Isolierungsmaßnahmen vermieden werden. MRSA sind durch Veränderung ihres Penicillinbindeproteins 2 (PBP2) resistent gegen alle derzeit im Handel befindlichen Betalaktamantibiotika und können i.d.R. nur mit wenigen Antibiotika therapiert werden. Eine Antibiotikatherapie ist nur bei klinisch manifester Infektion indiziert. Besiedelungen werden nur durch lokale Applikation dekontaminierender Substanzen saniert, z. B. Hautwaschungen mit desinfizierenden Substanzen oder bei nasaler Besiedelung mit Mupirucin-Salbe, die mehrmals täglich in die Nase eingebracht wird. Bei Beatmungspatienten ist eine Sanierung meist erst nach Entfernung des Tubus zu erreichen.
Therapie-Optionen: Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin), Linezolid, Tigecyclin (eingeschränkte Zulassung), Kombinationen mit Fosfomycin, Rifampicin; (Testung erforderlich), Daptomycin (eingeschränkte Zulassung), Quinupristin/Dalfopristin (in Deutschland nicht zugelassen, siehe Tab. 6).

MRSE (Methicillin/Oxacillin resistente Staphylococcus epidermidis)

Koagulase-negative Staphylokokken, z. B. Staphylococcus epidermidis, sind wenig pathogene Keime der physiologischen Hautflora. Sie sind von Bedeutung bei Plastik-assoziierten Infektionen (Katheter, Drainagen, Implantate), da sie sich besonders gut an Polymere anhaften und vermehren können, wobei sie zusammen mit Schleimsubstanzen einen typischen Biofilm bilden, in dem sie sich der Wirkung von Antibiotika und dem Angriff von Phagozyten entziehen. Koagulase-negative Staphylokokken sind sehr häufig (> 80 %) resistent gegen Oxacillin u.a. Betalaktamantibiotika. Wegen ihrer geringen Virulenz sind sie wesentlich weniger gefährlich als Staphylococcus aureus. Eine Antibiotikatherapie, die oft die zusätzliche Entfernung oder den Ersatz des infizierten Plastikteils

erfordert, ist nur bei klinischer Manifestation notwendig. Bei Besiedelungen ist keine Therapie oder Isolierung erforderlich.
Therapie-Optionen: Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin), Linezolid, Tigecyclin (eingeschränkte Zulassung), Kombinationen mit Fosfomycin, Rifampicin; (Testung erforderlich), Daptomycin (eingeschränkte Zulassung), Quinupristin/Dalfopristin (in Deutschland nicht zugelassen, siehe Tab. 6).

Präparate	**MRSA**	**MRSE**	**VRE**
Vancomycin	++	++	0
Teicoplanin	++	++	0
Linezolid	++	++	++
Fosfomycin	++ 1)	++ 1)	0
Rifampicin	++ 1)	++ 1)	+ 1)
Tigecyclin 2)	++	++	++
Daptomycin3)	++	++	
Quinupristin/Dalfopristin4)	++	++	++

Tab. 6: Reservepräparate für multiresistente grampositive Erreger. ++ = gute Wirksamkeit, + = mäßige Wirksamkeit, 0 = keine Wirksamkeit. 1) zur Kombination nach Testung; 2) Zulassung für komplizierte Wund- und Weichteilinfektionen, komplizierte intraabdominelle Infektionen; 3) Zulassung für Haut- und Weichteilinfektionen, Endokarditis, Bakteriämie. Nicht zur Therapie von Pneumonie geeignet; 4) in Deutschland nicht zugelassen, Nebenwirkungen beachten!

VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken)

Enterokokken (E.faecalis, E.faecium) kommen in der physiologischen Darmflora vor. Sie sind fakultativ pathogen, d. h. wenn sie in andere Organe gelangen, können sie Infektionen verursachen. Enterokokken haben eine natürliche Resistenz gegenüber vielen Antibiotika. Darüberhinaus haben insbesondere Stämme von E. faecium ein Resistenzgen erworben, das sie auch gegen Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin) resistent macht. Ein wichtiger Beitrag zur Selektion dieser multiresistenten Stämme ist die häufige Anwendung von Vancomycin in der Humanmedizin, z. B. bei MRSA-Infektionen, oder die orale Applikation bei Clostridium difficile assoziierter Diarrhoe (CDAD).

Infektionen durch VRE entstehen meist endogen von der Darmflora ausgehend. Am häufigsten sind Harnwegsinfektionen, Peritonitis oder Katheterinfektionen.
Therapie-Optionen: Linezolid, Tigecyclin (eingeschränkte Zulassung), Quinupristin/Dalfopristin (in Deutschland nicht zugelassen), nach Testung Chloramphenicol, Rifampicin (siehe Tab. 6).

Multiresistente Enterobakterien

Viele Spezies aus der Familie der Enterobacteriaceae (gramnegative, fakultativ anaerobe Darmkeime) haben frühzeitig gelernt durch Produktion von Betalaktamasen einen Teil der Betalaktam-Antibiotika zu inaktivieren. Einige Spezies, z. B. Enterobacter, produzieren eine sogenannte AmpC Betalaktamase, die sie befähigt auch Acylureidopenicilline und Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim) mit Ausnahme von Cefepim zu inaktivieren. Betalaktamase-Inhibitoren wie Tazobactam, Clavulansäure oder Sulbactam sind dagegen wirkungslos. Solche Stämme können außer mit Carbapenemen auch mit Cefepim, Chinolonen, Aminoglykosiden oder Tigecyclin therapiert werden.

In den letzten Jahren haben nun einige Enterobakterien, insbesondere E.coli und Klebsiellen, die Fähigkeit erworben, sogenannte Breitspektrum-Betalaktamasen (extended spectrum betalactamase = ESBL) zu produzieren, die alle Reservecephalosporine, Acylureidopenicilline/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen inaktivieren. Die einzigen dagegen wirksamen Betalaktam-Antibiotika sind Carbapeneme(Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem). Dieses Problem besteht in Südeuropa, Asien, Großbritannien schon seit mehreren Jahren. Nun breiten sich solche Stämme zunehmend auch in Deutschland aus. Die genetische Information für die Resistenz ist häufig auf Plasmiden gespeichert, was eine horizontale Übertragung auch auf Bakterien anderer Spezies möglich macht, z. B. innerhalb der Darmflora. Besonders Stämme, die eine CTX-M-Betalaktamase produzieren, breiten sich auch im ambulanten Bereich aus. Oft sind zusätzliche Resistenzgene vorhanden, z. B. gegen Aminoglykoside, Chinolone, Tetracycline, so dass diese multiresistenten Erreger häufig nur noch durch Carbapeneme oder Tigecyclin therapierbar sind. Infektionen entstehen meist endogen ausgehend von der Darmflora. Diese Erreger können unbemerkt auf andere Patienten übertragen werden, was meist erst bemerkt wird, wenn sie zu Infektionen geführt haben. Eine systemische Antibiotikatherapie ist nur bei klinisch manifester Infektion indiziert. Die Übertragung dieser Keime auf andere Patienten sollte jedoch durch Einhaltung strikter Hygiene- und Isolierungsmaßnahmen (eigene Toilette bei mobilen Patienten) vermieden werden.

Therapie-Optionen: Carbapeneme (Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem), Tigecyclin (eingeschränkte Zulassung), evtl. Fosfomycin (Testung erforderlich). Andere Antibiotika (außer Betalaktamantibiotika) nach Testung (20).

Bei vermehrten Infektionen durch ESBL-produzierende Enterobakterien ist eine Zunahme des Carbapenem-Verbrauchs unumgänglich. Wie in der Literatur beschrieben, geht die Zunahme des Carbapenem-Verbrauchs jedoch häufig mit einer Zunahme von Carbapenem-resistenten Pseudomonas aeruginosa einher (21,22) sowie einer Selektion von Stenotrophomonas maltophilia oder Burkholderia, die primär gegen Carbapeneme resistent sind.

Carbapenem-resistente Enterobakterien

Vereinzelt werden auch in Deutschland Carbapenem-resistente Enterobakterien, insbesondere Klebsiellen, beobachtet, die in anderen Ländern bereits verbreiteter auftreten. Als eine Ursache für diese Resistenz wird die Produktion von Carbapenemasen oder der Verlust von Poren beschrieben (23).

Therapie-Optinonen: Tigecyclin (eingeschränkte Zulassung), andere Antibiotika (nach Testung), Colistin (Colistin = PolymyxinE). Colistin ist zur systemischen Anwendung wegen seiner toxischen Nebenwirkungen in Deutschland nicht zugelassen. Ist es die einzige Therapiealternative kann es bei Problemfällen aus dem Ausland bezogen werden (24,25).

Multiresistente Nonfermenter (Pseudomonas, Acinetobacter)

Nonfermenter sind anspruchslose Feuchtkeime, die sich in Feuchtquellen (Waschbecken, Luftbefeuchter, Infusionslösungen, Inhalatoren u.a.) vermehren und als nosokomiale Infektionskeime eine Rolle spielen. Wichtigster Vertreter ist Pseudomonas aeruginosa, der über eine breite Palette von Pathogenitätsmechanismen verfügt und primär nur gegen wenige Antibiotika empfindlich ist (Aminoglykoside, Chinolone, Piperacillin, Ceftazi-

dim, Aztreonam, Cefepim, Imipenem/Cilastatin, Meropenem). Unter einer Therapie entwicklen diese Keime sehr schnell sekundäre Resistenzen. Ihr großes Chromosom befähigt sie zu fast allen Resistenzmechanismen über die Bakterien verfügen, z. B. Betalaktamase-Produktion, Verschluß von Membranporen oder Multidrug-Effluxpumpen, mit denen sowohl Carbapeneme als auch Chinolone nach draußen befördert werden. Um Resistenzentwicklungen vorzubeugen, sollte bei lebensbedrohlichen Infektionen eine Kombinationstherapie, (z. B. Betalaktam plus Aminoglykosid, Chinolon), gewählt werden.
Therapie-Optionen: Ceftazidim, Cefepim, Carbapeneme (Imipenem/Cilastatin, Meropenem) jeweils evtl. plus Tobramycin; Ciprofloxacin. Bei multiresistenten Stämmen ist mitunter nur noch Colistin wirksam, das wegen seiner toxischen Nebenwirkungen in Deutschland nicht zugelassen ist. Bei Problemfällen kann es aus dem Ausland bezogen werden (24,25).

Wichtig: Erregernachweis und Resistenztestung sind wichtige Voraussetzung zur Früherkennung multiresistenter Erreger, zur Steuerung der individuellen Therapie und zur Erfassung der lokalen Resistenzsituation!

Screening-Methoden zum Nachweis multiresistenter Erreger

Um die Ausbreitung von multiresistenten Erregern auf den Stationen zu verhindern ist die Einhaltung strikter Hygienemaßnahmen unverzichtbar. Je früher ein besiedelter/infizierter Patient erkannt wird umso effektiver können Hygiene- und Isolierungsmaßnahmen zur Anwendung kommen. Daher macht es Sinn, Risikopatienten (z. B. Verlegung aus anderen Krankenhäusern, Pflegeheimen) bei Aufnahme auf Besiedelungen mit multiresistenten Keimen zu untersuchen:

- MRSA: Nasenabstriche, Rachenabstriche.
- ESBL, VRE: Analabstriche oder Stuhl.

Mit modernen molekularen mikrobiologischen Methoden können die Erreger innerhalb weniger Stunden in den Proben nachgewiesen und besiedelte Patienten erkannt werden. Bei gehäuftem Auftreten multiresistenter Erreger kann frühzeitig eine Anpassung der empirischen Therapie erfolgen. Bisher gibt es allerdings keine verbindlichen Empfehlungen oder Leitlinien zum Screening bei multiresistenten gramnegativen Erregern.

Selektionsdruck und Collateral damage

Antibiotika wirken nicht nur gegen die zu bekämpfenden Infektionserreger sondern auch gegen nützliche Keime der physiologischen Flora. Je nach Wirkungsspektrum selektionieren sie z. B. in der Darmflora bestimmte Erreger, die dann den Patienten besiedeln, zu Infektionen führen oder auf andere übertragen werden können. Dieses Geschehen wird als „Collateral damage“ bezeichnet (26). Je einseitiger und häufiger die gleichen Antibiotikagruppen angewendet werden um so größer ist der Selektionsdruck, den sie ausüben. So selektionieren z. B. Cephalosporine Enterokokken und AmpC- oder ESBL-produzierende Enterobakterien in der Darmflora der Patienten. Die häufige Anwendung von Vancomycin hat zur Zunahme von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) geführt; die häufige Anwendung von Carbapenemen hat die Selektion von Carbapenem-resistenten Pseudomonaden oder Stenotrophomonas zur Folge (26,27).

Nach Studien ist der Selektionsdruck, den einzelne Antibiotika ausüben, unterschiedlich groß. Als Antibiotika, deren häufiger Einsatz mit einem besonderen Risiko an Keimselektion einhergeht, gelten vor allem Cephalosporine und Fluorchinolone (26). Bei einem gehäuften Auftreten multiresistenter gramnegativer Bakterien sollten diese Präparate reduziert werden.

Außerdem ist der Selektionsdruck abhängig von der Gesamtmenge der eingesetzten Antibiotika. Da es auf Intensivstationen nur eingeschränkt möglich ist, den Antibiotikaverbrauch zu reduzieren, ist es wichtig, möglichst „abwechslungsreich" mit Antibiotika zu therapieren. Erhalten viele Patienten eine Therapie entsprechend den bei ihnen nachgewiesenen Erregern, tritt dieser Effekt automatisch ein. Jeder Patient erhält entsprechend seinem Erreger unterschiedliche Substanzen. Dieser Effekt sollte auch bei der kalkulierten Therapie berücksichtigt werden. Bei empirischen Therapieschemata ist die Gefahr der Selektion größer, je länger und häufiger die gleichen Substanzen angewendet werden. Daher ist es wichtig, von einseitigen Schemata abzuweichen und die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Antibiotika durch „Antibiotika-Mixing" zu nutzen, d. h. Patienten möglichst mit unterschiedlichen Antibiotika behandeln.

Eine andere Möglichkeit der Abwechslung ist das Antibiotika-Cycling. Dabei erfolgt ein zeitabhängiger Wechsel unterschiedlicher Therapieregimes mit verschiedenen antimikrobiellen Substanzen, wobei am Ende wieder mit der Ausgangssubstanz begonnen wird (28).

Wichtig: Selektionsdruck vermeiden! Keine einseitigen Therapieschemata anwenden. Möglichst „abwechslungsreich" therapieren, z.B. Antibiotika-Mixing, Antibiotika-Cycling!

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

Eine der häufigsten Nebenwirkungen vieler Antibiotika sind gastrointestinale Störungen. Durchfall assoziiert mit einer Antibiotikatherapie kann unterschiedliche Ursachen haben. Zum einen fördern manche Antibiotika die Darmmotilität (Erythromycin) oder es kommt zu einer Störung der Darmflora mit unvollständiger Verdauung der Kohlenhydrate, was einen osmotischen Durchfall zur Folge haben kann. Nur ca. 30 % der Durchfälle im Verlauf einer Antibiotikatherapie sind durch Selektion von *Clostridium difficile* bedingt. Diese sporenbildenden anaeroben Bakterien kommen bei ca. 10 % der Erwachsenen in der Darmflora vor. Sie sind gegen die meisten Antibiotika unempfindlich. Wird die übrige Darmflora durch Antibiotika zerstört, können sie sich ungehemmt vermehren und genügend Zytotoxine produzieren, um die Darmschleimhaut zu schädigen (29). Je nach Schweregrad entsteht eine Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe (CDAD) oder Clostridium difficile assoziierte Colitis mit oder ohne Pseudomembranen (Pseudomembranöse Colitis).

Eine CDAD kann durch alle Antibiotika ausgelöst werden, sowohl bei oraler als auch bei parenteraler Gabe. Das Risiko für eine CDAD ist bei den einzelnen Antibiotika jedoch unterschiedlich groß (siehe Tab. 7). Die Symptome treten meist bereits während der Therapie auf (7-10 Tage nach Beginn), können aber auch erst Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie ausgelöst werden. In den letzten zwei Jahren haben sich virulentere Stämme ausgebreitet (Ribotyp 027), die mehr Toxine produzieren, häufiger zu schweren Krankheitsverläufen, auch mit tödlichem Ausgang, führen und bei denen eine geringere Infektionsdosis zur Auslösung der Erkrankung ausreicht, d. h. sie sind leichter übertragbar. Ein Problem ist die nosokomiale Übertragung von Sporen. Das Risiko ist besonders

hoch im Umfeld von Erkrankten, die große Mengen von Sporen mit dem Stuhl ausscheiden. Etwa 20 % der Patienten entwickeln einige Wochen nach der Erstinfektion ein Rezidiv, das entweder durch Neuinfektion oder durch Sporen zustande kommt, welche bei der Antibiotikatherapie nicht erfasst werden, da Antibiotika nur gegen vegetative Bakterien wirksam sind, nicht gegen Sporen. Die Diagnose erfolgt durch Toxinnachweis im Stuhl. Therapie: nach Möglichkeit das auslösende Antibiotikum absetzen. Bei leichten Fällen Metronidazol (oral oder i.v.) oder Vancomycin oral für 10-14 Tage. Bei schweren Verläufen sollte Vancomycin oral bevorzugt werden. 1.Rezidiv: Vancomycin oral für 2-3 Wochen, 2. Rezidiv: Vancomycin (für 7 Wochen, intermittierend, ausschleichend) evtl. plus Metronidazol. Beachten: Die CDAD-Therapie mit Vancomycin muss immer oral erfolgen, da die Substanz ausschließlich renal eliminiert wird und ausreichende Spiegel im Darm nur bei oraler Gabe erreicht werden (10).

Neue Therapieoptionen: Vancomycin plus Rifampicin; Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin, zeigen in vitro eine gute Wirksamkeit gegen Clostridium difficle. Klinische Studien liegen jedoch bisher nicht vor (30,31).

Hoch	**Mittel**	**Gering**
Clindamycin	Cotrimoxazol	Chinolone
Aminopenicilline	Carbapeneme	Makrolide
Cephalosporine Gruppe 2 oder 3 oral	Tetracycline	Aminoglykoside
		Zytostatika

Tab. 7: Risiko von Antibiotika für CDAD.

Strategien zur Optimierung der Antibiotikatherapie

Die Gründe für übermäßigen oder fehlerhaften Gebrauch von Antibiotika auf Intensivstationen sind meist Unsicherheit oder Kenntnislücken der Mitarbeiter. Diese Mängel können durch verschiedene Maßnahmen verbessert werden (32).

- Infektiologische Schulungen: regelmäßige Fortbildungen bzw. Fallvorstellungen schärfen das Bewusstsein für die Infektionsproblematik und fördern den Erfahrungsaustausch
- Guidelines: schriftliche Guidelines, basierend auf den Empfehlungen von Fachgesellschaften und der lokalen Resistenzsituation, geben insbesondere weniger erfahrenen Ärzten wichtige Entscheidungshilfen.
- Computergestützte Informationssysteme: sie vermitteln Personen-unabhängig Expertenwissen und unterstützen den Entscheidungsprozess. Auf den operativen Intensivstationen des Universitätsklinikums Gießen wurde ein solches wissensbasiertes Informationssystem (Wizard) gemeinsam von Intensivmedizinern, Mikrobiologen und der anästhesiologisch-intensivmedizinischen Arbeitsgruppe „Klinisches Datenmanagement in Anästhesiologie und Intensivmedizin“ entwikkelt. Der Einfluss des Therapieassistenten auf das Verordnungsverhalten von Antibiotika wurde in Studien überprüft. Über das Wizard-System ordneten die Ärzte in 60 % der Fälle eine adaequate Therapie an, nach konventioneller Methode nur bei 37 % . Außerdem wurden mit dem Wizard Begleiterkrankungen bei der Therapiewahl signifikant häufiger berücksichtigt (33).
- Teamwork mit Mikrobiologen/Infektiologen/Pharmakologen: Durch enge Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizinern und Mikrobiologen können viele der oben genannten Maßnahmen umgesetzt werden. Das kann beispielsweise

durch regelmäßige Infektionsvisiten auf den Stationen geschehen, bei denen mikrobiologische Befunde, diagnostisches und therapeutisches Vorgehen besprochen werden. Das fördert den gegenseitigen Informationsaustausch von dem beide Seiten profitieren. Auf den operativen Intensivstationen des Universitätsklinikums Gießen finden solche Infektionsvisiten seit 20 Jahren regelmäßig statt und haben auf beiden Seiten positive Auswirkungen bewirkt (1,34). Durch die Zusammenarbeit können außerdem multiresistente Erreger frühzeitig erkannt und ihre Ausbreitung eingeschränkt werden. Durch das Monitoring der lokalen Resistenzsituation werden Resistenzverschiebungen und Keimselektionen frühzeitig erkannt und es können Gegenmaßnahmen getroffen, z. B. Therapieschemata aktuell verändert werden. Bei Kleinraumepidemien führen epidemiologische Untersuchungen zur Aufklärung des Infektionsweges und zur Lokalisation der Infektionsquelle.

Wichtig: Eine rationale Antibiotikatherapie ist die beste Voraussetzung zur Vermeidung von Resistenzen. Dazu trägt ein gut funktionierendes Teamwork von Intensivmedizinern und Mikrobiologen bei.

FAZIT

Antibiotika sind für infektionsgefährdete Intensivpatienten essentiell. Da in Zukunft immer mehr ältere oder immunsupprimierte Patienten mit hohem Infektionsrisiko behandelt werden müssen, wird die Notwendigkeit von Antibiotikatherapien weiter zunehmen. Von Seiten der Industrie sind Entwicklungen von Antibiotika mit neuen Wirkungsmechanismen, insbesondere gegen gramnegative Bakterien, in absehbarer Zeit nicht zu erwarten. Wir müssen daher versuchen, die uns zur Verfügung stehenden Substanzen zu erhalten. Um Resistenzentwicklungen zu vermeiden oder auf ein Mindestmass zu beschränken ist ein rationaler Umgang mit Antibiotika die beste Voraussetzung. Dieses Ziel kann am ehesten erreicht werden durch die enge Zusammenarbeit von Intensivmedizinern, Mikrobiologen, Infektiologen und Pharmakologen (Tab. 8).

• Erregernachweis und Resistenztestung anstreben
• Lokales Erreger- und Resistenzspektrum beachten (zeitnahe Auswertungen!)
• Bei Wahl des Antibiotikums beachten: Wirkungsspektrum der Antibiotika, Gewebespiegel, Infektionsort, Patientenfaktoren (z. B. Klinische Situation, Organfunktion)
• Infektion absichern (Fieber, CRP-Anstieg, Infiltrate sind nicht immer durch Infektionen bedingt)
• Nur klinisch manifeste Infektionen therapieren, keine „Besiedelungen“
• Selektionsdruck vermindern: „abwechslungsreich“ therapieren (nicht immer gleiche Substanzgruppen einsetzen, Antibiotika-Cycling, Antibiotika-Mixing)
• Therapie nach 2 - 4 Tagen reevaluieren
• Nach Mikrobiologischer Kontrolle Therapie anpassen (Deeskalation, Erregerwechsel, Resistenzentwicklung)
• Guidelines für die Station erstellen (orientiert an lokaler Resistenzsituation)
• Optimierung der Therapie durch „Teamwork“ mit Experten (Mikrobiologen, Infektiologen, Pharmakologen)

Tab. 8: 10 Regeln für die rationale Anwendung von Antibiotika

Weiterführende Literatur

1. Füssle R, Biscoping J, Sziegoleit A. 1x1 der Infektiologie auf Intensivstationen. Diagnostik, Therapie, Prophylaxe. 2. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 2002.
2. Stille W, Brodt HR, Groll A, Just-Nübling G. Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 11. Auflage. Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 2005.
3. Wichelhaus TA. Antibiotika – Moderne Therapiekonzepte. UNI-MED, Bremen, 2004/2005.
4. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2005;5:450-459.
5. Meyer E. Diversität des Antibiotikaverbrauchs auf Intensivstationen in Deutschland. DMW 2008;133(6):235-240.
6. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P et al. Surveillance of antimicobial use and antimicrobial resistance in German Intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. Infection 2006;34:303-309.
7. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakterieller Resistenzen auf Intensivstationen in Deutschland- Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2008;51:926-935.
8. Scheithauer S, Lemmen SW. Resistente Erreger auf der Intensivstation. Intensivmedizin und Notfallmedizin 2009; 46 (7):466-473.
9. BVL, PEG, IF Freiburg. GERMAP 2008. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. http://www.p-e-g.org/aktuelles/329
10. Füssle R. Antiinfektiva. In: Pharmakologie und Toxikologie, 6. Auflage, Hrsg. Estler CJ, Schmidt H. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2007; 787-856.
11. Sandiumenge A, Diaz E Bode M, Rello J. Therapy of ventilator associated pneumonia. A patient-based approach on the ten rules of "The Tarragona Strategy". Intensive Car Med 2003;29:876-883.
12. Iregui M, Ward S , Sherman G et al. Clinical imoportance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator associated pneumonie. Chest 2002; 122:262-268.
13. Kumar A , Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic schock. Crit Care Med 2006; 34:1589-1596.
14. Heizmann P, Heizmann RW. Bakteriostase – Bakterizidie. Medizinische Klinik 2007; 9:720-726.
15. Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of gram-positive bacterial infections. Clin Infect Dis 2004;38:864-867.
16. De Feiter PW, Jacobs JA, Jacobs MJ et al. Successful treatment of Staphylococcus epidermidis prosthetic valve endocarditis with linezolid after failure of treatment with oxacillin, gentamicin, rifampicin, vancomycin and fusidic acid regimens.Scand J Infect Dis 2005;37:173-176.
17. Livermore DM. Clinical significance of Beta-Lactamase induction and stable derepression in gramnegative rods. Eur J Clin Microbiol 1987;6:439-445.
18. Hoeffken G, Lorenz J, Kern W et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. S3 Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. Chemotherapie Journal 2009;18:189-224
19. Schmitz FJ, Winkler M. Therapieoptionen bei schweren Infektionen durch grampositive Erreger. Chemotherapie Journal 2009;18(5):149-159.
20. Heizmann WR. Tigecyclin: eine neue Therapieoption bei ESBL-Infektionen. Hauptstadtkongress der DGAI für Anaesthesiologie und Intensivtherapie; HAI Berlin 2007, PO240
21. Lepper PM. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2920-2925
22. Trautmann M, Grusa E, Reichl H et al. Empfindlichkeitsverhalten von Pseudomonas aeruginosa gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim und Imipenem. Chemotherapie Journal 2001;3:99-104.
23. Burak S, Engelhart S, Exner M et al. Nosokomiale Ausbrüche multiresistenter Klebsiella-pneumoniae-Stämme auf Intensivstationen. Chemotherapie Journal 2006; 15: 112-118.
24. Michalopoulos A. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. Clin Microbiol Infect 2005; 11:115-121.
25. Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and poymyxin B in critical care. Crit Care Clin 2008; 24 (2):377-391.
26. Paterson DI. „Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis 2004;38:5341-5345.
27. Weber DJ. Collateral damage and what the future might hold. The need to balance prudent antibiotic utilization and stewardship with effective patient management. Int J Infect Dis 2006;10:S17-S24.
28. Martinez JA, Nicolas JM, Marco F et al. Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. Critical Care Medicine 2006;34:329-336.
29. Yam FK, Smith KM. „Collateral damage". Antibiotics and the risk of Clostridium difficile infection. Orthopedics 2005; 28:275-279.

30. Bouza E. Antimicrobial therapy of Clostridium difficile-associated diarrhea. Medical Clinics of North America 2006; 90:1141-1163.
31. Schneider T, Eckmanns T, Ignatius R et al. Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe: ein zunehmendes klinisches Problem durch neue hochvirulente Erreger. Dtsch Ärztebl 2007;104(22):A1588-1594
32. Deja M, Nachtigall I, Halle E et al. Antibiotikatherapie – Strategien für die Verordnung von Antibiotika in der Intensivmedizin. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2007; 2:108-114.
33. Hartmann B, Junger A, Brammen D et al. Review of Antibiotic drug use in a surgical ICU – Management with a patient data management system for additional outcome analysis for patients staying more than 24 hours. Clinical Therapeutics 2004;26:915-924.
34. Füssle R, Biscoping J, Michaelis G et al. Infektionsbetreuung von Intensivpatienten. Chemotherapie Journal 1992; 3: 99-103.