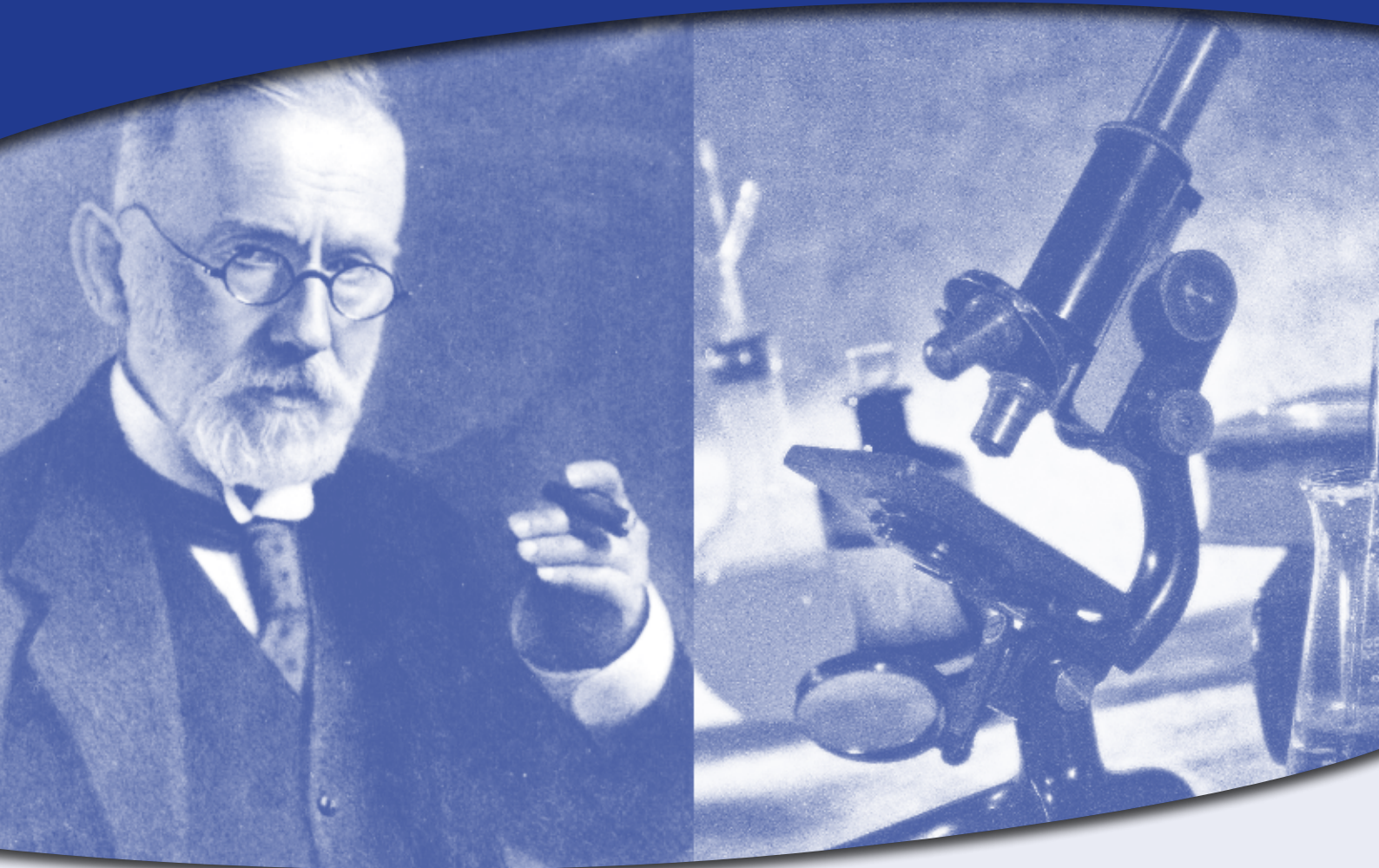


Empfehlungen

zur kalkulierten parenteralen
Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei
Erwachsenen – Update 2010



Klaus-Friedrich Bodmann, Béatrice Grabein und
die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e. V.
www.p-e-g.org

Impressum

Manuskript

Julia Fritz und Michael Kresken, Rheinbach

Herausgeber

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für
Chemotherapie e.V.
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Von-Liebig-Straße 20
53359 Rheinbach
Tel.: +49 (0) 2226 / 908 916
Fax: +49 (0) 2226 / 908 918
Email: geschaeftsstelle@p-e-g.org

Kontaktdaten der Autoren

Dr. med. Klaus-Friedrich Bodmann
Klinik für Internistische Intensivmedizin und
Interdisziplinäre Notfallaufnahme, Klinikum
Barnim GmbH
Werner Forßmann Krankenhaus
Rudolf-Breitscheid-Straße 100
16225 Eberswalde
Tel.: +49 (0) 3334 / 691 802
Fax: +49 (0) 3334 / 691 912
Email: kf.bodmann@klinikum-barnim.de

Dr. med. Béatrice Grabein
Klinische Mikrobiologie und
Krankenhaushygiene
Klinikum der Universität München
Ludwig-Maximilians-Universität
Marchioninistraße 17
81377 München
Tel.: +49 (0) 89 / 218 078 208
Fax: +49 (0) 89 / 218 078 207
Email: Beatrice.Grabein@med.uni-muenchen.de

Copyright

Die Vervielfältigung (gleich welcher Art),
auch von Teilen des Werkes, bedürfen der
ausdrücklichen Genehmigung des Heraus-
gebers.

ISBN 978-3-00-031623-4

Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010

Klaus-Friedrich Bodmann, Béatrice Grabein und die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.*

***Mitglieder der Expertengruppe**

Dieter Adam, München
Bilal Al-Nawas, Mainz
Karsten Becker, Münster
Wolfgang Behrens-Baumann, Magdeburg
Klaus-Friedrich Bodmann, Eberswalde
Hans-Reinhard Brodt, Frankfurt / Main
Hartmut Derendorf, Gainesville, Florida, USA
Katja de With, Freiburg
Eva Susanne Dietrich, Basel, Schweiz
Bernd Drewelow, Rostock
Christian Eckmann, Peine
Wolfgang Elies, Potsdam
Pierre Federspil, Homburg / Saar
Uwe Frank, Freiburg
Reinhard Fünfstück, Weimar
Béatrice Grabein, München
Wolfgang Graninger, Wien, Österreich
Gerd Gross, Rostock
Hermann O. C. Gümber, Ulm
Mathias Herrmann, Homburg / Saar
Gerd Höffken, Dresden
Rainer Höhl, Nürnberg
Udo Hoyme, Erfurt
Rainer Isenmann, Ellwangen
Martin Kaase, Bochum
Wolfgang Kämmerer, Wiesbaden
Peter Kern, Ulm
Eberhard Kniehl, Karlsruhe
Johannes Knobloch, Lübeck
Michael Kresken, Rheinbach
Wolfgang Krüger, Konstanz
Peter Kujath, Lübeck
Cornelia Lass-Flörl, Innsbruck, Österreich
Cordula Lebert, Nürnberg
Hartmut Lode, Berlin
Jolanta Majcher-Peszynska, Rostock
Christoph Naber, Essen
Kurt Naber, Straubing
Roland Nau, Göttingen
Mathias Pletz, Hannover
Annette Pross, Regensburg
Arne C. Rodloff, Leipzig
Bernd Salzberger, Regensburg
Franz-Josef Schmitz, Minden
Prmod M. Shah, Frankfurt / Main
Fritz Sörgel, Heroldsberg / Nürnberg
Ralf Stahlmann, Berlin
Eberhard Straube, Jena
Egid Strehl, Freiburg
Cord Sunderkötter, Münster
Matthias Trautmann, Stuttgart
Hannes Wacha, Frankfurt / Main
Florian Wagenlehner, Gießen
Peter Walger, Bonn
Christoph Wenisch, Wien, Österreich
Thomas A. Wichelhaus, Frankfurt / Main
Michael Wilke, München

Bei den vorliegenden Empfehlungen handelt es sich um eine Aktualisierung der Empfehlungen „Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen“ aus dem Jahr 2004. Die Erstellung der Empfehlungen erfolgte unter der Koordination von Klaus-Friedrich Bodmann und Michael Kresken. Die Verantwortung für den Inhalt der einzelnen Kapitel liegt bei den jeweils genannten Autoren.

Inhalt

1. Einführung und Antibiotika	6	7. Intraabdominelle Infektionen	46
Bewertung der zugelassenen Indikationen für die einzelnen Antibiotika	6	Indikation zur antimikrobiellen Therapie und Therapiedauer ..	46
Charakterisierung der Antibiotika	7	Primäre Peritonitis	47
2. Mikrobiologie	12	Peritonitis bei CAPD	47
Empfindlichkeitsprüfung	12	Sekundäre Peritonitis	47
Resistenzsituation	13	Ambulant erworbene sekundäre Peritonitis	47
Resistenzmechanismen gegen Antibiotika	14	Postoperative Peritonitis	48
Kollateralschäden von Antibiotika	14	Tertiäre Peritonitis	48
Medizinische Maßnahmen gegen zunehmende Resistenz.....	15	Nekrotisierende Pankreatitis mit infizierten Nekrosen.....	49
3. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik... 19		Sekundäre Cholangitis	50
Pharmakologie.....	19	Schwer therapierbare und multiresistente Erreger (MRE).....	50
Pharmakokinetik.....	19	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	50
Interaktion von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	19	Enterokokken (einschließlich VRE)	50
Therapeutisches Drug-Monitoring	21	ESBL-Bildner.....	51
Kontinuierliche Infusionen von Beta-Lactam-Antibiotika	22	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.	51
Arzneimittelinteraktionen.....	25	Invasive intraabdominelle Mykosen	51
4. Sicherheit und Verträglichkeit	27	8. Infektionen der Nieren- und des Urogenitaltrakts.....	53
5. Respiratorische Infektionen	32	Indikation zur initialen parenteralen Antibiotika-Therapie	53
Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)	32	Allgemeine Kriterien zur Antibiotika-Auswahl	53
Pneumonien	33	Akute unkomplizierte Pyelonephritis	53
Ambulant erworbene Pneumonien.....	34	Komplizierte bzw. nosokomiale Harnwegsinfektionen	53
Management der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)	35	Urosepsis	54
Nosokomiale Pneumonien.....	36	Akute Prostatitis, Prostataabszess.....	55
MRSA-Pneumonien.....	38	Akute Epididymitis, Epididymoorchitis ggf. mit Abszess	56
Aspirationspneumonie und Lungenabszess	38	Endometritis, Salpingitis, Tuboovarialabszess, Pelveoperitonitis.....	56
Pleurale Infektionen	38	9. Haut- und Weichgewebe-, Knochen- und Gelenkinfektionen.....	58
6. Infektionen im Hals-, Nasen-, Ohren- und Mund-Kiefer-Gesichtsbereich	40	Infektionen der Haut mit überwiegend konservativer Behandlung	58
Otitis externa maligna	40	Impetigo / Ekthym (= tiefer ulzerierende Form der Impetigo) ..	58
Mastoiditis	40	Erysipeloid	58
Stirnbeinosteomyelitis	40	Erysipel	58
Orbitalphlegmone.....	40	Weichgewebeeinfektion ohne dringliche chirurgische Versorgung / Zellulitis / Phlegmone (z. B. Weichgewebeeinfektionen bei chronischen Wunden)	58
Epiglottitis.....	41	Infektionen mit dringlicher chirurgischer Versorgung.....	59
Perichondritis.....	41	Schwere, lebensbedrohliche Weichgewebeeinfektionen.....	59
Nasenfurunkel	41	Bissverletzungen	60
Peritonsillarabszess.....	41	Diabetisches Fußsyndrom.....	60
Chronische purulente Sinusitis	41	Dekubitus	60
Dentogener Logenabszess/Halsphlegmone.....	41	MRSA bei Haut-/Weichgewebeeinfektionen.....	61
Osteomyelitis	42	Mediastinitis	62
Akute nekrotisierende Gingivitis - Angina Plaut Vincenti.....	42	Postoperative Wundinfektionen	62
Zervikofaziale Aktinomykose	42	Knochen- und Gelenkinfektionen.....	62
Sialadenitis.....	42	Osteomyelitis	62
		Posttraumatische/postoperative Ostitis	63
		Sternumostitis.....	63
		Bakterielle Arthritis.....	63
		Prothesen-Infektionen	63

10. Sepsis64

Mikrobiologie und aktuelle Resistenzsituation	65
Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.....	66
Therapieempfehlungen	66

11. Bakterielle Endokarditis71

Klinik	71
Echokardiographie	71
Erregernachweis	71
Grundlagen der Endokarditistherapie	71
Antibiotika-Therapie	71
Bewertung der Empfehlungen zu Antibiotika-Therapie der Endokarditis der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2009.....	72
Chirurgische Therapie und Nachsorge	73

12. Bakterielle Meningitis.....74

Diagnostik	74
Therapie	74
Prophylaxe	76

13. Augeninfektionen.....78

14. Antibiotika-Therapie des alten Menschen ..81

Schwerpunkte Antibiotika-assoziiertes	
Nebenwirkungen im Alter	81
Prävalenz von inadäquaten Verordnungen.....	81
Antibiotika-Verordnungen für alte Patienten	82
Beurteilung der Nierenfunktion im Alter.....	83
Antibiotika-Resistenzen im Alter.....	83
Zusammenfassung	83

15. Pharmakoökonomie.....84

Umsetzung von Empfehlungen	84
Kalkulierte Antibiotika-Therapie	85
Monotherapie.....	85
Einmalgabe.....	85
Antibiotika-Cycling und -Diversität	85
Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM).....	86
Optimierung der Prozesskosten	86
Nützliche Informationsquellen.....	86
Ausblick.....	87

16. Perioperative Antibiotika-Prophylaxe88

1. Einführung und Antibiotika

Klaus-Friedrich Bodmann, Dieter Adam, Hans-Reinhard Brodt, Eva Susanne Dietrich, Béatrice Grabein, Gerd Höffken, Michael Kresken, Pramod M. Shah, Egid Strehl, Christoph Wenisch, Thomas A. Wichelhaus

Es handelt sich um die Überarbeitung der 2004 [7] erschienenen Empfehlungen unter Berücksichtigung neuerer Substanzen und Studien. Wie bei früheren Überarbeitungen werden hierbei die aktuelle Resistenzsituation der Erreger und die Ergebnisse neuer klinischer Studien berücksichtigt und die Substanzen in tabellarischer Form zusammengefasst.

Die Arbeitsgruppen überarbeiteten die einzelnen Kapitel, verabschiedeten den Text innerhalb der Gruppe und stellten die Ergebnisse bei zwei Konsensuskonferenzen zur Diskussion. Vorschläge, die bei den Konsensuskonferenzen vorgebracht wurden, wurden diskutiert und eingearbeitet. Ein Konsens galt als erzielt, wenn mindestens 80 % der stimmberechtigten Teilnehmer zustimmten.

Die Therapieempfehlungen werden mit Evidenzgraden belegt und mit Empfehlungsgraden versehen. Es gelten die in den **Tabellen 1.1.** und **1.2.** dargestellten Evidenzgrade und Empfehlungsgrade.

In der Regel ergeben sich aus hohen Evidenzgraden auch hohe Empfehlungsgrade. Es ist aber auch möglich, dass sich aus Therapiestudien mit hohem Evidenzgrad niedrige Empfehlungsgrade ableiten und umgekehrt.

Das Ergebnis sind die vorliegenden Empfehlungen zur parenteralen kalkulier-

ten Initialtherapie bakterieller Infektionen beim Erwachsenen. Werden mehrere Therapieoptionen genannt, sind sie in ihrem mikrobiologischen Wirkungsspektrum nicht immer gleichwertig. Therapiealternativen bieten die Möglichkeit, die Erregerepidemiologie zu berücksichtigen, Antibiotika-Unverträglichkeiten zu umgehen oder situationsadaptiert eine Therapie zu eskalieren oder zu deeskalieren. Der behandelnde Arzt kann damit seine Therapieentscheidung dem Risikoprofil des einzelnen Patienten besser anpassen.

Bewertung der zugelassenen Indikationen für die einzelnen Antibiotika

Bedingt durch unterschiedliche Zulassungsbedingungen im Rahmen der Fortentwicklung des Arzneimittelgesetzes haben viele ältere Antibiotika ein deutlich breiteres zugelassenes Indikationsspektrum als die Substanzen, die in den letzten 10 Jahren vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen wurden. Wegen der in diesem Zeitraum ganz erheblich verschärften Zulassungsbedingungen und auch wegen der besonderen Problematik in Deutschland bei Prüfungen von schwierigen Indikationsgebieten (z. B. einer beatmungsassoziierten Pneumonie) werden neuere Substanzen bei Indikationen eingesetzt, für die sie primär nicht zugelassen sind (Off-Label-Gebrauch). In diesem Zusammenhang ist auf die besondere nationale Problematik in Deutschland hinzuweisen, die bei klinischen Studien an nicht geschäftsfähigen Patienten existieren und zum Abbruch entsprechender Prüfungen bei Intensivpatienten beitragen.

Bezüglich der rechtlichen Aspekte der Off-Label-Verordnung in der Praxis existiert eine Entscheidung des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002, nach der Verordnungen außerhalb der behördlich zugelassenen Indikationen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen gehen, wenn

- es sich um schwerwiegende Erkrankungen handelt,
- keine andere Therapie verfügbar ist und
- aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg besteht.

Die Probleme und offenen Fragen für die medizinische Praxis sind in einer kürzlichen Stellungnahme im Bundesgesundheitsblatt dargelegt worden.

Jeder Arzt hat seine Therapieentscheidung gemeinsam mit einem individuellen Patienten zu treffen. Externe Evidenz der Grade I bis III beruht immer auf Studien und damit auf standardisierten Patientenkollektiven. Der Arzt wird sich für die Therapie mit der besten zur Verfügung stehenden Evidenz entscheiden. Er muss jedoch prüfen, ob das Ergebnis seiner Entscheidungsfindung tatsächlich auf den individuellen Patienten, für den er die Therapieentscheidung zu treffen hat, übertragbar ist (Integration mit interner Evidenz). Insbesondere in der Infektionstherapie mit parenteralen Antibiotika ist wegen der problematischen Resistenzsituation auf Intensivstationen und im onkologischen Bereich der Einsatz unterschiedlicher Antibiotika-Gruppen zur Verminderung des Selektionsdruckes zwingend notwendig, so dass eine Off-Label-Verordnung von mikrobiologisch aktiven Substanzen bei bestimmten Infektionen (z. B. nosokomialen Pneumonien) gerechtfertigt ist.

Tab. 1.1. Bewertung der publizierten Literatur gemäß Aussagekraft nach Evidenztypen

Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten quasi experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontroll-Studien)
IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Tab. 1.2. Empfehlungsgrade

A	Hoher Empfehlungsgrad, gilt als allgemein akzeptierte Empfehlung
B	Mittlerer Empfehlungsgrad
C	Niedriger Empfehlungsgrad

Charakterisierung der Antibiotika

Penicilline

Die Gruppeneinteilung der Penicilline erfolgt nach ihrer Struktur in Benzylpenicilline, Aminopenicilline, Acylaminopenicilline und Isoxazolylicilline. Verbunden mit diesen Struktureigenschaften zeigen Penicilline ein sehr unterschiedliches Verhalten gegenüber Erregern und Beta-Lactamasen. Penicilline besitzen einen bakteriziden Effekt und zeigen eine zeitabhängige Tötungskinetik.

Der postantibiotische Effekt ist nur von kurzer Dauer. Informationen zur optimalen Applikation der Penicilline finden sich im Kapitel 3.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Penicilline zeigen untereinander keine große Variabilität. Die Verteilung erfolgt vornehmlich extrazellulär, das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 bis 0,4 l/kg Körpergewicht. Die Liquorgängigkeit der Penicilline ist bei entzündeten Meningen und adäquater Dosierung ausreichend. Die Plasmahalbwertszeiten betragen bei nierengesunden Patienten 1 bis 2 Stunden, die Elimination erfolgt meist unverändert renal. Die Plasmaproteinbindung ist sehr unterschiedlich und kann Werte von >90 % bei den Isoxazolylicillinen erreichen.

Das antibakterielle Wirkungsspektrum der Penicilline ist je nach Gruppe schmal bis sehr breit und das wichtigste Auswahlkriterium für den klinischen Einsatz.

Benzylpenicillin (Penicillin G)

Das Wirkungsspektrum von Penicillin G umfasst die meisten Stämme von Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Spirochäten und einige anaerobe Erreger wie Clostridien und *Actinomyces*-Arten. Benzylpenicillin ist gegen Staphylokokken wegen der Produktion von Beta-Lactamasen oder veränderter Bindeproteine nur in sehr wenigen Fällen wirksam. Die Zulassung von Penicillin G erlaubt einen Einsatz bei nahezu allen systemischen und lokalen Infektionen, unabhängig von der Infektlokalisation, wenn die Infektion durch Penicillin-empfindliche Erreger verursacht wird. Da das Wirkungsspektrum sehr schmal ist, sollten schwere Infektionen vor Erregernachweis initial nicht in Monotherapie behandelt werden. Beim Erysipel und bei Monoinfektion durch Streptokokken und Pneumokokken gilt Penicillin G jedoch wegen der günstigen Gewebepenetration, der sehr guten Verträglichkeit und der in Deutschland niedrigen Resistenzraten (Daten zur aktuellen Resistenzsituation in Deutschland finden sich in Kapitel 2) immer noch als ein Mittel der Wahl. Bei

Patienten aus anderen Ländern (z. B. Spanien, Frankreich, Ungarn) muss mit deutlich höheren Resistenzraten der Pneumokokken gerechnet werden.

In der Depotform liegt Benzylpenicillin mit organischen Basen als schwerlösliches Salz für die intramuskuläre Injektion vor. Die Plasmakonzentrationen sind niedrig und werden mit erheblicher Verzögerung erreicht. Indikationen des Depot-Penicillins sind u. a. die Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers und des Erysipels sowie die Therapie der Lues I.

Isoxazolylicilline: Flucloxacillin, Oxacillin

Sie besitzen ein schmales Wirkungsspektrum im grampositiven Bereich und haben eine gute Wirkung auf Staphylokokken, einschließlich Penicillinase-produzierender Stämme. Gegen Methicillin-resistente Staphylokokken sind auch diese Penicillin-Derivate unwirksam. Gegenüber anderen grampositiven Erregern wirken sie schwächer als Benzylpenicillin. Sie sollten daher nur zur gezielten Therapie von Infektionen durch Methicillin-sensible Staphylokokken eingesetzt werden.

Im Vergleich zu anderen Penicillinen zeigen Isoxazolylicilline eine hohe Plasma-Eiweißbindung von mehr als 90 % und eine geringere Gewebegängigkeit.

Aminopenicilline: Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam

Das antibakterielle Spektrum der Aminopenicilline umfasst grampositive sowie einige gramnegative Erreger. Die Wirkung gegen Streptokokken, einschließlich der Pneumokokken, ist gut und gegen *Enterococcus faecalis* sowie Listerien im Vergleich zu Penicillin G sogar stärker. Die Wirkung gegen Staphylokokken und gramnegative Erreger, vor allem Vertreter der Enterobacteriaceae, *Moraxella catarrhalis* und *Bacteroides fragilis*, ist wegen zunehmender Resistenz der Erreger durch die Bildung von Beta-Lactamasen sehr eingeschränkt. Bis zu 80 % der Stämme zeigen eine unzureichende Empfindlichkeit. Die Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) kann das Spektrum der Aminopenicilline auf zahlreiche Beta-Lactamase-produzierende grampositive und gramnegative Erreger sowie Anaerobier erweitern, so dass eine kalkulierte Therapie möglich ist.

Ampicillin besitzt eine Zulassung für die Behandlung akuter und chronischer bakterieller Infektionen mit nachgewiesenen empfindlichen Erregern, unabhängig von der Infektlokalisation und dem Schweregrad der Erkrankung, einschließlich Endokarditis, Meningitis und Sepsis. Zugelas-

sen ist es zur Therapie von Infektionen der oberen und unteren Atemwege, der Nieren und ableitenden Harnwege, des Bauchraumes, der Geschlechtsorgane, der Haut- und Weichgewebe und für die perioperative Antibiotika-Prophylaxe. In fixer Kombination sind Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin/Sulbactam auf dem Markt. Sulbactam steht auch zur freien Kombination zu Verfügung.

Häufigste unerwünschte Wirkung der Aminopenicilline sind pseudoallergische Hautreaktionen. Ein morbilliformes Exanthem tritt meist 5 bis 10 Tage nach Behandlungsbeginn auf. Betroffen sind vor allem Patienten mit gleichzeitiger Virusinfektion (z. B. infektiöser Mononukleose).

Acylaminopenicilline: Mezlocillin, Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam, Kombinationen mit Sulbactam

Das Wirkungsspektrum der Acylaminopenicilline umfasst grampositive und gramnegative Erreger, bei Piperacillin einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*. Aufgrund der zunehmenden Rate Beta-Lactamase-bildender Staphylokokken, aber auch von Enterobacteriaceae und wichtigen Anaerobiern, ist die Wirkung der Acylaminopenicilline alleine allerdings häufig eingeschränkt. Auch hier lässt sich durch Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor das Wirkungsspektrum auf Beta-Lactamase-produzierende Erreger erweitern, so dass sich die Acylaminopenicillin/BLI-Kombinationen zur kalkulierten Initialtherapie auch schwerer nosokomialer Infektionen eignen. Zur Wahl stehen die fixe Kombination von Piperacillin mit Tazobactam und die freie Kombination von Mezlocillin oder Piperacillin mit Sulbactam. Tazobactam ist in vitro der effektivste Inhibitor. Für die fixe Kombination (Piperacillin/Tazobactam) sprechen unter dem Aspekt einer evidenzbasierten Antibiotika-Therapie gut dokumentierte Studien, praktische Vorteile in der Zubereitung und pharmakokinetische Aspekte, da insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten die Kinetik von Piperacillin und Sulbactam divergiert, während Piperacillin und Tazobactam weitgehend parallel aufgenommen, verteilt und ausgeschieden werden.

Das zugelassene Einsatzgebiet der Acylaminopenicilline ist umfassend und beinhaltet systemische und lokale Infektionen durch empfindliche Erreger (grampositiv, gramnegativ, aerob, anaerob, Mischinfektionen), HNO-Infektionen (nur Piperacillin), schwere systemische Infektionen wie z. B. Sepsis, bakterielle Endokarditis, Meningitis, Atemwegsinfektionen, intraabdominelle Infektionen, Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege, gynäkologische Infektionen, Haut- und

Weichgewebeeinfektionen (einschließlich Verbrennungen), Knochen- und Gelenkinfektionen (einschließlich Osteomyelitis) sowie die perioperative Prophylaxe.

Cephalosporine

Die parenteralen Cephalosporine werden in Deutschland nach den Empfehlungen der PEG in 5 Gruppen eingeteilt. Die bisherige Gruppe 5 beinhaltete als einzigen Vertreter Cefoxitin. Da Cefoxitin nicht mehr hergestellt wird, wurde die dadurch frei gewordene Position von Ceftobiprol, einem neuen Cephalosporin mit MRSA-Aktivität (siehe Gruppe 5), übernommen.

Die pharmakodynamischen Eigenschaften der Cephalosporine entsprechen denen der Penicilline. Bei den pharmakokinetischen Parametern zeigen sich bei einzelnen Substanzen erhebliche Unterschiede in der Elimination. Die meisten Cephalosporine werden überwiegend unverändert renal ausgeschieden. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit bei nierengesunden Patienten liegt bei ca. 2 Stunden. Davon abweichende pharmakokinetische Eigenschaften zeigt Ceftriaxon mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von ca. 8 Stunden und überwiegend biliärer Elimination. Cephalosporine verteilen sich extrazellulär wie die Penicilline mit einem relativen Verteilungsvolumen von 0,2 bis 0,4 l/kg Körpergewicht.

Cephalosporine werden im Allgemeinen sehr gut vertragen. Allergische Reaktionen sind weniger häufig als bei den Penicillinen. Kreuzallergien zu den Penicillinen sind eher selten (< 10 %).

Aktuelle Resistenzdaten finden sich in Kapitel 2.

Cephalosporine der Gruppe 1:

Cefazolin

Cefazolin wirkt vorwiegend gegen Staphylokokken und Streptokokken. Bei Methicillin-resistenten Staphylokokken ist Cefazolin, wie alle Cephalosporine außer Ceftobiprol (siehe Cephalosporine Gruppe 5), unwirksam. Der Anteil empfindlicher Enterobacteriaceae (wie *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. etc.) hat in den letzten Jahren abgenommen. Cefazolin ist vor allem zur Therapie von Infektionen durch Methicillin-empfindliche Staphylokokken sowie für die perioperative Prophylaxe geeignet.

Cephalosporine der Gruppe 2:

Cefuroxim, Cefotiam

Diese Cephalosporine besitzen gegenüber Cefazolin ein erweitertes Spektrum im gramnegativen Bereich, das auch *Haemophilus influenzae* einschließt. Zudem zeigen sie eine gute Aktivität gegen Methicillin-sensible Staphylokokken (Cefotiam > Cefuroxim). Bei AmpC-produzierenden

Enterobacteriaceae, wie *Enterobacter* spp. und *Citrobacter* spp., sowie bei *Morganella morganii* und *Proteus vulgaris* muss mit hohen Resistenzraten gerechnet werden. Die Zulassung umfasst Infektionen durch empfindliche Erreger bei einem breiten Spektrum von Erkrankungen wie z.B. Haut-/Weichgewebeeinfektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Atemwegsinfektionen, Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege.

Cephalosporine der Gruppe 3

3a: Cefotaxim, Ceftriaxon

3b: Ceftazidim

Cephalosporine der Gruppe 3 haben ein breites Wirkungsspektrum mit einer ausgeprägten antibakteriellen Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien. Eingeschränkt wird ihr Wirkungsspektrum allerdings durch die Ausbreitung von Enterobacteriaceae mit „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamasen (ESBL), die auch die Cephalosporine der Gruppe 3 inaktivieren. Die Aktivität von Cefotaxim und Ceftriaxon gegenüber Staphylokokken ist im Vergleich zu den Cephalosporinen der Gruppen 1 und 2 schwächer, die von Ceftazidim unzureichend. Für die Behandlung von Infektionen, bei denen Staphylokokken vermutet oder nachgewiesen werden, sind diese Cephalosporine nicht geeignet. Ceftazidim ist im Gegensatz zu Cefotaxim und Ceftriaxon gegenüber Streptokokken und Pneumokokken klinisch unwirksam. Cefotaxim und Ceftriaxon (Gruppe 3a) zeigen dafür keine, Ceftazidim (Gruppe 3b) eine gute Pseudomonas-Wirksamkeit.

Die zugelassenen Indikationen umfassen Erkrankungen aller Organsysteme, soweit sie durch empfindliche Erreger verursacht werden.

Cephalosporine der Gruppe 4:

Cefepim, Cefpirom (Österreich)

Die Cephalosporine der Gruppe 4 haben eine den Cephalosporinen der Gruppe 3a vergleichbare Staphylokokken-Aktivität und eine dem Ceftazidim vergleichbare Pseudomonas-Wirksamkeit. Cefepim und Cefpirom sind wirksam gegenüber Erregern, die AmpC-Beta-Lactamasen überexprimieren (vor allem *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.), was sie von den Cephalosporinen der Gruppe 3 unterscheidet. ESBL-bildende Erreger sind jedoch resistent.

Cephalosporine der Gruppe 5:

Ceftobiprol (Schweiz)

Ceftobiprol zeigt eine den Cephalosporinen der Gruppe 4 vergleichbare Aktivität gegen gramnegative Erreger und ist zusätzlich gegen Methicillin-resistente Staphylokokken und *E. faecalis* aktiv. Die Zulassung umfasst derzeit nur schwere

Haut- und Weichgewebeeinfektionen. Die Einhaltung der vorgegebenen Infusionsdauer von 2 Stunden ist zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen sinnvoll [1].

Carbapeneme

Carbapeneme sind gut verträgliche Beta-Lactam-Antibiotika, die aufgrund ihres Wirkungsspektrums in 2 Gruppen eingeteilt werden. Sie zeigen ein sehr breites Wirkungsspektrum im grampositiven und gramnegativen Bereich, einschließlich Anaerobier und ESBL-bildender Erreger. In den letzten Jahren wird bei nosokomialen Infektionen über Carbapenemase-bildende Stämme berichtet. Carbapeneme zeigen bei diesen Erregern keine bzw. nur eine verminderte Aktivität.

Stenotrophomonas maltophilia ist primär gegenüber allen Carbapenemen resistent. Ebenso besitzen die Carbapeneme keine Aktivität gegenüber Methicillin-resistenten Staphylokokken sowie gegen *Enterococcus faecium*.

Zur Gruppe 1 zählen Doripenem, Imipenem/Cilastatin und Meropenem.

Die Gruppe 2 beinhaltet Ertapenem. Ertapenem weist im Gegensatz zur Gruppe 1 keine klinische Wirksamkeit gegenüber Enterokokken, *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp. auf.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal sind die pharmakokinetischen Parameter. Die Verteilung der Carbapeneme erfolgt extrazellulär, das relative Verteilungsvolumen liegt zwischen 0,1 l/kg KG (Ertapenem) und 0,2 l/kg KG (Doripenem, Imipenem, Meropenem). Die Proteinbindung wird für Ertapenem mit > 90 % und für Imipenem/Cilastatin, Doripenem und Meropenem mit 25 % bzw. 8 % und 2 % angegeben. Alle Carbapeneme werden teilweise metabolisiert und vorzugsweise renal eliminiert. Die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten liegt bei den Carbapenemen der Gruppe 1 bei etwa einer Stunde. Ertapenem hat eine längere Halbwertszeit von ca. 4 Stunden und kann daher 1 x täglich dosiert werden. Imipenem/Cilastatin und Meropenem sind dosisäquivalent. Die zugelassene Höchstdosierung von Doripenem ist geringer. Bei weniger empfindlichen Erregern und schweren Infektionen wird jedoch eine längere Infusionsdauer empfohlen.

Bei allen Carbapenemen (wie für alle Penicilline) ist eine dosisabhängige epileptogene unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) bekannt (Imipenem > Ertapenem > Meropenem > Doripenem). Unter Imipenem werden solche UAW am häufigsten berichtet. Die Substanz ist zur Behandlung von ZNS-Infektionen nicht geeignet. Meropenem ist als einziges Carbapenem zur Therapie der Meningitis zugelassen.

Monobactame: Aztreonam

Aztreonam zeigt ein den Penicillinen ähnliches pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Verhalten. Es wirkt ausschließlich gegen gramnegative Erreger, einschließlich *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia* sowie ESBL-bildende Enterobacteriaceae sind resistent. Dem gegenüber sind Metallo-Beta-Lactamase (MBL)-bildende Stämme sensibel. Aufgrund der Strukturunterschiede zu den Beta-Lactam-Antibiotika ist kaum mit einer Kreuzallergie zu rechnen. Die klinische Relevanz von Aztreonam ist gering. Es kann als Kombinationspartner mit Antibiotika eingesetzt werden, die nur im grampositiven Bereich wirken.

Fluorchinolone

Die Einteilung der Fluorchinolone erfolgt nach den Empfehlungen der PEG in 4 Gruppen. Da nur in den Gruppen 2 bis 4 parenteral verfügbare Substanzen vertreten sind, werden hier nur diese Gruppen berücksichtigt.

Fluorchinolone weisen eine konzentrationsabhängige Bakterizidie auf. Das Wirkungsspektrum ist grundsätzlich breit. Auf die Unterschiede zwischen den Gruppen wird in den nachfolgenden Abschnitten hingewiesen.

Die steigenden Resistenzraten von *E. coli* und anderen Enterobacteriaceae schränken den Einsatz der Fluorchinolone in Monotherapie als kalkulierte Initialtherapie vor allem bei nosokomialen Infektionen deutlich ein. In der Regel besteht eine Kreuzresistenz zwischen allen Fluorchinolonen.

Die Fluorchinolone verteilen sich extra- und intrazellulär. Sie haben ein hohes relatives Verteilungsvolumen von meist 2 bis 4 l/kg KG und penetrieren gut in viele Gewebe. Die Proteinbindung liegt meist unter 40%. Levofloxacin wird nahezu ausschließlich renal eliminiert, Ciprofloxacin auch biliär und transintestinal ausgeschieden. Moxifloxacin wird zum größten Teil durch Konjugationsreaktionen eliminiert. Die Halbwertszeiten betragen 3 bis 4 Stunden für Ciprofloxacin, 7 bis 8 Stunden für Levofloxacin und mehr als 10 Stunden für Moxifloxacin, was die unterschiedliche Applikationshäufigkeit erklärt.

Unerwünschte Wirkungen treten bei etwa 4 bis 10 % der behandelten Patienten auf, meist als Störung des Magen-Darm-Trakts, ZNS-Reaktion in Form von Schläflosigkeit und Benommenheit oder Hautreaktion.

Fluorchinolone der Gruppe 2: Ciprofloxacin, (Ofloxacin)

Ciprofloxacin hat eine sehr gute Wirksamkeit gegen gramnegative Enterobakterien

und *H. influenzae*, eine gute Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa*, eine schwächere Wirkung gegen Staphylokokken und eine klinisch nicht ausreichende Wirkung gegen Pneumokokken und Enterokokken. Gegenüber Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen ist die Wirksamkeit schwächer ausgeprägt als bei den Fluorchinolonen der Gruppen 3 und 4. Zugelassene Indikationen sind unkomplizierte und komplizierte Infektionen der Nieren und/oder der ableitenden Harnwege, des HNO-Bereichs, der Atemwege (nicht bei Pneumokokken), des Bauchraums, der Genitalorgane, der Knochen und Gelenke, der Haut und Weichgewebe, die Sepsis sowie Infektionen bei neutropenischen Patienten.

Der Einsatz von Ofloxacin wird nicht mehr empfohlen (siehe unten).

Fluorchinolone der Gruppe 3: Levofloxacin

Levofloxacin ist das linksdrehende Enantiomer und damit der wirksame Anteil des Razemates Ofloxacin. Damit verfügt Levofloxacin gegenüber Ofloxacin über eine doppelt so hohe antibakterielle Aktivität. Es hat im Vergleich mit Ciprofloxacin eine verbesserte Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken sowie gegenüber Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen gramnegative Erreger ist vergleichbar mit der von Ciprofloxacin, allerdings etwas geringer gegen *P. aeruginosa*.

Levofloxacin ist zugelassen zur Therapie ambulant erworbener Pneumonien, komplizierter Harnwegsinfektionen und von Haut- und Weichgewebeeinfektionen.

Fluorchinolone der Gruppe 4: Moxifloxacin

Moxifloxacin besitzt strukturbedingt eine im Vergleich zu den Fluorchinolonen der Gruppen 2 und 3 deutlich höhere Aktivität gegenüber grampositiven Erregern wie Staphylokokken und Streptokokken, einschließlich Pneumokokken. Auch die Aktivität gegenüber Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen ist noch einmal gesteigert. Moxifloxacin wirkt als einziger Vertreter der Fluorchinolone gegen grampositive und gramnegative Anaerobier. Gegen *P. aeruginosa* hingegen besitzt es keine ausreichende Wirksamkeit.

Moxifloxacin ist zugelassen zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie sowie zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen.

Makrolide und Azalide: Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin

Makrolide haben eine gute antibakterielle Wirksamkeit gegen Mykoplasmen, Legio-

nellen und Chlamydien sowie gegen Streptokokken, einschließlich Pneumokokken, und *Bordetella pertussis*. Die Resistenzraten der Pneumokokken lagen bereits über 20 %, zeigen aber eine rückläufige Tendenz. Angaben hierzu finden sich in Kapitel 2.

Die Aktivität von Erythromycin gegen *H. influenzae* ist nicht ausreichend. Die mikrobiologische Wirksamkeit von Clarithromycin und seines aktiven Metaboliten sowie von Azithromycin ist besser, wird aber hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit meist ebenfalls als unzureichend angesehen.

Makrolide sind zumeist bakteriostatisch wirksam, können aber bei höheren Konzentrationen auch einen bakteriziden Effekt entfalten. Der pharmakodynamische Effekt ist zeitabhängig. Makrolide verteilen sich intra- und extrazellulär. Bei den Makroliden wird über ihre antibakterielle Aktivität hinaus auch ein immunmodulatorischer Effekt diskutiert.

Die pharmakokinetischen Parameter der Makrolide sind abhängig von der Dosis und bei Erythromycin auch von der Art des Derivats. Die Halbwertszeit liegt für Erythromycin unter 2,5 Stunden, für Clarithromycin zwischen 2 und 5 Stunden, für Azithromycin über 14 Stunden. Auch bei den Verteilungsvolumina werden erhebliche Unterschiede angegeben: Erythromycin ca. 0,7 l/kg KG, Clarithromycin ca. 4 l/kg KG, Azithromycin ca. 25 l/kg KG.

Die Makrolide unterliegen einer ausgeprägten Metabolisierung über die Leber und werden vorzugsweise biliär ausgeschieden.

Die häufigsten Nebenwirkungen der Makrolide sind gastrointestinale Störungen und ein Anstieg der Leberenzyme. Problematisch ist das hohe Interaktionspotenzial von Erythromycin und Clarithromycin.

Zugelassene Indikationen sind Atemwegsinfektionen (insbesondere durch *Chlamydomydia pneumoniae* oder Legionellen) sowie die Behandlung von Keuchhusten, Diphtherie, Scharlach und Erysipel.

Glykopeptide: Vancomycin, Teicoplanin

Vancomycin und Teicoplanin wirken ausschließlich im grampositiven Bereich. Ihr Wirkungsspektrum umfasst Staphylokokken, einschließlich Methicillin-resistenter Stämme, Streptokokken, Enterokokken, einschließlich *E. faecium*, Corynebakterien und *Clostridium difficile*. Eine Glykopeptidresistenz ist bei *Staphylococcus aureus* bislang nur in Einzelfällen aufgetreten, bei den Koagulase-negativen Staphylokokken kommen Teicoplanin-resistente Stämme vor. Steigende minimale Hemmkonzentrationen gegenüber Vancomycin bei MRSA

(„MIC-Creep“) werden in Zusammenhang mit Therapieversagen und höheren Letalitätsraten gebracht (siehe Kapitel 2).

Die Glykopeptide sollten nur dann eingesetzt werden, wenn aufgrund der Resistenzsituation oder wegen einer Allergie besser verträgliche Substanzen nicht in Frage kommen, da sie bei empfindlichen Erregern klinisch schlechter wirksam sind.

Glykopeptide wirken zeitabhängig mit einem nur langsam einsetzenden therapeutischen Effekt. Das Verteilungsvolumen von Vancomycin liegt bei 0,4 bis 0,9 l/kg KG, das von Teicoplanin bei 1 l/kg KG. Die pharmakokinetischen Parameter unterliegen sehr starken inter- und intraindividuellen Schwankungen. Die Plasmahalbwertszeit von Vancomycin beträgt meist 4 bis 6 Stunden, die von Teicoplanin 70 bis 100 Stunden. Auch die Proteinbindung ist unterschiedlich: bei Vancomycin 55 %, bei Teicoplanin 90 %. Die Elimination der Glykopeptide erfolgt überwiegend renal in unveränderter Form. Glykopeptide haben ein substanzabhängiges nephro- und ototoxisches Potenzial. Ein therapeutisches Drug Monitoring ist daher bei Vancomycin erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollten alternative Substanzen eingesetzt werden.

Bei der Infusion von Vancomycin ist auf die vorgeschriebene Verdünnung und Infusionszeit zu achten, um einem „red-man-Syndrom“ vorzubeugen. Die zugelassenen Indikationen umfassen die Sepsis, die Endokarditis, Infektionen der Knochen und Gelenke, der Atemwege, der Haut und Weichgewebe sowie der Nieren und ableitenden Harnwege.

Aminoglykoside: Amikacin, Gentamicin, Tobramycin

Sie sind wirksam im gramnegativen Bereich, vor allem gegen Enterobacteriaceae. Bei *P. aeruginosa* besitzen Tobramycin und Amikacin einen Vorteil gegenüber Gentamicin. Ihre Wirkung gegen grampositive Erreger ist wenig ausgeprägt. Sie werden aber auch bei Infektionen mit Enterokokken in Kombination mit Beta-Lactam-Antibiotika eingesetzt, um deren Wirkung zu verstärken.

Aminoglykoside zeigen eine ausgeprägte, schnell einsetzende, konzentrationsabhängige Bakterizidie. Die Serumbeziehungsweise Gewebekonzentration sollte dabei nach Möglichkeit mindestens das 5-fache der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers überschreiten. Der postantibiotische Effekt der Aminoglykoside kann in Abhängigkeit von der Serumkonzentration, dem Kombinationspartner und dem Immunstatus des Patienten mehrere Stunden andauern. Die Wirkung der Aminoglykoside ist vom pH-

Wert abhängig. Im sauren und anaeroben Milieu sind sie unwirksam.

Aminoglykoside verteilen sich extrazellulär und werden unverändert renal eliminiert. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei ca. 0,25 l/kg KG mit einer Schwankebreite von 0,1 bis 0,8 l/kg KG. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei nierengesunden Patienten bei ca. 2 Stunden, doch können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion deutlich längere Zeiten erreicht werden. Insbesondere bei Risikopatienten muss daher die Creatinin-Clearance berücksichtigt werden; ein therapeutisches Drug Monitoring ist erforderlich. Vor allem in der Kombinationstherapie mit Beta-Lactam-Antibiotika sollte einer einmal täglichen Gabe der Gesamttagesdosis der Vorzug gegenüber der konventionellen 3 x täglichen Dosierung gegeben werden, um eine möglichst hohe Spitzenkonzentration zu erreichen. Für die 1 x tägliche Dosierung gibt es Hinweise auf eine geringere Toxizitätsrate mit günstigeren klinischen Erfolgen. Innerhalb eines 24-Stunden-Dosierungsintervalls werden als therapeutische Zielbereiche Talkonzentrationen von <1 mg/l und (extrapolierte) Spitzenkonzentrationen von 15 bis 20 mg/l für Gentamicin und Tobramycin und ca. 60 mg/l für Amikacin bei Patienten mit normaler Nierenfunktionsleistung angestrebt.

Bei der Behandlung von Endokarditiden ist die Datenlage für die Einmalgabe nicht ausreichend, so dass in diesen Fällen weiterhin konventionell behandelt werden sollte.

Aminoglykoside sind Antibiotika mit einem ausgeprägten oto- und nephrotoxischen Potenzial, die nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden sollen. Bei sachgerechter Anwendung (1 x täglich, kurze Behandlungsdauer, Drug-Monitoring) sind sie als Antibiotika mit akzeptabler Verträglichkeit anzusehen (Kapitel 4). Zugelassene Indikationen sind schwere (nosokomiale) Infektionen durch gramnegative Stäbchen, Fieber bei Neutropenie und *Pseudomonas*-Infektionen bei zystischer Fibrose. Aminoglykoside dürfen für diese Behandlungen niemals in Monotherapie gegeben werden. Sie werden in der Regel mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum kombiniert. In der Kombination mit Aminopenicillinen werden sie für die Therapie der Enterokokken-Endokarditis und bei Infektionen durch Listerien verwendet. In der Regel werden die Aminoglykoside nur zur Kurzzeittherapie (3 bis 5 Tage) eingesetzt.

Oxazolidinone: Linezolid

Linezolid wirkt nur gegenüber grampositiven Erregern. Es zeigt eine gute Aktivität gegenüber grampositiven Kokken, wie Staphylokokken einschließlich Methicillin-

resistenter Stämme und Enterokokken einschließlich Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE). Es besteht ein bakterizider Effekt gegenüber Streptokokken und ein bakteriostatischer gegenüber Staphylokokken und Enterokokken.

Das relative Verteilungsvolumen wird mit ca. 0,6 l/kg KG angegeben, die Proteinbindung liegt bei 30 %, die Halbwertszeit bei 5 bis 7 Stunden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal.

Linezolid ist zugelassen für die Behandlung ambulant erworbener und nosokomialer Pneumonien sowie komplizierter Haut- und Weichgewebeinfektionen.

Während der Therapie müssen Blutbildkontrollen wegen einer möglichen Thrombozytopenie durchgeführt werden. Die Therapiedauer sollte 28 Tage nicht überschreiten.

Lincosamide: Clindamycin

Clindamycin zeigt eine vorwiegend bakteriostatische, zeitabhängige Wirkung auf Staphylokokken, Streptokokken, *Bacteroides*-Arten, Corynebakterien und *Mycoplasma pneumoniae*. Aufgrund seines Wirkungsmechanismus hemmt Clindamycin die Toxinproduktion bei Staphylokokken und Streptokokken und ist damit ein wichtiger Kombinationspartner bei Infektionen, bei denen die Toxinwirkung klinisch im Vordergrund steht.

Das relative Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,6 l/kg KG, die Halbwertszeit liegt bei 2 bis 3 Stunden. Clindamycin wird zu mehr als 80 % in aktive Metabolite umgewandelt. Zugelassene Indikationen sind die Behandlung von Infektionen durch Clindamycin-empfindliche Erreger der Knochen und Gelenke, einschließlich der septischen Arthritis, Infektionen im Zahn-, Kiefer-, HNO-Bereich, der tiefen Atemwege, im Becken- und Bauchraum, der Haut, Hautanhangsgebilde und Weichgewebe sowie Scharlach, Sepsis und Endokarditis.

Tetracycline: Doxycyclin

Das Wirkungsspektrum von Doxycyclin umfasst grampositive und gramnegative Erreger sowie Chlamydien und Mykoplasmen.

Doxycyclin wirkt primär bakteriostatisch und zeigt sowohl extra- als auch intrazelluläre antimikrobielle Aktivität. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,8 l/kg KG, die Halbwertszeit beträgt etwa 10 bis 22 Stunden. Doxycyclin wird in geringem Umfang metabolisiert und überwiegend biliär, aber auch renal eliminiert. Die zugelassenen Indikationen für Doxycyclin sind sehr allgemein gefasst und beinhalten die Behandlung von Infektionen durch empfindliche Erreger, vorzugsweise

im Bereich Hals-Nasen-Ohren, der Atemwege, des Urogenital- und Magen-Darm-Trakts, der Gallenwege sowie die Borreliose. Doxycyclin intravenös ist heute Mittel der Wahl u. a. der Therapie der Rickettsiose, Pest, Brucellose und des Q-Fiebers.

Glycylcycline: Tigecyclin

Tigecyclin hat ein breites Wirkungsspektrum, das neben den empfindlichen Stämmen auch multiresistente grampositive Erreger wie MRSA und VRE sowie multiresistente gramnegative Erreger wie ESBL-bildende Enterobacteriaceae und multiresistente *Acinetobacter baumannii* umfasst. Weiterhin gehören Anaerobier sowie Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen zum Wirkungsspektrum der Substanz. Tigecyclin ist nicht wirksam gegen *P. aeruginosa*, *Proteus* spp. und *M. organii*.

Die Wirkungsweise ist primär bakterio-statisch. Bei einigen Erregern, wie *S. pneumoniae* und *H. influenzae*, konnte auch ein bakterizider Effekt gezeigt werden [8, 9].

Das Verteilungsvolumen beträgt 7 bis 9 l/kg. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit liegt bei 42 Stunden. Die Elimination erfolgt zu 59 % über Galle und Fäzes und zu 33 % über den Urin. Die zugelassenen Indikationen sind komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowie komplizierte intraabdominale Infektionen.

Ansamycine: Rifampicin

Rifampicin wirkt in vitro u. a. gut gegen Mykobakterien, Staphylokokken, einschließlich Methicillin-resistenter Stämme, Streptokokken und *E. faecalis*. Der Effekt auf proliferierende Zellen ist stark bakterizid bis bakteriostatisch, je nach Dosierung und Aktivität des Erregers. Wegen der hohen Wahrscheinlichkeit einer schnellen Resistenzentwicklung darf Rifampicin nicht in Monotherapie gegeben werden. Rifampicin ist zu 70 bis 90 % proteingebunden. Die Substanz hat eine hohe Gewebegängigkeit und reichert sich intrazellulär an. Das relative Verteilungsvolumen beträgt >1 l/kg KG. Die Halbwertszeit ist abhängig von der Therapiedauer. Bei Langzeitbehandlung werden durch Autoinduktion der Metabolisierung Werte von 2 bis 3 Stunden erreicht. Rifampicin wird biliär und renal eliminiert.

Häufigste unerwünschte Wirkungen sind Leberfunktions- und gastrointestinale Störungen. Blutbildveränderungen sind möglich. Rifampicin ist ein starker Induktor des Enzym-Systems Cytochrom P450 und hat somit ein hohes Interaktionspotenzial.

Nitroimidazole: Metronidazol

Das Wirkungsspektrum umfasst anaerobe grampositive und gramnegative Bakterien, mit der Ausnahme von Propionibakterien und Actinomyzeten. Metronidazol zeigt eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung. Das relative Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,5 l/kg KG, die Halbwertszeit 6 bis 8 Stunden. Metronidazol ist zu 10 bis 20 % an Plasmaproteine gebunden. Es wird metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden.

Metronidazol ist zugelassen für die Behandlung nachgewiesener oder vermuteter Infektionen durch Anaerobier in unterschiedlicher Lokalisation (einschließlich Hirnabszess) und zur perioperativen Prophylaxe. Metronidazol wird in der Regel in Kombination mit anderen Antibiotika zur Behandlung von aerob-anaeroben Mischinfektionen oder zur Monotherapie der *Clostridium-difficile*-assoziierten Erkrankung eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen sind selten periphere und zentrale Neuropathien.

Fosfomycin

Das Wirkungsspektrum ist breit und umfasst grampositive und gramnegative Erreger, einschließlich MRSA, ESBL-bildender Enterobacteriaceae und *P. aeruginosa*. Die Wirkungsweise ist bakterizid.

Es ist nicht an Plasmaproteine gebunden und wird unverändert renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit liegt bei 2 Stunden. Fosfomycin weist eine sehr gute Penetration in unterschiedliche Gewebe auf.

Es ist für ein breites Spektrum von Infektionen zugelassen, einschließlich schwerer Infektionen wie Sepsis, Meningitis, Hirnabszess, Endokarditis, Knochen- und Gelenkinfektionen, Atemwegsinfektionen, Haut-/Weichgewebeeinfektionen, Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege sowie Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Fosfomycin ist nicht für die Monotherapie schwerer Infektionen geeignet. Es kann aber mit einer Vielzahl anderer Antibiotika kombiniert werden.

Häufigste unerwünschte Wirkungen sind mit dem hohen Natriumgehalt und der verstärkten Kaliumexkretion assoziiert.

Cotrimoxazol

Cotrimoxazol ist die Kombination von Sulfamethoxazol mit Trimethoprim. Das Wirkungsspektrum ist breit und umfasst grampositive und gramnegative Erreger sowie einige Protozoen und *Pneumocystis jiroveci*.

Die Verteilung erfolgt bei beiden Substanzen extra- und intrazellulär. Die Substanzen werden in der Leber metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt für aktives Sul-

famethoxazol im Mittel 6,4 Stunden, für nicht metabolisiertes Trimethoprim 7,8 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Nieren und zum Teil durch die Galle.

Cotrimoxazol ist, wie viele ältere Antibiotika, für eine Vielzahl von Indikationen zugelassen. Sinnvolle Indikationen sind die *Pneumocystis*-Pneumonie, Infektionen durch *S. maltophilia* und die Nocardiose.

Insbesondere bei längerer Anwendung treten reversible Knochenmarksdepressionen oder allergische Reaktionen (bis zum Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom) auf.

Zyklische Lipopeptide: Daptomycin

Daptomycin ist ausschließlich gegen grampositive Bakterien wirksam, einschließlich multiresistenter Erreger wie MRSA und VRE. Die Wirkungsweise ist bakterizid, sowohl in der Wachstumsphase als auch in der stationären Phase der Erreger. Die Halbwertszeit liegt bei 8 bis 9 Stunden, die Proteinbindung beträgt 92 %. Das Verteilungsvolumen wird mit 0,1 l/kg KG angegeben. Die Substanz wird überwiegend renal eliminiert; 5 % werden mit den Fäzes ausgeschieden.

Daptomycin ist zur Therapie der Bakteriämie, der Endokarditis und von Haut-Weichgewebeeinfektionen zugelassen [2, 3, 5].

Polymyxine: Colistin

Colistin wirkt ausschließlich auf gramnegative Erreger und hier auch auf multiresistente Stämme von *P. aeruginosa*, *A. baumannii* sowie ESBL- oder Carba-penemase-bildende Enterobacteriaceae. Resistent sind *Proteus* spp., *M. organii*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia-cepacia*-Komplex, *Neisseria* spp. und *M. catarrhalis*. Die Wirkungsweise ist bakterizid.

Aktuelle Daten zur Pharmakokinetik und -dynamik liegen nur in geringem Umfang vor. Die früher häufig berichteten Nebenwirkungen Nephrotoxizität und Neurotoxizität werden in neueren Fallserien und Studien seltener berichtet.

Colistin in parenteraler Form ist nur zur Therapie von Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger geeignet [4].

Literatur

1. Barbour A, Schmidt S, Rand KH, Derendorf H. Ceftobiprole: a novel cephalosporin with activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:1-7.
2. Levine DP. Clinical experience with daptomycin: bacteraemia and endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl 3):iii35-9.
3. Livermore DM. Future directions with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl 3):iii41-9.
4. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Op Inf Dis* 2009;22:535-43.
5. Seaton RA. Daptomycin: rationale and role in the management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl 3):15-iii23.
6. Stille W, Brodt HR, Groll A, Just-Nübling G (Hrsg.). *Antibiotika-Therapie*. 11. Auflage 2005; Schattauer Verlag, ISBN 3-7945-2160-9.
7. Vogel F, Bodmann KF. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemotherapie J* 2004;13:46-105.
8. Wilcox MH. Tigecycline and the need for a new broad-spectrum antibiotic class. *Surg Infect*, 2006;7:69-80.
9. Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ. Tigecycline: a novel glycylicline antibiotic. *Exp Rev Anti Infect* 2006;4:9-25.

2. Mikrobiologie

Michael Kresken, Karsten Becker, Uwe Frank, Arne C. Rodloff, Matthias Trautmann, Cornelia Lass-Flörl, Thomas A. Wichelhaus, Pramod M. Shah, Martin Kaase

Der wirtschaftliche und effiziente Einsatz von Antibiotika kann nur auf der Basis einer fundierten mikrobiologischen Diagnostik erfolgen. Für die individuelle kalkulierte Therapie sind die Kenntnisse des Erregerspektrums sowie vor allem der lokalen/regionalen, aber auch der (inter-) nationalen, sich ständig verändernden Resistenzsituation eine wesentliche Voraussetzung. Zusätzlich wichtig sind diese Kenntnisse für das krankenhaushygienische Management. Hierbei ist die enge Kooperation des behandelnden Arztes mit den mikrobiologisch bzw. hygienisch tätigen Ärzten unabdingbar. Die Kooperation beginnt mit der optimalen Auswahl, der korrekten Entnahme und dem Transport des Untersuchungsmaterials, da hier auftretende Fehler nicht mehr korrigiert werden können. Zwingende Voraussetzung für eine Empfindlichkeitstestung ist die kulturelle Anzucht der Erreger. Hierfür ist möglichst hochwertiges Untersuchungsmaterial erforderlich („Gewebeprobe sind besser als Abstriche!“). Die Zusammenarbeit wird fortgesetzt durch eine gemeinsame Wertung der nachgewiesenen Mikroorganismen und ihrer Empfindlichkeit für die klinische Diagnose sowie eine Abstimmung zur rationalen Antibiotika-Therapie und ggfs. zur Veranlassung krankenhaushygienischer Maßnahmen. Kumulieren sollte die enge Abstimmung zwischen Klinik und Mikrobiologie/Krankenhaushygiene in der gemeinsamen Erarbeitung und Durchsetzung von lokalen Leitlinien zum Antibiotika-Einsatz, zur Erregersurveillance und zu hygienisch-antiepidemischen Maßnahmen. Von besonderer Bedeutung ist hierfür, dass der klinische Mikrobiologe/Krankenhaushygieniker vor Ort verfügbar ist, um regelmäßig an Visiten und Ad-hoc-Fallbesprechungen teilnehmen zu können. Dieses erlaubt eine zielgerichtete Diagnostik, vermeidet unnötige Diagnostik und sichert eine rationale Antibiotika-Therapie.

Empfindlichkeitsprüfung

Die Empfindlichkeit eines Erregers gegenüber einem Antibiotikum wird über die Bestimmung der In-vitro-Aktivität ermittelt. Referenzmethode ist die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK in mg/l) gemäß ISO 20776-1 [7]. In der Laborroutine werden zumeist abgeleitete

Methoden eingesetzt, die die ISO 20776-2 erfüllen sollten. Darüber hinaus wird auch der Agar-Diffusionstest eingesetzt.

Der numerische Wert der MHK und des Hemmhofdurchmessers (in mm) gibt Auskunft über die Empfindlichkeit eines Erregers in vitro. Die klinische Interpretation des Ergebnisses erfolgt mithilfe von Grenzkonzentrationen (Grenzwerten) in den Kategorien „sensibel“, „intermediär“ (wenn definiert) oder „resistent“. Mittlerweile liegen für die meisten Antibiotika europäisch harmonisierte Grenzwerte vor, die vom European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt wurden (www.eucast.org/clinical_breakpoints/). In Deutschland ist der Normenausschuss Medizin im Deutschen Institut für Normung (DIN) mit der Aufgabe der Festlegung von Grenzwerten betraut. Daneben wurden bisher auch die entsprechenden Empfehlungen des US-amerikanischen Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) angewendet. Die Grenzwerte bei EUCAST und DIN sind fast immer identisch. Sie unterscheiden sich jedoch häufig von denjenigen des CLSI, woraus zum Teil erhebliche Unterschiede in den Resistenzraten resultieren können. Mit verschiedenen Standards erhobene Resistenzraten können daher nicht direkt miteinander verglichen werden.

Zur Erstellung eines mikrobiologischen Befundes ist daneben auch die speziesspezifische Interpretation des Antibiotogramms erforderlich. In Zweifelsfällen und bei für die Therapie kritischen Resistenzergebnissen können bei gesicherter Erregeridentität zusätzlich eingesetzte Verfahren zum Nukleinsäurenachweis (PCR) oder zum Antigennachweis die Bewertung spezieller Empfindlichkeiten bei ausgewählten Erregern untermauern.

Auch eine optimale mikrobiologische Diagnostik kann eine Diskrepanz zwischen Antibiotogramm und klinischem Ergebnis der Therapie nicht ausschließen. Häufigste Ursache sind Fehler in der präanalytischen Phase, die dazu führen, dass nicht der eigentliche Erreger, sondern ein anderer Bakterienstamm untersucht wurde. Ein Qualitätsverlust tritt ebenfalls bei langer Transportzeit der Untersuchungsprobe auf, wodurch es leicht zum Absterben empfindlicher Erreger, Überwachsen einzelner Erreger und Austrocknung des Materials kommen kann. Die Gründe für einen klinischen Misserfolg bei empfindlichen Erregern oder einen klinischen Erfolg bei resistenten Erregern können vielfältiger Natur sein und sind in **Tabelle 2.1** zusammengefasst. Insgesamt muss man feststellen, dass die Sensibilitätstestung (Antibiotogramm) – je nach Methode – technische Grenzen hat, nicht immer mit der

klinischen Situation korreliert, aber mithilfe von Experten kann, die klinische Wirksamkeit abzuschätzen!

Resistenzsituation

Die überregionale Resistenzlage bei wichtigen Bakterienspezies in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum wird in regelmäßigen Abständen von der Arbeitsgemeinschaft (AG) *Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz* der PEG in ausgewählten Laboratorien Deutschlands, Österreichs und der Schweiz mithilfe einheitlicher und standardisierter Methoden untersucht (PEG Resistenzstudie, www.p-e-g.de/resistenz). Weiterhin steht Datenmaterial aus der AG *Blutkulturstudie* der PEG [5], dem German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (GENARS, www.genars.de), das inzwischen beendet wurde, aber im Rahmen von ARS weiter geführt wird (siehe unten), und dem SARI-Projekt (sari.pse-freiburg.de) zur Verfügung. Das European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) liefert länderspezifische nationale Resistenzdaten bei Isolaten von Patienten mit systemischen Infektionen (EARSS, www.rivm.nl/earss). Weitere Datenquellen zur Überwachung wichtiger Infektionserreger stellen (inter-)nationale Resistenz-Surveillance-Studien der pharmazeutischen Industrie (G-TEST [14], MYSTIC [25], TEST [17], ZAAPS [12] u. a.) sowie die nationalen Referenzzentren (NRZ, www.rki.de/nn_199424/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_liste.html) dar. Kürzlich wurde vom Robert Koch-Institut im Rahmen der Deutschen Antibiotika Resistenzstrategie (DART) das Antibiotika-Resistenz-Surveillance System (ARS, ars.rki.de) ins Leben gerufen, das sowohl Daten zur Resistenzlage in der stationären als auch

in der ambulanten Versorgung liefert. Eine zusammenfassende Darstellung von Daten über den Antibiotika-Verbrauch und die Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen in der Human- und Veterinärmedizin findet sich in dem Bericht GERMAP 2008 (www.p-e-g.org/econtext/germap2008), der auf eine Initiative des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, der PEG und der Infektiologie in Freiburg zurückgeht und in Zukunft regelmäßig aktualisiert werden soll.

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie von 2007 wurden in 26 Laboratorien 5908 Bakterienstämme aus verschiedenen Probenmaterialien (Wundmaterial 26 %, Atemwegsmaterial 20 %, Harnwegsmaterial 18 %, Blut 12 %) untersucht. Etwa 56 % der Proben stammten von Patienten auf Allgemeinstationen, 24 % von Patienten auf Intensivstationen und 18 % von ambulanten Patienten. Dabei zeigte sich, dass die Resistenzhäufigkeit bei vielen Krankheitserregern während der letzten 10 Jahre teilweise erheblich zugenommen hat. In der PEG-Blutkulturstudie 2006/2007 wurden 7652 Isolate aus 14 Laboratorien eingeschlossen. Nachfolgend werden die wichtigsten Resistenz-trends zwischen 1998 und 2007 aus der PEG-Resistenzstudie sowie einige Ergebnisse aus der Blutkulturstudie 2006/2007 dargestellt.

Beta-Lactam-Antibiotika

Nach den Angaben der Resistenzstudie nahm bei *Escherichia coli* die Resistenzhäufigkeit gegenüber Ampicillin von 41 % in 1998 (n=783) auf 55 % in 2007 (n=648) und die gegenüber Cefuroxim von 6 auf 15 % zu. Der Anteil von Stämmen mit Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL), die auch Cephalosporine der Grup-

pen 3 bis 5 (entsprechend der Neueinteilung der Cephalosporine, siehe Kapitel 1) inaktivieren können, stieg bei *E. coli* von 1 auf 10 % und bei *Klebsiella pneumoniae* von 4 % in 1998 (n=275) auf 10 % in 2007 (n=273). In der Blutkulturstudie 2006/2007 betrug der Anteil von Isolaten mit Resistenz gegen Cefotaxim 8 % bei *E. coli* (n=1523) und 15 % bei *K. pneumoniae* (n=315). Bei *Pseudomonas aeruginosa* war in dem Zeitraum von 1998 (n=859) bis 2007 (n=761) eine Zunahme der Resistenz gegenüber Ceftazidim und Piperacillin (± Beta-Lactamase-Inhibitor) von 5 bis 6 % auf 12 bis 14 % auffällig.

Der Anteil Methicillin (Oxacillin)-resistenter Stämme an den *Staphylococcus aureus*-Isolaten (MRSA) stieg von 12 % in 1998 (n=873) auf 20 % in 2007 (n=782). Im Jahr 1990 (n=1310) hatte die MRSA-Rate noch bei <2 % gelegen. Bei *Staphylococcus epidermidis* nahm die Häufigkeit Methicillin (Oxacillin)-resistenter Stämme zwischen 1998 (n=555) und 2007 (n=423) nur geringfügig und zwar von 68 auf 74 % zu. Blutkulturisolate von *S. aureus* (n=1108) und *S. epidermidis* (n=194) aus der Studie von 2006/2007 zeigten zu 24 % bzw. 81 % Resistenz gegen Oxacillin.

Penicillin-resistente Pneumokokken sind in Deutschland sehr selten. Die Rate von Isolaten mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit betrug 10 % in der Resistenzstudie 2007 (n=406) und 5 % in der Blutkulturstudie 2006/2007 (n=79). Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae sind in Deutschland (noch) selten. Bei *P. aeruginosa* betrug der Anteil der Stämme mit verminderter Empfindlichkeit gegen Meropenem und Imipenem in der Resistenzstudie 2007 10 % bzw. 14 % für die Isolate von Patienten auf Allgemeinstationen (n=411) im Vergleich zu 20 % bzw. 23 %

Tab. 2.1. Gründe für Diskrepanzen zwischen Antibiogramm und klinischem Therapieergebnis

- Testung nicht relevanter Erreger
- Fehler bei der Applikation (z. B. Inaktivierung von Antibiotika durch Inkompatibilitäten, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln)
- Zu geringe Konzentration des Antibiotikums am Infektionsort infolge zu niedriger Dosierung
- Erschwerte Diffusion
- Kumulation des Antibiotikums am Ort der Infektion
- Diskrepanz zwischen der Wirkung von Antibiotika in vivo und in vitro (pH, pO₂ etc.)
- Möglicher Antagonismus von Antibiotika-Kombinationen
- Mangelnde Compliance
- Immundefekte
- Resistenzentwicklung unter Therapie
- Erregerwechsel
- Empfindlichkeit im Einzelfall trotz Gruppenresistenz (Laborproblematik)
- Synergistische Wirkung von Kombinationen trotz Resistenz einzelner Antibiotika, z. B. bei der Endokarditis
- Spontanheilung

für die Isolate von Patienten im Intensivpflegebereich (n=196). Von den *P. aeruginosa*-Isolaten (n=224) der Blutkulturstudie 2006/2007 zeigten 26 % eine verminderte Empfindlichkeit gegen Meropenem.

Fluorchinolone

Bei *E. coli* stieg der Anteil der Ciprofloxacin-resistenten Stämme von 8 % in 1998 auf 26 % in 2007 und bei *P. aeruginosa* von 14 auf 18 %. Die Levofloxacin-Resistenz lag in der Resistenzstudie 2007 bei 26 % (*E. coli*) bzw. 20 % (*P. aeruginosa*). Bei *S. aureus* erhöhte sich der Anteil der Fluorchinolon-resistenten Stämme – als Ausdruck der Multiresistenz von MRSA-Isolaten – von 17 auf 28 %. In der Blutkulturstudie 2006/2007 waren 32 % der 1523 Isolate von *E. coli* und 27 % der 224 Isolate von *P. aeruginosa* gegen Ciprofloxacin und 31 % der 1108 Isolate von *S. aureus* gegen Moxifloxacin resistent.

Makrolide

Die Rate Makrolid-resistenter Stämme bei den Pneumokokken lag in der Resistenzstudie 2007 (n=406) bei 14 % und in der Blutkulturstudie 2006/2007 (n=79) bei 25 %. Die Daten von invasiven Pneumokokken aus dem Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken lassen allerdings zwischen 2007 (Erwachsene, n=1676; Kinder, n=284) und 2008 (Erwachsene, n=1907; Kinder, n=280) einen Rückgang der Resistenzrate erkennen, sowohl bei Erwachsenen (von 16 auf 13 %) als auch bei Kindern (von 21 auf 14 %).

Glykopeptide

Die Resistenzsituation bei den Staphylokokken war, nach den Ergebnissen sowohl der Resistenzstudie 2007 als auch der Blutkulturstudie 2006/2007, unverändert günstig. Während auf dem *vanA*-Resistenzmechanismus beruhende Vancomycin-resistente MRSA-Stämme (VRSA; MHK >8 mg/l) weltweit extrem selten sind, werden in vielen Ländern bereits sog. MRSA-VISA (vancomycin-intermediate *S. aureus*) mit einer MHK von 4-8 mg/l (entsprechend den Kriterien des CLSI) beobachtet, wobei u. a. Veränderungen der Zellwand als verantwortlich für die verminderte Empfindlichkeit angesehen werden. Als mögliche Vorstufen in der Entwicklung hin zu VISA finden sich zunehmend Isolate, die in der Testung zwar als Vancomycin-empfindlich erscheinen, aber häufig Subpopulationen von Organismen mit erhöhten MHK-Werten (≥ 4 mg/l) enthalten (heterogeneous VISA, hVISA) [2, 4, 6]. Zusätzlich wurde über eine sukzessive, durchschnittliche Zunahme der Vancomycin-MHK für MRSA und MSSA unterhalb der entsprechenden break points berichtet (in der Literatur als

„MIC creep“ oder „MIC shift“ bezeichnet) [20, 22, 26]. Diese Veränderungen sind von besonderer Bedeutung, da gezeigt wurde, dass die bakterizide Aktivität von Vancomycin auf MRSA bereits ab einer Vancomycin-MHK von 2 mg/l reduziert ist und dass eine Vancomycin-Therapie von bakteriemisch verlaufenden Infektionen durch solche Erreger mit einer hohen Versagerate assoziiert ist [16, 21]. Um diesen Entwicklungen Rechnung zu tragen, wurden 2009 von der EUCAST reduzierte Grenzwerte für Vancomycin und Teicoplanin (resistent: > 2 mg/l) eingeführt.

Der Anteil der Vancomycin-resistenten Stämme an allen *Enterococcus-faecium*-Isolaten stieg in der Resistenzstudie von 5 % in 1998 (n=110) auf 11 % in 2007 (n=250), während Vancomycin-resistente Isolate von *Enterococcus faecalis* im Jahr 2007 (n=488) nicht gefunden wurden. Die Isolate von *E. faecium* und *E. faecalis* aus der Blutkulturstudie 2006/2007 waren zu 4 % bzw. < 1 % Vancomycin-resistent.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Bei *E. coli* war eine Zunahme der Resistenz von 27 % in 1998 auf 34 % in 2007 festzustellen.

Daptomycin, Linezolid, Tigecyclin

Die Resistenzsituation von Daptomycin und Linezolid bei Staphylokokken (einschließlich MRSA), Enterokokken (einschließlich VRE) und Streptokokken stellt sich weltweit (noch) sehr günstig dar. Eine Resistenzentwicklung unter der Therapie ist jedoch – wie bei allen Antibiotika – möglich [8, 10, 11, 23]. Kürzlich wurde ein Plasmid-kodierter Resistenzmechanismus gegen Oxazolidinone bei Staphylokokken beschrieben, der die Ausbreitung resistenter Stämme begünstigen könnte [15].

Tigecyclin-resistente grampositive Erreger sind zurzeit ebenfalls (noch) sehr selten. Isolate von *E. coli* (einschließlich ESBL-bildender Stämme) sind nahezu immer Tigecyclin-sensibel, während 5 bis 10 % der Isolate von *Enterobacter cloacae* und *K. pneumoniae* als resistent beurteilt werden [14]. Bei *Acinetobacter baumannii* und *K. pneumoniae* ist eine Resistenzentwicklung unter der Therapie möglich [1, 13, 19]. Imipenem-resistente Stämme von *A. baumannii* zeigen häufiger eine verminderte Empfindlichkeit gegen Tigecyclin als Imipenem-sensible Stämme [14]. Weitere evidenzbasierte Hinweise zur Resistenzsituation bei wichtigen bakteriellen Erregern (Evidenzgrad A) finden sich in **Tabelle 2.2**.

Die Ergebnisse der AG *Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz* stammen überwiegend aus Laboratorien an Krankenhäusern der Maximalversorgung. Sie dürfen somit nicht ohne Weiteres auf die

Situation in anderen Versorgungsbereichen übertragen werden. Der Anstieg der Resistenzhäufigkeit ist im Wesentlichen auf die Zunahme mehrfachresistenter Erreger zurückzuführen, die erhebliche Schwierigkeiten bei der Antibiotika-Therapie bereiten können. In vielen Fällen korrelieren Resistenzhäufigkeit und Resistenzmuster der Erreger nosokomialer Infektionen mit der Auswahl und Häufigkeit der im betreffenden Krankenhaus verwendeten Antibiotika. Eine kalkulierte Antibiotika-Therapie muss die Erreger-Epidemiologie sowie die stationsinterne Resistenzsituation berücksichtigen. Insbesondere auf Intensivstationen ist eine regelmäßige Erhebung dieser Daten eine unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Insgesamt spielen im klinischen Bereich die absoluten Verbrauchszahlen wahrscheinlich aber eine geringere Rolle als die Nichteinhaltung allgemeiner Hygienemaßnahmen und infektionskontrollierender Maßnahmen zur Vermeidung der Erregerübertragung.

Resistenzmechanismen gegen Antibiotika

Die zahlreichen Resistenzmechanismen der Bakterien lassen sich im Wesentlichen in drei Gruppen zusammenfassen:

- Antibiotika-inaktivierende Enzyme,
- Veränderte Zielstrukturen,
- Veränderter Zugang zu den Zielstrukturen (gesteigerter Efflux, reduzierter Influx).

Die für die Resistenz kodierenden genetischen Determinanten können intrinsischer Teil des Bakterienchromosoms sein, häufig sind sie jedoch auf chromosomal und/oder extrachromosomal gelagerten mobilen genetischen Elementen (z. B. Resistenzplasmiden, Transposons, Insertionssequenzen, genomischen Inseln) lokalisiert, die für eine rasche horizontale Ausbreitung von Resistenzen unter den Bakterien verantwortlich sind.

Kollateralschäden von Antibiotika

Als Kollateralschäden („Collateral Damage“) werden unerwünschte ökologische Wirkungen des Antibiotika-Einsatzes bezeichnet, nämlich die Selektion von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen in der Normalflora, das Auftreten der *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö sowie die Besiedelung und Infektion mit multiresistenten Erregern wie z. B. ESBL-bildenden Enterobacteriaceae, MRSA oder Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). In epidemiologischen Studien konnte das Risiko

von Kollateralschäden für verschiedene Antibiotika aufgezeigt werden.

Patienten mit Infektionen durch gram-negative Bakterien, die mit Fluorchinolonen vorbehandelt wurden, haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch Fluorchinolon-resistente Erreger [18]. Dieser Zusammenhang konnte u. a. in einer Studie an Patienten mit Harnwegsinfektionen gezeigt werden, wo Patienten, die im Jahr vor dem Auftreten der Harnwegsinfektion mehr als einmal mit Ciprofloxacin behandelt worden waren, ein signifikant erhöhtes Risiko für Ciprofloxacin-resistente *E. coli* aufwiesen [3]. In einer weiteren Studie fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit der Fluorchinolon-Resistenz bei *E. coli* von Patienten mit ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen und der Höhe des Fluorchinolon-Verbrauchs in der Population [9]. Überdies gibt es Hinweise, dass der Einsatz von Fluorchinolonen auch das Risiko für den Erwerb von MRSA und ESBL-bildenden Erregern erhöht [18]. Der Zusammenhang kann damit erklärt werden, dass die Mehrzahl der MRSA- und ESBL-bildenden Stämme eine Resistenz gegen Fluorchinolone zeigt.

In mehreren Fall-Kontroll-Studien wurden auch Cephalosporine der Gruppe 3 als Risikofaktor für ESBL-bildende Erreger beschrieben. Sie wurden zudem als ein Risikofaktor für Infektionen durch MRSA und VRE identifiziert und stellen vermutlich auch ein Risiko für den Erwerb von Carbapenemase-bildenden Erregern dar, da letztere auch Cephalosporine inaktivieren können [18].

Carbapeneme haben einen hohen Stellenwert bei der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Infolge der Zunahme von ESBL-bildenden Erregern, die nicht mehr mit Cephalosporinen und meist auch nicht mehr mit Fluorchinolonen therapiert werden können, hat die Bedeutung der Carbapeneme deutlich zugenommen. Da in den kommenden Jahren nicht mit der Zulassung von Antibiotika mit neuen Wirkmechanismen gegen gramnegative Bakterien zu rechnen ist, hätte eine Zunahme der Carbapenem-Resistenz dramatische Folgen für die Therapie. Es wurde bereits gezeigt, dass der Einsatz von Imipenem und Meropenem mit einem höheren Risiko für die Kolonisation durch MRSA, Ciprofloxacin-resistente *P. aeruginosa* und VRE verbunden ist als die Verwendung von Cephalosporinen, Fluorchinolonen oder Piperacillin/Tazobactam [24]. Carbapeneme stellen zudem einen Risikofaktor für Infektionen mit *S. maltophilia* dar.

Medizinische Maßnahmen gegen zunehmende Resistenz

Die Resistenzentwicklung bei Bakterien unter der Therapie beruht auf genetischer Variabilität und Selektion der selten auftretenden resistenten Varianten durch den Einsatz von Antibiotika. Die Hauptzielrichtungen zur Resistenz Eindämmung müssen in der Senkung des Selektionsdrucks und in der Verhinderung der Übertragung (multi)resistenter Erreger liegen. Mit folgenden Maßnahmen können Resistenzentwicklung und Ausbreitung resistenter Bakterien beeinflusst werden:

- Begründeter, auf den einzelnen Patienten bezogener, möglichst gezielter Einsatz von Antibiotika
- Adäquate Dosierung und Therapiedauer
- Kombinationstherapie (in gleicher Dosierung wie die Einzelsubstanzen) bei hoher Wahrscheinlichkeit des Auftretens resistenter Varianten unter Monotherapie, z.B. empirische Therapie schwerer Infektionen wie Pneumonie oder Sepsis mit Verdacht auf Beteiligung von *P. aeruginosa*
- Parallele Verwendung unterschiedlicher Antibiotika-Klassen für die gleiche Indikation
- Anpassen der Therapie nach Vorliegen der mikrobiologischen Befunde
- Strenge Indikationsstellung für den prophylaktischen und topischen Einsatz von Antibiotika
- Strikte Einhaltung der hygienischen Händedesinfektion sowie weiterer hygienischer Maßnahmen
- Kontinuierliches Erstellen von Erreger- und Resistenzstatistiken (lokal, regional bis [supra]national) als Grundlage für krankenhaushygienische Maßnahmen und Leitlinien für die Antibiotika-Therapie (§ 23 Abs.1 IfSG)
- Vermehrte Integration der Infektionsmedizin in die Klinik, ständige Fortbildung auf dem Gebiet der Antibiotika-Therapie sowie vermehrte interdisziplinäre Zusammenarbeit aller an der Therapie von Infektionen beteiligten Berufsgruppen
- Impfungen

Tab. 2.2. Evidenzbasierte Hinweise zur Resistenzsituation bei wichtigen bakteriellen Erregern (Evidenzgrad A)

Bakterien	Häufigkeit/Resistenzeigenschaften
<i>Acinetobacter-baumannii</i> -Gruppe	Zunehmende Bedeutung als Erreger nosokomialer Infektionen. Mehrfachresistenz häufig. Viele unterschiedliche plasmidische und chromosomale Beta-Lactamasen (auch ESBL), Permeabilitätsänderungen und Aminoglykosid-modifizierende Enzyme. Zunehmend Carbapenem-resistente Stämme. Resistenz gegen Colistin ist selten. Unter Monotherapie häufig Gefahr einer schnellen Resistenzentwicklung. Eigenaktivität des Beta-Lactamase-Inhibitors Sulbactam, aber keine klinischen Daten vorhanden.
<i>Burkholderia cepacia</i>	Häufig bei Patienten mit zystischer Fibrose, dann meist Mehrfachresistenz. Permeabilitätsänderungen oder Efflux (besonders bei Fluorchinolonen), verschiedene plasmidische Beta-Lactamasen, selten Hyperproduktion chromosomaler Beta-Lactamasen. Oft noch Empfindlichkeit gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol bei Resistenz gegenüber Beta-Lactamen oder Fluorchinolonen.
<i>Campylobacter jejuni</i>	Zunehmende Resistenz gegenüber Makroliden und Fluorchinolonen.
<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia</i> spp.	Häufige Erreger nosokomialer Infektionen. Keine Monotherapie mit Cephalosporinen der Gruppe 3 oder Acylaminopenicillinen, da unter der Therapie dereprimierte (hyperproduzierende) Mutanten der chromosomalen Beta-Lactamasen vom Typ AmpC auftreten können, gegen die diese Antibiotika unwirksam sind. Vorkommen von ESBL wird beobachtet. Details siehe <i>Escherichia coli</i> und <i>Klebsiella</i> spp. Cefepim ist in vitro wirksam gegenüber Hyperproduzenten, aber nicht gegen ESBL-Bildner. AmpC-Beta-Lactamasen können nicht durch Beta-Lactamase-Inhibitoren gehemmt werden. <i>Proteus vulgaris</i> kann über Beta-Lactamasen verfügen, die eine Resistenz gegen Cefotaxim, nicht aber gegen Ceftazidim und Cefepim bewirken.

Bakterien	Häufigkeit/Resistenzeigenschaften
<i>Clostridium difficile</i>	Epidemie-Isolate vom PCR Ribotyp O27 zeigen Resistenz gegen Erythromycin und Fluorchinolone, sind aber sensibel gegen Metronidazol, Vancomycin, Clindamycin, Daptomycin und Tigecyclin.
<i>Corynebacterium jeikeium</i> u. ä.	Krankenhausisolate sind sehr häufig multiresistent. Hohe intrinsische Resistenz gegen viele Antibiotika. Cephalosporine sind immer unwirksam.
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> häufig vorkommend. Nur ca. 2 % der Stämme mit Ampicillin-Resistenz, aber 30 – 40 % mit hochgradiger Resistenz gegenüber Gentamicin, z. T. mit Kreuzresistenz gegenüber Streptomycin. Penicillinase-bildende Stämme beschrieben, jedoch sehr selten vorkommend. <i>Enterococcus faecium</i> zunehmend häufiger vorkommend. Auf Intensivstationen z. T. bereits häufiger als <i>E. faecalis</i> . Häufiges Vorkommen von Resistenzen; 80-90% der Stämme mit Ampicillin-Resistenz, 30 – 40 % mit hochgradiger Resistenz gegenüber Gentamicin, z. T. mit Kreuzresistenz gegenüber Streptomycin. Wirksame Antibiotika sind Daptomycin, Glykopeptide (außer bei VRE), Linezolid und Tigecyclin. Bei Endokarditis oder lebensbedrohlichen Infektionen synergistische Kombination eines Aminopenicillins mit Gentamicin (bzw. Streptomycin), auch wenn im Routinetest eine niedriggradige (low level) Resistenz nachgewiesen wird (Aufhebung des Eagle-Effekts). In diesen Situationen ist eine Testung auf Hochresistenz (high level) gegen Gentamicin (bzw. Streptomycin) notwendig, da bei Hochresistenz diese Kombination nicht mehr synergistisch wirkt. Das Aminoglykosid ist ausnahmsweise nicht als einzelne Tagesdosis, sondern aufgeteilt zusammen mit dem Beta-Lactam-Antibiotikum zu applizieren. Resistenz gegen Vancomycin (meist <i>vanA</i> , <i>vanB</i>) und Teicoplanin (<i>vanA</i>) durch den Erwerb eines zusätzlichen Plasmid-kodierten Gens, das das Target für Glykopeptide verändert. Sicherster Nachweis der Vancomycin-Resistenz mit Screening-Test. In Europa ist der <i>vanA</i> -Typ vorherrschend. In vitro gelegentlich Sensibilität gegen Cephalosporine der Gruppen 1 bis 4 oder Clindamycin. Diese Antibiotika sind klinisch unwirksam. Imipenem ist nur gegen Ampicillin-sensible Enterokokken wirksam. <i>E. faecium</i> ist fast immer resistent. Fluorchinolone sind unwirksam.
<i>Escherichia coli</i>	Häufiger nosokomialer Erreger. Häufig resistent gegen ältere Standardantibiotika (z. B. Ampicillin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Zunahme der Resistenz gegenüber Fluorchinolonen (26 – 30 %) und von ESBL-Bildnern. Cave: Fluorchinolone resistente Stämme sind oft multiresistent. Bei ESBL-Bildnern besteht zumeist eine Parallelresistenz gegen Fluorchinolone und häufig auch eine Resistenz gegen Ampicillin ± Beta-Lactamase-Inhibitor und teilweise auch gegen Piperacillin ± Beta-Lactamase-Inhibitor. Klinisch schlechte Wirkung von Cephalosporinen bei Infektionen durch ESBL-Produzenten, auch wenn Resistenztest Empfindlichkeit anzeigt. Vorkommen von Carbapenem-hydrolysierenden Beta-Lactamasen noch sehr selten, aber weltweit zunehmend. Resistenz gegen Tigecyclin und Fosfomycin sehr selten.
<i>Klebsiella</i> spp.	Im Resistenztest gelegentlich Sensibilität gegen Beta-Lactamase-instabile Amino- und Acylaminopenicilline. Diese Antibiotika sind klinisch unwirksam. In Kombination mit Beta-Lactamase-Inhibitoren sind sie u. U. wirksam. Resistenzen gegenüber diesen Kombinationen kommen bei etwa 20 % der Stämme vor. Zunehmendes Vorkommen von Fluorchinolone-resistenten Stämmen und ESBL-Bildnern. Hospital-Epidemien möglich. Details siehe <i>Escherichia coli</i> . Vorkommen von Carbapenem-hydrolysierenden Beta-Lactamasen noch selten, aber weltweit zunehmend. Resistenz gegen Tigecyclin bei ca. 10% der Isolate von <i>Klebsiella pneumoniae</i> .
<i>Listeria monocytogenes</i>	Primäre Resistenz gegenüber Cephalosporinen.
<i>Neisseria meningitidis</i>	Bisher keine Resistenz gegen Cefotaxim/Ceftriaxon. Sanierung von Keimträgern mit Ciprofloxacin, Rifampicin oder Ceftriaxon.
<i>Proteus mirabilis</i>	Gegen viele Antibiotika meist empfindlich. Vorkommen von ESBL selten. Details siehe <i>Escherichia coli</i> .
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kombinationstherapie bei schweren Infektionen (Sepsis, Pneumonie) bis zum Vorliegen des Antibiogramms, aber nicht bei unkomplizierten Infektionen sowie gezielter Therapie empfohlen. Piperacillin/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombination hat meist keinen Vorteil gegenüber dem Piperacillin alleine. Auf ausreichende Dosierung des Piperacillins achten!
Salmonellen	Endemisches Vorkommen in bestimmten Ländern, vor allem in Entwicklungsländern, häufig mit Mehrfachresistenz (Reiseanamnese). Keine klinische Wirksamkeit von Cephalosporinen der Gruppen 1 und 2 sowie Aminoglykosiden und Tetracyclinen, auch wenn im Resistenztest Sensibilität beobachtet wird.
<i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin (Oxacillin)-sensibel (MSSA)	Etwa 80% der Stämme bilden Penicillinase. Sie gelten als resistent gegen alle Penicillase-lablen Penicilline, auch wenn der Resistenztest Empfindlichkeit anzeigt. Therapie mit Penicillinase-festen Penicillinen (Isoaxazolylpenicillinen), Cephalosporinen der Gruppen 1 und 2 bzw. Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen. Bei Penicillin-empfindlichen Isolaten und Ausschluss Beta-Lactamase-produzierender Misch-, Begleitflora sind Benzylpenicilline Mittel der Wahl. Bei Allergie gegen Beta-Lactam-Antibiotika vorzugsweise Clindamycin, alternativ Linezolid oder Daptomycin (Minderheitsvotum: ggf. Vancomycin) (Zulassungsbegrenzungen beachten). Einsatz von Chinolonen nicht empfohlen. Bei schweren Infektionen sind Kombinationen von Penicillinase-festen Penicillinen mit Rifampicin, Fosfomycin oder Fusidinsäure in Erwägung zu ziehen (aufgrund schneller Resistenzentwicklung keine Monotherapie mit diesen Substanzen; Studienlage eingeschränkt).

Bakterien	Häufigkeit/Resistenzeigenschaften
<p><i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin (Oxacillin)-resistent (MRSA)</p>	<p>MRSA-Häufigkeit von Klinik zu Klinik sehr unterschiedlich. Auftreten eines zusätzlichen Bindeproteins für Beta-Lactam-Antibiotika durch Erwerb eines zusätzlichen chromosomalen Gens (<i>mecA</i>-Gen) innerhalb eines mobilen genetischen Elementes (<i>SCCmec</i>-Kassette). Sicherer Nachweis nur mit <i>mecA</i>-PCR. Für Screeningzwecke auf nasale MRSA-Kolonisierung auch <i>SCCmec</i>-Kassettennachweis. MRSA müssen als resistent gegen alle Beta-Lactame angesehen werden, auch wenn einige im Resistenztest wirksam erscheinen (Ausnahme Ceftobiprol, klinische Studienlage hierzu noch eingeschränkt).</p> <p>Healthcare-associated MRSA (haMRSA, nosokomiale MRSA) sind fast immer resistent gegen Fluorchinolone (>90 %) und zu 70 – 80 % gegen Erythromycin und Clindamycin. Jeweils <5 % resistente Stämme bei Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Doxycyclin, Fosfomycin und Rifampicin. Isolate mit Resistenz gegen Daptomycin, Linezolid und Tigecyclin sind sehr selten.</p> <p>Die Prävalenz von community-associated (caMRSA) liegt in Deutschland noch bei ca. 1 – 2 %. Die meisten Isolate in Deutschland gehören derzeit zu den klonalen Linien t044 (ST-80, zumeist resistent gegen Tetracycline und Fusidinsäure) und t008/t024 (auch als ST-8 bzw. USA300 bekannt) mit Resistenz gegen Makrolide und teilweise gegen Fluorchinolone. Zur MRSA-Therapie finden Glykopeptide sowie - je nach Zulassung und Indikation - Linezolid, Daptomycin und Tigecyclin Einsatz; je nach Empfindlichkeit auch weitere Substanzen (z. B. Clindamycin). Bei schweren Infektionen sind Kombinationen von Vancomycin mit Rifampicin, Fosfomycin oder Fusidinsäure in Erwägung zu ziehen (Anmerkungen, siehe MSSA).</p> <p>MRSA mit Resistenz gegen Vancomycin (MHK >2 mg/l gemäß EUCAST-Kriterien) sind in Deutschland äußerst selten. Sporadisches Vorkommen von Stämmen mit Vancomycin-MHK 4 – 8 mg/l (nach der CLSI Nomenklatur als VISA oder GISA bezeichnet) in Japan, USA und Frankreich. Sogenannte Hetero-VISA kommen auch in Deutschland vor (genaue Häufigkeit unbekannt).</p> <p>Gesicherte Nachweise von Vancomycin-resistenten MRSA mit Vancomycin MHK \geq8 mg/l wurden bisher nur in den USA, Indien und Iran beschrieben.</p>
<p><i>Staphylococcus epidermidis</i> und weitere Koagulase-negative Staphylokokken</p>	<p>Vorkommen der Methicillin-Resistenz bei nosokomialen <i>Staphylococcus epidermidis</i> bei ca. 70%, bei <i>Staphylococcus haemolyticus</i> bis zu 90%.</p> <p>Selten (aber häufiger als bei <i>S. aureus</i>) Resistenz gegen Glykopeptid-Antibiotika insbesondere bei <i>S. epidermidis</i> und <i>S. haemolyticus</i> (Teicoplanin >Vancomycin) möglich; oft heterogen ausgeprägt mit resistenten Subpopulationen.</p> <p>Andere Resistenzeigenschaften, siehe MRSA.</p>
<p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>	<p>Meist Resistenz gegen viele Beta-Lactame (auch Carbapeneme durch verschiedene Beta-Lactamasen, teilweise induzierbar). Mehrfachresistenz bei Isolaten von Patienten mit zystischer Fibrose die Regel. Z. T. noch Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen (Levofloxacin, Moxifloxacin), Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Doxycyclin und Tigecyclin bei multiresistenten Stämmen.</p>
<p><i>Streptococcus pneumoniae</i></p>	<p>Penicillin-Empfindlichkeit: Häufigkeit der Penicillin-Resistenz in A, CH, D selten, in D max 2%. Häufigkeit „intermediärer“ Stämme ungefähr 3 – 8 (–15) %.</p> <p>Penicillin-resistente Stämme zeigen immer auch eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen. Parallel dazu sind Resistenzen gegenüber Makroliden, Sulfamethoxazol/Trimethoprim und Tetracyclinen häufig.</p> <p>Penicillin-Resistenz durch veränderte Penicillin-Bindeproteine. Daher ist die Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor nicht sinnvoll.</p>
<p>Streptokokken der Gruppen A, B, C, G Orale Streptokokken</p>	<p>Meist (<i>Streptococcus pyogenes</i> zu 100 %) gegen Benzylpenicillin und weitere Beta-Lactame empfindlich. Vorkommen der Penicillin-Resistenz bei 5 – 10 % der oralen Streptokokken (z. B. <i>Streptococcus anginosus</i> [„<i>S. milleri</i>“-Gruppe], die als Sepsis-Erreger bei neutropenischen Patienten isoliert werden. Makrolid-Resistenz ist in Abhängigkeit vom Makrolid-Einsatz häufiger.</p> <p>Penicillin-Toleranz bei <i>Streptococcus sanguinis</i>, <i>Streptococcus gordonii</i>, evtl. auch bei <i>Streptococcus mitis</i> (Endokarditis) ist zu beachten.</p> <p>Immer synergistische und bakterizide Wirkung der Kombination von Benzylpenicillin mit Gentamicin, auch wenn eine Niedrigresistenz gegen Gentamicin in der Empfindlichkeitstestung nachgewiesen wird.</p> <p>Andere Resistenzeigenschaften: siehe <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p>

Literatur

1. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008;46:567-70.
2. Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:398-408.
3. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:914-8.
4. Bae IG, Federspiel JJ, Miró JM, Woods CW, et al. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis* 2009;200:1355-66.
5. Becker A, Rosenthal EJK, Studien-gruppe. Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern 2006-2007. *Chemother J* 2010;19:28-39.
6. Conly JM, Johnston BL. VISA, hetero-VISA and VRSA: The end of the vancomycin era? *Can J Infect Dis* 2002;13:282-4.
7. Deutsches Institut für Normung (DIN). Labormedizinische Untersuchungen und In-vitro-Diagnostika-Systeme – Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung – Teil 1: Referenzmethode zur Testung der In-vitro-Aktivität von antimikrobiellen Substanzen gegen schnell wachsende aerobe Bakterien, die Infektionskrankheiten verursachen (ISO/FDIS 20776-1:2006), 2006.
8. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-65.
9. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *Clin Infect Dis* 2009;49:869-75.
10. Hayden MK, Rezaei K, Hayes RA, Lolans K. Development of daptomycin resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005;43:5285-7.
11. Hentschke M, Saager B, Horstkotte MA, Scherpe S. Emergence of linezolid resistance in a methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strain. *Infection* 2008;36:85-7.
12. Jones RN, Kohno S, Ono Y, Ross JE. ZAAPS International Surveillance Program (2007) for linezolid resistance: results from 5591 Gram-positive clinical isolates in 23 countries. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;64:191-201.
13. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:45-55.
14. Kresken M, Leitner E, Seifert H, Peters G. Susceptibility of clinical isolates of frequently encountered bacterial species to tigecycline one year after the introduction of this new class of antibiotics: results of the second multicentre surveillance trial in Germany (G-TEST II, 2007). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1007-11.
15. Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to phenicols, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilins, and streptogramin A antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2500-5.
16. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2582-6.
17. Nørskov-Lauritsen N, Marchandin H, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility of tigecycline and comparators against bacterial isolates collected as part of the TEST study in Europe (2004-2007). *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:121-30.
18. Paterson DL. „Collateral damage“ from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:341-5.
19. Reid GE, Grim SA, Aldeza CA, Janda WM. Rapid development of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline. *Pharmacotherapy* 2007;27:1198-201.
20. Sader HS, Fey PD, Fish DN, Limaye AP, et al. Evaluation of vancomycin and daptomycin potency trends (MIC creep) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in nine U.S. medical centers from 2002 to 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4127-32.
21. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag JJ, Forrest A. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398-402.
22. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:788-94.
23. Swoboda S, Fritz S, Martignoni ME, Feldhues RA. Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during therapy: a case report. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:787-9.
24. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4264-9.
25. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:217-22.
26. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006;44:3883-6.

3. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Bernd Drewelow, Hartmut Derendorf, Fritz Sörgel, Jolanta Majcher-Peszynska, Cordula Lebert

Pharmakologie

Neben den antimikrobiellen Eigenschaften (Pharmakodynamik) einer Substanz spielen die pharmakokinetischen Eigenschaften, also das Verhalten im Organismus, eine entscheidende Rolle. Letztlich geht es um die Frage, ob die Konzentrationen am Wirkort ausreichend sind, um die Erreger zu hemmen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen sollten minimiert werden.

Wenn pharmakokinetische Parameter, oder im einfachsten Fall Plasma- und Gewebkonzentrationen, mit den antimikrobiellen Eigenschaften *in vitro* oder *in vivo* zum Zweck der Wirksamkeitsvorhersage in Verbindung gebracht werden, spricht man von PK/PD (Pharmakokinetik/Pharmakodynamik).

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Eigenschaften von Arzneistoffen werden von ihren physikochemischen Charakteristika bestimmt. Die Säure- oder Basenstärke einer Substanz, ihre Lipophilie oder Hydrophilie bestimmen wie sich die Substanz unter den physiologischen Bedingungen des Organismus verhält. Beta-Lactam-Antibiotika und Aminoglykoside z. B. sind schlecht membranfähig und befinden sich deshalb hauptsächlich im Extrazellulärraum. Eine Übersicht pharmakokinetischer Parameter einzelner Substanzgruppen zeigt die **Tabelle 3.1.**, siehe Seite 20.

Ein wichtiger pharmakokinetischer Parameter, der die Verteilung des Arzneistoffs im Körper beschreibt, ist das Verteilungsvolumen. Lipophile Substanzen, welche gut Membranen passieren können, werden passiv intrazellulär aufgenommen. Ihr Verteilungsvolumen ist daher hoch, es kann bei Fluorchinolonen und Makroliden ein Vielfaches des Körpervolumens betragen. Substanzen mit großen Verteilungsvolumina besitzen geringere Plasma- und Interstitialspiegel, aber hohe intrazelluläre Konzentrationen. Wasserlösliche Substanzen hingegen penetrieren schwer durch Zellmembranen und halten sich deshalb vornehmlich in Plasma und Interstitium auf. Die meisten Erreger befinden sich im Interstitium, so dass in diesen Fällen die Konzentration dort entscheidend ist.

Ein wichtiger Aspekt bei der Arzneistoffverteilung ist die Proteinbindung im Serum. Antibiotika binden abhängig von ihren physikochemischen Eigenschaften hauptsächlich an Albumin. Die konzentrationsabhängige Bindung ist reversibel. Es besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen dem freien und gebundenen Anteil. Allgemein gilt, dass nur der freie, nicht an Protein gebundene Anteil eines Antibiotikums für dessen Wirkung verantwortlich ist. Wie für einige Antibiotika gezeigt, muss eine hohe Proteinbindung die Wirksamkeit einer Substanz nicht negativ beeinflussen, solange ausreichend hohe ungebundene Konzentrationen am Wirkort vorliegen. Klinische Studien, die einen negativen Einfluss der Proteinbindung zu belegen scheinen, wurden häufig mit zu geringen Gesamtdosen durchgeführt [41, 51, 71].

Ähnlich wichtig ist die Bedeutung der Gewebkonzentrationen für die Vorhersage der Wirksamkeit. Gewebkonzentrationen, wie sie aus Biopsiematerial oder chirurgischen Resektaten bestimmt werden können, stellen die durchschnittlichen Konzentrationen im Gewebehomonat dar. Sie werden weder den komplexen Vorgängen noch der heterogenen Verteilung im Gewebe gerecht. Bedeutung haben die Messungen der Gewebkonzentrationen z. B. beim Vergleich zweier Substanzen oder Substanzgruppen.

Ein großer Fortschritt konnte auf diesem Gebiet mit der Entwicklung der Mikrodialyse gemacht werden. Von Bedeutung ist die Messung von Antibiotika-Konzentrationen in Kompartimenten wie Zerebrospinalflüssigkeit, Alveolarfilm, Pleuraflüssigkeit, Peritonealflüssigkeit, Pankreas- und Prostatasekret. Schlechtere Durchblutung, anatomisch besonders strukturierte Zellmembranen sowie Vorhandensein von spezifischen Geweberezeptoren können Hindernisse für eine gleichmäßige Verteilung von Antibiotika darstellen und damit den Therapieerfolg beeinflussen. **Tabelle 3.2.** zeigt die Erreichbarkeit verschiedener Kompartimente für Antibiotika.

Interaktion von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Da noch nicht genügend Daten über die Konzentrationsprofile am Infektionsort verfügbar sind, erfolgt die pharmakokinetische Bewertung der verschiedenen Substanzen heute in der Regel mithilfe der verschiedenen Plasmakonzentrationen. Je nach Wirkungsmechanismus werden für die verschiedenen Wirkstoffgruppen unterschiedliche Indizes empfohlen.

Die Unterschiede im pharmakodynamischen Profil der Antibiotika-Gruppen erklären sich auch aufgrund ihrer unterschiedlichen Bakterizidie – *konzentrationsabhängige* Bakterizidie bei Fluorchinolonen und Aminoglykosiden und die *zeitabhängige* (nicht konzentrationsabhängige) Bakterizidie bei Beta-Lactam-Antibiotika und Makroliden (**Tabelle 3.3.**, siehe Seite 21). Bei Aminoglykosiden und Fluorchinolonen konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis von Spitzenkonzentration (C_{max}) zur minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers mit dem Therapieerfolg korreliert. Bei Beta-Lactam-Antibiotika dagegen ist es der Prozentsatz des Dosierungsintervalls, in dem die Plasmakonzentration über der MHK des Erregers liegt ($t > MHK$). Bei den Fluorchinolonen wird auch dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und MHK prädiktive Bedeutung zugemessen (die Fläche unter der 24 Stunden-Konzentrations-Zeit-Kurve oberhalb der MHK: AUC_{24}/MHK). Die bisherigen Erkenntnisse zu Oxazolidinonen weisen darauf hin, dass sowohl die Konzentration als auch die Zeitdauer der Einwirkung relevant sind. Die Validierung dieser Modelle für den Menschen ist für einige Antibiotika-Gruppen gezeigt worden.

Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten und bei Infektionen in schwer erreichbaren Kompartimenten (Abszesse, Osteomyelitiden, Meningitiden, nekrotisierende Infektionen, siehe auch **Tabelle 3.2.**) ist die Berücksichtigung von PK/PD-Indizes bei der Wahl des Dosierungs-

Tab. 3.2. Kompartimente mit leichter und schwerer Erreichbarkeit für Antibiotika

Leichte Erreichbarkeit	Schwere Erreichbarkeit
Bindegewebe	Abszesse
Intraabdominalorgane (z. B. Leber)	Glaskörper des Auges
Lunge (ELF [epithelial lining fluid], bronchiale Mukosa)	Herzklappen
Muskel	Knochen/Knochenmark
Niere	Pankreas
Peritoneum	Prostata
u. a.	ZNS (Liquor)

Tab. 3.1. Pharmakokinetische Charakteristika parenteraler Antibiotika

	Plasmakonz. (C_{max}, AUC)	Halbwertszeit (t_{1/2})	Plasma-Clearance	Verteilungsvolumen	F_u
Beta-Lactame	Mittel bis hoch	Niedrig bis mittel	Niedrig bis hoch	Niedrig	Mittel bis hoch
Fluorchinolone	Niedrig	Mittel bis lang	Mittel bis hoch	Mittel bis hoch	Niedrig bis hoch
Aminoglykoside	Niedrig	Niedrig	Mittel	Niedrig	Hoch
Tetracycline	Niedrig	Mittel	Mittel	Mittel bis hoch	Mittel
Glycylcycline (Tigecyclin)	Niedrig	Hoch	Hoch	Mittel bis hoch	Mittel
Glykopeptide	Mittel	Mittel bis lang	Niedrig bis mittel	Mittel	Hoch
Makrolide	Niedrig	Niedrig bis lang	Mittel bis hoch	Niedrig bis hoch	Niedrig bis mittel
Oxazolidinone (Linezolid)	Mittel	Mittel	Mittel	Mittel	Mittel
Fosfomycin	Mittel	Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch
Zyklische Lipopeptide (Daptomycin)	Hoch	Mittel	Niedrig	Niedrig	Mittel bis hoch
Einteilung					
Niedrig	< 10 FE	< 3 h	< 50 ml/min	< 0,3 l/kg	< 10 % der Dosis
Mittel	10 – 100 FE	3 – 10 h	50 – 150 ml/min	0,3 – 1,5 l/kg	10 – 50 % der Dosis
Hoch	> 100 FE	> 10 h	> 150 ml/min	> 1,5 l/kg	> 50 % der Dosis

C_{max} = maximale Plasmakonzentration, F_u = Prozent der Dosis, die im Urin unverändert ausgeschieden wird, FE = Flächeneinheiten (mit Flächeneinheiten ist die AUC gemeint; um die Vergleichbarkeit der Substanzklassen zu vereinfachen, wurden diese drei Klassen mit diesen fiktiven Einheiten gebildet), C_v/C_e = Verteilung einer Substanz zwischen Intrazellulärraum C_i und Extrazellulärraum C_e, TS/TR/GFR = Anteil an tubulärer Sekretion, tubulärer Rückresorption oder glomerulärer Filtration, AUC = Fläche unter der Serum-Konzentrations-Zeit-Kurve

regimes von entscheidender Bedeutung. Auch die pharmakokinetischen Besonderheiten der kritisch Kranken (die durch endotheliale Schäden erhöhte kapilläre Permeabilität, Hypalbuminämie, extrakorporale Kreisläufe, intravenöse Applikation von großen Flüssigkeitsmengen, Gabe von Vasopressoren) können zum erhöhten Verteilungsvolumen und durch Erhöhung der renalen Perfusion bei Abwesenheit von relevanten Organdysfunktionen zur Erhöhung der Clearance von hydrophilen Antibiotika und zur Abnahme ihrer Plasmakonzentration führen.

Die Daten über PK/PD-Korrelationen bieten die Möglichkeit, besonders bei Risikopopulationen (z. B. bei kritisch Kranken, bei geriatrischen Patienten, Patienten mit Organinsuffizienz) die Dosierung mithilfe des therapeutischen Drug Monitorings (TDM) individuell anzupassen.

Clearance und *Verteilungsvolumen* bestimmen die Halbwertszeit einer Substanz. Diese Parameter sind mitbestimmend für die Zeit, in der sich die Plasmakonzentration oberhalb der MHK befindet, sowie für die Gesamtexposition (AUC) und spielen für die Berechnung des Dosierungsintervalls eine wichtige Rolle.

Die Einschränkung der Funktion der Arzneimittel eliminierenden Organe (vor allem der Nieren und der Leber) führt zu einer reduzierten Clearance von Antibiotika und zur Verlängerung der Halbwertszeit und kann damit ein Grund für die erhöhte Rate von unerwünschten Wirkungen sein. Die Relevanz der eingeschränk-

ten Nieren- und Leberfunktion spielt dabei eine geringere Rolle für Antibiotika mit großer therapeutischer Breite (breitem Konzentrationsbereich zwischen den wirksamen und den toxischen Spiegel, z. B. für Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Makrolide, Lincosamide, Fluorchinolone, Linezolid) als für Antibiotika mit enger therapeutischer Breite (z. B. Aminoglykoside, Vancomycin). Bei der Auswahl der geeigneten Antibiotika spielt dann neben der mikrobiologischen Wirksamkeit das Ausmaß der renalen und extrarenalen Elimination sowie ein eventuell vorhandenes nephro- und/oder hepatotoxisches Potenzial der Antibiotika selber oder ihrer Metaboliten eine wichtige Rolle. Diese Antibiotika (potenziell nephrotoxisch: Aminoglykoside, Vancomycin; potenziell hepatotoxisch: Amoxicillin/Clavulansäure, Flucloxacillin, Fluorchinolone, Tetracycline i.v.) sollen bei eingeschränkter Funktion des entsprechenden Organs nur bei vitaler Indikation appliziert werden. Mögliche Risiken durch eine Kumulation eventuell vorhandener toxischer Metaboliten bei Patienten mit ausgeprägter Nieren- und Leberinsuffizienz sollen ebenfalls bedacht werden. Prinzipiell sollen bei eingeschränkter Nierenfunktion Antibiotika mit einer hohen extrarenalen Elimination gewählt werden, bei Leberinsuffizienz Antibiotika mit vorwiegend renalem Ausscheidungsmodus.

In unterschiedlichem Ausmaß werden die vorwiegend renal eliminierbaren Antibiotika neben der glomerulären Filtration

auch tubulär sezerniert (z. B. Penicilline) oder reabsorbiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion soll die Dosierung dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung entsprechend der Creatinin-Clearance angepasst werden. Entscheidend für die Notwendigkeit einer Dosisanpassung ist

- der Anteil der renalen Elimination des Arzneimittels bei normaler Nierenfunktion,
- die Toxizität der Substanz und
- der Grad der Nierenfunktionseinschränkung.

Grundsätzlich sind dabei vor allem die Dosierungsangaben der Hersteller zu beachten. Fehlen diese, soll die Anpassung des Dosierungsschemas bei Niereninsuffizienz durch die Berechnung der individuellen Eliminationsfraktion (Q) nach Dettl erfolgen [20, 32].

Hilfreiche Weblinks für die Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz:
<http://www.zct-berlin.de/niereninsuff/>;
<http://www.dosing.de/>;
<http://doseadapt.unibas.ch/>.

Im Unterschied zur Creatinin-Clearance bei Niereninsuffizienz sind klinische Scores bei Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score, MELD-Score) keine guten Prädiktoren für die Beurteilung der Arzneimittel-metabolisierung und -elimination.

Lebererkrankungen haben einen unterschiedlichen, schwer vorhersehbaren Einfluss auf die einzelnen Cytochrom-P450-Isoenzyme. Die existierenden Tests lassen lediglich die grobe Beurteilung der

Tab. 3.3. PK/PD Parameter von Antibiotika-Gruppen [66]

Metabolisierungsrate	C_i/C_E	TS/TR/GFR	Substanzklasse	C_{max}/MHK	AUC/MHK	t > MHK
Niedrig	$C_i \ll C_E$	TS >>> TR	Beta-Lactame	–	–	X
Niedrig bis mittel	$C_i \gg C_E$		Makrolide	–	–	X
Niedrig	$C_i \ll C_E$	GFR	Azithromycin	–	X	–
Niedrig bis mittel	$C_i > C_E$	TR > TS	Tetracycline	–	X	–
Mittel	$C_i > C_E$	--	Glycylcycline	–	X	–
Niedrig		GFR	Glykopeptide	–	X	X
Niedrig bis hoch	$C_i \gg C_E$	TR	Fluorchinolone	X	X	–
Mittel bis hoch		TR > TS	Aminoglykoside	X	–	–
Niedrig	$C_i \ll C_E$	GFR	Oxazolidinone	–	X	X
Niedrig	$C_i \ll C_E$	GFR	Fosfomycin	–	–	X
			Lincosamide	–	–	X
			Zyklische Lipopeptide	X	X	–

–: Weniger gute Korrelation zwischen den Parametern und der klinischen Wirkung
X: gute Korrelation zwischen den Parametern und der klinischen Wirkung

Funktion der einzelnen Isoenzyme zu. Die Reduktion der hepatischen Clearance und die damit verbundene Notwendigkeit der Dosisanpassung kann für Antibiotika relevant sein, die nahezu ausschließlich durch die Leberenzyme metabolisiert werden, vorwiegend solche mit hoher Lipophilie und geringer Polarität, die über die Niere schlecht eliminiert werden können (Antibiotika mit hoher extrarenaler Clearance: Clindamycin, Chloramphenicol und Minocyclin). Eine höhergradige Leberinsuffizienz mit einer verminderten Metabolisierungsleistung muss auch bei der Dosierung von Tetracyclinen, Clavulansäure, Flucloxacillin, Makroliden oder Streptograminen beachtet werden. Für Antibiotika mit hoher präsystemischer Eliminationsrate („First-Pass-Effekt“) kann bei eingeschränkter Leberfunktion die Bioverfügbarkeit und damit die Plasmakonzentration signifikant ansteigen (z. B. Ciprofloxacin).

Für alle Stadien der Nieren- und Leberinsuffizienz gilt, dass die Loading-Dose (Initialdosis), die vom Verteilungsvolumen abhängig ist, identisch mit der von Nieren- oder Lebergesunden sein sollte. Bei einer initial reduzierten Dosis der Antibiotika kann es unter Umständen mehrere Tage dauern, bis eine wirksame Konzentration erreicht wird. Da der Erfolg der antibiotischen Therapie vor allem von der initialen Auswahl und einer adäquaten Dosierung abhängt, würde das den Therapieerfolg gefährden.

Eine besondere pharmakotherapeutische Schwierigkeit stellt die Dosierung von Antibiotika bei Patienten mit Übergewicht dar. Die Kinetik zahlreicher Antibiotika ist aufgrund ungewöhnlicher Verteilungsprozesse bei diesen Patienten zum Teil unvorhersehbar. Dabei gibt es keine klare Beziehung zwischen der Lipophilie der Substanzen und ihrer Verteilung bei adipösen Patienten. Verändertes Verteilungsvolumen, Clearance, Probleme bei der Einschätzung der Nierenfunktion mithilfe von Creatinin-Clearance sind nur einige der Gründe, die dazu führen, dass übergewichtige Patienten mit Standarddosierungen von Antibiotika oft unterversorgt werden. Die subtherapeutischen Konzentrationen können dann zum klinischen Therapieversagen und zur Resistenzentwicklung führen. Da grundsätzlich mit einem erhöhten Verteilungsvolumen und erhöhter Clearance bei diesen Patienten zu rechnen ist, ist eine gewichtsadaptierte Dosisanpassung notwendig. Welches Gewicht (TBW – total body weight, IBW – ideal body weight, LBW – lean body weight oder ABW – adjusted body weight) als Grundlage für die Dosisberechnung herangezogen werden sollte, ist sowohl abhängig vom Antibiotikum selbst als auch von der Art und Dauer der Gabe [22, 28, 55, 60].

Bei schwierig zu behandelnden Patienten kann ein *therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)* sinnvoll sein, jedoch stehen nur für wenige Antibiotika schnelle Tests zur Verfügung (z. B. für Aminoglykoside,

Glykopeptide). Besondere Dosierungsrichtlinien sind bei pädiatrischen Patienten, solchen mit Mukoviszidose, Sepsis, Verbrennungen oder hohem Körpergewicht zu beachten. Die unterschiedlichen pharmakokinetischen Charakteristika der einzelnen Substanzen sind in der **Tabelle 3.1.** zusammengefasst.

Therapeutisches Drug-Monitoring

Viele Antibiotika sind durch erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede der pharmakokinetischen Eigenschaften, vor allem im Eliminationsverhalten und Verteilungsvolumen, gekennzeichnet. Dies trifft im besonderen Maße auf Intensivpatienten mit Multiorganversagen und starken Veränderungen in den Verteilungsräumen (z. B. kapilläres Leck) und durch Infusionsbehandlungen zu. Dadurch können die resultierenden Plasmakonzentrationen nach Standard Dosen in weiten Bereichen streuen, wodurch einerseits die Gefahr der Unterdosierung mit unzureichender therapeutischer Wirkung, andererseits überhöhte Plasmaspiegel mit dem Risiko unerwünschter toxischer Wirkungen drohen.

Ziel des therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) ist es, unter Nutzung pharmakokinetischer Prinzipien und Messungen der Arzneimittelkonzentration im Patientenblut die individuell optimale Dosierung für den Patienten zu finden.

Voraussetzung bzw. Indikation für die Durchführung eines TDM ist vor allem:

- Für therapeutische und toxische Wirkungen existieren Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen.
- Die Substanz hat einen engen therapeutischen Bereich und schon relativ geringfügige Überschreitungen dieses Konzentrationsbereichs können zu toxischen Wirkungen führen.
- Die Pharmakokinetik des Wirkstoffs unterliegt erheblichen intra- und interindividuellen Schwankungen.
- Pharmakokinetische Zielgrößen (C_{max} , C_{min} , AUC) sind bekannt.
- Ausreichend sensitive und mit vertretbarem Aufwand realisierbare analytische Methoden zur Konzentrationsbestimmung sind verfügbar.

Für viele Antibiotika, z.B. Penicilline und Cephalosporine, ist die Gefahr unerwünschter toxischer Wirkungen eher gering, da sie eine relativ große therapeutische Breite besitzen. Für diese Antibiotika ist eine blutspiegelorientierte Therapie nur selten notwendig. Zu den Arzneimitteln, für deren sicheren Einsatz ein TDM dringend empfohlen wird, gehören die Aminoglykoside und Glykopeptide. Unter Berücksichtigung verschiedener Patientenkollektive sind in **Tabelle 3.4.** Empfehlungen zu den Zielbereichen für den Tal- und Spitzenspiegel der am häufigsten eingesetzten Aminoglykoside und Glykopeptide aufgeführt.

Bei der Therapie mit Aminoglykosiden hat sich die Einmalgabe der gesamten Tagesdosis durchgesetzt, verbunden mit Erhöhung der klinischen Effektivität, geringerer Toxizität und ökonomischen Vorteilen [3, 5, 9, 14, 17, 19, 21, 29, 31, 46, 59]. Unter Beachtung anerkannter PK/PD-Parameter werden für Aminoglykoside Spitzenspiegel deutlich oberhalb der MHK des Erregers ($C_{max}/MHK > 10$) angestrebt [62, 66]. Die mittlere MHK von Gentamicin liegt für Erreger mit reduzierter Empfindlichkeit (z. B. für *Pseudomonas aeruginosa*) bei 2,0 mg/l; somit ergeben sich anzustre-

bende Spitzenspiegel von mindestens 20 mg/l [63].

Bei der Behandlung von Endokarditiden und neutropenischen Patienten ist die Datenlage für die Einmalgabe nicht ausreichend.

Bei der Therapie mit den Glykopeptid-Antibiotika Vancomycin und Teicoplanin werden entsprechend ihrer pharmakodynamischen Parameter dauerhafte Konzentrationen oberhalb der MHK der betreffenden Erreger angestrebt. Im Rahmen des TDM werden in der Regel die Talspiegel kontrolliert [45]. Bei Behandlung von lebensbedrohlichen Infektionen (bei Meningitis und Pneumonie) und bei Erregern mit reduzierter Empfindlichkeit sollen Vancomycin-Talspiegel von 15 bis 20 mg/l angestrebt werden [33, 42, 61]. Dabei ist jedoch die erhöhte Gefahr von Nephrotoxizität ab einem Vancomycin-Talspiegel von 15 mg/l zu beachten [30].

Bei der Behandlung von Knochen- oder Protheseninfektionen und Endokarditiden werden für Teicoplanin Talspiegel von 20 bis 25 mg/l empfohlen [74].

Kontinuierliche Infusionen von Beta-Lactam-Antibiotika

Beta-Lactam-Antibiotika entfalten eine effektive Wirkung, wenn möglichst dauerhaft während der Wachstumsphase der Zellwand die MHK der Erreger überschritten wird. Initial nimmt die Bakterizidie mit steigenden Konzentrationen des Antibiotikums bis zu diesem Wert zu, höhere Wirkspiegel können jedoch das Therapieergebnis nicht verbessern. Dieser pharmakokinetisch-pharmakodynamische Zusammenhang wird als zeitabhängige (nicht konzentrationsabhängige) Bakterizidie beschrieben. Bei Beta-Lactam-Antibiotika sollte die Konzentration des umgebenden Antibiotikums innerhalb eines Dosierungsintervalles für mindestens 40 bis 60 % dieser Zeit die MHK der Erreger am Infektionsort überschreiten [58], wobei etwa 40 %

für Carbapeneme gelten und die höheren Werte für Cephalosporine; Penicilline liegen dazwischen.

Die pharmakokinetischen Daten der Beta-Lactam-Antibiotika zeigen untereinander keine große Variabilität. Beta-Lactam-Antibiotika verteilen sich nach parenteraler Gabe rasch im Extrazellulärraum. Im Fließgleichgewicht werden ähnliche Konzentrationen nach einer intermittierenden Gabe und nach einer Bolusgabe mit anschließender kontinuierlicher Infusion erreicht [4, 6, 7, 40, 47, 48].

Die Dosierungsempfehlungen der Hersteller sehen in der Regel eine (1) 2 bis 4 (6)-malige Gabe des Beta-Lactam-Antibiotikums in Abhängigkeit von pharmakokinetischen Parametern vor. Dadurch werden im Rahmen zugelassener und durch klinische Studien gesicherter Indikationen meist ausreichende freie Wirkspiegel erreicht, die die MHK sensibler Erreger überschreiten. Allerdings kann durch die intermittierende Applikation das Ziel einer möglichst dauerhaften Überschreitung der MHK des Erregers am Ort der Infektion oft nicht erreicht werden, wie PK/PD-Simulationen, experimentelle und auch klinische Untersuchungen zeigen. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit hohen extrazellulären Verteilungsräumen und einer gesteigerten Clearance-Rate. Hierzu zählen vor allem Patienten mit einem kapillären Leck z. B. im Rahmen einer Sepsis, Patienten mit zystischer Fibrose, Drainagen, Blutungen, großflächigen Verbrennungen, Aszites, schwerer Pankreatitis, Patienten mit einem BMI > 30 kg/m², Herzinsuffizienz, Ödemen, Hämofiltration (in Abhängigkeit von der Bilanz), Dialyse-Patienten (vor Dialyse) und Schwangere. Dagegen haben exsikierte Patienten, Dialyse-Patienten nach der Dialyse und Patienten mit Volumenrestriktionen ein niedrigeres Verteilungsvolumen als Normalpatienten. Für Risikopatienten und in der Geriatrie wird daher eine Individualisierung der Antibiotika-Therapie gefordert [13, 25, 34, 37,

Tab. 3.4. Empfohlene Zielbereiche für Tal- und Spitzenspiegel im Rahmen des TDM von Aminoglykosid- und Glykopeptid-Antibiotika (modifiziert nach Burton et al. [15])

Antibiotikum	Talspiegel [mg/l]	Kommentar	Spitzenspiegel [mg/l]	Kommentar
Amikacin	< 1	Korreliert mit der Toxizität, bei lebensbedrohlichen Infektionen bis 2 mg/l	55 – 65*	Zur Beurteilung der Wirksamkeit, bei 1 x täglicher Dosierung
Gentamicin	< 1		15 – 25*	
Tobramycin	< 1		15 – 25*	
Vancomycin	10 – 15	Bei lebensbedrohlichen Infektionen und bei Erregern mit reduzierter Empfindlichkeit 15 – 20 mg/l**		
Teicoplanin	10 – 20	Bei Endokarditis, Knochen-, Protheseninfektionen 20 – 25 mg/l		

* In Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad der Infektion und der MHK des Erregers

** Eine erhöhte Nephrotoxizität ab 15 mg/l ist zu beachten [30].

Talspiegel = Serumspiegel am Ende des Dosierungsintervalles

Spitzenspiegel = Serumspiegel zum Zeitpunkt unmittelbar nach Infusionsende aus einem separaten venösen Zugang

39, 44, 56, 57, 65, 67, 68, 70, 72].

Bei der Anwendung von Doripenem wird den neuen Überlegungen bereits Rechnung getragen. Die Applikation von Doripenem kann als Kurzinfusion oder als Dauerinfusion über 4 Stunden erfolgen [23].

Empfehlungen zur kontinuierlichen Gabe der Beta-Lactam-Antibiotika basieren auf theoretischen Überlegungen, die von experimentellen Untersuchungen oder Simulationen unterstützt werden. Klinische Untersuchungen konnten einen Vorteil der kontinuierlichen Gabe mit länger andauernden Serumspiegeln oberhalb der MHK auch bei niedrigeren Tagesdosierungen [1, 2, 8, 10 – 12, 16, 18, 24, 35, 36, 38, 49, 50, 64, 69, 75 – 77] und eine vergleichbare Effektivität und Sicherheit [26, 27, 57] hinsichtlich der klinischen und mikrobiologischen Wirksamkeit belegen. Eine signifikante Überlegenheit der kontinuierlichen Gabe konnte bislang nur in wenigen Fällen gezeigt werden [43]. Allerdings konnte eine Letalitätssenkung bisher nicht belegt werden.

Beta-Lactam-Antibiotika sind nach der Zubereitung nur begrenzt stabil. Hierbei ist nicht nur der Grad der Degradation entscheidend, sondern vor allem die Art der Zersetzungsprodukte, die ein allergenes Potenzial besitzen. In zahlreichen Untersuchungen zur Stabilität der Substanzen wird diese Tatsache nur unzureichend beachtet. Danach gelten Lösungen von Beta-Lactam-Antibiotika innerhalb eines untersuchten Zeitraums als stabil, wenn deren Degradation den Wert von 10 % unterschreitet. Das Ausmaß der Degradation ist abhängig von dem Lösungsmittel, dem Lichteinfluss, der Konzentration des Antibiotikums, der Art der Applikationshilfen sowie der Herstellung und Temperatur. Bei körpernaher Pumpenapplikation im Rahmen einer ambulanten parenteralen Antibiotika-Therapie (APAT) müssen wegen der erhöhten Umgebungswärme deutliche Stabilitäts-einbußen berücksichtigt werden.

Von hoher praktischer Bedeutung ist die Verwendung des empfohlenen Lösungsmittels, um eine optimale Löslichkeit und Stabilität zu gewährleisten. So müssen fast ausnahmslos alle Penicilline (Trockensubstanzen) in Aqua ad injectabilia gelöst werden, um das Lösungsverhalten zu beschleunigen und eine Partikelfreiheit zu gewährleisten. Eine weitere Verdünnung ist danach in üblichen Infusionslösungen meist möglich. Bei vielen Beta-Lactam-Antibiotika ist eine Reihe von Inkompatibilitätsreaktionen mit anderen Arzneimitteln beschrieben, wenn sie im gleichen Infusionssystem verabreicht werden sollen. Die Angaben des Herstellers zur Kompatibilität müssen unbedingt beachtet werden.

Häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung der Penicilline sind Allergien und pseudoallergische Reaktionen. Ursache dieser Reaktionen ist das Vorliegen einer instabilen Beta-Lactam-Struktur oder spezifischer Seitenketten. Es werden Reaktionen vom Sofort-Typ und Spät-Typ unterschieden, wobei Penicillin-Soforttyp-Allergien sich nach vorheriger Sensibilisierung (z. B. auch durch Penicillin-haltige Lebensmittel oder Kontakt mit Schimmelpilzen) meist wenige Minuten nach der Verabfolgung als urtikarielle Exantheme und/oder Angioödeme, zum Teil mit lebensbedrohlichen Atemwegs- oder Kreislaufkomplikationen manifestieren können. Zu etwa 10 % treten verzögerte Reaktionen in Form polymorpher Exantheme wie makulopapulöse Exantheme auf. Serumkrankheitsartige Symptome werden in etwa 2 bis 4 % der Fälle beobachtet. Allergische Reaktionen sind nach parenteraler Gabe grundsätzlich häufiger als nach oraler Gabe.

Penicilline sind in Lösung in Abhängigkeit von ihren Seitenketten und dem pH-Wert unterschiedlich stabil. Die Abbauprodukte der Penicilline wirken als Haptene und können kovalente Bindungen mit körpereigenen Proteinen eingehen. Sie bilden einen Hapten-Protein-Komplex, der eine allergieerzeugende Immunantwort induzieren kann.

Abbauprodukte der Penicilline haben ein erhebliches Allergisierungspotenzial. Häufigstes Abbauprodukt ist die Penicilloyl-Säure, die durch Spaltung des Beta-Lactam-Ringes entsteht. Der Penicilloyl-Protein-Komplex wird als Major-Determinante (Major Epitop) bezeichnet. Er ist die Ursache der meisten allergischen Reaktionen. Zu den Minor-Determinaten (Minor Epitopen) zählen die Penicilloat-, Penilloat-, Penicillenat-, Penicilloinsäure-, Penicillanyl-, Penamaldat-, Penaldat- und D-Penicillamin-Determinanten. Für bedrohliche klinische Manifestationen (Schock) scheinen diese Minor-Determinanten bedeutsamer zu sein, wenngleich auch anaphylaktische Reaktionen durch Penicilloyl-Sensibilisierungen beschrieben wurden. Bei unsachgemäßer Lagerung und Zubereitung werden vermehrt Abbauprodukte gebildet mit der Folge, dass das Allergisierungspotenzial von Penicillinlösungen stark erhöht wird. So war die Inzidenz nachgewiesener (0,9 %) oder wahrscheinlicher (1,7 %) unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Kurzinfusionen frisch zubereiteter Penicillin-Lösungen im Vergleich zur kontinuierlichen Gabe oder nach Lagerung deutlich reduziert (8,3 %, 6,7 %) [52, 53, 54]. Allerdings konnten diese Unterschiede in weiteren klinischen Studien nicht bestätigt werden.

Art und Ausmaß der Degradation der Beta-Lactam-Antibiotika sind substanzabhängig. Acylaminopenicilline, Isoxazolylpenicilline, Cephalosporine und Aztreonam sind aufgrund ihrer Struktur in der Regel stabiler als Benzylpenicillin. Eine Ringöffnung ist jedoch auch bei Cephalosporinen durch nukleophilen oder elektrophilen (seltener) Angriff möglich, wie das Beispiel des Ceftazidims und anderer Cephalosporine zeigt [73]. Die chemische Stabilität der Carbapeneme ist sehr unterschiedlich und nur für Doripenem ausreichend, um eine 4-stündige Infusion zu ermöglichen (dafür besteht auch die Zulassung) [23].

Fazit

- Aufgrund pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Überlegungen ist eine kontinuierliche Infusion von Beta-Lactam-Antibiotika der intermittierenden Gabe hinsichtlich des Therapieziels, möglichst dauerhaft die MHK der Erreger zu überschreiten, überlegen.
- Klinische Daten zur signifikanten Überlegenheit dieses Therapieregimes liegen in geringer Zahl vor.
- Kontinuierliche und intermittierende Infusionen eines Beta-Lactam-Antibiotikums zeigen ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.
- Empfohlen wird die kontinuierliche Gabe bei Patienten, deren pharmakokinetische Parameter (Verteilungsvolumen, Clearance) von Normalpopulationsdaten deutlich abweichen (z. B. Patienten mit zystischer Fibrose oder Patienten mit schweren septischen Infektionen durch Erreger mit verminderter Empfindlichkeit).
- Der kontinuierlichen Gabe des Antibiotikums sollte eine Bolusgabe vorausgehen.
- Ökonomische Vorteile ergeben sich bei kontinuierlicher Gabe, da bei nicht Schwerkranken mit niedrigeren Tagesdosierungen ähnliche Serumkonzentrationen im Fließgleichgewicht (steady state) wie bei der intermittierenden Gabe erreicht werden können.
- Einige Beta-Lactam-Antibiotika sind wegen der geringen Stabilität bei Raumtemperatur für eine kontinuierliche Gabe nicht geeignet. In diesen Fällen ist nur eine verlängerte Infusionsdauer (3 Stunden) möglich.
- Die Empfehlungen der Hersteller zu Art der Lösungsmittel und der Konzentrationen der Antibiotika-Lösungen sind strikt einzuhalten. Abweichungen können erheblich eingeschränkte Stabilitätsdaten bewirken.
- Bei kontinuierlicher Gabe von Beta-Lactam-Antibiotika ist hierfür ein eigener Zugang oder ein eigenes Lumen erforder-

Tab. 3.5. Interaktionen von Antibiotika mit anderen Arzneimitteln und deren Folgen

Antibiotika	Komedikation	Folge
Penicilline	Saure Pharmaka, z. B. Probenecid, Salicylate, Indometacin, Sulfipyrazon, Phenylbutazon	Verminderung der tubulären Penicillin-Sekretion, erhöhte Krampfneigung bei hoher Dosierung
Cephalosporine	Nephrotoxische Substanzen, z. B. Aminoglykoside	Verstärkung der Nephrotoxizität, vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion
Fluorchinolone Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin	Nichtsteroidale Antiphlogistika	Erhöhte Krampfneigung
	Mineralische Antazida, H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	Verminderung der Resorption von allen Chinolonen mit Wirkungsverlust
	Warfarin	Verstärkung der Warfarin-Wirkung. Manche Fluorchinolone hemmen die hepatische Elimination der R-Form des Warfarins.
	Substanzen, die das QT-Intervall verlängern (Terfenadin)	Gesteigertes Risiko ventrikulärer Arrhythmien, besonders Torsades de pointes
Makrolide	Theophyllin	Gefahr einer Theophyllin-Intoxikation durch reduzierten Theophyllin-Metabolismus
	Mutterkornalkaloide	Gefahr eines Ergotismus durch kompetitive Hemmung des hepatischen Abbaus der Mutterkornalkaloide
	Carbamazepin	Gefahr von Carbamazepin-Überdosierungserscheinungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen) durch herabgesetzte Carbamazepin-Metabolisierung
	Ciclosporin A	Erhöhte Nephrotoxizität durch reduzierten Metabolismus von Ciclosporin
	Statine (besonders Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin)	Rhabdomyolyse
	Warfarin	Verstärkte Blutungsgefahr durch reduzierte Warfarin-Metabolisierung
	Substanzen, die das QT-Intervall verlängern (Terfenadin)	Gesteigertes Risiko ventrikulärer Arrhythmien, besonders Torsades de pointes
Tetracycline (Doxycyclin)	Proteaseinhibitoren und nicht nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transcriptase	Verstärkung der Nebenwirkungen
	Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin	Beschleunigter Tetracyclin-Abbau durch Enzyminduktion
	Substanzen mit hoher Proteinbindung, z. B. Sulfonylharnstoffe, Cumarin-Analoga (z. B. Phenprocoumon)	Wirkungsverstärkung von stark proteingebundenen Substanzen. Das etwa zu 95% an Plasmaproteine gebundene Doxycyclin verdrängt diese Komedikamente aus ihrer Eiweißbindung.
	Carbamazepin	Gefahr von Carbamazepin-Überdosierungserscheinungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen) durch herabgesetzte Carbamazepin-Metabolisierung
	Ciclosporin	Erhöhte Nephrotoxizität durch reduzierten Metabolismus von Ciclosporin
Glycylcycline (Tigecyclin)	Phenprocoumon, Warfarin	Verstärkte Blutungsgefahr durch reduzierte Metabolisierung
Glycylcycline (Tigecyclin)	Orale Antikoagulanzen (Warfarin)	Gelegentlich erhöhte INR-Werte
Linezolid	MAO-Hemmer (Moclobemid)	Blutdruckanstieg, Serotonin-Syndrom
Daptomycin	Mit Myopathie assoziierte Arzneimittel (Statine)	Erhöhte CPK-Werte, Rhabdomyolyse
Lincosamide	Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzen	Verstärkte neuromuskuläre Blockade mit Atemdepression
Glykopeptide	Nephro- oder ototoxische Pharmaka, z. B. Aminoglykoside, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Schleifendiuretika	Gesteigertes Risiko von Nieren- und/oder Gehörschäden
Aminoglykoside	Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzen	Begünstigung/Auslösung/Potenzierung einer neuromuskulären Blockade
	Nephro- oder ototoxische Pharmaka, z. B. Vancomycin, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Schleifendiuretika	Gesteigertes Risiko von Nieren- und/oder Gehörschäden
Rifampicin	Substrate des Cytochrom-P-450-Systems und der P-Glykoproteine	Durch Induktion erhöhte Clearance der Arzneimittel und dadurch reduzierte Wirkung

derlich, da zahlreiche Inkompatibilitätsreaktionen mit anderen Arzneimitteln auftreten.

- Kontinuierliche Infusionen oder Infusionen mit längerer Dauer sind mit Ausnahme von Doripenem nicht zugelassen. Bei der Anwendung dieser Regime in der Praxis handelt es sich daher um einen „off label use“.

Arzneimittelinteraktionen

Eine wichtige Ursache für unerwünschte Nebenwirkungen können Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sein. Insbesondere die Hemmung hepatischer Monooxygenasen, der Cytochrom-P450-Enzyme, z. B. durch einige Makrolide und Fluorchinolone sowie Azol-Antimykotika, bedingen meist ein höheres Nebenwirkungsrisiko.

Auch eine induktionsverstärkte Expression von Enzymen des Cytochrom-P450-Enzymsystems, z. B. durch Rifampicin, Barbiturate und Carbamazepin ist möglich. Konsequenz ist ein erniedrigter Plasmaspiegel mit reduzierter Wirksamkeit des jeweils betroffenen Pharmakons.

Weitere wichtige Beispiele zu Interaktionen von Antibiotika mit anderen Arzneimitteln sind in der **Tabelle 3.5.** dargestellt.

Literatur

- Alou L, Aguilar L, Sevillano D, Gimenez MJ, et al. Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*? An in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:209-13.
- Ambrose PG, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP. Continuous vs. intermittent infusion of cefuroxime for the therapy of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1998;7:463-70.
- Andes D, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of outpatient intravenous antimicrobial therapy. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:849-60.
- Barza M, Bruschi J, Bergeron MG, Weinstein L. Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. III Intermittent vs. continuous infusion and the effect of probenecid. *J Infect Dis* 1974;129:73-8.
- Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CMJ. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Clin Pharmacol* 2001;52:35-43.
- Bergeron MG, Nguyen M, Gauvreau L. Influence of constant infusion versus bolus injections of antibiotics on in vivo synergy. *Infection* 1978;6:38-46.
- Bergeron MG, Simard P. Influence of three modes of administration on the penetration of latamoxef into interstitial fluid and fibrin clots and its in-vivo activity against *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1986;17:775-84.
- Buck C, Bertram N, Ackermann T, Sauerbruch T, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:62-7.
- Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, et al. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:936-42.
- Burgess DS, Hastings RW, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther* 2000;22:66-75.
- Burgess DS, Summers KK, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion. *Clin Ther* 1999;21:1882-9.
- Burgess DS, Waldrep T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin Ther* 2002;24:1090-104.
- Burkhardt O, Derendorf H, Welte T. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. *Exp Opin Pharmacother* 2007;8:237-56.
- Burkhardt O, Lehmann C, Madabushi R, Kumar V, et al. Once-daily tobramycin in cystic fibrosis: better for clinical outcome than thrice-daily tobramycin but more resistance development? *J Antimicrob Chemother* 2006;58:822-9.
- Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4th edition (2006).
- Cappelletty DM, Kang SL, Palmer SM, Rybak MJ. Pharmacodynamics of ceftazidime administered as continuous infusion or intermittent bolus alone and in combination with single daily-dose amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1797-801.
- Conil JM, Georges B, Breden A, Segonds C, et al. Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:226-30.
- De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, et al. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:382-8.
- Destache CJ, Meyer SK, Bittner MJ, Herman KG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with Aminoglycosides: a cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit* 1990;12:419-26.
- Dettli L. The kidney in pre-clinical and clinical pharmacokinetics. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 1984;15:241-54.
- El Desoky E, Klotz U. Value, limitations and clinical impact of therapeutic drug monitoring in adults. *Drug Invest* 1993;6:127-36.
- Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 2004;30:18-32.
- Fachinformation Doribax® 9/2009
- Frei CR, Burgess DS. Continuous infusion beta-lactams for intensive care unit pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:418-21.
- Garraffo R. Pharmacodynamic bases for continuous infusion of beta-lactams: optimisation of antibacterial activities against gram-negative bacilli. *Antibiotiques* 2002;4:22-8.
- Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *J Clin Pharmacol Ther* 2005;30:360-9.
- Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, et al. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacother* 2002;22:471-83.
- Hall RG 2nd, Payne KD, Bain AM, Rahman AP, et al. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity. *Am J Med* 2008;121:515.
- Hehl EM, Drewelow B. Therapeutisches Drug Monitoring von Aminoglykosiden. In: Hitzemberger G (ed.). *Therapeutisches Drug Monitoring*. Wien: Blackwell-MZV; 1994:117-128.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166:2138-44.
- Hitt CM, Klepser ME, Nightingale CH, Quintiliani R, et al. Pharmacoeconomic impact of once-daily aminoglycoside administration. *Pharmacother* 1997;17:810-4.
- Keller F, Frankewitsch T, Zellner D, Simon S. Unifying concept of pharmacokinetics derived from drug distribution and elimination in renal failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33:546-9.
- Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:92-5.

34. Kuang D, Verbine A, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patient during continous renal replacement therapy. *Clin Nephrol* 2007;67:267-384.
35. Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1116-23.
36. Kuti JL, Nightingale CH, Knauft RF, Nicolau DP. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis. *Clin Ther* 2004;26:493-501.
37. Kuzenko J, Crawford C. Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis. *Lancet* 1989;11:385.
38. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CMJ, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, et al. Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3290-7.
39. Lau W, Mercer D, Itani K, Nicolau D, et al. A randomized, open-label, comparative study of piperacillin/tazobactam administered by continuous infusion vs. intermittent infusion for the treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3556-61.
40. Lavole GY, Bergeron MG. Influence of four modes of administration on penetration of aztreonam, cefuroxime, and ampicillin into interstitial fluid and fibrin clots and on in vivo efficacy against *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:404-12.
41. Lee BL, Sachdeva M, Chambers HF. Effect of protein binding of daptomycin on MIC and antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2505-8.
42. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:447-54.
43. Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, Jimenez A, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;40:219-23.
44. Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat AM, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis* 2008;8:612-20.
45. MacGowan AP. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit* 1998;20:473-7.
46. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93-9.
47. Mouton JW, Horrevorts AM, Mulder PGH, Prens EP, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2307-11.
48. Mouton JW, Michel MF. Pharmacokinetics of meropenem in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusion. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:911-8.
49. Mouton JW, Vinks AATMM, Punt NC. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of activity of ceftazidime during continuous and intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:733-8.
50. Munckhof WJ, Carney J, Neilson G, Neilson J, et al. Continuous infusion of ticarcillin-clavulanate for home treatment of serious infections: clinical efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:514-22.
51. Nath SK, Foster GA, Mandell LA, Rotstein C. Antimicrobial activity of ceftriaxone versus cefotaxime: negative effect of serum albumin binding of ceftriaxone. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:1239-43.
52. Neftel KA, Walti M, Schulthess HK, Gubler J. Adverse reactions following intravenous penicillin-G relate to degradation of the drug in vitro. *Klin Wochenschr* 1984;62:25-9.
53. Neftel KA, Walti M, Spengler H, von Felton A, et al. Neutropenia after penicillins: toxic or immune-mediated? *Klin Wochenschr* 1981;59:877-8.
54. Neftel KA. Effect of storage of penicillin-G solutions on sensitization to penicillin-G after intravenous administration. *Lancet* 1982;986-8.
55. Newman D, Scheetz MH, Adeyemi OA, Montevecchi M, et al. Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in a morbidly obese individual. *Ann Pharmacother* 2007;41:1734-9.
56. Nicolau DP, Lacy MK, McNabb J, Quintiliani R, et al. Pharmacokinetics of continuous and intermittent ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1999;8:45-9.
57. Nicolau DP, McNabb JC, Lacy MK, Quintiliani R, et al. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agent* 2001;17:497-504.
58. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of beta-lactams in the patient care setting. *Crit Care* 2008;12(Suppl 4):2.
59. Olsen KM, Rudis MI, Rebeck JA, Hara J, et al. Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med* 2004;32:1678-82.
60. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:1081-91.
61. Pea F, Furlanut M, Negri C, Pavan F, et al. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1863-7.
62. Pea F, Viale P. Bench-to bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? *Crit Care* 2009;13:214.
63. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, et al. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008;30:674-81.
64. Reese AM, Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:114-9.
65. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:756-73.
66. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51.
67. Roberts JA, Lipman J. Optimizing use of beta-lactam antibiotics in the critically ill. *Semin. Respir Crit Care Med* 2007;28:579-85.
68. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:11-8.
69. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, et al. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis-bolus versus continuous administration. *Crit Care Med* 2009;37:926-33.
70. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:294-301.
71. Scaglione F, Raichi M, Fraschini F. Serum protein binding and extravascular diffusion of methoxyimino cephalosporins. Time courses of free and total concentrations of cefotaxime and ceftriaxone in serum and pleural exudates. *J Antimicrob Chemother* 1990;26 (Suppl A):1-10.

72. Sermet-Gaudelus I, Hulin A, Ferroni A, Silly C, et al. Pharmacologic particularities of antibiotics in cystic fibrosis. *Arch, Pediatr* 2000;7:519-28.
73. Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2643-7.
74. Soy D, Lopez E, Ribas J. Teicoplanin population pharmacokinetic analysis in hospitalized patients. *Ther Drug Monit* 2006;28:737-43.
75. Tam VH, Louie A, Lomaestro BM, Drusano GL. Integration of population pharmacokinetics, a pharmacodynamic target, and microbiologic surveillance data to generate a rational empiric dosing strategy for cefepime against *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacother* 2003;23:291-5.
76. Tessier PR, Nicolau DP, Onyeji CO, Nightingale CH. Pharmacodynamics of intermittent- and continuous-infusion cefepime alone and in combination with once-daily tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* infection model. *Chemother* 1999;45:284-95.
77. Thalhammer F, Traunmüller F, El Menyawi I, Frass M, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:523-7.

4. Sicherheit und Verträglichkeit

Ralf Stahlmann, Hartmut Lode

Bei etwa 10 % der behandelten Patienten muss mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden. Dies gilt für die meisten parenteral gegebenen Antibiotika. In einigen Fällen liegt die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch höher. Von besonderer Bedeutung ist die Frage nach Unterschieden in der Verträglichkeit der verfügbaren Präparate. Es ist allerdings nicht gerechtfertigt, die Ergebnisse aus verschiedenen Studien der klinischen Prüfung von neuen Arzneimitteln direkt miteinander zu vergleichen, um Unterschiede in der Verträglichkeit von Arzneistoffen zu bewerten. Trotz weitgehender Standardisierung der klinischen Prüfung stellen nur Daten aus Vergleichsstudien, vorzugsweise *Doppelblindstudien*, die einzige zuverlässige Quelle für direkte Vergleiche zwischen verschiedenen Arzneimitteln dar. Dies gilt für die unerwünschten Wirkungen ebenso wie für die klinische Wirksamkeit. Die Anzahl der in klinischen Vergleichsstudien eingeschlossenen Patienten reicht jedoch nicht aus, um Aussagen über seltene unerwünschte Wirkungen machen zu können. Daher müssen weitere Auswertungen der Gesamtdaten aus mehreren klinischen Studien oder sogar die Erfahrungen aus der „postmarketing surveillance“ herangezogen werden. Die Limitierungen solcher Daten sollten jedoch stets berücksichtigt werden.

Generell gilt, dass sich die unerwünschten Wirkungen der meisten, zur parenteralen Therapie verordneten Antiinfektiva überwiegend an drei Organsystemen manifestieren:

- Gastrointestinaltrakt (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö),
- Haut (z. B. Exantheme, Urtikaria, Phototoxizität) und
- ZNS (z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen).

Wesentliche Unterschiede bestehen im *Schweregrad* und der *Häufigkeit* einer bestimmten unerwünschten Wirkung. Nach der Pathogenese der unerwünschten Wirkungen lassen sich *toxische*, *allergische* und *biologische* Wirkungen unterscheiden. In manchen Fällen kann nicht eindeutig festgestellt werden, ob z. B. Störungen des Magen-Darm-Trakts durch direkte Wirkungen auf die entsprechenden Organe hervorgerufen wurden oder ob die Veränderungen durch eine Beeinflussung der bakteriellen Flora verursacht sind.

Grundsätzlich ist zu bedenken, dass jede Gabe einer antimikrobiell wirksamen Substanz die körpereigene Flora beeinflusst. Art und Ausmaß der Veränderungen werden wesentlich durch die antibakterielle Wirkung und durch die pharmakokinetischen Eigenschaften des Antibiotikums geprägt. Bei jeder antibakteriellen Therapie müssen daher die *biologischen Nebenwirkungen* der Substanzen in der Nutzen/Risiko-Abwägung mit berücksichtigt werden.

Beta-Lactam-Antibiotika

Die parenteral verabreichten Beta-Lactam-Antibiotika sind im Allgemeinen gut verträglich. Die Nebenwirkungen sind in der Regel leicht und vorübergehend und erfordern nur selten einen vorzeitigen Therapieabbruch. Bei etwa 1 bis 2 % der Patienten können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von morbilliformen oder skarlatiniformen Exanthen auftreten. Selten (in 0,5 bis 1 %) kommt es zu Gesichts-, Zungen- oder Glottisschwellungen (z. B. Quincke-Ödem). Sehr selten sind eine Pneumonitis bzw. interstitielle Pneumonie oder eine interstitielle Nephritis. In Einzelfällen (<0,1 %) kann es zu schweren akuten allergischen Reaktionen (Anaphylaxie bis hin zum lebensbedrohlichen Schock) kommen (dosisunabhängig), die im Allgemeinen bis zu 30 Minuten nach der Applikation auftreten. Solche Reaktionen sind nach Penicillinen häufiger als nach anderen Beta-Lactam-Antibiotika. Patienten sind nach Applikation eines Beta-Lactam-Antibiotikums für etwa 30 Minuten zu beobachten, um eine eventuell auftretende allergische Reaktion zu erkennen.

Kreuzallergische Reaktionen zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind eher selten. Aztreonam ist ein Beta-Lactam-Antibiotikum, das auch bei Patienten angewandt werden kann, die nach Penicillinen und anderen Beta-Lactamen Hautausschläge oder andere Arten akuter Überempfindlichkeitsreaktionen entwickelt haben, weil Kreuzallergien nach den bisherigen Erfahrungen sehr selten sind. Bei einigen Patienten wurden nach Aztreonam Allergien beobachtet, die jedoch wahrscheinlich eher mit der Struktur der Seitenkette als mit dem Beta-Lactam-Ring zusammenhängen. Da die Seitenkette identisch ist mit der entsprechenden Struktur im Ceftazidim, sollte bei einer allergischen Reaktion gegen Ceftazidim das Monobactam Aztreonam nicht verabreicht werden und umgekehrt [1, 52].

Auswirkungen auf das Blutbild sind allergischer oder toxischer Art. Sie manifestieren sich gelegentlich in Form einer Thrombozytopenie und/oder Eosinophilie, selten (<2 %) in Form von Leukopenie. Die

Erscheinungen sind im Allgemeinen innerhalb einiger Tage nach Absetzen des Antibiotikums reversibel.

Gastrointestinale Unverträglichkeitserscheinungen in Form von Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Meteorismus oder weichen Stühlen werden bei der Therapie mit Beta-Lactam-Antibiotika häufig beobachtet. Diarrhöen (mehr als 3 Entleerungen eines ungeformten Stuhls pro Tag) kommen bei 2 bis 10 % der Patienten vor.

Bei der Infusion von Ceftobiprol waren die gastrointestinalen Störungen, wie Übelkeit und Erbrechen, abhängig von der Infusionsdauer. Häufig berichteten die Patienten während der klinischen Prüfung der Substanz über Geschmacksstörungen [34].

Reversible, mäßig ausgeprägte Veränderungen von Leberfunktionsparametern (z. B. Transaminasen, alkalische Phosphatase) kommen bei bis zu 10 % der Patienten vor. In Einzelfällen wurde eine vorübergehende cholestatische Hepatitis beobachtet. Das Risiko ist bei höherem Lebensalter und längerer Anwendung erhöht. Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei älteren Patienten (> 65 Jahre) nur unter Kontrolle der Leberfunktion angewandt werden.

Unter Ceftriaxon-Therapie wurden in seltenen Fällen Verschattungen im Sonogramm der Gallenblase beobachtet, welche nach Absetzen oder nach Beendigung der Therapie wieder verschwanden (sog. transitorische biliäre Pseudolithiasis).

Bei bestimmten Risikokonstellationen (Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie, bei einer Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke, z. B. bei Meningitis) und bei Gabe von Beta-Lactam-Antibiotika in sehr hohen Dosierungen kann es zu Krampfanfällen kommen. Das krampfauslösende Potenzial der neueren Carbapeneme ist geringer als das von Imipenem/Cilastatin, wie sich tierexperimentell zeigen lässt. Meropenem ist daher im Gegensatz zu Imipenem/Cilastatin auch zur Therapie der Meningitis zugelassen [53].

Bei Gabe von Meropenem oder anderen Carbapenemen zusammen mit Valproinsäure sind die Plasmakonzentrationen des Antiepileptikums deutlich reduziert und es kann zu Krampfanfällen kommen. Valproinsäure wird überwiegend durch Glukuronidierung verstoffwechselt. Der Metabolit wird anschließend teilweise aber auch wieder hydrolytisch gespalten. Offenbar hemmen die Carbapeneme die Hydrolyse des Glukuronids und dadurch liegt weniger freie Valproinsäure im Plasma vor. Die Serumspiegel von Valproinsäure müssen daher kontrolliert und die Dosierung even-

tuell angepasst werden, wenn ein Carbapenem gleichzeitig verabreicht wird [31].

Langfristige und wiederholte Anwendung von Beta-Lactam-Antibiotika (insbesondere solche mit breitem antibakteriellem Spektrum) kann zu einer Superinfektion oder Kolonisation mit resistenten Erregern oder Sprosspilzen (z. B. Mundsoor, Vulvovaginitis) führen.

Fluorchinolone

Während der Behandlung mit Fluorchinolonen (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4 bis 10 % der behandelten Patienten auf [48, 50].

Am häufigsten manifestieren sich die unerwünschten Wirkungen am Magen-Darm-Trakt oder als ZNS-Reaktion (z. B. Schlaflosigkeit, Benommenheit). Unter den Hautreaktionen hat besonders das phototoxische Potenzial der Fluorchinolone Beachtung gefunden. Grundsätzlich sollte bei jeder Fluorchinolon-Therapie eine direkte Exposition mit Sonnenlicht (oder UV-Licht aus anderen Quellen) vermieden werden. Kardiotoxische Effekte wurden zunächst im Tierversuch nach Gabe von heute nicht mehr üblichen Fluorchinolonen wie z. B. Sparfloxacin beobachtet. Geringfügige Veränderungen der QT_c-Zeit können auch beim Menschen auftreten und haben zu der Empfehlung geführt, Fluorchinolone nicht mit anderen arrhythmogenen Arzneimitteln zu kombinieren. Auch bei Patienten mit Hypokaliämie und Hypomagnesiämie besteht ein erhöhtes Risiko für Torsades de pointes [20]. In sehr seltenen Fällen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Fluorchinolonen Fälle von Hepatitis bis hin zum Leberversagen beobachtet.

Fluorchinolone gelten als kontraindiziert bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren – die klinische Relevanz der Fluorchinolon-typischen toxischen Wirkungen auf den unreifen Gelenkknorpel ist allerdings umstritten. In zunehmendem Maße wird Ciprofloxacin, z. B. bei jugendlichen Mukoviszidose-Patienten, angewandt (hierfür liegt eine Zulassung vor), wobei keine Häufung von klinisch erkennbaren Gelenkbeschwerden aufgefallen ist. Entzündungen oder Rupturen der Achilles-Sehne können als seltene unerwünschte Wirkungen nach jedem Fluorchinolon auftreten [43].

Unter den derzeit zur parenteralen Therapie verfügbaren Fluorchinolonen hemmt vor allem Ciprofloxacin das Cytochrom P450-1A2. Dadurch ist der Abbau von Theophyllin und Coffein verzögert, aber auch der Metabolismus anderer Arzneistoffe, z. B. Clozapin, kann in klinisch relevantem Ausmaß inhibiert werden [4].

Makrolide, Azalide

Neben dem klassischen Makrolid Erythromycin stehen heute auch Clarithromycin und Azithromycin zur parenteralen Therapie zur Verfügung. Aufgrund der abweichenden Grundstruktur wird Azithromycin auch als „Azalid“ bezeichnet. Makrolide/Azalide führen häufig zu lokalen Unverträglichkeitsreaktionen an der Infusionsstelle.

Abgesehen von den lokalen Unverträglichkeitsreaktionen, bestehen die häufigsten unerwünschten Wirkungen dieser Antibiotika – auch bei einer parenteralen Therapie – in gastrointestinalen Störungen. Die Reaktionen des Magen-Darm-Trakts werden überwiegend durch direkte Stimulierung der glatten Muskulatur hervorgerufen, denn die Makrolide/Azalide wirken Motilin-agonistisch. Die neueren Derivate des Erythromycins (Clarithromycin, Azithromycin) sind besser magenverträglich als das klassische Makrolid-Antibiotikum [14].

Makrolide können allergische Reaktionen hervorrufen. Solche Reaktionen sind deutlich seltener als nach der Gabe von Penicillinen oder anderen Beta-Lactam-Antibiotika.

Nach hohen Dosen von Erythromycin (intravenöse Gabe!) sind reversible Fälle von Hörverlust beschrieben worden. Auch kardiotoxische Wirkungen können nach Makroliden auftreten. Sie bewirken eine QT_c-Verlängerung und es besteht die Möglichkeit von schwerwiegenden Arrhythmien (Torsades de pointes). Das entsprechende Risiko scheint nach Azithromycin relativ gering zu sein [45].

Interaktionen zwischen Erythromycin/Clarithromycin und zahlreichen anderen Pharmaka, die durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen (z. B. CYP3A) metabolisiert werden, sind seit langem bekannt. Der Phase-I-Metabolismus von Carbamazepin, Glucocorticoiden, Terfenadin, Theophyllin, Ciclosporin und vielen anderen Arzneistoffen wird durch Makrolide gehemmt. Insbesondere bei Substanzen, die zu einer QT_c-Verlängerung führen können (z. B. Terfenadin, Pimozid), besteht bei kombinierter Gabe ein erhöhtes Risiko für Torsades de pointes. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen ist durch das Azalid Azithromycin eine derartige Hemmung der metabolisierenden Enzyme nicht zu erwarten. Fallberichte über Interaktionen mit Digitalisglykosiden liegen für alle Makrolide/Azalide vor – sie werden offenbar über andere Mechanismen verursacht [44].

Glykopeptide

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Urtikaria und Exanthenen können bei einer Therapie mit Glykopeptiden (Vancomycin, Teicoplanin) auftreten [32].

Bei rascher Infusion von Vancomycin kann es durch Freisetzung von Mediatoren zu Hautrötung am Oberkörper (Red-Neck- bzw. Red-Man-Syndrom), zu Schmerzen und Krämpfen der Brust- und Rückenmuskulatur kommen. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen innerhalb von 20 Minuten bis zu einigen Stunden ab. Da diese Erscheinungen bei langsamer Infusion selten auftreten, muss unbedingt darauf geachtet werden, Vancomycin genügend zu verdünnen und über einen ausreichend langen Zeitraum zu infundieren. Derartige Reaktionen treten unter Teicoplanin praktisch nicht auf [32].

Gelegentlich können während der Therapie mit Glykopeptiden gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen) auftreten. Nach Gabe von Vancomycin in hohen Dosen wurde in einigen Fällen Nierenversagen beobachtet. Das Risiko für nephrotoxische Reaktionen nimmt mit höheren Dosierungen und bei gleichzeitiger Gabe anderer Substanzen mit nephrotoxischem Potenzial zu [19, 27, 40]. Selten wurde eine vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens berichtet [12].

Blutbildstörungen sind nach Glykopeptiden selten (vorübergehende Neutropenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie). Bei Gabe von Glykopeptiden kann es zu Schmerzen an der Injektionsstelle kommen (Thrombophlebitis).

Aminoglykoside

Die therapeutische Breite der Aminoglykoside ist gering. Alle Substanzen dieser Gruppe sind potenziell nephrotoxisch und ototoxisch. Außerdem können sie die neuromuskuläre Übertragung stören und sind deshalb bei Myasthenia gravis kontraindiziert [15, 17].

Aminoglykoside kumulieren in den Haarzellen des Innenohrs und in der Nierenrinde. Deshalb nimmt das Risiko für toxische Schäden deutlich zu, wenn die Therapie länger als 8 Tage dauert oder wenn der Patient in einem Zeitraum von 6 Wochen vor Beginn der Therapie schon einmal mit einem Aminoglykosid behandelt wurde [7].

Bei Gabe der gesamten Tagesdosis in einer Kurzinfusion ist die Oto- und Nephrotoxizität tendenziell geringer als bei dreimal täglicher Gabe. Da diese Applikationsweise (Einmal-täglich-Dosierung) auch unter den Aspekten der antibakteriellen Wirkung günstiger erscheint, hat sich dieses Dosierungskonzept in den vergangenen Jahren zunehmend durchgesetzt [15, 39].

Zu Vestibularisschäden (Schwindel, Nystagmus) und Cochleaschäden kommt

es besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion oder bei hoher Dosierung. Initial besteht ein Hörverlust der hohen Frequenzen [17].

Allergische Reaktionen auf Aminoglykoside sind selten [15].

Oxazolidinone (Linezolid)

Linezolid ist das erste in der Humanmedizin verwendbare Oxazolidinon. Während der klinischen Prüfung war es ähnlich gut verträglich wie die vergleichend untersuchten Antiinfektiva. Gastrointestinale Störungen, z. B. Erbrechen und leichte ZNS-Reaktionen, standen im Vordergrund. Bei längerer Behandlungsdauer (>2 Wochen) wurden unter Linezolid Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) gesehen. Wöchentliche Blutbildkontrollen sind daher bei einer Behandlung mit Linezolid generell angezeigt.

Periphere Neuropathie und/oder Optikus-Neuropathie, sehr selten progredient bis zum Verlust des Sehvermögens, wurden bei Patienten unter Behandlung mit Linezolid berichtet. Diese Berichte betreffen überwiegend Patienten, die über einen längeren Zeitraum als die max. empfohlene Dauer von 28 Tagen behandelt wurden. Auch Fälle von Laktatazidose traten bei längerfristiger Behandlung auf [3, 33, 46].

Linezolid ist ein Hemmstoff der Monoaminooxidase. Entsprechende Interaktionen mit gleichzeitig gegebenen adrenerg oder serotonerg wirksamen Medikamenten können daher auftreten. Dies kann bedeutsam sein bei gleichzeitiger Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und anderen Arzneimitteln, wie trizyklischen Antidepressiva, Serotonin-5-HT₁-Rezeptoragonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkenden Sympathomimetika (einschließlich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin), vasopressorischen Mitteln (z. B. Epinephrin, Norepinephrin), dopaminergen Mitteln (z. B. Dopamin, Dobutamin) sowie Pethidin oder Buspiron. Bei entsprechender Komedikation sollte Linezolid nicht angewandt werden [29, 49].

Lincosamide (Clindamycin)

Die häufigste unerwünschte Wirkung bei einer Behandlung mit Clindamycin ist eine Diarrhö durch Beeinträchtigung der physiologischen Darmflora (5 bis 20%). Nach Clindamycin-Therapie kann eine schwere pseudomembranöse Enterokolitis auftreten [36]. Gelegentlich steigen unter Clindamycin die Bilirubin- und Leberenzymwerte im Blut. Überempfindlichkeitsreaktionen sind relativ selten, hämatologische Störungen wie Thrombo-

zytopenie, Leukopenie u. a. werden vor allem unter längerer Therapie mit Clindamycin beobachtet [45].

Metronidazol

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei einer Behandlung mit Metronidazol sind gastrointestinale Störungen, die sich in Form von bitterem Aufstoßen, metallischem Geschmack und Übelkeit äußern können. Diarrhöen treten selten auf [41]. Mögliche neurologische Störungen können Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxien, Parästhesien sein. Bei hoher Dosierung und Langzeitbehandlung können reversible periphere Neuropathien auftreten. Fälle von aseptischer Meningitis sind im Zusammenhang mit einer Metronidazol-Therapie bekannt geworden [22]. Möglich sind allergische Reaktionen und hämatologische Störungen [24]. Ein so genannter Disulfiram-Effekt bei gleichzeitiger Alkoholeinnahme wurde beschrieben – die Datenlage ist allerdings widersprüchlich [51].

Tetracycline (Doxycyclin) und Glycylcycline (Tigecyclin)

Doxycyclin. Zur intravenösen Gabe steht aus der Gruppe der Tetracycline nur Doxycyclin zur Verfügung. Gastrointestinale Störungen sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei einer Behandlung mit Doxycyclin. Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle (selten pseudomembranöse Enterocolitis) können auftreten. Tetracycline besitzen ein phototoxisches Potenzial. ZNS-Reaktionen können sich als Kopfschmerz, Übelkeit und Photophobie äußern. Allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie sind sehr selten. Bei zu schneller Injektion kann es zu Schwindel, Hitzegefühl, Rötung des Gesichtes und Kollaps kommen. Die intravenöse Anwendung ist mit lokaler Irritation verbunden und kann eine Venenentzündung (Thrombophlebitis) verursachen. Deshalb sollte wenn möglich auf eine orale Therapie umgestellt werden [42].

Tigecyclin. Tigecyclin verursachte in den klinischen Zulassungsstudien häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit) als die zum Vergleich angewandten Antibiotika [13]. Zum Erbrechen kam es bei 19% (Tigecyclin), 14% (Imipenem) und 3,6% (Vancomycin/Aztreonam) der Patienten in den Phase-III-Studien. Unter Vancomycin/Aztreonam wurde dagegen häufiger ein Anstieg der Transaminasen beobachtet, und auch Hautreaktionen waren signifikant häufiger als unter Tigecyclin (19,3% vs. 10,6%). Die Therapie wurde in allen Gruppen etwa gleich häufig aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Die gastrointestinalen Wirkungen sind dosisabhängig und traten bei Frauen häufiger auf als bei männlichen Patienten [38].

Bei gleichzeitiger Gabe von Tigecyclin und Warfarin waren die Plasmakonzentrationen von R- und S-Warfarin (AUC-Werte) um 68 % bzw. 29 % erhöht. Obwohl keine direkte Auswirkung auf die Blutgerinnung beobachtet wurde, wird zu einer Überprüfung der INR bei gleichzeitiger Gabe geraten.

Daptomycin

Die Verträglichkeit von Daptomycin war während der klinischen Prüfung ähnlich gut wie die der Vergleichssubstanzen [11]. Am häufigsten kam es zu Obstipation (6,2 %), Übelkeit (5,8 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (5,8 %) und Kopfschmerzen (5,4 %). Daptomycin kann Reaktionen der quergestreiften Muskulatur verursachen [25, 35]. Bei einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle 12 Stunden wurden in einer frühen Phase-I-Studie häufig reversible Erhöhungen der CPK-Werte (Creatinphosphokinase) beobachtet. Bei der einmal täglichen Gabe treten entsprechende Wirkungen seltener auf. Daneben können auch erhöhte Transaminasen-Werte bei den Patienten vorkommen, die ebenfalls im Zusammenhang mit den Wirkungen auf die Skelettmuskulatur gesehen werden. Eine regelmäßige Überwachung der Patienten auf Anzeichen einer Myopathie und eine Kontrolle der CPK-Werte einmal pro Woche wird bei einer Therapie mit Daptomycin allgemein empfohlen [2].

Aufgrund der überwiegend renalen Elimination von Daptomycin muss bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die renale Filtration vermindern (nicht-steroidale Antirheumatika, COX-2-Hemmer), mit erhöhten Plasmaspiegeln von Daptomycin gerechnet werden. Eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die eine Myopathie auslösen können, sollte möglichst während der Therapie mit Daptomycin ausgesetzt werden, da in einigen Fällen deutlich erhöhte CPK-Werte beobachtet wurden und Einzelfälle von Rhabdomyolyse aufgetreten sind [37]. Ist eine gleichzeitige Anwendung nicht zu vermeiden, sollten häufiger als einmal pro Woche die CPK-Werte kontrolliert werden und eine sorgfältige Überwachung der Patienten erfolgen.

Colistin

Unter den Polymyxinen erlebt vor allem das Polymyxin E (= Colistin) seit einigen Jahren eine gewisse Renaissance [26]. Als unerwünschte Wirkungen bei Anwendung von Colistimethat werden gastrointestinale Störungen, ZNS-Symptome (Schwindel, Parästhesien) und Hautreaktionen angegeben [6]. Polymyxine wirken dosisabhängig nephrotoxisch. Colistin scheint weniger nephrotoxisch zu sein als Poly-

myxin B. Durch die erforderliche höhere Dosierung wird dies jedoch zumindest teilweise ausgeglichen, so dass im klinischen Alltag etwa in gleichem Ausmaß mit nephrotoxischen Reaktionen gerechnet werden kann. Ausreichende Daten zur Nephrotoxizität der beiden Antibiotika liegen aus heutiger Sicht allerdings nicht vor. In klinischen Studien wurden nephrotoxische Reaktionen in einer Häufigkeit von etwa 7 bis 45 % beobachtet, wobei beachtet werden muss, dass unterschiedliche Definitionen für „Nephrotoxizität“ benutzt wurden und die Daten zum Teil von Patienten mit schweren Grunderkrankungen stammen, was eine Interpretation der Ergebnisse erschwert [23]. In einer Gruppe von relativ jungen, männlichen Patienten überwiegend ohne Grunderkrankungen kam es unter Benutzung der so genannten RIFLE-Kriterien bei fast jedem zweiten zu leichten, reversiblen nephrotoxischen Reaktionen. Bei 21 % der Patienten wurde die Behandlung wegen Nierenfunktionsstörungen abgebrochen [18]. Deutliche nephrotoxische Reaktionen wurden bei der Mehrheit der Patienten, bei denen eine renale Insuffizienz bereits bei Therapiebeginn vorlag, beschrieben [30]. Bei bestehender Einschränkung der Nierenfunktion muss die Dosierung nach den Angaben des Herstellers reduziert werden.

Fosfomycin

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Fosfomycin sind Reaktionen des Gastrointestinaltraktes (Breachreiz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) und der Haut (Exantheme). Weitere Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Geschmacksirritationen treten ebenfalls auf. Selten oder sehr selten wurden Blutbildveränderungen wie z. B. eine Eosinophilie oder aplastische Anämie beobachtet. Sehr selten kam es zum anaphylaktischen Schock oder zu Störungen der Leberfunktion. Eine Phlebitis am Verabreichungsort kommt häufig vor [8 – 10, 21].

Dem Organismus werden mit 1 g Fosfomycin (entsprechend 1,32 g Fosfomycin-Natrium) 14,5 mmol Na⁺ zugeführt. Daher sind bei den empfohlenen Dosierungen die Serumelektrolyte zu kontrollieren. Dies ist besonders zu beachten, z. B. bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Ödemneigung oder sekundärem Hyperaldosteronismus. Die mit der Fosfomycin-Anwendung verbundene Natriumzufuhr kann über eine Erhöhung der Kaliumausscheidung auch Kaliumverluste verursachen. Ggf. ist daher die Substitution von Kalium erforderlich, um eine Hypokaliämie zu vermeiden.

Rifampicin

Gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen werden bei Behandlung mit Rifampicin häufig beobachtet. Sie äußern sich in Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus und Durchfall. Selten wurden Fälle von Pankreatitis berichtet [5].

Häufig treten Überempfindlichkeitsreaktionen auf [28]. Häufigste Manifestationen sind Fieber, Erythema exsudativum multiforme, Pruritus, Urtikaria. Selten wurden auch schwere Reaktionen wie Atemnot, Lungenödem, sonstige Ödeme und Schock beobachtet. Sehr selten wurde ein Lupus-ähnliches Syndrom mit Fieber, Schwächegefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen und dem Auftreten antinukleärer Antikörper beschrieben.

Nebenwirkungen von Rifampicin auf die Leber sind häufig bis sehr häufig und äußern sich vorwiegend als Erhöhung von Transaminasen, alkalischer Phosphatase, Gamma-Glutamyltranspeptidase, seltener von Bilirubin im Serum. Oft kommt es trotz Fortsetzung der Therapie wieder zur Normalisierung der Werte [16].

Sehstörungen, Visusverlust und Optikusneuritis können ebenfalls als unerwünschte Wirkungen vorkommen.

Eine bräunlich-rote Verfärbung der Tränenflüssigkeit ist durch die Eigenfarbe des Wirkstoffs bedingt und unbedenklich.

In seltenen Fällen kommt es bei Anwendung von Rifampicin zu Eosinophilie, Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenischer Purpura, Hypoprothrombinämie oder hämolytischer Anämie.

Rifampicin ist ein potenter Induktor von Cytochrom-Enzymen, Phase-II-Enzymen und Transportproteinen. Es verursacht z. B. eine deutliche Induktion der Cytochrome CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C8 und 2C18/19 im Darmepithel und in der Leber und kann damit den Metabolismus anderer Arzneistoffe beschleunigen. Auf die N-Acetyltransferasen wirkt es hemmend. Ebenso werden Transportproteine für organische Anionen (OATP2) gehemmt. Angesichts der komplexen und vielfältigen Beeinflussungen der pharmakokinetisch relevanten Metabolisierungs- und Transportsysteme sollte der klinisch tätige Arzt bei jedem therapeutischen Einsatz von Rifampicin mit einer Beeinflussung der Pharmakokinetik von weiteren gleichzeitig gegebenen Arzneistoffen rechnen [47].

Literatur

- Andes DR, Craig WA. Cephalosporins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2010:323-39.
- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
- Beekmann SE, Gilbert DN, Polgreen PM, IDSA Emerging Infections Network. Toxicity of extended courses of linezolid: results of an Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network survey. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:407-10.
- Brouwers EE, Söhne M, Kuipers S, van Gorp EC, et al. Ciprofloxacin strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports. *Clin Drug Investig* 2009;29:59-63.
- Calfee DP. Rifamycins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2010:403-17.
- Coly-Mycin M. Parenteral, Full Prescribing Information, Monarch Pharmaceuticals, 2006 Internet: <http://www.jhpharma.com/products/colymfp.pdf> (letzter Aufruf: 27.9.2009).
- Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, et al. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 2007;45:753-60.
- Durupt S, Jossierand RN, Sibille M, Durieu I. Acute, recurrent fosfomycin-induced liver toxicity in an adult patient with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis* 2001;33:391-2.
- Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:1069-77.
- Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:921-44.
- Fenton C, Keating GM, Curran MP. Daptomycin. *Drugs* 2004;64:445-55.
- Forouzes A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:483-6.
- Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. *Drugs* 2005;65:2623-35.
- Garey KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. *Ann Pharmacother* 1999;33:218-28.
- Gilbert DN, Leggett JE. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2010:359-84.
- Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis* 1983 (Suppl 3):440-50.
- Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology* 2008;249:91-6.
- Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009;48:1724-8.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166:2138-44.
- Hooper D, Strahilevitz J. Quinolones. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2010:487-510.
- Kawabata T, Yokota M, Mayama T, Shimizu K. A post-marketing surveillance study of fosfomycin sodium for injection. A nationwide prospective study of safety in 100,000 cases. *Jap J Chemother* 2000;48:851-74.
- Khan S, Sharrack B, Sewell WA. Metronidazole-induced aseptic meningitis during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Intern Med* 2007;146:395-6.
- Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:434-8.
- Knowles S, Choudhury T, Shear NH. Metronidazole hypersensitivity. *Ann Pharmacother* 1994;28:325-6.
- La Plante KL, Rybak MJ. Daptomycin - a novel antibiotic against Gram-positive pathogens. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:2321-31.
- Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6:589-601.
- Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1330-6.
- Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactoid reactions. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:361-9.
- Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:485-91.
- Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, et al. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:115-21.
- Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev* 2007;39:647-57.
- Murray B, Nannini EC. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin-dalfopristin), and lipopeptides (daptomycin). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2010:449-67.
- Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacother* 2007;27:1189-97.
- Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Janus J, et al. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocartil with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:647-55.
- Oleson FB Jr, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, et al. Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2948-53.
- Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, et al. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 (Suppl 1):19-31.
- Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE, Martin TA, et al. Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Clin Infect Dis* 2006;42:e108-10.
- Passarell J, Ludwig E, Liolios K, Meagher AK, et al. Exposure-response analyses of tigecycline tolerability in healthy subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:123-9.
- Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1549-55.
- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2009;29:1275-9.
- Salvatore M, Meyers BR. Metronidazole. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2010:419-26.

42. Salvatore M, Meyers BR. Tetracyclines and chloramphenicol. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2010:385-401.
43. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:194-200.
44. Shakeri-Nejad K, Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:639-51.
45. Sivapalasingam S, Steigbigl NH. Macrolides, clindamycin, and ketolides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2010:427-48.
46. Soriano A, Miro O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N Engl J Med* 2005;353:2305-6.
47. Sousa M, Pozniak A, Boffito M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug interactions involving rifampicin, rifabutin and antimalarial drugs. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:872-8.
48. Stahlmann R, Lode H. Safety overview. Toxicity, adverse effects, and drug interactions. In: Andriole V (ed.). *The Quinolones*. 3rd Edition. London: Academic Press; 2000:397-453.
49. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2006;43:180-7.
50. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf* 2009;32:359-78.
51. Visapää JP, Tillonen JS, Kaihovaara PS, Salaspuro MP. Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. *Ann Pharmacother* 2002;36:971-4.
52. Weiss ME, Adkinson NF. β -Lactam Allergy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2010:347-354.
53. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67:1027-52.

5. Respiratorische Infektionen

Klaus-Friedrich Bodmann, Béatrice Grabein, Mathias Pletz, Gerd Höffken, Hartmut Lode

Infektionen der Atemwege sind die häufigsten Infektionskrankheiten bei Erwachsenen im ambulanten und stationären Bereich. Die erfolgreiche Behandlung bakterieller Erkrankungen wird entscheidend durch eine rasche Indikationsstellung zur adäquaten antimikrobiellen Therapie sichergestellt, die zumindest als Initialbehandlung kalkuliert erfolgt.

Als Erreger von oberen Atemwegserkrankungen dominieren Viren, während bei tiefen Atemwegsinfektionen Bakterien vorherrschend sind.

Die häufigsten bakteriellen Erreger ambulant erworbener Atemwegsinfektionen sind Pneumokokken. Daneben spielen *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, Legionellen und Enterobacteriaceae eine Rolle. Selten kommen auch *Staphylococcus aureus* und *Chlamydomphila pneumoniae* vor. Für Deutschland hat die Untersuchung von CAPNETZ aktuelle epidemiologische Daten geliefert.

Das Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie ist wesentlich breiter und umfasst neben den Erregern, die auch bei den ambulant erworbenen Infektionen auftreten, potenziell multiresistente nosokomiale Erreger wie Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA), Extended-Spectrum-Beta-Lactamase (ESBL)-bildende Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. und *Stenotrophomonas maltophilia*.

Die Resistenzsituation der Pneumokokken gegenüber Penicillin ist in Deutschland mit <10 % Stämmen mit verminderter Empfindlichkeit und max. 2 % resistenten Stämmen weiterhin günstig. Bei den Makroliden ist sogar ein rückläufiger Trend zu erkennen (siehe Kapitel 2).

Auch *H. influenzae* und *M. catarrhalis* sind in Deutschland weiterhin sensibel gegenüber den für die Therapie empfohlenen Antibiotika.

Die Resistenzsituation bei Erregern nosokomialer Pneumonien in Deutschland ist bisher nicht in einer größeren epidemiologischen Studie untersucht worden. Sie unterliegt Schwankungen zwischen einzelnen Kliniken und sogar zwischen einzelnen Stationen, so dass die Kenntnis der lokalen Epidemiologie und Empfindlichkeit von besonderer Bedeutung für die lokale Implementierung von Therapieempfehlungen oder Leitlinien ist.

Aus der PEG Resistenzstudie, die etwa 20 % Atemwegs isolate enthält, geht hervor, dass auch in Deutschland eine Zunahme von Enterobacteriaceae, die ESBL bilden, zu sehen ist. Der Anteil stieg bei *Escherichia coli* besonders deutlich und zwar von 1 auf 10 % und bei *Klebsiella pneumoniae* von 4 auf 10 %.

Aus den Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) der Jahre 2007 und 2008 wissen wir, dass der Anteil an MRSA bei den Beatmungs-assoziierten Pneumonien auf den an KISS teilnehmenden Intensivstationen bei knapp 37 % liegt.

Eine Antibiotika-Vortherapie innerhalb der letzten 3 Monate prädisponiert zu Infektionen durch resistente Erreger, besonders gegenüber der verwendeten Substanzgruppe. Dieser Zusammenhang ist für Beta-Lactam-, Makrolid- und Fluorchinolon-Antibiotika belegt.

Für die ambulant erworbenen respiratorischen Infektionen wird im Folgenden ausschließlich auf die S3-Leitlinie zur Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobiellen Therapie und zum Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen Bezug genommen [11]. Diese Leitlinie wurde von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. und der CAPNETZ-Stiftung e.V. erstellt.

Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)

Definition der AECOPD

Akute Verschlechterungen der respiratorischen Symptomatik bei bekannter chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), wenn sie eine über die tägliche Basistherapie hinausgehende Behandlung erfordern.

Ätiologie der AECOPD

Annähernd die Hälfte aller AECOPD-Episoden werden durch Infektions-Erreger, überwiegend durch respiratorische Viren ausgelöst, wie *Respiratory Syncytial Virus* (RSV), Rhino-, Corona- und Adenoviren, humanes Metapneumovirus (HMP) sowie Influenzaviren.

Die häufigsten bakteriellen Erreger sind *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, Enterobacteriaceae und *P. aeruginosa*.

Klinische Symptomatik der AECOPD

Leitsymptome der AECOPD:

- zunehmende Atemnot
- vermehrt Husten
- Zunahme von Sputummenge und/oder Viskosität

- und/oder gelb-grüne Verfärbung des Auswurfs
- Brustenge
- Unspezifische Zeichen wie
 - leichtere Ermüdbarkeit
 - Schlafstörungen
 - Depressionen bzw.
 - Bewusstseinstörungen bis hin zum Koma (CO₂-Narkose)

Indikationen zur antimikrobiellen Behandlung bei mittelschwerer und schwerer AECOPD

Neben dem Schweregrad der AECOPD kann für die Therapieentscheidung mit Antibiotika auch die Bestimmung des Procalcitonins (PCT) im Serum herangezogen werden.

Die S3-Leitlinie empfiehlt (**Tabelle 5.1.**):

Eine Antibiotika-Therapie wird grundsätzlich empfohlen (Empfehlungsgrad B) bei:

- Mittelschwerer AECOPD (Indikation zur Hospitalisierung)
Antimikrobielle Therapie nur bei Stockley II (purulentes Sputum)*
* sollte eine PCT-Bestimmung möglich sein und der Wert <0,1 ng/ml betragen, kann auf eine antimikrobielle Therapie verzichtet werden
- Schweregradiger AECOPD (Indikation zur Intensivtherapie)
Antimikrobielle Therapie immer indiziert

Pneumonien

Eine Pneumonie liegt vor, wenn neue oder zunehmende Infiltrate im Röntgenthorax nachgewiesen werden und folgende klinische Zeichen bestehen:

- Körpertemperatur >38 °C (oder selten <36 °C) *und/oder*
- Leukozytose (> 10/µl) *und/oder*
- Linksverschiebung (> 5 %) *und/oder*
- CRP > 5 mg/dl *und* mindestens 2 Kriterien
- Produktiver Husten
- Purulenter Auswurf
- Dyspnoe, Tachypnoe
- Schüttelfrost
- Feinblasige Rasselgeräusche
- Atemabhängige Thoraxschmerzen

Eine Einteilung der Pneumonien erfolgt in Anlehnung an die Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) und Infectious Diseases Society of America (IDSA) unter Berücksichtigung des ambulanten oder nosokomialen Auftretens.

Je nach Alter, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen, Schweregrad und Verlauf der Erkrankung können bei der ambulant erworbenen Pneumonie vier Patientenkollektive charakterisiert werden, deren Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die für diese Gruppe typischen Erreger zurückgeführt werden kann.

Bei der nosokomialen Pneumonie erfolgt die Einteilung nach den Empfehlungen der PEG und DGP aus dem Jahre 2003 in drei Gruppen mit unterschiedlichen Behandlungsstrategien anhand einer Risikobeurteilung durch ein Punktesystem. Bewertet wird der Zeitpunkt des Auftretens der Pneumonie nach stationärer Aufnahme, die Notwendigkeit einer Beatmung, das Alter des Patienten, dessen Begleiterkrankungen und eine antiinfektive Vorbehandlung.

Adjuvante Maßnahmen in der Behandlung einer Pneumonie sind eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (>2 l/Tag), ggf. Maßnahmen zur Fiebersenkung, Sauerstoffgabe bei Hypoxie, Behandlung der bronchialen Obstruktion und im Einzelfall systemische Applikation von Glucocorticoiden. Eine Thromboseprophylaxe sollte bei allen Patienten erwogen werden.

Tab. 5.1. Therapieempfehlung für Patienten mit AECOPD bei Vorliegen einer grundsätzlichen Indikation zur Antibiotika-Therapie

Substanzen	Dosierung oral (pro Tag)	Dosierung i.v. (pro Tag)	Therapiedauer
Bei mittelschwerer und schwergradiger AECOPD (hospitalisierte Patienten auf Normal- bzw. Intensivstation) mit Stockley Typ II ohne bekannte Kolonisation mit <i>P. aeruginosa</i>, ohne Bronchiektasen, ohne Beatmung bzw. ohne individuellen <i>P. aeruginosa</i>-Nachweis*:			
Mittel der Wahl			
Amoxicillin + Clavulansäure	≥70 kg: 3 x 875/125 mg		
	<70 kg: 2 x 875/125 mg	3 x 2,2 g 7 Tage	7 Tage
Sultamicillin	2 x 750 mg		7 Tage
Ampicillin + Sulbactam		3 x 3,0 g	7 Tage
Ceftriaxon		1 x 2,0 g	7 Tage
Cefotaxim		3 x 2,0 g	7 Tage
Alternativen:*			
Levofloxacin	1 x 500 mg	1 x 500 mg	5 Tage
Moxifloxacin	1 x 400 mg	1 x 400 mg	5 Tage
Bei AECOPD mit Stockley Typ II und bekannter Kolonisation mit <i>P. aeruginosa</i> bzw. mit Bronchiektasen bzw. mit individuellem <i>P. aeruginosa</i>-Nachweis sowie bei beatmeten Patienten*:			
Piperacillin/ Tazobactam		3 x 4,5 g	8 Tage
Cefepim		3 x 2,0 g	8 Tage
Ceftazidim**		3 x 2,0 g	8 Tage
Imipenem		3 x 1,0 g	8 Tage
Meropenem		3 x 1,0 g	8 Tage
oder			
Levofloxacin	2 x 500 mg	2 x 500 mg	8 Tage
Ciprofloxacin**	2 x 750 mg	3 x 400 mg	8 Tage

* Das wesentliche Entscheidungskriterium zwischen den genannten Alternativen bildet eine vorausgegangene Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate bei Patienten mit rezidivierenden Exazerbationen: Es wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzklasse empfohlen.
** Ciprofloxacin und Ceftazidim in Kombination mit einer pneumokokkenwirksamen Substanz

Ambulant erworbene Pneumonien

CRB-65-Score

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien:

- Atemfrequenz ≥ 30 /min
- Diastolischer Blutdruck ≤ 60 mm Hg / systolischer Blutdruck < 90 mm Hg
- Bewusstseinstörung
- Alter ≥ 65 Jahre

Der Score wird berechnet durch die Addition eines Punktes für das Vorliegen jeweils eines der aufgelisteten Kriterien.

Gegenstand dieser Empfehlungen sind die mittelschwere und die schwere CAP, da die leichtgradige CAP oral therapiert werden sollte.

- Mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie: Management im Krankenhaus auf Normalstation (hospitalisierte CAP): Klinische Entscheidung unter Zuhilfenahme des CRB-65-Score
- Schwere ambulant erworbene Pneumonie: Management im Krankenhaus auf einer Überwachungsstation (Intensivstation, Intermediate Care u. a.) (schwere CAP): Klinische Entscheidung unter Zuhilfenahme des CRB-65-Score - Ohne Indikation für eine gegen *P. aeruginosa* wirksame empirische Therapie (siehe Risikofaktoren für *P. aeruginosa*) - Mit Indikation für eine gegen *P. aeruginosa* wirksame empirische Therapie (siehe Risikofaktoren für *P. aeruginosa*)

Erregerspektrum bei hospitalisierten CAP-Patienten

Die häufigsten Erreger sind *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, gramnegative Enterobacteriaceae und respiratorische Viren. Die Häufigkeit von *L. pneumophila* ist regional unterschiedlich und beträgt bis zu 6%. Enterobacteriaceae werden etwas häufiger nachgewiesen als bei Patienten, bei denen die CAP ambulant behandelt werden kann.

P. aeruginosa spielt in Deutschland als Erreger der CAP nach aktuellen Daten von CAPNETZ nur eine zahlenmäßig untergeordnete Rolle. Daher ist bei CAP auf Normalstation nur in seltenen Fällen bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Risikofaktoren für *P. aeruginosa*) eine pseudomonaswirksame Initialtherapie erforderlich.

Risikofaktoren für *P. aeruginosa*:

- Schwere strukturelle chronische Lungenerkrankungen wie schwere COPD mit Antibiotika-Vortherapie oder vorausgegangene Hospitalisierung jeweils in den letzten drei Monaten
- Bekannte Kolonisation durch *P. aeruginosa*
- Bronchiektasen
- Mukoviszidose

Therapie bei hospitalisierten CAP-Patienten

Eine antimikrobielle Therapie sollte so früh wie möglich eingeleitet werden (Empfehlungsgrad B). Eine Verzögerung der Therapieeinleitung über 8 Stunden und länger nach stationärer Aufnahme geht mit einer erhöhten Letalität einher. Diagnostische Maßnahmen dürfen den Therapiebeginn nicht verzögern.

Eine frühe Therapieumstellung bei einer parenteralen Initialtherapie auf eine orale Therapie ist bei folgenden Voraussetzungen möglich (Empfehlungsgrad A):

- Herzfrequenz ≤ 100 /min
- Atemfrequenz ≤ 24 /min
- Systolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg

- Körpertemperatur $\leq 37,8$ °C
- Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme
- Normaler Bewusstseinszustand
- Keine Hypoxämie ($PO_2 \geq 60$ mm Hg bzw. $SO_2 \geq 90\%$) und
- Sichere orale Medikamenteneinnahme

Therapiedauer

Die S3-Leitlinie empfiehlt (Empfehlungsgrad A) (**Tabelle 5.2.**): Die Antibiotikatherapie kann 48 bis 72 Stunden nach klinischer Besserung mit Entfieberung, jedoch frühestens nach 5 Tagen, beendet werden. Eine Therapiedauer von mehr als 7 Tagen ist im Regelfall nicht erforderlich. Bei nachgewiesener Infektion durch *P. aeruginosa* wird eine Therapiedauer von 8 bis 15 Tagen empfohlen.

Geeignete Parameter für eine verkürzte Therapiedauer (< 8 Tage) sind:

- Besserung des Allgemeinzustands
- Orale Nahrungsaufnahme möglich
- Besserung der respiratorischen Symptome
- Körpertemperatur < 38 °C

Tab. 5.2. Empfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierter CAP

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
<i>Beta-Lactam</i>		
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g i.v.	5 – 7 Tage
Ampicillin/Sulbactam	3 x 3,0 g i.v.	5 – 7 Tage
Cefuroxim	3 x 1,5 g i.v.	5 – 7 Tage
Ceftriaxon	1 x 2,0 g i.v.	5 – 7 Tage
Cefotaxim	3 x 2,0 g i.v.	5 – 7 Tage
mit oder ohne Makrolid*		5 – 7 Tage
oder**		
<i>Fluorchinolon***</i>		
Levofloxacin	1 x 500 mg i.v.	5 – 7 Tage
Moxifloxacin	1 x 400 mg i.v.	5 – 7 Tage
oder bei ausgewählten Patienten****		
<i>Carbapenem</i>		
Ertapenem	1 x 1,0 g i.v.	5 – 7 Tage
mit oder ohne Makrolid*		5 – 7 Tage

* Je nach klinischer Entscheidung initial parenteral oder oral; die parenterale Verabreichung wird bevorzugt (B). Für die orale Therapie sollten die modernen Makrolide (Clarithromycin, Roxithromycin oder Azithromycin) den älteren Makroliden vorgezogen werden.

** Bei vorausgegangener Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen.

*** Eine initiale orale Behandlung ist einer parenteralen Verabreichung gleichwertig, die initiale parenterale Gabe wird bevorzugt (B).

**** Patienten mit Risikofaktoren für eine Infektion mit Enterobacteriaceae inkl. ESBL-Bildnern (außer *P. aeruginosa*) sowie Patienten, die kürzlich eine Therapie mit Penicillinen oder Cephalosporinen erhalten haben.

Management der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)

- Indikation für eine intensivierete Überwachung (je nach Einrichtung Intensivstation, Intermediärstation bzw. intensivierete Überwachung auf einer Normalstation): Patienten mit einer akuten unteren Atemwegsinfektion mit oder ohne lokalem Auskultationsbefund mit Nachweis eines Infiltrates im Röntgenthoraxbild und
 - mit Vorliegen eines Major-Kriteriums des modifizierten ATS-Scores
 - mit Vorliegen von ≥ 2 Minor-Kriterien des modifizierten ATS-Scores oder
 - CRB-65-Index ≥ 2

Für eine intensivierete Überwachung kann im Einzelfall auch ein Minor-Kriterium des modifizierten ATS-Scores oder ein CRB-65-Index von 1 ausreichend sein. Notwendig ist eine gründliche klinische Einschätzung des Schweregrads der CAP für die Entscheidung über eine intensivmedizinische Betreuung.

Modifizierte ATS-Kriterien für eine schwergradige Pneumonie (sCAP): Major-Kriterien, bestimmt bei Aufnahme oder im weiteren Verlauf (positiv, wenn 1 von 2 Variablen vorhanden)

1. Notwendigkeit der Intubation und maschinellen Beatmung
2. Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren >4 Stunden (septischer Schock)

Minor-Kriterien, bestimmt bei Aufnahme (positiv, wenn 2 von 3 Variablen vorhanden)

1. Schwere respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$)
2. Multilobäre Infiltrate in der Röntgenthorax-Aufnahme
3. Systolischer Blutdruck < 90 mm Hg

Erregerspektrum der sCAP

Die Ätiologie der sCAP unterscheidet sich von der weniger schweren Form, das Erregerspektrum ist breiter. Etwa 10 % der Infektionen sind polymikrobiell.

Für das differenzialtherapeutische Vorgehen bei der sCAP ist die Frage nach einem eventuell vorliegenden *P. aeruginosa*-Risiko von Bedeutung.

Patienten mit sCAP werden in zwei Risikogruppen eingeordnet:

- Patienten mit sCAP ohne Risikofaktoren für eine *P. aeruginosa*-Infektion
- Patienten mit sCAP mit Risikofaktoren für *P. aeruginosa*-Infektion

CAP durch *P. aeruginosa* kommt nahezu ausschließlich bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren vor.

Therapie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)

Kalkulierte Initialtherapie

Das Risiko eines ungünstigen Ausgangs durch eine inadäquate Therapie wegen Vorliegen einer Resistenz ist bei sCAP besonders hoch. Die Beachtung der aktuellen Resistenzdaten hat daher einen besonders hohen Stellenwert.

Die S3-Leitlinie empfiehlt (Empfehlungsgrad B) bei sCAP ohne Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* als Therapie der Wahl eine Kombinationstherapie mit einem Breitspektrum-Beta-Lactam-Antibiotikum (Cefotaxim, Ceftriaxon, Piperacillin/Tazobactam, Ertapenem) und einem Makrolid (Tabelle 5.3.). Die Monotherapie mit einem pneumokokkenwirksamen Fluorchinolon (Levofloxacin oder Moxifloxacin) ist eine mögliche Alternative, dies gilt

jedoch nur für Patienten ohne septischen Schock bzw. ohne invasive Beatmung.

Die S3-Leitlinie empfiehlt (Empfehlungsgrad B) bei Patienten mit Indikation für eine gegen *P. aeruginosa* wirksame empirische Therapie (Tabelle 5.4.) eine Kombinationstherapie bestehend aus Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Imipenem bzw. Meropenem und einem pseudomonaswirksamen Fluorchinolon (Levofloxacin oder Ciprofloxacin) oder einem Aminoglykosid zusammen mit einem Makrolid. Wesentliches differenzialtherapeutisches Kriterium ist eine vorausgegangene Antibiotika-Therapie, die einen Wechsel der Substanzgruppe erforderlich macht. Ceftazidim ist ebenfalls gegenüber *P. aeruginosa* aktiv, verfügt aber im Vergleich zu Cefepim über eine unzureichende Aktivität gegenüber *S. pneumoniae* und *S. aureus*. Nach klinischer Besserung und/oder Erregernachweis mit Empfindlichkeitsprüfung soll im Regelfall eine Deeskalation auf eine Monotherapie erfolgen.

Therapiedauer

Die S3-Leitlinie empfiehlt (Empfehlungsgrad B) bei Patienten ohne Komplikationen eine Therapiedauer von 8 bis 10 Tagen bzw. 5 Tagen nach Entfieberung. Bei nachgewiesener Infektion durch *P. aeruginosa* sollte die Therapiedauer 8 bis 15 Tage betragen. Bei sCAP durch *S. aureus* können ebenfalls längere Therapiedauern erforderlich sein.

Tab. 5.3. Empfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierten Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (sCAP) ohne Risiko einer Infektion durch *P. aeruginosa*

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Mittel der Wahl**		
<i>Beta-Lactam</i>		
Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g i.v.	8 – 10 Tage
Ceftriaxon	1 x 2,0 g i.v.	8 – 10 Tage
Cefotaxim	3 x 2,0 g i.v.	8 – 10 Tage
Ertapenem**	1 x 1,0 g i.v.	8 – 10 Tage
plus Makrolid		8 – 10 Tage
Alternative*		
<i>Fluorchinolon***</i>		
Levofloxacin	2 x 500 mg i.v.	8 – 10 Tage
Moxifloxacin	1 x 400 mg i.v.	8 – 10 Tage

* Bei vorausgegangener Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen.

** Patienten mit Risikofaktoren für eine Infektion mit Enterobacteriaceae inkl. ESBL-Bildnern (außer *P. aeruginosa*) sowie Patienten, die kürzlich eine Therapie mit Penicillinen oder Cephalosporinen erhalten haben.

*** Bei Patienten mit septischem Schock und/oder invasiver Beatmung ist initial eine Kombinationstherapie mit einem Beta-Lactam indiziert.

Tab. 5.4. Empfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierten Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (sCAP) mit Indikation für eine gegen *P. aeruginosa* wirksame empirische Therapie

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
<i>Pseudomonas</i> aktives Beta-Lactam		
Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g i.v.	8 – 15 Tage
Cefepim	3 x 2,0 g i.v.	8 – 15 Tage
Imipenem	3 x 1,0 g i.v.	8 – 15 Tage
Meropenem	3 x 1,0 g i.v.	8 – 15 Tage
plus Fluorchinolon		
Levofloxacin	2 x 500 mg i.v.	*
Ciprofloxacin	3 x 400 mg i.v.	*
oder**		
plus Aminoglykosid und Makrolid		
Amikacin	15 mg / kg KG i.v.***	3 Tage*
Gentamicin	5 – 7 mg / kg KG i.v.***	3 Tage*
Tobramycin	5 – 7 mg / kg KG i.v.***	3 Tage*

* Bei klinischem Ansprechen ist eine Deeskalation auf eine Therapie mit Beta-Lactam / Makrolid oder ein Fluorchinolon, wenn möglich unter Berücksichtigung der Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung, indiziert. Aminoglykoside sollten wegen erhöhter Toxizität im Regelfall nicht länger als 3 Tage verabreicht werden.

** Bei vorausgegangener Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen, dies gilt insbesondere für eine vorausgegangene Fluorchinolon-Therapie.

*** Weitere Dosierung nach Spiegelbestimmung

Nosokomiale Pneumonien

Die nosokomiale Pneumonie ist eine Hospitalinfektion, die sich ab dem dritten Tag nach der Aufnahme und bis zu sieben Tage nach der Entlassung des Patienten manifestieren kann. In den USA und Europa ist die Pneumonie die zweithäufigste nosokomiale Infektion, in der Intensivmedizin nimmt sie die Spitzenposition ein. Mit einer Letalitätsrate zwischen 30 und 50 % ist sie die häufigste tödliche Krankenhausinfektion. Insbesondere Infektionen mit multiresistenten Bakterien zeigen eine ungünstige Prognose. Eine frühzeitige und effektive Therapie der nosokomialen Pneumonie kann entscheidend zur Senkung der Morbidität und Letalität beitragen [1, 5, 7].

Gefährdet sind vor allem Patienten mit folgenden Charakteristika:

- Höheres Lebensalter (>65 Jahre)
- Vorbehandlung mit Antibiotika
- Immunsuppression
- Koma
- Längere Dauer von Intubation und Beatmung
- Organversagen und septischer Schock
- Vorerkrankung des Respirationstrakts
- Thorakale oder abdominale operative Eingriffe

- Schweres Trauma
- Nikotinabusus
- Alkoholabusus
- Drogenmissbrauch

Alle Patienten haben eine oropharyngeale Besiedelung durch pathogene Erreger bei reduzierter Abwehrlage und mögliche Aspiration durch verminderte laryngeale Schutzreflexe.

Die initiale antimikrobielle Therapie erfolgt kalkuliert anhand der Zuordnung zu definierten Gruppen mit charakteristischem Erregerspektrum und darauf basierenden Therapieempfehlungen. Jede dieser insgesamt drei Gruppen besitzt ein eigenes Risikoprofil, das sich als Summe einzelner Risikofaktoren in einem Punktwert ausdrücken lässt. Dabei unterliegen einzelne Faktoren einer unterschiedlichen Gewichtung mit 1 bis 4 Punkten (**Tabelle 5.5.**). Berücksichtigt werden Spontanatmung und Beatmung oder schwere respiratorische Insuffizienz, der frühe (bis zum 4. Tag) oder spätere (ab dem 5. Tag) Zeitpunkt des Auftretens einer Pneumonie, das Alter des Patienten und weitere Risikofaktoren wie eine antiinfektive Vorbehandlung, strukturelle Lungenerkrankungen oder extrapulmonales Organversagen.

Die einzelnen Risikofaktoren haben einen unterschiedlich stark ausgeprägten Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung und das zu erwartende Erregerspektrum.

Die wissenschaftliche Grundlage für diese Empfehlungen ist unterschiedlich evidenzbasiert und spiegelt häufig die Meinung von Experten wider. Dieses Vorgehen wird zurzeit in Form eines retrospektiven Chartreviews an mehreren großen Krankenhäusern in Deutschland überprüft. Die Empfehlung, Patienten mit nosokomial erworbener Pneumonie nach dem risiko-basierten Punkteschema zu therapieren, welches im Jahre 2003 im Rahmen einer Konsensuskonferenz „Nosokomiale Pneumonie“ von der PEG mit der DGP konfiguriert worden ist, wurde kontrovers diskutiert. 34 % der Teilnehmer der aktuellen Konsensuskonferenz lehnten die Beibehaltung dieser Empfehlung ab.

Einige der genannten Antibiotika sind nicht für die genannten Indikationen zugelassen, werden aber aufgrund der Evidenz empfohlen. In der Gruppe 3 gilt der Evidenzgrad IV für die Kombination mit einem Fluorchinolon.

Monotherapien sind unabhängig vom Schweregrad dann indiziert, wenn eine Pneumonie innerhalb der ersten vier Tage des stationären Aufenthalts beginnt und keine Risikofaktoren vorliegen. Bei spontan atmenden Patienten ist ätiologisch seltener mit multiresistenten Erregern zu rechnen.

Die Überlegenheit einer Kombinationstherapie bei spät einsetzender Erkrankung und/oder Risikofaktoren ist nicht eindeutig gesichert, wird jedoch bei Verdacht auf eine *Pseudomonas*-Infektion [18, 19, 22] und bei beatmungsassoziierter Pneumonie [8, 12, 19, 21] empfohlen. Die Ziele einer Kombinationstherapie sind die Erweiterung des Wirkungsspektrums und die Ausnutzung eines potenziellen Synergismus. Nach 2 – 3 Therapietagen sollte die initiale Kombinationstherapie überprüft werden [17, 19, 21, 23]. Entscheidend für den Therapieerfolg ist der *rasche Beginn* einer *adäquaten* antimikrobiellen Therapie [3, 13] in *ausreichend hoher Dosierung*. Die Behandlungsdauer sollte 8 bis 10 Tage nicht überschreiten [6, 9, 18]. Pneumonien, die durch *S. aureus* oder *P. aeruginosa* verursacht werden, bedürfen einer längeren Therapiedauer [2, 10, 20, 22].

Initiale kalkulierte Therapie Gruppe I: spontan atmende Patienten mit ≤ 2 Risikopunkten

Das Erregerspektrum dieser Patientengruppe entspricht weitestgehend dem der endogenen Flora der oberen Luftwege, die der Patient aus seinem Lebensumfeld mitgebracht hat. Hierzu zählen *S. pneu-*

moniae, Methicillin-sensible *S. aureus*, *H. influenzae* sowie andere gramnegative Erreger. Multiresistente Bakterien kommen seltener vor. Bei der ab dem fünften stationären Tag einsetzenden Pneumonie sind es überwiegend gramnegative Enterobakterien.

Zur Therapie der vor dem fünften stationären Tag erkennbaren Pneumonie können Cephalosporine der Gruppe 2 oder Aminopenicilline/BLI in leichten Fällen ausreichend sein. In schweren Fällen sind Cephalosporine der Gruppe 3a zu bevorzugen. Weiterhin können Fluorchinolone der Gruppen 3 oder 4 oder Carbapeneme der Gruppe 2 eingesetzt werden, die in Deutschland noch keine Zulassung für die Behandlung nosokomialer Pneumonien haben, in klinischen Studien jedoch geprüft wurden.

Die Initialtherapie sollte parenteral erfolgen und kann nach klinischer Besserung auf eine orale Therapie umgestellt werden. Bei den Fluorchinolonen kann auch initial bei intakten gastrointestinalen Resorptionsverhältnissen mit einer oralen Therapie begonnen werden, wenn die Kooperation des Patienten sichergestellt ist.

Initiale kalkulierte Therapie Gruppe II: nicht beatmete Patienten mit Risikofaktoren oder beatmete Patienten ohne Risikofaktoren (Patienten mit 3 bis 5 Risikopunkten)

In dieser Patientengruppe muss neben den bisher genannten häufigsten Erregern verstärkt mit dem Vorkommen von *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. sowie Pseudomonaden, *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia* und Anaerobiern gerechnet werden. Zur Behandlung sollten daher Antibiotika eingesetzt werden, die diese Erreger in ihrem Spektrum mit einschließen. Zur Wahl stehen Cephalosporine der Gruppe 4, Acylaminopenicilline/BLI und Carbapeneme der Gruppe 1. Aufgrund der bestehenden Resistenzsituation und der unerwünschten mikrobiologischen Nebeneffekte (collateral damage) in Form von Selektion Antibiotika-resistenter Erreger und Kolonisation bzw. Infektionen mit multiresistenten Erregern sollten Cephalosporine der Gruppe 3 und Fluorchinolone bei diesen Patienten nicht zum Einsatz kommen [4, 14, 16, 24]. Dies betrifft beim Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 3 das vermehrte Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae und Beta-Lactam-Antibiotika-resistenten *Acinetobacter* spp. [4, 16]. Bei den Fluorchinolonen sind die Kolonisation durch MRSA sowie die Resistenzsituation bei *E. coli* und *P. aeruginosa* anzuführen [14, 24].

Tab. 5.5. Punktbewertung von Risikofaktoren bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie

Risikofaktoren	Punktwert
Alter >65 Jahre	1
Strukturelle Lungenerkrankung	2
Antiinfektive Vorbehandlung	2
Beginn der Pneumonie ab dem 5. Krankenhaustag	3
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nicht invasiv)	3
Extrapulmonales Organversagen (Schock, akutes Leber- oder Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung)	4

Gruppe I: bis 2 Punkte

Substanz	Dosierung/Tag parenteral	EVG	EG
Ampicillin/Sulbactam	3 x 3 g	la	A
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g	la	A
Cefuroxim	3 x 1,5 g	la	B
Cefotaxim	3 x 2 g	la	B
Ceftriaxon	1 x 2 g	la	B
Levofloxacin	1 x 0,5 g	la	A
Moxifloxacin	1 x 0,4 g	la	A
Ertapenem	1 x 1 g	la	A

Gruppe II: 3 bis 5 Punkte

Substanz	Dosierung/Tag parenteral	EVG	EG
Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g	la	A
Piperacillin + Sulbactam	3 x 4 g + 3 x 1 g	IV	B
Cefepim	3 x 2 g	la	A
Doripenem	3 x 0,5 g	la	A
Imipenem	3 x 1 g	la	A
Meropenem	3 x 1 g	la	A

Gruppe III: 6 Punkte und mehr

Substanzen	Dosierung/Tag parenteral	EVG	EG
Piperacillin/Tazobactam oder	3 x 4,5 g	la	A
Piperacillin + Sulbactam oder	3 x 4 g + 3 x 1 g	IV	B
Ceftazidim oder	3 x 2 g	la	B
Cefepim oder	3 x 2 g	la	A
Doripenem oder	3 x 0,5 g	la	A
Imipenem oder	3 x 1 g	la	A
Meropenem	3 x 1 g	la	A
jeweils			
+ Ciprofloxacin oder	3 x 0,4 g	IV	A
+ Levofloxacin oder	2 x 0,5 g	IV	A
+ Fosfomycin oder	3 x 5 g	IV	A
+ Aminoglykosid		la	C

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad

Initiale kalkulierte Therapie Gruppe III: Patienten mit einem hohen Risiko-profil, in der Regel beatmet (Patienten mit ≥ 6 Risikopunkten)

Die Pneumonie wird sehr häufig durch multiresistente Erreger verursacht. Aus diesem Grund sollte eine Kombinationstherapie initiiert werden [8, 12, 18, 19, 21, 22]. Zur Wahl stehen Cephalosporine der Gruppe 3b oder 4, Acylaminopenicilline/BLI und Carbapeneme der Gruppe 1, jeweils in Kombination mit einem Aminoglykosid (1 x täglich) oder einem Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 in hoher Dosierung oder Fosfomycin. Als Kombinationspartner für ein Beta-Lactam-Antibiotikum sollte ein Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 oder Fosfomycin präferiert werden [19, 22, 25].

MRSA-Pneumonien

Aus klinischer Sicht stehen außer Linezolid und den Glykopeptiden keine in klinischen Studien geprüften Substanzen für die MRSA-Pneumonie zur Verfügung. Linezolid war in einer Post-hoc-Analyse zweier prospektiver Studien [26] statistisch signifikant vorteilhafter, in einer anderen klinischen Prüfung [27] im primären Endpunkt Vancomycin jedoch nicht überlegen.

Der entscheidende Nachteil von Vancomycin ist die schlechte Penetration in die Lunge (11 % des Plasma-Spiegels), der durch Kombination mit gut gewebegängigen MRSA-wirksamen Substanzen (Fosfomycin, Rifampicin) theoretisch partiell kompensiert werden kann. Diese Kombinationen wurden jedoch nicht in einer randomisierten, klinischen Studie geprüft.

Linezolid ist daher bei pulmonaler MRSA-Infektion der Vorzug zu geben. Da Linezolid wie Vancomycin ausschließlich grampositive Erreger erfasst, sollte eine Monotherapie nur erfolgen, wenn eine gleichzeitige Infektion mit gramnegativen oder atypischen Erregern ausgeschlossen wurde.

Aspirationspneumonie und Lungenabszess

Aspirationspneumonien werden unterteilt in schleichend rezidivierende Aspirationen und akute Aspirationen von Mageninhalt.

- Der Erregernachweis ist schwierig.
- Eine polymikrobielle Ätiologie (aerobe und anaerobe Erreger) liegt häufig vor.
- Bei außerhalb des Krankenhauses erfolgten Aspirationen ist eher mit grampositiven Erregern zu rechnen.
- Bei multimorbiden Patienten mit vielfachen Krankenhausaufenthalten und antimikrobiellen Therapien in der Vorgeschichte sind meist gramnegative Erre-

ger oder polymikrobielle Infektionen, zum Teil mit Anaerobiern ursächlich.

Die Pathogenese der primären Lungenabszesse beruht auf der Aspiration und entsprechender Virulenz der Erreger bzw. verminderter Immunkompetenz des Patienten. Risikofaktoren für die Aspiration sind u.a.

- ZNS-Vorerkrankungen,
- Intoxikationen,
- Schluckstörungen und/oder
- Ösophageale Pathologien.

Sekundäre Lungenabszesse finden sich bei

- bronchialer Obstruktion durch Neoplasien,
- bronchialer Obstruktion durch Fremdkörper mit poststenotischer Pneumonie,
- durch Einschmelzung
- Superinfektion von Infarktpneumonien und
- selten auch bei Bakteriämien.

Bakterielle Mischinfektionen überwiegen, in 20 bis 90 % werden obligate Anaerobier nachgewiesen. In einer deutschen Studie wurde *S. aureus* als häufigster Erreger bei Aspirationspneumonie und Lungenabszess nachgewiesen [15].

Eine vorausgegangene Aspiration ist ein Risikofaktor für das Auftreten von Enterobacteriaceae. Da eine zusätzliche ätiologische Rolle von anaeroben Bakterien bei der Aspirationspneumonie nicht ausgeschlossen ist und die überwiegende Anzahl der Anaerobier Beta-Lactamasen produziert, sollte ein Penicillin-Derivat mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor kombiniert werden. Alternativ kann eine Kombination aus einem Cephalosporin Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) mit Clindamycin, das Fluorchinolon Gruppe 4 (Moxifloxacin) oder ein Carbapenem Gruppe 2 (Ertapenem) eingesetzt werden.

Pleurale Infektionen

Zur kalkulierten Therapie pleuraler Infektionen liegen nur wenige gesicherte Daten vor. Die Evidenz basiert vorwiegend auf retrospektiven Untersuchungen sowie Expertenmeinungen.

Die Pleuritis sicca wird vornehmlich durch Viren, Chlamydien oder Mykoplasmen verursacht. Zur kalkulierten Therapie bieten sich daher Makrolide oder Fluorchinolone der Gruppen 3 und 4 an (Evidenzgrad IV).

Die Therapie des parapneumonischen Ergusses verfolgt die zentralen Ziele der Kontrolle der Infektion, der Drainage des infizierten Ergusses, der (Re-)Expansion der Lunge und der Vermeidung der Ausbildung von Pleuraschwarten.

Die therapeutische Basis ist die suffi-

ziente, erregergerechte antimikrobielle Therapie mit dem Ziel, die zugrundeliegende Infektion zu kontrollieren. Zur Frage der Antibiotika-Therapie und Therapiedauer existieren keine kontrollierten klinischen Studien. Die kalkulierte antimikrobielle Therapie sollte grampositive Kokken, gramnegative Erreger (ggf. inkl. *P. aeruginosa*) und Anaerobier einschließen. Um sicher ausreichend hohe Serum- und Pleurakonzentrationen zu erreichen, wird initial eine parenterale Applikation bevorzugt. Grundsätzlich sollte sie mindestens bis zur vollständigen Drainage des infizierten Ergusses fortgeführt werden. Längere Therapiedauern von mehreren Wochen sind häufig notwendig.

Ein Grundprinzip der Therapie des komplizierten parapneumonischen Ergusses ist die effektive und vollständige Drainage der infizierten Flüssigkeit. Hierfür wird folgendes differenzialtherapeutische Verfahren vorgeschlagen:

1. Keine Intervention
2. Entlastungspunktion
3. Anlage einer Thoraxsaugdrainage ohne lokale Fibrinolyse
4. Anlage einer Thoraxsaugdrainage mit lokaler Fibrinolyse
5. Videoassistierte Thorakoskopie mit postinterventioneller Thoraxsaugdrainage
6. Chirurgische Exploration (Thorakotomie mit oder ohne Dekortikation bzw. Rippenresektion)

Als Option besteht bei Patienten, bei denen eine alleinige Drainageanlage kein rasches Entfernen der infizierten Pleuraflüssigkeit erreicht wird, insbesondere die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) sowie ggf. ein zeitlich begrenzter Versuch mittels lokaler Fibrinolyse.

Risikostratifizierung

1. Ergussmenge

- A 0: Minimaler Erguss (<5 cm im lateralen Röntgenbild) bzw. Thorax-Sonographie
- A 1: Mittelgroßer, frei auslaufender Erguss (>5 cm und <1/2 Hemithorax)
- A 2: Großer, frei auslaufender Erguss (>1/2 Hemithorax), gekammerter Erguss oder Ergussbildung mit verdickter Pleura

2. Bakteriologie der Ergussflüssigkeit

- B x: Gramfärbung bzw. Kultur nicht bekannt
- B 0: Negative Kultur und Gramfärbung
- B 1: Positive Kultur oder Gramfärbung
- B 2: Eiter

3. Klinische Chemie der Ergussflüssigkeit

C x: pH unbekannt

C 0: pH >7,2

C 1: pH <7,2

Das zusätzliche Risiko für den Patienten durch einen Pleuraerguss wird anhand der folgenden Parameter eingeschätzt: Verlängerter Krankenhausaufenthalt, erhöhte Morbidität durch Folge-Interventionen, verlängerte körperliche Beeinträchtigung, erhöhtes Risiko einer respiratorischen Beeinträchtigung, erhöhtes Risiko einer lokalen Entzündungsreaktion, Letalität.

Therapieempfehlung (Empfehlung B):

Kategorie 1 (sehr niedriges Risiko): Vorliegen von A 0, B x oder C x: keine Drainage
Kategorie 2 (niedriges Risiko): Vorliegen von A 1, B 0 oder C 0: keine Drainage
Kategorie 3 (mittleres Risiko): Vorliegen von A 2, B 1 oder C 1: Drainage indiziert
Kategorie 4 (hohes Risiko): Vorliegen von B 2: Drainage indiziert

Für Patienten der Kategorien 3 und 4 scheint eine Entlastungspunktion in aller Regel unzureichend zu sein. Daher ist die Anlage einer Thoraxdrainage indiziert. Bei gekammertem Erguss oder Patienten der Kategorie 4 sind lokale Fibrinolyse und videoassistierte Thorakoskopie die am besten geeigneten Verfahren.

Literatur

- Abrahamian FM, Deblieux PM, Emerman CL, Kollef MH, et al. Healthcare-associated pneumonia: identification and initial management in the ED. *Am J Emerg Med* 2008;26:1-11.
- American Thoracic Society. Guidelines of the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- Bouza E, Burillo A. Advances in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:345-51.
- Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, Sher HA, et al. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:261-6.
- Brito V, Niederman MS. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:316-25.
- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
- Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, Azoulay E, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 2004;30:1327-33.
- Dembinski R, Rossaint R. Ventilatorassoziierte Pneumonie. *Anaesthetist* 2008;57:825-42.
- Hedrick T, McElearney ST, Smith RL, Evans HL, et al. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by non-fermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect* 2007;8:589-97.
- Heininger A, Unertl K. Beatmungsassoziierte Pneumonie und multiresistente Erreger. *Anästhesiol Intensivmed Schmerzther* 2007;2:122-9.
- Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, 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 erworbene Pneumonie. *Chemother J* 2009;18:189-251.
- König S, Truweit JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:637-57.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, et al. Duration of hypertension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- Neuhauser, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003;289:885-8.
- Ott SR, Allevwelt M, Lorenz J, Reimnitz P, et al. Moxifloxacin versus Ampicillin/Sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection* 2008;36:23-30.
- Paterson DL. „Collateral damage“ from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:341-5.
- Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguez A, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:2183-90.
- Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:19-53.
- Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J, et al. Defining treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009;35:9-29.
- Torres A. The new American Thoracic Society/Infectious Disease Society of North America guidelines for the management of hospital acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia: a current view and new complementary information. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:444-5.
- Valencia M, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:30-5.
- Vincent JL. Ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect* 2004;57:272-80.
- Wall RJ, Ely EW, Talbot TR, Weinger MB, et al. Evidence-based algorithm for diagnosing and treating ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Med* 2008;3:409-22.
- Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, et al. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1415-22.
- Wenisch C, Laferl H, Szell M, Krause R. Cefpirom plus Fosfomycin in der Behandlung von späten Beatmungsassoziierten Pneumonien. *Chemother J* 2007;16:182-5.
- Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.
- Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, Fabian TC, et al. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2008;134:1200-7.

6. Infektionen im Hals-, Nasen-, Ohren- und Mund-Kiefer-Gesichtsbereich

Bilal Al-Nawas, Cordula Lebert, Pierre Federspil, Pramod M. Shah, Wolfgang Elies

Bakterielle Infektionen im Kopf- und Halsbereich erfordern in der täglichen Praxis häufig den Einsatz von Antibiotika. Die Entscheidung für eine parenterale Therapie hängt vom Schweregrad der Infektion und von den individuellen Applikationsvoraussetzungen ab. Unabhängig davon sollte jedoch die Behandlung der Mastoiditis, Otitis externa maligna, der Sinusitis mit orbitalen und anderen Komplikationen, der Epiglottitis, des schweren odontogenen Abszesses und der Halsphlegmone mit einem parenteralen Antibiotikum eingeleitet werden. Auch wenn initial meist kalkuliert therapiert wird, ist bei diesen schweren Erkrankungen eine mikrobiologische Erregerdiagnostik unabdingbar. Eine Sequenztherapie ist in einigen Fällen möglich. Durch neue Antibiotika hat sich der Indikationsbereich der oralen Therapie erweitert, so können beispielsweise Fluorchinolone auch bei einigen schwereren Infektionen oral verabreicht werden. Falls möglich, sollte aus ökonomischen Gründen dieser oralen Therapie der Vorzug gegeben werden. Grundsätzlich ist eine Antibiotika-Therapie nach 3 bis 4 Tagen zu überprüfen.

Es ist auffällig, dass trotz der Häufigkeit der beschriebenen Infektionen systematische Untersuchungen zum Erregerspektrum selten sind. Randomisierte Vergleichsstudien mit größeren Patientenkollektiven, die den vorliegenden Empfehlungen zugrunde gelegt werden könnten, sind kaum vorhanden. Aktuelle Empfehlungen zur Antibiotika-Therapie der Infektionen an Kopf und Hals der Fachgesellschaften wurden bei den nachfolgenden Empfehlungen berücksichtigt [2, 4, 18].

Otitis externa maligna

Die Otitis externa maligna ist eine sehr seltene Erkrankung, die in der Regel durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht wird. In wenigen Fällen kommen auch andere Erreger in Frage [8, 12, 36, 57]. Die Infektion tritt vornehmlich bei älteren männlichen Diabetikern auf [26] und in Einzelfällen bei Patienten unter Immunsuppression [6, 53]. Ein Übergreifen der Infektion auf benachbarte Knochenstrukturen ist möglich und erfordert ggf. ein chirurgisches Débridement betroffener Areale.

Eine unbehandelte Infektion kann letal verlaufen. Es muss daher eine sofortige parenterale stationäre Antibiotika-Therapie in hoher Dosierung mit Fluorchinolonen der Gruppe 2 (Ciprofloxacin), Acylaminopenicillinen (vorzugsweise Piperacillin), Cephalosporinen der Gruppe 3b (Ceftazidim) oder 4 (Cefepim), Carbapenemen der Gruppe 1 (Doripenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem) oder auch mit einem Fluorchinolon der Gruppe 3 (Levofloxacin) begonnen werden [10, 11]. Bei Nicht-Ansprechen einer Monotherapie wird das Beta-Lactam-Antibiotikum mit einem Aminoglykosid kombiniert.

Die Therapiedauer sollte etwa 6 Wochen betragen. Wird aufgrund einer ungünstigen Resistenzlage mit einem Aminoglykosid therapiert (z. B. Tobramycin), so muss der Serumspiegelverlauf wegen des hohen oto- und nephrotoxischen Potenzials dieser Substanzgruppe kontrolliert werden. Günstig ist eine 1 x tägliche Dosierung mit hohen Spitzenspiegeln und niedrigen Talspiegeln (siehe Kapitel 3).

Mastoiditis

Die Mastoiditis ist eine häufige Komplikation der akuten oder chronischen Otitis media. Als Erreger der Mastoiditis kommen ursächlich die Erreger in Betracht, die bereits die Primärinfektion verursacht haben. Es sind dies in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Proteus mirabilis* [18, 41].

Eine chirurgische Sanierung ist zwingend notwendig. Die initiale kalkulierte Therapie kann mit einem Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure), Cephalosporin der Gruppe 2 (Cefuroxim, Cefotiam), 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) oder 4 (Cefepim) begonnen werden. Alternativ stehen Fluorchinolone der Gruppen 3 (Levofloxacin) und 4 (Moxifloxacin), Acylaminopenicilline/BLI (Piperacillin/BLI, Mezlocillin/BLI) oder Carbapeneme der Gruppe 2 (Ertapenem) zur Verfügung.

Der Erregernachweis sollten durch Entnahme von – möglichst intraoperativ abgenommenen – Abstrichen für die mikrobiologische Diagnostik geführt werden. Nach dem Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik kann die Antibiotika-Therapie gezielt weitergeführt werden. Die Therapiedauer beträgt etwa 1 Woche.

Stirnbeinosteomyelitis

Die Stirnbeinosteomyelitis ist eine fortgeleitete Infektion mit Knochenbefall

des Stirnbeins nach akuter oder chronischer Sinusitis oder dentalen Infektionen des Oberkiefers. Sie tritt vornehmlich bei Jugendlichen auf. Es besteht immer die Indikation zur operativen Sanierung der betroffenen Stirnhöhle und der Entnahme befallener Knochenregionen. Häufigste Erreger sind *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *P. aeruginosa*.

Die antimikrobielle Behandlung erfolgt initial hochdosiert mit einem Inhibitor-geschützten Acylamino- oder Aminopenicillin (Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin + Sulbactam, Mezlocillin + Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam) oder einem Carbapenem (Doripenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem). Bei Einsatz von Cefotaxim oder Ceftriaxon sollte möglichst mit Clindamycin oder Metronidazol kombiniert werden.

In schweren Fällen werden Beta-Lactam-Antibiotika mit einem Aminoglykosid oder Fluorchinolon kombiniert. Punktionsmaterial aus dem Sinus, das Sekret der chirurgischen Drainage und Blutkulturen sind unbedingt zu entnehmen und mikrobiologisch zu untersuchen. Nach dem Erhalt der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse sollte eine gezielte Therapie durchgeführt werden. Die Behandlung erfolgt über einen Zeitraum von etwa 6 Wochen.

Orbitalphlegmone

Die Orbitalphlegmone ist eine akute Infektion des Weichgewebes der Augenhöhle. Meist handelt es sich um eine fortgeleitete Infektion der Nasennebenhöhlen. Vereinzelt sind odontogene oder intrakranielle Infektionen der Ausgangspunkt. In selteneren Fällen können auch Traumen, operative Eingriffe oder eine Dakryozystitis die Ursache sein. Wegen des hohen Komplikationsrisikos in Form einer Erblindung oder einer intrakraniellen Ausbreitung besteht die dringliche Indikation für einen operativen Eingriff. Als Erreger kommen *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* und Anaerobier, seltener Pilze in Frage. Polymikrobielle Infektionen sind häufig.

Eine Antibiotika-Therapie sollte zumindest initial parenteral erfolgen. Empfohlen werden hochdosierte Inhibitor-geschützte Acylamino- oder Aminopenicilline (Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin + Sulbactam, Mezlocillin + Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam) oder Carbapeneme (Doripenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem). Bei Einsatz von Cefotaxim oder Ceftriaxon sollte möglichst mit Clindamycin oder Metronidazol kombiniert werden. In schweren Fällen wird zusätzlich ein Aminoglykosid oder

ein Fluorchinolon (Ciprofloxacin, Levofloxacin) gegeben. Die Sequenztherapie mit Moxifloxacin ist bei der Sinusitis mit orbitalen Komplikationen eine mögliche Therapieoption. Punktionsmaterial aus dem Sinus, das Sekret der chirurgischen Drainage und Blutkulturen sind unbedingt zu entnehmen und mikrobiologisch zu untersuchen. Nach dem Erhalt der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse sollte eine gezielte Therapie durchgeführt werden. Die Therapiedauer beträgt 14 Tage.

Epiglottitis

Eine akute Epiglottitis tritt vornehmlich bei Kindern und bislang eher selten bei Erwachsenen auf. Meist handelt es sich um ein akutes, schweres Krankheitsbild mit rascher Progredienz, das wegen der Gefahr einer Obstruktion einer sofortigen stationären intensivmedizinischen Überwachung mit der Möglichkeit einer Intubation oder Tracheotomie bedarf.

Bei Erwachsenen kommen als Erreger *S. pyogenes*, *H. influenzae* Typ B, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, selten *Haemophilus parainfluenzae* oder auch Viren vor. Zur kalkulierten Therapie werden Cephalosporine der Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon), Aminopenicilline/BLI (Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam) oder bei Nachweis von *S. aureus* auch Cephalosporine der Gruppe 2 (Cefuroxim, Cefotiam) empfohlen. Die Erkrankung ist heute in den westlichen Ländern wegen der Immunisierung gegen *H. influenzae* Typ B bei Kindern seltener geworden [24, 34].

Perichondritis

Die Infektion erfolgt meist auf dem Boden vorausgegangener Verletzungen. Häufige Erreger im Ohrbereich sind *P. aeruginosa* und *S. aureus*, aber auch andere Erreger in Abhängigkeit vom Trauma kommen in Frage. Ein Abstrich zur mikrobiologischen Diagnostik sollte entnommen werden. Die Antibiotika-Therapie erfolgt möglichst gezielt nach den Ergebnissen der mikrobiologischen Untersuchung. In schweren Fällen ist eine stationäre Behandlung erforderlich. Die initiale kalkulierte Therapie erfolgt parenteral mit Piperacillin/BLI, Cefepim, Imipenem/Cilastatin oder Meropenem. Alternativen kommen bei hochgradigem *Pseudomonas*-Verdacht Ciprofloxacin, Ceftazidim oder Levofloxacin in Frage.

Nasenfurunkel

Nasenfurunkel sind schmerzhafte Infektionen der Haarbälge im Vestibulum nasi mit phlegmonöser Ausbreitung zur Nasenspitze, zum Nasensteg, zur Oberlippe und

entlang des Nasenrückens verursacht durch *S. aureus*.

Eine ambulante Therapie ist bei leichten Verlaufsformen möglich. Bei kompliziertem Krankheitsverlauf und der Notwendigkeit eines operativen Eingriffs (Inzision des Furunkels, Drainage, Unterbindung und Durchtrennung der V. angularis) erfolgt die Behandlung wegen der Gefahr der Thrombose der V. angularis mit fortgeleiteter Sepsis zum Sinus cavernosus stationär. Die Antibiotika-Therapie erfolgt mit Staphylokokken-wirksamen, Beta-Lactamase-stabilen Substanzen wie Flucloxacillin, Dicloxacillin, Cefaclor oder Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, falls notwendig in parenteraler Form (Flucloxacillin, Oxacillin, Cefazolin).

Peritonsillarabszess

Der Peritonsillarabszess kommt überwiegend bei jüngeren Erwachsenen [20, 27, 28] und selten bei Kindern vor. Die Infektlage ist fast immer einseitig. In der Regel handelt es sich um fortgeleitete Prozesse beispielsweise nach rezidivierender oder akut exazerbierter Tonsillitis und Ableitungsstörungen von Eiter durch Narbenbildung. Häufig liegen aerob-anaerobe Mischinfektionen vor. Neben beta-hämolyisierenden Streptokokken werden auch Staphylokokken, *Prevotella* spp., *Fusobacterium necrophorum* [21, 25, 27, 49], weitere Anaerobier und auch gramnegative aerobe Erreger [40] nachgewiesen.

Abszesse müssen wegen der Möglichkeit einer Streuung mit septischen Fernmetastasen und hohem Komplikationsrisiko gespalten werden. Zusätzlich ist eine Antibiotika-Therapie erforderlich. Bei leichten Formen ist dies ambulant möglich, bei schwerem Krankheitsbild oder Abszess-Tonsillektomie ist eine stationäre Behandlung erforderlich.

Die Antibiotika-Therapie erfolgt peri- und postoperativ primär parenteral mit einem Cephalosporin der Gruppe 1 oder 2 (Cefazolin, Cefuroxim, Cefotiam) in Kombination mit Clindamycin. Eine weitere Therapieoption besteht in der Gabe von Aminopenicillinen/BLI (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure), Erythromycin, Clarithromycin oder Azithromycin. Als Sequenztherapie kann am 2. oder 3. Tag mit der üblichen oralen Tonsillitisbehandlung – Phenoxymethylpenicillin, Cephalosporine, Makrolide – begonnen werden.

Chronische purulente Sinusitis

Die chronische Sinusitis entsteht auf dem Boden einer nicht ausgeheilten akuten Sinusitis. Sie besteht bei einer Krankheits-

dauer > 8 Wochen oder mehr als vier Episoden pro Jahr mit verbleibender Restsymptomatik. Als Ursache werden u. a. eine allmähliche Obstruktion durch vermehrte Gewebebildung in den knöchernen Bereichen, eine Störung der mukoziliären Funktion und Sekretstau angenommen. In einer relevanten Anzahl kommen auch fortgeleitete odontogene Ursachen, meist ausgehend von den Wurzelspitzen der oberen Molaren, in Frage. Grundsätzlich gilt es, diese Ursache nach Behandlung der kritischen Krankheitsphase zu beseitigen. Es treten zwei Formen der chronischen Sinusitis auf. Die häufigere Form ist die polypös-seröse Sinusitis. Seltener tritt die schleimig-eitrige chronische Sinusitis auf, die in der Regel mit oralen Antibiotika (und abschwellenden Nasentropfen) behandelt werden sollte. Häufigste Erreger sind nicht die Erreger der akuten Sinusitis, sondern *S. aureus*, Streptokokken, *H. influenzae*, verschiedene Enterobacteriaceae, seltener *P. aeruginosa*, Anaerobier und in seltenen Fällen auch Aspergillen [18]. Zur kalkulierten oralen Antibiotika-Therapie werden Inhibitor-geschützte Aminopenicilline (Amoxicillin/Clavulansäure, Sultamicillin), Oral-Cephalosporine (Cefuroximaxetil, Loracarbef, Cefpodoximproxetil) oder Levofloxacin bzw. Moxifloxacin [59] empfohlen. Bei odontogener Ursache sollte auf die Anaerobier-Wirksamkeit geachtet werden. Die Therapiedauer kann bis zu 3 Wochen betragen. Nur in besonderen Fällen ist eine parenterale Antibiotika-Therapie notwendig.

Dentogener Logenabszess/Halsphlegmone

Im Vergleich zur Humanmedizin finden sich keine systematischen Daten zur Resistenzsituation oder gar zur Resistenzentwicklung in der Zahnmedizin, da die meisten odontogenen Infektionen oral und ambulant behandelt werden können. Für unkomplizierte odontogene Infektionen ist ein Erregernachweis in der zahnärztlichen Praxis bisher nicht sinnvoll zu fordern. Bei der parenteralen Therapie schwerer dentogener Logeninfektionen, mit dem Risiko der Ausbreitung, ist der Erregernachweis jedoch unverzichtbar. Als typische aerobe Erreger, auch geschlossener Abszesse, findet man orale Streptokokken, seltener Staphylokokken. Anaerobe oder capnophile Erreger sind häufig *Prevotella* spp., Fusobakterien, *Bacteroides*-Arten, Veillonellen und Peptostreptokokken [1].

Soweit Daten verfügbar sind, finden sich bei unvorbehandelten Abszessen geringe Resistenzraten für Penicillin und Clindamycin [13, 14, 42]. Andererseits sind, insbesondere bei komplizier-

ten vorbehandelten Abszessen, die der parenteralen Therapie bedürfen, in etwa 15 bis 35 % der Fälle Beta-Lactamase-produzierende Erreger beschrieben [16, 32, 45, 56], sowie teils kritische Resistenzraten für Clindamycin von 25 bis 45 % [5, 32, 45, 56]. Dabei scheint insbesondere die antibiotische Vorbehandlung zu einer Zunahme Penicillin-resistenter Erreger zu führen [3, 33]. Bei schweren, odontogenen Weichgewebeeinfektionen, die typischerweise schon vorbehandelt sind, muss demnach mit höheren Resistenzraten für Penicillin und Clindamycin gerechnet werden [15]. Aus den oben genannten Daten ergibt sich im odontogenen Bereich eine nahezu vollständige Wirksamkeit der Inhibitor-geschützten Penicilline (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure) gegen die relevanten Erreger [44]. Bei der Resistenzbeurteilung sollte jedoch auch bedacht werden, dass die pathogenetische Rolle der identifizierten Bakterien nicht geklärt ist [43]. In lebensbedrohlicher Situation sind Carba-peneme Mittel der Wahl zur empirischen Therapie [31, 45, 50]. Alternativ kann Metronidazol in Kombination mit einem Fluorchinolon eingesetzt werden [3, 16, 32]. Bei Vorliegen einer Allergie gegenüber Beta-Lactamen gilt Clindamycin in Monotherapie, unter den oben genannten Einschränkungen, als etablierte Alternative. Neuere Daten weisen auch auf die Möglichkeit der Therapie mit Moxifloxacin hin [5, 61].

Osteomyelitis

Die wichtigste Form ist die akute und sekundär chronische Osteomyelitis mit bakterieller Ursache (odontogene Infektion, pulpale und parodontale Infektion, infizierte Extraktionswunden) mit Austritt von Pus, Fistel- und Sequesterbildung. Entsprechend finden sich ähnliche Erreger wie beim odontogenen Abszess mit einer polymikrobiellen Zusammensetzung [39, 46]. Insbesondere bei längerer antibiotischer Vortherapie sind auch Besiedelungen und Infektionen mit multiresistenten grampositiven Erregern beschrieben [7, 58]. Die Osteomyelitis wird kombiniert chirurgisch und antibiotisch therapiert [39]. Davon zu unterscheiden ist die seltenere primär chronische Osteomyelitis als nicht pustulierende und chronische Inflammation unklarer Ätiologie [39]. Sonderformen im bestrahlten Knochen wie die infizierte Osteoradionekrose oder durch Medikamente wie Bisphosphonate [60], Glucocorticoide und antineoplastische Substanzen induzierte Osteomyelitiden gelten nicht als primär bakteriell verursacht. Bakterielle Superinfektionen erfordern dabei eine möglichst gezielte, adjuvante Antibiotika-Therapie.

Das Prinzip der Osteomyelitis-Therapie besteht aus einer Eradikation des Fokus, durch Abtragung des infizierten und nekrotischen Knochens, zusammen mit einer zunächst empirischen und dann optimalerweise erregerspezifischen antibiotischen Therapie. Wegen des langwierigen Verlaufs ist meist eine parenterale Therapie erforderlich. Insbesondere bei der chronischen Form sind seit vielen Jahren lokal Gentamicin enthaltende Polymethylmethacrylat (PMMA)-Ketten erfolgreich im Einsatz [19, 23]. Eine adjuvante antibiotische Therapie sollte neben den häufig zu isolierenden Staphylokokken das anaerobe Erregerspektrum berücksichtigen [30]. Empfohlen wird Clindamycin oder Penicillin. Dabei gelten jedoch in der vorbehandelten Situation die bereits oben beschriebenen Einschränkungen [54], da sich nach Vorbehandlung häufig Penicillin-Resistenzen finden [46]. Wegen des möglicherweise langen und kritischen Verlaufs sollte grundsätzlich ein Erregernachweis angestrebt werden. Einige Autoren empfehlen, dass die Antibiotika-Gabe generell noch 4 bis 6 Wochen nach der Operation weitergeführt werden sollte [9].

Akute nekrotisierende Gingivitis – Angina Plaut Vincenti

Die akute Form der nekrotisierenden Gingivitis (ANUG) ist oft mit anderen viralen Erkrankungen assoziiert und kann, bei Unterernährung, in die entstellende Noma übergehen [17]. Das bei der ANUG typische Auftreten von Spirochäten lässt sich in den meisten Fällen mit lokal desinfizierenden Maßnahmen wie Wasserstoffperoxid oder Chlorhexidin-Spülungen beherrschen. In schweren Fällen wird zusätzlich eine adjuvante antibakterielle Therapie empfohlen, die wegen der Schwere der Symptomatik oft parenteral erfolgen muss [29, 48]. Wegen des akuten Verlaufs und der Problematik des kulturellen Nachweises von Spirochäten ist eine klassische Erregerdiagnostik bei dieser Erkrankung meist nicht sinnvoll. Beschrieben sind ebenso Mischinfektionen mit Fusobakterien [22, 47, 51]. Penicillin V in Kombination mit Metronidazol stellen hier Mittel der ersten Wahl dar [54]. Im Falle einer Allergie kann auch Clindamycin als Alternative eingesetzt werden. Vergleichende Untersuchungen zu diesen Präparaten liegen jedoch nicht vor.

Zervikofaziale Aktinomykose

Diese, meist durch eine Mischinfektion mit dem Leitererreger *Actinomyces israelii* hervorgerufene Erkrankung ist gut antibiotisch zu therapieren [55]. Je nach Befund

ist eine zusätzliche chirurgische Intervention nötig. Wichtig ist die mikrobiologische Diagnosestellung oder zumindest histologische Sicherung der *Actinomyces*-Drusen. Actinomyceten sind typischerweise gegenüber Penicillin empfindlich. Im Fall einer Allergie wird Doxycyclin, Clindamycin oder ein Cephalosporin empfohlen [54, 55]. Die Miterfassung der obligat anaeroben Begleitflora ist umstritten [52, 55]. Die Therapie muss, wie bei anderen chronischen Entzündungen, über lange Zeit und wegen der schlechten Penetration in das Granulationsgewebe in hoher Dosierung durchgeführt werden [54]. Genaue Daten zur Therapiedauer sind für die zervikofaziale Form nicht erhoben. Eine Dauer von bis zu 6 Monaten wird bei komplizierten Formen erwogen. Bei leichten Verläufen oder ausreichender chirurgischer Sanierung findet sich in der Literatur eine empfohlene Therapiedauer von ca. 6 Wochen [38, 55].

Sialadenitis

Die Sialadenitis ist eine bakteriell oder viral bedingte Entzündung der Speicheldrüsen. Sialadenitiden treten oft durch Superinfektionen nach Speicheldrüsen-Funktionsstörungen auf. Meist ist die Glandula submandibularis betroffen. Sekretionsstörungen der Speichel- und Schleimdrüsen verursachen eine Viskositätszunahme des Speichels, die die Ausfällung anorganischer Substanzen unterstützt. Es bilden sich Speichelsteine aus, die eine bakterielle Kolonisierung und Infektion begünstigen können. Sie sollten in der chronischen Phase entfernt werden. Es werden akute und chronische Verlaufsformen unterschieden. Haupterreger sind Viren (meist Mumps-Viren, Parainfluenzaviren, CMV), bei Erwachsenen Staphylokokken und Streptokokken, aber auch Anaerobier. In einer neueren Publikation gibt es Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Infektionen durch *F. necrophorum* (14 %), insbesondere bei Vorliegen von Peritonsillar-Abszessen (91 %) [25, 49]. *F. necrophorum* kann das schwere Krankheitsbild des Lemierre-Syndroms verursachen. In der akuten Phase steht in den meisten Fällen eine konservative Therapie im Vordergrund. Wegen der oft vorliegenden Allgemeinsymptomatik ist nicht selten eine parenterale Therapie oder auch chirurgische Entlastung nötig, die in der Regel einen stationären Aufenthalt erfordern. Schwere bakterielle Infektionen müssen parenteral antibiotisch behandelt werden, bei leichteren Infektionen ist auch eine orale Therapie möglich. In älteren Studien wird das ursächliche Auftreten von Streptokokken und Staphylokokken beschrie-

ben [35]. In neueren Arbeiten wird jedoch auf die große Bedeutung der Anaerobier bei der eitrigen Sialadenitis hingewiesen [37]. Die häufige Penicillin-Resistenz dieser Erreger führt zur Empfehlung, ein Ami-

nopenicillin mit Beta-Lactamase-Inhibitor oder Clindamycin einzusetzen [18]. Es finden sich auch Empfehlungen zum Einsatz von Cephalosporinen [18], die jedoch nicht gegenüber Anaerobiern wirksam sind.

Tab. 6.1. Empfehlungen zur empirischen parenteralen Antibiotika-Initialtherapie bei HNO/MKG Infektionen

Diagnose	Häufigste Erreger	Initialtherapie	Gesamttherapiedauer (parenteral und oral)	EVG	EG
Otitis externa maligna	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Fluorchinolone Gruppe 2 (Ciprofloxacin)	Bis zu 6 Monate (Sequenztherapie)	III	B
		Acylaminopenicillin (vorzugsweise Piperacillin)		III	B
		Cephalosporin Gruppe 3b (Ceftazidim)		III	B
		Cephalosporin Gruppe 4 (Cefepim)		III	B
		Carbapenem Gruppe 1 (Doripenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem)		III	B
		Fluorchinolone Gruppe 3 (Levofloxacin)		III	C
Mastoiditis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i>	Aminopenicilline/BLI (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure)	Etwa 7 Tage	III	C
		Cephalosporin Gruppe 2 (Cefuroxim, Cefotiam)		III	C
		Cephalosporin Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon)		III	C
		Cephalosporin Gruppe 4 (Cefepim)		III	C
Stirnbeinosteomyelitis	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Acylaminopenicillin/BLI (Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin + Sulbactam, Mezlocillin + Sulbactam)	Etwa 6 Wochen	III	C
		Aminopenicillin/BLI (Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam)		III	C
		Carbapenem (Doripenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem)		III	C
Orbitalphlegmone	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaerobier Seltener: Pilze	Hochdosiert	14 Tage		
		Acylaminopenicillin/BLI (Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin + Sulbactam, Mezlocillin + Sulbactam)		III	C
		Aminopenicillin/BLI (Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam)		III	C
		Carbapenem (Doripenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem)		III	C
		Cephalosporin Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) + Clindamycin oder Metronidazol	III	C	

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

Diagnose	Häufigste Erreger	Initialtherapie	Gesamttherapiedauer (parenteral und oral)	EVG	EG
Epiglottitis	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Selten: <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , Viren	Cephalosporin Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon)	10 Tage	III	C
		Aminopenicillin/BLI (Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam)		III	C
		bei Nachweis von <i>Staphylococcus aureus</i> auch Cephalosporin Gruppe 2 (Cefuroxim, Cefotiam)		III	C
Perichondritis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Piperacillin/BLI	10 Tage	III	C
		Cefepim		III	C
		Imipenem/Cilastatin, Meropenem		III	C
Nasenfurunkel	<i>Staphylococcus aureus</i>	Isoxazolylpenicillin (Flucloxacillin, Dicloxacillin)	5 – 8 Tage	III	C
		Cefaclor		III	C
		Aminopenicillin/BLI (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure)		III	C
Peritonsillarabszess	hämolisierende Streptokokken Staphylokokken <i>Prevotella</i> spp. <i>Fusobacterium necrophorum</i> Anaerobier Gramnegative Erreger	Cephalosporin Gruppe 1/2 (Cefazolin, Cefuroxim, Cefotiam) + Clindamycin	1 – 2 Tage parenteral, dann Sequenztherapie 8 – 9 Tage	III	C
		Aminopenicillin/BLI (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure)		III	C
		Makrolid (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin)		III	C
Chronisch purulente Sinusitis	<i>Staphylococcus aureus</i> Streptokokken <i>Haemophilus influenzae</i> Enterobacteriaceae Selten: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaerobier Aspergillen	Aminopenicillin/BLI (Amoxicillin/Clavulansäure, Sultamicillin)		II	B
		Oral-Cephalosporin (Cefuroximaxetil, Loracarbef, Cefpodoximproxetil)		II	B
		Fluorchinolon Gruppe 3/4 (Levofloxacin, Moxifloxacin)		II	B
Dentogener Logenabszess / Halsphlegmone	Streptokokken Seltener: Staphylokokken, <i>Prevotella</i> spp. Fusobakterien <i>Bacteroides</i> spp. Veillonellen Peptostreptokokken	Aminopenicillin/BLI (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure)	3 – 14 Tage	II	B
		Carbapenem		IV	C
		Metronidazol + Ciprofloxacin		IV	C
		Clindamycin		II	B
		Moxifloxacin		II	B
Osteomyelitis	Siehe dentogener Logenabszess	Clindamycin	4 – 6 Wochen	III	C
		Penicillin		III	C
Akute nekrotisierende Gingivitis - Angina Plaut Vincenti	Spirochäten	Penicillin + Metronidazol	Je nach Symptomatik	IV	B
		Clindamycin		IV	B
Zervikofaziale Aktinomykose	<i>Actinomyces israelii</i>	Amoxicillin	6 Wochen	II	B
		Doxycyclin		III	C
		Clindamycin		III	C
Sialadenitis	Staphylokokken Streptokokken Anaerobier	Aminopenicillin/BLI	3 – 10 Tage	III	C
		Clindamycin		III	C

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

Literatur

1. Al-Nawas B, Grötz KA, Brahm R, Mæurer M, et al. Infektionen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich: Was hat sich in den letzten 25 Jahren geändert? *Dtsch Zahnarztl Z* 2000;55:765-9.
2. Al-Nawas B, Grötz KA, Piesold J. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Osteomyelitis S2. AWMF Online; 2008; Available from: <http://leitlinien.net/>.
3. Al-Nawas B, Mæurer M. Severe versus local odontogenic bacterial infections: comparison of microbial isolates. *Eur Surg Res* 2008;40:220-4.
4. Al-Nawas B, Piesold J, Otten JE. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Speicheldrüseninfektionen S2. AWMF Online; 2008; Available from: <http://leitlinien.net/>.
5. Al-Nawas B, Walter C, Morbach T, Seitzner N, et al. Clinical and microbiological efficacy of moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in severe odontogenic abscesses – a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;28:75-82.
6. Anderhuber W, Walch Ch, Köle W. Der seltene Fall einer Otitis externa necroticans beim Nichtdiabetiker. *Laryngo-Rhino-Otol* 1995;74:456-9.
7. Ang JY, Asmar BI. Multidrug-resistant viridans streptococcus (MDRVs) osteomyelitis of the mandible successfully treated with moxifloxacin. *South Med J* 2008;101:539-40.
8. Bae WK, Lee KS, Park JW, Bae EH, et al. A case of malignant otitis externa caused by *Candida glabrata* in a patient receiving haemodialysis. *Scan J Infect Dis* 2007;39:370-2.
9. Baltensperger MM, Eyrich GK. Osteomyelitis of the jaws. In: Baltensperger MM, Eyrich GK (eds.). Berlin-Heidelberg: Springer; 2009.
10. Berenholz L, Katzenell U, Harell M. Evolving resistant pseudomonas to ciprofloxacin in malignant otitis externa. *Laryngoscope* 2002;112:1619-22.
11. Bernstein JM, Holland NJ, Porter GC, Maw AR. Resistance of *Pseudomonas* to ciprofloxacin: implications for the treatment of malignant otitis externa. *J Laryngol Otol* 2007;121:118-23.
12. Chai FC, Auret K, Christiansen K, Yuen PW, et al. Malignant otitis externa caused by *Malassezia sympodialis*. *Head Neck* 2000;22:87-9.
13. Eckert AW, Hohne C, Schubert J. Pathogen spectrum and resistance status of exclusively anaerobic odontogenic infections. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000;4:153-8.
14. Eckert AW, Maurer P, Wilhelms D, Schubert J. Bacterial spectra and antibiotics in odontogenic infections. Renaissance of the penicillins?. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005;9:377-83.
15. Eckert AW, Maurer P, Wilhelms D, Schubert J. Soft tissue infections in oral, maxillofacial, and plastic surgery. Bacterial spectra and antibiotics. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005;9:389-95.
16. Eick S, Pfister W, Straube E. Antimicrobial susceptibility of anaerobic and capnophilic bacteria isolated from odontogenic abscesses and rapidly progressive periodontitis. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12:41-6.
17. Falkler WA Jr, Enwonwu CO, Idigbe EO. Microbiological understandings and mysteries of noma (cancrum oris). *Oral Dis* 1999;5:150-5.
18. Federspil PH. Antibiotika-Therapie der Infektionen an Kopf und Hals – Leitlinien, im Auftrag des Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *Arzneimitteltherapie* 2000;18:350-61.
19. Feifel H, Friebe S, Riediger D. Verlauf und Therapie der Osteomyelitis des Gesichtsschädels. *Dtsch Zahnarztl Z* 1997;691-4.
20. Franzese CB, Isaacson JE. Peritonsillar and parapharyngeal space abscess in the older adult. *Am J Otolaryngol* 2003;24:169-73.
21. Gavriel H, Lazarovitch T, Pomortsev A, Eviatar E. Variations in the microbiology of peritonsillar abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:27-31.
22. Gmur R, Wyss C, Xue Y, Thurnheer T, et al. Gingival crevice microbiota from Chinese patients with gingivitis or necrotizing ulcerative gingivitis. *Eur J Oral Sci* 2004;112:33-41.
23. Grime PD, Bowerman JE, Weller PJ. Gentamicin impregnated polymethylmethacrylate (PMMA) beads in the treatment of primary chronic osteomyelitis of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990;28:367-74.
24. Guldfred LA, Lyhne D, Becker BC. Acute epiglottitis: Epidemiology, clinical presentation, management and outcome. *J Laryngol Otol* 2008;122:818-23.
25. Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Localised *Fusobacterium necrophorum* infections: a prospective laboratory-based Danish study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:733-9.
26. Handzel O, Halperin D. Necrotizing (malignant) otitis. *Am Fam Physician* 2003;68:309-12.
27. Hanna BC, McMullan R, Gallagher G, Hedderwick S. The epidemiology of peritonsillar abscess disease in Northern Ireland. *J Infect* 2006;52:247-53.
28. Kanebayashi H, Ogawa Y, Yamanishi T, Fujita H, et al. Clinical investigation of the peritonsillar abscess. *Oto-Rhino-Laryngology Tokyo* 2003;46:24-8.
29. Kinane DF, Marshall GJ. Periodontal manifestations of systemic disease. *Aust Dent J* 2001;46:2-12.
30. Koorbusch GF, Fotos P, Goll KT. Retrospective assessment of osteomyelitis. Etiology, demographics, risk factors, and management in 35 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:149-54.
31. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Nakamura S, et al. Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to 11 beta-lactam antibiotics. *Oral Microbiol Immunol* 2002;17:285-9.
32. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Yamamoto E, et al. Incidence of beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility of anaerobic gram-negative rods isolated from pus specimens of orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol* 2001;16:10-5.
33. Kuriyama T, Nakagawa K, Karasawa T, Saiki Y, et al. Past administration of beta-lactam antibiotics and increase in the emergence of beta-lactamase-producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:186-92.
34. Ladhani S, Neely F, Heath PT, Nazareth B, et al. Recommendations for the prevention of secondary *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease. *J Infect* 2009;58:3-14.
35. Lamey PJ, Boyle MA, MacFarlane TW, Samaranyake LP. Acute suppurative parotitis in outpatients: microbiologic and posttreatment sialographic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:37-41.
36. Lancaster J, Alderson DJ, McCormick M. Non-pseudomonal malignant otitis externa and jugular foramen syndrome secondary to cyclosporin-induced hypertrichosis in a diabetic renal transplant patient. *J Laryngol Otol* 2000;114:366-9.
37. Lewis MA, Lamey PJ, Gibson J. Quantitative bacteriology of a case of acute parotitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:571-5.
38. Martin MV. The use of oral amoxicillin for the treatment of actinomycosis. A clinical and in vitro study. *Br Dent J* 1984;156:252-4.
39. Marx RE. Chronic Osteomyelitis of the jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1991;3:367-81.
40. Megalamani SB, Suria G, Manickam U, Balasubramanian D, et al. Changing trends in bacteriology of peritonsillar abscess. *J Laryngol Otol* 2008;122:928-30.
41. Michalski G, Hocke T, Hoffmann K, Esser D. Die Mastoiditis als Folge einer akuten Otitis media – Eine retrospektive Studie *Laryngo-Rhino-Otol* 2002;81:857-60.
42. Mischkowski RA, Hidding J, Gruber G, Klesper B, et al. Risikofaktoren und Management von Abszessen im MKG-Bereich – Eine retrospektive Studie von über 1000 Fällen. *Dtsch Zahnarztl Z* 1997;52:697-700.

43. Otten JE, Weingart D, Pelz K, Poukens J. Bakterien in Sekreten extra- und intraoraler Operationswunden Kontamination oder Infektion? *Dtsch Zahnarztl Z* 1994;49:1031-3.
44. Piesold J, Al-Nawas B, Otten JE, Grötz KA. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie - Odontogene Infektionen und Abszesse S2. AWMF Online; 2008; Available from: <http://leitlinien.net/>.
45. Piesold J, Vent S, Schönfeldt S. Odontogene pyogene Infektionen. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1999;3:82-91.
46. Pigrau C, Almirante B, Rodriguez D, Larrosa N, et al. Osteomyelitis of the jaw: resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 28:317-23.
47. Pino Rivero V, Gonzalez Palomino A, Pantoja Hernandez CG, Trinidad Ramos G, et al. Plaut-Vincent's acute necrotizing ulcerative fusospirillum tonsillitis associated to infectious mononucleosis. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2006;33:219-24.
48. Rams TE, Andriolo M Jr, Feik D, Abel SN, et al. Microbiological study of HIV-related periodontitis. *J Periodontol* 1991;62:74-81.
49. Rusan M, Klug TE, Ovesen T. An overview of the microbiology of acute ear, nose and throat infections requiring hospitalisation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:243-51.
50. Sakamoto H, Aoki T, Kise Y, Watanabe D, et al. Descending necrotizing mediastinitis due to odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:412-9.
51. Salama C, Finch D, Bottone EJ. Fusospirochetosis causing necrotic oral ulcers in patients with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:321-3.
52. Schaal KP, Herzog M, Pape HD, Pulverer G, et al. Kölner Therapiekonzept zur Behandlung der menschlichen Aktinomykose von 1952 - 1982. In: Schuchard K, Pfeifer G, Schwenger N (eds.). *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 1984:151-6.
53. Shpitzer T, Stern Y, Cohen O, Levy R, et al. Malignant external otitis in nondiabetic patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:870-2.
54. Simon C, Stille W. *Antibiotika Therapie in Klinik und Praxis*. 10th edition. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2000.
55. Smego RA Jr, Foglia G. Actinomycosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:1255-61.
56. Sobottka I, Cachovan G, Sturenburg E, Ahlers MO, et al. In vitro activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46: 4019-21.

57. Soldati D, Mudry A, Monnier P. Necrotizing otitis externa caused by *Staphylococcus epidermidis*. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngo* 1999;256:439-41.
58. Tuzuner-Oncul AM, Ungor C, Dede U, Kisinici RS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107: e1-4.
59. Vogel F, Scholz H, et al. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern. *Chemother J* 2002;2:47-58.
60. Walter C, Grotz KA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Support Care Cancer* 2007;15:197-202.
61. Warnke PH, Becker ST, Springer IN, Haerle F, et al. Penicillin compared with other advanced broad spectrum antibiotics regarding antibacterial activity against oral pathogens isolated from odontogenic abscesses. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36:462-7.

7. Intraabdominelle Infektionen

Christian Eckmann, Rainer Isenmann, Peter Kujath, Annette Pross, Arne C. Rodloff, Franz-Josef Schmitz, Matthias Trautmann, Hannes Wacha

Indikation zur antimikrobiellen Therapie und Therapiedauer

Intraabdominelle Infektionen (IAI) sind häufig. Allein in Deutschland werden pro Jahr rund 150 000 Patienten wegen einer IAI behandelt [3]. Nationale und internationale Datenbanken zeigen, dass sich jeder 4. Fall einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks auf IAI zurückführen lässt [21, 33]. Fast 90 % aller intraabdominellen Infektionen bedürfen primär einer chirurgischen Herdsanierung (z. B. Übernähung einer Magenperforation). Der Wert einer Antibiotika-Therapie gegenüber Placebo ist dennoch auch in dieser Krankheitsgruppe gesichert [67]. Eine initial inadäquate Antibiotika-Therapie von IAI verschlechtert die Prognose der betroffenen Patienten substantiell und führt zu einem erheblichen finanziellen Schaden [5, 12, 19, 43].

Empfehlungen zur Antibiotika-Therapie bei intraabdominellen Infektionen werden von einer Vielzahl von prospektiv randomisierten und kontrollierten Studien abgeleitet. Da das Ziel fast aller Studien der Nachweis einer therapeutischen Äquivalenz ist, reichen die Ergebnisse derzeit nicht aus, um einer Substanz oder einem Substanzregime den Vorzug zu geben [67]. Bei der Auswahl des geeigneten Antibiotikums sollten der individuelle Patient (z. B. Immunsuppression, Vorbehandlung), das zu erwartende Erregerspektrum, die lokale Erreger- und Resistenzstatistik, ein einfacher Applikationsmodus, eine geringe Toxizität der Substanzen und die Kosten in die Entscheidung mit einfließen.

Für die Behandlungsdauer von intraabdominellen Infektionen existieren keine zuverlässigen Daten [32]. Die im folgenden angegebenen Therapieintervalle richten sich nach den in randomisierten Studien verwendeten Zeiträumen, den Besonderheiten bei Nachweis spezieller Erreger (z. B. *Candida* spp.), dem lokalen und systemischen Schweregrad der Infektion und den Erfahrungen der Autoren. Generell sollte bei einer Besserung des Zustands des Patienten und bei einem signifikanten Rückgang der Entzündungsparameter das Absetzen des Antibiotikums erwogen werden. Stellt sich nach 10 Tagen kein Behandlungserfolg ein, ist ein Absetzen der antimikrobiellen Therapie und eine

anschließende erneute Probengewinnung einer unklaren, resistente Erreger selektionierenden und möglicherweise toxischen Fortsetzung der Therapie vorzuziehen.

Von der Systematik her lassen sich drei verschiedene Formen der Peritonitis differenzieren, die sich kausal pathogenetisch, bezüglich des Erregerspektrums und der chirurgischen und antimikrobiellen Therapie substanzial unterscheiden [32].

Primäre Peritonitis

Die primäre (spontan bakterielle) Peritonitis (SBP) betrifft nur etwa 1 % aller Peritonitisfälle. Bei der juvenilen Form handelt es sich um eine hämatogen entstandene Infektion, die durch Streptokokken, Pneumokokken oder in seltenen Fällen durch *Haemophilus influenzae* ausgelöst wird. Beim Erwachsenen sind vorwiegend Patienten mit Aszites bei Leberzirrhose (ca. 70 %) oder einer reduzierten Abwehrlage aus anderer Ursache (ca. 30 %) betroffen [22, 52]. Meist handelt es sich um eine Monoinfektion. In realitätsnahen Arbeiten gelingt nur in etwa 35 % der Fälle ein Erregernachweis, wobei sich *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., Staphylokokken, Enterokokken oder Streptokokken, gelegentlich auch pathogene Darmbakterien wie *Aeromonas* spp. oder *Salmonella* spp., nachweisen lassen [22]. Bei der primären Peritonitis, die im Rahmen einer Tuberkulose auftreten kann, handelt es sich um eine hämatogene Streuung.

Randomisierte Studien zur Behandlung der SBP sind rar. Meist handelt es sich um retrospektive Arbeiten. Eingesetzte Substanzen waren Ceftriaxon, Cefo-

taxim, Ceftazidim sowie Acylaminopenicilline mit Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) [10] (**Tabelle 7.1.**). Damit ließen sich zusammen mit der Gabe von Albumin klinische Heilungsraten von etwa 80 % erzielen [55].

Peritonitis bei CAPD

Eine Peritonitis bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) wird in der Regel durch Kontamination des Schlauch- oder Kathetersystems verursacht. Häufigste Erreger sind Koagulase-negative Staphylokokken und *Staphylococcus aureus*. Seltener werden *E. coli*, Enterokokken, Streptokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, Anaerobier, *Enterobacter* spp. oder *Candida*-Arten nachgewiesen [57]. Unkomplizierte Fälle können lokal durch Zugabe antimikrobieller Substanzen zur Dialysierflüssigkeit behandelt werden. Nur bei den selteneren schweren Verlaufsformen wird neben der intraperitonealen auch eine parenterale Therapie notwendig. Dabei müssen die Besonderheiten der Antibiotika-Dosierung bei Niereninsuffizienz beachtet werden.

Zur kalkulierten Therapie wird ein Cephalosporin der Gruppe 2 mit oder ohne Ciprofloxacin empfohlen [35]. Die Therapie sollte nach den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik gezielt fortgeführt werden. Bei Nachweis von MRSA, MRSE und Enterokokken (inkl. VRE) stehen die Antibiotika gemäß **Tabelle 7.4.** zur Verfügung. Wird die Infektion nicht binnen einer Woche durch die antimikrobielle Therapie beherrscht, muss der Peritonealdialyse-Katheter entfernt werden [61].

Sekundäre Peritonitis

Die sekundäre Peritonitis, bei der eine Perforation des Gastrointestinaltrakts vorliegt, ist mit etwa 80 bis 90 % die mit Abstand häufigste IAI. Definitionsgemäß muss eine chirurgische Herdsanierung (z. B. Appendektomie bei perforierter Appendizitis) stattfinden. Zunehmend setzt sich die primäre Herdsanierung mit anschließendem definitivem Verschluss des Abdomens und klinischer Verlaufskontrolle des Patienten durch [26, 59]. Die sekundäre Peritonitis kann differenziert werden in eine ambulant erworbene (ca. 70 %) und eine postoperative (ca. 30 %) Form.

Ambulant erworbene sekundäre Peritonitis

Bei der ambulant erworbenen sekundären Peritonitis liegt stets eine Mischinfektion vor. Das Erregerspektrum entstammt der Flora des Magen-Darm-Trakts und ist abhängig von der Pathogenese und der Lokalisation der Perforation bzw. Leckage. Leitkeime sind *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, Enterokokken und *Candida* spp.

Neben chirurgischen Maßnahmen wird eine kalkulierte Initialtherapie eingeleitet, die möglichst bereits präoperativ begonnen werden muss.

Die vorliegenden Empfehlungen berücksichtigen die Dauer der Erkrankung und das Erregerspektrum in Abhängigkeit von der Krankheitsursache [61]. Zur Antibiotika-Therapie von lokal begrenzten, akuten Peritonitiden können Aminopenicilline/BLI, Acylaminopenicilline/BLI, Carbapeneme Gruppe 2, alternativ Ceph-

Tab. 7.1. Empfehlungen zur Initialtherapie der primären Peritonitis und der CAPD-Peritonitis

Diagnose	Meist Monoinfektion	Initialtherapie	Dauer	EVG	EG
Juvenile Peritonitis	A-Streptokokken Pneumokokken Seltener: <i>Haemophilus influenzae</i>	Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2	7 Tage	A A A	III III III
Peritonitis bei Leberzirrhose (Monoinfektion)	<i>Escherichia coli</i> Enterokokken <i>Klebsiella</i> spp.	Cephalosporin Gruppe 3a Fluorchinolon Gruppe 2 Acylaminopenicillin/BLI	5 – 7 Tage	A A A	IIa IIa IIb
Peritonitis bei TBC	Mykobakterien	Kombinationstherapie nach Testung	>6 Monate		
Peritonitis bei CAPD	Staphylokokken <i>Escherichia coli</i> Enterokokken Andere Streptokokken Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. MRSA, VRE ESBL-Bildner <i>Candida</i> spp.	Cephalosporin Gruppe 2 ± Fluorchinolon Gruppe 2 siehe Tabelle 7.4. siehe Tabelle 7.4. siehe Tabelle 7.2.		A	IIa

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

losporine der Gruppe 2 oder 3a oder ein Fluorchinolon Gruppe 2 in Kombination mit Metronidazol eingesetzt werden. Die Therapiedauer kann ohne Vorliegen von Risikofaktoren auf 1 bis 2 Tage begrenzt werden (**Tabelle 7.2.**). Fluorchinolone der Gruppe 2 sowie Aminopenicilline/BLI sollten nur Einsatz finden, wenn die lokale Resistenzstatistik gegenüber Leiterregnern wie *E. coli* eine Empfindlichkeit von $\geq 90\%$ zeigt [54].

Zur Therapie einer bereits mehr als 2 bis 4 Stunden andauernden, diffusen Peritonitis sollten Substanzen oder Kombinationen mit einem breiten Wirkungsspektrum eingesetzt werden. Zur kalkulierten Therapie werden Acylaminopenicilline/BLI oder Carbapeneme der Gruppen 1 und 2 eingesetzt. Alternativ können Kombinationen von Metronidazol mit Cephalosporinen der Gruppen 3a und 4 oder Fluorchinolonen der Gruppen 2 und 3 sowie eine Monotherapie mit einem Fluorchinolon der Gruppe 4 oder einem Glycylcyclin (Tigecyclin) verwendet werden. Die Berücksichtigung von Enterokokken bei der Substanz-

auswahl wird nur bei der postoperativen Peritonitis und schwerkranken Patienten empfohlen [17, 25, 54, 63].

Die Aminoglykosid-Therapie (auch in Kombination mit Clindamycin oder Metronidazol) hat sich gegenüber neueren Therapieregimen mit Beta-Lactam-Antibiotika und Chinolonen als unterlegen gezeigt und gilt aus diesem Grund nicht mehr als Mittel der Wahl [49]. Aminoglykoside haben jedoch als Kombinationspartner breit wirksamer Beta-Lactam-Antibiotika (speziell der Carbapeneme, Acylaminopenicilline/BLI) ihre Berechtigung [23, 39]. Variable kinetische Parameter sowie die Oto- und Nephrotoxizität erfordern eine regelmäßige Serumspiegel-Kontrolle (siehe Kapitel 3).

Postoperative Peritonitis

Die postoperative Peritonitis ist eine nosokomial erworbene sekundäre Peritonitisform und wird definiert als infektiöse abdominelle Komplikation, die auf einen operativen Eingriff folgt (z. B. Anastomo-

seninsuffizienz nach anteriorer Rektumresektion). Bei der postoperativen Peritonitis liegt im Gegensatz zur tertiären Peritonitis ein chirurgisch behandlungsbedürftiges Krankheitsbild vor [17, 62]. Die meisten Patienten sind zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits antibiotisch vorbehandelt. Daher zeichnet sich die postoperative Peritonitis durch ein selektiertes Erregerspektrum mit Enterokokken (einschließlich VRE), gramnegativen Problemerregern (ESBL-Bildnern) und Pilzen aus.

Es sollten Antibiotika mit einem breiten Wirkungsspektrum, wie die Carbapeneme der Gruppen 1 und 2, Tigecyclin, Piperacillin/Tazobactam oder Moxifloxacin, eingesetzt werden sowie ggf. mykotische Infektionen berücksichtigt werden [2, 11, 28, 37, 38, 41].

Tertiäre Peritonitis

Bei der tertiären Peritonitis persistiert die Infektion der Abdominalhöhle ohne chirurgisch sanierbaren Fokus, nachdem zuvor die chirurgische Herdsanierung einer

Tab. 7.2. Empfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der sekundären bzw. tertiären Peritonitis

Diagnose	Häufigste Erreger	Initialtherapie	Therapiedauer	EVG	EG
Ambulant erworben lokalisiert (z. B. frisch perforierte Appendizitis)	Enterobacteriaceae Enterokokken Anaerobier (meist Mischinfektion)	Cephalosporin Gruppe 2/3a + Metronidazol Acylaminopenicillin/BLI Aminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2 + Metronidazol Carbapenem Gruppe 2	1 – 2 Tage	la la la la la	A A A A A
Ambulant erworben diffus ± Riskofaktoren (z. B. perforierte fäkale Sigmadivertikulitis)	Enterobacteriaceae Enterokokken Anaerobier (meist Mischinfektion)	Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a/4 oder Fluorchinolon Gruppe 2/3 jeweils + Metronidazol Carbapenem Gruppe 1 Carbapenem Gruppe 2 Tigecyclin Fluorchinolon Gruppe 4	3 – 5 Tage	lb lb/lb lb/lb lb lb lb lb	A A/B A/B A A B B
Nosokomial postoperativ bzw. postinterventionell mit Notwendigkeit chir. Herdsanierung (z. B. Anastomosen-Insuffizienz nach Rektumresektion)	Enterobacteriaceae (inkl. ESBL-Bildner) Enterokokken (inkl. VRE) Staphylokokken (inkl. MRSA) Anaerobier <i>Candida</i> spp. (meist Mischinfektion)	Carbapenem Gruppe 1 Carbapenem Gruppe 2 Acylaminopenicillin/BLI Tigecyclin# Fluorchinolon Gruppe 4 siehe auch Tabelle 7.4.	7 Tage	lb lb lb lla lb	A A A A B
Nosokomial tertiär (rekurrierende Infektion nach Herdsanierung)	Enterobacteriaceae (inkl. ESBL-Bildner) Enterokokken (inkl. VRE) Staphylokokken (inkl. MRSA) Anaerobier <i>Pseudomonas</i> spp.	Carbapenem Gruppe 1 Acylaminopenicillin/BLI Tigecyclin# Carbapenem Gruppe 2# Cephalosporin Gruppe 3a/4 + Metronidazol	7 Tage	lb lb lla IV IV	A A A B B
Invasive intraabdominelle Mykosen	<i>Candida</i> spp. (Fluconazol-sensibel) (Fluconazol-resistent)	Fluconazol Anidulafungin Caspofungin Voriconazol Amphotericin B	14 Tage		

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor; #: ggf. Kombination mit *Pseudomonas*-wirksamer Substanz erforderlich

sekundären Peritonitis abgeschlossen worden ist [11, 32, 45]. Meist handelt es sich um gering virulente Erreger, die wegen der anhaltenden Immunsuppression des betroffenen Patienten zu einer anhaltenden Infektion führen. Diese Form der nosokomialen Peritonitis weist ein ähnlich verschobenes Erregerspektrum auf, wie es bei der sekundären postoperativen Peritonitis zu finden ist. Es finden sich häufig Enterokokken (einschließlich VRE), Staphylokokken (einschließlich MRSA), Enterobacteriaceae, Anaerobier und *Candida* spp. [17]. Für die Antibiotika-Therapie stehen Carbapeneme der Gruppen 1 und 2, Tigecyclin (ggf. in Kombination mit einer *Pseudomonas*-wirksamen Substanz), ein Acylaminopenicillin mit Beta-Lactamase-Inhibitor oder ein Cephalosporin der Gruppe 3a in Kombination mit Metronidazol zur Verfügung (**Tabelle 7.2.**) [17, 28, 37, 41, 54]. Bei Nachweis von *Enterobacter* spp. ist eine Kombinationstherapie zu empfehlen, wenn eine Therapie mit einem Carbapenem nicht möglich ist.

Nekrotisierende Pankreatitis mit infizierten Nekrosen

Etwa 80 % aller Todesfälle bei akuter Pankreatitis werden durch septische Komplikationen verursacht. Die Translokation von Erregern aus dem Kolon in das peripankreatische Gewebe ist die häufigste Ursache sekundär infizierter Pankreasnekrosen [9, 65]. Infizierte Pankreasnekrosen können vermutet werden, wenn Fieber, Leukozytose, Anstieg der CRP-Serumkonzentration und eine unerwartete klinische Verschlechterung auftreten. Der Nachweis von Gaseinschlüssen innerhalb nekrotischen Pankreasgewebes in der Abdomen-CT gilt als beweisend für infizierte Nekrosen [4]. Die interventionelle Behandlung infizierter Pankreasnekrosen umfasst zum einen konservative Maßnahmen (endoskopisch geführte transgastrale Drainage, CT-gesteuerte Ableitung). Gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass der optimale Zeitpunkt für eine operative Behandlung (offen oder minimal invasiv) nach dem Ablauf von mehr als drei Wochen gegeben ist [6]. Aktuelle Publikationen und Metaanalysen kommen zu dem Erkenntnis, dass eine generelle Gabe von Antibio-

tika keinen signifikant positiven Effekt auf den Verlauf einer nekrotisierenden Pankreatitis hat, sondern eher resistente Erreger und *Candida* spp. selektioniert [27, 40, 60]. Internationale Konsensuskonferenzen empfehlen derzeit, keine prinzipielle Antibiotika-Therapie durchzuführen [13, 44].

Eine sichere Indikation für eine Antibiotika-Therapie besteht bei nachgewiesenen infizierten Nekrosen, infizierten Pseudozysten, Abszessbildung, Cholangitis und anderen extrapancreatischen Infektionen. Die wichtigsten Erreger bei infizierten Pankreasnekrosen sind Enterobacteriaceae, Enterokokken, Staphylokokken, Anaerobier und *Candida* spp. Bei der Auswahl geeigneter Antibiotika ist auch die Pankreasgängigkeit der Medikamente zu berücksichtigen (**Tabelle 7.3.**). Untersuchungen mit verlässlichen Daten für eine gute Gewebegängigkeit existieren für Chinolone (Ciprofloxacin, Moxifloxacin), Carbapeneme (Doripenem, Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem), Metronidazol, Cephalosporine (Cefotaxim, Cefotaxidim, Cefepim) und Penicilline (Mecillin, Piperacillin ± Tazobactam). Eine unzureichende Gewebepenetration ist für Aminoglykoside belegt [48, 61].

Tab. 7.3. Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei nekrotisierender Pankreatitis und sekundärer Cholangitis

Diagnose	Häufigste Erreger	Initialtherapie	Therapiedauer	EVG	EG
Nekrotisierende Pankreatitis mit Infektion	Enterobacteriaceae Enterokokken Staphylokokken Anaerobier	Carbapenem Gruppe 1	7 – 10 Tage	Ia	A
		Carbapenem Gruppe 2		Ia	A
		Fluorchinolon Gruppe 2 oder Fluorchinolon Gruppe 3 oder Cephalosporin Gruppe 2 jeweils + Metronidazol		II	B
		Fluorchinolon Gruppe 4 Acylaminopenicillin/BLI		III	B
				III	B
Sekundäre Cholangitis	MRSA, VRE ESBL-Bildner <i>Candida</i> spp.	siehe Tabelle 7.4.	3 – 5 Tage		
		siehe Tabelle 7.2.			
Sekundäre Cholangitis	Enterobacteriaceae Enterokokken Anaerobier <i>Pseudomonas</i> spp.	Aminopenicillin/BLI	3 – 5 Tage	Ib	A
		Acylaminopenicillin/BLI		Ib	A
		Carbapenem Gruppe 1/2		Ib	A
		Fluorchinolon Gruppe 4		IIb	B
		Fluorchinolon Gruppe 2 oder Fluorchinolon Gruppe 3 oder Cephalosporin Gruppe 3a oder Cephalosporin Gruppe 4 jeweils + Metronidazol		Ib	A
				Ib	A
	III	B			

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

Sekundäre Cholangitis

Eine Entzündung der hepatischen Gallenwege wird in der Regel durch eine Abflussbehinderung verursacht. Ursachen sind meist Gallengangssteine, benigne Strukturen und Tumorverschlüsse. Ein Erregernachweis bei endoskopisch-retrograder Cholangio-Pankreatikographie (ERCP), intraoperativ oder mittels Blutkulturen, gelingt bei Verschluss durch Steine in 75 bis 100 %. Das Erregerspektrum umfasst Enterobacteriaceae, Enterokokken und Anaerobier sowie *Pseudomonas* spp. Die primäre Therapie bei Choledocholithiasis besteht in einer endoskopischen Sanierung der Gallenwege und nachfolgender laparoskopischer Cholezystektomie. Die kalkulierte Antibiotika-Therapie kann mit einem Aminopenicillin/BLI, Acylaminopenicillin/BLI oder Cephalosporin der Gruppen 3 und 4 in Kombination mit Metronidazol begonnen werden. Alternativ werden Carbapeneme der Gruppe 1 oder 2 oder Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 eingesetzt. Die Behandlungsdauer beträgt bei erfolgreicher Sanierung weniger als 3 Tage, bei Abflussstörungen auch länger. Bei Verdacht auf *Pseudomonas*-Infektionen (u. a. Rezidiveingriffe, längerer Krankenhausaufenthalt) ist die Kombination mit einer weiteren *Pseudomonas*-wirksamen Substanz empfehlenswert [61].

Schwer therapierbare und multiresistente Erreger (MRE)

Während Mitte der 90er Jahre sich noch 95 bis 97 % aller bei intraabdominellen Infektionen nachgewiesenen Bakterienstämme gegenüber häufig verwendeten Antibiotika (Cephalosporine Gruppe 3a + Metronidazol, Chinolon Gruppe 2) als sensibel zeigten [29], hat in den letzten Jahren, insbesondere bei der postoperativen Peritonitis sowie der tertiären Peritonitis, weltweit der Anteil resistenter Stämme (MRSA, VRE, ESBL-Bildner, multiresistente *Pseudomonas* spp.) deutlich zugenommen [11, 14, 18, 30, 53]. Gerade bei den von resistenten Erregern verursachten lebensbedrohlichen Krankheitsbildern ist es wichtig, mit der initialen Antibiotika-Therapie das zu erwartende Erregerspektrum zu erfassen. Findet sich nach der mikrobiologischen Untersuchung kein Nachweis von resistenten Erregern, sollte eine Deeskalationstherapie stattfinden.

Im Weiteren finden sich Anmerkungen zu folgenden speziellen Erregern (Tabelle 7.4.).

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Eine Infektion der Abdominalhöhle mit MRSA ist beim immunkompetenten Patienten selten. Meist handelt es sich um eine

MRSA-Kolonisation bei offenem Abdomen z. B. nach abdominellem Kompartmentsyndrom und offener Spülbehandlung. Eine Indikation zur Antibiotika-Therapie ergibt sich bei nicht immunsupprimierten Patienten nur, wenn lokale und systemische Infektzeichen sowie ein persistierender Nachweis vorliegen. Bei immunsupprimierten Patienten (z. B. nach Transplantation) sollte jeder Nachweis von MRSA behandelt werden. Tigecyclin besitzt als einziges der neuen MRSA-wirksamen Antibiotika eine Zulassung in der Behandlung intraabdomineller Infektionen [2] und erfasst auch das ferner zu erwartende gramnegative und anaerobe Erregerspektrum. Vancomycin hat eine schlechte Gewebepenetration für das abdominelle Kompartiment. Es liegen klinische Daten über die Behandlung von intraabdominellen Infektionen mit Linezolid vor [7]. Linezolid, Daptomycin und Vancomycin sollten mit einem Antibiotikum kombiniert werden, welches gegen gramnegative Erreger wirksam ist [1, 17, 64].

Enterokokken (einschließlich VRE)

Die Rolle der Enterokokken als primärer pathogener Erreger in einer polymikrobiellen IAI wird kontrovers beurteilt, zumal zahlreiche Evidenz über eine erfolgreiche Behandlung von IAI mittels chirurgischer Herdsanierung und nicht Enterokokken-

Tab. 7.4. Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei vermuteter oder nachgewiesener intraabdomineller Infektion mit resistenten Erregern

Erreger	Antibiotikum	Therapiedauer	EVG	EG
MRSA	Tigecyclin Linezolid+ Daptomycin+ Vancomycin+ Cotrimoxazol+	7 Tage	Ila III IV IV IV	A A B B B
VRE	Tigecyclin Linezolid+	7 Tage	Ila III	A A
ESBL-Bildner (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)	Carbapenem Gruppe 1 Carbapenem Gruppe 2 Tigecyclin Fosfomycin (keine Monotherapie) Colistin	7 Tage	III III III IV IV	A A A B C
<i>Pseudomonas</i> spp.	Fluorchinolon Gruppe 2/3 Cephalosporin Gruppe 3b/4 Carbapenem Gruppe 1 Piperacillin/Tazobactam Aminoglykosid Colistin	7 – 10 Tage	III III III III III IV	A A A A B C

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; MRSA: Methicillin-resistenter *S. aureus*; VRE: Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium* bzw. *faecalis*
ESBL: Extended-Spectrum-Beta-Lactamase; +: Kombination mit Antibiotikum zur Erfassung gramnegativer und anaerober Spezies erforderlich

wirksamen Antibiotika vorliegt [25, 46, 53]. Eine gegen Enterokokken gerichtete Therapie wird empfohlen bei Patienten mit postoperativer und tertiärer Peritonitis, Patienten mit schwerer Sepsis abdominalen Genese sowie Endokarditis-gefährdeten Kollektiven (Peritonitis und Herzklappenerkrankung) [25]. Bei den genannten Indikationen ist insbesondere nach einer antibiotischen Vorbehandlung auch mit einer Selektion von VRE zu rechnen (**Tabelle 7.4.**). Kasuistiken über Linezolid-resistente Enterokokken-Stämme liegen vor [24].

ESBL-Bildner

In den letzten Jahren zeigt sich im Bereich der Enterobacteriaceae (vor allem *E. coli*, *K. pneumoniae*) eine zunehmende Entwicklung von Resistenzen gegen Beta-Lactam-Antibiotika unter Einbeziehung der Cephalosporine der Gruppen 3 und 4, die durch sogenannte Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) hydrolysiert werden [36, 66]. In operativen Bereichen mit abdominalem Schwerpunkt findet sich eine relevante Prävalenz ESBL-produzierender Erreger [34]. Bei einer Infektion mit ESBL-bildenden Erregern ist primär der Einsatz von Carbapenemen indiziert. Alternativ können je nach Testergebnis Fluorchinolone oder Fosfomycin als Kombinationspartner eingesetzt werden. Tigecyclin und Colistin sind meist wirksam, müssen aber ebenfalls getestet werden [23, 39].

Pseudomonas spp., *Acinetobacter* spp.

Pseudomonas spp. werden in etwa 8 % aller IAI nachgewiesen, wobei der Anteil kausal pathogenetischer Stämme deutlich niedriger liegen dürfte [15, 56]. Grundsätzlich stehen zur Therapie Cephalosporine der Gruppen 3b und 4, Ciprofloxacin, Carbapeneme der Gruppe 1, Piperacillin ± Tazobactam und Aminoglykoside zur Verfügung [16]. Eine Kombinationstherapie (z. B. Cephalosporin Gruppe 3b plus Aminoglykosid oder plus Ciprofloxacin) senkt die posttherapeutische Resistenzrate [58], zeigt klinisch aber keine Vorteile [48]. Sind hingegen drei oder vier der zur Verfügung stehenden Antibiotika-Klassen unwirksam (multi-drug resistance, MDR), steht meist nur noch Colistin für die Therapie zur Verfügung [23, 39]. Gleiches gilt für Carbapenem-resistente *Acinetobacter* spp., wobei sich hier Tigecyclin noch als wirksam erweisen kann. Als Besonderheit ist hier gelegentlich auch Sulbactam als Monosubstanz wirksam (Testergebnis beachten).

Invasive intraabdominelle Mykosen

Die meisten invasiven intraabdominellen Mykosen (IIM) werden durch *Candida* spp. ausgelöst. Insgesamt werden bis zu 18 % aller schweren Sepsisfälle in Deutschland auf *Candida* spp. zurückgeführt [21]. Der einmalige Nachweis im intraoperativ gewonnenen Material bei einer ambulant erworbenen sekundären Peritonitis (z. B. perforiertes Magenulkus) bedarf beim postoperativ stabilen und immunkompetenten Patienten keiner antifungalen Therapie. Risikokollektive aus chirurgischer Sicht sind Patienten mit einer schweren postoperativen (z. B. Nahtinsuffizienz nach Ösophagojejunostomie) oder tertiären Peritonitis. In zwei Arbeiten mit solchen Risikogruppen wurde durch die präemptive Therapie mit Fluconazol eine signifikante Reduktion invasiver Mykosen und eine nicht signifikante Reduktion der Letalität im Vergleich zu Placebo erreicht [20, 50]. Die Notwendigkeit einer präemptiven Therapie wird kontrovers diskutiert [8].

In etwa 60 % der Fälle ist eine initiale hochdosierte Behandlung mit Fluconazol adäquat (**Tabelle 7.2.**). Allerdings liegt die Anzahl von *Candida*-Stämmen mit eingeschränkter Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol in Deutschland konstant bei etwa 40 % [51]. Daher wird vor dem Hintergrund neuerer Multicenterstudien die Anwendung eines Echinocandins (Anidulafungin, Caspofungin) präferiert, wenn der Patient instabil ist oder wenn vor kurzem eine Azoltherapie oder -prophylaxe durchgeführt worden ist. Eine Initialtherapie mit Amphotericin B wird wegen der Toxizität der Substanz nur noch dann befürwortet, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber anderen antifungalen Substanzen vorliegt oder auftritt [47]. Die Prognose einer IIM ist bei verzögerter Therapie schlecht [8, 31, 42]. Aufgrund fehlender kontrollierter Daten speziell zu IIM sowie wegen der individuellen klinischen Konstellation (z. B. stabiler oder instabiler Patient) wurden keine Empfehlungsgrade vergeben.

Literatur

1. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
2. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical data. *Clin Infect Dis* 2005;41:354-67.
3. Bader F, Schroeder M, Kujath P, Muhl E, et al. Diffuse postoperative peritonitis – value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. *Eur J Med Res* 2009;14:1-6.
4. Banks PA, Gerzov SG, Langevin RE, Silverman SG, et al. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol* 1995;18:265-70.
5. Barie P. The cost of failure. *Surg Infect* 2008;9:313-5.
6. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmakers EJ, Buskens E, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2007;142:1194-201.
7. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AM, Flavin SM, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159-68.
8. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. *Candida* peritonitis. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:195-9.
9. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
10. Chavez-Tapia NC, Soares-Weiser K, Brezis N, Leibovis L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD002232.
11. Chromik AM, Meiser A, Hölling J, Süllberg D, et al. Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a surgical intensive care unit. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1358-67.
12. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:15-21.
13. De Waele JJ. A role for prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis? *Crit Care* 2008;12:195.
14. De Waele JJ, Hoste EA, Blot SI. Blood stream infections of abdominal origin in the intensive care unit: characteristics and determinants of death. *Surg Infect* 2008;9:171-7.
15. DiNubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2005;24:443-4.

16. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 2007;67:351-68.
17. Dupont H. The empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections. *Int J Infect Dis* 2007;11:1-6.
18. Eckmann C, Leitner E, Heizmann W, Bodmann KF. Wirksamkeit von Tigecyclin bei komplizierten Infektionen unter Routinebedingungen in Deutschland. Posterpräsentation DIVI 2008, Hamburg.
19. Edelsberg J, Berger A, Schell S, Mallick R, et al. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect* 2008;9:335-47.
20. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-72.
21. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606-18.
22. Fleig WE, Grothe W, Lotterer E, Behl S. Spontan bakterielle Peritonitis. Retrospektive und prospektive Daten einer multizentrischen Studie zu Prävalenz, Diagnostik und Therapie in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:1792-7.
23. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, et al. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:813-21.
24. Halle E, Padberg J, Rosseau S, Klare I, et al. Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolated from a septic patient: report of first isolates in Germany. *Infection* 2004;32:182-3.
25. Harbarth S, Uckay I. Are there any patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? *Eur J Microbiol Infect Dis* 2004;23:73-7.
26. Hau T, Ohmann C, Wolmershauser A, Wacha H, et al. Planned relaparotomy versus relaparotomy on demand in the treatment of intraabdominal infections. *Arch Surg* 1995;130:1193-7.
27. Isenmann R, Rünzi M, Kron M. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997-1004.
28. Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, Zanetti G, et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia and peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2966-75.
29. Krepel CJ, Gohr CM, Edmiston CE, Condon RE. Surgical sepsis: constancy of antibiotic susceptibility of causative organisms. *Surgery* 1995;117:505-8.
30. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA, et al. Resistenz bei häufig isolierten Enterobacteriaceae gegenüber Breitspektrumantibiotika. *Chemother J* 2006;15:179-90.
31. Kujath P (Hrsg.). *Mykosen in der operativen Medizin. Grundlagen der Diagnostik und Therapie*. 1. Auflage. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 1998:21-4.
32. Kujath P, Rodloff AC (Hrsg.). *Peritonitis*. 2. Auflage. Heidelberg: Uni-Med Verlag; 2005:13-5.
33. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
34. Lehner S, Grabein B, Pfaller P, Kopp R. Bedeutung ESBL-produzierender Keime für die klinische Chirurgie. *Chirurg* 2009;80:527-32.
35. Lima RC, Barreira A, Cardoso FL, Lima MH, et al. Ciprofloxacin and cefazolin as a combination for empirical initial therapy of peritoneal dialysis-related peritonitis: five-year follow-up. *Perit Dial Int* 2007;27:56-60.
36. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
37. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, et al. Efficacy and tolerability of iv doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind non-inferiority study. *Clin Ther* 2008;30:868-83.
38. Malangoni MA, Song J, Herrington J, Choudhri S, et al. Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-calvulanate for the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg* 2006;244:204-11.
39. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK. *J Anticub Chemother* 2008;62:5-34.
40. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:674-84.
41. Mazuski JE. Antimicrobial treatment for intraabdominal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2933-45.
42. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006;34:646-52.
43. Nathens AB, Cook CH, Machiedo G, Moore EE, et al. Defining the research agenda for surgical infection: a consensus of experts using the Delphi approach. *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7:101-9.
44. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, Cook DJ, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004;32:2524-36.
45. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998;22:158-63.
46. Nickols RL, Muzik AC. Enterococcal infections in surgical patients: the mystery continues. *Clin Infect Dis* 1992;15:72-6.
47. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
48. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328(7441):668-78.
49. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003344.
50. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001;233:542-8.
51. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63.
52. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
53. Roehrborn A., Thomas L, Potreck O, Ebener C, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1513-9.
54. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infections in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
55. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Eng J Med* 1999;341:403-9.
56. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:569-72.

57. Stuart S, Booth TC, Cash CJ, Hameeduddin A, et al. Complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Radiographics* 2009;29:441-60.
58. Trautmann M, Lepper PM, Bodmann KF. Resistenzentwicklung von *Pseudomonas aeruginosa* unter antibiotischer Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2006;24:50-6.
59. Van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA* 2007;298:865-72.
60. Villatore E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002941.
61. Vogel F, Bodmann KF, Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J* 2004; 13:46-105.
62. Wacha H, Schäfer V, Schöffel U, et al: Peritonitis und andere intraabdominelle Infektionen. In: Adam D, Doerr E, Linke S, Lode H (Hrsg.). *Die Infektiologie*. Springer; 2004.
63. Wacha H, Warren B, Bassaris H, Nikolaidis P, et al. Comparison of sequential intravenous ciprofloxacin plus metronidazole with intravenous ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect* 2006;7:341-54.
64. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, et al. Linezolid versus vancomycin in the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2260-6.
65. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;354:2142-50.
66. Witte W, Mielke M. Beta-Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum: Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsz* 2004;46:881-90.
67. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, et al. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004539.

8. Infektionen der Nieren und des Urogenitaltrakts

Florian Wagenlehner, Reinhard Fünfstück, Udo Hoyme, Martin Kaase, Eberhard Kniehl, Johannes Knobloch, Kurt Naber

Indikation zur initialen parenteralen Antibiotika-Therapie

Bei Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes ist bei Erwachsenen in der Regel eine initiale (empirische) parenterale Antibiotika-Therapie nur bei schweren klinischen Verlaufsformen mit Allgemeinsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen oder bei Verdacht auf Sepsis (siehe Kapitel 10) erforderlich [12]. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um schwere Verlaufsformen einer unkomplizierten oder komplizierten bzw. nosokomialen Pyelonephritis, einer akuten Prostatitis, selten einer akuten Epididymitis mit oder ohne Orchitis, einer akuten Salpingitis-Pelveoperitonitis oder um schwere abszedierende Infektionen im Bereich der Nieren und des Urogenitaltraktes. Gelegentlich muss auch eine parenterale Therapie empirisch initiiert werden, wenn in bestimmten klinischen Situationen mit multiresistenten Erregern gerechnet werden muss, für die keine oralen Antibiotika zur Verfügung stehen und das mikrobiologische Testergebnis nicht abgewartet werden kann, da z.B. eine Operation sofort durchgeführt werden muss (z. B. akute Harnsteinobstruktion).

Allgemeine Kriterien zur Antibiotika-Auswahl

Die Antibiotika-Auswahl erfolgt gemäß dem zu erwartenden Erregerspektrum unter Berücksichtigung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Gesichtspunkte, wobei zur Therapie von Infektionen des Harntraktes in jedem Fall auf eine ausreichende renale Elimination des Wirkstoffs zu achten ist [29, 47]. Zusätzlich sollten auch die sogenannten Kollateralschäden von Antibiotika berücksichtigt werden, die über Nebenwirkungen beim individuellen Patienten hinausgehen und Resistenzentwicklungen begünstigen (siehe Kapitel 2). Neben der Antibiotika-Therapie sind auch entsprechende allgemeine Therapiemaßnahmen zu ergreifen, die jedoch nicht Gegenstand dieses Artikels sind [3, 5, 39].

Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Häufigster Erreger ist *Escherichia coli*, gefolgt von *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae*. Seltener werden andere Enterobacteriaceae im Harn nachgewiesen. Größere epidemiologische Studien zur Erregerempfindlichkeit fehlen. Ersatzweise können dafür Studien bei unkomplizierter Zystitis herangezogen werden, da mit einem etwa gleichen Erregerspektrum und einer etwa gleichen Resistenzsituation gerechnet werden kann [26]. Eine rechtzeitig eingeleitete wirksame Therapie kann möglicherweise einen Nierenparenchymschaden vermeiden. Eine initiale (empirische) parenterale Therapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3a, einem Fluorchinolon mit hoher renaler Ausscheidung, z. B. Ciprofloxacin oder Levofloxacin, einem Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) oder einem Aminoglykosid ist immer dann indiziert, wenn schwere Allgemeinsymptome mit Übelkeit und Erbrechen vorliegen [2, 12, 15, 23, 30]. Nach Besserung dieser Symptome sollte die parenterale Therapie so bald wie möglich in eine orale umgewandelt werden. Dazu eignet sich ein orales Fluorchinolon, z. B. Ciprofloxacin oder Levofloxacin, ein orales Cephalosporin der Gruppe 3, ein Aminopenicillin in Kombination mit einem BLI oder Cotrimoxazol bzw. Trimethoprim, jedoch nur dann, wenn der Erreger als empfindlich getestet wurde [12, 22, 32, 38]. Die Dauer der Therapie orientiert sich am klinischen Verlauf. Meist sind 7 bis 10 Tage ausreichend. Möglicherweise kann bei Verwendung einer höheren initialen Dosierung eines Fluorchinolons, z. B. Levofloxacin 750 mg pro Tag, die Therapiedauer auf 5 Tage verkürzt werden [30].

Komplizierte bzw. nosokomiale Harnwegsinfektionen

Definition

Eine komplizierte Harnwegsinfektion (HWI) ist definiert als eine Infektion der Harnwege, die assoziiert ist mit einer morphologischen, funktionellen oder metabolischen Anomalie, die zur Störung der Nierenfunktion, zur Beeinträchtigung des Harntransports und zur Störung lokaler sowie systemischer Abwehrmechanismen führt [4, 16, 39, 43].

Indikation zur initialen parenteralen Antibiotika-Therapie

Die Indikation für eine initiale parenterale Antibiotika-Therapie richtet sich wie oben erwähnt nach dem Allgemeinbefinden und dem Risikoprofil des Patienten. Die Antibiotika-Therapie einer komplizier-

ten HWI kann immer nur dann kurativ sein, wenn die komplizierenden oder auslösenden Faktoren beseitigt werden [12].

Erregerspektrum

Das zu erwartende Erregerspektrum ist im Allgemeinen wesentlich breiter als bei unkomplizierten HWI und hängt auch davon ab, unter welchen Umständen eine komplizierte HWI erworben wurde [4, 16, 46]. So ist das Erregerspektrum bei einem ambulant erworbenen erstmaligen komplizierten HWI, z.B. infolge akutem Calciumoxalat-Harnsteinleiden, bei einem Patienten, bei dem keine Antibiotika-Vorbehandlung und keine Harnableitung vorliegen, relativ ähnlich dem Spektrum einer unkomplizierten akuten Pyelonephritis [3]. Dagegen muss bei nosokomial erworbenen komplizierten HWI auch mit Erregern gerechnet werden, die gewöhnlich nicht Erreger von primären Harnwegsinfektionen sind, sondern meist erst sekundär als Folge einer Selektion oder Kolonisation in Erscheinung treten, wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Providencia stuartii* [16, 46]. Bei Verdacht auf eine komplizierte HWI ist grundsätzlich eine Urinkultur vor Einleitung der Antibiotika-Therapie indiziert, da wegen des breiteren Erregerspektrums und der nicht immer vorhersehbaren Resistenzsituation die Möglichkeit der Therapieanpassung an das mikrobiologische Testergebnis gegeben sein muss [12].

Antibiotika-Auswahl

Die empirische Antibiotika-Initialtherapie muss unter Berücksichtigung der regionalen Resistenzsituation des zu erwartenden Erregerspektrums erfolgen [16]. Dabei sind immer auch zuvor folgende klinische Umstände anamnestisch zu klären, die einen Einfluss auf das zu erwartende Erregerspektrum und die Erregerempfindlichkeit haben [16]:

1. Wo wurde der HWI erworben, z.B. ambulant, Pflegeheim, Krankenhaus, nach diagnostischen/therapeutischen Eingriffen?
2. Erfolgte eine Antibiotika-Vorbehandlung (wie lange, welche Antibiotika)?
3. Erfolgte eine vorherige längere stationäre Behandlung?
4. Erfolgte eine vorherige Harnableitung (welche, wie lange, wie behandelt)?
5. Bei vorhandener Harnableitung Qualität der Harndrainage überprüfen und ggf. Katheter wechseln (Entfernung des infektiösen Biofilms)
6. Liegt ein Rezidiv oder ein Therapieversagen vor?

Für die parenterale Initialtherapie erstmals ambulant erworbener komplizier-

ter HWI eignen sich Cephalosporine der Gruppe 3a, Fluorchinolone, Aminopenicilline mit einem BLI oder ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) [2, 12, 15, 23, 30]. Bei Patienten mit nosokomial erworbenen bzw. Katheter-assoziierten HWI treten vermehrt auch multiresistente Erreger auf [16, 41, 43, 46]. Deshalb sollte zur empirischen Therapie ein Antibiotikum eingesetzt werden, das auch gegen seltenere und multiresistente gramnegative Erreger (siehe oben) wirksam ist. Dafür kommen Cephalosporine der Gruppe 3b oder 4, Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 (lokale *E.-coli*-Resistenz beachten!) und Carbapeneme der Gruppe 1 (Doripenem, Imipenem, Meropenem) in Frage [12, 24, 49]. Will man gleichzeitig die bei diesen Antibiotika vorhandene Enterokokkenlücke schließen, da Mischinfektionen mit Enterokokken besonders häufig bei Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen anzutreffen sind, bieten sich Acylaminopenicilline an, die in dieser Situation (empirische Therapie) in Kombination mit einem BLI (z.B. Tazobactam) eingesetzt werden [12, 25]. Bei Verdacht auf multiresistente Erreger (im Rahmen von Ausbrüchen bzw. bei hoher endemischer Resistenzrate) sollten entsprechend wirksame Substanzen in der empirischen Therapie eingesetzt werden. Da im deutschsprachigen Raum Carbapenemasen bisher selten auftreten, sind für Enterobacteriaceae mit Expression einer Extended-Spectrum-Beta-Lactamase (ESBL) ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) bzw. bei gleichzeitigem Verdacht auf Pseudomonaden ein Carbapenem der Gruppe 1 (Doripenem, Imipenem, Meropenem) geeignet [12, 24, 49]. Bei ESBL könnte auch Fosfomycin als parenterale Initialtherapie erwogen werden. Hierzu liegen aber nur wenige Daten über komplizierte HWI vor [27]. Für die Therapie von Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) stehen mittlerweile mehrere gut wirksame Substanzen zur Verfügung, wie z.B. Daptomycin oder Linezolid [21, 42, 47]. Für Harnwegsinfektionen gibt es hierzu jedoch keine ausreichenden Studien, so dass individuelle Therapieentscheidungen notwendig sind.

Patienten mit Diabetes mellitus

Harnwegsinfektionen bei Diabetes mellitus sind problematisch, da sie die pathogenetisch bedeutsame Insulinresistenz verstärken können und auf diese Weise eine instabile Stoffwechselsituation verschlechtern. Dies gilt besonders für Patienten mit einem HbA1c-Wert >9% mit Neigung zu Hypo- und Hyperglykämien, für Patienten mit einem BMI >30 kg/m² und für Fälle

mit einer manifesten diabetischen Nephropathie (ab Stadium 2: Albuminausscheidung >200 mg/l, eGFR <60 ml/min). Eine Glukosurie fördert die Kolonisation der Harnwege durch pathogene und fakultativ pathogene Mikroorganismen.

Bei einer asymptomatischen Bakteriurie ist bei einer stabilen diabetischen Stoffwechselsituation sowie bei Ausschluss obstruktiver Störungen und anderer anatomischer Veränderungen keine antimikrobielle Therapie notwendig [10, 28]. Bei unkomplizierten und komplizierten Infektionen sind prinzipiell die gleichen Therapieempfehlungen, sowohl für die initiale parenterale als auch für die orale Folgebehandlung, wie für Patienten ohne Diabetes mellitus zutreffend. Zu beachten ist, dass Cotrimoxazol die hypoglykämische Wirkung oraler Antidiabetika verstärken kann. Andere Wechselwirkungen zwischen Antibiotika und Antidiabetika sind selten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und nach Nierentransplantation

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, dialysepflichtigen Patienten oder nach Nierentransplantation sollten keine potentiell nephrotoxischen Antibiotika, z.B. Aminoglykoside oder Vancomycin, verwendet werden. Die erste Dosis entspricht immer einer vollen normalen Dosis. Die weitere Dosierung richtet sich nach dem Ausscheidungsmodus des Antibiotikums und der Nierenfunktion (**Tabelle 8.1.**) [1, 6, 34 – 36, 52].

Urosepsis

Eine Urosepsis tritt nach hämatogener Streuung aus dem infizierten Harntrakt ohne oder nach vorangegangener instrumenteller Intervention auf. Es werden vornehmlich *E. coli* und andere Enterobacteriaceae nachgewiesen. Nach urologischen Eingriffen und bei Patienten mit Harn-dauerableitung mittels Katheter müssen auch multiresistente *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., Enterokokken und Staphylokokken berücksichtigt werden (siehe komplizierte HWI) [12, 16].

Die initiale parenterale Antibiotika-Therapie muss bei Verdacht auf Urosepsis sofort (innerhalb der ersten Stunde) und nach vorheriger Abnahme entsprechender Proben für Urin- und Blutkulturen initiiert werden [7 – 9, 17, 40]. Therapieempfehlungen finden sich im Kapitel 10. Generell sollte eine max. hohe Dosierung der Antibiotika gewählt werden [29, 51].

Da bei Urosepsis meist eine obstruktive Uropathie z.B. bedingt durch Urolithiasis, Tumoren, benigne Prostatahypertrophie

Tab. 8.1. Empfehlungen zur empirischen parenteralen Antibiotika-Initialtherapie bei urogenitalen Infektionen

Diagnose	Häufigste Erreger	Initialtherapie	Gesamttherapiedauer* (parenteral und oral)	EVG	EG
Akute unkomplizierte Pyelonephritis	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Andere Enterobacteriaceae <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Cephalosporine Gruppe 3a Fluorchinolone Gruppe 2 Fluorchinolone Gruppe 3 Aminopenicillin/BLI Aminoglykosid	5 – 7 (– 10) Tage	Ib Ib Ib IV IV	A A A B B
Harnwegsinfektionen – Kompliziert – Nosokomial – Katheter-assoziiert	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. Andere Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterokokken Staphylokokken (Candida)	Cephalosporin Gruppe 3a Fluorchinolone Gruppe 2 Fluorchinolone Gruppe 3 Aminopenicillin/BLI Carbapenem Gruppe 2 (Ertapenem) Bei Versagen der Initialtherapie und Risikofaktoren (siehe Text): Cephalosporin Gruppe 3b Cephalosporin Gruppe 4 Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem Gruppe 1 (Doripenem, Imipenem, Meropenem) (Fluconazol)	Bis 3 – 5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des „Herd“	Ib Ib Ib IV Ib	A A A B A B B A A
Akute Prostatitis Prostataabszess	<i>Escherichia coli</i> Andere Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterokokken Staphylokokken	Fluorchinolone Gruppe 2 Fluorchinolone Gruppe 3 Wenn Fluorchinolone in der Anamnese, dann alternativ Cephalosporin Gruppe 3 Cephalosporin Gruppe 4 Acylaminopenicillin/BLI	2 (– 4) Wochen	IV IV IV IV	B B B B
Akute Epididymitis Epididymoorchitis, ggf. mit Abszess – Männer <35 Jahre – Männer >35 Jahre	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Enterobacteriaceae	Cephalosporin Gruppe 3a (i.m.; einmalige Dosis) + Doxycyclin Fluorchinolone Gruppe 2 Fluorchinolone Gruppe 3 Cephalosporin Gruppe 3a	10 – 14 Tage	IV IV IV IV	B B B B
Salpingitis, Endometritis, Tuboovarialabszess	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp. Peptokokken Peptostreptokokken	Aminopenicillin/BLI + Doxycyclin Clindamycin + Aminoglykosid Fluorchinolone Gruppe 2 + Metronidazol Fluorchinolone Gruppe 3 + Metronidazol Carbapenem Gruppe 2 (Ertapenem)	(7 –) 10 Tage	IV IV IV IV IV	B B B B B

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

*Umsetzen auf orale Therapie, sobald klinisch möglich

oder eine abszedierende Infektion vorliegt, muss nach Probenentnahme (Urin, Blut) und Einleitung einer entsprechenden Breitspektrum-Antibiotika-Therapie neben den bei einer Sepsis notwendigen intensivmedizinischen Maßnahmen umgehend eine gezielte urologische Diagnostik zum Nachweis und zur Lokalisation der obstruktiven Uropathie bzw. der abszedierenden Infektion mit dem Ziel erfolgen, den „Herd“ so rasch wie möglich zu beseitigen oder die Obstruktion mit geeigneten Maßnahmen (transurethrale oder suprapubische Katheter, Ureterschleife, Nephrostomie) zu umgehen, damit der freie Urinabfluss wieder gewährleistet ist [7, 8, 48, 50].

Akute Prostatitis, Prostataabszess

Die empirische Therapie der akuten bakteriellen Prostatitis (ABP) richtet sich nach den gleichen Aspekten wie die der komplizierten Harnwegsinfektionen [12, 45]. Bei der spontan auftretenden ABP finden sich überwiegend *E. coli* und andere Enterobacteriaceae. Bei Patienten mit einer akuten Prostatitis nach einem urologischen Eingriff finden sich gehäuft auch andere gramnegative Erreger, z.B. *Pseudomonas* spp. Bei diesen Patienten geht die akute Prostatitis auch häufiger mit einer abszedierenden Verlaufsform einher. Dabei werden wiederum häufig *K. pneumoniae*

gefunden [20].

Zur empirischen Therapie werden vorzugsweise Substanzen ausgewählt, die neben hohen Antibiotika-Konzentrationen im Harn auch eine ausreichende Konzentration im Prostatagewebe, Prostatasekret und Ejakulat gewährleisten [12]. Die initiale parenterale Antibiotika-Therapie ist nur bei schweren Verlaufsformen der akuten bakteriellen Prostatitis mit und ohne Abszedierung notwendig. Mittel der Wahl sind Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 [44, 45]. Eine Antibiotika-Anamnese ist jedoch besonders wichtig, da viele Patienten bereits Fluorchinolone im Vorfeld erhalten haben und hierbei das Risiko Fluorchinolone-resistenter Erreger groß ist. Alternativ

können bei einer akuten Prostatitis Cephalosporine der Gruppen 3 und 4 oder Acylaminopenicilline mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor eingesetzt werden. Da die akute Prostatitis keine häufige Infektion ist, aber die Einleitung der Antibiotika-Therapie unverzüglich notwendig ist, liegen keine prospektiv, kontrollierten und randomisierten Studien vor, so dass sich die Therapieempfehlungen im Wesentlichen auf Expertenmeinungen stützen [12, 33, 45].

Nach dem kulturellen Erregernachweis aus dem Harn (Prostatamassage ist bei der akuten bakteriellen Prostatitis kontraindiziert) und dem Ergebnis der Resistenzbestimmung soll auf eine gezielte Antibiotika-Therapie umgestellt werden, die je nach Besserung der klinischen Situation als orale Therapie für mindestens zwei (bis vier) Wochen fortgesetzt wird, um Komplikationen wie akuten Harnverhalt, Epididymitis, Prostataabszess oder chronische Prostatitis zu vermeiden [12, 33, 45].

Akute Epididymitis, Epididymoorchitis ggf. mit Abszess

Eine Epididymitis sexuell aktiver Männer unter 35 Jahren ist meist durch *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae* und bei homosexuellen Männern auch durch Enterobacteriaceae verursacht. Eine (häufig asymptomatische) Urethritis liegt dann gewöhnlich vor [12, 31].

Generell ist eine parenterale Therapie nur bei schweren Verlaufsformen, drohenden Komplikationen, z. B. Abszessbildung, oder Therapieversagen notwendig. Die parenterale Therapie sollte möglichst rasch auf eine orale Sequenztherapie umgestellt werden. Bei jüngeren Männern wird die Gabe von Ceftriaxon in Kombination mit Doxycyclin empfohlen. Bei älteren Männern oder bei Allergien gegen Beta-Lactam-Antibiotika kommen Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 in Frage. Die zunehmende Fluorchinolon-Resistenz und das zunehmende Vorkommen ESBL-bildender Enterobacteriaceae muss bei älteren Männern mit Harnwegsinfektionen ebenfalls berücksichtigt werden [4, 46].

Endometritis, Salpingitis, Tuboovarialabszess, Pelveoperitonitis

Bei Infektionen des weiblichen Genitale sexuell aktiver prämenopausaler Frauen muss mit einem breiten Spektrum potenzieller Erreger gerechnet werden. Neben den sexuell übertragbaren Erregern *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* kommen ätiologisch die Vaginalflora und die Erreger der bakteriellen Vaginose in Frage,

in seltenen Fällen auch Mykoplasmen und Ureaplasmen [13, 18, 37]. Hinsichtlich der Ätiologie aufgestiegener Infektionen sind, von Ausnahmen abgesehen, nur laparoskopisch gewonnene Proben diagnostisch relevant [14]. Da kein einzelnes Antibiotikum gegen das gesamte Spektrum der in Frage kommenden Erreger wirksam ist, konnte bislang kein Konsens zur Therapie der Wahl gefunden werden, zumal eine Vielzahl von Untersuchungen mit Kombinationen verschiedener Substanzgruppen positive Resultate gezeigt hat. Eine zweifelsfreie Wertung parenteraler und oraler Therapieregime sowie Gegenüberstellungen der ambulanten und stationären Behandlung stehen aus, so dass die Entscheidung für eines der Regime individuell je nach Schweregrad der Erkrankung, Patientenakzeptanz und regionaler Resistenzlage potenzieller Erreger getroffen werden muss. Eine parenterale Initialtherapie kann nach klinischer Besserung auf eine orale Sequenztherapie mit einem der Kombinationspartner, meist Doxycyclin, Clindamycin oder auch einem Fluorchinolone, umgestellt werden [31]. Cephalosporine sollten zur Erfassung von Anaerobiern primär mit Metronidazol kombiniert werden. Alternativ können auch Fluorchinolone oder Aminopenicilline/BLI verwendet werden, die sich durch ihr breites Spektrum auszeichnen. Zur Anwendung kommen Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3, jeweils in Kombination mit Metronidazol, Aminopenicilline/BLI plus Doxycyclin oder ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem). Stets erforderlich ist eine Verlaufskontrolle binnen 72 Stunden auch bei primär unkompliziert erscheinenden Infektionen [31]. Bei Therapieversagern sollte die antimikrobielle Behandlung rechtzeitig entsprechend den zwischenzeitlich zur Verfügung stehenden mikrobiologischen Befunden und falls notwendig eine chirurgische Intervention eingeleitet werden [13, 18]. In der Gravidität muss das embryotoxische und teratogene Potenzial verschiedener Antibiotika-Gruppen berücksichtigt werden.

Literatur

1. Aronoff G, Brater DC, Schrier R, Bennett WM. Use of drugs in patients with renal insufficiency. Workshop report. *Blood Purif* 1994;12:14-9.
2. Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson, RA. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol* 1996;46:183-6.

3. Bichler KH, Eipper E, Naber K, Braun V. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:488-98.
4. Bjerklund Johansen TE, Cek M, Naber K, Stratchounski LP. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol* 2007;51:1100-12.
5. Botto H, Naber KG, Bishop MC, Jarlier V. Antibiotic policy in prophylaxis and treatment of nosocomial urinary tract infection. In: Naber KG, Pechere JC, Kumazawa J, Khoury S (eds.). *Nosocomial and health care associated infections in urology*. Plymouth, UK: Plymbridge Distributors; 2001:179-91.
6. Bouvier d'Yvoir MJY, Maire PH. Dosage regimens of antibacterials. *Clin Drug Invest* 1996;11:229-39.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
9. Elhanan G, Sarhat M and Raz R. Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community-acquired bacteraemia due to urinary tract infection. *J Infect* 1997;35:283-8.
10. Fünfstück R, Stein G. Asymptomatische Bakteriurie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2007;26:269-78.
11. Giamarellou H. Clinical experience with the fourth generation cephalosporins. *J Chemother* 1996;8:91-104.
12. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H. Guidelines on urological infections. In: *European Association of Urology Guidelines, Vol. 2009 edition, European Association of Urology, Arnhem, Netherlands, pp. 1-110.*
13. Hoyme UB. Tuboovarialabszess, Pelveoperitonitis und septischer Schock. *Gynäkologe* 2002;4:353-62.
14. Jacobson L, Westrom L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. Diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1088-98.
15. Jimenez-Cruz F, Jasovich A, Cajigas J, Jiang Q, et al. A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults. *Urology* 2005;60:16-22.
16. Johansen TE, Cek M, Naber KG, Stratchounski L, et al. Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:91-107.

17. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
18. Livengood III CH. Tubo-ovarian abscess. In: Mead PB, Hager WD, Faro S (eds.). *Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2nd edition. Malden: Blackwell Science Inc; 2000: 412-8.
19. Mandell LA, Bergeron MG, Ronald AR, Vega C, et al. Once-daily therapy with ceftriaxone compared with daily multiple-dose therapy with cefotaxime for serious bacterial infections: a randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1989;160:433-41.
20. Millan-Rodriguez F, Palou J, Bujons-Tur A, Musquera-Felip M, et al. Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol* 2006;24:45-50.
21. Naber KG, Eisenstein BI, Tally FP. Daptomycin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection due to gram-positive bacteria. *Infect Dis Clin Pract* 2004;12:322-7.
22. Naber KG, Hauke W. Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice. *Chemother J* 2001;10:29-34.
23. Naber KG, Landen H. Rapid resolution of symptoms with ciprofloxacin therapy in 3 859 hospitalised patients with urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:35-40.
24. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotey P, et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3782-92.
25. Naber KG, Savov O, Salmen HC. Piperacillin 2 g/tazobactam 0.5 g is as effective as imipenem 0.5 g/cilastatin 0.5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:95-103.
26. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164-75.
27. Naber KG, Timmler R. Keimelimination durch Fosfomycin bei komplizierten Harnwegsinfektionen. *Therapiewoche* 1983;33:3300-6.
28. Ooi ST, Frazee LA, Gardner WG. Management of asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2004;38:490-3.
29. Pea F, Viale HP, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1009-34.
30. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008;71:17-22.
31. Prevention CfDCA. Sexually transmitted disease treatment guidelines. *MMWR* 2006;55:1-94.
32. Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology* 1998;52:51-5.
33. Schaeffer AJ, Anderson RU, Krieger JN, Lobel B, et al. (2006). Consensus statement on prostatitis. The assessment and management of male pelvic pain syndrome, including prostatitis. In: 6th International Conference on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases, M. L. U. T. D. Edition, Ed, Health Publications, Paris, pp. 343-75.
34. Schmechel H, Fünfstück R, Folger U, Robiller F, et al. Kritische Betrachtung der rechnerischen Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft und Gault – Versuch einer Korrektur. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2005;10:433-44.
35. Stein G, Eichhorn T, Fünfstück R. Harnwegsinfektionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2007;36:288-91.
36. Swan SK and Bennett WM. Drug dosing guidelines in patients with renal failure. *West J Med* 1992;156:633-8.
37. Sweet RL. Pelvic Inflammatory Disease: Treatment. In: Mead PB, Hager WD, Faro S (eds.). *Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2nd edition. Malden: Blackwell Science Inc; 2000:400-5.
38. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583-90.
39. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:68-78.
40. Townsend SR, Schorr C, Levy MM, Dellinger RP. Reducing mortality in severe sepsis: the Surviving Sepsis Campaign. *Clin Chest Med* 2008;29:721-33.
41. Wagenlehner FM, Krcmery S, Held C, Klare I, et al. Epidemiological analysis of the spread of pathogens from a urological ward using genotypic, phenotypic and clinical parameters. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:583-91.
42. Wagenlehner FM, Lehn N, Witte W, Naber KG. In vitro activity of daptomycin versus linezolid and vancomycin against gram-positive uropathogens and ampicillin against enterococci, causing complicated urinary tract infections. *Chemotherapy* 2005;51:64-69.
43. Wagenlehner FM, Loibl E, Vogel H, Naber KG. Incidence of nosocomial urinary tract infections on a surgical intensive care unit and implications for management. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:86-90.
44. Wagenlehner FM, Naber KG. Fluoroquinolone antimicrobial agents in the treatment of prostatitis and recurrent urinary tract infections in men. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:9-16.
45. Wagenlehner FM, Naber KG, Bschiepfer T, Brahler E, et al. Prostatitis and male pelvic pain syndrome: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:175-83.
46. Wagenlehner FM, Niemetz AH, Weidner W, Naber KG. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalised patients with urinary tract infections: 1994-2005. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:25-34.
47. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber KG, Perletti G, et al. Anti-infective treatment of bacterial urinary tract infections. *Curr Med Chem* 2008;15:1412-27.
48. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber KG, Weidner W. Therapeutic challenges of urosepsis. *Eur J Clin Invest* 2008;38:45-9.
49. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Redman R, Weidner W, et al. Urinary bactericidal activity of doripenem versus that of levofloxacin in patients with complicated urinary tract infections or pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1567-73.
50. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Optimal management of urosepsis from the urological perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:390-7.
51. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Pharmacokinetic characteristics of antimicrobials and optimal treatment of urosepsis. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:291-305.
52. Zolk O, Eschenhagen T. Infektionserkrankungen – Medikamentinteraktion in der Antibiotika-Therapie. *Notfallmedizin* 2003;29:358-63.

9. Haut- und Weichgewebe-, Knochen- und Gelenkinfektionen

Peter Kujath, Christian Eckmann, Wolfgang Graninger, Gerd Gross, Cord Sunderkötter

Haut- und Weichgewebeeinfektionen zeigen in der klinischen Ausprägung ein breites Spektrum von harmlosen oberflächlichen Pyodermien bis zur lebensbedrohlichen Myonekrose mit hoher Letalität. Haut-/Weichgewebeeinfektionen entstehen durch virale, bakterielle, parasitäre Erreger oder durch differente Pilzformen und zählen zu den häufigsten Infektionserkrankungen [15, 19]. Um die Vielfalt der Erkrankung zu gliedern, legte 1990 der britische Mikrobiologe Kingston eine Einteilung in drei Schweregrade vor [18]. Die Einteilung hat klinische Relevanz, da sie die Dringlichkeit der chirurgischen Intervention berücksichtigt (**Tabelle 9.1.**).

Eine weitere klinisch relevante Untergliederung ist die Benennung der „komplizierten“ Haut-/Weichgewebeeinfektionen. Der von der FDA gebrauchte Ausdruck „kompliziert“ wird über die wesentlichen Risikofaktoren von Haut-/Weichgewebeeinfektionen definiert (**Tabelle 9.2.**). Die komplizierten Haut-/Weichgewebeeinfektionen (cSSSI) bilden die Grundlage für die Zulassungsstudien neuer Antibiotika der letzten Jahre [1, 11, 26].

Ferner ist bei Haut-/Weichgewebeeinfektionen zu berücksichtigen, ob es sich um eine lokale oder sich diffus ausbreitende Infektion mit Allgemeinreaktion handelt [23]. Auch die Tiefe der Infektionen mit Ausbreitung auf das Subkutangewebe, die Faszie oder die Muskulatur muss berücksichtigt werden (**Tabelle 9.3.**).

Infektionen der Haut mit überwiegend konservativer Behandlung

Zu diesen primär kutanen, oberflächlichen bakteriellen Infektionen gehören z. B. Impetigo contagiosa, Furunkel, Karbunkel, Erysipel und Erysipeloid.

Indikation zum Einsatz eines Antibiotikums ist die Infektion mit Allgemeinreaktionen des Körpers: Fieber (über 38,5 °C), Leukozytose (über 10000/µl) und deutlicher CRP-Anstieg.

Impetigo / Ekthym (= tiefer ulzerierende Form der Impetigo)

(*Streptococcus pyogenes*, beta-hämolyisierende Streptokokken der Serogruppen C und G, *Staphylococcus aureus*)

Eine ausgedehnte Impetigo erfordert eine systemische, aber fast nie eine parenterale Antibiotika-Gabe. Die parenterale Gabe ist nur indiziert bei Lokalisation im Gesicht und mangelndem Ansprechen auf die orale Gabe. Für das Streptokokkenbedingte Ekthym wird Penicillin G empfohlen, für das *S.-aureus*-bedingte Ekthym ein Isoxazolylpenicillin (Oxacillin oder Flucloxacillin).

Wenn die Erreger nicht bekannt sind, wird kalkuliert ein Cephalosporin der Gruppe 2 oder alternativ ein Makrolid empfohlen [31].

Auch Furunkel und Karbunkel erfordern eine systemische Antibiotika-Gabe, bei Lokalisation im Gesicht und mangelndem Ansprechen auf die orale Gabe auch eine parenterale Antibiotika-Therapie.

Da der häufigste Erreger *S. aureus* ist, wird die Therapie mit Cephalosporinen der Gruppe 1 oder 2, Clindamycin oder einem Aminopenicillin in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) durchgeführt.

Erysipeloid

(*Erysipelothrix rhusiopathiae*)

Therapie der Wahl für die lokale Infektion und die seltene systemische Ausbreitung (mit Fieber, Endokarditis oder Arthritis) ist Penicillin. Bei Patienten mit Penicillin-Allergie kommen Cephalosporine, Clindamycin oder Fluorochinolone infrage. *Erysipelothrix* ist resistent gegenüber Glykopeptiden.

Erysipel

(*S. pyogenes*)

Bei klassischem Erysipel, einer Infektion durch *S. pyogenes* mit den charakteristischen Symptomen überwärmtes Ery-

them mit glänzender Oberfläche, scharf begrenzten Rändern und zungenförmigen Ausläufern, meist einige Zentimeter entfernt von der Eintrittspforte (z. B. von der Interdigitalmykose), je nach Enzym- und Toxin-Expression der Bakterien Blasen und Einblutungen sowie bereits initial mit systemischer Entzündungsreaktion (Fieber, Frösteln, ansteigender BSG, ansteigendem CRP, Neutrophilie) ist das Mittel der Wahl Penicillin, auch beim Auftreten eines Rezidivs. Bisher wurden noch keine Penicillin-resistenten *S.-pyogenes*-Stämme nachgewiesen. Aminopenicilline oder Penicillinase-feste Penicilline sind aufgrund der geringeren Wirksamkeit nicht die Mittel erster Wahl. Bei Penicillin-Allergie ist Clindamycin die Therapiealternative, bei Nichtansprechen auf Clindamycin ist z. B. Moxifloxacin indiziert.

Die Indikationen für die parenterale Antibiotika-Gabe (Penicillin G) sind komplizierte Erysipelle (z. B. hämorrhagische, nekrotisierende oder blasige Erysipelle) sowie Lokalisation im Gesicht, venöse oder arterielle Durchblutungsstörung. Nach etwa 5 bis 7 Tagen kann bei deutlicher Besserung jedoch im Rahmen einer sequenziellen Therapie mit Penicillin V oder einem oralen Cephalosporin der Gruppe 1 oder 2 weiter behandelt werden.

Weichgewebeeinfektion ohne dringliche chirurgische Versorgung/Zellulitis/Phlegmone (z. B. Weichgewebeeinfektionen bei chronischen Wunden)

Anders als beim allein durch Streptokokken verursachten klassischen Erysipel sind die tiefer verlaufenden Formen der Weichgewebeeinfektion klinisch charakterisiert durch eine überwärmte, mehr ödematöse, schmerzhafte Rötung und teigige Schwellung, durch lividere, matte und weniger scharfe Begrenzung und die nicht immer initial vorliegenden systemischen Infektionszeichen. Eine entsprechende begriffliche Unterscheidung ist aus therapeuti-

Tab. 9.1. Einteilung der Weichgewebeeinfektionen entsprechend der Dringlichkeit der chirurgischen Versorgung – Beispiele (nach Kingston)

Leichte Infektionen (slow progressive)	Furunkulose Impetigo Begrenzte Phlegmonen Erysipel
Infektionen mit dringlicher chirurgischer Versorgung	Panaritium Abszess Phlegmone Eitrige Bursitis
Schwere Weichgewebeeinfektionen (rapidly progressive)	Nekrotisierende Faszitis, Myonekrose des Gasbrandes, nekrotisierende Mischinfektionen

schen Gründen wünschenswert, da bei der Weichgewebeeinfektion, die kein klassisches Erysipel darstellt, ein breiteres Erregerspektrum erwartet werden muss.

Der Begriff Zellulitis (Cellulitis) ist dem angloamerikanischen Sprachgebrauch entlehnt und bezeichnet im weiteren Sinn alle sich von Eintrittspferten ausbreitenden Hautinfektionen. Im engeren Sinn ist mit der Zellulitis eine akute, sich in Dermis und Subkutangewebe ausbreitende Entzündung gemeint, die von einer vorbestehenden Hautläsion (Wunde, Geschwür) ihren Ausgang nimmt. Erreger sind meist *S. aureus*, aber auch *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. u. a. In diesem definierten Sinn wird der Begriff allerdings auch im angloamerikanischen Schrifttum nicht immer streng gebraucht, sondern auch als Oberbegriff für alle kutanen Weichgewebeeinfektionen, einschließlich des Erysipels und der Phlegmone [33], benutzt.

Der häufigste Erreger ist *S. aureus*, bei Ausgang von chronischen Wunden wie Dekubitalgeschwüren, Ulzera bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) oder venöser Insuffizienz sind es aber oft auch polymikrobielle Infektionen (*S. aureus*, beta-hämolisierende Streptokokken, Enterobacteriaceae).

Die Therapie kann bei leichter bis mittelschwerer Infektion mit Clindamycin (3 – 4 x 300 – 600 mg/Tag) p.o. erfolgen, bei mittelschwerer oder schwerer *S.-aureus*-Infektion oder bei kritischer Lokalisation (z. B. Hand- oder Gesichtsbereich) wird die parenterale Gabe eines Isoxazolylpenicillins (Flucloxacillin oder Oxacillin 4 x 1 – 2 g/Tag i.v.), alternativ eines Cephalosporins der Gruppe 2 (z. B. Cefuroxim 3 x 0,75 – 1,5 g/Tag i.v.) empfohlen.

Bei komplizierten chronischen, meist polymikrobiellen Infektionen (z. B. Dekubitus, Ulcus cruris) liegt häufig eine Mischinfektion aus grampositiven und gramnegativen Erregern und typischerweise auch Anaerobiern vor. Hier wird zunächst parenteral bevorzugt mit Aminopenicillin/BLI (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 2,2 g/Tag i.v. oder Ampicillin/Sulbactam 3 – 4 x 1,5 – 3 g i.v.) oder mit Moxifloxacin behandelt. Bei ausbleibendem Therapieerfolg sollte in jedem Fall die gezielte Therapie nach Erregernachweis und Empfindlichkeitsprüfung erfolgen, wobei der Erregernachweis nach Möglichkeit aus einer Gewebeprobe geführt werden sollte.

- Bei komplizierten Infektionen durch Diabetes mellitus oder pAVK (siehe unten)
- Bei Nachweis von MRSA (siehe unten).

Bei septischen Krankheitsbildern, die ätiologisch auf polymikrobiell infizierte Ulzera zurückzuführen sind, werden kalkuliert zunächst parenteral Carbapeneme, Piperacillin/BLI oder Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3, eventuell in Kombination mit Metronidazol, oder Moxifloxacin als Monotherapie empfohlen.

Folgende Erreger erfordern spezielle Antibiotika oder Antimykotika:

- *Aeromonas hydrophila* nach Süßwasser-, und *Vibrio* spp. (*Vibrio vulnificus*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio parahaemolyticus*) nach Salzwasserexposition (siehe oben)
- Mykobakterien
- *Haemophilus influenzae* bei Kindern (periorbitale Zellulitis)
- *Pseudomonas aeruginosa* bei Neutropenie
- *Cryptococcus neoformans* bei Störungen der zellvermittelten Immunantwort

- *Pasteurella* spp. und *Capnocytophaga* spp. nach Tierbissen siehe unten [10, 12, 22, 33]

Infektionen mit dringlicher chirurgischer Versorgung

Bei diesen Infektionen, wie dem Abszess, dem Panaritium, der Phlegmone oder der eitrigen Bursitis, muss eine chirurgische Intervention mit ausreichendem Débridement erfolgen. Bei Risikofaktoren im Sinne einer komplizierten Haut-/Weichgewebeeinfektion und bei Allgemeinsymptomen ist eine ergänzende Antibiotika-Therapie in oraler oder parenteraler Form indiziert. Eine lokale Antibiotika-Behandlung ist abzulehnen. Die kalkulierte Initialtherapie erfolgt mit einem Aminopenicillin/BLI, Acylaminopenicillin/BLI, einem Cephalosporin der Gruppe 1 oder 2, einem Isoxazolylpenicillin oder Clindamycin. Fluorchinolone der Gruppe 4 eignen sich aufgrund ihres Wirkungsspektrums ebenfalls zur Behandlung dieser Erkrankungen [5, 14, 25]. Nach Erregernachweis und Empfindlichkeitsprüfung kann die Therapie optimiert werden. Bei Rückgang von Temperatur, Allgemeinsymptomen, CRP und Leukozytose unter 8000/µl kann die Antibiotika-Behandlung beendet werden. Die Durchführung einer 5-tägigen antibiotischen Therapie ist einer 10-tägigen gleichwertig [32].

Schwere, lebensbedrohliche Weichgewebeeinfektionen

Charakteristisch für diese selten auftretenden nekrotisierenden Weichgewebeeinfektionen ist der akute Verlauf und ein frühzeitig einsetzendes Organversagen. Diese Erkrankungen werden im angloamerikanischen Schrifttum unter der Bezeichnung „necrotizing skin and soft tissue infections“ (nSSTI) zusammengefasst [25]. Für den oft charakteristischen quälenden Schmerz und die ausgeprägten Gewebenekrosen sind Toxin-vermittelte Mikrothromben mit Verminderung der Perfusion und Hypoxie im betroffenen Areal verantwortlich [7].

Die Erkrankungen stellen sich klinisch meist unscharf dar, was eine rechtzeitige und lebensrettende Diagnosestellung häufig erschwert. Als charakteristisch gilt eine früh auftretende, intraoperativ oder durch Biopsien festgestellte Gewebenekrose. Eine Nekrose der Haut ist bei Diagnosestellung in der Regel noch nicht vorhanden und tritt erst im Spätverlauf der Erkrankung auf. Als Sofortmaßnahme ist das radikale chirurgische Débridement mit einer spätestens intraoperativ begonnenen, ergänzenden Antibiotika-Therapie und einer intensivmedizinischen Betreuung

Tab. 9.2. Definition „komplizierte Haut-/Weichgewebeeinfektion“ nach FDA

- Die Infektion erfordert eine größere chirurgische Intervention (z. B. Débridement von devitalisiertem Gewebe, Abszessdrainage, Entfernung von infektionsunterhaltenden Fremdkörpern, operativer Faszienchnitt).
- Der Infektionsprozess erfasst nachweislich auch tiefergelegenes Weichgewebe (Faszie und/oder Muskelschicht).
- Es liegt eine schwere Grundkrankheit, welche ein Ansprechen der Therapie erschwert, vor. Dies sind u. a.:
 - Diabetes mellitus
 - Bakteriämie
 - Cellulitis mit Beteiligung von mehr als 3 % der Körperoberfläche
 - Glucocorticoid-Therapie (> 7,5 mg/Tag Prednisolon-Äquivalent)
 - Neutropenie (Granulozytenzahl > 500/mm³)
 - Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassifikation B oder C)
 - Verbrennung (> 10 % der Körperoberfläche)
 - Strahlentherapie lokal oder systemisch
 - Anamnestisch bekannter Alkoholismus (über 6 Monate)
 - Organtransplantation
 - Mangelernährung
 - Immunsuppressive Therapie

einzuweisen. Krankheitsbilder sind die Myonekrose (Gasbrand), die nekrotisierende Faszitis, einschließlich der Fournier'schen Gangrän, der sekundär infizierte Spritzenabszess und die Myositis. Aufgrund der Koinzidenz kann man auch das Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) diesen Erkrankungsformen zuordnen [6].

Eintrittspforten der Erreger sind neben der hämatogenen Streuung meist Bagattelltraumen, infizierte Operationswunden und Injektionsstellen (Spritzenabszess), seltener entzündete periurethrale Drüsen oder perianale Infektionen (Fournier'sche Gangrän). Meist handelt es sich um Mischinfektionen durch grampositive Erreger (beta-hämolyisierende Streptokokken, *S. aureus*), Anaerobier (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*) und Enterobacteriaceae mit der Folge einer oft synergistischen Potenzierung ihrer Virulenz.

Es wird eine Therapie mit einem Acylaminopenicillin/BLI oder einem Carbapenem Gruppe 1 oder Gruppe 2 empfohlen. Alternativ kann die Kombination eines Cephalosporins der Gruppe 3a mit Metronidazol oder Clindamycin gegeben werden. Aufgrund des breiten Spektrums stellt die Monotherapie mit Moxifloxacin eine Alternative dar. Die zusätzliche Applikation von Clindamycin oder Linezolid führt zu einer Inhibition der Proteinbiosynthese grampositiver Bakterien. So können septische Komplikationen durch Exotoxinproduktion (z.B. Superantigene) abgemildert werden. Beim Streptococcal Toxic Shock Syndrome gibt es Hinweise, dass die Kombination eines Penicillins mit Clindamycin den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst [4, 32].

Bestimmte Haut-/Weichgewebeeinfektionen erfordern ein gesondertes Vorgehen.

Bissverletzungen

Der Kiefer von Säugetieren kann eine Kraftentfaltung bis zu 1 t/cm² entwickeln. Dies führt bei entsprechenden Reißzähnen zu schweren Gewebsdestruktionen bei begleitender Kontamination. Neben der chirurgischen Versorgung ist bei tiefen Verletzungen primär die Gabe eines Antibiotikums indiziert. Empfohlen wird ein Aminopenicillin/BLI, alternativ bei Allergie ein Cephalosporin der Gruppe 1 oder 2 oder ein Chinolon der Gruppe 4 [21, 34].

Das nachgewiesene Erregerspektrum rekrutiert sich in der Regel aus der physiologischen oralen Standortflora des verursachenden Tieres bzw. des gebissenen Menschen. Bei Katzen- und Hundebissen handelt es sich meistens um aerob-anaerobe Mischinfektionen unter Beteiligung von verschiedenen Erregern, wobei neben Pasteurellen auch Staphylokokken und

Streptokokken regelmäßig isoliert werden. Insbesondere nach Bissen von Katzen erreichen die übertragenen Erreger aufgrund des punktionsartigen Charakters des Bisses relativ leicht tiefere Gewebeschichten. Sofern Knochen oder Sehnen betroffen sind, kann es dabei zu einer chronischen Osteomyelitis oder Tendomyositis bzw. Tendosynovitis kommen.

Unter den am häufigsten isolierten Anaerobiern nach Hunde und Katzenbissen finden sich *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Propionibacterium* spp. und *Peptostreptococcus* spp.

Bei Rattenbissen muss an *Streptobacillus moniliformis*, den Erreger des Rattenbissfiebers, gedacht werden.

Bissverletzungen durch Menschen führen sowohl zu akuten wie schwelenden, chronischen Infektionen. Meist handelt es

sich um grampositive (meist *Streptococcus* spp.) und gramnegative Erreger (z.B. *Haemophilus* spp., *Eikenella corrodens*) sowie Anaerobier, darunter Fusobakterien, *Prevotella*- und *Porphyromonas*-Spezies.

Bei allen Bissverletzungen muss der Impfstatus für Tetanus überprüft werden.

Diabetisches Fußsyndrom

Fußläsionen beim Diabetiker entstehen als Folge komplexer neuropathischer und angiopathischer Spätschäden. Die verminderte Immunreaktion führt nach Bagattelltraumen und permanentem mechanischem Stress zu häufig schmerzlosen Weichgewebeeinfektionen, die auf angrenzende Sehnen, Gelenkkapseln und Knochen oder den gesamten Fuß übergreifen können. Es sollen nur Therapeutika eingesetzt werden, die ausreichend hohe Wirkspiegel in Weichgewebe und angrenzenden Knochenregionen erreichen.

Meist liegen Mischinfektionen durch Staphylokokken, Streptokokken, Enterobacteriaceae, Pseudomonaden und Anaerobier vor.

Bei leichten Infektionen werden oral Aminopenicilline/BLI oder Fluorchinolone der Gruppen 2 und 3 empfohlen. Moderat bis schwer verlaufende Erkrankungen müssen chirurgisch saniert und initial parenteral antimikrobiell behandelt werden. Hierzu können Acylaminopenicilline/BLI, ein Carbapenem der Gruppe 1 oder 2 oder eine Kombination von Clindamycin mit einem Cephalosporin der Gruppe 2, 3a oder 4 bzw. einem Fluorchinolon der Gruppe 4 (Moxifloxacin) empfohlen werden. Oft ist eine Langzeittherapie über mehrere Wochen notwendig [3, 20, 24, 35].

Dekubitus

Auch bei ausreichenden prophylaktischen Maßnahmen kann es zum Auftreten von Dekubital-Ulzera kommen [8].

Die chirurgische Therapie erfolgt stadienabhängig, entsprechend der von Campbell vorgeschlagenen Einteilung. Bei entsprechender Gewebsinfektion ist meist eine Antibiotika-Behandlung indiziert. Auslösende Erreger sind grampositive und gramnegative aerobe Bakterien und Anaerobier. Empfohlen wird ein Acylaminopenicillin/BLI, ein Fluorchinolon der Gruppe 2, 3 oder 4 oder ein Cephalosporin der Gruppe 3 oder 4. Clindamycin oder Metronidazol können additiv gegeben werden.

Tab. 9.3. Einteilung postoperativer Wundinfektionen

Oberflächliche Wundinfektion

- Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach OP und
- Haut, Unterhaut oberhalb der Faszien-schichten werden erfasst und
- eitrige Sekretion an der Inzisionsstelle oder der subkutanen Drainage oder
- Erregerisolierung aus dem Sekret einer primär verschlossenen Wunde oder
- Öffnung der Wunde durch den Chirurgen (außer negativer Wundabstrich)

Tiefe Wundinfektion

- Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach OP (bei Implantaten innerhalb von einem Jahr) und
- Gewebe oder Räume an oder unterhalb der Faszien-schicht werden erfasst und
- eitrige Sekretion aus der Drainage unterhalb der Faszien-schicht oder
- Abszess oder andere Infektionszeichen bei der klinischen Untersuchung, während der OP oder bei der histopathologischen Untersuchung oder
- spontane Wunddehiszenz oder
- Eröffnung durch den Chirurgen, wenn der Patient Fieber hat (> 38 °C) und/oder lokalisiertem Schmerz oder
- Druckempfindlichkeit (außer negativer Wundabstrich) oder
- Diagnose des Chirurgen

MRSA bei Haut-/Weichgewebeeinfektionen

Haut-/Weichgewebeeinfektionen (vornehmlich in Krankenhäusern und Altersheimen) können durch Methicillin-resistente *S.-aureus*-Stämme (MRSA) hervorgerufen werden. Häufigster Manifestationsort sind postoperative oder chronische Wunden. Die Wundbehandlung erfolgt lokal ebenso wie bei anderen Haut-/Weichgewebewunden. Bezüglich der Dekolonisation wird auf entsprechende Hygienerichtlinien auf lokaler Ebene verwiesen [17].

Die Indikation zum systemischen Einsatz eines Antibiotikums ist streng zu stellen (z. B. bei Infektion mit Allgemeinreaktionen wie Fieber [über 38,5°C], Leu-

kozytose [über 10 000/μl] und deutlichem CRP-Anstieg). Oft liegt nur eine Besiedlung und keine Infektion der Wunde vor.

Bei Vorliegen einer MRSA-Monoinfektion zeigt Linezolid nach den bisher vorliegenden Daten eine signifikant höhere Eradikationsrate als Vancomycin [36]. Bei Vorliegen einer systemischen Infektion oder einer MRSA-Bakteriämie kann auch Daptomycin eingesetzt werden [1, 28]. Bei polymikrobiellen Infektionen mit MRSA-Beteiligung stellt Tigecyclin eine therapeutische Alternative dar. Bei Gabe eines Glykopeptids (Vancomycin oder Teicoplanin) wird die Kombination mit Rifampicin oder Fosfomycin empfohlen.

In den letzten Jahren ist es vor allem in den USA zum Auftreten von MRSA-Stäm-

men gekommen, die gegenüber Clindamycin, Cotrimoxazol und zum Teil gegenüber Fluorchinolonen sensibel sind. Diese community associated MRSA (caMRSA) treten in Kollektiven gesunder Patienten auf (Militär, Sportvereinen). Durch eine stärkere Virulenz aufgrund ihrer Toxinproduktion (insbesondere Panton-Valentine-Leukocidin) kann es u. a. zu Haut- und Weichgewebeeinfektionen aller Schweregrade kommen. Die frühzeitige Diagnose und konsequente Therapie erscheint derzeit als die wichtigste Option zur Prävention.

Die Einhaltung strikter Hygienemaßnahmen ist notwendig, um eine Ausbreitung innerhalb des Krankenhauses zu vermeiden. Ein Wundverschluss ist anzustreben.

Tab. 9.4. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Diagnose	Bakterielle Erreger	Initialtherapie	Therapiedauer	EVG	EG
Erysipel	Streptokokken Gr. A	Benzylpenicillin Cephalosporin Gruppe 1/2 Clindamycin (bei Allergie gegen β-Laktame)	2 Wochen 6 Wochen beim Rezidiv	I II I	A B A
Mittelschwere Infektionen	<i>Staphylococcus aureus</i> Streptokokken Gruppe A, B, C, F, G	Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 1/2 Moxifloxacin Clindamycin Tigecyclin	Nach erfolgreicher chirurgischer Sanierung <7 Tage	I I I I I I	A A A A A A
Schwere Infektionen Nekrotisierende Infektionen	Mischinfektionen Streptokokken Staphylokokken Anaerobier Enterobacteriaceae	Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem Gruppe 1/2 Cephalosporin Gruppe 3 a ± Metronidazol Moxifloxacin Tigecyclin jeweils + Clindamycin oder Linezolid	7 Tage	III III II II II II	A A B A B C
Bissverletzungen	<i>Pasteurella multocida</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. Andere	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 1/2 Carbapenem Moxifloxacin	1 – 10 Tage	I II II II	A B B B
Diabetischer Fuß (moderate bis schwere Verlaufsform)	Staphylokokken Streptokokken Enterobacteriaceae Anaerobier	Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 3 + Clindamycin Moxifloxacin Cephalosporin Gruppe 3a + Clindamycin Carbapenem Gruppe 1/2 Ggf. Fosfomycin (als Kombinationspartner)	1 – 2 Wochen i. v. jeweils gefolgt von 2 – 3 Wochen oral	I I I II I II	A/B A A C A B
MRSA bei Haut-/Weichgewebeeinfektionen		Daptomycin Linezolid Tigecyclin Glykopeptid Ggf. zusätzlich Fosfomycin oder Rifampicin Cotrimoxazol		II I II I III	A A A A B
Mediastinitis	Grampositive Kokken Anaerobier Enterobacteriaceae	Jeweils in hoher Dosierung Carbapenem Gruppe 1 Carbapenem Gruppe 2 Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a/4 jeweils + Metronidazol Moxifloxacin		III III III III III III	A B B B B B

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

Mediastinitis

Häufigste Ursachen einer Mediastinitis sind Ösophagus-/Trachealperforationen, die deszendierende Mediastinitis aus dem Mund-/Rachenraum und postoperative Sternuminfektionen. Die Ursache der Infektion muss chirurgisch beherrscht werden. Zusätzlich ist der Einsatz eines Antibiotikums in hoher Dosierung indiziert. Das Erregerspektrum der hämatogenen Mediastinitis zeigt überwiegend grampositive Kokken. Nach Ösophagus-Perforation oder bei postoperativen Komplikationen nach Ösophagus-Chirurgie ist im Wesentlichen mit grampositiven Kokken, Anaerobiern und *Candida* spp. zu rechnen. Empfohlen wird ein Carbapenem der Gruppe 1 oder 2, ein Acylaminopenicillin/BLI oder ein Cephalosporin Gruppe 3 oder 4, ggf. in Kombination mit Metronidazol. Moxifloxacin kann als Monotherapie eingesetzt werden. Risikoadaptiert ist initial die Kombination mit Fluconazol zu erwägen. Auch der Einsatz von Daptomycin, Linezolid und Tigecyclin ist möglich.

Postoperative Wundinfektionen

Die Inzidenz ist in den letzten beiden Jahrzehnten nach Einführung der perioperativen Antibiotika-Prophylaxe deutlich

rückläufig. Das Auftreten postoperativer Wundinfektionen ist abhängig vom Stadium analog der Wundklassifikation nach Cruse und zusätzlichen Risikofaktoren (siehe Kapitel 16) [9].

Die Einteilung der postoperativen Wundinfektionen erfolgt in oberflächliche und tiefe Wundinfektionen, die durch die Centers for Disease Control Atlanta USA (CDC) definiert wurden [2].

Bei allen postoperativen Wundinfektionen sollte ein mikrobiologischer Erregernachweis geführt werden. Therapie der Wahl ist die Eröffnung der infizierten Wunde und eine weitere Wundbehandlung. Eine antibiotische Therapie ist nur in Ausnahmefällen (Immunsuppression, Sepsis) und bei Häufung von Risikofaktoren indiziert. Die kalkulierte Initialtherapie sollte sich kompetitiv zum perioperativ eingesetzten Antibiotikum verhalten. Empfohlen wird entweder ein Acylaminopenicillin/BLI, ein Cephalosporin der Gruppe 3 oder ein Fluorchinolon der Gruppe 2, 3 oder 4. Bei jeder postoperativen Wundinfektion muss differenzialdiagnostisch an eine operative Komplikation (Nahtinsuffizienz, infizierte Prothese, belassene Fremdkörper) gedacht und diese ausgeschlossen werden. Bei schweren Verläufen und Risikofaktoren für MRSA kann die zusätzliche Gabe von Daptomycin oder Linezolid initial erwogen werden. Sollten keine resistenten

Erreger nachgewiesen werden, kann rasch deeskaliert werden.

Eine Übersicht über die Antibiotika-Therapie bei den hier erwähnten Haut- und Weichgewebeeinfektionen gibt **Tabelle 9.4**.

Knochen- und Gelenkinfektionen

Entscheidend für den Verlauf und die Prognose von Knochen- und Gelenkinfektionen ist eine frühe Diagnose und eine adäquate Therapie. Diese besteht in einem ausgiebigen chirurgischen Débridement bzw. der Synovektomie bei Gelenken, der Stabilisierung einer Fraktur und der Versorgung der Haut-Weichgewebe-Defekte. Eine Antibiotika-Behandlung ist indiziert (**Tabelle 9.5**). Sie sollte initial hochdosiert parenteral erfolgen. Eine Sequenztherapie ist möglich, wenn mit der oralen Medikation adäquate Wirkspiegel sichergestellt werden können.

Osteomyelitis

Bei der Osteomyelitis besteht eine Infektion des Markraums, die meist durch endogen-hämatogene Erregeraussaat verursacht wird. Das Erregerspektrum ist altersabhängig unterschiedlich. Im Erwachsenen-

Tab. 9.5. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von Knochen- und Gelenkinfektionen

Diagnose	Bakterielle Erreger	Initialtherapie	Therapiedauer	EVG	EG
Hämatogene Osteomyelitis	<i>Staphylococcus aureus</i> beta-hämolyisierende Streptokokken Gruppe A, B, C, G Selten Salmonellen Andere Enterbacteriaceae	Flucloxacillin Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 + Clindamycin Moxifloxacin Fosfomycin (als Kombinationspartner)	1 – 4 Wochen i. v. gefolgt von 2 – 6 Wochen oral Insgesamt mindestens 8 Wochen	I I I I	A B B B
Posttraumatische/postoperative Ostitis	Mischinfektionen Staphylokokken Streptokokken Enterokokken Enterobacteriaceae Anaerobier	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 Clindamycin Fosfomycin (als Kombinationspartner) Linezolid (MRSA) Teicoplanin (MRSA) Daptomycin (MRSA)	1 – 4 Wochen i. v. gefolgt von 2 – 6 Wochen oral	I II II	A B B
Sternumostitis	<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulase-negative Staphylokokken	Isoxazolylicillin Cephalosporin Gruppe 1 oder Gruppe 2 + Clindamycin oder Fosfomycin Bei MRSA: Linezolid oder Daptomycin		III II III	C B B
Bakterielle Arthritis	<i>Staphylococcus aureus</i> beta-hämolyisierende Streptokokken Gruppe A, B, C, G Enterokokken Anaerobier Selten Enterobacteriaceae Salmonellen Gonokokken	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 Clindamycin Bei MRSA/MRSE: Linezolid oder Daptomycin Moxifloxacin		I II I II III II	A A B B B B

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

alter dominieren Monoinfektionen durch *S. aureus*, Streptokokken, *Serratia marcescens* oder *Proteus* spp. Die kalkulierte Therapie wird mit einem Cephalosporin der Gruppe 2 in Kombination mit Clindamycin oder einem Aminopenicillin/BLI begonnen. Alternativ kann ein Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 in Kombination mit Clindamycin oder Moxifloxacin als Monotherapie eingesetzt werden. Bei komplizierten Fällen (z. B. schwere Spondylodiscitis) kann die Kombination von Fosfomycin mit einem Cephalosporin erwogen werden [29]. Sobald ein Erregernachweis und eine Empfindlichkeitsprüfung vorliegen, sollte die Umstellung auf eine gezielte Therapie erfolgen.

Posttraumatische/ postoperative Ostitis

Eine Infektion aller Elemente des Knochenbaus ist als Ostitis definiert. Diese entsteht in der Regel posttraumatisch/postoperativ durch direkte Kontamination während eines Traumas bzw. intraoperativ. Häufig liegen Mischinfektionen mit Staphylokokken, Streptokokken, Enterobacteriaceae und Anaerobiern vor. Bei der postoperativen Ostitis dominieren Staphylokokken. Die Therapie muss möglichst frühzeitig in einem chirurgischen Débridement, einer Stabilisierung des Knochens und einer initial kalkulierten Antibiotika-Behandlung bestehen. Empfohlen werden ein Aminopenicillin/BLI, ein Cephalosporin der Gruppe 2 und Clindamycin. Bei hohem Risiko für multiresistente Staphylokokken kann Daptomycin, Linezolid oder Teicoplanin oder eine Kombination mit Fosfomycin eingesetzt werden. Rifampicin zeigt eine gute Penetration in den Biofilm. Bei der chronischen Ostitis muss der infizierte Knochen entfernt werden. Hier sollte eine gezielte Antibiotika-Therapie erfolgen [13, 16].

Sternumostitis

Die Sternumostitis wird im Wesentlichen durch *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken – nicht selten multiresistent – verursacht. Die Antibiotika-Therapie erfolgt initial hochdosiert mit einem Isoxazolympenicillin oder einem Cephalosporin der Gruppe 2 in Kombination mit Clindamycin oder Fosfomycin. Bei MRSA oder Methicillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken, wie z. B. *Staphylococcus epidermidis*, wird der Einsatz von Daptomycin oder Linezolid empfohlen [30].

Bakterielle Arthritis

Wesentliche Ursache der bakteriellen Arthritis ist die iatrogene Infektion. Dabei ist hinsichtlich der Prognose die Frühinfektion von der Spätinfektion zu differenzieren. Beim Erregerspektrum handelt es sich meist um Staphylokokken oder beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppen A, B, C oder G. Andere Erreger wie Enterobacteriaceae und Gonokokken sind selten. Neben der chirurgischen Therapie wird die gleiche kalkulierte Antibiotika-Initialtherapie wie bei der Ostitis empfohlen. Bei den seltenen Infektionen durch Salmellen oder Gonokokken ist die alleinige Antibiotika-Therapie ausreichend.

Prothesen-Infektionen

Infizierte Prothesen sollten möglichst durch den Ausbau bzw. Wechsel nach großzügigem chirurgischem Débridement und einer Antibiotika-Therapie in maximaler Dosierung saniert werden [27]. Nur bei lebensbedrohlichen Kontraindikationen ist vom operativen Prothesenwechsel abzuraten. Heilungen unter konservativer Therapie sind sehr selten.

Literatur

1. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Inf Dis* 2004;38:1673-81.
2. Barie PS, Eachempati SP. Surgical site infections. *Surg Clin North Am* 2005;85:1115-35.
3. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, et al. Specific guidelines for treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:190-1.
4. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Eng J Med* 1996;334:240-5.

5. Bogner J. 25 Jahre Fortschritt in der Infektiologie: neue Ansätze im Kampf gegen resistente Erreger. *MMW Fortschrd Med* 2008;150:123-4.
6. Broll R, Eckmann C, Kujath P, Bruch HP. Streptococcal toxic shock-like syndrome. *Chirurg* 1998;69:806-12.
7. Bryant, AE. Biology and pathogenesis of thrombosis and procoagulant activity in invasive infections caused by group A streptococci and Clostridium perfringens. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:451-62.
8. Campbell RM. The surgical management of pressure sores. *Surg Clin North Am* 1959;39:509-30.
9. Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980;60:27-40.
10. Elliott DJ, Zaoutis TE, Troxel AB, Loh A, et al. Empiric antimicrobial therapy for pediatric skin and soft-tissue infections in the era of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Pediatrics* 2009;123:959-66.
11. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41:341-53.
12. Esposito S, Leone S, Petta E, Novello S, et al. Treatment options for skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: oral vs. parenteral; home vs. hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:30-5.
13. García-Lechuz J, Bouza E. Treatment recommendations and strategies for the management of bone and joint infections. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:35-55.
14. Giordano P, Song J, Pertel P, Herring-ton J, et al. Sequential Intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin-tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:357-65.
15. Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, et al. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:406-19.
16. Kaplan SL. Challenges in the evaluation and management of bone and joint infections and the role of new antibiotics for gram positive infections. *Adv Exp Med Biol* 2009;634:111-20.
17. Kappstein I, van der Mühlen K, Meschan D, Vatou V, et al. Prevention of transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection: standard precautions instead of isolation: a 6-year surveillance in a university hospital. *Chirurg* 2009;80:49-61.

18. Kingston D, Seal DV. Current hypotheses for synergistic microbial gangrene. *Br J Surg* 1990;77:260.
19. Kujath P. Haut- und Weichgewebeeinfektionen, Uni-med 2. Auflage.
20. Kujath P, Michelsen A. Wounds - from physiology to wound dressing. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:239-48.
21. Kuntz P, Pieringer-Mueller E, Hof H. Infektionsgefährdung durch Bissverletzungen. *Dtsch Arztebl* 1996;93:969.
22. Leclerc S, Teixeira A, Mahé E, Descamps V, et al. Recurrent erysipelas: 47 cases. *Dermatology* 2007;214:52-7.
23. Lewis RT. Necrotizing soft tissue infections. *Infect Dis Clin North Am* 1992; 6:693-703.
24. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910.
25. Lipsky BA, Weigelt JA, Gupta V, Killian A, et al. Skin. Soft tissue, bone, and joint infections in hospitalized patients: epidemiology and microbiological, clinical, and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28: 1290-8.
26. Martone WJ, Lamp KC. Efficacy of daptomycin in complicated skin and skin-structure infections due to methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus*: results from the CORE Registry. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2337-43.
27. Matthews PC, Berendt AR, McNally MA, Byren I. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ* 2009;338:b1773.
28. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398-402.
29. Scheffer D, Hofmann S, Pietsch M, Wenisch C. Infections in orthopedics and traumatology. Pathogenesis and therapy. *Orthopade* 2008;37:709-18.
30. Schimmer C, Sommer SP, Bensch M, Elert O, et al. Management of poststernotomy mediastinitis: experience and results of different therapy modalities. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:200-4.
31. Schöfer H, Brockmeyer N, Dissemond J, Effendy I, et al. Staphylococcal infections of the skin and mucous membranes. Guideline of the German Dermatologic Society, Study Group of Dermatologic Infectiology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:726-34.
32. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1373-406.
33. Swartz MN. Cellulitis. *N Engl J Med* 2004;350:904-12.
34. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. *N Engl J Med* 1999;340:85-92.
35. Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G, Cruz-Alcázar J, Amáñile-Cuevas CF, et al. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Infection* 2009;37:407-17.
36. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, et al. Linezolid versus vancomycin in the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2260-6.

10. Sepsis

Klaus-Friedrich Bodmann, Rainer Höhl, Wolfgang Krüger, Béatrice Grabein

Die Therapie der Sepsis stellt für den klinisch tätigen Arzt eine der größten Herausforderungen dar [12, 13, 16, 17, 23, 28, 30, 34, 35, 37]. Insbesondere im Bereich der Intensivmedizin kommt der Sepsis und dem septischen Schock aufgrund der unverändert hohen Letalität von 40 bis 60 % eine besondere Bedeutung zu. Eine große Studie zur Epidemiologie der Sepsis in Deutschland [11] ergab eine Prävalenz der Sepsis von 12,4 %, der schweren Sepsis inkl. septischer Schock von 11 % mit einer Sterblichkeit auf Intensivstationen von 48,4 % und einer Krankenhaussterblichkeit von 55,2 %. Die Inzidenz neu diagnostizierter schwerer Sepsisfälle in Deutschland betrug 76–110/100 000 Einwohner. Auch an Pilzinfektionen muss beim nicht neutropenischen Intensivpatienten gedacht werden [25]. In der deutschen Prävalenzstudie wurden in 17,8 % der Fälle Pilze als Ursache der schweren Sepsis mikrobiologisch nachgewiesen. In den USA sind *Candida* spp. inzwischen der dritthäufigste Erreger in Blutkulturen von Patienten auf der Intensivstation [38].

Zu den disponierenden Erkrankungen einer Sepsis gehören alle Formen der Abwehrschwäche, z. B. Tumorleiden, Diabetes mellitus, Nieren-, Lebererkrankungen und Hämoblastosen, im Bereich der operativen Intensivmedizin z. B. Polytraumen, Verbrennungen und große risikoreiche Eingriffe wie z. B. Organtransplantationen. Die wirksame antimikrobielle Therapie stellt neben der Herdsanierung die wichtigste kausale Behandlungsoption dar. Sie wird ergänzt durch die allgemeine Intensivtherapie mit ihren supportiven und adjunktiven Maßnahmen [8, 9].

Nach dem heutigen Kenntnisstand erscheint die mikrobielle Sepsis am besten in der Formulierung von Schuster [31] beschrieben: „Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Erreger und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen.“

Die allgemein anerkannten Kriterien zur Diagnose der Sepsis bestehen aus dem Nachweis einer Infektion und mindestens zwei der vier nachfolgenden Kriterien [3]:

1. Fieber über 38°C oder in seltenen Fällen Hypothermie unter 36°C
2. Tachypnoe über 20/min oder Hypokapnie mit einem $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg
3. Tachykardie über 90/min
4. Leukozytose über 12 000/mm³ oder Leukopenie unter 4 000/mm³

Septische Zustandsbilder werden gemäß der amerikanischen Konsensus-Definition in verschiedene klinische Schweregrade eingeteilt.

■ **SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome):** Das SIRS ist eine allgemeine, entzündliche Abwehrreaktion auf unterschiedliche Krankheitsbilder (z. B. Trauma, Hypoxie, Pankreatitis), die durch mindestens zwei der oben genannten Kriterien gekennzeichnet ist, ohne dass eine Infektion vorliegen muss.

■ **Sepsis:** Die Sepsis ist die systemische Reaktion auf eine Infektion. Wie beim SIRS müssen mindestens zwei der oben genannten Kriterien vorliegen. Der international erarbeitete Konsens definiert Sepsis somit ohne Vorliegen einer Organ dysfunktion.

■ **Schwere Sepsis:** Hier liegen zusätzlich zur Sepsis Symptome eines Organversagens vor. Betroffen können sein: Lunge (Hypoxie, respiratorische Azidose), Niere (Oligurie/Anurie, metabolische Azidose), Leber (z. B. Ikterus, progressiv sklerosierende Cholangitis), Herz (Herzinsuffizienz, septische Kardiomyopathie), aber auch ZNS, Gastrointestinaltrakt, Knochenmark, Gerinnungs- und Immunsystem. Aus intensivmedizinischer Sicht wird von einer Sepsis im Gegensatz zur internationalen Konsensempfehlung erst dann gesprochen, wenn Symptome eines zusätzlichen Organversagens bestehen. Auch diese Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie beziehen sich auf schwer kranke Patienten mit Organ dysfunktion.

■ **Septischer Schock:** Der septische Schock geht mit anhaltendem Blutdruckabfall trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr einher. Ein therapierefraktärer septischer Schock liegt vor, wenn der Blutdruckabfall länger als eine Stunde dauert und sich durch Flüssigkeitszufuhr und Einsatz von Vasopressoren nicht beheben lässt.

Die pathophysiologischen Erkenntnisse der vergangenen Jahre zeigen, dass septische Zustandsbilder durch ein kompliziertes Netzwerk pro- und antiinflammatorischer Zytokine bedingt sind. Im Anschluss an die proinflammatorische Phase des SIRS werden vermehrt Zytokine mit antiinflammatorischer Wirkung gebildet. Diese Phase wird als CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome) bezeichnet.

Oftmals überlappen sich beim Patienten SIRS- und CARS-Phasen, dann wird von einem mixed antagonistic response syndrome (MARS) gesprochen.

Das Sepsis-Geschehen ist ein dynamischer Prozess des Übergangs vom Stadium der „einfachen“ Sepsis zur „schweren Sepsis“ bzw. in den „septischen Schock“ mit Organ dysfunktion bzw. Organversagen, aber auch der Entwicklung von septischen Organabsiedlungen.

Die Sepsisforschung der letzten 20 Jahre beschäftigte sich vor allem mit supportiven (Volumen- und Kreislauftherapie) und adjunktiven Maßnahmen (antiinflammatorischen Substanzen). Die anfänglich positiven Ergebnisse konnten in großen Multicenterstudien häufig nicht bestätigt werden. Niedrig dosiertes Hydrocortison kann nicht mehr als Routine therapie für Patienten mit septischem Schock (mehr Superinfektionen ohne Letalitätsbenefit) empfohlen werden [33], eine intensivierte intravenöse Insulintherapie (Ziel ≤ 110 mg/dl) wird ebenfalls nicht mehr generell empfohlen (vermehrt schwere Hypoglykämien), ebenso Antithrombin (AT III), niedrig dosiertes Dopamin, Vasopressin und Hydroxyethylstärke in den untersuchten Formulierungen [5].

Etabliert haben sich die lungenprotektive Beatmung [1], die Therapie nach hämodynamischen Zielgrößen (Early Goal Directed Therapy) [29] und bei Patienten mit hohem Sterberisiko (mindestens Versagen von zwei Organen) und ohne Kontraindikationen die frühe Gabe (<48 Stunden) von rekombinantem aktiviertem Protein C [2].

Das Scheitern neuer Therapieansätze zur Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks ist mit den Defiziten einer frühzeitigen und differenzierten Diagnose verbunden. Wann immer eine Sepsis vermutet wird, muss eine „aggressive“, vor allem frühzeitige Diagnostik (z. B. CT, BAL) erfolgen [36].

Entscheidend für das Überleben der Patienten ist die frühe adäquate antimikrobielle Therapie.

Kumar konnte in einer retrospektiven Studie 2006 [20] zeigen, dass mit jeder Stunde Therapieverzögerung nach Beginn der Hypotension im septischen Schock die Sterblichkeit um 7,6 % steigt. In einer Folgearbeit aus 2009 [19] wurden diese Daten eindrucksvoll bestätigt.

Die Schwere der Erkrankung kann nach einfachen klinischen Kriterien bewertet werden: Beatmungspflicht, Katecholaminpflicht, insbesondere Vasopressoren, und Organ dysfunktion, vor allem Niereninsuffizienz. Allerdings steht für dieses Vorgehen eine Evaluierung in klinischen Studien aus.

Aufgrund der Zunahme multiresistenter Erreger (MRSA, VRE, *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL-Bildender Erreger u. a.) muss häufig eine breit wirksame, auch kombinierte, antimikrobielle Therapie begonnen werden, um das Erregerspektrum ausreichend zu erfassen. Eine antimikrobielle Vortherapie sollte unbedingt in die therapeutischen Erwägungen einbezogen werden.

Spätestens am 3. Tag sollte die Notwendigkeit der antimikrobiellen Therapie überdacht [7] und mindestens alle 48 Stunden reevaluiert werden [32]. Bei einer Kombinationstherapie sollte 3 bis 5 Tage nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde deeskaliert werden (weniger breit, Absetzen eines Kombinationspartners).

In der physiologisch und pharmakologisch komplexen Situation der Sepsis wird empfohlen, zunächst am ersten Tag hochdosiert zu therapieren, um schnell suffiziente Wirkspiegel beim Sepsispatienten mit hohem Verteilungsvolumen zu erzielen. Es existieren jedoch wenig Daten zu diesem Thema.

An den Folgetagen sollte die Dosierung an die Organinsuffizienzen (Niere, evtl. Nierenersatzverfahren, Leber) angepasst und Interaktionen beachtet werden.

Zur Steuerung der Therapie sollte nach aktuellen Erkenntnissen der Nachweis von Procalcitonin (PCT) im Serum verwendet werden. So konnte in einer Studie [24] die Dauer der Antibiotika-Therapie bei schwerer Sepsis um 3,5 Tage bei gleichzeitiger Reduktion der Intensivliegedauer um 2 Tage ohne klinische Nachteile verkürzt werden. Das Antibiotikum wurde abgesetzt, wenn der PCT-Wert um mehr als 90 % des Ausgangswerts abfiel.

Um diese Strategie im klinischen Alltag umsetzen zu können, bedarf es der engen Zusammenarbeit des Intensivmediziners mit der klinischen Infektiologie und der Mikrobiologie. Der moderne Begriff „Antimicrobial Stewardship“ [10] beschreibt dieses Vorgehen.

Mikrobiologie und aktuelle Resistenzsituation

Die aktuellen Empfehlungen zur Blutkulturdiagnostik wurden im Rahmen der „MiQ-Richtlinien“ (Qualitätsstandard in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, DGHM) publiziert. Dort finden sich Angaben zur Entnahme von Blutkulturen, zum Entnahmepunkt, zur Vorgehensweise bei der Venenpunktion sowie zum Proben transport und zur Verarbeitung mit und ohne automatisches Detektionssystem. Bei der Abnahme von Blutkulturen, möglichst vor Beginn der

Antibiotika-Therapie, sind vor allem folgende Punkte zu beachten:

- Frische Punktion einer peripheren Vene, Entnahme aus liegenden Kathetern nur zusätzlich
- Hygienische Händedesinfektion
- Wisch- oder Sprühdeseinfektion der Haut auf einem mindestens 5 x 5 cm großen Areal mit alkoholischem Desinfektionsmittel, Einwirkzeit 1 min.
- Zweite Hautdesinfektion von innen nach außen mit sterilem Tupfer
- Anlegen von Einmalhandschuhen
- Keine erneute Palpation der Punktionsstelle
- Venenpunktion und Entnahme von (5-) 8 bis 10 ml Blut pro Blutkulturflasche, das heißt 16 – 20 ml pro Blutkulturset
- Entnahme von mindestens zwei, besser drei Blutkultursets
- Alkoholische Wischdesinfektion des Durchstichstopfens der Blutkulturflaschen
- Trocknung des Desinfektionsmittels abwarten
- Blutkulturflaschen mit jeweils frischer Kanüle beimpfen (nicht belegt!) oder geschlossenes Entnahmesystem verwenden (TRBA!)
- Keine Belüftung der aeroben Flasche vornehmen
- Blutkulturflaschen sofort ins Labor transportieren

Das Spektrum der Sepsis-Erreger ist breit. In Deutschland waren in der SEPNET-Studie insgesamt 55 % der Fälle durch grampositive Bakterien verursacht, 54 % durch gramnegative Mikroorganismen und knapp 18 % durch *Candida*-Spezies, die Summe von über 100 % wird durch polymikrobielle Infektionen erklärt. [11]

In der 4. Blutkulturstudie der PEG, an der 14 Laboratorien in ganz Deutschland sowie ein Zentrum in Österreich teilnahmen und die vom 1. Juli 2006 bis zum 30. Juni 2007 alle klinisch relevanten Blutkulturisolate erfasste, war die Verteilung der insgesamt 7 652 nachgewiesenen Erreger wie folgt: grampositive Erreger 46,1 %, gramnegative 46,7 %, Anaerobier 1,6 % und Pilze 5,6 %. Häufigster nachgewiesener Erreger war *Escherichia coli*, gefolgt von *S. aureus*. Den größten Anstieg gab es bei den Enterokokken und hier insbesondere bei *Enterococcus faecium* sowie bei den Pilzen.

Zur aktuellen Resistenzsituation bei Blutkulturisolaten in Deutschland liegen ebenfalls die Daten der 4. Blutkulturstudie der PEG vor.

Der Anteil an Methicillin-resistenten Stämmen von *S. aureus* ist im Vergleich zur Periode 2000/2001 deutlich angestiegen und beträgt nun 22,8 %. Allerdings gab es

eine große Variationsbreite zwischen den Zentren, die von 8,7 bis 41 % reichte.

Der Anteil Glykopeptid-resistenter *E. faecium*-Stämme lag bei 5,4 % und damit in einem ähnlichen Bereich wie die in der Europäischen Resistenzüberwachungsstudie (EARSS) für Deutschland ermittelte Rate von 6,3 % für das Jahr 2008.

Bei *E. coli* ist der Anteil der Fluorchinolon-resistenten Stämme auf 31,2 % gestiegen. Der Anteil der Cefotaxim-resistenten Isolate als Ausdruck für das Vorhandensein einer ESBL beträgt in der aktuellen Studie 7 %. Bei *Klebsiella pneumoniae* und bei *Klebsiella oxytoca* sind die Fluorchinolon-Resistenzraten ebenfalls angestiegen und liegen nun bei 17 bzw. 15 %. Auch die Rate der ESBL-Bildner bei *K. pneumoniae* hat weiter zugenommen und liegt bei etwa 14 %, wiederum gemessen an der Cefotaxim-Resistenz.

Bei *P. aeruginosa* sind die Resistenzraten gegenüber Ceftazidim und Meropenem stabil geblieben und betragen 14,4 bzw. 11,8 %. Bei Ciprofloxacin kam es sogar zu einem leichten Rückgang der Resistenz auf nun 23,9 %.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika sind bei Patienten mit Sepsis bislang nur in Ansätzen untersucht. Die Pharmakokinetik wird durch komplexe, teils gegenläufige Prozesse beeinflusst, so dass die Antibiotika-Spiegel schwer vorherzusagen sind. In der Frühphase der Sepsis dominiert bei vielen Patienten die hyperdynamie Kreislaufsituation, bei der es zur gegenüber Gesunden gesteigerten Clearance von renal eliminierten Antinfektiva kommen kann. Durch das kapilläre Leck kommt es zusätzlich zur Expansion des Extrazellulärraums. Diese beiden Faktoren führen zu unerwartet niedrigen Plasmaspiegeln bei hydrophilen und renal eliminierten Antibiotika, was für die meisten Beta-Lactame, aber auch Aminoglykoside zutrifft. Diese Veränderungen sind für Antibiotika mit großem Verteilungsvolumen, also vorwiegend intrazellulärer Anreicherung weniger ausgeprägt. Wenn im weiteren Verlauf der Sepsis zunehmend Organfunktionsstörungen – vor allem Niereninsuffizienz – auftreten, kommt es durch verringerte Elimination zu steigenden Plasmaspiegeln und möglicherweise zur Kumulation von meist unwirksamen, aber potenziell toxischen Metaboliten der Arzneistoffe [21]. Hinzu kommen bei Antibiotika mit hoher Eiweißbindung Verdrängung aus der Bindung durch andere Arzneistoffe oder pH-Verschiebungen. Aus diesen Überlegungen sollte daher bei vor-

handenen Alternativen eher auf Antibiotika mit niedrigerer Eiweißbindung und niedrigem Toxizitätspotenzial ausgewichen werden (z.B. bei MSSA-Sepsis Gabe von Cephalosporin statt Flucloxacillin, welches zu über 90 % an Eiweiß gebunden ist und ein hohes hepatotoxisches Risiko hat).

Die Pharmakodynamik beschreibt die optimale antimikrobielle Wirksamkeit von Antibiotika in Abhängigkeit des Verlaufs der Plasmaspiegel. So werden Beta-Lactame (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) als zeitabhängige Antibiotika eingestuft, was bedeutet, dass die Plasmaspiegel möglichst lange oberhalb der MHK der Infektionserreger sein sollten, während hohe Spitzenspiegel keinen Vorteil zur Abtötung von Mikroorganismen erzielen. Kontinuierliche Infusionen können vor allem für mäßig empfindliche Erreger bei schwer kranken Patienten das Behandlungsergebnis verbessern [18, 22]. Für Carbapeneme der Gruppe 1, die auch postantibiotische Effekte gegen gramnegative Erreger haben und andererseits bei Raumtemperatur nur begrenzt haltbar sind, sind prolongierte Infusionen (3 – 4 Stunden) ebenfalls geeignet, das pharmakokinetisch-pharmakodynamische Profil optimal zu nutzen. Dem gegenüber sollten Spitzenspiegel-abhängige Antibiotika wie Aminoglykoside als Bolus max. einmal täglich verabreicht werden. Ähnlich gilt dies für Fluorchinolone, deren PK/PD-Profil in der Literatur meist über eine Optimierung der Fläche oberhalb der MHK (AUC >MHK) beschrieben wird. Um die Gabe von Antibiotika bei septischen Patienten besser steuern zu können, wäre eine zeitnahe Spiegelmessung im Sinne eines therapeutischen Drug-Monitorings dringend zu empfehlen, ist aber nur in Ausnahmefällen verfügbar.

Therapieempfehlungen

Bei fast allen Patienten erfolgt die initiale antimikrobielle Therapie kalkuliert im Sinne der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft empfohlenen Interventionstherapie. Bei einem Teil der Patienten besteht durch einen Erregernachweis mit Antibiogramm die Möglichkeit, die initial begonnene Interventionstherapie zu modifizieren.

Die initiale Antinfektiva-Auswahl wird durch die vermutete Infektionsquelle, die Grunderkrankungen und Risikofaktoren, wie die Tatsache, ob eine Infektion ambulant oder nosokomial erworben wurde, den Zeitpunkt des Auftretens der Infektion und eine vorbestehende antimikrobielle Therapie, beeinflusst.

Tabelle 10.1. zeigt Therapieempfehlungen bei unbekanntem Erreger bezogen auf die Art und Lokalisation der Infektion,

Tab. 10.1. Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger

Infektionsherd Häufigste Erreger	Nosokomial (+ = schwere Sepsis und/oder Spektrumserweiterung)	Ambulant erworben (+ = schwere Sepsis und/oder Spektrumserweiterung)
Infektionsherd unbekannt <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Escherichia coli</i> Enterokokken Klebsiellen Pseudomonaden	Acylaminopenicillin/BLI ± Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin Cephalosporin Gruppe 4 ± Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin Carbapenem Gruppe 1 ± Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin	Cephalosporin Gruppe 2/3a ± Fluorchinolon Gruppe 2/3 Aminopenicillin/BLI + Fluorchinolon Gruppe 2/3 Acylaminopenicillin/BLI ± Fluorchinolon Gruppe 2/3
Atemwege <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobacteriaceae Anaerobier Pseudomonaden	Cephalosporin Gruppe 3b/4 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin Acylaminopenicillin/BLI + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin Carbapenem Gruppe 1 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin	Cephalosporin Gruppe 2/3 + Makrolid Acylaminopenicillin/BLI + Makrolid Fluorchinolon Gruppe 3/4 Carbapenem Gruppe 1 + Makrolid (in besonders schweren Fällen) (Differenzierung entsprechend Pseudomonas-Risiko)
Harntrakt <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> Pseudomonaden Enterobacteriaceae	Fluorchinolon Gruppe 2/3 Cephalosporin Gruppe 3a/3b/4 Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem Gruppe 1	Aminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2/3 Cephalosporin Gruppe 3a Carbapenem Gruppe 2
Darm, gynäkologische Organe Enterobacteriaceae Anaerobier Enterokokken Pseudomonaden	Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3b/4 + Metronidazol Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Metronidazol Carbapenem Gruppe 1	Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a + Metronidazol Carbapenem Gruppe 2
Gallenwege Enterobacteriaceae Enterokokken Pseudomonaden Anaerobier	Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Aminopenicillin Cephalosporin Gruppe 3a + Aminopenicillin Carbapenem Gruppe 1	Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Aminopenicillin Cephalosporin Gruppe 3a + Aminopenicillin Carbapenem Gruppe 2
Haut/Weichgewebe <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Anaerobier Enterobacteriaceae Pseudomonaden	Cephalosporin Gruppe 3b/4 + Clindamycin Acylaminopenicillin/BLI ± Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Cephalosporin Gruppe 2 oder Clindamycin Carbapenem Gruppe 1 + Clindamycin	Cephalosporin Gruppe 1/2 + Clindamycin
Katheter-assoziiert Koagulase-negative Staphylokokken <i>Staphylococcus aureus</i> Gramnegative Stäbchenbakterien <i>Corynebacterium jeikeium</i> Propionibakterien (CAVE: <i>Candida</i> spp.)	Glykopeptid oder Lipopeptid (Daptomycin) ± Acylaminopenicillin/BLI oder ± Cephalosporin Gruppe 3a/4 oder ± Carbapenem Gruppe 1	Glykopeptid ± Acylaminopenicillin/BLI oder ± Cephalosporin Gruppe 3a/4 oder ± Carbapenem Gruppe 1

BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor

Table 10.2. Therapieempfehlungen bei nachgewiesenem Erreger. Die Vielfalt der in den **Tabellen 10.1. und 10.2.** aufgeführten Therapieoptionen ist durch unterschiedliche Schweregrade des Krankheitsbildes und durch die Risikofaktoren des Patienten begründet. Die Therapiedauer sollte 7 bis 10 Tage betragen. Ausnahmen sind ein langsames Ansprechen auf die Therapie, ein nicht drainierbarer Fokus sowie eine Immunsuppression [4].

Obwohl die Datenlage nicht ausreichend ist, wird bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten initial immer eine Kombinationstherapie durchgeführt (**Table 10.1.**). Dieses Vorgehen wird u. a. durch die Ergebnisse der Surviving Sepsis Campaign unterstützt [4]. Dellinger et al. empfehlen die Gabe einer oder mehrerer Substanzen mit breitem Spektrum und gutem Penetrationsvermögen ins Gewebe für die kalkulierte Initialtherapie [8]. Explizit wird eine Kombinationstherapie bei Verdacht oder nachgewiesener *Pseudomonas*-Infektion gefordert. [4 – 6]. Traditionell waren Aminoglykoside die bevorzugten Kombinationspartner für Beta-Lactam-

Antibiotika. Die Option, Fluorchinolone als Kombinationspartner für Beta-Lactam-Antibiotika einzusetzen, ist durch die Arbeiten von Paul [26, 27], pharmakokinetische Vorteile, eine geringere Toxizität und die fehlende Notwendigkeit von regelmäßigen Spiegelbestimmungen trotz höherer direkter Therapiekosten begründet. Fosfomycin stellt im Hinblick auf die zunehmende Resistenzentwicklung gegenüber den Fluorchinolonen eine weitere Option als Kombinationspartner mit guter Gewebepenetration dar.

In der Indikation Sepsis müssen alle Antiinfektiva intravenös und in hoher Dosierung appliziert werden. Weder eine Sequenzialtherapie noch eine Dosisreduktion sind in dieser Indikation durch Studien belegt.

Bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und unbekanntem Sepsisfokus sollte bei Risikopatienten und hoher Rate an MRSA mit einem Lipopeptid (Daptomycin) [7, 10, 11] oder einem Glykopeptid kombiniert werden.

Bei der Sepsis, die von den Atemwegen ausgeht, muss vor allem mit *Strep-*

tococcus pneumoniae und verschiedenen Enterobacteriaceae sowie bei Aspirationspneumonie zusätzlich mit Anaerobiern gerechnet werden. Bei schwerwiegenden Risikosituationen oder bei einer Verweildauer im Krankenhaus von mehr als fünf Tagen ist ferner mit *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. und *Stenotrophomonas maltophilia* zu rechnen. Das Erregerspektrum kann von Institution zu Institution sehr unterschiedlich sein. Eine neuere Untersuchung weist darauf hin, dass gramnegative Erreger bei beatmeten Patienten auch zunehmend bei kurzer Krankenhauserweildauer in Frage kommen [15]. Bei schwerer Sepsis oder septischem Schock sollte bei Risikopatienten und hoher Rate an MRSA mit einem Oxazolidinon (Linezolid) kombiniert werden [10].

Bei den Harnwegen als Sepsisquelle ohne vorausgegangene instrumentelle Intervention sind in erster Linie *E. coli* und *Proteus mirabilis* als Sepsis-Erreger zu erwarten. Nach urologischen Eingriffen müssen außerdem andere Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, Enterokokken und Staphylokokken berücksichtigt werden.

Tab. 10.2. Empfehlungen zur gezielten Antibiotika-Therapie der Sepsis bei bekanntem Erreger

Erreger	Monotherapie	Kombinationstherapie
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA		Cephalosporin Gruppe 1/2 + Rifampicin oder Clindamycin oder/und Aminoglykosid (3 – 5 Tage) Isoxazolylicillin + Rifampicin oder Clindamycin oder/und Aminoglykosid (3 – 5 Tage)
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA		Linezolid (pneumogene Sepsis) oder Daptomycin (nicht bei pneumogener Sepsis) oder Glykopeptid + Rifampicin oder Fosfomycin
Koagulase-negative Staphylokokken MSSE	Cephalosporin Gruppe 1/2 Isoxazolylicillin	Cephalosporin Gruppe 1/2 oder Isoxazolylicillin + Aminoglykosid (3 – 5 Tage) und/oder Rifampicin (nach Antibiogramm) Glykopeptid (+ Rifampicin oder Fosfomycin) Kombinationstherapie bei infizierten Fremdmaterialien, wie z. B. Gefäßprothesen
Koagulase-negative Staphylokokken MRSE	Daptomycin Linezolid	Daptomycin oder Linezolid oder Glykopeptid + Rifampicin Kombinationstherapie bei infizierten Fremdmaterialien, wie z. B. Gefäßprothesen
A-Streptokokken	Benzylpenicillin Cephalosporin Gruppe 1/2 (bei Penicillin-Allergie)	Benzylpenicillin + Clindamycin
Pneumokokken	Benzylpenicillin Cephalosporin Gruppe 3a (bei Penicillin-Allergie oder -Resistenz) Moxifloxacin	Beta-Lactam + Makrolid Glykopeptid + Rifampicin Linezolid (bei Beta-Lactam-Allergie oder Resistenz gegen Penicilline und Cephalosporine)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Aminopenicillin (hochdosiert) Acylaminopenicillin (hochdosiert)	Aminopenicillin + Aminoglykosid Acylaminopenicillin + Aminoglykosid Bei Penicillin-Allergie Glykopeptid + Aminoglykosid
<i>Enterococcus faecium</i>	Glykopeptid Daptomycin Linezolid	Glykopeptid + Aminoglykosid

BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor

Ist die Quelle der Darm oder ein gynäkologisches Organ, muss mit folgenden Erregern gerechnet werden: Enterobacteriaceae, Anaerobier, Enterokokken, *Pseudomonas* spp., *S. aureus*.

Bei einer biliären Sepsis nimmt die Erregerbesiedlung in den Gallenwegen und damit die Bakteriämie mit dem Grad der Abflussbehinderung zu. Beim Verschlussikterus werden bei mehr als 75% der Patienten Erreger im Blut nachgewiesen. Das Spektrum umfasst Enterobacteriaceae, Enterokokken und Anaerobier. Bei postoperativen Bakteriämien, cholangitischer Sepsis und subhepatischen Abszessen sowie bei interventionellen Eingriffen (ERCP oder endoskopischer Papillotomie) lassen sich weitere gramnegative Problemerreger, einschließlich *P. aeruginosa*, nachweisen. Bei den Sepsisfoci Darm/gynäkologische Organe und Gallenwege kann bei schwerer Sepsis oder septischem Schock mit einem Glycylcyclin (Tigecyclin) [8 – 10, 14] kombiniert werden.

Ist die Quelle im Bereich der Haut oder des Weichgewebes, sind Infektionen durch *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* (auch

MRSA) sowie Mischinfektionen unter zusätzlicher Beteiligung von Non-A-Streptokokken, Anaerobiern, Enterobacteriaceae bzw. *P. aeruginosa* möglich.

Das Erregerspektrum der Katheter-assoziierten Sepsis umfasst Koagulase-negative Staphylokokken, *S. aureus*, gramnegative Stäbchenbakterien, *Candida* spp., *Corynebacterium jeikeium* sowie Propionibakterien. Hier kommt als neue Therapieoption auch das Lipopeptid Daptomycin [7, 11], alternativ zum Glykopeptid, zum Einsatz.

Die Empfehlungen zu Monotherapien basieren auf den Ergebnissen gut dokumentierter, randomisierter klinischer Studien und werden daher meist mit dem Evidenzgrad I bewertet.

Für die Empfehlungen zur Kombinationstherapie liegen in der Regel keine ausreichenden klinischen Studien vor. Sie basieren auf Expertenmeinungen und werden vorwiegend mit dem Evidenzgrad IV bewertet. Dies gilt insbesondere für die Kombinationstherapie mit einem Fluorchinolon.

Tab. 10.3. Empfehlungsgrade der Antibiotika in der Indikation nosokomial erworbene Sepsis bei unbekanntem Erreger und unbekanntem Infektionsort

Substanzen	EG
Piperacillin/Tazobactam	A
Piperacillin + Sulbactam	C
Cefepim	A
Cefpirom	A
Ciprofloxacin	A
Levofloxacin	A
Imipenem/Cilastatin	A
Meropenem	A
Doripenem	A
Fosfomycin	B

EG: Empfehlungsgrad

Erreger	Monotherapie	Kombinationstherapie
<i>Enterococcus faecium</i> VRE	Linezolid Daptomycin Tigecyclin (nur intraabdomineller Fokus)	
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>	Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a/3b/4 Fluorchinolon Gruppe 2/3 Carbapenem	
ESBL-bildende <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>	Carbapenem Colistin (nicht bei <i>Proteus mirabilis</i> !)	Carbapenem + Fosfomycin Carbapenem + Tigecyclin Colistin + Fosfomycin
<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Serratia marcescens</i>	Carbapenem Cephalosporin Gruppe 4 Fluorchinolone Gruppe 2/3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Cephalosporin Gruppe 3b/4 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin oder Aminoglykosid Acylaminopenicillin/BLI + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin oder Aminoglykosid Carbapenem Gruppe 1 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin + Aminoglykosid
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenem Gruppe 1	Carbapenem Gruppe 1 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Tigecyclin Colistin + Tigecyclin
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Nach Antibiotogramm!		Trimethoprim/Sulfonamid + Cephalosporin Gruppe 3b/4 oder Fluorchinolon Gruppe 3/4
<i>Bacteroides fragilis</i>	Carbapenem Acylaminopenicillin/BLI Metronidazol	
<i>Clostridium perfringens</i>	Benzylpenicillin Clindamycin Metronidazol (bei Penicillin-Allergie)	

Literatur

1. ARDS-Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2001;342:1301-8.
2. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa S, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
4. Briegel J. Update of the Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2008. *Anaesthesist* 2008;57:284-6.
5. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
6. Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:S386-93.
7. Cunha BA. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Crit Care Clin* 2008;24:313-34.
8. Dellinger RP, Levy M, Carlet JM, Bion J, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
9. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
10. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
11. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606-18.
12. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355:653-65.
13. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabó-Pallás T, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:436-41.
14. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007;35:1888-95.
15. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Rüden H, et al. Early and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2714-8.
16. Grossi P, Gasperina DD. Antimicrobial treatment of sepsis. *Surg Infect* 2006;7: 87-91.
17. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:737-44.
18. Krüger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, et al. Evaluation by Monte Carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1881-9.
19. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a 5-fold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136:1237-48.
20. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
21. Lipman J, Boots R. A new paradigm for beating infections: "go hard and go home". *Crit Care Resusc* 2009;11,276-81.
22. Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, Jiménez A, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006;40:219-23.
23. Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis* 2006;42:72-81.
24. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
25. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
26. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2004;328:668-72.
27. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, et al. Beta-lactam antibiotic monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003344.
28. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, et al. Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine. *Anaesthesist* 2006;55:43-56.
29. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
30. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteremia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:519-27.
31. Schuster HP, Werdan K (Hrsg.). *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2000.
32. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505-11.
33. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
34. Swoboda S, Hoppe-Tichy T, Geiss HK, Hainer C, et al. Septischer Schock durch Vancomycin-resistente Enterokokken. *Anaesthesist* 2007;56:169-74.
35. Swoboda S, Ober M, Hainer C, Lichtenstern C, et al. Tigecyclin for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock: a drug use evaluation in a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:729-33.
36. Torgersen C, Moser P, Luckner G, Mayr V, et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth Analg* 2009;108:1841-7.
37. Welte T, Brunkhorst FM. Antibiotika-Therapie der Sepsis. *Med Welt* 2007;58:315-21.
38. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.

11. Bakterielle Endokarditis

Christoph Naber, Peter Kern, Eberhard Straube, Mathias Herrmann, Wolfgang Graninger

Die Endokarditis ist eine meist durch Bakterien verursachte endovaskuläre Infektion, die einerseits native Herzklappen, andererseits aber auch intravaskulär implantierte Fremdmaterialien wie Klappenprothesen oder Schrittmacherelektroden betrifft. Trotz erheblicher diagnostischer und therapeutischer Fortschritte ist die bakterielle Endokarditis (BE) weiterhin eine Erkrankung mit schwerem Verlauf und einer Letalität von 20 bis 30%. Die genaue Inzidenz in Deutschland ist unbekannt. Im Nachbarland Frankreich liegt sie bei 30/1 000 000 [10].

Nach Akuität unterscheidet man klinisch die so genannte Endocarditis lenta und die Endocarditis acuta. Letztere ist häufiger durch Staphylokokken, erstere häufiger durch Streptokokken und Enterokokken bedingt.

Klinik

Ein großes Problem stellt die lange Verzögerung von oft über einem Monat zwischen dem Auftreten erster Symptome und der definitiven Diagnose mit Einleitung einer adäquaten Therapie dar [5]. Dies liegt u. a. daran, dass die klassischen Leitsymptome, wie das aggravierte Herzgeräusch, oft schwer zu beurteilen oder, wie Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit und Myalgien eher unspezifisch sind. Häufig sind die ersten Symptome bereits Zeichen eingetretener Komplikationen, wie die progrediente Dyspnoe, die auf eine Klappendestruktion mit bedeutsamer Volumenbelastung des Herzens hinweist. Septische Embolien aus Vegetationen können neurologische Symptome verursachen und sind häufig die Erstsymptome.

Insbesondere wenn Risikofaktoren vorliegen, z. B. Klappenprothesen oder intravenöser Drogenabusus, muss auch bei unspezifischen Symptomen differenzialdiagnostisch immer eine Endokarditis in Betracht gezogen werden.

Echokardiographie

Nach dem die klinische Verdachtsdiagnose gestellt worden ist, muss der Nachweis einer endokardialen Beteiligung der Infektion erfolgen. Hierzu ist eine umgehende echokardiographische Diagnostik, initial transthorakal um schwere Klappen-

destruktionen oder eine septische Kardiomyopathie zu erkennen, erforderlich. In der Regel ist letztendlich meist eine transösophageale Untersuchung (Transesophageal echocardiography, TEE) erforderlich. Ein einzelner negativer TEE-Befund schließt eine infektiöse Endokarditis dabei keineswegs aus. Bei weiterhin bestehendem klinischem Verdacht sollte die Untersuchung nach 6 bis 10 Tagen wiederholt werden. Nach Diagnosestellung ist eine echokardiographische Verlaufskontrolle wöchentlich sinnvoll, da es auch bei fehlendem Fieber zu einem lokalen Progress mit Wachstum der Vegetationen oder dem Auftreten von Abszessen und Fisteln kommen kann. Bei klinischer Verschlechterung ist eine Kontrolle ggf. auch früher notwendig, um Komplikationen rechtzeitig zu erkennen.

Erregernachweis

Neben der echokardiographischen Diagnostik ist der Nachweis des ursächlichen Erregers entscheidend für eine zielgerichtete Therapie. Elementar wichtig ist hierzu die korrekte Abnahme von Blutkulturen vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie. Die Abnahme von mindestens drei Blutkultursets (aerob und anaerob) zu unterschiedlichen Zeitpunkten über die Punktion peripherer Venen nach ausreichender Desinfektion kann, aufgrund der Annahme einer kontinuierlichen Bakteriämie, ohne Berücksichtigung der Körpertemperatur erfolgen. Hauptursache für negative Blutkulturen ist eine bestehende Therapie mit Antibiotika. Daher ist bei klinisch stabilen Patienten, die bereits vor Diagnosestellung Antibiotika erhalten haben, oder bei bisher negativen Blutkulturen das Aussetzen einer laufenden Antibiotika-Therapie (>48 Stunden) vor Blutkulturabnahme zu erwägen. Ein weiterer Grund für eine negative Blutkultur kann das Vorliegen schwer kultivierbarer Mikroorganismen sein. Daher ist es wesentlich, auf dem Anforderungsschein an das Labor die Verdachtsdiagnose einer Endokarditis zu vermerken, um eine adäquate Untersuchung (z. B. ausreichend lange Inkubation der Kulturen) zu gewährleisten. Für Bartonellen, Brucellen und *Coxiella* spp. müssen beispielsweise serologische Untersuchungen durchgeführt werden. Molekularbiologische Methoden zum Nachweis von Erregern aus EDTA-Blutproben mit Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-basierten Verfahren befinden sich in der klinischen Erprobung und könnten einen Ausweg aus den oben beschriebenen diagnostischen Problemen bieten, sind derzeit jedoch hinsichtlich ihrer klinischen Wertigkeit bei der Endokarditis noch nicht ausreichend evaluiert.

Die mikrobiologische Untersuchung exzidierten Herzklappenmaterials ist obligat. Anders als bei der Untersuchung von Vollblut kann hier die PCR richtungsweisende Ergebnisse liefern. Zu beachten ist, dass das Vorhandensein von Bakterien-DNS keine Aussage über den Aktivitätsgrad der Infektion zulässt.

Diagnostische Kriterien wie die Duke-Kriterien dienen der Kategorisierung von Befunden. Insbesondere bei Blutkultur-negativen Fällen, bei Infektionen von Klappenprothesen und Schrittmacherelektroden oder bei Befall des rechten Herzens ist die Sensitivität oft unzureichend. Sie können eine rationale klinische Beurteilung niemals ersetzen.

Grundlagen der Endokardistherapie

Die Antibiotika-Therapie stellt neben der chirurgischen Therapie und dem Komplikationsmanagement eine der drei Säulen der Therapie einer bakteriellen Endokarditis dar. Aus diesem Grund wird die Endokarditis stets im Team, bestehend aus Kardiologen, Infektiologen, Mikrobiologen und Herzchirurgen, therapiert. Die Prognose der bakteriellen Endokarditis hängt von zahlreichen Faktoren ab: Dies sind u. a.

- der Ort der Infektion,
- der zugrunde liegende Erreger,
- dessen lokale Resistenzlage und
- die Einbeziehung von Fremdmaterial.

Generell kann man sagen, dass bei einer Rechtsherzendokarditis weniger häufig zerebrale Komplikationen auftreten und die Erfolgsraten bei einer konservativen Therapie meist höher sind als bei einer Linksherzendokarditis. Eine Klappenprothesenendokarditis bedarf meist häufiger und früher einer chirurgischen Intervention als eine Nativklappenendokarditis. Eine Infektion durch *Staphylococcus aureus* verläuft meist schwerer als eine Infektion durch Streptokokken.

Antibiotika-Therapie

Bei einem kritischen Allgemeinzustand des Patienten wird umgehend, aber stets nach Entnahme der Blutkulturen mit einer empirischen antimikrobiellen Therapie begonnen. Bei der Nativklappenendokarditis sowie der späten Endokarditis nach Klappenersatz (>1 Jahr nach OP) sind vor allem Methicillin-sensible *S. aureus*-Stämme (MSSA), verschiedene Streptokokken-Spezies und *Enterococcus faecalis* zu erwarten (**Tabelle 11.1**). Eine Hilfestellung für die kalkulierte Therapie kann das mikrobiologische Ergebnis aus der ersten Infektionsepisode geben.

Bei der frühen Endokarditis nach Klappenersatz (<1 Jahr nach OP) ist dagegen gehäuft an Methicillin-resistente *S.-aureus*-Stämme (MRSA), Koagulase-negative Staphylokokken aber auch gramnegative Bakterien zu denken (**Tabelle 11.1.**).

Die empirisch begonnene Therapie sollte nach Vorliegen der Ergebnisse zum Erreger und seiner Antibiotika-Empfindlichkeit, soweit notwendig, modifiziert werden. Therapieschemata für die häufigsten Endokardiserreger finden sich in der **Tabelle 11.2.** Weitere detaillierte Therapieempfehlungen sowie Empfehlungen zum Management von Komplikationen, zur chirurgischen Indikationsstellung und zur Fortführung der Antibiotika-Therapie nach chirurgischer Sanierung finden sich in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [9].

Bewertung der Empfehlungen zu Antibiotika-Therapie der Endokarditis der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2009

Wesentliche Änderungen ergeben sich in der Neuauflage der Europäischen Leitlinien insbesondere bei der Therapie der Staphylokokken-Endokarditis. Hier ist zu berücksichtigen, dass bei der Endokarditis nativer Klappen die zusätzliche Therapie mit Gentamicin aufgrund verschiedener neuerer Daten [6, 7, 13] nur noch optional emp-

fohlen wird, da sie bei signifikant erhöhter Nephrotoxizität keinen Überlebensvorteil ergeben hat. Darüber hinaus sieht die Expertenkommission der PEG ebenfalls keine ausreichende Grundlage für die Empfehlung einer Kombinationstherapie mit Gentamicin bei der Behandlung der Endokarditis nativer Klappen durch Streptokokken mit einer MHK von < 0,125 mg/l für Penicillin.

Gentamicin wird wegen der geringeren Nephrotoxizität und der Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Spitzenspiegel üblicherweise einmal täglich verabreicht.

Bei der Therapie der Enterokokken-Endokarditis wird aufgrund einer angenommenen Wirkungsverstärkung eine Mehrfachgabe in Kombination mit einem Aminopenicillin empfohlen. Die Wirkungsverstärkung wird auch angenommen bei einer fast immer vorhandenen Low-Level-Resistenz gegenüber Gentamicin, nicht jedoch bei einer High-Level-Resistenz [16].

Bei der Therapie von Methicillin-sensiblen Staphylokokken-Stämmen muss in jedem Falle, wie in den ESC-Leitlinien empfohlen, von einer Therapie mit Vancomycin abgeraten werden. Mehrere Studien zeigen bei diesen Patienten übereinkommend einen schlechteren Therapieerfolg für Vancomycin im Vergleich mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum [11, 15]. Bei den Beta-Lactamen werden nach wie vor primär Flucloxacillin, alternativ Cefazolin oder Cefuroxim empfohlen, Kombinationspräparate aus Aminopenicillin oder Acylami-

nopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor (z. B. Ampicillin/Sulbactam) sind für diese Indikation nicht Mittel der Wahl.

Bei der Anwendung von potenziell toxischen Substanzen wie Vancomycin oder Gentamicin ist ein therapeutisches Drug-Monitoring und ein Monitoring der Nierenfunktionsparameter zu veranlassen. Hierbei gilt es zu beachten, dass in der jetzt vorgelegten Form der ESC Leitlinien insbesondere zur Behandlung einer *S.-aureus*-Endokarditis die empfohlenen therapeutischen Spiegel für Vancomycin wesentlich höher angesetzt werden als dies in den bisherigen Leitlinien der Fall war. Grundlage für diese Empfehlungen ist das offensichtlich gehäufte Vorkommen von *S.-aureus*-Subpopulationen mit reduzierter Vancomycin-Empfindlichkeit (sogenannten hVISA [heterogene Populationen Vancomycin-intermediärer *S.-aureus*-Stämme]) [3, 4, 12, 14]. Dennoch sollte unterstrichen werden, dass die empfohlenen hohen Talspiegel lediglich auf Expertenmeinung beruhen. Vancomycin-Talspiegel sollten nach Meinung der PEG-Expertenkommission bei der Therapie einer infektiösen Endokarditis zwischen 15 und 20 mg/l liegen.

Bei der Staphylokokken-Endokarditis wird in den neuen Leitlinien auch Daptomycin [8] in einer Dosierung von 6 mg/kg/Tag i.v. als Alternative zu Vancomycin bei Methicillin-Resistenz empfohlen, höhere Dosierungen z. B. 9 mg/kg/Tag sind möglicherweise wirksamer, aber nicht zugelassen.

Tab. 11.1. Empirische Therapie der kulturnegativen infektiösen Endokarditis bei vorheriger Antibiotika-Therapie bzw. bis zum Erhalt der Blutkulturergebnisse. Bei kulturnegativer Endokarditis ohne vorherige Antibiotika-Therapie sollte ein Infektionsexperte zu Rate gezogen werden.

Antibiotikum	Dosierung	Kommentare	EVG	EG
Nativklappenendokarditis				
Ampicillin/Sulbactam ggf. kombiniert mit Gentamicin ¹	12 g/Tag i. v. in 4 Gaben 3 mg/kg/Tag i. v.	Wenn kein Erregernachweis gelingt: Kalkulierte Therapie für 6 Wochen durchführen Patienten mit negativen Blutkulturen sollten in Absprache mit einem Infektionsspezialisten behandelt werden.	IV	B
Vancomycin ² oder Daptomycin ggf. kombiniert mit Gentamicin ¹	30 mg/kg/Tag i. v. in 2 Gaben mindestens 6 mg/kg einmal täglich 3 mg/kg/Tag i. v.	Bei Beta-Lactam-Unverträglichkeit	IV	B
Klappenprothesen (< 12 Monate postoperativ)				
Vancomycin ² oder Daptomycin kombiniert mit Gentamicin ¹ oder kombiniert mit Rifampicin	30 mg/kg/Tag IV in 2 Gaben mindestens 6 mg/kg einmal täglich 3 mg/kg/Tag IV 900 mg/Tag PO in 2 Gaben	Bei fehlendem klinischem Ansprechen sollte eine chirurgische Sanierung sowie die Erweiterung der Antibiotika-Therapie um Substanzen mit Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien erwogen werden.	IV	B
Klappenprothesen (> 12 Monate postoperativ)				
wie bei Nativklappen			IV	B

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad;

¹ Wöchentliche Kontrolle der Serumspiegel und der Nierenfunktion empfohlen

² Kontrolle der Serumspiegel empfohlen: Talspiegel wenigstens 15 – 20 mg/l

Amoxicillin und Ampicillin werden in der Neufassung der europäischen Leitlinien oft nahezu synonym empfohlen. Amoxicillin ist im Gegensatz zu Ampicillin als Monosubstanz für die i.v. Applikation in Deutschland nicht verfügbar. Als Kombinationspräparat mit Clavulansäure kann die für die Enterokokken-Endokarditis empfohlene hohe Amoxicillin-Tagesdosis aufgrund einer möglichen Hepatotoxizität [1] nicht erreicht werden. Ampicillin in entsprechend hoher Dosierung bleibt hier Mittel der Wahl.

Die Neuauflage der europäischen Leitlinie eröffnet weiterhin auch die Möglichkeit einer i.m. Applikation von Antibiotika. Dies wird in Deutschland nicht empfohlen. Grundsätzlich sollte die Therapie intravenös und unter stationären Bedingungen erfolgen.

Eine ambulante Therapie ist auch weiterhin nur nach einer zweiwöchigen stationären Behandlung bei streng ausgesuchten Patienten mit enger Indikationsstellung zu erwägen. Der Grund für diese Empfehlung ist, dass Komplikationen in den ersten zwei Wochen nach Beginn der Antibiotika-Therapie noch gehäuft auftreten und ein

engmaschiges Monitoring auch bei offensichtlich blanden Verläufen empfohlen werden muss [2].

Chirurgische Therapie und Nachsorge

Generell sollte die chirurgische Therapie als integraler Bestandteil des Therapiekonzeptes und nicht als Versagen der Antibiotika-Therapie gesehen werden. Umgekehrt ist eine Eradikation der Bakterien aus Vegetationen vor einer chirurgischen Maßnahme oft nicht erreichbar und sollte bei klarer Indikationsstellung (z. B. Abszessbildung, progrediente Herzinsuffizienz) nicht zur Verzögerung einer chirurgischen Maßnahme führen (ESC). Eine orale Anschluss-therapie nach Durchführung eines leitliniengerechten Therapiezyklus erscheint nicht sinnvoll. Blutkulturen dienen nicht nur der Diagnosestellung, sondern auch der Kontrolle des Therapieerfolges. Auch nach Beendigung der Therapie sollten im Abstand von 2 bis 4 Wochen erneut Blutkulturen abgenommen und auf das Auftreten von Fieber geachtet werden.

Literatur

1. Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH. Drug-induced Liver Injury Network. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:463-70.
2. Amodeo MR, Clulow T, Lainchbury J, Murdoch DR. Outpatient intravenous treatment for infective endocarditis: safety, effectiveness and one-year outcomes. *J Infect* 2009;59:387-93.
3. Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:398-408.
4. Bae IG, Federspiel JJ, Miró JM, Woods CW, et al. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis* 2009;200:1355-66.
5. Benetka O, Block M, Sangha O, Praetorius F, et al. Clinical course of infective endocarditis in the late nineties: preliminary results of the ALKK endocarditis registry. *Eur Heart J* 1999;20:362.

Tab. 11.2. Übersicht über die gebräuchlichen Antibiotika bei infektiöser Endokarditis

Mikroorganismen	Antibiotikum	Dosierung	Dauer	EVG	EG
<i>Staphylococcus</i> spp. (Methicillin-sensibel) ³	Flucloxacillin	12 g/Tag in 4 – 6 Gaben	4 – 6 Wochen i. v.	III	A
<i>Staphylococcus</i> spp. (Methicillin-resistent) ³	Vancomycin ¹ oder Daptomycin	30 mg/kg/Tag in 2 Gaben mindestens 6 mg/kg einmal täglich**	>6 Wochen i. v. 6 Wochen i. v.	III Ib	A A
<i>Staphylococcus</i> spp. ³ Klappenprotheseninfektionen	wie oben mit Rifampicin ⁴ und Gentamicin ²	1 200 mg/Tag in 2 Gaben 3 mg/kg/Tag	>6 Wochen p. o. 2 Wochen i. v.	IV	A
<i>Enterococcus faecalis</i> * Orale Streptokokken und Gruppe D Streptokokken (MHK für Penicillin <0,125 mg/l)	Ampicillin mit Gentamicin ²	200 mg/kg/Tag in 3 – 4 Gaben 3 mg/kg/Tag	4 – 6 Wochen i. v. 4 – 6 Wochen i. v.	III	A
Orale Streptokokken und Gruppe D Streptokokken (MHK für Penicillin 0,125 – 2 mg/l)	Penicillin G oder Ampicillin oder Ceftriaxon <i>Penicillin-Allergie:</i> Vancomycin ¹	20 – 30 Mio. IE/Tag in 3 – 4 Gaben 100 mg/kg/Tag in 3 – 4 Gaben 2 g/Tag als Einzelgabe	4 Wochen i. v. ⁵ 4 Wochen i. v. ⁵ 4 Wochen i. v. ⁵	III	A
	Penicillin G oder Ampicillin <i>Penicillin-Allergie:</i> Vancomycin ¹ mit Gentamicin ²	30 mg/kg/Tag in 2 Gaben 200 mg/kg/Tag in 3 – 4 Gaben 3 mg/kg/Tag als Einzelgabe	4 Wochen i. v. 4 Wochen i. v. 4 Wochen i. v. 2 Wochen i. v.	IV III IV	A A A

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad

¹ Kontrolle der Serumspiegel empfohlen: Talspiegel wenigstens 15 – 20 mg/l

² Wöchentliche Kontrolle der Serumspiegel und der Nierenfunktion empfohlen

³ Eine Kombinationstherapie mit Gentamicin wird aufgrund des unzureichenden Nachweises und bei erhöhter Nephrotoxizität von der Expertenkommission der PEG nicht mehr empfohlen.

⁴ Der klinische Nutzen von Rifampicin ist in dieser Situation nicht stringent nachgewiesen, wird in der Regel wegen der mutmaßlich guten Biofilmpenetration dennoch empfohlen.

⁵ Oder 2 Wochen bei Kombination mit Gentamicin 3 mg/kg/Tag als Einzelgabe i. v.²

* Gilt nicht für *E. faecium*; Infektiologen oder klinisch tätigen Mikrobiologen kontaktieren

** Die zugelassene Dosierung beträgt 6 mg/kg KG. Eine höhere Dosierung ist möglicherweise wirksamer.

6. Cosgrove SE, Vighiani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713-21.
7. Falagas ME, Matthaïou DK, Bliziotis IA. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:639-47.
8. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-65.
9. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer, Habib G, Hoen B, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2369-413.
10. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
11. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:192-7.
12. Naber CK, Baddour LM, Giamarellos-Bourboulis EJ, Gould IM, et al. Clinical consensus conference: survey on Gram-positive bloodstream infections with a focus on *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2009;48 (Suppl 4):S260-70.
13. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328 (7741):668.
14. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
15. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr, Inrig JK, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;44:190-6.
16. Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DC. Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:585-615.

12. Bakterielle Meningitis

Pramod M. Shah, Hans-Reinhard Brodt, Thomas A. Wichelhaus, Matthias Trautmann, Roland Nau

Die akute bakterielle Meningitis (Hirnhautentzündung) ist gekennzeichnet durch die klinischen Leitsymptome Fieber, Kopfschmerzen und meningitische Reizerscheinungen (Meningismus). Darüber hinaus können Verwirrheitszustände, Vigilanzstörungen oder ein Koma das klinische Bild bestimmen [4, 5, 16, 18]. Die akute bakterielle Meningitis ist von der Virusmeningitis abzugrenzen. Die Inzidenz der akuten bakteriellen Meningitis beträgt 5 bis 10 Fälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr [24]. Das Erregerspektrum ist altersabhängig. Die häufigsten Erreger der bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter sind Pneumokokken und Meningokokken. Seit der Einführung der aktiven Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b ist der früher häufige Erreger der bakteriellen Meningitis im Kindesalter rückläufig [5, 24]. Weitere seltene Erreger der akuten bakteriellen Meningitis sind *Listeria monocytogenes* und als Erreger von postoperativen und Liquordrainage-assoziierten Infektionen Staphylokokken, Enterobacteriaceae und *Pseudomonas* spp. Die von kraniofazialen Infektionen fortgeleitete Meningitis wird vorwiegend von Pneumokokken und anderen Streptokokken verursacht. Auch kann es im Rahmen von anderen septisch verlaufenden spezifischen Infektionskrankheiten zu einer fakultativen Organmanifestation im ZNS kommen, z. B. bei einer Leptospirose oder *Borrelia-burgdorferi*-Infektion. Das subakute oder chronische meningitische Syndrom wird insbesondere durch Mykobakterien, *Candida*-Arten, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* und *Treponema pallidum* hervorgerufen. Unter schwerer Immunsuppression ist mit einem atypischen und eher subakuten Verlauf der akuten Meningitis zu rechnen.

Diagnostik

Bei allen Patienten müssen Blutkulturen entnommen werden. Je nach Lokalisation von Begleitinfekten ist zusätzlich die Gewinnung eines Rachenabstrichs, von Bronchialsekret, Urin oder eines Wundabstrichs erforderlich.

Die diagnostische Sicherung der bakteriellen Meningitis gelingt mithilfe der Lumbalpunktion und Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Typisch sind eine granulozytäre Pleozytose über

1 000 Zellen/ μ l, ein Liquor-Eiweiß über 100 mg/dl, ein Liquor-Lactat über 3,5 mmol/l sowie ein Liquor-Serum-Glucose-Quotient unter 0,3. Die Methylenblau-Färbung und die Gram-Färbung des Liquorsediments können orientierende Hinweise geben (gramnegative Stäbchen oder Kokken, grampositive Stäbchen oder Kokken). Zur ergänzenden Diagnostik haben sich Antigen-nachweisverfahren aus dem Liquor, Serum und Urin [z. B. 12], die PCR aus Liquor (insbesondere bei V. a. tuberkulöse Meningitis bzw. zum Nachweis/Ausschluss viraler ZNS-Infektionen), CRP/PCT-Bestimmung im Serum und Differenzial-Blutbild bewährt. Bei subakuten Meningitiden und Enzephalitiden, insbesondere bei der Neuroborreliose, ist der Nachweis der Erregerspezifischen Antikörpersynthese mittels Bestimmung des Liquor/Serum-Antikörperindex von großer Bedeutung [19].

Bei Patienten ohne Bewusstseinsstörungen und ohne fokalneurologische Defizite sollen die Liquorpunktion und die Blutabnahme vor der sofort beginnenden Antibiotika-Therapie erfolgen [7, 10]. Die nachfolgende bildgebende Untersuchung (kraniales Computer- oder Kernspintomogramm) sowie die HNO-ärztliche Konsiliaruntersuchung dienen der Lokalisation von Infektionsherden in der Nachbarschaft des ZNS (z. B. Nasennebenhöhlen, Mastoid) sowie der frühzeitigen Erkennung intrakranieller Komplikationen.

Bei Patienten mit Bewusstseinstörungen oder fokalneurologischen Defiziten soll ohne vorherige zerebrale Bildgebung kein Liquor entnommen werden. In diesem Fall sollen zunächst Blutkulturen, Urinkultur, Rachenabstrich und/oder Bronchialsekret (zum Nachweis von Pneumokokken und Meningokokken) entnommen und im Anschluss daran die antibiotische Therapie sofort begonnen werden [10].

Therapie

Der verzögerte Beginn der antibiotischen Therapie ist mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet [1, 3]. Aufgrund des Erregerspektrums der ambulant erworbenen bakteriellen Meningitis soll eine kalkulierte Initialtherapie (**Tabelle 12.1.**) mit einem Cephalosporin der Gruppe 3a [15, 23] in Kombination mit Ampicillin (Wirkung auf *Listeria*) eingeleitet werden. Bei nosokomialer bakterieller Meningitis und bei infizierten Liquordrainagen besteht die empirische Initialtherapie aus Vancomycin + Meropenem oder Vancomycin + Ceftazidim. Kann ein Erreger nachgewiesen werden, wird gezielt nach dem Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung weiterbehandelt (**Tabelle 12.2.**). Infizierte Liquordrainagen müssen in der

Tab. 12.1. Kalkulierte Antibiotika-Therapie der bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen [10, 15, 16, 18, 23]

Bakterielle Meningitis	Häufigste Erreger	Antibiotika-Therapie	Therapiedauer	EVG	EG
Ambulant erworben	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Listerien <i>Haemophilus influenzae</i> Typ b	Cefotaxim 3 x 2 g oder Ceftriaxon 2 x 2 g + Ampicillin 3 x 5 g	≥ 7 Tage bei <i>N. meningitidis</i> ≥ 10 Tage bei anderen Erregern	IIb	A
Nosokomial erworben (postoperativ)/ Shuntinfektion	Enterobacteriaceae Pseudomonaden Staphylokokken	Vancomycin 2 x 1 g + Meropenem 3 x 2 g oder Ceftazidim 3 x 2 g	> 10 Tage	IV	B
Tuberkulöse Meningitis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid + Ethambutol bzw. Streptomycin	1 Jahr (Monate 4 – 12 bei voll empfindlichem Erreger: Isoniazid + Rifampicin)	IV	A

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad

Tab. 12.2. Gezielte Antibiotika-Therapie der bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen (modifiziert nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (<http://www.dgn.org>) [9, 10, 18, 31])

Bakterieller Erreger	Üblicherweise wirksame Antibiotika ¹
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicillin G, Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Ampicillin, Rifampicin ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , Penicillin-empfindlich	Penicillin G, Ceftriaxon (oder Cefotaxim)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , Penicillin-intermediär (MHK 0,1 – 1 mg/l)	Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Meropenem
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , Penicillin-resistent (MHK > 1 mg/l)	Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Vancomycin oder Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Rifampicin ³
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Ampicillin + Chloramphenicol
Gruppe B Streptokokken (<i>Streptococcus agalactiae</i>)	Penicillin G (+ Gentamicin), Ceftriaxon, Ampicillin (+ Gentamicin), Vancomycin
Enterobacteriaceae (z. B. <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp.)	Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Meropenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim + Aminoglykosid, Meropenem + Aminoglykosid, Ciprofloxacin
Staphylokokken (Methicillin-empfindlich)	Cefazolin (oder Flucloxacillin), Fosfomycin ³ (in Kombination mit Cefazolin), Rifampicin ³ (in Kombination mit Cefazolin)
Staphylokokken (Methicillin-resistent)	Vancomycin, Fosfomycin ³ oder Rifampicin ³ (jeweils in Kombination mit Van- comycin), Linezolid ²
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin + Gentamicin, Cotrimoxazol, Meropenem
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Behandlungsbeginn mit Vierfach-Kombination: Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid + Ethambutol Alternativen bei Resistenzen: Streptomycin, Protionamid, Moxifloxacin u. a.

¹ Die Wahl der Antibiotika richtet sich nach dem Ergebnis der Empfindlichkeitstestung (Antibiogramm).² Linezolid hat ein dem Vancomycin ähnliches Wirkungsspektrum und ist gut liquorgängig. Bisher gibt es allerdings nur wenige Berichte über den Einsatz von Linezolid bei Staphylokokken-Infektionen des Zentralnervensystems [20].³ Antibiotikum wegen rascher Resistenzentwicklung der Erreger nicht alleine geben

Tagesdosen (Dosierungsintervall der Einzeldosen) intravenös: Penicillin G 20 – 30 Mio. IE/Tag (5 Mio. IE alle 4 – 6 Stunden); Ampicillin 12 – 16 g/Tag (4 g alle 6 – 8 Stunden); Cefotaxim 6 – 12 g/Tag (2 – 4 g alle 8 Stunden); Ceftriaxon 4 g/Tag (2 g alle 12 oder 4 g alle 24 Stunden); Ceftazidim 6 g/Tag (2 g alle 8 Stunden); Meropenem 6 g/Tag (2 g alle 8 Stunden); Fosfomycin 15 g/Tag (5 g alle 8 Stunden); Rifampicin 600 mg/Tag (600 mg alle 24 Stunden); Vancomycin 2 g/Tag (0,5 g alle 6 oder 1 g alle 12 Stunden); Ciprofloxacin 1,2 g/Tag (0,4 g alle 8 Stunden); Linezolid 1200 mg/Tag (600 mg alle 12 Stunden); Isoniazid (initial 8 mg/kg/Tag, nach 4 Wochen 5 – 7 mg/kg/Tag i.v. oder p.o. alle 24 Stunden); Rifampicin (10 mg/kg/Tag, max. 750 mg/Tag i.v. oder p.o. alle 24 Stunden); Pyrazinamid (40 mg/kg/Tag p.o. alle 24 Stunden); Ethambutol (20 – 25 mg/kg/Tag i.v. oder p.o. alle 24 Stunden); Streptomycin (15 mg/kg/Tag, max. 1 g/Tag i.m. alle 24 Stunden); Protionamid (10 mg/kg/Tag, max. 1 g/Tag p.o. alle 24 Stunden); Moxifloxacin (400 mg/Tag i.v. oder p.o. alle 24 Stunden). Die angegebenen Dosierungen beziehen sich auf einen normalgewichtigen Erwachsenen. Bei Kindern, Funktionsstörungen von Niere oder Leber müssen diese Dosierungsempfehlungen je nach Medikament modifiziert werden.

Regel entfernt und durch eine externe Liquorableitung ersetzt werden. Die Mindestbehandlungsdauer soll bei unbekanntem Erreger, *H. influenzae* oder *Streptococcus pneumoniae* nicht weniger als 10 Tage, bei Meningokokken nicht weniger als 7 Tage betragen. Bei Patienten mit Listerien-, *Staphylococcus aureus*-, *Pseudomonas aeruginosa*- oder Enterobacteriaceae-Meningitis beträgt die antibiotische Behandlungsdauer 3 Wochen.

Der bakteriologische Therapieerfolg sollte möglichst, mit Ausnahme der Meningokokken-Meningitis, durch eine Kontrollpunktion nach spätestens 48 Stunden belegt werden [11]. Fieber oder eine Zunahme der Pleozytose im sterilen Liquor sind allein kein Grund für eine Therapieänderung. Eine Abschlusspunktion am oder nach Ende der Behandlung ist bei komplikationslosem Verlauf nicht erforderlich.

Bei Erregern mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika kann eine intraventrikuläre Antibiotika-Therapie notwendig werden, um die Erreger aus dem ZNS zu eliminieren. Derzeit ist in Deutschland kein Präparat für die intraventrikuläre Applikation zugelassen und randomisierte Studien, die eine Verbesserung des Behandlungsergebnisses durch intraventrikuläre Therapie belegen, fehlen. Bei der intraventrikulären Antibiotika-Gabe handelt es sich somit um Heilversuche. Antibiotika, bei denen die intraventrikuläre Anwendung aufgrund eines geringen Übertritts in den Liquor und hoher systemischer Toxizität Sinn hat und für die Erfahrungsberichte publiziert wurden, sind in **Tabelle 12.3.** aufgeführt. Die Steuerung der Behandlung durch Messung der Liquorkonzentrationen wird empfohlen [32].

Eine adjuvante Dexamethason-Therapie [18, 22, 23] verbessert die Prognose der außerhalb des Krankenhauses erworbenen bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen,

vor allem der Pneumokokken-Meningitis. In Ländern mit hohem medizinischem Standard (Diagnostik und Therapie) wird zur Senkung der Letalität und Vermeidung von Spätschäden, insbesondere von Hörminderungen, Dexamethason empfohlen [8, 29]. Die Gabe von 10 mg Dexamethason (Erwachsene) erfolgt 20 Minuten bis unmittelbar vor oder mit der ersten Antibiotika-Applikation und dann alle 6 Stunden für 4 Tage. In Ländern mit niedrigem medizinischem Standard ist die adjuvante Dexamethason-Behandlung nicht zu empfehlen [13, 21]. Für Patienten mit nosokomialen Meningitiden und für Immunsupprimierte mit bakterieller Meningitis liegen keine ausreichenden Daten vor, so dass die adjuvante Dexamethason-Gabe hier nicht empfohlen wird. Für weitere adjuvante, tierexperimentell wirksame Strategien [14] liegen beim Erwachsenen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Insbesondere bei einer schweren tuberkulösen Meningitis verbessert die adjuvante Corticosteroid-Gabe die Behandlungsergebnisse nachweislich [17, 28]. Je nach neurologischen Defiziten erhalten Erwachsene und Jugendliche 4 oder 8 Wochen (Stadium 2 oder 3) Dexamethason wie folgt: Woche 1/2/3/4 0,4/0,3/0,2/0,1 mg/kg i.v. pro Tag, dann Woche 5/6/7/8 4/3/2/1 mg oral pro Tag. Alternativ kann ein Prednison-Regime beginnend mit 60 bis 80 mg/Tag absteigend für 4 bis 6 Wochen erwogen werden. Bisherige Erfahrungen und Studien zeigen auch bei Kindern und immunsupprimierten Patienten (HIV) einen Trend zur Verbesserung der Ergebnisse, rechtfertigen jedoch noch keine entsprechenden Empfehlungen.

Zur Thrombose-Prophylaxe wird eine „Low-Dose-Heparinisierung“ und zur Magenprotektion die Applikation von Protonenpumpenhemmern empfohlen.

Prophylaxe

Häufigster Erreger einer Meningitis nach Splenektomie ist *S. pneumoniae* gefolgt von anderen bekapselten Bakterien. Es wird daher möglichst vor einer Milzentfernung (in Notfällen auch nach einer OP) eine aktive Impfung durch eine Pneumokokken-, *H. influenzae* Typ b- und Meningokokken-Vakzine empfohlen. Bezüglich der weiteren Indikationen zur *Haemophilus*-, Pneumokokken- und Meningokokken-Impfung wird auf die Homepage der Ständigen Impfkommission des Robert-Koch-Instituts verwiesen (www.rki.de/nn_199596/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen.html).

Auf Grundlage aktueller Resistenzdaten erhalten enge Kontaktpersonen von Patienten mit in Deutschland erworbener Meningokokken-Meningitis eine antimikrobielle Prophylaxe bis zu 10 Tagen nach dem letzten Patientenkontakt mit Ciprofloxacin, Rifampicin oder Ceftriaxon (http://www.meningococcus.uni-wuerzburg.de/startseite/berichte/daten_2008) [6]. Erwachsene (außer Schwangere) erhalten Ciprofloxacin (Einmalgabe 500 – 750 mg, p.o.) oder alternativ Rifampicin (600 mg alle 12 Stunden für 2 Tage). Schwangere erhalten Ceftriaxon (Einmalgabe 250 mg, i.m.). Kinder erhalten Rifampicin (10 mg/kg KG alle 12 Stunden für 2 Tage, p.o.). Unter Rifampicin ist eine rasche Resistenzentwicklung (auch bei Prophylaxe) beschrieben [6]. Bei *N.-meningitidis*-Stämmen aus Süd- und Westeuropa sowie aus Südostasien ist von einer zunehmenden Ciprofloxacin-Resistenz auszugehen [2, 26, 27].

Enge Kontaktpersonen von Patienten mit *H.-influenzae*-Meningitis erhalten, wenn sich in der Personengruppe mindestens ein ungeimpftes Kind oder eine Person mit relevantem Immundefekt befindet, eine antimikrobielle Prophylaxe bis zu 7

Tab. 12.3. Intraventrikuläre Antibiotika-Therapie – Erwachsenen Dosen nach [16, 32]; in der Regel gleichzeitige systemische Therapie erforderlich

Antibiotikum	Dosierung	Wichtige Nebenwirkungen
Gentamicin	5 mg alle 24 Stunden	(vorübergehender) Hörverlust, epileptische Anfälle, aseptische Meningitis, Eosinophilie im Liquor
Tobramycin	5 mg alle 24 Stunden	Ähnlich wie Gentamicin
Amikacin	30 mg alle 24 Stunden	Ähnlich wie Gentamicin
Streptomycin	1 mg/kg alle (24 –) 48 Stunden	Hörverlust, epileptische Anfälle, Radikulitis, transverse Myelitis, Arachnoiditis, Paraplegie
Vancomycin	20 mg alle 24 Stunden	Hörverlust
Colistin (Colistinmethansulfonat-Natrium)	1. Tag 20000 IE, Erhaltungsdosis 20000 (– 100000 IU) In Deutschland kein Präparat zur parenteralen Anwendung zugelassen, in Österreich ist es erhältlich, Therapiedauer bis zur Liquorsterilisierung	Meningeale Reizung, bei hohen Dosen epileptische Anfälle, Appetitlosigkeit, Erregbarkeit, Eosinophilie, Ödeme, Schmerzen
Amphotericin B	0,1 – 0,5 mg alle 24 Stunden	Tinnitus, Fieber, Schüttelfrost, Parkinson-Syndrom

Tagen nach dem letzten Patientenkontakt (www.rki.de/cln_151/nn_468086/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2002/30__02-ausschnitte/30__02-21__STIKO__HIB-spezPropf.html): Erwachsene (außer Schwangere) erhalten Rifampicin (600 mg alle 24 Stunden für 4 Tage, p.o.); Neugeborene bzw. Kinder erhalten Rifampicin (10 bzw. 20 mg/kg KG alle 24 Stunden für 4 Tage, p.o.).

Addendum

In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse wird die Wirksamkeit von adjuvanem Dexamethason bei der bakteriellen Meningitis verneint [30].

Literatur

- Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998;129:862-9.
- Alcala B, Salcedo C, de la Fuente L, Arreaa L, et al. *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to ciprofloxacin: first report in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:409.
- Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34:2758-65.
- Bohr V, Hansen B, Jessen O, Johnsen N, et al. Eight hundred and seventy-five cases of bacterial meningitis. I. Clinical data, prognosis, and the role of specialized hospital departments. *J Infect* 1983;7:21-30.
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21-8.
- Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004785.
- Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001;345:1727-33.
- De Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.
- Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1988-92.
- Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie". *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 4. überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York 2008.
- Lebel MH, McCracken GH Jr. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1989;83:161-7.
- Marcos MA, Martínez E, Almela M, Mensa J, et al. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet* 2001;357:1499-500.
- Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:211-8.
- Nau R, Brück W. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci* 2002;25:38-45.
- Peltola H, Anttila M, Renkonen OV, the Finnish Study Group. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet* 1989;1(8650):1281-7.
- Prange H, Bitsch A (Hrsg.). *Infektionserkrankungen des Zentralnervensystems*, 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001.
- Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD002244.
- Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997;336:708-16.
- Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991;37:1153-60.
- Rupprecht TA, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol* 2005;12:536-42.
- Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, French N, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2007;357:2441-50.
- Scheld WM, Dacey RG, Winn HR, Welsh JE, et al. Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits with experimental meningitis: alterations with penicillin and methylprednisolone. *J Clin Invest* 1980;66:243-53.
- Scholz H, Hofmann T, Noack R, Edwards DJ, et al. Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the short-term treatment of bacterial meningitis in children. *Chemotherapy* 1998;44:142-7.
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997;337:970-6.
- Schultz BR, Allen CH, Kaplan SL. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Ann Emerg Med* 2009;54:136-7.
- Singhal S, Purnapatre KP, Kalia V, et al. Ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1614-6.
- Skoczynska A, Alonso JM, Taha MK. Ciprofloxacin resistance in *Neisseria meningitidis*, France. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1322-3.
- Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-51.
- Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004405.
- Van de Beek, Farrar JJ, de Gans J, Mai NT, et al. Adjuvive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2010;9:254-63.
- Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Pallarés R, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2467-72.
- Ziai WC, Lewin JJ 3rd. Improving the role of intraventricular antimicrobial agents in the management of meningitis. *Curr Opin Neurol* 2009;22:277-82.

13. Augeninfektionen

Wolfgang Behrens-Baumann, Hermann O. C. Gümbel, Michael Kresken

Infektionen in der Augenheilkunde betreffen die Lider, die Orbita, Binde- und Hornhaut sowie das Augenninnere in Form einer Endophthalmitis oder als Sonderformen der Retinitis bzw. Chorioiditis. *Infektionen der Augenoberfläche* lassen sich aus pharmakokinetischen Gründen am besten mit *topischen* Antiinfektiva behandeln. Lediglich bei Konjunktividen durch *Chlamydia* spp. und *Haemophilus* spp. sind oft systemische Antibiotika zusätzlich zu den topischen sinnvoll, da diese Erreger auch den Urogenital- bzw. Nasen-Rachen-Raum besiedeln [10].

Bei der *Endophthalmitis* handelt es sich um eine Entzündungsreaktion in Folge einer intraokularen Kolonisation durch Bakterien, Pilze oder (eher selten) Parasiten, die exogen (postoperativ, posttraumatisch, per continuitatem von der Augenoberfläche) oder endogen (Septikämie) erfolgt. Die Empfehlungen der PEG orientieren sich an der Leitlinie der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie [9], welche als Grundlage für die Guidelines on Prevention, Investigation and Management of Post-Operative Endophthalmitis der European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) diente [6].

Das Erregerspektrum ist breit (**Tabelle 13.1.**), so dass eine *diagnostische Pars-Plana-Vitrektomie (ppV)* empfohlen wird [6]. Diese kann gleichzeitig genutzt werden, um *intravitreal* Antibiotika zu injizieren. Diese Form der Applikation ergibt die höchste Medikamentenkonzentration „am Ort des Geschehens“ und ist daher unverzichtbar. Ausreichende Wirkstoffkonzentrationen werden aber nur über einen begrenzten Zeitraum erreicht. Die alleinige Injektion kann erfolgreich sein [43], geschieht oft jedoch in Kombination mit einer ppV. Zur Behandlung von Infektionen durch grampositive Erreger wird die Gabe von 1 mg/0,1 ml Vancomycin empfohlen [35]. Die so erreichte Konzentration liegt >48 Stunden über der MHK_{90} von *Staphylococcus epidermidis* [28]. Mit 0,2 mg/0,1 ml Vancomycin werden für etwa drei bis vier Tage therapeutisch relevante Spiegel erzielt [26]. Bezüglich der gramnegativen Erreger wird zunehmend empfohlen, auf den Einsatz von Aminoglykosiden wegen deren geringer therapeutischer Breite (Gefahr von Retinotoxizität) zu verzichten [25, 30] und stattdessen 2 mg/0,1 ml Cef-tazidim zu applizieren [15, 25, 30].

Obwohl die Early Vitrectomy Study (EVS) [24] als Fazit zu vermitteln scheint,

dass eine systemische Antibiotika-Therapie unnötig sei, sollte diese dennoch durchgeführt werden. In der EVS wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Gabe von Cef-tazidim plus Amikacin über 5 bis 10 Tage geprüft, nicht aber ein Antibiotikum mit hoher Aktivität gegen grampositive Erreger, wie z. B. Vancomycin. Immerhin waren 38 % der Augen mit einem Endvisus < 5/200 durch grampositive Bakterien infiziert. Cef-tazidim ist bekanntlich weitaus geringer wirksam gegen grampositive Bakterien als Vancomycin [16]. Von Amikacin ist bekannt, dass es nicht in das infizierte Kaninchenauge penetriert [23]. Insgesamt kann die EVS aufgrund des Studiendesigns die Frage nach der Notwendigkeit einer i.v. Antibiotika-Therapie nicht beantworten [22, 50]. Tatsächlich war die Beantwortung dieser Frage auch kein Ziel der Studie, wie schon der Titel besagt (siehe [24]). Sternberg und Martin konstatieren daher: „i.v. antibiotic use is considered the standard of care“ [50].

Der wesentliche Grund für die Notwendigkeit einer ergänzenden systemischen Antibiotika-Therapie besteht darin, dass nach intravitrealer Applikation nur für einen begrenzten Zeitraum ausreichende Wirkstoffspiegel erzielt werden. Da die Clearance von Antibiotika im menschlichen Glaskörper bisher nicht systematisch untersucht wurde, ist eine systemische Gabe sinnvoll. Alternativ müsste die intravitreale Injektion etwa alle ein bis drei Tage wiederholt werden, entsprechend tierexperimenteller Untersuchungen [20].

Parallel zu der intravitrealen Antibiotika-Therapie können dieselben Antibiotika auch intravenös appliziert werden, entsprechend Stufe III des Magdeburger Dreistufenschemas [12, 13] (**Tabelle 13.2.**) [13]. Dieses Schema, bei noch unbekanntem Erregern, hat sich im deutschsprachigen Raum etabliert und wird regelmäßig aktualisiert [12]. Bei Kontraindikationen zu den Substanzen der Stufe 3 kann alternativ ein Antibiotikum der Stufe 2 verwendet

Tab. 13.1. Erregerspektrum bei Augeninfektionen

Postoperative Endophthalmitis (z. B. nach Kataraktchirurgie) [1, 21, 29, 36, 54]	
33 – 77 %	Koagulase-negative Staphylokokken
10 – 21 %	<i>Staphylococcus aureus</i>
9 – 19 %	<i>Streptococcus</i> spp.
6 – 22 %	Gramnegative Bakterien
Bis 8 %	Pilze
Verzögerte postoperative (Kataraktoperation mit IOL-Implantation) Endophthalmitis	
Häufig	<i>Propionibacterium acnes</i> oder Pilze
Postoperative (Glaukomchirurgie) Endophthalmitis [41, 45]	
Bis 67 %	Koagulase-negative Staphylokokken
Verzögerte postoperative (Glaukomchirurgie) Endophthalmitis [18, 27]	
Häufig	<i>Streptococcus</i> spp.
Häufig	Gramnegative Bakterien (insbesondere <i>Haemophilus influenzae</i>)
Postoperative Endophthalmitis (Erregernachweis 62 – 65 %, Mischinfektion 12 – 42 %) [14, 34, 48, 51]	
16 – 44 %	Koagulase-negative Staphylokokken
17 – 32 %	<i>Bacillus</i> spp.
10,5 – 18 %	Gramnegative Bakterien
8 – 21 %	<i>Streptococcus</i> spp.
4 – 14 %	Pilze
4 – 8 %	<i>Corynebacterium</i> spp.
Endogene Endophthalmitis [5, 36, 39, 55]	
24 – 60 %	Pilze: 33 – 100 % <i>Candida albicans</i> , bis 66 % <i>Aspergillus</i> spp.
4,5 – 30 %	<i>Streptococcus</i> spp.
4,5 – 20 %	Gramnegative Bakterien
Bis 28 %	<i>Staphylococcus aureus</i>
Bis 25 %	<i>Propionibacterium acnes</i>
Bis 8 %	<i>Bacillus</i> spp.
Bis 8 %	<i>Klebsiella</i> spp. (in Asien bis 75 %)

werden. Grundsätzlich sollten die Antibiotika der Stufen 2 und 3 wegen der besseren Pharmakokinetik und Verträglichkeit intravenös gegeben werden. Auch empfiehlt sich eine hohe Dosierung, um eine mögliche, durch Effluxpumpen vermittelte niedriggradige Resistenz gegen das verwendete Antibiotikum überwinden zu können [49]. Die Fluorchinolone kommen aufgrund der Resistenzsituation bei den nosokomialen Infektionserregern nicht primär für die Therapie bei noch unbekanntem Erregern in Betracht (siehe Kapitel 2). Bei einem Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Methicillin-resistenten *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) steht Daptomycin als Reserveantibiotikum zur Verfügung [4, 42]. Eine neue Therapieoption stellt Ceftobiprol dar, das allerdings bisher nur in der Schweiz eingeführt worden ist [32, 38]. Betrifft die Endophthalmitis auch die Vorderkammer, sind Fluorchinolone der Grup-

pen 3 und 4, wie z.B. Levofloxacin- oder Moxifloxacin-Augentropfen, halb- bis ein-stündlich sinnvoll [11].

Glucocorticoide. Bei der Endophthalmitis kommt es regelmäßig zu einer Invasion von Leukozyten und Monozyten aus dem peripheren Blut, vornehmlich in den Glaskörperraum. Diese körpereigenen Zellen sezernieren u. a. Proteasen, Kationen und Zytokine, so dass eine heftige Exsudation und Infiltration resultieren, die als „immunassoziierte Schädigung“ bezeichnet werden [33, 44]. Diese Schädigung setzt sich fort, auch wenn die Erreger nicht mehr vital sind. Bei einer Inflammation entwickeln Glucocorticoide eine zytoprotektive Wirkung, u. a. über eine Phospholipase-Inhibition, Hemmung der intrazellulären Zytokinsynthese und der Monozytenadhäsivität. Aus diesem Grund sollten Steroide gegeben werden (z. B. 200 mg Prednisolon je nach Körpergewicht, z. B. 200 mg/70 kg KG). Häufig wird deshalb auch Dexamethason (0,4 mg in 0,1

ml) intravitreal bei der Erstversorgung injiziert.

Späte Endophthalmitis (nach >2 Wochen bis mehreren Jahren). Tritt diese Form nach Katarakt-Operation auf, wird sie häufig durch *Propionibacterium acnes* verursacht, seltener durch Pilze. Die Erreger sind meist mit der Intraokularlinse (IOL) im synechierten Kapselsack sowohl diagnostisch als auch therapeutisch schwer zu erreichen. Ein Therapieversuch mit systemischem Clarithromycin kann erfolgreich sein [40] und ist als erste, wenig eingreifende Maßnahme sinnvoll. Als Dosierung werden 2 x 500 mg pro Tag empfohlen. Bei Rezidiven wird eine ppV mit Eröffnung der hinteren Linsenkapsel empfohlen [19]. Obwohl auch eine Kapselspülung mit Vancomycin erfolgreich sein kann [3, 31, 47], ist oft eine Operation bis hin zur Entfernung der IOL mitsamt Kapselsack erforderlich [3, 17].

Die Inzidenz der *traumatischen Endophthalmitis* (TE) liegt bei 5 bis 14 % [2, 46]. Die Symptome der TE entsprechen der einer postoperativen Endophthalmitis, wobei bei einer offenen Bulbusverletzung sofort eine Gewebeprobe (Glaskörper) zur mikrobiologischen Untersuchung entnommen werden kann. Die mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards zur mikrobiologischen Diagnostik bei Infektionen des Auges sind dabei zu beachten [53].

Die offenen Bulbusträumen sind besonders gefährdet bezüglich der Entwicklung einer traumatischen Endophthalmitis. Hier ist deshalb immer eine antiseptische und antibiotische *Prophylaxe* zu fordern, die sowohl topisch als auch systemisch erfolgen muss, da durch das Trauma nicht selten periorbitale Strukturen (Tränenwege, Nasennebenhöhlen etc.) betroffen sind, die durch eine alleinige Tropfen- oder Salbentherapie nicht therapierbar sind [8].

Aufgrund einer von Narang et al. durchgeführten Studie an 70 Patienten mit offener Bulbusverletzung scheint die intravitreale Gabe einer Kombination von Vancomycin 1 mg/0,1 ml und Ceftazidim 2,25 mg sinnvoll zu sein [37]. Eine internationale randomisierte Studie untersucht zur Zeit die Rolle dieser intravitrealen Injektion als adjuvante Therapie zur systemischen Gabe von intravenösem Moxifloxacin bei Niedrigrisiko- (z. B. Metall-Fremdkörper) und Hochriskopatienten (z. B. Verletzung in der Agrarwirtschaft, organische Fremdkörper) [52].

Die antibiotische *Therapie* einer akuten TE nach primärem Wundverschluss erfolgt nach dem Magdeburger Dreistufenplan Stufe III.

Bei der *endogenen Endophthalmitis* ist eine gezielte Therapie mit systemischen

Tab. 13.2. Magdeburger Dreistufenplan für systemische Antibiotika-Therapie nach Prof. Behrens-Baumann (1991/2010), bei noch nicht bekannten Erregern [12, 13]

Stufe	I	
Präparat	Cefuroxim	Cefuroximaxetil
Tagesdosierung	3 x 1 500 mg i.v.	2 x 500 mg oral
Stufe	II	
Präparat	Imipenem/Cilastatin	+ Ciprofloxacin
Tagesdosierung	3 x 1 g i. v.	3 x 400 mg i. v.
Präparat	Clindamycin	+ Ciprofloxacin
Tagesdosierung	3 x 600 mg oral	2 x 750 mg oral
Stufe	III	
Präparat	Vancomycin	+ Ceftazidim
Tagesdosierung	2 x 15 mg/kg KG i.v.	3 x 2 g i.v.
Präparat	<i>bei Resistenzen ggf.</i>	
Tagesdosierung	Daptomycin	
	6 mg/kg KG i.v.	

Die Dauer der Therapie hängt vom Einzelfall ab (in der Regel 7 – 14 Tage).

Indikation

Stufe I Nicht bedrohliche Infektion, kein *Pseudomonas*-Verdacht (*nicht* bei Endophthalmitis)

Stufe II Bedrohliche, schwere Infektion (als Alternative zur Stufe III, wenn gegen diese Kontraindikationen bestehen)

Stufe III Maximaltherapie (z. B. bei Endophthalmitis)

Die Empfehlungen gelten für die kalkulierte Therapie, d. h. wenn der Erreger unbekannt ist. Bei bekanntem Erreger soll gezielt therapiert werden.

Antibiotika entsprechend dem Ergebnis der Blutkultur-Diagnostik sinnvoll, um den Streuherd bzw. die Bakteriämie zu beseitigen.

Literatur

1. Aaberg TM, Flynn HW Jr, Schiffman J, Newton J. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. *Ophthalmology* 1998;105:1004-10.
2. Affeldt JC, Flynn HW Jr, Forest, RK, Mandelbaum S, et al. Microbial endophthalmitis resulting from ocular trauma. *Ophthalmology* 1987;94:404-13.
3. Aldave AJ, Stein JD, Deramo VA, Shah GK, et al. Treatment strategies for postoperative Propionibacterium acnes endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999;106:2395-401.
4. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
5. Augsten R. Endogene Ophthalmitis bei schweren Allgemeinerkrankungen. *Ophthalmologie* 1997;94:397-400.
6. Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D. ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of postoperative endophthalmitis. Version 2. European Society for Cataract & Refractive Surgery 2007:1-36.
7. Behrens-Baumann W. Antiinfektive medikamentöse Therapie in der Augenheilkunde – Teil 1: Bakterielle Infektionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004;221:539-45.
8. Behrens-Baumann W. Antiinfektiva bei Augenverletzungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004;221:674-6.
9. Behrens-Baumann W, Augustin AJ, Dick B, Fabian E, et al. Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden. *Stand Juli 2005. Hyg Med* 2005;30:342-62.
10. Behrens-Baumann W. Chlamydienerkrankungen des Auges. Eine kurze Übersicht. *Ophthalmologie* 2007;104:28-34.
11. Behrens-Baumann W, Pleyer U. Therapie und Prognose der bakteriellen Keratitis. *Ophthalmologie* 2007;104:15-20.
12. Behrens-Baumann W. Zur aktuellen Therapie der postoperativen Endophthalmitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225:919-23.
13. Behrens-Baumann W. Magdeburger Dreistufenplan für systemische Antibiotika-Therapie. 1991/2010. www.med.uni-magdeburg.de/augenklinik/; letzter Besuch der Seite am 3.5.2010.
14. Brinton GS, Topping TM, Hyndiuk RA, Aaberg TM, et al. Posttraumatic endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1984;102:547-50.
15. Campochiaro PA, Lim JJ, the Aminoglycoside Toxicity Study Group. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1994;112:48-53.
16. Ciulla TA. Update on acute and chronic endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999;106:2237-8.
17. Clark WL, Kaiser PK, Flynn HW Jr, Belfort A, et al. Treatment strategies and visual acuity outcomes in chronic postoperative Propionibacterium acnes endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999;106:1665-70.
18. Colleaux KM, Hamilton WK. Effect of prophylactic antibiotics and incision type on the incidence of endophthalmitis after cataract surgery. *Can J Ophthalmol* 2000;35:373-8.
19. Deramo VA, Ting TD. Treatment of Propionibacterium acnes endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:225-9.
20. Doft BH, Weiskopf J, Nilsson-Ehle I, Wingard LB Jr. Amphotericin clearance in vitrectomized versus non-vitrectomized eyes. *Ophthalmology* 1985;92:1601-5.
21. Driebe WT Jr, Mandelbaum S, Forster RK, Schwartz LK, et al. Pseudophakic endophthalmitis. Diagnosis and management. *Ophthalmology* 1986;93:442-8.
22. Durand ML. The post-endophthalmitis vitrectomy study era. *Arch Ophthalmol* 2002;120:233-4.
23. El-Massry A, Meredith TA, Aguilar HE, Shaaravy A, et al. Aminoglycoside levels in the rabbit vitreous cavity after intravenous administration. *Am J Ophthalmol* 1996;122:684-9.
24. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group: Results of the endophthalmitis vitrectomy study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1479-96.
25. Galloway G, Ramsay A, Jordan K, Vivian A. Macular infarction after intravitreal amikacin: mounting evidence against amikacin. *Br J Ophthalmol* 2002;86:359-60.
26. Gan IM, van Dissel JT, Beekhuis WH, Swart W, et al. Intravitreal vancomycin and gentamicin concentrations in patients with postoperative endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1289-93.
27. Greenfield DS, Suñer JJ, Miller MP, Kangas TA, et al. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. *Arch Ophthalmol* 1996;114:943-9.
28. Haider SA, Hassett P, Bron AJ. Intraocular vancomycin levels after intravitreal injection in post cataract extraction endophthalmitis. *Retina* 2001;21:210-3.
29. Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996;122:1-17.
30. Jackson TL, Williamson TH. Amikacin retinal toxicity. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1199-1200.
31. Jonas JB. Postoperative Propionibacterium acnes endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001;108:633.
32. Jones ME. In-vitro profile of a new beta-lactam, ceftibiprole, with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:17-24.
33. Kain HL. Prinzipien in der Behandlung der Endophthalmitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997;210:274-88.
34. Kunitomo DY, Das T, Sharma S, Jalali S, et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part II. Post-traumatic endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999;128:242-4.
35. Mamalis N, Kearsley L, Brinton E. Postoperative endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:14-8.
36. Miño de Kaspar H, Kollmann M, Klaub V. Endophthalmitis: Bedeutung mikrobiologischer Untersuchungen für Therapie und Prognose. *Ophthalmologie* 1993;90:726-36.
37. Narang S, Gupta V, Gupta A, Dogra MR, et al. Role of prophylactic intravitreal antibiotics in open globe injuries. *Indian J Ophthalmol* 2003;51:39-44.
38. Noel GJ. Clinical profile of ceftibiprole, an novel beta-lactam antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:25-9.
39. Okada AA, Johnson RP, Liles WP, D'Amico DJ, et al. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology* 1994;101:832-8.
40. Okhravi N, Guest S, Matheson MM, Kees F, et al. Assessment of the effect of oral clarithromycin on visual outcome following presumed bacterial endophthalmitis. *Curr Eye Res* 2000;21:691-702.
41. Olson RJ. Reducing the risk of postoperative endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 2004;49:555-61.
42. Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE, Martin CA, et al. Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Clin Infect Dis* 2006;42:108-10.
43. Pavan PR, Oteiza EE, Hughes BA, Avni A. Exogenous endophthalmitis initially treated without systemic antibiotics. *Ophthalmology* 1994;101:1289-97.
44. Pleyer U, Mondino BJ, Adamu SA, Pitchejian-Halabi H, et al. Immune response to Staphylococcus epidermidis endophthalmitis in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2650-3.

45. Puliafito CA, Baker AS, Haaf J, Foster CS. Infectious endophthalmitis. Review of 36 cases. *Ophthalmology* 1982;89:921-8.
46. Reynolds DS, Flynn HW Jr. Endophthalmitis after penetrating ocular trauma. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:32-8.
47. Schlichtenbrede FC, Spandau UH, Harder B, et al. Management of low grade endophthalmitis by capsular bag irrigation. 22. Kongress der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation, interventionelle und refraktive Chirurgie 15.02. und 16.02.08 in Heidelberg. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225(Suppl. 1):19.
48. Schmidseeder E, Miño de Kaspar H, Klaub V, Kampik A. Posttraumatische Endophthalmitis nach penetrierenden Augenverletzungen. Risikofaktoren, mikrobiologische Diagnostik und funktionelle Ergebnisse. *Ophthalmologe* 1998;95:153-7.
49. Seeger MA, Schiefelner A, Eicher T, Verrey F, et al. Structural asymmetry of AcrB trimer suggests a peristaltic pump mechanism. *Science* 2006;313:1295-8.
50. Sternberg P Jr, Martin DF. Management of endophthalmitis in the post-endophthalmitis vitrectomy study era. *Arch Ophthalmol* 2001;119:754-5.
51. Thompson JT, Parver LM, Enger CL, Mieler W, et al. Infectious endophthalmitis after penetrating injuries with retained intraocular foreign bodies. *National Eye Trauma System. Ophthalmology* 1993;100:1468-74.
52. Viestenz A, Schrader W, Behrens-Baumann W. Traumatic Endophthalmitis Prevention Trial (TEPT). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225:941-6.
53. Wellinghausen N, Bialasiewicz A, Mino de Kaspar H, Korn K, et al. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards: MiQ 32: Diagnostik bei Infektionen des Auges. In: Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E, Mauch H, et al. (eds.). *Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik / Expertengremium Mikrobiologische-Infektiologische Qualitätsstandards (MiQ). Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM). München; Jena: Elsevier, Urban & Fischer.*
54. Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, Ritch R, et al. Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 1991;98:1053-60.
55. Wong JS, Cahn TK, Lee HM, Chee SP. Endogenous bacterial endophthalmitis. An east Asian experience and a reappraisal of a severe ocular affliction. *Ophthalmology* 2000;107:1483-91.

14. Antibiotika-Therapie des alten Menschen

Peter Walger

Auch wenn chronologische Altersgrenzen nur begrenzt tauglich sind, die Wahrscheinlichkeit von Gesundheitsproblemen exakt zu beschreiben, so kann doch attestiert werden, dass jenseits des 80. bis 85. Lebensjahres Multimorbidität, Pflegebedürftigkeit und Demenz deutlich ansteigen. Im Allgemeinen spricht man vom Alter bzw. von alten oder älteren Menschen ab dem 65. Lebensjahr und von sehr alten Menschen, Hochbetagten oder Hochaltrigen ab dem 85. Lebensjahr. Altern und Krankheit müssen unterschieden werden. Altersbedingte Veränderungen der Gesundheit und alterskorrelierte Krankheitsprozesse bedingen sich gegenseitig. Erkrankungen mit langer Latenz oder nach einer jahrzehntelangen Exposition verschiedener Risikofaktoren oder chronische Krankheiten, die mitaltern, prägen ebenso die medizinische Dimension des Alters wie akute Erkrankungen, die im Alter häufiger, mit einer differentiellen Symptomatik und mit höherer Bedrohlichkeit auftreten.

Steigendes Alter führt zu einer Änderung biologisch-physiologischer, medizinischer und psychosozialer Parameter, in deren Folge es zu einer Beeinträchtigung der Immunität, einer verringerten Mobilität, zu Malnutrition und Exsikkose, zu multiplen chronischen Komorbiditäten und in deren Folge zu Polypharmakotherapie (Multimedikation) und hohem Interaktionsrisiko bei gleichzeitig steigender Non-Compliance kommt.

Morbidität und Mortalität zahlreicher Infektionskrankheiten steigen mit zunehmendem Alter. So ist die ambulant erworbene Pneumonie (CAP) die häufigste infektionsbedingte Todesursache bei Patienten >65 Jahre. Auch zahlreiche weitere Infektionen wie Harnwegsinfektionen, Sepsis, Haut- und Weichgewebsinfektionen, bakterielle Endokarditis, Cholezystitis und Divertikulitis zeigen steigende Inzidenzen. Atypische klinische Manifestationen, z. B. durch Abschwächung der Fieberreaktion, unspezifische Allgemeinsymptome oder frühzeitige Beeinträchtigungen der Hirnfunktionen, erschweren die Diagnose und verzögern eine rechtzeitige und adäquate Therapie [8, 10, 19].

Schwerpunkte Antibiotika-assoziiertes Nebenwirkungen im Alter

Über 30 % der Menschen > 70 Jahre haben mindestens fünf chronische Erkrankungen [19, 21]. Ein extensiver Gebrauch von verschriebenen und rezeptfreien (over-the-counter) Medikamenten sowie von pflanzlichen Präparationen ist typisch für alte Menschen. So nehmen 25 % der Frauen über 65 Jahren (USA) fünf verordnete Medikamente und 12 % zehn oder mehr Medikamente ein.

Ähnliche Daten liegen für Deutschland vor. Über 70-Jährige nehmen durchschnittlich drei verschiedene Medikamente pro Tag ein, die 80 bis 85-Jährigen erhalten die höchste Anzahl pro Tag [1], 35 % der >70-Jährigen erhalten 5 bis 8, 15 % mehr als 13 verschiedene Medikamente [11]. Die Multimedikation steigt mit dem Alter. Zusätzliche pflanzliche oder Nahrungsmittel-Supplemente nahmen 14 % (1998) [14] bzw. 26 – 27 % (2002) [15, 22] ein.

Eine fiktive 79-jährige Patientin mit fünf der häufigsten Komorbiditäten (COPD, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Osteoporose, Osteoarthritis) erhält nach Leitlinien (USA 2005) täglich 12 Medikamente, nach kompliziertem nicht-pharmakologischem Regime, mit unvorhersehbaren Interaktionen zwischen Krankheiten und Medikamenten bzw. zwischen Medikamenten und mit zahlreichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen [6].

Nebenwirkungen von Medikamenten sind bei älteren Patienten generell bis zu 3-mal häufiger als bei 30-Jährigen [29]. Bei der Einnahme von bis zu 5 Medikamenten besteht ein UAW-Risiko (unerwünschte Arzneimittelwirkungen) von 4 %, bei 6 bis 10 Medikamenten von 10 % und bei 11 bis 15 Medikamenten von 28 % [23]. UAWs finden sich insgesamt bei 14,6 bis 35 % der alten Patienten. 20 bis 25 % der geriatrischen stationären Aufnahmen sind ursächlich Folge von UAWs. Antikoagulanzen, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), Antidiabetika, Diuretika und Digitalisglykoside sind am häufigsten mit UAWs assoziiert, die zur stationären Aufnahme führen [28]. Interaktionen spielen bei rund 40 % der UAWs eine Rolle. Ein niedriges Körpergewicht ist besonders häufig mit UAWs assoziiert. Über 80 % der UAW-assoziierten Aufnahmen sind vermeidbar [4, 25].

Prävalenz von inadäquaten Verordnungen

Daten aus den USA, Kanada und Europa belegen einen hohen Anteil inadäquater Medikationen bei alten Patienten, z. B.

in den USA 1994: 23,5%, USA 1996: 20% (davon 3% aus der Beers-Liste der 11 „always avoid“-Präparate mit erhöhtem Risiko für Hospitalisation und Tod), USA 2002: 19%, Europa 2005: ~ 20%. Der typische Patient für Polypharmazie mit erhöhtem Anteil inadäquater Medikamente ist weiblich, >85 Jahre alt, allein lebend und hat einen geringen Gesundheitsstatus sowie niedrigen sozialen Status [26, 31].

Die Beers Criteria [3] umfassen eine Liste inadäquater Medikationen bestehend aus drei Gruppen: „always avoid“ (11 Medikamente), „rarely appropriate“ (8 Medikamente) und „some indication, but often misused“ (14 Medikamente). In Anlehnung an diese Kriterien sind revidierte PIM-Listen (PIM = potenziell inadäquate Medikation) in den USA, Frankreich, den Niederlanden und Kanada publiziert worden [2, 7, 17, 20]. Das Risiko für UAW, die zur stationären Aufnahme von älteren Patienten führen, ist demnach dann besonders erhöht, wenn mehrere Arzneimittel gleichzeitig eingenommen werden (Interaktionsrisiko). Multimedikation, Verordnung von Neuroleptika oder Antidementiva sind signifikante Risikofaktoren für UAWs bei Menschen aus Altenheimen [12]. Eine an die deutschen Verhältnisse angepasste Liste „Potentiell inadäquater Medikation für ältere Menschen“ ist in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft in Bearbeitung [13].

Die Behandlung alter Patienten mit einer bakteriellen Infektionskrankheit bedeutet deshalb typischerweise, einer langen Liste von verschiedenen Medikamenten mit zum Teil unübersichtlichem Interaktionspotenzial und verschiedenen UAWs eine weitere Substanz, ein Antibiotikum, hinzuzufügen, welches möglicherweise selbst über eigene Nebenwirkungen sowie ein eigenes Interaktionspotenzial verfügt.

Antibiotika-Verordnungen für alte Patienten

Bewertung der verschiedenen Antibiotikaklassen (bzw. einzelner Substanzen daraus) nach spezifischen Aspekten und Risiken:

1. Clostridien-Selektion
 - Riskante Antibiotika: Cephalosporine, Fluorchinolone, Ampicillin, Amoxicillin, Clindamycin.
2. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen (Enzephalopathie, Krämpfe, Ototoxizität), Interaktionen mit Psychopharmaka
 - Riskante Antibiotika: Fluorchinolone, Metronidazol, Carbapeneme

(besonders Imipenem), hochdosierte Penicilline (besonders Penicillin G), Cephalosporine (besonders Cefazolin), Linezolid (Serotoninsyndrom), Sulfamethoxazol, Clarithromycin (Psychosen), Gentamicin, Tobramycin, Streptomycin, Isoniazid. Die Neurotoxizität der Aminoglykoside besteht im Wesentlichen in einer Cochlear- und Vestibularis-Toxizität, seltener in einer neuromuskulären Blockade. Die Ototoxizität wird durch eine Begleitmedikation mit Schleifendiuretika, Vancomycin, aber auch durch laute Umgebungsgereusche verstärkt. Das Alter selbst ist ein bedeutender Risikofaktor (QT-Verlängerung, siehe Punkt 4).

3. Interaktionen mit anderen wichtigen Arzneimitteln

■ Riskante Antibiotika

- Bei Antikoagulation mit Phenprocoumon: Cephalosporine, Amoxicillin/Clavulansäure, Cotrimoxazol, Clarithromycin; UAW: INR-Anstieg
- Bei Lipidsenkung mit CSE-Hemmern: Makrolide (CYP-3A4-Hemmung); UAW: Rhabdomyolyse
- Bei antihypertensiver Therapie mit Calciumantagonisten (Dihydropyridine): Makrolide (CYP-3A4-Hemmung); UAW: Hypotonie, Reflextachykardie
- Bei antiobstruktiver Therapie mit Theophyllin oder Einnahme von Coffein: Fluorchinolone (CYP-1A2-Hemmung); UAW: gesteigerte ZNS-Erregbarkeit
- Bei diuretischer Therapie mit Schleifendiuretika, bei antiphlogistischer Therapie mit nicht steroidalen Antiphlogistika, bei Gabe von Cisplatin oder Amphotericin B: Verstärkung der nephrotoxischen Effekte von Aminoglykosiden, Glykopeptiden und Beta-Lactam-Antibiotika, Verstärkung der Ototoxizität von Aminoglykosiden und Erythromycin
- Enzyminduktion der hepatischen CYP-Isoenzyme durch Rifampicin führt zur Wirkabschwächung von Calciumantagonisten, Theophyllin, Phenprocoumon, Kontrazeptiva, Phenytoin
- Hemmung des hepatischen CYP-3A-Systems durch Erythromycin und Clarithromycin kann zu bedrohlicher Toxizität zahlreicher Substanzen führen, deren hepatische Elimination gehemmt wird. Hierzu zählen insbesondere zahlreiche Psychopharmaka wie Risperidon, Clozapin, Clomipramin, Antikonvulsiva wie Phenytoin,

Carpamazepin und Valproinsäure sowie u. a. Simvastatin und andere Statine, Theophyllin, Warfarin und einige Anti-HIV-Mittel. Das geringste Interaktionspotenzial hat Azithromycin.

4. QT-Verlängerung

- Riskante Antibiotika: Fluorchinolone, Makrolide, Metronidazol, besonders bei Polypharmazie zusammen mit Betablockern, Antiarrhythmika, Psychopharmaka, Phenytoin

5. Nephrotoxizität

- Riskante Antibiotika: Aminoglykoside, Glykopeptide, Cotrimoxazol, Nitrofurantoin. Alle Beta-Lactam-Antibiotika, insbesondere Penicilline und Cephalosporine, können eine interstitielle Nephritis in <1% verursachen. Dosisanpassung der meisten Antibiotika an die verringerte Nierenfunktion, von den Fluorchinolonen nur Ofloxacin/Levofloxacin ab einer Creatinin-Clearance <50 ml/min und Ciprofloxacin ab <30 ml/min.

6. Ototoxizität

- Riskante Antibiotika: Aminoglykoside, Erythromycin, seltener Clarithromycin (transienter Hörverlust bei hohen Dosen bzw. bei Gabe in der Niereninsuffizienz)

7. Hepatotoxizität

- Riskante Antibiotika: Rifampicin, Kombinationen mit Clavulansäure, Isoxazolylicilline, Erythromycin. Fluorchinolone zeigen in 1 bis 10% einen leichten Transaminasen-Anstieg, der in den meisten Fällen weder einen Therapieabbruch noch eine Dosisreduktion erfordert. Wegen einzelner schwerwiegender, zum Teil tödlicher Leberkomplikationen wurde orales Moxifloxacin 2008 auf einen Reservestatus bei Versagen alternativer Antibiotika in der Therapie nicht lebensbedrohlicher Infektionen wie Bronchitis, Sinusitis und ambulant erworbene Pneumonie zurückgestuft. Ein Monitoring der Leberwerte unter einer Fluorchinolonthherapie ist daher essenziell. Dosisanpassung einiger Antibiotika nur bei schwerer Leberinsuffizienz, z. B. Makrolide, Clindamycin, Ciprofloxacin, Minocyclin, Metronidazol, Linezolid, Tigecyclin.

8. Arzneimittellexantheme, allergische Reaktionen, Hypersensitivität

- 50% aller allergischen Hautreaktionen durch Medikamente bei stationären Patienten werden durch Beta-Lactam-Antibiotika verursacht. Je nach dem Zeitpunkt des Auftretens

werden unmittelbare (0 – 1 Stunde), verzögerte (1 – 72 Stunden) und späte (>72 Stunden) Reaktionen unterschieden [18]. Nach der Einteilung von Gell und Coombs [9] werden vier immunpathologische Reaktionen unterschieden: IgE-vermittelter Typ I (Anaphylaxie), IgG- oder IgM-vermittelter Typ II (zytotoxisch, zytolytisch), durch lösliche Immun-Komplexe vermittelter Typ III (Immun-Komplex-Krankheit) und T-Lymphozyten-vermittelter Typ IV (verzögerte bzw. T-Zell-abhängige Hypersensitivität). Zusätzlich gibt es sonstige „idiopathische“ Typen unbekannter Pathogenese (u. a. makulopapuläre Eruptionen, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis) [24].

9. Fehl- und Unterernährung sowie bei Exsikkose
 - Dosierung nach Nierenclearance und physiologischen Parametern reduzieren.
10. Multiresistenz-Induktion oder -Selektion (Kollateralschäden)
 - Riskante Antibiotika bei einseitigem Einsatz: Cephalosporine, Fluorchinolone, Carbapeneme.
11. Seltene Nebenwirkungen mit hohem Morbiditätsrisiko
 - Riskante Antibiotika: Fluorchinolone (Achillessehnenruptur), Linezolid (Serotoninsyndrom) bei gleichzeitiger Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Monoaminoxidase-(MAO) Hemmern, speziellen Antidepressiva, Valproinsäure, Tryptophan, Lithiumsalzen, Ritonavir [27].

Beurteilung der Nierenfunktion im Alter

Der durchschnittliche renale Blutfluss verringert sich um etwa 10 % pro Alters-Dekade von 600 ml/min pro 1,73 m² in der 4. Dekade auf etwa 300 ml/min pro 1,73 m² in der 9. Dekade. Parallel dazu verringert sich die glomeruläre Filtrationsrate um rund 10 % pro Dekade. Da gleichzeitig die Creatinin-Produktion in Abhängigkeit vom progredienten Verlust an Muskelmasse im Alter sinkt, bleibt der Serum-Creatinin-Spiegel konstant. Creatinin-Spiegel im oberen Normbereich weisen daher auf eine bereits bestehende Nierenfunktionseinschränkung hin; ein Creatinin-Anstieg ist bei der Entscheidung über Antibiotika-Dosierungen besonders kritisch zu berücksichtigen. Viele Labore geben die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auf der Basis einer Berechnung nach der MDRD-Formel (MDRD = Modification of Diet in Renal

Disease Study) an. Diese Formel wurde im Rahmen der MDRD-Studie allerdings nicht bei Personen über 70 Jahre validiert. Auch die alternative Formel nach Cockcroft-Gault zeigt erhebliche Limitationen der GFR-Berechnung in Abhängigkeit vom Alter und bei großen Abweichungen des Körpergewichtes auf. In vergleichenden Untersuchungen zeigten die GFR-Abschätzungen auf der Basis eines 24-Stunden-Sammelurins die besten Resultate, wenn auch mit einer Tendenz zur Überschätzung. In der Praxis bestehen jedoch erhebliche Einschränkungen der Methode durch Sammelfehler. Eine weitere Alternative ist die Cystatin-C-Bestimmung, die sich durch Unabhängigkeit von Alter und Muskelmasse auszeichnet. Am zuverlässigsten scheint diese Methode im Bereich einer beginnenden Nierenfunktionseinschränkung zu sein, bei der sich noch keine Erhöhungen des Creatinins zeigen. Insgesamt weisen sämtliche Bestimmungsmethoden der Nierenfunktion bei alten Menschen deutliche Limitationen auf. Eine Überschätzung der glomerulären Filtrationsrate sollte deshalb durch einen zurückhaltenden Gebrauch potenziell nephrotoxischer Substanzen kompensiert werden [30].

Antibiotika-Resistenzen im Alter

Sämtliche Faktoren, die mit dem Risiko von Besiedlung oder Infektion durch multiresistente Erreger assoziiert sind, gewinnen im Alter eine zunehmende Bedeutung. Multimorbidität und spezifische Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder COPD, antibiotische Vortherapien, vorbestehende Krankenhausaufenthalte, Versorgung in Pflegeheimen, Rehabilitationseinrichtungen und sonstigen tertiären Versorgungsstrukturen, Träger invasiver „devices“ wie enterale Ernährungs sonden, zentrale Venenverweilkatheter, Trachealkanülen und Harnwegskatheter, andere ambulante nosokomiale Risiken wie Dialyse, Versorgung chronischer Ulzera oder sonstige Pflegebedürftigkeiten und vorbestehende Kolonisationen kumulieren mit steigendem Alter. Das Risiko für Multiresistenz stellt im Falle einer Infektion besondere Anforderungen an die Verordnung einer adäquaten antibiotischen Therapie, sei es durch die Wahl eines geeigneten Breitspektrum-Antibiotikums oder durch eine geeignete Kombinationsstrategie. Bei einer inadäquaten Therapie besteht die Gefahr eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes, von erhöhten Kosten und im schlimmsten Fall einer erhöhten Krankenhausletalität [5, 16].

Zusammenfassung

Grundsätzlich kann der Einsatz von Antibiotika bei älteren Patienten nach den gleichen Prinzipien wie bei jüngeren erfolgen. Es gibt kein Antibiotikum, welches grundsätzlich als inadäquat für ältere Menschen angesehen werden muss.

Die Auswahl und die Dosierung von Antibiotika müssen allerdings den generellen medizinischen Problemen des hohen Alters in Verbindung mit den physiologischen Veränderungen angepasst werden. Dabei spielt das in den letzten Jahren gestiegene Risiko durch resistente und multiresistente Infektionserreger im Kontext multipler Krankenhausaufenthalte und antibiotischer Vortherapien eine zunehmende Rolle.

Aufgrund des häufigeren Auftretens und der potenziell gravierenden Konsequenzen von Antibiotika-Nebenwirkungen (unerwünschten Arzneimittelwirkungen, UAW) bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten sind folgende Schritte zur Optimierung essentiell: Strenge Entscheidung über die Indikation an sich, Wahl des besten Antibiotikums auch unter Berücksichtigung seltener, dafür aber im Alter bedrohlicher Nebenwirkungen, Festlegung der richtigen Dosis, des Dosierungsintervalls und der Dauer entsprechend dem physiologischen Status des Patienten sowie Monitoring von Effektivität und Toxizität zur frühen Erkennung erwarteter und unerwarteter Nebenwirkungen. Empfehlungen müssen die besonderen Bedingungen der antibiotischen Therapie bei alten Patienten reflektieren.

Literatur

1. *Arzneiverordnungsreport (AVR). Paffrath U und Schwabe D (Hrsg.). Berlin: Springer Verlag; 2005.*
2. *Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med 1997;157:1531-6.*
3. *Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med 1991;151:1825-32.*
4. *Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): Metaanalysis of observational studies, Pharm World Sci 2002;24:46-54.*

5. Bolon M, Weber SG. General Principles of antimicrobial selection. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, et al (eds.). *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th edition. New York, Chicago: Mc Craw Hill Medical; 2009:1517-30.
6. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, et al. Clinical Practice Guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: Implication for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-24.
7. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
8. GEK-Daten (Gmünder Ersatzkasse) <http://www.zes.uni-bremen.de>, Glaeske G, Trittin C. *Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse*, Bd. 62, 2007.
9. Gell PGH, Coombs PRA. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs PRS, Hachmann PJ (eds.). *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975:761-81.
10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheit und Krankheit im Alter, Hrsg.: Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T, RKI, Berlin 2009.
11. Glaeske G, Janhsen K. GEK Arzneimittelreport-Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Bd. 36, 2005, St. Augustin, Asgard.
12. Hanke F, Szymanski J, Jaehde U, Thürmann PA. Drug-related problems in nursing homes – a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:500.
13. Holt S, Thürmann PA: Erstellung einer Liste potentiell inadäquater Medikation für ältere multimorbide Patienten. *Deutscher Kongress für Versorgungsforschung*. Köln, 2008.
14. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002;287:337-44.
15. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, Rosenberg L, et al. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch Intern Med* 2005;165:281-6.
16. Kollef MH, Shermann G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
17. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725-31.
18. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966;275:1115-25.
19. Mayer KU, Balthes PB (Hrsg.). *Die Berliner Altersstudie*. Berlin: Akademie Verlag, 1996.
20. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997;156:385-91.
21. Monane M, Monane S, Semla T. Optimal medication use in elders: key to successful aging. *West J Med* 1997;167:233-7.
22. Nahin RL, Fitzpatrick AL, Williamson JD, Burke GL, et al. Use of herbal medicine and other dietary supplements in community-dwelling older people: baseline data from the ginkgo evaluation of memory study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1725-35.
23. Nash BP. *National Pharmaceutical Council*, 2000
24. Pillai SK, et al. Principles of Anti-infective Therapy. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2010.
25. Pirmohamed M. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital of 18820 patients. *Br Med J* 2004;329:15-9.
26. Rochon PA, Lane CJ, Bronskill SE, Sykora K, et al. Potentially inappropriate prescribing in Canada relative to the US. *Drugs Aging* 2004;21:939-47.
27. Sternbach H. The Serotonin Syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-13.
28. Thürmann PA, Werner U, Hanke F, Schmiedl S, et al. Arzneimittelrisiken bei hochbetagten Patienten: Ergebnisse deutscher Studien. In: BÄK (Hrsg.). *Fortschritt und Fortbildung in der Medizin*. Band 31; 2007.
29. Veehof LIG. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:533-6.
30. Wiggins J, Patel SR. Changes in Kidney Function. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, et al (eds.). *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th edition. New York, Chicago: Mc Craw Hill Medical; 2009:1009-15.
31. Zahn C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. *JAMA* 2001;286:2823-9.

15. Pharmako- ökonomie

Eva Susanne Dietrich, Egid Strehl, Katja de With, Wolfgang Kämmerer, Michael Wilke

Die Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beliefen sich im Jahr 2008 auf 160 Mrd. Euro. Davon entfielen 29 Mrd. Euro (18%) auf Arzneimittel im ambulanten und etwa 3 Mrd. Euro auf Arzneimittel im stationären Bereich.

Die Preisspannen zwischen den Generika etablierter Produkte und den neu zugelassenen Präparaten werden dabei immer größer. Gleichzeitig ist die Beleglage zum patientenrelevanten Nutzen heterogen.

Um die verfügbaren finanziellen Ressourcen mit dem größtmöglichen Effekt für die Qualität der Versorgung einzusetzen, verdeckte Rationierung zu vermeiden und die Einnahmen-Ausgaben-Bilanz im Gleichgewicht zu halten, suchen Entscheidungsträger auf Leistungserbringer-, Kostenträger- und Verwaltungsseite zunehmend nach Rationalisierungsmöglichkeiten.

Wichtige Instrumente sind hierbei Nutzen- und Kosten-Nutzen-Analysen von Therapien und Arbeitsabläufen, Budget- und Health-Impact-Analysen sowie Maßnahmen zur Prozessoptimierung.

Während Therapierichtlinien maßgeblich auf diesen Aspekten aufbauen, wird für Leitlinien seitens Medizinern, Juristen und Wissenschaftlern noch kontrovers diskutiert, ob Wirtschaftlichkeitsbewertungen von einzelnen Präparaten einfließen sollten.

Die folgenden Empfehlungen fokussieren daher nicht auf individuelle Präparate, sondern auf allgemeine Maßnahmen zur Optimierung der Therapie und Prozesse.

Umsetzung von Empfehlungen

Eine leitliniengerechte Verordnung kann neben einer Verbesserung der Versorgung und Verbesserung der Compliance auch zu einer Reduktion der Gesamtherapiekosten führen und zu einer Erhöhung der Wirtschaftlichkeit der Versorgung beitragen. Dies gilt insbesondere für den stationären Bereich, wo eine Vielzahl von Studien in der Vergangenheit einen entsprechenden Nachweis erbracht hat [z. B. 8, 16]. Für den niedergelassenen Bereich gibt es häufiger Belege über Zusatzkosten [6]. Mehrkosten werden dabei vielfach durch erhöhte Behandlungsquoten (durch Senkung der Interventionsschwelle), höhere Dosierungen und eine bessere Therapietreue des Patienten bei chronischen Erkrankungen induziert. Kosteneinsparungen können sich aus einem Verzicht auf Polymedikation

und durch eine adäquate Therapiedauer bei akuten Erkrankungen ergeben.

Kalkulierte Antibiotika-Therapie

Mikrobiologische Diagnostik

Im Vergleich zu den gesamten Kosten einer Krankenhausbehandlung sind die Kosten für die mikrobiologische Diagnostik gering. Daher sollte die Reduzierung mikrobiologischer Untersuchungen vor allem im Krankenhaus nicht primäres Ziel von Einsparbemühungen sein. Eine schnelle Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung z. B. kann durch frühzeitige Anpassung der antimikrobiellen Therapie an das Testergebnis helfen, neben den Kosten für Antibiotika auch die Gesamttherapiekosten und die Letalität signifikant zu senken [9]. In Studien erhielten 8 bis 20 % der Patienten mit einer Sepsis keine adäquate antibiotische Therapie, wengleich die Kulturergebnisse einschließlich Antibiogramm vollständig bekannt waren [1, 3]. Die aktive Kommunikation von Blutkulturergebnissen mit sinnvoller Interpretation des Antibiogramms durch Mikrobiologen oder Infektiologen kann die Verordnungsqualität von antimikrobiellen Therapien verbessern und dadurch die Kosten und Liegedauer senken [1, 12, 2].

Sequenztherapie

Effiziente orale Antibiotika bieten auch in der Klinik verstärkt die Möglichkeit einer parenteral-oralen Folgebehandlung (Sequenztherapie) und erlauben, die in der Klinik parenteral begonnene Therapie ambulant oral fortzusetzen. Grundsätzlich muss das orale Folgeantibiotikum weder mit dem parenteralen Antibiotikum identisch sein noch aus derselben Stoffgruppe stammen. Die Auswahl richtet sich vielmehr nach der Indikation und dem erwarteten Erregerspektrum. Besonders günstig ist es, wenn die orale Form eine hohe Bioverfügbarkeit aufweist.

Die Sequenztherapie hat gegenüber der alleinigen peroralen Therapie den Vorteil, dass durch die initiale i.v. Applikation sehr schnell sehr hohe Wirkspiegel erreicht werden können. Abhängig vom Verlauf der Infektion kann nach 1 bis 3 Tagen auf eine preiswertere orale Folgebehandlung umgestellt werden.

Eine Vielzahl klinischer und ökonomischer Studien belegt zudem, dass die Sequenz- und eine durchgängig intravenöse Therapie bei zahlreichen Indikationen klinisch gleichwertig sind, die Sequenztherapie jedoch deutliche ökonomische Vorteile aufweist [z. B. 13, 17 – 19, 30].

Eine frühzeitige Umstellung auf orale Therapie verkürzt wirksam die Kranken-

hausverweildauer [14, 15, 22]. Gerade unter dem Aspekt pauschalierter Vergütungen vom Typ Diagnosis-related Groups (DRG), wie sie in Deutschland und anderen Ländern Anwendung in der Krankenhausfinanzierung finden, spielt dies eine erhebliche Rolle.

Weitere Gründe für die ökonomische Überlegenheit der Sequenztherapie gegenüber der durchgängigen parenteralen Therapie sind:

- Geringere Antibiotika-Kosten
- Geringere Personalkosten für die Zubereitung und Verabreichung der oralen Antibiotika
- Frühere Mobilisierung der Patienten und kürzerer Krankenhausaufenthalt
- Weniger Komplikationen bedingt durch den intravenösen Zugang.

Bei pharmakokinetisch vergleichbaren Darreichungsformen und gewährleistetester Resorption sollte die orale Form der parenteralen vorgezogen werden. Wird eine orale Therapie verordnet, so sind gleichwertige Substanzen mit längerer Halbwertszeit aufgrund der besseren Compliance bevorzugt einzusetzen.

In folgenden Fällen ist eine Umstellung auf eine orale Darreichungsform möglich:

- Rückgang der Infektionsparameter, insbesondere Fieber über 24 – 48 Stunden, CRP, Leukozytose mit Linksverschiebung
- Rückgang der klinischen Zeichen, z. B. bei Atemwegsinfektionen von Husten, Auswurf, Thoraxschmerzen
- Deutliche Besserung des Allgemeinbefindens
- Geeignete orale Therapie vorhanden
- Patient kann schlucken und verträgt orale Medikation
- Keine Resorptionsstörungen.

Deeskalation

Neben der Sequenztherapie kann auch die Deeskalation einen Beitrag zur Optimierung der klinisch-ökonomischen Balance liefern. Das Prinzip dieser Therapieform ist der initiale kalkulierte Einsatz von Breitpektrum-Antibiotika mit hoher Wirksamkeit. In der Folge wird insbesondere nach Vorliegen eines mikrobiologischen Befundes, die initiale Therapie durch eine gezielte Antibiotika-Gabe mit einer gleich wirksamen aber mit schmalere Spektrum versehenen Substanz ersetzt. Die Deeskalation soll insbesondere den Selektionsdruck in Bezug auf multiresistente Bakterien (z. B. *Klebsiella* spp. mit Extended-Spektrum-Beta-Lactamasen [ESBL], *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacteroides* spp. mit Metallo-Beta-Lactamasen) oder Pilze minimieren [23].

Eine Reduktion in der Therapiebreite geht meistens mit einer Reduktion der

Kosten einher. Voraussetzungen für die Deeskalation:

- Vorliegen spezifischer mikrobiologischer Befunde
- Klinische Besserung (siehe oben).

Die klinische Äquivalenz einer Deeskalationstherapie mit anderen Therapiekonzepten ist gut belegt [z. B. 11, 24].

Monotherapie

Wie Studien zu den verschiedensten Indikationen gezeigt haben, schneiden Monotherapien mit modernen Substanzen in der Behandlung meist genauso gut ab wie Kombinationstherapien, die oft aus einem Polypragmatismus resultieren [z. B. 10, 21]. Daraus resultieren folgende Vorteile:

- Weniger Nebenwirkungen
- Keine antagonistischen Effekte
- Keine pharmakologischen Interaktionen
- Geringere Arzneimittel- und Folgekosten.

Einmalgabe

Antibiotika mit einer langen Halbwertszeit (4 bis 6 Stunden) und einem lang anhaltenden postantibiotischen Effekt bieten die Möglichkeit der Einmalgabe, was zu Einsparungen im Personal- und Sachmittelbereich führen kann. Zudem können die Nebenwirkungsraten niedriger ausfallen.

Antibiotika-Cycling und -Diversität

Zunehmender Antibiotika-Verbrauch führt aufgrund eines zunehmenden Selektionsdrucks zu Resistenzentwicklung und daraus resultierendem Kostenanstieg. Mithilfe von Cycling-Strategien wird versucht, durch zeitweises Herausnehmen und Wiedereinführen einer bestimmten antimikrobiellen Substanz oder Antibiotika-Klasse eine kontrollierte Heterogenität von Antibiotika-Therapien zu erreichen, um den Selektionsdruck zu minimieren und somit die Entwicklung von Resistenzen rückgängig zu machen oder zu verhindern. Cycling-Strategien sind schwierig umzusetzen. Häufig findet beispielsweise aufgrund der Komplexität der Studienprotokolle und der damit verbundenen Schwierigkeit einer konsequenten Umsetzung nur ein Substanz- oder Antibiotika-Klassenwechsel (sog. „scheduled change“ oder „switch“) statt. Mathematische Ergebnisse der bisher publizierten Cycling-Strategien zur Abnahme von Kosten oder des Verbrauches sowie zur Senkung der Mortalität, Verkürzung der Liegedauer oder Resistenzminimierung sind aus den oben genannten Gründen wenig aussagekräftig oder verlässlich, so dass noch ungeklärt ist,

ob dieses Therapiekonzept die Resistenzentwicklung und die damit verbundenen Folgekosten günstig beeinflussen kann. Modellvorstellungen zeigen zusätzlich, dass Cycling-Strategien zur Minimierung von Resistenzentwicklungen eher weniger geeignet sind als eine Antibiotika-Diversität, also der gleichzeitige Einsatz unterschiedlicher antimikrobieller Therapien im Sinne eines heterogenen Verordnungsprinzips auf der gleichen Station.

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)

Ein therapeutisches Drug-Monitoring kann verschiedene Ziele verfolgen:

- Eine bislang rein empirisch gewählte Therapiedosierung auf eine rationale Basis zu stellen [27]
- Gründe für das Versagen einer rationalen Therapie in einem konkreten Fall zu finden
- Bei Wirkstoffen, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen, das Eintreten von gravierenden und/oder bleibenden Folgen von Nebenwirkungen (hinsichtlich Morbidität/Mortalität) möglichst zu vermeiden
- Nach der DRG-konformen Vergütung von Therapieleistungen unnötige Arzneimittel- und sonstige Folge-/Nebenkosten zu vermeiden, indem bei kostspieligen Wirkstoffen (z. B. parenteralen Antimykotika) die optimale Dosierung und Therapiedauer erforscht werden, so dass Kosten einer Unter- bzw. (in diesem Fall folgenarmen/-freien) Überdosierung sowie einer zu langen Anwendungsdauer eingespart werden [20].

Hierbei sollte ein Drug-Monitoring unbedingt kosteneffektiv sein! Dies heißt: Der durch weniger Arzneimittel und/oder vermiedene/reduzierte Behandlung von Nebenwirkungsfolgen eingesparte Betrag muss größer sein als die Geräte-, Substanz- und Arbeitskosten des Drug-Monitorings bei Vollkostenerfassung [26].

Folgende Erfolgs- bzw. Zielparameter sind bei einem TDM daher im Auge zu behalten:

- Welcher Prozentsatz von Patienten lässt sich mit einem adäquaten TDM frei von Nebenwirkungen halten?
- Welcher Prozentsatz von Proben für ein TDM wurde genau zum optimalen Zeitpunkt gezogen?
- Welcher Prozentsatz von Patienten unter TDM konnte auf Serumkonzentrationen eingestellt werden, die exakt im vorausbestimmten therapeutischen Zielbereich liegen?

Bei der an sich niedrigpreisigen Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika ist mit hoher Evidenz belegt, dass ein TDM eindeutig kosteneffektiv ist [28].

Mit einem geringeren Evidenzlevel konnte auch für Patienten, die beispielsweise auf Intensivstation liegen, Tumore haben oder gleichzeitig andere (potenzielle) nephrotoxische Medikamente erhalten, belegt werden, dass ein TDM von Vancomycin über eine Senkung der Nephrotoxizität kosteneffektiv ist [5].

Eine Dauerinfusion anstelle einer Bolusapplikation über Kurzinfusionen von Meropenem und anderen Carbapenemen kann kostengünstiger sein und hinsichtlich der z. B. bei Mukoviszidose-Patienten erforderlichen erhöhten Wirkstoffpenetration in den Atemtrakt von Vorteil sein. Hier bringt ein TDM sowohl wirtschaftlichen als auch therapeutischen Nutzen [27].

Optimierung der Prozesskosten

Ein wichtiges Instrument zur Prozess- und Kostenoptimierung stellt die Etablierung klinischer Behandlungspfade bzw. die Erstellung von Standard Operating Procedures (SOP) dar. Als Teil der Behandlungspfade werden im Bereich der Arzneimittel Therapiestandards zu entwickeln, etablieren und evaluieren sein. Antinfektiva sind wegen ihrer hohen Bedeutung im Bereich der Kosten, aber auch ihrer hohen Bedeutung für die Qualität und den Erfolg der Behandlung einer Arzneistoffgruppe, für die Therapiestandards und die Aufnahme in die SOP sehr wichtig.

Ein bedeutsames Kriterium für die Auswahl der in die Behandlungspfade/Prozesse passenden Antinfektiva wird dabei einer betriebswirtschaftlich-pharmakoökonomischen Analyse der Therapiealternativen aus Perspektive eines Krankenhauses zukommen. Teil dieser Analyse sollte eine Prozess- und Prozesskostenbetrachtung der Antinfektiva-Therapie von der Beschaffung bis zur Anwendung am Patienten sein. Auch sollte die Frage gestellt werden, inwieweit das eingesetzte Antinfektivum Aspekten des Qualitätsmanagements, der Qualitätssicherung, dem Prozessmanagement, der Patientenorientierung und Mitarbeiterorientierung genügt. Neben den Einkaufspreisen der jeweiligen Alternativen gehen in die Prozessanalyse daher folgende Parameter ein:

- Personalaufwand pro Applikation, wobei unter DRG-Bedingungen (erhöhte Leistungsdichte, reduzierter Personalbestand) eine Reduktion der Applikationshäufigkeit als positiv zu werten ist. Wichtige Parameter sind auch die pro Applikation entstehenden Personalkosten. Sie werden in der Literatur mit 2 bis

4 Euro bzw. US-Dollar pro Applikation angegeben [24, 29].

- Die Kosten der jeweiligen Applikationshilfsmittel wie Spritze, Kanülen, Infusionsbesteck usw. In der Literatur werden diese Kosten je nach Applikationsart mit 1 bis 4 Euro angegeben [29].
- Eine geringere Fehlerrate in Untersuchungen und den hieraus resultierenden Empfehlungen aus angelsächsischen Ländern konnte gezeigt werden: Je geringer die Applikationshäufigkeit und je einfacher die Zubereitung, desto geringer ist die Fehlerwahrscheinlichkeit bei der Anwendung eines Arzneimittels [4]. Dabei ist auch die erforderliche Anzahl der Zubereitungsschritte zu berücksichtigen. So sollten, wenn immer möglich, Fertigräparate eingesetzt werden.
- Die mögliche Verwechslungsgefahr
- Die Kosten für ein erforderliches Monitoring.

Eine Zusammenfassung der Faktoren, die die Gesamtherapiekosten durch die Wahl des Antibiotikums beeinflussen, findet sich in **Tabelle 15.1**.

Nützliche Informationsquellen

Kosten-Effektivitäts-, Budget-Impact- und Health-Impact-Analysen sind eine wertvolle Entscheidungshilfe, um unter mehreren Therapieoptionen diejenige zu identifizieren, die sowohl aus Patienten- als auch budgetärer Sicht am besten vertretbar ist.

Zunehmend werden Ärzten und Apothekern auch pharmakoökonomische Studien vorgelegt, die über positive Ergebnisse für neue Produkte berichten. Eine Bewertung der Qualität dieser Untersuchungen, z. B. anhand der Vorschläge zur Planung, Durchführung und Publikation pharmakoökonomischer Evaluationen zu Antinfektiva der Arbeitsgemeinschaft „Pharmakoökonomie von Antinfektiva“ [7], ist daher unverzichtbar.

Alternativ kann bei der Recherche auf Arzneimittel-Bewertungen (z. B. Health Technology Assessments) anerkannter Institutionen zurückgegriffen werden, wie dem National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.evidence.nhs.uk/default.aspx>), dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (<http://www.iqwig.de/publikationen-des-iqwig.114.html>) oder der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<http://www.cadth.ca/index.php/en/hta>). Neben einer ausführlichen Darstellung und qualitativen Bewertung der verfügbaren Evidenz enthalten diese meist auch Bewertungen der Wirtschaftlichkeit der betrachteten Präparate, teils auf der

Grundlage von eigenen ökonomischen Studien. Aufgrund der zunehmenden Vernetzung internationaler HTA-Agenturen und einer fortschreitenden Standardisierung der Methoden unterscheiden sich die Schlussfolgerungen aus den HTAs immer seltener.

Zur Recherche von pharmakoökonomischen sowie klinischen Einzelstudien sowie HTAs kann auch auf die Datenbank des NHS Centre for Review and Dissemination (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/Home.aspx?DB=HTA>) zurückgegriffen werden. Dort werden die Studien weitaus ausführlicher dargestellt als in Medline. Anhand eines etwa 30 Kriterien umfassenden Schemas werden Studienziel, Design des klinischen und ökonomischen Studienteils sowie klinische und ökonomische Ergebnisse übersichtlich und detailliert präsentiert. Außerdem erfolgt eine knappe Bewertung der Studienqualität.

Ausblick

Pharmakoökonomische Analysen bilden bereits heute eine wichtige Grundlage für leistungsrechtliche Erstattungsbeschränkungen in vielen Ländern und setzen damit die rechtlichen Rahmenbedingungen für Therapieentscheidungen des Arztes. Praxisnahe und -relevante Leitlinien werden daher in Zukunft auch den ökonomischen und rechtlichen Rahmenbedingungen verstärkt Rechnung tragen und sich kritisch mit der Wirtschaftlichkeit der bewerteten Präparate auseinandersetzen müssen. Damit unterscheiden sie sich von systematischen Reviews oder auch Lehrbüchern, in denen lediglich die Evidenzlage hinsichtlich Qualität und Aussage bewertet wird.

Darüber hinaus bieten pharmakoökonomische Analysen auch Chancen, denn sie kombinieren eine kritische evidenzbasierte Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und ökonomische Erwägungen und machen damit eine Trennung beider Ebenen unmöglich. Werden sie in Zukunft stärker in Entscheidungsprozesse einbezogen, so resultieren daraus sowohl eine stärkere Selektion qualitativ hochwertiger Präparate als auch besser an die Patientenbedürfnisse angepasste Arzneimittel.

Literatur

1. Bouza E, Sousa D, Munoz P, Rodriguez-Cr exems M, et al. Bloodstream infections: a trial of the impact of different methods of reporting positive blood culture results. *Clin Infect Dis* 2004;39:1161-9.
2. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteraemia. *Clin Infect Dis* 1999;29:60-6.
3. Cobo J, Oliva J, Sanz J, Aguado JM, et al. Influence of microbiological reports on physician's choice of antimicrobial treatment for susceptible pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:569-72.
4. Cousins D. Safe medication initiatives - sustaining good practice. *Hospital Pharmacist* 2006;13:215-7.
5. Darko W, Medicis JJ, Smith A. Mississipi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacother* 2003;23:643-50.
6. Dietrich ES, Berthold H, Jopp R, Schreier U, et al. Kosten einer leitliniengerechten Arzneimitteltherapie in Deutschland. *Gesundh  kon Qual manag* 2005;10:35-43.
7. Dietrich ES, Mast O, Fischer H, Hoppe-Tichy T, et al. Vorschläge zur Planung, Durchführung und Publikation pharmakoökonomischer Evaluationen zu Antinfektiva. *Chemother J* 2001;3:110-5.
8. Dietrich ES, Schmid M, Bucher A, Lemmen S, et al. Kostenreduktion in der Antibiotika-Therapie. *Krankenhauspharmazie* 1998;19:287-92.
9. Doern GV, Vautour R, Gaudet M, Levy B. Clinical impact of rapid in-vitro susceptibility testing and bacterial identification. *J Clin Microbiol* 1994;32:1757-62.
10. Drinkovic D, Morris AJ, Pottumarthy S, MacCulloch D, et al. Bacteriological outcome of combination versus single-agent treatment for staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:820-5.

Tab. 15.1. Beeinflussung der Gesamttherapiekosten durch Wahl des Antibiotikums

Einflussfaktor	Konsequenzen
Auswahl weniger wirksamer und/oder schlechter verträglicher Antibiotika	Reduktion der Tagestherapiekosten Drastisches Ansteigen der Gesamttherapiekosten
Hohe Wirksamkeit	Kurze Therapiedauer Vermeidung einer Hospitalisierung Frühzeitige Verlegung von der Intensiv- auf die Normalstation Frühzeitige Entlassung aus der stationären Behandlung
Gute Verträglichkeit	Vermeidung von Nebenwirkungen/Begleiterkrankungen Vermeidung von Kosten für Drug-Monitoring
Kurzzeittherapie Orale Antibiotika-Therapie Sequenztherapie	Verkürzung der stationären/parenteralen Therapie Möglichkeit der ambulanten Weiterbehandlung
Vorteilhafte Pharmakokinetik Verlängerte Halbwertszeit	Einsparung von Personal- und Materialkosten durch Verlängerung der Applikationsintervalle Möglichkeit zur ambulanten parenteralen Antibiotika-Therapie (APAT)
Rechtzeitiger Behandlungsbeginn	Verkürzung der Krankheitsdauer Vermeidung infektionsbedingter Komplikationen Reduktion der Ansteckungsgefahr
Ausreichend hohe Dosierung	Verkürzung der Krankheitsdauer Vermeidung infektionsbedingter Komplikationen
Richtige Therapiedauer (so kurz wie möglich, so lang wie nötig)	Vermeidung von Nebenwirkungen Vermeidung von Erreger- oder Resistenzselektion Vermeidung unnötiger Arzneimittelkosten
Antibiotika-Diversität (und -Cycling)	Resistenzminimierung bzw. Vermeidung der Selektion resistenter Erreger
Niedriger Einkaufspreis, Rabatt	Reduktion der Tagestherapiekosten bei gleicher Wirksamkeit und Verträglichkeit
Erfassung von Applikationsnebenkosten, Lagerkosten u. a. (= Prozesskostenermittlung)	Erkenntnisse über die tatsächlichen Gesamtkosten einer Antibiotika-Therapie
Prozesskostenermittlung (Applikationspersonalkosten, Applikationshilfsmittel, Monitoring)	Erkenntnisse über die tatsächlichen Gesamtkosten einer Antibiotika-Therapie
Prozessanalyse (QM) (Verwechslungsgefahr, Zubereitungsschritte, Fehlervermeidung)	Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit, Fehlermanagement

11. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009;66:1343-8.
12. Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, et al. Clinical impact of an ID service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:493-500.
13. Gupta A, Swaroop C, Agarwala S, Pandey RM, et al. Randomized control trial comparing oral amoxicillin-clavulanate and ofloxacin with intravenous ceftriaxone and amikacin as outpatient therapy in pediatric low-risk febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:635-41.
14. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003;89:43-9.
15. McCollum M, Rhew DC, Parodi S. Cost analysis of switching from i.v. vancomycin to p.o. linezolid for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus* species. *Clin Ther* 2003;25:3173-89.
16. Menendez R, Reyes S, Martinez R, de la Cuadra P, et al. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia. *Eur Respir J* 2007;29:751-6.
17. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:188-99.
18. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotey P, et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3782-92.
19. Pablos AI, Escobar I, Albiñana S, Serrano O, et al. Evaluation of an antibiotic intravenous to oral sequential therapy program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:53-9.
20. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-11.
21. Pereira CA, Petrilli AS, Carlesse FA, Luisi FA, et al. Cefepime monotherapy is as effective as ceftriaxone plus amikacin in pediatric patients with cancer and high-risk febrile neutropenia in a randomized comparison. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42:141-7.
22. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, et al. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001;161:722-7.
23. Rodloff A, Christiansen B, Deutrich C, Engelmann L. Entwicklung der Antibiotika-Resistenz bei bakteriellen Krankheitserregern von Patienten eines Universitätsklinikums. *Chemother J* 2002;2:105-12.
24. Sharma S, Kumar A. Antimicrobial management of sepsis and septic shock. *Clin Chest Med* 2008;29:677-87.
25. Tice AD, Turpin RS, Hoey CT, Lipsky BA, et al. Comparative costs of ertapenem and piperacillin-tazobactam in the treatment of diabetic foot infections. *Am J Syst Pharm* 2007;64:1080-6.
26. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update. *Eur Ass Hosp Pharm* 2007;13:83-91.
27. Trittler R, Ehrlich M, Egle H, Kümmerer K. Antiinfektives Drug-Monitoring – nicht nur Nebenwirkungen vermindern! *Krankenhauspharmazie* 2004;25:53-8.
28. Van Lent-Evers NAEM, Mathot RAA, Geus WP. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999;21:63-73.
29. Van Zanten ARH, Engelfriet PM, van Dillen K, van Veen M, et al. Importance of nondrug costs of intravenous antibiotic therapy. *Crit Care* 2003;7:420-1.
30. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Kazantzi MS, Athanasiou S, et al. Early switch to oral versus intravenous antimicrobial treatment for hospitalized patients with acute pyelonephritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3423-34.

16. Perioperative Antibiotika-Prophylaxe

Hannes Wacha, Udo Hoyme, Rainer Isenmann, Peter Kujath, Cordula Lebert, Kurt Naber, Bernd Salzberger

Die perioperative Antibiotika-Prophylaxe ist bei operativen Eingriffen in der Regel eine kurzzeitige, meist einmalige Gabe eines Antibiotikums kurz vor, bei Beginn oder spätestens während des operativen Eingriffs zur Vermeidung von postoperativen Wundkomplikationen. Die Vermeidung anderer postoperativer Infektionen wie Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektionen (außer bei urologischen Eingriffen) oder Meningitis wurde bisher durch wenige Studien gezielt differenziert betrachtet. Sie wurden bislang vornehmlich aus Studien abgeleitet, die mit dem Ziel der Prüfung von Wundinfektionsraten durchgeführt wurden. Die Antibiotika-Prophylaxe kann evidenzbasierte Hygienemaßnahmen zur Prävention postoperativer Infektionen nicht ersetzen, sie kann sie nur komplementieren.

Die Indikation zur perioperativen Prophylaxe wird anhand der Wundklassifikation und aufgrund zusätzlicher Risikofaktoren des Patienten gestellt. Bei allen Patienten mit der Wundklassifikation „kontaminiert“ oder „schmutzig“ wird sie unabhängig von weiteren Faktoren durchgeführt. Bei aseptischen Eingriffen mit Fremdkörperimplantationen ist die Antibiotika-Gabe ebenfalls etabliert. Bei „sauberen“ oder „sauber-kontaminierten“ Eingriffen oder Wunden ist die Indikation abhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren zu prüfen. Bei besonders schwerwiegenden Folgen von Infektkomplikationen (z. B. nach intrakraniellen Eingriffen) wird eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe unabhängig von Risikofaktoren auch ohne wissenschaftlichen Beleg durch entsprechende klinische Studien empfohlen.

Wesentliche Merkmale der perioperativen Prophylaxe sind in folgenden Punkten zusammengefasst:

- Die Antibiotika-Prophylaxe und deren Indikationen sind neben Maßnahmen der Asepsis etabliert.
- Primäres Ziel der perioperativen Prophylaxe ist die Senkung der Wundinfektionsrate; sekundäres Ziel ist die Vermeidung lokaler und systemischer postoperativer Infektkomplikationen.
- Eine Prophylaxe sollte risikoadaptiert und individualisiert erfolgen.
- Das Risiko beginnt mit dem Eingriff. Ein wirksamer Antibiotika-Spiegel ist für die

Tab. 16.1. Übersicht der Empfehlungen zur Antibiotika-Prophylaxe in der Chirurgie

OP-Gebiet	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	EVG	EG
Leber Pankreas Ösophagus-Resektion	Enterobacteriaceae Anaerobier Enterokokken Staphylokokken	Cephalosporin Gruppe 2 ± Metronidazol	Ib	A
		<i>Bei Allergie gegen Beta-Lactame</i> Clindamycin + Aminoglykosid Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Metronidazol	III	B C
		<i>Bei Risikopatienten</i> Cephalosporin Gruppe 3a + Metronidazol Acylaminopenicillin/BLI	Ib	C C
Magenchirurgie	Enterobacteriaceae Anaerobier Staphylokokken	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 1/2	Ib	A A
		<i>Bei Allergie gegen Beta-Lactame</i> Clindamycin + Aminoglykoside	III	B
		<i>Bei Risikopatienten</i> Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a ± Metronidazol Carbapenem Gruppe 2	Ib	B B C
Gallenwegschieurgie	Enterobacteriaceae Enterokokken Anaerobier (Staphylokokken)	<i>Nur bei Vorliegen von Risikofaktoren</i> Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin Cephalosporin Gruppe 1/2	Ia	A A A
		<i>Bei Allergie gegen Beta-Lactame</i> Clindamycin + Aminoglykosid Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Metronidazol	III	B C
		<i>Bei Risikopatienten</i> Cephalosporin Gruppe 3a + Metronidazol Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem Gruppe 2	Ia	B A C
Kolon-Rektum-Chirurgie	Anaerobier Enterobacteriaceae Enterokokken	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 1/2 + Metronidazol	Ia	A A
		<i>Bei Allergie gegen Beta-Lactame</i> Clindamycin + Aminoglykosid Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Metronidazol	III	B C
		<i>Bei Risikopatienten</i> Cephalosporin Gruppe 3a + Metronidazol Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem Gruppe 2	Ia	B A C
Appendektomie	<i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Nur bei Vorliegen von Risikofaktoren</i> Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 1/2 + Metronidazol	Ia	A A
		<i>Bei Allergie gegen Beta-Lactame</i> Clindamycin + Aminoglykosid Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Metronidazol	III	B C
Leisten- und Bauchwandhernienchirurgie	Staphylokokken	<i>Bei Risikopatienten</i> Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 1/2	Ia	A A
Neurochirurgie	<i>Je nach Lokalisation</i> Staphylokokken Streptokokken Propionibakterien	Cephalosporine Gruppe 1 Aminopenicilline/BLI	Ia	A A

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

*lokale *E. coli*-Resistenzsituation beachten

OP-Gebiet	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	EVG	EG
Gynäkologie Hysterektomie	Enterobacteriaceae <i>Staphylococcus aureus</i> Anaerobier STD-Erreger	Cephalosporin Gruppe 2 ± Metronidazol	la	A
		<i>Bei Allergie gegen Beta-Lactame</i> Clindamycin + Aminoglykosid	la	C
Sectio caesarea		Aminopenicillin Cephalosporin Gruppe 1/2	la	A A
Urologische Eingriffe mit Eröffnung von Darmsegmenten	Enterobacteriaceae Enterokokken Anaerobier Staphylokokken	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 + Metronidazol	IV	A A
		<i>Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten oder vorheriger permanenter Harnableitung</i> Cephalosporin Gruppe 3/4 Acylaminopenicillin/BLI		B B
ohne Eröffnung von Darmsegmenten und ohne Hinweis auf Bakteriurie	Enterobacteriaceae Enterokokken Staphylokokken	<i>Nur bei Risikopatienten</i> Fluorchinolone* mit hoher Urinkonzentration Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI	IV	A A A
		<i>Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten oder vorheriger permanenter Harnableitung</i> Cephalosporin Gruppe 3/4 Acylaminopenicillin/BLI	IV	B B
Verwendung in Implantaten/Rekonstruktive Genitalchirurgie	Staphylokokken	<i>Bei Sekundärversorgung oder erhöhtem Infektionsrisiko</i> Cephalosporin Gruppe 1/2	IV	A
Andere Eingriffe außerhalb der Harnwege	Staphylokokken	<i>Nur bei erhöhtem Infektionsrisiko</i> Cephalosporin Gruppe 1/2	IV	A
Endoskopische Eingriffe einschließlich ESWL	Enterobacteriaceae Enterokokken Staphylokokken	<i>Nur bei Risikopatienten</i> Cephalosporine Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI Fluorchinolone* mit hoher Urinkonzentration	IIIb	A A A
		<i>Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten oder vorheriger permanenter Harnableitung</i> Cephalosporin Gruppe 3/4 Acylaminopenicillin/BLI		B B
Prostatektomie	Enterobacteriaceae Enterokokken Staphylokokken	Fluorchinolone* mit hoher Urinkonzentration Cephalosporine Gruppe 2	lb	A A
Transrektale Prostatabiopsie	Enterobacteriaceae	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 Aminoglykosid Fluorchinolone* mit hoher Urinkonzentration	lb	B B B A
Herz-, Gefäß-, Implantationschirurgie	Staphylokokken <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.	Cephalosporin Gruppe 1/2	la	A
		<i>Bei Allergie gegen Beta-Lactame</i> Vancomycin, Teicoplanin	IV	A
Unfallchirurgie	Staphylokokken Breites Erregerspektrum in Abhängigkeit von der Exposition nach Trauma	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 1/2 + Metronidazol	la	A A
		<i>Bei Allergie gegen Beta-Lactame</i> Clindamycin + Aminoglykosid	IV	B
Orthopädie	Staphylokokken Cave <i>Staphylococcus epidermidis</i> zunehmend	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 1/2	la	A A
		<i>Bei Allergie gegen Beta-Lactame</i> Clindamycin + Aminoglykosid	IV	B

OP-Gebiet	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	EVG	EG
Plastische Chirurgie Handchirurgie	Staphylokokken	Cephalosporin Gruppe 1/2	Ib	A
		<i>Bei Allergie gegen Beta-Lactame</i> Clindamycin	III	B
Oropharynx-Larynx- Chirurgie	Staphylokokken Enterobacteriaceae Orale Streptokokken Orale Anaerobier	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 1/2 ± Metronidazol	Ib	B B
		<i>Bei Allergie gegen Beta-Lactame</i> Clindamycin	III	B
		Fluorchinolon Gruppe 4		B

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

*lokale *E. coli*-Resistenzsituation beachten

Dauer der Risikoperiode sicherzustellen. Das bedeutet, dass bei anhaltendem Risiko der Antibiotika-Spiegel in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik aufrechterhalten werden muss.

- Eine zu frühe Gabe des Antibiotikums ist nutzlos. Die Fortführung der perioperativen Prophylaxe über die Operation hinaus als präventive Therapie bedarf besonderer Indikationen.
- Bei der Auswahl des Antibiotikums sind Risikoprofil und regionale Epidemiologie zu berücksichtigen. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei den möglichen sekundären Infektionen, die vor allem durch gramnegative Erreger verursacht werden.
- Es sollten nur Substanzen eingesetzt werden, bei denen entsprechende Indikationen nachgewiesen sind. Die meisten Erfahrungen liegen für den Einsatz der Beta-Lactam-Antibiotika vor.
- Die Auswahl der Substanzen orientiert sich in erster Linie am Erregerspektrum, der Pharmakokinetik und auch der Zulassung.
- Für den individuellen Patienten ist das Risiko der Resistenzentwicklung gering. Dies gilt jedoch nicht für das Gesamtkollektiv einer Klinik.
- Ökonomische Gesichtspunkte sind wichtig, auch wenn die Kosten der Antibiotika-Prophylaxe geringer sind als die Kosten postoperativer Infektionskomplikationen.

Tabelle 16.1. zeigt die Empfehlungen zur perioperativen Prophylaxe für ausgewählte Operationsgebiete in einer Übersicht. Für eine differenzierte Betrachtung sei auf die Langfassung dieses Kapitels im Chemotherapie Journal verwiesen [1].

Die genannten Substanzgruppen bzw. Substanzen haben sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen. Wegen der Vielzahl der Möglichkeiten bei einigen Substanzgruppen werden keine einzelnen Evidenzgrade für jede Option ausgewiesen und in Einzelfällen Analogschlüsse zugelassen.

Metaanalysen und prospektiv randomisierte Studien, die zur Antibiotika-Prophylaxe in der Chirurgie vorliegen, sind häufig von unterschiedlicher Qualität und lassen oft verschiedene Eingriffe unter dem Sammelbegriff *Abdominaleingriffe* oder auch verschiedene Substanzen zu, so dass nicht immer eindeutige Evidenz gegeben ist. Empfehlungsgrade können daher zwischen A und C bei scheinbar gleichwertigen Studien von den Experten vergeben werden.

Literatur:

1. Wacha H, Hoyme U, Isenmann R, Kujath P, et al. Perioperative Antibiotika-Prophylaxe – Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J* 2010;19:70-84.



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e. V.
www.p-e-g.org