

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie zur Zeit überarbeitet

S2k Leitlinie

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018

2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019

Herausgeber: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

Unter Beteiligung von: Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V. (BDA), Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNOHC), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (DGKH), Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (DGOU), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP), Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), Österreichische Gesellschaft für Antimikrobielle Chemotherapie (ÖGACH), Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP) und Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT)

Autoren: Klaus-Friedrich Bodmann¹, Béatrice Grabein², Michael Kresken^{3,4}, Hartmut Derendorf⁵, Ralf Stahlmann⁶, Sebastian R. Ott^{7,8}, Bernhard Olzowy⁹, Christian Eckmann¹⁰, Florian Wagenlehner¹¹, Cord Sunderkötter¹², Mathias G. Vossen¹³, Pascal M. Dohmen¹⁴, Pramod M. Shah¹⁵, Reinier Musters¹⁶, Peter Walger¹⁷, Michael Wilke¹⁸ für die Expertenkommission*

¹ Klinik für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin und Klinische Infektiologie, Klinikum Barnim GmbH, Werner Forßmann Krankenhaus, Rudolf-Breitscheid-Straße 100, 16225 Eberswalde

² Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Universität München, Marchioninistraße 15, 81377 München

³ Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach

⁴ Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Schaevenstraße 1 a-b, 50676 Köln

⁵ Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, University of Florida, 1345 Center Drive, P3-27, Gainesville, FL 32610-0494, USA

⁶ Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Garystraße 5, 14195 Berlin

⁷ Universitätsklinik für Pneumologie, Universitätsspital Bern (Inselspital) und Universität Bern, CH-3010 Bern

⁸ Pneumologie / Thoraxchirurgie, St. Claraspital AG, Kleinriedenstrasse 30, CH-4002 Basel

⁹ HNO-Zentrum Landsberg am Lech, Ahornallee 2a, 86899 Landsberg am Lech

¹⁰ Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Peine, Virchowstraße 8h, 31226 Peine

¹¹ Justus Liebig Universität Gießen, Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35392 Gießen

¹² Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)

¹³ Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen & Tropenmedizin, Allgemeines Krankenhaus Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich

¹⁴ Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Universitätsmedizin Rostock, Schillingallee 35, 18057 Rostock

¹⁵ Auf dem Mühlberg 30c, 60599 Frankfurt am Main

¹⁶ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Philipps-Universität Marburg, Hans-Meerwein Straße 2, 35043 Marburg

¹⁷ Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf, Zentralbereich Hygiene, Infektionsmanagement und ABS, Amalienstrasse 9, 40472 Düsseldorf

¹⁸ inspiring-health Dr. Wilke GmbH, Waldmeisterstraße 72, 80935 München

*Weitere Mitglieder der Expertengruppe: Bilal Al-Nawas, Mainz; Karsten Becker, Münster; Alexander Brinkmann, Heidenheim; Reinhard Brodt, Frankfurt am Main; Michael Ebenhoch, Murnau; Reinhard Fünfstück, Weimar; Rainer Gattringer, Linz, Österreich; Wolfgang Graninger, Wien, Österreich; Miriam Havel, München; Tobias Heinrichs, Gainesville, Florida, USA; Hans Jürgen Heppner, Schwelm; Gunnar Hischebeth, Bonn; Gert Höffken, Dresden; Rainer Höhl, Nürnberg; Udo Hoyme, Arnstadt; Claudia Hübner, Greifswald; Rainer Isenmann, Ellwangen; Wolfgang Kämmerer, Augsburg; Julia Karbach, Mainz; Martin Kolditz, Dresden; Wolfgang Krüger, Konstanz; Ernst Kühnen, Trier; Peter Kujath, Lübeck; Cordula Lebert, Nürnberg; Hartmut Lode, Berlin; Christoph Lübbert, Leipzig; Matthias Militz, Murnau; Rainer Müller, Dresden; Kurt Naber, Straubing; Roland Nau, Göttingen; Adrian Pilatz, Gießen; Mathias W. Pletz, Jena; Annette Pross, Regensburg; Tobias Reimers, Gainesville, Florida, USA; Arne C. Rodloff, Leipzig; Franz-Josef Schmitz, Minden; Helmut Schöfer, Frankfurt/Main; Sören Schubert, München; Eberhard Straube, Jena; Florian Thalhammer, Wien, Österreich; Thomas A. Wichelhaus, Frankfurt am Main; Birgit Willinger, Wien, Österreich

Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften: Bilal Al-Nawas, Mainz (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V., DGMKG); Klaus-Friedrich Bodmann, Eberswalde (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V., DGIM); Alexander Brinkmann, Heidenheim (Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V., BDA; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., DGAI); Christian Eckmann, Peine (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V., DGAV); Béatrice Grabein, München (Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., DGHM); Hans Jürgen Heppner, Schwelm (Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V., DGG); Caroline Isner, Berlin (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V., DGI); Julia Karbach, Mainz (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V., DGMKG); Martin Kolditz, Dresden (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e.V., DGP); Robert Krause, Graz, Österreich (Österreichische Gesellschaft für Antimikrobielle Chemotherapie, ÖGACH); Wolfgang Krüger, Konstanz (Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V., BDA; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., DGAI); Matthias Militz, Murnau (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V., DGOU); Bernhard Olzowy, Landsberg (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., DGHNOKHC); Cord Sunderkötter, Halle/Saale (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V., DDG); Florian Thalhammer, Wien, Österreich (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V., DGIM; Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, ÖGIT); Florian Wagenlehner, Gießen (Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., DGU); Peter Walger, Bonn (Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V., DGKH); Birgit Willinger, Wien, Österreich (Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin, ÖGHMP)

Leitlinienkoordinatoren: Klaus-Friedrich Bodmann, Béatrice Grabein, Michael Kresken

Manuskripterstellung: Julia Fritz und Michael Kresken, Geschäftsstelle der PEG, Rheinbach

Redaktionelle Bearbeitung: Redaktion German Medical Science (GMS), ZB MED – Informationszentrum Lebenswissenschaften, Köln

Kontakt Daten

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg

Von-Liebig-Straße 20

53359 Rheinbach

Tel.: +49 (0) 2226/908916

Fax: +49 (0) 2226/908918

E-Mail: geschaeftsstelle@p-e-g.org

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

E-Mail: kf.bodmann@klinikum-barnim.de

Dr. med. Béatrice Grabein

Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Klinikum der Universität München

Marchioninistraße 15

81377 München

Tel.: +49 (0) 89/4400 74 707

Fax: +49 (0) 89/4400 78 730

E-Mail: beatrice.grabein@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Michael Kresken
Antiinfectives Intelligence GmbH
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Von-Liebig-Str. 20
53359 Rheinbach
Tel.: +49 (0) 2226/908 912
Fax: +49 (0) 2226/908 918
E-Mail: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH
Schaevenstraße 1 a–b
50676 Köln

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine Aktualisierung der „Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen“ aus dem Jahr 2010. Die Erstellung der Leitlinie wurde von Klaus-Friedrich Bodmann, Béatrice Grabein und Michael Kresken koordiniert. Die Verantwortung für den Inhalt der einzelnen Kapitel liegt bei den jeweils genannten Autoren.

Präscriptum

Nach Veröffentlichung der Leitlinie wurden von den Arbeitsgruppen die folgenden Dosierungsvorschläge aktualisiert:

1. **Tabelle 5.5 (Seite 98):** Orale Sequenztherapie bei Patienten mit erreichter klinischer Stabilität und ohne Erregernachweis bei CAP: 1–2x 500 mg Levofloxacin p.o. pro Tag ANSTATT 2x 500 mg Levofloxacin p.o. pro Tag
2. **ERGÄNZENDE ANMERKUNGEN** zu den Dosierungen von Penicillin G und Penicillin V bei der Behandlung des komplizierten Erysipels (**Seiten 180-181**): Das EUCAST hat zuletzt als Grundlage für die Bewertung "Penicillin-sensibel" folgende Dosierungen zugrunde gelegt: Phenoxyethylpenicillin: 3–4x 0,5–2 g oral, und Benzylpenicillin: als hohe Dosis 4–6x 1,2g (entsprechend 4–6x 2 Mio. IU). Gemäß der Erfahrung der Autoren hat sich bei Erysipel die Dosierung 3x 10 Mio. IE/Tag seit Jahrzehnten bewährt und in der Klinik sich die dreimalige Gabe einer hohen Dosis als praktischer und zuverlässiger gezeigt als eine viermalige (und damit auch nächtliche) Gabe. In den Studien, die in einen Cochrane Review [1] eingeschlossen wurden, werden Dosen angegeben von 3x 3g (3x 5 Mio. IU), 8x 2,5 Mio. IU bis Fieberfreiheit, 6x 18 [sic] Mio. IU bis Fieberfreiheit, und in der Leitlinie der IDSA 4–6x 2–4 Mio. IU [2].

[1] Bernard P, Bedane C, Mounier M, Denis F, Catanzano G, Bonnetblanc JM. Streptococcal cause of erysipelas and cellulitis in adults. A microbiologic study using a direct immunofluorescence technique. Arch Dermatol. 1989 Jun;125(6):779-82
[2] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2014 Jul;59(2):147-59. DOI: 10.1093/cid/ciu296
3. **Tabelle 10.1 (Seite 229):** Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von Knochen- und Gelenkinfektionen – Dalbavancin 1,5 g an Tag 1 und Tag 8, ausreichend für 8 Wochen ANSTATT Dalbavancin 1 g als erste Dosis, dann 1x/Woche 0,5 g als Erhaltungsdosis oder 1,5 g jeden 15. Tag
4. **Tabelle 12.1 (Seite 264):** Empirische Therapie der kulturnegativen bakteriellen Endokarditis bei vorheriger Antibiotika-Therapie bzw. bis zum Erhalt der Blutkulturergebnisse – Gentamicin-Dosierung in Kombination mit Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam bzw. Vancomycin: 1x 3 mg/kg ANSTATT 3x 3 mg/kg
5. **Tabelle 12.1 (Seite 264):** Empirische Therapie der kulturnegativen bakteriellen Endokarditis bei vorheriger Antibiotika-Therapie bzw. bis zum Erhalt der Blutkulturergebnisse – Rifampicin-Dosierung in Kombination mit Vancomycin: Rifampicin 900 mg i.v. (2 ED) ANSTATT Rifampicin 900 mg i.v. (3 ED)

Inhalt

1. Einführung und Antibiotika	12
Einleitung	12
Bewertung der zugelassenen Indikationen für die einzelnen Antibiotika.....	12
Charakterisierung der Antibiotika	13
2. Mikrobiologie	30
Einleitung	30
Empfindlichkeitsprüfung	31
Resistenzsituation	32
Resistenzmechanismen gegen Antibiotika	40
Kollateralschäden von Antibiotika	40
Medizinische Maßnahmen gegen zunehmende Resistenz.....	41
3. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	48
Pharmakologie	48
Pharmakokinetik	48
Interaktion von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	50
Therapeutisches Drug-Monitoring	55
Kontinuierliche oder prolongierte Infusionen von Beta-Lactam-Antibiotika	57
Arzneimittelinteraktionen	60
4. Sicherheit und Verträglichkeit	74
Einleitung	74
Arzneistoffspezifische Nebenwirkungen	75
Antibiotika in der Schwangerschaft	84
5. Respiratorische Infektionen	90
Einleitung	90
Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)	91
Pneumonien.....	93
Ambulant erworbene Pneumonien (Community-acquired Pneumonie; CAP)	94
Management der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)	100
Nosokomiale Pneumonien	102
MRSA-Pneumonien	108
Aspirationspneumonie und Lungenabszess	110
Pleurale Infektionen	111

6. Infektionen im Hals-, Nasen-, Ohren- und Mund-Kiefer-Gesichtsbereich.....	116
Einleitung	116
Otitis externa maligna und Osteomyelitis der Schädelbasis	116
Mastoiditis.....	117
Epiglottitis	118
Ohrmuschelperichondritis	119
Nasenfurunkel.....	120
Peritonsillitis und Peritonsillarabszess.....	120
Bakterielle Sinusitiden und deren Komplikationen.....	122
Odontogene Infektionen mit Ausbreitungstendenz, ggf. mit lokalen oder systemischen Komplikationen	125
Osteomyelitis der Kiefer	125
Zervikofaziale Aktinomykose.....	126
Sialadenitis	127
7. Intraabdominelle Infektionen	141
Indikation zur antimikrobiellen Therapie	141
Peritonitis.....	141
Nekrotisierende Pankreatitis mit infizierten Nekrosen	146
Invasive intraabdominelle Mykosen	147
Schwer therapierbare und multiresistente Erreger (MRE)	148
Dauer der empirischen Antibiotika-Therapie intraabdomineller Infektionen	151
8. Infektionen der Nieren und des Urogenitaltrakts	158
Indikation zur initialen parenteralen Antibiotika-Therapie	158
Allgemeine Kriterien zur Antibiotika-Auswahl	158
Akute unkomplizierte Pyelonephritis	158
Komplizierte bzw. nosokomiale Harnwegsinfektion	159
Urosepsis.....	162
Akute Prostatitis, Prostataabszess.....	162
Akute Epididymitis, Epididymoorchitis ggf. mit Abszess	163
Endometritis, Salpingitis, Tuboovarialabszess, Pelveoperitonitis.....	163
9. Haut- und Weichgewebeinfektionen	173
Einleitung	173
Therapie ausgewählter bakterieller Haut- und Weichgewebeinfektionen.....	175
Infizierte Bisswunden	202

10. Knochen- und Gelenkinfektionen.....	228
Einleitung	228
Hämatogene Osteomyelitis	228
Spondylodiscitis	231
Posttraumatische/postoperative Osteomyelitis	231
Sternumosteomyelitis.....	232
Bakterielle Arthritis	233
Endoprothesen-/Fremdkörper-assoziierte Infektionen	233
11. Sepsis.....	239
Einleitung	239
Mikrobiologie und aktuelle Resistenzsituation	243
Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	244
Therapieempfehlungen	247
12. Bakterielle Endokarditis.....	260
Einleitung	260
Klinik	260
Prävention	261
Die interdisziplinäre Betreuung	261
Bildgebung.....	262
Erregernachweis	263
Antimikrobielle Therapie.....	264
Bewertung der Empfehlungen zur Antibiotika-Therapie der Endokarditis der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2015	265
Chirurgische Therapie und Nachsorge.....	266
13. Bakterielle Meningitis.....	271
Einleitung	271
Diagnostik	271
Therapie	272
Prophylaxe.....	273
14. Bakterielle gastrointestinale Infektionen	281
Einleitung	281
Diagnostik.....	283
Therapie	284

15. Antibiotika-Therapie beim alten Menschen	294
Einleitung	294
Schwerpunkte Antibiotika-assoziiierter Nebenwirkungen im Alter	295
Prävalenz von inadäquaten Verordnungen	296
Antibiotika-Verordnungen für alte Patienten	297
Beurteilung der Nierenfunktion im Alter	300
Antibiotika-Resistenzen im Alter	301
Zusammenfassung	301
16. Infektionen durch multiresistente gramnegative Stäbchen – ESBL-Bildner, Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae, Carbapenem-resistente <i>Acinetobacter baumannii</i>	309
Antibiotika zur Therapie von Infektionen durch MRGN	309
Therapie von Infektionen durch Extended-Spektrum-Beta-Lactamase-bildende Enterobacteriaceae	313
Therapie von Infektionen durch Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae	314
Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente <i>Acinetobacter baumannii</i> -Stämme	316
17. Ökonomische Aspekte der Antibiotika-Therapie	326
Einführung	326
Diagnostische und therapeutische Strategien im Einzelnen	327

1. Einführung und Antibiotika

Klaus-Friedrich Bodmann, Michael Kresken, Béatrice Grabein, Pascal M. Dohmen, Michael Wilke

Einleitung

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt sich um die Überarbeitung der 2010 [1] 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 Therapieempfehlungen werden mit Empfehlungsgraden versehen. Es gelten die in **Tabelle 1.1** dargestellten Empfehlungsgrade.

Tabelle 1.1: Empfehlungsgrade

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

Das Ergebnis sind die vorliegenden Empfehlungen zur parenteralen kalkulierten 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. Die Empfehlungen der PEG fokussieren auf die Initialtherapie bakterieller Infektionen. Im Rahmen der Etablierung von Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Therapie – im englischen Sprachraum als Antibiotic Stewardship (ABS) bezeichnet – spielt die leitliniengerechte Wahl der Initialtherapie eine entscheidende Rolle. Sie ist eine der ABS-Kernstrategien und Bestandteil der Qualitätssicherung von ABS-Maßnahmen. Eine falsche Initialtherapie hat negative klinische und ökonomische Auswirkungen.

Somit stehen die aktualisierten Empfehlungen im Einklang mit den Anforderungen an ABS in Deutschland.

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 15–20 Jahren vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder European Medicines Agency (EMA) zugelassen wurden. Wegen der in diesem Zeitraum erheblich erhöhten Anforderungen an die klinische Entwicklung und den damit verbundenen Kosten besteht bei neueren Substanzen oft eine Zulassung nur für ein oder zwei Anwendungsgebiete. Sie werden bei

schweren oder durch multiresistente Erreger verursachten Infektionen jedoch auch außerhalb des mit der Zulassung genehmigten Gebrauchs eingesetzt (Off-Label-Gebrauch).

Bezüglich der rechtlichen Aspekte des Off-Label-Gebrauchs existiert eine Entscheidung des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 (B 1 KR 37/00 R), nach der Verordnungen außerhalb der behördlich zugelassenen Indikationen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen erstattet werden, 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 Stellungnahme im Bundesgesundheitsblatt dargelegt worden.

Jeder Arzt hat seine Therapieentscheidung gemeinsam mit einem individuellen Patienten zu treffen. 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 hämato-onkologischen Bereich der Einsatz unterschiedlicher Antibiotika-Gruppen zur Verminderung des Selektionsdruckes zwingend notwendig, so dass der Off-Label-Gebrauch von mikrobiologisch aktiven Substanzen in bestimmten Situationen gerechtfertigt ist, z.B. bei der Behandlung von Infektionen bei kritisch kranken Patienten oder Infektionen durch Erreger, die eine Resistenz gegen die zugelassenen Antibiotika erworben haben.

Charakterisierung der Antibiotika

Beta-Lactame

Beta-Lactame üben einen bakteriziden Effekt aus und zeigen eine zeitabhängige Tötungskinetik. Aus diesem Grund gilt die Zeitdauer des Wirkstoffspiegels oberhalb der minimalen Hemmkonzentration ($T > \text{MHK}$) als wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Beta-Lactam-Antibiotika.

Penicilline

Die Einteilung der parenteralen Penicilline in Gruppen erfolgt nach ihrer Struktur in Benzylpenicillin, Aminopenicilline, Acylaminopenicilline und Isoxazolylpenicilline. Verbunden mit diesen Struktureigenschaften zeigen Penicilline ein sehr unterschiedliches Verhalten gegenüber Erregern und Beta-Lactamasen.

Der postantibiotische Effekt ist, soweit vorhanden, nur von kurzer Dauer. Informationen zur 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 0,2–0,4 l/kg Körpergewicht. Die Liquorgängigkeit der Penicilline ist bei entzündeten Meningen und adäquater Dosierung

ausreichend. Die Plasmahalbwertszeiten betragen bei nierengesunden Patienten 1–2 Stunden, die Elimination erfolgt meist unverändert renal. Die Plasmaproteinbindung ist sehr unterschiedlich und kann Werte von >90% bei den Isoxazolympenicillinen 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 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 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 den in Deutschland niedrigen Resistenzraten (Daten zur aktuellen Resistenzsituation in Deutschland finden sich in Kapitel 2) als das Mittel der ersten Wahl. Bei Patienten aus diversen anderen Ländern (z.B. Spanien) muss mit deutlich höheren Resistenzraten bei den Pneumokokken gerechnet werden.

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

Isoxazolympenicilline: 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 den anderen Penicillinen zeigen Isoxazolympenicilline eine hohe Plasmaeiweißbindung von mehr als 90%.

Aminopenicilline: Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure

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 verminderte 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 nachgewiesen empfindlichen Erregern, unabhängig von der Infektlokalisation und dem Schweregrad der Erkrankung, einschließlich Endokarditis, Meningitis und Sepsis. Zugelassen 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 erhältlich. Sulbactam steht auch zur freien Kombination zur Verfügung.

Häufigste unerwünschte Wirkungen der Aminopenicilline sind pseudoallergische Hautreaktionen. Ein morbilliformes Exanthem tritt meist 5–10 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. Piperacillin erfasst auch *Pseudomonas aeruginosa*. Aufgrund der hohen 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 effektivere 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, Misch-

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

Cephalosporine

Die parenteralen Cephalosporine werden in Deutschland nach den Empfehlungen der PEG z.Zt. in 5 Gruppen eingeteilt. Die bisherige Gruppe 5 beinhaltete als einzigen Vertreter Cefoxitin. Da der Vertrieb von Cefoxitin in Deutschland eingestellt wurde, wurde die dadurch frei gewordene Position von Ceftarolin und Ceftobiprol, zwei neuen Cephalosporinen 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 0,2–0,4 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.

Bei der Einteilung der Cephalosporine wurde ausschließlich die antibakterielle Aktivität des Antibiotikums berücksichtigt.

Cephalosporine der Gruppe 1: Cefazolin

Cefazolin wirkt vorwiegend gegen Staphylokokken und Streptokokken. Bei Methicillin-resistenten Staphylokokken ist Cefazolin, wie alle anderen Cephalosporine, jedoch mit der Ausnahme von Ceftobiprol und Ceftarolin (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

Cefuroxim besitzt gegenüber Cefazolin ein erweitertes Spektrum im gramnegativen Bereich, das auch *Haemophilus influenzae* einschließt. Zudem zeigt es eine gute Aktivität gegen Methicillin-sensible Staphylokokken. 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. Die Sequenztherapie mit der oralen Darreichungsform (Cefuroximaxetil) wird bei schweren Infektionen aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit und der im Vergleich zur parenteralen Gabe reduzierten Dosis nicht empfohlen.

Cephalosporine der Gruppe 3

- 3a: Cefotaxim, Ceftriaxon
- 3b: Ceftazidim (\pm Avibactam)
- 3c: Ceftolozan (nur in Kombination mit Tazobactam)

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. In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor werden jedoch auch ESBL-Bildner erfasst (siehe unten). Ceftriaxon wird zu 40–50% hepatobiliär ausgeschieden und übt einen vergleichsweise hohen Resistenzselektionsdruck auf das gastrointestinale Mikrobiom aus. Die In-vitro-Aktivität von Cefotaxim und Ceftriaxon gegenüber Staphylokokken ist im Vergleich zu den Cephalosporinen der Gruppen 1 und 2 schwächer, die von Ceftazidim und Ceftolozan unzureichend. Für die Behandlung von Infektionen, bei denen Staphylokokken vermutet oder nachgewiesen werden, sind diese beiden Cephalosporine nicht geeignet. Ceftazidim und Ceftolozan sind im Gegensatz zu Cefotaxim und Ceftriaxon auch gegenüber Streptokokken und Pneumokokken klinisch unwirksam. Cefotaxim und Ceftriaxon (Gruppe 3a) zeigen dafür keine, Ceftazidim (Gruppe 3b) und Ceftolozan (Gruppe 3c) hingegen eine sehr gute *Pseudomonas*-Wirksamkeit.

Die zugelassenen Indikationen der Cephalosporine der Gruppen 3a und 3b umfassen Erkrankungen aller Organsysteme, soweit sie durch empfindliche Erreger verursacht werden.

Die neue Gruppe 3c umfasst das neue Cephalosporin Ceftolozan, welches in fixer Kombination mit dem Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam erhältlich ist.

Ceftolozan/Tazobactam

Ceftolozan/Tazobactam hat eine gute antibakterielle Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*, ebenso gegenüber *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, inklusive der meisten ESBL-produzierenden Stämme. Ceftolozan/Tazobactam ist unwirksam gegenüber Staphylokokken und Anaerobiern (außer *Bacteroides fragilis*) und es besitzt keine Aktivität gegen Carbapenem-resistente Bakterien, die Serin-Carbapenemasen (z.B. KPC, OXA) oder Metallo-Beta-Lactamasen (z.B. VIM, NDM) produzieren. Die derzeitig zugelassenen Indikationen sind komplizierte intraabdominelle Infektionen, akute Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen. Zulassungsstudien in der Indikation HAP werden zurzeit durchgeführt.

Ceftazidim/Avibactam

Avibactam, ein neuer Beta-Lactamase-Inhibitor, hemmt Beta-Lactamasen der Ambler-Klassen A und C sowie einige Enzyme der Klasse D, jedoch nicht Enzyme der Klasse B (d.h. Metallo-Beta-Lactamasen). In der fixen Kombination mit dem Cephalosporin der Gruppe 3b Ceftazidim verbessert Avibactam die Wirksamkeit gegenüber Stämmen von *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, die ESBL-Enzyme, AmpC-Beta-Lactamasen und bestimmte Carbapenemasen wie KPC oder OXA-48 produzieren. Ceftazidim/Avibactam ist seit dem 1. Juli 2016 zugelassen zur Behandlung von Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI), komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) und nosokomialen Pneumonien (einschließlich VAP).

Eine weitere zugelassene Indikation ist die Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen. Die zugelassene Dosis beträgt 3x 2,5 g Ceftazidim/Avibactam i.v. mit einer Infusionsdauer von 2 Stunden.

Cephalosporine der Gruppe 4: Cefepim

Cefepim hat eine den Cephalosporinen der Gruppe 3a vergleichbare Staphylokokken-Aktivität und eine dem Ceftazidim vergleichbare *Pseudomonas*-Wirksamkeit. Cefepim ist zudem in vitro wirksam gegenüber Erregern, die AmpC-Beta-Lactamasen überexprimieren (vor allem *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*), was es von den Cephalosporinen der Gruppe 3 unterscheidet. ESBL-bildende Erreger sind jedoch resistent.

Cephalosporine der Gruppe 5: Ceftarolin, Ceftobiprol

Das Wirkspektrum von Ceftarolin entspricht dem der Cephalosporine der Gruppe 3a. Darüber hinaus besitzt Ceftarolin eine Wirksamkeit gegenüber Methicillin-resistenten Staphylokokken. Die zugelassenen Indikationen sind komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen und die ambulant erworbene Pneumonie.

Ceftobiprol zeigt eine den Cephalosporinen der Gruppe 4 vergleichbare Aktivität gegen gramnegative Erreger und ist zusätzlich gegen Methicillin-resistente Staphylokokken aktiv. Zudem ist Ceftobiprol in vitro gegen einen Teil der Stämme von *Enterococcus faecalis* aktiv. Die derzeitige Zulassung umfasst schwere Haut- und Weichgewebeinfektionen sowie nosokomiale Pneumonien außer beatmungsassoziierten Pneumonien (VAP). Die Einhaltung der vorgegebenen Infusionsdauer von 2 Stunden ist zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen notwendig [2].

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 wurde bei nosokomialen Infektionen über Carbapenemase-bildende Stämme berichtet. Carbapeneme zeigen bei diesen Erregern keine bzw. nur eine verminderte Aktivität.

Stenotrophomonas maltophilia ist von Natur aus gegenüber Carbapenemen resistent. Ebenso besitzen die Carbapeneme keine Aktivität gegen Methicillin-resistente Staphylokokken sowie gegen *Enterococcus faecium*.

Zur Gruppe 1 zählen Imipenem (in Kombination mit Cilastatin) und Meropenem. Cilastatin ist ein Inhibitor der renalen Dehydropeptidase-I, die Imipenem metabolisiert.

Die Gruppe 2 beinhaltet Ertapenem. Ertapenem weist im Gegensatz zur Gruppe 1 keine klinische Wirksamkeit gegenüber *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 (Imipenem, Meropenem). Die Bindung an humane Serum-Proteine beträgt für Ertapenem >90%, für Imipenem/Cilastatin ca. 20/40% und für Meropenem etwa 2%. 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 (ca. 4 Stunden) und wird 1x täglich dosiert. Imipenem/Cilastatin und Meropenem sind dosisäquivalent. Bei weniger empfindlichen Erregern und schweren Infektionen wird eine längere Infusionsdauer für Meropenem empfohlen. Die Stabilität von Imipenem reicht für eine prolongierte Infusionsdauer oder eine kontinuierliche Gabe nicht aus.

Bei allen Carbapenemen (wie bei allen Penicillinen) ist eine dosisabhängige epileptogene unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) bekannt. Unter Imipenem werden solche UAW am häufigsten berichtet (Imipenem >Ertapenem >Meropenem). 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 anderen Beta-Lactamen ähnliches pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Verhalten. Es wirkt ausschließlich gegen gramnegative Erreger, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* sowie ESBL-bildende Enterobacteriaceae sind resistent. Dem gegenüber sind Metallo-Beta-Lactamase (MBL)-bildende Stämme sensibel. Aufgrund der Strukturunterschiede zu den anderen Beta-Lactam-Antibiotika ist kaum mit einer Kreuzallergie zu rechnen. Die klinische Relevanz von Aztreonam ist (noch) gering. Es kann als Kombinationspartner mit Antibiotika eingesetzt werden, die nur im grampositiven Bereich wirken. In der Zukunft könnte Aztreonam aber an Bedeutung gewinnen, denn die Kombination mit Avibactam, die sich z.Zt. in der klinischen

Entwicklung befindet, ist auch gegen Bakterienstämme wirksam, die bestimmte Serin-Carbapenemasen wie KPC oder OXA-48 produzieren.

Fluorchinolone

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

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

Die hohen Resistenzraten von *Escherichia 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 2–4 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 Halbwertszeit beträgt 3–4 Stunden für Ciprofloxacin, 7–8 Stunden für Levofloxacin und mehr als 10 Stunden für Moxifloxacin, was die unterschiedliche Applikationshäufigkeit erklärt.

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

Die EMA hat auf Initiative des BfArM im Februar 2017 für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und Chinolone ein Verfahren gestartet, das alle Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu starken Einschränkungen und potentiell bleibenden Beeinträchtigungen führen können, neu bewertet. So soll u.a. die Frage beantwortet werden, ob das Risiko für die bereits bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis hat. Dies gilt insbesondere bei der Anwendung der Arzneimittel für die Behandlung von weniger schwerwiegenden Infektionen wie akuter bakterieller Sinusitis, akuter Exazerbation der chronischen Sinusitis, akuter Exazerbation der chronischen Bronchitis oder unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) hatte bereits 2016 eine Anpassung der Warnhinweise und Produktinformationen vorgenommen, damit Fluorchinolone bei bestimmten Infektionen restriktiver verordnet werden.

Fluorchinolone der Gruppe 2: Ciprofloxacin, (Ofloxacin)

Ciprofloxacin hat eine sehr gute Wirksamkeit gegen gramnegative Enterobakterien und *Haemophilus influenzae*, eine gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*, eine schwächere Wirkung gegen Staphylokokken und eine klinisch nicht ausreichende Wirkung gegen Pneumokokken und Enterokokken. Die Wirksamkeit gegenüber Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen ist schwächer ausgeprägt als die der Fluorchinolone 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. Zudem kann es in einer höheren Dosierung verabreicht werden als Ofloxacin. Es hat im Vergleich mit Ciprofloxacin eine höhere 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 *Pseudomonas aeruginosa*.

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

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 *Pseudomonas aeruginosa* hingegen besitzt es keine ausreichende Wirksamkeit.

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

Makrolide und Azalide: Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin

Makrolide besitzen eine gute antibakterielle Wirksamkeit gegen Mykoplasmen, Legionellen 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 klinische Wirksamkeit der Makrolide gegen *Haemophilus influenzae* ist, wenn überhaupt, nur in hoher Dosierung ausreichend. Die mikrobiologische Wirksamkeit von Clarithromycin und seines aktiven Metaboliten sowie von Azithromycin ist zwar höher als die von Erythromycin, wird aber hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit 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 sind das hohe Interaktionspotenzial von Erythromycin und Clarithromycin sowie die Verlängerung der QTc-Zeit, die durch alle Makrolide einschließlich Azithromycin verursacht wird.

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

Glykopeptide

Vancomycin, Teicoplanin

Der Wirkungsmechanismus der Glykopeptide beruht auf der Inhibition der Zellwandsynthese, charakterisiert durch die Bindung an den D-Ala-D-Ala Terminus der Peptidseitenkette.

Vancomycin und Teicoplanin wirken ausschließlich im grampositiven Bereich. Ihr Wirkungsspektrum umfasst Staphylokokken, einschließlich Methicillin-resistenter Stämme, Streptokokken, Enterokokken, einschließlich *Enterococcus faecium*, Corynebakterien und *Clostridium difficile*. Eine Glykopeptid-Resistenz bei *Staphylococcus aureus* wurde weltweit bislang nur in Einzelfällen berichtet, bei den Koagulase-negativen Staphylokokken kommen Teicoplanin-resistente Stämme vor.

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 als Beta-Lactame.

Glykopeptide wirken zeitabhängig mit einem nur langsam einsetzenden therapeutischen Effekt. Das Verteilungsvolumen von Vancomycin liegt bei 0,4–0,9 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 4–6 Stunden, die von Teicoplanin 70–100 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 (TDM) 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.

Oritavancin, Telavancin, Dalbavancin

In der Gruppe der Glykopeptid-Antibiotika gibt es eine neue Subgruppe, die sogenannten komplex halbsynthetisch hergestellten Lipoglykopeptide Oritavancin, Telavancin und Dalbavancin. Es besteht für diese Präparate ein bakterizider Effekt gegenüber grampositiven Kokken wie Staphylokokken (einschließlich Methicillin-resistenter Stämme) und Enterokokken (teilweise einschließlich Vancomycin-resistenter Stämme). Die Wirkung der Lipoglykopeptide beruht nicht nur auf der Hemmung der Zellwandsynthese, sondern auch auf der Destabilisierung der bakteriellen Zytoplasmamembran.

Oritavancin ist zugelassen für die Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen verursacht durch Methicillin-resistente Stämme (MRSA), aber auch Vancomycin-resistente *Staphylococcus aureus* (VRSA), Vancomycin-intermediär empfindliche *Staphylococcus aureus* (VISA) sowie heterogene VISA (hVISA). Im Vergleich zum Vancomycin besitzt Oritavancin eine 4- bis 6-mal höhere Aktivität gegen Streptokokken und Enterokokken einschließlich der Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Die Wirksamkeit von Oritavancin gegen VRE schließt sowohl Stämme mit dem VanA-Typ als auch Stämme mit dem VanB-Typ ein. Weiterhin zeigt Oritavancin eine potente Wirksamkeit gegen *Clostridium difficile*, die dem Metronidazol und Vancomycin überlegen ist. Durch die sehr lange Halbwertszeit von 393 Stunden kann dieses Antibiotikum als „single shot“ Therapie eingesetzt werden.

Telavancin ist ebenfalls ein Vancomycin-Analogon, das zur Behandlung von im Krankenhaus erworbenen MRSA Pneumonien zugelassen ist. Dieses Präparat ist aber nicht für die „first-line Therapie“ indiziert, sondern nur dann anzuwenden, wenn andere Therapien nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind. Unerwünschte Wirkungen sind arrhythmogene, nephrotoxische, vermutlich teratogene und ototoxische Effekte. Telavancin sollte bei schweren Nierenerkrankungen und während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es ist ebenfalls wirksam bei Infektionen mit VRSA, VISA und hVISA sowie VRE vom Typ VanB, aber nicht gegen solche vom Typ VanA. Weiterhin zeigt es eine sehr gute Aktivität (unabhängig von einer Penicillin-Resistenz) gegen *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. und *Clostridium* spp.

Dalbavancin ist ein Teicoplanin-Analogon und ist zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen zugelassen. Die Halbwertszeit beträgt 187 Stunden. Aus diesem Grund muss dieses Antibiotikum nur zweimalig verabreicht werden. Eine neuere Studie weist aus, dass auch eine einmalige Gabe in höherer Dosis ausreichend ist [3]. Das Wirkspektrum von Dalbavancin umfasst Staphylokokken (MSSA und MRSA), Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS), VISA und hVISA, aber nicht VRSA. Dalbavancin ist aktiv gegenüber Enterokokken sowie Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) der Typen VanB und VanC, aber nicht gegen VanA. Es besteht ebenfalls eine gute Wirksamkeit gegenüber Penicillin-resistenten *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). Eine sehr gute Wirkung besteht auch gegen

andere grampositive aerobe und anaerobe Mikroorganismen wie z.B. *Corynebacterium* spp., *Listeria* spp. und *Bacillus* spp. sowie *Peptostreptococcus* spp.

Aminoglykoside: Amikacin, Gentamicin, Tobramycin

Sie sind wirksam im gramnegativen Bereich, vor allem gegen Enterobacteriaceae. Tobramycin und Amikacin besitzen gegen *Pseudomonas aeruginosa* eine bessere Wirksamkeit als Gentamicin. Die Wirkung gegen grampositive Erreger ist wenig ausgeprägt. Sie werden aber z.B. 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 Serum- beziehungsweise Gewebekonzentration sollte dabei nach Möglichkeit mindestens das 10-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 Schwankungsbreite von 0,1–0,8 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 Kreatinin-Clearance berücksichtigt werden; ein TDM ist erforderlich. Vor allem in der Kombinationstherapie mit Beta-Lactam-Antibiotika sollte einer einmal täglichen Gabe der Gesamttagesdosis der Vorzug gegenüber der konventionellen 3x täglichen Dosierung gegeben werden, um eine möglichst hohe Spitzenkonzentration zu erreichen. Für die 1x 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 15–20 mg/l für Gentamicin und Tobramycin und ca. 60 mg/l für Amikacin bei Patienten mit normaler Nierenfunktionsleistung angestrebt.

Aminoglykoside sind Antibiotika mit einem ausgeprägten oto- und nephrotoxischen Potenzial, die nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden sollen. Bei sachgerechter Anwendung (1x täglich, kurze Behandlungsdauer, TDM) sind sie als Antibiotika mit akzeptabler Verträglichkeit anzusehen (siehe 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 (3–5 Tage) eingesetzt.

Oxazolidinone: Linezolid, Tedizolid

Die Oxazolidinone wirken nur gegenüber grampositiven Erregern. Sie zeigen 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 Effekt gegenüber Staphylokokken und Enterokokken.

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

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

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

Tedizolid ist ein Oxazolidinon der 2. Generation und zeigt in vitro eine 4- bis 8-fach höhere Aktivität gegenüber grampositiven Erregern als Linezolid. Die Substanz ist zur Therapie von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen zugelassen. In der Zulassungsstudie wurden unter Tedizolid bei einer Therapiedauer von 6 Tagen bei gleicher Wirksamkeit statistisch weniger gastrointestinale Nebenwirkungen und Thrombozytopenien beobachtet als unter Linezolid bei einer Therapiedauer von 10 Tagen.

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 2–3 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 10–22 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 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 *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Morganella morganii* und *Providencia* spp.

Die Wirkungsweise ist primär bakteriostatisch. Bei einigen Erregern, wie *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*, konnte auch ein bakterizider Effekt gezeigt werden [4], [5].

Das Verteilungsvolumen beträgt 7–9 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 Weichgewebeinfektionen sowie komplizierte intraabdominelle Infektionen.

Ansamycine: Rifampicin

Rifampicin wirkt in vitro u.a. gut gegen Mykobakterien, Staphylokokken, einschließlich Methicillin-resistenter Stämme, Streptokokken und *Enterococcus 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 70–90% proteingebunden. Die Substanz ist gut membrangängig 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 2–3 Stunden erreicht. Rifampicin wird biliär und renal eliminiert. Bei der Anwendung von Rifampicin bei Patienten bei Nierenersatzverfahren muss mit einer relevanten Arzneistoffadsorption am Filter gerechnet werden. Ob und bei welcher Arzneistoffmenge eine Sättigung dieser Adsorption am Dialysefilter eintritt, ist bisher nicht detailliert untersucht. Diese relevanten Gesichtspunkte sollten beim Einsatz von Rifampicin, insbesondere bei kritisch kranken Patienten, berücksichtigt werden [6].

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 6–8 Stunden. Metronidazol ist zu 10–20% 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.

Phosphonsäuren: Fosfomycin

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

Fosfomycin ist nicht an Plasmaproteine gebunden und wird unverändert renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit liegt bei 2 Stunden. Die Penetration in unterschiedliche Gewebe ist sehr gut.

Fosfomycin ist zur Behandlung zahlreicher Infektionen zugelassen, einschließlich schwerer Infektionen wie Sepsis, Meningitis, Hirnabszess, Endokarditis, Knochen- und Gelenkinfektionen, Atemwegsinfektionen, Haut-/Weichgewebeanfektionen, 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.

Folsäuresynthese-Inhibitoren: 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 Sulfamethoxazol im Mittel 6,4 Stunden, für nicht metabolisiertes Trimethoprim 7,8 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Nieren und zum Teil hepatobiliär.

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

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

Fusidinsäure (parenterale Formulierung derzeit in Deutschland nicht verfügbar)

Fusidinsäure hat eine ausgezeichnete Aktivität gegen Staphylokokken, jedoch eine unzureichende gegen Streptokokken und keine gegen gramnegative Bakterien. Zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung unter Therapie wird bei längerdauernder Therapie (z.B. Osteomyelitis) eine Kombination mit einem zweiten gegen Staphylokokken wirksamen Antibiotikum empfohlen. Die derzeitige Standarddosierung beträgt 3- bis 4-mal täglich 500 mg peroral oder intravenös. Es kann zu einem passageren Anstieg der Alkalischen Phosphatase kommen. Die parenterale Gabe muss jeweils über mindestens vier Stunden erfolgen, da die Substanz venenwandreizend ist.

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 8–9 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 [7], [8], [9]. Es eignet sich nicht zur Therapie von pulmonalen Infektionen, da Daptomycin durch Surfactant inaktiviert wird.

Polymyxine: Colistin

Colistin wirkt ausschließlich auf gramnegative Erreger und hier auch auf multiresistente Stämme von *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* sowie ESBL- oder Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae. Resistent sind *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia-cepacia*-Komplex, *Neisseria* spp. und *Moraxella catarrhalis*. Die Wirkungsweise ist bakterizid.

Aktuelle Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik liegen inzwischen in größerem Umfang vor, so dass die Dosierungsregime angepasst werden konnten. 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 [10].

Literaturverzeichnis

1. Bodmann KF, Grabein B; Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. *Chemother J*. 2010;19(6):179-255.
2. 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 Jul;34(1):1-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.12.012
3. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar;62(5):545-51. DOI: 10.1093/cid/civ982
4. Wilcox MH. Tigecycline and the need for a new broad-spectrum antibiotic class. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006 Feb;7(1):69-80. DOI: 10.1089/sur.2006.7.69
5. Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ. Tigecycline: a novel glycylcycline antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Feb;4(1):9-25. DOI: 10.1586/14787210.4.1.9
6. Roehr AC, Frey OR, Koeberer A, Fuchs T, Roberts JA, Brinkmann A. Anti-infective drugs during continuous hemodialysis – using the bench to learn what to do at the bedside. *Int J Artif Organs*. 2015 Jan;38(1):17-22. DOI: 10.5301/ijao.5000377
7. Levine DP. Clinical experience with daptomycin: bacteraemia and endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62 Suppl 3:iii35-39. DOI: 10.1093/jac/dkn369
8. Livermore DM. Future directions with daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62 Suppl 3:iii41-iii49. DOI: 10.1093/jac/dkn371
9. Seaton RA. Daptomycin: rationale and role in the management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62 Suppl 3:iii15-23. DOI: 10.1093/jac/dkn368
10. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Dec;22(6):535-43. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328332e672

2. Mikrobiologie

Michael Kresken, Karsten Becker, Béatrice Grabein, Eberhard Straube, Thomas A. Wichelhaus, Birgit Willinger

Einleitung

Der rationale Einsatz von Antibiotika, einschließlich der Berücksichtigung ökonomischer Aspekte, kann nur auf der Basis fundierter mikrobiologischer Daten erfolgen, die direkt vom Patienten stammen bzw. in seiner unmittelbaren Umgebung erhoben wurden. Dazu gehören die Kenntnisse des Erregerspektrums einer Infektion (z.B. Pneumonie, Cholezystitis, Harnwegsinfektion), die Ergebnisse von Screening-Untersuchungen zum Nachweis multiresistenter Bakterien im Zusammenhang mit einer stationären Aufnahme, die Anamnese zu vorausgehenden Aufenthalten in anderen medizinischen Einrichtungen und Auslandsaufenthalten sowie die Kenntnisse der sich ständig verändernden, lokalen bzw. regionalen, aber auch der nationalen und globalen Resistenzsituation. Zusätzlich soll dieses Wissen in das krankenhaushygienische Management einfließen. Hierbei ist die enge Kooperation des behandelnden Arztes mit den mikrobiologisch bzw. hygienisch tätigen Ärzten unabdingbar. Die Kooperation beginnt mit der Präanalytik, d.h. der Auswahl und korrekten Entnahme sowie dem bestmöglichen Transport des für die vermutete oder bestehende Infektion relevanten Untersuchungsmaterials, da hier auftretende Fehler nicht mehr korrigiert werden können. Darüber hinaus sind Angaben zur Infektion und zur Krankenhaus- oder Reiseanamnese für den Untersucher notwendig, da sich aus diesen Angaben ggf. die Indikation zu gezielten Verfahren zum Nachweis (multiresistenter) Infektionserreger ableiten lässt.

Trotz erheblicher Fortschritte in der Molekularbiologie bleibt die kulturelle Anzucht der Erreger eine zwingende Voraussetzung für eine hinreichende Empfindlichkeitstestung. DNA-basierte molekulare Tests können nur ausgewählte Resistenzgene von Bakterien oder Pilzen detektieren, aber keine Aussage zum Resistenzphänotyp liefern. Für die Erregerkultur ist die Gewinnung von möglichst hochwertigem Untersuchungsgut in ausreichender Menge erforderlich (Gewebeproben und Aspiate sind besser als Abstriche!). Die Zusammenarbeit zwischen Klinik und mikrobiologischem Labor wird fortgesetzt durch eine gemeinsame fachärztliche Wertung der nachgewiesenen Mikroorganismen und ihrer Antibiotika-Empfindlichkeit für die klinische Diagnose sowie durch eine Abstimmung zur rationalen Antibiotika-Therapie und ggf. zur Veranlassung krankenhaushygienischer Maßnahmen. Kulminieren sollte die enge Abstimmung zwischen Klinik und Medizinischer Mikrobiologie/Krankenhaushygiene in der gemeinsamen Erarbeitung und Durchsetzung von lokalen Leitlinien zum Antibiotika-Einsatz („Antibiotic Stewardship“), 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 im Sinne eines infektiologischen Konsils und Ad-hoc-Fallbesprechungen teilnehmen zu können. Dieses erlaubt eine zielgerichtete Diagnostik, vermeidet unnötigen Aktionismus 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 [1]. In der Laborroutine werden zumeist abgeleitete Methoden eingesetzt, die die ISO 20776-2 [2] erfüllen sollten. Darüber hinaus wird auch der Agar-Diffusionstest eingesetzt. Die spezifischen Hinweise der Mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards (MiQ) der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) sowie die Grundsätze der Qualitätssicherung gemäß der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) sind zu beachten [3].

Der numerische Wert der MHK und des Hemmhofdurchmessers (in mm) gibt Auskunft über die Empfindlichkeit eines Erregers in vitro. Zur Erstellung eines mikrobiologischen Befundes ist in der Regel eine speziesspezifische Interpretation des Antibiotogramms erforderlich. Die klinische Interpretation des Ergebnisses erfolgt mithilfe von Grenzkonzentrationen (Grenzwerten) in den Kategorien *sensibel* (S), *intermediär* (I, wenn definiert) oder *resistent* (R). Mittlerweile liegen für die meisten Antibiotika europäisch harmonisierte Grenzwerte vor, die vom European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt wurden (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). Das EUCAST hatte dazu aufgefordert, nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees zu gründen, um die EUCAST-Grenzwerte in den europäischen Laboratorien zu etablieren und diese ggf. an nationale Gegebenheiten anzupassen. Auf Initiative von Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und des Robert Koch-Instituts (RKI) ist in 2012 daraufhin ein Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) des EUCAST in Deutschland (<http://www.nak-deutschland.org>) gegründet worden. In Österreich hat das National Antimicrobial Susceptibility Testing Committee Austria (NAC-AT; https://www.analyse.eu/content/inhalte/nationales_referenzzentrum/nac_at/) diese Aufgabe übernommen.

Die von EUCAST und NAK festgelegten Grenzwerte berücksichtigen die in Deutschland zugelassenen Dosierungen; sie sind in den Fachinformationen niedergelegt und somit Teil der Zulassung der betreffenden Arzneimittel. Aus diesem Grund sollten die Grenzwerte des US-amerikanischen Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) nicht mehr berücksichtigt werden. Die Bestimmung der Erreger-Sensibilität mittels MHK-Bestimmung bietet gegenüber dem Agar-Diffusionstest den Vorteil, dass sie nicht nur ein qualitatives (S, I, R), sondern auch ein quantitatives Untersuchungsergebnis liefert. Die Kenntnis der MHK ist vor allem dann von Bedeutung, wenn ein therapeutisches Drug-Monitoring zur Überprüfung ausreichender Wirkstoffkonzentrationen durchgeführt wird.

In Zweifelsfällen und bei für die Therapie kritischen Resistenzergebnissen können bei gesicherter Erregeridentität zusätzlich eingesetzte Verfahren zum Nukleinsäurenachweis (z.B. PCR) oder zum Antigen-nachweis (z.B. PBP2a-Nachweis) die Bewertung spezieller Empfindlichkeiten bei ausgewählten Erregern untermauern. Die bei automatischen Resistenzbestimmungsverfahren verwendeten Interpretationshilfen ersetzen nicht die fachärztliche Bewertung des Untersuchungsergebnisses im Einzelfall.

Auch eine optimale mikrobiologische Diagnostik kann eine Diskrepanz zwischen Antibiogramm und klinischem Ergebnis der Therapie nicht ausschließen. Häufigste Ursache sind Fehler in der präanalytischen Phase, die dazu führen, dass nicht der verursachende Erreger, sondern ein anderer Bakterienstamm untersucht wurde. Ein Qualitätsverlust tritt ebenfalls bei langer Transportzeit der Untersuchungsprobe auf, wodurch es leicht zum Verschieben der mikrobiologischen Flora wie Absterben empfindlicher Erreger, Überwachsen vereinzelter 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 (Antibiogramm) nach bisherigen Standards – je nach Methode – technische Grenzen hat, nicht immer mit der klinischen Situation korreliert, aber hilft, die klinische Wirksamkeit eines Antibiotikums abzuschätzen! Weiterhin liefert die Sensibilitätstestung die notwendigen Daten zur Erreger-Epidemiologie vor Ort als Grundlage für eine lokal angepasste, kalkulierte Antibiotika-Therapie.

Tabelle 2.1: Gründe für Diskrepanzen zwischen Antibiogramm und klinischem Therapieergebnis

Antibiogramm zeigt Wirksamkeit an, Therapie versagt jedoch
– 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
– Diskrepanz zwischen der Wirkung von Antibiotika in vivo und in vitro (pH, pO ₂ etc.)
– Möglicher Antagonismus von Antibiotika-Kombinationen
– Mangelnde Compliance
– Immundefekte
– Resistenzentwicklung unter Therapie
– Erregerwechsel
– Phänotypische Resistenz (z.B. Vorkommen in Biofilmen, intrazelluläre Lage oder Small-Colony-Phänotyp/Persister)
Antibiogramm zeigt Unwirksamkeit an, Therapie ist jedoch erfolgreich
– Testung nicht relevanter Erreger (z.B. durch Abnahme falschen Untersuchungsmaterials)
– Kumulation des Antibiotikums am Ort der Infektion
– Synergistische Wirkung von Kombinationen trotz Resistenz einzelner Antibiotika, z.B. bei der Endokarditis
– Empfindlichkeit im Einzelfall trotz Gruppenresistenz (Laborproblematik)
– Spontanheilung

Resistenzsituation

Entscheidend für die Kalkulation einer Therapie mit Antibiotika im Einzelfall sind vorausgehende mikrobiologische Befunde des Patienten selbst und seiner unmittelbaren Umgebung sowie die Resistenzsituation der Abteilung, in der der Patient versorgt wird. Sind solche Daten nicht verfügbar, kann auf regionale oder überregionale Daten zurückgegriffen werden. Die überregionale Resistenzlage bei klinisch wichtigen Bakterienspezies im Hospitalbereich 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, <http://www.p-e-g.org/econtext/resistenzdaten>). Dabei werden Originaldaten als gemessene MHK-Werte verarbeitet. Aktuelle Daten zur Resistenzsituation liefern auch andere Initiativen,

die zum Teil interpretierte Resistenzdaten unterschiedlicher Systeme verarbeiten, wie zum Beispiel die Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) des Robert Koch-Instituts (RKI; <https://ars.rki.de/>) sowie das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen mit den Projekten KISS (<http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/>) und SARI (<http://sari.eu-burden.info/>). Das vom European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) koordinierte European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) liefert länderspezifische nationale Resistenzdaten bei Isolaten von Patienten mit systemischen Infektionen (<https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>). Weitere Datenquellen zur Überwachung der häufigsten Infektionserreger im Krankenhaus stellen (inter-)nationale Resistenz-Surveillance-Studien der pharmazeutischen Industrie, regionale Netzwerke (z.B. das Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen ARMIN [http://www.nlga.niedersachsen.de/infektionsschutz/armin_resistenzentwicklung/antibiotika-resistenz-monitoring-in-niedersachsen-armin-19418.html] sowie diverse andere NRZ [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_uebersicht_gesamt_node.html]) dar. 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 (<http://www.p-e-g.org/econtext/germap>), der auf eine Initiative des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), der PEG und der Infektiologie in Freiburg zurückgeht und regelmäßig aktualisiert wird.

Seit 1975 wird die PEG-Resistenzstudie mit dafür qualifizierten Laboratorien durchgeführt. Im Rahmen von Teilprojekt H (Hospital) der im Jahr 2013 durchgeführten Studie wurden in 25 Laboratorien 5.852 bakterielle Erregerisolate aus verschiedenen Probenmaterialien (Wundmaterial 29%, Atemwegsmaterial 23%, Blut 12%, Harnwegsmaterial 11%, andere 26%) untersucht. Etwa 64% der Proben stammten von Patienten auf Allgemeinstationen, 26% von Patienten auf Intensivstationen und 10% von ambulanten Patienten. Im nachfolgenden Abschnitt werden die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sowie einige Daten aus ARS zur Resistenzsituation bei Blutkulturisolaten im Jahr 2015 [4] dargestellt. 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.

Mehrfach resistente Erreger können erhebliche Schwierigkeiten bei der Antibiotika-Therapie bereiten. 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 Nicht-Einhaltung allgemeiner Hygienemaßnahmen und infektionskontrollierender Maßnahmen zur Vermeidung der Erregerübertragung.

Beta-Lactam-Antibiotika

Nach den Angaben der PEG-Resistenzstudie 2013 lag bei *Escherichia coli* (n=596) die Resistenzhäufigkeit gegenüber Ampicillin bei 50,8% und die gegenüber Cefuroxim bei 18,3%. Der Anteil von Isolaten mit dem „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamase (ESBL)-Phänotyp, die auch Cephalosporine der Gruppen 3–5 (entsprechend der Einteilung der Cephalosporine, siehe Kapitel 1) inaktivieren können, betrug bei *Escherichia coli* 15,4% und bei *Klebsiella pneumoniae* (n=304) 17,8%. Der Anteil von Blutkulturisolaten mit Resistenz gegen Cefotaxim betrug 11,5% bei *Escherichia coli* (n=9.958) und 13,0% bei *Klebsiella pneumoniae* (n=1.796). Enterobacteriaceae (v.a. *Klebsiella pneumoniae*) mit einer Resistenz gegen Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) sind in Deutschland ebenfalls bereits endemisch verbreitet. Die Prävalenz liegt aber zumeist (noch) unter 1%.

Von den *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten der Resistenzstudie (n=733) zeigten 13,4% eine Resistenz gegenüber Ceftazidim und 19,4% eine Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam. Die Blutkulturisolate waren zu 9,1% resistent gegenüber Ceftazidim (n=1.076) und zu 15,6% resistent gegenüber Piperacillin/Tazobactam (n=1.073). Der Anteil der Stämme mit intermediärer Empfindlichkeit oder Resistenz gegen Imipenem und Meropenem betrug ca. 15–17% für die Isolate von Patienten auf Allgemeinstationen und 25–30% für die Isolate von Patienten im Intensivpflegebereich, sowohl in der Resistenzstudie als auch bei den Blutkulturisolaten.

Die Resistenzraten von Imipenem und Meropenem für *Acinetobacter-baumannii*-Isolate (n=88) lagen in der Resistenzstudie bei 28,4% bzw. 29,5%. *Acinetobacter-pittii*-Isolate (n=85) mit einer Resistenz gegen Imipenem oder Meropenem wurden nicht gefunden.

Der Anteil Methicillin (Cefoxitin/Oxacillin)-resistenter Stämme an den *Staphylococcus-aureus*-Isolaten (MRSA) zeigte in den letzten Jahren einen rückläufigen Trend; er betrug in der Resistenzstudie (n=748) 13,5% und bei den Blutkulturisolaten (n=7.740) 11,8%. Dem gegenüber betrug die Rate Methicillin (Oxacillin)-resistenter Isolate bei *Staphylococcus epidermidis* (n=466) ca. 75% und bei *Staphylococcus haemolyticus* (n=95) >90%. Bei ARS finden sich keine speziesbezogenen Angaben zur Resistenzsituation Koagulase-negativer Staphylokokken. Insgesamt zeigten 58,8% der Blutkulturisolate von Koagulase-negativen Staphylokokken (n=27.804) eine Resistenz gegen Oxacillin.

Der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen Ampicillin bei *Enterococcus faecium* betrug 90,6% bei den Isolaten der Resistenzstudie (n=320) und 93,3% bei den Blutkulturisolaten (n=1.270). Dem gegenüber waren die *Enterococcus-faecalis*-Isolate der Resistenzstudie (n=424) zu 100% und die Blutkulturisolate (n=1.705) zu >99% Ampicillin-sensibel.

Penicillin-resistente Pneumokokken (MHK >2 mg/l) sind in Deutschland weiterhin (sehr) selten. In der Resistenzstudie fand sich unter den Klinikisolaten (n=432) kein resistenter Stamm, während von den Blutkulturisolaten (n=980) 2% als Penicillin-resistent bewertet wurden. Die Rate von Isolaten mit intermediärer Penicillin-Empfindlichkeit (MHK 0,25–2 mg/l) betrug in der Resistenzstudie 10,6% und bei den Blutkulturisolaten 4,3%.

Fluorchinolone

Der Anteil der Ciprofloxacin-resistenten Stämme in der Resistenzstudie betrug 24,7% bei *Escherichia coli*, 16,8% bei *Klebsiella pneumoniae* und 16,6% bei *Pseudomonas aeruginosa*. Die Resistenzraten für Levofloxacin lagen bei 24,3% (*Escherichia coli*), 12,2% (*Klebsiella pneumoniae*) bzw. 20,9% (*Pseudomonas aeruginosa*). Die *Staphylococcus-aureus*-Isolate der Resistenzstudie zeigten zu 19,4% eine Resistenz gegen Moxifloxacin. Die Blutkulturisolate waren zu 20,7% (*Escherichia coli*, n=11.611), 12,1% (*Klebsiella pneumoniae*, n=2.051) bzw. 13,8% (*Pseudomonas aeruginosa*, n=1.076) gegen Ciprofloxacin und zu 20,8% (*Staphylococcus aureus*, n=5.369) gegen Moxifloxacin resistent.

Makrolide

Die Rate Makrolid-resistenter Pneumokokken (Testsubstanz Erythromycin) betrug bei den Isolaten der Resistenzstudie (n=432) 11,8% und bei den Blutkulturisolaten (n=944) 7,9%.

Glykopeptide

Die Resistenzsituation bei *Staphylococcus aureus* ist 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 sog. MRSA-VISA (Vancomycin-intermediäre *Staphylococcus aureus* mit einer MHK von 4–8 mg/l entsprechend den Kriterien des CLSI; Vancomycin-resistent nach den Kriterien des EUCAST) 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) [5], [6], [7]. Zusätzlich wurde in einigen Studien über eine sukzessive, durchschnittliche Zunahme der Vancomycin-MHK für MRSA und MSSA unterhalb der entsprechenden Grenzwerte berichtet (in der Literatur als „MIC creep“ oder „MIC shift“ bezeichnet) [8], [9], [10], [11]. Andere Studien konnten diesen Effekt nicht belegen [12], [13]. Eine erhöhte MHK von Vancomycin ist jedoch von genereller Bedeutung, da gezeigt wurde, dass die bakterizide Aktivität einer fixen Konzentration von Vancomycin auf MRSA bereits ab einer MHK von 2 mg/l reduziert ist und dass eine Vancomycin-Therapie von bakteriämisch verlaufenden Infektionen durch solche Erreger mit einer hohen Versagerrate assoziiert ist [14], [15], [16]. In der PEG-Resistenzstudie von 2013 fand sich kein Glykopeptid-resistentes *Staphylococcus-aureus*-Isolat. Die höchste MHK betrug 2 mg/l für Vancomycin und 1 mg/l für Teicoplanin. Unter den getesteten Koagulase-negativen Staphylokokken der Resistenzstudie fand sich gleichfalls kein Vancomycin-resistentes Isolat. Jedoch waren 35,8% der *Staphylococcus-epidermidis*-Isolate und 37,9% der *Staphylococcus-haemolyticus*-Isolate Teicoplanin-resistent.

Der Anteil der Vancomycin-resistenten Stämme an den *Enterococcus-faecium*-Isolaten erreichte in der Resistenzstudie 2013 einen Wert von 16,6%. Davon zeigten 7,5% den VanA-Phänotyp (resistent gegen Vancomycin und Teicoplanin) und 9,1% den VanB-Phänotyp (resistent gegen Vancomycin und sensibel gegen Teicoplanin). Im Gegensatz hierzu fand sich bei *Enterococcus faecalis* nur ein Vancomycin-

resistentes Isolat (VanB-Phänotyp). Von den *Enterococcus-faecium*-Blutkulturisolaten (n=1.729) waren 12,2% Vancomycin-resistent, während die Blutkulturisolate von *Enterococcus faecalis* (n=2.288) zu 99,9% Vancomycin-sensibel waren. Bei Infektionen durch Stämme mit dem VanB-Phänotyp ist eine Resistenzentwicklung unter der Anwendung von Teicoplanin möglich [17].

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Von den *Escherichia-coli*-Isolaten der Resistenzstudie waren 29,0% und von den Blutkulturisolaten (n=11.605) 26,4% resistent.

Daptomycin, Linezolid, Tigecyclin, Colistin, Fosfomycin

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 [18], [19], [20], [21]. Allerdings wurde ein Plasmid-kodierter Resistenzmechanismus gegen Oxazolidinone bei Staphylokokken [22], [23] und Enterokokken [24], [25] beschrieben, der die Ausbreitung resistenter Stämme begünstigen könnte.

Tigecyclin-resistente grampositive Erreger sind zurzeit ebenfalls (noch) sehr selten. Isolate von *Escherichia coli* (einschließlich ESBL-bildender Stämme) sind nahezu immer Tigecyclin-sensibel, während 5–10% der Isolate von *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella pneumoniae* als resistent beurteilt werden [26]. Bei *Acinetobacter baumannii* und *Klebsiella pneumoniae* ist eine Resistenzentwicklung unter der Therapie möglich [27], [28], [29]. Imipenem-resistente Stämme von *Acinetobacter baumannii* zeigen häufiger eine verminderte Empfindlichkeit gegen Tigecyclin als Imipenem-sensible Stämme [30].

Colistin ist eine mögliche Alternative zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger. Vertreter der Proteaceae wie *Proteus* spp. und *Serratia* spp. sind von Natur aus Colistin-resistent. In der Resistenzstudie fand sich ein Colistin-resistentes *Escherichia-coli*-Isolat. Als Resistenzgen wurde das übertragbare Gen *mcr-1* nachgewiesen [31]. Die Isolate von *Enterobacter aerogenes* (n=60), *Enterobacter cloacae* (n=197) und *Klebsiella pneumoniae* zeigten zu 3–5% eine Resistenz gegen Colistin. Dem gegenüber waren alle getesteten Isolate von *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* Colistin-sensibel.

Der Anteil von Enterobacteriaceae-Isolaten mit Fosfomycin-Resistenz variierte von Spezies zu Spezies beträchtlich und betrug in der Resistenzstudie bei *Escherichia coli* 1,8%, *Klebsiella pneumoniae* 20,1% und *Enterobacter cloacae* 35,5%.

Weitere evidenzbasierte Hinweise zur Resistenzsituation bei wichtigen bakteriellen Erregern finden sich in **Tabelle 2.2**.

Tabelle 2.2: Hinweise zur Resistenzsituation bei wichtigen bakteriellen Erregern

Bakterien	Häufigkeit/Resistenzeigenschaften
<i>Acinetobacter-baumannii</i> -Gruppe	<p>Bedeutung als Erreger nosokomialer Infektionen. Mehrfachresistenz ist häufig.</p> <p>Viele unterschiedliche plasmidische und chromosomale Beta-Lactamasen (auch ESBL), Permeabilitätsänderungen, Effluxpumpen und Aminoglykosid-modifizierende Enzyme. Zunehmend Carbapenem-resistente Stämme (v.a. bei <i>Acinetobacter baumannii</i> sensu stricto).</p> <p>Resistenz gegen Colistin ist selten. Unter Monotherapie häufig Gefahr einer schnellen Resistenzentwicklung.</p> <p>Eigenaktivität des Beta-Lactamase-Inhibitors Sulbactam, aber keine klinischen Daten vorhanden.</p>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<p>Häufig bei Patienten mit zystischer Fibrose, dann meist Mehrfachresistenz.</p> <p>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.</p>
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	<p>Hohe Resistenzhäufigkeit gegenüber Fluorchinolonen (ca. 50%) und zunehmende Resistenz gegenüber Makroliden (ca. 40% bei <i>Campylobacter jejuni</i> und ca. 70% bei <i>Campylobacter coli</i>).</p>
<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia</i> spp.	<p>Häufige Erreger nosokomialer Infektionen.</p> <p>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.</p> <p>Vorkommen von ESBL wird beobachtet. Details siehe <i>Escherichia coli</i> und <i>Klebsiella</i> spp.</p> <p>Cefepim ist in vitro und in vivo wirksam gegenüber Hyperproduzenten von AmpC-Beta-Lactamasen.</p> <p>AmpC-Beta-Lactamasen können nicht durch die Beta-Lactamase-Inhibitoren Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam gehemmt werden.</p> <p><i>Proteus vulgaris</i> kann über Beta-Lactamasen verfügen, die eine Resistenz gegen Ceftobiprol, Ceftriaxon und Cefotaxim, nicht aber gegen Ceftazidim und Cefepim bewirken.</p>
<i>Clostridium difficile</i>	<p>Epidemie-Isolate vom PCR Ribotyp 027, wie auch andere häufiger vorkommende Ribotypen, zeigen zumeist Resistenz gegen Erythromycin und Fluorchinolone, sind aber wie andere Stämme sensibel gegen Metronidazol, Vancomycin, Daptomycin und Tigecyclin.</p>
<i>Corynebacterium jeikeium</i> u.ä.	<p>Krankenhausisolate sind sehr häufig multiresistent. Hohe intrinsische Resistenz gegen viele Antibiotika. Cephalosporine sind immer unwirksam.</p>
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	<p><i>Enterococcus faecalis</i> häufig vorkommend. Nur <2% der Stämme mit Ampicillin-Resistenz, aber 30–40% mit hochgradiger Resistenz gegenüber Gentamicin, z.T. mit Kreuzresistenz gegenüber Streptomycin. Penicillinase-bildende Stämme sind beschrieben, jedoch sehr selten vorkommend.</p> <p><i>Enterococcus faecium</i> kommt zunehmend häufiger vor. Auf Intensivstationen z.T. bereits häufiger als <i>Enterococcus faecalis</i>. Häufiges Vorkommen von Resistenzen; ca. 90% der Stämme mit Ampicillin-Resistenz, 30–40% mit hochgradiger Resistenz gegenüber Gentamicin, z.T. mit Kreuzresistenz gegenüber Streptomycin. Wirksame Antibiotika sind Daptomycin (in hoher, nicht zugelassener Dosierung), Glykopeptide (außer bei VRE), Linezolid (Resistenz noch selten, aber zunehmend) und Tigecyclin.</p> <p>Bei Endokarditis oder lebensbedrohlichen Infektionen synergistische Kombination eines Aminopenicillins mit Gentamicin (bzw. Streptomycin), auch wenn im Routinetest eine niedriggradige (low level) Resistenz nachgewiesen wird. In diesen Situationen ist eine Testung auf Hochresistenz (high level) gegen Gentamicin (bzw. Streptomycin) notwendig, da bei Hochresistenz diese Kombination nicht mehr synergistisch wirkt. Bei schwerwiegenden Endokarditiden ist das Aminoglykosid ausnahmsweise nicht als einzelne Tagesdosis, sondern aufgeteilt zusammen mit dem Beta-Lactam-Antibiotikum zu applizieren.</p> <p>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 mittels PCR. In Deutschland sind <i>Enterococcus-faecium</i>-Stämme mit dem VanB-Phänotyp vorherrschend.</p> <p>In vitro gelegentlich Sensibilität gegen Cephalosporine der Gruppen 1–4 oder Clindamycin. Diese Antibiotika sind klinisch unwirksam.</p> <p>Imipenem ist in der Regel nur gegen Ampicillin-sensible Enterokokken wirksam.</p> <p><i>Enterococcus faecium</i> ist fast immer resistent. Fluorchinolone sind bei nachgewiesener Empfindlichkeit nur bei unkomplizierter Zystitis ausreichend wirksam.</p>

Bakterien	Häufigkeit/Resistenzeigenschaften
<i>Escherichia coli</i>	<p>Häufiger nosokomialer Erreger.</p> <p>Häufig resistent gegen ältere Standardantibiotika, z.B. Ampicillin (ca. 50%), Trimethoprim/Sulfamethoxazol sowie Fluorchinolone (je 25–30%). 10–15% der Krankenhausisolate sind ESBL-Bildner.</p> <p>Cave: Fluorchinolone-resistente Stämme sind oft multiresistent. Bei ESBL-Bildnern besteht zumeist eine Parallelresistenz gegen Fluorchinolone und häufig auch eine Resistenz gegen Aminopenicilline ± Beta-Lactamase-Inhibitor und teilweise auch gegen Piperacillin ± Beta-Lactamase-Inhibitor.</p> <p>Klinisch schlechte Wirkung von Cephalosporinen bei Infektionen durch ESBL-Produzenten, auch wenn Resistenztest Empfindlichkeit anzeigt (Ausnahme Cefepim, aber Studienlage sehr eingeschränkt).</p> <p>Vorkommen von Carbapenem-hydrolysierenden Beta-Lactamasen noch sehr selten, aber weltweit zunehmend.</p> <p>Resistenz gegen Tigecyclin und Fosfomycin in D, A, CH sehr selten.</p>
<i>Klebsiella</i> spp.	<p>Beta-Lactamase-instabile Aminopenicilline und Acylaminopenicilline (v.a. Piperacillin) sind klinisch unwirksam, auch wenn die Resistenztestung andere Ergebnisse zeigt. In Kombination mit Beta-Lactamase-Inhibitoren sind sie u.U. wirksam. Resistenzen gegenüber diesen Kombinationen kommen bei etwa 15–20% der Stämme vor.</p> <p>Zunehmendes Vorkommen von Fluorchinolone-resistenten Stämmen und ESBL-Bildnern. Hospital-Epidemien möglich. Details siehe <i>Escherichia coli</i>.</p> <p>Vorkommen von Carbapenem-hydrolysierenden Beta-Lactamasen in D, A, CH noch selten, aber weltweit (in Europa v.a. in Griechenland und Italien) zunehmend.</p> <p>Resistenz gegen Tigecyclin bei bis zu 10% der Isolate von <i>Klebsiella pneumoniae</i>.</p>
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin ist Mittel der Wahl. Cephalosporine sind immer unwirksam!
<i>Neisseria meningitidis</i>	<p>Bisher keine Resistenz gegen Cefotaxim/Ceftriaxon.</p> <p>Umgebungsprophylaxe mit Ciprofloxacin, Rifampicin oder Ceftriaxon.</p>
<i>Proteus mirabilis</i>	<p>Gegen viele Antibiotika meist empfindlich.</p> <p>Vorkommen von ESBL selten. Details siehe <i>Escherichia coli</i>.</p>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<p>Kombinationstherapie bei schweren Infektionen (Sepsis, Pneumonie) bis zum Vorliegen des Antibiotogramms, aber nicht bei unkomplizierten Infektionen sowie gezielter Therapie empfohlen.</p> <p>Piperacillin/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombination hat meist keinen Vorteil gegenüber dem Piperacillin alleine. Auf ausreichende Dosierung des Piperacillins achten!</p> <p>Multiresistente Stämme stammen meist aus einem Klon und verursachen nosokomiale Infektionen.</p>
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 (Cefoxitin/Oxacillin)-sensibel (MSSA)	<p>Etwa 80% der Stämme bilden Penicillinase. Sie gelten als resistent gegen alle Penicillinase-instabilen Penicilline, auch wenn der Resistenztest Empfindlichkeit anzeigt. Therapie mit Penicillinase-festen Penicillinen (Isoxazolympenicillinen), Cephalosporinen der Gruppen 1 und 2 bzw. Beta-Lactam/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen. Bei Penicillin-empfindlichen Isolat und Ausschluss Beta-Lactamase-produzierender Misch-, Begleitflora sind Benzylpenicilline Mittel der Wahl.</p> <p>Bei Allergie gegen Beta-Lactam-Antibiotika vorzugsweise Clindamycin, alternativ Linezolid, Daptomycin oder Vancomycin (Zulassungsbegrenzungen beachten). Einsatz von Fluorchinolonen nicht empfohlen. Bei schweren Infektionen sind Kombinationen von Penicillinase-festen Penicillinen mit Rifampicin, Fosfomycin oder Fusidinsäure (in D und CH keine parenterale Formulierung verfügbar) in Erwägung zu ziehen (aufgrund schneller Resistenzentwicklung keine Monotherapie mit diesen Substanzen; Studienlage eingeschränkt).</p>

Bakterien	Häufigkeit/Resistenzeigenschaften
<i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin (Cefoxitin/Oxacillin)-resistent (MRSA)	<p>MRSA-Häufigkeit von Klinik zu Klinik sehr unterschiedlich; deutschlandweit mit Dominanz klassischer healthcare-associated (HA)-MRSA-Linien (nosokomiale MRSA), wie t003 (ST5, ST225), t032 (ST22) u. v.a. Resistenz durch Auftreten eines zusätzlichen Bindeproteins (PBP2a) für Beta-Lactam-Antibiotika durch Erwerb eines zusätzlichen chromosomalen Gens (<i>mecA</i>-Gen; selten <i>mecC</i>-Gen) innerhalb eines mobilen genetischen Elementes (SCCmec-Kassette). Sicherer Nachweis nur mit <i>mecA/mecC</i>-PCR. Für Screeningzwecke auf nasale MRSA-Kolonisierung auch SCCmec-Kassettennachweis (cave "Pseudo-MRSA" durch Kassettenreste bei sog. "remnant"/"drop-out"-Stämmen). MRSA müssen als resistent gegen alle Beta-Lactame angesehen werden, auch wenn einige im Resistenztest wirksam erscheinen (Ausnahme sog. MRSA-wirksame Cephalosporine [Gruppe 5], wie Ceftobiprol und Ceftarolin; klinische Studienlage hierzu noch eingeschränkt).</p> <p>HA-MRSA sind fast immer gegen Fluorchinolone (85–90%) und zu 50–70% gegen Clindamycin und Erythromycin resistent. 5–7% resistente Stämme bei Doxycyclin und jeweils <2% resistente Stämme bei Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Fosfomycin und Rifampicin. Isolate mit Resistenz gegen Daptomycin, Linezolid und Tigecyclin sind sehr selten.</p> <p>Die Prävalenz von community-associated (CA)-MRSA liegt in Deutschland noch bei ca. 2–3%, lokal auch höher. Die meisten Isolate in Deutschland gehören derzeit zu den klonalen Linien t044 (ST-80) und t008/t024 (auch als ST-8 bzw. USA300 bekannt). Seit wenigen Jahren mit steigender Prävalenz (deutschlandweit ca. 5%; regional in Gegenden mit intensiver Schweinehaltung bis ca. 30%) sind in Deutschland livestock-associated (LA)-MRSA zu verzeichnen. CA- und LA-MRSA weisen nicht die typischen HA-MRSA-Multiresistenzmuster auf; stammabhängig bestehen Resistenzen gegen Tetracycline und Fusidinsäure, seltener gegen Makrolide, Fluorchinolone und/oder andere Non-Beta-Lactam-Antibiotika.</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) bzw. von Stämmen mit Subpopulationen mit diesen MHK-Werten (hetero-VISA) auch in Deutschland (genaue Häufigkeit unbekannt). Gesicherte Nachweise von Vancomycin-resistenten MRSA (<i>vanA</i>-Resistenzgen-basiert) mit Vancomycin MHK ≥8 mg/l wurden bisher nur sehr selten und in wenigen Ländern, insbesondere in den USA, beschrieben.</p> <p>Zur MRSA-Therapie finden Glykopeptide sowie – je nach Zulassung und Indikation – Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin und Ceftobiprolmedocaril bzw. Ceftarolinfosamil 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>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> und andere Koagulase-negative Staphylokokken	<p>Vorkommen der Methicillin-Resistenz bei nosokomialen <i>Staphylococcus epidermidis</i> bei 70–80%, bei <i>Staphylococcus haemolyticus</i> bis >90%.</p> <p>Selten (aber häufiger als bei <i>Staphylococcus aureus</i>) Resistenz gegen Vancomycin; Resistenz gegen Teicoplanin deutlich häufiger; oft auch heterogen ausgeprägt mit resistenten Subpopulationen.</p> <p>Linezolid-Resistenz noch selten, aber häufiger als bei <i>Staphylococcus aureus</i>.</p> <p>Andere Resistenzeigenschaften, siehe MRSA.</p>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<p>Meist Resistenz gegen Beta-Lactame (auch Carbapeneme) durch verschiedene Beta-Lactamasen (teilweise induzierbar).</p> <p>Mehrfachresistenz regelmäßig bei Isolaten von Patienten mit zystischer Fibrose.</p> <p>Meist sensibel gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Mittel der Wahl). Z.T. bei multiresistenten Stämmen auch Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim, Ticarcillin/Clavulansäure (in D, A, CH nicht verfügbar), Fluorchinolonen (Levofloxacin, Moxifloxacin), Doxycyclin, Minocyclin und Tigecyclin, aber klinische Evidenz gering.</p>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<p>Häufigkeit der Penicillin-Resistenz in D, A, CH selten, in D max 2%. Häufigkeit „intermediärer“ Stämme ca. 3–10%. Verminderte Penicillin-Empfindlichkeit durch veränderte Penicillin-Bindeproteine. Daher ist die Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor nicht sinnvoll.</p> <p>Penicillin-resistente Stämme (Auslandsanamnese!) zeigen immer auch eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen. Parallel dazu sind Resistenzen gegenüber Makroliden, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Tetracyclinen häufig.</p>

Bakterien	Häufigkeit/Resistenzeigenschaften
Streptokokken der Gruppen A, B, C, G, orale Streptokokken	<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>Streptococcus milleri</i>“-Gruppe], die als Sepsis-Erreger bei neutropenischen Patienten isoliert werden.</p> <p>Makrolid-Resistenz ist in Abhängigkeit vom Makrolid-Einsatz häufiger (2–5% bei <i>Streptococcus pyogenes</i>, ca. 30% bei <i>Streptococcus agalactiae</i>).</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>

Resistenzmechanismen gegen Antibiotika

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

- Antibiotika-inaktivierende Enzyme
- Veränderte oder fehlende 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 und Antibiotika-Resistenzkassetten) lokalisiert, die für eine rasche horizontale Ausbreitung von Resistenzen unter den Bakterien verantwortlich sind.

Hinzu kommen Phänotyp-bedingte Resistenzmechanismen, die dazu führen können, dass in vitro empfindlich getestete Antibiotika nicht oder nur eingeschränkt wirken können [32], [33], [34]. Hierzu gehören u.a. die Bildung von Biofilmen auf natürlichen oder abiotischen Oberflächen (z.B. Fremdkörper-assoziierte Infektionen), das Eindringen der Erreger in Wirtszellen und/oder die Ausprägung des Small-Colony-Phänotyps oder ähnlicher Formen (Dormant-Formen, Persister) mit verändertem, die Wirkung von Antibiotika beeinflussendem Metabolismus. Zum Teil kann die Antibiotika-Applikation selbst zur Ausbildung derartiger Phänotypen führen.

Kollateralschäden von Antibiotika

Als Kollateralschäden werden unerwünschte ökologische Wirkungen des Antibiotika-Einsatzes bezeichnet, nämlich die Verdrängung der Normalflora zugunsten von Hospitalkeimen oder Pilzen, Selektion von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen in der Normalflora, das Auftreten der *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhoe sowie die Besiedelung und Infektion mit multiresistenten Erregern. Als multiresistente Erreger sind in erster Linie Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* mit 3MRGN/4MRGN-Status [35] sowie MRSA und Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* (VRE) zu

nennen. In epidemiologischen Studien konnte das Risiko von Kollateralschäden für verschiedene Antibiotika aufgezeigt werden.

Patienten mit Infektionen durch gramnegative Bakterien, die mit Fluorchinolonen vorbehandelt wurden, haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch Fluorchinolon-resistente Erreger [36]. Dieser Zusammenhang konnte u.a. in einer Studie an Patienten mit Harnwegsinfektionen gezeigt werden, bei der Patienten, die im Jahr vor dem Auftreten der Harnwegsinfektion mehr als einmal mit Ciprofloxacin behandelt worden waren, ein signifikant erhöhtes Risiko für Ciprofloxacin-resistente *Escherichia coli* aufwiesen [37]. In einer weiteren Studie fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit der Fluorchinolon-Resistenz bei *Escherichia coli* von Patienten mit ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen und der Höhe des Fluorchinolon-Verbrauchs in der Population [38]. Überdies gibt es Hinweise, dass der Einsatz von Fluorchinolonen auch das Risiko für den Erwerb von MRSA und ESBL-bildenden Erregern erhöht [36], [39]. 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 [36].

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 *Pseudomonas aeruginosa* und VRE verbunden ist als die Verwendung von Cephalosporinen, Fluorchinolonen oder Piperacillin/Tazobactam [40]. Carbapeneme stellen zudem einen Risikofaktor für Infektionen mit *Stenotrophomonas 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 Therapieversagens bei Vorliegen primär resistenter Erreger, z.B.

empirische Therapie schwerer Infektionen wie Pneumonie oder Sepsis mit Verdacht auf Beteiligung von *Pseudomonas aeruginosa*

- Parallele Verwendung unterschiedlicher Antibiotika-Klassen für die gleiche Indikation
- Anpassen der Therapie nach Vorliegen plausibler mikrobiologischer Befunde
- Strenge Indikationsstellung für den prophylaktischen und topischen Einsatz von Antibiotika
- Strikte Einhaltung der hygienischen Händedesinfektion sowie weiterer Maßnahmen zur Infektionsprävention
- 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)
- Monatlicher Bericht an klinische Behandler über mit (multi)resistenten Erregern besiedelte und infizierte Patienten, mit Bewertung der epidemiologischen Entwicklung und Ableitung von spezifischen Hygienemaßnahmen [35]
- Fortlaufende, prospektive Erfassung nosokomialer Infektionen in definierten (ggf. rotierenden) Klinikbereichen, mit Bewertung und Ableitung von Hygienemaßnahmen (§23 IfSG)
- Fortlaufende Surveillance bezüglich Auftreten von *Clostridium difficile* (patientenbezogen, Robert Koch-Institut [41])
- Screening (Suchabstriche) neu aufgenommener Patienten auf (multi)resistente Erreger wie z.B. MRSA und 4MRGN gemäß jeweils aktueller Vorgaben der Kommission für Krankenhaushygiene [35], [42]
- Fortlaufendes, kontinuierliches Screening auf definierte Erreger in der Neonatologie gemäß KRINKO-Vorgabe [43].
- Ständige Fortbildung auf dem Gebiet der Antibiotika-Therapie sowie zur Prävention und Kontrolle von multiresistenten Erregern
- Sicherung der rationalen Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus durch die Einrichtung von Antibiotic-Stewardship (ABS)-Expertenteams, mindestens bestehend aus einem Infektiologen (bzw. einem infektiologisch ausgebildeten, klinisch tätigen Facharzt), einem für die mikrobiologische Diagnostik und klinisch-mikrobiologische Beratung zuständigen Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und dem für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlichen Arzt sowie einem erfahrenen Fachapotheker für klinische Pharmazie/Krankenhauspharmazie [44]
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit aller an der Therapie von Infektionen beteiligter Berufsgruppen (Infektiologe bzw. infektiologisch ausgebildeter, klinisch tätiger Facharzt sowie Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie bzw. für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlicher Arzt) durch gemeinsame infektiologische Konsile
- Impfungen

Literaturverzeichnis

1. ISO 20776-1:2006: Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Geneva: The International Organization for Standardization (ISO); 2006. Available from:
http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=41630
2. ISO 20776-2:2007: Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 2: Evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Geneva: The International Organization for Standardization (ISO); 2007. Available from:
http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=41631
3. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriums-medizinischer Untersuchungen – Gemäß dem Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer vom 11.04.2014 und 20.06.2014. Dtsch Arztebl. 2014;111(38):A1583-618.
4. Robert-Koch-Institut. ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance. Datenstand: 22.8.2016. Available from: <https://ars.rki.de>
5. Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Int J Antimicrob Agents. 2007 Nov;30(5):398-408. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.011
6. Bae IG, Federspiel JJ, Miró JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, Rude TH, Bradley S, Bukovski S, de la Maria CG, Kanj SS, Korman TM, Marco F, Murdoch DR, Plesiat P, Rodriguez-Creixems M, Reinbott P, Steed L, Tattavin P, Tripodi MF, Newton KL, Corey GR, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis-Microbiology Investigator. 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 Nov;200(9):1355-66. DOI: 10.1086/606027
7. Conly JM, Johnston BL. VISA, hetero-VISA and VRSA: the end of the vancomycin era? Can J Infect Dis. 2002 Sep;13(5):282-4. DOI: 10.1155/2002/245109
8. Chang W, Ma X, Gao P, Lv X, Lu H, Chen F. Vancomycin MIC creep in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates from 2006 to 2010 in a hospital in China. Indian J Med Microbiol. 2015 Apr-Jun;33(2):262-6. DOI: 10.4103/0255-0857.148837
9. Sader HS, Fey PD, Limaye AP, Madinger N, Fish DN, Pankey G, Rahal J, Rybak MJ, Snyderman DR, Steed LL, Waites K, Jones RN. 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 Oct;53(10):4127-32. DOI: 10.1128/AAC.00616-09
10. 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 Oct;60(4):788-94.
DOI: 10.1093/jac/dkm258
11. 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 Nov;44(11):3883-6. DOI: 10.1128/JCM.01388-06
 12. Goldman JL, Harrison CJ, Myers AL, Jackson MA, Selvarangan R. No evidence of vancomycin minimal inhibitory concentration creep or heteroresistance identified in pediatric *Staphylococcus aureus* blood isolates. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Feb;33(2):216-8.
DOI: 10.1097/01.inf.0000436281.18687.0c
 13. Joana S, Pedro P, Elsa G, Filomena M. Is vancomycin MIC creep a worldwide phenomenon? Assessment of *S. aureus* vancomycin MIC in a tertiary university hospital. *BMC Res Notes.* 2013 Feb;6:65. DOI: 10.1186/1756-0500-6-65
 14. 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 Jul;51(7):2582-6. DOI: 10.1128/AAC.00939-06
 15. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2004 Jun;42(6):2398-402.
DOI: 10.1128/JCM.42.6.2398-2402.2004
 16. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012 Mar;54(6):755-71. DOI: 10.1093/cid/cir935
 17. Holmes NE, Ballard SA, Lam MM, Johnson PD, Grayson ML, Stinear TP, Howden BP. Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Sep;68(9):2134-9. DOI: 10.1093/jac/dkt130
 18. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fätkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE; *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006 Aug;355(7):653-65. DOI: 10.1056/NEJMoa053783
 19. Hayden MK, Rezai K, Hayes RA, Lolans K, Quinn JP, Weinstein RA. Development of Daptomycin resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2005 Oct;43(10):5285-7. DOI: 10.1128/JCM.43.10.5285-5287.2005
 20. Hentschke M, Saager B, Horstkotte MA, Scherpe S, Wolters M, Kabisch H, Grosse R, Heisig P, Aepfelbacher M, Rohde H. Emergence of linezolid resistance in a methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strain. *Infection.* 2008 Feb;36(1):85-7. DOI: 10.1007/s15010-007-7220-7

21. Swoboda S, Fritz S, Martignoni ME, Feldhues RA, Hoppe-Tichy T, Buchler MW, Geiss HK. Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during therapy: a case report. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Oct;56(4):787-9. DOI: 10.1093/jac/dki318
22. Locke JB, Zuill DE, Scharn CR, Deane J, Sahm DF, Denys GA, Goering RV, Shaw KJ. Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strain 1128105, the first known clinical isolate possessing the cfr multidrug resistance gene. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Nov;58(11):6592-8. DOI: 10.1128/AAC.03493-14
23. Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jul;50(7):2500-5. DOI: 10.1128/AAC.00131-06
24. Deshpande LM, Ashcraft DS, Kahn HP, Pankey G, Jones RN, Farrell DJ, Mendes RE. Detection of a New cfr-Like Gene, cfr(B), in *Enterococcus faecium* Isolates Recovered from Human Specimens in the United States as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct;59(10):6256-61. DOI: 10.1128/AAC.01473-15
25. Diaz L, Kiratisin P, Mendes RE, Panesso D, Singh KV, Arias CA. Transferable plasmid-mediated resistance to linezolid due to cfr in a human clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jul;56(7):3917-22. DOI: 10.1128/AAC.00419-12
26. Kresken M, Becker K, Seifert H, Leitner E, Körber-Irrgang B, von Eiff C, Löschmann PA; Study Group. Resistance trends and in vitro activity of tigecycline and 17 other antimicrobial agents against Gram-positive and Gram-negative organisms, including multidrug-resistant pathogens, in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Sep;30(9):1095-103. DOI: 10.1007/s10096-011-1197-y
27. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis.* 2008 Feb;46(4):567-70. DOI: 10.1086/526775
28. 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 Jul;62(1):45-55. DOI: 10.1093/jac/dkn165
29. Reid GE, Grim SA, Aldeza CA, Janda WM, Clark NM. Rapid development of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline. *Pharmacotherapy.* 2007 Aug;27(8):1198-201. DOI: 10.1592/phco.27.8.1198
30. Kresken M, Leitner E, Seifert H, Peters G, von Eiff C. 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 Aug;28(8):1007-11. DOI: 10.1007/s10096-009-0725-5
31. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb;16(2):161-8. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7

32. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Oct;27(4):870-926. DOI: 10.1128/CMR.00109-13
33. Helaine S, Kugelberg E. Bacterial persisters: formation, eradication, and experimental systems. *Trends Microbiol.* 2014 Jul;22(7):417-24. DOI: 10.1016/j.tim.2014.03.008
34. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, Peters G. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol.* 2006 Apr;4(4):295-305. DOI: 10.1038/nrmicro1384
35. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen – Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012;55(10):1311-54. DOI: 10.1007/s00103-012-1549-5
36. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis.* 2004 May;38 Suppl 4:S341-5. DOI: 10.1086/382690
37. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F; Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Nov;56(5):914-8. DOI: 10.1093/jac/dki344
38. 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 Sep;49(6):869-75. DOI: 10.1086/605530
39. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaque-Rafart J, Bishopberger C, Hernandez Navarrete M, Calbo-Torrecillas F, Campayo J, Canton R; Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en Espana (EPINE) Working Group. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010. *Euro Surveill.* 2011 Oct 6;16(40). pii: 19983. DOI: 10.2807/ese.16.40.19983-en
40. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A, Corti G, Radice A, Stolz L, Antinori S, Paradisi F, Carosi G, Bernabei R, Antonelli M, Fadda G, Rossolini GM, Cauda R. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Oct;53(10):4264-9. DOI: 10.1128/AAC.00431-09
41. Robert Koch-Institut. Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen [Surveillance of nosocomial infections as well as the detection of pathogens with special resistance and multi-resistance]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013 Apr;56(4):580-3. DOI: 10.1007/s00103-013-1705-6
42. Ruscher C. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen [Recommendations for

- prevention and control of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in medical and nursing facilities]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014 Jun;57(6):696-732. DOI: 10.1007/s00103-015-2176-8
43. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygiene Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisations-screens bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Epidemiol Bull. 2013;42:421-33. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/42_13.pdf?__blob=publicationFile
44. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI); Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA); Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG); Arbeitsgemeinschaft Österreichischer Krankenhausapotheker (AAHP); Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT); Österreichische Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie (ÖGACH). S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001. AWMF; 2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001I_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf

3. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Hartmut Derendorf, Tobias Heinrichs, Tobias Reimers, Cordula Lebert, Alexander Brinkmann

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, abzutöten und möglicherweise die Entwicklung von resistenten Erregern zu vermeiden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen sollten minimiert werden.

Wenn pharmakokinetische Parameter, oder im einfachsten Fall Plasma- und Gewebskonzentrationen, 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 membrangängig und befinden sich deshalb hauptsächlich im Extrazellularraum. Eine Übersicht pharmakokinetischer Parameter einzelner Substanzgruppen zeigt **Tabelle 3.1**.

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.

Tabelle 3.1: Pharmakokinetische Charakteristika parenteraler Antibiotika

	Halbwertszeit (t_{1/2})	Plasma-Clearance	Verteilungsvolumen	Fu	Metabolisierungsrate	CI/CE	TS/TR/GFR
Beta-Lactame	Niedrig bis mittel	Niedrig bis hoch	Niedrig bis mittel	Mittel bis hoch	Niedrig	CI<<CE	TS>>TR
Fluorchinolone	Mittel bis lang	Mittel bis hoch	Mittel bis hoch	Niedrig bis hoch	Niedrig bis mittel	CI>>CE	--
Aminoglykoside	Niedrig	Mittel	Niedrig	Hoch	Niedrig	CI<<CE	GFR
Tetracycline	Mittel	Mittel	Mittel bis hoch	Mittel	Niedrig bis mittel	CI>CE	TR>TS
Glycylcycline (Tigecyclin)	Hoch	Hoch	Mittel bis hoch	Mittel	Mittel	CI>CE	--
Glykopeptide	Mittel bis lang	Niedrig bis mittel	Mittel	Niedrig bis hoch	Niedrig	--	GFR
Makrolide	Niedrig bis lang	Mittel bis hoch	Niedrig bis hoch	Niedrig bis mittel	Niedrig bis hoch	CI>>CE	TR
Oxazolidinone (Linezolid)	Mittel bis lang	Mittel	Mittel	Niedrig bis mittel	Mittel bis hoch	--	TR>TS
Fosfomycin	Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch	Niedrig	CI<<CE	GFR
Zyklische Lipopeptide (Daptomycin)	Mittel	Niedrig	Niedrig	Mittel bis hoch	Niedrig	CI<<CE	GFR
Einteilung							
Niedrig	<3 h	<50 ml/min	<0,3 l/kg	<10% der Dosis			
Mittel	3–10 h	50–150 ml/min	0,3–1,5 l/kg	10–50% der Dosis			
Hoch	>10 h	>150 ml/min	>1,5 l/kg	>50% der Dosis			

Fu: Prozent der Dosis, die im Urin unverändert ausgeschieden wird

CI/CE: Verteilung einer Substanz zwischen Intrazellulärraum CI und Extrazellulärraum CE

TS/TR/GFR: Anteil an tubulärer Sekretion, tubulärer Rückresorption oder glomerulärer Filtration

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 [1], [2], [3]. Weiter spielt die Proteinbindung bei Nierenersatzverfahren eine Rolle. Lediglich der freie, nicht proteingebundene Wirkstoffanteil kann über die künstlichen Membranen eines Nierenersatzverfahrens eliminiert werden.

Ähnlich wichtig ist die Bedeutung der Gewebskonzentrationen für die Vorhersage der Wirksamkeit. Gewebskonzentrationen, wie sie aus Biopsiematerial oder chirurgischen Resektaten bestimmt werden können, stellen die durchschnittlichen Konzentrationen im Gewebehomogenat dar. Sie werden weder den komplexen Vorgängen noch der heterogenen Verteilung im Gewebe gerecht. Bedeutung haben die Messungen der Gewebskonzentrationen 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. Krankheitsbedingte Mikrozirkulationsstörungen mit kompromittierter Gewebedurchblutung, 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. Damit spielen nicht nur die physikochemischen Eigenschaften der Antiinfektiva, sondern ebenfalls die Durchblutung der tiefen Kompartimente eine entscheidende Rolle für die tatsächliche Wirkortkonzentration [4], [5], [6].

Tabelle 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)

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; die Wirkortkonzentrationen können beim schwerkranken Intensivpatienten von den Messungen im primären Kompartiment (Serum, Plasma) abweichen (besonders bei

Infektionen in tiefen Kompartimenten: Lunge, Knochen, Weichteile) [4], [6]. Je nach Wirkungsmechanismus werden für die verschiedenen Wirkstoffgruppen unterschiedliche Indizes zur Steuerung der Therapie empfohlen.

Die Unterschiede im pharmakodynamischen Profil der Antibiotika-Gruppen erklären sich auch aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkungsweise – *konzentrationsabhängige* Wirkung bei Fluorchinolonen, Aminoglykosiden, Tetracyclinen und Glycylcyclinen (Tigecyclin) und die *zeitabhängige* (nicht konzentrationsabhängige) Wirkung bei Beta-Lactam-Antibiotika, Lincosamiden und Makroliden (**Tabelle 3.3**). Bei Aminoglykosiden, Fluorchinolonen und zyklischen Lipopeptiden (Daptomycin) 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 bzw. %t>MHK). Bei den Fluorchinolonen und zyklischen Lipopeptiden (Daptomycin) wird 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 bezogen auf die MHK: AUC₂₄/MHK). Dies trifft auch auf die Gruppe der Glykopeptide zu. Die bisherigen Erkenntnisse zu Oxazolidinonen (Linezolid, Tedizolid) 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.

Tabelle 3.3: PK/PD Parameter von Antibiotika-Gruppen

Substanzklasse	C _{max} /MHK	AUC/MHK	t>MHK
Beta-Lactame	–	–	X
Makrolide	–	–	X
Azithromycin	–	X	–
Tetracycline	–	X	–
Glycylcycline	–	X	–
Glykopeptide	–	X	X
Fluorchinolone	X	X	–
Aminoglykoside	X	–	–
Oxazolidinone	–	X	X
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

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 Dosierungsregimes von entscheidender Bedeutung. Auch die pharmakokinetischen Besonderheiten der kritisch Kranken, die durch hyperdynamie Kreislagsituation, endotheliale Schäden, erhöhte kapilläre Permeabilität, Hypalbuminämie, extrakorporale

Kreisläufe, intravenöse Applikation von großen Flüssigkeitsmengen oder Gabe von Vasopressoren beeinflusst werden, 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 [4], [6]. Bei eben dieser schwerkranken Patientenklientel sind möglicherweise neben der MHK noch andere PD-Indizes von Bedeutung. Für den therapeutischen Erfolg bei bestimmten Erregergruppen (Non-Fermenter, z.B. *Pseudomonas aeruginosa*) inklusive der Vermeidung von Resistenzentwicklung sind möglicherweise Konzentrationsprofile günstiger, bei denen die Wirkortkonzentrationen deutlich oberhalb der MHK (entspricht MPK, Mutanten-Präventions-Konzentration) bleiben [4], [7].

Die Daten über PK/PD-Korrelationen bieten die Möglichkeit, besonders bei Risikopopulationen (z.B. bei kritisch Kranken, bei geriatrischen Patienten, Patienten mit Organinsuffizienz, Infektionen mit multi-resistenten Erregern [z.B. „Extended-Spektrum“ Beta-Lactamase (ESBL)-Bildner]) die Dosierung mithilfe des therapeutischen Drug Monitorings (TDM) individuell anzupassen [6], [8], [9], [10].

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 eingeschränkten Nieren- und Leberfunktion spielt dabei eine geringere Rolle für Antibiotika mit großer therapeutischer Breite (breitem Konzentrationsbereich zwischen den wirksamen und den toxischen Spiegeln, z.B. für Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Makrolide, Lincosamide, Fluorchinolone, Linezolid) als für Antibiotika mit enger therapeutischer Breite (z.B. Aminoglykoside, Vancomycin). Bei Intensivpatienten konnte dennoch aktuell gezeigt werden, dass erhöhte Plasmaspiegel von Beta-Lactam-Antibiotika mit einem schlechteren neurologischen Outcome verbunden sind [5]. 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, Teicoplanin, Telavancin; potenziell hepatotoxisch: Amoxicillin/Clavulansäure, Flucloxacillin, Fluorchinolone, Tetracycline, Rifampicin) sollen bei eingeschränkter Funktion des entsprechenden Organs nur bei vitaler Indikation appliziert werden. Mögliche Risiken durch eine Kumulation eventuell vorhandener toxischer Metabolite 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 Kreatinin-Clearance angepasst werden. Entscheidend für die Notwendigkeit einer Dosisanpassung ist

- der Anteil der renalen Elimination des Arzneimittels bei normaler Nierenfunktion,
- die Toxizität der Substanz,
- der Grad der Nierenfunktionseinschränkung und
- die Erhöhung der Kreatinin-Clearance über die Normwerte hinaus (z.B. bei verminderter Muskelmasse, Schwangerschaft oder im Frühstadium des Diabetes mellitus).

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 Dettli erfolgen [11], [12].

Hilfreiche Weblinks für die Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz:

- <http://www.infektio.de/antiinfektiva/dosierung-bei-niereninsuffizienz/>
- <http://www.dosing.de/>

Kritisch kranke Intensivpatienten nehmen in Bezug auf die substanzspezifische Pharmakokinetik eine Sonderstellung ein. Empfohlene Dosierungen und in Antibiogrammen ausgewiesene Sensibilitäten (sensibel, intermediär oder resistent getestet) beruhen auf der Annahme, dass die Pharmakokinetik des Arzneistoffs der eines „Normpatienten“ entspricht. Tatsächlich ist jedoch die Verteilung und Ausscheidungskapazität der Arzneistoffe beim kritisch Kranken sehr variabel und schwer vorhersehbar. Allein die Nierenfunktion von Patienten mit schweren Infektionen zeigt eine große inter- und intraindividuelle Variabilität, so dass die Arzneistoff-Clearance und damit die optimale Dosierung überwiegend renal ausgeschiedener Antiinfektiva um den Faktor 10 variieren kann [13]. Dieses Problem ist nicht nur bei Beta-Lactam-Antibiotika [13], sondern auch bei Reservesubstanzen wie z.B. Linezolid [14] klinisch apparent. In einem Übersichtsartikel werden hilfreiche Hinweise zur individualisierten Dosierung von Antiinfektiva (z.B. webbasierte Kalkulationsprogramme, z.B. CADDy [Calculator to Approximate Drug Dosing in Dialysis] bei schwerkranken Intensivpatienten gegeben [6]. Patienten mit Organersatzverfahren (z.B. Nierenersatzverfahren [Hämodialyse, Hämofiltration] [6], [8], [15], ECMO [16], ECLS) stellen hier eine besondere Herausforderung dar.

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

Lebererkrankungen haben einen unterschiedlichen, schwer vorhersehbaren Einfluss auf die einzelnen Cytochrom-P450-Isoenzyme. Die existierenden Tests lassen lediglich die grobe Beurteilung der 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, Tedizolid, Chloramphenicol und Minocyclin). Eine höhergradige Leberinsuffizienz mit einer verminderten Metabolisierungsleistung muss auch bei der Dosierung von anderen Tetracyclinen, Clavulansäure, Flucloxacillin, Makroliden oder Streptograminen beachtet werden. Für Antibiotika mit hoher präsys-

mischer Eliminationsrate („First-Pass-Effekt“) kann bei eingeschränkter Leberfunktion die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe 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 initial reduzierter Dosis der Antibiotika kann es sonst unter Umständen mehrere Tage dauern, bis eine wirksame Konzentration erreicht wird. Da der Erfolg der Antibiotika-Therapie vor allem von der initialen Auswahl und einer adäquaten Dosierung abhängt, würde dies 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 Kreatinin-Clearance sind nur einige Gründe, die dazu führen, dass übergewichtige Patienten mit Standarddosierungen von Antibiotika oft inadäquat versorgt werden. Subtherapeutische Konzentrationen können dann zum klinischen Therapieversagen und zur Resistenzentwicklung führen, während supratherapeutische/zu hohe Konzentrationen in der Regel zu unerwünschten Nebenwirkungen führen (eine Ausnahme stellen Aminoglykoside dar). 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 (z.B. bei Tigecyclin mit einem Verteilungsvolumen von 7 bis 10 l/kg [17]) als auch von der Art und Dauer der Gabe [18], [19], [20], [21].

Hydrophile Antibiotika (Beta-Lactame, Aminoglykoside, Glykopeptide) [22] verteilen sich weniger gut im Fettgewebe. Beim Dosieren dieser Antibiotika wird in der Regel das IBW oder ABW herangezogen [23]. Die Verwendung des TBW kann hier zu Überdosierungen führen. Dagegen weisen lipophile Antibiotika (Fluorchinolone, Makrolide, Clindamycin, Tetracycline, Tigecyclin, Cotrimoxazol, Rifampicin, Chloramphenicol) [22] ein höheres Verteilungsvolumen auf. Folglich führt vermehrtes Fettgewebe bei adipösen Patienten auch zu einer Erhöhung des Verteilungsvolumens gegenüber normalgewichtigen Patienten. Tendenziell kann hier zum Dosieren das TBW verwendet werden [23]. Zu beachten ist, dass sich der Grad der Hydrophilie bzw. Lipophilie innerhalb der beiden Gruppen (hydrophile und lipophile Antibiotika) von Antibiotikum zu Antibiotikum unterscheidet.

Bei besonderen Patientengruppen (solchen mit Mukoviszidose, Sepsis, Neutropenie, Verbrennungen oder hohem Körpergewicht) wird ein *therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)* empfohlen [6], [8], [9], [10], jedoch stehen nur für wenige Antibiotika schnelle Tests zur Verfügung (z.B. für Aminoglykoside, Glykopeptide). Besondere Dosierungsrichtlinien sind bei der vorgenannten Patientenklientel zu beachten. Die unterschiedlichen pharmakokinetischen Charakteristika der einzelnen Substanzen sind in **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 schwerer Sepsis, septischem Schock und konsekutivem Multiorganversagen und starken Veränderungen in den Verteilungsräumen (z.B. kapilläres Leck und durch Infusionsbehandlungen) zu [6], [8]. Dadurch können die resultierenden Plasmakonzentrationen nach Standard Dosen in weiten Bereichen streuen [13], wodurch einerseits die Gefahr der Unterdosierung mit unzureichender therapeutischer Wirkung, andererseits überhöhte Plasmaspiegel mit dem Risiko unerwünschter toxischer Wirkungen drohen. Ziel des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) ist es, unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Prinzipien und Messungen der Arzneimittelkonzentration im Patientenblut die individuell optimale Dosierung für den Patienten zu finden [6], [7], [8].

Voraussetzung bzw. Indikation für die Durchführung eines TDM sind 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, vor allem bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock.
- 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 bei bestimmten Patientengruppen (z.B. Intensivpatienten) empfehlenswert [4], [6], [8], [10], [13]. In einer gemischten Intensivpatientenclientel ist in 20–30% der Fälle eine Dosisanpassung notwendig [4], [8]. Intensivpatienten mit einer erhöhten Kreatinin-Clearance sind für eine relevante Unterdosierung besonders gefährdet [4], [6], [8], [24], [25]. Die Messung von Beta-Lactam-Konzentrationen ist bisher nicht weit verbreitet, da sich dezidierte PK/PD-Ziele sowie Strategien zur Dosisanpassung aktuell im wissenschaftlichen Diskurs befinden [6], [10]. Die Messung erfolgt überwiegend mit chromatographischen Verfahren. Kommerzielle Messverfahren sind in Deutschland nicht verfügbar [6], [8], [10]. 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.

Tabelle 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 1x 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	20–25	Bei Endokarditis mindestens 30–40 mg/l		

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

** Eine erhöhte Nephrotoxizität ab 15 mg/l ist zu beachten [45]. Bei der kontinuierlichen Applikation werden Serumspiegel im Steady State von 20 bis 25 mg/l als unproblematisch betrachtet [49].

Talspiegel: Serumspiegel am Ende des Dosierungsintervalles

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

Bei der Therapie mit Aminoglykosiden hat sich die Einmalgabe der gesamten Tagesdosis durchgesetzt, verbunden mit Erhöhung der klinischen Effektivität, geringerer Toxizität und ökonomischen Vorteilen [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36]. Unter Beachtung anerkannter PK/PD-Parameter werden für Aminoglykoside Spitzenspiegel deutlich oberhalb der MHK des Erregers ($C_{max}/MHK > 10$) angestrebt [37], [38]. Die mittlere MHK von Gentamicin liegt für Erreger mit reduzierter Empfindlichkeit (z.B. für *Pseudomonas aeruginosa*) bei 2 mg/l; somit ergeben sich anzustrebende Spitzenspiegel von mindestens 20 mg/l [39].

Bei der Behandlung von Endokarditiden und neutropenischen Patienten ist die Einmalgabe in den meisten Fällen ausreichend. Bei schwerwiegenden Endokarditiden (Enterokokken, Herzklappenprothesen) wird von der Einmalgabe abgeraten und eine Mehrfachgabe empfohlen, z.B. in Kombination mit einem synergistisch wirkenden, an der Zellwand angreifenden Antibiotikum [40].

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 [41]. Bei Behandlung von lebensbedrohlichen Infektionen (bei Meningitis und Pneumonie) und bei Erregern mit reduzierter Empfindlichkeit sollen Vancomycin-Talspiegel von 15–20 mg/l angestrebt werden [42], [43], [44]. Dabei ist jedoch die erhöhte Gefahr von Nephrotoxizität ab einem Vancomycin-Talspiegel von >15 mg/l zu beachten [45]. Hinweise aus der aktuellen Literatur sprechen dafür, dass die kontinuierliche Applikation von Vancomycin die Wahrscheinlichkeit nephrotoxischer Nebenwirkungen senkt [46], [47], [48], [49].

Bei der Behandlung von Knochen- oder Protheseninfektionen werden für Teicoplanin-Talspiegel von 20–25 mg/l empfohlen [50]. Wird Teicoplanin zur Behandlung von bakterieller Endokarditis verwendet, sollten die Talspiegel bei mindestens 30–40 mg/l liegen [51]. Talspiegel oberhalb 60 mg/l werden als toxisch angesehen [52].

Kontinuierliche oder prolongierte 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 zum 4- bis 5-fachen der MHK 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 ungebundenen Antibiotikums innerhalb eines Dosierungsintervalls für mindestens 40–60% dieser Zeit die MHK der Erreger am Infektionsort überschreiten [53], wobei etwa 40% für Carbapeneme gelten und die höheren Werte für Cephalosporine; Penicilline liegen dazwischen. Diese Daten leiten sich aus tierexperimentellen Untersuchungen ab. Ergebnisse klinischer Studien bei Intensivpatienten sprechen dafür, dass 100% der Zeit oberhalb der MHK das Outcome verbessern können [54], [55], [56], [57], [58]. Da gerade bei Intensivpatienten mit schweren Infektionen in tiefen Kompartimenten die im Rahmen des TDM gemessenen Plasmakonzentrationen nicht den Wirkortkonzentrationen entsprechen, empfehlen einige Experten als PK/PD-Ziel den Plasmaspiegel 100% des Dosierungsintervalls oberhalb des 4- bis 5-fachen der MHK zu halten [4], [6], [8], [10].

Die pharmakokinetischen Daten der Beta-Lactam-Antibiotika zeigen untereinander keine große Variabilität. Beta-Lactam-Antibiotika verteilen sich nach parenteraler Gabe rasch im Extrazellularraum. Im Fließgleichgewicht werden ähnliche Konzentrationen nach einer intermittierenden Gabe und nach einer Bolusgabe mit anschließender kontinuierlicher Infusion erreicht [59], [60], [61], [62], [63], [64].

Die Dosierungsempfehlungen der Hersteller sehen in der Regel eine 2- bis 4-malige (1- bis 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 [4], [6], [8], [10]. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit hohen extrazellulären Verteilungsräumen und einer gesteigerten Clearance-Rate. Hierzu zählen vor allem Patienten mit einer hyperdynamen Kreislauftsituation und 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 [4], [6], [8]. 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 [4], [6], [8], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77].

Empfehlungen zur prolongierten (Applikation über 3–4 Stunden) oder kontinuierlichen Gabe der Beta-Lactam-Antibiotika basieren auf theoretischen Überlegungen, die von experimentellen Untersuchungen oder Simulationen unterstützt werden. Klinische Untersuchungen konnten einen Vorteil der prolongierten bzw. kontinuierlichen Gabe mit länger andauernden Serumspiegeln oberhalb der MHK auch bei niedrigeren

Tagesdosierungen [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [96] und eine vergleichbare Effektivität und Sicherheit [71], [97], [98] hinsichtlich der klinischen und mikrobiologischen Wirksamkeit belegen. Vorteile der prolongierten Antibiotika-Applikation wurden vor allem bei schwerkranken Intensivpatienten (APACHE II Score >17) gezeigt [99]. Über eine Überlegenheit der kontinuierlichen beziehungsweise intermittierenden Gabe gehen derzeit die Meinungen noch auseinander [100], [101], [102], [103], [104]. In einer aktuellen klinischen Untersuchung konnte kein Unterschied bezüglich der Letalität objektiviert werden [105]. Eine weitere aktuelle Studie unterstrich jedoch eine verbesserte Heilungsrate unter kontinuierlicher Applikation [106]. Dieses Ergebnis wird von einer aktuellen Metaanalyse noch einmal bestätigt [107]. Die kontinuierliche Applikation von Beta-Lactam-Antibiotika ohne TDM ist nicht ohne Einschränkung zu empfehlen, da die Gefahr besteht, dauerhaft die MHK des Erregers zu unterschreiten. Ein Unterschreiten der MHK hat nicht nur eine mangelnde Wirksamkeit des Antibiotikums zur Folge, sondern kann auch die Selektion resistenter Mutanten begünstigen. Ein sicheres Erreichen von rationalen PK/PD-Zielen ist nur mit einem TDM sicherzustellen und somit bei der kontinuierlichen Applikation von essentieller Bedeutung. Die prolongierte Applikation ist vor diesem Hintergrund deutlich sicherer.

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 Stabilitätseinbußen 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. Penicilline in Lösung sind 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. Die Abbauprodukte der Penicilline haben ein erhebliches Allergisierungspotenzial. Weitere Informationen zum Thema Sicherheit können Kapitel 4 entnommen werden.

Art und Ausmaß der Degradation der Beta-Lactam-Antibiotika sind substanzabhängig. Acylaminopenicilline, Isoxazolympenicilline, Cephalosporine und Aztreonam sind aufgrund ihrer Struktur in der Regel stabiler als Benzylpenicillin. Eine Ringöffnung ist jedoch auch bei Cephalosporinen durch nukleophilen oder (seltener) elektrophilen Angriff möglich, wie das Beispiel des Ceftazidims und anderer Cephalosporine zeigt [108]. Die chemische Stabilität der Carbapeneme ist sehr unterschiedlich und hängt vor allem von der Konzentration der Lösung und von der Temperatur ab [109], [110]. Zu den Stabilitätsdaten verschiedener Beta-Lactam-Antibiotika in Infusionslösungen gibt es sehr widersprüchliche Angaben. Hier sollte die Empfehlung des Herstellers des Produktes beachtet werden.

Linezolid weist wie die Beta-Lactam-Antibiotika bei Patienten mit schweren Infektionen eine hohe Variabilität der Serumkonzentrationen mit unzureichenden Blutspiegeln unter Standarddosierungskonzepten auf. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass auch hier eine kontinuierliche Applikation einen sinnvollen Beitrag leisten kann, um PK/PD-Ziele besser zu erreichen [111], [112].

Fazit

- Aufgrund pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Überlegungen ist eine prolongierte oder 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 prolongierte/kontinuierliche Gabe bei Patienten, deren pharmakokinetische Parameter (Verteilungsvolumen, Clearance) von Normalpopulationsdaten deutlich abweichen (z.B. Patienten mit Sepsis und septischem Schock, zystischer Fibrose oder Patienten mit schweren Infektionen durch Erreger mit verminderter Empfindlichkeit). Die kontinuierliche Applikation ist nur unter TDM zu empfehlen. Die prolongierte Gabe eines Beta-Lactam-Antibiotikums ist auch ohne TDM sicher durchführbar.
- Der prolongierten/kontinuierlichen Gabe des Antibiotikums sollte immer eine Bolusgabe vorausgehen.
- Bei Substanzen mit einem hohen Verteilungsvolumen (z.B. Tigecyclin) sollte initial eine höhere Dosis verabreicht werden.
- Mögliche 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 (3–4 Stunden) möglich.

- Die Empfehlungen der Hersteller zu Art der Lösungsmittel und der Konzentrationen der Antibiotika-Lösungen sind strikt einzuhalten. Abweichungen können erheblich eingeschränkte Stabilität bewirken.
- Bei kontinuierlicher Gabe von Beta-Lactam-Antibiotika ist hierfür ein eigener Zugang oder ein eigenes Lumen erforderlich, da zahlreiche Inkompatibilitätsreaktionen mit anderen Arzneimitteln auftreten.
- Bioverfügbarkeitsdaten der Antibiotika zur Sequenztherapie können **Tabelle 3.5** entnommen werden.

Tabelle 3.5: Orale Bioverfügbarkeit der Antibiotika zur Sequenztherapie

Antibiotikum	Orale Bioverfügbarkeit
Amoxicillin	72–94%
Clavulansäure	60%
Sultamicillin	80–85%
Ampicillin	60%
Flucloxacillin	50–79%
Cefuroximaxetil	40%
Ciprofloxacin	70–80%
Levofloxacin	99–100%
Moxifloxacin	91%
Erythromycin	25–50%
Clarithromycin	50%
Azithromycin	37%
Linezolid	100%
Clindamycin	90%
Doxycyclin	90%
Rifampicin	68–93%*
Metronidazol	100%
Fosfomycin	40%
Cotrimoxazol	100%

* Bei Rifampicin sinkt die Bioverfügbarkeit von ca. 93% bei einmaliger Gabe auf ca. 68% nach dreiwöchiger Gabe (Enzyminduktion)

Quelle: Fachinformationen

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 **Tabelle 3.6** dargestellt.

Tabelle 3.6: Interaktionen von Antibiotika mit anderen Arzneimitteln und deren Folgen

Antibiotika	Komedikation	Folge
Penicilline	Saure Pharmaka, z.B. Probenecid, Salicylate, Indometacin, Sulfinpyrazon, Phenylbutazon	Verminderung der tubulären Penicillin-Sekretion, erhöhte Krampfneigung bei hoher Dosierung [113]
Cephalosporine	Nephrotoxische Substanzen, z.B. Aminoglykoside	Verstärkung der Nephrotoxizität, vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion [114]
Ceftobiprol	Substrate des organischen Anionen Transporters 1B1 (Statine, Repaglinid, Sartane, Enalapril)	Mögliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen der Substanzen (bisher nur in vitro Daten) [115]
Fluorchinolone	Nichtsteroidale Antiphlogistika Mineralische Antazida, H ₂ -Rezeptor-Antagonisten Warfarin Substanzen, die das QT-Intervall verlängern (Terfenadin)	Erhöhte Krampfneigung [116] Verminderung der Resorption von allen Chinolonen mit Wirkungsverlust [117] Verstärkung der Warfarin-Wirkung. Manche Fluorchinolone hemmen die hepatische Elimination der R-Form des Warfarins [118] Gesteigertes Risiko ventrikulärer Arrhythmien, besonders Torsades de pointes [119]
Carbapenem (z.B. Meropenem)	Valproinsäure	Eine beschleunigte Glucuronidierung von Valproinsäure wird als Mechanismus angenommen. Stark verminderte Valproinsäure-Plasmakonzentrationen (um bis zu 95%) wurden gemessen. Die Plasmakonzentrationen fallen unmittelbar nach der Carbapenem-Gabe rasch ab und steigen nach Absetzen des Carbapenems über mehrere Tage an. Verminderte Anfallskontrolle – Gefahr von Krampfanfällen Therapeutische Plasmakonzentrationen von Valproinsäure liegen bei 50–100 µg/ml [120]
Makrolide	Theophyllin Mutterkornalkaloide Carbamazepin Ciclosporin A Statine (besonders Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin) Warfarin Substanzen, die das QT-Intervall verlängern (Terfenadin) Proteaseinhibitoren und nicht nukleosidische Hemmstoffe der reversen Transcriptase	Gefahr einer Theophyllin-Intoxikation durch reduzierten Theophyllin-Metabolismus [121] Gefahr eines Ergotismus durch kompetitive Hemmung des hepatischen Abbaus der Mutterkornalkaloide [122] Gefahr von Carbamazepin-Überdosierungserscheinungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen) durch herabgesetzte Carbamazepin-Metabolisierung [122] Erhöhte Nephrotoxizität durch reduzierten Metabolismus von Ciclosporin [123] Rhabdomyolyse [124] Verstärkte Blutungsgefahr durch reduzierte Warfarin-Metabolisierung [125] Gesteigertes Risiko ventrikulärer Arrhythmien, besonders Torsades de pointes [119] Verstärkung der Nebenwirkungen [126]

3. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Antibiotika	Komedikation	Folge
Tetracycline (Doxycyclin)	Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin Substanzen mit hoher Proteinbindung, z.B. Sulfonylharnstoffe, Cumarin-Analoga (z.B. Phenprocoumon) Carbamazepin Ciclosporin Phenprocoumon, Warfarin	Beschleunigter Tetracyclin-Abbau durch Enzyminduktion [127] Wirkungsverstärkung von stark proteingebundenen Substanzen. Das etwa zu 95% an Plasmaproteine gebundene Doxycyclin verdrängt diese Komedikamente aus ihrer Eiweißbindung [127], [128]. Gefahr von Carbamazepin-Überdosierungserscheinungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen) durch herabgesetzte Carbamazepin-Metabolisierung [129] Erhöhte Nephrotoxizität durch reduzierten Metabolismus von Ciclosporin [130] Verstärkte Blutungsgefahr durch reduzierte Metabolisierung [128]
Glycylcycline (Tigecyclin)	Orale Antikoagulanzen (Warfarin)	Gelegentlich erhöhte INR-Werte [131]
Daptomycin	Mit Myopathie assoziierte Arzneimittel (Statine)	Erhöhte CPK-Werte, Rhabdomyolyse [132]
Lincosamide	Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzen	Verstärkte neuromuskuläre Blockade mit Atemdepression [133]
Glykopeptide	Nephro- oder ototoxische Pharmaka, z.B. Aminoglykoside, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Schleifendiuretika	Gesteigertes Risiko von Nieren- und/oder Gehörschäden [134]
Oritavancin		Durch Oritavancin kann das Ergebnis von Gerinnungstests verfälscht werden (Verlängerung der aPTT für 48 h, der INR für 24 h)
Aminoglykoside	Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzen Nephro- oder ototoxische Pharmaka, z.B. Vancomycin, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Schleifendiuretika	Begünstigung/Auslösung/Potenzierung einer neuromuskulären Blockade [135] Gesteigertes Risiko von Nieren- und/oder Gehörschäden [136]
Rifampicin	Substrate des Cytochrom-P-450-Systems und der P-Glykoproteine Linezolid	Durch Induktion erhöhte Clearance der Arzneimittel und dadurch reduzierte Wirkung [137] Erniedrigung der Serumspiegel [138]
Oxazolidinone Linezolid Tedizolid	MAO-Hemmer (Moclobemid) Warfarin Inhibitoren des Effluxtransporters p-GP (z.B. Clarithromycin, Erythromycin, Ritonavir, Verapamil) Substrate des BCRP-Transporters (Imatinib, Lapatinib, Methotrexat, Pitavastatin, Rosuvastatin, Sulfasalazin, Topotecan) Substrate des organischen Anionen Transporters 1B1 (Statine, Repaglinid, Sartane, Enalapril)	Blutdruckanstieg, Serotonin-Syndrom [139], [140] Gelegentlich erhöhte INR-Werte [141] Erhöhte Plasmaspiegelkonzentration von Linezolid [142] Erhöhung der Plasmakonzentrationen der Substanzen (bisher nur in vitro beobachtet, in vivo noch keine Daten) [143] Erhöhung der Plasmakonzentrationen der Substanzen (bisher nur in vitro beobachtet, in vivo noch keine Daten) [143]

Literaturverzeichnis

1. Lee BL, Sachdeva M, Chambers HF. Effect of protein binding of daptomycin on MIC and antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991 Dec;35(12):2505-8. DOI: 10.1128/AAC.35.12.2505
2. 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 Jun;33(6):1239-43. DOI: 10.1093/jac/33.6.1239
3. Scaglione F, Raichi M, Frascini 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 exudate. *J Antimicrob Chemother*. 1990 Sep;26 Suppl A:1-10. DOI: 10.1093/jac/26.suppl_A.1
4. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Hope WW, Roberts JA. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;36(1):136-53. DOI: 10.1055/s-0034-1398490
5. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, Jacobs F, Taccone FS. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol*. 2015 May;81(5):497-506.
6. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL; International Society of Anti-Infective Pharmacology; Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
7. Henrichfreise B, Wiegand I, Luhmer-Becker I, Wiedemann B. Development of resistance in wild-type and hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* strains exposed to clinical pharmacokinetic profiles of meropenem and ceftazidime simulated in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Oct;51(10):3642-9. DOI: 10.1128/AAC.00160-07
8. Frey OR, Helbig S, Brinkmann A, Fuchs T, Köberer A, König C, Röhr AC, Preisenberger J. Fragen und Antworten zur individuellen Dosierung von β -Lactam-Antibiotika bei kritisch Kranken. *Intensiv-News*. 2015;19(4):30-3.
9. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, Hahn U, Warner MS, Roberts JA. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Aug;70(8):2369-75. DOI: 10.1093/jac/dkv123
10. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, Frey O, Harbarth S, Huttner A, McWhinney B, Misset B, Pea F, Preisenberger J, Roberts MS, Robertson TA, Roehr A, Sime FB, Taccone FS, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother*. 2014 May;69(5):1416-23. DOI: 10.1093/jac/dkt523
11. Dettli L. The kidney in pre-clinical and clinical pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol Ther*. 1984;15:241-54. DOI: 10.3999/jscpt.15.241

12. 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 Oct;33(10):546-9.
13. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1072-83. DOI: 10.1093/cid/ciu027
14. Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler G, Nagel D, Holdt LM, Bruegel M, Weig T, Grabein B, Frey L, Teupser D, Vogeser M, Zander J. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2014 Jul 10;18(4):R148. DOI: 10.1186/cc13984
15. Carlier M, Carrette S, Roberts JA, Stove V, Verstraete A, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Lipman J, Wallis SC, De Waele JJ. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care*. 2013 May 3;17(3):R84. DOI: 10.1186/cc12705
16. Andes D, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of outpatient intravenous antimicrobial therapy. *Infect Dis Clin North Am*. 1998 Dec;12(4):849-60, vi.
17. Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52 Suppl 1:35S-43S.
18. Jamal JA, Mueller BA, Choi GY, Lipman J, Roberts JA. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015 May;82(1):92-103. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.013
19. Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, Roberts JA, Beumier M, Scolletta S, Jacobs F, Rondelet B, de Backer D, Vincent JL, Taccone FS. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Mar;45(3):278-82. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005
20. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jan;49(1):220-9. DOI: 10.1128/AAC.49.1.220-229.2005
21. Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med*. 2004 Jan;30(1):18-32. DOI: 10.1007/s00134-003-2059-6
22. Hall RG 2nd, Payne KD, Bain AM, Rahman AP, Nguyen ST, Eaton SA, Busti AJ, Vu SL, Bedimo R. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity. *Am J Med*. 2008 Jun;121(6):515-8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.01.046
23. Newman D, Scheetz MH, Adeyemi OA, Montevicchi M, Nicolau DP, Noskin GA, Postelnick MJ. Serum piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in a morbidly obese individual. *Ann Pharmacother*. 2007 Oct;41(10):1734-9. DOI: 10.1345/aph.1K256
24. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007 Aug;27(8):1081-91. DOI: 10.1592/phco.27.8.1081

25. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet*. 2010 Jan 16;375(9710):248-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60743-1
26. Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Apr;27(2):165-73. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000045
27. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Oct;24:1-6. DOI: 10.1016/j.coph.2015.06.002
28. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2002 Jul;28(7):936-42. DOI: 10.1007/s00134-002-1313-7
29. Burkhardt O, Lehmann C, Madabushi R, Kumar V, Derendorf H, Welte T. Once-daily tobramycin in cystic fibrosis: better for clinical outcome than thrice-daily tobramycin but more resistance development? *J Antimicrob Chemother*. 2006 Oct;58(4):822-9. DOI: 10.1093/jac/dkl328
30. Conil JM, Georges B, Breden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, Coley N, Samii K, Chabanon G, Houin G, Saivin S. Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Sep;28(3):226-30. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.04.015
31. Destache CJ, Meyer SK, Bittner MJ, Hermann KG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides: a cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit*. 1990 Sep;12(5):419-26. DOI: 10.1097/00007691-199009000-00003
32. El Desoky E, Klotz U. Value, limitations and clinical impact of therapeutic drug-monitoring in adults. *Drug Invest*. 1993;6(3):127-36. DOI: 10.1007/BF03259732
33. Hehl EM, Drewelow B. Therapeutisches Drug Monitoring von Aminoglykosiden. In: Hitzenberger G, editor. *Therapeutisches Drug Monitoring*. Wien: Blackwell-MZV; 1994. p. 117-28.
34. Hitt CM, Klepser ME, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Pharmacoeconomic impact of once-daily aminoglycoside administration. *Pharmacotherapy*. 1997 Jul-Aug;17(4):810-4.
35. 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 Jan;155(1):93-9. DOI: 10.1093/infdis/155.1.93
36. Olsen KM, Rudis MI, Rebuck JA, Hara J, Belmont D, Mehdian R, Nelson C, Rupp ME. Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med*. 2004 Aug;32(8):1678-82. DOI: 10.1097/01.CCM.0000134832.11144.CB
37. 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(3):214. DOI: 10.1186/cc7774
38. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):840-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff
39. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit*. 2008 Dec;30(6):674-81. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31818b6b2f
40. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, G Giske C, Melhus A, Nilsson LE, Petersson J, Sjölin J, Ternhag A, Werner M, Eliasson E; Swedish Reference Group for Antibiotics. Rational use of

- aminoglycosides – review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis*. 2013 Mar;45(3):161-75. DOI: 10.3109/00365548.2012.747694
41. MacGowan AP. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit*. 1998 Oct;20(5):473-7. DOI: 10.1097/00007691-199810000-00005
 42. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Jan;12(1):92-5. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01306.x
 43. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Oct;31(5):447-54. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00762.x
 44. Pea F, Furlanut M, Negri C, Pavan F, Crapis M, Cristini F, Viale P. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 May;53(5):1863-7. DOI: 10.1128/AAC.01149-08
 45. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006 Oct;166(19):2138-44. DOI: 10.1001/archinte.166.19.2138
 46. Hanrahan T, Whitehouse T, Lipman J, Roberts JA. Vancomycin-associated nephrotoxicity: A meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Sep;46(3):249-53. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.013
 47. Hanrahan TP, Kotapati C, Roberts MJ, Rowland J, Lipman J, Roberts JA, Udy A. Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*. 2015 Sep;43(5):594-9.
 48. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jan;47(1):28-35. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.019
 49. Cristallini S, Hites M, Kabtouri H, Roberts JA, Beumier M, Cotton F, Lipman J, Jacobs F, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS. New Regimen for Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Aug;60(8):4750-6. DOI: 10.1128/AAC.00330-16
 50. Soy D, López E, Ribas J. Teicoplanin population pharmacokinetic analysis in hospitalized patients. *Ther Drug Monit*. 2006 Dec;28(6):737-43. DOI: 10.1097/01.ftd.0000249942.14145.ff
 51. Fachinformation Targocid®. Mai 2016.
 52. Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, Barnett A, Isinkaye T, Jefferies L, Lovering A, Scarborough M. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J Infect*. 2014 Jan;68(1):43-9. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.08.018
 53. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of beta-lactams in the patient care setting. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 4:S2. DOI: 10.1186/cc6818
 54. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 May;51(5):1725-30. DOI: 10.1128/AAC.00294-06

55. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of meropenem in adult patients. *J Clin Pharmacol*. 2006 Oct;46(10):1171-8.
DOI: 10.1177/0091270006291035
56. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Apr;31(4):345-51.
DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.12.009
57. Tam VH, Nikolaou M. A novel approach to pharmacodynamic assessment of antimicrobial agents: new insights to dosing regimen design. *PLoS Comput Biol*. 2011 Jan 6;7(1):e1001043.
DOI: 10.1371/journal.pcbi.1001043
58. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Dec;49(12):4920-7. DOI: 10.1128/AAC.49.12.4920-4927.2005
59. Barza M, Bruschi J, Bergeron MG, Weinstein L. Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. 3. Intermittent vs. continuous infusion and the effect of probenecid. *J Infect Dis*. 1974 Jan;129(1):73-8.
DOI: 10.1093/infdis/129.1.73
60. Bergeron MG, Nguyen BM, Gauvreau L. Influence of constant infusion versus bolus injections of antibiotics on in vivo synergy. *Infection*. 1978;6(Suppl 1):S38-S46. DOI: 10.1007/BF01646064
61. 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 Jun;17(6):775-84. DOI: 10.1093/jac/17.6.775
62. Lavoie 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 Sep;28(3):404-12.
DOI: 10.1128/AAC.28.3.404
63. Mouton JW, Horrevorts AM, Mulder PG, Prens EP, Michel MF. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 Dec;34(12):2307-11. DOI: 10.1128/AAC.34.12.2307
64. Mouton JW, Michel MF. Pharmacokinetics of meropenem in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusion. *J Antimicrob Chemother*. 1991 Dec;28(6):911-8.
DOI: 10.1093/jac/28.6.911
65. Burkhardt O, Derendorf H, Welte T. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Feb;8(2):237-56.
DOI: 10.1517/14656566.8.2.237
66. Garraffo R. Pharmacodynamic bases for continuous infusion of beta-lactams: optimisation of antibacterial activities against gram-negative bacilli. *Antibiotiques*. 2002;4:22-8.
67. Kuang D, Verbine A, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Nephrol*. 2007 May;67(5):267-84.
DOI: 10.5414/CNP67267

68. Kuzemko J, Crawford C. Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis. *Lancet*. 1989 Aug 12;2(8659):385. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)90561-8
69. Lau WK, Mercer D, Itani KM, Nicolau DP, Kuti JL, Mansfield D, Dana A. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Nov;50(11):3556-61. DOI: 10.1128/AAC.00329-06
70. Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat AM, Darras-Joly C, Cordonnier C; Club de Reflexion sur les Infections en Onco-Hématologie. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis*. 2008 Oct;8(10):612-20. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70228-7
71. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Jun;17(6):497-504. DOI: 10.1016/S0924-8579(01)00329-6
72. Nicolau DP, Lacy MK, McNabb J, Quintiliani R, Nightingale, CH. Pharmacokinetics of continuous and intermittent ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 1999;81:45-9.
73. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(8):755-73. DOI: 10.2165/00003088-200645080-00001
74. Roberts JA, Lipman J. Optimizing use of beta-lactam antibiotics in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Dec;28(6):579-85. DOI: 10.1055/s-2007-996404
75. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Jul;30(1):11-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.02.002
76. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Oct;32(4):294-301. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.015
77. Sermet-Gaudelus I, Hulin A, Ferroni A, Silly C, Gaillard JL, Berche P, Lenoir G. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. I. Particularités pharmacologiques des antibiotiques [Antibiotic therapy in cystic fibrosis. I. Pharmacologic specifics of antibiotics]. *Arch Pediatr*. 2000 May;7(5):519-28. DOI: 10.1016/S0929-693X(00)89009-0
78. Alou L, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Echeverría O, Gómez-Lus ML, Prieto J. 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 Feb;55(2):209-13. DOI: 10.1093/jac/dkh536
79. Ambrose PG, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP. Continuous vs. intermittent infusion of cefuroxime for the treatment of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 1998;7(9):463-70. DOI: 10.1097/00019048-199812000-00007

80. Buck C, Bertram N, Ackermann T, Sauerbruch T, Derendorf H, Paar WD. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jan;25(1):62-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2004.08.012
81. Burgess DS, Hastings RW, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin Ther*. 2000 Jan;22(1):66-75. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)87978-3
82. Burgess DS, Summers KK, Hardin TC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam administered by continuous intravenous infusion. *Clin Ther*. 1999 Nov;21(11):1882-9. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)86736-3
83. Burgess DS, Waldrep T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin Ther*. 2002 Jul;24(7):1090-104. DOI: 10.1016/S0149-2918(02)80021-2
84. 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 Aug;39(8):1797-801. DOI: 10.1128/AAC.39.8.1797
85. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. 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 Feb;61(2):382-8. DOI: 10.1093/jac/dkm467
86. Frei CR, Burgess DS. Continuous infusion beta-lactams for intensive care unit pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect*. 2005 May;11(5):418-21. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01106.x
87. 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 Oct;43(10):1116-23. DOI: 10.1177/0091270003257225
88. Kuti JL, Nightingale CH, Knauff RF, Nicolau DP. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis. *Clin Ther*. 2004 Apr;26(4):493-501. DOI: 10.1016/S0149-2918(04)90051-3
89. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CM, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL, Sörgel F. Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Sep;51(9):3290-7. DOI: 10.1128/AAC.01410-06
90. Mouton JW, Vinks AA, Punt NC. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of activity of ceftazidime during continuous and intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Apr;41(4):733-8.
91. Munckhof WJ, Carney J, Neilson G, Neilson J, Carroll J, McWhinney B, Whitby M. Continuous infusion of ticarcillin-clavulanate for home treatment of serious infections: clinical efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jun;25(6):514-22. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.02.008

92. 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 Aug;26(2):114-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.06.004
93. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis – bolus versus continuous administration? *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):926-33. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181968e44
94. 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*. *Pharmacotherapy*. 2003 Mar;23(3):291-5. DOI: 10.1592/phco.23.3.291.32110
95. 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. *Chemotherapy*. 1999 Jul-Aug;45(4):284-95. DOI: 10.1159/000007198
96. Thalhammer F, Traunmüller F, El Menyawi I, Frass M, Hollenstein UM, Locker GJ, Stoiser B, Staudinger T, Thalhammer-Scherrer R, Burgmann H. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Apr;43(4):523-7. DOI: 10.1093/jac/43.4.523
97. Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, Archambaud M, Seguin T, Chabanon G, Virenque C, Houin G, Saivin S. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005 Aug;43(8):360-9. DOI: 10.5414/CP43360
98. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2002 Apr;22(4):471-83. DOI: 10.1592/phco.22.7.471.33665
99. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb;44(3):357-63. DOI: 10.1086/510590
100. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother*. 2006 Feb;40(2):219-23. DOI: 10.1345/aph.1G467
101. Shiu J, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD008481. DOI: 10.1002/14651858.CD008481.pub2
102. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):272-82. DOI: 10.1093/cid/cis857
103. Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013 Nov;17(6):R279. DOI: 10.1186/cc13134

104. Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 May;43(5):403-11. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.027
105. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J; BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 12;192(11):1298-305. DOI: 10.1164/rccm.201505-0857OC
106. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1535-1545. DOI: 10.1007/s00134-015-4188-0
107. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, Bellomo R, Lipman J. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep;194(6):681-91. DOI: 10.1164/rccm.201601-0024OC
108. Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Sep;45(9):2643-7. DOI: 10.1128/AAC.45.9.2643-2647.2001
109. Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, Carryn S, Tulkens PM. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother*. 2010 May;65(5):1073-5. DOI: 10.1093/jac/dkq044
110. Carlier M, Stove V, Verstraete AG, De Waele JJ. Stability of generic brands of meropenem reconstituted in isotonic saline. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Mar;81(3):283-7.
111. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, Mazzei T, De Gaudio R, Novelli A. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Feb;31(2):122-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.09.009
112. Taubert M, Zander J, Frechen S, Scharf C, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zoller M. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Aug 1;72(8):2304-2310. DOI: 10.1093/jac/dkx149
113. Nierenberg DW. Drug inhibition of penicillin tubular secretion: concordance between in vitro and clinical findings. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987 Mar;240(3):712-6.
114. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med*. 1990 Mar 23;88(3C):16S-20S; discussion 38S-42S. DOI: 10.1016/0002-9343(90)90082-O
115. Fachinformation Zevtera. Mai 2015.
116. Kim J, Ohtani H, Tsujimoto M, Sawada Y. Quantitative comparison of the convulsive activity of combinations of twelve fluoroquinolones with five nonsteroidal antiinflammatory agents. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24(2):167-74. DOI: 10.2133/dmpk.24.167

117. Marchbanks CR. Drug-drug interactions with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy*. 1993 Mar-Apr;13(2 Pt 2):23S-28S.
118. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Nov;84(5):581-8. DOI: 10.1038/clpt.2008.150
119. Simkó J, Csilek A, Karászi J, Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection*. 2008 Jun;36(3):194-206. DOI: 10.1007/s15010-007-7211-8
120. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother*. 2007 Jul;41(7):1130-6. DOI: 10.1345/aph.1K079
121. Nahata M. Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. *J Antimicrob Chemother*. 1996 Jun;37 Suppl C:133-42.
122. Ludden TM. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinet*. 1985 Jan-Feb;10(1):63-79. DOI: 10.2165/00003088-198510010-00003
123. Westphal JF. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Oct;50(4):285-95. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00261.x
124. Schreiber DH, Anderson TR. Statin-induced rhabdomyolysis. *J Emerg Med*. 2006 Aug;31(2):177-80. DOI: 10.1016/j.jemermed.2005.08.020
125. Snaith A, Pugh L, Simpson CR, McLay JS. The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(3):207-12. DOI: 10.2165/00129784-200808030-00007
126. Robertson SM, Penzak SR, Pau AK. Drug interactions in the management of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Feb;6(2):233-53. DOI: 10.1517/14656566.6.2.233
127. Neuvonen PJ, Penttilä O. Interaction between doxycycline and barbiturates. *Br Med J*. 1974 Mar;1(5907):535-6. DOI: 10.1136/bmj.1.5907.535
128. Hasan SA. Interaction of doxycycline and warfarin: an enhanced anticoagulant effect. *Cornea*. 2007 Jul;26(6):742-3. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318053387f
129. Pichard L, Fabre I, Fabre G, Domergue J, Saint Aubert B, Mourad G, Maurel P. Cyclosporin A drug interactions. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1990 Sep-Oct;18(5):595-606.
130. Fachinformation Ciclosporin Pro. April 2016.
131. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Aug;58(2):256-65. DOI: 10.1093/jac/dkl224
132. Berg ML, Estes LL, Dierkhising RA, Curran B,ENZLER MJ. Evaluation of impact of statin use on development of CPK elevation during daptomycin therapy. *Ann Pharmacother*. 2014 Mar;48(3):320-7. DOI: 10.1177/1060028013514377

133. Lee JH, Lee SI, Chung CJ, Lee JH, Lee SC, Choi SR, Oh JN, Bae JY. The synergistic effect of gentamicin and clindamycin on rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Feb;64(2):143-51. DOI: 10.4097/kjae.2013.64.2.143
134. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother.* 1990 Apr;25(4):679-87. DOI: 10.1093/jac/25.4.679
135. Paradelis AG, Triantaphyllidis C, Giala MM. Neuromuscular blocking activity of aminoglycoside antibiotics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1980 Feb;2(1):45-51.
136. Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review. *J Chemother.* 2000 Dec;12(6):463-70. DOI: 10.1179/joc.2000.12.6.463
137. Mahatthanatrakul W, Nontaput T, Ridtitid W, Wongnawa M, Sunbhanich M. Rifampin, a cytochrome P450 3A inducer, decreases plasma concentrations of antipsychotic risperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther.* 2007 Apr;32(2):161-7. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2007.00811.x
138. Blassmann U, Roehr AC, Frey OR, Koeberer A, Briegel J, Hüge V, Vetter-Kerkhoff C. Decreased Linezolid Serum Concentrations in Three Critically Ill Patients: Clinical Case Studies of a Potential Drug Interaction between Linezolid and Rifampicin. *Pharmacology.* 2016;98(1-2):51-5. DOI: 10.1159/000445194
139. Antal EJ, Hendershot PE, Batts DH, Sheu WP, Hopkins NK, Donaldson KM. Linezolid, a novel oxazolidinone antibiotic: assessment of monoamine oxidase inhibition using pressor response to oral tyramine. *J Clin Pharmacol.* 2001 May;41(5):552-62. DOI: 10.1177/00912700122010294
140. Ramsey TD, Lau TT, Ensom MH. Serotonergic and adrenergic drug interactions associated with linezolid: a critical review and practical management approach. *Ann Pharmacother.* 2013 Apr;47(4):543-60. DOI: 10.1345/aph.1R604
141. Sakai Y, Naito T, Arima C, Miura M, Qin L, Hidaka H, Masunaga K, Kakuma T, Watanabe H. Potential drug interaction between warfarin and linezolid. *Intern Med.* 2015;54(5):459-64. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3146
142. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD, Kosterink JG, Alffenaar JC. Pharmacokinetic Drug Interactions of Antimicrobial Drugs: A Systematic Review on Oxazolidinones, Rifamycines, Macrolides, Fluoroquinolones, and Beta-Lactams. *Pharmaceutics.* 2011 Nov 18;3(4):865-913. DOI: 10.3390/pharmaceutics3040865
143. Fachinformation Sivextro®. November 2016.

4. Sicherheit und Verträglichkeit

Ralf Stahlmann, Hartmut Lode

Einleitung

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 – sie kann allerdings meist wegen fehlender oder unzureichender Studien nicht mit der gewünschten Genauigkeit beantwortet werden. Es ist nicht gerechtfertigt, die Ergebnisse aus verschiedenen klinischen Studien 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, eine zuverlässige Quelle für direkte Vergleiche zwischen verschiedenen Arzneimitteln dar. Dies gilt für die unerwünschten Effekte ebenso wie für die erwünschten Wirkungen. Die Anzahl der in klinischen Vergleichsstudien eingeschlossenen Patienten reicht 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 parenteral verabreichten Antiinfektiva überwiegend an drei Organsystemen manifestieren:

- Gastrointestinaltrakt (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe),
- 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. Bei jeder antibakteriellen Therapie müssen daher die biologischen Nebenwirkungen der Substanzen in der Nutzen/Risiko-Abwägung mit berücksichtigt werden. Art und Ausmaß der Veränderungen werden wesentlich durch die antibakterielle Wirkung und durch die pharmakokinetischen Eigenschaften des Antibiotikums geprägt. Die Antibiotika-assoziierte Kolitis wird durch toxinbildende Stämme von *Clostridium difficile* ausgelöst. Diese schwerwiegende unerwünschte Wirkung tritt zunehmend häufig auf und wird offensichtlich häufig übersehen. Nach einer Schätzung bleiben pro Jahr in Europa bei

etwa 40.000 hospitalisierten Patienten auf Grund des fehlenden klinischen Verdachts sowie einer sub-optimalen Diagnostik *Clostridium-difficile*-Infektionen unentdeckt [1].

Die folgenden Definitionen werden bei der Angabe der Häufigkeiten von unerwünschten Wirkungen benutzt: „sehr häufig“, wenn mit der unerwünschten Wirkung bei mehr als 10% der Patienten zu rechnen ist, ein Auftreten zwischen >1% und 10% wird als „häufig“ bezeichnet, zwischen >0,1% und 1% als „gelegentlich“. Eine unerwünschte Wirkung wird als „selten“ klassifiziert bei einer Häufigkeit zwischen >0,01% und 0,1%, tritt sie bei weniger einem Patienten pro 10.000 auf, gilt sie als „sehr selten“.

Arzneistoffspezifische Nebenwirkungen

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 1–2% der Patienten können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von morbilliformen oder skarlatiniformen Exanthenen auftreten. Selten (in 0,5–1%) kommt es zu Gesichts-, Zungen- oder Glottisschwellungen (z.B. Quincke-Ödem). Sehr selten sind eine Pneumonitis bzw. interstitielle Pneumonie oder eine interstitielle Nephritis. Selten kann es zu schweren akuten allergischen Reaktionen (Anaphylaxie bis hin zum lebensbedrohlichen Schock) kommen, die bereits durch niedrige Einzeldosen ausgelöst werden können und im Allgemeinen bis zu 30 Minuten nach der Applikation auftreten können. 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 bei Behandlung mit 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 [2], [3].

Auswirkungen auf das Blutbild sind allergischer oder toxischer Art. Sie manifestieren sich gelegentlich in Form einer Thrombozytopenie und/oder Eosinophilie. Insbesondere bei der Langzeitanwendung sind in regelmäßigen Abständen Blutbildkontrollen angezeigt, da es zu Leukopenie und Neutropenie kommen kann. Die Veränderungen 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 2–10% der Patienten vor.

Bei der Infusion von Ceftobiprol waren die gastrointestinalen Störungen, wie Übelkeit und Erbrechen, abhängig von der Infusionsdauer. Einige Patienten berichteten während der klinischen Prüfung der Substanz über Geschmacksstörungen [4].

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.

Detaillierte Kenntnisse liegen mittlerweile zum Mechanismus der Flucloxacillin-verursachten Leberschäden vor. Die Häufigkeit lag bei etwa 1 von 12.000 Patienten, die das Medikament erstmalig erhielten. In vitro konnte gezeigt werden, dass der 5'-Hydroxymethyl-Metabolit – im Gegensatz zum Flucloxacillin selbst – auf biliäre Epithelzellen toxischer wirkt als auf Hepatozyten. Eine sehr deutliche Assoziation besteht auch mit dem HLA-Allel B*5701, woraus abgeleitet werden kann, dass eine fehlerhafte T-Zell-Aktivität im pathogenetischen Geschehen ebenfalls mitverantwortlich ist. Die Odds Ratio lag hier bei einem Wert von etwa 80 [5].

Eine hochdosierte, intravenöse Therapie mit Amoxicillin kann zur Kristallurie und Nierenversagen führen. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr und eine Alkalisierung des Urins können das Auskristallisieren des Antibiotikums verhindern [6].

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 [7].

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 eventuell angepasst werden, wenn ein Carbapenem gleichzeitig verabreicht wird [8].

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

Fluorchinolone

Während der Behandlung mit Fluorchinolonen (z.B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4–10% der behandelten Patienten auf [9], [10].

Am häufigsten manifestieren sich die unerwünschten Wirkungen am Magen-Darm-Trakt oder als ZNS-Reaktion (z.B. Schlaflosigkeit, Benommenheit, selten auch psychotische Reaktionen und Krampfanfälle). Unter den Hautreaktionen hat besonders das phototoxische Potenzial der Fluorchinolone Beachtung gefunden. Bei einer Fluorchinolon-Therapie sollte eine direkte Exposition mit UV-Licht vermieden werden; das phototoxische Potenzial der drei Chinolone, die parenteral verabreicht werden können, ist relativ gering. Kardiotoxische Effekte wurden zunächst im Tierversuch nach Gabe von heute nicht mehr üblichen Fluorchinolonen wie z.B. Sparfloxacin beobachtet. Geringfügige Veränderungen der QTc-Zeit können auch beim Menschen auftreten. Fluorchinolone dürfen nicht mit anderen arrhythmogenen Arzneimitteln kombiniert werden. Auch bei Patienten mit Long-QT-Syndrom, unkorrigierten Elektrolytstörungen (Hypokaliämie und Hypomagnesiämie), sowie Herzerkrankungen, wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie sollen Chinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden [11].

Fluorchinolone gelten als kontraindiziert bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren – die klinische Relevanz der Fluorchinolon-typischen toxischen Wirkungen auf den unreifen Gelenkknorpel ist allerdings umstritten. Ciprofloxacin kann zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, wenn dies als notwendig angesehen wird. Bei jugendlichen Mukoviszidose-Patienten mit *Pseudomonas*-verursachten bronchopulmonalen Infektionen wird es seit langem angewandt, wobei Gelenkbeschwerden nicht gehäuft aufgetreten sind. Darüber hinaus ist es bei dieser Altersgruppe bei komplizierten Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis sowie nach Inhalation von Milzbrandernregern zur postexpositionellen Prophylaxe und Therapie zugelassen.

Entzündungen oder Rupturen der Achilles-Sehne können als seltene unerwünschte Wirkungen nach jedem Fluorchinolon auftreten. Diese unerwünschte Wirkung tritt häufiger auf bei Personen über 60 Jahren, jedoch sind durchaus auch jüngere Patienten betroffen. Bereits seit 2008 wird in den USA auf diese Nebenwirkung durch ein „Black Box Warning“ hingewiesen [12].

Im Jahr 2013 wurde von der US-amerikanischen Behörde FDA auf das Risiko einer peripheren Neuropathie durch Chinolone hingewiesen. Sie können bereits bei kurzer Therapiedauer auftreten und irreversibel sein. Nach den europäischen „Informationen für Fachkreise“ soll die Behandlung mit einem Chinolon sofort abgebrochen werden, wenn die Patienten Symptome wie Schmerz, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche entwickeln.

In sehr seltenen Fällen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Fluorchinolonen Fälle von Hepatitis bis hin zum Leberversagen beobachtet.

In einer Studie wurde 2013 eine deutliche Assoziation zwischen der Behandlung mit einem Chinolon und einer Netzhautablösung festgestellt. In weiteren, aktuelleren Arbeiten wurde ein entsprechender Zusammenhang jedoch nicht bestätigt [13].

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 [14].

Die EMA hat aufgrund der z.T. schwerwiegenden Nebenwirkungen ein Verfahren zur Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Fluorchinolonen eingeleitet (siehe Kapitel 1).

Makrolide, Azalide

Neben Erythromycin stehen 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 [15].

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 QTc-Verlängerung und es besteht die Möglichkeit von schwerwiegenden Arrhythmien (Torsades de pointes) [16].

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, Glukocortikoiden, Terfenadin, Theophyllin, Ciclosporin und vielen anderen Arzneistoffen wird durch Makrolide gehemmt. Insbesondere bei Substanzen, die zu einer QTc-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 [17].

Glykopeptide

Es stehen fünf Glykopeptide zur Verfügung. Innerhalb der Gruppe können die Lipoglykopeptide (Telavancin, Dalbavancin, Oritavancin) von den klassischen Antibiotika dieser Gruppe (Vancomycin, Teicoplanin) abgegrenzt werden. Sie unterscheiden sich wesentlich hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften, Dosierungen und Indikationen. Daher bestehen auch deutliche Unterschiede im Verträglichkeitsprofil.

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei einer Therapie mit allen Glykopeptiden auftreten [18].

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. Derartige Reaktionen treten unter Teicoplanin praktisch nicht auf [18]. Die Infusionsdauer für Vancomycin soll daher mindestens 60 Minuten betragen, (empfohlene Infusionsdauer für Telavancin 60 Minuten, Teicoplanin und Dalbavancin 30 Minuten, Oritavancin 3 Stunden).

Während der Therapie mit Glykopeptiden können gastrointestinale Störungen wie z.B. Übelkeit und Erbrechen auftreten. Nach Gabe von Vancomycin kann es zum Nierenversagen kommen. Das Risiko für nephrotoxische Reaktionen nimmt mit höheren Dosierungen und bei gleichzeitiger Gabe anderer Substanzen mit nephrotoxischem Potenzial zu [19], [20], [21]; siehe auch Kapitel 3. Renale Nebenwirkungen waren in klinischen Studien nach Telavancin häufiger als nach Vancomycin. Selten wurde eine vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens berichtet [22].

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

Daptomycin

Die Verträglichkeit von Daptomycin war während der klinischen Prüfung ähnlich gut wie die der Vergleichssubstanzen [23]. 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 [24], [25]. Bei einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle 12 Stunden wurden in einer frühen Phase-I-Studie häufig reversible Erhöhungen der CPK-Werte (Kreatinphosphokinase) 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 [26].

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 [27]. 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.

Aminoglykoside

Die therapeutische Breite der Aminoglykoside ist gering. Alle Antibiotika dieser Gruppe sind potenziell nephrotoxisch und ototoxisch. Außerdem können sie die neuromuskuläre Übertragung stören und sind deshalb bei Myasthenia gravis kontraindiziert [28], [29].

Aminoglykoside schädigen die Haarzellen des Innenohrs und die Zellen im proximalen Tubulus der Niere. Die Antibiotika werden aktiv über Megalin/Cubilin in diese Zellen transportiert. Sie reichern sich in den Tubuluszellen an und führen nach einiger Zeit zur Apoptose und Nekrose der Zellen. 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 [30].

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 durchgesetzt [28], [31].

Zu Vestibularisschäden (Schwindel, Nystagmus) und Cochleaschäden kommt es besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion oder bei hoher Dosierung. Initial besteht ein Hörverlust der hohen Frequenzen [29].

Allergische Reaktionen auf Aminoglykoside sind selten [28].

Oxazolidinone (Linezolid, Tedizolid)

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 betrafen überwiegend Patienten, die über einen längeren Zeitraum als die maximal empfohlene Dauer von 28 Tagen behandelt wurden. Auch Fälle von Laktatazidose traten bei längerfristiger Behandlung auf [32], [33], [34].

Linezolid ist ein Hemmstoff der Monoaminoxidase. 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 [35], [36].

Seit 2015 ist mit Tedizolid ein zweites Oxazolidinon im Handel. Es ist derzeit nur bei Haut- und Weichgewebeinfektionen zugelassen. Die Therapiedauer ist auf 6 Tage begrenzt. In den klinischen Studien war Tedizolid eindeutig besser verträglich als Linezolid. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren gastrointestinale Störungen [37]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in diesen Studien deutlich geringere Dosierungen von Tedizolid (200 mg vs. 1.200 mg pro Tag) über einen kürzeren Zeitraum verabreicht wurden (6 Tage vs. 10 Tage). Mit myelosuppressiven Wirkungen ist erst bei längerer Behandlung bzw. höherer Dosierung zu rechnen.

Lincosamide (Clindamycin)

Die häufigste unerwünschte Wirkung bei einer Behandlung mit Clindamycin ist eine Diarrhoe durch Beeinträchtigung der physiologischen Darmflora (5–20%). Nach Clindamycin-Therapie kann eine schwere pseudomembranöse Enterokolitis durch Selektion von *Clostridium difficile* auftreten [38]. Gelegentlich steigen unter Clindamycin die Bilirubin- und Leberenzymwerte im Blut. Überempfindlichkeitsreaktionen sind relativ selten, hämatologische Störungen wie Thrombozytopenie, Leukopenie u.a. werden vor allem unter längerer Therapie mit Clindamycin beobachtet [16].

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. Diarrhoen treten selten auf [39]. 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 [40]. Möglich sind allergische Reaktionen und hämatologische Störungen [41]. Ein sogenannter Disulfiram-Effekt bei gleichzeitiger Alkoholeinnahme wurde beschrieben – die Datenlage ist allerdings widersprüchlich [42].

Tetracycline (Doxycyclin) und Glycylcycline (Tigecyclin)

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 Enterokolitis) 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 [43].

Tigecyclin verursachte in den klinischen Zulassungsstudien häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit) als die zum Vergleich angewandten Antibiotika [44]. 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 [45].

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.

Colistin

Unter den Polymyxinen erlebt vor allem das Polymyxin E (Colistin) seit einigen Jahren eine Renaissance [46]. Als sehr häufige unerwünschte Wirkungen bei Anwendung von Colistimethat werden neurotoxische Symptome wie Parästhesien im Bereich von Gesicht und Mund sowie Kopfschmerzen und Muskelschwäche angegeben. Pruritus und Nierenfunktionsstörungen kommen ebenfalls sehr häufig vor [47]. In klinischen Studien wurden nephrotoxische Reaktionen in einer Häufigkeit von etwa 7–45% 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 [48]. 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 [49]. Deutliche nephrotoxische Reaktionen wurden bei der Mehrheit der Patienten, bei denen eine renale Insuffizienz bereits bei Therapiebeginn vorlag, beschrieben [50]. 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, Diarrhoe) 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 [51], [52], [53], [54].

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 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 [55].

Häufig treten Überempfindlichkeitsreaktionen auf [56]. 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-Glutamyltransferase, seltener von Bilirubin im Serum. Oft kommt es trotz Fortsetzung der Therapie wieder zur Normalisierung der Werte [57].

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 [58].

Antibiotika in der Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Antibiotika während der Schwangerschaft ist oftmals unumgänglich, die Datenlage hinsichtlich Nutzen und Risiken ist jedoch absolut unzureichend. Einzelne Studien sind meist nicht umfangreich genug, um eindeutige Empfehlungen zur bevorzugten Therapie daraus abzuleiten, Aussagen zu möglichen Risiken für das Ungeborene sind angesichts der geringen Zahlen überhaupt nicht möglich [59].

Die Datenlage für den Einsatz weit verbreiteter Antiinfektiva ist auch nach Jahrzehnten des Gebrauchs nicht eindeutig und die Einschätzung beruht oft auf der „Erfahrung“ des jeweiligen Verordners. Angesichts der Prinzipien der „Evidenz-basierten Medizin“, die heute Standard sind, steht die Abwägung von Nutzen und Risiken während der Schwangerschaft auf einem völlig unzureichenden Fundament.

Die möglichen embryo-fetalen Risiken bei einer Anwendung von Antiinfektiva in der Schwangerschaft können leider nur unzureichend durch Einteilung in verschiedene Risikoklassen beschrieben werden. Die Zuordnung in **Tabelle 4.1** entspricht den bis vor kurzem üblichen Kategorien der US-amerikanischen FDA und gestattet eine grobe Orientierung. Diese Kategorien werden von der FDA allerdings seit 2015 nicht mehr verwendet [60].

Tabelle 4.1: Embryo-fetale Risiken bei einer Anwendung von Antibiotika

Antibiotika	Kategorie*	Beschreibung
Keine	A	In kontrollierten Studien beim Menschen ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes fetales Risiko.
Penicilline, Cephalosporine, Meropenem, Doripenem, Ertapenem, Clindamycin, Erythromycin, Azithromycin, Fosfomycin, Daptomycin, Metronidazol, Nitrofurantoin, Vancomycin, Daptomycin	B	In Tierversuchen gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes fetales Risiko, kontrollierte Studien liegen nicht vor. oder In Tierversuchen ergaben sich Hinweise auf ein erhöhtes fetales Risiko, kontrollierte Studien brachten jedoch keine entsprechenden Hinweise.
Chinolone, Clarithromycin, Cotrimoxazol, Trimethoprim, Imipenem/Cilastatin, Linezolid, Tedizolid, Vancomycin, Rifampicin, Telavancin, Dalbavancin, Oritavancin	C	In Tierversuchen ergaben sich Hinweise auf ein erhöhtes fetales Risiko, kontrollierte Studien liegen nicht vor. Eine Anwendung kann akzeptabel sein, wenn ein entsprechender Nutzen erwartet werden kann.
Tetracycline, Aminoglykoside, Tigecyclin	D	Ein erhöhtes Risiko für den Menschen ist bekannt, trotz der Risiken kann eine Anwendung akzeptabel sein, wenn ein entsprechender Nutzen erwartet werden kann (z.B. vitaler Indikation).
Keine	X	Ein erhöhtes Risiko für den Menschen ist bekannt, der erwartete Nutzen ist gering und rechtfertigt nicht eine Anwendung des Arzneimittels.

* nach FDA; seit 2015 nicht mehr üblich

Vom Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité in Berlin werden detaillierte Informationen zur Verträglichkeit der wichtigsten Arzneistoffe in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft und in der Stillzeit auf Embryotox (<http://www.embryotox.de/>) publiziert. Die Seite ist frei zugänglich und auch als App verfügbar.

Literaturverzeichnis

1. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, Delmée M, Fitzpatrick F, Ivanova K, Kuijper E, Macovei IS, Mentula S, Mastrantonio P, von Müller L, Oleastro M, Petinaki E, Pituch H, Norén T, Nováková E, Nyč O, Rupnik M, Schmid D, Wilcox MH. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014 Dec;14(12):1208-19. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70991-0
2. Craig WA, Andes DR. Cephalosporins. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 278-97.
3. Kuruvilla ME, Khan DA. Antibiotic Allergy. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 298-303. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00023-0
4. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. 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 Mar;46(5):647-55. DOI: 10.1086/526527
5. Daly AK. Drug-induced liver injury: past, present and future. *Pharmacogenomics*. 2010 May;11(5):607-11. DOI: 10.2217/pgs.10.24
6. Hentzien M, Lambert D, Limelette A, N'Guyen Y, Robbins A, Lebrun D, Jaussaud R, Bani-Sadr F. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2296. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62001-8
7. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007;67(7):1027-52.
8. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev*. 2007;39(4):647-57. DOI: 10.1080/03602530701690341
9. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf*. 2009;32(5):359-78.
10. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 Jul;12(4):497-505. DOI: 10.1517/14740338.2013.796362
11. Hooper D, Strahilevitz J. Quinolones. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 419-39.
12. Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010 Mar;27(3):193-209. DOI: 10.2165/11531490-000000000-00000
13. Chui CS, Wong IC, Wong LY, Chan EW. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Apr;70(4):971-8. DOI: 10.1093/jac/dku507

14. Brouwers EE, Söhne M, Kuipers S, van Gorp EC, Schellens JH, Koks CH, Beijnen JH, Huitema AD. Ciprofloxacin strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports. *Clin Drug Investig.* 2009;29(1):59-63. DOI: 10.2165/0044011-200929010-00006
15. Garey KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. *Ann Pharmacother.* 1999 Feb;33(2):218-28. DOI: 10.1345/aph.18046
16. Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, clindamycin, and ketolides. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 358-76.
17. Shakeri-Nejad K, Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of anti-microbial agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2006 Apr;7(6):639-51. DOI: 10.1517/14656566.7.6.639
18. Murray B, Arias CA, Nannini EC. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin-dalfopristin), and lipopeptides (daptomycin) and lipoglycopeptides (telavancin). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 377-400.
19. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006 Oct;166(19):2138-44. DOI: 10.1001/archinte.166.19.2138
20. 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 Apr;52(4):1330-6. DOI: 10.1128/AAC.01602-07
21. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. 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 Nov;29(11):1275-9.
22. Forouzes A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Feb;53(2):483-6. DOI: 10.1128/AAC.01088-08
23. Fenton C, Keating GM, Curran MP. Daptomycin. *Drugs.* 2004;64(4):445-55; discussion 457-8.
24. LaPlante KL, Rybak MJ. Daptomycin – a novel antibiotic against Gram-positive pathogens. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Nov;5(11):2321-31. DOI: 10.1517/14656566.5.11.2321
25. Oleson FB, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai J-J, Tally FP. Once-Daily Dosing in Dogs Optimizes Daptomycin Safety. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2000 Nov 1;44(11):2948-53. DOI: 10.1128/AAC.44.11.2948-2953.2000
26. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2004 Jun;38(12):1673-81. DOI: 10.1086/420818
27. Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE, Martin CA, Winstead PS, Murphy BS. Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Clin Infect Dis.* 2006 Jun;42(12):e108-10. DOI: 10.1086/504379

28. Leggett JE. Aminoglycosides. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 310-21.
29. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. Toxicology. 2008 Jul;249(2-3):91-6. DOI: 10.1016/j.tox.2008.04.015
30. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. Clin Infect Dis. 2007 Sep;45(6):753-60. DOI: 10.1086/520991
31. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Jul;43(7):1549-55.
32. 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 Dec;62(4):407-10. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.08.009
33. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. Pharmacotherapy. 2007 Aug;27(8):1189-97. DOI: 10.1592/phco.27.8.1189
34. Soriano A, Miró O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. N Engl J Med. 2005 Nov;353(21):2305-6. DOI: 10.1056/NEJM200511243532123
35. Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid. Expert Opin Drug Saf. 2009 Jul;8(4):485-91. DOI: 10.1517/14740330903049706
36. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. Clin Infect Dis. 2006 Jul;43(2):180-7. DOI: 10.1086/504809
37. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11(12):1849-59. DOI: 10.1517/17425255.2015.1098617
38. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2008 Jan;46 Suppl 1:S19-31. DOI: 10.1086/521859
39. Nagel JL, Aronoff DM. Metronidazole. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 350-357.
40. Khan S, Sharrack B, Sewell WA. Metronidazole-induced aseptic meningitis during Helicobacter pylori eradication therapy. Ann Intern Med. 2007 Mar;146(5):395-6.
41. Knowles S, Choudhury T, Shear NH. Metronidazole hypersensitivity. Ann Pharmacother. 1994 Mar;28(3):325-6. DOI: 10.1177/106002809402800305
42. Visapää JP, Tillonen JS, Kaihovaara PS, Salaspuro MP. Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. Ann Pharmacother. 2002 Jun;36(6):971-4. DOI: 10.1345/aph.1A066
43. Moffa M, Brook I. Tetracyclines, glycylicyclines, and chloramphenicol. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 322-338.

44. Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. *Drugs*. 2005;65(18):2623-35; discussion 2636-7.
45. Passarell J, Ludwig E, Liolios K, Meagher AK, Grasela TH, Babinchak T, Ellis-Grosse EJ. Exposure-response analyses of tigecycline tolerability in healthy subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Oct;65(2):123-9. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.019
46. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006 Sep;6(9):589-601. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70580-1
47. Fachinformation Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Mio I.E. September 2015.
48. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephron-toxicity. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Nov;34(5):434-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.06.028
49. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, Vishnepolsky M, Weintrob A, Wortmann G. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun;48(12):1724-8. DOI: 10.1086/599225
50. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Feb;11(2):115-21. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.01043.x
51. Durupt S, Josserand RN, Sibille M, Durieu I. Acute, recurrent fosfomycin-induced liver toxicity in an adult patient with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(5):391-2.
52. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr;46(7):1069-77. DOI: 10.1086/527442
53. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. 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 Jul;18(7):921-44. DOI: 10.1517/13543780902967624
54. 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. *Jpn J Chemother*. 2000;48:851-74. DOI: 10.11250/chemotherapy1995.48.851
55. Maslow MJ, Portal-Celhay C. Rifamycins. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 339-49.
56. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Nov;78(6):361-9.
57. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983 Jul-Aug;5 Suppl 3:S440-50.
58. Sousa M, Pozniak A, Boffito M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug interactions involving rifampicin, rifabutin and antimalarial drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62(5):872-8. DOI: 10.1093/jac/dkn330
59. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Jan 19; DOI: 10.1002/14651858.CD002256.pub2

60. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015 Nov;35(11):1052-62. DOI: 10.1002/phar.1649

5. Respiratorische Infektionen

Sebastian R. Ott, Klaus-Friedrich Bodmann, Béatrice Grabein, Gert Höffken, Martin Kolditz, Hartmut Lode, Mathias W. Pletz, Florian Thalhammer

Einleitung

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. In der Regel erfolgt die Initialbehandlung kalkuliert, da der verursachende Erreger meist noch nicht bekannt ist.

Als Erreger von oberen Atemwegsinfektionen 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 *Chlamydia pneumoniae* vor. Für Deutschland hat die Untersuchung von CAPNETZ epidemiologische Daten geliefert. Schwierig zu behandelnde multiresistente Erreger, insbesondere Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Pseudomonas* spp. spielen in Deutschland bei ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen nur eine untergeordnete Rolle. Eine Ausnahme stellen hier akute Exazerbationen bei Patienten mit schwerer COPD, mit Bronchiektasen oder mit bekannter chronischer *Pseudomonas*-Infektion dar.

Das Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonien ist wesentlich breiter und umfasst neben den Erregern, die auch bei den ambulant erworbenen Infektionen auftreten, häufiger auch multiresistente Erreger wie MRSA, „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamase (ESBL)-bildende Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. und *Stenotrophomonas maltophilia*.

Die Resistenzsituation der Pneumokokken gegenüber Penicillin ist in Deutschland mit einem Anteil von maximal 2% resistenten Stämmen weiterhin günstig. Bei den Makroliden ist ein rückläufiger Trend zu erkennen (siehe Kapitel 2). Einen aktuellen Überblick über die Resistenzlage bei den häufigsten bakteriellen Erregern von tiefen Atemwegsinfektionen bieten die Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (<http://www.p-e-g.org/econtext/resistenzdaten>) und das Antibiotika-Resistenz-Surveillance-System (ARS) des Robert Koch-Instituts (<https://ars.rki.de>).

Die Resistenzsituation explizit 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 geht hervor, dass der Anteil der Enterobacteriaceae, die eine ESBL bilden, in den letzten 15–20 Jahren zugenommen hat. In der Studie von 2013, die 22,5% Atemwegs isolate enthielt, betrug der Anteil bei *Escherichia coli* 14,9% und *Klebsiella pneumoniae* bei 17,4%.

Eine Antibiotika-Vorthherapie innerhalb der letzten 3 Monate disponiert zu Infektionen durch resistente Erreger, besonders gegenüber der verwendeten Substanzgruppe. Dieser Zusammenhang ist für Beta-Lactame, Makrolide und Fluorchinolone gut belegt.

Die vorliegende Leitlinie stellt im Bereich der respiratorischen Infektionen eine Ergänzung zu den S3-Leitlinien „Ambulant erworbene Pneumonie“ von 2016 und „Nosokomiale Pneumonie“ von 2017 dar. Beide Leitlinien wurden unter der Mitarbeit der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) e. V. erstellt. Im Folgenden wird deshalb bewusst auf diese beiden S3-Leitlinien Bezug genommen [1], [2]. Die vorliegende Leitlinie ist hingegen nicht anzuwenden bei Mukoviszidose-(Cystische Fibrose, CF)-Patienten mit chronischer *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion und nur bedingt anzuwenden bei Bronchiektasen-Patienten mit chronischer *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion. Hier verweisen wir auf die entsprechende AWMF-S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*“ [3] bzw. die „European Respiratory Society (ERS) Guidelines for the Management of Adult Bronchiectasis“ [4].

Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)

Definition der AECOPD

In der Literatur gibt es unterschiedliche Definitionen; eine allgemeingültige Definition fehlt. Somit ist eine Vergleichbarkeit der verfügbaren Studien erschwert. Für diese Leitlinie wird für die akute Exazerbation der COPD (AECOPD) folgende Definition verwendet: Akute Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik bei bekannter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die eine über die tägliche Basistherapie hinausgehende Intensivierung der Behandlung erfordert.

Ätiologie der AECOPD

Annähernd die Hälfte aller AECOPD-Episoden wird durch Infektionserreger ausgelöst. Dabei handelt es sich überwiegend um respiratorische Viren, wie Respiratory Syncytial Virus (RSV), Rhino-, Corona- und Adenoviren, das humane Metapneumovirus (HMPV) sowie Influenzaviren.

Die häufigsten bakteriellen Erreger sind *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* und Enterobacteriaceae. Bei Patienten mit schwerer COPD findet sich auch *Pseudomonas aeruginosa*.

Klinische Symptomatik der AECOPD

Leitsymptome der AECOPD sind

- zunehmende Atemnot,
- vermehrt Husten,
- Zunahme von Sputummenge und/oder Viskosität,
- thorakales Engegefühl.

Unspezifische Zeichen sind

- leichtere Ermüdbarkeit,
- Schlafstörungen,
- Depressionen bzw.
- Bewusstseinstörungen bis hin zum Koma (CO₂-Narkose).

Indikationen zur antimikrobiellen Behandlung bei mittelschwerer und schwerer AECOPD

Da der Großteil der durch Infektionserreger ausgelösten AECOPD durch Viren verursacht wird, besteht in diesen Fällen mit Ausnahme der Influenza keine Indikation oder Option für die Einleitung einer antimikrobiellen Therapie. Im klinischen Alltag ist es oft schwierig, zwischen viraler und bakterieller Exazerbation zu unterscheiden; auch Mischinfektionen kommen vor. Selbst wenn die klinische Symptomatik einer AECOPD unspezifisch ist, kann hier neben dem Schweregrad der AECOPD das Vorliegen von zunehmender Sputumpurulenz zur Entscheidung herangezogen werden, eine antimikrobielle Behandlung zu initiieren. Ferner kann für die Entscheidung, eine Antibiotika-Therapie zu beginnen, auch das Ergebnis der Bestimmung des Procalcitonins (PCT) im Serum, sofern vorhanden, herangezogen werden. Bei einem PCT-Wert von $<0,1$ ng/ml kann in der Regel auf eine antimikrobielle Therapie verzichtet werden.

Im ambulanten Bereich ist nur selten eine Antibiotika-Therapie indiziert, die dann oral durchgeführt werden sollte. Bei hospitalisierten Patienten ist eine antimikrobielle Therapie in der Regel nur dann indiziert, wenn purulentes Sputum vorhanden ist (Exazerbation Typ II nach Stockley) oder die Schwere der Exazerbation eine intensivmedizinische Behandlung erfordert, insbesondere bei maschineller invasiver oder nicht-invasiver Beatmung.

Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Antibiotika-Therapie bei AECOPD finden sich in **Tabelle 5.1**.

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

- Mittelschwerer AECOPD (mit Indikation zur Hospitalisierung): Antimikrobielle Therapie nur bei Stockley Typ II (purulentes Sputum). Besteht die Möglichkeit der PCT-Messung, kann eine Bestimmung erfolgen. Bei einem Wert von $\leq 0,1$ ng/ml kann dann unabhängig von der Sputumpurulenz auf Antibiotika verzichtet werden.
- Schweregradiger AECOPD (mit Indikation zur Intensivtherapie): Antimikrobielle Therapie immer indiziert

Tabelle 5.1: Therapieempfehlungen für Patienten mit AECOPD bei Vorliegen einer grundsätzlichen Indikation zur Antibiotika-Therapie

Substanzen	Dosierung i.v. (pro Tag)	Therapiedauer
Bei mittelschwerer und schwergradiger AECOPD (hospitalisierte Patienten auf Normal- bzw. Intensivstation) mit Stockley Typ II (mit purulentem Auswurf) ohne bekannten Nachweis von <i>P. aeruginosa</i> , ohne Bronchiektasen, ohne Beatmung		
Mittel der Wahl		
Amoxicillin + Clavulansäure	3x 2,2 g	5–7 Tage
Ampicillin + Sulbactam	3x 3 g	5–7 Tage
Ceftriaxon	1x 2 g	5–7 Tage
Cefotaxim	3x 2 g	5–7 Tage
Alternativen*		
Levofloxacin	1–2x 500 mg	5 Tage
Moxifloxacin	1x 400 mg	5 Tage
Bei AECOPD mit Stockley Typ II und mit individuellem <i>P. aeruginosa</i> -Nachweis bzw. mit Bronchiektasen sowie bei beatmeten Patienten*		
Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g	8 Tage
Cefepim	3x 2 g	8 Tage
Ceftazidim**	3x 2 g	8 Tage
Imipenem	3x 1 g	8 Tage
Meropenem	3x 1 g	8 Tage
oder		
Levofloxacin	2x 500 mg	8 Tage
Ciprofloxacin**	3x 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 nur in Kombination mit einer Pneumokokken-wirksamen Substanz, z.B. Aminopenicillin oder Cephalosporin der Gruppen 2 oder 3a.

Pneumonien

Die Pneumonie ist definiert als eine mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms. Klinisch liegt eine Pneumonie vor, wenn neue oder zunehmende Infiltrate im Röntgenthorax nachgewiesen werden und einige der folgenden klinischen Zeichen bestehen:

- Körpertemperatur >38°C (oder selten <36°C) und/oder,
- Leukozytose (>10/µl) und/oder,
- Linksverschiebung (>5%) und/oder,
- produktiver Husten,
- purulenter Auswurf,
- Dyspnoe, Tachypnoe,
- Schüttelfrost,
- feinblasige Rasselgeräusche,
- atemabhängige Thoraxschmerzen,
- neu aufgetretene oder zunehmende Verwirrtheit.

Pneumonien werden nach Ort des Erwerbs und des Immunstatus des Patienten nach der sogenannten „Pneumonie-Triade“ eingeteilt (siehe **Tabelle 5.2**) [5].

Tabelle 5.2: Einteilung der Pneumonie nach Ort des Erwerbs und Immunstatus des Patienten

Pneumonie	Ort des Erwerbs	Immunstatus
Ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP)	außerhalb des Krankenhauses	immunkompetent
Nosokomiale Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP)	im Krankenhaus (>48 h nach Krankenhausaufnahme)	immunkompetent
Unter Immunsuppression (pneumonia in the immunosuppressed host)	außerhalb des Krankenhauses oder im Krankenhaus erworben	schwere Immunsuppression

Zusätzlich wurde im Jahr 2005 von der American Thoracic Society (ATS) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) das Konzept der „healthcare associated pneumonia“ (HCAP) eingeführt, das die „nursing home acquired pneumonia“ (NHAP) einschließt. Dieses Konzept wurde in erster Linie entwickelt, um eine Gruppe mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger (MRE) zu definieren und entsprechend zu behandeln [6]. Es hat sich jedoch als nicht prädiktiv für MRE erwiesen und impliziert eine erhebliche Übertherapie [7], [8]. Somit ist es im klinischen Alltag angezeigt, individuelle Risikofaktoren für das Vorliegen von MRE zu definieren, die eine andere als die empfohlene Standardtherapie der ambulant erworbenen Pneumonie erforderlich machen (siehe unten).

Neben der raschen Einleitung einer adäquaten kalkulierten antimikrobiellen Therapie sind bei der Behandlung der Pneumonie adjuvante Maßnahmen von Bedeutung, da sie dazu beitragen können, die Letalität zu senken. Hierzu zählen neben einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr bzw. Behandlung mit Vasopressoren, insbesondere bei Patienten mit Hypotension und/oder septischem Schock, gegebenenfalls Maßnahmen zur Fiebersenkung, Sauerstoffgabe bei Hypoxie, mechanische Ventilation bei respiratorischem Versagen und Behandlung einer bronchialen Obstruktion. Die systemische Gabe von Glukokortikoiden kann aktuell nur bei Patienten mit gleichzeitiger bronchialer Obstruktion oder septischem Schock empfohlen werden. Eine Thrombose-Prophylaxe sollte bei allen Patienten erfolgen.

Große Bedeutung kommt ferner der Erkennung von potentiell instabilen Begleiterkrankungen zu, insbesondere kardiovaskulären Erkrankungen, da es im Rahmen der akuten systemischen Inflammation bei Pneumonie zu einer Verschlechterung der Grundkrankheit mit signifikanter Zunahme der Mortalität kommen kann [9].

Ambulant erworbene Pneumonien (Community-acquired Pneumonie; CAP)

Die Wahl der kalkulierten antibakteriellen Therapie bei Patienten mit CAP richtet sich in erster Linie nach dem zu erwartenden Erregerspektrum, der Schwere der Erkrankung und individuellen Risikofaktoren für das Vorliegen von multiresistenten Erregern (MRE).

Neben der klinischen Abschätzung des Schweregrads (ärztliche klinische Einschätzung) können entsprechende Scores zur objektiven Beurteilung des individuellen Letalitätsrisikos herangezogen werden. Im klinischen Alltag hat sich hier der CRB-65 Score bewährt. Zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schlechten Verlauf sollte zusätzlich der funktionelle Status ermittelt werden sowie

eine klinische Evaluation von potentiell instabilen Komorbiditäten und eine Messung der Oxygenierung erfolgen. Zusätzlich sollten die modifizierten Minorkriterien zur Risikostratifizierung herangezogen werden (siehe **Tabelle 5.3**), insbesondere bei älteren Patienten, bei denen der prädiktive Wert des CRB-65 Scores aufgrund des Alters eingeschränkt ist.

CRB-65-Score

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien:

- Bewusstseinstörung,
- Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$,
- diastolischer Blutdruck ≤ 60 mm Hg / systolischer Blutdruck < 90 mm Hg,
- Alter ≥ 65 Jahre.

Der Score wird berechnet durch die Addition eines Punktes für das Vorliegen jeweils eines der aufgelisteten Kriterien. Es muss angemerkt werden, dass sich einzelne Patienten trotz initialer Zuordnung in eine Niedrigletalitätsgruppe im kurzfristigen Verlauf zum Teil dramatisch verschlechtern können und einer intensivmedizinischen Betreuung bedürfen, was mit einer deutlich erhöhten Letalität einhergeht [10]. Die Minorkriterien können hier helfen, diese Patienten frühzeitig zu erfassen.

Tabelle 5.3: Minorkriterien. Ein hohes Risiko der intensivmedizinischen Therapienotwendigkeit besteht, wenn >1 der 9 Minorkriterien vorhanden sind.

Minorkriterien
1. Schwere akute respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2 \leq 53$ mmHg bzw. ≤ 7 kPa bei Raumluft)
2. Atemfrequenz $\geq 30/\text{Minute}$
3. Multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
4. Neu aufgetretene Bewusstseinsstörung
5. Systemische Hypotension mit Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie
6. Akutes Nierenversagen (Harnstoff-N ≥ 20 mg/dL)
7. Leukopenie (Leukozyten < 4.000 Zellen/ mm^3)
8. Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100.000 Zellen/ mm^3)
9. Hypothermie (Körpertemperatur $< 36^\circ\text{C}$)

Gegenstand dieser Leitlinie sind die mittelschwere und die schwere CAP, da die leichtgradige CAP in der Regel oral therapiert werden kann.

- Mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie: Management im Krankenhaus in der Regel auf einer Normalstation (hospitalisierte CAP)
- Schwere ambulant erworbene Pneumonie: Management im Krankenhaus in der Regel auf einer Überwachungsstation (Intensivstation, Intermediate Care u.a.) (schwere CAP)

Erregerspektrum bei hospitalisierten CAP-Patienten

Der mit Abstand häufigste Erreger ist *Streptococcus pneumoniae*; deutlich seltener sind *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, respiratorische Viren und *Staphylococcus aureus* sowie wesentlich seltener Enterobacteriaceae, *Chlamydophila* spp. und *Coxiella burnetii* [1], [11]. Die Häufigkeit von

Legionella 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. Durch den Einsatz von modernen Erregernachweismethoden wie Nukleinsäureamplifikationstests (NAT) wurden in einer aktuellen Publikation bei Patienten mit CAP vermehrt respiratorische Viren nachgewiesen, sowohl als Einzelerreger als auch zusammen mit verschiedenen Bakterien. In dieser Studie waren Rhino- und Influenzaviren bei hospitalisierten CAP-Patienten die am häufigsten nachgewiesenen Erreger, noch vor Pneumokokken [12]. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass trotz aufwendiger Diagnostik ein Erregernachweis nur bei 38% der Patienten gelang und der Großteil der Patienten in die Niedrigletalitätsgruppe („leichte CAP“) fiel (70% der Patienten hatten einen CURB-65 ≤ 1 bzw. 65% der Patienten waren in den PSI Klassen 1–3). Hinzu kommt, dass die Frage nach der klinischen Bedeutung dieser Virusnachweise noch nicht abschließend geklärt ist, da auch bei asymptomatischen Patienten v.a. Rhinoviren in Atemwegsmaterialien mittels NAT nachgewiesen werden können [13], [14].

Pseudomonas aeruginosa und andere MRE wie MRSA spielen in Deutschland als Erreger der CAP nach aktuellen Daten von CAPNETZ nur eine zahlenmäßig untergeordnete Rolle. Daher ist bei CAP nur in seltenen Fällen bei Vorliegen von individuellen Risikofaktoren für MRE (siehe unten) eine entsprechende Initialtherapie erforderlich.

Das individuelle Risiko für das Vorliegen einer Infektion mit MRE sollte jeweils unabhängig vom Schweregrad evaluiert werden. Hauptrisikofaktoren für das Vorliegen von resistenten oder multiresistenten Erregern sind eine vorhergehende Übertragung, in der Regel im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder eine vorhergehende Selektion z.B. durch eine Antibiotika-Vorbehandlung. Entscheidend ist neben dem Vorliegen eines entsprechenden Risikofaktors auch die Dauer der Exposition (z.B. Dauer der Hospitalisierung, Dauer der Antibiotika-Behandlung).

Risikofaktoren für multiresistente Erreger

- Übertragung von resistenten Erregern (stark: vorhergehende Hospitalisation; möglich: Dialyse, Pflegeheim)
- Vorhergehende antimikrobielle Therapie (in Abhängigkeit von Spektrum, Dauer und Dosierung)
- Schwere strukturelle chronische Lungenerkrankungen wie schwere COPD, Bronchiektasen oder Mukoviszidose mit Antibiotika-Vortherapie oder vorausgegangene Hospitalisierung jeweils in den letzten drei Monaten
- Bekannte Kolonisation durch MRE (z.B. MRSA, MRGN)
- Aufnahme aus Langzeitpflegebereichen, chronische Dialyse, Tracheostomaträger, offene Hautwunden

Therapie bei hospitalisierten CAP-Patienten

Eine antimikrobielle Therapie sollte, insbesondere bei der schweren CAP, so früh wie möglich eingeleitet werden. Eine Verzögerung der Therapieeinleitung geht bei Patienten mit schwerer Sepsis oder Schock bereits nach 1–2 Stunden mit einer erhöhten Letalität einher. Diagnostische Maßnahmen dürfen den

Therapiebeginn daher nicht verzögern. Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie bei mittelschwerer und schwerer CAP ohne Risikofaktoren für MRE finden sich in **Tabelle 5.4**. Grundsätzlich soll bei hospitalisierten Patienten eine parenterale Verabreichung bevorzugt werden. Die Gabe von Makroliden im Rahmen einer Kombinationsbehandlung kann oral erfolgen; es sollte dann jedoch den modernen Makroliden (Clarithromycin, Azithromycin) der Vorzug gegeben werden. Bei vorausgegangener Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der Substanzklasse empfohlen.

Tabelle 5.4: Empfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei mittelschwerer und schwerer hospitalisierter CAP ohne Risiko für multiresistente Erreger (nach [1]). Für Dosierungsempfehlungen siehe Tabelle 5.7

Schweregrad der Pneumonie	Therapie der Wahl	Alternative
Mittelschwere Pneumonie (in der Regel Beginn i.v. mit oraler Sequenztherapie)	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Cefuroxim Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils +/- Makrolid für 3 Tage*
Schwere Pneumonie (Beginn immer i.v., orale Sequenztherapie prinzipiell möglich)	Piperacillin/Tazobactam Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils + Makrolid für 3 Tage*
		Moxifloxacin**, Levofloxacin** Moxifloxacin, Levofloxacin (Monotherapie nicht bei septischem Schock)

* Bei Nachweis eines atypischen Erregers sollte entsprechend länger behandelt oder auf eine gezielte Therapie gewechselt werden.

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

Wenn möglich, sollte bei einer parenteralen Initialtherapie immer eine frühe Therapieumstellung auf eine orale Gabe (Sequenztherapie) erfolgen. Dies ist in der Regel möglich, wenn folgenden Voraussetzungen (klinische Stabilität) vorliegen (Empfehlungsgrad A):

- Herzfrequenz $\leq 100/\text{min}$,
- Atemfrequenz $\leq 24/\text{min}$,
- systolischer Blutdruck $\geq 90 \text{ mm Hg}$,
- Körpertemperatur $\leq 37,8^\circ\text{C}$,
- Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme,
- normaler Bewusstseinszustand,
- keine Hypoxämie ($\text{PO}_2 \geq 60 \text{ mm Hg}$ bzw. $\text{SaO}_2 \geq 90\%$) und
- sichere orale Medikamenteneinnahme.

Grundsätzlich eignen sich Substanzen mit hoher bis sehr hoher oraler Bioverfügbarkeit und nachgewiesener Wirksamkeit bei Pneumonie zur oralen Sequenztherapie. Sie sollte wenn möglich innerhalb der gleichen Substanzklassen erfolgen. Es kann aber auch ein Wechsel der Substanzklasse erfolgen, sofern keine orale Formulierung des entsprechenden Antibiotikums verfügbar ist. Liegt zu diesem Zeitpunkt kein Erregernachweis vor, sollte eine orale Sequenztherapie nach **Tabelle 5.5** erfolgen. Bei einer Sequenztherapie sollte immer auch die Möglichkeit einer Deeskalation der Antibiotika-Therapie überprüft werden, wenn ein Erregernachweis vorliegt.

Tabelle 5.5: Orale Sequenztherapie bei Patienten mit erreichter klinischer Stabilität und ohne Erregernachweis bei CAP (bei Erregernachweis: gezielte Therapie siehe Tabelle 5.6)

Therapie der Wahl	Dosierung
Amoxicillin	3x 750–1.000 mg p.o.
Amoxicillin/Clavulansäure	2–3x 1 g p.o.
Alternativen, z.B. bei Penicillin-Allergie	
Clarithromycin	2x 500 mg p.o.
Azithromycin	1x 500 mg p.o.
Doxycyclin	1x 200 mg p.o.
Levofloxacin	1–2x 500 mg p.o.
Moxifloxacin	1x 400 mg p.o.
Clindamycin	3x 600 mg p.o.
nicht zur Initialtherapie	
Cefuroximaxetil*	2x 500 mg p.o.
Cefpodoximproxetil*	2x 200 mg p.o.
Für Sultamicillin ist die Datenlage bei der Pneumonie im Erwachsenenalter unzureichend [15].	

* Bei den Oralcephalosporinen gelten Cefuroximaxetil und Cefpodoximproxetil als geeignet für eine Sequenztherapie, allerdings sind sie in ihrer In-vitro-Aktivität gegenüber Pneumokokken schwächer wirksam z.B. als Amoxicillin [16]. Problematisch ist bei den oralen Cephalosporinen ferner, dass sie eine geringe orale Bioverfügbarkeit aufweisen (Cefuroximaxetil 40%, Cefpodoximproxetil 50%).

Anpassung der Initialtherapie – Gezielte Therapie und Deeskalation

Nach Erhalt der Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen soll bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie im Verlauf die kalkulierte Initialtherapie entsprechend den Ergebnissen der Erregeridentifizierung und der In-vitro-Resistenztestung angepasst werden. In der Regel ist eine Deeskalation unter Verwendung von Antibiotika mit gezieltem und somit schmalere Wirkungsspektrum möglich. Hierdurch kann der Selektionsdruck vermindert und der „mikrobiologische Kollateralschaden“ möglicherweise reduziert werden. So soll z.B. bei nachgewiesener Pneumokokken CAP und entsprechender Sensibilität auf Penicillin G gewechselt werden. Bei klinischer Stabilisierung und fehlendem Nachweis eines atypischen bakteriellen Erregers soll eine zusätzlich eingeleitete Makrolidtherapie nach 3 Tagen wieder beendet werden. Weitere Optionen der gezielten antimikrobiellen Therapie bei häufigen Erregern der CAP finden sich in **Tabelle 5.6**.

Tabelle 5.6: Ausgewählte Optionen der gezielten antimikrobiellen Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie nach Erregersicherung und ausgetesteter In-vitro-Empfindlichkeit (nach [1]). Dosierungen – soweit nicht anders angegeben – siehe Tabelle 5.7

Erreger	Substanz	Alternative
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicillin p.o. Penicillin G (nur i.v.)	Cefuroxim, Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Flucloxacillin (nur i.v.)	Cefazolin Clindamycin
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Linezolid	Vancomycin (Zieltalspiegel 15–20 mg/kg) Clindamycin (3x 600 mg i.v./p.o.)**
<i>Legionella</i> spp.	Moxifloxacin oder Levofloxacin	Azithromycin oder Clarithromycin
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Azithromycin oder Clarithromycin	Doxycyclin Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Doxycyclin	Azithromycin oder Clarithromycin Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxycyclin	Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicillin oder Amoxicillin	Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) oder Amoxicillin/Clavulansäure Levofloxacin* oder Ciprofloxacin*	Ceftriaxon oder Cefotaxim
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	Ertapenem Imipenem oder Meropenem	Levofloxacin oder Ciprofloxacin
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Levofloxacin* oder Ciprofloxacin*	Ceftriaxon oder Cefotaxim
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	Ertapenem Imipenem oder Meropenem	Levofloxacin oder Ciprofloxacin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim Piperacillin/Tazobactam	Meropenem Ciprofloxacin

* Die Rationale für die Empfehlung von Fluorchinolonen bei Infektionen durch *K. pneumoniae* oder *E. coli* sind Inokulum-Effekte bei Beta-Lactamase-bildenden Stämmen. Bei diesen Stämmen findet sich in der In-vitro-Testung oft keine Resistenz gegen Ampicillin/Sulbactam und Amoxicillin/Clavulansäure. Wegen des Inokulum-Effektes kann es aber unter der Therapie zu einer Persistenz der Erreger kommen.

** Nur bei nachgewiesener Empfindlichkeit!

Therapiedauer

Die Antibiotika-Therapie kann 48–72 Stunden nach klinischer Besserung mit Entfieberung, meist jedoch frühestens nach 5 Tagen, beendet werden. Eine Therapiedauer von mehr als 7 Tagen ist im Regelfall nicht erforderlich. Bei nachgewiesener Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* wird eine längere Therapiedauer von 8–15 Tagen empfohlen.

Tabelle 5.7: Dosierungsempfehlungen für die kalkulierte parenterale antimikrobielle Initialtherapie

Substanz	Tagesdosis i.v.*
<i>Penicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen</i>	
Ampicillin/Sulbactam	3–4x 3 g
Amoxicillin/Clavulansäure	3–4x 2,2 g
Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g
<i>Cephalosporine</i>	
Cefuroxim	3x 1,5–3g
Ceftriaxon	1x 2 g
Cefotaxim	3–4x 2 g
Ceftarolin	2–3x 0,6 g
Ceftobiprol	3x 0,5 g
<i>Carbapeneme</i>	
Ertapenem	1x 1 g
Meropenem	3x 1(–2) g
Imipenem	3–4x 1 g
<i>Makrolide</i>	
Clarithromycin	2x 500 mg
Azithromycin	1x 500 mg
<i>Fluorchinolone</i>	
Moxifloxacin	1x 400 mg
Levofloxacin	(1–)2x 500 mg
Ciprofloxacin	2–3x 400 mg
<i>Aminoglykoside</i>	
Gentamicin	1x 4–6 mg/kg KG
Tobramycin	1x 5–7 mg/kg KG
Amikacin	1x 15–20 mg/kg KG
<i>Tetracycline</i>	
Doxycyclin	nicht empfohlen
<i>Neuraminidase-Inhibitoren</i>	
Oseltamivir	nicht verfügbar

* Bei normaler Nierenfunktion. Unabhängig von der Nierenfunktion sollte in den ersten 24 Stunden die volle Tagesdosis gegeben werden.

Management der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)

Die Indikation für eine intensivste Überwachung (je nach Einrichtung Intensivstation, Intermediärstation bzw. intensivste Überwachung auf einer Normalstation) besteht bei Patienten mit

- Notwendigkeit einer Beatmungstherapie oder mit septischem Schock
- Vorliegen von mindestens 1 Minorkriterium (siehe **Tabelle 5.3**)
- Unzureichender Oxygenierung bei Raumluftatmung ($\text{SaO}_2 < 90\%$)
- Instabilen oder dekompenzierten Komorbiditäten

In jedem Fall ist eine gründliche klinische Einschätzung des Schweregrads der CAP notwendig für die Entscheidung über eine intensivste Betreuung, einschließlich der Evaluation von potentiell dekompenzierten Nebenerkrankungen und der Oxygenierung.

Eine individualisierte rasche Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen sowie die umgehende Einleitung einer antimikrobiellen Therapie (möglichst innerhalb von einer Stunde) stehen bei diesen Patienten im Vordergrund. Die weitere Therapie der Sepsis soll sich an den Leitlinien zur Sepsis orientieren.

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 hier die Frage nach einem eventuell vorliegenden Risiko für multiresistente Erreger (MRE) inklusive *Pseudomonas-aeruginosa*-Risiko von größerer Bedeutung.

Therapie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)

Das Risiko eines ungünstigen Ausgangs durch eine inadäquate Therapie wegen Vorliegen einer Resistenz ist bei sCAP höher. Die Beachtung der aktuellen Resistenzdaten hat daher einen besonders hohen Stellenwert. Bei Patienten mit septischem Schock und/oder invasiver Beatmung ist initial eine Kombinationstherapie unter Einschluss eines Beta-Lactams indiziert.

Die S3-Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie empfiehlt (Empfehlungsgrad B) bei sCAP ohne Risiko für eine Infektion durch MRE, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, als Therapie der Wahl eine Kombinationstherapie bestehend aus einem adäquaten Beta-Lactam-Antibiotikum (Cefotaxim, Ceftriaxon, Piperacillin/Tazobactam, Ertapenem) und einem Makrolid (**Tabelle 5.4**) [1]. Die Monotherapie mit einem Pneumokokken-wirksamen Fluorchinolon (Levofloxacin oder Moxifloxacin) ist eine mögliche Alternative. Diese Empfehlung gilt jedoch nur für Patienten ohne septischen Schock bzw. ohne invasive Beatmung.

Bei Patienten mit Indikation für eine empirische Therapie gegen MRE, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, wird in der Regel eine Kombinationstherapie bestehend aus Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Imipenem bzw. Meropenem und einem *Pseudomonas*-wirksamen Fluorchinolon (Levofloxacin oder Ciprofloxacin) oder einem Aminoglykosid zusammen mit einem Makrolid empfohlen (**Tabelle 5.8**). Wesentliches differenzialtherapeutisches Kriterium ist eine vorausgegangene Antibiotika-Therapie, die einen Wechsel der Substanzgruppe erforderlich macht. Ceftazidim ist ebenfalls gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* aktiv, verfügt aber im Vergleich zu Cefepim über eine unzureichende Aktivität gegenüber *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*. Nach klinischer Besserung und/oder Erregernachweis mit Empfindlichkeitsprüfung soll im Regelfall eine Deeskalation auf eine Monotherapie mit einem Beta-Lactam oder einem Fluorchinolon erfolgen, wenn möglich unter Berücksichtigung der Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung. 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.

Tabelle 5.8: Empfehlung für die kalkulierte parenterale Initialtherapie bei hospitalisierten Patienten mit individuellen Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE)

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
<i>Pseudomonas</i> -aktives Beta-Lactam		
Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g i.v.	8–15 Tage
Cefepim	3x 2 g i.v.	8–15 Tage
Imipenem	3–4x 1 g i.v.	8–15 Tage
Meropenem	3x 1(–2) g i.v.	8–15 Tage
plus Fluorchinolon		
Levofloxacin	2x 500 mg i.v.	
Ciprofloxacin	3x 400 mg i.v.	
oder* plus Aminoglykosid und Makrolid		
Amikacin	15–20 mg/kg KG i.v.**	3 Tage
Gentamicin	4–6 mg/kg KG i.v.**	3 Tage
Tobramycin	5–7 mg/kg KG i.v.**	3 Tage

* 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

Therapiedauer bei schwerer CAP

Bei Patienten mit gutem Therapieansprechen ohne Komplikationen wird eine Therapiedauer von 7 Tagen bzw. mindestens 2 Tagen nach Erreichen der klinischen Stabilität empfohlen. Bei nachgewiesener Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* sollte die Therapiedauer 8–15 Tage betragen. Bei sCAP durch *Staphylococcus aureus* kann ebenfalls eine längere Therapiedauer erforderlich sein.

Nosokomiale Pneumonien

Die nosokomiale Pneumonie ist eine Hospitalinfektion, die frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftritt und sich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme noch nicht in der Inkubation befand. Auch Pneumonien, die in den ersten Wochen nach Krankenhausentlassung auftreten, werden ebenfalls als nosokomiale Infektionen gewertet, da häufig noch eine Kolonisation mit Hospitalerregern nachweisbar ist. Allerdings existiert hierfür bislang kein allgemein akzeptierter zeitlicher Rahmen.

In den USA und Europa ist die Pneumonie die zweithäufigste nosokomiale Infektion; in der Intensivmedizin nimmt sie die Spitzenposition ein. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Pneumonie steigt mit der Liegedauer auf der Intensivstation und während der ersten 7–10 Beatmungstage, danach nimmt sie wieder ab [16], [17]. 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 [18], [19] [20].

Das Erregerspektrum nosokomialer Pneumonien ist sehr breit, wobei bakterielle Erreger klar im Vordergrund stehen und oftmals eine polymikrobielle bakterielle Infektion vorliegt. Pilze und Viren (mit Ausnahme einer nosokomialen Influenzainfektion während der Saison) finden sich bei immunkompetenten Patienten nur selten als Erreger einer nosokomialen Pneumonie. Bei der nosokomialen Pneumonie kommt es zu einer Verschiebung des Erregerspektrums hin zu aeroben und fakultativ anaeroben gramnegativen Stäbchenbakterien wie *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.

und *Enterobacter* spp.), *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Die wichtigsten grampositiven Erreger nosokomialer Pneumonien sind *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*.

Zur Wahl der kalkulierten Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie berücksichtigt die 2017 aktualisierte S3-Leitlinie „Nosokomiale Pneumonie“ das zu erwartende Erregerspektrum und individuelle Risikofaktoren für multiresistente Erreger, die im Einzelnen nicht gewichtet werden. Die empfohlenen Therapiealgorithmen berücksichtigen dabei sowohl die Erkrankungsschwere (Sepsis-assoziierte Organdysfunktion oder invasive Beatmung) als auch das MRE-Risiko. Bei Patienten ohne MRE-Risiko wird unabhängig von der Erkrankungsschwere generell eine Monotherapie empfohlen. Bei Patienten mit MRE-Risiko ohne Sepsis-assoziierte Organdysfunktion und ohne invasive Beatmung soll eine initiale Monotherapie mit einem *Pseudomonas*-wirksamen Beta-Lactam bevorzugt werden. Nicht zur kalkulierten Monotherapie eignet sich Ceftazidim, da diese Substanz keine ausreichende Wirksamkeit im grampositiven Bereich (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) aufweist. Eine kalkulierte Kombinationstherapie soll Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen multiresistenter Erreger und Sepsis-assoziiierter Organdysfunktion bzw. invasiver Beatmung vorbehalten bleiben. Daneben gibt es einen im Jahr 2003 eingeführten und in den bisherigen PEG-Empfehlungen verwendeten einfach zu ermittelnden Score zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Infektion mit multiresistenten Erregern. Im Prinzip werden hier die gleichen Risikofaktoren verwendet wie in der S3-Leitlinie, aber die Risikofaktoren werden nach einem Punkteschema gewichtet. Entsprechend werden drei Therapiealgorithmen vorgegeben – Monotherapie bei Patienten ohne Risikofaktoren für MRE (konkordant zur S3-Leitlinie), Monotherapie bei Patienten mit niedrigem Risiko für MRE und Kombinationstherapie bei Patienten mit hohem Risiko für MRE. Der Score ermöglicht es, das Ausmaß des Risikos besser zu diskriminieren, so dass weniger Patienten in die Therapiegruppe „Kombinationstherapie“ eingeordnet werden. Die wissenschaftliche Grundlage für diese Empfehlungen ist unterschiedlich evidenzbasiert und spiegelt häufig die Meinung von Experten wider. Bislang liegt eine retrospektive Evaluation des Scores vor [22]; eine prospektive Evaluation ist noch nicht erfolgt. Aufgrund dieser „Evidenzschwäche“ hat der Score keinen Eingang in die S3-Leitlinie gefunden. Im Rahmen der vorliegenden S2k-Leitlinie, die auf der Basis einer Abstimmung mit Konsensfindung erstellt wurde, sollte dieser Score trotzdem angewendet werden.

Zunächst zur S3-Leitlinie: Die Wahl der initialen antimikrobiellen Therapie soll gemäß der S3-Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie kalkuliert anhand des zu erwartenden Erregerspektrums erfolgen. Zu berücksichtigen sind hier individuelle Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) (siehe **Tabelle 5.9**) und die lokale Resistenzlage [2].

Tabelle 5.9: Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) bei nosokomialer Pneumonie (nach [2])

- Antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen
 - Hospitalisierung ≥ 5 Tage (late-onset)
 - Kolonisation durch MRGN oder MRSA*
 - Vorherige medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien
 - Septischer Schock, Sepsis-assoziierte akute Organdysfunktion
- Zusätzliche Risikofaktoren für *P. aeruginosa*:*
- strukturelle Lungenerkrankung (fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen)
 - bekannte chronische *P. aeruginosa*-Infektion

* Die Mehrzahl der Patienten mit einer MRSA-Kolonisation werden keine HAP durch diese Erreger aufweisen; Deeskalation nach Vorliegen der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik aus respiratorischem Material und/oder Blutkultur

Eine Monotherapie ist unabhängig vom Schweregrad dann indiziert, wenn kein erhöhtes Risiko für eine Infektion durch multiresistente Erreger vorliegt. Auch bei Vorliegen von MRE-Risikofaktoren stellt bei weniger schwerer Erkrankung ohne Sepsis-assoziierte Organdysfunktion und ohne invasive Beatmung eine initiale Monotherapie mit einer *Pseudomonas*-wirksamen Substanz in Abhängigkeit von patienten-seitigen Faktoren und lokalem Resistenzspektrum eine adäquate Therapieoption dar. Eine initiale Kombinationstherapie soll in der Regel nur dann erfolgen, wenn Risikofaktoren für das Vorliegen einer Infektion mit multiresistenten Erregern kombiniert mit einer lebensbedrohlichen Infektion (Sepsis-assoziierte Organdysfunktion oder invasive Beatmung) vorliegen, um bei diesen vital gefährdeten Patienten das Risiko einer inadäquaten Initialtherapie zu minimieren. Nach 2–3 Therapietagen muss die initiale Kombinationstherapie überprüft werden [20], [23], [24]. Bei Nachweis eines sensiblen Erregers oder klinischer Stabilisierung sollte auf eine Monotherapie, idealerweise mit dem in der Initialbehandlung enthaltenen Beta-Lactam oder alternativ Fluorchinolon, erfolgen. Eine initiale kalkulierte Therapie gegen MRSA soll beendet werden, falls ein solcher Erreger nicht nachgewiesen wurde. Entscheidend für den Therapieerfolg ist der rasche Beginn einer adäquaten antimikrobiellen Therapie in ausreichend hoher Dosierung [25], [26]. Die Behandlungsdauer sollte 7–10 Tage nicht überschreiten [2], [27]. Bakteriämisch verlaufende *Staphylococcus-aureus*-Pneumonien sollten in der Regel länger, mindestens 14 Tage, behandelt werden.

Initiale kalkulierte Therapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie *ohne* erhöhtes Risiko für eine Infektion durch multiresistente Erreger

Das Erregerspektrum dieser Patientengruppe entspricht weitestgehend der endogenen Flora der oberen Luftwege, die der Patient aus seinem Lebensumfeld mitgebracht hat. Hierzu zählen *Streptococcus pneumoniae*, Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* sowie andere gram-negative Erreger. Multiresistente Bakterien spielen eine untergeordnete Rolle, solange keine entsprechenden Risikofaktoren vorhanden sind.

Zur Therapie dieser Patienten werden Cephalosporine der Gruppe 3a, Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen oder Pneumokokken-wirksame Fluorchinolone empfohlen (siehe **Tabelle 5.10**). Es sollte jedoch angemerkt werden, dass es beim Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 3 vermehrt zu einer Selektion von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), ESBL-produzierenden Enterobacte-

riaceae und Beta-Lactam-Antibiotika-resistenten *Acinetobacter* spp. kommen kann [28]. Auch Fluorchinolone sollten wegen der häufigen Resistenzselektion zurückhaltend eingesetzt werden [29].

Die Initialtherapie sollte immer parenteral erfolgen und nach klinischer Besserung kann 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.

Tabelle 5.10: Kalkulierte Initialtherapie bei nosokomialer Pneumonie ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger (adaptiert nach [2])

Substanz	Dosierung (pro Tag)
Aminopenicillin/BLI	
Ampicillin/Sulbactam	3–4x 3 g
Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g
oder	
Cephalosporin Gruppe 3a	
Ceftriaxon	1x 2 g
Cefotaxim	3x 2 g
oder	
Fluorchinolon	
Moxifloxacin	1x 400 mg
Levofloxacin	2x 500 mg

BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

Initiale kalkulierte Therapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie *mit* erhöhtem Risiko für eine Infektion durch multiresistente Erreger

In dieser Patientengruppe muss neben den bisher genannten häufigen Erregern auch mit *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. sowie Pseudomonaden, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* und Anaerobiern gerechnet werden. Zur Behandlung sollten daher Antibiotika eingesetzt werden, die diese Erreger in ihrem Spektrum einschließen. Zur Wahl stehen somit Acylaminopenicilline/Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) oder *Pseudomonas*-wirksame Carbapeneme bzw. Cephalosporine. Bei Patienten mit lebensbedrohlicher Infektion (Sepsis-assoziierte Organdysfunktion oder invasive Beatmung) soll zur Erweiterung des Spektrums initial mit einem *Pseudomonas*-wirksamen Fluorchinolon oder einem Aminoglykosid kombiniert werden (siehe **Tabelle 5.11**). Wegen der unzureichenden Wirksamkeit bei grampositiven Kokken soll Ceftazidim nur in Kombination eingesetzt werden.

Tabelle 5.11: Empfehlung für die kalkulierte parenterale Initialtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Risikofaktoren für multiresistente Erreger (adaptiert nach [2])

Substanz	Dosierung (pro Tag)
<i>Pseudomonas</i> -wirksames Beta-Lactam	
Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g
oder	
Cefepim	3x 2 g
Ceftazidim*	3x 2 g
oder	
Imipenem/Cilastatin	3–4x 1 g
Meropenem	3x 1–2 g
±**	
Fluorchinolon	
Ciprofloxacin	3x 400 mg
Levofloxacin	2x 500 mg
oder	
Aminoglykosid	
Gentamicin	1x 3–7 mg/kg (Talspiegel <1 µg/ml)
Tobramycin	1x 3–7 mg/kg (Talspiegel <1 µg/ml)
Amikacin	1x 15–20 mg/kg (Talspiegel <4 µg/ml)
bei MRSA-Verdacht plus Glykopeptid oder Oxazolidinon	
Vancomycin	2x 15 mg/kg (Talspiegel: 15–20 µg/ml)
Linezolid	2x 600 mg

* Nur in Kombination mit einer gegen grampositive Erreger wirksamen Substanz.

** Kombinationstherapie bei lebensbedrohlicher Infektion (Sepsis-assoziierte Organdysfunktion oder invasive Beatmung)

Seit Ende 2014 ist Ceftobiprolmedocaril in Deutschland zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie (mit Ausnahme einer beatmungspflichtigen Pneumonie) bei Erwachsenen zugelassen. Als Breitspektrum-Antibiotikum gehört es in die Gruppe 5 der Cephalosporine, das sich durch eine bakterizide Wirkung gegen grampositive und gramnegative Erreger auszeichnet. Seine In-vitro-Wirksamkeit gegenüber MRSA und *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacteriaceae prädestiniert die Substanz für die Indikation „nosokomiale Pneumonie“. Aufgrund der klinischen Daten mit Nachweis einer Unterlegenheit bei Ventilator-assoziiierter Pneumonie, die möglicherweise auf eine Unterdosierung der Substanz bei dieser Indikation im Rahmen der Phase-III-Studie hindeutet, ist Ceftobiprol bei nosokomialer Pneumonie (außer VAP) indiziert, wenn Risikofaktoren für MRSA und *Pseudomonas aeruginosa* (Dialyse, Antibiotika-Vorbehandlung, bekannte MRSA-Besiedlung bzw. individueller *Pseudomonas-aeruginosa*-Nachweis) vorliegen. Die Wirksamkeit von Ceftobiprol gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist vergleichbar mit der von Ceftazidim. Die nicht ausreichende antibakterielle Wirksamkeit gegenüber Non-Fermentern (*Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*) sowie gegenüber ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae spricht allerdings gegen einen breiten therapeutischen empirischen Einsatz auf der Intensivstation.

Mit Ceftolozan steht ein weiteres *Pseudomonas*-wirksames Beta-Lactam zur Verfügung, das in fixer Kombination mit Tazobactam ein gegenüber Ceftazidim oder Cefepim erweitertes Wirkungsspektrum gegenüber ESBL-bildenden Enterobacteriaceae aufweist. Damit ist die Substanz vor allem zur Therapie von nosokomialen Pneumonien bei Vorliegen von Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa* und

multiresistente Enterobacteriaceae interessant. Allerdings verfügt auch Ceftolozan/Tazobactam nur über eine unzureichende Aktivität gegenüber *Streptococcus pneumoniae* und besitzt keine Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*. Ceftolozan/Tazobactam wird derzeit in der Indikation Pneumonie zwar in Studien untersucht, ist aber noch nicht für diese Indikation zugelassen.

Im Folgenden wird der im Jahr 2003 von der PEG und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) konfigurierte Score vorgestellt, der eine Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren vornimmt und somit als Alternative zu den Empfehlungen der S3-Leitlinie verwendet werden kann, um das Risiko für eine Infektion durch multiresistente Erreger besser abzuschätzen.

Der Score empfiehlt eine kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie anhand der Zuordnung zu definierten Risikogruppen mit charakteristischem Erregerspektrum. Jede der 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 1–4 Punkten (**Tabelle 5.12**). Die einzelnen Risikofaktoren haben einen unterschiedlich stark ausgeprägten Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung und das zu erwartende Erregerspektrum.

Im Rahmen des Punkteschemas wird neben den auch in der S3-Leitlinie empfohlenen Kombinationspartnern Fluorchinolon oder Aminoglykosid auch Fosfomycin empfohlen. Dies hat den Grund, dass die Fluorchinolone, je nach lokaler Resistenzlage, als Kombinationspartner teilweise nicht mehr sicher sind. Fosfomycin zeigt eine hohe Penetrationsfähigkeit in das Lungengewebe und die Resistenzsituation bei MRSA ist weiterhin als sehr günstig zu betrachten. Allerdings fehlen Daten aus prospektiven, randomisierten klinischen Studien, so dass Fosfomycin wegen der fehlenden Evidenz keinen Eingang in die S3-Leitlinie finden konnte. Hier sollte es aber wegen der genannten Vorteile als ein Kombinationspartner berücksichtigt werden.

Tabelle 5.12: Punktebewertung von Risikofaktoren bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie

Risikofaktoren	Punktwert
Alter >65 Jahre	1
Strukturelle Lungenerkrankung	2
Antinfektive 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
Ampicillin/Sulbactam	3x 3 g
Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g
Cefuroxim	3x 1,5 g
Cefotaxim	3x 2 g
Ceftriaxon	1x 2 g
Levofloxacin	2x 0,5 g
Moxifloxacin	1x 0,4 g
Ertapenem	1x 1 g

Gruppe II: 3 bis 5 Punkte	
Substanz	Dosierung/Tag parenteral
Piperacillin/Tazobactam	3x 4,5 g
Cefepim	3x 2 g
Imipenem	3x 1 g
Meropenem	3x 1 g
Gruppe III: 6 Punkte und mehr	
Substanz	Dosierung/Tag parenteral
Piperacillin/Tazobactam oder	3x 4,5 g
Ceftazidim oder	3x 2 g
Cefepim oder	3x 2 g
Imipenem oder	3x 1 g
Meropenem	3x 1 g
jeweils	
+ Ciprofloxacin oder	3x 0,4 g
+ Levofloxacin oder	2x 0,5 g
+ Fosfomycin oder	3x 5–8 g
+ Aminoglykosid	*

* Zur Dosierung der Aminoglykoside siehe Tabelle 5.11

MRSA-Pneumonien

Aus klinischer Sicht liegen für Linezolid und die Glykopeptide die meisten Daten zur Behandlung der MRSA-Pneumonie vor. Linezolid war in einer Post-hoc-Analyse zweier prospektiver Studien [30] statistisch signifikant vorteilhafter als Vancomycin, jedoch in einer anderen klinischen Prüfung [31] im primären Endpunkt dem Vancomycin nicht überlegen. In der ZEPHYR-Studie, die prospektiv-randomisiert Linezolid mit Vancomycin verglichen hat, zeigte sich zwar ein besseres klinisches Ansprechen unter Linezolid, jedoch kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Letalität [32].

Der entscheidende Nachteil von Vancomycin ist die schlechte Penetration in die Lunge (11% des Plasma-Spiegels), der durch Kombination mit einer gut gewebebegängigen MRSA-wirksamen Substanz (Fosfomycin, Rifampicin) partiell kompensiert werden könnte. In einer randomisierten klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Vancomycin und Rifampicin im Vergleich zur Vancomycin-Monotherapie bei MRSA-Pneumonie die klinische Heilungsrate signifikant verbessert [33]. Weitere MRSA-wirksame Substanzen sind Teicoplanin, Tedizolid, Ceftarolin und Ceftobiprol sowie als Kombinationspartner Fosfomycin und Rifampicin. Daptomycin ist prinzipiell nicht für die Therapie pulmonaler Infektionen geeignet, da es durch Surfactant inaktiviert wird. Die gezielte Therapie soll nach Antibiotogramm gestaltet werden. Bei fehlendem Nachweis von MRSA soll die MRSA-wirksame Therapie wieder abgesetzt werden.

Da Linezolid wie Vancomycin ausschließlich grampositive Erreger erfasst, sollte eine Monotherapie mit der Substanz nur dann erfolgen, wenn eine gleichzeitige Infektion mit gramnegativen Erregern ausgeschlossen wurde.

Anpassung der Initialtherapie – Gezielte Therapie bei Nachweis bestimmter Erreger / MRE

Bei Nachweis eines MRE sollte im Verlauf die kalkulierte Initialtherapie entsprechend der Resistenztestung angepasst werden. In der Regel ist bei gezielter Therapie eine Monotherapie möglich. Im Folgenden werden Therapieoptionen bei definierten MRE aufgezeigt:

- **MRSA-Stämme:** Zur Monotherapie geeignete Antiinfektiva sind Vancomycin, Teicoplanin, Ceftobiprol und Linezolid. Bei schwerer Erkrankung stellt die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin eine weitere Option dar.
- **MDR *Pseudomonas aeruginosa*:** Ceftazidim, Cefepim, Ceftolozan (nur in fixer Kombination mit Tazobactam; derzeit für die Therapie der Pneumonie noch nicht zugelassen), Piperacillin, Imipenem und Meropenem sowie Ciprofloxacin und Levofloxacin sind wirksame Therapieoptionen. Die Kombination eines *Pseudomonas*-wirksamen Beta-Lactam-Antibiotikums mit einem Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) oder einem Fluorchinolon ist im Einzelfall zu erwägen (schwere Infektion). Eine Überlegenheit gegenüber der Monotherapie ist aber nicht sicher belegt. In verschiedenen randomisierten Studien zeigten sich sowohl für Fluorchinolone als auch für Beta-Lactame trotz gesicherter In-vitro-Wirksamkeit für *Pseudomonas aeruginosa* niedrigere Eradikationsraten als für Enterobakterien und *Staphylococcus aureus* [34], [35], [36]. Verschiedene pharmakokinetische Arbeiten haben belegt, dass die Standarddosen der meisten Antibiotika bei einem hohen Anteil von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in Serumkonzentrationen resultieren, die unterhalb der erforderlichen PK/PD Indizes für das jeweilige Antibiotikum liegen [37], [38]. Dies gilt insbesondere für Fluorchinolone, da hier auch bei Patienten auf der Normalstation der für *Pseudomonas aeruginosa* erforderliche PK/PD Parameter ($AUC/MIC \geq 125$) nicht sicher erreicht wird [39], [40], [41], [42]. Insofern sollte bei einer gezielten Monotherapie einer *Pseudomonas aeruginosa*-Pneumonie mit Levofloxacin oder Ciprofloxacin eine möglichst hohe Dosis gewählt werden (z.B. 2x 500 mg Levofloxacin bzw. 2x 750 mg Ciprofloxacin p.o. oder 3x 400 mg Ciprofloxacin i.v.) und der Patient bezüglich Therapieversagen engmaschig überwacht werden. Bei Resistenz gegenüber allen Standardsubstanzen ist eine Therapie mit Colistin indiziert; eine Kombinationstherapie ist hierbei anzustreben, möglichst nach Rücksprache mit einem Infektiologen/Mikrobiologen.
- **ESBL-Stämme:** Carbapeneme sind wirksam. Bei zusätzlicher Resistenz gegen Carbapeneme kommt Colistin zum Einsatz, möglichst in Kombinationstherapie nach Rücksprache mit einem Infektiologen/Mikrobiologen. Eine weitere Option wäre Ceftazidim/Avibactam.
- ***Stenotrophomonas maltophilia*:** Bei In-vitro-Empfindlichkeit ist Cotrimoxazol indiziert. Bei Resistenz gegenüber Cotrimoxazol soll eine Sensibilitätsprüfung auf Ceftazidim, Moxifloxacin, Levofloxacin und Tigecyclin (für die Behandlung der Pneumonie nicht zugelassen) erfolgen und auf eine dieser Substanzen zurückgegriffen werden. Zuvor ist die klinische Relevanz des Isolates zu prüfen.
- ***Acinetobacter* spp.:** Imipenem oder Meropenem sind am häufigsten wirksam. Bei Infektionen durch Carbapenemase-bildende Stämme ist Colistin indiziert, möglichst in Kombination mit

einer weiteren in vitro wirksamen Substanz. Tigecyclin stellt eine zusätzliche Option für die Salvage-Therapie dar, ist aber für die Behandlung der Pneumonie nicht zugelassen.

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 Erreger 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,
- Einschmelzung,
- Superinfektion von Infarktpneumonien und
- selten auch bei Bakteriämien.

Bakterielle Mischinfektionen überwiegen und in 20–90% der Fälle werden obligate Anaerobier nachgewiesen. In einer deutschen Studie wurde *Staphylococcus aureus* als häufigster Erreger bei Aspirationspneumonie und Lungenabszess nachgewiesen [43].

Eine vorausgegangene Aspiration ist ein Risikofaktor für Infektionen durch 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 (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure). Alternativ kann eine Kombination aus einem Cephalosporin Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) mit Clindamycin, oder eine Monotherapie mit Moxifloxacin oder Ertapenem eingesetzt werden. Während bei einer komplikationslosen Aspirationspneumonie eine Behandlungsdauer von 7–10 Tagen in der Regel

ausreichend ist, ist bei Fällen mit Abzessbildung oftmals einer länger dauernde antimikrobielle Therapie erforderlich.

Pleurale Infektionen

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

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 suffiziente, Erreger-gerechte 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 gram-positive Kokken, gramnegative Erreger (ggf. inkl. *Pseudomonas aeruginosa*) und Anaerobier einschließen. Um ausreichend hohe Serum- und Pleurakonzentrationen sicher 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 wichtiges Grundprinzip der Therapie des komplizierten parapneumonischen Ergusses bzw. Pleuraempyems ist die effektive und vollständige Drainage der infizierten Flüssigkeit. Hier sei auf die entsprechende Leitlinie verwiesen [1].

Literaturverzeichnis

1. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, de Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016 [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016]. *Pneumologie*. 2016 Mar;70(3):151-200. DOI: 10.1055/s-0042-101873
2. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie; Deutsche Röntgengesellschaft; Gesellschaft für Virologie. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. AWMF-Registernummer 020-013. AWMF; 2017. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-013.html>
3. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP); Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), et al. S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. Registernummer 020-018. AWMF; 2017. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-018l_S3_Mukoviszidose_Modul_2_2017-08-01.pdf
4. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murriss M, Cantón R, Torres A, Dimakou K, De Soyza A, Hill AT, Haworth CS, Vendrell M, Ringshausen FC, Subotic D, Wilson R, Vilaró J, Stallberg B, Welte T, Rohde G, Blasi F, Elborn S, Almagro M, Timothy A, Ruddy T, Tonia T, Rigau D, Chalmers JD. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3). pii: 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017
5. Ewig S. The Pneumonia Triad. *Eur Respir Monogr*. 2014;63:13-24.
6. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb;171(4):388-416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST
7. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):279-87. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70032-3
8. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):330-9. DOI: 10.1093/cid/cit734
9. Kolditz M, Ewig S, Schütte H, Suttrop N, Welte T, Rohde G; CAPNETZ study group. Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score. *J Intern Med*. 2015 Aug;278(2):193-202. DOI: 10.1111/joim.12349
10. Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, Schütte H, Winning J, Rupp J, Suttrop N, Welte T, Rohde G; CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. *Thorax*. 2015 Jun;70(6):551-8. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206744

11. Schack M, Sachse S, Rödel J, Frangoulidis D, Pletz MW, Rohde GU, Straube E, Boden K. *Coxiella burnetii* (Q fever) as a cause of community-acquired pneumonia during the warm season in Germany. *Epidemiol Infect.* 2014 Sep;142(9):1905-10. DOI: 10.1017/S0950268813002914
12. Jain S, Self WH, Wunderink RG; CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization. *N Engl J Med.* 2015 Dec;373(24):2382. DOI: 10.1056/NEJMc1511751
13. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, Hymas WC, Stockmann C, Bramley AM, Schneider E, Erdman D, Finelli L, Jain S, Edwards KM, Grijalva CG. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis.* 2016 Feb;213(4):584-91. DOI: 10.1093/infdis/jiv323
14. Das D, Le Floch H, Houhou N, Epelboin L, Hausfater P, Khalil A, Ray P, Duval X, Claessens YE, Leport C; ESCAPED Study Group. Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Jun;21(6):608.e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.014
15. Lode H. Role of sultamicillin and ampicillin/sulbactam in the treatment of upper and lower bacterial respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2001 Sep;18(3):199-209. DOI: 10.1016/S0924-8579(01)00387-9
16. Castro-Guardiola A, Viejo-Rodríguez AL, Soler-Simon S, Armengou-Arxé A, Bisbe-Company V, Peñarroja-Matutano G, Bisbe-Company J, García-Bragado F. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2001 Oct 1;111(5):367-74. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00868-3
17. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest.* 2001 Aug;120(2):555-61. DOI: 10.1378/chest.120.2.555
18. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998 Sep;129(6):433-40. DOI: 10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00002
19. Lorenz J, Bodmann KF, Bauer TT, Ewig S, Trautmann M, Vogel F; German Society for Anesthesiology and Intensive Care (DGAI). Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie – Ein Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) unter Mitarbeit von Experten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) [Nosocomial pneumonia: prevention, diagnosis, treatment]. *Pneumologie.* 2003 Sep;57(9):532-45. DOI: 10.1055/s-2003-42217
20. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009 Jan;35(1):9-29. DOI: 10.1007/s00134-008-1336-9
21. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, Fahy BF, Gould MK, Horan KL, Krishnan JA, Manthous CA, Maurer JR, McNicholas WT, Oxman AD, Rubenfeld G, Turino GM, Guyatt G; ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Sep 1;174(5):605-14. DOI: 10.1164/rccm.200602-197ST

22. Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res*. 2011 Jul;16(7):315-23.
23. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, Diaz E. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11):2183-90. DOI: 10.1097/01.CCM.0000145997.10438.28
24. Valencia M, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2009 Feb;15(1):30-5. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283220e78
25. Bouza E, Burillo A. Advances in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Aug;22(4):345-51. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32832d8910
26. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589-96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
27. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Nov;290(19):2588-98. DOI: 10.1001/jama.290.19.2588
28. Patterson JE. Antibiotic utilization: is there an effect on antimicrobial resistance? *Chest*. 2001 Feb;119(2 Suppl):426S-30S. DOI: 10.1378/chest.119.2_suppl.426S
29. de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, Fellhauer M, Geiss HK, Janata O, Krause R, Lemmen S, Meyer E, Mittermayer H, Porsche U, Presterl E, Reuter S, Sinha B, Strauß R, Wechsler-Fördös A, Wenisch C, Kern WV. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection*. 2016 Jun;44(3):395-439. DOI: 10.1007/s15010-016-0885-z
30. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*. 2003 Nov;124(5):1789-97. DOI: 10.1016/S0012-3692(15)33412-7
31. Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, Fabian TC, May AK, Bhattacharyya H, Leeper KV Jr, Solomkin JS. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest*. 2008 Dec;134(6):1200-7. DOI: 10.1378/chest.08-0011
32. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar;54(5):621-9. DOI: 10.1093/cid/cir895
33. Jung YJ, Koh Y, Hong SB, Chung JW, Ho Choi S, Kim NJ, Kim MN, Choi IS, Han SY, Kim WD, Yun SC, Lim CM. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med*. 2010 Jan;38(1):175-80.
34. West M, Boulanger BR, Fogarty C, Tennenberg A, Wiesinger B, Oross M, Wu SC, Fowler C, Morgan N, Kahn JB. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult

- patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther.* 2003 Feb;25(2):485-506. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80091-7
35. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KV Jr, Johnson RH, Heard SO, Wunderink RG, Caldwell JW, Schentag JJ, Siami GA. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 Mar;38(3):547-57. DOI: 10.1128/AAC.38.3.547
36. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2008 Mar;36(3):737-44. DOI: 10.1097/01.CCM.0B013E31816203D6
37. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J. Reply to Rhodes et al. *Clin Infect Dis.* 2014 Sep;59(6):907-8. DOI: 10.1093/cid/ciu403
38. Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, Brunkhorst FM, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Greer MW, Stass H, Welte T. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med.* 2010 Jun;36(6):979-83. DOI: 10.1007/s00134-010-1864-y
39. Burgess DS, Hall RG 2nd. Simulated comparison of the pharmacodynamics of ciprofloxacin and levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* using pharmacokinetic data from healthy volunteers and 2002 minimum inhibitory concentration data. *Clin Ther.* 2007 Jul;29(7):1421-7. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.07.024
40. Haeseker M, Stolk L, Nieman F, Hoebe C, Neef C, Bruggeman C, Verbon A. The ciprofloxacin target AUC : MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Jan;75(1):180-5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04337.x
41. Khachman D, Conil JM, Georges B, Saivin S, Houin G, Toutain PL, Laffont CM. Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis and Monte Carlo simulations. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Aug;66(8):1798-809. DOI: 10.1093/jac/dkr220
42. Cazaubon Y, Bourguignon L, Goutelle S, Martin O, Maire P, Ducher M. Are ciprofloxacin dosage regimens adequate for antimicrobial efficacy and prevention of resistance? *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in elderly patients as a simulation case study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015 Dec;29(6):615-24. DOI: 10.1111/fcp.12156
43. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, Reimnitz P, Lode H; German Lung Abscess Study Group. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection.* 2008 Feb;36(1):23-30. DOI: 10.1007/s15010-007-7043-6

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

Bernhard Olzowy, Bilal Al-Nawas, Miriam Havel, Julia Karbach, Rainer Müller

Einleitung

Bakterielle Infektionen der Kopf-Hals-Region erfordern häufig den Einsatz von Antibiotika. Die Entscheidung für eine parenterale Therapie hängt vom Schweregrad der Infektion, von möglichen Risiken einer Ausbreitung (z.B. Atemwegsverlegung), den Begleiterkrankungen und von den individuellen Applikationsvoraussetzungen ab. Die gute Bioverfügbarkeit von Fluorchinolonen und Clindamycin nach oraler Gabe ermöglicht in manchen Fällen auch bei schweren Infektionen eine orale Therapie. Dieser sollte wegen der einfacheren Anwendung, soweit sinnvoll, der Vorzug gegeben werden. Demgegenüber sollte die Behandlung der Mastoiditis, der Otitis externa maligna, der Sinusitis mit orbitalen oder intrakraniellen Komplikationen, der Epiglottitis, des schweren odontogenen Abszesses und der Halsphlegmone in der Regel immer mit einem parenteralen Antibiotikum eingeleitet werden. In der Regel muss die Therapie kalkuliert begonnen werden; jedoch ist eine mikrobiologische Erregerdiagnostik bei diesen schweren Erkrankungen anzustreben. Meist ist eine Sequenztherapie, d.h. eine orale Therapie nach klinischer Besserung, möglich.

Die Datenlage zur oralen Antibiotika-Therapie von leichteren Infektionen der Kopf-Hals-Region hat sich in den letzten Jahren verbessert. Für entsprechende Empfehlungen kann auf Metaanalysen zahlreicher randomisierter Vergleichsstudien mit größeren Patientenkollektiven zurückgegriffen werden. Solche Studien sind für schwere Infektionen kaum vorhanden. Da schwere Infektionen relativ selten sind und ethische Bedenken gegenüber einer Randomisierung auf Therapiearme bestehen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zu erwarten wäre, ist eine Verbesserung der Datenlage auch mittelfristig kaum zu erwarten. Dementsprechend beruhen die aktuellen Empfehlungen im Wesentlichen auf dem wahrscheinlichen Erregerspektrum, der lokalen Resistenzlage der Erreger und dem Wirkspektrum der verfügbaren Antibiotika. Bezüglich des zu erwartenden Erregerspektrums ist – abhängig von Variablen wie Antibiotikagebrauch und Impfsituation – mit erheblichen regionalen Unterschieden zu rechnen. Aktuelle Untersuchungen zum Erregerspektrum schwerer bakterieller Infektionen der Kopf-Hals-Region für den deutschsprachigen Raum sind rar. Die derzeitigen Empfehlungen der relevanten Fachgesellschaften wurden bei den nachfolgenden Empfehlungen berücksichtigt [1], [2], [3], [4], [5].

Otitis externa maligna und Osteomyelitis der Schädelbasis

Die Otitis externa maligna ist eine seltene Form der Osteomyelitis, die typischerweise ältere Diabetiker, seltener anderweitig immunsupprimierte Patienten, betrifft. Sie imponiert klinisch wie eine Otitis externa mit ungewöhnlich starker Otagie, Otorrhoe und Granulationen im äußeren Gehörgang, kann jedoch mit der üblichen lokalen Therapie aus Gehörgangsreinigung und antibakteriellen Ohrentropfen nicht zur Ausheilung gebracht werden. Im Verlauf können Hirnnervenausfälle, v.a. Paresen des N. facialis, auftreten. Tödliche Verläufe kommen vor [6], [7], [8]. Der klinische Verdacht sollte mittels CT, Knochenszintigraphie oder MRT abgeklärt werden und in unkomplizierten Fällen sollte nach einer 48-stündigen Pause jeglicher

antimikrobieller Therapie eine mikrobiologische Diagnostik erfolgen [9]. Die Erkrankung wird in der Regel durch *Pseudomonas aeruginosa* und nur selten durch andere Erreger verursacht [10], [11].

Im Hospitalbereich kommen *Pseudomonas*-Isolate mit einer Resistenz gegen drei bzw. vier der gängigen *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika-Klassen (3MRGN bzw. 4MRGN) in relevantem Umfang vor. Colistin ist jedoch nach wie vor fast immer in vitro wirksam. Dagegen stellt sich die Resistenzlage bei *Pseudomonas*-Isolaten aus Ohrabstrichen im ambulanten Versorgungsbereich in Deutschland relativ günstig dar. Die im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2013 für den ambulanten (hier spezifisch von Ohrabstrichen gewonnene Isolate) bzw. stationären Versorgungsbereich gefundenen Empfindlichkeitswahrscheinlichkeiten waren wie folgt: Levofloxacin 88% bzw. 70%, Ciprofloxacin 88% bzw. 77%, Meropenem 100% bzw. 82%, Piperacillin 98% bzw. 84%, Cefepim 98% bzw. 90%, Ceftazidim 98% bzw. 87%, und Colistin 100% bzw. 100% [12], [13].

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 30 Fallserien kommt zu dem Ergebnis, dass eine initiale Kombinationstherapie einer Monotherapie überlegen ist. Die Autoren empfehlen – sofern keine entsprechenden Resistenzen vorliegen – Ceftazidim + Ciprofloxacin für 3 Wochen, gefolgt von 3 Wochen Ciprofloxacin p.o. als Therapie der ersten Wahl [11]. In Deutschland sollte diese Kombination daher zumindest bei komplizierten Fällen (Hirnnervenparesen) als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B). Alternativ können bei unkomplizierten Fällen Ceftazidim oder Piperacillin in Monotherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad C). Die initiale parenterale Monotherapie mit einem Fluorchinolon kommt wegen der vergleichsweise ungünstigen Resistenzlage nur für Patienten mit einer Allergie gegen Beta-Lactame in Betracht. Meropenem bietet hinsichtlich der *Pseudomonas*-Aktivität keinen Vorteil gegenüber Ceftazidim oder Piperacillin. Vielmehr ist das Wirkspektrum unnötig breit. Aminoglykoside sind wegen eingeschränkter Penetration in den Knochen ungeeignet. Colistin wurde im Jahr 2012 – trotz ausgeprägter nephrotoxischer Reaktionen – zur Behandlung multiresistenter gramnegativer Erreger wieder für die parenterale Therapie in Deutschland zugelassen. Der Einsatz im Rahmen der kalkulierten Initialtherapie sollte nur in komplizierten Fällen für Patienten mit einer Allergie gegen Beta-Lactame erwogen werden, wobei die Dosierung an die Nierenfunktion angepasst werden muss (Empfehlungsgrad C). Die Therapiedauer sollte etwa 6 Wochen betragen. Ausgedehntere Knochennekrosen erfordern gegebenenfalls ein chirurgisches Débridement betroffener Areale [14].

Zwei aktuelle Arbeiten aus China und den USA berichten über eine zunehmende Inzidenz von Osteomyelitiden der lateralen und zentralen Schädelbasis mit nur geringer Schmerzsymptomatik und therapieresistenter Otorrhoe, v.a. bei Patienten nach Ohroperationen, aber auch solchen ganz ohne Ohrsymptome, bei denen als Erreger neben *Pseudomonas aeruginosa* in gleicher Häufigkeit *Staphylococcus aureus*, insbesondere auch MRSA, gefunden wurde [10], [15]. In diesen seltenen Situationen sollten die *Pseudomonas*-wirksamen Standardantibiotika mit einem knochengängigen MRSA-wirksamen Antibiotikum, z.B. Linezolid oder Daptomycin (siehe Kapitel 10) kombiniert werden (Empfehlungsgrad B).

Mastoiditis

Die akute Mastoiditis ist eine relativ häufige Komplikation der akuten oder chronischen Otitis media, bei der es zur eitrigen Einschmelzung der Knochenbälkchen im Mastoid kommt. Sie tritt überwiegend bei Kindern

auf, zuletzt wieder mit steigender Inzidenz [16]. Es konnte nur eine Studie zur Mastoiditis an Erwachsenen identifiziert werden. Das Erregerspektrum entspricht im Wesentlichen dem der akuten oder chronischen Otitis media. Im Folgenden wird die Datenlage bezüglich des zu erwartenden Erregerspektrums bei Kindern dargestellt und für die Therapieempfehlungen auf Erwachsene extrapoliert.

Das schwere Krankheitsbild der akuten Mastoiditis ist von anderen Flüssigkeitsansammlungen im Mastoid abzugrenzen, die radiologisch häufig ebenfalls als Mastoiditis beschrieben werden. Die Diagnose akute Mastoiditis wird klinisch anhand von Rötung, Schwellung und Druckschmerz über dem Mastoid sowie einem dadurch bedingten Absteigen der Ohrmuschel gestellt [17]. Meist wird sie durch Pneumokokken verursacht [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25]. Die Einführung der Pneumokokken-Impfung hat laut Studien in Finnland und den USA nur kurzfristig zu einer niedrigeren Inzidenz mit anschließend deutlichem Anstieg an Pneumokokken mit verminderter Antibiotika-Empfindlichkeit geführt [19], [22]. Weitere häufig isolierte Erreger sind *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* [16], [18], [20], [21], [23], [25], [26] und neuerdings auch *Fusobacterium necrophorum* [20], [27]. Bei Kindern unter 2 Jahren dominiert *Streptococcus pneumoniae* deutlich. *Pseudomonas aeruginosa* und *Fusobacterium necrophorum* werden fast ausschließlich bei Kindern über 2 Jahren isoliert [20], [21]. Mit *Pseudomonas aeruginosa* muss insbesondere bei einer Vorgeschichte von rezidivierenden Otitiden, liegenden Paukenröhrchen und Otorrhoe gerechnet werden. Der klinische Verlauf scheint zudem blande zu sein [25], [28], sodass es bei Fehlen der genannten Kriterien vertretbar scheint, im Rahmen der initialen kalkulierten Antibiotika-Therapie auf *Pseudomonas*-wirksame Antibiotika zu Gunsten von Antibiotika ohne *Pseudomonas*-Aktivität zu verzichten. Die Antibiotika-Therapie sollte in diesem Fall mit Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Cefotaxim bzw. Ceftriaxon + Clindamycin oder Levofloxacin erfolgen. Soll auch *Pseudomonas aeruginosa* mit erfasst werden, sollte eine Therapie mit Ceftazidim + Clindamycin, Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem erwogen werden. Bei Vorliegen einer echten Allergie gegen Beta-Lactame stellt die Kombination Ciprofloxacin + Clindamycin eine Option dar. Begleitend sollte eine Parazentese mit mikrobiologischer Erregerdiagnostik, ggf. mit Paukenröhrchen-Einlage, durchgeführt werden. Bei Komplikationen, subperiostalem Abszess oder ausbleibender Besserung sollte eine Antrotomie bzw. Mastoidektomie durchgeführt werden [29], [30]. Die Therapiedauer beträgt 7–10 Tage.

Epiglottitis

Während die akute Epiglottitis in der Zeit vor Einführung der Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ B vornehmlich eine durch diesen Erreger hervorgerufene Erkrankung des Kindesalters war, werden heute häufiger auch andere Erreger isoliert und Erwachsene sind häufiger betroffen als Kinder [31], [32], [33], [34], [35]. Meist handelt es sich um ein akutes, schweres Krankheitsbild mit rascher Progredienz, das wegen der Gefahr einer Atemwegsverlegung in der Regel einer sofortigen stationären, eventuell sogar intensivmedizinischen Überwachung mit der Möglichkeit einer Intubation oder Tracheotomie bedarf. Bei Erwachsenen kann die Erkrankung von vorbestehenden Zysten ausgehen, was mit schwereren Verläufen und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer chirurgischen Maßnahme verbunden ist [36], [37]. Da in der Akutsituation sonst jede Manipulation vermieden werden sollte, erfolgt eine Erreger-

diagnostik nur selten. Daher sind Aussagen zur Häufigkeit des Vorkommens bestimmter Erreger nur mit Einschränkungen möglich. Bei Erwachsenen dominieren verschiedene Streptokokken-Arten, während Anaerobier und *Haemophilus influenzae* Typ B seltener, aber in relevanter Häufigkeit isoliert werden, nicht seltenen als Teil einer Mischinfektion [31], [32], [33], [34]. Einzelfallberichte existieren über eine akute Epiglottitis durch *Staphylococcus aureus* [38], *Haemophilus parainfluenzae* [39], *Corynebacterium diphtheriae* [40], *Mycobacterium tuberculosis* [41] und Meningokokken [42]. Daneben kann die akute Epiglottitis auch durch Viren verursacht werden oder eine nicht-infektiöse Ursachen haben. Da es sich um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild handelt, sollte die häufigsten Erreger mit der kalkulierten Antibiotika-Therapie sicher erfasst werden. Primär kommen Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam in Betracht [33], [34]. Alternative Behandlungsoptionen sind Ceftriaxon bzw. Cefotaxim + Clindamycin oder Metronidazol [33], [34] sowie Moxifloxacin. Zeitgleich sollten initial hochdosiert Kortikosteroide verabreicht werden [33], [34].

Ohrmuschelperichondritis

Die Ohrmuschelperichondritis ist durch das Übergreifen einer akuten Entzündung des äußeren Ohres auf das Perichondrium gekennzeichnet. Mögliche Ursachen sind Kratzdefekte, mechanische Traumata (Othämatom, Otserom), operative Eingriffe mit Freilegen des Ohrknorpels, Erfrierung, Verbrennung, Insektenstiche und Piercing, jedoch ist in mehr als der Hälfte der Fälle keine Ursache zu erkennen [43]. Der mit Abstand häufigste Erreger ist *Pseudomonas aeruginosa*. Nach Angaben einer Übersichtsarbeit beträgt sein Anteil bei Infektionen nach Piercing 87% [44]. Zweithäufigster Erreger ist *Staphylococcus aureus*, gefolgt von *Streptococcus pyogenes* und anderen Streptokokken-Arten. In Einzelfällen wurden auch Enterobacteriaceae und Enterokokken isoliert [43], [44], [45], [46].

Vor Therapiebeginn sollte Material zur mikrobiologischen Diagnostik gewonnen werden. Die Anfertigung eines Grampräparats, dessen Ergebnis oft innerhalb weniger Stunden verfügbar ist, kann helfen, den Einsatz unnötig breit wirksamer Antibiotika zu vermeiden. Bei Vorliegen leichter Formen der Infektion mit grampositiven Kokken (*Staphylococcus aureus*, Streptokokken) kann Clindamycin, bei solchen mit gram-negativen Stäbchen (zumeist *Pseudomonas aeruginosa*) Ciprofloxacin p.o. gegeben werden. Schwerere Formen sollten wegen des Risikos der Abszessbildung mit der Folge bleibender Ohrmuscheldeformitäten primär parenteral therapiert werden. Mittel der 1. Wahl für die Antibiotika-Therapie sind Piperacillin/Tazobactam, Cefepim und Ceftazidim + Clindamycin (Empfehlungsgrad B). Zudem erfolgt eine antiseptische Behandlung. Ciprofloxacin und Levofloxacin sollten wegen der deutlich höheren Anteils Fluorchinolon-resistenter Stämme nur bei Penicillin-Allergie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B). Bei fehlendem Ansprechen der Therapie können entweder eine Relapsing Polychondritis vorliegen, Knorpelnekrosen ein chirurgisches Debridement erfordern oder ein resistenter *Pseudomonas*-Stamm die Ursache der Infektion sein. Die im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2013 gefundenen Antibiotika-Empfindlichkeitswahrscheinlichkeiten von *Pseudomonas aeruginosa* für den ambulanten (hier spezifisch aus den Ohren gewonnene Isolate) bzw. stationären Versorgungsbereich waren wie folgt: Levofloxacin 88% bzw. 70%, Ciprofloxacin 88% bzw. 77%, Meropenem 100% bzw. 82%, Piperacillin 98% bzw. 84%, Cefepim 98% bzw. 90%, Ceftazidim 98% bzw. 87%, und Colistin 100% bzw. 100% [12], [13]. Nach Vor-

liegen des Antibiotogramms kann die Therapie ggf. oral fortgeführt werden. Bei Eiteransammlung ist eine Inzision, bei Nekrosen eine schonende Knorpelabtragung mit bestmöglichem Erhalt der Ohrmuschel und ggf. eine plastische Rekonstruktion der Ohrmuschel nach Abheilung erforderlich.

Nasenfurunkel

Nasenfurunkel sind schmerzhafte Infektionen der Haarfollikel im Vestibulum nasi mit phlegmonöser Ausbreitung zur Nasenspitze, zum Nasensteg, zur Oberlippe und entlang des Nasenrückens, die durch *Staphylococcus aureus* im Sinne einer endogenen Infektion, ausgehend von einer Besiedlung des Nasenvorhofs, verursacht werden [47], [48]. Eine Studie zur Resistenzlage von den Nasenvorhof besiedelnden *Staphylococcus aureus* aus neun europäischen Ländern weist für Erwachsene eine MRSA-Häufigkeit von 0–2,4% auf. Gegen Clindamycin waren 5–15% der Isolate resistent [49]. In der PEG Resistenzstudie 2013 fand sich ein Anteil von 8% MRSA an allen *Staphylococcus aureus*-Isolaten von Patienten aus dem ambulanten Versorgungsbereich [50].

Bei den sehr häufig vorkommenden leichten Verlaufsformen (Folliculitis ohne Einschmelzung und ohne wesentliche phlegmonöse Umgebungsreaktion) ist eine ambulante Therapie mit topischen Antiseptika oder Antibiotika meist ausreichend, bei beginnender Ausbreitungstendenz kann zusätzlich eine orale Antibiotika-Therapie erfolgen. Wenn möglich ist das Furunkel zu inzidieren. Bei kompliziertem Krankheitsverlauf erfolgt die Behandlung wegen der Gefahr der Thrombose der V. angularis mit fortgeleiteter Sepsis zum Sinus cavernosus intravenös und stationär [51]. Die Antibiotika-Therapie erfolgt nach Möglichkeit mit einem Penicillinase-festen Penicillin oder einem Staphylokokken-wirksamen Schmalspektrum-Cephalosporin. Antibiotikum der ersten Wahl ist Cefazolin. Flucloxacillin weist aufgrund der hepatotoxischen Nebenwirkungen [52] ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als Cefazolin auf. Alternativ können auch Cefuroxim, Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam eingesetzt werden, die jedoch ein unnötig breites Wirkspektrum besitzen. Clindamycin wird bei Patienten mit Penicillin-Allergie eingesetzt. Bei ausbleibender Besserung ist das Vorliegen von MRSA zu evaluieren. Eine Therapiedauer von einer Woche ist in der Regel ausreichend. Eine rasche Umsetzung auf eine orale Sequenztherapie ist anzustreben. Geeignete Antibiotika sind Cefalexin, Doxycyclin und Clindamycin.

Peritonsillitis und Peritonsillarabszess

Bei der Peritonsillitis hat sich eine Entzündung im Bindegewebe zwischen Tonsille und Musculus constrictor pharyngis ausgebreitet. Als Peritonsillarabszess wird die in der Regel einseitige Einschmelzung des phlegmonös entzündeten peritonsillären Gewebes mit Eiteransammlung verstanden. Der Peritonsillarabszess kommt überwiegend bei jungen Erwachsenen und eher selten bei Kindern vor. Klinisch imponiert er mit einer Vorwölbung der Tonsille begleitet von einer Rötung und Schwellung der Gaumenbögen. Zusätzlich können ein Uvulaödem und eine Kieferklemme vorliegen.

Eine 2013 publizierte Übersichtsarbeit mit gepoolten Daten von 15 zwischen 1980 und 2012 veröffentlichten Studien lässt einen differenzierten Blick auf das wahrscheinliche Spektrum ursächlicher Erreger zu [53]. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Mischinfektionen. Die häufigsten isolierten Erreger bei

Monoinfektionen waren Gruppe-A-Streptokokken (20–45%, diese Werte unterschätzen auf Grund oft bereits erfolgter Antibiotika-Therapie möglicherweise jedoch die tatsächliche Häufigkeit) und Fusobakterien (4–55%; in drei dänischen Studien der dominierende Erreger, insbesondere bei Kindern häufig). Bei Mischinfektionen spielen vermutlich v.a. Streptokokken der *Streptococcus-anginosus*-Gruppe (*Streptococcus intermedius*, *Streptococcus anginosus* und *Streptococcus constellatus*), die in bis zu 51% der Fälle isoliert wurden, eine wichtige Rolle. Bei Monoinfektionen wurden gelegentlich oder in Einzelfällen auch *Staphylococcus aureus*, *Nocardia asteroides*, *Haemophilus influenzae*, *Arcanobacterium haemolyticum* und *Streptococcus pneumoniae* isoliert. Im Gegensatz dazu wird bestimmten, im Rahmen von Mischinfektionen häufig isolierten Spezies, v.a. Streptokokken der serologischen Gruppe C, *Peptostreptococcus* und *Prevotella* spp, nur eine untergeordnete Bedeutung für den Krankheitsprozess eingeräumt [53]. Spätere Veröffentlichungen, die das Erregerspektrum thematisieren, ergaben keine wesentlich neuen Aspekte [54], [55], [56].

Im Hinblick auf die Wahl einer adäquaten antibiotischen Therapie liegen zwei randomisierte Vergleichsstudien vor, die beide keinen Unterschied im klinischen Krankheitsverlauf zwischen den Therapiearmen ausweisen. In der einen Studie wurde die Wirksamkeit von Penicillin im Vergleich zu Penicillin + Metronidazol [57] und in der anderen die Wirksamkeit von Penicillin im Vergleich zu Ampicillin + Sulbactam geprüft [58]. Die Aussagekraft beider Studien ist wegen der geringen Fallzahl (n=40 bzw. 42) und der simultan erfolgten Abszessdrainage jedoch eingeschränkt. Im Rahmen einer nicht randomisierten, prospektiven Beobachtungsstudie an 117 Patienten nach einmaliger Nadelaspiration war ein erneuter chirurgischer Eingriff nach Monotherapie mit Penicillin signifikant häufiger erforderlich als nach Monotherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure oder Cefuroxim + Metronidazol (14,7% vs. 4,7%) [59].

Die Behandlung der Peritonsillitis erfolgt durch eine orale oder parenterale Antibiotika-Therapie. Der Peritonsillarabszess wird chirurgisch therapiert und mit einer peri- sowie postoperativen Antibiotika-Therapie kombiniert. Abszesspunktion, Abszessinzision und Spülung oder Abszessstonsillektomie sind, wann immer sinnvoll möglich, anzustreben. Der gewonnene Eiter sollte mikrobiologisch untersucht werden [4].

Als Antibiotika der ersten Wahl sollen Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam oder Cefuroxim + Metronidazol eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A). Alle wesentlichen in der Literatur als Erkrankungsursache diskutierten Erreger werden hiermit erfasst. Als Alternativen bei Penicillin-Allergie kommen Clindamycin oder Moxifloxacin in Betracht (Empfehlungsgrad B), wobei hier in 16–25% bzw. 7–53% der Fälle mit Resistenzen bei Fusobakterien zu rechnen ist [60]. Eine kanadische Arbeit berichtet über einen Anteil von 32% Clindamycin-resistenten Stämmen an den Streptokokken-Isolaten aus Peritonsillarabszessen [56], während in Deutschland im Jahr 2013 nach den Angaben der PEG-Resistenzstudie nur 3% der Isolate von *Streptococcus pyogenes* Clindamycin-resistent waren und keine Resistenz gegen Moxifloxacin gefunden wurde [12]. Die Monotherapie mit einem Cephalosporin ist nicht ratsam, da Fusobakterien in der Regel eine Cephalosporinase produzieren [60]. Eine rasche Oralisierung der Medikation sollte angestrebt werden. Die Therapiedauer beträgt in der Regel 5–7 Tage. Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie an 105 Patienten, bei denen nach Abszessstonsillektomie entweder mit Benzylpenicillin nachbehandelt oder jegliche Antibiotika-Therapie abgesetzt wurde, fand sich kein Unterschied, was subjektive Schluck- und Schmerz-Score-Werte sowie den Verlauf von Leukozytenzahl und C-reakti-

dem Protein betrifft [61], sodass nach erfolgter Abszessentstehung in unkomplizierten Fällen auch ein unmittelbares Absetzen der Antibiotika-Therapie vertretbar scheint.

Bakterielle Sinusitiden und deren Komplikationen

Die akute Rhinosinusitis soll nur bei schweren Verläufen oder ausbleibender Spontanheilung mit Antibiotika behandelt werden, die dann primär oral verabreicht werden (Empfehlungsgrad A) [62], [63]. In Einzelfällen kann bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, ungewöhnlich schweren Verläufen oder bei ausbleibender Besserung nach oraler Antibiotika-Therapie die Indikation für eine parenterale Therapie bestehen. In diesen Fällen sollte differentialdiagnostisch auch eine invasive Mykose oder eine nicht-infektiöse Erkrankung (z.B. granulomatöse Polyangiitis, früher Wegener-Granulomatose) in Erwägung gezogen sowie die Indikation für eine chirurgische Maßnahme geprüft werden. Mit der kalkulierten parenteralen Antibiotika-Therapie sollten die wichtigsten Erreger der akuten Rhinosinusitis – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* und bei dentogener Ursache auch diverse andere Streptokokken-Spezies und Anaerobier [63] erfasst werden. Hierzulande empfiehlt sich eine Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Cefotaxim oder Ceftriaxon + Clindamycin, oder Moxifloxacin bzw. – bei schlechterer Anaerobier-Wirksamkeit – Levofloxacin. Bei Patienten mit Mukoviszidose [64] und Patienten nach Knochenmarkstransplantation [65] muss an *Pseudomonas aeruginosa* als Erreger gedacht werden. In diesen Fällen ist der Einsatz von Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim + Clindamycin oder Meropenem sinnvoll.

Die verschiedenen Formen der chronischen Sinusitis werden grundsätzlich primär nicht antibiotisch, sondern mit topischen Steroiden (Empfehlungsgrad A) und Nasenspülungen therapiert. Bei primär sehr ausgeprägten oder konservativ nicht ausreichend therapierbaren Fällen ist ein chirurgisches Vorgehen zu erwägen. Im Falle einer odontogenen Ursache steht die Sanierung des dentogenen Fokus im Vordergrund. Eine begleitende orale Antibiotika-Therapie kann bei akuten Exazerbationen (Empfehlungsgrad B) oder ausgeprägt eitrigen Formen sinnvoll sein. Eine parenterale Therapie sollte demgegenüber Patienten mit schweren Begleiterkrankungen oder ungewöhnlich schweren Verläufen vorbehalten bleiben. Da bei der chronischen Sinusitis zahlreiche Bakterienspezies als Erreger infrage kommen, sollte die Therapie möglichst gezielt erfolgen. Zu den häufig isolierten Erregern gehören *Staphylococcus aureus*, Streptokokken, *Haemophilus influenzae*, verschiedene Enterobacteriaceae-Spezies (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa* und Anaerobier [66], [67], [68], [69]. Kalkuliert können Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim + Clindamycin oder Levofloxacin bzw. Moxifloxacin eingesetzt werden.

Das Erregerspektrum der odontogenen Sinusitis maxillaris ist besser kalkulierbar. Meist handelt es sich um Mischinfektionen durch Streptokokken und Anaerobier. Mit *Moraxella* spp. und *Haemophilus* spp. muss im Gegensatz zur rhinogenen Sinusitis nicht gerechnet werden. Die kalkulierte Therapie, begleitend zur Fokussanierung, erfolgt entweder mit Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam oder Clindamycin [69]. Neben der Antibiotikatherapie sind – spätestens nach dem Abklingen der akuten Symptomatik – die chirurgische Sanierung der odontogenen Ursache und ggfs. der Verschluss einer eventuell vorliegenden Mund-Antrum-Verbindung notwendig.

Bei entsprechender Risikoanamnese muss sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Sinusitis mit multiresistenten Erregern gerechnet werden. In einer retrospektiven Studie der Stanford University wurden die Nasennebenhöhlenabstriche aus einem Zeitraum von etwas mehr als 20 Jahren analysiert. Der Anteil von *Staphylococcus aureus*, der aus den Abstrichen angezüchtet wurde, betrug 7,7%. Dabei stieg der Anteil von MRSA an den *Staphylococcus-aureus*-Isolaten von 1,7% (1990–1999) auf 26,8% (2006–2010) [70], wobei diese Situation spezifisch für die USA ist und nicht auf Deutschland übertragen werden kann. Dennoch sollte bei entsprechendem Risiko und schwerem Krankheitsbild der Einsatz von Vancomycin oder Linezolid in Kombination mit Meropenem, Ceftazidim oder Ciprofloxacin in Erwägung gezogen werden.

Orbitale (60–75%), intrakranielle (15–20%) und ossäre Komplikationen (5–10%), die sehr viel häufiger in Folge akuter als chronischer Rhinosinuitiden auftreten, müssen zwingend mit parenteralen Antibiotika behandelt werden [63].

Orbitale Komplikationen von Sinusitiden

Orbitale Komplikationen entstehen entweder über eine direkte Entzündungsausbreitung durch die Lamina papyracea oder durch Fortleitung über Venen. Abweichend von der lange gebräuchlichen Unterteilung nach Chandler, bei der präseptale Lidphlegmone, Orbitaphlegmone, subperiostaler Abszess, intraorbitaler Abszess und die septische Thrombose des Sinus cavernosus als stadienhafter Ablauf verstanden wurden [71], versteht man die präseptale Lidphlegmone und die septische Thrombose des Sinus cavernosus heute eher als eigenständige Entitäten [63].

Reine Lidphlegmonen entstehen meist nicht in Folge von Sinusitiden, sondern sehr viel häufiger im Rahmen von Infekten der oberen Atemwege, bei Dakryoadenitis oder Hautinfektionen. Eine umgehende Mitbeurteilung durch einen Augenarzt ist zu empfehlen. Wurden eine Proptosis, Einschränkungen der Bulbusmotilität und Sehstörungen (Beginn mit Verlust der Rot-Grün-Diskrimination) ausgeschlossen, kann bei geringer Krankheitsausprägung ohne Bildgebung eine ambulante Behandlung mit oralen Antibiotika erfolgen. Die schweren postseptalen Infektionen sind mit einem Anteil von ca. 20% sehr viel seltener als präseptale Lidphlegmonen (ca. 80%) [72], [73]. Im Zweifel oder bei den genannten Zeichen für das Vorliegen einer Entzündung des Orbitainhalts ist umgehend eine stationäre Aufnahme und parentale Antibiotika-Therapie einzuleiten und eine kontrastmittelverstärkte CT oder MRT anzufertigen [63].

Die häufigsten Erreger sind *Staphylococcus aureus*, Streptokokken der *Streptococcus-anginosus*-Gruppe und Anaerobier. Seltener, aber regelmäßig isoliert werden auch *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Eikenella corrodens*. Vereinzelt werden auch *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium perfringens* und *Arcanobacterium haemolyticum* angezüchtet [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81].

Die antimikrobielle Behandlung soll initial hochdosiert mit Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam (Empfehlungsgrad A) oder Cefotaxim bzw. Ceftriaxon + Clindamycin (Empfehlungsgrad B) erfolgen. Bei Penicillin-Allergie bietet sich z.B. die Kombination von Ciprofloxacin + Clindamycin an (Empfehlungsgrad B). Je nach Ansprechen der Therapie kann eine rasche Oralisierung der Medikation erfolgen [82].

Ciprofloxacin und Clindamycin können in ausgewählten Fällen auch oral verabreicht werden [83]. Die Dauer der Antibiotika-Therapie beträgt insgesamt ca. 3 Wochen.

In der Regel besteht zudem die Indikation für ein chirurgisches Vorgehen mit Sanierung des Nebenhöhlenfokus und ggf. Drainage orbitaler Abszesse. Dabei sollte das gewonnene Material mikrobiologisch untersucht und die Therapie gezielt fortgesetzt werden. Bei Kindern unter 2(–4) Jahren ohne Abszess oder mit kleinen, medial gelegenen Abszessen und normalem Visus, die rasch auf die Antibiotika-Therapie ansprechen, kann auch die alleinige konservative Therapie ausreichend sein [63].

Intrakranielle Komplikationen von Sinusitiden

Über direkte Erosion der Schädelbasis, Fortleitung über Diploe-Venen oder durch hämatogene Streuung können im Rahmen von Sinusitiden epidurale und subdurale Abszesse, Meningitis, Cerebritis und Hirnabszesse sowie septische Thrombosen des Sinus sagittalis superior oder Sinus cavernosus auftreten. Die häufigsten Erreger sind Streptokokken-Arten (v.a. Streptokokken der *Streptococcus-anginosus*-Gruppe) und Anaerobier, seltener Staphylokokken [84], [85], [86], [87], [88]. Therapeutisch sind eine parenterale Antibiotika-Therapie, die chirurgische Sanierung der betroffenen Nebenhöhlen und – bei Vorliegen von Abszessen – eine neurochirurgische Abszessdrainage, jeweils mit mikrobiologischer Erregerdiagnostik, indiziert [5], [63]. Als kalkulierte Therapie der ersten Wahl kommen Cefotaxim oder Ceftriaxon, jeweils in Kombination mit Metronidazol und Linezolid, in Betracht [5]. Bei einer Allergie gegen Beta-Lactame kann als Alternative zu Cefotaxim/Ceftriaxon Levofloxacin eingesetzt werden. Die Therapiedauer beträgt 30–60 Tage.

Ossäre Komplikationen von Sinusitiden, Stirnbeinosteomyelitis

Die Stirnbeinosteomyelitis kann nach akuter oder chronischer Sinusitis, dentalen Infektionen des Oberkiefers oder nach Trauma auftreten. Sie tritt vornehmlich bei Jugendlichen auf und ist häufig mit intrakraniellen Komplikationen vergesellschaftet. Häufigste Erreger sind *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, und beta-hämolysierende Streptokokken (v.a. der *Streptococcus-anginosus*-Gruppe), *Haemophilus influenzae* und Anaerobier. Es wurden aber auch Infektionen beschrieben, die durch *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Pasteurella multocida* oder Pilze (*Aspergillus flavus* und Mucor) verursacht worden sind [89], [90].

Die antimikrobielle Behandlung sollte initial hochdosiert mit Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Cefotaxim oder Ceftriaxon (jeweils in Kombination mit Clindamycin) oder mit Meropenem erfolgen. Bei Penicillin-Allergie kann Moxifloxacin in Kombination mit Clindamycin (CAVE: Resistenzen bei Staphylokokken) zum Einsatz kommen.

Es besteht zudem die Indikation zur operativen Sanierung der betroffenen Stirnhöhle und der Entnahme befallener Knochenregionen. Punktionsmaterial aus dem Sinus, das Sekret der chirurgischen Drainage und Blut für die mikrobiologische Untersuchung sind unbedingt zu entnehmen. Nach dem Erhalt sollte eine den mikrobiologischen Befunden entsprechende gezielte Antibiotika-Therapie durchgeführt werden. Die Behandlung erfolgt über einen Zeitraum von etwa 6 Wochen.

Odontogene Infektionen mit Ausbreitungstendenz, ggf. mit lokalen oder systemischen Komplikationen

Die meisten odontogenen Infektionen können erfolgreich chirurgisch ambulant, ohne Antibiotika-Einsatz, therapiert werden. Bei Ausbreitungstendenz der Infektion oder Risikofaktoren der Patienten kann eine kalkulierte orale Antibiotika-Therapie zum Einsatz kommen [91]. Für diese unkomplizierten odontogenen Infektionen ist ein Erregernachweis in der zahnärztlichen Praxis nicht sinnvoll zu fordern [92]. Bei schweren odontogenen Infektionen mit Ausbreitungstendenz und dem Risiko von lokalen und systemischen Komplikationen, die parenteral therapiert werden müssen, ist der Erregernachweis jedoch unverzichtbar, da die Therapie im Falle einer Ausbreitung oder Komplikation dann gezielt erfolgen kann [93], [94], [95]. Als typische aerobe Erreger, auch geschlossener Abszesse, findet man meist Streptokokken der Mundflora, seltener Staphylokokken. Anaerobe bzw. capnophile Erreger wie *Prevotella* spp., Fusobakterien, Bacteroides-Arten, Veillonellen und Peptostreptokokken sind häufig [96], [97].

Die Daten der meisten, aber insgesamt wenigen Studien weisen aus, dass sich bei nicht vorbehandelten Patienten mit odontogenen Infektionen meist Erreger mit geringer Resistenzhäufigkeit gegen Penicillin und Clindamycin finden [93], [98], [99]. Andere Autoren berichten jedoch über einen 20%-igen Anteil Penicillin-resistenter Erreger [100]. Bei komplizierten, antibiotisch vorbehandelten odontogenen Infektionen, die der parenteralen Therapie bedürfen, wurden in 15–35% der Fälle Penicillinase-produzierende Erreger [101], [102], [103] sowie teils kritisch hohe Resistenzraten für Clindamycin von 25–45% gefunden [101], [102], [103], [104]. Dabei scheint insbesondere die Antibiotika-Vorbehandlung ein Risikofaktor für das Vorkommen Penicillin-resistenter Erreger zu sein [105], [106]. Bei schweren odontogenen Weichgewebeerkrankungen, die bereits antibiotisch vorbehandelt wurden, muss demnach mit einem höheren Anteil von Isolaten mit Resistenz gegen Penicillin und Clindamycin gerechnet werden. Aus den oben genannten Daten ergibt sich, dass nahezu alle Erreger im odontogenen Bereich gegenüber Inhibitor-geschützten Penicillinen (z.B. Amoxicillin/Clavulansäure) empfindlich sind. Bei der Beurteilung der Resistenzsituation sollte jedoch bedacht werden, dass die pathogenetische Rolle der identifizierten Bakterien nicht geklärt ist. In lebensbedrohlichen Situationen sind Carbapeneme Mittel der Wahl zur empirischen Therapie [100], [107], [108]. Bei Vorliegen einer Allergie auf Beta-Lactame sollte Clindamycin in Monotherapie, unter den oben genannten Einschränkungen, als etablierte Alternative eingesetzt werden. Moxifloxacin ist eine weitere mögliche Alternative [104], [109]. Es wird hierzu auf die AWMF S3 Leitlinie „Odontogene Infektionen“ (Registernummer 007-006) verwiesen [3].

Osteomyelitis der Kiefer

Wichtigste Formen mit bakterieller Ursache sind die akute und sekundär chronische Osteomyelitis (odontogene Infektion, pulpale und parodontale Infektion, infizierte Extraktionswunden) mit Austritt von Eiter, Fistel- und Sequesterbildung. Entsprechend findet sich ein ähnliches Erregerspektrum wie bei der odontogenen Infektion, mit einem hohen Anteil an polymikrobiellen Infektionen [110]. Oft werden aber auch Actinomyzeten nachgewiesen [111], [112]. Insbesondere bei längerer Antibiotika-Vortherapie sind auch Besiedelungen bzw. Infektionen mit multiresistenten grampositiven Erregern beschrieben [113], [114]. Akute und sekundär chronische Osteomyelitiden werden sowohl chirurgisch als auch antibiotisch

therapiert. Davon zu unterscheiden ist die seltenere primär chronische Osteomyelitis als nicht pustulierende und chronische Inflammation unklarer Ätiologie, wobei bei dieser Form der Osteomyelitis neben der chirurgischen Therapie Antibiotika, die hyperbare Sauerstofftherapie, nichtsteroidale Antiphlogistika und Glukokortikoide zum Einsatz kommen [115].

Sonderformen der Osteomyelitis, wie die infizierte Osteoradionekrose oder durch Medikamente wie Bisphosphonate, Kortikosteroide und antineoplastische Substanzen induzierte Osteomyelitiden, haben wegen ihrer Häufigkeit und Genese eine besondere Bedeutung. Die Erkrankungen werden zwar nicht primär durch Bakterien verursacht, die bakterielle Superinfektion erfordert jedoch fast immer eine möglichst gezielte, adjuvante Therapie. Wegen der Schwere des Krankheitsbildes erfolgt die initiale Antibiotika-Therapie meist intravenös [116]. Das Erregerspektrum weist ebenfalls Ähnlichkeit mit dem der odontogenen Infektionen auf [117].

Das Prinzip der Osteomyelitis-Therapie besteht aus einer Eradikation des Fokus, einer Abtragung des infizierten und nekrotischen Knochens sowie einer empirischen, im Optimum erregerspezifischen Antibiotika-Therapie. Wegen des langwierigen Verlaufs ist meist eine parenterale Therapie erforderlich. Insbesondere bei der chronischen Form sind seit vielen Jahren Gentamicin enthaltende PMMA Ketten erfolgreich im Einsatz [118]. Die adjuvante antimikrobielle Therapie sollte neben den häufig isolierten Staphylokokken das anaerobe Erregerspektrum berücksichtigen [119]. Empfohlen werden Clindamycin oder Penicillin, nach Vorbehandlung finden sich allerdings häufiger Erreger mit Penicillin-Resistenz [110]. Wegen des möglicherweise langen und kritischen Verlaufs sollte grundsätzlich eine Erregerdiagnostik angestrebt werden. Einige Autoren empfehlen, dass die Antibiotika-Gabe generell noch 4–6 Wochen nach der Operation oral weitergeführt werden sollte [115].

Zervikofaziale Aktinomykose

Die sich meist als Mischinfektion mit dem Leiterreger *Actinomyces israeli* präsentierende Erkrankung ist mit Antibiotika gut zu therapieren [120], [121]. Je nach Befund ist zusätzlich eine chirurgische Maßnahme nötig. Wichtig ist der mikrobiologische Befund oder zumindest die histologische Sicherung der *Actinomyces*-Drusen. Actinomyceten sind typischerweise Penicillin-empfindlich. Penicillin wird Initial häufig parenteral verabreicht und im Verlauf auf eine orale Therapie umgestellt. Im Fall einer Penicillin-Allergie empfiehlt sich eine orale Sequenztherapie mit Doxycyclin oder die parenterale Gabe von Clindamycin oder eines Cephalosporins. Die Bedeutung der obligat anaeroben Begleitflora ist umstritten [121], [122]. Die Therapie muss, wie bei anderen chronischen Entzündungen, und wegen der schlechten Penetration in das Granulationsgewebe über lange Zeit in hoher Dosierung durchgeführt werden. Daten zur Therapiedauer sind für die zervikofaziale Form bisher nicht erhoben worden. Eine Dauer von bis zu 6 Monaten wird bei komplizierten Formen erwogen. Bei leichten Verläufen oder ausreichender chirurgischer Sanierung wird eine Therapiedauer von ca. 6 Wochen empfohlen [121].

Sialadenitis

Die Sialadenitis ist eine bakteriell oder viral bedingte Entzündung der Speicheldrüsen. Sialadenitiden treten oft als 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 [123]. Es werden akute und chronische Verlaufsformen unterschieden. Die Sialadenitis bei Kindern wird häufig durch Viren (meist Mumps-Viren, Parainfluenzae-Viren, CMV), während sie bei Erwachsenen eher durch Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken und Anaerobier) ausgelöst wird. In neueren Publikationen finden sich Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Infektionen durch *Fusobacterium necrophorum* (14%), insbesondere bei Vorliegen von Peritonsillarabszessen (91%) [124], [125]. *Fusobacterium 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 sind nicht selten eine parenterale Therapie oder auch eine chirurgische Entlastung nötig, die in der Regel einen stationären Aufenthalt erfordern. Schwere bakterielle Infektionen müssen parenteral mit Antibiotika behandelt werden. Bei leichteren Infektionen ist auch eine orale Therapie möglich. In Studien aus dem Zeitraum 1975–1985 werden alpha-hämolysierende Streptokokken und Staphylokokken als hauptsächliche Erreger beschrieben [126], [127], [128]. In einem neueren Case Report wird auf die Bedeutung von Anaerobiern bei der eitrigen Sialadenitis hingewiesen [127], [128]. Es finden sich zwar auch Empfehlungen zum Einsatz von Cephalosporinen, die sich ähnlich wie Fluorchinolone im Speichel relevant anreichern [129], deren Wirksamkeit gegen mögliche Anaerobier jedoch beschränkt ist. Die häufige Penicillin-Resistenz von Erregern der Sialadenitis führt zur Empfehlung, ein Aminopenicillin in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor oder Clindamycin einzusetzen [127].

In **Tabelle 6.1** werden die Therapieempfehlungen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 6.1: Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapie-dauer	EG
Otitis externa maligna	<i>P. aeruginosa</i>	1. Wahl: Ceftazidim + Ciprofloxacin 2. Wahl: Montherapie in unkomplizierten Fällen: Ceftazidim Piperacillin Kombinationstherapie bei komplizierten Fällen und Beta-Lactam-Allergie: Ciprofloxacin + Colistin	3x 2 g + 2x 0,4 g 3x 2 g 3x 4 g 2x 0,4–0,6 g + 2x 4,5 Mio. IE (Ladungsdosis 9 Mio. IE)	6 Wochen Ggf. teils als orale Sequenz-therapie	B C C C
Mastoiditis	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>F. necrophorum</i>	1. Wahl ohne Otorrhoe: Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam 1. Wahl mit Otorrhoe: Piperacillin/Tazobactam 2. Wahl ohne Otorrhoe: Cefotaxim + Clindamycin Ceftriaxon + Clindamycin 2. Wahl mit Otorrhoe: Ceftazidim + Clindamycin Meropenem Bei Beta-Lactam-Allergie: Ciprofloxacin + Clindamycin	3x 2,2 g 3x 3 g 3(–4)x 4,5 g 3x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 1x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 3x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 3x 1 g 2x 0,4 g + 3x 0,6–0,9 g	7–10 Tage	B B B B B C
Epiglottitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. anginosus</i> Gruppe C-Streptokokken Streptokokken der „Viridans“-Gruppe Anaerobier <i>H. influenzae</i>	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Cefotaxim + Clindamycin Ceftriaxon + Clindamycin Cefotaxim + Metronidazol Ceftriaxon + Metronidazol Moxifloxacin	3x 2,2 g 3x 3g 3x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 1x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 3x 2 g + 3x 0,5 g 1x 2 g + 3x 0,5 g 1x 0,4 g	7–10 Tage	B B C C C C C
Ohrmuschel-perichondritis	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> Andere Streptokokken	Piperacillin/Tazobactam Ceftazidim + Clindamycin Cefepim Bei Beta-Lactam-Allergie: Ciprofloxacin Levofloxacin	3x 4,5 g 3x 2 g + 3x 0,6 g 2x 2 g 2x 0,4 g 2x 0,5 g	7–10 Tage	B B B C C

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapie- dauer	EG
Nasenfurunkel	<i>S. aureus</i>	1. Wahl: Cefazolin 2. Wahl: Cefuroxim Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Flucoxacillin Bei Beta-Lactam-Allergie: Clindamycin	2(–3)x 1(–2) g 2(–3)x 1,5 g 3x 2,2 g 3x 3 g 3(–4)x 2g 3x 0,6–0,9 g	7–10 Tage	B C C C C C
Peritonsillar- abszess	<i>S. pyogenes</i> Fusobakterien <i>S. anginosus</i>- Gruppe <i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Arcanobacterium</i> <i>haemolyticum</i>	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Cefuroxim + Metronidazol Bei Beta-Lactam-Allergie: Clindamycin Moxifloxacin	3x 2,2 g bzw. 3x 3 g bzw. 3x 1,5 g + 3x 0,5 g 3x 0,6–0,9 g 1x 0,4 g		A A A B C
Akute bakterielle Sinusitis (parenterale Antibiotika- Therapie – schweren Verläufen und Patienten mit Begleit- erkrankungen vorbehalten)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catharralis</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> (bei dentogenem Focus diverse Streptokokken, Anaerobier)	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Cefotaxim + Clindamycin Ceftriaxon + Clindamycin Moxifloxacin	3x 2,2 g 3x 3 g 3x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 1x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 1x 0,4g	7–10 Tage	B B C C C
Chronische bakterielle Sinusitis (nur schweren Verläufen und Pat. mit Begleit- erkrankungen vorbehalten)	<i>S. aureus</i> diverse Strepto- kokken <i>H. influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> Anaerobier	Piperacillin/Tazobactam Ceftazidim + Clindamycin Levofloxacin Moxifloxacin	3(–4)x 4,5 g 3x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 2x 0,5 g 1x 0,4 g	7–10 Tage	B C C C
Orbitale Komplikationen	<i>S. aureus</i> <i>S.-anginosus</i>- Gruppe Anaerobier <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i>	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Cefotaxim + Clindamycin Ceftriaxon + Clindamycin Bei Beta-Lactam-Allergie: Ciprofloxacin + Clindamycin	3x 2,2 g 3x 3 g 3x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 1x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 2x 0,4 g + 3x 0,6–0,9 g	3 Wochen	A B B B

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

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapie-dauer	EG
Intracranielle Komplikationen	S.-anginosus-Gruppe Anaerobier Staphylokokken	Cefotaxim oder Ceftriaxon + Metronidazol + Linezolid Bei Beta-Lactam-Allergie: Levofloxacin (anstatt Ceftriaxon)	3x 4 g oder 2x 2 g + 3x 0,5 g + 2–3x 0,6 g 2x 0,5 g	4–9 Wochen	B B
Ossäre Komplikationen/ Stirnbeinosteomyelitis	S. aureus S. pneumoniae S.-anginosus-Gruppe <i>H. influenzae</i> Anaerobier	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Cefotaxim + Clindamycin Ceftriaxon + Clindamycin Meropenem Bei Beta-Lactam-Allergie: Moxifloxacin	3x 2,2 g bzw. 3x 3 g bzw. 3x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 1x 2 g + 3x 0,6–0,9 g 3x 2g 1x 0,4 g	6 Wochen	B B B B B
Dentogener Logenabszess / Halsphlegmone	Streptokokken seltener Staphylokokken <i>Prevotella</i> spp. Fusobakterien <i>Bacteroides</i> spp. Veillonellen Peptostreptokokken	1. Wahl: Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Bei Penicillin-Allergie: 1. Wahl: Clindamycin 2. Wahl: Moxifloxacin Bei kritischem Verlauf: Carbapeneme	3x 2,2 g 3x 3g 3x 0,6–0,9 g 1x 0,4 g	3–14 Tage	A A B C C
Osteomyelitis	Streptokokken Staphylokokken Fusobakterien Aktinomyeten Veillonellen <i>Laktobacillus</i> spp. Peptostreptokokken	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Clindamycin Penicillin	3x 2,2 g 3x 3 g 3x 0,6–0,9 g 3x 10 Mio. IE	4–6 Wochen	B B C C
Zervikofaziale Aktinomykose	<i>Actinomyces israeli</i>	Ampicillin Doxycyclin Clindamycin	3x 3 g 1–2x 0,1 g 3x 0,6 g	6 Wochen	B C C
Sialadenitis	Staphylokokken Streptokokken Anaerobier	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Clindamycin	3x 2,2 g 3x 3 g 3x 0,6–0,9 g	3–10 Tage	B B C

EG: Empfehlungsgrad

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Osteomyelitis. Leitlinie. AWMF-Registernummer 007-045. AWMF; 2008.
2. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Antibiotikatherapie der Infektionen an Kopf und Hals. Leitlinie. AWMF-Registernummer 017/06. AWMF; 2008. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-066_S2_Antibiotikatherapie_der_Infektionen_an_Kopf_und_Hals_abgelaufen.pdf
3. Deutsche Gesellschaft für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie; Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). Odontogene Infektionen. S3-Leitlinie. AWMF-Registernummer 007-006. 2016. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-006I_S3_Odontogene_Infektionen_2017-12.pdf
4. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde; Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin; Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis. Leitlinie. AWMF-Registernummer 017/024. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-024I_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Hirnabszess. Leitlinie. AWMF-Registernummer 030-108. AWMF; 2016. (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-108I_S1_Hirnabszess_2016-08.pdf
6. Cohen D, Friedman P. The diagnostic criteria of malignant external otitis. J Laryngol Otol. 1987 Mar;101(3):216-21.
7. Chandler JR. Malignant external otitis. Laryngoscope. 1968 Aug;78(8):1257-94. DOI: 10.1288/00005537-196808000-00002
8. Chandler JR. Malignant external otitis and osteomyelitis of the base of the skull. Am J Otol. 1989 Mar;10(2):108-10.
9. Guevara N, Mahdoun P, Pulcini C, Raffaelli C, Gahide I, Castillo L. Initial management of necrotizing external otitis: errors to avoid. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013 Jun;130(3):115-21. DOI: 10.1016/j.anorl.2012.04.011
10. Chen JC, Yeh CF, Shiao AS, Tu TY. Temporal bone osteomyelitis: the relationship with malignant otitis externa, the diagnostic dilemma, and changing trends. ScientificWorldJournal. 2014;2014:591714. DOI: 10.1155/2014/591714
11. Pulcini C, Mahdoun P, Cua E, Gahide I, Castillo L, Guevara N. Antibiotic therapy in necrotising external otitis: case series of 32 patients and review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Dec;31(12):3287-94. DOI: 10.1007/s10096-012-1694-7
12. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika – Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie eV. aus dem Jahre 2010. Abschlussbericht – Teilprojekt N. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2013. Available from: <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>

13. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika – Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie eV. aus dem Jahre 2010. Abschlussbericht – Teilprojekt H. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2013. Available from: <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>
14. Karaman E, Yilmaz M, Ibrahimov M, Hacıyev Y, Enver O. Malignant otitis externa. *J Craniofac Surg*. 2012 Nov;23(6):1748-51. DOI: 10.1097/SCS.0b013e31825e4d9a
15. Johnson AK, Batra PS. Central skull base osteomyelitis: an emerging clinical entity. *Laryngoscope*. 2014 May;124(5):1083-7. DOI: 10.1002/lary.24440
16. Benito MB, Gorricho BP. Acute mastoiditis: increase in the incidence and complications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Jul;71(7):1007-11. DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.02.014
17. van den Aardweg MT, Rovers MM, de Ru JA, Albers FW, Schilder AG. A systematic review of diagnostic criteria for acute mastoiditis in children. *Otol Neurotol*. 2008 Sep;29(6):751-7. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31817f736b
18. Amir AZ, Pomp R, Amir J. Changes in acute mastoiditis in a single pediatric tertiary medical center: our experience during 2008-2009 compared with data for 1983-2007. *Scand J Infect Dis*. 2014 Jan;46(1):9-13. DOI: 10.3109/00365548.2013.849814
19. Daniel M, Gautam S, Scrivener TA, Meller C, Levin B, Curotta J. What effect has pneumococcal vaccination had on acute mastoiditis? *J Laryngol Otol*. 2013 Jan;127 Suppl 1:S30-4. DOI: 10.1017/S0022215112002654
20. Gorphe P, de Barros A, Choussy O, Dehesdin D, Marie JP. Acute mastoiditis in children: 10 years experience in a French tertiary university referral center. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Feb;269(2):455-60. DOI: 10.1007/s00405-011-1667-y
21. Groth A, Enoksson F, Hultcrantz M, Stalfors J, Stenfeldt K, Hermansson A. Acute mastoiditis in children aged 0-16 years – a national study of 678 cases in Sweden comparing different age groups. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Oct;76(10):1494-500. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.07.002
22. Halgrimson WR, Chan KH, Abzug MJ, Perkins JN, Carosone-Link P, Simões EA. Incidence of acute mastoiditis in Colorado children in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 May;33(5):453-7. DOI: 10.1097/INF.0000000000000138
23. Michalski G, Hocke T, Hoffmann K, Esser D. Die Mastoiditis als Folge einer akuten Otitis media – Eine retrospektive Studie [Therapy of acute mastoiditis]. *Laryngorhinootologie*. 2002 Dec;81(12):857-60. DOI: 10.1055/s-2002-36098
24. Mross-Adam C, Klemm E. Die akute Mastoiditis im Kindesalter, eine Analyse des eigenen Krankengutes über 25 Jahre [Acute mastoiditis in children, a retrospective analysis about a period of 25 years]. *Laryngorhinootologie*. 2005 Jul;84(7):497-502. DOI: 10.1055/s-2005-861376
25. Laulajainen-Hongisto A, Saat R, Lempinen L, Markkola A, Aarnisalo AA, Jero J. Bacteriology in relation to clinical findings and treatment of acute mastoiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Dec;78(12):2072-8. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.09.007
26. Migirov L, Kronenberg J. Bacteriology of mastoid subperiosteal abscess in children. *Acta Otolaryngol*. 2004 Jan;124(1):23-5. DOI: 10.1080/00016480310015380

27. Le Monnier A, Jamet A, Carbonnelle E, Barthod G, Moumille K, Lesage F, Zahar JR, Mannach Y, Berche P, Couloigner V. *Fusobacterium necrophorum* middle ear infections in children and related complications: report of 25 cases and literature review. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jul;27(7):613-7. DOI: 10.1097/INF.0b013e318169035e
28. Butbul-Aviel Y, Miron D, Halevy R, Koren A, Sakran W. Acute mastoiditis in children: *Pseudomonas aeruginosa* as a leading pathogen. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003 Mar;67(3):277-81. DOI: 10.1016/S0165-5876(02)00388-9
29. Minovi A, Dazert S. Diseases of the middle ear in childhood. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Dec 1;13:Doc11. DOI: 10.3205/cto000114
30. Psarommatis IM, Voudouris C, Douros K, Giannakopoulos P, Bairamis T, Carabinos C. Algorithmic management of pediatric acute mastoiditis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Jun;76(6):791-6. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.02.042
31. Bizaki AJ, Numminen J, Vasama JP, Laranne J, Rautiainen M. Acute supraglottitis in adults in Finland: review and analysis of 308 cases. *Laryngoscope*. 2011 Oct;121(10):2107-13. DOI: 10.1002/lary.22147
32. Briem B, Thorvardsson O, Petersen H. Acute epiglottitis in Iceland 1983-2005. *Auris Nasus Larynx*. 2009 Feb;36(1):46-52. DOI: 10.1016/j.anl.2008.03.012
33. Chroboczek T, Cour M, Hernu R, Baudry T, Bohé J, Piriou V, Allaouchiche B, Disant F, Argaud L. Long-term outcome of critically ill adult patients with acute epiglottitis. *PLoS One*. 2015 May 6;10(5):e0125736. DOI: 10.1371/journal.pone.0125736
34. Guardiani E, Bliss M, Harley E. Supraglottitis in the era following widespread immunization against *Haemophilus influenzae* type B: evolving principles in diagnosis and management. *Laryngoscope*. 2010 Nov;120(11):2183-8. DOI: 10.1002/lary.21083
35. Wood N, Menzies R, McIntyre P. Epiglottitis in Sydney before and after the introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b disease. *Intern Med J*. 2005 Sep;35(9):530-5. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2005.00909.x
36. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T. Factors associated with severe epiglottitis in adults: Analysis of a Japanese inpatient database. *Laryngoscope*. 2015 Sep;125(9):2072-8. DOI: 10.1002/lary.25114
37. Yoon TM, Choi JO, Lim SC, Lee JK. The incidence of epiglottic cysts in a cohort of adults with acute epiglottitis. *Clin Otolaryngol*. 2010 Feb;35(1):18-24. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2009.02069.x
38. Harris C, Sharkey L, Koshy G, Simler N, Karas JA. A rare case of acute epiglottitis due to *Staphylococcus aureus* in an adult. *Infect Dis Rep*. 2012 Jan 2;4(1):e3. DOI: 10.4081/idr.2012.e3
39. Juul ML, Johansen HK, Homøe P. [Epiglottitis with an abscess caused by *Haemophilus parainfluenzae*]. *Ugeskr Laeger*. 2014 Mar 17;176(12A). pii: V11130683.
40. Lake JA, Ehrhardt MJ, Suchi M, Chun RH, Willoughby RE. A Case of Necrotizing Epiglottitis Due to Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e242-5. DOI: 10.1542/peds.2014-3157

41. El Beltagi AH, Khera PS, Alrabiah L, Al Shammari NF. Case Report: Acute tuberculous laryngitis presenting as acute epiglottitis. *Indian J Radiol Imaging*. 2011 Oct;21(4):284-6. DOI: 10.4103/0971-3026.90690
42. Richardson DK, Helderman T, Lovett PB, Lovett P. Meningococcal epiglottitis in a diabetic adult patient: a case report. *J Emerg Med*. 2012 Oct;43(4):634-6. DOI: 10.1016/j.jemermed.2010.05.025
43. Davidi E, Paz A, Duchman H, Luntz M, Potasman I. Perichondritis of the auricle: analysis of 114 cases. *Isr Med Assoc J*. 2011 Jan;13(1):21-4.
44. Sosin M, Weissler JM, Pulcrano M, Rodriguez ED. Transcartilaginous ear piercing and infectious complications: a systematic review and critical analysis of outcomes. *Laryngoscope*. 2015 Aug;125(8):1827-34. DOI: 10.1002/lary.25238
45. Mitchell S, Ditta K, Minhas S, Dezso A. Pinna abscesses: can we manage them better? A case series and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Nov;272(11):3163-7. DOI: 10.1007/s00405-014-3346-2
46. Prasad HK, Sreedharan S, Prasad HS, Meyyappan MH, Harsha KS. Perichondritis of the auricle and its management. *J Laryngol Otol*. 2007 Jun;121(6):530-4. DOI: 10.1017/S0022215107005877
47. Dahle KW, Sontheimer RD. The Rudolph sign of nasal vestibular furunculosis: questions raised by this common but under-recognized nasal mucocutaneous disorder. *Dermatol Online J*. 2012 Mar;18(3):6.
48. Shul'ga IA, Deriabin DG, Bukharin OV. Rol' mikroorganizmov roda *Staphylococcus* v vozniknovenii i razvitiu furunkula nosa [The role of microorganisms in the genus *Staphylococcus* in the origin and development of nasal furuncles]. *Vestn Otorinolaringol*. 1994 Mar-Apr;(2):23-5.
49. van Bijnen EM, Paget WJ, den Heijer CD, Stobberingh EE, Bruggeman CA, Schellevis FG; APRES Study Team. Primary care treatment guidelines for skin infections in Europe: congruence with antimicrobial resistance found in commensal *Staphylococcus aureus* in the community. *BMC Fam Pract*. 2014 Oct;15:175. DOI: 10.1186/s12875-014-0175-8
50. Körber-Irrgang B. Ergebnisse der PEG Resistenzstudie 2013 – Resistenzsituation im ambulanten Versorgungsbereich [Präsentation]. In: Bad Honnef-Symposium; 2015 Mar 30-31; Königswinter. Available from: http://www.peg-symposien.org/tl_files/symposien/symposium_2015/bad_honnef_symposium_2015/gallery/Koerber-Irrgang.pdf
51. Turner AL, Reynolds FE. Furuncle of the Right Nasal Vestibule; Septic Thrombosis of the Cavernous Sinus; Lepto-Meningitis; Death; Autopsy. (With Microscopic Examination of the Orbits, Cavernous Blood Sinuses, Meninges, Ethmoidal and Sphenoidal Air Sinuses). *Proc R Soc Med*. 1926;19(Laryngol Sect):10.
52. Andrews E, Daly AK. Flucloxacillin-induced liver injury. *Toxicology*. 2008 Dec 30;254(3):158-63. DOI: 10.1016/j.tox.2008.08.009
53. Powell EL, Powell J, Samuel JR, Wilson JA. A review of the pathogenesis of adult peritonsillar abscess: time for a re-evaluation. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Sep;68(9):1941-50. DOI: 10.1093/jac/dkt128

54. Mazur E, Czerwińska E, Korona-Główniak I, Grochowalska A, Koziol-Montewka M. Epidemiology, clinical history and microbiology of peritonsillar abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;34(3):549-54. DOI: 10.1007/s10096-014-2260-2
55. Plum AW, Mortelliti AJ, Walsh RE. Microbial Flora and Antibiotic Resistance in Peritonsillar Abscesses in Upstate New York. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 Nov;124(11):875-80. DOI: 10.1177/0003489415589364
56. Sowerby LJ, Hussain Z, Husein M. The epidemiology, antibiotic resistance and post-discharge course of peritonsillar abscesses in London, Ontario. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Jan;42:5. DOI: 10.1186/1916-0216-42-5
57. Tunér K, Nord CE. Impact on peritonsillar infections and microflora of phenoxymethylpenicillin alone versus phenoxymethylpenicillin in combination with metronidazole. *Infection*. 1986 May-Jun;14(3):129-33. DOI: 10.1007/BF01643477
58. Yilmaz T, Unal OF, Figen G, Akyol MU, Ayas K. A comparison of procaine penicillin with sulbactam-ampicillin in the treatment of peritonsillar abscesses. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1998;255(3):163-5.
59. Shaul C, Koslowsky B, Rodriguez M, Schwarz Y, Muahhna N, Peleg U, Sichel JY. Is Needle Aspiration for Peritonsillar Abscess Still as Good as We Think? A Long-term Follow-up. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 Apr;124(4):299-304. DOI: 10.1177/0003489414556083
60. Brook I, Wexler HM, Goldstein EJ. Antianaerobic antimicrobials: spectrum and susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jul;26(3):526-46. DOI: 10.1128/CMR.00086-12
61. Knipping S, Löwe S, Lautenschläger C, Schrom T. Ist eine begleitende Antibiotikatherapie nach Abszess tonsillektomie erforderlich [Is postoperative antibiotic treatment mandatory after abscess tonsillectomy]. *HNO*. 2009 Mar;57(3):230-8. DOI: 10.1007/s00106-008-1777-z
62. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):e72-e112. DOI: 10.1093/cid/cir1043
63. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12. DOI: 10.4193/Rhino50E2
64. Godoy JM, Godoy AN, Ribalta G, Largo I. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Oct;145(4):673-6. DOI: 10.1177/0194599811407279
65. Imamura R, Voegels R, Sperandio F, Sennes LU, Silva R, Butugan O, Miniti A. Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Feb;120(2):279-82. DOI: 10.1016/S0194-5998(99)70421-3
66. Brook I. Microbiology of sinusitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 Mar;8(1):90-100. DOI: 10.1513/pats.201006-038RN

67. Finegold SM, Flynn MJ, Rose FV, Jousimies-Somer H, Jakielaszek C, McTeague M, Wexler HM, Berkowitz E, Wynne B. Bacteriologic findings associated with chronic bacterial maxillary sinusitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2002 Aug;35(4):428-33. DOI: 10.1086/341899
68. Genoway KA, Philpott CM, Javer AR. Pathogen yield and antimicrobial resistance patterns of chronic rhinosinusitis patients presenting to a tertiary rhinology centre. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jun;40(3):232-7.
69. Puglisi S, Privitera S, Maiolino L, Serra A, Garotta M, Blandino G, Speciale A. Bacteriological findings and antimicrobial resistance in odontogenic and non-odontogenic chronic maxillary sinusitis. *J Med Microbiol*. 2011 Sep;60(Pt 9):1353-9. DOI: 10.1099/jmm.0.031476-0
70. Rujanavej V, Soudry E, Banaei N, Baron EJ, Hwang PH, Nayak JV. Trends in incidence and susceptibility among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from intranasal cultures associated with rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Mar-Apr;27(2):134-7. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3858
71. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope*. 1970 Sep;80(9):1414-28. DOI: 10.1288/00005537-197009000-00007
72. Fanella S, Singer A, Embree J. Presentation and management of pediatric orbital cellulitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2011 Fall;22(3):97-100. DOI: 10.1155/2011/626809
73. Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Stasinou S, Exarchou A, Pharmakakis N, Varvarigou A. Periorbital and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized children. *Eur J Ophthalmol*. 2010 Nov-Dec;20(6):1066-72.
74. Erickson BP, Lee WW. Orbital Cellulitis and Subperiosteal Abscess: A 5-year Outcomes Analysis. *Orbit*. 2015 Jun;34(3):115-20. DOI: 10.3109/01676830.2014.950286
75. Liao JC, Harris GJ. Subperiosteal abscess of the orbit: evolving pathogens and the therapeutic protocol. *Ophthalmology*. 2015 Mar;122(3):639-47. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.009
76. Murphy C, Livingstone I, Foot B, Murgatroyd H, MacEwen CJ. Orbital cellulitis in Scotland: current incidence, aetiology, management and outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2014 Nov;98(11):1575-8. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305222
77. Peña MT, Preciado D, Orestes M, Choi S. Orbital complications of acute sinusitis: changes in the post-pneumococcal vaccine era. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Mar;139(3):223-7. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.1703
78. Ramey NA, Burkat CN. *Arcanobacterium hemolyticum* orbital cellulitis: a rare but aggressive disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2013 May-Jun;29(3):e69-72. DOI: 10.1097/IOP.0b013e318272d480
79. Seltz LB, Smith J, Durairaj VD, Enzenauer R, Todd J. Microbiology and antibiotic management of orbital cellulitis. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):e566-72. DOI: 10.1542/peds.2010-2117
80. Liao S, Durand ML, Cunningham MJ. Sinogenic orbital and subperiosteal abscesses: microbiology and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* incidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Sep;143(3):392-6. DOI: 10.1016/j.otohns.2010.06.818

81. Sharma A, Liu ES, Le TD, Adatia FA, Buncic JR, Blaser S, Richardson S. Pediatric orbital cellulitis in the *Haemophilus influenzae* vaccine era. *J AAPOS*. 2015 Jun;19(3):206-10.
DOI: 10.1016/j.jaapos.2015.02.004
82. Emmett Hurley P, Harris GJ. Subperiosteal abscess of the orbit: duration of intravenous antibiotic therapy in nonsurgical cases. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2012 Jan-Feb;28(1):22-6.
DOI: 10.1097/IOP.0b013e31822dddc
83. Cannon PS, Mc Keag D, Radford R, Ataullah S, Leatherbarrow B. Our experience using primary oral antibiotics in the management of orbital cellulitis in a tertiary referral centre. *Eye (Lond)*. 2009 Mar;23(3):612-5. DOI: 10.1038/eye.2008.44
84. Deutschmann MW, Livingstone D, Cho JJ, Vanderkooi OG, Brookes JT. The significance of *Streptococcus anginosus* group in intracranial complications of pediatric rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Feb;139(2):157-60. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.1369
85. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope*. 1998 Nov;108(11 Pt 1):1635-42. DOI: 10.1097/00005537-199811000-00009
86. Kombogiorgas D, Seth R, Athwal R, Modha J, Singh J. Suppurative intracranial complications of sinusitis in adolescence. Single institute experience and review of literature. *Br J Neurosurg*. 2007 Dec;21(6):603-9. DOI: 10.1080/02688690701552856
87. Maniglia AJ, Goodwin WJ, Arnold JE, Ganz E. Intracranial abscesses secondary to nasal, sinus, and orbital infections in adults and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989 Dec;115(12):1424-9. DOI: 10.1001/archotol.1989.01860360026011
88. Patel AP, Masterson L, Deutsch CJ, Scoffings DJ, Fish BM. Management and outcomes in children with sinogenic intracranial abscesses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 Jun;79(6):868-73.
DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.03.020
89. Akiyama K, Karaki M, Mori N. Evaluation of adult Pott's puffy tumor: our five cases and 27 literature cases. *Laryngoscope*. 2012 Nov;122(11):2382-8. DOI: 10.1002/lary.23490
90. Skomro R, McClean KL. Frontal osteomyelitis (Pott's puffy tumour) associated with *Pasteurella multocida*-A case report and review of the literature. *Can J Infect Dis*. 1998 Mar;9(2):115-21.
DOI: 10.1155/1998/457984
91. Cachovan G, Phark JH, Schön G, Pohlenz P, Platzer U. Odontogenic infections: an 8-year epidemiologic analysis in a dental emergency outpatient care unit. *Acta Odontol Scand*. 2013 May-Jul;71(3-4):518-24. DOI: 10.3109/00016357.2012.696694
92. Farmahan S, Tuopar D, Ameerally PJ. The clinical relevance of microbiology specimens in head and neck space infections of odontogenic origin. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Sep;52(7):629-31.
DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.02.027
93. Eckert AW, Just L, Wilhelms D, Schubert J. Odontogene Infektionen – Teil I : Zur Wertigkeit der Erregerbestimmung bei odontogenen Infektionen in der klinischen Routine [Dentogenic infections-part I: the significance of bacterial isolation of dentogenic infections under routine conditions]. *Wien Med Wochenschr*. 2012 Jul;162(13-14):316-20. DOI: 10.1007/s10354-012-0103-2

94. Tavakoli M, Bagheri A, Faraz M, Salehirad S, Roghaee S. Orbital cellulitis as a complication of mandibular odontogenic infection. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2013 Jan-Feb;29(1):e5-7. DOI: 10.1097/IOP.0b013e318254132a
95. Opitz D, Camerer C, Camerer DM, Raguse JD, Menneking H, Hoffmeister B, Adolphs N. Incidence and management of severe odontogenic infections-a retrospective analysis from 2004 to 2011. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015 Mar;43(2):285-9. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.12.002
96. Bahl R, Sandhu S, Singh K, Sahai N, Gupta M. Odontogenic infections: Microbiology and management. *Contemp Clin Dent*. 2014 Jul;5(3):307-11. DOI: 10.4103/0976-237X.137921
97. Walia IS, Borle RM, Mehendiratta D, Yadav AO. Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Maxillofac Oral Surg*. 2014 Mar;13(1):16-21. DOI: 10.1007/s12663-012-0455-6
98. Eckert AW, Maurer P, Wilhelms D, Schubert J. Keimspektren und Antibiotika bei odontogenen Infektionen. Renaissance der Penicilline [Bacterial spectra and antibiotics in odontogenic infections. Renaissance of the penicillins?]. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2005 Nov;9(6):377-83. DOI: 10.1007/s10006-005-0646-0
99. Eckert AW, Maurer P, Wilhelms D, Schubert J. Weichteilinfektionen in der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie. Keimspektren und Antibiotika [Soft tissue infections in oral, maxillofacial, and plastic surgery. Bacterial spectra and antibiotics]. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2005 Nov;9(6):389-95. DOI: 10.1007/s10006-005-0645-1
100. Fating NS, Saikrishna D, Vijay Kumar GS, Shetty SK, Raghavendra Rao M. Detection of Bacterial Flora in Orofacial Space Infections and Their Antibiotic Sensitivity Profile. *J Maxillofac Oral Surg*. 2014 Dec;13(4):525-32. DOI: 10.1007/s12663-013-0575-7
101. 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 Jun;12(1):41-6. DOI: 10.1016/S0924-8579(99)00056-4
102. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Yamamoto E, Nakamura S. 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 Feb;16(1):10-5. DOI: 10.1034/j.1399-302x.2001.160102.x
103. Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, Ahlers MO, Laufs R, Platzer U, Mack D. In vitro activity of moxifloxacin against bacteria isolated from odontogenic abscesses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Dec;46(12):4019-21. DOI: 10.1128/AAC.46.12.4019-4021.2002
104. Al-Nawas B, Walter C, Morbach T, Seither N, Siegel E, Maeurer M, Krummenauer F. Clinical and microbiological efficacy of moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in severe odontogenic abscesses: a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Jan;28(1):75-82. DOI: 10.1007/s10096-008-0587-2
105. Al-Nawas B, Maeurer M. Severe versus local odontogenic bacterial infections: comparison of microbial isolates. *Eur Surg Res*. 2008;40(2):220-4. DOI: 10.1159/000110864
106. Kuriyama T, Nakagawa K, Karasawa T, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. 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 Feb;89(2):186-92. DOI: 10.1067/moe.2000.102040
107. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Nakamura S, Yamamoto E. Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to 11 beta-lactam antibiotics. *Oral Microbiol Immunol.* 2002 Oct;17(5):285-9. DOI: 10.1034/j.1399-302X.2002.170504.x
108. Sakamoto H, Aoki T, Kise Y, Watanabe D, Sasaki J. Descending necrotizing mediastinitis due to odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000 Apr;89(4):412-9. DOI: 10.1016/S1079-2104(00)70121-1
109. Cachovan G, Böger RH, Giersdorf I, Hallier O, Streichert T, Haddad M, Platzer U, Schön G, Wegscheider K, Sobottka I. Comparative efficacy and safety of moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic abscesses and inflammatory infiltrates: a phase II, double-blind, randomized trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Mar;55(3):1142-7. DOI: 10.1128/AAC.01267-10
110. Pigrau C, Almirante B, Rodriguez D, Larrosa N, Bescos S, Raspall G, Pahissa A. Osteomyelitis of the jaw: resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Apr;28(4):317-23. DOI: 10.1007/s10096-008-0626-z
111. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc.* 2009 Oct;140(10):1259-65. DOI: 10.14219/jada.archive.2009.0049
112. Gaetti-Jardim Júnior E, Fardin AC, Gaetti-Jardim EC, de Castro AL, Schweitzer CM, Avila-Campos MJ. Microbiota associated with chronic osteomyelitis of the jaws. *Braz J Microbiol.* 2010 Oct;41(4):1056-64. DOI: 10.1590/S1517-838220100004000025
113. Ang JY, Asmar BI. Multidrug-resistant viridans streptococcus (MDRVS) osteomyelitis of the mandible successfully treated with moxifloxacin. *South Med J.* 2008 May;101(5):539-40. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181684ee3
114. Tuzuner-Oncul AM, Ungor C, Dede U, Kisinisci RS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Jun;107(6):e1-4. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.03.002
115. Baltensperger M, Grätz K, Bruder E, Lebeda R, Makek M, Eyrich G. Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years. *J Craniomaxillofac Surg.* 2004 Feb;32(1):43-50. DOI: 10.1016/j.jcms.2003.07.008
116. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG). Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. S3-Leitlinie. AWMF-Registernummer 007-091. AWMF; 2012. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091l_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012_ungueltig.pdf
117. Wei X, Pushalkar S, Estilo C, Wong C, Farooki A, Fornier M, Bohle G, Huryn J, Li Y, Doty S, Saxena D. Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis.* 2012 Sep;18(6):602-12. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2012.01916.x

118. Nair M, Krishnan A. Antibiotic releasing biodegradable scaffolds for osteomyelitis. *Curr Drug Deliv.* 2014;11(6):687-700. DOI: 10.2174/1567201811666140414120002
119. Koorbush 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 Aug;74(2):149-54. DOI: 10.1016/0030-4220(92)90373-X
120. Smego RA Jr, Foglia G. Actinomycosis. *Clin Infect Dis.* 1998 Jun;26(6):1255-61; quiz 1262-3. DOI: 10.1086/516337
121. Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. *BMJ.* 2011 Oct;343:d6099.
122. Martin MV. The use of oral amoxycillin for the treatment of actinomycosis. A clinical and in vitro study. *Br Dent J.* 1984 Apr;156(7):252-4. DOI: 10.1038/sj.bdj.4805331
123. Vogl TJ, Al-Nawas B, Beutner D, Geisthoff U, Gutinas-Lichius O, Naujoks C, Reich R, Schröder U, Sproll C, Teymoortash A, Ußmüller J, Wittekindt C, Zenk J, Fischer S. Updated S2K AWMF guideline for the diagnosis and follow-up of obstructive sialadenitis – relevance for radiologic imaging. *Rofo.* 2014 Sep;186(9):843-6. DOI: 10.1055/s-0034-1366867
124. Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Localised *Fusobacterium necrophorum* infections: a prospective laboratory-based Danish study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Aug;27(8):733-9. DOI: 10.1007/s10096-008-0497-3
125. 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 Mar;28(3):243-51. DOI: 10.1007/s10096-008-0619-y
126. Lamey PJ, Boyle MA, MacFarlane TW, Samaranayake LP. Acute suppurative parotitis in outpatients: microbiologic and posttreatment sialographic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987 Jan;63(1):37-41. DOI: 10.1016/0030-4220(87)90337-9
127. Brook I. The bacteriology of salivary gland infections. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2009 Aug;21(3):269-74. DOI: 10.1016/j.coms.2009.05.001
128. Lewis MA, Lamey PJ, Gibson J. Quantitative bacteriology of a case of acute parotitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989 Nov;68(5):571-5. DOI: 10.1016/0030-4220(89)90242-9
129. Troeltzsch M, Pache C, Probst FA, Troeltzsch M, Ehrenfeld M, Otto S. Antibiotic concentrations in saliva: a systematic review of the literature, with clinical implications for the treatment of sialadenitis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Jan;72(1):67-75. DOI: 10.1016/j.joms.2013.06.214

7. Intraabdominelle Infektionen

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

Indikation zur antimikrobiellen Therapie

Intraabdominelle Infektionen (IAI) sind häufig. Die Diagnose akute Peritonitis ist sehr häufig. Im Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) wurden im Jahr 2014 in 30.000 Fällen eine Peritonitis im Bereich der Viszeralchirurgie (MDC 6–7) kodiert. Nationale und internationale Datenbanken zeigen, dass ca. 30% aller Fälle einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks sich auf IAI zurückführen lassen [1], [2], [3]. Fast 90% aller intraabdominellen Infektionen bedürfen primär einer chirurgischen Herdsanierung (z.B. Überernährung einer Magenperforation). Der Wert einer Antibiotika-Therapie gegenüber Placebo ist dennoch auch in dieser Krankheitsgruppe gesichert [4]. Eine initial inadäquate Antibiotika-Therapie von IAI verschlechtert die Prognose der betroffenen Patienten substanziell und führt zu einem erheblichen finanziellen Schaden [5], [6], [7], [8].

Empfehlungen zur Antibiotika-Therapie bei intraabdominalen 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 [4]. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass bei allen randomisierten Studien die Ein- und Ausschlusskriterien so gewählt wurden, dass Patienten mit eher leichteren IAI (APACHE II Score ca. 6) rekrutiert wurden. Dies erschwert die Beurteilung der Wirksamkeit der angegebenen Substanzen bei lebensbedrohlichen Peritonitiden. 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.

Komplizierte IAI liegen definitionsgemäß vor, wenn die Infektion das betroffene Organ überschreitet und entweder einen Abszess oder eine Peritonitis (lokal oder diffus) auslöst [6]. Diese Differenzierung ist aber klinisch nicht eindeutig. So ist z.B. eine phlegmonöse Appendizitis mit geringer Umgebungsreaktion (Letalität unter 0,5%) eine komplizierte IAI, wohingegen eine schwere *Clostridium difficile*-induzierte Kolitis (Letalität bei Ribotyp 027 bis zu 40%) eine unkomplizierte IAI nach der obigen Definition darstellt. Klinisch akkurater lassen sich drei verschiedene Formen der Peritonitis differenzieren, die sich kausal pathogenetisch, bezüglich des Erregerspektrums und der chirurgischen und antimikrobiellen Therapie substanziell voneinander unterscheiden [9].

Peritonitis

Primäre Peritonitis

Die primäre (spontan bakterielle) Peritonitis (SBP) betrifft nur ca. 1% aller Peritonitis-Fälle. Bei der juvenilen Form handelt es sich um eine hämatogen entstandene Infektion, die durch Streptokokken, Pneumokokken oder in selteneren Fällen durch *Haemophilus influenzae* ausgelöst wird. Beim Erwachsenen sind

vorwiegend Patienten mit Aszites bei alkoholischer Leberzirrhose (ca. 70%) oder einer reduzierten Abwehrlage aus anderer Ursache (ca. 30%) betroffen [10], [11]. 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 Gastroenteritis-Erreger wie *Aeromonas* spp. oder *Salmonella* spp. nachweisen lassen [10]. 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, Cefotaxim, Ceftazidim, Ampicillin/Sulbactam, Ampicillin + Tobramycin sowie Amoxicillin/Clavulansäure [12], [13], [14] (**Tabelle 7.1**). Damit ließen sich zusammen mit der Gabe von Albumin klinische Heilungsraten von ca. 80% erzielen [15]. Bezüglich der Behandlung von primären Peritonitiden, die durch resistente Erreger verursacht werden, siehe auch **Tabelle 7.1**.

Tabelle 7.1: Therapieempfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der primären Peritonitis

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Juvenile Peritonitis	A-Streptokokken Pneumokokken <i>H. influenzae</i>	Ampicillin/Sulbactam Amoxicillin/Clavulansäure Cefuroxim	3x 3 g 3x 2,2 g 3x 1,5 g	7 Tage	B B B
Peritonitis bei Leberzirrhose	<i>Escherichia coli</i> Enterokokken <i>Klebsiella</i> spp. ESBL-Bildner	Ceftriaxon Cefotaxim Piperacillin/Tazobactam s. Tabelle 7.6	1x 2g 3x 2 g 3x 4,5 g	7 Tage	B B B
Peritonitis bei Tbc	Mykobakterien	Kombinationstherapie nach Testung		>6 Monate	C
Peritonitis bei CAPD	Staphylokokken <i>Escherichia coli</i> Enterokokken Andere Streptokokken Andere Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. MRSA, VRE ESBL-Bildner <i>Candida</i> spp.	Cefuroxim Cefotaxim Ceftriaxon +/- Ciprofloxacin s. Tabelle 7.6	3x 1,5 g 3x 2 g 1x 2 g +/- 2x 0,4 g	7–10 Tage	B B C

EG: Empfehlungsgrad

Peritonitis bei CAPD

Eine Peritonitis bei CAPD wird in der Regel durch Kontamination des Schlauch- oder Kathetersystems verursacht. Häufigste Erreger sind Koagulase-negative Staphylokokken und *Staphylococcus aureus*. Seltener werden *Escherichia coli*, Enterokokken, Streptokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, Anaerobier, *Enterobacter* spp., oder *Candida*-Arten nachgewiesen [16]. 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 Cefotaxim, Cefuroxim oder Ceftriaxon (in Monotherapie oder in Kombination mit Ciprofloxacin) empfohlen [17]. 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 7.6** zur Verfügung. Wird die Infektion nicht binnen einer Woche durch die antimikrobielle Therapie beherrscht, sollte der Peritoneal-Dialyse-Katheter entfernt werden [18].

Sekundäre Peritonitis

Die sekundäre Peritonitis, bei der eine Perforation des Gastrointestinaltrakts vorliegt, ist mit etwa 80–90% die mit Abstand häufigste IAI. Definitionsgemäß muss eine chirurgische Fokuskontrolle (Herdsanierung, z.B. Appendektomie bei perforierter Appendizitis) oder interventionelle Therapie (z.B. CT-gesteuerte Drainage eines Abszesses) stattfinden. Im Sinne eines Drei-Säulen-Modells ist bei diffuser Peritonitis eine chirurgische, antimikrobielle und intensivmedizinische Therapie erforderlich [18]. Zunehmend setzt sich die primäre Herdsanierung mit anschließendem definitivem Verschluss des Abdomens und klinischer Verlaufskontrolle des Patienten durch [19]. Die sekundäre Peritonitis kann differenziert werden in eine ambulant erworbene (ca. 60%) und eine postoperative (ca. 40%) 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. Leitererger sind *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, Enterokokken und *Candida* spp. Resistente Spezies müssen nur bei ambulant mit Antibiotika vorbehandelten Patienten und anderen speziellen Risikofaktoren (siehe **Tabelle 7.2**) berücksichtigt werden. Die vorliegenden Empfehlungen berücksichtigen die Dauer der Erkrankung und das Erregerspektrum in Abhängigkeit von der Krankheitsursache [18]. Zur Antibiotika-Therapie von lokal begrenzten, akuten Peritonitiden können Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ciprofloxacin, jeweils in Kombination mit Metronidazol, sowie Ampicillin/Sulbactam oder Amoxicillin/Clavulansäure eingesetzt werden. Piperacillin/Tazobactam sowie Ertapenem, die in dieser Indikation ebenfalls zugelassen und geprüft worden sind, sollten eher bei schwereren IAI eingesetzt werden (**Tabelle 7.3**).

Tabelle 7.2: Evidenzbasierte Risikofaktoren für das Vorhandensein multiresistenter Erreger (MRE) bei Bauchrauminfektionen

- Postoperative Peritonitis
- Tertiäre Peritonitis
- Antibiotikavorthherapie anderer Erkrankungen (z.B. infizierter diabetischer Fuß)
- Verlegung aus Land/Region mit hoher Prävalenz resistenter Erreger
- Patienten mit häufigen Auslandsreisen in Länder mit hoher MRE-Prävalenz
- Bekannte MRE-Kolonisation des Magen-Darm-Trakts
- (Medikamentöse) Immunsuppression
- Verlängerter Krankenhausaufenthalt/Intensivstationsaufenthalt

Tabelle 7.3: Empfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der sekundären und tertiären Peritonitis

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapie- dauer	EG
Ambulant erworben keine Perforation minimale Peritonitis kreislaufstabil kein MRE-Risiko Bsp.: Phlegmonöse Appendizitis	Enterobacteriaceae Anaerobier Enterokokken	Cefuroxim + Metronidazol	3x 1,5g + 3x 0,5 g	1 Tag (Stufe 1)	A
		Cefotaxim + Metronidazol	3x 2 g + 3x 0,5 g		A
		Ceftriaxon + Metronidazol	1x 2 g + 3x 0,5 g		A
		Ciprofloxacin + Metronidazol	2x 0,4 g + 3x 0,5 g		A
		Levofloxacin + Metronidazol	1x 0,5 g + 3x 0,5 g		A
		Ampicillin/Sulbactam	3x 3 g		A
		Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g		A
		Moxifloxacin	1x 0,4 g		A
Ambulant erworben frische Perforation lokalisierte Peritonitis kreislaufstabil kein MRE-Risiko (Bsp.: Perforierte Cholezystitis)	Enterobacteriaceae Anaerobier Enterokokken	Cefuroxim + Metronidazol	3x 1,5 g + 3x 0,5 g	3 Tage (Stufe 2)	A
		Cefotaxim + Metronidazol	3x 2g + 3x 0,5 g		A
		Ceftriaxon + Metronidazol	1x 2g + 3x 0,5 g		A
		Ciprofloxacin + Metronidazol	2x 0,4 g + 3x 0,5 g		A
		Levofloxacin + Metronidazol	1x 0,5 g + 3x 0,5 g		A
		Ampicillin/Sulbactam	3x 3 g		A
		Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g		A
		Moxifloxacin	1x 0,4 g		A
Ambulant erworben ältere Perforation diffuse Peritonitis kreislaufstabil individuelles MRE-Risiko (Bsp.: frei perforierte Sigamdivertikulitis)	Enterobacteriaceae Anaerobier Enterokokken	Piperacillin/Tazobactam	3x 4,5 g	5 Tage (Stufe 3)	A
		Ertapenem	1x 1–2 g		A
		Tigecyclin	2x 0,05 g*		A
		Moxifloxacin	1x 0,4 g		A
		Ceftolozan/Tazobactam	3x 1,5 g		B
		+ Metronidazol	+ 3x 0,5 g		
Nosokomial (postoperativ/tertiär) diffuse Peritonitis kreislaufinstabil hohes MRE-Risiko (Bsp.: Nahtleckage nach Rektumresektion)	Enterobacteriaceae (inkl. ESBL-Bildner) Enterokokken (inkl. VRE) Anaerobier <i>Pseudomonas</i> spp. Staphylokokken (inkl. MRSA)	Tigecyclin*	2x 0,05–0,1 g*	7–10 Tage (Stufe 4)	A
		Meropenem (+ Linezolid)	3x 2 g (+ 2x 0,6 g)		A
		Imipenem (+ Linezolid)	3x 1 g (+ 2x 0,6 g)		A
		Ceftolozan/Tazobactam	3x 1,5–3 g		B
		+ Metronidazol (+ Linezolid)	+ 3x 0,5 g (+ 2x 0,6 g)		
		Ceftazidim/Avibactam	3x 2,5 g		A
		+ Metronidazol (+ Linezolid)	+ 3x 0,5 g (+ 2x 0,6 g)		
		Fosfomycin (keine Monotherapie)	3x 4–8 g		B

EG: Empfehlungsgrad

* Aufladungsdosis erforderlich, keine Monotherapie im septischen Schock

Zur Therapie einer bereits mehr als 2–4 Stunden andauernden, diffusen Peritonitis sollten Substanzen oder Kombinationen mit einem breiten Wirkungsspektrum eingesetzt werden. Zur kalkulierten Therapie können Piperacillin/Tazobactam, Moxifloxacin, Tigecyclin oder Ertapenem angewendet werden. Alternativ können Kombinationen von Metronidazol mit Ceftriaxon oder Cefepim verwendet werden. Die Berücksichtigung von Enterokokken bei der Substanzauswahl wird nur im Ausnahmefall bekannter Kolonisation empfohlen [20], [21], [22], [23].

Die Hinzufügung von Aminoglykosiden zeigte in Metaanalysen keine verbesserte Wirkung und gilt aus diesem Grund nicht mehr als Therapie der Wahl [24]. Variable kinetische Parameter sowie die Oto- und Nephrotoxizität erfordern zudem eine regelmäßige Serumspiegel-Kontrolle.

Postoperative, posttraumatische und postinterventionelle Peritonitis

Die postoperative Peritonitis ist eine nosokomial erworbene sekundäre Peritonitisform und wird definiert als infektiöse abdominale Komplikation, die auf einen operativen Eingriff folgt (z.B. Anastomoseninsuffizienz nach anteriorer Rektumresektion). Bei der postoperativen Peritonitis liegt im Gegensatz zur tertiären Peritonitis ein chirurgisch oder interventionell (z.B. Endo-VAC-Einlage in eine Insuffizienzhöhle) behandlungsbedürftiges Krankheitsbild vor [9]. Die meisten Patienten sind zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits antimikrobiell vorbehandelt. Daher zeichnet sich die postoperative Peritonitis durch ein selektioniertes Erregerspektrum mit Enterokokken (inklusive VRE), gramnegativen Problemerregern („Extended-Spektrum“-Beta-Lactamase [ESBL]-Bildner) und Pilzen aus. *Pseudomonas* spp. und Carbapenemase-Bildner werden eher selten nachgewiesen.

Als Antibiotika mit einem breiten Wirkungsspektrum können Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem, Tigecyclin und Fosfomycin eingesetzt werden [20], [21], [22], [23], wobei letzteres aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung nicht in Monotherapie verwendet werden sollte. Ceftolozan/Tazobactam steht seit kurzem als neues ESBL-wirksames Medikament zur Verfügung. In der Zulassungsstudie für IAI, bei der Ceftolozan/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol eingesetzt wurde, wurde speziell diese Patientengruppe unter kontrollierten klinischen Bedingungen sehr erfolgreich behandelt [25], [26]. Eine weitere Therapieoption in diesem Indikationsbereich stellt das ebenfalls kürzlich zugelassene Ceftazidim/Avibactam in Kombination mit Metronidazol dar. Ggf. müssen auch Pilzinfektionen in der empirischen antiinfektiven Therapie berücksichtigt werden (siehe **Tabelle 7.4**).

Tabelle 7.4: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei nekrotisierender Pankreatitis und intraabdominellen Mykosen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Nekrotisierende Pankreatitis mit infizierten Nekrosen	Enterobacteriaceae (inkl. ESBL-Bildner) Enterokokken (inkl. VRE) Staphylokokken Anaerobier	Imipenem	3x 1 g	7–10 Tage	A
		Meropenem	3x 1 g		A
		Ertapenem	1x 1–2 g		A
		Tigecyclin ¹	2x 0,05 g ¹		B
		Piperacillin/Tazobactam	3x 4,5 g		B
		Moxifloxacin	1x 0,4 g		C
Intraabdominelle Mykose	<i>Candida</i> spp.	Anidulafungin ²	1x 0,1 g ²	≥14 Tage	A
		Caspofungin ²	1x 0,05 g ²		A
		Micafungin	1x 0,1 g		A
		Fluconazol ²	1x 0,4–0,8 g ²		B
		Voriconazol ²	2x 0,2 g ²		A
		liposomales Amphotericin B	1–3 mg/kg KG		B

EG: Empfehlungsgrad

¹ Aufladungsdosis erforderlich, keine Monotherapie im septischen Schock² Aufladungsdosis erforderlich

Tertiäre Peritonitis

Bei der tertiären Peritonitis (wie die postoperative Peritonitis eine nosokomiale Peritonitisform) persistiert die Infektion der Abdominalhöhle ohne chirurgisch sanierbaren Fokus, nachdem zuvor die chirurgische Herdsanierung einer sekundären Peritonitis abgeschlossen worden ist [9], [20], [21]. Die Übergänge von der sekundären zur tertiären Peritonitis können fließend sein. In diagnostisch unklaren Situationen kann nur durch eine Relaparotomie bewiesen werden, dass kein chirurgisch behandlungsbedürftiger Fokus vorliegt [21]. Meist handelt es sich um wenig virulente Erreger, die wegen der anhaltenden Immunsuppression des betroffenen Patienten zu einer anhaltenden Infektion führen. Diese Form der nosokomialen Peritonitis weist aufgrund der antimikrobiellen Vorbehandlung ein ähnliches Erregerspektrum wie die sekundäre postoperative Peritonitis auf. Es finden sich häufig Enterokokken inkl. VRE, Staphylokokken inkl. MRSA, Enterobacteriaceae inkl. ESBL-Bildnern sowie Anaerobier. Bei der tertiären Peritonitis werden auch *Pseudomonas* spp. und *Candida* spp. häufiger nachgewiesen [9], [20], [21], [22]. Für die Antibiotika-Therapie stehen Tigecyclin (ggf. in Kombination mit einer *Pseudomonas*-wirksamen Substanz) sowie Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ceftolozan/Tazobactam mit Metronidazol oder Ceftazidim/Avibactam mit Metronidazol (ggf. jeweils in Kombination mit Linezolid) zur Verfügung [20], [21], [22], [27].

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 [28], [29], [30]. 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 [31]. Die interventionelle Behandlung infizierter Pankreasnekrosen umfasst konservative Maßnahmen (endoskopisch geführte transgastrale Drainage, CT-gesteuerte Ableitung) sowie eine operative Behandlung. Gegenwärtig wird

davon ausgegangen, dass der optimale Zeitpunkt für die operative Behandlung (offen oder minimal invasiv) nach Ablauf von mehr als drei Wochen gegeben ist [32]. Metaanalysen kamen bereits 2004 und 2006 zu dem Erkenntnis, dass eine generelle Gabe von Antibiotika keinen signifikant positiven Effekt auf den Verlauf einer nekrotisierenden Pankreatitis hat, sondern eher resistente Erreger und *Candida* spp. selektioniert [33], [34], [35], [36], [37], [38]. In der rezenten Leitlinie des American College of Gastroenterology wird empfohlen, prinzipiell keine Antibiotika-Therapie durchzuführen [39].

Eine sichere Indikation für eine Antibiotika-Therapie besteht bei nachgewiesenen infizierten Nekrosen, infizierten Pseudozysten, Abszessbildung, Cholangitis und anderen extrapankreatischen 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 7.4**). Untersuchungen mit verlässlichen Daten für eine gute Penetration in das Pankreasgewebe existieren für Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Moxifloxacin), Carbapeneme (Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem), Tigecyclin und Piperacillin/Tazobactam. Eine unzureichende Gewebepenetration ist für Aminoglykoside belegt [18], [24]. Alle oben genannten Substanzen können in seltenen Fällen selbst eine Pankreatitis auslösen.

Invasive intraabdominelle Mykosen

Die meisten intraabdominellen invasiven Mykosen (IIM) werden durch *Candida* spp. ausgelöst. Insgesamt werden bis zu 18% aller schweren Sepsis-Fälle in Deutschland auf *Candida* spp. zurückgeführt [3]. Der einmalige Nachweis im intraoperativ gewonnenen Material bei einer ambulant erworbenen sekundären Peritonitis (z.B. perforiertes Magenulcus) bedarf beim postoperativ stabilen und immunkompetenten Patienten keiner antimykotischen Therapie. Risikokollektive aus chirurgischer Sicht sind Patienten mit einer schweren postoperativen (z.B. Nahtinsuffizienz nach Ösophagojejunostomie) oder tertiären Peritonitis [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46]. Die prophylaktische Gabe von Fluconazol hat zwar zu einer Reduktion von *Candida*-Infektionen geführt, die Letalität aber nicht verändert und wird daher nicht empfohlen [40], [47].

Die Anzahl von *Candida*-Stämmen mit eingeschränkter Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol liegt in Deutschland bei ca. 40% [27], [40]. Daher wird vor dem Hintergrund der Ergebnisse neuerer Multicenterstudien die Anwendung eines Echinocandins (Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin) präferiert, wenn der Patient instabil ist oder wenn kürzlich eine Azol-Therapie oder -Prophylaxe durchgeführt worden ist. Alternativ kann bei Empfindlichkeit gegenüber Azolen und Kreislaufstabilität der Einsatz von Fluconazol und, bei Verfügbarkeit eines therapeutischen Drug Monitorings, auch der von Voriconazol erwogen werden. Eine Initialtherapie mit (liposomalem) Amphotericin B ist unter individueller Abwägung der potentiellen Nebenwirkungen (glomeruläre und tubuläre Nephrotoxizität) ebenfalls eine Option. Zu Isavuconazol oder Posaconazol liegen keine Studiendaten zur Behandlung invasiver *Candida*-Infektionen vor (kein Grading). Die Therapiedauer beträgt mindestens 14 Tage [40], [47]. Insgesamt liegen speziell bei intraabdominellen Mykosen wenige kontrollierte Daten vor. Die publizierten Kollektive sind bezüglich wesentlicher Basisparameter sehr heterogen [48]. Die Prognose einer IIM ist bei verzögerter Therapie schlecht [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48].

Schwer therapierbare und multiresistente Erreger (MRE)

Während Mitte der 90er Jahre noch 95–97% aller bei IAI nachgewiesenen bakteriellen Erreger gegenüber häufig verwendeten Antibiotika (z.B. Cefotaxim oder Ciprofloxacin + Metronidazol) sensibel waren, hat in den letzten Jahren, insbesondere bei der postoperativen Peritonitis sowie der tertiären Peritonitis, der Anteil resistenter Stämme (MRSA, VRE, ESBL-Bildner, (multi)resistente *Pseudomonas* spp.) weltweit deutlich zugenommen [21], [22], [23], [27], [49], [50], [51], [52], [53]. Gerade bei den von resistenten Erregern verursachten, lebensbedrohlichen Krankheitsbildern ist es wichtig, mit der initialen Antibiotika-Therapie das zu erwartende Erregerspektrum möglichst vollständig zu erfassen. Findet sich nach der mikrobiologischen Untersuchung kein Nachweis von resistenten Erregern, sollte eine Deeskalation der Therapie erfolgen.

Eine Übersicht der resistenten Erreger und ihrer Häufigkeit bei intraabdominellen Infektionen, die zugleich als Entscheidungsmatrix für eine empirische Therapie genutzt werden kann, gibt **Tabelle 7.5** modifiziert wider [23]. Die folgenden Abschnitte sind resistenten Erregern gewidmet, die wegen ihrer besonderen Bedeutung einer gesonderten Betrachtung bedürfen. Hinweise zur kalkulierten Therapie bei IAI durch diese Erreger finden sich in **Tabelle 7.6**.

Tabelle 7.5: Matrix für die Wahrscheinlichkeit des Nachweises resistenter Erreger bei verschiedenen Peritonitisformen (modifiziert nach [23])

Peritonitisform	Resistenter Erreger					
	MRSA	VRE	ESBL-bildende Entero-bacteriaceae	Carbapenem-resistente Entero-bacteriaceae	(MDR) <i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.
Primäre Peritonitis	+	+	+++	–	–	–
Ambulant erworbene sekundäre Peritonitis	–	–	+	–	–	–
Postoperative , postinterventionelle oder posttraumatische Peritonitis	+	++	+++	+	++	+
Tertiäre Peritonitis	+	+++	+++	+	+++	+

– sehr gering (<1% Wahrscheinlichkeit des Erregernachweises), + gering (1–5%), ++ moderat (5–10%), +++ hoch (>10%)
Große Variationen möglich durch lokal unterschiedliche bakterielle Ökologie sowie durch individuelle Risikokonstellation des betroffenen Patienten

Tabelle 7.6: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei intraabdomineller Infektion mit Verdacht auf resistenten Erreger

Erreger	Antibiotikum	EG
MRSA	Tigecyclin	A
	Linezolid+	A
	Vancomycin+	A
VRE	Tigecyclin	A
	Linezolid+	A
ESBL-Bildner (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)	Tigecyclin	A
	Ceftolozan/Tazobactam	A
	Ceftazidim/Avibactam	A
	Imipenem	A
	Meropenem	A
	Ertapenem	A
	Fosfomycin (keine Monotherapie)	B
<i>Acinetobacter</i> spp.	Colistin	A
	Tigecyclin	A
	Sulbactam	A
Carbapenem- resistente Enterobacteriaceae	Tigecyclin	A
	Colistin	A
	Ceftazidim/Avibactam	A
	Meropenem (Hochdosis)	A
<i>Pseudomonas</i> spp.	Imipenem, Meropenem	A
	Piperacillin/Tazobactam	A
	Cefepim	A
	Gentamicin, Amikacin ¹	B
	Ciprofloxacin ² , Levofloxacin ²	A
	Ceftolozan/Tazobactam	A
	Ceftazidim/Avibactam	B

EG: Empfehlungsgrad

MRSA: Methicillin resistenter *S. aureus*

VRE: Vancomycin-resistenter *E. faecium* bzw. *E. faecalis*

ESBL: „Extended-Spektrum“ Beta-Lactamase-bildende Spezies

+ Kombination mit Antibiotikum zur Erfassung gramnegativer und anaerober Spezies erforderlich

¹ keine Monotherapie

² Einsatz nur sinnvoll bei lokalen Empfindlichkeitsraten >90%

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. Eine Indikation zur Antibiotika-Therapie ergibt sich bei nicht immunsupprimierten Patienten, wenn lokale und systemische Infektionszeichen sowie ein persistierender Nachweis vorliegen. Bei immunsupprimierten Patienten nach Transplantation sollte jeder Nachweis von MRSA als behandlungsbedürftig erachtet werden. Tigecyclin besitzt als einziges MRSA-wirksames Antibiotikum eine Zulassung zur Behandlung von IAI [54] und erfasst auch das zu erwartende gramnegative und anaerobe Erregerspektrum. Vancomycin zeichnet sich durch eine vergleichsweise schlechte Penetration in das abdominelle Kompartiment aus. Für Linezolid liegen klinische Daten über die Behandlung von IAI vor [55], [56]. Linezolid, Daptomycin und Vancomycin sollten mit einem Antibiotikum kombiniert werden, das gegen gramnegative Erreger wirksam ist [20], [21], [22], [23].

Enterokokken inklusive VRE

Die Rolle der Enterokokken als primärer pathogener Erreger in einer polymikrobiellen IAI wird kontrovers beurteilt [57], [58]. Enterokokken der Spezies *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* sind wichtige Erreger nosokomialer Infektionen. Sie stehen in Deutschland hinsichtlich ihrer Häufigkeit an dritter Stelle [27]. *Enterococcus faecium* verfügt über ein breites Spektrum an intrinsischen und erworbenen Antibiotikaresistenzen und hat dadurch zunehmende Bedeutung als Erreger von nosokomialen Infektionen bei immunsupprimierten und intensivmedizinisch versorgten multimorbiden Patienten erlangt [20], [21], [22], [23], [27]. Insbesondere bei Patienten mit postoperativer Peritonitis, tertiärer Peritonitis, schwerer abdomineller Sepsis sowie Antibiotika-Vorbehandlung oder bei Endokarditis-gefährdeten Patienten (Peritonitis und Herzklappenersatz) sollten Enterokokken-wirksame Antibiotika eingesetzt werden [18], [20], [21], [22], [23]. Im europäischen Vergleich findet sich in Deutschland ein vergleichsweise hoher Anteil an VRE *Enterococcus faecium* [27]. Nur wenige Antibiotika sind gegenüber VRE *Enterococcus faecium* wirksam, nämlich Tigecyclin [59], Linezolid [60], und z.T. auch Daptomycin (keine kontrollierten klinischen Daten). Kasuistiken über Linezolid- bzw. Tigecyclin-resistente Enterokokken-Stämme liegen vor, z.B. [61].

Resistente Enterobacteriaceae

ESBL-bildende Enterobacteriaceae können viele der zur kalkulierten Initialtherapie eingesetzten Penicilline und Cephalosporine inaktivieren. Häufig findet sich auch eine Resistenz gegenüber den Beta-Lactamase-Inhibitor-geschützten Kombinationen Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam und (seltener) Piperacillin/Tazobactam sowie eine Parallelresistenz gegenüber weiteren Antibiotika-Klassen, einschließlich Fluorchinolonen und Aminoglykosiden [62], [63]. Es ist davon auszugehen, dass es mittlerweile weltweit ein riesiges Reservoir an Personen gibt, die mit ESBL-bildenden Erregern kolonisiert sind [27], [63] und dies kein nosokomiales Phänomen ist. Erschwerend kommt hinzu, dass der Anteil ESBL-bildender Bakterien auch bei Tieren deutlich zunimmt und die Erreger auch auf Lebensmitteln und im Wasser nachgewiesen werden. In der PEG-Resistenzstudie 2013 betrug der Anteil von Isolaten mit dem „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamase (ESBL)-Phänotyp bei *Escherichia coli* 15,4% und bei *Klebsiella pneumoniae* 17,8%. Weiterhin hat auch der Anteil von Carbapenemasen-bildenden Enterobakteriaceae zugenommen [27]. Eine weiterführende Bearbeitung dieses wichtigen Themenkomplexes findet sich in Kapitel 16.

Als Therapie der Wahl werden Carbapeneme, Fosfomycin (keine Monotherapie wegen der Gefahr der schnellen Resistenzentwicklung) und Tigecyclin empfohlen [18], [20], [21], [22], [23], [27]. Letzteres wurde unter „real-life“ Bedingungen in einer europaweiten Studie bei ca. 75% der Patienten mit IAI klinisch erfolgreich eingesetzt [59]. Ceftolozan/Tazobactam steht seit kurzem als neues ESBL-wirksames Medikament zur Verfügung. In der Zulassungsstudie für IAI wurde speziell die Patientengruppe der ESBL-verursachten IAI unter kontrollierten Bedingungen erfolgreich behandelt [25], [26]. Des Weiteren kommt der Einsatz des ebenfalls kürzlich für dieses Indikationsgebiet zugelassene Ceftazidim/Avibactam in Betracht [64].

Mittlerweile sind Enterobacteriaceae auch in der Lage, Carbapenemasen (KPC, NDM) zu produzieren, wodurch Carbapenem-Antibiotika unwirksam werden. Carbapenemasen sind am häufigsten bei *Klebsiella pneumoniae* anzutreffen (*Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemasen, KPC), können aber auch bei

Escherichia coli und anderen gramnegativen Erregern, wie z.B. *Acinetobacter* spp., vorkommen. Für eine gezielte adäquate Therapie stehen hier nur noch wenige Optionen zur Verfügung. Empfohlen werden Kombinations-Antibiotikaregime, die Tigecyclin, Meropenem und Colistin beinhalten. Als neue, in diesem Indikationsbereich zugelassene Substanz kommt auch der Einsatz von Ceftazidim/Avibactam in Betracht [65], [66], [67].

Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.

Pseudomonas spp. werden in ca. 8–15% aller IAI nachgewiesen, wobei der Anteil kausal pathogenetisch relevanter Stämme deutlich niedriger liegen dürfte [9], [20], [21], [68]. Resistenzen gegen 3 oder 4 der zur Verfügung stehenden Antibiotikaklassen (3MRGN, 4MRGN) werden auch bei IAI immer häufiger beobachtet. Gleiches gilt für Carbapenem-resistente *Acinetobacter* spp., wobei sich hier in Einzelfällen noch Tigecyclin als wirksam erweisen kann. Als Besonderheit ist hier gelegentlich auch Sulbactam in Monotherapie wirksam (Testergebnis beachten).

Dauer der empirischen Antibiotika-Therapie intraabdomineller Infektionen

Sehr häufig müssen Kliniker mit der antimikrobiellen Therapie empirisch beginnen, d.h. bevor ein Erregernachweis erfolgt ist. Empfehlungen für die empirische Therapie von IAI nach einem Stufenmodell finden sich in **Tabelle 7.3**. Je lokaler die Infektion begrenzt ist, desto kürzer kann die Therapiedauer sein. Zur Therapie ambulant erworbener lokaler Peritonitiden ohne Risikofaktoren (Stufe 1: Therapiedauer 1 Tag; Stufe 2: Therapiedauer 3 Tage) sollten Substanzen wie Cephalosporine der Gruppen 2 oder 3a (z.B. Cefuroxim, Cefotaxim) oder Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin), jeweils in Kombination mit Metronidazol, zum Einsatz kommen. Alternativ können auch Aminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (z.B. Amoxicillin/Clavulansäure) eingesetzt werden (siehe **Tabelle 7.2**) [18], [20], [21], [22], [23].

Mit Anstieg der lokalen und systemischen Ausbreitung der Infektion sowie bei möglichem Vorliegen von Risikofaktoren (siehe **Tabelle 7.2**) kommen Piperacillin/Tazobactam, Ertapenem und eingeschränkt auch Moxifloxacin in Frage (Stufe 3: Therapiedauer 5 Tage). Bei fortgeschrittener lokaler Peritonitis ist bei adäquater Herdsanierung ein Behandlungszeitraum von 4–5 Tagen nicht schlechter als eine 8- bis 10-tägige Antibiotika-Therapie, wie unlängst im Rahmen einer großen randomisierten, doppelblinden Studie gezeigt wurde [69]. Bei nosokomialen Peritonitiden und bei hämodynamisch instabilen Patienten im septischen Schock ist die Wahrscheinlichkeit allerdings sehr hoch, dass resistente Erreger die Infektion mitauslösen. Hier sollten lediglich Meropenem, Imipenem, Tigecyclin (ggf. in Kombination mit einer *Pseudomonas*-wirksamen Substanz) oder auch Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol bzw. Ceftazidim/Avivactam + Metronidazol eingesetzt werden (Stufe 4: 7–10 Tage Therapiedauer). Stellt sich nach 7–10 Tagen kein Behandlungserfolg ein, ist ein Absetzen der antimikrobiellen Therapie und eine anschließende erneute Probengewinnung einer unklaren, resistente Erreger selektionierenden Fortsetzung der möglicherweise toxischen Therapie vorzuziehen.

Literaturverzeichnis

1. Bader FG, Schröder M, Kujath P, Muhl E, Bruch HP, Eckmann C. Diffuse postoperative peritonitis – value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. *Eur J Med Res.* 2009 Nov;14(11):491-6. DOI: 10.1186/2047-783X-14-11-491
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589-96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
3. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):606-18. DOI: 10.1007/s00134-006-0517-7
4. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004539. DOI: 10.1002/14651858.CD004539.pub2
5. Edelsberg J, Berger A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2008 Jun;9(3):335-47. DOI: 10.1089/sur.2006.100
6. Barie PS. The cost of failure. *Surg Infect (Larchmt).* 2008 Jun;9(3):313-5. DOI: 10.1089/sur.2007.9964
7. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Apr;14 Suppl 3:15-21. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.01959.x
8. Nathens AB, Cook CH, Machiedo G, Moore EE, Namias N, Nwariaku F. Defining the research agenda for surgical infection: a consensus of experts using the Delphi approach. *Surg Infect (Larchmt).* 2006 Apr;7(2):101-10. DOI: 10.1089/sur.2006.7.101
9. Kujath P, Rodloff AC. Peritonitis. 2nd ed. Heidelberg: Uni-Med Verlag; 2005. p. 13-15.
10. Gerbes AL, Güllberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, Dollinger MM, Rössle M, Schepke M. S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“ [German S 3-guideline “ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome”]. *Z Gastroenterol.* 2011 Jun;49(6):749-79. DOI: 10.1055/s-0031-1273405
11. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000 Jan;32(1):142-53. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80201-9
12. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Perez-Ayuso RM, Quintero E, Gines P, Rodes J. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology.* 1985 May-Jun;5(3):457-62. DOI: 10.1002/hep.1840050319
13. Javid G, Khan BA, Khan BA, Shah AH, Gulzar GM, Khan MA. Short-course ceftriaxone therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Postgrad Med J.* 1998 Oct;74(876):592-5. DOI: 10.1136/pgmj.74.876.592

14. Mowat C, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis – diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Dec;15(12):1851-9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01116.x
15. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999 Aug;341(6):403-9. DOI: 10.1056/NEJM199908053410603
16. Stuart S, Booth TC, Cash CJ, Hameeduddin A, Goode JA, Harvey C, Malhotra A. Complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Radiographics.* 2009 Mar-Apr;29(2):441-60. DOI: 10.1148/rg.292085136
17. Lima RC, Barreira A, Cardoso FL, Lima MH, Leite M Jr. Ciprofloxacin and cefazolin as a combination for empirical initial therapy of peritoneal dialysis-related peritonitis: five-year follow-up. *Perit Dial Int.* 2007 Jan-Feb;27(1):56-60.
18. Bodmann KF, Grabein B; Expertengruppe der Paul-Ehrlich Gesellschaft. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J.* 2010;19(6):179-255.
19. van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, de Graaf PW, Lamme B, Gerhards MF, Steller EP, van Till JW, de Borgie CJ, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA; Dutch Peritonitis Study Group. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA.* 2007 Aug;298(8):865-72. DOI: 10.1001/jama.298.8.865
20. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010 Jan;50(2):133-64. DOI: 10.1086/649554
21. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of “complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res.* 2011 Mar;16(3):115-26. DOI: 10.1186/2047-783X-16-3-115
22. Eckmann C. Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz [Antibiotic therapy of intra-abdominal infections in the era of multiresistance]. *Chirurg.* 2016 Jan;87(1):26-33. DOI: 10.1007/s00104-015-0106-9
23. Eckmann C, Shekarraz H. Antimicrobial management of complicated intra-abdominal infections caused by resistant bacteria. *Eur Infect Dis.* 2012;6:22-7.
24. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD003344. DOI: 10.1002/14651858.CD003344.pub2
25. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, Yoon M, Collins S, Yuan G, Barie PS, Eckmann C. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-

- abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis*. 2015 May;60(10):1462-71. DOI: 10.1093/cid/civ097
26. Eckmann C, Solomkin J. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Feb;16(2):271-80. DOI: 10.1517/14656566.2015.994504
27. Pletz MW, Eckmann C, Hagel S, Heppner HJ, Huber K, Kämmerer W, Schmitz FJ, Wilke M, Grabein B. Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015 [Current strategies against multi-drug resistant organisms]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015 Jun;140(13):975-81. DOI: 10.1055/s-0041-102452
28. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990 Feb;174(2):331-6. DOI: 10.1148/radiology.174.2.2296641
29. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*. 1989 Jul 22;2(8656):201-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)90381-4
30. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006 May;354(20):2142-50. DOI: 10.1056/NEJMc054958
31. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, Silverman SG, Sica GT, Hughes MD. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol*. 1995 Dec;18(3):265-70. DOI: 10.1007/BF02784951
32. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 2007 Dec;142(12):1194-201. DOI: 10.1001/archsurg.142.12.1194
33. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD002941. DOI: 10.1002/14651858.CD002941
34. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD002941. DOI: 10.1002/14651858.CD002941.pub2
35. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2006 Jun;93(6):674-84. DOI: 10.1002/bjs.5389
36. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl*. 2007;104(25):A1832-42.
37. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG; German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):997-1004. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.050
38. Teich N, Leinung S, Jonas S, Mössner J. Akute Pankreatitis [Acute pancreatitis]. *Chirurg*. 2009 Mar;80(3):245-52; quiz 253-4. DOI: 10.1007/s00104-009-1682-3
39. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep;108(9):1400-15; 1416. DOI: 10.1038/ajg.2013.218

40. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, Munoz P, Cristini F, Andoniadou A, Viale P, Rocca GD, Roilides E, Sganga G, Walsh TJ, Tascini C, Tumbarello M, Menichetti F, Righi E, Eckmann C, Viscoli C, Shorr AF, Leroy O, Petrikos G, De Rosa FG. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med.* 2013 Dec;39(12):2092-106. DOI: 10.1007/s00134-013-3109-3
41. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. Candida peritonitis. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Apr;13(2):195-9. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328028fd92
42. Blot S, Dimopoulos G, Rello J, Vogelaers D. Is Candida really a threat in the ICU? *Curr Opin Crit Care.* 2008 Oct;14(5):600-4. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32830f1dff
43. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006 Mar;34(3):730-7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D
44. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, Lipsett PA. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 2001 Apr;233(4):542-8. DOI: 10.1097/00000658-200104000-00010
45. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chiolerio R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S, Glauser MP, Calandra T. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999 Jun;27(6):1066-72. DOI: 10.1097/00003246-199906000-00019
46. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jan;20(1):133-63. DOI: 10.1128/CMR.00029-06
47. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 15;62(4):e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933
48. Montravers P, Leroy O, Eckmann C. Intra-abdominal candidiasis: it's still a long way to get unquestionable data. *Intensive Care Med.* 2015 Sep;41(9):1682-4. DOI: 10.1007/s00134-015-3894-y
49. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Peters G, von Eiff C. Resistenz bei häufig isolierten Enterobacteriaceae gegenüber Breitspektrumantibiotika. *Chemother J.* 2006;15(6):179-90.
50. Chromik AM, Meiser A, Hölling J, Sülberg D, Daigeler A, Meurer K, Vogelsang H, Seelig MH, Uhl W. Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a surgical intensive care unit. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jul;13(7):1358-67. DOI: 10.1007/s11605-009-0882-y
51. Mazuski JE. Antimicrobial treatment for intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Dec;8(17):2933-45. DOI: 10.1517/14656566.8.17.2933
52. 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 (Larchmt).* 2008 Apr;9(2):171-7. DOI: 10.1089/sur.2006.063

53. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, Röher HD. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov;33(9):1513-9. DOI: 10.1086/323333
54. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep;41 Suppl 5:S354-67. DOI: 10.1086/431676
55. Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Miyazaki K, Tajima Y, Kanematsu T. The outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living donor liver transplantation in a Japanese center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Nov;17(6):839-43. DOI: 10.1007/s00534-010-0273-5
56. Salzer W. Antimicrobial-resistant gram-positive bacteria in PD peritonitis and the newer antibiotics used to treat them. *Perit Dial Int*. 2005 Jul-Aug;25(4):313-9.
57. Cercenado E, Torroba L, Cantón R, Martínez-Martínez L, Chaves F, García-Rodríguez JA, Lopez-García C, Aguilar L, García-Rey C, García-Escribano N, Bouza E. Multicenter study evaluating the role of enterococci in secondary bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol*. 2010 Feb;48(2):456-9. DOI: 10.1128/JCM.01782-09
58. Nichols RL, Muzik AC. Enterococcal infections in surgical patients: the mystery continues. *Clin Infect Dis*. 1992 Jul;15(1):72-6. DOI: 10.1093/clinids/15.1.72
59. Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Sánchez García M, Guirao X, Capparella MR, Simoneau D, Dupont H. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jul;68 Suppl 2:ii25-35. DOI: 10.1093/jac/dkt142
60. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan;36(2):159-68. DOI: 10.1086/345744
61. Werner G, Gfrörer S, Fleige C, Witte W, Klare I. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German intensive care unit patient. *J Antimicrob Chemother*. 2008 May;61(5):1182-3. DOI: 10.1093/jac/dkn065
62. Witte W, Mielke M. Beta-Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum: Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitssch*. 2003;46:881-90. DOI: 10.1007/s00103-003-0693-3
63. Dinubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, Weinstein RA, Quinn JP. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jul;24(7):443-9. DOI: 10.1007/s10096-005-1356-0
64. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, Llorens L, Newell P, Pacht J. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis*. 2016 06;62(11):1380-1389. DOI: 10.1093/cid/ciw133

65. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, Barbosa V, Abboud CS. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012 Apr;14(2):198-205. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00688.x
66. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jun;65(6):1119-25. DOI: 10.1093/jac/dkq108
67. Di Carlo P, Pantuso G, Cusimano A, D'Arpa F, Giammanco A, Gulotta G, Latteri AM, Madonia S, Salamone G, Mammina C. Two cases of monomicrobial intraabdominal abscesses due to KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone. *BMC Gastroenterol*. 2011 Sep;11:103. DOI: 10.1186/1471-230X-11-103
68. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs*. 2007;67(3):351-68. DOI: 10.2165/00003495-200767030-00003
69. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, Cook CH, O'Neill PJ, Mazuski JE, Askari R, Wilson MA, Napolitano LM, Namias N, Miller PR, Dellinger EP, Watson CM, Coimbra R, Dent DL, Lowry SF, Cocanour CS, West MA, Banton KL, Cheadle WG, Lipsett PA, Guidry CA, Popovsky K. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015 May;372(21):1996-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1411162

8. Infektionen der Nieren und des Urogenitaltrakts

Reinhard Fünfstück, Udo Hoyme, Kurt Naber, Adrian Pilatz, Sören Schubert, Florian Wagenlehner

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 erforderlich [1]. 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-Pelvioperitonitis 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 Wirkstoffes zu achten ist [2], [3]. Zusätzlich sollten auch die sogenannten Kollateralschäden von Antibiotika berücksichtigt werden, die über Nebenwirkungen beim individuellen Patienten hinausgehen und Resistenzentwicklungen bzw. die Selektion resistenter Erreger begünstigen (siehe Kapitel 2, Kollateralschäden von Antibiotika). Neben der Antibiotika-Therapie sind auch entsprechende allgemeine, sowie fachspezifische Therapiemaßnahmen zu ergreifen, die jedoch nicht Gegenstand dieses Artikels sind [4], [5], [6].

Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Häufigster Erreger ist *Escherichia coli*, gefolgt von *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae* [7], [8], [9]. 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, jedoch weniger häufig *Staphylococcus saprophyticus*, und einer etwa gleichen Resistenzsituation gerechnet werden kann [10]. Eine rechtzeitig eingeleitete wirksame Therapie kann möglicherweise einen Nierenparenchymschaden vermeiden. Eine initiale (empirische) parenterale Therapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3a, einem Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI), einem Aminoglykosid (aufgrund des Nebenwirkungsrisikos nicht zur ersten Wahl; immer in Kombination mit anderen Antibiotika) ist immer dann indiziert, wenn schwere

Allgemeinsymptome mit Übelkeit und Erbrechen vorliegen [1], [11], [12], [13], [14], [15], [16]. Fluorchinolone mit hoher renaler Ausscheidung, z.B. Ciprofloxacin oder Levofloxacin, können verabreicht werden, wenn eine Fluorchinolon-Resistenz nicht wahrscheinlich ist. Nach Besserung dieser Symptome sollte die parenterale Therapie so bald wie möglich in eine orale, testgerechte Therapie umgewandelt werden. Dazu eignet sich ein orales Fluorchinolon, z.B. Ciprofloxacin oder Levofloxacin, ein orales Cephalosporin der Gruppe 3 (Cefpodoxim), ein Aminopenicillin in Kombination mit einem BLI oder Cotrimoxazol bzw. Trimethoprim, jedoch nur dann wenn der Erreger als empfindlich getestet wurde [1], [17], [18], [19]. Die Dauer der Therapie orientiert sich am klinischen Verlauf, meist sind 7 Tage ausreichend [20].

Komplizierte bzw. nosokomiale Harnwegsinfektion

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 Harntransportes und zur Störung lokaler sowie systemischer Abwehrmechanismen führt [4], [21], [22], [23]. Die Risikofaktoren werden in der sog. ORENUC-Klassifikation eingeteilt [24].

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. CRP und Procalcitonin können als Biomarker für die Entscheidung mit verwendet werden [25]. Die Antibiotika-Therapie einer komplizierten HWI kann immer nur dann kurativ sein, wenn die komplizierenden bzw. auslösenden Faktoren beseitigt oder verbessert werden [1].

Erregerspektrum

Das zu erwartende Erregerspektrum ist im Allgemeinen wesentlich breiter als bei unkomplizierten HWI und hängt auch damit zusammen, unter welchen Umständen eine komplizierte HWI erworben wurde [21], [22], [26]. So ist z.B. das Erregerspektrum bei einer 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 [5]. 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* oder andere Enterobacteriaceae als *Escherichia coli* [22], [26]. 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 immer die Möglichkeit der Therapieanpassung an das mikrobiologische Testergebnis gegeben sein muss [1].

Antibiotika-Auswahl

Die empirische Antibiotika-Initialtherapie muss unter Berücksichtigung der regionalen Resistenzsituation des zu erwartenden Erregerspektrums erfolgen [22]. Dabei sind immer auch zuvor folgende klinische Umstände anamnestisch zu klären, die einen Einfluss auf das zu erwartende Erregerspektrum und die Erregerempfindlichkeit haben [22]:

1. Wo wurde die 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 bzw. ein Therapieversagen vor?
7. Aus Gründen der „Antimicrobial Stewardship“ sollte immer abgewogen werden, inwieweit die Anwendung von breit wirksamen Antibiotika (z.B. Cephalosporine/BLI, Carbapeneme) notwendig ist.

Für die parenterale Initialtherapie erstmals ambulant erworbener komplizierter HWI eignen sich Cephalosporine der Gruppe 3a, Fluorchinolone und Aminopenicilline/BLI. Bei Risikofaktoren für multiresistente Erreger (z.B. „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamase [ESBL] bildende Enterobacteriaceae) können Antibiotika, wie Cephalosporine/BLI (Ceftolozan/Tazobactam; Ceftazidim/Avibactam) oder ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) eingesetzt werden [1], [7], [8], [9], [11], [12], [13], [14]. Bei Patienten mit nosokomial erworbenen bzw. Katheter-assoziierten HWI treten ebenfalls vermehrt multiresistente Erreger auf [22], [23], [26], [27]. Deshalb sollte zur empirischen Therapie ein Antibiotikum eingesetzt werden, das auch gegen seltenere und multiresistente gramnegative Erreger wirksam ist. Dafür kommen Cephalosporine der Gruppe 3b, einschließlich der Cephalosporin/BLI-Kombinationen Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam, oder 4 (Cefepim), Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 (lokale *Escherichia coli*-Resistenz beachten) und Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) in Frage [1], [8], [28], [29]. Will man gleichzeitig die bei diesen Antibiotika vorhandene Enterokokken-Lücke schließen, da Mischinfektionen mit Enterokokken häufiger bei Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen anzutreffen sind, bietet sich ein Acylaminopenicillin/BLI (z.B. Piperacillin/Tazobactam) an [1], [30]. 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 ESBL ein Cephalosporin/BLI (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam) [7], [8], [9], ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) bzw. bei gleichzeitigem Verdacht auf Pseudomonaden ein Cephalosporin/BLI (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam), oder ein Carbapenem der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) geeignet [1], [7], [8], [9], [28], [29]. Um Carbapenem-resistenter Erreger entgegenzuwirken, kommen zur parenteralen Initialtherapie hier auch die neuen Cephalosporin/BLI-Kombinationen, (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam) in

Frage [7], [8]. Bei ESBL-produzierenden Erregern könnte auch Fosfomycin als parenterale Initialtherapie erwogen werden; es liegen aber nur wenige Daten über die Monotherapie mit Fosfomycin bei komplizierten HWI vor [31], [32]. 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. Ceftobiprol (nur gegen *Staphylococcus aureus* und einige Stämme von *Enterococcus faecalis* wirksam), Daptomycin (gegen Enterokokken nur in hoher, nicht zugelassener Dosierung wirksam) oder Linezolid [2], [33], [34]. Für Harnwegsinfektionen gibt es hierzu jedoch keine ausreichenden Studien, so dass individuelle Therapieentscheidungen notwendig sind.

Patienten mit Diabetes mellitus

Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus sind problematisch, da sie die pathogenetisch bedeutsame Insulin-Resistenz verstärken können und durch die Aktivierung inflammatorischer Prozesse eine instabile Stoffwechselsituation verschlechtern. Dies gilt besonders für Patienten mit einem HbA1c-Wert >8,5% (HbA1c – IDFF >70 mmol/l) mit Neigung zu Hypo- und Hyperglykämien, für Patienten mit einem BMI >30 kg/m² und für Fälle mit einer manifesten diabetischen Nephropathie (ab Stadium 2b, Albumin-Ausscheidung ≥200 mg/l, Kreatinin-Clearance ≤60 ml/min) [35]. 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 anderen anatomischen Veränderungen keine antimikrobielle Therapie notwendig [36], [37]. 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 antimikrobielle Chemotherapeutika die hypoglykämische Wirkung oraler Antidiabetika verstärken können; allerdings sind andere Wechselwirkungen zwischen Antibiotika und Antidiabetika selten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und nach Nierentransplantation

Klinisch manifeste Harnwegsinfektionen begünstigen die Progression eines akuten und chronischen Nierenversagens. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, dialysepflichtigen Patienten oder nach Nierentransplantation sollten keine potentiell nephrotoxischen Antibiotika, z.B. Aminoglykoside oder Vancomycin verwendet werden. Die Dosierung der Antibiotika richtet sich nach dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung. Dosierungsempfehlungen finden sich in Normogrammen oder differenzierten Tabellen [38], [39], [40] und richtet sich u.a. nach dem Ausscheidungsmodus des Antibiotikums und der Nierenfunktion (siehe entsprechende Tabellen) [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46].

Unter den Bedingungen einer Nierenersatztherapie beeinflussen pharmakologische Eigenschaften wie die Molekülgröße des Antibiotikums, dessen Wasserlöslichkeit und die Proteinbindung sowie die Dialyseprozedur Dosierungsempfehlungen. Sinnvoll ist es, Antibiotika erst nach dem Abschluss der Dialysebehandlung (HD, HDF, CVVHD, CVVHDF) zu applizieren.

Urosepsis

Eine Urosepsis tritt nach hämatogener Streuung aus dem infizierten Harntrakt ohne oder nach vorangegangener instrumenteller Intervention auf. Es werden vornehmlich *Escherichia coli* und andere Enterobacteriaceae nachgewiesen. Nach urologischen Eingriffen bzw. bei Patienten mit Harndauerableitung mittels Katheter müssen auch multiresistente *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., Enterokokken und Staphylokokken berücksichtigt werden (siehe komplizierte HWI) [1], [22].

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 [47], [48], [49], [50], [51]. Dafür kommen u.a. Cephalosporine der Gruppen 3 oder 4 in Betracht [12], [52], [53]. Alternativen sind ein Acylaminopenicillin/BLI (z.B. Piperacillin/Tazobactam) oder ein Cephalosporin/BLI (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam) oder ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) oder der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem), je nachdem unter welchen Umständen die Urosepsis aufgetreten ist (siehe komplizierte/nosokomiale HWI) [7], [8], [9], [12], [28], [29], [30]. Eine Erweiterung des antibakteriellen Spektrums kann initial z.B. durch eine Kombination mit einem Aminoglykosid oder einem Fluorchinolon mit hoher Harnausscheidung erzielt werden [1]. Generell sollte eine maximal hohe Dosierung der Antibiotika gewählt werden [3], [54].

Da bei Urosepsis meist eine obstruktive Uropathie, z.B. bedingt durch Urolithiasis, Tumore, benigne Prostatahypertrophie, 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 bzw. 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 (z.B. transurethrale oder suprapubische Katheter, Ureterschleife, Nephrostomie) zu umgehen, damit der freie Urinabfluss wieder gewährleistet ist [47], [48], [55], [56].

Akute Prostatitis, Prostataabszess

Die empirische Therapie der akuten bakteriellen Prostatitis (ABP) richtet sich nach den gleichen Aspekten wie die der komplizierten Harnwegsinfektionen [1], [57]. Bei der spontan auftretenden ABP finden sich *überwiegend Escherichia coli und andere* Enterobacteriaceae. Bei Patienten mit einer ABP nach einem urologischen Eingriff finden sich gehäuft auch andere gramnegative Erreger, z.B. *Pseudomonas* spp. Bei diesen Patienten geht die ABP auch häufiger mit einer abszedierenden Verlaufsform einher; dabei werden wiederum häufiger auch *Klebsiella pneumoniae* gefunden [58].

Zur empirischen Therapie werden vorzugsweise Substanzen ausgewählt, die neben hohen Antibiotika-Konzentrationen im Harn auch eine ausreichende Konzentration im Prostatagewebe, Prostatasekret und Ejakulat gewährleisten [1]. 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 Gruppen 2 und 3 [57], [58], [59]. Eine Antibiotika-Anamnese ist jedoch besonders wichtig, da viele Patienten bereits Fluorchinolone im Vorfeld erhalten haben und hierbei das Risiko Fluorchinolon-resistenter Erreger groß ist. Alternativ können bei einer ABP dann auch Cephalosporine der Gruppen 3 und 4 oder Acylaminopenicilline/BLI eingesetzt werden. Da die ABP 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 [1], [57], [60].

Nach dem kulturellen Erregernachweis aus dem Harn (Prostatamassage ist bei der ABP 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 [1], [57], [60].

Akute Epididymitis, Epididymoorchitis ggf. mit Abszess

Während traditionell eine ätiologische Altersgrenze bei 35 Jahren gesetzt wurde (<35 Jahre: sexuelle übertragbare Erreger; >35 Jahre klassische Uropathogene) [1], [61], konnte kürzlich gezeigt werden, dass auch bei jungen Patienten klassische Uropathogene häufig vorkommen und entsprechend antimikrobiell adäquat erfasst werden müssen [62], [63].

Dies bedeutet, dass mit Ausnahme einer Gonokokken-Epididymitis, Fluorchinolone mit Aktivität gegen Chlamydien- (z.B. Levofloxacin), bevorzugt bei jungen Männern, Anwendung finden sollten. Die Kombination von Ceftriaxon i.m. mit Doxycyclin p.o. ist bei sexuell übertragbaren Erregern weiterhin akzeptiert. Bei älteren Männern kommen ebenfalls Fluorchinolone der Gruppen 2 und 3 in Frage, wenn eine ambulante Führung möglich ist [63].

Generell ist eine parenterale und stationäre Therapie nur bei schweren Verlaufsformen (z.B. Abszessbildung), ausgeprägten Komorbiditäten (z.B. Dauerkatheter), oder Therapieversagern notwendig. Zu beachten ist insbesondere bei Katheterträgern eine zunehmende Resistenzbildung gegenüber Fluorchinolonen, so dass eine Kombinationstherapie, z.B. mit einem Cephalosporin der Gruppe 3a, sinnvoll ist. Die parenterale Therapie sollte nach Erhalt des Antibiotogramms möglichst rasch auf eine orale Sequenztherapie umgestellt werden [62].

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 *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis* kommen ätiologisch die Vaginalflora und die Erreger der bakteriellen Vaginose in Frage, in seltenen Fällen auch Mykoplasmen und Ureaplasmen [64], [65], [66]. Hinsichtlich der Ätiologie aufgestiegener Infektionen sind, von Ausnahmen abgesehen, nur laparoskopisch gewonnene Proben, diagnostisch relevant [67]. Da kein einzelnes Antibiotikum gegen das gesamte

Spektrum der infrage 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, sodass 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 Fluorchinolon umgestellt werden [61], [68]. Cephalosporine sollten zur Erfassung von Anaerobiern primär mit Metronidazol kombiniert werden. Alternativ können auch Fluorchinolone oder Aminopenicilline/BLI verwendet werden. Zur Anwendung kommen Fluorchinolone der Gruppen 2 und 3, jeweils in Kombination mit Metronidazol, Aminopenicilline/BLI plus Doxycyclin oder das Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem) [68]. Stets erforderlich ist eine Verlaufskontrolle binnen 72 Stunden auch bei primär unkompliziert erscheinenden Infektionen [61]. Bei Therapieversagen sollte die antimikrobielle Behandlung rechtzeitig entsprechend den zwischenzeitlich zur Verfügung stehenden mikrobiologischen Befunden adaptiert werden und falls notwendig eine chirurgische Intervention eingeleitet werden [64], [65].

In der Gravidität muss das embryotoxische bzw. teratogene Potenzial verschiedener Antibiotika-Gruppen bei Einsatz vor der 14. SSW berücksichtigt werden.

Das in Deutschland etablierte Screening auf asymptomatische Bakteriurie in der Gravidität ist erneut in der Diskussion. Eine Cochrane-Analyse auf der Basis von 14 Studien ergab hinsichtlich Pyelonephritis eine Reduktion von 21% auf 5% (RR 0,23; 95% KI: 0,13–0,41), Geburtsgewicht <2.500 g von 13% auf 8,5% (RR 0,66; 95% KI: 0,49–0,89) sowie nicht signifikant Frühgeburt <38 SSW von 21% auf 13% (RR 0,37; 95% KI: 0,10–1,36) bei Antibiotika-Therapie [69]. In einer kürzlich publizierten prospektiv-randomisierten Multicenter-Untersuchung wurde dagegen kein Unterschied zu der Prävalenz von niedrigerem Geburtsgewicht und -zeitpunkt gefunden, wohl aber in Bezug auf eine Pyelonephritis [70]. Mit 16–22 SSW setzten Screening und ggf. Nitrofurantoin-Therapie allerdings recht spät ein. Eine detailliertere Analyse der Neugeborenen fand nicht statt. Prinzipiell herrscht geburtshilflich die Auffassung vor, dass derartige Studien über den Aspekt der Harnwegsinfektion hinaus schwer zu bewerten und ethisch ausgesprochen problematisch bzw. kaum durchführbar sind.

Tabelle 8.1: Empfehlungen zur empirischen parenteralen Antibiotika-Initialtherapie bei Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes (Antibiotika nach Gruppen)

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer (parenteral und oral)	EG
Akute unkomplizierte Pyelonephritis	<i>E. coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Andere Enterobacteriaceae <i>S. saprophyticus</i> (selten)	Ciprofloxacin	2x 0,4g	5–7 Tage ⁴	A
		Levofloxacin	1x 0,75g		A
		Cefotaxim	3x 2g		A
		Ceftriaxon ^{1,3, 6}	1x 1–2g		A
		Ceftazidim ²	3x 2g		A
		Piperacillin/Tazobactam ^{1,3}	3x 2,5–4,5g		A
		Cefepim ^{1,3}	2x 1–2g		B
		Ceftolozan/Tazobactam	3x 1,5g		B
		Ceftazidim/Avibactam	3x 2,5 g		B
		Gentamicin	1x 5 mg/kg		B
		Amikacin ³	2x 7,5 mg/kg 1x 15 mg/kg		B
		Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g		C
Harnwegsinfektionen – Kompliziert – Nosokomial – Katheter-assoziiert	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. Andere Enterobacteriaceae <i>P. aeruginosa</i> Enterokokken Staphylokokken	Ciprofloxacin ¹	2x 0,4 g	Bis 3–5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors	A
		Levofloxacin	1x 0,75 g		A
		Cefotaxim	3x 2 g		A
		Ceftriaxon ^{1,3,6}	1x 1–2 g		A
		Ceftazidim ²	3x 2 g		A
		Piperacillin/Tazobactam ^{1,3}	3x 2,5–4,5g		A
		Cefepim ^{1,3}	2x 1–2 g		B
		Ceftolozan/Tazobactam	3x 1,5 g		B
		Ceftazidim/Avibactam	3x 2,5 g		B
		Ertapenem	1x 1 g		B
		Imipenem/Cilastatin ¹	3–4x 1g		B
		Meropenem ¹	3x 1–2 g		B
		Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g		C
	Spektrumserweiterung bei Urosepsis ggf. Kombinationstherapie mit	Gentamicin	1x 5 mg/kg		B
		Ciprofloxacin ^{1,5}	2x 0,4 g		B
		Levofloxacin ⁵	1x 0,75 g		B
Akute Prostatitis Prostataabszess	<i>E. coli</i> Andere Enterobacteriaceae <i>P. aeruginosa</i> Enterokokken Staphylokokken	Ciprofloxacin ^{1,5}	2x 0,4 g	2–4 Wochen	B
		Levofloxacin ⁵	1x 0,75 g		B
		Cefotaxim	3x 2 g		B
		Ceftriaxon ⁶	1x 1–2 g		B
		Ceftazidim	3x 2 g		B
		Cefepim	2x 1–2 g		B
		Ceftolozan/Tazobactam	3x 1,5 g		B
		Ceftazidim/Avibactam	3x 2,5 g		B
		Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g		B
		Piperacillin/Tazobactam	3x 2,5–4,5 g		B
		Ertapenem	1x 1 g		B
		Imipenem/Cilastatin	3–4x 1 g		B
		Meropenem	3x 1–2 g		B

8. Infektionen der Nieren und des Urogenitaltrakts

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer (parenteral und oral)	EG
Akute Epididymitis Epididymoorchitis Ggf. mit Abszess	Männer mit V.a. Gonokokken- Epididymitis <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxon ⁶ i.m. + Doxycyclin	1 g ED 1x 200 mg	7–14 Tage	B
	Männer mit V.a. sex. übertragbare Erreger oder Enterobacteriaceae <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mykoplasma</i> spp. Enterobacteriaceae	Levofloxacin ¹	1x 0,5–0,75 g		B
	Männer mit V.a. Enterobacteriaceae allein	Ciprofloxacin Levofloxacin ¹	2x 0,4 g 1x 0,5–0,75 g		B B
	Enterobacteriaceae	Cefotaxim Ceftriaxon ⁶	3x 2 g 1x 1–2g		B B
Salpingitis, Endometritis, Tuboovarialkomplex	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp. Peptokokken Peptostreptokokken	Amoxicillin/Clavulansäure + Doxycyclin	3x 2,2 g 1–2x 0,1 g	(7–)10 Tage	B
		Gentamicin + Clindamycin	1x 5 mg/kg 3–4x 0,6 g		B
		Ciprofloxacin + Metronidazol	2x 0,4 g 2–3x 0,5 g		B
		Levofloxacin + Metronidazol	2x 0,5–0,75 g 2–3x 0,5 g		B
		Ertapenem	1x 1 g		B

EG: Empfehlungsgrad, ED: Einmaldosierung

¹ niedrigere Dosis in Studien getestet, höhere Dosis empfohlen von Experten

² nicht als Monosubstanz bei akuter unkomplizierter Pyelonephritis untersucht

³ dasselbe Protokoll für akute unkomplizierte Pyelonephritis und komplizierte HWI (Stratifizierung nicht immer möglich)

⁴ Therapiedauer in Studien parenteral und oral

⁵ wenn kein Fluorchinolon in der Anamnese

⁶ hohe hepatobiliäre Sekretion führt zu Selektion resistenter Erreger

Literaturverzeichnis

1. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Bonkat G, Cek M, Naber KG, Pickard R, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on urological infections. Arnhem, Netherlands: European Association of Urology; 2015. (European Association of Urology Guidelines).
2. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber KG, Perletti G, Wagenlehner CM, Weidner W. Anti-infective treatment of bacterial urinary tract infections. *Curr Med Chem*. 2008;15(14):1412-27. DOI: 10.2174/092986708784567699
3. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1009-34. DOI: 10.2165/00003088-200544100-00002
4. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Feb;31 Suppl 1:S68-78. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.033
5. Bichler KH, Eipper E, Naber K, Braun V, Zimmermann R, Lahme S. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Jun;19(6):488-98. DOI: 10.1016/S0924-8579(02)00088-2
6. 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, editors. *Nosocomial and health care associated infections in urology*. Plymouth, UK: Plymbridge Distributors; 2001. p. 179-191.
7. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, Yates K, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep;63(6):754-762. DOI: 10.1093/cid/ciw378
8. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet*. 2015 May 16;385(9981):1949-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0
9. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun;16(6):661-673. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30004-4
10. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. 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 Nov;54(5):1164-75. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.010
11. Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson RA, Lynn KL, Chambers ST, Barclay ML, Hornibrook J. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol*. 1996 Sep;46(3):183-6.
12. Jimenez-Cruz F, Jasovich A, Cajigas J, Jiang Q, Imbeault D, Woods GL, Gesser RM; Protocol 021 Study Group. A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and

- ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults. *Urology*. 2002 Jul;60(1):16-22. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01664-3
13. Naber KG, Landen H. Rapid resolution of symptoms with ciprofloxacin therapy in 3859 hospitalised patients with urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Mar;23 Suppl 1:S35-40. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2003.09.010
14. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. 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 Jan;71(1):17-22. DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.002
15. Sturm W. Isepamicin versus amikacin in the treatment of urinary tract infection. *J Chemother*. 1995 Jun;7 Suppl 2:149-54.
16. Wie SH, Kim HW, Chang UI. Effects of gentamicin monotherapy for the initial treatment of community-onset complicated non-obstructive acute pyelonephritis due to Enterobacteriaceae in elderly and non-elderly women. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Nov;20(11):1211-8. DOI: 10.1111/1469-0691.12711
17. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, Reuning-Scherer J, Church DA. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2000 Mar 22-29;283(12):1583-90. DOI: 10.1001/jama.283.12.1583
18. Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, Kim SS. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology*. 1998 Jul;52(1):51-5. DOI: 10.1016/S0090-4295(98)00160-5
19. Naber KG, Hauke, W. Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice. *Chemotherapie J*. 2001;10:29-34.
20. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylensstierna N, Lannergård A, Otto G, Settergren B, Ekman GS. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Aug 4;380(9840):484-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60608-4
21. Bjerklund Johansen TE, Cek M, Naber K, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P; PEP and PEAP study investigators; European Society of Infections in Urology. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol*. 2007 Apr;51(4):1100-11; discussion 1112. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.08.012
22. Johansen TE, Cek M, Naber KG, Stratchounski L, Svendsen MV, Tenke P; PEP and PEAP-study investigators; Board of the European Society of Infections in Urology. 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 Aug;28 Suppl 1:S91-107. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.05.005

23. 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 Aug;28 Suppl 1:S86-90. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.05.011
24. Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FM, Naber KG. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Dec;38 Suppl:64-70. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.009
25. Albrich WC, Harbarth S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Intensive Care Med*. 2015 Oct;41(10):1739-51. DOI: 10.1007/s00134-015-3978-8
26. 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 Feb;31 Suppl 1:S25-34. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.029
27. Wagenlehner FM, Krcmery S, Held C, Klare I, Witte W, Bauernfeind A, Schneider I, Naber KG. Epidemiological analysis of the spread of pathogens from a urological ward using genotypic, phenotypic and clinical parameters. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Jun;19(6):583-91. DOI: 10.1016/S0924-8579(02)00093-6
28. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotey P, Hedrich D, Redman R. 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 Sep;53(9):3782-92. DOI: 10.1128/AAC.00837-08
29. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Redman R, Weidner W, Naber KG. Urinary bactericidal activity of Doripenem versus that of levofloxacin in patients with complicated urinary tract infections or pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Apr;53(4):1567-73. DOI: 10.1128/AAC.01133-08
30. 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 Feb;19(2):95-103. DOI: 10.1016/S0924-8579(01)00481-2
31. Naber KG, Timmler R. Keimelimination durch Fosfomycin bei komplizierten Harnwegsinfektionen. *Therapiewoche*. 1983;33:3300-6.
32. Reffert JL, Smith WJ. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2014 Aug;34(8):845-57. DOI: 10.1002/phar.1434
33. 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 May;51(2-3):64-9. DOI: 10.1159/000085611
34. 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 (Baltim Md)*. 2004;12:322-7. DOI: 10.1097/01.idc.0000144898.12957.

35. Schlosser M, Hasslacher C, Wolf G. Nephropathie bei Diabetes. DDG Praxisempfehlung. Diabetologie. 2017;12 Suppl 2:S115-20.
36. Ooi ST, Frazee LA, Gardner WG. Management of asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. Ann Pharmacother. 2004 Mar;38(3):490-3. DOI: 10.1345/aph.1D355
37. Fünfstück R, Stein G. Asymptomatische Bakteriurie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten. 2007;26:269-78. DOI: 10.5414/NHP36269
38. Fünfstück R, Wagenlehner FM, Olschläger T, Naber KG. Harnwegsinfektionen: Zystitis, Pyelonephritis, Urosepsis [Urinary tract infections: cystitis, pyelonephritis, urosepsis]. Dtsch Med Wochenschr. 2012 Feb;137(5):198-201. DOI: 10.1055/s-0031-1292886
39. Fünfstück R, Naber KG, Bishop MC. Harnwegsinfektionen bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz und unter Dialysebedingungen. Nieren- und Hochdruckkrankheiten. 2011;40:395-400. DOI: 10.5414/NHX1381
40. Naber KG, Fünfstück R, Wagenlehner FME. Aktuelle Empfehlungen zur Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen. Urologie Scan. 2015;2:57-78. DOI: 10.1055/s-0034-1391490
41. Bouvier d'Yvoir MJY, Maire PH. Dosage regimens of antibacterials. Clin Drug Invest. 1996;11:229-39. DOI: 10.2165/00044011-199611040-00006
42. Schmechel H, Fünfstück R, Folger U, Robiller F, Schmechel R. Kritische Betrachtung der rechnerischen Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft und Gault – Versuch einer Korrektur. Nieren- und Hochdruckkrankheiten. 2005;10:433-44. DOI: 10.5414/NHP34433
43. Swan SK, Bennett WM. Drug dosing guidelines in patients with renal failure. West J Med. 1992 Jun;156(6):633-8.
44. Stein G, Eichhorn T, Fünfstück R. Harnwegsinfektionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Nieren- und Hochdruckkrankheiten. 2007;36:288-91. DOI: 10.5414/NHP36288
45. Aronoff G, Brater DC, Schrier R, Bennett WM. Use of drugs in patients with renal insufficiency. Workshop report. Blood Purif. 1994;12(1):14-9. DOI: 10.1159/000170140
46. Zolk O, Eschenhagen T. Infektionserkrankungen – Medikamenteninteraktion in der Antibiotikatherapie. Notfallmedizin. 2003;29:358-63. DOI: 10.1055/s-2003-42565
47. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008 Jan;36(1):296-327. DOI: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41

48. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008 Jan;34(1):17-60. DOI: 10.1007/s00134-007-0934-2
49. Townsend SR, Schorr C, Levy MM, Dellinger RP. Reducing mortality in severe sepsis: the Surviving Sepsis Campaign. *Clin Chest Med.* 2008 Dec;29(4):721-33, x. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.06.011
50. Elhanan G, Sarhat M, 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 Nov;35(3):283-8. DOI: 10.1016/S0163-4453(97)93194-7
51. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589-96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
52. Giamarellou H. Clinical experience with the fourth generation cephalosporins. *J Chemother.* 1996 Feb;8 Suppl 2:91-104.
53. Mandell LA, Bergeron MG, Ronald AR, Vega C, Harding G, Saginur R, Feld R, Duperval R, Landis SJ, Miedzinski LJ. 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 Sep;160(3):433-41. DOI: 10.1093/infdis/160.3.433
54. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Pharmacokinetic characteristics of antimicrobials and optimal treatment of urosepsis. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(4):291-305. DOI: 10.2165/00003088-200746040-00003
55. Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber KG, Weidner W. Therapeutic challenges of urosepsis. *Eur J Clin Invest.* 2008 Oct;38 Suppl 2:45-9. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02008.x
56. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Optimal management of urosepsis from the urological perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Nov;30(5):390-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.06.027
57. Wagenlehner FM, Naber KG, Bschleipfer T, Brähler E, Weidner W. Prostatitis and male pelvic pain syndrome: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Mar;106(11):175-83. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0175
58. Millán-Rodríguez F, Palou J, Bujons-Tur A, Musquera-Felip M, Sevilla-Cecilia C, Serrallach-Orejas M, Baez-Angles C, Villavicencio-Mavrich H. Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol.* 2006 Feb;24(1):45-50. DOI: 10.1007/s00345-005-0040-4
59. Wagenlehner FM, Naber KG. Fluoroquinolone Antimicrobial Agents in the Treatment of Prostatitis and Recurrent Urinary Tract Infections in Men. *Curr Infect Dis Rep.* 2005 Jan;7(1):9-16. DOI: 10.1007/s11908-005-0018-9
60. Schaeffer AJ, Anderson RU, Krieger JN, Lobel B, Naber KG, Nakagawa M. Consensus statement on prostatitis. The assessment and management of male pelvic pain syndrome, including prostatitis. In:

- Edition MLUTD, editor. 6th International Conference on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases. Paris: Health Publications; 2006. p. 343-75.
61. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted disease treatment guidelines. MMWR Recommendations and Reports. 2006;55:1-94.
 62. Pilatz A, Hossain H, Kaiser R, Mankertz A, Schüttler CG, Domann E, Schuppe HC, Chakraborty T, Weidner W, Wagenlehner F. Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations. Eur Urol. 2015 Sep;68(3):428-35.
DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.005
 63. Eickhoff JH, Frimodt-Møller N, Walter S, Frimodt-Møller C. A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age. BJU Int. 1999 Nov;84(7):827-34.
 64. Hoyne UB. Tuboovarialabszess, Pelveoperitonitis und septischer Schock. Gynäkologe. 2002;4:353-62. DOI: 10.1007/s00129-002-1172-x
 65. Livengood III CH. Tubo-ovarian abscess. In: Mead PB, Hager, WD, Faro S, editors. Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology. Malden: Blackwell Science Inc; 2000. p. 412-8.
 66. Sweet RL. Pelvic Inflammatory Disease: Treatment. In: Mead PB, Hager, WD, Faro S, editors. Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology: Malden: Blackwell Science Inc; 2000. p. 400-5.
 67. Jacobson L, Weström L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. Diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy. Am J Obstet Gynecol. 1969 Dec 1;105(7):1088-98.
DOI: 10.1016/0002-9378(69)90132-X
 68. Infektiologische Empfehlungen und Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in Gynäkologie und Geburtshilfe. München: medifact-publishing; 2002.
 69. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub2
 70. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, Vogelvang TE, Verhoeven CJ, Langenveld J, Woiski M, Oudijk MA, van der Ven JE, Vlegels MT, Kuiper PN, Feiertag N, Pajkrt E, de Groot CJ, Mol BW, Geerlings SE. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2015 Nov;15(11):1324-33.
DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5

9. Haut- und Weichgewebeinfektionen

Cord Sunderkötter, Karsten Becker, Christian Eckmann, Wolfgang Graninger, Peter Kujath, Helmut Schöfer

Einleitung

Bakterielle Haut- und Weichgewebeinfektionen (HWGI) gehören weltweit zu den häufigsten Infektionen. Viele nehmen ihren Ausgang von chronischen Wunden (deren Häufigkeit mit zunehmendem Alter der Patienten ansteigt), andere von kleinen oberflächlichen Läsionen (Impetigo oder Fußmykose), wiederum andere von akuten Traumata oder Operationswunden.

HWGI zeigen in der klinischen Ausprägung ein breites Spektrum von oberflächlichen Pyodermien bis zur lebensbedrohlichen Myonekrose mit hoher Letalität [1]. Um die Vielfalt der Erkrankung zu gliedern, schlug 1990 der britische Mikrobiologe Kingston eine Einteilung in drei Schweregrade vor, deren maßgebliches Kriterium die Notwendigkeit oder Dringlichkeit der chirurgischen Intervention ist [2].

Eine weitere klinische, bis vor wenigen Jahren zulassungsrelevante Definition war die der „komplizierten“ Haut-/Weichgewebeinfektionen (engl: complicated skin and soft tissue infections, cSSTIs). Sie war gleichsam Einschlusskriterium für die klinischen Antibiotikastudien und lag nach der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vor, wenn die Notwendigkeit einer größeren chirurgischen Intervention wegen Ausbreitung bis zur Faszie (schwere Phlegmone) bestand oder mehr als 3% der Körperoberfläche befallen waren oder eine schwere Grundkrankheit oder andere Umstände vorlagen, welche ein Ansprechen der Therapie erschwerten (siehe **Tabelle 9.1**) [3].

Seit 2013 werden v.a. für Studien folgende Einschluss- und Verlaufskriterien von der FDA unter dem Begriff „akute bakterielle Haut- und Weichgewebeinfektionen“ („acute bacterial skin and skin structure infections“) (ABSSSI) empfohlen [4], [5]. Darunter sollen „Cellulitis“ und Erysipel, Wundinfektionen und größere kutane Abszesse eingeschlossen werden, die eine Mindestausbreitung von Erythem, Schwellung und Induration bzw. Infiltration von 75 cm² haben.

Ferner ist bei HWGI zu berücksichtigen, dass es sich um eine lokale oder um eine sich diffus ausbreitende Infektion mit Allgemeinreaktion handeln kann [6]. Auch die Tiefe der Infektionen mit Ausbreitung auf das Subkutangewebe, die Faszie oder die Muskulatur muss berücksichtigt werden.

Problematisch für evidenzbasierte Empfehlungen sind die nicht deckungsgleiche Verwendung von Entitätsbegriffen in der deutschsprachigen und angelsächsischen Literatur und das Fehlen allgemein anerkannter Definitionen (siehe unten: „Cellulitis“-Begriff und neu eingeführte Definition einer „begrenzten Phlegmone“). Deshalb erörtern wir hier die von uns benutzten Definitionen, d.h. infizierte Wunde (ohne Weichgewebeinfektion) versus Erysipel versus begrenzte Phlegmone versus schwere Phlegmone versus nekrotisierende Weichgewebeinfektionen [7], [8], [9], [10], [11].

Für schwere und komplizierte, initial kalkuliert therapierte HWGI gilt, dass bei ausbleibendem Therapieerfolg in jedem Fall eine gezielte Therapie nach Erregernachweis und Empfindlichkeitsprüfung erfolgen

soll. Voraussetzung hierfür ist die Gewinnung von Abstrichen, Aspiraten oder, wenn gewinnbar, korrekt entnommener Gewebeproben vor Ansetzen der Antibiotika-Therapie [7], [8].

Zu den Infektionen mit überwiegend konservativer Behandlung, d.h. primär kutanen, oberflächlichen bakteriellen Infektionen gehören z.B. Impetigo contagiosa, Erysipel, begrenzte Phlegmone und Erysipeloid, mitunter auch Furunkel.

Indikationen für eine systemische Antibiotikagabe sind die diffuse Ausbreitung einer Infektion im Weichgewebe und/oder eine infektionsbedingte Allgemeinreaktion des Körpers, wie Frösteln, Fieber, Abgeschlagenheit, neutrophile Leukozytose und CRP-Erhöhung. Bei Fieber sollten drei Blutkultursets (jeweils aerob und anaerob) abgenommen werden.

In den Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) von 2014 wurde die Anwesenheit von ≥ 1 oder ≥ 2 Zeichen des bis dahin so gedeuteten oder bezeichneten „systemischen inflammatorischen Response Syndroms“ (SIRS) als Kriterium für mäßig starke („moderate“) oder schwere („severe“) HWGI („cellulitis“) genommen, und damit einhergehend die Entscheidung abgeleitet, ob eine und wenn, welche parenterale Therapie anzuwenden sei [12], [13]. Die entsprechenden Zeichen, d.h. Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Hypothermie ($<36^{\circ}\text{C}$), Leukozytose $>12.000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $<400/\mu\text{l}$, Tachykardie ($>90/\text{min}$) oder Tachypnoe (>24 Atemzüge/min), stellen Anzeichen einer beginnenden Sepsis dar. Nach der neuen Konsensus-Definition von 2016 wird allerdings ein SIRS-Stadium nicht mehr definiert [14]. Stattdessen wird als wegweisendes Kriterium für eine Sepsis die Organdysfunktion zugrunde gelegt, und der sogenannte „quickSOFA“ Score etabliert zur schnellen Ermittlung einer möglichen Sepsis bzw. eines erhöhten Risikos für einen ungünstigen Verlauf bei Patienten mit Verdacht auf Infektion. Er ergibt sich, wenn ≥ 2 der folgenden 3 Kriterien vorliegen (<http://www.qsofa.org/>) [14] (siehe Kapitel 11):

- niedriger systolischer Blutdruck (≤ 100 mmHg),
- erhöhte Atemfrequenz (≥ 22 Atemzüge pro min) oder
- veränderter mentaler Status (Glasgow-Koma-Skala <15).

Indikationen für eine parenterale (ggf. sequentielle) Antibiotika-Therapie sind allgemein:

- schwere Infektion mit ausgeprägten systemischen Zeichen oder mit Zeichen einer beginnenden Sepsis (weitere Kriterien für schwere Infektionen werden bei den jeweiligen Infektionen näher erläutert),
- kritische Lokalisation mit dem Risiko gravierender Folgen (z.B. Hand- oder Gesichtsbereich),
- Vorliegen entsprechender Komorbiditäten (z.B. Durchblutungsstörungen, gastrointestinale Resorptionsstörungen),
- relevante Immunsuppression.

Bei vielen Antibiotika müssen die Dosisempfehlungen erhöht werden, um – insbesondere bei schwerkranken Patienten – eine ausreichende Wirksamkeit zu erzielen. Kritisch kranke Patienten sind in den Zulassungsstudien oft nicht eingeschlossen. Bei ihnen kommt es aber aufgrund veränderter Volumenverteilung und Clearance zu systemischen Reaktionen mit Änderungen in der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik. Besonders Beta-Lactame sollten und können daher bei kritisch kranken Patienten v.a.

initial in sehr hohen Dosen eingesetzt werden (u.a. Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Mero-penem) [15], [16].

Wir haben daher in der **Tabelle 9.2** sowie im Text an manchen Stellen außer den zugelassenen Dosen auch Empfehlungen für höhere Dosen angegeben. Die höheren Dosen sollen erwogen werden bei Zeichen einer Sepsis [14] oder bei Anzeichen entsprechend der ehemaligen SIRS-Definition (Fieber [Körpertemperatur $>38^{\circ}\text{C}$] oder Hypothermie [Körpertemperatur $<36^{\circ}\text{C}$], Leukozytose [Leukozyten $>12.000/\mu\text{l}$] oder Leukopenie [Leukozyten $<400/\mu\text{l}$], Tachykardie [Herzfrequenz $>90/\text{min}$] oder Tachypnoe [>24 Atemzüge/min]) oder bei ungenügendem Ansprechen empirisch sonst wirksamer Antibiotika.

Wir verweisen zu den Dosen bei kritisch kranken Patienten außerdem auf die Empfehlungen in Kapitel 11.

Therapie ausgewählter bakterieller Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Nachfolgend sind die Empfehlungen für die parenterale Antibiotika-Therapie ausgewählter HWGI aufgeführt. Indikationen für die orale Applikation (z.B. Erysipel-Prophylaxe) werden genannt oder es wird auf die PEG-Empfehlungen zur oralen Therapie hingewiesen [9].

Empfehlungen zur kalkulierten Therapie bei Verdacht auf MRSA finden sich zusammengefasst in einem gesonderten Abschnitt.

Impetigo und Ekthym

Zur Behandlung der Impetigo und des Ekthyms, der tiefen und ulzerierenden Form der Impetigo, ist keine parenterale Antibiotikagabe erforderlich.

Furunkel und Karbunkel

Der häufigste Erreger ist *Staphylococcus aureus*. Vielfach in den USA, aber auch in Deutschland können diese durch PVL-positive MSSA bzw. MRSA (in der Regel sog. „Community-acquired MRSA“ [CA-MRSA]) verursacht werden. Furunkel und Karbunkel sollten inzidiert werden, wenn sie genügend abszediert („gereift“) sind [17]. Die Reifung kann durch ichthyolhaltige Zugsalben oder warme feuchte Umschläge gefördert werden (Expertenmeinung). Wenn das umgebende Weichgewebe deutlich gerötet und induriert ist oder systemische Symptome bestehen (siehe oben) oder es sich um größere, noch nicht deutlich abszedierte („gereifte“) Furunkel im Gesicht oder anderen gefährdeten Regionen handelt, sind in der Regel zusätzlich Antibiotika angezeigt (für eine Übersicht [11]).

Eine Indikation für eine rasche *parenterale* Gabe von Antibiotika stellt die Lokalisation in der Zentrofazial-region dar, um die Gefahr einer Orbitaphlegmone, Sinus cavernosus-Thrombose oder Meningitis zu mindern.

Mittel der ersten Wahl: Cefazolin 3x 1 g/d i.v. oder Flucloxacillin 3x 1 g/d i.v. (höhere Plasmaeiweißbindung) (Expertenmeinung).

Mittel der zweiten Wahl: Cefuroxim i.v. (3x 1,5 g) oder Clindamycin i.v. (bei reinem Abszess 3x 0,6 g [gemäß Fachinformation], bei phlegmonöser Ausbreitung 4x 0,6 g oder 3x 0,9 g [gemäß Fachinformation] bis 3x 1,2 g [Expertenmeinung]) [17], [18].

Bei Penicillin-Allergie: Clindamycin (Dosis siehe oben).

Die Therapiedauer sollte möglichst 5–7 Tage betragen [17], [19].

Wenn Furunkel sich bei ansonsten gesunden Patienten außerordentlich rasch entwickeln, sich schnell ausdehnen, schnell Nekrosen ausbilden oder rezidivieren, sollte ein PVL-bildender *Staphylococcus aureus* als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden (weiteres Vorgehen unten im Abschnitt zu MRSA).

Furunkulose

Die Behandlung erfolgt wie beim Furunkel, ergänzt um eine Sanierung der Erregerreservoirs (z.B. PVL-positive *Staphylococcus aureus*) und um die Behandlung von Grundkrankheiten (Diabeteseinstellung) [18].

Abszesse

Kutane Abszesse sind abgekapselte, infolge Gewebeerstörung durch Granulozyten und bakterielle Enzyme entstandene, mit Eiter gefüllte Hohlräume in der Dermis und Subkutis, die klinisch prall fluktuierende, düsterrote, schmerzhaft, überwärmte Schwellungen unter meist intakter Epidermis darstellen. Sie sind je nach Entstehung entweder durch eine oder mehrere Bakterienarten bedingt. Die Erreger (v.a. *Staphylococcus aureus*, aber auch hämolysierende Streptokokken, Enterobacteriaceae u.v.a.) entstammen meist der residenten oder transienten Hautflora (Mikrobiota), bei penetrierenden Verletzungen auch dem eingedrungenen Gegenstand. Abszesse können ein hohes Komplikationsrisiko aufweisen und zählen zu den Kompartimenten mit grundsätzlich schwerer Erreichbarkeit für Antibiotika.

Therapie der ersten Wahl: Inzision und Drainage, chirurgische Versorgung.

Kommentar zur Evidenz: Bei Abszessen ist laut Studien und systematischer Übersichten die Inzision und Drainage die wichtigste und primär wirksamste Therapie, auch um einer Streuung vorzubeugen. Je nach Abszessgröße kann die Inzision und Drainage auch bei Infektion mit CA-MRSA genügen [17], [20], [21]. Anmerkung: Kurz vor Drucklegung erschien eine Studie aus den USA, die bei *Staphylococcus-aureus*-bedingten Abszessen mit einer Größe von $\leq 5 \text{ cm}^2$ (MSSA und MRSA) eine signifikant bessere Heilungsrate feststellte, wenn nach Drainage für 7–10 Tage Clindamycin oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol statt Placebo gegeben wurde (83,1% bzw. 81,7% im Vergleich zu 68,9%). Nach Clindamycin traten binnen eines Monats weniger Rezidive auf (6,8%) als nach Trimethoprim/Sulfamethoxazol (13,5%) oder Placebo (12,4%), dafür aber auch mehr unerwünschte Ereignisse (21,9% gegen 11,1% oder 12,5%). Es wurden in der Studie aber keine Angaben gemacht, wie hoch der Anteil der PVL-Bildner war, obgleich in den USA PVL-positive MRSA (USA300) endemisch sind. Außerdem war die Behandlungsdauer ungewöhnlich lang [22]. Die Ergebnisse sind nicht direkt auf die Situation in Mitteleuropa übertragbar, sodass sie zu keiner Änderung unserer Empfehlungen geführt haben.

Nach der Inzision kann je nach Größe des Abszesses erwogen werden, die Abszesshöhle mit silberhaltiger Hydrofaser auszufüllen, welche sich gegenüber Iodophorm-Gaze bezüglich Heilungsdauer und Schmerzen als überlegen gezeigt hat [23]. Aber hieraus kann keine allgemeine Regel gefolgert werden, da es keine kontrollierte Studie gibt, die den Vorteil von Füllungen überhaupt belegt, und da andere Füllungsmaterialien schmerzhafter als eine einfache sterile Abdeckung waren [24]. Am wichtigsten ist es, einen kontinuierlichen Abfluss zu gewährleisten.

Indikationen für die zusätzliche Gabe von Antibiotika ergeben sich bei:

- Lokalisation im Gesicht, an den Händen oder im Genitoanalbereich,
- gekammerten Abszessen oder anderen Erschwernissen einer ausreichenden Drainage (eine genügende Drainage sollte aber, wann immer möglich, Vorrang haben und nicht durch die Antibiotika-Gabe ersetzt werden),
- rezidivierenden Abszessen [18],
- diffuser Ausbreitung in die Weichgewebe (Phlegmone), v.a. wenn a) das umgebende Weichgewebe deutlich gerötet und induriert ist, oder systemische Symptome bestehen (siehe oben), und b) der Prozess nicht bereits deutlich abszediert („gereift“) ist;
- Immunsuppression,
- Risikofaktoren im Sinne einer komplizierten HWGI,
- systemischen Symptomen (siehe oben).

Da Abszesse für Antibiotika schwer erreichbar sind, sollten v.a. gut membrangängige Antibiotika verwandt werden (Clindamycin; gute Gewebepenetration haben auch einige Fluorchinolone [besonders Moxifloxacin]). Nach Erregernachweis und Empfindlichkeitsprüfung kann die Therapie optimiert werden. Bei Normalisierung von Temperatur, Allgemeinsymptomen, CRP und Leukozytose <8.000/μl kann die Antibiotika-Behandlung beendet werden. Fünf Therapietage können ausreichen [19]. Wenn frühe, noch nicht gereifte Abszesse nicht von einer begrenzten Phlegmone unterschieden werden können, sollte zunächst eine Therapie wie bei begrenzten Phlegmonen begonnen werden.

Bei Indikationen für eine Antibiotika-Therapie, aber ohne Notwendigkeit einer parenteralen Gabe, kann nach gelungener Drainage eine orale Therapie über 5–7 Tage ausreichend sein: Cefadroxil (2x 1 g p.o., maximal 4 g/d) oder Cefalexin (3x 1 g p.o.) (Studie bei Kindern: [17]), bei tiefen Abszessen Clindamycin (3x 0,6 g/d) (gute Gewebepenetration und Aktivität gegen Anaerobier [17], [18]).

- *Bei Indikation für eine parenterale Gabe und Verdacht auf ausschließlich grampositive aerobe Erreger:* Cefazolin 4x 0,5 g [25] oder 2x 1 g (bei gramnegativen Erregern bis 2x 2 g [Fachinformation]) oder Flucloxacillin (3x 1 g oder 4x 1 g [Fachinformation]). Zur Behandlung schwerer, lebensbedrohlicher Infektionen werden für Cefazolin (abgeleitet von gemessenen Gewebespiegeln [25]) höhere Dosen von 3x 1–2 g/d (die Fachinformation gibt eine maximale Tagesdosis von 6 g, bei lebensbedrohlichen Infektionen von maximal 12 g an) und für Flucloxacillin von 12 g pro Tag (Maximaldosis laut Fachinformation) empfohlen (Expertenmeinung).

- *Bei tiefen Abszessen:* Clindamycin (3x 0,6 g/d (Fachinformation) oder 4x 0,3 g/d für mindestens 5 Tage (klinische Studie zu oraler Gabe bei infizierten Gingivitis und odontogenen, drainierten Abszessen [19]). Bei schweren Hautinfektionen werden höhere Dosen empfohlen (z.B. Clindamycin 3x 0,9 g/d, 4x 0,6 g/d oder 3x 1,2 g/d (Expertenmeinung); die Höchstdosis gemäß Fachinformation beträgt 4,8 g/d.
Moxifloxacin war in dieser Studie dem Clindamycin zwar bezüglich Wirkeintritts leicht überlegen, wird aber von uns wegen anderer Eigenschaften nicht in gleichem Maß empfohlen.
- *Bei oberflächlichen Abszessen durch möglicherweise auch gramnegative Bakterien:* aufgrund entsprechend hoher bakterieller Kontamination an der Eintrittspforte: Cefuroxim (3x 750–1.500 mg/d), zweite Wahl Cefazolin in einer Dosis von mindestens 2x 2 g/d).
- *Wenn der Abszess ausgeprägt bzw. phlegmonös und eine Infektion mit Anaerobiern oder gramnegativen Erregern wahrscheinlich ist, d.h. bei penetrierenden Traumata mit kontaminierten Gegenständen, bakterienreiche Areale, Wundinfektionen nach Operationen im Bereich der Axilla, des Darmes, der Perinealgegend oder des weiblichen Genitaltraktes:*
 - *Erste Wahl:* Ampicillin/Sulbactam [26] oder Amoxicillin/Clavulansäure (3–4x 1,2 g) (Studie zu komplizierten HWGI z.B. [27]).
 - *Zweite Wahl:* Piperacillin/Tazobactam (wegen des sehr breiten Spektrums), gefolgt von einer oralen Amoxicillin/Clavulansäure-Gabe [28].
 - *Bei Penicillin-Allergie:* Ciprofloxacin plus Metronidazol (keine Studie, Expertenmeinung); mit geringerem Empfehlungsgrad: Moxifloxacin.
- *Bei rezidivierenden Abszessen zusätzlich:* a) Diagnostik zum Ausschluss von Pilonidalsinus, Acne inversa, Fremdkörpern und Infektion mit PVL-positivem *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA oder MSSA); Ausschluss von Störungen der Neutrophilen (nur wenn die Rezidive in der Kindheit begonnen haben); b) ggf. (bei *Staphylococcus aureus*) eine 5-tägige lokale Dekolonisierung mit nasalem Mupirocin und täglicher Ganzkörperwaschung (z.B. mit Chlorhexidin, Octenisan) sowie täglichem Austausch persönlich genutzter Gegenstände (Handtücher u. ä.); die Evidenzlage hierfür ist allerdings schwach [12].
- *Bei Verdacht auf CA-MRSA (siehe auch gesonderten Abschnitt zu MRSA):*
 - *Erste Wahl:* (aufgrund vorliegender Studien in den USA mit v.a. CA-MRSA): orale Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2x 160/800 mg/Tag; gegen CA-MRSA, aber auch gegen Hospital-assoziierte MRSA [HA-MRSA] und Streptokokken wirksam) [29], [30], [31], [32] oder Clindamycin (auch parenteral [33]; auch gegen Streptokokken wirksam).
 - *Zweite Wahl:* orales Doxycyclin [12], [34]. Weiteres Vorgehen entsprechend Antibiotogramm sowie nach den Empfehlungen für eine MRSA-Dekolonisierung [35].

Kommentar zur Evidenz: Für die hier genannten Indikationen und für die Auswahl einer systemischen Antibiotika-Therapie gibt es nur wenige Studien, die dann aber meist auch Phlegmone einbeziehen [29], [30], [33].

In der PEG-Resistenzstudie 2013 erwiesen sich sämtliche HA-MRSA (n=75) und *Streptococcus-pyogenes*-Isolate (n=246) als Cotrimoxazol-sensibel [31], [32].

Weitere kontrollierte randomisierte Studien zu unkomplizierten eitrigen Hautinfektionen gibt es für orale Antibiotika:

- Clindamycin und Cephalexin für 7 Tage zur Behandlung von „uncomplicated skin and soft tissue infections (SSTIs)“ bei ambulant behandelten Kindern in den USA, die mehrheitlich durch CA-MRSA verursacht wurden: nach 7 Tagen 97% Heilung bei Cephalexin und 94% bei Clindamycin (Unterschied nicht signifikant) [17].
- Placebo-kontrollierte oder direkte Vergleichsstudien zu unkomplizierten HWGI („abscesses >5 cm“ oder sog. „Cellulitis“ im Sinne einer nicht eiternden Infektion) gab es zuletzt mit oralen Antibiotika in den USA. Sie betrafen mithin eine Population mit hoher Prävalenz von PVL-positiven MRSA (ST-8 bzw. USA300). Eine Studie zeigte, dass orales Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2x 320/1.600 mg pro Tag für 7 Tage) bei drainierten Abszessen die Heilungsrate gegenüber der Placebo-Applikation erhöhte (92,9% vs. 85,7%) und die Anzahl wiederholter Drainagen oder weiterer Abszesse dezimierte [30]; letzteres belegte auch eine ältere Studie, die aber keine bessere Heilung des drainierten Abszesses nachweisen konnte [29]. Eine weitere Vergleichsstudie zu unkomplizierten Hautinfektionen (im Sinne von Abszessen >5 cm oder sog. „Cellulitis“) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2x 160/800 mg pro Tag p.o.) und Clindamycin (3x 300 mg pro Tag p.o.) [33]. In einer US-amerikanischen Studie konnte kein signifikanter Wirkunterschied zwischen den beiden o.a. Tagesdosen von Trimethoprim/Sulfamethoxazol festgestellt werden [34].

In den Leitlinien der IDSA wird zur kalkulierten Therapie bei Abszessen eine Antibiotika-Therapie empfohlen, die sowohl gegen PVL-positive MRSA als auch gegen Streptokokken wirksam ist: Clindamycin oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol plus ein Cephalosporin [12]. In Deutschland, Österreich und der Schweiz sind Streptokokken nach unserer Erfahrung selten die entscheidende Ursache für Abszesse. Im deutschsprachigen Raum, in dem überregional keine hohe Prävalenz an CA-MRSA, sondern allenfalls an PVL-positiven MSSA vorliegt [36], gilt daher für unkomplizierte begrenzte Infektionen, dass Isoxazolylicillin (in Deutschland Flucloxacillin) bei Nachweis von *Staphylococcus aureus* sehr gut wirksam sind und einen relativ geringen Selektionsdruck ausüben (Expertenmeinung). Flucloxacillin hat gegenüber Cephalosporinen eine höhere Plasmaproteinbindung, ein genetisch determiniertes Risiko für eine Hepatopathie (und eine ungünstige Wechselwirkung, z.B. mit Methotrexat). Sie sollten daher nicht länger als 14 Tage gegeben werden.

Weitere Kommentare zur Evidenz finden sich im Abschnitt „Begrenzte Phlegmone“.

Erysipeloid („Schweinerotlauf“)

Der Erreger ist *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Therapie der Wahl für die lokale Infektion und die seltene systemische Ausbreitung (mit Fieber, Endokarditis oder Arthritis) ist die orale Gabe von Penicillin. Bei Patienten mit Penicillin-Allergie kommen Clindamycin oder Fluorchinolone infrage. Beachtenswert ist die Resistenz von *Erysipelothrix* gegenüber Glykopeptiden und Sulfonamiden.

Erysipel („Wundrose“, in Österreich auch „Rotlauf“)

Das klassische Erysipel stellt eine akut bakterielle, nicht-eitrige Infektion der Dermis dar, welche die Lymphspalten und Lymphgefäße mit einbezieht, mit deutlicher Entzündungsreaktion einhergeht, und meist von kleinen Eintrittspforten ausgeht; als Erreger gelten beta-hämolysierende Streptokokken, meist der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*) und seltener der Gruppen B, C und G [37,38], deren kultureller Nachweis im Gewebe oder an Eintrittspforten allerdings oft nicht gelingt [zusammengefasst in 38], [Sunderkötter, Becker, et al., Manuskript in Vorbereitung]. Diese Definition ist klinisch relevant, weil beta-hämolysierende Streptokokken Penicillin-empfindlich sind und somit Penicillin die Therapie der Wahl darstellt.

Eintrittspforten sind meist kleine Läsionen (z.B. eine Mykose im Zehenzwischenraum, Impetigo contagiosa, Wunden). Die charakteristischen Symptome und Parameter, welche es u.a. von begrenzten Phlegmonen unterscheiden, sind:

- a) ein akutes, überwärmtes, unterschiedlich schmerzhaftes, hellrotes Erythem mit glänzender Oberfläche, scharf begrenzten Rändern und zungenförmigen Ausläufern, meist einige Zentimeter entfernt von der Eintrittspforte beginnend,
- b) bereits initial systemische Entzündungsreaktion aus Fieber oder zumindest Frösteln, selten Schüttelfrost, sowie
- c) erhöhte BSG, erhöhtes CRP und mitunter eine Leukozytose oder Neutrophilie (hier fehlt es an ausreichenden Studien).

Je nach Toxin-Ausstattung der Bakterien und Entzündungsreaktion des Patienten können Blasen und Einblutungen auftreten. Auch der Übergang in eine Bakteriämie und Sepsis ist möglich. Prädispositionsstellen sind die Unterschenkel oder das Gesicht. Prinzipiell kann jedoch jedes Hautareal betroffen sein. Es finden sich Schwellungen der drainierenden Lymphknoten und gelegentlich eine sichtbare Lymphangitis.

Nur wenn die Haut z.B. durch chronische Stasis oder andere Dermatosen deutlich verändert ist oder bei Infektionen im Gesicht, wird die Diagnose schwieriger, da dann die therapeutisch relevante Unterscheidung zu begrenzten Phlegmonen (siehe unten) nicht immer möglich ist.

- *Bei unkompliziertem Erysipel* ansonsten gesunder Erwachsener ist eine orale Therapie mit Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V), 3x 1,2–1,5 Mio. IE/d für 7–14 Tage, ausreichend.
- *Bei kompliziertem Erysipel* i.S. eines hämorrhagischen, nekrotisierenden oder blasigen Erysipels und/oder einer Lokalisation im Gesicht sowie *bei sonstigen Indikationen für eine systemische Antibiotikagabe* (z.B. venöse oder arterielle Durchblutungsstörungen, gastrointestinale Resorptionsstörungen) ist eine parenterale Antibiotika-Therapie des Erysipels indiziert. Relative Indikationen für eine parenterale Therapie sind deutliche Systemzeichen wie Fieber, Leukozytose oder Neutrophilie und CRP-Anstieg. Hier kann aber bei Immunkompetenz auch eine orale Therapie ausreichen oder rasch auf eine orale Therapie umgesetzt werden (Sequenztherapie).

Mittel der Wahl: Penicillin G i.v. 3x 10 Mio. IU/Tag für 7–10 Tage oder für etwa 5–7 Tage mit nachfolgender oraler Gabe von Penicillin V (3x 1,2–1,5 Mio. IE/Tag). (Ergänzende

Anmerkungen zu den Dosierungen von Penicillin G und Penicillin V bei der Behandlung des komplizierten Erysipels — Das EUCAST hat zuletzt als Grundlage für die Bewertung "Penicillin-sensibel" folgende Dosierungen zugrunde gelegt: Phenoxymethylpenicillin: 3–4x 0,5–2 g oral, und Benzylpenicillin: als hohe Dosis 4–6x 1,2g (entsprechend 4–6x 2 Mio. IU). Gemäß der Erfahrung der Autoren hat sich bei Erysipel die Dosierung 3x 10 Mio. IE/Tag seit Jahrzehnten bewährt und in der Klinik sich die dreimalige Gabe einer hohen Dosis als praktischer und zuverlässiger gezeigt als eine viermalige (und damit auch nächtliche) Gabe. In den Studien, die in einen Cochrane Review [39] eingeschlossen wurden, werden Dosen angegeben von 3x 3g (3x 5 Mio. IU), 8x 2,5 Mio. IU bis Fieberfreiheit, 6x 18 [sic] Mio. IU bis Fieberfreiheit, und in der Leitlinie der IDSA 4–6x 2–4 Mio. IU [12]. Die Behandlungsdauer beträgt je nach Schwere mindestens 7–10 Tage; eingeschlossen sind dabei 1–2 Tage Therapie über den Rückgang der klinischen Symptome hinaus, um das Risiko für eine Persistenz von Streptokokken im Gewebe möglichst gering zu halten [9], [37], [39].

Immer sollte auch eine Behandlung möglicher Eintrittspforten erfolgen (z.B. einer Interdigitalmykose).

- *Wenn eine begrenzte Phlegmone (siehe unten) nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann*, z.B. auf vorgeschädigter Haut, empfehlen wir zunächst zwar eine primäre Applikation von Penicillin G i.v. (3x 10 Mio. IU/d); bei fehlendem Ansprechen binnen 1–3 Tagen aber einen Wechsel auf Flucloxacillin oder Cefuroxim i.v. (3x 0,75 g bis 3x 1,5 g/d) [25], [39], [40], [41].

Bei Erysipel-ähnlichen Infektionen im Gesicht können Infektionen durch *Staphylococcus aureus* oder *Haemophilus influenzae* auch auf vorher unveränderter Haut einem Erysipel klinisch sehr ähneln. Daher empfehlen wir aus pragmatischen Gründen entweder die Gabe von Cefuroxim oder unter (z.B. stationärer) Beobachtungsmöglichkeit erst die initiale Gabe von Penicillin, welches bei ungenügendem Ansprechen nach 1–3 Tagen auf Cefuroxim umgestellt werden sollte (Cefazolin hätte keine Wirkung auf *Haemophilus*) (angepasst an Empfehlungen und Metaanalyse [12], [42]). *Begründung*: Patienten mit Weichgewebeinfektion im Gesicht oder mit Verdacht auf Phlegmone sollten stationär aufgenommen und damit täglich gesehen werden, so dass Penicillin als wirksamstes und nebenwirkungsärmstes Antibiotikum im Falle einer Streptokokken-Infektion primär eingesetzt, aber gegebenenfalls rechtzeitig auf Cefuroxim umgesetzt werden kann.

Bei Penicillin-Allergie:

- *Erste Wahl*: Clindamycin (3x 0,3 g/d bis 3x 0,6 g/d für 7–10 Tage)
- *Zweite Wahl*: Clarithromycin (2x 0,5 g/d i.v.) oder Roxithromycin 1x 0,3 g/d p.o. (eine intravenöse Darreichungsform ist in Deutschland nicht zugelassen).
- *Dritte Wahl*: Moxifloxacin (1x 400 mg)

Kommentar zur Evidenz: Penicillin ist für die Erysipel-Therapie sehr gut geeignet und die Bioverfügbarkeit ist bei oraler Gabe ähnlich gut wie bei parenteraler Gabe (kleine kontrollierte Vergleichsstudie) [37].

Aminopenicilline sind gegen Streptokokken schwächer wirksam als Penicillin und Cephalosporine der Gruppen 1 und 2, und daher, was die gezielte Therapie sowie unerwünschte Wirkungen betrifft, weniger gut geeignet.

Bei Penicillin-Allergie wird Clindamycin oder ein Makrolid empfohlen, die laut Studien und Metaanalysen, in denen nicht streng zwischen Erysipel und begrenzter Phlegmone unterschieden wurde, wirksam waren [33], [42].

Die neueren Makrolide haben ein großes Interaktionspotenzial, z.B. mit Antiarrhythmika. Moxifloxacin zeigt ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis (siehe unter begrenzte Phlegmone), v.a. bei älteren Patienten mit klassischem Erysipel. Die zugelassene Moxifloxacin-Dosierung (400 mg/d) mag bei übergewichtigen oder großen Patienten nicht immer ausreichend sein. Als Off-Label-Therapie kann in dieser Situation an den beiden ersten Tagen eine Dosis von 2x 400 mg/d erwogen werden. Zur parenteralen Gabe von Clarithromycin gibt es keine zweckdienlichen Studien und zu oralen Gaben nur Untersuchungen bei Kindern mit Haut- und Weichgewebsinfektionen [43], [44]; besser ist die Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit von Clarithromycin in der Behandlung von Hautinfektionen mit (nicht-tuberkulösen) Mykobakterien [45].

Flucloxacillin weist niedrige MHK₉₀-Werte für *Streptococcus pyogenes* (0,064 mg/l) und Streptokokken der Gruppen C und G (0,25 mg/l) auf (EUCAST Antimicrobial wild type distributions of microorganisms; <http://mic.eucast.org/Eucast2/>) und ist bei entsprechender Empfindlichkeit bei „Cellulitis“ wirksam [46], zeigte aber im Vergleich zu Penicillin G eine höhere Rate an unerwünschten Nebenwirkungen. Der Einsatz von Flucloxacillin sollte sich auf die Therapie von Infektionen durch Penicillinase-bildende, Methicillin-sensible Staphylokokken beschränken. Somit wird Flucloxacillin von uns nicht als Therapie der ersten Wahl eines Erysipels empfohlen.

Bezüglich der Therapiedauer wurden in den jeweiligen Studien unterschiedliche Behandlungsschemata verwendet. Häufig betrug sie entweder 7–10 oder 10–14 Tage. In einer Studie zur Behandlung der „Cellulitis“ (unkomplizierte HWGI ohne Trennung zwischen begrenzter Phlegmone und klassischem Erysipel) mit Levofloxacin fand sich kein Unterschied zwischen den Erfolgsraten einer 5- und 10-Tages-Therapie [47], aber wegen des möglichen Rezidiv-Risikos empfehlen wir eine Therapiedauer von mindestens 7 Tagen (bei Ödemen oder pAVK mindestens 10 Tage). Bei Clindamycin empfiehlt sich, die Therapiedauer auch deshalb auf 10 Tage zu begrenzen, um das Risiko für eine Kolitis durch *Clostridium difficile* zu minimieren.

Chronisch rezidivierendes Erysipel

Nicht ausreichend behandelte Erysipele oder eine ausbleibende Behandlung der Eintrittspforte führen zu Rezidiven. Wiederholte Erysipele (Rezidiv-Erysipele) wiederum bedingen eine zunehmende irreversible Schädigung der Lymphgefäße und resultieren in serumreichen Ödemen, welche die Voraussetzung für erneute Rezidive schaffen. Herkömmlich wird eine Rezidiv-Prophylaxe nach 3–4 Rezidiven pro Jahr empfohlen [12], nach neueren Studien bewährt sie sich schon nach dem ersten Rezidiv [48]. Eine häufige Ursache für wiederkehrende Erysipel-ähnliche Erytheme bei (Lymph)Ödemen sind rezidivierende akute

Stauungsdermatitiden (Hypodermatitis) oder neutrophile Dermatitis auf Lymphödem, die auch mit leicht erhöhtem CRP einhergehen können und ausgeschlossen werden sollten, um unnötige Antibiotika-Gaben zu vermeiden.

Therapie der Wahl: Zunächst eine parenterale Therapie des akuten Rezidivs des Erysipels (siehe oben), d.h. Penicillin G. 3x 10 Mio. IU/Tag i.v. für 7–14 Tage; danach prophylaktische Langzeittherapie mit Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) 2x 250 mg/d bzw. 2x 0,425 Mio. IU/d für 12 Monate [48], [49]. In Deutschland ist diese Dosierung allerdings nur schwer einzustellen, da die meisten verfügbaren Tabletten 1,2 oder 1,5 Mio IU enthalten, entsprechend 708,0 oder 885,0mg Phenoxymethylpenicillin und ein Saft zwar verfügbar, aber nicht so lange praktikabel ist. Wenn die Tablette eine Bruchkerbe (Teilhilfe) trägt und nach Rücksprache mit dem Apotheker teilbar ist, könnten täglich zwar z.B. 2 halbe Tabletten a 1.2 Mio IU eingenommen werden, allerdings gäbe es zu Wirkung und Verträglichkeit dieser leicht höheren Dosis keine Evidenz.

Die Indikation für eine parenterale prophylaktische Therapie ist eine fehlende Compliance. Sie besteht aus einer Prophylaxe mit Depotpenicillin (Benzathin-Benzylpenicillin 2,4 Mio. E i.m. alle 2–3 Wochen [50] (Metaanalyse [49]). Wenn es nach ca. 6 Monaten zu keinem Rezidiv gekommen ist, kann das Intervall verlängert werden.

Empfehlungen bei Penicillin-Allergie: Clarithromycin 250 mg/d p.o. für 12 Monate. Für die empfohlene Dosis gibt es keine Evidenz; sie ist aus einer Fallserie mit Erythromycin hergeleitet und entspricht der dort für die Prophylaxe verwendeten niedrigen Erythromycin-Dosis; Erythromycin selbst wird wegen seiner ungünstigen Resorptionsrate und unerwünschten Wirkungen nicht mehr als Antibiotikum empfohlen.

Kommentar zur Evidenz: Die entsprechenden Studien [48], [49], [50] sind im Text oben bereits genannt.

Begrenzte Phlegmone (begrenzte Weichgewebeinfektion, z.B. bei chronischen Wunden)

Eine begrenzte Phlegmone ist eine teilweise eitrige Infektion der Dermis und Subkutis, die weder ein (Streptokokken-bedingtes) Erysipel noch eine eitrig-nekrotische, bis an die Faszia reichende Infektion (schwere Phlegmone) darstellt. Sie bedarf in der Regel keiner chirurgischen Versorgung, wohl aber einer antimikrobiellen Behandlung.

Die begrenzte Phlegmone tritt meist um eine größere Wunde auf (ist aber zu unterscheiden von einer Wundinfektion oder Wundbesiedlung) und wird bei immunkompetenten Patienten häufig von *Staphylococcus aureus* verursacht, selbst wenn die Eintrittspforte multibakteriell besiedelt oder mit anderen Erregern infiziert ist. Trotz Infektion der Weichgewebe muss sie nicht das für die „acute bacterial skin and skin structure infections“ (ASSSBI) festgelegte Mindestausmaß von 75 cm² haben. Der Begriff „begrenzte Phlegmone“ wurde erstmals in den Heften 6a/6b der Mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft zum rationalen Einsatz oraler Antibiotika bei Haut- und Weichgewebeinfektionen verwendet [7], [8], [9], [10], [11]. Im Englischen wird bisweilen der Begriff „Cellulitis“ in diesem Sinn gebraucht, aber ähnlich häufig auch als Oberbegriff für das Erysipel und die hier gemeinte begrenzte Weichgewebeinfektion [13].

Die klinischen Kriterien umfassen eine überwärmte, ödematöse, schmerzhaft, dunkle oder livide Rötung bzw. teigige Schwellung um eine Eintrittspforte (Ulkus, Wunde) herum. Die Läsion ist meist von dunklerem oder gar lividem Rotton sowie matter und unschärfer begrenzt als beim klassischen Erysipel. Anfänglich fehlen systemische Infektionszeichen wie Leukozytose mit Neutrophilie, Fieber, Anstieg von BSG oder CRP. Wenn aus der Wundeintrittspforte *Staphylococcus aureus* isoliert wird, so ist er meist auch der verantwortliche Erreger im Gewebe der infizierten Dermis, unabhängig davon, ob noch andere kolonisierende oder kontaminierende Mikroorganismen, z.B. Vertreter der Hautmikrobiota oder gram-negative Bakterien aus der Intestinalmikrobiota, im Wundabstrich isoliert wurden (Sunderkötter, Becker, et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

Wenn schwerere Erkrankungen oder andere Beeinträchtigungen der Immunabwehr vorliegen (periphere arterielle Verschlusskrankheit, nicht gut eingestellter Diabetes mellitus, Immunsuppression inkl. Neutropenie) können auch andere relevante Bakterien aus dem Weichgewebe isoliert werden. Es handelt sich dann aber meist nicht mehr um eine begrenzte, sondern schon um eine schwere Phlegmone oder komplizierte HWGI.

Indikationen für die parenterale (statt orale), allenfalls sequentielle Antibiotikagabe (siehe oben) wären hier

- die oben genannten Kriterien, wie systemische Zeichen einer Infektion, oder
- eingeschränkte Durchblutung oder Resorption,
- oberflächlich ausgedehnte Infektionen,
- ein Übergang in tiefer reichende, schwere Phlegmone,
- eine Lokalisation an den Beugesehnen bzw. im Gesicht.

Die in den folgenden Absätzen genannten Optionen mit höheren Dosen sollten dann erwogen werden, wenn Zeichen einer Sepsis bzw. der ehemaligen SIRS-Definition entsprechend vorliegen (d.h. Fieber [Körpertemperatur $>38^{\circ}\text{C}$] oder Hypothermie [Körpertemperatur $<36^{\circ}\text{C}$], Leukozytose [Leukozyten $>12.000/\mu\text{l}$] oder Leukopenie [Leukozyten $<400/\mu\text{l}$], Tachykardie [Herzfrequenz $>90/\text{min}$] oder Tachypnoe [>24 Atemzüge/min]) oder bei ungenügendem Ansprechen nach empirischer Gabe sonst wirksamer Antibiotika.

- *Mittel der ersten Wahl bei unkomplizierten Infektionen:* Cefazolin 4x 0,5 g [26] oder 2x 1 g (bei gramnegativen Erregern bis 2x 2 g [Fachinformation]) oder Flucloxacillin (3x 1 g oder 4x 1 g laut Fachinformation). Zur Behandlung schwerer, lebensbedrohlicher Infektionen werden für Cefazolin nach Messungen von Gewebespiegeln [25] höhere Dosen von 3x 1–2 g/d (die Fachinformation gibt eine maximale Tagesdosis von 6 g, bei lebensbedrohlichen Infektionen von maximal 12 g an) und für Flucloxacillin von 12 g pro Tag (Maximaldosis laut Fachinformation) empfohlen (Expertenmeinung).
- *Mittel der zweiten Wahl bei unkomplizierten Infektionen:* Clindamycin. Wenn das Areal um die Eintrittspforte stark kontaminiert oder mit gramnegativen Erregern besiedelt ist: Cefuroxim (3x 1,5 g/Tag i.v.) [17], [18].

Bei Penicillin-Allergie:

- 1. Wahl: Clindamycin (3x 0,9 g/d)
- 2. Wahl: orales Clarithromycin 2x 0,5 g/d für 7–10 Tage [17], [18] (Roxithromycin 1x 0,3 g/d nur für orale Gabe in Deutschland zugelassen)

Aus Studien mit abszedierenden Infektionen kann auf die Situation übertragen werden, dass Moxifloxacin ähnlich wirksam ist wie Clindamycin, aber es wird von uns wegen seiner anderen Eigenschaften nicht in gleichem Maß empfohlen.

Kommentar zur Evidenz: Da es für diese Gruppe der begrenzten HWGI („begrenzte Phlegmone“) bisher keine anerkannten Kriterien gibt, existieren kaum Studien mit entsprechenden Einschlusskriterien, ganz im Gegensatz zur Situation bei den sog. komplizierten HWGI nach FDA-Definition, die bei begrenzten Phlegmonen aber meist nicht vorliegen.

Studien aus den letzten Jahren, welche ihre Kriterien teilweise nach den neuen Definitionen für akuten HWGI richteten, betreffen ebenfalls oft HWGI, die eher komplizierte oder schwere Phlegmonen sind, oder diese Studien unterscheiden nicht genau zwischen Abszessen (>5 cm² Fläche) und „Cellulitis“ im Sinne einer nicht eiternden Infektion oder betreffen die US-amerikanische Populationen mit hoher CA-MRSA-Prävalenz.

In einer Cochrane-Analyse zu „cellulitis and erysipelas“ von 2010 [39] konnten keine abschließenden Empfehlungen gegeben werden, weder für das Erysipel noch für die dort unter „Cellulitis“ zusammengefassten, begrenzten HWGI. Eine weitere Metaanalyse führt im Titel zwar Erysipel und „Cellulitis“ auf, unterscheidet aber im Text nicht weiter zwischen ihnen und bezeichnet sie als Infektionen, die mehrheitlich und klinisch nicht unterscheidbar durch *Streptococcus pyogenes* oder *Staphylococcus aureus* (bzw. in entsprechenden Endemiegebieten durch MRSA) verursacht werden. Es wurden 15 Studien herangezogen, in denen verschiedene Beta-Lactam-Antibiotika (Penicillin, Cloxacillin, Flucloxacillin, Dicloxacillin, Cephalexin, Cefprozil, Cefaclor) sowie Makrolide und Lincosamide (Clindamycin) zum Einsatz kamen. Die Autoren gelangten zu der Schlussfolgerung, dass Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanzen vergleichbar und betreffs des gängigen Erregerspektrums ausreichend seien, aber in Regionen mit hoher CA-MRSA Prävalenz Makrolide oder Lincosamide den genannten Beta-Lactam-Antibiotika vorgezogen werden sollten [42]. Laut einer Metaanalyse von 2006 waren Beta-Lactam-Antibiotika (ohne Cephalosporine der Gruppe 3) bei den milden bis mäßigen Infektionen ähnlich gut wirksam wie Fluorchinolone, sollten aber wegen der geringeren Rate unerwünschter Wirkungen bevorzugt eingesetzt werden [51].

In den Leitlinien der IDSA werden zur kalkulierten Therapie der nicht eiternden „Cellulitis“ mit systemischen Zeichen (nach unserer Definition Erysipel und zum Teil begrenzte Phlegmone) Antibiotika empfohlen, die Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* (MSSA) erfassen: Flucloxacillin 1–2 g alle 4 h i.v., Cefazolin 1–2 g alle 8 h i.v., Clindamycin 600 mg alle 8 h i.v., Dicloxacillin 500 mg alle 6 h p.o., Cephalexin 500 mg alle 4 h p.o., Doxycyclin oder Minocyclin 100 mg alle 12 h p.o., Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160 mg/800 mg alle 12 h p.o.

Im Falle von „Cellulitis“, die mit penetrierenden Traumata, Drogenabusus und Nachweis von MRSA in einer anderen Infektion oder in der Nase assoziiert ist, werden, wie bei schweren HWGI (i.S.e. schweren Phlegmone), Vancomycin und solche Antibiotika empfohlen, die gegen MRSA und Streptokokken wirksam

sind: Vancomycin 30 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen (auch Mittel der Wahl bei Penicillin-Allergie), Linezolid 600 mg alle 12 h i.v. (oder 600 mg alle 12 h p.o.), Clindamycin 600 mg alle 8 h i.v. (oder 300–450 mg alle 6 h p.o.), Daptomycin 4 mg/kg alle 24 Std i.v., Ceftarolin 600 mg alle 12 h i.v., aber auch Doxycyclin, Minocyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol [12], [13].

Unsere Empfehlungen weichen insofern davon ab, als dass wir die Indikationen etwas differenzierter betrachten.

Als Therapiedauer werden allgemein 5 Tage empfohlen, da 10 Tage keinen Vorteil brachten [49], nur bei ausbleibender Besserung mehr Tage [12].

Placebo-kontrollierte oder direkte Vergleichsstudien zu unkomplizierten HWGI („abscesses >5 cm“ oder sog. „Cellulitis“ im Sinne einer nicht eiternden Infektion) gab es zuletzt mit oralen Antibiotika in den USA. Sie betrafen mithin eine Population mit hoher Prävalenz von PVL-positiven MRSA. Sie werden im Abschnitt zu Abszessen beschrieben.

In einer Vergleichsstudie zu unkomplizierten Hautinfektionen (im Sinne von Abszessen >5 cm oder sog. „Cellulitis“) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2x 160/800 mg pro Tag p.o.) und Clindamycin (3x 300 mg pro Tag p.o.) [33]. Wie bereits erwähnt, konnte in einer US-amerikanischen Studie kein signifikanter Wirkunterschied zwischen einer niedrigen Tagesdosis (2x 160/800 mg pro Tag p.o.) und einer hohen Tagesdosis (2x 320/1.600 mg pro Tag p.o.) von Trimethoprim/Sulfamethoxazol festgestellt werden [34].

Eine randomisierte doppelblinde Studie, allerdings mit relativ geringer Stichprobengröße von 58 stationären Patienten, hat die parenterale Gabe von Ampicillin (4x 1 g) plus Sulbactam (4x 0,5 g) mit Cefoxitin (4x 1 g) bei Infektion der Haut und Anhangsorgane, sowie mit Cefazolin (4x 0,5 g) bei „Cellulitis“ (hier am ehesten zu übersetzen mit „begrenzte Phlegmone“) verglichen. Bei „Cellulitis“ wurde mit Ampicillin/Sulbactam und Cefazolin ein Therapieerfolg (Heilung oder wesentliche Besserung) in 100% bzw. 91,7% der Fälle innerhalb von 7,7 bzw. 7,2 Tagen und bei den anderen HWGI ein Therapieerfolg mit Ampicillin/Sulbactam und Cefoxitin in 80% bzw. 64,7% bei stationärem Aufenthalt innerhalb von 7,7 bzw. 9,4 Tagen erzielt. Insgesamt ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen zwischen den Behandlungsgruppen [26].

Ein Vergleich zwischen oralem Cefalexin und Clindamycin bei Kindern mit unkomplizierten, z.T. eitrigem HWGI und hoher Prävalenz von CA-MRSA ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied [17].

Da im deutschsprachigen Raum keine hohe Prävalenz an CA-MRSA vorliegt, werden aus o.g. Gründen (Abschnitt Abszesse) auch Isoxazolylpenicilline empfohlen.

Flucloxacillin weist auch niedrige MHK₉₀-Werte für *Streptococcus pyogenes* auf (siehe Abschnitt „Erysipel“). In einer randomisierten Studie war entsprechend die intravenöse Monotherapie mit Flucloxacillin (4x 1 g i.v.) bei Patienten mit „Cellulitis“ an den Unterschenkeln ebenso wirksam wie die Kombinationstherapie von Flucloxacillin mit Benzylpenicillin (1x 1,2 g i.v.) [46]. In zwei retrospektiven Studien wurde Cefazolin gegen Oxacillin (nicht Flucloxacillin) bei komplizierten Bakteriämien durch MSSA verglichen [52], [53]. Die Wirksamkeit beider Antibiotika wurde als vergleichbar gedeutet, während die Rate unerwünschter Wirkungen in der Oxacillin-Gruppe einmal höher [53] und in der Studie mit höherem Anteil

an Weichgewebeinfektionen [52] mit Cefazolin vergleichbar war. Denkbar ist, dass das Wirkungs- und Sicherheitsprofil von Flucloxacillin noch etwas besser ist als das von Oxacillin.

Cefuroxim besitzt im Vergleich zu Cefazolin ein breiteres, wenn auch begrenztes Wirkspektrum im gramnegativen Bereich (inkl. *Haemophilus influenzae*) und hat auch Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*, die allerdings geringer ist als die von Cefazolin und Isoxazolympenicillinen. Oft resistent sind *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii* und *Proteus vulgaris*, die aber bei begrenzten, nicht komplizierten Weichgewebeinfektionen meist nicht relevant sind. Cefuroxim sollte wegen der vergleichsweise geringen Bioverfügbarkeit nicht oral eingesetzt werden. Obwohl es parenteral häufig bei HWGI gegeben wird, gibt es bei Erwachsenen keine gute Studie. Eine randomisierte, prospektive Vergleichsstudie bei Kindern mit HWGI zwischen Cefuroxim (50–100 mg/kg/d aufgeteilt in 3 oder 4 Tagesdosen) und Ampicillin/Sulbactam (150–300 mg/kg/d aufgeteilt in 4 Tagesdosen) über maximal 14 Tage erbrachte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit [54]. Was die Dosierung von Cefazolin betrifft, scheint laut den Ergebnissen einer Studie, die Gewebespiegel von Cefazolin bestimmt hat, bei Infektionen durch *Staphylococcus aureus* eine Dosierung von 3x 1 g/d i.v. in den meisten Fällen ausreichend zu sein, während bei Infektionen durch Enterobacteriaceae wahrscheinlich mindestens 3x 2 g benötigt werden [25]. Bei anderen Antibiotika haben wir in **Tabelle 9.1**, in Analogie zu abszedierenden Infektionen in anderen Geweben, zusätzlich höhere Dosen angegeben als in Publikationen oder Fachinformationen als Standard-Dosierungen genannt werden, z.B. für Clindamycin von 4x 0,3 g [20], [35] oder 3x 0,9 g (Fachinformation) bis 3x 1,2 g oder 3x 1,8 g (Expertenmeinung).

Zur Zeit werden Studien mit Cephalexin plus Trimethoprim/Sulfamethoxazol versus Placebo (NCT00676130) und mit oralem Flucloxacillin plus Phenoxymethylpenicillin versus Flucloxacillin alleine bei „Cellulitis“ (damit sind am ehesten Erysipel und begrenzte Phlegmone und ggf. abszedierende Infektionen gemeint) („Oral flucloxacillin and phenoxymethylpenicillin versus flucloxacillin alone for the emergency department outpatient treatment of cellulitis“, EudraCT Number 2008-006151-42) durchgeführt [55], [56].

Bei Penicillin-Allergie ist Clindamycin das Mittel der Wahl. Falls innerhalb von 2–3 Tagen keine klinische Besserung zu beobachten ist und noch kein Erregernachweis mit Antibiotogramm vorliegt, kann ein Fluorchinolon (Moxifloxacin) gegeben werden, insbesondere, wenn gramnegative Bakterien mit in Betracht zu ziehen sind. Bei leichten Infektionen wäre auch eine Initialtherapie mit Clarithromycin (zur mäßigen Datenlage siehe oben [43], [44]) denkbar.

Resistenzen gegenüber Nicht-Beta-Lactam-Antibiotika kommen auch bei *Staphylococcus-aureus*-Isolaten (vor allem MRSA) aus dem ambulanten Bereich vor. In Deutschland sind, anders als in den USA, aber HA-MRSA (in Gebieten mit intensiver Tierzucht auch sog. „Livestock-assoziierte MRSA [LA-MRSA]) und nicht CA-MRSA vorherrschend. In der PEG-Resistenzstudie 2013 wurden für Isolate von Patienten aus dem ambulanten Versorgungsbereich folgende Resistenzraten ermittelt: Induzierbare und konstitutive Resistenz gegenüber Clindamycin, 7,3% (MSSA, n=343) bzw. 43,3% (MRSA, n=30); Clarithromycin, 13,1% (MSSA) bzw. 56,7% (MRSA) und Moxifloxacin, 7,6% (MSSA) bzw. 76,7% (MRSA) [32].

Schwere Phlegmone (invasive, grenzüberschreitende, meist eitrige Infektion mit Notwendigkeit einer dringlichen chirurgischen Versorgung und/oder mit deutlichen Zeichen einer systemischen Reaktion)

Klinisch manifestiert sich eine „schwere Phlegmone“ zwar – wie die „begrenzte Phlegmone“ – als überwärmte, ödematöse, schmerzhafte, dunkle Rötung bzw. teigige Schwellung, jedoch weist diese zusätzlich deutliche Eiteransammlungen sowie unter Umständen bereits Nekrosen auf und bezieht grenzüberschreitend tiefer gelegene Anteile der Weichgewebe wie Faszien, ggf. auch Muskelschichten, mit ein. Es treten meist eine regionale Lymphadenitis, starke Schmerzen und Fieber auf, mitunter können, v.a. bei nicht ausreichender Therapie, auch die Zeichen der früheren SIRS-Kriterien eintreten (siehe oben).

Probengewinnung: Die Leitlinien der IDSA empfehlen Gewebeproben für den kulturellen Nachweis, außer bei abszedierenden Infektionen, nur bei schweren Infektionen unter antineoplastischer Chemotherapie, Neutropenie, Defizienz der zellvermittelten Immunität und bei Immersions- oder Bissverletzungen zu entnehmen; dann auch jedes Mal in Kombination mit Blutkulturen [12], [13]. Der Grund für die Einschränkung sei die geringe Ausbeute oder Spezifität [13]. Unserer Erfahrung nach sind bei korrekter Durchführung der Probengewinnung v.a. an Antibiotika-naiven Patienten Ausbeute oder Spezifität hoch genug, um die Empfehlung weiter zu fassen. Wenn sich eine HWGI in Richtung schwerer Phlegmone oder komplizierter HWGI entwickelt, ist eine adäquate Probengewinnung sinnvoll [7], [8], [57]. Weitere dringende Indikationen für den kulturellen Erregernachweis sind solche begrenzten Phlegmonen, welche nicht innerhalb von 2–3 Tagen auf ein *Staphylococcus-aureus*-wirksames Antibiotikum ansprechen. Hierzu gehören Abszesse, Hautinfektionen nach operativen Eingriffen oder anderen iatrogenen Prozeduren, Infektionen bei Immunsuppression mit der Möglichkeit seltenerer Verursacher (z.B. *Cryptococcus* sp. und andere Pilze) sowie Bisswunden oder Hauteffloreszenzen im Zusammenhang mit systemischen Infektionen (z.B. bei Endokarditis, Sepsis, Rickettsiosen, Rattenbissfieber und Systemmykosen).

Grundsätzlich sind Gewebeproben im *nativen* Zustand für die Erregerdiagnostik besser geeignet als Abstriche, da sie den Einsatz von sowohl kulturellen Verfahren als auch Nukleinsäurenachweistechiken (z.B. PCR-Verfahren) und auch eine histologische Untersuchung ermöglichen. Dadurch erhöhen sich Sensitivität und Spezifität. Ihre sorgsame Gewinnung ist aufwändig, aber gerechtfertigt. Dazu sollte aus dem infizierten Gewebe mit 1–2 cm Abstand vom Wundrand eine Gewebespindel von ca. 1 cm Länge entnommen werden, die jeweils bis in die Subkutis reicht. Vorher muss durch gründliche Hautdesinfektion an der Entnahmestelle eine Reduktion der Hautmikrobiota gewährleistet werden. Nach der sterilen Entnahme der Gewebeprobe empfiehlt es sich zusätzlich, deren oberen, epidermalen Teil mit einem weiteren, sterilen Skalpell von der unteren Dermis und Subkutis abzutrennen, damit ausschließlich die im Weichgewebe befindlichen Erreger identifiziert werden. Zur Abtrennung empfiehlt es sich, das Biopsat auf eine sterile, feste Unterlage (nicht auf Vlies) zu legen. Danach wird die zu untersuchende Gewebeprobe in ein steriles Transportmedium oder in ein steriles flüssiges Anreicherungsmedium (insbesondere bei Austrocknungsgefahr bei kleinen Probenvolumina und/oder Möglichkeit empfindlicher Erreger) überführt [7], [8]. Ihre Vorteile gegenüber der Entnahme von Abstrichen werden zurzeit in Vergleichsstudien weitergehend untersucht.

Für einen geeigneten Abstrich aus der Eintrittspforte sollten Stieltupfer mit Dacron-Gewebe für Transportmedien benutzt, oberflächliche Sekrete mit sterilem Tupfer entfernt und fibrinöse oder nekrotische Beläge abgehoben werden. Die Probenentnahme erfolgt vom Wundgrund und unter den Wundrändern, möglichst von verschiedenen Lokalisationen [7], [8]. Flächige oder spiralförmig geführte Abstriche erscheinen weniger geeignet, da sie viele klinisch irrelevante, die Oberflächen kontaminierende oder kolonisierende Mikroorganismen erfassen.

Während Procalcitonin als Entscheidungshilfe für die Initiierung und Beendigung von Antibiotika-Therapien bei Pneumonie oder Sepsis hilfreich ist, reicht die Datenlage bei HWGI noch nicht für eine eindeutige Empfehlung aus [13].

Behandlung: Zusätzliche Maßnahmen - Behandlung der Eintrittspforte, der prädisponierenden Faktoren (Ödem) und Komorbiditäten, Hochlagern des betroffenen Areals, [ggf. Thrombose-Prophylaxe].

- *Mittel der ersten Wahl neben der chirurgischen Sanierung* bei bislang unbehandelter schwerer Phlegmone (z.B. später Behandlungsbeginn einer zunächst begrenzten Phlegmone) und ohne schwere relevante Komorbiditäten
 - Cefazolin 4x 0,5 g [26] oder 2x 1 g, bei Verdacht auf gramnegative Erreger bis 2x 2 g; für ernste, lebensbedrohliche Infektionen) höhere Dosen (3x 2 g/d [25] (die Fachinformation gibt maximal 6 g, bei lebensbedrohlichen Infektionen bis maximal 12 g an) ODER
 - Flucloxacillin 3x 1 g oder 4x 1 g laut Fachinformation, bei lebensbedrohlichen Infektionen aufgrund Expertenmeinung bis 12 g Tagesdosis (Maximaldosis laut Fachinformation) [10], [26], [52], [58]) ODER
 - Cefuroxim 3x 1,5 g/Tag i.v. (Fachinformation) bis 3x 3 g bei schweren Verläufen (Expertenmeinung)

Bei fehlendem Ansprechen, Penicillin-Allergie oder unbehandelten, aber tieferen Phlegmonen:

- Clindamycin ist in der Dosierung von 3x 0,6 g/d (Fachinformation) bei schweren Phlegmonen nicht ausreichend wirksam. Daher werden bei schweren Hautinfektionen höhere Dosen empfohlen (z.B. 3x 0,9 g/d, 4x 0,6 g/d oder 3x 1,2 g) (Expertenmeinung; die Höchstdosis gemäß Fachinformation beträgt 4,8 g/d).

Die höheren Dosen werden bei Vorliegen relevanter Komorbiditäten, ausgeprägter progredienter Infektion, beginnender Sepsis und/oder mangelnden Ansprechens der empirisch sonst wirksamen Antibiotika empfohlen. Sie beruhen meist auf Expertenmeinungen, da entsprechende Dosisstudien nicht vorliegen.

Bei schweren *Staphylococcus-aureus*-Infektionen ohne ausreichendes Ansprechen kann die Kombination eines Penicillinase-festen Penicillins mit Rifampicin, Fosfomycin oder Fusidinsäure (in D und CH keine parenterale Formulierung verfügbar, orale Therapie wegen Anzahl und Größe der Tabletten nicht immer zuverlässig möglich) erwogen werden. Aufgrund schneller Resistenzentwicklung soll aber keine Monotherapie und keine Therapie über einen längeren Zeitraum mit diesen Substanzen durchgeführt werden; die Studienlage ist eingeschränkt und

eine Resistenzentwicklung von *Staphylococcus aureus* gegen diese drei Kombinationspartner ist unter Therapie möglich.

- Bei Verdacht auf komplizierte, chronische, möglicherweise polymikrobielle HWGI oder anzunehmender Beteiligung von anderen grampositiven bzw. gramnegativen Erregern sowie Anaerobiern (abhängig von z.B. Hautregion und Kontamination möglicher Eintrittspforten):
 - Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor (Amoxicillin/Clavulansäure 3x 2,2 g/d i.v.) ODER
 - Ampicillin/Sulbactam 3x 3 g/d i.v., ODER
 - Clindamycin (3x 0,9 g/d bis 3x 1,2 g/d oder 3x 1,8 g/d i.v.) bei vorrangigem Verdacht auf grampositive Erreger und Anaerobier
 - Bei Penicillin-Allergie empfiehlt sich Moxifloxacin [59] (1x 400 mg/d; in den beiden ersten Tagen kann die Gabe von 2x 400 mg/d erwogen werden); ggf. mit Fusidinsäure kombinieren (in D und CH keine parenterale Formulierung verfügbar; die Studienlage ist eingeschränkt)

Die Therapiedauer wird hier mit mindestens 7 Tagen angegeben, z.T. bis 21 Tagen bei Moxifloxacin und sequentieller Therapie [28].

- Bei Verdacht auf schwere HWGI nosokomialer Genese mit zusätzlichen infektionsbedingten Zeichen einer Sepsis bzw. mit Kriterien der früheren SIRS-Definition, sowie bei Patienten mit mehreren Komorbiditäten (u.a. schwere Durchblutungsstörung, Chemotherapie bei Malignomen, Neutropenie, schweren Störungen der zellvermittelten Immunität) und/oder zusätzlichen Organdysfunktionen:
 - Piperacillin/Tazobactam bei schweren HWGI mit *Staphylococcus aureus* (nicht MRSA), gramnegativen Erregern und Anaerobiern (z.B. bei Diabetes mellitus oder pAVK, auch bei Bissverletzungen) [28], [60]; bei immunsupprimierten oder neutropenischen Patienten nur in höherer Dosierung.
 - Carbapeneme (Imipenem; Meropenem, Ertapenem) bei schweren Phlegmonen mit gramnegativen Erregern bei immunsupprimierten bzw. neutropenischen Patienten oder bei tiefer, die Extremität gefährdender Infektion (aber nicht durch MRSA) im Rahmen einer peripheren Vaskulopathie oder eines schweren Diabetes mellitus („diabetischer Fuß“, siehe unten) [61], [62].

Ertapenem ist aufgrund der einmal täglichen Gabe auch ambulant einsetzbar; die zugelassene Dosis beträgt 1 g/d [63], [64]; 2 g/d können erwogen werden. Imipenem/Cilastatin ist epileptogener und hat bei längeren kontinuierlichen Infusionen eine geringere Stabilität als die anderen Carbapeneme; bei schweren Infektionen kann Meropenem initial in hoher Dosierung von 3x 2 g erwogen werden (Expertenmeinung).
 - Tigecyclin bei multiresistenten grampositiven und gramnegativen Erregern wie MRSA (siehe unten), Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Anaerobier; nicht wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. und *Morganella morganii*.

- Bei Patienten mit Weichgewebeinfektion, Fieber und Neutropenie (**erstmalige** Episode) *Pseudomonas aeruginosa*-wirksame Antibiotika:
 - Piperacillin/Tazobactam plus zusätzlicher Gabe von Piperacillin zur Erzielung einer ausreichend hohen Piperacillin-Dosis (mindestens 4x 4,5 g/d) bzw. Piperacillin allein; bei schweren Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* kann eine kontinuierliche Infusion wirksamer sein, als die Gabe in Intervallen [65]; ansonsten
 - Imipenem/Cilastatin bzw. Meropenem [12] ODER als zweite Wahl Ceftazidim (CAVE: unzureichende Wirkung gegen Staphylokokken) ODER
 - Cefepim (cave: vergleichsweise geringe Wirkung gegen Staphylokokken).
- Bei Patienten mit HWGI und *anhaltender oder wiederholter* Neutropenie mit Fieber
 - *Pseudomonas aeruginosa*-wirksame Antibiotika (siehe oben) PLUS
 - Therapie gegen Hefe- und Schimmelpilze (*Candida*, *Aspergillus*, Fusarien) PLUS
 - Vancomycin ODER Linezolid ODER Daptomycin ODER Ceftarolin [12].
- Bei Nachweis von MRSA oder Risiko für eine MRSA-Infektion: (siehe Abschnitt „MRSA“):
 - Vancomycin ODER Linezolid ODER ein anderes gegen MRSA wirksames Antibiotikum; bei Verdacht auf weitere Erreger ggf. kombiniert mit Piperacillin/Tazobactam ODER einem Carbapenem [12].

Folgende Erreger erfordern bei dringendem Verdacht oder ihrem Nachweis spezielle Antibiotika:

- *Aeromonas hydrophila*, z.B. bei Traumata mit Süßwasserexposition:
 - Doxycyclin 2x 100 mg/d i.v. PLUS Ciprofloxacin 2x 400 mg/d i.v. ODER
 - Doxycyclin 2x 100 mg/d i.v. PLUS Ceftriaxon 1x 1–2 g/d i.v.) [12]
- *Vibrio* spp. (*Vibrio vulnificus*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio parahaemolyticus*) bei Traumata mit Salzwasserexposition:
 - Doxycyclin 2x 100 mg/d i.v. PLUS Ceftriaxon 1x 1 g/d i.v. [12]
- *Haemophilus influenzae* bei Kindern (periorbitale Zellulitis):
 - Cefuroxim (Kinder ab 2 Monaten bis 14 Jahre: 3x 0,01 g/kg/d bis 3x 0,03 g/kg/d; meist reicht eine Tagesdosis von 0,06 g/kg KG/Tag)

Kommentar zur Evidenz: Fluorchinolone der Gruppe 4 (Moxifloxacin) zeigen Wirksamkeit gegenüber grampositiven Erregern (Streptokokken, Staphylokokken) und wirken auch gegen Anaerobier und gramnegative Erreger, nicht aber gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Moxifloxacin war in Studien mit sequentieller Gabe (erst i.v., dann p.o.) genauso wirksam wie die initiale intravenöse Gabe von Piperacillin/Tazobactam, gefolgt von einer oralen Amoxicillin/Clavulansäure-Gabe [28]. Bei etwa 4–10% der mit Moxifloxacin behandelten Patienten treten aber unerwünschte Wirkungen auf, am häufigsten am Gastrointestinaltrakt, dem Nervensystem, dem Gefäßsystem und der Haut. Bei Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie) oder gleichzeitiger Einnahme von Antiarrhythmika besteht ein erhöhtes

Risiko für Torsade-de-Pointes. Selten wurden Fälle von Hepatitis bis hin zum Leberversagen beobachtet. Auf jeden Fall besteht ein starker Selektionsdruck.

- Fluorchinolone der Gruppe 2 (z.B. Ciprofloxacin) besitzen eine sehr gute Wirksamkeit gegen Enterobacteriaceae, eine weniger gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* und schwache bis unzureichende Wirksamkeit gegen Staphylokokken, Streptokokken sowie Enterokokken [66], [67]. In der kalkulierten Initialtherapie schwerer Infektionen sind sie wichtige Kombinationspartner, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit gramnegative Enterobakterien als Ursache vermutet werden. Ciprofloxacin zeigte in einer randomisierten Studie zur Therapie von HWGI vergleichbare Wirksamkeit wie Ceftazidim [68]. Fluorchinolone der Gruppe 3 (Levofloxacin) besitzen im Vergleich zu den Fluorchinolonen der Gruppe 2 eine höhere Aktivität gegenüber grampositiven Erregern (Streptokokken, Staphylokokken), aber eine schlechtere Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* [57], [69].
- Amoxicillin/Clavulansäure ist gut wirksam gegen Methicillin-empfindliche Staphylokokken, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis* und einige Enterobakterien wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus* spp., aber nicht gegen *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* und *Morganella morganii*. Es verursacht dosisabhängig sehr häufig gastrointestinale Beschwerden, deren Ausprägung bei gleichzeitiger Einnahme mit den Mahlzeiten sowie durch Fraktionierung hoher Dosen und vorherige Gabe von Metoclopramid vermindert werden können. Ein Anstieg der Transaminasen kann ohne Vorliegen eines schweren Leberschadens und ohne Eintritt einer Cholestase oder hepatozellulären Schädigung bis zum 3- bis 4-fachen der Norm geduldet werden.
- Metronidazol wird im Rahmen von aerob-anaeroben Mischinfektionen in Kombination mit anderen Antibiotika eingesetzt, wenn Isolate beteiligt sind, die gegen Clindamycin resistent sind (insbesondere *Bacteroides fragilis*).
- Die Oxazolidinone Linezolid und Tedizolid besitzen ausschließlich eine Wirkung gegen grampositive Bakterien (einschließlich MRSA und VRE). Der Einsatz soll sich auf die (gezielte) Therapie von Infektionen durch multiresistente grampositive Erreger beschränken. Linezolid hat eine sehr gute Verteilung im Haut- oder Weichgewebe und ist unter Beachtung der Kontrolluntersuchungen und unerwünschten Wirkungen gut oral und parenteral einsetzbar. Tedizolid (einmal täglich oral oder parenteral) verursachte bei einer Therapiedauer von 6 Tagen weniger gastrointestinale Beschwerden und Thrombozytopenien als Linezolid [70], [71], [72].
- Piperacillin/Tazobactam besitzt ein vergleichsweise breites Wirkspektrum und ist der Therapie schwerer HWGI vorbehalten, bei denen *Staphylococcus aureus*, gramnegative Erreger und Anaerobier vermutet werden (d.h. Infektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus, pAVK oder Bissverletzungen). Bei Infektionen durch *Pseudomonas* spp. soll die Dosis mindestens 4x 4,5 g/d betragen. Bei schwersten HWGI (Fournier Gangrän) können bis zu 4x 9 g eingesetzt werden. Publiziert sind jedoch nur Dosen bis 4x 4,5 g, aber wegen der großen therapeutischen Breite sind die hohen Dosen möglich. Bei schweren Infektionen mit *Pseudomonas*

aeruginosa kann eine kontinuierliche oder prolongierte Infusion wirksamer sein als die Gabe in Intervallen [65].

- Cephalosporine der Gruppe 3: Ceftazidim (Gruppe 3b) besitzt im Gegensatz zu Cefotaxim und Ceftriaxon (Gruppe 3a) eine gute *Pseudomonas*-Wirksamkeit, zeigt aber keine ausreichende Wirkung gegenüber Staphylokokken. Die Wirkung von Cefotaxim und Ceftriaxon gegen Staphylokokken ist schwächer als die der Cephalosporine der Gruppen 1 und 2. In einer randomisierten Studie zur Therapie von Patienten mit HWGI war Ceftazidim vergleichbar gut wirksam wie Ciprofloxacin [68], [73].
- Die parenteralen Cephalosporine der Gruppe 5 (Ceftobiprol und Ceftarolin) weisen ein breites Wirkspektrum auf, das grampositive Erreger (einschließlich MRSA) sowie viele gramnegative Erreger, aber keine ESBL-bildenden Enterobacteriaceae und nicht *Acinetobacter baumannii* einschließt. Ceftobiprol besitzt im Gegensatz zu Ceftarolin auch Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*. Ihr Einsatz ist bei MRSA-Infektionen angezeigt. Die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Ceftobiprol war vergleichbar mit der von Vancomycin plus Ceftazidim bei Patienten mit komplizierten HWGI, durch grampositive und gramnegative Bakterien [74].
- Tigecyclin hat ein breites Wirkungsspektrum und erfasst auch viele multiresistente grampositive und gramnegative Erreger wie MRSA, ESBL-bildende Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Anaerobier, aber nicht *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. und *Morganella morganii*. Bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen zeigte es in zwei Studien vergleichbare Wirksamkeit wie das Fluorchinolon Delafloxacin [75] bzw. Ampicillin/Sulbactam oder Amoxicillin/Clavulansäure [27]. In einer Studie zur Therapie von Diabetes-Patienten mit infizierten Füßen war es dem Ertapenem aber unterlegen [76].
- Carbapeneme (alle parenteral) haben ein sehr breites antimikrobielles Spektrum. Sie erfassen die meisten grampositiven Erreger inkl. Penicillinase-produzierende Staphylokokken (aber keine MRSA), viele gramnegative Bakterien, einschließlich „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamase-bildender Erreger, und Anaerobier. Sie sind aber unwirksam gegen *Stenotrophomonas maltophilia*, *Clostridium difficile* und Enterokokken. Ertapenem hat auch keine hinreichende Wirkung gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. Carbapeneme sind indiziert zur Therapie von schweren Phlegmonen mit gramnegativen Erregern bei immunsupprimierten Patienten oder bei tiefer, die Extremität gefährdender Infektion im Rahmen einer peripheren Vaskulopathie oder eines schweren Diabetes mellitus („diabetischer Fuß“, siehe unten) [62]. Ertapenem hat aufgrund der langen Halbwertszeit den Vorteil der einmal täglichen Gabe, was es auch für eine lang dauernde ambulante parenterale Antibiotika-Therapie attraktiv macht. Bei MSSA hat es vergleichbare Wirksamkeit wie Piperacillin/Tazobactam. Die zugelassene Dosierung ist 1 g/d [63], [64], [76], [77], aber 2 g/d können erwogen werden. Wenn Patienten ein erhöhtes MRSA-Risiko haben, sollten die Carbapeneme in Kombination mit Vancomycin oder Linezolid gegeben werden (siehe unten, Abschnitt zu MRSA).

Die Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin), Lipoglykopeptide (Dalbavancin, Oritavancin), Lipopetide (Daptomycin), Oxazolidinone (Linezolid, Tedizolid) [70] (weitere Referenzen siehe unten, Abschnitt über MRSA) sowie die MRSA-wirksamen Cephalosporine der Gruppe 5 (Ceftobiprol, Ceftarolin) sollten nur bei Verdacht auf MRSA-Infektionen bzw. nach Antibiotogramm eingesetzt werden, oder wenn andere Substanzen nicht in Frage kommen. Sie werden daher in der **Tabelle 9.1** nicht alle aufgeführt (z.B. Teicoplanin, oder Ceftobiprol).

In Vergleichsstudien und in Metaanalysen erwies sich Vancomycin hinsichtlich klinischer und mikrobiologischer Wirksamkeit [78], [79] dem Linezolid und den Telavancin (bei MRSA) unterlegen, aber Telavancin führte zu mehr schweren unerwünschten Effekten und birgt das Risiko einer Nephrotoxizität, Daptomycin das einer CK Erhöhung, und Linezolid das einer Thrombozytopenie. Aufgrund der bisherigen (Vergleichs-) Studien wurde in der Gesamtbilanz noch kein Grund gesehen, die neueren Substanzen dem Vancomycin generell vorzuziehen [78], [79], [80], [81], [82].

Zu den in der **Tabelle 9.1** genannten besonderen Indikationen, wie schwere Weichgewebeinfektionen bei Patienten mit Neutropenie und Fieber bzw. zusätzlich anhaltender oder wiederholter Neutropenie mit Fieber, gibt es nur wenige Studien. Die IDSA [12] u.a. haben hierzu aber Leitlinien entwickelt, auf die wir uns beziehen. Eine französische Vergleichsstudie erzielte mit Cefepim und Ceftazidim, jeweils in Kombination mit Amikacin, gute Ergebnisse bei neutropenischen Patienten mit febrilen Episoden [83].

Die Therapiedauer sollte sich nach dem klinischen Ansprechen richten. Allgemein beträgt sie bei unkomplizierten Infektionen 5–10 Tage, bei Immungeschwächten kann sie 7–14 Tage betragen [13].

Fußinfektionen bei Diabetes mellitus

Fußläsionen beim Diabetiker entstehen als Folge komplexer neuropathischer und angiopathischer Spätschäden. Die verminderte Immunreaktion führt nach Bagateltraumen und permanentem mechanischen Stress zu häufig schmerzlosen Weichgewebeinfektionen, die auf angrenzende Sehnen, Gelenkkapseln und Knochen oder den gesamten Fuß übergreifen können. Nach den vorherigen Kriterien der FDA liegt fast immer eine komplizierte Weichgewebeinfektion vor [5].

Die Fußinfektionen von Patienten mit schwerem Diabetes mellitus sollten zunächst nach dem Schweregrad eingeteilt werden, z.B. gemäß einer internationalen Klassifikation wie PEDIS (Akronym für **P**erfusion, **E**xtent/size, **D**epth/tissue loss, **I**nfection, und **S**ensation). Die Antibiotika-Auswahl sollte dann entsprechend den Empfehlungen der International Working Group on Diabetic Foot erfolgen. Eine Differenzierung zwischen sehr oberflächlichen und tieferen, aber klinisch moderat verlaufenden Infektionen ist insbesondere wegen des unterschiedlichen Erregerspektrums sinnvoll [84], [85], [86], [87]. Je nach Schwere, zusätzlichen relevanten Komorbiditäten und Verdacht auf polymikrobielle Infektion ähneln die Empfehlungen der International Working Group on Diabetic Foot unseren oben genannten Empfehlungen zur Therapie der begrenzten oder schweren Phlegmone. PEDIS 1 (nicht infizierte Ulzera) bedürfen keiner Antibiotikagabe.

- Bei PEDIS 2 (= Ulkus, oberflächliche Infektion, ≤ 2 cm Durchmesser):
 - Cefuroxim ODER Cefazolin (ggfs auch orale Therapie mit z.B. Cefalexin),

- wenn ein breiteres Erregerspektrum nicht auszuschließen ist: Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor [60], [84], [85], [86], [87], [88], [89],
- bei Penicillin-Allergie: Moxifloxacin.

Kommentar: Die häufigsten Erreger sind zwar *Staphylococcus aureus* und beta-hämolysierende Streptokokken, aber da auch eine Mischinfektion vorliegen kann, sollte das Wirkspektrum des verwendeten Antibiotikums andere mögliche Erreger ebenfalls erfassen. Zum Einsatz von Aminopenicillinen plus Beta-Lactamase-Inhibitoren gibt es zwar Studien, die einen höheren Evidenzgrad erlauben [60], [84], [85], [86], [87], [88], [89], aber ihr Wirkspektrum für diese Indikation ist sehr breit (Expertenmeinung), so dass zumindest bei PEDIS 2 initial eines der o.g. Cephalosporine gegeben werden und bei ungenügendem Ansprechen auf ein Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor gewechselt werden kann. Auch zu Moxifloxacin ist die Evidenzlage besser, aber wegen des etwas ungünstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnisses (siehe Kommentar im Abschnitt über schwere Phlegmone) sehen wir es eher als gutes Ersatzpräparat bei Patienten an, die allergisch auf Penicillin reagieren.

- Bei PEDIS 3 (= Ulkus mit tiefer Infektion): Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor ODER Moxifloxacin ODER Piperacillin/Tazobactam [28], [60] ODER Ciprofloxacin bzw. Levofloxacin plus Metronidazol (um Anaerobier mit zu erfassen) ODER Carbapeneme.

Kommentar: Die häufigsten Erreger neben *Staphylococcus aureus* und beta-hämolysierenden Streptokokken sind Enterobacteriaceae und Anaerobier. Die Erreger sollten auf ihre Empfindlichkeit getestet und die Antibiotikagabe entsprechen angepasst (ggf. deeskaliert) werden, wobei dann Antibiotika ausgewählt werden können, die ausreichend hohe Wirkspiegel in Weichgewebe und angrenzenden Knochenregionen erreichen (z.B. Clindamycin, Fluorchinolone, Fosfomycin).

Schwere, (Toxin-bedingte) lebensbedrohliche nekrotisierende Weichgewebeerkrankungen

Die sogenannten nekrotisierenden Weichgewebeerkrankungen mit unmittelbar vitaler Bedrohung (z.B. nekrotisierende Faszitis) sind eine eigenständige Entität mit besonderer, Toxin-vermittelter Pathogenese. Sie werden im anglo-amerikanischen Schrifttum unter der Bezeichnung necrotizing skin and soft tissue infections (nSSTI) zusammengefasst [3]. Sie sind kein direktes Kontinuum der vorgenannten Weichgewebeerkrankungen (Phlegmone, Abszess).

Sie betreffen die Haut, das Unterhautgewebe, die Faszie einschließlich des darunter liegenden Muskels (nekrotisierende Faszitis) und die Skelettmuskulatur (clostridiale, nekrotisierende Myositis = Gasbrand) oder nicht-clostridiale, meist streptogene Myonekrose oder Pyomyositis. Sie sind in ihrer Pathophysiologie durch die Wirkung bakterieller Toxine, intravasale Thrombosen, ischämisch bedingte Nekrosen und durch eine Fehlsteuerung der humoralen und zellulären Wirtsabwehr gekennzeichnet. Eintrittspforten der Erreger sind neben der hämatogenen Streuung meist Bagateltraumen, infizierte Operationswunden und Injektionsstellen (Spritzenabszess), seltener entzündete periurethrale Drüsen oder perianale Infektionen (Fournier'sche Gangrän).

In ca. 80% der Fälle (Typ I) handelt es sich hierbei um Mischinfektionen durch grampositive Erreger (Streptokokken, z.T. auch Staphylokokken u.a.), Anaerobier (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*) und Enterobacteriaceae [90], [91]. In etwa 20% der Fälle treten Monoinfektionen auf (Typ II); sie sind vor allem an den Extremitäten zu finden und werden in der Regel durch Toxin-produzierende sowie mit bestimmten M-Proteinen ausgestattete, hämolysierende Streptokokken der Gruppe A ausgelöst, in den letzten Jahren verstärkt vom hyperinvasiven Serotyp M1T1, oder seltener durch meist PVL produzierende *Staphylococcus aureus*. Seltener sind der Typ III (nach „seafood“-Genuss oder durch wasserkontaminierte Wunden, verursacht durch *Vibrio* spp. und *Aeromonas* spp.) und der Typ IV (nach Traumata; bedingt durch Zygomyceten u.a. Pilze).

Die Fournier'sche Gangrän ist die schnell fortschreitende polymikrobielle nekrotisierende Faszitis des Perineums, Scrotums und Penis bei Männern, kann aber auch perineal and genital bei Frauen und Kindern auftreten. Sie kann sich weiter ausdehnen in die anorektale Region, zu den Oberschenkeln und zur Bauchwand und umfasst den Verschluss der subkutanen Arterien, Nekrose der Haut, der Subkutis, der Muskeln, der Faszien mit Eiter- und oft Gasbildung. Zwischen urogenitaler und rektaler Form der Fournier Gangrän gibt es Unterschiede hinsichtlich des Erregerspektrums. *Staphylococcus aureus* ist bei der urogenitalen Form öfter (z.B. nach schweren Harnwegsinfektionen), aber bei analen Manifestationen in der Regel nicht beteiligt.

Charakteristisch für die schweren, Toxin-bedingten nekrotisierenden Weichgewebsinfektionen ist der akute foudroyante Verlauf mit schwerer Allgemein- und letztendlich Schock-Symptomatik bzw. ein frühzeitig einsetzendes Organversagen. Der extreme, Ischämie-bedingte, lokale Schmerz, der in keinem offensichtlichen Verhältnis zu dem zunächst sichtbaren klinischen Befund steht, ist zugleich Leit- als auch einziges typisches Frühsymptom.

Bei entsprechendem Verdacht wird eine frühe chirurgische Inspektion empfohlen, aber folgende Laborbestimmungen können bei der Unterscheidung von einer nicht nekrotisierenden Phlegmone hilfreich sein: Leukozytose >15.400 Zellen/mm³ oder Natrium i. S: >135 mEq/L (Sensitivität 90%, Spezifität 76%) [92] oder Laktat von 2 mmol/L (Sensitivität 100%, Spezifität 76%) [13], [93]. Bildgebende Verfahren haben keine hohe Sensitivität für die frühe Diagnose, aber Gasansammlung im CT, ohne dass ein Trauma vorlag oder ein Flüssigkeitsspiegel (→ Abszess) vorliegt, kann ein charakteristisches, wenn auch nicht obligates Zeichen sein [13].

Ein früher Beginn der Therapie und eine von Beginn an ausreichend hohe Dosierung der Antibiotika in den möglichen Maximaldosen [15], [16] sind entscheidend für die Prognose. Sofortmaßnahmen sind deshalb unverzüglich einzuleiten. Sie umfassen das radikale chirurgische Débridement mit einer spätestens intraoperativ begonnenen, ergänzenden Antibiotika-Therapie und einer intensivmedizinischen Betreuung. Wichtig im Hinblick auf die kalkulierte Initialtherapie sind die Erfassung der infrage kommenden grampositiven und gramnegativen Bakterien (einschließlich Anaerobier) sowie die Inhibierung der Toxinbildung und der Beta-Lactamase-Aktivität mit Substanzen, die eine gute Gewebegängigkeit haben. Die betreffenden Substanzen sollen ausreichend hoch dosiert werden.

Antibiotika der ersten Wahl für die initiale kalkulierte Therapie

Acylaminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor (z.B. Piperacillin/Tazobactam) oder ein Carbapenem der Gruppe 1 oder Gruppe 2 (jeweils hochdosiert) in Kombination mit Clindamycin oder Linezolid sind sowohl gegen die polymikrobiell verursachten als auch die Streptokokken- oder CA-MSSA-bedingten nekrotisierenden Infektionen wirksam.

Bei MRSA-Verdacht soll Linezolid als Kombinationspartner verwendet werden. Die zusätzliche Applikation von Linezolid oder Clindamycin wird aber nicht nur aus diesem Grund empfohlen, sondern auch um bei grampositiven Bakterien über eine Inhibition der Proteinbiosynthese die Toxin-Wirkungen herabzusetzen. So können septische Komplikationen durch eine Exotoxin-Produktion (z.B. Superantigene) abgemildert werden [41], [94]. Einschränkend sollte betont werden, dass es für die zusätzliche Anwendung eines Proteinbiosyntheseinhibitors bisher keine Belege aus kontrollierten klinischen Studien gibt, sondern nur tierexperimentelle Daten (*Clostridium-perfringens*-Infektion in Mäusen [12], [94]) vorliegen.

Alternativ kommt die Applikation eines Cephalosporins der Gruppe 3 mit Metronidazol in Frage. Die in den IDSA-Leitlinien empfohlene Primärtherapie mit Vancomycin wird von uns nicht favorisiert, weil zum einen die Erregersituation in den USA (ca. 60% aller Weichgewebeeinfektionen sind CA-MRSA-verursacht, in Deutschland nur 1–3%) unterschiedlich ist und weil die Patienten häufig entweder bereits präoperativ eine kompensierte Niereninsuffizienz haben oder infolge der fortgeschrittenen Sepsis eine erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion erleiden, die durch die Gabe von (hochdosiertem) Vancomycin verschlechtert würde. Bei Therapieversagen der oben genannten, primär einzusetzenden Substanzen kann Tigecyclin als Mono- oder Kombinationstherapie im Sinne einer sog. Second-Line-Option eingesetzt werden [95]. Da bei der urogenitalen Form der Fournier'schen Gangrän auch *Staphylococcus aureus* als Teil einer Mischinfektion beteiligt sein kann, kann v.a. nach entsprechendem Erregernachweis ein Staphylokokken-wirksames Cephalosporin anstelle von Piperacillin/Tazobactam eingesetzt werden [95].

Als Therapiedauer empfehlen wir nach adäquater chirurgischer Sanierung 7–10 Tage (die Guideline der Infectious Diseases Society of America empfiehlt 2–3 Wochen [12]).

Wenn bestimmte Erreger vermutet werden:

- Clostridiale Gangrän oder Myonekrose
 1. Chirurgisches Debridement des gesamten betroffenen Gewebes
 2. Vor der Erreger-Identifizierung: Vancomycin plus Piperacillin/Tazobactam, ODER Ampicillin/Sulbactam, ODER Carbapenem. **Nach** der Erreger-Identifizierung von Clostridia: Penicillin plus Clindamycin [12]
- Streptokokken der Gruppe A
 1. Chirurgisches Debridement des gesamten betroffenen Gewebes und
 2. Penicillin plus Clindamycin
- *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio vulnificus*
 1. Chirurgisches Debridement und
 2. z. B. Doxycyclin plus Ceftriaxon (siehe Seite 191)

Die Anwendung hyperbaren Sauerstoffs (hyperbare Oxygenation, HBO) wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einigen Kollektiven konnte z.T. eine Reduktion der notwendigen Debridements der Patienten erreicht werden; in anderen Publikationen blieb dieser Effekt aus. Da die Letalität durch HBO nicht signifikant reduziert werden konnte, wird die generelle Anwendung der HBO derzeit in Übersichtsarbeiten nicht empfohlen [12].

Therapie von Haut- und Weichgewebsinfektionen mit MRSA als vermutetem Erreger

Wenn der Verdacht auf eine Infektion durch MRSA besteht, stellen Penicilline, Cephalosporine der Gruppen 1–4, Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen sowie Carbapeneme keine Option zur kalkulierten Antibiotika-Therapie dar.

Für die MRSA-wirksamen Cephalosporine der Gruppe 5 (Ceftobiprol, Ceftarolin) ist die klinische Studienlage noch eingeschränkt.

Werden HA-MRSA als Erreger vermutet, ist deren Multiresistenz zu berücksichtigen. Dagegen weisen CA-MRSA und LA-MRSA bisher deutlich seltener zusätzliche Resistenzen gegen andere Antibiotikaklassen auf (Ausnahmen: Tetracyclin-Resistenz bei LA-MRSA, Fusidinsäure-Resistenz bei CA-MRSA). Weitere Angaben zu MRSA finden sich in Kapitel 2.

HA-MRSA sind in hohem Ausmaß gegen Fluorchinolone (ca. 85–90%) und zu ca. 50–70% gegen Clindamycin und Erythromycin resistent. Eine Resistenz gegen Doxycyclin findet sich bei 5–7% der HA-MRSA-Stämme, und jeweils <2% der Stämme weisen Resistenzen gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Fosfomycin und Rifampicin auf. Isolate mit Resistenz gegen Daptomycin, Linezolid und Tigecyclin sind sehr selten (aktuelle Resistenzdaten, siehe <http://www.p-e-g.de/econtext/resistenzdaten> und <https://ars.rki.de/>).

In Deutschland und Österreich ist bei MRSA-Verdacht zumeist von Infektionen durch HA-Stämme auszugehen. LA- und CA-MRSA-Stämme sind insgesamt noch wenig verbreitet. In Regionen mit landwirtschaftlicher Intensivtierhaltung (Nordwestdeutschland) kann der Anteil von LA-MRSA-Stämmen an allen MRSA aber deutlich höher sein [36].

- *Erste Wahl:* Linezolid [80], [81], [82] ODER Daptomycin [96], [97],
- *Zweite Wahl bzw. wenn obige Antibiotika nicht wirksam:* Vancomycin plus Kombinationspartner (Rifampicin oder Fosfomycin oder Fusidinsäure).

Bei Verdacht auf CA-MRSA wird in Ländern mit hoher CA-MRSA-Prävalenz für unkomplizierte HWGI empfohlen: Trimethoprim/Sulfamethoxazol (oral, 2x 160/800 mg/Tag), das gegen CA-MRSA, aber auch gegen HA-MRSA und Streptokokken wirksam sein soll) [29], [30], [31], [32] ODER Clindamycin, das auch gegen Streptokokken wirksam ist (oral oder parenteral; in Studien 3x 300 mg/Tag [33], aber wir empfehlen höhere Dosen) ODER Doxycyclin (2x 0,1 g p.o.) [12], [98].

Kommentar zur Evidenz: Eine mit strengen Maßstäben von der Cochrane-Initiative durchgeführte Analyse zur Antibiotika-Behandlung von infizierten Wunden und Weichgewebsinfektionen durch MRSA ergab wegen Fehlens einer ausreichenden Zahl an randomisierten Vergleichsstudien keinen eindeutigen Vorteil

von Linezolid über Vancomycin [99]. In zwei Studien waren die Therapie- und stationäre Verweildauer jedoch unter Linezolid kürzer als unter Vancomycin [81], [82] und eine neuere Übersichtsarbeit, die 21 Metaanalysen berücksichtigt hat, kommt zu dem Schluss, dass Linezolid, wie Teicoplanin, aus klinischer und mikrobiologischer Sicht Vorteile gegenüber Vancomycin bei durch MRSA verursachten Haut- und Weichgewebeinfektionen bietet, aber wegen der möglichen unerwünschten Wirkungen deshalb nicht generell vorgezogen werden muss [80]. Die unter Linezolid-Therapie beobachteten Blutbildveränderungen bzw. die periphere Neuropathie und/oder Optikus-Neuropathie treten überwiegend bei einer Behandlungsdauer von mehr als 28 Tagen auf. Bei einer komplizierten HWGI kann auch Daptomycin eingesetzt werden [96], [97]. In Metaanalysen wurden eine bei MRSA-Infektionen dem Vancomycin nicht unterlegene Wirksamkeit und ein relativ gutes Sicherheitsprofil gezeigt [88], [97].

Unser Empfehlungsgrad für Linezolid und Daptomycin ist gleich, aber für Linezolid ist die Evidenz höher. Statt der in Studien oft verwandten 4 mg/kg/d wird Daptomycin inzwischen generell für HWGI mit der bei gleichzeitigem Vorliegen einer MRSA-Bakteriämie zugelassenen Dosis von 6 mg/kg/d und bei schwer zu behandelnden Infektionen in einer Dosierung von 8–10 mg/kg/d empfohlen [97], [100]. Daptomycin wies in einer Beobachtungsstudie (EU-CORE) gute Wirksamkeit bei komplizierten Weichgewebeinfektionen auf [101]. Es fehlen klinische Vergleichsstudien zu Linezolid.

Tedizolid war in den beiden zulassungsrelevanten Vergleichsstudien dem Linezolid nicht unterlegen. Die Therapiedauer beim Linezolid betrug aber 6 anstatt 10 Tage [70], [72].

Dalbavancin (1 g an Tag 1 und 0,5 g an Tag 8) zeigte in einer Vergleichsstudie keine Unterlegenheit gegenüber Vancomycin (2x 1 g/Tag über mindestens 3 Tage, optionale Sequenztherapie mit 2x 0,6 g Linezolid p.o. für insgesamt 10–14 Tage) bezüglich wirksamer Unterdrückung der Infektionsausbreitung und des Fiebers nach 48–72 Stunden, war aber wegen der nur zweimaligen Gabe einfacher zu handhaben [102], [103].

Tigecyclin war bei schweren Infektionen gleichwertig mit Ampicillin/Sulbactam, aber in der Behandlung von Fußinfektionen (mit und ohne Osteomyelitis) bei Patienten mit schwerem Diabetes mellitus dem Ertapenem unterlegen [27], [76]. Bei polymikrobiellen Infektionen mit MRSA-Beteiligung (z.B. infiziertes diabetisches Fußsyndrom Typ PEDIS 3 oder 4) stellt Tigecyclin aber eine therapeutische Alternative dar.

Bei Gabe eines Glykopeptids (Vancomycin oder Teicoplanin) wird die Kombination mit Rifampicin oder Fosfomycin empfohlen. Fosfomycin erreicht ausreichend hohe Konzentrationen im Weichgewebe und im Knochen [104].

CA-MRSA sind in der Regel gegenüber Clindamycin, Cotrimoxazol, Doxycyclin und oft auch gegenüber Fluorchinolonen sensibel. Infektionen durch CA-MRSA, insbesondere in den USA, treten in Kollektiven gesunder Patienten mit erhöhtem Hautverletzungsrisiko und gemeinsamer Nutzung von Waschtensilien auf (Militär, Gefängnis, Sportvereine). Aufgrund ihrer Toxin-Produktion (Panton-Valentine-Leukozidin, PVL) reicht das klinische Spektrum von Furunkeln bis hin zur nekrotisierenden Faszitis [105].

Eine in den USA durchgeführte Studie wies nach, dass Trimethoprim/Sulfamethoxazol (2x 320 mg/1.600 mg/Tag für 7 Tage) bei drainierten Abszessen die Heilungsraten gegenüber Placebo erhöht (92,9% versus 85,7%) und die Anzahl wiederholter Drainagen oder weiterer Abszesse senkte [30]. In dieser Studie wurden

bei über 40% der Abszesse PVL-positive MRSA (USA300) nachgewiesen. Bereits erwähnte Vergleichsstudien zu HWGI (inklusive Abszessen) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Clindamycin [33] oder zwischen unterschiedlichen Dosen von Trimethoprim/Sulfamethoxazol für jeweils 7–15 Tage [34].

In der PEG-Resistenzstudie 2013 zeigten sich auch sämtliche HA-MRSA (n=75) und *Streptococcus pyogenes*-Isolate (n=246) als Cotrimoxazol-sensibel [32].

Die Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA sind unerlässlich, um eine Ausbreitung von MRSA innerhalb von medizinischen und pflegerischen Einrichtungen zu vermeiden [35]. Für dermatologische Läsionen ist ein Wundverschluss bei Besiedlung bzw. Infektion mit MRSA anzustreben.

Bissverletzungen

Bissverletzungen können mechanisch zu schweren Gewebsdestruktionen führen, die durch Kontamination mit der oralen Mikrobiota des beißenden Subjektes nachfolgend schwere Infektionen bedingen kann. Auch auf den ersten Blick banale Bissverletzungen dürfen nicht unterschätzt werden, da das Ausmaß der Verletzung durch die manchmal relativ kleinen Läsionen an der Hautoberfläche verschleiert werden kann. Insbesondere bei Tierbissen ist das mikrobiologische Laboratorium daraufhin zu unterrichten, da auch Mikroorganismen zu berücksichtigen sind, die nicht dem üblichen humanadaptierten Spektrum entsprechen. Für Bisswunden ist ein multidisziplinäres Herangehen erforderlich [106].

Bei Katzen- und Hundebissen handelt es sich meistens um aerob-anaerobe Mischinfektionen unter Beteiligung von *Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga* spp., *Bartonella* spp., *Staphylococcus aureus* und anderen Koagulase-positiven Staphylokokken (z.B. Vertreter der *Staphylococcus-pseudintermedius*-Gruppe), beta-hämolisierenden Streptokokken und Anaerobiern. Insbesondere nach Bissen von Katzen erreichen die übertragenen Erreger aufgrund des punktionsartigen Bisscharakters 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 chronisch-rezidivierenden Infektionen. Meist handelt es sich um grampositive (i.d.R. *Streptococcus* spp. und *Staphylococcus aureus*) und gram-negative Erreger (z.B. *Pasteurella multocida* und andere *Pasteurella*-Arten, *Mannheimia* [früher *Pasteurella] haemolytica*, *Haemophilus* spp., *Eikenella corrodens*) und Anaerobier, darunter Fusobakterien, *Prevotella*- und *Porphyromonas*-Spezies.

Zunehmend finden sich auch MRSA und Methicillin-resistente (MR), Koagulase-positive non-*Staphylococcus aureus*-Staphylokokken-Isolate (MR-*Staphylococcus pseudintermedius*) bei Begleit- (Hund, Katze, Pferd) und Lebensmittel-liefernden Tieren (Schwein, Rind, Geflügel).

Bei allen Bissverletzungen muss der Impfstatus für Tetanus überprüft werden und das Risiko einer Tollwut-Infektion in Erfahrung gebracht werden.

Unmittelbare Maßnahmen: Evidenzbasierte Leitlinien zur Therapie fehlen bislang. Nach einem Übersichtsartikel von Rothe et al. einschließlich der Leserdiskussion zu diesem Artikel [106] sind optimales chirurgisches Management und spezialisierte Versorgung von zentraler Bedeutung für die Versorgung von Wundinfektionen. Hierbei bilden die korrekte Nekroresektomie, eine mechanische Reduktion der Keimzahl und die Optimierung der Mikrozirkulation im Wundbereich die Grundlage der chirurgischen Therapie. Da bei komplizierten Verlaufsformen die schweren Infektionen nahezu immer von den subkutan gelegenen Faszienstrukturen (u.a. Sehngewebe, Gelenkkapsel) ausgehen, sollte die chirurgische Exploration bis zur Faszie erfolgen [107]. Kontrovers diskutiert wird der Einsatz von Wundspülungen zur mechanischen Reinigung und Erregerreduktion von Bisswunden. Die Nekroresektomie können sie auf keinen Fall ersetzen. Für eine Spülung spricht, dass diese zusammen mit der Wundsäuberung zu den allgemein anerkannten Maßnahmen der Wundbehandlung gehören und zur Reduktion der Erregerlast führen können. Gegen die Spülung wird als Argument angeführt, dass sie zu einer möglichen Verschleppung von Erregern in andere Gewebsbereiche führe und es keine Evidenz für diese Maßnahme gäbe. Eine Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene empfiehlt ein kombiniertes Vorgehen mit chirurgischem Debridement und antiseptischer Lavage in Abhängigkeit von Alter und Art der Wunde.

Ein primärer Wundverschluss wird nicht empfohlen, eine mögliche Ausnahme stellen Bisswunden im Gesicht dar; gerade dann muss aber vorher ausreichend gespült und die Wunde exploriert und debridiert bzw. nekroresektomiert werden sowie eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen. Wir empfehlen aber auch im Gesicht die Wunde 2–3 Tage zu spülen und offen zu lassen und erst dann zu schließen, um das Risiko einer Infektion zu mindern; der sekundäre Wundverschluss ermöglicht dann immer noch ein gutes kosmetisches Ergebnis [108], [109], [110].

Für die Einteilung in Schweregrade von Bissverletzungen wurde folgender Vorschlag unterbreitet [106]:

- Grad I: oberflächliche Hautläsion, Risswunde, Kratzwunde, Bisskanal, Quetschwunde,
- Grad II: Hautwunde, bis zur Faszie/Muskulatur/Knorpel reichend,
- Grad III: Wunde mit Gewebnekrose oder Substanzdefekt

Für offene Hundebissverletzungen im Gesichtsbereich wurde folgende Stadieneinteilung vorgeschlagen [111]:

- Stadium I: oberflächliche Verletzung ohne Beteiligung der Muskulatur
- Stadium II: tiefe Verletzung mit Beteiligung der Muskulatur
- Stadium III: tiefe Verletzung mit Beteiligung der Muskulatur und Substanzdefekt
- Stadium IVA: Stadium III und Gefäß- und Nervenverletzung
- Stadium IVB: Stadium III und Knochenbeteiligung

Die Indikationen für eine (prophylaktische) Antibiotikagabe sind:

- mäßige bis schwere und tiefe Bisswunden
- Bisswunden der Hand und im Gesicht

- Bisswunden, die möglicherweise bis Periost oder Gelenkkapsel reichen
- Immunsuppression/Immundefizienz
- Leberinsuffizienz
- Z.n. Milzexstirpation
- Ödeme im betroffenen Gebiet

Jeder Menschen- und Tierbiss stellt aufgrund der durch die Zähne und den Speichel übertragenen sehr großen Anzahl an Mikroorganismen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine potentielle Infektionsgefahr dar, mit einer in der täglichen Praxis nicht immer gut erkannten Tiefe und Traumatisierung des Gewebes. Daher empfehlen wir als Regel auch dann eine prophylaktische Behandlung mit Antibiotika, wenn man Tiefe und Ausmaß der Bisswunde nicht sicher genug einschätzen kann. Dies gilt mit Nachdruck für die Indikationen, auf die sich andere Autoren bzw. Empfehlungen beschränken (siehe unten) [108], [109], [110].

Antibiotika für die Prophylaxe bei Bissen durch Hunde oder Katzen: Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor. Die prophylaktische Gabe sollte 3–5 Tage erfolgen.

Infizierte Bisswunden

Eitrige Bisswunden sind meist polymikrobiell besiedelt, nicht offensichtlich eitrige Infektionen eher mit Staphylokokken und Streptokokken. *Pasteurella*-Spezies finden sich sowohl in purulenten als auch in nicht eitrigen Infektionen [112].

Es empfiehlt sich je nach Tier und Ausmaß folgende kalkulierte Gabe von Antibiotika:

Erste Wahl bei Hunden und Katzen: Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor.

Zweite Wahl (je nach Tier und Ausmaß): Cefuroxim PLUS Clindamycin ODER Metronidazol gegen Anaerobier bei tiefen Bisswunden, ODER Moxifloxacin [107], [113] PLUS Clindamycin oder Metronidazol [12] ODER Piperacillin/Tazobactam (und so bald wie möglich das weitere Vorgehen nach Antibiotogramm) [12].

Bei Verdacht auf MRSA/MR *Staphylococcus pseudintermedius* sind MRSA-wirksame Antibiotika einzubeziehen.

Bei Menschenbissen: Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor ODER Ertapenem, u.a. wegen *Eikenella corrodens* [12]; bei schweren Infektionen oder immunsupprimierten Patienten Piperacillin/Tazobactam.

Kommentar zur Evidenz: Die bisherige Studienlage zur prophylaktischen Antibiotika-Therapie bei Bisswunden ist nicht einheitlich und gestattet keine eindeutige Aussage. Der Nutzen scheint bei Hundebissen, mit denen sich ansonsten immunkompetente Patienten binnen 12–24 h vorstellen und die nicht sehr tief sind, marginal zu sein [108], [109]. Eine Cochrane-Analyse empfiehlt die prophylaktische Behandlung nur für Bisse an der Hand und für Menschenbisse. Es standen aber nur wenige klinische Studien zur Verfügung [110]. Da die Tiefe und das Ausmaß der Bisswunde aber nicht immer richtig durch eine angemessene Sondierung, die bis zur Faszie durchgeführt werden sollte, eingeschätzt werden

können, empfehlen wir die Indikation für eine kurze Antibiotika-Prophylaxe auf alle Fälle auszuweiten, in denen nicht alle o.g. Kriterien zweifelsfrei ausgeschlossen werden können.

Die Empfehlungen zu bereits infizierten Bissen basieren vor allem auf den mikrobiologischen Befunden [112] und einzelnen Studien [12], [112], [113].

In den amerikanischen „Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections“ werden zur Behandlung von infizierten Menschenbissen Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor sowie Ertapenem empfohlen. Die genannten Antibiotika besitzen eine Aktivität gegen *Eikenella corrodens*, Anaerobier und Streptokokken, aber keine Wirksamkeit gegen MRSA [12]. Demgegenüber wird Piperacillin/Tazobactam in den „Practice guidelines“ nicht empfohlen, eignet sich aber aufgrund seines Wirkspektrums für die Behandlung von schweren Infektionen nach Bissverletzungen durch *Staphylococcus aureus* (nur MSSA), gramnegative Erreger und Anaerobier gut, v.a. bei immunsupprimierten Patienten (hohe Dosierung möglich).

Tabelle 9.1: Definition „komplizierte Haut-/Weichgewebeinfektion“ nach FDA [5], [12], [41]

- Die Infektion erfordert eine größere chirurgische Intervention (z.B. Débridement von devitalisiertem Gewebe, Abszessdrainage, Entfernung von infektionsunterhaltenden Fremdkörpern, operativer Fazienschnitt).
- 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
 - Kortikoidtherapie (>7,5 mg/Tag Prednisolon-Äquivalent)
 - Neutropenie (Granulozytenzahl <500/mm³)
 - Leberzirrhose (Child-Klassifikation B oder C)
 - Verbrennung (>10% der Körperoberfläche)
 - Strahlentherapie lokal oder systemisch
 - Anamnestisch bekannter Alkoholismus (über 6 Monate)
 - Organtransplantation
 - Mangelernährung
 - Immunsuppressive Therapie

Tabelle 9.2: Tabellarische Therapieempfehlungen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapie-Empfehlung (dort wo es nur Evidenz für orale Therapie gibt, ist die orale Dosis p.o. aufgeführt)	Tagesdosis Tagesdosis Standard, Tagesdosis-Anpassung nach Körpergewicht i.v. (für einige Alternativ- oder Sequential-Therapien orale Dosis)	Therapiedauer	EG
Furunkel und Karbunkel in der Zentro-fazialregion	<i>Staphylococcus aureus</i>	Inzidieren und drainieren wenn genügend abszediert („gereift“, fluktuierend), ggf. vorbereitend: Ichthyolhaltige Zugsalben oder warme feuchte Umschläge			
		1) Cefazolin ODER Flucloxacillin	3x 1g	(5–)7 Tage	B
		2) Cefuroxim ODER Clindamycin	3–4x 1 g 3x 0,75 g	(5–)7 Tage (5–)7 Tage	B B
		– bei beginnender phlegmonöser Ausbreitung	3x 0,6 g p.o./i.v. 4x 0,6 g oder 3x 0,9 g	(5–)7 Tage (5–)7 Tage	B C
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i> Clindamycin – bei phlegmonöser Ausbreitung	3x 0,6 g p.o./i.v. 4x 0,6 g oder 3x 0,9 g	(5–)7 Tage (5–)7 Tage	B C
	Bei V.a. CA-MRSA oder HA-MRSA	Siehe Abszesse und Abschnitt MRSA (unten)			

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Abszesse (staphylogen)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<p>Inzision und Drainage Antibiotika nicht obligat (Indikationen und Empfehlungen, siehe Text) Indikation für parenterale Gabe: kritische Lokalisation, z.B. Hand- oder Gesichtsbereich, relevante Komorbiditäten, v.a. Immunsuppression:</p> <p>1) Cefazolin – bei schweren Formen ODER Flucloxacillin – bei schweren Infektionen</p> <p>2) Clindamycin (bevorzugt bei tieferen Abszessen mit ggf. Anaerobiern) – bei schwerer Allgemeinsymptomatik und gefährlicher Lokalisation z.B. in Nähe von Handbeugesehnen ODER Cefuroxim (z.B. bei stark kontaminierter Eintrittspforte)</p>	<p>4x 0,5 g / 2x 1 g 2x 2 g</p> <p>3–4x 1 g bis max. 4x 3 g</p> <p>3x 0,6 g</p> <p>3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d)</p> <p>3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis, v.a. wenn gramnegative Erreger wahrscheinlich)</p>	(5–)7 Tage	<p>A</p> <p>A C</p> <p>B C B</p> <p>C</p> <p>C</p>
		<p>Bei Penicillin-Allergie: Clindamycin – bei schwerer Allgemeinsymptomatik und gefährlicher Lokalisation z.B. in Nähe von Handbeugesehnen</p>	<p>3x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d)</p>		<p>A C</p>

9. Haut- und Weichgewebeinfektionen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Abszesse (komplizierte, nicht allein staphylogene)	V.a. Anaerobier und/oder gramnegative Erreger (z.B. bei penetrierenden Traumata in kontaminierten Arealen, Wundinfektionen nach Operationen im Bereich Axilla, Darm, Perinealgegend oder Genitaltrakt)	1) Amoxicillin/Sulbactam ODER Amoxicillin/Clavulansäure	3x 1,5 g bis 3x 3 g	7 Tage	A
		2) Piperacillin/Tazobactam (ggf. orale Weiterbehandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam) ODER Ciprofloxacin PLUS Metronidazol	3–4x 1,2 g 3–4x 4,5 g 3x 0,25–0,5 g 3x 0,5 g (bis 4x 0,5 g)		A B C
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i> Ciprofloxacin PLUS Metronidazol	3x 0,25–0,5 g 3x 0,5 g (bis 4x 0,5 g)		C
	V.a. CA-MRSA	(siehe Abschnitt MRSA unten)			

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Erysipel (Wundrose, in Österreich: Rotlauf)	Hämolysierende Streptokokken, meist der Gruppe A (<i>S. pyogenes</i>), seltener durch B-, C-, G-Streptokokken	1) Penicillin G	3x 10 Mio. IU (3x 6 g) (EUCAST: 4–6x 2 Mio. IU (4–6x 1,2 g)*)	je nach Schwere mindestens 7–10 Tage bzw. 1–2 Tage über den Rückgang der klinischen Symptome und Entzündungsparameter hinaus (nach 5–7 Tagen ggf. orale Weiterbehandlung mit Penicillin V)	A
		Wenn eine begrenzte Phlegmone (s.u.) nicht sicher auszuschließen ist (z.B. bei Infektion im Gesicht) oder bei fehlendem Ansprechen auf Penicillin: 2) Flucloxacillin 3) Cefuroxim (auch wirksam gegen <i>H. influenzae</i> im Gesicht)	4x 1 g 3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis v.a. wenn gramnegative Erreger wahrscheinlich)	7–10 Tage 7–10 Tage	B C
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i> 1) Clindamycin 2) Clarithromycin 3) Moxifloxacin	3x 0,6 g, 3x 0,9 bis 3 x 1,2 g 2x 0,5 g 1x 0,4 g	7–10 Tage	A C C
Rezidivierende Erysipele (Rezidivprophylaxe nach Akutbehandlung)	Streptokokken, meist der Gruppe A (<i>S. pyogenes</i>), seltener durch B-, C-, G-Streptokokken	Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) <u>p.o.</u> (orale Prophylaxe indiziert und besser belegt als parenterale Prophylaxe) Benzylpenicillin Benzathin i.m.	2x 0,25 g <u>p.o.</u> = 2x 0,425 Mio. IU 1,2 Mio. IU i.m. alle 3 Wochen (bei erneutem Rezidiv häufiger, i.e. alle 2 Wochen, bei Rezidivfreiheit Intervall verlängerbar auf alle 4 Wochen)	12 Monate 6–12 Monate	A B

9. Haut- und Weichgewebeinfektionen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Begrenzte Phlegmone (begrenzte Weichgewebsinfektionen, z.B. bei chronischen Wunden)	<i>Staphylococcus aureus</i>	1) Cefazolin – bei schweren Verläufen mit systemischen Zeichen ODER Flucloxacillin	4x 0,5g / 2x 1 g 4x 1–2 g 3–4x 1 g	(5–)7 Tage (5–)7 Tage (5–)7 Tage	A C B
	Ggf. Anaerobier (v.a. bei tiefen Infektionen)	2) a) Clindamycin – bei schwerer Allgemeinsymptomatik, gefährlicher Lokalisation z.B. in Nähe von Handbeugesehnen ODER b) Cefuroxim (bei stark kontaminierter Eintrittspforte oder in Arealen mit dichter Besiedlung an gramnegativen Erregern)	3–4x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d)	(5–)7 Tage	B C
	Ggf. gramnegative Erreger (v.a. Inguinal- oder Anogenitalregion oder bei entsprechender Kontamination)	ODER c) Trimethoprim/Sulfamethoxazol (bei hoher Prävalenz von PVL-pos. <i>S aureus</i> , s.u. MRSA) parenterale Dosis	3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis v.a. wenn gramnegative Erreger wahrscheinlich)		C
	V.a. PVL bildende MRSA/MSSA (z.B. USA 300)		(2x 160/800 mg p.o.) 5–10 mg/kg KG		B C
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i> 1) Clindamycin – hochdosiert – bei schwerer Allgemeinsymptomatik, gefährlicher Lokalisation z.B. in Nähe von Handbeugesehnen 2) Clarithromycin	3x 0,6 g 4x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4–8 g/d) 2x 0,25–0,5 g	5–7 Tage	A C C

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Schwere Phlegmone (grenzüberschreitende, meist eitrige Infektion mit Notwendigkeit einer dringlichen chirurgischen Versorgung und/oder mit deutlichen Zeichen einer systemischen Reaktion)	<i>S. aureus</i> u.a.	Chirurgisches Debridement PLUS			
		<i>Bei bislang unbehandelter schwerer Phlegmone ohne schwere Komorbiditäten:</i> Cefuroxim – bei schweren Verläufen ODER Cefazolin – bei schweren Verläufen ODER Flucloxacillin	3x 1,5 g 3x 3 g 3x 1 g 3x 2 g (bis 12 g bei lebensbedrohlichen Infektionen) 3–4x 1 g	5–10 Tage 5–10 Tage 5–10 Tage 5–10 Tage 5–10 Tage	B C B C B
		<i>Bei fehlendem Ansprechen oder unbehandelten, aber tieferen Phlegmonen:</i> 1) Clindamycin – bei schwerem Verlauf 2) zusätzlich zu o.g. Penicillinase-festen Penicillinen + Rifampicin ODER + Fosfomycin ODER + Fusidinsäure (in D und CH keine parenterale Formulierung verfügbar)	3–4x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d) 3x 0,2–0,4 g 2–3x 4–5 g 3–4x 0,5 g	5–10 Tage 5–10 Tage jeweils 5–10 Tage	B C C C C
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i> Clindamycin – bei schweren Verläufen	3x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g (maximal 4,8 g/d)	5–10 Tage 5–10 Tage	A C

9. Haut- und Weichgewebeinfektionen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Schwere Phlegmone (grenzüberschreitende, meist eitrige Infektion mit Notwendigkeit einer dringlichen chirurgischen Versorgung und/oder mit deutlichen Zeichen einer systemischen Reaktion)	V.a. Mischinfektion mit grampositiven, gramnegativen Erregern und auch Anaerobiern	<i>Länger bestehende Infektion, kontaminiertes Areal oder erfolglos vorbehandelt:</i> Amoxicillin/Sulbactam ODER Amoxicillin/Clavulansäure <i>Bei Penicillin-Allergie:</i> Moxifloxacin	3x 1,5–3 g 3–4x 1,2 g 1x 0,4 g (initial ggf. 2x 0,4 g)	7 Tage	A A A
		<i>Länger bestehende Infektion, kontaminiertes Areal oder vorbehandelt UND relevante Komorbiditäten:</i> 1) Piperacillin/Tazobactam (ggf. gefolgt von Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam oral)	3–4x 4,5 g (bis 3x 9 g)	10 (7–14) Tage (s. Fachinformation) (7–14 Tage in den meisten Studien)	A
		2) Imipenem/Cilastatin ODER Meropenem ODER Ertapenem	3–4x 1 g 3x 1 g 1x 1 g (1x 2 g/d können erwogen werden)	7–14 Tage 7–14 Tage 7–14 Tage	B B B C
		3) Tigecyclin	Initial 0,1 g, danach 2x 0,05 g (50 mg)	5–14 Tage (s. Fachinformation)	B/C
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i> Carbapeneme (s.o.)			

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Komplizierte schwere Weichgewebsinfektionen a) bei mehreren Komorbiditäten (siehe Text)	<i>S. aureus</i> , gramnegative Erreger, Anaerobier u.a. auch <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1) Piperacillin/Tazobactam In schweren Fällen erhöhte Gesamtdosis oder erhöhte Piperacillin-Dosis (als Monopräparat erhältlich).	3–4x 4,5 g (bis 3x 9 g)	10 (7–14) Tage (s. Fachinformation) (7–14 Tage in den meisten Studien)	A
		2) Imipenem/Cilastatin ODER Meropenem	3–4x 1 g	7–14 Tage	C
		3) Ceftazidim ODER	3x 1 g	7–14 Tage	B
		Cefepim (zusätzlich zu anderen <i>S. aureus</i> -wirksamen Antibiotika)	3x 1–2 g	7–14 Tage	B
b) plus zusätzlich Neutropenie und Fieber	Oft auch <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas</i> -wirksame Antibiotika PLUS Therapie gegen Hefe- und Schimmelpilze (Candida, Aspergillus, Fusarien) (siehe Text) PLUS			
		Vancomycin ODER	30 mg/kg	7–14 Tage	C
		Linezolid ODER	2x 0,6 g	7–14 Tage	C
		Daptomycin ODER	1x 4 mg/kg bis 1x 6–10 mg/kg	7–14 Tage	C
		Ceftarolin	2x 0,6 g	7–14 Tage	C

9. Haut- und Weichgewebeeinfektionen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Fußinfektionen bei schwerem Diabetes mellitus					
a) PEDIS 2 (= oberflächliche Infektion, ≤2 cm Durchmesser)	Staphylokokken Streptokokken	1) Cefuroxim	3x 0,75–1,5 g (hohe Dosis v.a. wenn gramnegative Erreger wahrscheinlich)	5–14 Tage	B
	Ggf. auch gramnegative Erregern (in entsprechender Lokalisation bzw. bei Kontamination):	– bei schweren Verläufen ODER Cefazolin – bei schweren Verläufen	3x 3 g	7–14 Tage	C
		2) Amoxicillin / Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam	3x 1 g 3x 2 g	7–14 Tage 7–14 Tage	B C
			3–4 x 1,2 g	7–14 Tage	B
			3x 1,5 g bis 3x 3 g	7–14 Tage	B
		<i>Bei Penicillin-Allergie:</i> Moxifloxacin			
			1x 0,4 g (initial ggf. 2x 0,4 g)	7–14 Tage	A
b) PEDIS 3 (= tiefe Infektion)	Staphylokokken Streptokokken Enterobacteriaceae Anaerobier	1) Amoxicillin / Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam ODER Piperacillin/Tazobactam In schweren Fällen erhöhte Gesamtdosis oder erhöhte Piperacillin-Dosis (als Monopräparat erhältlich)	3–4x 1,2 g	5–14 Tage	B
			3x 1,5–3 g		B
		2) Ciprofloxacin	3–4 x 4,5 g (bis 3x 9 g)	10 (7–14) Tage (s. Fachinformation) (7–14 Tage in den meisten Studien)	B
		ODER Levofloxacin	2x 0,4 g		C
		PLUS Metronidazol (um Anaerobier zu erfassen)	1x 0,5 g		B
		ODER Imipenem/Cilastatin	3x 0,5 g (bis 4x 0,5 g)		
		ODER Meropenem	3–4x 1 g		B
		ODER Ertapenem	3x 1 g		B
			1x1 g (1x 2 g/d können erwogen werden)		B

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Schwere (Toxin- bedingte), lebens- bedrohliche nekrotisierende Weichgewebe- infektionen	Typ I: aerob-anaerobe Mischinfektion mit Streptokokken, Staphylokokken, Anaerobiern (<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella</i> <i>melaninogenica</i>), <i>Enterobacteriaceae</i> und Pseudomonaden	Chirurgisches Debridement PLUS 1a) Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g (bis 3x 9 g)		B
		PLUS Linezolid ODER Clindamycin	2x 0,6 g 3x 0,6 g		
		ODER 1b) Linezolid ODER Clindamycin	2x 0,6 g 3x 0,6 g		B
	Typ II: Toxin- produzierende hämolyisierende Streptokokken Gruppe A oder <i>S. aureus</i> (v.a. PVL-positive CA-MRSA)	PLUS Imipenem/Cilastatin ODER Meropenem ODER Ertapenem	3–4 x 1 g 3x 1 g 1x 1g (1x 2g/d können erwogen werden)		B B B
		ODER 1c) Ceftriaxon PLUS Metronidazol PLUS Clindamycin	1x 2 g 3–4x 0,5 g 3x 0,6 g		C/B
		ODER 1d) Tigecyclin	Loading dose 0,1–0,2 g, dann 2x 0,05–0,1 g		B
	Typ III (nach „seafood“- Genuss oder durch wasserkontaminierte Wunden) <i>Vibrio</i> spp. und <i>Aeromonas</i> spp.	Doxycyclin PLUS Ceftriaxon	2x 100 mg 1x 1–2 g i.v.		C

9. Haut- und Weichgewebeinfektionen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Bissverletzungen durch Katze oder Hund	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp. und <i>Peptostreptococcus</i> spp. Mitunter auch MRSA und Methicillin-resistente non- <i>S.-aureus</i> -Staphylokokken-Isolate (<i>S. pseudintermedius</i>)	Zur Prophylaxe nach Biss: Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g	3–5 Tage	B
		ODER Ampicillin/Sulbactam	3x 3 g		B
		Bei Infektion: 1) Amoxicillin/ Clavulansäure	3x 2,2 g	5–10 Tage	B
		ODER Ampicillin/Sulbactam	3x 3 g		B
		2) (je nach Tier und Ausmaß): Cefuroxim	3x 0,75–1,5 g		B
		PLUS Clindamycin	3x 0,6 g		
		ODER PLUS Metronidazol	3–4x 0,5 g		
		ODER Moxifloxacin	1x 0,4 g		B
		PLUS Clindamycin	3x 0,6 g		
		ODER PLUS Metronidazol	3–4x 0,5 g		
		ODER Piperacillin/Tazobactam	3x 4,5 g		B
		Bei Verdacht auf MRSA/MR <i>S. pseudintermedius</i> MRSA-wirksame Antibiotika (s.u.).			

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Bissverletzungen durch Menschen	Grampositive (meist <i>Streptococcus</i> spp. und <i>S. aureus</i>) und gramnegative Erreger (z.B. <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>Eikenella corrodens</i> (besonders bei Menschenbissen) und Anaerobier, darunter Fusobakterien, <i>Prevotella</i> - und <i>Porphyromonas</i> -Spezies)	Zur Prophylaxe: Amoxicillin/Clavulansäure oral ODER Ampicillin/Sulbactam oral	3x 1 g p.o. 2–3x 0,75 g p.o.	3–5 Tage	B B
		Prophylaxe bei Pencillin-Allergie Doxycyclin und Nachbeobachtung (für den Fall, dass gramnegative Erreger oder resistente Streptokokken vorliegen)	(2x 0,1 g p.o.)		B
		ODER Ertapenem	1x 1g		B
		Bei Infektion Amoxicillin/Clavulansäure ODER Ampicillin/Sulbactam ODER Ertapenem	3x 2,2 g 3x 3 g 1x 1 g	5–10 Tage	B B B
		(v.a. bei immunsupprimierten Patienten) Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g (bis 3x 9 g)		B

9. Haut- und Weichgewebeinfektionen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
MRSA Sofern in den obigen Empfehlungen nicht bereits ein MRSA-wirksames Antibiotikum aufgeführt wurde (z.B. Ceftarolin), können die unten genannten Substanzen zusätzlich oder als alternatives Präparat gegeben werden; als Monotherapie v.a. dann, wenn Infektion durch exklusiv. Staphylokokken angenommen wird.	V.a. HA-MRSA	1) Linezolid	2x 0,6 g	10 (7–14) Tage (s. Fachinformation) (7–14 Tage in den meisten Studien)	A
		2) Vancomycin	30 mg/kg	7–14 Tage	A
		3) Daptomycin – bei V.a. MRSA Bakteriämie	1x 4 mg/kg 1x 6 mg/kg bis 1x 10 mg/kg	7–14 Tage	B B
		4) Tedizolid	1x 0,2 g /d	5–14 Tage (Fachinformation und Studien)	B
	V.a. CA-MRSA (+ PVL) ohne die breite Resistenz der HA-MRSA in Furunkeln, Abszessen, ggf. auch begrenzten Phlegmonen (z.B. USA 300)	ODER Tigecyclin ODER Dalbavancin	Initial 0,1 g, danach 2x 0,05 g (50 mg) 1 g an Tag 1, 0,5 g an Tag 8	7–14 Tage 8 Tage	B B
		Bei Furunkel, Abszess Monotherapie mit: 1) Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)	2x 160 mg/800 mg oral (5–10 mg/kg i.v.)		B C
		ODER Clindamycin – bei phlegmonöser Ausbreitung	3–4x 0,6 g 3x 0,9–1,2 g		B C
		2) (Doxycyclin oral)	(2x 0,1 g p.o.)		C

EG: Empfehlungsgrad

* Ergänzende Anmerkungen zu den Dosierungen von Penicillin G und Penicillin V bei der Behandlung des komplizierten Erysipels – Das EUCAST hat zuletzt als Grundlage für die Bewertung "Penicillin-sensibel" folgende Dosierungen zugrunde gelegt: Phenoxymethylpenicillin: 3–4x 0,5–2 g oral, und Benzylpenicillin: als hohe Dosis 4–6x 1,2g i.v., jeweils abhängig von Spezies und Art der Infektion. Gemäß der Erfahrung der Autoren hat sich bei Erysipel die Dosierung 3x 10 Mio. IE/Tag seit vielen Jahren bewährt und in der Klinik die dreimalige Gabe einer hohen Dosis als praktischer gezeigt als eine viermalige Gabe.

Literaturverzeichnis

1. Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Nathwani D. 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 Oct;22(4):406-19. DOI: 10.1016/S0924-8579(03)00154-7
2. Kingston D, Seal DV. Current hypotheses on synergistic microbial gangrene. *Br J Surg*. 1990 Mar;77(3):260-4. DOI: 10.1002/bjs.1800770309
3. Lipsky BA, Weigelt JA, Gupta V, Killian A, Peng MM. Skin, soft tissue, bone, and joint infections in hospitalized patients: epidemiology and microbiological, clinical, and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Nov;28(11):1290-8. DOI: 10.1086/520743
4. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry – Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. 2013. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071185.pdf>
5. Itani KM, Shorr AF. FDA guidance for ABSSSI trials: implications for conducting and interpreting clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58 Suppl 1:S4-9. DOI: 10.1093/cid/cit612
6. Lewis RT. Necrotizing soft-tissue infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1992 Sep;6(3):693-703.
7. Becker K, Podbielski A, Sunderkötter C, Berner R, Eckmann C, von Eiff C, Hartinger A, Kempf VAJ, Kühn J, Vogel U; Expertengremium Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Infektionen der Haut und der subkutanen Weichteile Teil I (MiQ 6a). In: Podbielski A, Herrmann A, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H, editors. *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards*. 2nd ed. München: Elsevier Urban and Fischer; 2013.
8. Becker K, Podbielski A, Sunderkötter C, Berner R, Eckmann C, von Eiff C, Hartinger A, Kempf VAJ, Kühn J, Vogel U; Expertengremium Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Infektionen der Haut und der subkutanen Weichteile Teil II (MiQ 6b). In: Podbielski A, Herrmann A, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H, editors. *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards*. 2nd ed. München: Elsevier, Urban und Fischer; 2013.
9. Sunderkötter C, Altiner A, Berner R, Eckmann C, Fritsche G, Graninger W, et al. Haut-und Weichgewebeeinfektionen, Mastitis In: Grabein B, Kresken M, Al-Nawas B, Eckmann C, Heppner H, Kunze M, Olzowy B, Pletz MW, Shah PM, Stallmach A, Sunderkötter C, Wagenlehner F, et al. *Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern (Lebensalter ab 6 Jahre) – Update 2014. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.* Forthcoming.
10. Kujath P, Eckmann C, Graninger W, Gross G, Sunderkötter C. Haut-und Weichgewebe-, Knochen- und Gelenkinfektionen. In: Bodmann KF, Grabein B; Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., editors. *Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen*

- Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. Rheinbach: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie; 2010. p. 58-64.
11. Sunderkötter C, Becker K. Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Jun;13(6):501-24; quiz 525-6. DOI: 10.1111/ddg.12721
 12. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul;59(2):147-59. DOI: 10.1093/cid/ciu296
 13. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review. *JAMA.* 2016 Jul;316(3):325-37. DOI: 10.1001/jama.2016.8825
 14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
 15. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(4):R126. DOI: 10.1186/cc9091
 16. Vincent JL, Bassetti M, François B, Karam G, Chastre J, Torres A, Roberts JA, Taccone FS, Rello J, Calandra T, De Backer D, Welte T, Antonelli M. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care.* 2016 May;20(1):133. DOI: 10.1186/s13054-016-1285-6
 17. Chen AE, Carroll KC, Diener-West M, Ross T, Ordun J, Goldstein MA, Kulkarni G, Cantey JB, Siberry GK. Randomized controlled trial of cephalexin versus clindamycin for uncomplicated pediatric skin infections. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):e573-80. DOI: 10.1542/peds.2010-2053
 18. Schöfer H, Bruns R, Effendy I, Hartmann M, Jappe U, Plettenberg A, Reimann H, Seifert H, Shah P, Sunderkötter C, Weberschock T, Wichelhaus TA, Nast A; German Society of Dermatology (DDG)/ Professional Association of German Dermatologists (BVDD); Infectious Diseases Society of Germany (DGI); German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM); German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI); Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). Diagnosis and treatment of *Staphylococcus aureus* infections of the skin and mucous membranes. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Nov;9(11):953-67. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07786.x
 19. Cachovan G, Böger RH, Giersdorf I, Hallier O, Streichert T, Haddad M, Platzer U, Schön G, Wegscheider K, Sobottka I. Comparative efficacy and safety of moxifloxacin and clindamycin in the treatment of odontogenic abscesses and inflammatory infiltrates: a phase II, double-blind, randomized trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Mar;55(3):1142-7. DOI: 10.1128/AAC.01267-10
 20. Duong M, Markwell S, Peter J, Barenkamp S. Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann Emerg Med.* 2010 May;55(5):401-7. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2009.03.014

21. Rajendran PM, Young D, Maurer T, Chambers H, Perdreau-Remington F, Ro P, Harris H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Nov;51(11):4044-8. DOI: 10.1128/AAC.00377-07
22. Daum RS, Miller LG, Immergluck L, Fritz S, Creech CB, Young D, Kumar N, Downing M, Pettibone S, Hoagland R, Eells SJ, Boyle MG, Parker TC, Chambers HF; DMID 07-0051 Team. A Placebo-Controlled Trial of Antibiotics for Smaller Skin Abscesses. *N Engl J Med*. 2017 06;376(26):2545-2555. DOI: 10.1056/NEJMoA1607033
23. Alimov V, Lovecchio F, Sinha M, Foster KN, Drachman D. Use of a silver-containing hydrofiber dressing for filling abscess cavity following incision and drainage in the emergency department: a randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care*. 2013 Jan;26(1):20-5. DOI: 10.1097/01.ASW.0000425936.94874.9a
24. O'Malley GF, Dominici P, Giraldo P, Aguilera E, Verma M, Lares C, Burger P, Williams E. Routine packing of simple cutaneous abscesses is painful and probably unnecessary. *Acad Emerg Med*. 2009 May;16(5):470-3. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2009.00409.x
25. So W, Kuti JL, Nicolau DP. Population Pharmacokinetics of Cefazolin in Serum and Tissue for Patients with Complicated Skin and Soft Tissue Infections (cSSTI). *Infect Dis Ther*. 2014 Dec;3(2):269-79. DOI: 10.1007/s40121-014-0049-3
26. Chan JC. Ampicillin/sulbactam versus cefazolin or cefoxitin in the treatment of skin and skin-structure infections of bacterial etiology. *Adv Ther*. 1995 Mar-Apr;12(2):139-46.
27. Matthews P, Alpert M, Rahav G, Rill D, Zito E, Gardiner D, Pedersen R, Babinchak T, McGovern PC; Tigecycline 900 cSSSI Study Group. A randomized trial of tigecycline versus ampicillin-sulbactam or amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *BMC Infect Dis*. 2012 Nov;12:297. DOI: 10.1186/1471-2334-12-297
28. Gyssens IC, Dryden M, Kujath P, Nathwani D, Schaper N, Hampel B, Reimnitz P, Alder J, Arvis P. A randomized trial of the efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin monotherapy versus intravenous piperacillin/tazobactam followed by oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Nov;66(11):2632-42. DOI: 10.1093/jac/dkr344
29. Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, Olderog C, Livengood T, Williams J, Huebner K, Lightfoot J, Ritz B, Bates C, Schmitz M, Mete M, Deye G. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med*. 2010 Sep;56(3):283-7. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2010.03.002
30. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Lovecchio F, Karras DJ, Steele MT, Rothman RE, Hoagland R, Moran GJ. Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess. *N Engl J Med*. 2016 Mar;374(9):823-32. DOI: 10.1056/NEJMoA1507476
31. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika – Bericht über die Ergebnisse

- einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie eV. aus dem Jahre 2010. Abschlussbericht – Teilprojekt H. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2013. Available from: <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>
32. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika – Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie eV. aus dem Jahre 2010. Abschlussbericht – Teilprojekt N. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2013. Available from: <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>
 33. Miller LG, Daum RS, Creech CB, Young D, Downing MD, Eells SJ, Pettibone S, Hoagland RJ, Chambers HF; DMID 07-0051 Team. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med*. 2015 Mar;372(12):1093-103. DOI: 10.1056/NEJMoa1403789
 34. Cadena J, Nair S, Henao-Martinez AF, Jorgensen JH, Patterson JE, Sreeramoju PV. Dose of trimethoprim-sulfamethoxazole to treat skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Dec;55(12):5430-2. DOI: 10.1128/AAC.00706-11
 35. Ruscher C. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen – Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut [Recommendations for prevention and control of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) in medical and nursing facilities]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(6):696-732. DOI: 10.1007/s00103-014-1980-x
 36. Schaumburg F, Köck R, Mellmann A, Richter L, Hasenberg F, Kriegeskorte A, Friedrich AW, Gatermann S, Peters G, von Eiff C, Becker K; study group. Population dynamics among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Germany during a 6-year period. *J Clin Microbiol*. 2012 Oct;50(10):3186-92. DOI: 10.1128/JCM.01174-12
 37. Jorup-Rönström C, Britton S, Gavlevik A, Gunnarsson K, Redman AC. The course, costs and complications of oral versus intravenous penicillin therapy of erysipelas. *Infection*. 1984 Nov-Dec;12(6):390-4. DOI: 10.1007/BF01645222
 38. Bernard P, Bedane C, Mounier M, Denis F, Catanzano G, Bonnetblanc JM. Streptococcal cause of erysipelas and cellulitis in adults. A microbiologic study using a direct immunofluorescence technique. *Arch Dermatol*. 1989 Jun;125(6):779-82
 39. Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R. Interventions for cellulitis and erysipelas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD004299. DOI: 10.1002/14651858.CD004299.pub2
 40. Giordano PA, Elston D, Akinlade BK, Weber K, Notario GF, Busman TA, Cifaldi M, Nilius AM. Cefdinir vs. cephalexin for mild to moderate uncomplicated skin and skin structure infections in adolescents and adults. *Curr Med Res Opin*. 2006 Dec;22(12):2419-28. DOI: 10.1185/030079906X148355

41. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov;41(10):1373-406. DOI: 10.1086/497143
42. Ferreira A, Bolland MJ, Thomas MG. Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. *Infection*. 2016 Oct;44(5):607-15. DOI: 10.1007/s15010-016-0895-x
43. Hebert AA, Still JG, Reuman PD. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and cefadroxil suspensions in the treatment of mild to moderate skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Dec;12(12 Suppl 3):S112-7.
44. Parish LC. Clarithromycin in the treatment of skin and skin structure infections: two multicenter clinical studies. Clarithromycin Study Group. *Int J Dermatol*. 1993 Jul;32(7):528-32. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1993.tb02843.x
45. Winters N, Butler-Laporte G, Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur Respir J*. 2015 Nov;46(5):1461-70. DOI: 10.1183/13993003.00649-2015
46. Leman P, Mukherjee D. Flucloxacillin alone or combined with benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis: a randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2005 May;22(5):342-6. DOI: 10.1136/emj.2004.019869
47. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med*. 2004 Aug 9-23;164(15):1669-74. DOI: 10.1001/archinte.164.15.1669
48. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, Foster KA, Mason JM, Chalmers JR, Nasr IS, Brindle RJ, English J, Meredith SK, Reynolds NJ, de Berker D, Mortimer PS, Williams HC; U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH I Trial Team. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med*. 2013 May 2;368(18):1695-703. DOI: 10.1056/NEJMoa1206300
49. Oh CC, Ko HC, Lee HY, Safdar N, Maki DG, Chlebicki MP. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2014 Jul;69(1):26-34. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.02.011
50. Chakroun M, Ben Romdhane F, Battikh R, Souki A, Bouzouaia N. Intérêt de la benzathine pénicilline dans la prévention des récides d'érysipèle [Benzathine penicillin prophylaxis in recurrent erysipelas]. *Med Mal Infect*. 1994;24(10):894-7. DOI: 10.1016/S0399-077X(05)80579-7
51. Falagas ME, Matthaïou DK, Vardakas KZ. Fluoroquinolones vs beta-lactams for empirical treatment of immunocompetent patients with skin and soft tissue infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2006 Dec;81(12):1553-66. DOI: 10.4065/81.12.1553
52. Rao SN, Rhodes NJ, Lee BJ, Scheetz MH, Hanson AP, Segreti J, Crank CW, Wang SK. Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Sep;59(9):5232-8. DOI: 10.1128/AAC.04677-14

53. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS 2nd. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep;58(9):5117-24. DOI: 10.1128/AAC.02800-14
54. Azimi PH, Barson WJ, Janner D, Swanson R. Efficacy and safety of ampicillin/sulbactam and cefuroxime in the treatment of serious skin and skin structure infections in pediatric patients. UNASYN Pediatric Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Jul;18(7):609-13. DOI: 10.1097/00006454-199907000-00008
55. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, Lederman M, Parmar S, Filbin MR, Hooper DC, Camargo CA Jr. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Jun;56(12):1754-62. DOI: 10.1093/cid/cit122
56. Quirke M, Wakai A, Gilligan P, O'Sullivan R. Oral flucloxacillin and phenoxymethylpenicillin versus flucloxacillin alone for the emergency department outpatient treatment of cellulitis: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013 Jun;14:164. DOI: 10.1186/1745-6215-14-164
57. Sunderkötter C, Becker K. Systemtherapie mit Antiinfektiva Grundlagen zum rationalen Einsatz systemischer Antibiotika in der Dermatologie [Systemic therapy with antibiotics. Overview of important antibiotics in dermatology]. *Hautarzt*. 2014 Feb;65(2):113-24. DOI: 10.1007/s00105-013-2743-6
58. Becker K. Staphylokokken. In: Rascher W, editor. *Therapie-Handbuch Infektionskrankheiten* (Sonderedition). 1st ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. p. 444-51.
59. Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G, Cruz-Alcázar J, Amábile-Cuevas CF, Arvis P, Reimnitz P, Bogner JR; STIC Study Group. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Infection*. 2009 Oct;37(5):407-17. DOI: 10.1007/s15010-009-8468-x
60. Schaper NC, Dryden M, Kujath P, Nathwani D, Arvis P, Reimnitz P, Alder J, Gyssens IC. Efficacy and safety of IV/PO moxifloxacin and IV piperacillin/tazobactam followed by PO amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of diabetic foot infections: results of the RELIEF study. *Infection*. 2013 Feb;41(1):175-86. DOI: 10.1007/s15010-012-0367-x
61. Fabian TC, File TM, Embil JM, Krige JE, Klein S, Rose A, Melnick D, Soto NE. Meropenem versus imipenem-cilastatin for the treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: results of a multicenter, randomized, double-blind comparative study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005;6(3):269-82. DOI: 10.1089/sur.2005.6.269
62. Embil JM, Soto NE, Melnick DA. A post hoc subgroup analysis of meropenem versus imipenem/cilastatin in a multicenter, double-blind, randomized study of complicated skin and skin-structure infections in patients with diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2006 Aug;28(8):1164-74. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.08.008
63. Gesser RM, McCarroll KA, Woods GL. Efficacy of ertapenem against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in complicated skin/skin structure infections: results of a double-blind clinical

- trial versus piperacillin-tazobactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Mar;23(3):235-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2003.07.013
64. Qureshi ZA, Syed A, Doi Y. Safety and efficacy of long-term outpatient ertapenem therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jun;58(6):3437-40. DOI: 10.1128/AAC.02721-14
65. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb;44(3):357-63. DOI: 10.1086/510590
66. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 May;58(1):19-26. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.009
67. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Potency and spectrum trends for cefepime tested against 65746 clinical bacterial isolates collected in North American medical centers: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Jul;52(3):265-73. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2005.02.003
68. Sifuentes-Osornio J, Macías A, Amieva RI, Ramos A, Ruiz-Palacios GM. Intravenous ciprofloxacin and ceftazidime in serious infections. A prospective, controlled clinical trial with third-party blinding. *Am J Med*. 1989 Nov 30;87(5A):202S-205S. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90059-4
69. Sunderkötter C, Brehler R, Becker K. Systemtherapie mit Antiinfektiva. Übersicht über wichtige Antibiotika in der Dermatologie [Systemic therapy with anti-infective agents. Principles of rational use of systemic antibiotics in dermatology]. *Hautarzt*. 2014 Feb;65(2):106-12. DOI: 10.1007/s00105-013-2653-7
70. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Aug;14(8):696-705. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70737-6
71. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA*. 2013 Feb;309(6):559-69. DOI: 10.1001/jama.2013.241
72. Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, De Anda C, Fang E, Das AF, Prokocimer P. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Feb;59(2):864-71. DOI: 10.1128/AAC.03688-14
73. Dominguez J, Palma F, Vega ME, Magaña JL, Ortiz G, Teresa-Hojyo M, Dominguez L. Prospective, controlled, randomized non-blind comparison of intravenous/oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of skin or soft-tissue infections. *Am J Med*. 1989 Nov 30;87(5A):136S-137S. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90043-0
74. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. 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 Mar;46(5):647-55. DOI: 10.1086/526527

75. O’Riordan W, Mehra P, Manos P, Kingsley J, Lawrence L, Cammarata S. A randomized phase 2 study comparing two doses of delafloxacin with tigecycline in adults with complicated skin and skin-structure infections. *Int J Infect Dis.* 2015 Jan;30:67-73. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.10.009
76. Lauf L, Ozsvár Z, Mitha I, Regöly-Mérei J, Embil JM, Cooper A, Sabol MB, Castaing N, Dartois N, Yan J, Dukart G, Maroko R. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014 Apr;78(4):469-80. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.007
77. Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Perez NQ, McAdams A, Woods GL, Ceesay TP, Gesser R. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2002 Jun;34(11):1460-8. DOI: 10.1086/340348
78. Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, Manos P, Keech R, Singh R, Heller B, Bubnova N, O’Riordan W; SOLO II Investigators. Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis.* 2015 Jan 15;60(2):254-62. DOI: 10.1093/cid/ciu778
79. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, Giordano P, Lucasti C, Perez A, Good S, Jiang H, Moeck G, O’Riordan W; SOLO I Investigators. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med.* 2014 Jun;370(23):2180-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1310422
80. Tsoulas C, Nathwani D. Review of meta-analyses of vancomycin compared with new treatments for Gram-positive skin and soft-tissue infections: Are we any clearer? *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Jul;46(1):1-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.03.011
81. Itani KM, Dryden MS, Bhattacharyya H, Kunkel MJ, Baruch AM, Weigelt JA. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg.* 2010 Jun;199(6):804-16. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.045
82. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C; Linezolid CSSTI Study Group. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jun;49(6):2260-6. DOI: 10.1128/AAC.49.6.2260-2266.2005
83. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, Moreau P, Ladeb S, Nalet V, Rollin C, Gres JJ. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis.* 1997 Jan;24(1):41-51. DOI: 10.1093/clinids/24.1.41
84. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004 Oct;39(7):885-910. DOI: 10.1086/424846
85. Singer AJ, Dagum AB. Current management of acute cutaneous wounds. *N Engl J Med.* 2008 Sep;359(10):1037-46. DOI: 10.1056/NEJMr0707253

86. Lipsky BA, Peters EJ, Berendt AR, Senneville E, Bakker K, Embil JM, Lavery LA, Urbančič-Rovan V, Jeffcoate WJ; International Working Group on Diabetic Foot. Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:234-5. DOI: 10.1002/dmrr.2251
87. Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, Urbančič-Rovan V, Bakker K, Jeffcoate WJ. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:142-62. DOI: 10.1002/dmrr.2247
88. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2004 Jun;42(6):2398-402. DOI: 10.1128/JCM.42.6.2398-2402.2004
89. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun;54(12):e132-73. DOI: 10.1093/cid/cis346
90. Misiakos EP, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. *Front Surg.* 2014;1:36. DOI: 10.3389/fsurg.2014.00036
91. Morgan MS. Diagnosis and management of necrotising fasciitis: a multiparametric approach. *J Hosp Infect.* 2010 Aug;75(4):249-57. DOI: 10.1016/j.jhin.2010.01.028
92. Wall DB, Klein SR, Black S, de Virgilio C. A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *J Am Coll Surg.* 2000 Sep;191(3):227-31. DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00318-5
93. Murphy G, Markeson D, Choa R, Armstrong A. Raised serum lactate: a marker of necrotizing fasciitis? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Dec;66(12):1712-6. DOI: 10.1016/j.bjps.2013.07.008
94. Stevens DL, Maier KA, Mitten JE. Effect of antibiotics on toxin production and viability of *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 Feb;31(2):213-8. DOI: 10.1128/AAC.31.2.213
95. Eckmann C, Heizmann W, Bodmann KF, von Eiff C, Petrik C, Loeschmann PA. Tigecycline in the Treatment of Patients with Necrotizing Skin and Soft Tissue Infections Due to Multiresistant Bacteria. *Surg Infect (Larchmt).* 2015 Oct;16(5):618-25. DOI: 10.1089/sur.2014.089
96. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2004 Jun;38(12):1673-81. DOI: 10.1086/420818
97. Gonzalez-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist.* 2016;9:47-58. DOI: 10.2147/IDR.S99046
98. Tong SY, Andrews RM, Kearns T, Gundjirryr R, McDonald MI, Currie BJ, Carapetis JR. Trimethopim-sulfamethoxazole compared with benzathine penicillin for treatment of impetigo in Aboriginal children: a pilot randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2010 Mar;46(3):131-3. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01697.x

99. Gurusamy KS, Koti R, Toon CD, Wilson P, Davidson BR. Antibiotic therapy for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in non surgical wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 18;(11):CD010427. DOI: 10.1002/14651858.CD010427.pub2
100. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb;52(3):285-92. DOI: 10.1093/cid/cir034
101. Gonzalez-Ruiz A, Gargalianos-Kakolyris P, Timmerman A, Sarma J, José González Ramallo V, Bouylout K, Trostmann U, Pathan R, Hamed K. Daptomycin in the Clinical Setting: 8-Year Experience with Gram-positive Bacterial Infections from the EU-CORE(SM) Registry. *Adv Ther*. 2015 Jun;32(6):496-509. DOI: 10.1007/s12325-015-0220-6
102. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014 Jun;370(23):2169-79. DOI: 10.1056/NEJMoa1310480
103. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T; Dalbavancin Skin and Soft-Tissue Infection Study Group. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2003 Nov;37(10):1298-303. DOI: 10.1086/379015
104. Schintler MV, Traunmüller F, Metzler J, Kreuzwirt G, Spendel S, Mauric O, Popovic M, Scharnagl E, Joukhadar C. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Sep;64(3):574-8. DOI: 10.1093/jac/dkp230
105. Becker K, Kriegeskorte A, Sunderkötter C, Löffler B, von Eiff C. Chronisch rezidivierende Infektionen der Haut und Weichgewebe durch *Staphylococcus aureus*. Klinische Bedeutung des Small-colony-variant (SCV)-Phänotyps und von Panton-Valentine-Leukozidin (PVL)-positiven *S.-aureus*-Isolaten [Persistent and recurrent skin and soft tissue infections by *Staphylococcus aureus*. Impact of the small colony-variant (SCV) phenotype and of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive *S. aureus* isolates]. *Hautarzt*. 2014 Jan;65(1):15-25. DOI: 10.1007/s00105-013-2636-8
106. Rothe K, Tsokos M, Handrick W. Animal and Human Bite Wounds. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Jun;112(25):433-42; quiz 443. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0433
107. Ellis R, Ellis C. Dog and cat bites. *Am Fam Physician*. 2014 Aug;90(4):239-43.
108. Dire DJ. Emergency management of dog and cat bite wounds. *Emerg Med Clin North Am*. 1992 Nov;10(4):719-36.
109. Cummings P. Antibiotics to prevent infection in patients with dog bite wounds: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Emerg Med*. 1994 Mar;23(3):535-40. DOI: 10.1016/S0196-0644(94)70073-7
110. Medeiros I, Saconato H. Antibiotic prophylaxis for mammalian bites. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001738. DOI: 10.1002/14651858.CD001738
111. Lackmann GM, Draf W, Isselstein G, Töllner U. Surgical treatment of facial dog bite injuries in children. *J Craniomaxillofac Surg*. 1992 Feb-Mar;20(2):81-6. DOI: 10.1016/S1010-5182(05)80472-X

112. Abrahamian FM, Goldstein EJ. Microbiology of animal bite wound infections. Clin Microbiol Rev. 2011 Apr;24(2):231-46. DOI: 10.1128/CMR.00041-10
113. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJ. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. N Engl J Med. 1999 Jan;340(2):85-92. DOI: 10.1056/NEJM199901143400202

10. Knochen- und Gelenkinfektionen

Mathias G. Vossen, Rainer Gattringer, Florian Thalhammer, Matthias Miltz, Gunnar Hischebeth

Einleitung

Entscheidend für den Verlauf und die Prognose von Knochen- und Gelenkinfektionen sind eine frühe Diagnose und eine adäquate Therapie. Diese besteht in dem radikalen chirurgischen Débridement, der Sequestrektomie bzw. der Synovektomie bei Gelenken, der Stabilisierung einer Fraktur/Pseudarthrose und der Versorgung der Haut-Weichgewebe-Defekte. Eine Antibiotika-Behandlung ist indiziert (**Tabelle 10.1**).

Wenn irgendwie möglich sollte versucht werden, Probenmaterial zur mikrobiologischen Aufarbeitung zu gewinnen. Dies gilt insbesondere im Fall der chronischen Osteomyelitis, bei der kein akuter Handlungsbedarf besteht und somit die Diagnostik oberste Priorität haben sollte. Die Entnahme von Probenmaterial aus dem Knochen, am besten vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie oder nach einer mindestens 2-wöchigen Antibiotikapause, gilt als klinischer Standard. Sollte im Fall einer akuten Osteomyelitis eine kalkulierte Initialtherapie begonnen worden sein, sollte die Umstellung auf eine gezielte Therapie erfolgen sobald ein Erregernachweis und das Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung vorliegen [1], [2].

Klassischerweise empfiehlt sich initial eine hochdosierte parenterale Therapie. Eine Sequenztherapie ist möglich, wenn mit der oralen Medikation adäquate Wirkstoffspiegel sichergestellt werden können. Die Studienlage erlaubt bei chronischen Osteomyelitiden, auch bereits initial eine hochdosierte orale Therapie mit Clindamycin oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol durchzuführen [3]. Doxycyclin und Tigecyclin weisen, je nach Art des infizierten Knochens, eine sehr unterschiedliche Penetration auf und sollten daher nur in speziellen Fällen eingesetzt werden. Eine Kombination von Rifampicin mit Fusidinsäure wurde lange Zeit problemlos eingesetzt, kann jedoch durch CYP3A4 Induktion zu niedrigen Fusidinsäure-Spiegeln führen und sollte aufgrund der Gefahr der Resistenzinduktion bis auf Weiteres eher zurückhaltend verwendet werden [4]. Die zusätzliche Verabreichung von Fosfomycin in den ersten zwei Wochen kann, unabhängig von der Genese der Osteomyelitis, erwogen werden [5], [6], [7]. Die Möglichkeiten und Vor- und Nachteile einer ambulanten parenteralen antimikrobiellen Therapie (APAT) sollten mit dem Patienten besprochen werden [8].

Bezüglich der Wahl des Therapeutikums scheint aufgrund der ohnehin notwendigen langen Therapiedauer kein Unterschied bezüglich Therapieerfolg oder Rezidivrate zwischen bakteriostatischen und bakteriziden antimikrobiellen Wirkstoffen zu bestehen [9].

Hämatogene Osteomyelitis

Bei der Osteomyelitis besteht eine Infektion des Markraums, wobei die posttraumatisch/postoperative von der hämatogenen Genese zu unterscheiden ist. Das Erregerspektrum bei der hämatogenen Form ist altersabhängig unterschiedlich. Im Erwachsenenalter dominieren Monoinfektionen durch *Staphylococcus aureus*, Streptokokken oder Enterobakterien.

Tabelle 10.1: Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von Knochen- und Gelenkinfektionen

Diagnose	Bakterielle Erreger	Initialtherapie	Dosierung	Therapiedauer	EG
Hämatogene Osteomyelitis/ Spondylodiscitis	<i>Staphylococcus aureus</i> beta-hämolysierende Streptokokken Gruppe A, B, C, G	Flucloxacillin Cephalosporine Gruppe 1/2 Clindamycin Teicoplanin (APAT, MRSA) Dalbavancin (APAT, MRSA) Cephalosporine Gruppe 5 (MRSA) Fosfomycin (als Kombinationspartner)	2–4 g q8 / 2 g q4 Cefazolin 2 g q8, Cefuroxim 3 g q8 0,9–1,2 g q8 Zielspiegel 40–60 mg/ml Dalbavancin 1,5 g an Tag 1 und Tag 8, ausreichend für 8 Wochen Ceftarolin 1,2 g q8, Ceftobiprol 0,5–1 g q8 4–8 g q8	1–4 Wochen i. v., gefolgt von 2–6 Wochen oral (je nach Erreger Oralcephalosporine Gruppe 1, Amoxicillin/BLI, Fusidinsäure, Fluorchinolone) Insgesamt mindestens 8 Wochen	A A B A B B B
	Gramnegative Enterobakterien [<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp. (selten)]	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2/3/4 (je nach Resistenz) Levofloxacin Fosfomycin (als Kombinationspartner) Meropenem bei ESBL Bildnern	Ampi/Sul 3–6 g q8, Amoxi/Clav 2,2–4,4 g q8 Cefuroxim 3 g q8, CRO 4 g q24, CTX 2–4 g q8 0,75 g q24 – 0,5 g q12 4–8 g q8 2 g q8		A B B B B
Postoperative Osteomyelitis	Staphylokokken Streptokokken Enterokokken	Clindamycin Linezolid (MRSA) Teicoplanin (MRSA) Daptomycin (MRSA) Dalbavancin (APAT) Fosfomycin (als Kombinationspartner)	0,9–1,2 g q8 0,6 g q12 Zielspiegel 40–60 mg/ml 10 mg/kg q24 Dalbavancin 1,5 g an Tag 1 und Tag 8, ausreichend für 8 Wochen 4–8 g q8	1–4 Wochen i. v., gefolgt von 2–6 Wochen oral (je nach Erreger Oralcephalosporine Gruppe 1, Amoxicillin/BLI, Fusidinsäure, Fluorchinolone)	B B B B B B
	Mischinfektionen (häufig) Anaerobier	Aminopenicillin/BLI Levofloxacin Cephalosporin Gruppe 2 Fosfomycin (als Kombinationspartner)	Ampi/Sul 3–6g q8, Amoxi/Clav 2,2–4,4 g q8 0,75 g q24 – 0,5 g q12 Cefuroxim 3 g q8 4–8 g q8		A B B B
Posttraumatische Osteomyelitis	Staphylokokken (inkl. KNS) Streptokokken inkl. Peptostreptokokken Enterokokken	Clindamycin Linezolid (MRSA) Teicoplanin (MRSA) Daptomycin (MRSA) Dalbavancin (APAT) Fosfomycin (als Kombinationspartner)	0,9–1,2 g q8 0,6 g q12 Zielspiegel 40–60 mg/ml 10 mg/kg q24 Dalbavancin 1,5 g an Tag 1 und Tag 8, ausreichend für 8 Wochen 4–8 g q8	1–4 Wochen i. v., gefolgt von 2–6 Wochen oral (je nach Erreger Oralcephalosporine Gruppe 1, Amoxicillin/BLI, Fusidinsäure, Fluorchinolone)	B B B B B B
	Mischinfektionen (häufig) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bacteroides</i> und andere Enterobacteriaceae Anaerobier	Aminopenicillin/BLI Cefepim, Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam (bei V.a. <i>Pseudomonas</i>) Cephalosporin Gruppe 2 Moxifloxacin	Ampi/Sul 3–6 g q8, Amoxi/Clav 2,2–4,4 g q8 Cefepim 2 g q8, Ceftazidim 2 g q8 Pip/Taz 4,5–9 g q8 Cefuroxim 3 g q8 0,4 g q24		A A A C B

10. Knochen- und Gelenkinfektionen

Diagnose	Bakterielle Erreger	Initialtherapie	Dosierung	Therapiedauer	EG
Sternum-osteomyelitis	<i>Staphylococcus aureus</i> Koagulase-negative Staphylokokken	Cephalosporin Gruppe 1/2 + Clindamycin oder Fosfomycin Flucloxacillin Bei MRSA/MRSE: Linezolid oder Daptomycin	Cefazolin 2 g q8, Cefuroxim 3 g q8 Clinda 0,9–1,2 g q8, Fosfo 4–8 g q8 2–4 g q8 / 2 g q4 0,6 g q12 10 mg/kg q24		B B C B B
Bakterielle Arthritis	<i>Staphylococcus aureus</i> beta-hämolysierende Streptokokken Gruppe A, B, C, G Enterokokken Anaerobier Selten Enterobacteriaceae Salmonellen Gonokokken	Clindamycin Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 Bei MRSA/MRSE: Daptomycin Teicoplanin Linezolid	0,9–1,2 g q8 Ampi/Sul 3–6 g q8, Amoxi/Clav 2,2-4,4 g q8 Cefuroxim 3 g q8 10 mg/kg q24 Zielspiegel 40–60 mg/ml 0,6 g q12		B A A B B B
Fremdkörper-assoziierte Infektionen	Staphylokokken incl. KNS beta-hämolysierende Streptokokken <i>Propionibakterium acnes</i> Selten Enterobacteriaceae	<i>Akute periprothetische Infektionen:</i> Ciprofloxacin/Levofloxacin/Moxifloxacin Daptomycin jeweils + Rifampicin <i>Chronische periprothetische Infektionen:</i> Aminopenicillin/BLI Cephalosporin 1/2 jeweils + Rifampicin gefolgt von Ciprofloxacin/Levofloxacin/ Moxifloxacin + Rifampicin Alternativ: Linezolid Monotherapie	0,5 g q12 / 1g q24 / 0,4 g q24 10 mg/kg q24 0,45 g q12 Ampi/Sul 3–6 g q8 , Amoxi/Clav 2,2–4,4 g q8 Cefazolin 2 g q8, Cefuroxim 3 g q8 0,5 g q12 / 1 g q24 / 0,4 g q24 + 0,45 g q12 0,6 g q12	DAIR + 3–6 Monate Gesamttherapiedauer Prothesenwechsel + 3 Monate Therapie, davon 4–6 Wochen 6–8 Wochen Prothesenwechsel + 6 Wochen Therapie	B/A/A B A A A A B/A A C

LD: „loading dose“ – die erste Dosis, MD: „maintenance dose“ – Erhaltungsdosis, EG: Empfehlungsgrad, BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor, DAIR: debridement, antibiotics and implant retention, CRO: Ceftriaxon, CTX: Cefotaxim

Die kalkulierte Therapie wird, je nach zu erwartendem Erreger und lokaler Resistenzlage, mit einem Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3 in Kombination mit Clindamycin oder einem Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) begonnen. Bei Staphylokokken-Infektionen ist eine Monotherapie mit Flucloxacillin oder einem Cephalosporin der Gruppe 1 vorzuziehen. Prinzipiell ist für Flucloxacillin wie bei allen Beta-Lactamen eine kontinuierliche oder häufigere Dosierung vorzuziehen; die Aufteilung der Tagesdosis in 3 gleich große Einzeldosen („q8“-Dosierung) zeigt jedoch erfahrungsgemäß ebenfalls suffiziente Therapieerfolge. Bei Enterobakterien mit Resistenzmechanismen wie z.B. die Bildung von AmpC- oder „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamasen (ESBL) muss sogar ein Cephalosporin der Gruppe 4 (nur im Falle von Infektionen durch AmpC-bildende Erreger wirksam) oder ein Carbapenem in Betracht gezogen werden. Gerade in den ersten zwei Wochen der Therapie kann auch die zusätzliche Verwendung von Fosfomycin gewinnbringend sein. Alternativ zu den Beta-Lactamen kann Moxifloxacin als Monotherapie oder ein Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 in Kombination mit Clindamycin eingesetzt werden.

Fusidinsäure stellt aufgrund seiner hohen Penetration in den Knochen ebenfalls einen guten Kombinationspartner in der Behandlung der *Staphylococcus-aureus*-Osteomyelitis dar.

Insbesondere bei komplizierten Fällen (z.B. schwere Spondylodiscitis) kann die Kombination von Fosfomycin mit einem Cephalosporin erwogen werden [10].

Spondylodiscitis

Eine besondere Form der hämatogenen Osteomyelitis ist die Spondylodiscitis. Hier ist – wie bereits der Name suggeriert – nicht nur der Wirbelkörper selbst, sondern auch der Discus infiziert. Auch hier dominieren grampositive Kokken, insbesondere *Staphylococcus aureus* (einschließlich MRSA), als Infektionserreger. In Fällen, wo nur der Knochen betroffen ist, handelt es sich oft um *Mycobacterium-tuberculosis*-assoziierte Erkrankungen. Im Normalfall ist eine Therapiedauer von 6 Wochen ausreichend [11], [12]. Die Wahl der antimikrobiellen Wirkstoffe entspricht der für die hämatogene Osteomyelitis, da der Erreger vor Beginn der Behandlung meist nicht bekannt ist. Neben der Abnahme mehrerer Blutkulturen sollte auch mithilfe der CT-gestützten Punktion der Versuch einer Erregerisolierung unternommen werden. Bei unklarer Genese ist eine Fokussuche durchzuführen. Zu beachten ist die – wenn auch nur in einer retrospektiven Analyse aufgefallene – deutlich höhere Rezidivrate unter Vancomycin im Vergleich zu Daptomycin bei der MRSA-Spondylodiscitis [13]. Zudem sollte immer ein orthopädisches bzw. wirbelsäulenchirurgisches Konsil beauftragt werden, um die Notwendigkeit einer zusätzlichen chirurgischen Sanierung oder/und Niederanpassung zur Prävention von Wirbelkörperkompressionen abschätzen zu können.

Posttraumatische/postoperative Osteomyelitis

Diese entsteht posttraumatisch (durch direkte Kontamination während eines Traumas) oder postoperativ (intraoperativ). Hier ist ebenfalls in vielen Fällen *Staphylococcus aureus* das auslösende Pathogen, insbesondere bei der postoperativen Osteomyelitis. Häufig liegen jedoch auch Mischinfektionen mit Streptokokken, Enterobacteriaceae und Anaerobiern vor. Bei posttraumatischen Osteomyelitiden kann in einigen Fällen auch *Pseudomonas aeruginosa* als ursächlich erachtet werden.

Die Therapie muss möglichst frühzeitig in einem chirurgischen Débridement, der Entfernung etwaiger Fremdkörper mit Stabilisierung des Knochens und einer kalkulierten initialen Antibiotika-Behandlung bestehen. Das beim Débridement gewonnene Material sollte auf jeden Fall zur mikrobiologischen Aufarbeitung geschickt werden. Zur antimikrobiellen Therapie werden ein Aminopenicillin/BLI (i.v.), ein Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3 (i.v.) oder Clindamycin empfohlen. Bei hohem Risiko für multiresistente Staphylokokken können Daptomycin, Linezolid, Teicoplanin oder ein hochdosiertes Cephalosporin der Gruppe 5 eingesetzt werden. Für letztere gibt es bislang jedoch wenig Erfahrungen; insbesondere stellt sich die Frage nach einer möglichen Resistenzentwicklung aufgrund der notwendigen langen Therapiedauer [14], [15]. Die Verwendung von Vancomycin kann wegen der geringen Knochenpenetration bei gleichzeitig limitierten maximalen Serumspiegeln aufgrund des nephrotoxischen Risikos nicht empfohlen werden. Rifampicin zeigt eine gute Penetration, sowohl in den Knochen als auch in Biofilme. Es ist somit grundsätzlich als zusätzliche Therapieoption geeignet. Der Einsatz sollte sich aber nach Möglichkeit auf die Behandlung von Fremdkörper-assoziierten Infektionen beschränken. Bei der Verwendung von Linezolid kann initial eine höhere Dosierung mit bis zu 3x 0,6 g oder eine „Frontloading“-Strategie mit 2x 1,2 g erwogen werden. Die zu erwartende höhere Wirksamkeit sollte jedoch streng gegen die möglichen Toxizitätseffekte abgewogen werden [16], [17], [18].

Die Kombination mit Fosfomycin während der ersten zwei Wochen der Therapie kann einen zusätzlichen Nutzen bringen. Wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Infektion durch grampositive Erreger vermutet wird, kann auch eine ambulante intravenöse Therapie mit einem langwirksamen Glykopeptid wie Dalbavancin oder Teicoplanin erwogen werden. Liegt eine vermutete oder bestätigte Infektion mit *P. aeruginosa* vor, sollte ein *Pseudomonas*-wirksames Cephalosporin (z.B. Ceftazidim oder Cefepim) oder Piperacillin/Tazobactam verwendet werden.

Bei der chronischen Osteomyelitis müssen der infizierte Knochen und etwaige vorhandene Implantate entfernt werden. Hier sollte eine gezielte Antibiotika-Therapie erfolgen [19], [20].

Sternumosteomyelitis

Die Sternumosteomyelitis tritt im Allgemeinen postoperativ als Komplikation einer Sternotomie auf, sie kann jedoch selten auch hämatogen entstehen. Im Wesentlichen wird sie durch *Staphylococcus aureus* oder Koagulase-negative Staphylokokken, die nicht selten multiresistent sind, verursacht. Es gibt allerdings auch einzelne Berichte über pilzassoziierte sternale Infektionen [21], [22]. Die Antibiotika-Therapie erfolgt initial hochdosiert mit einem Isoxazolympenicillin oder einem Cephalosporin der Gruppe 1 oder 2 in Kombination mit Clindamycin oder Fosfomycin. Bei Infektionen durch MRSA oder Methicillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken, wie z.B. *Staphylococcus epidermidis*, wird der Einsatz von Daptomycin oder Linezolid empfohlen [23]. Auch hier ist die Verwendung eines hochdosierten Cephalosporins der Gruppe 5 erwägenswert, jedoch bislang kaum erprobt [14].

Bakterielle Arthritis

Wesentliche Ursache der bakteriellen Arthritis ist die iatrogene Infektion. Dabei ist hinsichtlich der Prognose die Frühinfektion von der Spätinfektion zu differenzieren. Die Erreger sind meist Staphylokokken oder beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppen A, B, C und G. Andere Erreger wie Enterobacteriaceae und Gonokokken sind selten. Neben der unverzüglichen chirurgischen Therapie, auch zur Sicherung der Diagnose, wird eine ähnliche kalkulierte Antibiotika-Initialtherapie wie bei der postoperativen Osteomyelitis empfohlen. Ist der Erreger durch vorherige Punktion gesichert, kann bei den seltenen Infektionen durch Salmonellen oder Gonokokken die alleinige Antibiotika-Therapie als ausreichend erachtet werden.

Endoprothesen-/Fremdkörper-assoziierte Infektionen

60–70% der Endoprothesen-Infektionen entwickeln sich innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Implantation [24]. Dabei sind *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken die häufigsten Verursacher. Polymikrobielle Infektionen kommen in etwa 15% der Fälle vor. Grundsätzlich besteht nicht nur bei Endoprothesen, sondern bei jedwedem Fremdkörper ein hohes Risiko der Biofilmbildung, besonders bei Koagulase-negativen Staphylokokken, welche zu einem hohen Prozentsatz Resistenzen gegen multiple Antibiotikaklassen aufweisen [25]. *Propionibacterium acnes* wird vor allem in infizierten Schulterprothesen gefunden, dabei ist eine Kontamination der Kultur letztlich jedoch nur schwer auszuschließen [24].

Der Ausbau bzw. Wechsel nach radikalem chirurgischem Débridement und eine, idealerweise auf den Erreger abgestimmte, Antibiotika-Gabe in maximaler Dosierung sind die Therapie der Wahl [26]. Explantierte Fremdkörper können zur Verbesserung der Sensitivität des Erregernachweises sonifiziert werden [27]. Dies kann auch bei primär aseptisch interpretierten Prothesenlockerungen zu einer Erregersdiagnostik führen [28]. Bei frühen Protheseninfektionen (innerhalb der ersten 2–4 Wochen), können bereits der Austausch entfernter Oberflächen und chirurgisches Débridement gefolgt von einer drei- bis sechsmonatigen Therapie mit Biofilm-aktiven Substanzen (Rifampicin oder Hochdosis Daptomycin) zu einer Heilung führen („debridement, antibiotics, and implant retention [DAIR]“) [29], [30], [31], [32], [33]. Dabei zeigen Streptokokken-Infektionen eine größere Heilungstendenz als Infektionen mit *Staphylococcus aureus* [34]. Auch beim einzeitigen Implantataustausch sollte eine Biofilm-aktive Therapie über drei Monate verabreicht werden [35]. Nach der initialen vier- bis sechswöchigen intravenösen Therapie mit einem Aminopenicillin/BLI, einem Cephalosporin der Gruppe 1 oder 2 oder einem Glykopeptid, jeweils in Kombination mit Rifampicin, sollte die weitere orale Therapie mit Rifampicin in Kombination mit einem geeigneten Fluorchinolon (bevorzugt Levofloxacin oder Moxifloxacin) erfolgen, um eine Resistenzentwicklung gegen Rifampicin zu verhindern. Es gibt jedoch lediglich eine kleine randomisierte kontrollierte Studie zur Verwendung von Ciprofloxacin plus Rifampicin für Prothesenfrühinfektionen [36]. Die Fluorchinolone der Gruppe 3 (Levofloxacin) und Gruppe 4 (Moxifloxacin) sind aber vermutlich als dem Ciprofloxacin (Gruppe 2) überlegen anzusehen [36], [37]. Die korrekte Dosierung von Rifampicin ist nicht gänzlich unumstritten. Während vielfach eine Dosierung von 2x 0,3–0,45 g pro Tag empfohlen wird, gibt es auch pharmakokinetische Argumente für eine Dosierung von 1x 0,6 g [36], [38], [39]. Die Kombination von Daptomycin plus Rifampicin zeigte im Rattenmodell eine sehr gute Effizienz [40]. Fosfomycin hat im

Tiermodell eine sehr gute Wirksamkeit in der Therapie von Implantat-assoziierten MRSA-Osteomyelitiden gezeigt, sollte jedoch aufgrund der raschen Resistenzentwicklung nicht als Monotherapie eingesetzt werden [7], [41], [42]. Linezolid wurde als Alternativtherapie für späte Protheseninfektionen diskutiert [43]. Heilungserfolge unter ausschließlicher konservativer Therapie sind sehr selten.

Literaturverzeichnis

1. Podbielski A, Abele-Horn M, Bücke A, Devidé A, Donat M, Ellenrieder M, Erbersdobler A, Frommelt L, Gärtner B, Haenle M, Heim A, Herrmann M, Hübner NO, Huppertz HI, Kohlschein P, Krenn V, Loderstädt U, Mittelmeier W, Modrow S, Redanz S, Trampuz A; Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis: Teil 1. In: Podbielski A, Abele-Horn M, Herrmann M, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; Deutsche Gesellschaft für Virologie, editors. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektionologischen Diagnostik (MIQ 18). 2nd ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2014.
2. Podbielski A, Abele-Horn M, Bücke A, Devidé A, Donat M, Ellenrieder M, Erbersdobler A, Frommelt L, Gärtner B, Haenle M, Heim A, Herrmann M, Hübner NO, Huppertz HI, Kohlschein P, Krenn V, Loderstädt U, Mittelmeier W, Modrow S, Redanz S, Trampuz A; Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards; Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis: Teil 2. In: Podbielski A, Abele-Horn M, Herrmann M, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; Deutsche Gesellschaft für Virologie, editors. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektionologischen Diagnostik (MIQ 18). 2nd ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2014.
3. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. Clin Infect Dis. 2012 Feb;54(3):393-407. DOI: 10.1093/cid/cir842
4. Fernandes P. Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Jan;6(1):a025437. DOI: 10.1101/cshperspect.a025437
5. Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG, Nadal D. Fosfomycin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. Arch Dis Child. 2003 Jun;88(6):512-6. DOI: 10.1136/ad.88.6.512
6. Fernandez-Valencia JE, Saban T, Cañedo T, Olay T. Fosfomycin in Osteomyelitis. Chemotherapy. 1976;22(2):121-34. DOI: 10.1159/000221921
7. Poepl W, Lingscheid T, Bernitzky D, Schwarze UY, Donath O, Perkmann T, Kozakowski N, Plasenzotti R, Reznicek G, Burgmann H. Efficacy of fosfomycin compared to vancomycin in treatment of implant-associated chronic methicillin-resistant Staphylococcus aureus osteomyelitis in rats. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Sep;58(9):5111-6. DOI: 10.1128/AAC.02720-13
8. Esposito S, Leone S, Noviello S, Ianniello F, Fiore M, Russo M, Foti G, Carpentieri MS, Cellesi C, Zanelli G, Cellini A, Girmenia C, De Lalla F, Maiello A, Maio P, Marranconi F, Sabbatani S, Pantaleoni M, Ghinelli F, Soranzo ML, Vigano P, Re T, Viale P, Scudeller L, Scaglione F, Vullo V. Outpatient parenteral antibiotic therapy for bone and joint infections: an italian multicenter study. J Chemother. 2007 Aug;19(4):417-22. DOI: 10.1179/joc.2007.19.4.417
9. Betz M, Landelle C, Lipsky BA, Uçkay I. Letter to the editor concerning the review of Prof. Sheldon L. Kaplan "Recent lessons for the management of bone and joint infections" – Bacteriostatic or

- bactericidal agents in osteoarticular infections? *J Infect.* 2015 Jul;71(1):144-6.
DOI: 10.1016/j.jinf.2015.02.014
10. Scheffer D, Hofmann S, Pietsch M, Wenisch C. Infektionen in der Orthopädie und Traumatologie: Pathogenese und Therapie. *Orthopäde.* 2008;37(7):709–20. DOI: 10.1007/s00132-008-1301-x
11. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, Le Moing V, Belmatoug N, Lesprit P, Bru JP, Therby A, Bouhour D, Dénes E, Debard A, Chirouze C, Fèvre K, Dupon M, Aegerter P, Mulleman D; Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015 Mar 7;385(9971):875-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61233-2
12. Roblot F, Besnier JM, Juhel L, Vidal C, Ragot S, Bastides F, Le Moal G, Godet C, Mulleman D, Azais I, Becq-Giraudon B, Choutet P. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Apr;36(5):269-77. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.09.004
13. Rangaraj G, Cleveland KO, Gelfand MS. Comparative analysis of daptomycin and vancomycin in the treatment of vertebral osteomyelitis. *Infect Dis Clin Pract.* 2014;22(4):219-22.
DOI: 10.1097/IPC.0000000000000116
14. Moenster RP, Linneman TW, Call WB, Kay CL, McEvoy TA, Sanders JL. The potential role of newer gram-positive antibiotics in the setting of osteomyelitis of adults. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Apr;38(2):89-96. DOI: 10.1111/jcpt.12030
15. Sanchez EH, Mendes RE, Sader HS, Allison GM. In vivo emergence of ceftaroline resistance during therapy for MRSA vertebral osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2016 06;71(6):1736-8.
DOI: 10.1093/jac/dkw001
16. Lopez-Garcia B, Luque S, Roberts JA, Grau S. Pharmacokinetics and preliminary safety of high dose linezolid for the treatment of Gram-positive bacterial infections. *J Infect.* 2015 Nov;71(5):604-7.
DOI: 10.1016/j.jinf.2015.06.007
17. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Aug;67(8):2034-42. DOI: 10.1093/jac/dks153
18. Tsuji BT, Bulitta JB, Brown T, Forrest A, Kelchlin PA, Holden PN, Peloquin CA, Skerlos L, Hanna D. Pharmacodynamics of early, high-dose linezolid against vancomycin-resistant enterococci with elevated MICs and pre-existing genetic mutations. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Sep;67(9):2182-90. DOI: 10.1093/jac/dks201
19. García-Lechuz J, Bouza E. Treatment recommendations and strategies for the management of bone and joint infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Jan;10(1):35-55.
DOI: 10.1517/14656560802611766
20. Kaplan SL. Challenges in the Evaluation and Management of Bone and Joint Infections and the Role of New Antibiotics for Gram Positive Infections. In: Finn A, Curtis N, Pollard AJ, editors. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children V.* New York: Springer-Verlag; 2009. p. 111-20. (Advances in Experimental Medicine and Biology; 634). DOI: 10.1007/978-0-387-79838-7

21. Gabrielli E, Fothergill AW, Brescini L, Sutton DA, Marchionni E, Orsetti E, Staffolani S, Castelli P, Gesuita R, Barchiesi F. Osteomyelitis caused by *Aspergillus* species: a review of 310 reported cases. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jun;20(6):559-65. DOI: 10.1111/1469-0691.12389
22. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, Moriyama B, Alexander E, Roilides E, Brause B, Walsh TJ. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011). *Clin Infect Dis.* 2012 Nov;55(10):1338-51. DOI: 10.1093/cid/cis660
23. Schimmer C, Sommer SP, Bensch M, Elert O, Leyh R. Management of poststernotomy mediastinitis: experience and results of different therapy modalities. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Jun;56(4):200-4. DOI: 10.1055/s-2008-1038386
24. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Apr;27(2):302-45. DOI: 10.1128/CMR.00111-13
25. Bogut A, Niedźwiadek J, Strzelec-Nowak D, Blacha J, Mazurkiewicz T, Marczyński W, Koziół-Montewka M. Infectious prosthetic hip joint loosening: bacterial species involved in its aetiology and their antibiotic resistance profiles against antibiotics recommended for the therapy of implant-associated infections. *New Microbiol.* 2014 Apr;37(2):209-18.
26. Matthews PC, Berendt AR, McNally MA, Byren I. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ.* 2009 May;338:b1773. DOI: 10.1136/bmj.b1773
27. Borens O, Yusuf E, Steinrücken J, Trampuz A. Accurate and early diagnosis of orthopedic device-related infection by microbial heat production and sonication. *J Orthop Res.* 2013 Nov;31(11):1700-3. DOI: 10.1002/jor.22419
28. Kempthorne JT, Ailabouni R, Raniga S, Hammer D, Hooper G. Occult Infection in Aseptic Joint Loosening and the Diagnostic Role of Implant Sonication. *Biomed Res Int.* 2015;2015:946215. DOI: 10.1155/2015/946215
29. Kazimoglu C, Yalcin N, Onvural B, Akcay S, Agus H. Debridement, antibiotics, irrigation, and retention (DAIR) of the prosthesis after hip hemiarthroplasty infections. Does it work? *Int J Artif Organs.* 2015 Aug;38(8):454-60. DOI: 10.5301/ijao.5000430
30. Puhto AP, Puhto T, Niinimäki T, Ohtonen P, Leppilahti J, Syrjälä H. Predictors of treatment outcome in prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Int Orthop.* 2015 Sep;39(9):1785-91. DOI: 10.1007/s00264-015-2819-2
31. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Jakob M, Balmelli C, Schaefer DJ, Weisser M, Elzi L, Battegay M, Widmer AF. Validation of a treatment algorithm for orthopaedic implant-related infections with device-retention-results from a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May;22(5):457.e1-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.004
32. Perrottet N, Steinrücken J, Chan M, Pannatier A, Borens O, Yusuf E, Trampuz A. Efficacy and safety of high-dose daptomycin (>6 mg/kg) for complicated bone and joint infections and implant-associated infections caused by Gram-positive bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Oct;46(4):480-2. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.06.009
33. El Haj C, Murillo O, Ribera A, Vivas M, Garcia-Somoza D, Tubau F, Cabo J, Ariza J. Comparative efficacies of cloxacillin-daptomycin and the standard cloxacillin-rifampin therapies against an experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Sep;58(9):5576-80. DOI: 10.1128/AAC.02681-14

34. Betz M, Abrassart S, Vaudaux P, Gjika E, Schindler M, Billières J, Zenelaj B, Suvà D, Peter R, Uçkay I. Increased risk of joint failure in hip prostheses infected with *Staphylococcus aureus* treated with debridement, antibiotics and implant retention compared to *Streptococcus*. *Int Orthop*. 2015 Mar;39(3):397-401. DOI: 10.1007/s00264-014-2510-z
35. Kleber C, Schaser KD, Trampuz A. Komplikationsmanagement bei infizierter Osteosynthese: Therapiealgorithmus bei periimplantären Infektionen [Complication management of infected osteosynthesis: Therapy algorithm for peri-implant infections]. *Chirurg*. 2015 Oct;86(10):925-34. DOI: 10.1007/s00104-015-0073-1
36. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*. 1998 May;279(19):1537-41. DOI: 10.1001/jama.279.19.1537
37. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004 Oct;351(16):1645-54. DOI: 10.1056/NEJMra040181
38. Fierer J. Dosing rifampin. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(1):161. DOI: 10.1093/cid/cit186
39. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Reply to Eisen and Denholm, Dauchy et al, Fierer, and Nguyen and Jones. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(1):162-4. DOI: 10.1093/cid/cit189
40. El Haj C, Murillo O, Ribera A, Vivas M, Garcia-Somoza D, Tubau F, Cabellos C, Cabo J, Ariza J. Daptomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Aug;46(2):189-95. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.004
41. Lingscheid T, Poepl W, Bernitzky D, Veletzky L, Kussmann M, Plasenzotti R, Burgmann H. Daptomycin plus fosfomycin, a synergistic combination in experimental implant-associated osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Feb;59(2):859-63. DOI: 10.1128/AAC.04246-14
42. Kaase M, Szabados F, Anders A, Gatermann SG. Fosfomycin susceptibility in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from Germany. *J Clin Microbiol*. 2014 Jun;52(6):1893-7. DOI: 10.1128/JCM.03484-13
43. Cobo J, Lora-Tamayo J, Euba G, Jover-Sáenz A, Palomino J, del Toro MD, Rodríguez-Pardo D, Riera M, Ariza J; Red Española para la Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Linezolid in late-chronic prosthetic joint infection caused by gram-positive bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 May;76(1):93-8. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.019

11. Sepsis

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

Einleitung

Die Therapie der Sepsis, vor allem mit zunehmend multiresistenten bzw. Selektions-Erregern (Akronym „ESCAPE“ [1]), stellt für den klinisch tätigen Arzt eine der größten Herausforderungen dar [2], [3].

Insbesondere im Bereich der Intensivmedizin kommt der Sepsis und dem septischen Schock aufgrund steigender Inzidenz und leicht fallender Letalität von 30–50% bei hohen Kosten eine besondere Bedeutung zu.

Im Jahr 2013 haben deutsche Krankenhäuser laut einer Erhebung von Fleischmann et al. [4] 279.530 Sepsis-Fälle an das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) gemeldet, wobei 67.849 dieser Patienten (24,3%) verstarben. Besonders hoch erscheint die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit schwerer Sepsis (60,3%). Die Sepsis stellt damit die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar.

Ergänzt werden diese Daten durch eine prospektive, multizentrische Punkt-Prävalenz Studie (INSEP Study), in die 11.883 Patienten von 133 deutschen Intensivstationen eingeschlossen wurden. Davon hatten 1.503 Patienten (12,6%) die Diagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks, wovon 860 Fälle (57,2%) nosokomialen Ursprungs waren. Die Letalität der Patienten mit Sepsis betrug 34,3% während des intensivstationären Aufenthalts, im Vergleich zu 6% der Patienten ohne Sepsis. Insgesamt bestätigte diese Studie die Tendenz zur leicht fallenden Letalität im Vergleich zu früheren Untersuchungen bei gleichzeitig steigender Prävalenz der Sepsis [5].

Der internationale Vergleich zur Inzidenz und Letalität der Sepsis fällt schwer, da sich die Krankheitsbilder, Altersstrukturen, epidemiologisch verfügbaren Daten und Kriterien für die Aufnahme in Krankenhäuser oder Intensivstationen zwischen den Ländern deutlich unterscheiden. Mit diesen Einschränkungen wird die Letalität der schweren Sepsis mit durchschnittlich 28% beziffert [6].

Beim nicht neutropenischen Intensivpatienten muss auch an Pilzinfektionen gedacht werden. In der deutschen Prävalenzstudie [7] 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 [8], in Deutschland der vierthäufigste mit der höchsten Erreger-assoziierten Letalität [9].

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 frühen Fokussanierung die wichtigste kausale Behandlungsoption dar. Sie wird ergänzt durch die allgemeine Intensivtherapie mit ihren vor allem supportiven Maßnahmen [10].

Nach heutigem Kenntnisstand erscheint die mikrobielle Sepsis immer noch am besten in der Formulierung von Schuster [11] 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 bisher geltenden Kriterien zur Diagnose der Sepsis bestanden aus dem Nachweis einer Infektion und mindestens zwei der vier nachfolgenden Kriterien [12]:

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 oder bei normaler Leukozytenzahl Linksverschiebung im Differentialblutbild (mehr als 10% unreife Formen)

Die Reduktion auf diese vier „SIRS-Kriterien“ bzw. die Notwendigkeit von ≥ 2 der Kriterien wurde nicht unkritisch gesehen, da einerseits bis zu einem Viertel der Sepsis-Fälle damit nicht erfasst, andererseits die SIRS-Kriterien auch bei einfachen, nicht-komplizierten Infektionen erfüllt wurden [13], [14], [15]. Septische Zustandsbilder wurden gemäß der alten amerikanischen Konsensus-Definition in verschiedene klinische Schweregrade eingeteilt: SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock.

Eine Task-Force aus 19 Experten hat im Auftrag der beiden weltweit führenden Fachgesellschaften ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) und SCCM (Society of Critical Care Medicine) die Definition der Sepsis überarbeitet, die nun als „Sepsis-3“ bezeichnet wird [16], [17], [18]. Danach wird Sepsis definiert als „lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion hervorgerufen wird“, d.h. die neue „Sepsis“ ist die alte „schwere Sepsis“. Im Zentrum steht jetzt der SOFA-Score; die SIRS-Kriterien zur systemischen Entzündungsreaktion des Körpers wurden gestrichen. Ein „qSOFA“ (quick SOFA) soll ein Screening ohne Labortests bei Patienten, die nicht auf der Intensivstation liegen, erleichtern (**Abbildung 11.1**):

- Atemfrequenz ≥ 22 /min
- Verändertes Bewusstsein (GCS < 15)
- Systolischer Blutdruck ≤ 100 mm Hg

Der qSOFA wird positiv gewertet, wenn ≥ 2 Kriterien erfüllt sind: weitere Suche nach Organdysfunktion (SOFA-Score) anschließen, Therapie beginnen bzw. eskalieren, Monitoring intensivieren.

Organdysfunktion ist definiert als eine akute Veränderung des SOFA Scores ≥ 2 Punkte als Folge der Infektion (Sterblichkeit $\geq 10\%$). Der Ausgangs-SOFA-Score wird bei Patienten ohne vorbekannte Organdysfunktion als Null angenommen. Die SOFA-Score-Parameter sind Respiration, Gerinnung, Leber, Herz-Kreislauf, ZNS, Niere.

Der septische Schock wird definiert als: Sepsis + Vasopressoren-Gabe erforderlich, um bei persistierender Hypotonie einen mittleren arteriellen Blutdruck ≥ 65 mm Hg aufrecht zu erhalten + Serum-Laktat > 2 mmol/l

(>18 mg/dl) trotz adäquater Volumensubstitution. Bei septischem Schock übersteigt die Krankenhaussterblichkeit 40%.

Die pathophysiologischen Erkenntnisse der vergangenen Jahre zeigen, dass septische Zustandsbilder durch ein kompliziertes Netzwerk pro- und antiinflammatorischer Zytokine bedingt sind [19], [20]. Das Sepsis-Geschehen ist ein dynamischer Prozess des Übergangs vom Stadium der „einfachen Sepsis“ zur „schweren Sepsis“ bzw. in den „septischen Schock“ mit Organdysfunktion bzw. Organversagen, aber auch der Entwicklung von septischen Organbesiedlungen. Eine detaillierte Darlegung der intensivmedizinischen supportiven und adjunktiven Therapie-Maßnahmen ginge über die Zielsetzung der vorliegenden Leitlinien zur kalkulierten anti-infektiven Initialtherapie deutlich hinaus. Hierzu verweisen wir auf die aktuellen Guidelines der Surviving Sepsis Campaign [21].

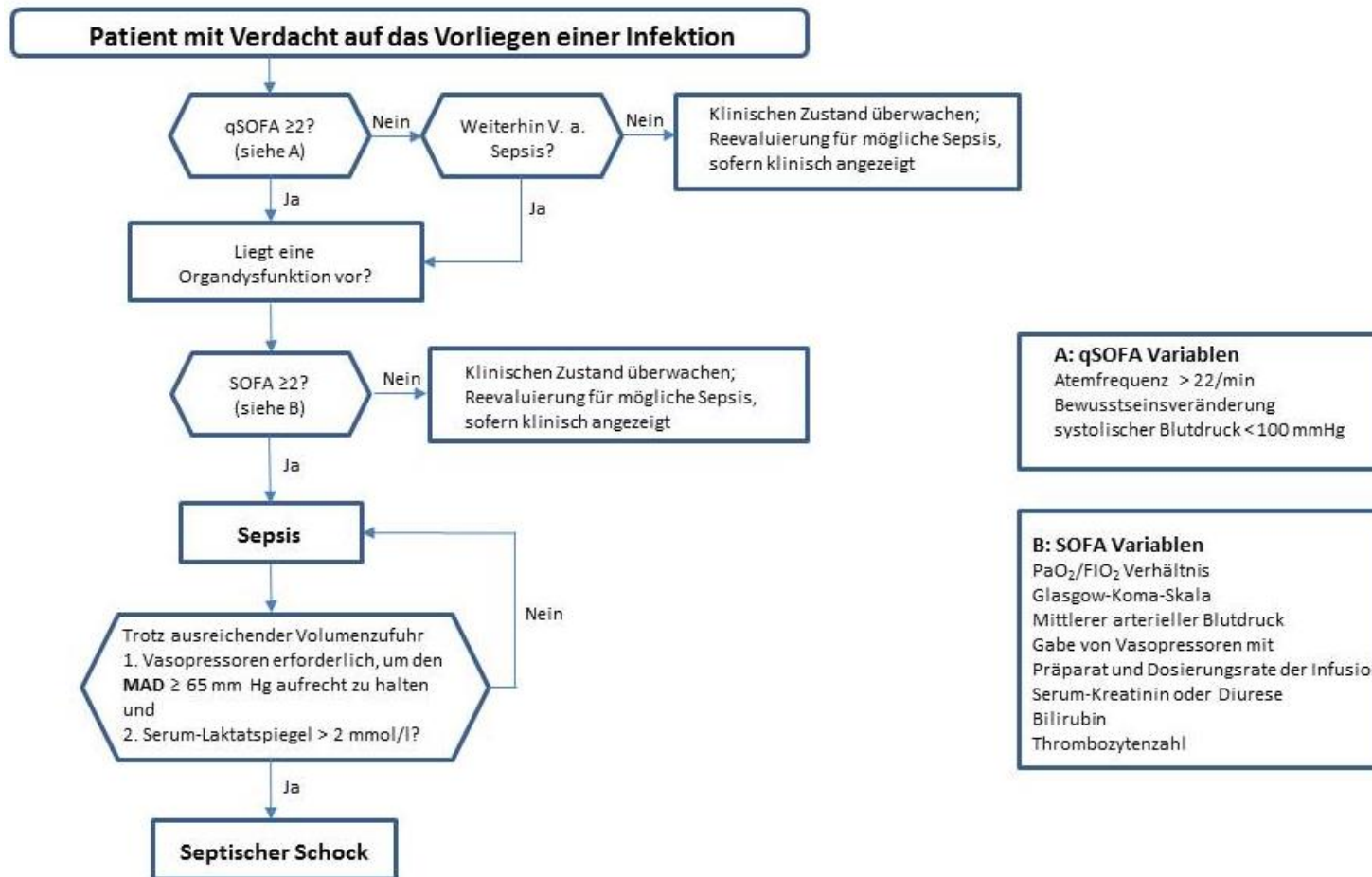
Entscheidend für das Überleben der Patienten ist die rasche adäquate antimikrobielle Therapie und, wann immer möglich, die frühe Fokussanierung in den ersten Stunden. Kumar konnte in einer retrospektiven Studie von 2006 [22] zeigen, dass mit jeder Stunde Therapieverzögerung nach Beginn der Hypotension im septischen Schock die Sterblichkeit um 7,6% steigt. In der Folgezeit wurden z.T. widersprüchliche Studien zu diesem Thema veröffentlicht. Zuletzt scheint eine Metaanalyse [23] naheulegen, dass kein Letalitätsbenefit besteht, wenn Antibiotika bei Sepsis innerhalb der ersten 3 Stunden nach Ersteinschätzung in der Notfallambulanz bzw. eine Stunde nach Beginn des septischen Schocks verabreicht wurden. Neben methodischen Schwächen (7 Studien konnten wegen misslungener Kommunikation mit den Autoren nicht einbezogen werden), wurde keine einzige randomisierte, kontrollierte Studie eingeschlossen, weil eine solche nicht existierte. Darüber hinaus waren die Studien nicht limitiert auf solche mit adäquater, effektiver Therapie und es wurde keine Aussage zu multiresistenten Erregern oder zur Fokussanierung gemacht.

In den aktuellen Guidelines der Surviving Sepsis Campaign wird eine starke Empfehlung für die intravenöse Antibiotikagabe spätestens innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung der Sepsis oder des septischen Schocks ausgesprochen, auch wenn die Evidenz für dieses Vorgehen als moderat eingestuft wird [21]. Dies wird durch weitere aktuelle Daten [24], auch aus Deutschland [25], unterstützt.

Aufgrund der Zunahme multiresistenter Erreger (MRSA, VRE, vor allem aber *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacteriaceae vom Typ 3MRGN und 4MRGN) [26] muss häufig eine breit wirksame, auch kombinierte antimikrobielle Therapie begonnen werden, um das Erregerspektrum ausreichend zu erfassen [27]. Eine antimikrobielle Vortherapie und die Vorgeschichte des Patienten (z.B. Risikofaktoren für MRGN-Erreger) sollten unbedingt in die therapeutischen und praktischen Erwägungen (z.B. Isolierung) einbezogen werden.

Die Notwendigkeit der antimikrobiellen Therapie sollte täglich überdacht [28] und reevaluiert werden [29]. Bei einer Kombinationstherapie sollte nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde deeskaliert werden (weniger breit, Absetzen eines Kombinationspartners) [30].

Abbildung 11.1: Flowchart zur Identifizierung von Patienten mit Sepsis und septischem Schock



Der SOFA Score (Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) sollte zu Beginn bei null vermutet werden, außer wenn bekannt ist, dass bei dem Patienten bereits vor Beginn der Infektion eine (akute oder chronische) Organdysfunktion vorlag. qSOFA, quick SOFA; MAD, mittlerer arterieller Blutdruck

Adaptiert nach Singer et al. [16]

In der physiologisch und pharmakologisch komplexen Situation der Sepsis wird empfohlen, zunächst (d.h. in den ersten Tagen) hochdosiert zu therapieren, um schnell suffiziente Wirkspiegel beim Sepsis-Patienten mit hohem Verteilungsvolumen und mit anfangs häufig im Rahmen der hyperdynamen Kreislaufsituation erhöhter Kreatinin-Clearance zu erzielen [31]. Es existieren jedoch wenige Daten mit guter Evidenz zu diesem Thema. Auf Zeichen der Toxizität antimikrobieller Substanzen und mögliche Interaktionen ist stets zu achten. An den Folgetagen sollte die Dosierung an die Organinsuffizienzen (Niere, Leber) angepasst werden. In Zukunft wird der Plasmakonzentrationsbestimmung von Antibiotika und Antimykotika gerade beim Sepsis-Patienten eine herausragende Bedeutung im Hinblick auf Wirksamkeit, Toxizität und Resistenzentwicklung zukommen [31], [32], [33], [34], [35].

Zur Steuerung der Therapie, vor allem zur Frage der Beendigung und der Wirksamkeit einer Antibiotika-Therapie, soll nach aktuellen Erkenntnissen neben der klinischen Einschätzung die mehrmalige Bestimmung von Procalcitonin (PCT) im Serum durchgeführt werden [22], [36], [37], [38], [39].

Um die genannten Strategien im klinischen Alltag erfolgreich umsetzen zu können, bedarf es der engen Zusammenarbeit des Intensivmediziners/Klinikers mit der klinischen Infektiologie, der Mikrobiologie und der klinischen Pharmakologie. Der moderne Begriff „Antimicrobial Stewardship“ [40], [41] beschreibt dieses Vorgehen. Beispielsweise steigerte die infektiologische Beratung bei einer *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie signifikant die Behandlungsqualität und verringerte Letalität und Krankenhausliegedauer [42].

Sepsis ist insgesamt eine heterogene Erkrankung, die in der Frühphase schwierig zu diagnostizieren und in der Spätphase schwierig zu behandeln ist. Frühe Intervention verbessert die Prognose. Rasche und adäquate antimikrobielle Therapie, mikrobiologische Diagnostik, Fokuskontrolle und supportive Behandlung der Endorgandysfunktion sind die Eckpfeiler einer erfolgreichen Sepsis-Therapie. Eine antimikrobielle Übertherapie muss wegen der zu erwartenden Kollateralschäden dennoch vermieden werden [43].

Mikrobiologie und aktuelle Resistenzsituation

Die aktuellen Empfehlungen zur Blutkulturdiagnostik wurden im Rahmen der „MiQ-Richtlinien“ (Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, DGHM) publiziert. Dort finden sich Angaben zur Entnahme von Blutkulturen, zum Entnahmestort, zur Vorgehensweise bei der Venenpunktion sowie zum Probentransport 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 5x 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 8–10 ml (5–10 ml) Blut pro Blutkulturflasche, das heißt 16–20 ml pro Blutkulturset
- Entnahme von 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 der deutschen SEPNET-Studie waren 55% der Fälle durch grampositive Bakterien, 54% durch gramnegative Mikroorganismen und knapp 18% durch *Candida*-Spezies verursacht worden. Die Summe von über 100% erklärt sich durch polymikrobielle Infektionen [7].

Zur Resistenzsituation bei Blutkulturisolaten in Deutschland liegen Daten aus dem Antibiotika-Resistenz-Surveillance-System ARS aus dem Jahr 2015 vor [44] (siehe auch Kapitel 2).

Der Anteil an Methicillin-resistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus* ist in den letzten Jahren leicht gesunken und betrug zuletzt 11,8% (n=7.740). Der Anteil der Methicillin-resistenten Isolate bei Koagulase-negativen Staphylokokken ist hingegen mit 58,8% (n=27.804) weiterhin hoch. Der Anteil Glykopeptid-resistenter *Enterococcus-faecium*-Stämme bei Blutkulturisolaten lag in 2015 bei 12,2% (n=1.729) und ist damit nach einem bisherigen Höchststand von 14,8% (n=573) im Jahr 2011 wieder etwas gesunken.

Bei *Escherichia coli* ist der Anteil der Fluorchinolon-resistenten Stämme in den letzten Jahren leicht gesunken und betrug zuletzt für Ciprofloxacin 20,7% (n=11.611). Der Anteil der Cefotaxim-resistenten Isolate als Ausdruck für das Vorhandensein einer ESBL beträgt aktuell 11,5% (n=9.958). Bei *Klebsiella pneumoniae* ist die Ciprofloxacin-Resistenzrate in den zurückliegenden Jahren in etwa gleich geblieben und lag in 2015 bei 12,1% (n=2.051). Die Rate der ESBL-Bildner bei *Klebsiella pneumoniae*, wiederum gemessen an der Cefotaxim-Resistenz, war ebenfalls in den letzten Jahren nahezu unverändert und im letzten Jahr bei 13,0% (n=1.796). Inzwischen sind auch die ersten Carbapenem-resistenten Klebsiellen-Isolate in Blutkulturen nachgewiesen, auch wenn der Anteil mit 0,2% (Meropenem, n=2.032) noch sehr gering ist.

Bei *Pseudomonas aeruginosa* beträgt die Resistenzrate gegenüber Ceftazidim 9,1% (n=10.769), gegenüber Piperacillin/Tazobactam 15,6% (n=1.073) und gegenüber Meropenem 8,1% (n=1.081), zählt man bei Meropenem allerdings die intermediären Stämme hinzu, ergibt sich eine Rate von 16,7% intermediär und resistenter Isolate.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika unterscheiden sich bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock teilweise erheblich von den Daten, die bei weniger schwer kranken Patienten erhoben wurden. 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 Kreislauftsituation, bei der es zur gegenüber Gesunden gesteigerten Clearance von renal eliminierten Antiinfektiva kommen kann (augmented renal clearance, ARC). Durch das kapilläre Leck kommt es zusätzlich zur Expansion des Extrazellularraums. Diese beiden Faktoren führen zu unerwartet niedrigen Plasmaspiegeln bei hydrophilen und renal eliminierten Antibiotika, was für die meisten Beta-Lactame, aber auch Aminoglykoside und Vancomycin zutrifft [45], [46], [47]. Daraus ergibt sich, dass für diese Antibiotika ein therapeutisches „drug monitoring“ (TDM) durchgeführt werden sollte, das für Aminoglykoside und Vancomycin aufgrund ihres hohen toxischen Potentials ohnehin zwingend erfolgen muss [48], [49]. Für Beta-Lactame wäre ein TDM ebenfalls sinnvoll, es ist aber für die klinische Routine kaum verfügbar. Die Veränderungen der Pharmakokinetik sind für Antibiotika mit großem Verteilungsvolumen (z.B. Fluorchinolone), also vorwiegend intrazellulärer Anreicherung, weniger ausgeprägt [45].

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 [46]. Bei Antibiotika mit hoher Eiweißbindung kommt noch die Verdrängung aus der Bindung durch andere Arzneistoffe oder aufgrund von pH-Verschiebungen hinzu. Aus diesen Überlegungen sollte daher bei vorhandenen Alternativen eher auf Antibiotika mit niedrigerer Eiweißbindung und niedrigem toxischen Potenzial ausgewichen werden (z.B. bei MSSA-Sepsis Gabe eines Cephalosporins statt Flucloxacillin, welches zu über 90% an Eiweiß gebunden ist und ein hohes hepatotoxisches Risiko hat).

Offen ist jedoch die Beantwortung der Frage, ob die für die Proteinbindung angegebenen Prozentwerte auf die Situation der Behandlung kritisch kranker Patienten übertragen werden können. So wird diskutiert, ob die Plasmaspiegel der Beta-Lactam-Antibiotika bei Schwerkranken nicht besser während des gesamten Dosierungsintervalls oberhalb der MHK liegen sollten. Darüber hinaus wird angeführt, dass Plasmaspiegel bis zu 4-fach oberhalb der MHK angestrebt werden sollten, um die Gewebepenetration der Antibiotika sicherzustellen. Dies würde in vielen Fällen jedoch eine deutlich höhere als die bisher übliche Dosierung der Beta-Lactam-Antibiotika bedeuten [32].

Nach initialer Gabe einer Loading-Dose, mit der rasch der erforderliche Wirkspiegel erreicht werden soll, könnten kontinuierliche Infusionen von Beta-Lactam-Antibiotika vor allem für Erreger mit intermediärer Empfindlichkeit bei schwer kranken Patienten das Behandlungsergebnis verbessern. Neben der Praktikabilität (Haltbarkeit bei Raumtemperatur, Inkompatibilität mit anderen Medikamenten) birgt die Anwendung einer kontinuierlichen Infusion ohne therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) jedoch die Gefahr, dass die Plasmaspiegel dauerhaft unterhalb der MHK des (oft unbekannten) Infektionserregers liegen können. Die kontinuierliche Antibiotika-Infusion sollte deshalb nur angewendet werden, wenn ein TDM zeitnah zur Verfügung steht – im Idealfall ergänzt durch die Bestimmung der MHK von dem Antibiotikum für den Erreger (siehe Kapitel 3).

Steht kein TDM zur Verfügung, bietet sich die prolongierte Infusion der Beta-Lactame über 3–4 Stunden als sinnvoller Kompromiss an. Auf diese Weise wird der Nachteil der Kurzinfusion mit (unnötig) hohen Spitzenspiegeln und zu raschem Absinken des Wirkspiegels unter die MHK ebenso vermieden wie die mit

der kontinuierlichen Infusion verbundene potentielle Gefahr, dass die MHK dauerhaft unterschritten wird. Zur raschen Erzielung eines therapeutischen Wirkspiegels soll die Initialdosis in Form der traditionellen Kurzinfusion gegeben werden.

Um die Erkenntnisse zu den Besonderheiten der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik klinisch umsetzen zu können, sollte ein TDM für die wichtigsten Beta-Lactame etabliert werden, die in der betreffenden Klinik bei Patienten mit schwerer Sepsis eingesetzt werden (z.B. Ceftazidim oder Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem oder Imipenem). Ohne TDM wird von der Anwendung kontinuierlicher Infusionen abgeraten.

In manchen Kliniken ohne Verfügbarkeit eines TDM ist es üblich, bei Patienten in der hyperdynamen Phase der Sepsis bei noch erhaltener Nierenfunktion zumindest am ersten Therapietag höhere Dosierungen anzuwenden. Das Regime kann dann sein, die Initialdosis o.g. Antibiotika bei Indikationsstellung als Kurzinfusion zu applizieren, gefolgt von prolongierten Infusionen zu den auf der Station etablierten Tageszeiten. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass lediglich Doripenem – welches wieder vom Markt genommen wurde – die Zulassung zur prolongierten Infusion besaß. Für die anderen Beta-Lactame liegen vielversprechende Einzelstudien und Meta-Analysen vor, die eine bessere klinische Wirksamkeit der kontinuierlichen oder prolongierten Infusion zeigen. Die Meta-Analysen beinhalten neben wenigen prospektiven Studien auch retrospektive und Kohortenstudien mit begrenzter Aussagekraft [50], [51]. In einer neueren Meta-Analyse [52] wurden randomisierte, prospektive Studien zur kontinuierlichen gegenüber intermittierender Beta-Lactam-Infusion anhand der individuellen Patientendaten ausgewertet [53], [54], [55]. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit im Krankenhaus bei Anwendung kontinuierlicher Infusionen (19,6% gegenüber 26,3%), die allerdings ohne therapeutisches Drug-Monitoring durchgeführt wurden [52].

Trotz überzeugender Daten in vitro und in vivo bleibt es schwierig, in klinischen Studien die Überlegenheit kontinuierlicher oder prolongierter Infusionen zu zeigen. Die Gründe hierfür sind vielfältig und reichen von der Schwierigkeit der Infektionsdiagnose über fehlenden Erregernachweis bis hin zu der Tatsache, dass bei sehr empfindlichen Erregern auch bei traditionell intermittierender Bolus-Gabe ausreichend lange Wirkspiegel oberhalb der MHK erreicht werden können [56], [57], [58].

In Bezug auf die Pharmakodynamik verhalten sich Aminoglykoside geradezu spiegelbildlich zu den Beta-Lactamen. Denn die bakterizide Wirkung wird durch hohe Spitzenspiegel verbessert, gefolgt von ausgeprägten postantibiotischen Effekten, die es erlauben die Plasmaspiegel viele Stunden unter die MHK absinken zu lassen. Ein TDM ist flächendeckend etabliert und aufgrund der hohen Nephrotoxizität und Ototoxizität obligat. Nach Bolus-Gabe der gesamten Tagesdosis wird die nächste Dosis frühestens nach 24 Stunden gegeben, wenn der Talspiegel für Gentamicin oder Tobramycin unter 1 mg/l liegt.

Für Fluorchinolone wird zur Optimierung der Wirksamkeit empfohlen, eine möglichst große Fläche der Zeit-Plasmaspiegel-Kurve oberhalb der MHK zu erzeugen ($AUC > MHK$). In der klinischen Praxis lässt sich mit diesem komplizierten mathematischen Begriff wenig anfangen. Aufgrund der mathematischen Verknüpfung lassen sich Fluorchinolone eher in Analogie zu den Aminoglykosiden als Spitzenspiegel-abhängige Antibiotika verstehen [46].

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 Antibiotogramm die Möglichkeit, die initial begonnene Interventionstherapie zu modifizieren. Die initiale Antiinfektiva-Auswahl wird durch die vermutete Infektionsquelle, die Grunderkrankungen und Risikofaktoren (z.B. die Tatsache, ob eine Infektion ambulant oder nosokomial erworben wurde, den Zeitpunkt des Auftretens der Infektion und eine vorbestehende antimikrobielle Therapie) beeinflusst.

Tabelle 11.1 zeigt Therapieempfehlungen bei unbekanntem Erreger bezogen auf die Art und Lokalisation der Infektion und **Tabelle 11.2** zeigt Therapieempfehlungen bei nachgewiesenem Erreger. **Tabelle 11.3** weist die Empfehlungsgrade für den Einsatz der Antibiotika in der Indikation „nosokomial erworbene Sepsis bei unbekanntem Erreger und unbekanntem Infektionsort“ aus. Die Vielfalt der in **Tabelle 11.1** und **Tabelle 11.2** aufgeführten Therapieoptionen ist durch unterschiedliche Schweregrade des Krankheitsbildes und durch die Risikofaktoren des Patienten begründet. Die Therapiedauer sollte 7–10 Tage betragen. Ausnahmen sind ein langsames Ansprechen auf die Therapie, ein nicht sanierbarer Fokus sowie eine Immunsuppression [4]. Bei PCT-gesteuerter Antibiotika-Therapie kann die Antibiotika-Therapiedauer auch kürzer als 7 Tage sein, wenn es bis zu diesem Zeitpunkt zu einem PCT-Abfall von mehr als 80% gegenüber dem am höchsten gemessenen Wert gekommen ist bzw. wenn der absolut gemessene PCT-Wert $\leq 0,25$ ng/l beträgt.

Obwohl die Datenlage nicht ausreichend ist, soll bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten initial immer eine Kombinationstherapie durchgeführt werden (**Tabelle 11.1**). Dieses Vorgehen wird u.a. durch die Ergebnisse der Surviving Sepsis Campaign unterstützt. Dellinger et al. empfehlen die Gabe einer oder mehrerer Substanzen mit breitem Spektrum und gutem Penetrationsvermögen ins Gewebe für die kalkulierte Initialtherapie [28].

Nach spätestens 72 Stunden soll diese Strategie evaluiert werden. Explizit wird eine Kombinationstherapie bei Verdacht oder nachgewiesener *Pseudomonas*-Infektion gefordert [28], [59]. Traditionell waren Aminoglykoside die bevorzugten Kombinationspartner für Beta-Lactam-Antibiotika. Die Option, Fluorchinolone als Kombinationspartner der Beta-Lactam-Antibiotika einzusetzen, ist durch die Arbeiten von Paul et al. begründet [60], [61]. Fluorchinolone bieten pharmakokinetische Vorteile, sind mit einer geringeren Toxizität assoziiert und es fehlt die Notwendigkeit der Durchführung von regelmäßigen Spiegelbestimmungen. Allerdings sind die Resistenzraten für Fluorchinolone durchweg höher als für die Aminoglykoside. Fosfomycin stellt im Hinblick auf die z.T. hohen Resistenzraten für Fluorchinolone 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 Sequenztherapie noch eine Dosisreduktion sind in dieser Indikation durch Studien belegt.

Bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und unbekanntem Sepsis-Fokus sollte bei Risikopatienten und hoher Rate an MRSA mit einem Lipopeptid (Daptomycin) [7], [40], [62], [63] oder einem Glykopeptid kombiniert werden. Alternativ kann bei diesen Patienten auch Ceftobiprol (Cephalosporin der Gruppe 5) in Kombination mit einem Fluorchinolon oder Fosfomycin eingesetzt werden, da Ceftobiprol eine gute MRSA-Wirksamkeit besitzt. Ob jedoch die zugelassene Dosierung von 3x 500 mg i.v. in Form einer 2-stündigen

Infusion bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ausreichend ist, ist zu bezweifeln. Nach den von Torres et al. auf der ECCMID 2015 [64] publizierten Daten ist bei diesen Patienten eine Dosis von 3x 1.000 mg Ceftobiprol anzustreben. Auch Ceftolozan/Tazobactam könnte eine sinnvolle Therapieoption in dieser Indikation darstellen. Hier ist jedoch die fehlende Wirksamkeit dieser Substanzkombination gegenüber Staphylokokken und den meisten Anaerobiern zu berücksichtigen. Die Dosis zur Behandlung der Sepsis sollte 3x 3 g i.v. betragen.

Bei der Sepsis, die von den Atemwegen ausgeht, muss vor allem mit *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und verschiedenen Enterobacteriaceae sowie bei Aspirationspneumonie zusätzlich mit Anaerobiern gerechnet werden. Bei schwerwiegenden Risikosituationen oder bei einer Verweildauer im Krankenhaus von mehr als 5 Tagen ist ferner mit *Pseudomonas 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 Krankenhausverweildauer in Frage kommen [65]. Bei Risikopatienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und hoher MRSA-Rate in der Institution sollte mit einem Oxazolidinon (Linezolid) kombiniert werden [40]. Ceftobiprol, in Kombination mit einem Fluorchinolon oder Fosfomycin, stellt eine sinnvolle Alternative dar. Auch bei der pneumogenen Sepsis kann Ceftobiprol bei geeigneter Dosis (3x 1 g i.v.) [64] eine Therapieoption darstellen.

Außerdem sollte auf Grund der sehr guten Wirksamkeit gegenüber Pseudomonaden (auch MDR) und der Wirksamkeit gegenüber ESBL-Bildnern Ceftolozan/Tazobactam eine weitere Therapieoption zur kalkulierten Initialtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und unbekanntem Sepsis-Fokus sowie bei der pneumogenen Sepsis darstellen. Die Unwirksamkeit gegen Staphylokokken und die Anaerobier-Lücke müssen jedoch durch einen entsprechenden Kombinationspartner ausgeglichen werden.

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

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

Bei einer biliären Sepsis nehmen die Erregerbesiedlung in den Gallenwegen und damit das Bakteriämie-Risiko 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 *Pseudomonas aeruginosa*, nachweisen. Bei den Sepsis-Ausgangspunkten Darm/gynäkologische Organe und Gallenwege kann bei schwerer Sepsis oder septischem Schock mit einem Glycylcyclin (Tigecyclin) [40], [66], [67] kombiniert werden.

Ist die Quelle im Bereich der Haut oder des Weichgewebes, sind Infektionen durch *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (auch MRSA) sowie Mischinfektionen unter zusätzlicher Beteiligung von Non-A-Streptokokken, Anaerobiern, Enterobacteriaceae bzw. *Pseudomonas aeruginosa* möglich.

Das Erregerspektrum der Katheter-assoziierten Sepsis umfasst Koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, gramnegative Stäbchenbakterien, *Candida* spp., *Corynebacterium jeikeium* sowie Propionibakterien. Hier kommt als Therapieoption auch das Lipopeptid Daptomycin [7], [63], alternativ zum Glykopeptid, zum Einsatz.

Die in der **Tabelle 11.1** dargestellten Empfehlungen zur Monotherapie basieren auf den Ergebnissen gut dokumentierter, randomisierter klinischer Studien. Demgegenüber liegt für die Empfehlungen zur Kombinationstherapie in der Regel keine ausreichende Zahl klinischer Studien vor. Demnach basieren diese Empfehlungen auf Expertenmeinungen. Dies gilt insbesondere für die Kombinationstherapie mit einem Fluorchinolon.

Tabelle 11.1: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger. (Die Therapieempfehlungen richten sich nicht an immunsupprimierte und neutropenische Patienten.)

Infektionsherd (häufigste Erreger)	Nosokomial (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)	Ambulant erworben (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)
Infektionsherd unbekannt (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , Enterokokken, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.)	Piperacillin/Tazobactam ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Cefepim ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Imipenem oder Meropenem ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin	Cefuroxim oder Cefotaxim oder Ceftriaxon ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin Ampicillin/Sulbactam + Ciprofloxacin oder Levofloxacin Piperacillin/Tazobactam ± Ciprofloxacin/Levofloxacin
	Bei septischem Schock sollte bei Risikopatienten (Beatmung, vorhergehende Antibiotika-Therapie, großer chirurgischer Eingriff, langer Aufenthalt auf Intensivstation) und hoher Rate an MRSA mit einem Lipopeptid (Daptomycin) oder einem Glykopeptid kombiniert werden und gegebenenfalls bei der Möglichkeit einer invasiven Pilzinfektion der Einsatz eines Echinocandins erwogen werden.	
Atemwege (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobacteriaceae, Anaerobier, <i>Pseudomonas</i> spp.)	Ceftazidim* oder Cefepim + Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Piperacillin/Tazobactam + Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Imipenem oder Meropenem + Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin	Cefuroxim oder Cefotaxim oder Ceftriaxon + Erythromycin oder Clarithromycin Piperacillin/Tazobactam + Erythromycin oder Clarithromycin Levofloxacin** oder Moxifloxacin** Imipenem oder Meropenem + Erythromycin oder Clarithromycin (in besonders schweren Fällen) (Differenzierung entsprechend <i>Pseudomonas</i> -Risiko)
	Beim septischen Schock sollte bei Risikopatienten und hoher Rate an MRSA mit einem Oxazolidinon (Linezolid) kombiniert werden. * nur in Kombination mit einer grampositiv wirksamen Substanz ** keine Monotherapie bei septischem Schock	

Infektionsherd (häufigste Erreger)	Nosokomial (+= septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)	Ambulant erworben (+= septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)
Harnwege (<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., Enterobacteriaceae)	Cefotaxim oder Ceftriaxon oder Ceftazidim oder Cefepim Piperacillin/Tazobactam Imipenem oder Meropenem	Ampicillin/Sulbactam ± Aminoglykosid Cefotaxim oder Ceftriaxon Ertapenem
Darm, gynäkologische Organe (Enterobacteriaceae, Anaerobier, Enterokokken, <i>Pseudomonas</i> spp.)	Piperacillin/Tazobactam Ceftazidim oder Cefepim + Metronidazol Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Metronidazol Imipenem oder Meropenem Bei Patienten mit septischem Schock kann mit einem Glycylcyclin (Tigecyclin) kombiniert werden.	Piperacillin/Tazobactam Cefotaxim oder Ceftriaxon + Metronidazol Ertapenem
Gallenwege (Enterobacteriaceae, Enterokokken, <i>Pseudomonas</i> spp., Anaerobier)	Piperacillin/Tazobactam Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Aminopenicillin Cefotaxim oder Ceftriaxon + Aminopenicillin Imipenem oder Meropenem Bei Patienten mit septischem Schock kann mit einem Glycylcyclin (Tigecyclin) kombiniert werden.	Piperacillin/Tazobactam Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Aminopenicillin Cefotaxim oder Ceftriaxon + Aminopenicillin Ertapenem
Haut/Weichgewebe (<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Anaerobier , Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas</i> spp.)	Ceftazidim oder Cefepim + Clindamycin Piperacillin/Tazobactam ± Clindamycin Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Cefuroxim oder Clindamycin Imipenem oder Meropenem + Clindamycin	Cefazolin oder Cefuroxim + 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) ± Piperacillin/Tazobactam oder ± Cefotaxim oder Ceftriaxon oder Cefepim oder ± Imipenem oder Meropenem	Glykopeptid ± Piperacillin/Tazobactam oder ± Cefotaxim oder Ceftriaxon oder Cefepim oder ± Imipenem oder Meropenem

Tabelle. 11.2: Empfehlungen zur gezielten Antibiotika-Therapie der Sepsis bei bekanntem Erreger

Erreger	Monotherapie	Kombinationstherapie
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA		Cephalosporin Gruppe 1/2 + Rifampicin oder Fosfomycin oder Clindamycin Isoxazolympenicillin + Rifampicin oder Fosfomycin oder Clindamycin
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA		Linezolid (pneumogene Sepsis) oder Datomycin (nicht bei pneumogener Sepsis) oder Glykopeptid + Rifampicin oder Fosfomycin
Koagulase-negative Staphylokokken MS-KNS	Cephalosporin Gruppe 1/2 oder Isoxazolympenicillin	Cephalosporin Gruppe 1/2 oder Isoxazolympenicillin + Rifampicin oder Fosfomycin (nach Antibiogramm) Kombinationstherapie bei infizierten Fremdmaterialien, wie z.B. Gefäßprothesen

Erreger	Monotherapie	Kombinationstherapie
Koagulase-negative Staphylokokken MR-KNS	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
<i>Enterococcus faecalis</i>	Aminopenicillin (hochdosiert) Acylaminopenicillin (hochdosiert)	Aminopenicillin + Aminoglykosid* Bei Penicillin-Allergie: Glykopeptid + Aminoglykosid*
<i>Enterococcus faecium</i>	Glykopeptid Daptomycin Linezolid	Glykopeptid + Aminoglykosid*
<i>Enterococcus faecium</i> VRE	Linezolid Daptomycin Tigecyclin (nur intraabdomineller Fokus)	
Nicht ESBL-bildende Stämme Enterobacteriaceae** <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> u.a.	Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a/3b/4 Fluorchinolon Gruppe 2/3 Carbapenem	
AmpC-bildende Enterobacteriaceae wie <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> u.a.	Carbapenem Cephalosporin Gruppe 4 Fluorchinolon Gruppe 2/3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (nicht Carbapenem-resistent)		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> (nicht Carbapenemase-bildend)	Carbapenem Gruppe 1	Carbapenem Gruppe 1 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Tigecyclin Colistin + Tigecyclin
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Nach MHK bzw. Antibiogramm!		Trimethoprim/Sulfamethoxazol + 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)	Benzylpenicillin + Clindamycin

BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

* Nicht bei Hochresistenz (high level) gegen Gentamicin (bzw. Streptomycin)

** Empfehlungen zur Therapie von Infektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae, Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae und Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* finden sich im Kapitel 16.

Tabelle 11.3: Empfehlungsgrade für den Einsatz der Antibiotika in der Indikation „nosokomial erworbene Sepsis bei unbekanntem Erreger und unbekanntem Infektionsort“

Substanzen	EG
Piperacillin/Tazobactam	A
Cefepim	A
Ciprofloxacin	A
Levofloxacin	A
Imipenem/Cilastatin	A
Meropenem	A
Fosfomycin	B

EG: Empfehlungsgrad

Literaturverzeichnis

1. Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep;49(6):992-3. DOI: 10.1086/605539
2. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug;369(9):840-51. DOI: 10.1056/NEJMr1208623
3. Marik PE. Don't miss the diagnosis of sepsis!. *Crit Care*. 2014 Sep;18(5):529. DOI: 10.1186/s13054-014-0529-6
4. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Mar;113(10):159-66. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0159
5. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):1980-1989. DOI: 10.1007/s00134-016-4504-3
6. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb;193(3):259-72. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC
7. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007 Apr;33(4):606-18. DOI: 10.1007/s00134-006-0517-7
8. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug;39(3):309-17. DOI: 10.1086/421946
9. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Euro Surveill*. 2013 Jun 13;18(24). pii: 20505. DOI: 10.2807/ese.18.24.20505-en
10. Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2015 Aug;314(7):708-17. DOI: 10.1001/jama.2015.7885
11. Schuster HP, Werdan K, editors. Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Berlin, Heidelberg: Springer, 2000. DOI: 10.1007/978-3-662-07962-1
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
13. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. 2014 Jul;312(1):90-2. DOI: 10.1001/jama.2014.5804

14. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015 Apr;372(17):1629-38. DOI: 10.1056/NEJMoa1415236
15. Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med*. 2015 May;41(5):909-11. DOI: 10.1007/s00134-015-3680-x
16. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
17. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb;315(8):762-74. DOI: 10.1001/jama.2016.0288
18. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775-87. DOI: 10.1001/jama.2016.0289
19. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec;13(12):862-74. DOI: 10.1038/nri3552
20. Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, Weigand MA. Sepsis und Multiorganversagen – Pathophysiologie der Sepsis [Pathophysiology of sepsis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2015 Feb;50(2):114-22. DOI: 10.1055/s-0041-100391
21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255
22. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589-96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
23. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2015 Sep;43(9):1907-15. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001142

24. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 06;376(23):2235-2244. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058
25. Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, Schreiber T, Gründling M, Marshall J, Simon P, Levy MM, Weiss M, Weyland A, Gerlach H, Schürholz T, Engel C, Matthäus-Krämer C, Scheer C, Bach F, Riessen R, Poidinger B, Dey K, Weiler N, Meier-Hellmann A, Häberle HH, Wöbker G, Kaisers UX, Reinhart K; MEDUSA study group. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1602-1612. DOI: 10.1007/s00134-017-4782-4
26. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015 Sep;15:395. DOI: 10.1186/s12879-015-1123-5
27. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med*. 2010 Aug;38(8):1651-64. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e96b91
28. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
29. Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where are we going? *Cleve Clin J Med*. 2015 Apr;82(4):237-44. DOI: 10.3949/ccjm.82gr.15001
30. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014 Jan;40(1):32-40. DOI: 10.1007/s00134-013-3077-7
31. Roberts JA, Taccone FS, Lipman J. Understanding PK/PD. *Intensive Care Med*. 2016 Nov;42(11):1797-1800. DOI: 10.1007/s00134-015-4032-6
32. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(4):R126. DOI: 10.1186/cc9091
33. Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, Drusano GL, Harbarth S, MacGowan A, Theuretzbacher U, Turnidge J. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updat*. 2011 Apr;14(2):107-17. DOI: 10.1016/j.drug.2011.02.005
34. Drusano GL, Lodise TP. Saving lives with optimal antimicrobial chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):245-7. DOI: 10.1093/cid/cis863
35. Lipman J, Roberts J. Does Appropriate Antibiotic Therapy Mean Only Adequate Spectrum and Timing? *Crit Care Med*. 2015 Aug;43(8):1773-4. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001060

36. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Mar;177(5):498-505. DOI: 10.1164/rccm.200708-1238OC
37. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):463-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1
38. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 May;13(5):426-35. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
39. Bodmann KF. Diagnostische Marker und Effektivitätsbewertung in der antibakteriellen Therapie [Diagnostic markers and assessment of efficacy of antibacterial therapy]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2014 Apr;109(3):187-90. DOI: 10.1007/s00063-013-0312-5
40. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. 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 Jan;44(2):159-77. DOI: 10.1086/510393
41. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), et al. Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. S3-Leitlinie. AWMF-Registernummer 092-001. AWMF; 2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001I_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf
42. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, Chiu A, Raybardhan S, Science M, Fernando E, Tomlinson G, Bell CM, Morris AM. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015 May;60(10):1451-61. DOI: 10.1093/cid/civ120
43. Bretonnière C, Leone M, Milési C, Allaouchiche B, Armand-Lefevre L, Baldesi O, Bouadma L, Decré D, Figueiredo S, Gauzit R, Guery B, Joram N, Jung B, Lasocki S, Lepape A, Lesage F, Pajot O, Philippart F, Souweine B, Tattevin P, Timsit JF, Vialet R, Zahar JR, Misset B, Bedos JP; Société de Réanimation de Langue Française (SRLF); Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Med*. 2015 Jul;41(7):1181-96. DOI: 10.1007/s00134-015-3853-7
44. Robert-Koch-Institut. ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance. Datenstand: 22.8.2016. [cited 2017 Feb 13]. Available from: <https://ars.rki.de>
45. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1072-83. DOI: 10.1093/cid/ciu027

46. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
47. Udy AA, Lipman J, Jarrett P, Klein K, Wallis SC, Patel K, Kirkpatrick CM, Kruger PS, Paterson DL, Roberts MS, Roberts JA. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care*. 2015 Jan;19:28. DOI: 10.1186/s13054-015-0750-y
48. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jan;47(1):28-35. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.019
49. Kumpf O, Braun JP, Brinkmann A, Bause H, Bellgardt M, Bloos F, Dubb R, Greim C, Kaltwasser A, Marx G, Riessen R, Spies C, Weimann J, Wöbker G, Muhl E, Waydhas C. Quality indicators in intensive care medicine for Germany – third edition 2017. *Ger Med Sci*. 2017 Aug 1;15:Doc10. DOI: 10.3205/000251
50. Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013 Nov 29;17(6):R279. DOI: 10.1186/cc13134
51. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):272-82. DOI: 10.1093/cid/cis857
52. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, Bellomo R, Lipman J. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep;194(6):681-91. DOI: 10.1164/rccm.201601-0024OC
53. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):236-44. DOI: 10.1093/cid/cis856
54. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J; BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Dec 1;192(11):1298-305. DOI: 10.1164/rccm.201505-0857OC
55. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staats CE, Roberts JA. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1535-1545. DOI: 10.1007/s00134-015-4188-0

56. Lipman J, Boots R. A new paradigm for treating infections: "go hard and go home". *Crit Care Resusc.* 2009 Dec;11(4):276-81.
57. Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Landersdorfer C, Holzgrabe U, Naber KG, Drusano GL, Sörgel F. 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 May;49(5):1881-9. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1881-1889.2005
58. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother.* 2006 Feb;40(2):219-23. DOI: 10.1345/aph.1G467
59. Briegel J. Update der Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2008 [Update of the Surviving Sepsis Campaign guidelines 2008]. *Anaesthesist.* 2008 Mar;57(3):284-6. DOI: 10.1007/s00101-008-1335-9
60. 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 Mar;328(7441):668. DOI: 10.1136/bmj.38028.520995.63
61. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 7;(1):CD003344. DOI: 10.1002/14651858.CD003344.pub3
62. Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 1;46 Suppl 5:S386-93. DOI: 10.1086/533595
63. Cunha BA. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Crit Care Clin.* 2008 Apr;24(2):313-34, ix. DOI: 10.1016/j.ccc.2007.12.015
64. Torres A, Sanches-Garcia M, Demeyer I, Saulay M, Schmitt-Hoffmann AH, Engelhardt M, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of high-dose ceftobiprole medocaril administered as prolonged infusion in intensive-care-unit (ICU) patients [Abstract]. In: 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2015 Apr 25-28; Copenhagen. O199.
65. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Rüden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jul;53(7):2714-8. DOI: 10.1128/AAC.01070-08
66. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign:

international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008 Jan;36(1):296-327. DOI: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41

67. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoresca-Ortega A, Ochoa M, Cayuela A, Rello J. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. Crit Care Med. 2007 Aug;35(8):1888-95. DOI: 10.1097/01.CCM.0000275389.31974.22

12. Bakterielle Endokarditis

Pascal M. Dohmen, Klaus Friedrich Bodmann, Wolfgang Graninger, Pramod Shah, Florian Thallhammer

Einleitung

Die bakterielle Endokarditis wurde zum ersten Mal im 17. Jahrhundert durch Morgagni [1] erwähnt. Die Ätiologie dieser Infektion wurde erst 100 Jahre später durch Rokitansky beschrieben. Hier wurden Bakterien identifiziert, die sich innerhalb embolisierter Vegetationen befanden [2]. Heute ist die bakterielle Endokarditis weiterhin eine Erkrankung mit erheblicher Morbidität und Letalität, auch wenn sich die antimikrobiellen und chirurgischen Interventionsmaßnahmen substantiell verbessert haben [3]. Die Häufigkeit der bakteriellen Endokarditis beträgt 1 Fall pro 1.000 internistische Krankenhausaufnahmen [4].

Die jährliche Inzidenz der bakteriellen Endokarditis nativer Herzklappen liegt in Europa bei etwa 3 Fällen auf 100.000 Einwohner [5]. Wie verschiedene Studien gezeigt haben, ist die Inzidenz der bakteriellen Endokarditis in den letzten Jahrzehnten nahezu konstant geblieben [6]; dies ist auf eine Umverteilung prädisponierender Faktoren zurückzuführen. Eine systematische Übersichtsarbeit aus mehreren westeuropäischen Ländern zeigte eine deutliche Zunahme von Patienten mit Herzklappenprothesenendokarditis sowie einer Endokarditis auf Basis einer degenerativen Herzklappenerkrankung oder intravenösem Drogenabusus [7]. Durch den Anstieg von invasiven medizinischen Prozeduren hat die Zahl der Bakteriämien und damit der Anteil der bakteriellen Healthcare-associated Endokarditiden zugenommen [8]. Diese Zunahme von bis zu 34% an allen Endokarditiden [9] hat ebenfalls zur Folge, dass während der letzten Jahre eine Verschiebung des Durchschnittsalters um 10–15 Jahre nach oben stattfand [10], [11].

Klinik

Ein großes Problem stellt die lange Verzögerung von dem Auftreten erster unerkannter Symptome und dem Anfang einer mikrobiellen Invasion des endokardialen Herzgewebes bei intravaskulär implantierten Fremdkörpermaterialien wie Herzklappenprothesen, Schrittmacherelektroden, Micra Kardiokapseln, Okkludern und Kunstherzen dar. Insbesondere in Deutschland kommt der hohe Anteil an Kultur-negativen Endokarditiden hinzu, welche die definitive Diagnose erschweren. Die daraus resultierende Verzögerung der Einleitung einer adäquaten Antibiotika-Therapie kann erheblich dazu beitragen, dass sich Morbidität und Letalität erhöhen [12]. Klassische Leitsymptome sind oft schwer zu beurteilen, wie z.B. ein Herzgeräusch bei einem bisher kardiologisch nicht untersuchten Patienten oder unspezifische Symptome wie subfebrile Temperaturen, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, allgemeine Abgeschlagenheit, Myalgien und Arthralgien. Nicht selten sind erste Symptome bereits Zeichen eingetretener Komplikationen, wie die progrediente Belastungsdyspnoe und anschließende Orthopnoe, die auf eine Klappendestruktion mit Ventilfunktionsverlust durch eine Herzklappeninsuffizienz mit einer bedeutsamen Volumenbelastung hinweist. Zeichen der zentralen septischen Embolisierung können als Erstsymptome neurologische Ausfälle sein. Bei Rechtsherzendokarditis kann es zu Symptomen einer pulmonalen Embolisierung kommen. Weiterhin können periphere Mikro- oder Makroembolien in Kombination mit

immunologischen Phänomenen vorhanden sein, z.B. Osler-Knötchen, Jayneway-Läsionen und Splinter-Hämorrhagien.

Beim Vorliegen von Risikofaktoren wie intravenösem Drogenabusus oder bei Patienten mit intravaskulär implantierten Fremdmaterialien muss auch bei unspezifischen Symptomen differentialdiagnostisch immer an eine bakterielle Endokarditis gedacht werden. Zur klinischen Beurteilung sollten bei diesen Patienten immer die modifizierten Duke-Kriterien angewendet werden [13] sowie gegebenenfalls ein Endokarditis-Expertenteam aus einem nahegelegenen Klinikum der Maximalversorgung einbezogen werden [14].

Prävention

Da die bakterielle Endokarditis eine gefährliche und schwierig zu behandelnde bakterielle Infektion ist, wird bei Patienten mit erhöhtem Risiko seit über 50 Jahren eine Endokarditis-Prophylaxe durchgeführt. Im Jahre 2002 wurden die Indikationen für diese Prophylaxe im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Analyse [15] neu definiert. Diese Ergebnisse wurden in den vergangenen Jahren sukzessiv in alle internationalen Leitlinien übernommen [16], [17], [18], [19], [20].

In den im Jahr 2007 erschienenen Leitlinien der American Heart Association [16] wurden die neuen Indikationen für eine Durchführung der Endokarditis-Prophylaxe implementiert [21]. Entscheidend war, dass man sich heute ausschließlich auf evidenzbasierte Daten beruft. Die zuvor formulierten Leitlinien basierten auf Tierversuchen und Expertenmeinungen und nicht auf prospektiven, randomisierten und doppelblind durchgeführten Studien, die heute zu fordern sind. Durch die Veränderung der Indikation der Endokarditis-Prophylaxe wird diese heute nur noch bei Patienten mit höchstem Risiko für eine bakterielle Endokarditis durchgeführt.

Im Jahr 2008 hat das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) die Empfehlung gegeben, sowohl bei Patienten mit zahnärztlichen als auch bei nicht zahnärztlichen Eingriffen unabhängig vom Risiko auf eine Endokarditis-Prophylaxe zu verzichten [22]. Eine nach dieser Empfehlung durchgeführte epidemiologische Studie in Großbritannien zeigte einen Anstieg der Zahl der bakteriellen Endokarditiden nach Inkrafttreten der NICE-Richtlinien aus dem Jahr 2008 [23]. Eine im Jahr 2012 in Großbritannien durchgeführte Erhebung ergab, dass die Mehrheit der Kardiologen und Herzchirurgen die Notwendigkeit einer Antibiotika-Prophylaxe bei Patienten mit Herzklappenprothesen befürwortet [24]. Eine weitere im Vereinigten Königreich durchgeführte Studie zeigte einen signifikanten Anstieg der Inzidenz von bakteriellen Endokarditiden, sowohl bei Hochrisiko- wie auch bei Niedrigrisikopatienten, so dass die Einführung der NICE-Richtlinien 2008 nicht als alleinige Ursache dieser Tatsache herangezogen werden kann [8].

Die interdisziplinäre Betreuung

Die interdisziplinäre Behandlung von Patienten mit bakterieller Endokarditis beginnt mit einer guten Kommunikation zwischen dem zuweisenden niedergelassenen Arzt und dem aufnehmenden Krankenhausarzt. Innerhalb des Krankenhauses muss die Interdisziplinarität fortgeführt werden.

Die Voraussetzung für die Aufnahme eines Patienten in die multizentrische randomisierte SYNTAX-Studie, die sich Patienten mit koronarer Herzerkrankung gewidmet hat, war die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Herzchirurgen [25]. Dieses Konzept eines fachübergreifenden Herzteams zur Festlegung des Prozederes der Therapie wurde für Hochstrisiko-Patienten, die an einer Aortenklappen-erkrankung leiden, übernommen. Hierbei wird interdisziplinär festgelegt, welcher Patient einen herkömmlichen chirurgischen Aortenklappen-Ersatz bekommt und welcher Patient einer Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) zugeführt werden soll. Dieses Team, bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen, wurde durch einen Anästhesiologen erweitert [26]. Die Konzeption ist heute fester Bestandteil der Europäischen Richtlinien.

Bisher sahen die kardiologischen Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit bakterieller Endokarditis ein interdisziplinäres Ärzteteam bestehend aus Kardiologen, Mikrobiologen, Infektiologen und Herzchirurgen vor. Aufgrund der vorhandenen Komplexität dieser Erkrankung sollten weitere Experten wie Neurologen, Neurochirurgen, Radiologen, Nuklearmediziner und Anästhesiologen sowie klinische Pharmakologen und im Falle von kongenitalen Vitien, Kinderkardiologen und Kinderherzchirurgen hinzugezogen werden. Durch die Einführung dieser Maßnahmen konnte in einer französischen Studie die Letalität einer Endokarditis signifikant von 18,5% auf 8,2% gesenkt werden [27]. Durch Übernahme dieses Konzeptes konnte auch andernorts das Überleben von Patienten mit bakterieller Endokarditis maßgeblich verbessert werden [28]. Im Jahr 2014 wurden diese Vorgaben auch in die Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit Herzklappenerkrankung [19] der American Heart Association / des American College of Cardiology mit einer Klasse Ib-Empfehlung übernommen. Die European Society of Cardiology passte sich bei der Erstellung der im Jahre 2015 veröffentlichten ESC Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit bakterieller Endokarditis diesen Vorgaben an [29].

Bildgebung

Die Grundlage in der bildgebenden Diagnostik stellt die Echokardiografie in der transthorakalen und vor allen Dingen in der transösophagealen Untersuchungsform dar. Diese Untersuchungsmethode ist von großer Bedeutung für die präoperative Diagnostik, für das präoperative Monitoring, für die Evaluation des operativen Ergebnisses sowie für die postoperative Verlaufskontrolle. Aufgrund der Komplexität der heutigen Endokarditis mit einem Anstieg der Healthcare-assoziierten bakteriellen Endokarditis werden jedoch weitere bildgebende Verfahren benötigt, wie die Magnetresonanztomographie, Multislice Computertomographie oder nuklearmedizinische Verfahren wie die Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (SPECT) und die ^{18}F -Flurdesoxyglucose (FDG) – Positronen-Emissions-Tomographie. Auf die Notwendigkeit der Echokardiographie als Basisuntersuchung wurde bereits hingewiesen. Sie nimmt eine Schlüsselstellung in Bezug auf Diagnostik und Verlaufsbeurteilung ein. Die transösophageale Echokardiografie ist der transthorakalen bezüglich der Sensitivität signifikant überlegen [30], [31], insbesondere bei Fragestellungen, die die Trikuspidal- und die Pulmonalklappe bei implantierten Fremdkörpermateriale betreffen. In Bezug auf eine floride Endokarditis ist die Spezifität der Echokardiographie jedoch eingeschränkt [32]. Bei klinischen Verdachtskriterien wie z.B. unklarem Fieber mit positiven Blutkulturen, bei denen typische Erreger nachgewiesen worden sind, ist eine Abklärung einschließlich einer echokardiographischen

Untersuchung jedoch unbedingt notwendig. Wird eine aktiv bestehende Endokarditis nachgewiesen, ist eine wöchentliche echokardiographische Verlaufskontrolle sinnvoll.

Im Hinblick auf den prozentualen Anstieg positiver Blutkulturen durch die zunehmende Implementation von Fremdmaterialien durch invasive Prozeduren in unsere Patienten und durch die immer häufiger durchgeführten weniger invasiven TAVI sind weiterführende bildgebende Verfahren wie oben beschrieben von zunehmender Wichtigkeit. So haben z.B. Studien gezeigt, dass zerebrale septische Embolien in 33% der Patienten mit Endokarditis ohne klinische Symptomatik vorkommen [33]. Auch diese Erkenntnis konnte nur durch die Anwendung weiterer bildgebender Verfahren gewonnen werden.

Erregernachweis

Der Nachweis des ursächlichen Erregers ist für eine schnelle und zielgerichtete Therapie entscheidend. Von größter Bedeutung ist eine korrekte Abnahme von mindestens drei Blutkulturpaaren (aerob und anaerob) zu unterschiedlichen Zeitpunkten über eine periphere Venenpunktion unter strikter Einhaltung der aseptischen Bedingungen für die Venenpunktion und die Entnahme der Probe. Venöse Blutkulturen sind arteriellen aufgrund strömungsdynamischer Faktoren überlegen.

Da bei einer bakteriellen Endokarditis eine kontinuierliche Bakteriämie vorliegt, kann die Abnahme der Blutkulturen jederzeit stattfinden, ohne die Körpertemperatur zu berücksichtigen. Wichtig ist die Tatsache, dass Fieberspitzen, die durch einen Zerfall von Erregern entstehen, sogar einen ungünstigen Zeitpunkt zur Abnahme der Blutkulturen darstellen, da zu diesem Zeitpunkt die Erregerdichte im Blut besonders gering ist. Die abgenommenen Blutkulturen müssen umgehend in ein mikrobiologisches Labor weitergeleitet werden.

In bis zu 30% der Fälle bleiben Blutkulturen ohne Erregernachweis, was häufig durch eine vor der Kulturabnahme initiierte Antibiotika-Therapie verursacht wird. Bei nicht kritisch kranken Patienten mit Endokarditis und negativen Blutkulturen sollte die Antibiotika-Therapie für einen Zeitraum von 48 Stunden unterbrochen werden, um dann bessere Voraussetzungen für einen Erregernachweis bei abzunehmenden Blutkulturen zu erzielen. Eine weitere Ursache negativer Blutkulturen kann das Vorliegen von schwer kultivierbaren Erregern wie zum Beispiel *Bartonella* spp., *Coxiella* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Tropheryma whippelii*, Pilzen und Erregern der HACEK-Gruppe sein. Die HACEK-Gruppe umfasst *Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella* spp. Es ist wichtig, dem mikrobiologischen Labor die Verdachtsdiagnose einer Endokarditis mitzuteilen, um eine adäquate Untersuchung der Materialien zu gewährleisten. Aktuell gibt es kultur-unabhängige Techniken zur Optimierung der mikrobiologischen Diagnostik durch Anwendung molekularbiologischer und serologischer Methoden. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kombiniert molekularbiologische und histologische Techniken, die ebenfalls beim Nachweis von Erregern hilfreich sein können. Neben der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus Vollblut oder Serum zum Erregernachweis können auch Biopsien von Herzklappen, Herzklappenprothesen oder peripheren Embolien weiterhelfen. Aufgrund einer fehlenden Standardisierung ist die Relevanz dieser Methoden zurzeit noch unklar.

Desweiteren kann die Sonikation von Prothesen, sprich Herzschrittmacher oder Herzklappen, den Nachweis von Erregern um 30% steigern.

Antimikrobielle Therapie

Bei einem kritischen Allgemeinzustand des Patienten wird umgehend, aber stets nach Entnahme der Blutkulturen, mit einer empirischen Antibiotika-Therapie begonnen. Bei Nativklappenendokarditis sowie der späten Endokarditis nach Herzklappenersatz (>1 Jahr nach der Operation oder Intervention) sind vor allem Methicillin-sensible *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MSSA), verschiedene Streptokokken-Spezies und *Enterococcus faecalis* zu erwarten (**Tabelle 12.1**) Eine Hilfestellung für die kalkulierte antimikrobielle Therapie kann das mikrobiologische Ergebnis aus der ersten Infektionsepisode geben. Bei der frühen Endokarditis nach Herzklappenersatz (<1 Jahr nach der Intervention oder Operation) ist dagegen gehäuft an Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA), Koagulase-negative Staphylokokken aber auch gramnegative Bakterien zu denken. Die empirisch begonnene Therapie sollte nach Vorliegen der mikrobiologischen Ergebnisse, wenn möglich, modifiziert werden. Therapieschemata für die häufigsten Endokarditis-Erreger finden sich in der **Tabelle 12.2**. 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 [29].

Tabelle 12.1: Empirische Therapie der kulturnegativen bakteriellen Endokarditis bei vorheriger Antibiotika-Therapie bzw. bis zum Erhalt der Blutkulturergebnisse. Bei kulturnegativer Endokarditis ohne vorherige Antibiotika-Therapie sollte ein Infektionsexperte zur Rate gezogen werden.

Erreger	Antibiotikum/Dosis	Kommentare	EG
Nativklappen/ Prothesen (>1 Jahr postoperativ)		Wenn kein Erregernachweis gelingt: Kalkulierte Therapie für 6 Wochen durchführen	
	Ampicillin 12 g/Tag i.v. (4 ED) + Flucloxacillin 12 g/Tag i.v. (4–6 ED) + Gentamicin* 3 mg/kg/Tag i.v. (1 ED)	Patienten mit negativen Blutkulturen sollten in Absprache mit einem Infektionsspezialisten behandelt werden.	C
	Ampicillin/Sulbactam 12 g/Tag (4 ED) + Gentamicin* 3 mg/kg/Tag i.v. (1 ED)		C
	Vancomycin** 30–60 mg/kg/Tag i.v. (2–3 ED) + Gentamicin* 3 mg/kg/Tag i.v. (1 ED)	Bei Beta-Lactam-Unverträglichkeit	C
	oder Daptomycin 10 mg/kg/Tag (1 ED) oder Teicoplanin 24–30 mg/kg/Tag (2 ED) bis 72 Stunden, dann 15 mg/kg jeden 2. Tag		C C
Prothese (<1 Jahr postoperativ)	Vancomycin** 30–60 mg/kg/Tag i.v. (2–3 ED) + Gentamicin* 3 mg/kg/Tag i.v. (1 ED) + Rifampicin 900 mg/Tag i.v. (2 ED)	Bei fehlendem klinischem Ansprechen sollte eine chirurgische Sanierung sowie die Erweiterung der Antibiotika-Therapie um Substanzen mit Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien erwogen werden.	C

EG: Empfehlungsgrad, ED: Einzeldosis/Einzeldosen

* Kontrolle der Serumspiegel und der Nierenfunktion empfohlen

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

Tabelle 12.2: Übersicht über die gebräuchlichen Antibiotika bei bakterieller Endokarditis

Mikroorganismen	Antibiotikum	Dosis	Dauer	EG
<i>Staphylococcus</i> spp. (Methicillin-sensibel)	Flucloxacillin oder Cefazolin	12 g/Tag in 4–6 ED 6 g/Tag in 3 ED	4–6 Wochen i.v. 4–6 Wochen i.v.	B
<i>Staphylococcus</i> spp. (Methicillin-resistent)	Vancomycin oder Daptomycin oder Teicoplanin	30–60 mg/kg/Tag in 2–3 ED 10 mg/kg/Tag als Einzelgabe 24–30 mg/kg/Tag in 2 ED bis 72 Stunden, dann 15 mg/kg jeden 2. Tag	>6 Wochen i.v. 6 Wochen i.v. 6 Wochen i.v.	A C C
<i>Staphylococcus</i> spp. Protheseninfektion	Wie oben mit Rifampicin oder Daptomycin mit Fosfomycin	900 mg/Tag in 2 ED 10 mg/kg/Tag als Einzelgabe 8 g/Tag in 4 ED	>6 Wochen i.v. 6 Wochen i.v.	B C
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicillin mit Gentamicin oder mit Ceftriaxon	6–16 g/Tag in 3–4 ED 3 mg/kg/Tag	4–6 Wochen i.v. 2–6 Wochen i.v.	B
	oder Daptomycin oder Teicoplanin	10 mg/kg/Tag als Einzelgabe 24–30 mg/kg/Tag in 2 ED bis 72 Stunden, dann 15 mg/kg jeden 2. Tag	6 Wochen i.v. 6 Wochen i.v.	B C C
Orale Streptokokken und <i>Streptococcus bovis</i> / <i>Streptococcus equinus</i> Komplex (MHK Penicillin ≤0,125 mg/l)	Penicillin G	12–18 Mio. IE/Tag in 4–6 ED	4 Wochen i.v. oder kontinuierlich	B
	oder Ampicillin oder Ceftriaxon	6–16 g/Tag in 3–4 ED 2 g/Tag als Einzelgabe	4 Wochen i.v. 4 Wochen i.v.	
	Penicillin-Allergie: Vancomycin	30 mg/kg/Tag in 2 ED	4 Wochen i.v.	C
Orale Streptokokken und <i>Streptococcus bovis</i> / <i>Streptococcus equinus</i> Komplex (MHK Penicillin >0,125–2 mg/l)	Penicillin G	24 Mio. IE/Tag in 4–6 ED	4 Wochen i.v. oder kontinuierlich	B
	oder Ampicillin oder Ceftriaxon	6–16 g/Tag in 3–4 ED 2 g/Tag als Einzelgabe	4 Wochen i.v. 4 Wochen i.v.	
	Penicillin-Allergie: Vancomycin mit Gentamicin	30 mg/kg/Tag in 2 ED 3 mg/kg/Tag	4 Wochen i.v. 2 Wochen i.v.	C

EG: Empfehlungsgrad, ED: Einzeldosis/Einzeldosen

Anmerkungen:

1. Kurzinfusion der Beta-Lactam-Antibiotika über ca. 60 Min., der Aminoglykoside über 30–60 Min., Vancomycin über mindestens 60 Min. (Cave „Red-Man-Syndrom“)
2. Serumspiegel: Vancomycin Talspiegel 15–20 µg/ml, Spitzenspiegel (1 Std. nach Infusion) <45 µg/ml bei 1 g-Dosis, <35 µg/ml bei 0,5 g-Dosis; Gentamicin-Talspiegel <2 µg/ml, Spitzenspiegel <10 µg/ml
3. Dosisanpassung der Antibiotika bei Niereninsuffizienz, bei übergewichtigen Patienten sind die Aminoglykoside und Vancomycin auf Idealgewicht zu beziehen.
4. Bei Penicillin-Unverträglichkeit vom Sofort-Typ ist die Gabe von Cefazolin oder Ceftriaxon nicht möglich.
5. Bei Prothesen-Endokarditis: 6-wöchige Behandlung mit Beta-Lactam-Antibiotikum, wenigstens 2 Wochen Gentamicin.
6. Teicoplanin: Talspiegel 40–60 µg/ml

Bewertung der Empfehlungen zur Antibiotika-Therapie der Endokarditis der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2015

Wesentliche Änderungen in der Neuauflage der europäischen Leitlinien betreffen die Endokarditis-Prophylaxe, das interdisziplinäre „Endokarditis-Team“, die Erweiterung der Bildgebungsmodalitäten und die Ergebnisse einer ersten randomisierten Studie zur operativen Behandlung der bakteriellen Endokarditis.

Die europäischen Leitlinien halten an einer Antibiotika-Prophylaxe bei Risikoeingriffen von Patienten mit prädisponierenden kardialen Faktoren fest. Erste Studien unterstützen dieses Vorgehen, da sich nach der Einführung der NICE-Richtlinien in 2008 [21] negative Effekte durch die extreme Einschränkung der Indikation der Antibiotika-Prophylaxe in Großbritannien gezeigt hatten [23], [24].

Die Empfehlung, bei der Nativklappenendokarditis empirisch mit Ampicillin und Flucloxacillin zu therapieren, resultiert nicht aus Studiendaten, sondern aus der Notwendigkeit, in der Initialtherapie Staphylokokken, Streptokokken und *Enterococcus faecalis* zu erfassen. Da nicht in allen europäischen Ländern Ampicillin/Sulbactam zur parenteralen Therapie verfügbar ist und die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure aus Toxizitätsgründen nicht ausreichend hoch dosiert werden kann, wurde die Kombination Aminopenicillin plus Flucloxacillin empfohlen. Da in Deutschland Ampicillin/Sulbactam zur parenteralen Therapie zur Verfügung steht, wären 4x 3 g Ampicillin/Sulbactam eine gleichwertige Alternative, die den Vorteil hat, mit nur einem Arzneimittel bzw. einer fixen Kombination, umgehen zu müssen.

Chirurgische Therapie und Nachsorge

Die Einführung eines interdisziplinären Endokarditis-Teams hat gezeigt, dass die chirurgische Therapie integraler Bestandteil des gesamten Therapiekonzeptes der bakteriellen Endokarditis ist und nicht erst dann durchgeführt werden darf, wenn es zu einem Versagen der Antibiotika-Therapie gekommen ist. Die klassischen Indikationen zur operativen Sanierung, die bei etwa 50% aller Patienten angewendet werden müssen, sind eine entstandene schwere Herzinsuffizienz, die irreversible und infektionsbedingte Zerstörung kardialer Strukturen und das Auftreten von Embolien, neu aufgetretene AV-Blockierungen und Endokarditiden bei Herzklappenprothesen, Transkatheterherzklappen, Schrittmachersystemen und Verschlusssystemen. Die für eine operative Risikostratifizierung notwendigen Scores (EuroSCORE II und STS-Score) sind hierzu nur eingeschränkt geeignet, da sie primär für eine koronare Revaskularisation oder einen degenerativen Herzklappenersatz entwickelt wurden. Für eine chirurgische Intervention bei bakterieller Endokarditis wurden spezielle Score-Systeme entwickelt, wie zum Beispiel der De-Feo-Score und der International-Collaborationon-Endocarditis-Score (ICE-Score).

Der Vorteil der frühzeitigen chirurgischen Sanierung ist, dass speziell bei der nativen Mitralklappen- oder Trikuspidalklappen-Endokarditis, Herzklappen erhaltend operiert werden kann, ggf. sogar minimalinvasiv. Die Indikation für eine frühe operative Sanierung ist häufig schwierig und eine wichtige Aufgabe des „interdisziplinären Endokarditis-Teams“. Eine randomisierte Studie an einem Niedrig-Risiko-Kollektiv mit kleinen Fallzahlen zeigte, dass durch einen chirurgischen Eingriff innerhalb von 48 Stunden die Embolisationsrate bis 6 Monate nach der Operation signifikant gesenkt werden konnte. Das Überleben der Patienten wurde jedoch nicht beeinflusst.

Eine spezielle Patientenpopulation stellen die Patienten dar, die mit einer TAVI versorgt werden. Um diese Patienten in Zukunft optimal therapieren zu können, müssen neue Strategien entwickelt werden.

Grundprinzip der chirurgischen Sanierung ist die Entfernung des kompletten infektiösen Materials und Gewebes, um dann unter adäquater Antibiotika-Therapie eine Ausheilung der Endokarditis zu erzielen. In Österreich wird die adäquate Antibiotika-Therapie teilweise in Form einer ambulanten parenteralen Antibiotika-Therapie (APAT) durchgeführt. In Deutschland hat sich diese Therapieform bisher nicht durchgesetzt.

Bildgebungen (wie zum Beispiel echokardiographische Verfahren), Blutkulturen und serologische Untersuchungen sollten den Therapieerfolg kontrollieren und wenn nötig dazu beitragen, dass die Therapiemaßnahmen entsprechend adjustiert werden.

Literaturverzeichnis

1. Glynn TR. The Mumble Lecture on Infective endocarditis mainly in its clinical aspects. *Lancet*. 1903;161(4155):1073-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)71890-9
2. Kirkes WS. On some of the principal effects resulting from the Detachment of Fibrinous Deposits from the interior of the heart, and their mixture with the circulating blood. *Med Chir Trans*. 1852;35:281-324.
3. Krul MM, Vonk AB, Cornel JH. Trends in incidence of infective endocarditis at the Medical Center of Alkmaar. *Neth Heart J*. 2015 Nov;23(11):548-54. DOI: 10.1007/s12471-015-0743-0
4. Tauchnitz C. Mikrobielle (bakterielle) Endokarditis. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin-Heidelberg: Springer; 2005. p. 911-5. DOI: 10.1007/3-540-26529-5_113
5. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F; Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002 Jul;288(1):75-81. DOI: 10.1001/jama.288.1.75
6. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med*. 1995 Aug 7-21;155(15):1641-8. DOI: 10.1001/archinte.1995.00430150125013
7. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007 Sep;132(3):1025-35. DOI: 10.1378/chest.06-2048
8. Benito N, Pericas JM, Gurguí M, Mestres CA, Marco F, Moreno A, Horcajada JP, Miró JM. Health Care-Associated Infective Endocarditis: a Growing Entity that Can Be Prevented. *Curr Infect Dis Rep*. 2014 Nov;16(11):439. DOI: 10.1007/s11908-014-0439-4
9. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, Commerford P, Delahaye F, Dragulescu S, Giamarellou H, Habib G, Kamarulzaman A, Kumar AS, Nacinovich FM, Suter F, Tribouilloy C, Venugopal K, Moreno A, Fowler VG Jr; ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) Investigators. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med*. 2009 May;150(9):586-94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00004
10. Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, Reguera JM, Noureddine M, de la Torre J, de Alarcón A; Grupo Andaluz para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares (Andalusian Group for the Study of Cardiovascular Infections) at the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Nov;16(11):1683-90. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03043.x

11. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J*. 2015 Oct;170(4):830-6. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.007
12. Westphal N, Plicht B, Naber C. Infective endocarditis – prophylaxis, diagnostic criteria, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jul;106(28-29):481-9; quiz 490. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0481
13. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30(4):633-8. DOI: 10.1086/313753
14. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, Riberi A, Habib G, Raoult D. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med*. 2009 Jul;169(14):1290-8. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.192
15. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart*. 2005 Jun;91(6):715-8. DOI: 10.1136/hrt.2003.033183
16. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007 Oct;116(15):1736-54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095
17. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines. 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). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(19):2369-413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp285
18. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, Sandoe JA, Watkin RW; Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006 06;57(6):1035-42. DOI: 10.1093/jac/dkl121
19. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B,

- Brindis RG, Creager MA, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Stevenson WG, Yancy CW; American College of Cardiology; American College of Cardiology/American Heart Association; American Heart Association. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jul;148(1):e1-e132. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.014
20. Naber CK; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung; Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßschirurgie; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin; Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis [S2 Guideline for diagnosis and therapy of infectious endocarditis]. *Z Kardiol.* 2004 Dec;93(12):1005-21. DOI: 10.1007/s00392-004-0183-0
 21. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis.* 2008 Apr;8(4):225-32. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70064-1
 22. Centre for Clinical Practice at NICE. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. (NICE clinical guideline; 64). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg64/evidence/full-guideline-pdf-196759981>
 23. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ, Lockhart PB. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ.* 2011 May;342:d2392. DOI: 10.1136/bmj.d2392
 24. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet.* 2015 Mar 28;385(9974):1219-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62007-9
 25. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009 Mar;360(10):961-72. DOI: 10.1056/NEJMoa0804626
 26. ;Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(19):2451-96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109
 27. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F, Riberi A, Habib G, Raoult D. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med.* 2009 Jul;169(14):1290-8. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.192
 28. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, De Leo A, Minniti G, Polesel E, Olivari Z. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native

- valve infective endocarditis. *Am J Cardiol.* 2013 Oct;112(8):1171-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.060
29. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; Document Reviewers Erol Ç, Nihoyannopoulos P, Aboyans V, Agewall S, Athanassopoulos G, Aytekin S, Benzer W, Bueno H, Broekhuizen L, Carerj S, Cosyns B, De Backer J, De Bonis M, Dimopoulos K, Donal E, Drexel H, Flachskampf FA, Hall R, Halvorsen S, Hoen B, Kirchhof P, Lainscak M, Leite-Moreira AF, Lip GY, Mestres CA, Piepoli MF, Punjabi PP, Rapezzi C, Rosenhek R, Siebens K, Tamargo J, Walker DM. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015 Nov;36(44):3075-128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
 30. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart.* 2004 Jun;90(6):614-7. DOI: 10.1136/hrt.2003.029868
 31. Vilacosta I, Olmos C, de Agustín A, López J, Islas F, Sarriá C, Ferrera C, Ortiz-Bautista C, Sánchez-Enrique C, Vivas D, San Román A. The diagnostic ability of echocardiography for infective endocarditis and its associated complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015 Nov;13(11):1225-36. DOI: 10.1586/14779072.2015.1096780
 32. Mügge A. Echocardiographic detection of cardiac valve vegetations and prognostic implications. *Infect Dis Clin North Am.* 1993 Dec;7(4):877-98.
 33. Misfeld M, Gírrbach F, Etz CD, Binner C, Aspern KV, Dohmen PM, Davierwala P, Pfannmueller B, Borger MA, Mohr FW. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: a consecutive series of 375 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jun;147(6):1837-44. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.076

13. Bakterielle Meningitis

Pramod M. Shah, Reinhard Brodt, Thomas A. Wichelhaus, Roland Nau

Einleitung

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 [1], [2]. Die akute bakterielle Meningitis ist von der Virusmeningitis abzugrenzen. Häufigste Erreger der akuten, außerhalb des Krankenhauses erworbenen bakteriellen Meningitis sind Meningokokken und Pneumokokken. Seltener sind *Haemophilus influenzae*, Listerien und *Mycobacterium tuberculosis*. Nach Infektions-epidemiologischem Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014 wurden 275 Fälle von Meningokokken-Meningitis in Deutschland (Inzidenz 0,3 pro 100.000) gemeldet [3]. Davon gehörten 71,3% der Serogruppe B, 17,1% der Serogruppe C, 7,5% der Serogruppe Y und 4,2% der Serogruppe W an. Daten aus Deutschland zur Inzidenz der Meningitis durch Pneumokokken oder Listerien liegen nicht vor. Österreich meldete in 2013 für Pneumokokken eine Inzidenz von 0,42/100.000 und für Meningokokken eine Inzidenz von 0,71/100.000 (<http://www.ages.at/>). Das Erregerspektrum ist altersabhängig. In besonderen Situationen (post-operativ, Liquordrainage-assoziiert und bei Immunsupprimierten) können auch andere Erreger wie Staphylokokken, Enterobakterien und Pseudomonaden bakterielle Meningitiden verursachen.

Die von kraniofazialen Infektionen fortgeleitete Meningitis wird vorwiegend von Pneumokokken und anderen Streptokokken verursacht. Auch kann es im Rahmen von anderen septisch verlaufenden Infektionskrankheiten zu einer fakultativen Organmanifestation im ZNS kommen, die vor allem bei einer Leptospirose oder *Borrelia-burgdorferi*-Infektion beobachtet wird. Das subakute bzw. chronische meningitische Syndrom wird insbesondere durch Mykobakterien, *Candida*-Arten, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* und *Treponema pallidum* hervorgerufen. Unter schwerer Immunsuppression ist mit einem atypischen Verlauf der Meningitis zu rechnen.

Diagnostik

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

Die diagnostische Sicherung der bakteriellen Meningitis gelingt mit Hilfe der Lumbalpunktion und der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Typisch ist eine granulozytäre Pleozytose über 1.000 Zellen/ μ l, ein Liquor-Eiweiß über 100 mg/dl, ein Liquor-Laktat 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 Antigennachweisverfahren aus dem Liquor und Urin, die PCR aus dem Liquor (insbesondere bei Verdacht auf tuberkulöse Meningitis bzw. zum Nachweis/Ausschluss viraler ZNS-Infektionen), CRP/PCT-Bestimmung im Serum und Differential-Blutbild bewährt [4]. Bei subakuten

Meningitiden und Enzephalitiden, insbesondere bei der Neuroborreliose, ist der Nachweis der Erregerspezifischen Antikörpersynthese im ZNS mittels Bestimmung des Liquor/Serum-Antikörperindex von großer Bedeutung [5].

Bei schwer bewusstseinsgestörten Patienten, Patienten mit fokale-neurologischem Defizit (z.B. Hemiparese), Patienten mit epileptischen Anfällen innerhalb der letzten Tage oder immunsupprimierten Patienten, bei denen der dringende Verdacht auf eine bakterielle Meningitis besteht, soll sofort nach der Blutentnahme (für das Anlegen einer Blutkultur) die Initialtherapie mit parenteralen Antibiotika und Dexamethason eingeleitet werden. Anschließend werden ein Schädel-Computertomogramm und – wenn der CT-Befund nicht dagegen spricht – eine Liquorpunktion durchgeführt [6]. Eine schwedische Studie deutet darauf hin, dass auch bei Patienten mit Bewusstseinsstörung ohne vorherige zerebrale Bildgebung Liquor zur Sicherung der Ätiologie entnommen werden kann. Die hierdurch erzielte Verkürzung des Intervalls zwischen Aufnahme und erster Antibiotika-Dosis scheint die Gefahr einer Herniation durch die Liquorentnahme mehr als aufzuwiegen [7].

Therapie

Der verzögerte Beginn der Antibiotika-Therapie ist mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet [8], [9]. Aufgrund des Erregerspektrums der ambulant erworbenen bakteriellen Meningitis soll eine kalkulierte Initialtherapie (**Tabelle 13.1**) mit einem Cephalosporin der Gruppe 3a in Kombination mit Ampicillin (Wirkung auf Listerien) eingeleitet werden [10]. Bei nosokomialer bakterieller Meningitis und bei infizierten Liquordrainagen besteht die Initialtherapie aus Vancomycin plus Meropenem oder Vancomycin plus Ceftazidim. Kann ein Erreger nachgewiesen werden, wird gezielt nach dem Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung weiterbehandelt (**Tabelle 13.2**). Infizierte Liquordrainagen müssen in der Regel entfernt und durch eine externe Liquorableitung ersetzt werden. Die Behandlungsdauer bei unbekanntem Erreger und einer Meningitis durch *Haemophilus influenzae* oder *Streptococcus pneumoniae* soll nicht weniger als zehn Tage und bei der Meningokokken-Meningitis nicht weniger als sieben Tage betragen. Bei Patienten mit einer durch Listerien, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oder Enterobakterien verursachten Meningitis dauert die Antibiotika-Therapie 3 Wochen.

Fieber oder eine Zunahme der Pleozytose im sterilen Liquor allein sind kein Grund für eine Therapieverlängerung. 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 könnten, fehlen. Bei der intraventrikulären Antibiotika-Gabe handelt es sich somit um einen Heilversuch. Antibiotika, bei denen die intraventrikuläre Anwendung aufgrund eines geringen Übertritts auch bei hoch entzündlichen Meningen in den Liquor und hoher systemischer Toxizität Sinn macht und für die Erfahrungsberichte publiziert wurden, sind in **Tabelle 13.3** aufgeführt [11]. Die Steuerung der intrathekalen Behandlung durch Messung der Liquorkonzentrationen erscheint sinnvoll [12].

In einer Cochrane-Analyse von 25 Studien zum Einsatz von Kortikosteroiden bei bakterieller Meningitis fand sich in Ländern mit hohem medizinischen Standard (Diagnostik und Therapie) eine signifikante Reduktion der Letalität, wenn Pneumokokken die Erreger waren (RR 0,84, 95% KI 0,72–0,98), nicht aber bei der *Haemophilus-influenzae*- oder *Neisseria-meningitidis*-Meningitis [13]. Die Behandlung mit Kortikosteroiden führte darüber hinaus zu einer signifikanten Reduktion von Hörschäden (RR 0,74, 95% KI 0,63–0,8) und neurologischen Folgeschäden (RR 0,83, 95% KI 0,69–1,00). Dexamethason 10 mg i.v. 4 mal pro Tag über 4 Tage plus empirische Antibiotika-Gabe ist das empfohlene Regime für die Initialtherapie bei erwachsenen Patienten mit Verdacht auf bakterielle Meningitis.

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 liegen beim Erwachsenen keine ausreichenden Erfahrungen vor [14], [15]. Aufgrund publizierter negativer Studien wird eine routinemäßige adjuvante Therapie mit Paracetamol, Glycerol oder Hypothermie bei bakterieller Meningitis nicht empfohlen [16], [17], [18].

Bei der tuberkulösen Meningitis verbessert die adjuvante Gabe von Dexamethason oder Prednisolon die Behandlungsergebnisse [19]. Nach einem gebräuchlichen Schema erhalten Erwachsene und Jugendliche in den Stadien II und III intravenös Dexamethason 0,4 mg/kg/Tag in Woche 1, 0,3 mg/kg/Tag in Woche 2, 0,2 mg/kg/Tag in Woche 3 und 0,1 mg/kg/Tag in Woche 4, gefolgt von oralem Dexamethason für 4 Wochen mit Verminderung der täglichen Dosis um 1 mg pro Woche. Im Stadium I wird intravenös 0,3 mg/kg/Tag Dexamethason in Woche 1, 0,2 mg/kg/Tag in Woche 2, gefolgt von Dexamethason 0,1 mg/kg/Tag oral in Woche 3, 3 mg/Tag oral in Woche 4, 2 mg/Tag oral in Woche 5 und 1 mg/Tag in Woche 6 verabreicht [20]. Alternativ kann ein Prednisolon-Regime beginnend mit 60–80 mg/Tag absteigend für 4–6 Wochen erwogen werden.

Zur Thrombose-Prophylaxe wird eine „Low-dose-Heparinisierung“ und zur Magenprotektion die Applikation von Protonenpumpen-Inhibitoren empfohlen.

Prophylaxe

Häufigster Erreger einer Meningitis nach Splenektomie ist *Streptococcus pneumoniae*, gefolgt von anderen bekapselten Bakterienarten. Es wird daher möglichst vor einer Milzentfernung (in Notfällen auch nach der OP) eine aktive Impfung durch eine Pneumokokken-, Hib- und Meningokokken-Vakzine empfohlen. Bezüglich der weiteren Indikationen zur *Haemophilus*-, Pneumokokken- und Meningokokken-Impfung wird auf die Homepage der Ständigen Impfkommision des Robert Koch-Instituts verwiesen (http://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 Tage nach dem letzten Patientenkontakt mit Ciprofloxacin, Rifampicin oder Ceftriaxon [21]. 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 (auch als Prophylaxe) ist eine rasche Resistenzentwicklung beschrieben [22]. Bei *Neisseria-meningitidis*-Stämmen aus Süd- und Westeuropa sowie aus Südost-Asien ist von einer zunehmenden Ciprofloxacin-Resistenz auszugehen [23], [24], [25].

Enge Kontaktpersonen von Patienten mit *Haemophilus-influenzae*-Meningitis erhalten eine antimikrobielle Prophylaxe bis zu 10 Tagen nach dem letzten Patientenkontakt [26]: Erwachsene (außer Schwangere) erhalten Rifampicin (600 mg alle 24 Stunden für 4 Tage, p.o.); Kinder unter 12 Jahren erhalten Rifampicin (20 mg/kg KG alle 24 Stunden für 4 Tage, p.o.).

Tabelle 13.1: Kalkulierte Antibiotika-Therapie der bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen.
Die Empfehlungen der S2k-Leitlinie zur Therapie der Tuberkulose durch das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. sind zu beachten.

Bakterielle Meningitis	Erregerspektrum	Antibiotika-Therapie	Therapiedauer	EG
Ambulant erworben	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Listerien <i>Haemophilus influenzae</i>	Cefotaxim 3x 2 g oder Ceftriaxon 2x 2 g + Ampicillin 3x 5 g	≥7 Tage bei <i>N. meningitidis</i> ≥10 Tage bei anderen Erregern	A
Nosokomial erworben (postoperativ) / Shuntinfektion	Enterobakterien <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp.	Vancomycin 2x 1 g + Meropenem 3x 2 g oder Vancomycin 2x 1 g + Ceftazidim 3x 2 g (+ 3x 0,5 g Metronidazol bei operativem Zugang durch Schleimhäute)	>10 Tage	C
Tuberkulöse Meningitis Dosierungen, siehe Tabelle 13.4	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex	Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid* + Streptomycin oder Amikacin oder Ethambutol	2 Monate 4-fach Therapie, dann 10 Monate 2-fach Therapie (Isoniazid + Rifampicin) bei voll empfindlichem Erreger	C

EG: Empfehlungsgrad

* Pyrazinamid ist nur als oral applizierbare Formulierung verfügbar. Die Penetration in den Liquor wird jedoch als ausreichend angesehen.

**Tabelle 13.2: Gezielte Antibiotika-Therapie der bakteriellen Meningitis bei Erwachsenen
[nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (<http://www.dgn.org>)]**

Bakterieller Erreger	Üblicherweise wirksame Antibiotika ¹	EG
<i>N. meningitidis</i>	Penicillin G, Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Ampicillin, Rifampicin ²	A
<i>S. pneumoniae</i> , Penicillin-empfindlich	Penicillin G, Ceftriaxon (oder Cefotaxim)	A
<i>S. pneumoniae</i> , Penicillin-resistent (MHK >0,06 mg/l)	Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Vancomycin <i>oder</i> Cefotaxim (oder Ceftriaxon) + Rifampicin, Meropenem, Cefepim	
<i>H. influenzae</i>	Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Ampicillin	A
Gruppe B Streptokokken (<i>S. agalactiae</i>)	Penicillin G, Ceftriaxon, Ampicillin, Vancomycin	A
Gramnegative Enterobacteriaceae (z.B. <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp.)	Ceftriaxon (oder Cefotaxim), Cefepim, Meropenem	A
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim, Meropenem, Cefepim, ggf. jeweils in Kombination mit Fosfomycin Colistin (nur bei nachgewiesener Multiresistenz)	A C
<i>Staphylococcus</i> spp. (Methicillin-empfindlich)	Cefazolin, Flucloxacillin, ggf. Vancomycin jeweils ggf. in Kombination mit Fosfomycin <i>oder</i> Rifampicin, Linezolid	C
<i>Staphylococcus</i> spp. (Methicillin-resistent)	Vancomycin in Kombination mit Fosfomycin <i>oder</i> Rifampicin, Linezolid ³	C
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin (+ Gentamicin), Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Meropenem	C
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol, Meropenem, Clindamycin	C
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex Dosierungen, siehe Tabelle 13.4	Behandlungsbeginn mit Vierfach-Kombination: Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid + Streptomycin (<i>oder</i> Amikacin <i>oder</i> Ethambutol) Alternativen bei Unverträglichkeit und/oder Resistenz sind in Tabelle 13.3 aufgeführt.	C

EG: Empfehlungsgrad

¹ Die Wahl des Antibiotikums richtet sich nach dem Ergebnis der Empfindlichkeitstestung (Antibiogramm).

² Antibiotikum wegen der Gefahr einer raschen Resistenzentwicklung nicht in Monotherapie geben

³ Linezolid hat ein dem Vancomycin ähnliches Wirkungsspektrum und ist gut liquorgängig. Es gibt mittlerweile mehrere Berichte über den Einsatz von Linezolid bei Staphylokokken-Infektionen des Zentralnervensystems [23], [27], [28]. Linezolid soll nicht als First-line-Präparat gegeben werden.

Tagesdosen (Dosierungsintervall der Einzeldosen) intravenös: Penicillin G 20–30 Mio IU/d (4–6x 5 Mio IU/d); Ampicillin 12–16 g/d (3–4x 4 g *oder* 6x 2 g); Cefotaxim 6–12 g/d (3x 2–4 g/d); Ceftriaxon 4 g/d (2x 2 g); Ceftazidim 6 g/d (3x 2 g); Meropenem 6 g/d (3x 2 g); Gentamicin 3–6 mg/kg/d in Einzeldosis, Fosfomycin 15 g/d (3x 5 g); Rifampicin 600 mg/d (1x 600 mg); Vancomycin 2 g/d (2x 1 g *oder* 4x 0,5 g); Linezolid 1.200 mg/d (2x 600 mg); Metronidazol 1,5 g/d (3x 0,5 g).

Die angegebenen Dosierungen beziehen sich auf einen normalgewichtigen Erwachsenen. Bei Funktionsstörungen von Niere oder Leber müssen diese Dosierungsempfehlungen je nach Medikament modifiziert werden.

**Tabelle 13.3: Intraventrikuläre Antibiotika-Therapie
(in der Regel gleichzeitige systemische Therapie erforderlich)**

Antibiotikum	Dosis	Wichtige unerwünschte Wirkungen	EG
Gentamicin	5 mg alle 24 h	(vorübergehender) Hörverlust, epileptische Anfälle, aseptische Meningitis, Eosinophilie im Liquor	C
Tobramycin	5 mg alle 24 h	Ähnlich wie Gentamicin	C
Amikacin	10 mg alle 24 h	Hörstörungen	C
Vancomycin	20 mg alle 24 h	Hörverlust	C
Colistimethat-Natrium	1. Tag 50.000 (–250.000) IU, Erhaltungsdosis 10.000 (–125.000 IU) Therapiedauer bis zum negativen Erregernachweis aus dem Liquor	Meningeale Reizung, bei hohen Dosen epileptische Anfälle, Appetitlosigkeit, Erregbarkeit, Eosinophilie, Ödeme, Schmerzen	C
Amphotericin B	0,1–0,5 mg alle 24 h	Tinnitus, Fieber, Schüttelfrost, Parkinson-Syndrom	C

EG: Empfehlungsgrad

Tabelle 13.4: Tuberkulose-Meningitis: Dosierungsempfehlungen nach nationalen und internationalen Leitlinien.

Da bei Unverträglichkeit oder Resistenz von Standardsubstanzen der Tuberkulosetherapie jeweils eine Kombinationstherapie mit 4 wirksamen Tuberkulosemitteln durchgeführt werden sollte, müssen ggf. neben einer parenteralen Gabe auch ausschließlich oral verfügbare Mittel wie (PZA, PAS, Bedaquilin, Delamanid) mit appliziert werden. Diese sind deshalb in der Tabelle mit aufgeführt.

Substanz	Applikation	Liquor-Penetration (entzündlich)	Dosis (mg/kg KG) ¹	Dosisbereich (mg/kg KG) ¹	Maximal-Dosis (mg) ¹
Isoniazid	i.v. oral	gut (+++) 90–95% von Plasmaspiegel	5	4–6	300
Isoniazid (Hochdosis)	i.v. oral	gut (+++) 90–95% von Plasmaspiegel	10	5–10	600
Rifampicin	i.v. oral	Schlecht (+) 5–20% von Plasmaspiegel	10	8–12	600
Pyrazinamid	oral	gut (+++) wie Plasmaspiegel	25	20–30	2.500
Ethambutol	i.v. oral	mäßig (++) 10–50% von Plasmaspiegel	15	15–25	1.600
Amikacin	i.v.	mäßig (++) 25% von Plasmaspiegel	15	15–20	1.000
Ethionamid oder Protionamid (ohne INH)	i.v. oral	gut (+++) wie Plasmaspiegel	15	15	1.000
Paraaminosalicylsäure	i.v.	Schlecht (+) max.10% von Plasmaspiegel	150	150–200	1x 16.000
Paraaminosalicylsäure	oral	Schlecht (+) max.10% von Plasmaspiegel	200	150–200	3x 4.000
Cycloserin oder Terizidon	oral	gut (+++) wie Plasmaspiegel	15	10–15	1.000
Levofloxacin ²	i.v. oral	mäßig (++) 60–80% von Plasmaspiegel	15	10–20	1.000
Moxifloxacin ²	i.v. oral	mäßig (++) 70–80% von Plasmaspiegel	2,5–5	2,5–10	400
Linezolid	i.v. oral	gut (+++) >80–100% von Plasmaspiegel	10	5–10	600
Meropenem (stets in Kombination mit Clavulansäure 2–3x 125 mg [verfügbar als Amoxicillin/Clavulansäure])	i.v. (oral)	mäßig (++) ca. 50% von Plasmaspiegel	40	40–80	2x 2.000
Delamanid	oral	nicht bekannt	nur Fixdosis	nur Fixdosis	2x 100
Bedaquilin ³	oral	vermutlich gering!	nur Fixdosis	nur Fixdosis	200/100

¹ Entspricht einmaliger Dosis pro Tag. Sofern mehrmalige Dosierungen pro Tag indiziert sind – (Verträglichkeit) siehe unter Maximaldosis.

² Internationale Empfehlungen berücksichtigen nicht ca. 30%ige Reduktion der Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Applikation von Rifampicin-Derivaten!

³ Unterschiedliche Loading- und Erhaltungsdosis sowie besondere Dosierungszeiträume beachten!

Loading-Dose (Woche 1–2): 400 mg einmal täglich, Erhaltungsdosis (Woche 3–24): 200 mg dreimal pro Woche.

Quellen: [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35]

Literaturverzeichnis

1. Bohr V, Hansen B, Jessen O, Johnsen N, Kjersem H, Kristensen HS, Nyboe J, Rasmussen N. Eight hundred and seventy-five cases of bacterial meningitis. Part I of a three-part series: clinical data, prognosis, and the role of specialised hospital departments. *J Infect.* 1983 Jul;7(1):21-30. DOI: 10.1016/S0163-4453(83)90894-0
2. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993 Jan;328(1):21-8. DOI: 10.1056/NEJM199301073280104
3. Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014. Berlin: RKI; 2015. DOI: 10.25646/3224
4. Marcos MA, Martínez E, Almela M, Mensa J, Jiménez de Anta MT. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet.* 2001 May 12;357(9267):1499-500. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04658-4
5. 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 Jul;37(7):1153-60.
6. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter. S2k-Leitlinie. AWMF-Registernummer: 030/089. AWMF; 2015. (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-089I_S2k_Ambulant_erworbene_Meningoenzephalitis_2016-08-verlaengert_01.pdf
7. Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, Bottai M, Lindquist L, Sjölin J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis.* 2015 Apr;60(8):1162-9. DOI: 10.1093/cid/civ011
8. 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 Dec;129(11):862-9. DOI: 10.7326/0003-4819-129-11_Part_1-199812010-00004
9. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, Mohammedi I, Renard B, Mourvillier B, Bruneel F, Ricard JD, Timsit JF. 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 Nov;34(11):2758-65. DOI: 10.1097/01.CCM.0000239434.26669.65
10. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Finnish Study Group. *Lancet.* 1989 Jun 10;1(8650):1281-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92685-8
11. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Oct;23(4):858-83. DOI: 10.1128/CMR.00007-10
12. Ziai WC, Lewin JJ 3rd. Improving the role of intraventricular antimicrobial agents in the management of meningitis. *Curr Opin Neurol.* 2009 Jun;22(3):277-82. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32832c1396

13. Brouwer MC, van de Beek D. Earlier Treatment and Improved Outcome in Adult Bacterial Meningitis Following Guideline Revision Promoting Prompt Lumbar Puncture. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug;61(4):664-5. DOI: 10.1093/cid/civ328
14. Nau R, Brück W. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci*. 2002 Jan;25(1):38-45. DOI: 10.1016/S0166-2236(00)02024-5
15. Nau R, Djukic M, Spreer A, Ribes S, Eiffert H. Bacterial meningitis: an update of new treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(11):1401-23. DOI: 10.1586/14787210.2015.1077700
16. Ajdukiewicz KM, Cartwright KE, Scarborough M, Mwambene JB, Goodson P, Molyneux ME, Zijlstra EE, French N, Whitty CJ, Lalloo DG. Glycerol adjuvant therapy in adults with bacterial meningitis in a high HIV seroprevalence setting in Malawi: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011 Apr;11(4):293-300. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70317-0
17. Molyneux EM, Kawaza K, Phiri A, Chimalizeni Y, Mankhambo L, Schwalbe E, Kataja M, Pensulo P, Chilton L, Peltola H. Glycerol and acetaminophen as adjuvant therapy did not affect the outcome of bacterial meningitis in Malawian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Feb;33(2):214-6. DOI: 10.1097/INF.0000000000000122
18. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, Garot D, Pichon N, Georges H, Lefevre LM, Bollaert PE, Boulain T, Luis D, Cariou A, Girardie P, Chelha R, Megarbane B, Delahaye A, Chalumeau-Lemoine L, Legriel S, Beuret P, Brivet F, Bruel C, Camou F, Chatellier D, Chillet P, Clair B, Constantin JM, Duguet A, Galliot R, Bayle F, Hyvernats H, Ouchenir K, Plantefevre G, Quenot JP, Richecoeur J, Schwebel C, Sirodot M, Esposito-Farèse M, Le Tulzo Y, Wolff M. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Nov;310(20):2174-83. DOI: 10.1001/jama.2013.280506
19. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD002244. DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub3
20. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, Nguyen QH, Nguyen TT, Nguyen NH, Nguyen TN, Nguyen NL, Nguyen HD, Vu NT, Cao HH, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Stepniewska K, White NJ, Tran TH, Farrar JJ. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004 Oct;351(17):1741-51. DOI: 10.1056/NEJMoa040573
21. Nationales Referenzzentrum für Meningokokken und Haemophilus influenza am Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg. Daten zur Laborüberwachung von Meningokokken, 2014. Version 0.2. NRZMH; 2015. Available from: <http://www.meningococcus.uni-wuerzburg.de/startseite/berichte/berichte-meningokokken/daten-2014/>
22. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD004785. DOI: 10.1002/14651858.CD004785.pub3
23. Alcalá B, Salcedo C, de la Fuente L, Arreaza L, Uría MJ, Abad R, Enríquez R, Vázquez JA, Motgé M, de Batlle J. *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to ciprofloxacin: first report in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Feb;53(2):409. DOI: 10.1093/jac/dkh075

24. Singhal S, Purnapatre KP, Kalia V, Dube S, Nair D, Deb M, Aggarwal P, Gupta S, Upadhyay DJ, Rattan A, Raj VS. Ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*, Delhi, India. *Emerging Infect Dis*. 2007 Oct;13(10):1614-6. DOI: 10.3201/eid1310.060820
25. Skoczynska A, Alonso JM, Taha MK. Ciprofloxacin resistance in *Neisseria meningitidis*, France. *Emerging Infect Dis*. 2008 Aug;14(8):1322-3. DOI: 10.3201/eid1408.080040
26. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2002/Ausgabenlinks/30_02.html?nn=237558
27. Rupprecht TA, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol*. 2005 Jul;12(7):536-42. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01001.x
28. Sousa D, Llinares P, Meijide H, Gutiérrez JM, Miguez E, Sánchez E, Castelo L, Mena A. Clinical experience with linezolid for the treatment of neurosurgical infections. *Rev Esp Quimioter*. 2011 Mar;24(1):42-7.
29. Global Tuberculosis Community Advisory Board. TB online. TB Guidelines. Overview. Available from: <http://www.tbonline.info/guidelines/>
30. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, Hartmann P, Hauer B, Heyckendorf J, Lange C, Nienhaus A, Otto-Knapp R, Priwitzer M, Richter E, Rumetshofer R, Schenkel K, Schoch OD, Schönfeld N, Stahlmann R. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. [Tuberculosis Guideline for Adults – Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie*. 2017 Jun;71(6):325-397. DOI: 10.1055/s-0043-105954
31. Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, Greinert U, Hauer B, Lange C, Magdorf K, Lodenkemper R. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprevention und Chemoprophylaxe der TB im Erwachsenen- und Kindesalter (DZK und DGP) [Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie*. 2012 Mar;66(3):133-71. DOI: 10.1055/s-0031-1291619
32. Caminero JA, editor. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013. Available from: http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/mdr-tbguide_6-19-13_web.pdf
33. World Health Organization The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2013.6. Geneva: WHO; 2013. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/mdrtb-treatment-guideline/en/>
34. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. Geneva: WHO; 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/
35. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, Chang KC, Codecasa L, Correia A, Crudu V, Davies P, Dedicoat M, Drobniewski F, Duarte R, Ehlers C, Erkens C, Goletti D, Günther G, Ibraim E, Kampmann B, Kuksa L, de Lange W, van Leth F, van Lunzen J, Matteelli A,

Menzies D, Monedero I, Richter E, Rüsç-Gerdes S, Sandgren A, Scardigli A, Skrahina A, Tortoli E, Volchenkov G, Wagner D, van der Werf MJ, Williams B, Yew WW, Zellweger JP, Cirillo DM; TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2014 Jul;44(1):23-63. DOI: 10.1183/09031936.00188313

14. Bakterielle gastrointestinale Infektionen

Reinier Mutters, Peter Walger, Christoph Lübbert

Einleitung

Bakterielle gastrointestinale Infektionen gehören weltweit immer noch zu den häufigsten Todesursachen. Nach WHO-Schätzungen erkranken jährlich 1,7 Milliarden Menschen an Diarrhoe und pro Jahr sterben 760.000 Kinder an den Folgen [1]. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Durchfallerkrankungen ist eine Infektion ursächlich. Trotz der hohen hygienischen Standards und verfügbarer Therapien gehören infektiöse Durchfallerkrankungen auch in Deutschland zu den häufigsten Infektionen. Sie sind jedoch in der Regel gut beherrschbar. Aus den nach einer epidemiologischen Studie ermittelten ca. jährlich 65 Millionen gastrointestinalen Erkrankungen bei Erwachsenen in Deutschland ergibt sich eine Inzidenz von 0,95 Episoden/Personenjahr. Die Erkrankungsdauer liegt bei durchschnittlich 3,7 Tagen, wobei 78% der Erkrankungen mit Diarrhoe, 12% mit Erbrechen und 10% mit beiden Symptomen einhergehen [2]. Weitere Symptome sind Übelkeit, Bauchschmerzen und in einigen Fällen auch Fieber. Blut- und Schleimbeimengungen sowie stärkere Schmerzen und Fieber sind Hinweise auf einen invasiven Erreger, die klinischen Übergänge zur Enterokolitis bzw. Kolitis sind fließend. Als Erregertypen kommen Viren und Bakterien, in Deutschland seltener auch Parasiten (insbesondere Protozoen) in Frage. Weniger als 40% der Betroffenen werden ambulant ärztlich betreut, weniger als 3% werden hospitalisiert [3]. Die WHO unterscheidet drei klinische Entitäten, die wässrige (sekretorische) Diarrhoe einschließlich der Cholera, die blutige Diarrhoe sowie die persistierende, länger als 14 Tage dauernde Diarrhoe.

Bakterielle gastrointestinale Infektionen werden in der Regel durch Enterobakterien und andere gram-negative Erreger, durch toxinbildende grampositive oder gramnegative Erreger oder durch toxinbildende Anaerobier verursacht. Es imponieren am häufigsten Infektionen durch Enterotoxin-bildende *Staphylococcus-aureus*-Stämme (klassisches klinisches Bild einer „Lebensmittelvergiftung“ mit unmittelbarem Beginn (<4–6 Stunden) der Symptome nach dem Verzehr), noch vor Infektionen durch *Campylobacter*, Salmonellen und darmpathogene *Escherichia coli* [4]. Zu den nicht-bakteriellen Ursachen gehören hauptsächlich Noro- und Rotaviren. Deutlich seltener treten Erkrankungen durch *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* oder z.B. *Entamoeba histolytica* auf. Raritäten sind Vibrionen der Spezies *parahaemolyticus* und *cholerae* (siehe **Tabelle 14.1**).

In den letzten Jahren hat sich die Zahl stationärer Aufnahmen wegen akuter infektiöser Durchfallerkrankungen in der Gruppe der über 65-jährigen Patienten pro Jahr mehr als verdoppelt. Geschuldet ist dies vor allem der Zunahme von Colitiden durch toxinbildende *Clostridium-difficile*-Stämme, die Sterbefälle sind um das 10-fache angestiegen [2].

Infektionen mit enteropathogenen Erregern zeigen unterschiedliche Verläufe. In der Mehrzahl handelt es sich um sekretorische Diarrhoen ohne Zeichen einer systemischen Inflammation (Cholera-like). Invasive Infektionen mit Beimengungen von Blut und Schleim sowie Fieber (Dysenterie) und je nach Erreger verschiedenen extraintestinalen Manifestationen oder bakteriämischer Absiedlungen können zu schweren, vital bedrohlichen Verläufen mit Hospitalisierung und letalem Ausgang führen. Ursache ist entweder die Produktion von Toxinen oder die Darminvasion bzw. -adhärenz der Erreger. Infektionsweg ist meist der

Verzehr von bakteriell kontaminierten Lebensmitteln pflanzlicher oder tierischer Natur, aber auch von unsauberem Trinkwasser. Der direkte Kontakt zu infizierten Tieren spielt epidemiologisch eine eher untergeordnete Rolle. Eine nosokomiale Übertragung kann zu Ausbrüchen in Krankenhäusern und sonstigen Versorgungseinrichtungen des Gesundheitswesens führen. Der Selektionsdruck durch Antibiotika stellt eine der wesentlichen Ursachen für die Verbreitung von *Clostridium difficile* Infektionen dar.

Tabelle 14.1: Ätiologie bakterieller gastrointestinaler Infektionen in Deutschland und ihre Häufigkeiten nach Meldepflicht 2016 [5]

Erreger	Anzahl gemeldeter Fälle 2016 (Stand 1. März 2017)	Anmerkungen zur Klinik (Inkubationszeit, Komplikationen, extraintestinale Manifestationen)
<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i>	73.999 Steigende Tendenz seit Jahren	Beginn der Symptome >24 Stunden Reaktive Arthritis, Guillain-Barré Syndrom (1:1.000), Erythema nodosum, akuter Beginn als Cholezystitis, Peritonitis, Exanthem, septisches Pseudoaneurysma
Salmonellen (<i>S. enteritidis</i> und <i>S. typhimurium</i> am häufigsten)	12.962 Fallende Tendenz seit Jahren	16–>24 Stunden saisonale Häufung III. Quartal, Ausbrüche durch Gemeinschaftsverpflegung (hauptsächlich Fleisch- und Wurstwaren) Enteritis-Salmonellen: ca. 5% extraintestinale Manifestationen: multiple Absiedlungen u.a. Endokarditis
<i>Salmonella typhi</i> bzw. <i>S. paratyphi</i>	60 Typhus abdominalis, 36 Paratyphus	Typhus und Paratyphus abdominalis: infektiöse zyklische Systemerkrankung, initial Obstipation, Fieber-Kontinua, Exanthem, Bradykardie, abdominelle Spätkomplikationen, überwiegend reiseassoziierte Importerkrankung Häufigkeiten seit Jahren rückläufig
<i>Escherichia coli</i> (EHEC)	1.816	16–>24 Stunden Shigatoxin Produktion, Hämorrhagische Diarrhoe, Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS): Meldepflicht: 2015 69 Fälle, saisonale Häufung III. Quartal, >50% Kinder <5 Jahren
<i>Escherichia coli</i> (ETEC, EIEC, EPEC, EAEC)	ca. 50% der Erreger von Reisediarrhoen, besonders ETEC 2014: 8.415 Fälle	16–>24 Stunden
Yersinien	2.774	16–>24 Stunden häufig subakuter Beginn als akute Pharyngitis oder „Pseudoappendizitis“ möglich, Reaktive Arthritis (HLA B27), Erythema nodosum, multiple extraintestinale Manifestationen, aber selten Blutkultur-Entnahme!
Shigellen	426	16–>24 Stunden Hämorrhagische Diarrhoe, HUS
<i>Staphylococcus aureus</i>		<6 Stunden Toxinbildner, Lebensmittel
<i>Bacillus cereus</i>		<6–24 Stunden Toxinbildner, Lebensmittel
<i>Clostridium perfringens</i>		6–<24 Stunden Toxinbildner, Lebensmittel
<i>Clostridium difficile</i>	DRG-kodierte Fälle 2013: 110.961	Steigende Zahl ambulanter Fälle ohne typisches Risikoprofil, PPI-Einnahme, Nahrungsmittel-assoziiert klassisch: nosokomial, Z.n. Hospitalisierungen <3 Monate, Antibiotika-assoziiert, hohes Lebensalter >65 J, Multimorbidität, <i>C. -difficile</i> -Infektion in der Anamnese Hochrisiko: Cephalosporine, Clindamycin, Fluorchinolone
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Vibrio cholerae</i>	1	Importierte Einzelfälle 2015 und 2016 je 1 Fall

Gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) besteht eine Meldepflicht für gesicherte Infektionen bei bestimmten Erregern (siehe **Tabelle 14.2**). Nach §6 (1) IfSG sind auch der Verdacht und die Erkrankung an einer mikrobiell bedingten Lebensmittelvergiftung oder an einer akuten infektiösen Gastroenteritis bei Personen mit Tätigkeit im Lebensmittelbereich (§42 Abs.1) und bei zwei oder mehr gleichartigen Erkrankungen, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang vermutet wird (Ausbruch), meldepflichtig. Für *Clostridium difficile* besteht eine besondere Meldepflicht für schwere Verläufe, wenn eines der folgenden vier klinischen Kriterien für einen schweren Verlauf erfüllt ist: 1. Aufnahme zur Behandlung einer ambulant erworbenen *Clostridium-difficile*-Infektion in eine medizinische Einrichtung. 2. Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der CDI oder ihrer Komplikationen. 3. Chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolon, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis. 4. Tod <30 Tage nach Diagnosestellung und CDI als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung und/oder Nachweis von *Clostridium difficile* des PCR-Ribotyps 027. In Österreich gilt seit 2010 nach dem Epidemiegesetz die Meldepflicht bei schwer verlaufenden CDI. Ein schwerer Verlauf beinhaltet hier die Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung, chirurgische Eingriffe wegen einer CDI oder letaler Verlauf einer CDI.

Tabelle 14.2: Meldepflichtige gastrointestinale Infektionen

Namentliche Meldung bei gesicherter Infektion durch <i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i> EHEC, HUS Sonstige darmpathogene <i>E. coli</i> <i>Shigella</i> spp. (Shiga-Toxin-Nachweis) <i>Giardia lamblia</i> Humanpathogene <i>Cryptosporidium</i> spp. Rota- und Noroviren
Namentliche Meldung bei Verdacht, Erkrankung, Tod und Ausscheidung Typhus Paratyphus Cholera
Besondere Meldepflicht für spezielle <i>Clostridium-difficile</i> -Infektionen Schwere Infektionen Nachweis des virulenten Ribotyps 027

Diagnostik

Voraussetzung für eine aussagekräftige mikrobiologische Diagnostik ist die fachgerechte Gewinnung der Stuhlprobe. Für das mikrobiologische Labor sind anamnestische und klinische Angaben (z.B. Diarrhoe, ggf. mit blutigen/schleimigen Anteilen, persistierende Diarrhoe, Auslandsaufenthalt, Antibiotikabehandlung etc.) wichtig, um gezielt Enteritis/Kolitis-Erreger zu isolieren. Grundsätzlich gilt, dass das Ergebnis einer einzigen negativen Stuhlprobe relevante Erreger nicht sicher ausschließt. Das Probenmaterial in einer Menge von ca. 2–3 Löffeln Stuhl (möglichst von verschiedenen Stellen der Faeces) sollte zeitnah in das Labor gelangen, um das Überwuchern durch Begleitflora zu vermeiden. Auch sterben manche Erreger schon nach kurzer Zeit ab und Toxine werden deaktiviert (z.B. Shigellen, *Campylobacter*, *Clostridium-difficile*-Toxin). Bei Verdacht auf Infektion durch *Clostridium difficile*/*Clostridium perfringens* erhöht sich die Sensitivität des Toxin-Nachweises durch die Untersuchung mehrerer Stuhlproben. Der Bakterien-Nachweis erfolgt in der Regel über die Kultur, bei Verdacht auf Salmonellen auch mittels zusätzlicher Blutkultur und durch Toxin-Nachweise (wie im Falle von durch *Staphylococcus aureus* induzierten Erkrankungen)

aus dem suspekten Lebensmittel oder wie bei Shigellen (Shiga-Toxine I und II) aus der Bakterienkultur über PCR-Verfahren und Immunoassays (EIA).

Die Diagnostik bei Verdacht auf eine Infektion mit *Clostridium difficile* (CDI), die aktuell nicht mehr ausschließlich als nosokomial erworben gelten kann, erfolgt in der Regel durch direkten Nachweis der Toxine A und/oder B. Der auch in einer kommerziellen Kombination mit dem Toxin-Test erhältliche Schnelltest auf die GDH (Glutamat-Dehydrogenase) des Erregers erlaubt den Nachweis von *Clostridium difficile* unabhängig von dessen Toxigenität und erhöht als Kombinationstest die Verlässlichkeit des schnellen Nachweises. Für die Typisierung von Isolaten ist weiterhin die aufwendige bakteriologisch anaerobe Kultur mit nachfolgender Ribotypisierung des Isolates in Speziallabors notwendig [6].

Therapie

Der Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten ist die Basis der therapeutischen Maßnahmen bei gastrointestinalen Infektionen. Es lassen sich drei Schweregrade der Dehydratation unterscheiden, eine frühe ohne weitere Symptome oder Befunde, eine moderate mit den klinischen Zeichen des herabgesetzten Hauturgors bzw. Hautelastizität, Durst und Delir und eine schwere mit Schock, Bewusstseinsstrübung oder -verlust sowie akutem Nierenversagen. Die akute Substitution der Flüssigkeitsverluste kann durch orale Rehydratationslösungen gemäß WHO-Empfehlung (Formel: 13,5 g Glukose, 2,9 g Natriumcitrat, 2,6 g Natriumchlorid, 1,5 g Kaliumchlorid auf 1 Liter Wasser) oder unter den Bedingungen eines stationären Aufenthaltes durch parenterale Volumen- und Elektrolytgaben erfolgen. Exsikkose, hypovoläme Hypotonie (Volumenmangelschock), prärenales Nierenversagen, thromboembolische Ereignisse sowie ein erhöhtes Schlaganfall- und Herzinfarktrisiko sind die Zielgrößen der Rehydratationsmaßnahmen. Eine routinemäßige kalkulierte antimikrobielle Therapie ist nicht indiziert. Insbesondere Erkrankungen durch Enterotoxin-produzierende Erreger wie *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* bedürfen keiner Antibiotika-Therapie. Diese Lebensmittelvergiftungen äußern sich durch Erbrechen, Diarrhoe und Bauchkrämpfe, die meist von kurzer Dauer und selbstlimitierend sind. Die Therapie erfolgt symptomatisch durch Elektrolytsubstitution und Flüssigkeitsersatz.

Eine Antibiotika-Therapie sollte bei Hinweisen auf eine invasive Infektion erfolgen. Klinische Zeichen sind Blut- und Schleimbeimengungen zum Stuhl, Fieber über 38,5°C, deutliche Reduktion des Allgemeinzustandes und hohe Entzündungsparameter im Labor. Auch das Vorliegen von Risiken für schwere Verläufe wie z.B. bei immunsupprimierten oder durch Multimorbidität beeinträchtigten Patienten, bei Dialysepflicht, hohem Alter und Tumorerkrankung können eine Indikation für eine antiinfektive Therapie sein. Fehlende klinische Besserung oder das Vorliegen von Besonderheiten wie Gefäß- oder Gelenkprothesen (insbesondere relevant bei Salmonellen-Infektionen) kann ebenfalls eine Indikation für die Antibiotika-Therapie darstellen [7].

Antibiotika der Wahl für die kalkulierte empirische Therapie sind Azithromycin, Ciprofloxacin oder auch (nur i.v.) Cefotaxim/Ceftriaxon (siehe **Tabelle 14.3**) [8].

Tabelle 14.3: Empfehlung für die kalkulierte Therapie bakterieller gastrointestinaler Infektionen

Substanzen für die empirische Therapie	Dosierung (pro Tag)	Therapiedauer
Azithromycin	1x 500 mg p.o. oder 1x 1.000 mg	3 Tage 1 Tag
Ciprofloxacin	2x 500 mg p.o., 2x 400 mg i.v. (oder 1x 1 g p.o., 1 x 800 mg i.v)	3–5 Tage
Cefotaxim	3x 2 g i.v.	3–5 Tage
Ceftriaxon	1x 2 g i.v.	3–5 Tage

Nach erfolgtem Erregernachweis und Kenntnis des Resistenzverhaltens kann eine Anpassung der verordneten Antibiotika im Sinne einer gezielten Therapie erforderlich sein (siehe **Tabelle 14.4**).

Bei Verdacht oder Nachweis einer Infektion durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) galt die Anwendung von Antibiotika als kontraindiziert, da ältere Arbeiten den Verdacht erhoben, durch die Antibiotika steige das Risiko für ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), bzw. die Toxin-Freisetzung werde erhöht (vermutete Jarisch-Herxheimer-Reaktion) und die Persistenz der Erreger verlängert (z.B. [9]). Andere Arbeiten stellten fest, dass eine Antibiotika-Gabe von Vorteil ist [10], [11]. Vorteilhafte Effekte wurden u.a. für Chloramphenicol, Meropenem, Azithromycin, Rifaximin und Tigecyclin berichtet [12]. Als günstig im deutschen EHEC/STEC-Ausbruch 2011 erwiesen sich Azithromycin, Rifaximin, Meropenem und Tigecyclin – sie erhöhten weder die Phagen-Aktivität noch die Toxin-Ausschüttung und verbesserten die intestinale Erreger-Elimination [13]. Lediglich für Ciprofloxacin wurde eine signifikant erhöhte Toxin-Produktion festgestellt. Wegen des Risikos der ESBL-Bildung gelten heute Carbapeneme wie Meropenem bei EHEC-Infektion mit extraintestinaler oder generalisierter Form als Therapeutika der ersten Wahl [14].

Einen Sonderfall unter den bakteriellen gastrointestinalen Infektionen stellt die Divertikulitis als symptomatische Divertikulose dar, die seitens der Behandlung meist ein Feld für die Chirurgie ist. Bei einigen Formen, wie der unkomplizierten Divertikulitis mit Risiko für einen komplizierten Verlauf (arterielle Hypertonie, chronische Nierenerkrankungen, Immunsuppression), wird eine Antibiotika-Therapie empfohlen. Grundlage der Therapie sind Präparate, wie sie für komplizierte intraabdominelle Infektionen empfohlen werden. Klinisch verwendet werden meist Cefuroxim, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam [17]. Jedoch muss jede Therapie dieser polymikrobiellen Infektionen individuell, Patienten-angepasst und unter Beachtung eines potenziellen Risikos für multiresistente Erreger gestaltet werden. Nähere Angaben hierzu finden sich in Kapitel 7, z.B. zu Peritonitis.

Tabelle 14.4: Empfehlungen zur gezielten Antibiotika-Therapie bei bekanntem Erreger (nach [8] und [15])

Erreger	Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer	Besonderheiten	EG
Salmonellen	Ciprofloxacin	2x 500 mg/Tag p.o. oder 2x 400 mg/Tag i.v.	5–7 Tage Bei fokalen Absiedlungen längere Dauer individuell festlegen	Kinder: Ampicillin 100 mg/kg KG Bei Gefäßprothesen, Gefäßaneurysmen, Fremdmaterial (Prothesen etc.) sollte eine AB-Therapie erwogen werden	B
		Bei Erregerpersistenz >3 Monate 1 g/Tag p.o.	4 Wochen	Eradikationskonzept in besonderen Fällen	B
Shigellen	Azithromycin Ciprofloxacin	500 mg/Tag p.o. 2x 500 mg/Tag p.o. oder 2x 400 mg/Tag i.v.	3 Tage 3–5 Tage	In Asien erhöhte Ciprofloxacin-Resistenz-Raten Bei homosexuellen Männern mit und ohne HIV-Infektion hohe Ciprofloxacin-Resistenz-Raten bei <i>S. sonnei</i> in Europa	B
	Ceftriaxon	1x 2 g i.v.	5 Tage	Empirischer Versuch mit Ceftriaxon bei HIV oder Asien-Herkunft	B
<i>Campylobacter</i> spp.	Azithromycin	500 mg/Tag p.o. oder 1x 1 g p.o.	3 Tage einmalig	CAVE: Makrolid-Resistenz 5–10%, Chinolon-Resistenz in Europa >40%, Therapie daher nur nach Resistogramm oder empirisch mit Azithromycin bei schweren Verläufen	B
<i>Yersinia</i> spp. (Enterokolitis)	Ciprofloxacin	2x 500 mg p.o., 2x 400 mg i.v.	5–7 Tage	Klinisch oft „Pseudoappendizitis“, subakuter Beginn	B
	Cotrimoxazol	2x 960 mg/Tag p.o. oder i.v.	5–7 Tage		B
<i>Yersinia</i> spp. (Bakteriämie)	Ceftriaxon	1x 2 g/Tag i.v.	7–14 Tage		B
	Ciprofloxacin	2x 500 mg p.o., 2x 400 mg i.v.	7–14 Tage		B
<i>Escherichia coli</i> EPEC	Keine			Cotrimoxazol kann nach alten Daten die Diarrhoe-Dauer verkürzen [16], inzwischen sind jedoch signifikante Resistenzen zu beachten	B
<i>Escherichia coli</i> ETEC	Keine oder Azithromycin	1x 1 g p.o. 1x 500 mg p.o.	einmalig 3 Tage		B
<i>Escherichia coli</i> EIEC	Azithromycin Ciprofloxacin	1x 500 mg p.o. 2x 500 mg p.o., 2x 400 mg i.v.	3 Tage 3–5 Tage		B
<i>Escherichia coli</i> EHEC	Keine				A
	Ciprofloxacin*			* Unklar: Unter Ciprofloxacin erhöhte Toxinfreisetzung [9], Antibiotika-Therapie evtl. vorteilhaft [11]	C
	Meropenem			Extraintestinal/generalisiert: Erste Wahl Carbapenem [10], [14]	C
	Azithromycin			Intestinale Erregerelimination verbessert [13]	C

EG: Empfehlungsgrad

Eine weitere Besonderheit stellen Infektionen durch Entero- und Cytotoxin-produzierende *Clostridium-difficile*-Stämme dar. Deren Prävalenz hat durch das Auftreten neuer hypervirulenter Varianten (v.a. Ribotyp 027/NAP-1) seit den 2000er Jahren drastisch zugenommen, ebenso die Zahl schwerer Verläufe, einhergehend mit Therapieversagern und einer Rückfallquote von mindestens 20–25% im Gefolge bisheriger Therapieregimes. Für die Abschätzung des Schweregrades einer *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) sollten folgende Parameter berücksichtigt werden: Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$, Leukozytose $>15.000 \times 10^9/\text{l}$, Linksverschiebung $>20\%$, stabkernige Granulozyten, Hypalbuminämie $<30 \text{ g/l}$, Kreatinin-Anstieg $>50\%$ des Ausgangswertes, Laktaterhöhung $\geq 5 \text{ mmol/l}$ und Alter >65 Jahre. Als gesicherte Risikofaktoren für ein Rezidiv sollen Alter >65 Jahre, Fortsetzung oder erneute Antibiotika-Therapie und ein vorausgegangenes Rezidiv berücksichtigt werden. Niereninsuffizienz und Immunsuppression sind Faktoren, die relevant sein können.

Der Nachweis einer toxischen *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) sollte neben der Behandlung des Erregers gegebenenfalls auch zum Wechsel einer laufenden Antibiotika-Therapie führen. Kolitogene Substanzen, die zur Reduktion oder auch Eradikation wesentlicher Teile der anaeroben Darmflora führen, vor allem von *Bacteroides fragilis* und *Prevotella intermedia*, sollten durch weniger selektierende Substanzen wie Tigecyclin ersetzt werden. Die Selektion von *Clostridium difficile* wird durch solche Antibiotika betrieben, die eine anaerobe Wirksamkeit haben und die in den vergangenen Jahren durch häufigen Einsatz aufgefallen sind. Hierzu gehören die Cephalosporine der Gruppen 2, 3 und 4, Clindamycin, Carbapeneme, Fluorchinolone, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, aber auch Penicillin-Kombinationen mit anaerober Wirksamkeit [18]. Sowohl Metronidazol als auch Vancomycin erwiesen sich zudem als Promotoren der Selektion von Vancomycin-resistenten Enterokokken [19].

Die Therapie der CDI basiert auf den Substanzen Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomicin, deren Auswahl sich anhand des klinischen Schweregrades, der Rezidiv-Häufigkeit und des Rezidiv-Risikos der Infektion definiert (siehe **Tabelle 14.5**) [6]. Die Erst-Therapie leichter bis schwerer Infektionen ohne Risiko für einen Rückfall basiert weiterhin auf den Substanzen Metronidazol und Vancomycin. Die orale Applikation von Metronidazol ist Therapie der Wahl bei leichteren bis moderaten Verläufen (Diarrhoe ohne Risikofaktoren für schweren Verlauf). Die Initialtherapie einer schweren CDI oder einer moderaten CDI mit Risikofaktoren für schweren Verlauf erfolgt mit Vancomycin, die Behandlung eines Rezidivs oder einer CDI mit hohem Rezidiv-Risiko, also meist bei Patienten >65 Jahre und bei Patienten nach erfolgloser Behandlung mit Metronidazol [20], erfolgt mit Fidaxomicin. Unklar ist die eindeutige Präferenz der Therapie des ersten Rezidivs, hier konkurrieren Vancomycin und Fidaxomicin. Die letztere Substanz mit schmalen Wirkungsspektrum weist insofern Vorteile auf, als mit ihr die Reduktion des anaeroben Mikrobioms des Darmes nicht wesentlich beeinflusst und die Toxin-Bildung reduziert wird. Beides Gründe, warum in Studien geringere Rückfallquoten bei gleich guten Therapieerfolgen wie mit Vancomycin gesehen wurden [21], [22]. Die Hauptindikation für Fidaxomicin liegt somit bei der Therapie des *Clostridium-difficile*-Infektions-Rezidivs, beim ersten Rezidiv noch als Alternative zu Vancomycin, beim zweiten Rezidiv als Mittel der Wahl in Alternative zum Vancomycin mit Ausschleichschema. Hinzu kommt, dass mittlerweile gesicherte Resistenzen gegenüber Vancomycin in europäischen Ländern vorliegen, die zeigen, dass die Therapiemöglichkeiten abnehmen: In Spanien wurden entsprechende Raten von 3,1–12%, in Italien von 15% und in Dänemark von 4% ermittelt [23]. Auch Metronidazol weist in Europa bereits relevante

Resistenz-Raten auf: 6,3% in Spanien [24], 2,5% in der Schweiz, 4,5% in Tschechien und 8,7% in Dänemark [23]. Zumindest bis zum Jahr 2013 wurden in Deutschland keine Resistenzen bei den in der PEG Studie 2013 getesteten 500 Isolaten gefunden [25]. Alternativen zu diesen drei Präparaten, die allerdings lediglich im Rahmen von Fallserien klinisch erprobt wurden, finden sich im Rifaximin, welches nach Studienlage Resistenz-Raten von 5,1% bei hospitalisierten Patienten [25] bis 40,4% in Deutschland aufweist, (hingegen 0% in Österreich und 2,5% in der Schweiz) [23] und im Tigecyclin [26]. Teicoplanin soll nach älteren Daten effektiver als Vancomycin sein, hat sich in der Behandlung von CDI aber nie durchgesetzt [27], [28]. Mit Fusidinsäure wurden häufig Resistenzbildungen unter der Therapie beobachtet [29].

Kontrovers diskutiert wird die Anwendung von Probiotika mit *Escherichia coli* Nissle oder Zubereitungen mit *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium* spp. und *Lactobacillus rhamnosus*. Im Falle von *Saccharomyces boulardii* als Probiotikum wird über Fungämien bei kritisch kranken onkologischen Patienten berichtet [30]. Eine Cochrane-Analyse kommt zu dem Ergebnis, dass von 8.014 Studienpatienten lediglich 352 älter als 18 Jahre waren, und dass daher und wegen der Heterogenität der Studien bezüglich Studienendpunkten und verwendeten Substanzen aktuell keine Empfehlung zur Therapie der akuten infektiösen Gastroenteritis gegeben werden kann [31]. Auch wenn Probiotika bei CDI therapeutisch nicht erfolgreich sind, unterstützen sie die adäquate Antibiotika-Therapie und können das Befinden des Patienten verbessern. Überzeugend konnte dies allerdings bislang nur für Antibiotika-assoziierte Diarrhoe gezeigt werden [32]. Den Ansatz einer suffizienten Rekonstitution der anaeroben Flora im Mikrobiom des Darmes kann die Gabe von Probiotika nicht leisten. Erfolgreicher ist hier die „Transplantation“ von Stuhl im Sinne eines fäkalen Mikrobiomtransfers (FMT). Eine Analyse der zahlreichen verfügbaren Fallserien und Einzel-fallberichte zeigt, dass methodisch die nasogastrale Instillation eine Erfolgsrate von lediglich 77% aufweist, während die rektal-koloskopische Applikation eine bessere Erfolgsquote von bis zu 94% zeitigte [33]. Bei 90% der Patienten mit multipel rezidivierender CDI, die in Kapseln eingeschlossenen Stuhl über zwei Tage einnahmen, wurde eine dauerhafte Resolution erreicht [34]. Im Rahmen der fäkalen Mikrobiom-Transplantation ist eine längerfristige Wiederherstellung der fäkalen Flora für bis zu 24 Wochen erreichbar. Besondere Aufmerksamkeit erfährt diese bislang experimentelle Therapieform, nachdem eine in den Niederlanden durchgeführte randomisiert kontrollierte Studie bei Patienten mit multiplen CDI-Rezidiven frühzeitig beendet werden konnte, da bereits nach Einschluss von 43 Patienten die Stuhltransplantation der konventionellen Therapie mit Vancomycin signifikant überlegen war in Bezug auf Therapieansprechen und Rezidivfreiheit („sustained response“) [35]. Das Wissen der immunologischen Zusammenhänge und die sich daraus ergebenden Konsequenzen hinsichtlich des FMT sind allerdings noch unvollständig. Auch ist die aufwendige Herstellung der „Transplantate“ bisher nicht standardisiert; unbedingt ist auf die adäquate Durchführung umfangreicher Ausschluss-tests bezüglich Infektionsrisiken (z.B. HIV, Hepatitis B/C, darmpathogene Erreger) zu achten. Weder gibt es hier bislang eine internationale bindende Festlegung, noch ist abschließend über eine Zulassung des Transplantats als Medikament (mit dem Anwendungszweck der Heilung des Patienten) oder – wie jedes Transplantat – als Medikalprodukt [36] entschieden. Die Diskussion um den Status des FMT ist in Europa und Nordamerika nicht abgeschlossen und konfrontiert daher den Behandler, der sich bislang auf einen individuellen Heilversuch berufen muss, unter Umständen auch mit forensischen Fragestellungen. Die Evidenz für einen FMT als Standardtherapie bei

rezidivierender CDI ist aktuell noch nicht gegeben, eine generelle Empfehlung für die klinische Praxis daher nicht möglich. Dies wird – unter Verweis auf die einzige bislang verfügbare, randomisierte kontrollierte Studie zum FMT [34] – in einer europäischen Empfehlung [37] anders gesehen.

Bei schwerem Krankheitsbild und hochgradigem Verdacht auf eine *Clostridium-difficile*-Ätiologie sollte die Therapie empirisch-kalkuliert beginnen. Nur bei sehr leichter Symptomatik kann nach alleinigem Absetzen einer laufenden Antibiotika-Gabe, falls möglich, der Spontanverlauf mit Sistieren der Diarrhoe abgewartet werden, bevor eine kausale Therapie begonnen wird.

Tabelle 14.5: Empfehlungen zur Therapie einer Infektion durch *Clostridium difficile* (mod. nach [6], [8], [37])

Klinische Einteilung	Therapie	Dosis	Therapiedauer	EG
Leicht	Metronidazol	3x 500 mg p.o.	10 (–14) Tage	A
	Vancomycin	4x 125 mg p.o.	10 (–14) Tage	A
	Absetzen der auslösenden Antibiotika-Therapie			C
Schwer	Vancomycin	4x 125–500* mg p.o.	10 (–14) Tage	A
	Fidaxomicin	2x 200 mg p.o.	10 Tage	B
Schwer mit Komplikation	Vancomycin	4x 125–500 mg p.o.	10 (–14) Tage	A
	(plus) Metronidazol	3x 500 mg i.v.	10 (–14) Tage	A
	(plus) Vancomycin-Retentionseinläufe	500 mg (ad 100 ml NaCl-Lösung) 4x tgl. intrakolonisch	10 Tage	B
Erstes Rezidiv	Vancomycin	4x 125–500 mg p.o.	10 (–14) Tage	B
	Fidaxomicin	2x 200 mg p.o.	10 Tage	B
Multiple Rezidive	Vancomycin	4x 125–500 mg p.o. (10 Tage) mit anschließendem Ausschleichschema für mindestens 3 Wochen (z.B. 125–500 mg p.o. alle 2–3 Tage)	5–7 Wochen	B
	Fidaxomicin	2x 200 mg p.o.	10 (–14) Tage	B

EG: Empfehlungsgrad

* Die Wahl von Vancomycin oral in der Dosis 4x 500 mg kann bei intestinaler Motilitätsstörung gewählt werden, um ein schnelleres Anfluten bakterizider Wirkspiegel zu erzielen. Ein besseres Ansprechen ist nicht erwiesen.

Literaturverzeichnis

1. World Health Organization (WHO). Diarrhoeal disease – Fact Sheet No. 330. 2013 Apr [cited 2015 Sep 30]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>
2. Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM. Entwicklung infektiöser Durchfallerkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012 [Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012]. *Z Gastroenterol.* 2014 Jun;52(6):549-57. DOI: 10.1055/s-0033-1356442
3. Wilking H, Spitznagel H, Werber D, Lange C, Jansen A, Stark K. Acute gastrointestinal illness in adults in Germany: a population-based telephone survey. *Epidemiol Infect.* 2013 Nov;141(11):2365-75. DOI: 10.1017/S0950268813000046
4. Robert Koch-Institut. Shigellose: Ratgeber für Ärzte. 2015. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Shigellose.html
5. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. 2017. Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuecher/2016.html?nn=2374622>
6. Lübbert C, John E, von Müller L. Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Oct;111(43):723-31. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0723
7. Lübbert C. Antimicrobial therapy of acute diarrhoea: a clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(2):193-206. DOI: 10.1586/14787210.2016.1128824
8. Hagel S, Eppele HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, Marth T, Meyer E, Mielke M, Moos V, von Müller L, Nattermann J, Nothacker M, Pox C, Reisinger E, Salzberger B, Salzer HJ, Weber M, Weinke T, Suerbaum S, Lohse AW, Stallmach A; Weitere Mitglieder der Leitlinienkommission sind am Ende des Beitrags gelistet. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple [S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease]. *Z Gastroenterol.* 2015 May;53(5):418-59. DOI: 10.1055/s-0034-1399337
9. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. *N Engl J Med.* 2000 Jun;342(26):1930-6. DOI: 10.1056/NEJM200006293422601
10. Geerdes-Fenge HF, Löbermann M, Nürnberg M, Fritzsche C, Koball S, Henschel J, Höhn R, Schober HC, Mitzner S, Podbielski A, Reisinger EC. Ciprofloxacin reduces the risk of hemolytic uremic syndrome in patients with Escherichia coli O104:H4-associated diarrhea. *Infection.* 2013 Jun;41(3):669-73. DOI: 10.1007/s15010-012-0387-6
11. Ostroff SM, Kobayashi JM, Lewis JH. Infections with Escherichia coli O157:H7 in Washington State. The first year of statewide disease surveillance. *JAMA.* 1989 Jul;262(3):355-9. DOI: 10.1001/jama.1989.03430030043031
12. Bielaszewska M, Idelevich EA, Zhang W, Bauwens A, Schaumburg F, Mellmann A, Peters G, Karch H. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic Escherichia coli O104:H4 strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jun;56(6):3277-82. DOI: 10.1128/AAC.06315-11
13. Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, Fellermann K, Derad I, Wellhöner P, Büning J, Tiemer B, Katalinic A, Rupp J, Lehnert H, Solbach W, Knobloch JK.

Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA*. 2012 Mar;307(10):1046-52. DOI: 10.1001/jama.2012.264

14. Menne J, Nitschke M, Stinge R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schöcklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T; EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012 Jul;345:e4565. DOI: 10.1136/bmj.e4565
15. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis*. 2001 Jan;32(2):263-9. DOI: 10.1086/318457
16. Thorén A, Wolde-Mariam T, Stintzing G, Wadström T, Habte D. Antibiotics in the treatment of gastroenteritis caused by enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis*. 1980 Jan;141(1):27-31. DOI: 10.1093/infdis/141.1.27
17. Leifeld L, Germer CT, Böhm S, Dumoulin FL, Häuser W, Kreis M, Labenz J, Lembcke B, Post S, Reinshagen M, Ritz JP, Sauerbruch T, Wedel T, von Rahden B, Kruis W. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis [S2k guidelines diverticular disease/diverticulitis]. *Z Gastroenterol*. 2014 Jul;52(7):663-710. DOI: 10.1055/s-0034-1366692
18. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Apr;69(4):881-91. DOI: 10.1093/jac/dkt477
19. Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Jul;52(7):2403-6. DOI: 10.1128/AAC.00090-08
20. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, Bourassa C. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun;40(11):1591-7. DOI: 10.1086/430315
21. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011 Feb;364(5):422-31. DOI: 10.1056/NEJMoa0910812
22. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, Krulicki W. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55 Suppl 2:S132-42. DOI: 10.1093/cid/cis338

23. Freeman J, Vernon J, Morris K, Nicholson S, Todhunter S, Longshaw C, Wilcox MH; Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent *Clostridium difficile* Ribotypes' Study Group. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Mar;21(3):248.e9-248.e16.
DOI: 10.1016/j.cmi.2014.09.017
24. Peláez T, Alcalá L, Alonso R, Rodríguez-Crèixems M, García-Lechuz JM, Bouza E. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jun;46(6):1647-50. DOI: 10.1128/AAC.46.6.1647-1650.2002
25. Körber-Irrgang B, von Müller M, Westenberger J, Hafner D, Herrmann M, Kresken M; Working Party "Antimicrobial Resistance" of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Comparative susceptibilities of *Clostridium difficile* isolates to fidaxomicin obtained from community and hospitalized patients: results of the PEG 2013 study. In: 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2016 Apr 9-12; Amsterdam, Netherlands. P0615.
26. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, Welte T, Kuijper EJ. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun;48(12):1732-5. DOI: 10.1086/599224
27. Bricker E, Garg R, Nelson R, Loza A, Novak T, Hansen J. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD004610.
DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub2
28. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, Rees R, Taylor B, Wood E, Malakun R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep 7;(9):CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub4
29. Norén T, Wullt M, Akerlund T, Bäck E, Odenholt I, Burman LG. Frequent emergence of resistance in *Clostridium difficile* during treatment of *C. difficile*-associated diarrhea with fusidic acid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Sep;50(9):3028-32. DOI: 10.1128/AAC.00019-06
30. Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, Rincón C, Hortal J, Peláez T. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis.* 2005 Jun;40(11):1625-34. DOI: 10.1086/429916
31. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD003048.
DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
32. Allen SJ. The potential of probiotics to prevent *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Mar;29(1):135-44. DOI: 10.1016/j.idc.2014.11.002
33. Kleger A, Schnell J, Essig A, Wagner M, Bommer M, Seufferlein T, Härter G. Fecal transplant in refractory *Clostridium difficile* colitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Feb;110(7):108-15.
DOI: 10.3238/arztebl.2013.0108
34. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA.* 2014 Nov;312(17):1772-8. DOI: 10.1001/jama.2014.13875

35. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan;368(5):407-15.
DOI: 10.1056/NEJMoa1205037
36. Smith MB, Kelly C, Alm EJ. Policy: How to regulate faecal transplants. *Nature*. 2014 Feb;506(7488):290-1. DOI: 10.1038/506290a
37. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar;20 Suppl 2:1-26.
DOI: 10.1111/1469-0691.12418

15. Antibiotika-Therapie beim alten Menschen

Peter Walger, Hans Jürgen Heppner

Einleitung

Altern der Bevölkerung bedeutet, dass sich die Zusammensetzung der Bevölkerung immer mehr in Richtung älterer Menschen verschiebt. Im Jahr 2050 wird der Anteil der über 65-Jährigen auf 30–40% geschätzt, zugleich wird sich der Anteil der Hochbetagten (80 Jahre und älter) auf bis zu 15% erhöhen und sich damit fast verdreifachen [1]. Dieser demographische Wandel führt zu einer Zunahme geriatrischer Patienten in allen Bereichen der medizinischen Versorgung. So ist es von großer Bedeutung, die grundlegende Definition des geriatrischen Patienten zu kennen (siehe **Tabelle 15.1**).

Tabelle 15.1: Definition des geriatrischen Patienten [2]

Geriatrische Patienten sind definiert durch:

- Geriatrietypische Multimorbidität und
- höheres Lebensalter* (überwiegend 70 Jahre oder älter)
** die geriatrietypische Multimorbidität ist hierbei vorrangig vor dem kalendarischen Alter zu sehen;*
- oder allein durch das Alter 80 Jahre oder älter*
** auf Grund der alterstypisch erhöhten Vulnerabilität, z.B. wegen*
 - des Auftretens von Komplikationen und Folgeerkrankungen,
 - der Gefahr der Chronifizierung sowie
 - des erhöhten Risikos eines Verlustes der Autonomie mit Verschlechterung des Selbsthilfestatus

Der Anteil der akut zu versorgenden 90-jährigen Patienten steigt ebenfalls, beispielsweise in der Herzchirurgie [3] oder der Alterstraumatologie [4]. Dies erfordert ein hohes Maß an geriatrischem Sachverstand bei der Betreuung, wenn bei dieser vulnerablen Patientengruppe begleitende oder verkomplizierende Infektionen behandelt werden müssen [5]. Unter adäquater Therapie ist das Outcome bei erhaltener Funktionalität gut [6]. Daher ist es wichtig, die grundlegenden Besonderheiten in der antiinfektiven Therapie beim alten Menschen zu kennen.

Multimorbidität, also das gleichzeitige Vorliegen mehrerer chronischer behandlungsbedürftiger Erkrankungen, führt in der Konsequenz zur Multimedikation und damit zur Gefahr synergistischer Nebenwirkungen und unerwünschter Interaktionen bei der Antibiotika-Therapie.

Neben den physiologischen körperlichen Altersveränderungen führt auch die Immunseneszenz zu einer größeren Infektanfälligkeit in diesem Patientenkollektiv. Morbidität und Mortalität zahlreicher Infektionskrankheiten steigen mit zunehmendem Alter. Infektionen sind eine der Haupttodesursachen bei älteren Patienten [7].

Die häufigste infektionsbedingte Todesursache bei Patienten >65 Jahre ist die ambulant erworbene Pneumonie (CAP), wobei Pflegebedürftigkeit und insbesondere Bettlägerigkeit das Letalitätsrisiko deutlich erhöhen [8]. Zahlreiche weitere Infektionen wie Harnwegsinfektionen, Sepsis, Haut- und Weichgewebeerkrankungen, 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 [9], [10], [11].

Ältere Patienten mit bakteriellen Infektionen weisen wegen eingeschränkter lokaler und systemischer Reaktionen auf die Infektion andere klinische Merkmale auf als junge Patienten. Die Symptome einer akuten Infektion beim älteren Patienten sind in der Regel „unspezifisch“ und „atypisch“. Das Kardinalsymptom einer bakteriellen Infektion, Fieber, ist in über 30% der Fälle nicht vorhanden [12]. Die üblichen laborchemischen Marker für die Detektion einer Infektion, wie Leukozytenzahl oder C-reaktives Protein (CRP), können initial ebenfalls häufig normal oder nur minimal verändert sein [13]. CRP und Leukozytenzahl sind daher bei geriatrischen Patienten unzuverlässige Parameter [14].

Schwerpunkte Antibiotika-assoziiierter Nebenwirkungen im Alter

Durch physiologische Veränderungen ergeben sich im Alter Auswirkungen auf die Pharmakokinetik. Dies betrifft sowohl die Freisetzung und Resorption des Arzneistoffes als auch die Verteilung durch die Verschiebung von Fett- und Wassermasse im Alter und die (vornehmlich renale) Wirkstoffelimination. Eine Zusammenfassung der wichtigsten altersbedingten Veränderungen mit Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Antiinfektiva zeigt **Tabelle 15.2**.

Tabelle 15.2: Pharmakokinetik und physiologisches Altern

Pharmakokinetik	Alternsphysiologische Veränderungen	Veränderung
Resorption	Magensaftproduktion ↓ Magen-Darm-Motilität ↓ Magenentleerungsgeschwindigkeit ↓ Gastrointestinale Durchblutung ↓ First-Pass-Effekt ↓	Konzentration säurelabiler Arzneistoffe ↑ Konzentration schwacher Säuren ↓ Verzögerte Resorption
Verteilung	Anteil Körperfett ↑ Anteil Körperwasser ↓ Muskelmasse ↓ Herzleistung ↓ Albumin ↓	Verteilungsvolumen von hydrophilen Arzneistoffen ↓ Verteilungsvolumen von lipophilen Arzneistoffen ↑
Hepatische Metabolisierung	Leberdurchblutung ↓ Lebermasse ↓	Hepatische Clearance ↓ Halbwertszeit ↑
Renale Elimination	Nierendurchblutung ↓ Glomeruläre Filtrationsrate ↓ Tubuläre Exkretion und Rückresorption ↓	Renale Clearance ↓ Halbwertszeit ↑ Gefahr der Kumulation

Über 30% der Menschen >70 Jahre haben mindestens fünf chronische Erkrankungen [11]. Ein extensiver Gebrauch von verschriebenen und rezeptfreien OTC (=over-the-counter)-Medikamenten sowie von pflanzlichen Präparationen ist typisch für alte Menschen. So nehmen 25% der Frauen über 65 Jahre (USA) fünf verordnete Medikamente und 12% zehn oder mehr Medikamente ein. Dies erhöht zwangsläufig das Komplikationsrisiko [15].

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 [16], 35% der >70-Jährigen erhalten 5 bis 8, 15% mehr als 13 verschiedene Medikamente [17]. Zusätzliche pflanzliche oder sonstige Nahrungsergänzungsmittel nahmen 14% (1998) [18] bzw. 26–27% (2002) [19], [20] der untersuchten Älteren ein.

Eine fiktive 79-jährige Patientin mit fünf der häufigsten Komorbiditäten (COPD, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Osteoporose, Osteoarthritis) erhält entsprechend den Leitlinien (USA 2005) täglich 12 Medikamente, nach komplizierten Einnahmeregeln mit unvorhersehbaren Interaktionen zwischen

Krankheiten und Medikamenten bzw. zwischen Medikamenten und mit zahlreichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen [21].

Nebenwirkungen von Medikamenten sind bei älteren Patienten generell bis zu 3-mal häufiger als bei 30-Jährigen [22]. Bei der Einnahme von bis zu 5 Medikamenten besteht ein UAW-Risiko (**U**nerwünschte **A**rzneimittel-**W**irkungen) von 4%, bei 6–10 Medikamenten von 10% und bei 11–15 Medikamenten von 28% [23]. UAWs finden sich insgesamt bei 14,6–35% der alten Patienten. 20–25% 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 [24]. Interaktionen spielen bei rund 40% der UAWs eine Rolle. Ein niedriges Körpergewicht ist besonders häufig mit UAWs assoziiert. Über 80% der UAW-assoziierten stationären Aufnahmen sind vermeidbar [25], [26].

Prävalenz von inadäquaten Verordnungen

Daten aus den USA, Kanada und Europa belegen einen hohen Anteil „Potentiell Inadäquater Medikationen“ (PIM) bei alten Patienten, z.B. in den USA 1994: 23,5%, USA 1996: 20% (davon 3% aus der Beers-Liste (historisch die erste publizierte PIM-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, alleinlebend und hat einen geringen Gesundheitsstatus sowie niedrigen sozialen Status [27], [28].

Die Beers Criteria [29] 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 in den USA, Frankreich, den Niederlanden und Kanada publiziert worden [30], [31], [32], [33]. 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 [34]. Eine auf die Verhältnisse in Deutschland zugeschnittene Aufstellung stellt die PRISCUS-Liste dar. Sie umfasst 83 Wirkstoffe, die als potenziell ungeeignet für Senioren gelten, und aus 18 verschiedenen Arzneistoffklassen eines breiten Spektrums an Behandlungsgebieten entstammen [35], [36]. Allerdings wird hier zu Antibiotika mit Ausnahme von Nitrofurantoin keine dezidierte Stellung bezogen.

Durch die Polypharmazie kommt es generell zu einer Risikoerhöhung für unerwünschte Wirkungen, und die Gefahr von klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen steigt. Dies ist auch für einige Antiinfektiva, die zu einer bestehenden Multimedikation hinzugefügt werden, beschrieben. Um diese potentiellen Risiken zu minimieren, sollte hierauf bei Entscheidungen zur antiinfektiven Arzneimitteltherapie mit einer erhöhten Aufmerksamkeit geachtet werden.

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.

Dies kann dann schnell zu behandlungsbedürftigen und zum Teil lebensbedrohlichen Situationen führen [37].

Antibiotika-Verordnungen für alte Patienten

Die Bewertung der verschiedenen Antibiotika-Klassen (bzw. einzelner Substanzen daraus) erfolgt nach spezifischen dem Alter des Patienten angepassten Aspekten und Risiken (siehe **Tabelle 15.3**).

Tabelle 15.3: Bewertung der einzelnen Antibiotikaklassen bzw. einzelner Substanzen daraus nach Nebenwirkungen und Interaktionsrisiken im Alter

Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiken	Kritische Substanzen	Konkrete UAWs; Bemerkungen	Literatur
<i>Clostridium-difficile</i> -Selektion	<p>Hohes Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> Clindamycin Cephalosporine (Breitspektrum) Fluorchinolone (Risiko für hypervirulente <i>C.-difficile</i>-Stämme) Carbapeneme <p>Weniger hohes Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aminopenicilline, insbesondere in Kombination mit Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI), Acylaminopenicilline +/- BLI <p>Moderates Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schmalspektrum-Penicilline Makrolide, Cotrimoxazol <p>Geringes Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> Metronidazol Vancomycin, Teicoplanin Daptomycin, Fosfomycin Aminoglykoside, Tetracycline, Glycylcycline 	Grundsätzlich sind alle Antibiotika mit dem Risiko einer <i>Clostridium-difficile</i> -Selektion assoziiert. Es lassen sich Substanzen mit hohem, moderatem und niedrigem Risiko abgrenzen. Auch die therapeutisch eingesetzten Antibiotika haben ein immanentes Selektionsrisiko, so dass die prophylaktische Gabe z.B. von Metronidazol zusätzlich zur Antibiotika-Therapie nicht indiziert ist. Ein Antibiotikum, welches in der Vorgeschichte eine <i>C.-difficile</i> -Kolitis verursacht hat, sollte zukünftig strikt vermieden werden (Anamnese!).	[38], [39], [40]
Neuropsychiatrische Nebenwirkungen	Fluorchinolone, Metronidazol, Carbapeneme (besonders Imipenem), hochdosierte Penicilline (besonders Penicillin G ≥30 Mega), Cephalosporine (besonders Cefazolin)	Neuropathie, Enzephalopathie, Delir, Krämpfe Das Alter selbst ist ein bedeutender Risikofaktor; bei vorbestehender ZNS-Schädigung erhöhtes Delir-Risiko bereits bei geringer Noxe. Antiinfektiva-Nebenwirkungen und Begleitsymptome der Infektion selbst lassen sich nicht immer abgrenzen.	[41], [42], [43]
	Linezolid	Serotoninsyndrom, periphere Neuropathien	
	Clarithromycin, Sulfamethoxazol	Psychosen	
	Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Streptomycin	Ototoxizität, Neurotoxizität 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 Umgebungsgeräusche verstärkt.	

Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiken	Kritische Substanzen	Konkrete UAWs; Bemerkungen	Literatur
Neuropsychiatrische Nebenwirkungen	Isoniazid	Vitamin-B6-Antagonist, Enzephalopathie, Ataxie, periphere Neuropathie, Krämpfe, Prävention durch Vitamin-B6-Gabe (fixe Kombination als Tuberkulostatikum)	
Interaktionen mit Psychopharmaka			
	Makrolide, Fluorchinolone und Azol-Antimykotika	Verstärkung anticholinerger und serotoninerger Symptome durch CYP-3A4 oder 1A2-Inhibition	[44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57]
	Linezolid	Synergistische Verstärkung serotoninerger Effekte insbesondere von Antidepressiva vom SSRI-Typ, aber auch tri- und tetracyclischer Antidepressiva CAVE: Lange Liste potentiell serotoninerger Substanzen u.a. Opioide, Katecholamine, Amphetamine, Kokain, Lithium, Tryptophan, Valproat	
Interaktionen mit anderen wichtigen Arzneimitteln			
Bei Antikoagulation mit Phenprocoumon	Cephalosporine, Amoxicillin/Clavulansäure, Cotrimoxazol, Clarithromycin, Azol-Antimykotika (CYP-3A4-Inhibition)	INR-Anstieg = Blutungsrisiko erhöht	
	Rifampicin (CYP-3A4-Induktion)	INR-Abfall = Thrombose- und Embolierisiko erhöht Die Induktion führt auch zum Wirkverlust weiterer CYP-abhängiger Substanzen z.B. Calciumantagonisten, Theophyllin, Phenytoin und verschiedener Psychopharmaka.	
Bei Antikoagulation mit neuen oralen Antikoagulanzen	Makrolide (nicht Azithromycin) Azol-Antimykotika und einige HIV-Virustatika (Proteasen-Inhibitoren) durch CYP3A4- und P-Glykoprotein-Inhibition bei Rivaroxaban und Apixaban, P-gp-Inhibition bei Dabigatran	Blutungsrisiko erhöht	
	Rifampicin (CYP-Induktion)	Wirkungsverlust der Antikoagulation	
Bei Lipidsenkung mit CSE-Hemmern	Makrolide (CYP-3A4-Hemmung); Daptomycin (Synergismus)	Rhabdomyolyse	
Bei antihypertensiver Therapie mit Calciumantagonisten (Dihydropyridine)	Makrolide (CYP-3A4-Hemmung)	Hypotonie, Reflextachykardie	
Bei antiobstruktiver Therapie mit Theophyllin oder Einnahme von Coffein	Fluorchinolone (CYP-1A2-Hemmung)	gesteigerte ZNS-Erregbarkeit	

Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiken	Kritische Substanzen	Konkrete UAWs; Bemerkungen	Literatur
Bei diuretischer Therapie mit Schleifendiuretika, bei antiphlogistischer Therapie mit Nichtsteroidalen Antiphlogistika, bei Gabe von Cisplatin oder Amphotericin B	Aminoglykoside, Glykopeptide und Beta-Lactam-Antibiotika Aminoglykoside und Erythromycin	Verstärkung der nephrotoxischen Effekte Verstärkung der Ototoxizität	
Bei Therapie mit Antidepressiva	Fluorchinolone (synergistisch oder CYP-1A2-Inhibition), Linezolid (synergistisch), Makrolide (CYP-3A4-Inhibition)	Verstärkung anticholinerg, serotoninerger oder unspezifisch neuropsychiatrischer Nebenwirkungen	
	Penicilline Eine Ausnahme ist eine CYP-3A4-Induktion durch Flucloxacillin	Keine klinisch relevanten Interaktionen mit den hepatischen CYP-Systemen Bei längerer Therapiedauer von 2–3 Wochen Wirkverlust von CYP-3A4-abhängigen Substraten wie z.B. Phenprocoumon	
	Erythromycin und Clarithromycin	Hemmung des hepatischen CYP-3A4-Systems kann zu bedrohlicher Toxizität zahlreicher Substanzen führen, deren hepatische Elimination gehemmt wird. Hierzu zählen insbesondere zahlreiche Psychopharmaka wie Risperidon, Clozapin, Clomipramin, Antikonvulsiva wie Phenytoin, Carbamazepin und Valproinsäure sowie u.a. Simvastatin und andere Statine, Theophyllin, Warfarin und einige Anti-HIV-Mittel. Das geringste Interaktionspotenzial hat Azithromycin.	
QT-Verlängerung	Fluorchinolone, Makrolide, Metronidazol	Besonders bei Polypharmazie zusammen mit Betablockern, Antiarrhythmika, Psychopharmaka, Phenytoin Ergänzend müssen hier die Azole erwähnt werden, die ein nicht unerhebliches Risiko der QT-Verlängerung bergen und über die Hemmung von CYP450 mit vielen anderen Arzneimitteln in unerwünschte Interaktion treten und deren QT-Verlängerungs-Potential zusätzlich steigern.	[58], [59], [60], [61], [62]
Nephrotoxizität	Aminoglykoside, Glykopeptide, Cotrimoxazol, Nitrofurantoin, alle Beta-Lactam-Antibiotika, insbesondere Penicilline und Cephalosporine	Interstitielle Nephritis in <1%; Dosisanpassung der meisten Antibiotika an die verringerte Nierenfunktion, von den Fluorchinolonen nur Ofloxacin/Levofloxacin ab einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min und Ciprofloxacin ab <30 ml/min. Cotrimoxazol kann durch einen inhibitorischen Effekt auf die renale Aldosteron-Wirkung zu lebensbedrohlicher Hyperkaliämie führen, insbesondere bei Kombination mit Thiazid-Diuretika und ACE-Hemmern.	

Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiken	Kritische Substanzen	Konkrete UAWs; Bemerkungen	Literatur
Ototoxizität	Aminoglykoside, Erythromycin, seltener Clarithromycin Glykopeptide	transienter Hörverlust bei hohen Dosen bzw. bei Gabe in der Niereninsuffizienz Auch Glykopeptide haben eine ototoxische Nebenwirkung durch irreparable Schädigung der Hörschnecke. Das Risiko steigt enorm bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz.	
Hepatotoxizität	Rifampicin, Amoxicillin/Clavulansäure, Isoxazolylpenicilline, Erythromycin Fluorchinolone	In 1 bis 10 % leichter Transaminasen-Anstieg, der in den meisten Fällen weder einen Therapieabbruch noch eine Dosisreduktion erfordert. Wegen einzelner schwerwiegender, zum Teil tödlicher Leberkomplikationen wurden orales Moxifloxacin und Levofloxacin 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 Fluorchinolon-Therapie ist daher essenziell. Dosisanpassung nur bei schwerer Leberinsuffizienz	
Fehl- und Unterernährung sowie bei Exsikkose	Makrolide, Clindamycin, Ciprofloxacin, Minocyclin, Metronidazol, Linezolid, Tigecyclin	Dosierung nach Nieren-Clearance und physiologischen Parametern reduzieren	[63]
Multiresistenz-Induktion oder -Selektion (Kollateralschäden)	Kritische Antibiotika besonders Fluorchinolone, Cephalosporine, Vancomycin	Siehe andere Kapitel	
Seltene Nebenwirkungen mit hohem Morbiditätsrisiko	Fluorchinolone Linezolid Meropenem bei gleichzeitiger Valproat-Therapie	Achillessehnenruptur Serotoninsyndrom Status epilepticus durch Valproat-Wirkverlust	[64]

Beurteilung der Nierenfunktion im Alter

Die Veränderung der renalen Eliminationsfunktion stellt die klinisch bedeutsamste Veränderung einer Körperfunktion im Hinblick auf die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen dar und tritt mit höherem Alter zwangsläufig auf [65]. 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 Kreatinin-Produktion in Abhängigkeit vom progredienten Verlust an Muskelmasse im Alter sinkt, bleibt der Serum-Kreatinin-Spiegel konstant. Kreatinin-Spiegel im oberen Normbereich weisen daher auf eine bereits bestehende Nierenfunktionseinschränkung hin. Ein Anstieg des Serum-Kreatinin 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 [66], wobei auch dieser Parameter kontrovers diskutiert wird [67]. Am zuverlässigsten scheint diese Methode im Bereich einer beginnenden Nierenfunktionseinschränkung zu sein, bei der sich noch keine Erhöhungen des Kreatinins 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 [68].

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, antimikrobielle Vortherapien, vorbestehende Krankenhausaufenthalte, Versorgung in Pflegeheimen, Rehabilitationseinrichtungen und sonstigen tertiären Versorgungsstrukturen, Träger invasiver „devices“ wie enterale Ernährungssonden, zentrale Venenverweilkatheter, Trachealkanülen und Harnwegskatheter, andere ambulante nosokomiale Risiken wie Dialyse, Versorgung chronischer Ulzera oder sonstige Pflegebedürftigkeit und vorbestehende Kolonisation kumulieren mit steigendem Alter. Erwartungsgemäß treten bei Bewohnern von Pflegeheimen in Abhängigkeit ihrer Funktionseinschränkungen vermehrt resistente Erreger auf [69], [70]. Das Risiko für Multiresistenz stellt im Falle einer Infektion besondere Anforderungen an die Verordnung einer adäquaten Antibiotika-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 [71], [72]. Das Multiresistenzrisiko muss individuell erfasst werden, eine pauschale Annahme eines altersbedingt erhöhten MRE-Risikos ohne Würdigung der individuellen Risikofaktoren führt zu inadäquater Übertherapie mit Breitspektrum-Antibiotika.

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 (unerwünschte 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 kürzest möglichen Dauer entsprechend dem physiologischen Status des Patienten sowie Monitoring von Effektivität und Toxizität zur frühen Erkennung erwarteter und unerwarteter Nebenwirkungen. Geriatrische Patienten sind durch die ihnen eigene Frailty, also das Syndrom der Gebrechlichkeit, in hohem Maße gefährdet, einen komplikationsreichen Verlauf mit einer erschwerten Rekonvaleszenz und einer höheren Mortalität zu erleiden [73]. Daher müssen Empfehlungen die besonderen Bedingungen der antibiotischen Therapie bei alten Patienten reflektieren.

Literaturverzeichnis

1. Tesch-Römer C, Engstler H, Wurm S. Altwerden in Deutschland. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2006. DOI: 10.1007/978-3-531-90138-1
2. Singler K, Heppner HJ. Besonderheiten des älteren Notfallpatienten. Notfall Rettungsmed. 2012;15(3):255-64. DOI: 10.1007/s10049-012-1591-8
3. Afilalo J, Steele R, Manning WJ, Khabbaz KR, Rudski LG, Langlois Y, Morin JF, Picard MH. Derivation and Validation of Prognosis-Based Age Cutoffs to Define Elderly in Cardiac Surgery. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016 Jul;9(4):424-31. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002409
4. Stenqvist C, Madsen CM, Riis T, Jørgensen HL, Duus BR, Lauritzen JB, van der Mark S. Orthogeriatric Service Reduces Mortality in Patients With Hip Fracture. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2016 Jun;7(2):67-73. DOI: 10.1177/2151458515625296
5. Beckett CL, Harbarth S, Huttner B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. Clin Microbiol Infect. 2015 Jan;21(1):3-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.08.018
6. Rossio R, Franchi C, Ardoino I, Djade CD, Tettamanti M, Pasina L, Salerno F, Marengoni A, Corrao S, Marcucci M, Peyvandi F, Biganzoli EM, Nobili A, Mannucci PM; REPOSI Investigators. Adherence to antibiotic treatment guidelines and outcomes in the hospitalized elderly with different types of pneumonia. Eur J Intern Med. 2015 Jun;26(5):330-7. DOI: 10.1016/j.ijim.2015.04.002
7. Hepper HJ, Sieber C, Cornel S, Walger P, Peter W, Bahrmann P, Philipp B, Singler K, Katrin S. Infections in the elderly. Crit Care Clin. 2013 Jul;29(3):757-74. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.03.016
8. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gattermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, de Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016 [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016]. Pneumologie. 2016 Mar;70(3):151-200. DOI: 10.1055/s-0042-101873
9. Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T, editors. Gesundheit und Krankheit im Alter. Berlin: RKI; 2009. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/alter_gesundheit.html
10. Glaeske G, Trittin C, editors. Weichenstellung: Altern in unserer Gesellschaft. Neue Herausforderungen für das Gesundheitswesen. [Beiträge des 2. Medizinkongresses der Gmünder ErsatzKasse GEK und des Zentrums für Sozialpolitik der Universität Bremen 2007]. St.-Augustin: Asgard; 2008. (GEK-Edition Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; 62). DOI: 10.4126/FRL01-006401684
11. Mayer KU, Baltes PB, editors. Die Berliner Altersstudie. Berlin: Akademie Verlag; 1996.
12. Norman DC. Fever in the elderly. Clin Infect Dis. 2000 Jul;31(1):148-51. DOI: 10.1086/313896
13. Simonetti AF, Viasus D, Garcia-Vidal C, Carratalà J. Management of community-acquired pneumonia in older adults. Ther Adv Infect Dis. 2014 Feb;2(1):3-16. DOI: 10.1177/2049936113518041
14. Hortmann M, Singler K, Geier F, Christ M. Erkennen von Infektionen beim älteren Notfallpatienten [Recognition of infections in elderly emergency patients]. Z Gerontol Geriatr. 2015 Oct;48(7):601-7. DOI: 10.1007/s00391-015-0903-2

15. Nordheim J, Maaz A, Winter MHJ, Kuhlmei A, Hofmann W. Vielnutzung von Krankenversicherungsleistungen im Alter – eine Analyse von Krankenhaus- und Arzneimitteldaten. *Z Evid Fortb Qual Gesundheitswesen*. 2006;100(8):609-15.
16. Paffrath U, Schwabe D, editors. *Arzneiverordnungsreport (AVR)*. Berlin: Springer Verlag; 2005.
17. Glaeske G, Janhsen K. *GEK Arzneimittelreport*. Asgard: St Augustin; 2005. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; 36). Available from: <https://www.barmer.de/blob/38794/69caad9cdc56978154af12bdac7aa874/data/pdf-arzneimittel-report-2005.pdf>
18. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002 Jan;287(3):337-44. DOI: 10.1001/jama.287.3.337
19. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch Intern Med*. 2005 Feb;165(3):281-6. DOI: 10.1001/archinte.165.3.281
20. Nahin RL, Fitzpatrick AL, Williamson JD, Burke GL, Dekosky ST, Furberg C; GEM Study Investigators. 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 Nov;54(11):1725-35. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00942.x
21. Bolon M, Weber SG. General Principles of antimicrobial selection. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana A, editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York, Chicago: Mc Craw Hill Medical; 2009. p. 1517-30.
22. Veehof LJ, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 Sep;55(7):533-6. DOI: 10.1007/s002280050669
23. Nash DB, Koenig JB, Chatterton ML. Why the elderly need individualized pharmaceutical care. Office of Health Policy and Clinical Outcomes. Philadelphia: Thomas Jefferson University, April 2000. Available from: <https://www.npcnow.org/system/files/research/download/Why-the-Elderly-Need-Individualized-Pharmaceutical-Care.pdf>
24. Thürmann PA, Werner U, Hanke F, Schmiedl S, Drewelow B, Hippus M, et al. Arzneimittelrisiken bei hochbetagten Patienten: Ergebnisse deutscher Studien. In: 31. Interdisziplinäres Forum der Bundesärztekammer „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“; 2007 Jan 11-13; Berlin. Cologne: Deutscher Ärzte-Verlag; 2007. p. 216-24.
25. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46-54. DOI: 10.1023/A:1015570104121
26. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 Jul;329(7456):15-9. DOI: 10.1136/bmj.329.7456.15
27. Rochon PA, Lane CJ, Bronskill SE, Sykora K, Anderson GM, Mamdani MM, Gurwitz JH, Dhalla IA. Potentially inappropriate prescribing in Canada relative to the US. *Drugs Aging*. 2004;21(14):939-47. DOI: 10.2165/00002512-200421140-00004

28. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, Meyer GS. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2823-9. DOI: 10.1001/jama.286.22.2823
29. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991 Sep;151(9):1825-32. DOI: 10.1001/archinte.1991.00400090107019
30. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997 Jul;157(14):1531-6. DOI: 10.1001/archinte.1997.00440350031003
31. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24. DOI: 10.1001/archinte.163.22.2716
32. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;63(8):725-31. DOI: 10.1007/s00228-007-0324-2
33. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997 Feb;156(3):385-91.
34. Hanke F, Szymanski J, Jaehde U, Thürmann PA. Drug-related problems in nursing homes – a prospective study [Abstract 8th Annual Congress of Clinical Pharmacology]. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(10):500.
35. Holt S, Thürmann PA. Erstellung einer Liste potentiell inadäquater Medikation für ältere multimorbide Patienten. In: 7. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerks für Versorgungsforschung. Köln, 16.-18.10.2008. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2008. DocP6.9. Available from: <http://www.egms.de/de/meetings/dkvf2008/08dkvf182.shtml>
36. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Aug;107(31-32):543-51. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0543
37. Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, Kirchner M, Hartmann N, Bürkle T, Maas R. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Mar;110(13):213-9. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0213
38. Levy DG, Stergachis A, McFarland LV, Van Vorst K, Graham DJ, Johnson ES, Park BJ, Shatin D, Clouse JC, Elmer GW. Antibiotics and *Clostridium difficile* diarrhea in the ambulatory care setting. *Clin Ther*. 2000 Jan;22(1):91-102. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)87980-1
39. Gordon D, Young LR, Reddy S, Bergman C, Young JD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. *J Hosp Infect*. 2016 Feb;92(2):173-7. DOI: 10.1016/j.jhin.2015.10.009
40. Ostrowsky B, Ruiz R, Brown S, Chung P, Koppelman E, van Deusen Lukas C, Guo Y, Jalon H, Sumer Z, Araujo C, Sirtalan I, Brown C, Riska P, Currie B. Lessons learned from implementing *Clostridium difficile*-focused antibiotic stewardship interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Oct;35 Suppl 3:S86-95. DOI: 10.1086/677828
41. Lally L, Mannion L. The potential for antimicrobials to adversely affect mental state. *BMJ Case Rep*. 2013 Jul 5;2013. pii: bcr2013009659. DOI: 10.1136/bcr-2013-009659

42. Ben-Chetrit E, Rothstein N, Munter G. Ciprofloxacin-induced psychosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Aug;57(8):4079. DOI: 10.1128/AAC.00672-13
43. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther.* 2014 Nov;36(11):1489-1511.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.09.020
44. Sakai Y, Naito T, Arima C, Miura M, Qin L, Hidaka H, Masunaga K, Kakuma T, Watanabe H. Potential drug interaction between warfarin and linezolid. *Intern Med.* 2015;54(5):459-64. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3146
45. Lippi G, Favaloro EJ, Mattiuzzi C. Combined administration of antibiotics and direct oral anticoagulants: a renewed indication for laboratory monitoring? *Semin Thromb Hemost.* 2014 Oct;40(7):756-65. DOI: 10.1055/s-0034-1381233
46. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *Am J Med.* 2014 Jul;127(7):657-663.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.01.044
47. Altena R, van Roon E, Folkeringa R, de Wit H, Hoogendoorn M. Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. *Haematologica.* 2014 Feb;99(2):e26-7. DOI: 10.3324/haematol.2013.097287
48. Clark NP, Delate T, Riggs CS, Witt DM, Hylek EM, Garcia DA, Ageno W, Dentali F, Crowther MA; Warfarin-Associated Research Projects and Other Endeavors Consortium. Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. *JAMA Intern Med.* 2014 Mar;174(3):409-16. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.13957
49. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007 Dec;5(4):345-51. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2007.12.002
50. Clark DB, Andrus MR, Byrd DC. Drug interactions between linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors: case report involving sertraline and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2006 Feb;26(2):269-76. DOI: 10.1592/phco.26.2.269
51. Serio RN. Acute delirium associated with combined diphenhydramine and linezolid use. *Ann Pharmacother.* 2004 Jan;38(1):62-5. DOI: 10.1345/aph.1D018
52. Lorenz RA, Vandenberg AM, Canepa EA. Serotonergic antidepressants and linezolid: a retrospective chart review and presentation of cases. *Int J Psychiatry Med.* 2008;38(1):81-90. DOI: 10.2190/PM.38.1.h
53. Niwa T, Morimoto M, Hirai T, Hata T, Hayashi M, Imagawa Y. Effect of penicillin-based antibiotics, amoxicillin, ampicillin, and piperacillin, on drug-metabolizing activities of human hepatic cytochromes P450. *J Toxicol Sci.* 2016 Feb;41(1):143-6. DOI: 10.2131/jts.41.143
54. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD, Kosterink JG, Alffenaar JW. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: a systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and Beta-lactams. *Pharmaceutics.* 2011 Nov 18;3(4):865-913. DOI: 10.3390/pharmaceutics3040865
55. Niedrig D, Maechler S, Hoppe L, Corti N, Kovari H, Russmann S. Drug safety of macrolide and quinolone antibiotics in a tertiary care hospital: administration of interacting co-medication and QT prolongation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016 Jul;72(7):859-67. DOI: 10.1007/s00228-016-2043-z

56. Frommeyer G, Fischer C, Lange PS, Leitz P, Fehr M, Bogossian H, Milberg P, Eckardt L. Divergent electrophysiologic profile of fluconazole and voriconazole in an experimental whole-heart model of proarrhythmia. *Eur J Pharmacol*. 2016 Apr;776:185-90. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.02.051
57. Tholakanahalli VN, Potti A, Hanley JF, Merliss AD. Fluconazole-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother*. 2001 Apr;35(4):432-4. DOI: 10.1345/aph.10210
58. Paparella M, Martina V, Rizzo MA, Gallieni M. What every doctor should know about drug safety in patients with chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2015;184:24-50. DOI: 10.1159/000365821
59. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010 Jun;170(12):1045-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.142
60. Mörike K, Schwab M, Klotz U. Use of aminoglycosides in elderly patients. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Drugs Aging*. 1997 Apr;10(4):259-77. DOI: 10.2165/00002512-199710040-00003
61. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, Sorgini Peterlini MA, Azzalis LA, Campos Junqueira VB, Fonseca FL. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Feb;19(4):694-700.
62. Shields RK, Martello JL, Potoski BA. Is vancomycin ototoxicity a significant risk? *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Oct;53(10):4572; author reply 4572-3. DOI: 10.1128/AAC.00537-09
63. Thomas JA, Burns RA. Important drug-nutrient interactions in the elderly. *Drugs Aging*. 1998 Sep;13(3):199-209. DOI: 10.2165/00002512-199813030-00003
64. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991 Jun;148(6):705-13. DOI: 10.1176/ajp.148.6.705
65. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Feb;113(6):85-91. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0085
66. Ferraro S, Pasqualetti S, Carnevale A, Panteghini M. Cystatin C provides a better estimate of the effect of glomerular filtration rate on serum human epididymis protein 4 concentrations. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Oct;54(10):1629-34. DOI: 10.1515/cclm-2015-1272
67. Colantonio LD, Tanner RM, Warnock DG, Gutiérrez OM, Judd S, Muntner P, Bowling CB. The role of cystatin-C in the confirmation of reduced glomerular filtration rate among the oldest old. *Arch Med Sci*. 2016 Feb;12(1):55-67. DOI: 10.5114/aoms.2016.57580
68. Wiggins J, Patel SR. Changes in Kidney Function. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana A, editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York, Chicago: Mc Craw Hill Medical; 2009. p. 1009-15.
69. Min L, Galecki A, Mody L. Functional disability and nursing resource use are predictive of antimicrobial resistance in nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Apr;63(4):659-66. DOI: 10.1111/jgs.13353
70. Etherton-Beer CD, Inglis T, Waterer G. Prevalence of oropharyngeal antibiotic-resistant flora among residents of aged care facilities: a pilot study. *Respirology*. 2015 Oct;20(7):1139-41. DOI: 10.1111/resp.12545

71. Bolon M, Weber SG. General Principles of antimicrobial selection. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana A, editors. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. 6th ed. New York, Chicago: Mc Craw Hill Medical; 2009. p. 1517-30.
72. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest. 1999 Feb;115(2):462-74.
DOI: 10.1378/chest.115.2.462
73. Bauer JM, Sieber CC. Frailty: ein neues Syndrom mit hoher Relevanz für den Arzt in einer alternden Gesellschaft. Dtsch Med Wochenschr. 2007;112(2):1-4.

16. Infektionen durch multiresistente gramnegative Stäbchen – ESBL-Bildner, Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae, Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*

Béatrice Grabein, Michael Ebenhoch, Ernst Kühnen, Florian Thalhammer

Antibiotika zur Therapie von Infektionen durch MRGN

Amoxicillin/Clavulansäure und Piperacillin/Tazobactam

Definitionsgemäß hemmt Clavulansäure in vitro ESBL-positive Enterobakterien und hat im Vergleich zu Sulbactam eine höhere Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) Aktivität [1]. Tazobactam besitzt eine stärkere inhibitorische Aktivität als Clavulansäure und Sulbactam gegen ESBL, zeigt jedoch fast immer eine unzureichende inhibitorische Aktivität gegen Carbapenemasen [2]. Rezente Studien zeigen, dass bei gegebener In-vitro-Empfindlichkeit Amoxicillin/Clavulansäure bzw. Piperacillin/Tazobactam zur Therapie von Infektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae eingesetzt werden können [3], [4]. Hierbei muss jedoch ein Inokulum-Effekt berücksichtigt werden, welcher bei Piperacillin/Tazobactam ausgeprägter als bei Amoxicillin/Clavulansäure ist [5], [6], [7]. Als logische Konsequenz wurden in den aktuellen EUCAST-Richtlinien separate Grenzwerte für Amoxicillin/Clavulansäure für Urinisolat von *Escherichia coli* eingeführt [8]. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass in unterschiedlichen Ländern und Regionen unterschiedliche ESBL-Typen vorhanden sind. Die klinischen Daten beziehen sich überwiegend auf Typen, die in Spanien und Italien weit verbreitet sind. Inwieweit diese Daten auf deutsche oder österreichische Verhältnisse übertragbar sind, ist derzeit nicht eindeutig geklärt.

Temocillin

Temocillin, 1988 eingeführt, ist ein semisynthetisches 6- α -Methoxyderivat von Ticarcillin, welches gegen zahlreiche Enterobakterien wirksam ist, jedoch nicht gegen Non-Fermenter, grampositive Aerobier und Anaerobier. Die Methoxygruppe bewirkt, dass Temocillin gegen zahlreiche Beta-Lactamasen [9], inklusive ESBL [10], [11], AmpC [12] und gegen *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemasen (KPC), jedoch nicht gegen Metallo-Beta-Lactamasen und OXA-48 stabil ist. Die Standarddosierung beträgt 2x 2 g und die zugelassene maximale Dosierung 3x 2 g Temocillin. Eine kürzlich publizierte Studie empfiehlt für kritisch kranke Patienten eine Tagesdosis von 6 g Temocillin, entweder dreimal täglich intermittierend oder nach einer Ladungsdosis von 2 g Temocillin kontinuierlich [13]. Eine englische Studie mit einem breiten Indikationsspektrum (Harnwegsinfektion, Bakteriämie, Pneumonie) bestätigt die Wirksamkeit von Temocillin bei ESBL- bzw. AmpC-positiven Enterobakterien-Infektionen [14]. Temocillin ist in Belgien, Frankreich und Großbritannien, jedoch nicht in Deutschland, Österreich und der Schweiz zugelassen. In begründeten Fällen ist die Einzeleinfuhr nach §73 Abs.3 AMG aber möglich.

Avibactam

Avibactam ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von Nicht-Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitoren. Diese BLI sind potenter und breiter wirksam als Tazobactam. Sie schließen auch Beta-Lactamasen der Ambler Klassen A (inklusive Carbapenemasen wie KPC), C (AmpC) sowie D ein (**Tabelle 16.1**) [15], [16]. Avibactam ist in der Kombination mit Ceftazidim bereits zugelassen und wird in der Kombination mit Ceftarolin bzw. Aztreonam in Studien z.Zt. geprüft.

Ceftazidim/Avibactam

Die fixe Kombination Ceftazidim/Avibactam hat aufgrund der oben erwähnten Beta-Lactamase-Aktivität gegen AmpC-Beta-Lactamasen auch eine etwa vierfach stärkere Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa* als Ceftazidim alleine [17]. Bedingt durch den Austausch einer Aminosäure in der Carbapenemase KPC-2 wurden bei *Escherichia coli* bereits Resistenzen gegen Ceftazidim/Avibactam beobachtet [3]. Die empfohlene Dosierung ist 3x 2,5 g Ceftazidim/Avibactam entsprechend einem Verhältnis von 2 g Ceftazidim zu 0,5 g Avibactam. Es liegen auch Phase-1-Studiendaten zu 3x 4 g Ceftazidim/Avibactam (3 g + 1 g) vor [18]. Die Elimination der beiden Arzneistoffe erfolgt ausschließlich renal, weshalb entsprechende Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig sind. Die Konzentration beider Substanzen in der Epithelial lining Flüssigkeit (ELF) betrug etwa 30% der Plasmakonzentration. Die Zulassung erfolgte für komplizierte intraabdominelle Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis, nosokomiale Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, sowie für die Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen.

Ceftolozan/Tazobactam

Ceftolozan ist dem Ceftazidim strukturell ähnlich, unterscheidet sich jedoch von Ceftazidim durch die Seitenkette an Position 3 [19]. Hieraus resultiert eine starke Bindung an die Penicillin-bindenden Proteine, welche für die hohe Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*, einschließlich mehrfach resistenter Stämme, verantwortlich ist [20]. Die fixe Kombination ist zudem wirksam gegen ESBL-positive Enterobakterien, jedoch nicht gegen AmpC- und Carbapenemase-bildende Stämme (**Tabelle 16.2**) [21], [22]. Ceftolozan/Tazobactam ist für die Behandlung intraabdomineller Infektionen (in Kombination mit Metronidazol) [23] sowie komplizierter Harnwegsinfektionen und der Pyelonephritis [24] zugelassen. Die zugelassene Dosierung von Ceftolozan/Tazobactam (in einem Verhältnis von 2:1) beträgt 3x 1,5 g bei einer Infusionsdauer über eine Stunde, für die Behandlung der Pneumonie wird eine Dosierung von 3x 3 g in der Zulassungsstudie verwendet (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02070757>).

Ertapenem

Ertapenem ist ein Carbapenem ohne Aktivität gegen Non-Fermenter und Enterokokken. Im Gegensatz zur US-amerikanischen Zulassung ist Ertapenem in Europa nur für die Therapie von intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbenen Pneumonien, akuten gynäkologischen Infektionen sowie Haut- und Weichteilinfektionen beim diabetischen Fußsyndrom zugelassen, jedoch nicht für Harnwegsinfektionen und

Pyelonephritis, obgleich es hierfür gute Studiendaten gibt [25]. Ertapenem ist wie alle Carbapeneme gegen ESBL-positive Enterobakterien aktiv. Die Dosierung beträgt aufgrund der langen Halbwertszeit 1x 1 g Ertapenem, wobei zur Behandlung der nicht urogenitalen Infektionen wegen der hohen Eiweißbindung die zulassungsüberschreitende Dosierung (Off-Label-Use) von 1x 2 g Ertapenem empfohlen wird [26]. Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geboten, da bei diesen durch höhere Plasmaspiegel klassentypische ZNS-Nebenwirkungen auftreten können.

Tigecyclin

Tigecyclin, eine Weiterentwicklung von Minocyclin, ist der erste Vertreter der Glycylcycline mit einem breiten Wirkspektrum, welches MRSA, VRE und ESBL-bildende Enterobacteriaceae einschließt. *Pseudomonas aeruginosa* wird hingegen nicht erfasst, im Gegenteil sogar selektioniert.

Aufgrund der sehr guten Membrangängigkeit und des damit verbundenen hohen Verteilungsvolumens erreicht Tigecyclin nur sehr geringe Serumkonzentration. Damit ist die Substanz nur bedingt zur Therapie von bakteriämisch verlaufenden Infektionen geeignet [27]. In klinischen Studien zeigte sich eine signifikante Unterlegenheit im Vergleich zu Imipenem bei der Behandlung von Patienten mit einer *Acinetobacter baumannii*-Bakteriämie [28]. Auch in der Behandlung von Patienten mit nosokomialer, beatmungsassoziierte Pneumonie war Tigecyclin dem Imipenem signifikant unterlegen [29], [30]. Die Ursache hierfür dürfte ein zu niedriges Verhältnis AUC/MHK aufgrund der nur mäßigen Lungenpenetration gewesen sein. In einer Phase-II-Studie wurde Tigecyclin bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie in höherer Dosierung eingesetzt. Der klinische Heilungserfolg war in der Gruppe der Patienten, die 200 mg als Anfangsdosis und danach 100 mg alle 12 h erhielten, höher als in der Gruppe der mit Imipenem behandelten Patienten und der Gruppe, die Tigecyclin in einer niedrigeren Dosierung (150 mg als Anfangsdosis, danach 75 mg alle 12 h) erhielten [31]. Deshalb sollte Tigecyclin bei schweren Infektionen in der beschriebenen höheren Dosierung eingesetzt werden [31].

Fosfomycin

Fosfomycin sollte zur Vermeidung des Risikos einer Resistenzentwicklung unter Therapie immer nur im Rahmen einer Kombinationstherapie und im Hinblick auf das PK/PD-Verhältnis in hoher Dosierung (bis 24 g Fosfomycin/Tag, siehe **Tabelle 16.2** und **Tabelle 16.3**) verabreicht werden [32], [33]. Fosfomycin weist zahlreiche positive Eigenschaften wie fehlende Proteinbindung, hohe Wirkspiegel sowie sehr gute Penetration in Muskel, Lunge, Knochen, Liquor [34] und Biofilme sowie Schutz vor Ototoxizität und Nephrotoxizität [35] auf. Als negativ sind die hohe Natriumbelastung (14,5 mval Na⁺ pro g) und die verstärkte Kaliumsekretion zu werten.

Eine frühe Metaanalyse untersuchte die Wirksamkeit von Fosfomycin bei ESBL-positiven Stämmen von *Escherichia coli* bzw. *Klebsiella pneumoniae* und schlussfolgert, dass Fosfomycin bei Harnwegsinfektionen eingesetzt werden kann [36]. Eine im selben Jahr publizierte spanische Studie berichtete allerdings, dass mit zunehmender Zahl der Fosfomycin-Verordnungen ein Anstieg der Resistenzrate bei den ESBL-positiven *Escherichia coli*-Stämmen gegenüber Fosfomycin von 4,4% (2005) auf 11,4% (2009) verbunden war [37].

Tabelle 16.1: Aktivität von Beta-Lactamase-Inhibitoren [15]

Beta-Lactamase	Inhibitor (IC ₅₀ µM)	
	Tazobactam	Avibactam
TEM-1	0,01	0,01
KPC-2	43,00	0,17
SHV-1	0,07	KA*
SHV-4	0,06	0,003
SHV-5	0,01	KA*
CTX-M-15	0,01	0,01
AmpC (<i>P. aeruginosa</i>)	1,49	0,13
P99	12,00	0,1
OXA (<i>A. baumannii</i>)	58,00	KA*

* Keine Angabe

Tabelle 16.2: Therapieempfehlungen bei Infektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae

Diagnose	Therapieempfehlung	Dosierung/Tag	Therapiedauer	EG
Pneumonie	Meropenem oder Imipenem jeweils ggf. plus Fosfomycin oder Temocillin*	3x 1–2 g 3–4x 1 g 3x 4–8 g 2–3x 2 g	7–14 Tage	A A A B
Sepsis	Meropenem oder Imipenem jeweils ggf. plus Fosfomycin oder Temocillin*	3x 1–2 g 3–4x 1 g 3x 4–8 g 2–3x 2 g	7–10 Tage	A A A B
Intraabdominelle Infektion	Meropenem oder Imipenem oder Ertapenem oder Tigecyclin oder Ceftolozan/Tazobactam oder Temocillin*	3x 2 g 3–4x 1 g 1x 2 g Anfangsdosis: 200 mg Danach: 100 mg alle 12 h 3x 1,5–3 g 2–3x 2 g	7–10 Tage	A A B A B B
Komplizierte Harnwegsinfektion	Ertapenem oder Piperacillin/Tazobactam oder Ceftolozan/Tazobactam oder Temocillin*	1x 2 g 4x 4,5 g 3x 1,5 g 2–3x 2 g	Bis 3–5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors	A B B B

EG: Empfehlungsgrad

* in Deutschland und Österreich nur über die internationale Apotheke zu beziehen

Colistin

Bei den Dosisangaben ist zu beachten, dass 30 mg Colistin-Base 1 Mio. IE entsprechen.

Colistin ist sowohl gegenüber ESBL-bildenden Enterobacteriaceae als auch gegenüber Carbapenemase-bildenden Enterobacteriaceae in vitro wirksam. Colistin wirkt ebenfalls gegenüber Carbapenem-resistenten *Acinetobacter-baumannii*-Stämmen und gegenüber multiresistenten *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten.

Colistin ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen: Beatmungsassoziierte Pneumonie, Bakteriämie/Sepsis, Abdominal-, Harnwegs- und Knocheninfekte sowie Meningitis [38]. Die initiale i.v. Ladungsdosis soll bei 9–12 Mio. IE liegen [39], da ausreichend hohe Wirkspiegel sonst erst nach 2–3 Tagen

erreicht werden. Höhere Erhaltungsdosen werden unter Beachtung von Körpergewicht, Kreatinin-Clearance und Neurotoxizität meist gut toleriert [39], [40].

Zusätzlich zur systemischen Gabe besteht die Möglichkeit der inhalativen Gabe zur Behandlung der Pneumonie. Es werden damit deutlich höhere Konzentrationen im Sputum [41] und im Lungengewebe [42], [43] erreicht als bei der intravenösen Applikation. Die zusätzliche inhalative Therapie führte zur schnelleren mikrobiologischen Eradikation und zu höheren klinischen Heilungsraten. Allerdings ließ sich in den bisherigen klinischen Studien keine Senkung der Letalität nachweisen [44], [45]. Die Applikation sollte über einen Ultraschallvernebler mit einer anzustrebenden Partikelgröße von 3–5 µm erfolgen [46].

Aufgrund der sehr schlechten Penetration von Polymyxinen in das ZNS bei intravenöser Gabe kann Colistin bei Patienten mit ZNS-Infektionen intraventrikulär bzw. intrathekal verabreicht werden.

Therapie von Infektionen durch Extended-Spektrum-Beta-Lactamase-bildende Enterobacteriaceae

„Extended-Spektrum“ Beta-Lactamase (ESBL; Beta-Lactamasen mit erweitertem Wirkspektrum) produzierende Enterobakterien haben in den letzten Jahren massiv an Bedeutung gewonnen und stellen heute in Europa ein größeres therapeutisches Problem als Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme dar [47]. Die Beta-Lactamasen können gemäß Ambler-Klassifikation in vier Klassen (A–D, **Abbildung 16.1**) [48] sowie nach Bush-Jacoby phänotypisch bzw. funktional in drei Gruppen unterteilt werden. Klasse A und D Enzyme hydrolysieren Penicilline sowie – im geringeren Ausmaß – Oxyimino-Cephalosporine; Klasse C Beta-Lactamasen hydrolysieren Cephalosporine stärker als Penicilline [49]. Das Wissen um die einzelnen Beta-Lactamasen ist angesichts der neuen Therapieoptionen notwendig, um die neuen Cephalosporin-Kombinationen punktgenau einsetzen und Carbapeneme in der Therapie von ESBL-positiven Enterobakterien einsparen zu können; diese sind häufig auch gegen Fluorchinolone resistent.

Abbildung 16.1: Einteilung der Beta-Lactamasen, nach [48]

Serin-β Lactamasen	Metallo-β Lactamasen	Serin-β Lactamasen	Serin-β Lactamasen
Klasse A	Klasse B	Klasse C	Klasse D
Beta-Lactamasen mit erweitertem Wirkspektrum (ESBL)			
<ul style="list-style-type: none"> – TEM – SHV – CTX-M 		<ul style="list-style-type: none"> – AmpC – CMY, DHA – MOX, FOX 	<ul style="list-style-type: none"> – OXA-2,-9
Carbapenemasen			
<ul style="list-style-type: none"> – KPC – GES – SME 	<ul style="list-style-type: none"> – VIM – IMP, NDM – GOB, GIM 		<ul style="list-style-type: none"> – OXA-48 – OXA-23,-24,-58 – OXA-72

Als Therapieoptionen stehen derzeit Beta-Lactamase-Inhibitoren (Avibactam, Clavulansäure, Tazobactam) in fixer Kombination mit einem Penicillin (Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam) oder Cepha-

Iosporin (Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam) sowie Temocillin, die Carbapeneme (Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, Meropenem), Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin zur Verfügung.

Therapie von Infektionen durch Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae

Die Therapie von Infektionen durch Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae, vor allem *Klebsiella pneumoniae*, aber auch *Escherichia coli* und andere Vertreter, sogenannte 4MRGN, ist gekennzeichnet durch extrem limitierte Therapieoptionen und das Fehlen prospektiver, randomisierter multizentrischer Studien. Zwei prospektive randomisierte Studien untersuchen derzeit Colistin in Monotherapie versus Colistin in Kombination mit einem Carbapenem (NCT01732250 und NCT01597973). Die Ergebnisse der Studien standen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der vorliegenden Empfehlungen noch nicht zur Verfügung [50]. Die derzeitigen Therapieempfehlungen basieren demnach im Wesentlichen auf Fallserien, Beobachtungsstudien, nicht randomisierten Vergleichsstudien und Expertenmeinungen und konzentrieren sich auf Infektionen durch *Klebsiella pneumoniae*, meist mit *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemasen (KPC), OXA-48 oder Metallo-Beta-Lactamasen (z.B. VIM). Ob die Ergebnisse auch auf andere Enterobacteriaceae mit Carbapenem-Resistenz und andere Mechanismen der Carbapenem-Resistenz zu übertragen sind, ist derzeit unklar.

Die Prävalenz Carbapenem-resistenter Klebsiellen steigt auch in Deutschland langsam an, ist aber nach wie vor sehr gering. Das Antibiotika-Resistenz-Surveillance-System (ARS) am RKI weist für das Jahr 2015 eine Prävalenz von 0,4% Carbapenem-intermediären und -resistenten Stämmen bezogen auf Imipenem und Meropenem aus (<https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceDevelopment.aspx>). In der PEG Resistenzstudie 2013 betrug der Anteil der nicht mehr voll empfindlichen Stämme 1,6% (Imipenem) bzw. 1,3% (Meropenem) (<http://www.p-e-g.org/econtext/resistenzdaten>). Die Daten des Nationalen Referenz-zentrums für gramnegative Erreger zeigen, dass in Deutschland vor allem OXA-48 gefunden wird, daneben KPC-2, VIM-1, NDM-1 und KPC-3 [51].

Als in vitro wirksame Therapieoptionen stehen prinzipiell Colistin, Tigecyclin, einige Aminoglykoside und Fosfomycin zur Verfügung. Auch Ceftazidim/Avibactam ist gegenüber KPC-Bildnern in vitro wirksam. Der Stellenwert von Ceftazidim/Avibactam als Möglichkeit zur Behandlung von Infektionen durch KPC-Bildner ist aufgrund der limitierten klinischen Daten derzeit aber noch nicht abzuschätzen.

Der Nachweis einer Carbapenemase als Resistenzmechanismus führt nicht immer zu einem phänotypisch resistenten Erreger. Daher spielt die Kenntnis über die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Erregers eine wesentliche Rolle, weshalb mikrobiologische Laboratorien bei Carbapenemase-Bildnern unbedingt die MHK für Imipenem und/oder Meropenem berichten sollten. Die MHK für Ertapenem ist zwar der beste Marker für das Vorliegen einer Carbapenemase, sie spielt jedoch für die Frage einer Option für eine Kombinationstherapie eine untergeordnete Rolle. Für MHK-Werte bis 8 mg/l gegenüber Meropenem wird eine Wirksamkeit als Kombinationspartner postuliert.

Die bisher vorliegenden klinischen Daten, die allerdings aus nicht randomisierten Studien mit kleinen Fallzahlen stammen, deuten darauf hin, dass bei Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae vorzugsweise eine Kombinationstherapie unter Einschluss eines Carbapenems eingesetzt werden

sollte [52], [53], [54]. Allerdings ist die Datenlage durch viele ungeklärte Fragen gekennzeichnet. In einer Fallserie aus Griechenland [52] waren viele Isolate phänotypisch nicht Carbapenem-resistent, außerdem werden meist keine Angaben gemacht, ob bei den Patienten eine Monoinfektion durch den Carbapenem-resistenten Stamm oder eine polymikrobielle Infektion unter Beteiligung auch von Carbapenem-empfindlichen Isolaten vorlag. Dies würde einen Bias zugunsten der Kombination bedingen, da die Carbapenem-sensiblen Erreger mit einem wirksamen Therapieregime behandelt wurden [55]. In den meisten Studien fand auch keine Adjustierung statt, ob die kalkulierte Initialtherapie adäquat oder inadäquat war. Als weiterer kritischer Punkt ist zu sehen, dass die Dosierungsempfehlungen für Colistin erst kürzlich deutlich erhöht wurden. In den „Kombinationstherapie-Studien“ wurde vielfach keine nach heutigen Gesichtspunkten ausreichend hohe Dosierung verabreicht.

Ein Therapieansatz mit zwei Carbapenemen – Ertapenem plus Doripenem oder Meropenem – ist theoretisch attraktiv [56]. Das Prinzip beruht darauf, dass die Carbapenemasen eine höhere Affinität zu Ertapenem als zu Doripenem und Meropenem haben. Wird Ertapenem (eine Stunde) vor Doripenem bzw. Meropenem verabreicht, wird Ertapenem zwar inaktiviert, bleibt aber an der Carbapenemase gebunden, sodass das andere Carbapenem (Doripenem oder Meropenem) wirken kann [56]. Bisher wurden 38 Fälle von Patienten, die dieses Therapieregime erhielten, publiziert. Bei 22 Patienten war die Therapie erfolgreich [56], [57], [58], [59].

Zur Bedeutung von Fosfomycin als Kombinationspartner liegt eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie mit 41 Intensiv-Patienten vor. In allen Fällen war eine Blutstrominfektion oder Beatmungsassoziierte Pneumonie durch einen Carbapenem-resistenten *Klebsiella-pneumoniae*-Stamm diagnostiziert worden. Die Therapie führte bei Gabe einer medianen Dosis von 24 g/Tag bei etwa 54% der Patienten zum klinischen Erfolg. Die Kombinationspartner waren überwiegend Tigecyclin und Colistin, aber auch Carbapeneme und Aminoglykoside [60].

Bisher gibt es keine Daten zu einer geeigneten Antibiotika-Kombination, die im Sinne eines „Carbapenem-sparenden“ Regimes oder in Situationen, wo aufgrund der Höhe der MHK kein Carbapenem eingesetzt werden kann, verwendet werden soll. Unklar ist auch, ob eine Kombination aus drei in vitro wirksamen Antibiotika einer Kombination aus zwei in vitro wirksamen Antibiotika überlegen ist, auch wenn die Daten aus einigen Fallserien vorsichtig in diese Richtung interpretiert werden könnten.

Therapieempfehlung

Trotz der geringen Evidenz wird auf der Basis der vorliegenden Daten eine Therapieempfehlung durch die Expertengruppe ausgesprochen, die bis zum Vorliegen der Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien als Basis für die Behandlung der Patienten mit schweren Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae dienen soll.

Bei schweren Infektionen, wie Blutstrominfektionen oder Pneumonie, wird eine Kombinationstherapie empfohlen. Wenn die Carbapenem-MHK bei 8 mg/l oder darunter liegt, ist eine Carbapenem-basierte Kombinationstherapie zu bevorzugen. Liegt die Carbapenem-MHK über 8 mg/l, sollte eine Kombination aus Colistin und Tigecyclin und ggf. zusätzlich Fosfomycin oder ein Aminoglykosid gegeben werden.

Die prolongierte oder kontinuierliche Gabe von Carbapenemen zur Behandlung von Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae ist bisher nicht untersucht worden. Daher wird hier keine Empfehlung für oder gegen diese Applikationsformen ausgesprochen. Die kontinuierliche Gabe des Carbapenems soll aber auf keinen Fall ohne ein therapeutisches Drug-Monitoring erfolgen, da die Gefahr kontinuierlich subtherapeutischer Spiegel besteht (s.a. Kapitel 3 und Kapitel 11).

Colistin erreicht bei systemischer Gabe nur niedrige Konzentrationen im Lungengewebe, so dass eine additive inhalative Therapie bei Pneumonie erwogen werden kann [61].

Tabelle 16.3 macht Vorschläge für die Therapie bei Pneumonie und Sepsis durch Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae

Tabelle 16.3: Therapieempfehlungen bei Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae

Diagnose	Therapieempfehlung	Dosierung/Tag	Therapiedauer	EG
Pneumonie	Meropenem* plus Colistin	3x 2 g Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h	7–14 Tage	A
	Colistin plus Tigecyclin ggf. plus Fosfomycin	Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h Anfangsdosis: 200 mg, danach 100 mg alle 12 h 3x 8 g	7–14 Tage	B
Sepsis	Meropenem* plus Colistin	3x 2 g Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h	7–10 Tage	A
	Colistin plus Fosfomycin ggf. plus Aminoglykosid	Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h 3x 8 g hochdosiert als Einmalgabe	7–10 Tage	B

EG: Empfehlungsgrad

* Bei MHK ≤ 8 mg/l!

Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente *Acinetobacter-baumannii*-Stämme

Die Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente *Acinetobacter-baumannii*-Stämme, sogenannten 4MRGN, stellt eine große Herausforderung dar. In diesen Fällen stehen nur noch wenige wirksame Antibiotika zu Verfügung, für die es allesamt keine groß angelegten prospektiven Studien zur klinischen Wirksamkeit gibt, so dass die Therapieempfehlungen auf Fallserien, nicht randomisierten Vergleichsstudien und Expertenmeinungen beruhen.

Neben Colistin und Tigecyclin sind bei *Acinetobacter-baumannii*-Infektionen Sulbactam und Cotrimoxazol von Bedeutung.

Colistin sollte in Kombination mit einer zweiten wirksamen Substanz, wie z.B. Tigecyclin, Sulbactam, einem Aminoglykosid oder auch einem Carbapenem, kombiniert werden, da kleinere Beobachtungsstudien Hinweise liefern konnten, dass eine Kombinationstherapie einer Monotherapie mit Colistin überlegen ist [62].

Sulbactam

Sulbactam hat eine hohe Affinität zu den Penicillin-bindenden Proteinen 1a und 2 und besitzt daher als einziger synthetischer Beta-Lactamase-Inhibitor eine relevante antibakterielle Aktivität gegen *Acinetobacter baumannii*. Die Substanz ist charakterisiert durch eine zeitabhängige Bakterizidie, welche am besten über die %T>MHK beschrieben wird [63], [64]. Im Tiermodell zeigte die Therapie mit Sulbactam vergleichbare Ergebnisse wie Imipenem, aber höhere Heilungs- und Überlebensraten als Colistin [65]. Die wenigen klinischen Daten, die zur Verfügung stehen, weisen aus, dass die Therapie mit Sulbactam ebenso effektiv ist wie die Therapie mit einem Carbapenem bzw. Colistin [66], [67], [68]. In einer weiteren Arbeit fanden sich sogar signifikant höhere klinische Heilungsraten für Sulbactam im Vergleich zu Colistin [69].

Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

Cotrimoxazol zeigt eine hohe In-vitro-Wirksamkeit, auch bei Colistin-resistenten Stämmen [70], [71]. Von den im Jahr 2015 in Deutschland im Rahmen von ARS getesteten *Acinetobacter-baumannii*-Komplex-Isolaten waren 92,1% Cotrimoxazol-sensibel [72]. Vergleichbare Daten konnten in den PEG-Resistenzstudien 2010 und 2013 mit Sensibilitätsraten von 74,7% bzw. 71,6% für *Acinetobacter baumannii* sensu stricto gezeigt werden [73]. Allerdings gibt es keine klinische Studie zur Wirksamkeit. Es existieren lediglich Fallberichte, wo Cotrimoxazol meist in Kombination mit einer zweiten Substanz gegeben wurde. Alle veröffentlichten Fälle einer Therapie mit Cotrimoxazol wurden als Therapieerfolg beschrieben [74]. Eine generelle Therapieempfehlung kann mangels Daten aber nicht gegeben werden. Allerdings steht mit Cotrimoxazol eine Substanz zur Verfügung, die insbesondere bei Infektionen durch Colistin-resistente Stämme eine mögliche Therapieoption, speziell bei Harnwegsinfektionen, darstellt.

Kombinationstherapie

Aufgrund der suboptimalen Pharmakokinetik und schnellen Resistenzentwicklung, sowohl von Colistin als auch von Tigecyclin, und der eingeschränkten Vorhersagbarkeit des Ergebnisses der In-vitro-Testung von Sulbactam auf die klinische Wirksamkeit wurden in mehreren Studien verschiedene Kombinationstherapien untersucht. In einer retrospektiven Arbeit bei Patienten mit *Acinetobacter-baumannii*-Bakteriämien war die Kombination aus Colistin, entweder mit einem Carbapenem, Sulbactam oder bei wenigen Patienten mit einem anderem Kombinationspartner, der Monotherapie mit Colistin bezüglich der Letalität signifikant überlegen [62]. Carbapeneme scheinen auch bei In-vitro-Resistenz klinisch eine synergistische Wirkung in Kombination mit Colistin zu entwickeln.

Rifampicin zeigt in vitro eine hohe Aktivität gegen multiresistente *Acinetobacter-baumannii*-Stämme. Im Tierexperiment konnte eine Überlegenheit der Kombination aus Rifampicin mit Colistin im Vergleich zu Colistin alleine demonstriert werden [62]. Allerdings ließ sich dieser Effekt in zwei prospektiven klinischen Studien nicht bestätigen [75], [76]. Deshalb kann aufgrund des hohen Interaktionspotentials und der Hepatotoxizität im Moment eine Kombinationstherapie mit Rifampicin nicht empfohlen werden [77].

Tabelle 16.4 und **Tabelle 16.5** fassen die Vorschläge für die Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* zusammen.

Tabelle 16.4: Therapieempfehlungen bei Infektionen durch Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*

Diagnose	Therapieempfehlung	Dosierung/Tag	Therapiedauer	EG
Pneumonie	Colistin	Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h	7–14 Tage	A
	Sulbactam	Ladungsdosis: 2–4 g Erhaltungsdosis: 4x 2–3 g über jeweils 4 h Infusionsdauer	7–14 Tage	B
	Tigecyclin	Anfangsdosis: 200 mg Danach: 100 mg alle 12 h	7–14 Tage	B
Sepsis	Colistin	Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h	7–10 Tage	A
	Sulbactam	Ladungsdosis: 2–4 g Erhaltungsdosis: 4x 2–3 g über jeweils 4 h Infusionsdauer	7–10 Tage	B
Wundinfektion	Colistin	Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h	7–10 Tage	A
	Sulbactam	Ladungsdosis: 2–4 g Erhaltungsdosis: 4x 2–3g über jeweils 4 h Infusionsdauer	7–10 Tage	B
	Tigecyclin (Hochdosistherapie in Klammern)	Anfangsdosis: 100 mg (200 mg) Danach: 50 mg (100 mg) alle 12 h	7–10 Tage	B
Harnwegsinfektion	Colistin	Ladungsdosis: 9–12 Mio. IE Erhaltungstagesdosis: 4,5 Mio. IE alle 12 h	5–7 Tage	A
	Sulbactam	Ladungsdosis: 2–4 g Erhaltungsdosis: 4x 2–3 g über jeweils 4 h Infusionsdauer	5–7 Tage	B
	Tigecyclin (Hochdosistherapie in Klammern)	Anfangsdosis: 100 mg (200 mg) Danach: 50 mg (100 mg) alle 12 h	5–7 Tage	B
	Cotrimoxazol	2–3x 800/160 mg	5–7 Tage	C

EG: Empfehlungsgrad

Tabelle 16.5: Spezielle Applikationsformen von Colistin

Diagnose	Therapieempfehlung	Dosierung	Therapiedauer	EG
Menigitis/ Ventrikulitis	Colistin intrathekale/ intraventrikuläre Applikation	Tag 1: 20.000 IE/Tag Tag 2: 40.000 IE/Tag Tag 3: 60.000 IE/Tag Dosissteigerung bis max. 100.000 IE/Tag	14–21 Tage	C
Pneumonie	Colistin inhalative Gabe	3x 1–2 Mio. IE/Tag	7–14 Tage	C

EG: Empfehlungsgrad

Literaturverzeichnis

1. Payne DJ, Cramp R, Winstanley DJ, Knowles DJ. Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 Apr;38(4):767-72. DOI: 10.1128/AAC.38.4.767
2. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jan;23(1):160-201. DOI: 10.1128/CMR.00037-09
3. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, Almela M, Almirante B, Grill F, Colomina J, Giménez M, Oliver A, Horcajada JP, Navarro G, Coloma A, Pascual A; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis.* 2010 Jan;50(1):40-8. DOI: 10.1086/649537
4. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á; Extended-Spectrum Beta-Lactamases–Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis.* 2012 Jan;54(2):167-74. DOI: 10.1093/cid/cir790
5. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Dec;45(12):3548-54. DOI: 10.1128/AAC.45.12.3548-3554.2001
6. Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae*: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis.* 2015 Apr;15(4):475-85. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70950-8
7. López-Cerero L, Picón E, Morillo C, Hernández JR, Docobo F, Pachón J, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxycillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum beta-lactamase-producing and extended-spectrum beta-lactamase-non-producing *Escherichia coli* isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Feb;16(2):132-6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02893.x
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7-1. 2017. Available from: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/
9. Matagne A, Lamotte-Brasseur J, Dive G, Knox JR, Frère JM. Interactions between active-site-serine beta-lactamases and compounds bearing a methoxy side chain on the alpha-face of the beta-lactam ring: kinetic and molecular modelling studies. *Biochem J.* 1993 Aug;293(Pt 3):607-11. DOI: 10.1042/bj2930607
10. Rodriguez-Villalobos H, Malaviolle V, Frankard J, de Mendonça R, Nonhoff C, Struelens MJ. In vitro activity of temocillin against extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Apr;57(4):771-4. DOI: 10.1093/jac/dkl046
11. Rodriguez-Villalobos H, Bogaerts P, Berhin C, Bauraing C, Deplano A, Montesinos I, de Mendonça R, Jans B, Glupczynski Y. Trends in production of extended-spectrum beta-lactamases among

- Enterobacteriaceae of clinical interest: results of a nationwide survey in Belgian hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jan;66(1):37-47. DOI: 10.1093/jac/dkq388
12. Livermore DM, Hope R, Fagan EJ, Warner M, Woodford N, Potz N. Activity of temocillin against prevalent ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae from south-east England. *J Antimicrob Chemother.* 2006 May;57(5):1012-4. DOI: 10.1093/jac/dkl043
 13. Laterre PF, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, Tulkens PM, Dugernier T. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Mar;70(3):891-8. DOI: 10.1093/jac/dku465
 14. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, Brudney D, Ladenheim D, Ghazy A, Khan I, Virgincar N, Iyer S, Carryn S, Van de Velde S. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Nov;66(11):2628-31. DOI: 10.1093/jac/dkr317
 15. Shlaes DM. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations in clinical development. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Jan;1277:105-14. DOI: 10.1111/nyas.12010
 16. Drawz SM, Papp-Wallace KM, Bonomo RA. New β -lactamase inhibitors: a therapeutic renaissance in an MDR world. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):1835-46. DOI: 10.1128/AAC.00826-13
 17. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PR, Denisuk A, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Lynch JP 3rd, Karlow sky JA. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs.* 2013 Feb;73(2):159-77. DOI: 10.1007/s40265-013-0013-7
 18. Nicolau DP, Siew L, Armstrong J, Li J, Edeki T, Learoyd M, Das S. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Oct;70(10):2862-9. DOI: 10.1093/jac/dkv170
 19. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuk A, Schweizer F, Lagacé-Wiens PR, Rubinstein E, Gin AS, Walkty A, Hoban DJ, Lynch JP 3rd, Karlow sky JA. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs.* 2014 Jan;74(1):31-51. DOI: 10.1007/s40265-013-0168-2
 20. Moyá B, Zamorano L, Juan C, Ge Y, Oliver A. Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Sep;54(9):3933-7. DOI: 10.1128/AAC.00296-10
 21. Chandorkar G, Xiao A, Mouksassi MS, Hershberger E, Krishna G. Population pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in healthy volunteers, subjects with varying degrees of renal function and patients with bacterial infections. *J Clin Pharmacol.* 2015 Feb;55(2):230-9. DOI: 10.1002/jcph.395
 22. Bassetti M, Righi E. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated urinary tract and intra-abdominal infections. *Future Microbiol.* 2015;10(2):151-60. DOI: 10.2217/fmb.14.112
 23. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, Yoon M, Collins S, Yuan G, Barie PS, Eckmann C. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis.* 2015 May;60(10):1462-71. DOI: 10.1093/cid/civ097

24. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet*. 2015 May 16;385(9981):1949-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0
25. Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jul;65(7):1510-3. DOI: 10.1093/jac/dkq152
26. Thalhammer F, Grisold A, Hörmann C, Krafft P, Krause R, Lass-Flörl C, Lechner A, Schima W, Teleky B, Weiss G, Wenisch C, Wenzl E, Wimmer P, Zeitlinger M. Consensus Statement Intraabdominelle Infektionen. *Öster Ärztezeitung*. 2011;Supplementum März:1–8.
27. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jan;49(1):220-9. DOI: 10.1128/AAC.49.1.220-229.2005
28. Kim NH, Hwang JH, Song KH, Choe PG, Kim ES, Park SW, Kim HB, Kim NJ, Park WB, Oh MD. Tigecycline in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: susceptibility and clinical outcome. *Scand J Infect Dis*. 2013 Apr;45(4):315-9. DOI: 10.3109/00365548.2012.732705
29. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, Chuang YC, Maroko RT, Dukart G, Cooper CA, Korth-Bradley JM, Dartois N, Gandjini H; 311 Study Group. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Oct;68(2):140-51. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.05.012
30. Pichardo C, Pachón-Ibañez ME, Docobo-Perez F, López-Rojas R, Jiménez-Mejías ME, Garcia-Curiel A, Pachon J. Efficacy of tigecycline vs. imipenem in the treatment of experimental *Acinetobacter baumannii* murine pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 May;29(5):527-31. DOI: 10.1007/s10096-010-0890-6
31. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Apr;57(4):1756-62. DOI: 10.1128/AAC.01232-12
32. Docobo-Pérez F, Drusano GL, Johnson A, Goodwin J, Whalley S, Ramos-Martín V, Ballesterro-Tellez M, Rodriguez-Martinez JM, Conejo MC, van Guilder M, Rodríguez-Baño J, Pascual A, Hope WW. Pharmacodynamics of fosfomycin: insights into clinical use for antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Sep;59(9):5602-10. DOI: 10.1128/AAC.00752-15
33. Walsh CC, McIntosh MP, Peleg AY, Kirkpatrick CM, Bergen PJ. In vitro pharmacodynamics of fosfomycin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Nov;70(11):3042-50. DOI: 10.1093/jac/dkv221
34. Kühnen E, Pfeifer G, Frenkel C. Penetration of fosfomycin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. *Infection*. 1987 Nov-Dec;15(6):422-4. DOI: 10.1007/BF01647220
35. Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG, Rolfe MW, Rosen JM, McKevitt M, Moorehead L, Montgomery AB, Geller DE; Phase 2 FTI Study Group. Fosfomycin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with pseudomonas airway infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan;185(2):171-8. DOI: 10.1164/rccm.201105-0924OC

36. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jan;10(1):43-50. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70325-1
37. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, Lázaro E, de Abajo FJ, Campos J; Spanish ESBL-EARS-Net Study Group. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Nov;65(11):2459-63. DOI: 10.1093/jac/dkq346
38. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005 May;40(9):1333-41. DOI: 10.1086/429323
39. Mohamed AF, Karaikos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Giamarellou H, Armaganidis A, Cars O, Friberg LE. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Aug;56(8):4241-9. DOI: 10.1128/AAC.06426-11
40. Landersdorfer CB, Nation RL. Colistin: how should it be dosed for the critically ill? *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;36(1):126-35. DOI: 10.1055/s-0034-1398390
41. Yapa SWS, Li J, Patel K, Wilson JW, Dooley MJ, George J, Clark D, Poole S, Williams E, Porter CJ, Nation RL, McIntosh MP. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 05;58(5):2570-9. DOI: 10.1128/AAC.01705-13
42. Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O, Wallet F, Becquemin MH, Le Naour G, Marquette CH, Rouby JJ. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med*. 2010 Jul;36(7):1147-55. DOI: 10.1007/s00134-010-1879-4
43. Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ, Myrianthefs PM, Boutzouka EG, Tsakris A, Baltopoulos GJ. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012 Nov;38(11):1779-86. DOI: 10.1007/s00134-012-2628-7
44. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, De Martino S, Bello G, Maviglia R, Spanu T, Antonelli M. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest*. 2013 Dec;144(6):1768-1775. DOI: 10.1378/chest.13-1018
45. Kuo SC, Lee YT, Yang SP, Chen CP, Chen TL, Hsieh SL, Siu LK, Fung CP. Eradication of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from the respiratory tract with inhaled colistin methanesulfonate: a matched case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Sep;18(9):870-6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03682.x
46. Kollef MH, Hamilton CW, Montgomery AB. Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Dec;26(6):538-44. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000004

47. de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H; BURDEN study group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med.* 2011 Oct;8(10):e1001104.
DOI: 10.1371/journal.pmed.1001104
48. Forstner C, Hagel S, Löffler B, Thalhammer F, Pletz MW. Therapieoptionen bei Infektion durch nosokomiale multiresistente Erreger. *Krankenhaushyg up2date.* 2014;9(4):301–16. DOI: 10.1055/s-0034-1391290
49. Winkler ML, Papp-Wallace KM, Bonomo RA. Activity of ceftazidime/avibactam against isogenic strains of *Escherichia coli* containing KPC and SHV β -lactamases with single amino acid substitutions in the Ω -loop. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Aug;70(8):2279-86. DOI: 10.1093/jac/dkv094
50. Nabarro LE, Veeraraghavan B. Combination therapy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: increasing evidence, unanswered questions, potential solutions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Dec;34(12):2307-11. DOI: 10.1007/s10096-015-2486-7
51. Nationales Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger. Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger. *Epidemiol Bull.* 2016;(2):11-4.
DOI: 10.17886/EpiBull-2016-002
52. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, Stefanou I, Sypsa V, Miriagou V, Nepka M, Georgiadou S, Markogiannakis A, Goukos D, Skoutelis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):2322-8.
DOI: 10.1128/AAC.02166-13
53. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, Spanu T, Ambretti S, Ginocchio F, Cristini F, Losito AR, Tedeschi S, Cauda R, Bassetti M. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012 Oct;55(7):943-50. DOI: 10.1093/cid/cis588
54. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, Losito AR, Bartoletti M, Del Bono V, Corcione S, Maiuro G, Tedeschi S, Celani L, Cardellino CS, Spanu T, Marchese A, Ambretti S, Cauda R, Viscoli C, Viale P; ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jul;70(7):2133-43. DOI: 10.1093/jac/dkv086
55. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, Mussini C, Leibovici L. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Sep;69(9):2305-9. DOI: 10.1093/jac/dku168
56. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jun;55(6):3002-4. DOI: 10.1128/AAC.01420-10
57. Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaikos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 May;57(5):2388-90. DOI: 10.1128/AAC.02399-12
58. Ceccarelli G, Falcone M, Giordano A, Mezzatesta ML, Caio C, Stefani S, Venditti M. Successful ertapenem-doripenem combination treatment of bacteremic ventilator-associated pneumonia due to

- colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun;57(6):2900-1. DOI: 10.1128/AAC.00188-13
59. Cprek JB, Gallagher JC. Ertapenem-Containing Double-Carbapenem Therapy for Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Nov;60(1):669-73. DOI: 10.1128/AAC.01569-15
60. Pontikis K, Karaikos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, Oikonomou A, Poulakou G, Roilides E, Giamarellou H. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Jan;43(1):52-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010
61. Shahbazi F, Dashti-Khavidaki S. Colistin: efficacy and safety in different populations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(4):423-48. DOI: 10.1586/17512433.2015.1053390
62. Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, Alp E, Altay FA, Altin N, Arslan F, Aslan T, Bekiroglu N, Cesur S, Celik AD, Dogan M, Durdu B, Duygu F, Engin A, Engin DO, Gonen I, Guclu E, Guven T, Hatipoglu CA, Hosoglu S, Karahocagil MK, Kilic AU, Ormen B, Ozdemir D, Ozer S, Oztoprak N, Sezak N, Turhan V, Turker N, Yilmaz H. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Aug;33(8):1311-22. DOI: 10.1007/s10096-014-2070-6
63. Akova M. Sulbactam-containing beta-lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Jan;14 Suppl 1:185-8. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01847.x
64. Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin/sulbactam: current status in severe bacterial infections. *Drugs*. 2007;67(13):1829-49. DOI: 10.2165/00003495-200767130-00003
65. Rodríguez-Hernández MJ, Cuberos L, Pichardo C, Caballero FJ, Moreno I, Jiménez-Mejías ME, García-Curiel A, Pachón J. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Apr;47(4):479-82. DOI: 10.1093/jac/47.4.479
66. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect*. 2008 Jun;56(6):432-6. DOI: 10.1016/j.jinf.2008.04.002
67. Choi JY, Kim CO, Park YS, Yoon HJ, Shin SY, Kim YK, Kim MS, Kim YA, Song YG, Yong D, Lee K, Kim JM. Comparison of efficacy of cefoperazone/sulbactam and imipenem/cilastatin for treatment of *Acinetobacter bacteremia*. *Yonsei Med J*. 2006 Feb;47(1):63-9. DOI: 10.3349/ymj.2006.47.1.63
68. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2002 Jun;34(11):1425-30. DOI: 10.1086/340055
69. Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Jun;61(6):1369-75. DOI: 10.1093/jac/dkn128

70. Falagas ME, Vardakas KZ, Kapaskelis A, Triarides NA, Roussos NS. Tetracyclines for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 May;45(5):455-60. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.031
71. 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 Jul;62(1):45-55. DOI: 10.1093/jac/dkn165
72. Robert-Koch-Institut. ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance. Datenstand: 22.8.2016. [cited 2017 Feb 13]. Available from: <https://ars.rki.de>
73. Arbeitsgemeinschaft „Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz“. Individuelle Datenbankabfrage – PEG-Resistenzstudien 2010 und 2013. [cited 2017 Feb 13]. Available from: <http://p-e-g.org/resistenz/database/auswertung.php>
74. Falagas ME, Vardakas KZ, Roussos NS. Trimethoprim/sulfamethoxazole for *Acinetobacter* spp.: A review of current microbiological and clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Sep;46(3):231-41. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.002
75. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, Bassetti M, Malacarne P, Petrosillo N, Galdieri N, Mocavero P, Corcione A, Viscoli C, Zarrilli R, Gallo C, Utili R. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57(3):349-58. DOI: 10.1093/cid/cit253
76. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, Kokturk F, Ornek T, Celebi G. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect*. 2013 Jun;141(6):1214-22. DOI: 10.1017/S095026881200194X
77. Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Drugs*. 2014 Aug;74(12):1315-33. DOI: 10.1007/s40265-014-0267-8

17. Ökonomische Aspekte der Antibiotika-Therapie

Michael Wilke, Claudia Hübner, Wolfgang Kämmerer

Einführung

Die kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen zielt darauf ab, dass zu einem möglichst frühen Zeitpunkt das richtige Antibiotikum gewählt wird, um die größtmögliche Chance auf Heilung der Infektion herbeizuführen. Darüber hinaus sollen die Empfehlungen zur kalkulierten Therapie auch einen Beitrag dazu leisten, dass die Entwicklung von Resistenzen minimiert wird. Im Folgenden sollen die ökonomischen Aspekte der Antibiotika-Therapie analysiert und Strategien vorgestellt werden, die aus ökonomischer Sicht günstig sind. Praktisch alle Studien und Publikationen zur ökonomischen Bewertung bestimmter Antibiotika-Therapiestrategien zeigen, dass klinische (Zeit bis Heilung, Überleben, Anteil Superinfektionen) und ökonomische Vorteile Hand in Hand gehen. Somit führt keine der hier vorgestellten, ökonomisch günstigen Therapiestrategien zu Nachteilen im klinischen Outcome.

In den meisten europäischen Ländern, einschließlich den deutschsprachigen, sind im Krankenhaus Vergütungssysteme im Einsatz, die auf den so genannten „Diagnoses-Related Groups (DRG)“ basieren. Diese Systeme haben als Gemeinsamkeit, dass sie den Krankenhausaufenthalt ausgehend von der Hauptdiagnose, den durchgeführten Interventionen (Operationen und andere Prozeduren) und den eventuell vorhandenen Nebendiagnosen (z.B. nosokomiale Infektionen) pauschal vergüten. Gerade in diesen Vergütungssystemen sind alle diagnostischen und therapeutischen Strategien, die zu einer Verlängerung der Verweildauer führen, von vornherein ökonomisch ungünstig, da die Vergütung in aller Regel auf den mittleren Kosten der Patienten in einer Fallpauschale basiert, die wiederum stark von der mittleren Verweildauer beeinflusst sind. Verlängert sich der stationäre Aufenthalt über die mittlere Verweildauer hinaus, so kostet die Behandlung in aller Regel mehr als die Vergütung des Falles erbringt. In der klassischen Pharmakoökonomie stehen häufig Betrachtungen von Arzneimittelkosten im Vordergrund. Nachdem diese Kosten im Allgemeinen nur ca. 4% der Kosten (Intensivstationen 10%) im Krankenhaus ausmachen, treten sie hinter die Kosten, die mit einer längeren Verweildauer verbunden sind, zurück. Dennoch sollen auch Strategien betrachtet werden, die durch gezielte Intervention zu einer Reduktion der Arzneimittelkosten führen. Schließlich haben die Autoren eine einfache Anleitung in diesen Text aufgenommen, mit der eigene Analysen durchgeführt werden können.

Nicht betrachtet werden hier pharmakoökonomische Kenngrößen wie Kosteneffektivität oder Kosten pro gewonnenem, qualitätsadjustierten Lebensjahr (Cost/QALY), da diese Betrachtungen im deutschsprachigen Raum keine große Rolle spielen und lediglich in einigen angelsächsischen Ländern zur Entscheidungsfindung herangezogen werden, ob bestimmte Arzneimittel vergütet werden sollen oder nicht.

Ziel dieses Textes ist es, dem Leser eine schnelle Übersicht ökonomisch empfehlenswerter Strategien in Form einer Tabelle zu geben, die neben den Strategien auch einen Empfehlungsgrad enthält, damit entschieden werden kann, welche Strategien systematisch zur Anwendung kommen sollen (siehe **Tabelle 17.1**).

Tabelle 17.1: Übersicht ökonomisch empfehlenswerter Strategien

Oberthema	Strategie/Vorgehen	Effekt auf Arzneimittelkosten	Effekt auf Gesamtbehandlungskosten	EG
Adäquate Initialtherapie	Initialtherapie gemäß interner/nationaler/internationaler Leitlinien	↓	↓↓↓	A
	MRE Risiko berücksichtigen	↔	↓↓↓	A
	Schnellere Diagnostik mit modernen Verfahren	↓	↓↓↓	B
Antibiotic Stewardship (ABS)	Einführung strukturierter institutioneller ABS-Programme	↓↓↓	↓↓↓	A
Sequenztherapie	Oralisierung und ggf. frühere Entlassung einer initial i.v. begonnenen Antibiotikatherapie	↓↓↓	↓↓↓	A
De-Eskalation	Verschmälerung des Wirkspektrums durch spezifische Antibiotika, sobald der Erreger nachgewiesen wurde	↓	↓	A
Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)	Regelmäßige Kontrolle der Wirk- oder Talspiegel bestimmter Antibiotika	↓↓↓	↓	B
Beachtung der Prozesskosten	Berücksichtigung der Kosten der Zubereitung, der Applikation sowie von Kosten, die durch vermeidbare Fehler verursacht werden	↓	↓	B

EG: Empfehlungsgrad

Diagnostische und therapeutische Strategien im Einzelnen

Adäquate Initialtherapie

Die Auswahl des Antibiotikums zu Beginn der Therapie – gerade bei kritisch kranken Patienten – entscheidet zu einem hohen Maße über das klinische und ökonomische Outcome. Eine inadäquate Therapie ist mit erheblich höherer Sterblichkeit [1], [2], [3], [4], [5] und meist auch höheren Kosten verbunden [1], [6], [7], [8], [9]. Der Begriff „inadäquate Therapie“ ist jedoch sehr allgemein. Im Folgenden werden Aspekte vorgestellt, die einzeln oder zusammengekommen zu inadäquater Initialtherapie führen, und Beispiele aus der Literatur aufgezeigt.

Einhaltung von Leitlinien

In Leitlinien und Empfehlungen werden diagnostische und therapeutische Strategien zusammengeführt, die sicherstellen sollen, dass bei bestimmten Infektionen die häufigsten Erreger – unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation – mit der Initialtherapie erfasst werden. Somit stellt die Einhaltung von Leitlinien, einschließlich lokaler Empfehlungen auf der Basis nationaler und internationaler Leitlinien, einen wichtigen Einflussfaktor auf klinische und ökonomische Ergebnisse der Therapie dar. In der Literatur existieren Beispiele für prospektiv randomisierte Studien [10], [11], [12], Fallkontrollstudien und so genannte „interrupted time series“ Analysen, vulgo „vorher/nachher“ [13], [15], [16], [17]. Für die Einhaltung von Leitlinien sprechen die Autoren nach Sichtung der Literatur und Einschätzung der Evidenz eine starke Empfehlung aus (A).

Berücksichtigung der lokalen Resistenzlage und des patientenindividuellen Risikos für das Vorliegen resistenter Erreger

Eine inadäquate Antibiotika-Therapie ist mit erhöhter Letalität und verlängerten Krankenhausverweilzeiten assoziiert [2], [9], [18]. Daher ist es nicht nur aus klinischer sondern auch aus wirtschaftlicher Sicht relevant, dass eine adäquate Antibiotika-Therapie so früh wie möglich erfolgt, idealerweise bereits mit der kalkulierten Initialtherapie.

Viele Studien, die adäquate und nicht-adäquate Therapie miteinander vergleichen, stellen darüber hinaus fest, dass insbesondere Patienten, bei denen multiresistente Erreger als Infektionsursache nachgewiesen werden, häufig keine adäquate Initialtherapie erhalten haben [16], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26].

Die Resistenzrate, d.h. der Anteil der Stämme einer Bakterienspezies, der gegen eine oder mehrere antimikrobielle Substanzen resistent ist, ist als ein Faktor identifiziert worden, der die Kosteneffektivität von Antibiotika mit beeinflusst [27]. Die Auswirkungen wurden in verschiedenen entscheidungsanalytischen Studien am Beispiel der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) untersucht [28], [29], [30]. In Sensitivitätsanalysen konnte gezeigt werden, dass durch die Berücksichtigung der Resistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* bei der Wirkstoffauswahl das Versagen der First-Line-Therapie reduziert und somit eine Second-Line-Therapie nicht notwendig wurde, weniger Krankenhauseinweisungen erforderlich waren und die Letalität sank.

Bei der Behandlung einer lebensbedrohlichen bakteriellen Infektion, bei der eine kalkulierte Antibiotika-Therapie initial zum Einsatz kommt, sind die Kenntnisse des lokalen, häufig sogar stationsspezifischen Erregerspektrums und der damit verbundenen Resistenzlage entscheidend. Hierfür ist es notwendig, dass die Resistenzstatistiken kontinuierlich durch den Mikrobiologen (oder Krankenhaushygieniker) erstellt, bewertet und den Klinikern kommuniziert werden. Eine besondere Rolle kommt dabei der mikrobiologischen Diagnostik zu. Sie hat zwei wichtige Funktionen zu erfüllen:

- Modifizierung einer initial kalkulierten Antibiotika-Therapie durch den mikrobiologischen Befund und
- Schaffen einer Datengrundlage zur Bestimmung des lokalen Erreger- und Resistenzspektrums, auf das zukünftige kalkulierte Antibiotikastrategien ausgerichtet werden.

Gerade für den ersten Punkt ist es wichtig, möglichst rasch ein mikrobiologisches Ergebnis zu erhalten. Hier lässt sich der Einsatz schneller, kostenintensiver Diagnostikverfahren durchaus wirtschaftlich rechtfertigen [31], [32]. Ziel ist es, durch die schnelle Bestimmung des Resistenzstatus eine frühzeitige De- bzw. Eskalation der kalkulierten Initialtherapie einzuleiten und damit die Dauer einer möglichen inadäquaten Therapie mit ihren negativen Folgen zu reduzieren. Eine Kosteneffizienz konnte in ökonomischen Modellrechnungen, z.B. für die PCR-gesteuerte kalkulierte Antibiotika-Therapie, belegt werden [33], [34].

Darüber hinaus ist es wichtig, patienteneigene Risikofaktoren, die auf eine Infektion mit einem multiresistenten Erreger hindeuten, bei der Therapieauswahl mit zu berücksichtigen. Hierzu zählen vorrangig eine bereits vorangegangene Antibiotika-Therapie, die Kolonisation oder Infektion mit einem

MRE oder Erreger mit besonderer Resistenz in der Anamnese, eine Infektion, die im Krankenhaus erworben wurde oder ein vorausgegangener Krankenhausaufenthalt, chronische Immunsuppression (Krebs, COPD, Diabetes, MTX-Therapie bei PCP, u.a.) sowie Aufenthalt auf einer Intensivstation (ggf. mit Beatmung) und akutes oder chronisches Nierenversagen, um nur die wichtigsten zu nennen [35], [36], [37], [38], [39], [40]. Die Bewertung/Gewichtung von derartigen Risikofaktoren wird u.a. bei der Auswahl geeigneter Antibiotika im Rahmen der kalkulierten Initialtherapie von Pneumonien empfohlen [14], [41], [42].

Die Nicht-Berücksichtigung des Risikos führt zu schlechteren klinischen Ergebnissen und höheren Therapiekosten. Bei diesen Patienten kann die Wahl eines Antibiotikums, das multiresistente Erreger in der Initialtherapie mit erfasst, die in klinischer und ökonomischer Hinsicht bessere Wahl darstellen. Sobald der Erreger bekannt ist, sollte die Therapie im Sinne einer De-Eskalation entsprechend angepasst werden.

Der Nutzen einer frühzeitigen Berücksichtigung von multiresistenten Erregern bei entsprechenden Risikopatienten wurde bisher ausschließlich in retrospektiven Fallkontrollstudien gezeigt, trotzdem geben die Autoren eine starke Empfehlung (A) für diese Strategie ab.

Schnelle Diagnostik mit modernen Verfahren

Gerade weil die Fehleinschätzung des Risikos hinsichtlich des Vorliegens eines Problemerregers häufig zu einer inadäquaten Initialtherapie führt und die Erregeridentifizierung mittels Kultur in der klinischen Praxis 48 h oder länger dauert, stellt sich die Frage, ob neuere diagnostische Verfahren wie Realtime PCR, MALDI-TOF oder die PCR-basierte Elektronenspray Massenspektroskopie (PCR/ESI-MS) [43] einen Beitrag zur adäquaten Initialtherapie leisten und Kosten senken. Da diese Verfahren im Vergleich zur herkömmlichen Diagnostik sehr teuer sind, stellt sich die Frage, wann sie nützlich sind. Verschiedene Autoren haben hierzu Untersuchungen durchgeführt und dabei unterschiedliche wissenschaftliche Ansätze gewählt (Experteneinschätzung auf der Basis von Testergebnissen [44], [45], Modellierung [34], Vorher/nachher [31], [32], [46]). Eine Arbeit hat gezeigt, dass die schnelle Testung den Verbrauch von Vancomycin senken und die Verweildauer verkürzen konnte [47]. Nach Einschätzung der Evidenz für die vorliegenden Arbeiten, die sich explizit mit den ökonomischen Effekten schneller Diagnostik befassen, geben die Autoren eine mittlere Empfehlung für diese Strategie ab (B).

Antibiotic Stewardship Programme (ABS)

Viele Maßnahmen zur Optimierung der Antibiotika-Therapie lassen sich unter dem Begriff ABS subsumieren. Hier wurde analysiert, welche Evidenz es gibt, dass umfangreiche Programme mit Maßnahmen wie:

- Erstellung von hauseigenen Empfehlungen
- Regelmäßige Verordnungsanalysen mit Visiten und kontinuierlichem Feedback
- Beratung durch ABS-Experten (z.B. Infektiologen oder klinische Pharmazeuten)
- Restriktion bestimmter Antibiotika-Klassen

klinisch und ökonomisch sinnvoll sind. Eine Reihe internationaler Autoren unterstreichen dies deutlich [48], [49], [50]. Im Jahr 2013 erschienen ein Cochrane Review [51] sowie eine S3-Leitlinie zu dieser Thematik [52]. Insgesamt liegt für die Einführung von ABS-Programmen und deren klinischem wie ökonomischen Nutzen nach Ansicht der Autoren eine sehr gute Evidenz vor und sie sprechen eine starke Empfehlung (A) aus.

Sequenztherapie

Eine parenteral-orale Folgebehandlung (Sequenztherapie) bietet die Möglichkeit, die in einer Klinik parenteral begonnene Antibiotika-Therapie (ambulant) oral fortzusetzen. Dadurch wird die Dauer der intravenösen Therapie reduziert, ohne negative Auswirkungen auf den Therapieerfolg zu haben [53]. Neben der Senkung der infusionsbedingten Infektionsrisiken und einer schnelleren Mobilisierung des Patienten gibt es eine Vielzahl von ökonomischen Vorteilen, die für eine Sequenztherapie sprechen.

Durch eine frühzeitige Umstellung auf orale Arzneiformen wird eine signifikante Verkürzung der Krankenhausverweildauer erreicht, was in DRG-pauschalisierten Entgeltsystemen der Krankenhausfinanzierung eine erhebliche Rolle spielen kann. So konnten beispielsweise das Team um Nathwani und Eckmann in einer europaweiten retrospektiven Analyse der Therapie von MRSA-assoziierten Haut- und Weichgewebeinfektionen durch die Einführung der Sequenztherapie eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer im Mittel um 6,2 Tage und ein daraus resultierendes Einsparpotential von 2.000 Euro pro Patient belegen [54]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Gray et al. mit ihrer Studie in 5 Krankenhäusern in Großbritannien, in der sie Einsparungen in Höhe von 363 Britischen Pfund pro Patient ermittelten [55].

Als weitere Gründe für die ökonomische Überlegenheit der Sequenztherapie gegenüber der durchgängigen parenteralen Therapie lassen sich geringere Antibiotikakosten sowie geringere Personalkosten für die Zubereitung und Applikation der parenteralen Antibiotika anführen. Die Effekte zeigen sich dabei nicht nur für den klinischen Bereich, sondern auch in der prä- und poststationären Versorgung.

Auch wenn für die Sequenztherapie und deren ökonomische Vorteile vorwiegend retrospektive Untersuchungen vorliegen, sprechen die Autoren – aus ökonomischer Sicht – eine starke Empfehlung (A) aus.

De-Eskalation

Neben der Sequenztherapie kann auch die Deeskalation einen Beitrag zur Optimierung der klinisch-ökonomischen Balance liefern. Ziel ist es, eine kalkulierte initiale Breitspektrum-Antibiotika-Therapie durch eine gezieltere, d.h. gleich wirksame aber mit schmalere Spektrum versehene Substanz zu ersetzen. Voraussetzungen sind hierfür:

- Vorliegen spezifischer und plausibler mikrobiologischer Befunde
- Klinische Besserung (Patient hat gut auf die initiale Therapie angesprochen)

Durch die Reduktion der Therapiebreite und damit der Antibiotikalast soll die Resistenzentwicklung durch eine Minimierung des Selektionsdruckes günstig beeinflusst werden. Die Patientensicherheit wird verbessert durch das Auftreten von weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Superinfektionen [52]. Aus

ökonomischer Sicht ergeben sich hierdurch teilweise erhebliche Einsparungen bei den Arzneimittel-
ausgaben, nicht zuletzt auch durch die Reduktion der Therapiedauer [56].

Wie bei der Sequenztherapie, sind die Publikationen zum ökonomischen Effekt der De-Eskalation
vorwiegend entweder retrospektive Analysen oder sekundäre Auswertungen von klinischen Studien. Die
Autoren sprechen dennoch auch hier wieder eine starke Empfehlung (A) aus.

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Gerade bei Antibiotika mit geringer therapeutischer Breite wie Vancomycin, aber auch bei Ansätzen zur
prolongierten Therapie mit Beta-Lactam-Antibiotika ist die Spiegelbestimmung von Bedeutung. Für TDM
bei Vancomycin konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Reduktion nephrotoxischer Komplikationen mit
TDM deutlich ist und somit – trotz der Kosten – zu erheblichen Einsparungen durch vermiedene
Komplikationen führt [57], [58].

Eine Analyse von 200 Intensivpatienten mit schweren Infektionen hat verschiedene Therapiestrategien mit
Piperacillin/Tazobactam untersucht. Mit durchschnittlichen Gesamtkosten von 90,64 € für eine 7-tägige
Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam lag die kontinuierliche Applikation einer individuellen Dosis trotz
zusätzlicher Kosten für das therapeutische Drug-Monitoring (TDM, 26,68 €) unter den Kosten der intermit-
tierenden Bolusgabe entlang der Empfehlungen der Fachinformation von 3x 4,5 g (komplizierte Harnwegs-
infektion, intraabdominelle Infektionen, Haut- und Weichteilinfektionen, 112,11 €) bzw. 4x 4,5 g (schwere
Pneumonie, neutropene Erwachsene mit Fieber, wenn der Verdacht auf eine bakterielle Infektion besteht,
148,49 €). Zu diesem Ergebnis trugen einerseits reduzierte Arzneimittelkosten – 36,75 € [3x 4,5 g]/49,00 €
[4x 4,5 g] Bolusapplikation versus 24,50 € [8 g (2–16 g), Median (Min, Max.)] kontinuierliche Applikation mit
TDM – um ca. 30–50% und andererseits die geringeren Prozesskosten (Einmalartikel und Arbeitszeit für
die Zubereitung und kontinuierliche Applikation (46,11/61,48 € Bolusapplikation versus 24,42 € kontinuier-
liche Applikation) bei [59].

Obwohl eine der Studien zu Vancomycin eine randomisierte klinische Studie war, insgesamt aber ver-
gleichsweise wenige Studien zu den ökonomischen Aspekten des TDM vorliegen, sprechen die Autoren
eine Empfehlung vom Grad B aus.

Bedeutung der Prozesskosten

Spätestens mit Einführung der DRG wurden für die Krankenhäuser die Analyse ihrer Prozesskosten und
die hieraus resultierende Prozessoptimierung zwingend erforderlich. Hierbei gilt es, den Prozess der
Arzneimitteltherapie von der Beschaffung des Arzneimittels bis zur Anwendung am Patienten zu berück-
sichtigen.

Ein wichtiges Instrument zur Prozessoptimierung stellt dabei die Etablierung klinischer Behandlungspfade
bzw. die Erstellung von Standard Operating Procedures (SOP) dar. Mit Hilfe dieser Behandlungspfade/
Prozessbeschreibung gelingt es, Kosten und Qualität der Behandlung zu beschreiben und sicherzustellen.
Als Teil der Behandlungspfade sind Standards in der Arzneimitteltherapie anzusehen. Antiinfektiva sind
wegen ihrer hohen Bedeutung im Bereich der Kosten, aber auch ihrer hohen Bedeutung für die Qualität

und den Erfolg der Behandlung, eine wichtige Arzneistoffgruppe. Diese Therapiestandards sind gleichfalls auch ein wichtiger Bestandteil von ABS-Programmen.

Ein bedeutsames Kriterium für die Auswahl der in die Behandlungspfade/Prozesse passenden Antiinfektiva wird dabei der betriebswirtschaftlich-pharmakoökonomischen Analyse der Therapiealternativen aus der Perspektive eines Krankenhauses zukommen. Hierbei sind neben den Einkaufspreisen der Arzneimittel auch andere Verbräuche von Ressourcen zu berücksichtigen.

Auch sollte hinterfragt werden, inwieweit das eingesetzte Antiinfektivum Aspekten des Qualitätsmanagements, der Qualitätssicherung, des Prozessmanagements, der Patientenorientierung und Mitarbeiterorientierung genügt. In eine solche Analyse gehen daher folgende Parameter ein:

- Personalaufwand pro Applikation: Unter DRG-Bedingungen (erhöhte Leistungsdichte, reduzierter Personalbestand) ist eine Reduktion der Applikationshäufigkeit als positiv zu werten. Auch die pro Applikation entstehenden Personalkosten sind ein wichtiges Kriterium: sie werden in der Literatur mit 2–4 € bzw. US\$ pro Applikation angegeben [60], [61];
- die Kosten der zugehörigen Applikationshilfsmittel wie Spritze, Kanülen, Infusionsbesteck etc. In der Literatur werden diese Kosten je nach Applikationsart mit 1–4 € angegeben [61];
- eine geringere Fehlerrate: In Untersuchungen und den hieraus resultierenden Empfehlungen aus angelsächsischen Ländern konnte gezeigt werden, dass die Zahl der Anwendungsfehler von Arzneimitteln mit der Reduzierung der Applikationshäufigkeit und der Einfachheit der Zubereitung abnimmt [62]. Dabei ist auch die erforderliche Anzahl der Zubereitungsschritte zu berücksichtigen. So sollten, wenn immer möglich, Fertigpräparate eingesetzt werden;
- die mögliche Verwechslungsgefahr;
- die Kosten für ein erforderliches Monitoring, aber auch die mittels Monitoring erreichbare Senkung des Antiinfektivaverbrauchs.

Ziel dieser Prozess- und Prozesskostenbetrachtung ist die Verbesserung der Qualität bei gleichzeitiger Kostenoptimierung. Kostenoptimierung in diesem Sinn bedeutet, dass mit Hilfe der beschriebenen Analyse dasjenige Antiinfektivum unter gleich guten Wirkstoffen zum Einsatz kommt, das den geringsten Ressourcenverbrauch aufweist. Aufgrund der geringen Zahl von Studien, die sich explizit mit dem Thema Prozesskosten sowie Fehlerkosten bei der Antibiotikatherapie befassen, sprechen die Autoren eine Empfehlung Grad B aus.

Ökonomische Konsequenzen bei steigender Resistenzhäufigkeit

Aus klinischer wie ökologischer Sicht sollte das Risiko der Selektion von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen minimiert werden, da Infektionen, die durch multiresistente oder gar panresistente Bakterien verursacht werden, mit einem (z.T. erheblich) erhöhten Letalitätsrisiko für die Patienten einhergehen. Eine Reihe von Veröffentlichungen über die Bedrohung der Gesundheit durch Antibiotika-resistente Erreger hat sich auch den damit verbundenen Kosten gewidmet. In den USA werden laut „State of the World's Antibiotics“ Bericht Kosten von US\$ 20 Milliarden im Gesundheitswesen sowie Produktivitätsverluste von weiteren US\$ 35 Milliarden genannt, welche durch 23.000 an Infektionen mit resistenten Erregern

verstorbene Patienten verursacht werden [63]. Der WHO Global Report 2014 zur Surveillance der Antibiotika-Resistenzen beinhaltet u.a. eine systematische Literaturanalyse zu den Kosten von Infektionen mit resistenten Mikroorganismen. Der sehr differenzierte Bericht kommt zu dem Schluss, dass die Zunahme resistenter Keime zu erhöhten Kosten geführt hat, auf der bestehenden Datengrundlage jedoch keine globale Hochrechnung vorgenommen werden kann [64]. Insbesondere wird darauf hingewiesen, dass die attributierbaren Mehrkosten von Infektionen durch resistente Stämme im Vergleich zu Infektionen durch sensible Stämme einer Erregerspezies in derselben Infektionsentität ökonomisch betrachtet werden sollen. So liegen z.B. mehrere Arbeiten vor, die MRSA und MSSA Infektionen ökonomisch untersucht haben. Hier werden attributierbare Mehrkosten in Höhe von 8.000.– € bis 17.000.– € bzw. 13.900 US\$ gesehen [65], [66], [67], [68], [69]. Anhand dieser Geldbeträge ist leicht nachvollziehbar, wie die hohen Kosten der oben genannten Hochrechnung zustande gekommen sind. Sie erscheinen durchaus realistisch. Ein weiterer Bericht kommt zu der Aussage, dass die Zahl der Todesfälle durch Infektionen mit resistenten Erregern von heute weltweit 700.000 im Jahr 2050 bei 10 Millionen liegen wird, wenn keine weiteren Maßnahmen unternommen werden. Dies würde bis 2050 in Summe zu einem – weltweiten – volkswirtschaftlichen Gesamtschaden von 100 Billionen US\$ (100.000 Milliarden, im Original „100 Trillions“ – US-Notation) führen [70]. Immerhin erkennen die Autoren an, dass erste Schritte zur Bewältigung dieser globalen Krise bereits unternommen wurden. Intensivierte Forschung, durch die WHO koordinierte Aktionen in 194 Ländern sowie Fortschritte im Verständnis der Genetik der Bakterien und schließlich die Verbesserungen infektionspräventiver Maßnahmen in Schwellenländern seien „Lichtblicke“.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Resistenzen gegen Antibiotika einen erheblichen direkten finanziellen und noch größeren volkswirtschaftlichen Schaden verursachen. Gerade deshalb sollte dieses Thema auch zukünftig mit auf der Agenda stehen, wenn über die ökonomischen Aspekte der Antibiotika-Therapie gesprochen wird.

Weiterführende Informationsquellen und deren Bewertung

In Medline finden sich vermehrt auch Hinweise auf gesundheitsökonomische Arbeiten. Zu den Zeitschriften, die schwerpunktmäßig Artikel zu gesundheitsökonomischen Fragestellungen veröffentlichen, zählen das von der Deutschen Fachgesellschaft für Gesundheitsökonomie herausgegebene Journal „Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement“ sowie die internationalen, englischsprachigen Fachjournale wie „Health Economics“, „European Journal of Health Economics“ und „Value in Health“.

Ein bekanntes Problem ist, dass nicht nur die zulassungsrelevanten Therapiestudien, sondern auch viele pharmakoökonomische Studien in Kooperation mit der Pharmaindustrie durchgeführt werden. Derartige Studien präsentieren in der Regel positive Ergebnisse für meist hochpreisige Arzneimittelinnovationen und werden vielfach als Marketinginstrumente bei Außenvertreterbesuchen oder auf Fachkongressen eingesetzt. Auf der anderen Seite erfolgt die Wahl der Analysenmethode oft ergebnisorientiert oder es werden umfangreiche und intransparente Modellrechnungen angewendet. Für den Nicht-Ökonomen ist es schwierig, diesen Publikationsbias zu erkennen und den Stellenwert solcher Studien einzuordnen. Eine Möglichkeit ist, sich bei der Recherche besonders auf Berichte von Health Technology Assessment (HTA) Agenturen wie dem National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.evidence.nhs.uk/>), dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (<https://www.iqwig.de/>) oder der Canadian

Agency for Drugs and Technologies in Health (<http://www.cadth.ca/>) zurückzugreifen. Neben einer systematischen Darstellung und qualitativen Bewertung der verfügbaren Evidenz enthalten diese auch Bewertungen der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln und anderen medizinischen Technologien. Diese beruhen teils auf vorhandenen, teils auf der Grundlage von eigenen ökonomischen Studien. Die zunehmende Vernetzung internationaler HTA-Agenturen und eine fortschreitende Standardisierung der Bewertungsmethoden üben einen zusätzlichen begünstigenden Einfluss aus.

Sehr ausführlich werden Studien, aber auch HTA-Berichte, in der Datenbank des NHS Centre for Review and Dissemination (<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>) dargestellt. Die NHS Economic Evaluation Database enthält Studien, die in Current Contents, Clinical Medicine, Medline und CINAHL aufgeführt werden sowie bei der Handsuche recherchiert werden können. Anhand eines etwa 30 Kriterien umfassenden Schemas werden Studienziel, Design des klinischen und ökonomischen Studienteils sowie klinische und ökonomische Ergebnisse übersichtlich und detailliert präsentiert. Zudem erfolgt eine knappe Bewertung der Studienqualität.