

Prinzipien der Antibiotikatherapie

Principles of antimicrobial therapy

R. Füssle



Zusammenfassung

Die übermäßige und unkritische Anwendung von Antibiotika ist eine wichtige Ursache für die zunehmenden Resistenzprobleme. Multiresistente grampositive und gramnegative Erreger erschweren insbesondere auf Intensivstationen die Behandlung von Infektionen. Eine rationale Antibiotikatherapie ist die wichtigste Voraussetzung zur Vermeidung von Resistenzentwicklungen und Keimselektionen. Es soll angestrebt werden, den Verbrauch von Antibiotika auf das notwendige Maß zu beschränken, Fehler bei der Anwendung zu vermeiden und den Selektionsdruck auf die Erreger zu vermindern. Bei der Wahl des Antibiotikums sollen pharmakologische Eigenschaften der Substanzen, Parameter der Patienten sowie die lokale Resistenzsituation beachtet werden. Jede Antibiotikatherapie soll möglichst individuell an den Patienten angepasst und nach 2-4 Tagen reevaluiert werden. Die Therapiedauer orientiert sich an der klinischen Situation. Bei den meisten akuten Infektionen immunkompetenter Patienten ist eine Behandlungsdauer von 7-10 Tagen ausreichend. Asymptomatische bakterielle Besiedelungen, z.B. des Bronchialsekretes von Beatmungspatienten, bedürfen keiner systemischen Antibiotikatherapie. Um den Selektionsdruck zu vermindern, soll so abwechslungsreich wie möglich mit unterschiedlichen Substanzgruppen therapiert und einseitige Therapieschemata vermieden werden. Eine Verbesserung bei der An-

wendung von Antibiotika kann durch infektiologische Schulungen, Leitlinien, computergestützte Informationssysteme sowie durch ein gut funktionierendes Teamwork von Intensivmedizinern und Mikrobiologen/Infektiologen erreicht werden. Durch Überwachung der lokalen Resistenzsituation können Keimverschiebungen oder Selektionen frühzeitig erkannt und entsprechende Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

Summary

Overuse and uncritical administration of antibiotics is a major causal factor for the growing problem of resistance. In particular in intensive care units, multidrug-resistant gram-positive and gram-negative microorganisms complicate the treatment of infections, and the rational use of antibiotics is very important in helping to avoid the development and selection of resistant bacteria. Efforts must be directed towards keeping the use of antibiotics to a necessary minimum and avoiding application errors so as to decrease selection pressure. Antibiotic therapy needs to consider the pharmacological drug profile and the situation of the patient, as well as the local resistance situation. Treatment must be adapted to the individual situation of the patient and needs to be re-evaluated after 2-4 days. Treatment duration depends on the clinical situation. In the case of immunocompetent patients, most acute infections can be successfully treated within 7-10 days. Asymptomatic bacterial colonization, for



PIN-Nr. 121211

Schlüsselwörter

Antibiotikatherapie – Nosokomiale Infektionen – Antibiotikaresistenz – Kollateralschaden – Selektionsdruck

Keywords

Antibiotic Treatment – Nosocomial Infections – Drug Resistance – Collateral Damage – Selection Pressure

example in the tracheal secretion of ventilated patients, does not need treatment with systemic antibiotics. To decrease selection pressure, alternated treatment with different groups of antibiotics is recommended.

Einleitung

Intensivpatienten sind in hohem Maße durch Infektionen gefährdet. Antibiotika sind für sie von essentieller Bedeutung und häufiger notwendig als bei anderen Patienten [1-3]. Die häufige und oft unkritische Anwendung von Antibiotika verschärft jedoch die Resistenzproblematik, die insbesondere auf Intensivstationen bedrohliche Ausmaße angenommen hat [4,5]. Multiresistente grampositive Erreger wie

- MRSA (Methicillin/Oxacillin resistente *Staphylococcus aureus*),
- MRSE (Methicillin/Oxacillin resistente *Staphylococcus epidermidis*),
- VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) und

gramnegative Erreger wie

- ESBL-produzierende Enterobakterien (ESBL = extended spectrum betalactamase; Betalaktamasen mit erweitertem Wirkspektrum) und
- multiresistente Nonfermenter (*Pseudomonaden*, *Acinetobacter*),

gegen die nur noch wenige Antibiotika wirksam sind, stellen ein immer größer werdendes Problem und eine neue Herausforderung für die Therapie dar [6]. Eine übermäßige, fehlerhafte oder einseitige Anwendung von Antibiotika steigert den Selektionsdruck und begünstigt diese Entwicklung. Nach Untersuchungen zum Umgang mit Antibiotika an 43 deutschen Intensivstationen – im Rahmen des Projekts SARI (Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf deutschen Intensivstationen) – erhält jeder Intensivpatient während des Aufenthaltes auf der Intensivstation im Durchschnitt mehr als ein Antibiotikum pro Tag [7,8]. Es ist daher notwendig, den Verbrauch von Antibiotika auf das notwendige Maß zu beschränken und durch eine rationale Anwendung den Selektionsdruck für multiresistente Erreger zu vermindern.

Spontane Mutationen von Bakterien, die eine Resistenz gegen ein Antibiotikum bedingen, sind selten. Wesentlich relevanter ist die Selektion solcher Mutanten durch Antibiotika, welche die empfindlichen Erreger eliminieren und den resistenten Erregern einen Überlebensvorteil verschaffen.

Selektionen finden nicht nur bei Infektionserregern statt, sondern betreffen auch die Keime der physiologischen Flora. Die dauerhafte Anwendung gleichartiger Antibiotika bei vielen Patienten – wie bei empirischer Therapie auf vielen Stationen üblich – steigert den Selektionsdruck [4,9].

Da in absehbarer Zeit keine Antibiotika mit neuen Wirkungsmechanismen gegen gramnegative Bakterien zu erwarten sind, muss versucht werden, die Wirksamkeit der vorhandenen Substanzen zu erhalten. Dieses Ziel erfordert eine möglichst rationale Anwendung von Antibiotika, um Resistenzentwicklungen und Keimselektionen zu vermeiden.

Therapiestrategien

Grundlagen

Eine Therapie mit Antibiotika kann gezielt (nach Erregernachweis und Resistenztestung oder kalkuliert (empirisch

nach Erregerwahrscheinlichkeit) erfolgen [1,2,10].

Bei lebensbedrohlichen Infektionen wie Sepsis oder schwerer Pneumonie kann der Erregernachweis nicht abgewartet werden – es muss möglichst rasch mit einer kalkulierten Interventionstherapie begonnen werden (sog. Tarragona-Strategie [11]).

So steigt bei Patienten mit Sepsis das Risiko zu versterben mit jeder Stunde ohne suffiziente Antibiotikatherapie um 7,6% an [12,13]. Hier muss die antimikrobielle Intervention so früh wie möglich beginnen und so breit gewählt werden, dass mit diesem „Erstschlag“ möglichst alle in Frage kommenden Erreger getroffen werden. Diese empirische Therapie orientiert sich an

- der klinischen Situation des Patienten,
- eventuellen prädisponierenden Vorerkrankungen,
- am typischen Erregerspektrum der jeweiligen Infektion,
- am Wirkungsspektrum der Antibiotika und der
- lokalen Resistenzsituation.

Zudem sind weitere Eigenschaften der Antibiotika, z.B.

- Gewebepenetration an den Infektionsort,
- Nebenwirkungen,
- Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten,

sowie die Organfunktionen des Patienten (Nieren- und Leberfunktion usw.) zu berücksichtigen (Tab. 1).

Tabelle 1

Kriterien für die Wahl des Antibiotikums.

Erreger	Patient	Antibiotikum
Erregerspektrum (ambulant, nosokomial)	Klinische Situation, Risiko	Wirkungsspektrum
Lokale Resistenzsituation	Prädisponierende Vorerkrankungen (Immundefizienz, Cortison, COPD)	Nebenwirkungen
	Antibiotika-Anamnese	Gewebepenetration
	Organfunktionen (Leber, Niere)	Pharmakologische Daten
	Allergie, Alter, Schwangerschaft	

Nach dem Erregernachweis soll die Therapie angepasst und ggf. mit weniger breit wirkenden Antibiotika im Sinne einer Deeskalation fortgeführt werden [2,4].

Kriterien für die Wahl eines Antibiotikums

Erregerspektrum

Das Erregerspektrum ist bei ambulant oder nosokomial erworbenen Infektionen grundsätzlich verschieden. Während das Erreger- und Resistenzspektrum bei ambulant erworbenen Infektionen weitgehend vorhersehbar ist, ist das Erregerspektrum bei nosokomialen Infektionen nicht absehbar; insbesondere treten häufiger resistente Erreger auf.

Die Wirksamkeit von Antibiotika gegenüber nosokomialen Erregern hängt stark von der lokalen Resistenzsituation ab, über die jede Station zeitnah von ihrem Mikrobiologen unterrichtet werden sollte. Gerade bei nosokomialen Infektionen ist der Erregernachweis daher wichtig und in jedem Fall anzustreben. Er dient nicht nur zur Anpassung der Therapie beim individuellen Patienten, sondern ist auch Voraussetzung für die Früherkennung multiresistenter Keime und Grundlage für lokale Erreger- und Resistenzstatistiken, an denen sich wiederum die kalkulierte Therapie orientiert.

Die kalkulierte Therapie nosokomialer Infektionen orientiert sich am lokalen Erreger- und Resistenzspektrum.

Wirkungsspektrum der Antibiotika

Allgemeines

Kein Antibiotikum wirkt gegen alle Bakterien, jedes hat nur ein spezifisches Wirkungsspektrum. Bestimmte Antibiotika wirken nur gegen grampositive oder gramnegative, aerobe oder anaerobe Keime oder sind unterschiedlich stabil gegen bakterielle Betalaktamasen.

Tabelle 2

Gewebepenetration verschiedener Antibiotika.

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

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

- So besitzen Cephalosporine der Gruppe 3 eine höhere Stabilität gegen Betalaktamasen von Enterobakterien als Cephalosporine der Gruppen 1 oder 2.
- Andererseits sind einzelne Antibiotika immer gegen bestimmte Bakterienpezies unwirksam. So weisen Cephalosporine eine Wirkungslücke gegen Enterokokken auf, und die meisten Antibiotika sind primär gegen *Pseudomonas aeruginosa* unwirksam, da sie durch dessen kleine Membranporen nicht an ihren Wirkort gelangen – diese Bakterien besitzen gegen diese Antibiotika eine natürliche Resistenz.

Breitspektrum-Antibiotika wirken gegen eine Vielzahl von Bakterienpezies, während Schmalspektrum-Antibiotika nur gegen wenige Bakterienpezies wirksam sind und deshalb meist einen geringeren Selektionsdruck ausüben.

Gewebepenetration

Ausschlaggebend für die Wirksamkeit von Antibiotika ist eine ausreichende Konzentration am Infektionsort. In gut durchblutetem Gewebe erreichen alle Antibiotika ausreichende Plasma- und Gewebekonzentrationen. In manche

Organe – wie Knochen, Prostata und Meningen – diffundieren Antibiotika dagegen sehr unterschiedlich (Tab. 2). Große Moleküle (z.B. die Glykopeptide Vancomycin und Teicoplanin) diffundieren schlechter in Kompartimente wie Liquor und Knochen; hier sind kleine Moleküle wie Fosfomycin vorteilhaft. Manche Antibiotika reichern sich in bestimmten Geweben an – so Clindamycin und Chinolone in Knochen – oder erreichen hohe Konzentrationen in bestimmten Zellen wie den Phagozyten, was Makrolide und Chinolone in der Bekämpfung von intrazellulär überlebensfähigen Bakterien besonders erfolgreich macht [2, 3,10].

Schlecht durchblutetes Gewebe – insbesondere Nekrosen und Abszesse – ist für Antibiotika kaum erreichbar (z.B. diabetischer Fuß, nekrotisierende Fasziiitis). Solche Herde können durch Antibiotika nicht saniert werden. Hier ist die chirurgische Intervention mit der Beseitigung sämtlicher Nekrosen die wichtigste und entscheidende Maßnahme.

Eine ausreichende Antibiotikakonzentration am Infektionsort ist Voraussetzung jeder effektiven Antibiotikatherapie.

Tabelle 3

Wirkungstypen von Antibiotika.

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

Wirkungstyp

Manche Antibiotika wirken bakterizid, manche bakteriostatisch, und 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 über 99,9% der Bakterienpopulation des Inokulums ab.
- Bakteriostatisch wirksame Antibiotika erzeugen eine Wachstumshemmung und langsame Verminderung der Erreger.

In die Proteinsynthese eingreifende Antibiotika (z.B. Tetracycline) wirken meist bakteriostatisch, während Antibiotika mit dem Angriffsziel „Zellwand“ (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) meist bakterizid wirken.

Der Wirkungstyp wird jedoch auch von anderen Faktoren beeinflusst, z.B. von der Konzentration des Antibiotikums am Infektionsort, der Bakteriendichte, der Wachstumsphase der Erreger und der Einwirkdauer des Antibiotikums. Bei manchen Antibiotika hängt der Wirkungstyp auch von der Erregerspezies ab. So wirkt Linezolid gegen Staphylokokken und Enterokokken bakteriostatisch, gegen Streptokokken aber bakterizid. 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 (Tab. 3).

Makrolide (Erythromycin, Azithromycin) wirken bakterizid gegen Streptococcus pneumoniae und Streptococcus pyogenes [14].

Bei leichteren Infektionen und Patienten mit intaktem Immunsystem sind bakteriostatisch 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 das bakteriostatisch wirkende Linezolid im Vergleich zum bakteriziden Vancomycin eine vergleichbare oder eher bessere Wirksamkeit zeigte, stellen diese Regel jedoch in Frage [15,16].

Pharmakodynamik

Für eine optimale Wirksamkeit der Antibiotikatherapie 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 des Antibiotikums in einem Bereich liegt, der durch Applikation untoxischer Dosen am Infektionsort erreicht werden kann.

Um wirksam zu sein, müssen Antibiotika am Infektionsort demnach eine Konzentration oberhalb der MHK des Erregers erreichen.

- Im Fall der Betalaktam-Antibiotika ist es dabei unerheblich, wie weit diese Konzentration die MHK übersteigt – entscheidend ist hier die Zeitdauer ($T > MHK$). Die Konzentrationen sollen möglichst lange (>40% der Zeit) oberhalb der MHK liegen. Konzentrationen über der 2-4fachen MHK zeigen keine gesteigerte Wirksamkeit. Daher werden diese Substanzen regelmäßig in mehreren, über den Tag verteilten Dosen verabreicht. Ausnahmen sind Betalaktam-Antibiotika mit sehr langer Halbwertszeit (Ceftriaxon z.B. 12 h), die als Einmaldosis verabreicht werden können [3,14].
- Bei Aminoglykosiden und Chinolonen ist der Plasma-Spitzenpiegel im Verhältnis zur MHK ausschlaggebend für die Wirksamkeit (C_{max}/MHK). Sie entfalten die beste antimikrobielle Effektivität, wenn kurzfristig hohe Spitzenkonzentrationen (C_{max}) am Wirkort erreicht werden. Günstig ist insbesondere, wenn das Verhältnis C_{max}/MHK größer als 10 ist. Diese Antibiotika zeigen einen postantibiotischen Effekt, der vom Spitzenspiegel abhängt. Um einen möglichst hohen Spitzenspiegel zu erreichen, müssen möglichst hohe Einzeldosen (Einmalgabe oder 2 x täglich) verabreicht werden (Tab. 4).
- Bei vielen Antibiotika hängt die Effektivität vom Verhältnis der Substanzmenge im Plasma zur MHK des Erregers ($AUC_{24\ h}/MHK$; AUC = area under the curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve als Maß für die Substanzmenge im Körper) ab [3,10].

Patientenfaktoren

Jede Antibiotikatherapie soll möglichst individuell an den Patienten angepasst werden. Dabei sind verschiedene Faktoren zu beachten:

- Besonders wichtig sind der Schweregrad der Erkrankung (z.B. drohende Sepsis, Pneumonie) und das Risiko durch prädisponierende Vorerkrankungen.

Tabelle 4

Antimikrobielle Wirksamkeit in Abhängigkeit von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Faktoren.

Pharmakologische Parameter	Antibiotika
T > MHK	Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Clindamycin, Makrolide
AUC _{24h} /MHK	Aminoglykoside, Chinolone, Azithromycin, Tetracycline, Vancomycin
C _{max} /MHK	Aminoglykoside, Chinolone

C_{max} = maximale Plasmakonzentration, T > MHK = Zeit, in der die Antibiotikakonzentration oberhalb der MHK liegt; AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

kungen (Immundefizienz, Diabetes, Cortison-Therapie).

- Auch zeitnahe Vorbehandlungen mit Antibiotika beeinflussen die Wahl der Substanz (Tab. 1).
- Bei Allergien verbietet sich die als Allergen bekannte Wirkstoffgruppe – nicht nur die als allergen erkannte Einzelsubstanz.
- Bestimmte Antibiotika sind im Entwicklungsalter schädlich. Wegen potentieller Knochenschädigungen und Gelbfärbung der Zähne werden Tetracycline (außer bei vitaler Indikation) erst ab dem 9. Lebensjahr eingesetzt, Chinolone wegen der Gefahr von Störungen der Knorpelentwicklung regelmäßig erst ab dem 18. Lebensjahr.
- In der Schwangerschaft gelten Penicilline, Cephalosporine und Erythromycin als unbedenklich.

Da Antibiotika entweder über die Niere oder Leber und Galle ausgeschieden werden, ist die Dosierung an die Nieren- bzw. Leberfunktion anzupassen – damit werden toxische Effekte durch Überdosierung vermieden. Dies gilt vor allem für Substanzen, bei denen Überdosierungen gravierende Nebenwirkungen hervorrufen, so bei Vancomycin und Aminoglykosiden, die potentiell nephro- und ototoxisch sind. 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 Plasma.

Patienten mit Niereninsuffizienz sollen keine Antibiotika erhalten, welche die

Niere weiter schädigen (z.B. Aminoglykoside und Vancomycin). Bei Patienten mit Leberinsuffizienz und Leberschäden sollen Antibiotika vermieden werden, die hauptsächlich über Leber und Galle ausgeschieden werden oder hepatotoxisch sind (z.B. Clindamycin, Metronidazol, Azole, Rifampicin und Ceftriaxon).

Jede Antibiotikatherapie soll individuell an den Patienten angepasst werden und die klinische Situation, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Organfunktionen und Unverträglichkeiten berücksichtigen.

Kombination von Antibiotika

Sinnvolle Antibiotika-Kombinationen

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

Durch die Kombination von Antibiotika können positive Effekte erzielt werden:

- Erweiterung des Wirkungsspektrums – z.B. Kombination von Antibiotika gegen gramnegative und grampositive bzw. gegen aerobe und anaerobe Keime (im Fall einer Mischinfektion).
- Synergistische Wirkung – z.B. Betalaktam-Antibiotika und Aminoglykoside; die kombinierte Wirkung ist größer als die Summe der Einzelwirkungen.

- Verzögerung von Resistenzentwicklungen – bei Erregern, die gegen einzelne Substanzen rasch resistent werden (z.B. Tuberkulosebakterien, Pseudomonaden), können Antibiotikakombinationen die Resistenzentwicklung verzögern.
- Inaktivierung von Betalaktamasen – z.B. die Gabe eines Breitspektrum-Penicillins mit einem Betalaktamase-Inhibitor. Einige bakterielle Betalaktamasen haben eine höhere Affinität zu Betalaktamase-Inhibitoren als zu Antibiotika; die Enzyme werden von den Inhibitoren inaktiviert und das Antibiotikum kann seine Wirkung entfalten.
- Synthesehemmung bakterieller Toxine – z.B. Clindamycin beim Toxic-Shock-Syndrom. Clindamycin greift in den Proteinstoffwechsel von Bakterien ein und verhindert beispielsweise bei Staphylokokken oder Streptokokken die Produktion von Toxic-Shock-Toxinen. Clindamycin wird daher bei Verdacht auf Toxic-Shock-Syndrom bevorzugt als Kombinationspartner eingesetzt.

Unsinnige Antibiotika-Kombinationen

Bestimmte Antibiotika-Kombinationen sind dagegen a priori unsinnig:

- Kombinationen von Antibiotika mit identischem Wirkungsspektrum – z.B. Carbapenem oder Breitspektrum-Penicillin/Betalaktamase-Inhibitor (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam) mit Metronidazol zur Therapie aerob/anaerober Mischinfektionen. Da diese Substanzen selbst eine ausreichend gute Wirksamkeit gegen anaerobe Keime besitzen, ist Metronidazol bis auf wenige Ausnahmen überflüssig.
- Carbapeneme sollen nicht mit anderen Betalaktam-Antibiotika kombiniert werden. Sie induzieren in gramnegativen Bakterien die Produktion chromosomal kodierter Betalaktamasen, die andere Betalaktam-Antibiotika (außer Carbapenemen) inaktivieren [17]. Die Induktion wird ca. 12 h nach Absetzen des Carbapenems wieder eingestellt, so dass im Anschluss an eine Therapie mit Car-

bapenemen durchaus wieder andere Betalaktam-Antibiotika verabreicht werden können, jedoch nicht gleichzeitig.

- Antibiotika mit identischem Angriffsziel können sich gegenseitig behindern. So sollen Clindamycin und Makrolide nicht kombiniert werden, die beide an der 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen angreifen.

Ein alter Grundsatz besagt, dass während der Vermehrungsphase von Bakterien wirkende Substanzen (z.B. Betalaktam-Antibiotika) nicht mit bakteriostatisch wirksamen Antibiotika kombiniert werden sollen, welche die Keime an der Vermehrung hindern. Neuere klinische Studien belegen jedoch, dass z.B. zur Therapie einer ambulant erworbenen Pneumonie die Kombination von Betalaktam-Antibiotikum plus Makrolid bessere Erfolge zeigt als die jeweilige Monotherapie [18] – was die allgemeine Gültigkeit dieser Regel in Frage stellt (siehe auch Abschnitt „Wirkungstyp“).

Evaluation der Antibiotikatherapie und Therapiedauer

Allgemeines

Grundsätzlich soll jede Antibiotikatherapie nach 2-4 Tagen reevaluiert werden. Bei unzureichendem Therapieerfolg sind neben der Änderung oder Erweiterung der Antibiotikatherapie mikrobiologische Kontrollen angezeigt, um Keimwechsel oder sekundäre Resistenzentwicklungen zu erkennen.

Wie lange eine Antibiotikatherapie fortgeführt werden muss, richtet sich vorzugsweise nach der klinischen Situation. Bei immunkompetenten Patienten kann die Behandlung meist 2-4 Tage nach deutlicher klinischer Besserung bzw. Entfieberung beendet werden. Bei akuten Infektionen (z.B. Pneumonie, Pyelonephritis, Otitis media) genügt oft eine Therapiedauer von 7-10 Tagen. Haben sich Erreger jedoch in Körperregionen 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).

Ursachen für Therapieversagen

Für ein Therapieversagen kommen verschiedene Ursachen in Betracht. Außer einer In-vitro-Unwirksamkeit des Antibiotikums kann eine sekundäre Resistenzentwicklung unter der Therapie, ein Erregerwechsel oder die Unterdosierung des Antibiotikums verantwortlich sein (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 Plastikassoziierten Infektionen. Hier ist neben der Antibiotikatherapie die chirurgische Sanierung bzw. die Entfernung oder der Austausch des Fremdmaterials unerlässlich.

Tabelle 5

Ursachen für die Unwirksamkeit einer Antibiotikatherapie.

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

Antibiotika werden nicht ausreichend in schlecht durchblutetes oder nekrotisches Gewebe transportiert – hier ist die chirurgische Sanierung entscheidend.

Interpretation mikrobiologischer Befunde

Erregernachweis und Antibiogramm dienen zur Diagnosestellung, zur Anpassung der Therapie sowie zur Aufdeckung von Infektionsherden und sind die Voraussetzung zur Erkennung multiresistenter Erreger; sie sind aber keine unbedingte Aufforderung zur Antibiotikatherapie.

Nicht nur Keime der physiologischen Flora, auch potentiell pathogene Keime können als Besiedelungen ohne klinische Relevanz auftreten, z.B. in Bronchialsekret oder 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 systemische „Therapie“ von Besiedelungen ist sinnlos und schädlich im Hinblick auf die Selektion resistenter Keime.

Wenn es schwierig ist, zwischen Besiedelung und Infektion zu unterscheiden, kann eine Quantifizierung hilfreich sein. Eine Infektion entsteht nach Anhaftung und Vermehrung der Erreger; 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 und Punktate).

Es sollen nur klinisch manifeste Infektionen, aber keine Besiedelungen mit Antibiotika behandelt werden.

Multiresistente Problemkeime auf Intensivstationen

Allgemeines

Multiresistente Erreger nehmen insbesondere auf Intensivstationen immer mehr zu. Neben grampositiven Keimen wie MRSA und VRE spielen multiresistente gramnegative Erreger (ESBL-produzierende Enterobakterien, Pseudomonaden, Acinetobacter) eine zunehmend bedrohliche Rolle [7,8,9]. Dies erfordert neue Therapiestrategien, um diese Erreger bei Risikopatienten bei der empirischen Therapie zu erfassen bzw. ihre Selektion zu vermeiden [18,19].

Die Zunahme multiresistenter Erreger erfordert spezielle Therapiestrategien. Die Früherkennung multiresistenter Erreger ist eine wichtige Voraussetzung für eine adäquate Therapie und trägt dazu bei, durch effektive Hygienemaßnahmen (Schutzkleidung, Isolierung usw.) eine Ausbreitung zu verhindern.

MRSA

MRSA haben sich in Krankenhäusern, aber auch im ambulanten Bereich (hier insbesondere in Pflege- und Altenheimen) ausgebreitet. Reservoir sind meist im Bereich von Nase, Rachen oder Haut kolonisierte Personen, die nur erkranken, wenn sie Risikofaktoren oder Eintrittspforten für die Erreger aufweisen (Wunden, Katheter, Beatmung, Dialyse usw.). Eine Übertragung auf andere Patienten kann nur durch strikte Einhaltung der Hygieneregeln (Händedesinfektion) und Isolierungsmaßnahmen vermieden werden.

MRSA sind durch Veränderung ihres Penicillin-Bindeproteins 2 (PBP2) gegen alle derzeit im Handel befindlichen Betalaktam-Antibiotika resistent und können nur noch mit wenigen Antibiotika

therapiert werden. Eine Antibiotikatherapie ist jedoch nur bei klinisch manifester Infektion indiziert. Besiedelungen werden durch lokale Applikation dekontaminierender Substanzen saniert, z.B. Hautwuschungen mit desinfizierenden Lösungen oder bei nasaler Besiedelung mit Mupirucin-Salbe. Bei Beatmungspatienten ist eine Sanierung meist erst nach Entfernung des Tubus zu erreichen.

Therapieoptionen (Tab. 6) sind Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin), Linezolid, Tigecyclin (eingeschränkte Zulassung), Daptomycin (eingeschränkte Zulassung) oder Kombinationen mit Fosfomycin, Rifampicin (Testung erforderlich).

Tabelle 6

Reservepräparate für multiresistente grampositive Erreger.

Präparate	MRSA	MRSE	VRE
Vancomycin	++	++	0
Teicoplanin	++	++	0
Linezolid	++	++	++
Fosfomycin	++ ¹⁾	++ ¹⁾	0
Rifampicin	++ ¹⁾	++ ¹⁾	+ ¹⁾
Tigecyclin ²⁾	++	++	++
Daptomycin ³⁾	++	++	

++ = gute Wirksamkeit, + = mäßige Wirksamkeit, 0 = keine Wirksamkeit.

- 1) zur Kombination nach Testung;
- 2) Zulassung für komplizierte Wund- und Weichteilinfektionen, komplizierte intraabdominale Infektionen;
- 3) Zulassung für Haut- und Weichteilinfektionen, Endokarditis, Bakteriämie.

MRSE

Koagulase-negative Staphylokokken, z.B. *Staphylococcus epidermidis*, sind wenig pathogene Keime der physiologischen Hautflora. Sie sind im Zusammenhang mit Plastik-assoziierten Infektionen (Katheter, Drainagen, Implantate) bedeutsam, 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 und andere Betalaktam-Antibiotika. Wegen ihrer geringen Virulenz sind sie wesentlich weniger gefährlich als *Staphylococcus aureus*. Eine Antibiotikatherapie, die oft die zusätzliche Entfernung oder den Ersatz des infizierten Fremdmaterials erfordert, ist nur bei klinischer Manifestation notwendig.

Therapieoptionen (Tab. 6) sind Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin), Linezolid, Tigecyclin (eingeschränkte Zulassung), Daptomycin (eingeschränkte Zulassung) oder Kombinationen mit Fosfomycin, Rifampicin (Testung erforderlich).

VRE

Enterokokken (*E. faecalis*, *E. faecium*) sind fakultativ pathogene Darmkeime mit einer natürlichen Resistenz gegenüber vielen Antibiotika, z. B. den Cephalosporinen. Darüber hinaus haben insbesondere Stämme von *E. faecium* eine Resistenz gegen Amino-Penicilline und Glykopeptide (Vancomycin bzw. Teicoplanin) erworben. Ein wichtiger Beitrag zur Selektion dieser multiresistenten Stämme ist die häufige Anwendung von Vancomycin, z.B. bei MRSA-Infektionen, oder die orale Applikation von Vancomycin bei *Clostridium-difficile*-assoziiierter Diarrhoe (CDAD). Infektionen durch VRE entstehen meist endogen, von der Darmflora ausgehend. Am häufigsten sind Harnwegsinfektionen, Peritonitis oder Katheterinfektionen.

Therapieoptionen (Tab. 6) sind Linezolid, Tigecyclin (eingeschränkte Zulassung)

sowie Chloramphenicol und Rifampicin (nach Testung).

Multiresistente Enterobakterien

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

In den letzten Jahren breiten sich auch in Deutschland Enterobakterien – insbesondere *E. coli* und Klebsiellen – aus, die sog. Breitspektrum-Betalaktamasen (extended spectrum betalactamase = ESBL) produzieren und alle im Handel befindlichen Reserve-Cephalosporine sowie Acylureido-Penicillin/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen inaktivieren. Von den Betalaktam-Antibiotika sind meist nur die Carbapeneme (Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem, Dorapenem) wirksam. Die genetische Information für die Resistenz ist häufig auf Plasmiden gespeichert, was eine horizontale Übertragung auch auf Bakterien anderer Spezies ermöglicht (z.B. innerhalb der Darmflora). Besonders Stämme, die eine CTX-M-Betalaktamase produzieren, breiten sich auch im ambulanten Bereich aus. Solche Keime besitzen oft zusätzliche Resistenzgene (z.B. gegen Aminoglykoside, Chinolone und Tetracycline), so dass diese multiresistenten Erreger häufig nur noch durch Carbapeneme oder Tigecyclin behandelbar sind. Infektionen entstehen meist endogen, ausgehend von der Darmflora. Eine systemische Antibiotikatherapie ist nur bei klinisch manifester Infektion indiziert. Die Übertragung dieser Keime auf andere Patienten wird durch Einhaltung

strikter Hygienemaßnahmen (bei mobilen Patienten eigene Toilette) vermieden.

Therapieoptionen sind Carbapeneme (Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem), Tigecyclin (eingeschränkte Zulassung) und evtl. Fosfomycin (Testung erforderlich) sowie andere Antibiotika (außer Betalaktam-Antibiotika) nach Testung [20].

Die vermehrten Infektionen durch ESBL-produzierende Enterobakterien machen die häufigere Anwendung eines Carbapenems notwendig. Mit der Zunahme des Carbapenem-Verbrauchs geht häufig die Zunahme von Carbapenem-resistenten *Pseudomonas aeruginosa* [21,22] sowie die Selektion von *Stenotrophomonas maltophilia* oder *Burkholderia* einher, die primär gegen Carbapeneme resistent sind.

Vereinzelt treten auch in Deutschland Carbapenem-resistente Enterobakterien – insbesondere Klebsiellen – auf, die in anderen Ländern (Asien, Afrika, Südeuropa) bereits weit verbreitet sind. Als eine Ursache für diese Resistenz wird die Produktion von Carbapenemasen oder der Verlust von Poren beschrieben [23].

Therapieoptionen sind Tigecyclin (eingeschränkte Zulassung) und andere Antibiotika (nach Testung). Colistin i.v. ist wegen toxischer Effekte umstritten, kann aber bei Unwirksamkeit anderer Antibiotika angewendet werden [24,25].

Multiresistente Nonfermenter (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*)

Nonfermenter sind anspruchslose Feuchtekeime, die sich in Feuchtquellen (Waschbecken, Luftbefeuchter, Infusionslösungen, Inhalatoren usw.) vermehren und als nosokomiale Infektionskeime relevant sind. Wichtigster Vertreter ist *Pseudomonas aeruginosa*, der über eine breite Palette von Virulenzfaktoren verfügt und primär nur gegen wenige Antibiotika empfindlich ist (Aminoglykoside, Chinolone, Piperacillin, Ceftazidim, Aztreonam, Cefepim, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Dorapenem). Unter einer Antibiotikatherapie entwickeln diese Keime sehr schnell sekundäre Resistenzen. Ihr

großes Chromosom befähigt sie dabei zur Ausbildung von fast allen Resistenzmechanismen, über die Bakterien verfügen, z.B. Betalaktamase-Produktion, Verschluss von Membranporen oder Multidrug-Effluxpumpen, die sowohl Carbapeneme als auch Chinolone aus der Zelle eliminieren. Zur Vermeidung von Resistenzentwicklungen soll bei lebensbedrohlichen Infektionen eine Kombinationstherapie (z.B. Betalaktam plus Aminoglykosid, Chinolon) gewählt werden.

Therapieoptionen sind Ceftazidim, Cefepim, Carbapeneme (Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Dorapenem), ggf. plus Tobramycin, und Ciprofloxacin. Bei multiresistenten Stämmen ist mitunter nur noch Colistin wirksam [24,25].

Selektionsdruck und „Collateral damage“

Grundlagen

Antibiotika wirken nicht nur gegen die zu bekämpfenden Infektionserreger, sondern schädigen auch 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“ oder Kollateralschaden bezeichnet [26].

- Je einseitiger und häufiger die gleichen Antibiotikagruppen angewendet werden, umso größer ist der Selektionsdruck, den sie ausüben. Cephalosporine selektionieren z.B. Enterokokken und AmpC- oder ESBL-produzierende Enterobakterien in der Darmflora. Die häufige Anwendung von Vancomycin hat zur Zunahme von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) geführt, während die häufige Anwendung von Carbapenemen die Selektion von Carbapenem-resistenten Pseudomonaden oder Stenotrophomonas zur Folge hat [26,27].
- Der von den einzelnen Antibiotika ausgeübte Selektionsdruck ist unterschiedlich groß. Bei häufigem Einsatz führen vor allem Cephalosporine und Fluorchinolone zur Keimselektion [26] – bei gehäuftem Auftreten multiresistenter gramnegativer Bakterien soll der Einsatz dieser Präparate daher reduziert werden.
- Außerdem ist der Selektionsdruck abhängig von der Gesamtmenge der eingesetzten Antibiotika. Da der Verbrauch auf Intensivstationen nur begrenzt reduziert werden kann, ist es wichtig, möglichst „abwechslungsreich“ zu therapieren. Erhalten die Patienten eine gezielte Therapie (entsprechend den nachgewiesenen Erregern), tritt dieser Effekt automatisch ein. Dieser Effekt soll aber auch bei der kalkulierten Therapie berücksichtigt werden. Bei empirischen Therapieschemata ist die Gefahr der Selektion größer, je länger und starrer die gleichen Substanzen angewendet werden. Daher ist es wichtig, einseitige Schemata zu vermeiden und die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Antibiotika abwechselnd zu nutzen – die Patienten also möglichst mit unterschiedlichen Antibiotika zu behandeln („Antibiotika-Mixing“).
- Eine weitere Möglichkeit der Abwechslung ist das „Antibiotika-Cycling“. Dabei erfolgt ein zeitabhängiger Wechsel unterschiedlicher Therapie-regime, wobei am Ende wieder mit der Ausgangssubstanz begonnen wird [28].

Tabelle 7

Risiko von Antibiotika für die Auslösung einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoe (CDAD).

Hoch	Mittel	Gering
Clindamycin	Cotrimoxazol	Chinolone
Aminopenicilline	Carbapeneme	Makrolide
Cephalosporine Gruppe 2 oder 3 per os	Tetracycline	Aminoglykoside

Tabelle 8

Grundregeln für die rationale Anwendung von Antibiotika. CRP = C-reaktives Protein.

Maßnahme	Umsetzung
Mikrobiologische Untersuchungen	Erregernachweis und Resistenztestung anstreben
Resistenzstatistik	Bei kalkulierter Therapie lokales Erreger- und Resistenzspektrum beachten (zeitnahe Auswertungen)
Absicherung der Infektion	Infektion absichern (Fieber, CRP-Anstieg, Infiltrate sind nicht immer durch Infektionen bedingt)
Unterscheidung von Besiedelung und Infektion	Nur klinisch manifeste Infektionen systemisch therapieren, keine „Besiedelungen“ therapieren
Individualtherapie	Möglichst „individuell“ therapieren, Infektionsort und Patienten-faktoren berücksichtigen (klinische Situation, Vorerkrankungen, Organfunktion usw.)
Wechsel der Antibiotika-Substanzgruppen	Selektionsdruck vermindern, „abwechslungsreich“ therapieren, nicht immer gleiche Substanzgruppen anwenden („Antibiotika-Cycling“, „Antibiotika-Mixing“)
Reevaluation der Therapie	Therapie nach 2-4 Tagen überprüfen
Therapieanpassung	Nach Mikrobiologischer Kontrolle Therapie anpassen
Leitlinien	Guidelines für die Station erstellen (orientiert an lokaler Resistenzsituation)
Teamwork	Optimierung der Therapie durch Zusammenarbeit mit Experten (Mikrobiologen, Infektiologen, Pharmakologen)

Um den Selektionsdruck zu verringern, sollen keine einseitigen Therapieschemata angewendet, und es soll möglichst „abwechslungsreich“ behandelt werden.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

Durchfall assoziiert mit einer Antibiotikatherapie kann unterschiedliche Ursachen haben. Manche Antibiotika wie Erythromycin fördern die Darmmotilität, oder es kommt zu einer Störung der Darmflora mit unvollständiger Verdauung von Kohlenhydraten mit osmotischem Durchfall. Etwa 30% der Durchfälle im Verlauf einer Antibiotikatherapie sind durch Selektion von Clostridium difficile bedingt.

Diese sporenbildenden anaeroben Bakterien, die bei ca. 10% der Erwachsenen in der Darmflora vorkommen, 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; dies sowohl bei oraler als auch bei parenteraler Gabe. Das Risiko für eine CDAD ist bei den einzelnen Antibiotika jedoch unterschiedlich groß (Tab. 7). Die Symptome treten meist bereits während der Therapie auf (7-10 Tage nach Beginn), können aber auch erst Wochen nach Therapieende einsetzen. In den letzten zwei Jahren haben sich virulenterer 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 [30]. Ein Problem ist die nosokomiale Übertragung von Sporen. Das

Risiko ist besonders hoch bei Erkrankten, die mit dem Stuhl große Mengen von Sporen ausscheiden.

Etwa 20% der Patienten entwickeln einige Wochen nach der Erstinfektion ein Rezidiv, das entweder durch Neuinfektion oder durch Sporen zustande kommt, die von der Antibiotikatherapie nicht erfasst werden, da Antibiotika nur gegen vegetative Bakterien, aber nicht gegen Sporen wirksam sind. Die Diagnose erfolgt durch Toxinnachweis im Stuhl.

Therapeutisch soll das auslösende Antibiotikum nach Möglichkeit abgesetzt werden. Bei leichten Fällen ist Metronidazol (per os oder i.v.) oder Vancomycin per os für 10-14 Tage indiziert; bei schweren Verläufen ist Vancomycin per os zu bevorzugen. Beim 1. Rezidiv wird Vancomycin für 2-3 Wochen per os, beim 2. Rezidiv für 7 Wochen (intermittierend, ausschleichend) per os, evtl. plus Metronidazol (per os oder i.v.), benutzt.

Die CDAD-Therapie mit Vancomycin muss immer per os erfolgen, da die Substanz renal eliminiert wird und ausreichende Spiegel im Darm nur bei oraler Gabe zu erreichen sind [31].

In Erprobung sind neuere Therapieoptionen, z.B. Rifaximin, Linezolid, Tigecyclin oder Daptomycin; sie zeigen in vitro eine gute Wirksamkeit gegen Clostridium difficile.

Strategien zur Optimierung der Antibiotikatherapie

Die „großzügige“, übermäßige oder fehlerhafte Anwendung von Antibiotika beruht oft auf Unsicherheit oder Unkenntnis. Dem kann durch verschiedene Maßnahmen (Tab. 8) entgegengewirkt werden [32]:

- Infektiologische Schulungen, regelmäßige Fortbildungen und Fallvorstellungen schärfen das Bewusstsein für die Infektionsproblematik und fördern den Erfahrungsaustausch.
- Schriftliche Leitlinien, basierend auf

den Empfehlungen von Fachgesellschaften und der lokalen Resistenzsituation, geben insbesondere weniger erfahrenen Ärzten eine Entscheidungshilfe.

- Computergestützte Informationssysteme vermitteln Expertenwissen und unterstützen den Entscheidungsprozess. Auf den operativen Intensivstationen des Universitätsklinikums Gießen wurde ein wissensbasiertes Informationssystem (Wizard) von Intensivmedizinern, Mikrobiologen und der anästhesiologisch-intensivmedizinischen Arbeitsgruppe „Klinisches Datenmanagement in Anästhesiologie und Intensivmedizin“ gemeinsam entwickelt. Über das Wizard-System ordneten die Ärzte in 60% der Fälle eine adäquate Therapie an, nach konventioneller Methode war dies nur in 37% der Fall; außerdem wurden Begleiterkrankungen bei der Therapiewahl signifikant häufiger berücksichtigt [33].
- Durch enge Zusammenarbeit von Intensivmedizinern und Mikrobiologen können viele der oben genannten Maßnahmen umgesetzt werden. Dazu tragen regelmäßige Infektionsvisiten auf den Stationen bei, bei denen mikrobiologische Befunde sowie das diagnostische und therapeutische Vorgehen besprochen werden. Auf den operativen Intensivstationen des Universitätsklinikums Gießen finden solche Infektionsvisiten seit über 20 Jahren regelmäßig und mit positiven Auswirkungen für beide Seiten statt [1,34]. Durch ständige Überwachung der lokalen Resistenzsituation werden Resistenzverschiebungen und Keimselektionen frühzeitig erkannt, und es können Gegenmaßnahmen getroffen werden, z.B. aktuelle Anpassung von Therapieschemata.

Eine rationale Antibiotikatherapie ist die beste Voraussetzung zur Vermeidung von Resistenzen – dazu kann ein gut funktionierendes Teamwork von Intensivmedizinern und Mikrobiologen einen wichtigen Beitrag leisten.

Literatur

1. Füssle R, Biscopio J, Sziegoleit A. 1 x 1 der Infektiologie auf Intensivstationen. Diagnostik, Therapie, Prophylaxe. Berlin: Springer 2002.
2. Stille W, Brodt HR. Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. Stuttgart: Schattauer 2011.
3. Wichelhaus TA. Antibiotika – Moderne Therapiekonzepte. Bremen: UNI-MED 2004.
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;133:235-240.
6. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEI), Abteilung für Infektiologie Medizinische Universitätsklinik 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>.
7. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rüden H, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German Intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection* 2006;34: 303-309.
8. 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.
9. Scheithauer S, Lemmen SW. Resistente Erreger auf der Intensivstation. *Intensivmed Notfallmed* 2009;46: 466-473.
10. Füssle R. Antiinfektiva. In: Estler CJ, Schmidt H (Hrsg) *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Schattauer 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 Care Med* 2003;29:876-883.
12. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic

- treatment for ventilator associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-268.
13. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parillo JE. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-1596.
 14. Heizmann P, Heizmann RW. Bakteriose - 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. 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, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, 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. *Chemother J* 2009;18:189-224.
 19. Schmitz FJ, Winkler M. Therapieoptionen bei schweren Infektionen durch grampositive Erreger. *Chemother J* 2009; 18:149-159.
 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, Lepper PM. Empfindlichkeitsverhalten von Pseudomonas aeruginosa gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Cefazidim und Imipenem. *Chemother J* 2001;3:99-104.
 23. Burak S, Engelhart S, Exner M, Marklein G, Purr I, Putensen C: Nosokomiale Ausbrüche multiresistenter Klebsiella-pneumoniae-Stämme auf Intensivstationen. *Chemother J* 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 polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin* 2008;24:377-391.
 26. Paterson DL. „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, Horcajada JP, Garcia-Segarra G, Trilla A. Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. *Crit Care Med* 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. Schneider T, Eckmanns T, Ignatius R, Weist K, Liesenfeld O. Clostridium difficile-assozierte Diarrhoe: ein zunehmendes klinisches Problem durch neue hochvirulente Erreger. *Dtsch Arztebl* 2007;104:A1588-1594.
 31. Bouza E. Antimicrobial therapy of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Med Clin North Am* 2006;90:1141-1163.
 32. Deja M, Nachtigall I, Halle E, Kastrup M, Mac Cuill M, Spies C. 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, Röhrig R, Klasen J, Quinzio L. 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. *Clin Therapeut* 2004;26:915-924.
 34. Füssle R, Biscopig J, Michaelis G, Menges T, Sziegoleit A. Kooperative Infektionsbetreuung von Intensivpatienten. *Chemother J* 1992;3:99-103.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Roswitha Füssle**

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsklinikum Giessen und
Marburg – Standort Giessen
Frankfurter Straße 107
35392 Gießen, Deutschland
Tel.: 0641 9941271
Fax: 0641 9941259
E-Mail: Roswitha.Fuessle@
mikrobio.med.uni-giessen.de

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN

CME 12/2011

1. Eine Antibiotikatherapie muss sorgfältig erwogen und evaluiert werden. Was ist im Rahmen einer Antibiotikatherapie unter dem Begriff „Collateral damage“ zu verstehen?

- a. Fieber durch Freisetzung von Endotoxin aus gramnegativen Bakterien unter Antibiotika
- b. Schädigung der körpereigenen Bakterienflora mit Selektion resistenter Mutanten
- c. Schädigung von körpereigenen Zellen
- d. Störung der Nierenfunktion durch nephrotoxische Antibiotika
- e. Allergisch bedingtes Exanthem unter Antibiotikatherapie

2. Antibiotika wirken nicht nur auf den gewünschten Zielkeim, sondern auch auf andere Erreger. Welche der nachstehenden Maßnahmen oder Vorgehensweisen steigert den durch Antibiotika ausgeübten Selektionsdruck?

- a. Einschränkung des Antibiotikaverbrauchs
- b. Abwechslungsreiche Therapie mit unterschiedlichen Antibiotika
- c. Wechsel der Therapieregimes in zeitlichen Intervallen
- d. Anwendung von Schmalspektrum-Antibiotika
- e. Langfristige Beibehaltung desselben empirischen Therapieregimes

3. Die Dauer der Antibiotikatherapie muss sorgfältig erwogen und evaluiert werden. Welche der nachstehenden Aussagen zur Evaluation und Dauer der Antibiotikatherapie trifft nicht zu?

- a. Die Körperregion, in der sich der Erreger etabliert hat, oder die Ausbildung von Mikroabszessen geht nicht in die Therapieentscheidung ein

- b. Die Dauer der Antibiotikatherapie richtet sich vorzugsweise nach der klinischen Situation
- c. Bei unzureichendem Therapieerfolg sind neben Änderung oder Erweiterung der Antibiotikatherapie mikrobiologische Kontrollen angezeigt, um Keimwechsel oder sekundäre Resistenzentwicklungen zu erkennen
- d. Jede Antibiotikatherapie soll grundsätzlich nach 2-4 Tagen reevaluiert werden
- e. Bei immunkompetenten Patienten mit akuten Infektionen kann die Therapie meist 2-4 Tage nach deutlicher klinischer Besserung beendet werden

4. Eine Clostridium-difficile-assoziierte-Diarrhoe (CDAD) ist nicht selten und potentiell bedrohlich. Welche der nachstehenden Antibiotikatherapien eignet sich nicht zur Behandlung einer CDAD?

- a. Metronidazol per os
- b. Metronidazol i.v.
- c. Vancomycin i.v.
- d. Vancomycin per os
- e. Vancomycin per os plus Metronidazol per os

5. Betaaktam-Antibiotika werden häufig verwendet. Welche der nachstehenden Aussagen über die optimale Wirksamkeit von Betaaktam-Antibiotika trifft nicht zu?

- a. Für eine optimale Wirksamkeit müssen am Infektionsort Antibiotikakonzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers erreicht werden
- b. Ein wichtiger Faktor ist die Zeit, in der die Konzentration oberhalb der MHK des Erregers liegt ($T > \text{MHK}$)
- c. Die Konzentration soll möglichst lange ($>40\%$ der Zeit) oberhalb der MHK des Erregers liegen

- d. Entscheidend für die Wirksamkeit ist der Plasma-Spitzen Spiegel im Verhältnis zur MHK des Erregers ($C_{\text{max}}/\text{MHK}$)
- e. Plasmaspiegel um mehr als das 2-4fache der MHK zeigen keine gesteigerte Wirksamkeit

6. Die Therapie von Infektionen mit Methicillin/Oxacillin resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) kann schwierig sein. Welche der nachstehend genannten Antibiotika sind grundsätzlich nicht zur Therapie von MRSA-Infektionen geeignet?

- a. Vancomycin
- b. Teicoplanin
- c. Linezolid
- d. Kombination von Vancomycin plus Fosfomycin oder Rifampicin
- e. Betaaktam-Antibiotika

7. Bei einem Beatmungspatienten ist eine Besiedelung des Trachealsekrets mit Bakterien ohne klinische Symptomatik (fehlende Infektionszeichen) aufgetreten. Welche der nachstehenden Aussagen zum Vorgehen trifft zu?

- a. Solche Besiedelungen sollen wegen der Gefahr drohender Infektionen immer systemisch mit Breitband-Antibiotika therapiert werden
- b. Solche Besiedelungen sollen sofort systemisch mit Schmalspektrum-Antibiotika therapiert werden
- c. Solche Besiedelungen sollen grundsätzlich nicht systemisch mit Antibiotika therapiert werden
- d. Solche Besiedelungen sollen nur bei Nachweis grampositiver Bakterien systemisch mit Antibiotika behandelt werden
- e. Solche Besiedelungen sollen systemisch mit einer Kurzzeittherapie (1-3 Tage) behandelt werden

8. Bei der sachgerechten Wahl eines Antibiotikums müssen zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden. Welcher der nachstehenden Aspekte ist in diesem Zusammenhang grundsätzlich nicht relevant?

- Das Wirkungsspektrum des Antibiotikums
- Die klinische Situation des Patienten
- Prädisponierende Vorerkrankungen und Antibiotika-Anamnese des Patienten
- Das Geschlecht des Patienten
- Die lokale Resistenzsituation

9. Beim Versagen einer Antibiotikatherapie kommen stets mehrere Ursachen in Betracht.

Welche der nachstehenden Aspekte trifft am wenigsten zu?

- Erregerwechsel
- Sekundäre Resistenzentwicklung
- Fehlerhafte Charge des Antibiotikums ohne Wirksamkeit
- Unterdosierung des Antibiotikums
- Keine ausreichende Antibiotikakonzentration am Infektionsort

10. Die rationale Anwendung von Antibiotika kann durch vielfältige Maßnahmen gesteigert werden. Welche der nachstehenden Maßnahmen trägt in besonderem Maß zur rationalen Anwendung von Antibiotika bei?

- Teamwork mit Spezialisten (Mikrobiologen, Infektiologen)
- Verwendung von maximal zwei Antibiotika auf jeder Station
- Verlängerung der Therapiedauer
- Verlängerung der Dosierungsintervalle
- Reduzierung der Dosierung.

Antworten CME

Heft 12/2010

FRAGE				
1 c	2 a	3 e	4 d	5 e
6 c	7 d	8 b	9 e	10 b

TEILNAHMEBEDINGUNGEN an der zertifizierten Fortbildung

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **121211**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte.

Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben.

Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Einsendeschluss: **01.12.2012**

Weitere Informationen: E-Mail: atanasovska@dgai-ev.de, Tel.: 0911 933780.

www.my-bda.com



Alle wissenschaftlichen Beiträge seit März 1999
finden Sie online unter

www.ai-online.info

Zugangsdaten können Sie unter Angabe Ihrer Mitglieds- oder Abonummer anfordern
unter der E-Mail-Adresse: ai@aktiv-druck.de