Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen

Friedrich Vogel, Kurt G. Naber, Hannes Wacha, Pramod Shah, Fritz Sörgel, Fritz H. Kayser, Georg Maschmeyer, Hartmut Lode und eine Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.*

Nach der Herausgabe der Empfehlung zum rationalen Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis erschien es sinnvoll, nachfolgend Empfehlungen zum Einsatz parenteraler Antibiotika zu erarbeiten. Hierzu wurden von Fachgruppen Vorschläge auf der Basis von Studien, empirischen Daten und anerkannter Expertenmeinung entwickelt und im Rahmen einer Konferenz, die am 24. Oktober 1998 in Gravenbruch stattfand, den Mitgliedern der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) zur Diskussion vorgestellt. Ziel war es, einen mehrheitlich getragenen Konsens zu erreichen. Das Ergebnis dieser Arbeit sind die vorliegenden Empfehlungen zur initialen empirischen parenteralen Therapie der häufigsten Infektionserkrankungen. Hierzu werden Krankheitsbilder beschrieben und die Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie tabellarisch dargestellt. Diese Tabellen enthalten zu den einzelnen Diagnosen eine Auflistung der häufigsten Erreger und daraus abgeleitet Empfehlungen zur initialen Therapie unter Berücksichtigung aktueller Resistenzdaten sowie pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Besonderheiten der Substanzen. Zur Behandlung von Infektionen durch resistente Erreger, insbesondere im Hospitalbereich, werden Therapieansätze beschrieben und Antibiotika-Gruppen durch ihre Pharmakokinetik und ihr Wirkungsspektrum charakterisiert.

Durch einen allmählichen Wandel im Erregerspektrum, Veränderungen im Resistenzverhalten, die Verfügbarkeit moderner Antibiotika und Ergebnisse neuer Therapiestudien erschien es notwendig, Empfehlungen zur kalkulierten antimikrobiellen Behandlung der wichtigsten Infektionen für Erwachsene zu aktualisieren und den zunehmenden Trend der ambulanten parenteralen Behandlung (APAT) in die Überlegungen mit einzuschließen.

Diese Aufgabe wurde von neun Arbeitsgruppen gelöst, die sich mit folgenden Schwerpunkten beschäftigten:

- Resistenzverhalten der Erreger
- Pharmakologie/Toxikologie
- Respiratorische und HNO-Infektionen
- Intraabdominelle Infektionen
- Urogenitale Infektionen
- Haut- und Weichteilinfektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen
- Sepsis, Endokarditis, Meningitis
- Perioperative Prophylaxe
- Infektionen bei neutropenischen Patienten

Auf der Basis der Erregerätiologie, klinischer Studien und empirischer Daten wurden für die wichtigsten Infektionen Empfehlungen zur kalkulierten initialen Behandlung erarbeitet. Hierbei wurde die aktuelle Resistenzsituation, die Infektlokalisation sowie die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der einzelnen Substanzen berücksichtigt. Die Empfehlungen werden in übersichtlichen Tabellen präsentiert und Besonderheiten im Textteil diskutiert.

Werden *mehrere Therapieoptionen* genannt, so müssen sie in ihrem *Wirkungsspektrum* nicht immer gleichwertig sein. Der behandelnde Arzt kann durch die Vielfalt der Antibiotika seine Therapieentscheidung dem *Risikoprofil* des *einzelnen Patienten* anpassen. Therapiealternativen bieten die Möglichkeit, die *Erregerepidemiologie* zu berücksichtigen, *Antibiotika-Unverträglichkeiten* zu umgehen oder situationsadaptiert eine Therapie zu eskalieren oder zu deeskalieren.

Eine Indikation für die parenterale Form eines Antibiotikums besteht zum Beispiel bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, bei Schluckstörungen, Erbrechen, Diarrhö, Koma, Kurzdarmsyndrom

***Mitglieder der Expertengruppe „Parenterale Antibiotika" der PEG**

Dieter Adam, München
Karl H. Bichler, Tübingen
Klaus-Friedrich Bodmann, Hildesheim
Peter Brühl, Bonn
Bernd Drewelow, Rostock
Wolfgang Elies, Bielefeld
Reinhard Fünfstück, Jena
Günter Görtz, Lünen
Wolfgang Graninger, Wien
Heinz Grimm, Weingarten
Elke Halle, Berlin
Wolfgang Hiddemann, München
Gert Höffken, Berlin
Klaus Höffken, Jena
Alfons Hofstetter, München
Udo Albert Hoyme, Erfurt
Gudrun Just-Nübling, Frankfurt
Fritz H. Kayser, Zürich
Peter Kujath, Lübeck
Hartmut Link, Kaiserslautern
Hartmut Lode, Berlin
Georg Maschmeyer, Berlin
Kurt G. Naber, Straubing
Roland Nau, Frankfurt
Hannes Pichler, Wien
Erika Rosenthal, Bad Homburg
Volker Schäfer, Frankfurt
Margret Seewald, Berlin
Pramod M. Shah, Frankfurt
Fritz Sörgel, Nürnberg
Ralf Stahlmann, Berlin
Wolfgang Stille, Frankfurt
Egid Strehl, Freiburg
Helmut W. Tassler, Dortmund
Christian Tauchnitz, Leipzig
Uwe Ullmann, Kiel
Klaus Unertl, Tübingen
Friedrich Vogel, Hofheim
Hannes Wacha, Frankfurt
Bernd Wiedemann, Bonn

Manuskript:
Cordula Lebert, Nürnberg

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. Friedrich Vogel, Chefarzt der Medizinischen Kliniken III der Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim a. Ts.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

oder wenn das Antibiotikum in der oralen Form nicht verfügbar ist. Naturgemäß sind die Übergänge fließend, so dass bei einigen Krankheitsbildern orale und parenterale Antibiotika gleichermaßen genannt werden und eine Therapieentscheidung individuell und patientenorientiert erfolgen muss. In diesen Fällen ist die Empfehlung durch eine *Kursivschrift* gekennzeichnet. Falls es klinisch möglich ist, wird aus pharmakoökonomischen Gründen die orale Form entweder initial oder als Sequenztherapie im Anschluss an eine parenteral eingeleitete Therapie vorgezogen.

Diese Empfehlungen sollen die initiale antimikrobielle Therapie rationalisieren. Sie entbinden aber nicht von der Pflicht, Daten zur lokalen Erregerätiologie und Resistenzlage gegenüber den eingesetzten Antibiotika zu sammeln und auszuwerten. Falls ein Erreger isoliert und mikrobiologisch charakterisiert werden kann, sollte immer eine gezielte Antibiotika-Therapie gemäß dem Antibiogramm erfolgen.

Pharmakoökonomie

Da durch den zielgerichteten Gebrauch von Antibiotika in der Regel eine kurative Therapie ermöglicht wird, geschieht der wirtschaftliche Einsatz eines Antibiotikums auch unter der Vorstellung, die Gesamttherapiekosten durch eine *effiziente* Behandlung zu senken und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beizutragen.

Der hohe Anteil der Antibiotika am Gesamtarzneimittelbudget im Klinkbereich hat bei den Kosten der Behandlung von Infektionskrankheiten einen zentralen Stellenwert. Die aus dem politischen Postulat der Beitragsstabilität resultierende Forderung nach Kostendämpfung muß daher im besonderen Maß auch in der Antibiotikatherapie berücksichtigt werden.

Im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen existiert für Infektionen mit dem zielgerichteten Einsatz von Antibiotika eine erfolgversprechende kausale Therapie. Es gilt daher der Leitsatz, *nicht an Antibiotika, sondern mit Antibiotika zu sparen*. Potente Antibiotika, rechtzeitig eingesetzt, können die Gesamttherapiekosten erheblich reduzieren, was wesentlich zu einer Ökonomisierung der antiinfektiven Therapie beiträgt. Dies muß jedoch nicht zwingend von einer Verringerung der reinen Therapiekosten begleitet werden.

Unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten sollte das Antibiotikum gewählt werden, das neben einer hohen medizinischen Effektivität die Gesamttherapiekosten im Hinblick auf Therapieversager, Therapiedauer, Verträglichkeit, Monitoring- und Applikationskosten minimiert (Abb. 1). Rationale Behandlungsverfahren werden durch die Umsetzung innovativer Therapiestrategien unterstützt.

Einflussfaktor	Konsequenzen	Kosten
Hohe Wirksamkeit	Kurze Therapiedauer Vermeidung einer Hospitalisierung Frühzeitige Verlegung von der Intensivstation Frühzeitige Entlassung aus der stationären Behandlung	↓↓
Gute Verträglichkeit	Vermeidung von Nebenwirkungen/Begleiterkrankungen Vermeidung von Kosten für Drug Monitoring	↓
Innovative therapeutische Strategien Kurzzeittherapie Orale Antibiotika-Therapie Sequenztherapie Interventionstherapie APAT	Verkürzung der stationären/parenteralen Therapie Möglichkeit der ambulanten Weiterbehandlung	↓
Vorteilhafte Pharmakokinetik Verlängerte Halbwertszeit	Durch Verlängerung der Applikationsintervalle Einsparung von Personal- und Materialkosten Möglichkeit zur APAT	↓
Rechtzeitiger Behandlungsbeginn	Verkürzung der Krankheitsdauer Vermeidung infektionsbedingter Komplikationen Reduktion der Ansteckungsgefahr	↓
Ausreichend hohe Dosierung	Verkürzung der Krankheitsdauer Vermeidung infektionsbedingter Komplikationen	↓
Richtige Therapiedauer (so kurz wie möglich, so lang wie nötig)	Vermeidung von Nebenwirkungen Vermeidung von Keimselektion Vermeidung unnötiger Arzneimittelkosten	↓
Niedriger Einkaufspreis Rabatt	Reduktion der Tagestherapiekosten bei gleicher Wirksamkeit und Verträglichkeit	↓
Auswahl weniger wirksamer, ggf. preiswerter und/oder schlecht verträglicher Antibiotika	Reduktion der Tagestherapiekosten Drastisches Ansteigen der Gesamt-Therapiekosten	↑↑

Abb. 1. Beeinflussung der Gesamttherapiekosten durch die Wahl des Antibiotikums

Sequenztherapie

Eine Kosteneinsparung bei gleichbleibender Effektivität kann neben der ausschließlich oralen Applikation durch eine Sequenztherapie, einer initial parenteralen Therapie mit anschließender oraler Folgetherapie, erreicht werden. Das orale Antibiotikum muß dabei nicht mit dem parenteral applizierten Antibiotikum identisch sein, sollte aber ein ähnliches Wirkungsspektrum besitzen und sich durch eine hohe Bioverfügbarkeit auszeichnen. Eine Sequenztherapie ist beispielsweise sinnvoll bei parenteral eingeleiteten urogenitalen Infektionen, leichten bis mittelschweren Atemwegsinfektionen oder Haut- und Weichteilinfektionen, bei einem raschen klinischen Ansprechen auf die initiale Therapie. Die Sequenztherapie ist nicht indiziert bei Meningitis, Endokarditis, schweren Grunderkrankungen, nosokomialen Infektionen mit resistenten Erregern und bei Infektionen neutropenischer Patienten.

Interventionstherapie

Bei schweren Infektionen wie Peritonitis, Sepsis, Pneumonie, Fieber bei immunsupprimierten Patienten oder anderen le-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

bensbedrohlichen Erkrankungen muss unverzüglich eine breite, empirische Initialtherapie eingeleitet werden, bevor Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen vorliegen.

Neben der Vermeidung von Komplikationen wird in der Regel eine schnellere Verlegung von der Intensiv- auf eine Normalstation möglich, was erheblich zur Kostendämpfung beiträgt.

Ambulante parenterale Therapie (APAT)

Eine parenterale antimikrobielle Therapie kann auch im ambulanten Bereich durchgeführt werden. In den meisten Fällen erfolgt sie im Anschluß an eine initiale stationäre Therapie. Die Vorteile liegen neben der Kostenminimierung vornehmlich in der sehr guten Akzeptanz der Patienten, da sie in ihrem gewohnten sozialen Umfeld verbleiben können. Dieser Faktor spielt insbesondere bei langandauernden Therapieregimen eine entscheidende Rolle. Erleichert wird die Praktikabilität der APAT durch Antibiotika mit verlängerten Halbwertszeiten wie Ceftriaxon oder Teicoplanin, die eine 1 x tägliche bzw 2-3 wöchentliche Applikation erlauben

Antibakterielles Wirkungsspektrum der Antibiotika-Gruppen

Penicilline

Penicillin G (Benzylpenicillin) gilt bei Infektionen durch Streptokokken und Pneumokokken wegen seiner hohen intrinsischen Aktivität immer noch als Mittel der Wahl. Die Pneumokokken-Resistenz liegt in Deutschland unter 1 %, so dass Penicillin G auch zur kalkulierten Initialtherapie empfohlen werden kann, wenn die genannten grampositiven Erreger als Ursache einer Infektion vermutet werden.

Ein breiteres Spektrum haben die *Aminopenicilline*, zu denen Ampicillin und Amoxicillin gehören. Neben der Wirksamkeit gegen Streptokokken und Pneumokokken zeichnen sie sich durch eine Wirkung gegen Enterokokken, Haemophilus influenzae und parainfluenzae, Listerien, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonellen und Shigellen aus; Resistenzen können jedoch vorkommen. Wegen der Empfindlichkeit der Aminopenicilline gegen Beta-Lactamasen sind sie zum Beispiel gegen Staphylokokken, Moraxella catarrhalis, Bacteroides fragilis und viele Enterobakterien nicht ausreichend wirksam. Diese Wirkungslücke kann durch den Einsatz eines *Beta-Lactamase-Inhibitors (BLI)* (Clavulansäure, Sulbactam) geschlossen werden. Als fixe Kombination zur parenteralen Anwendung werden Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam angeboten (Tab. 1). Indikationen der Aminopenicilline und deren Kombinationen mit einem Beta-Lactamaseinhibitor sind Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen sowie Haut-und Weichteilinfektionen.

Zu den *Acylaminopenicillinen* zählen Mezlocillin, Azlocillin und Piperacillin (Tab. 2), die sich durch eine gute Wirkung gegen Enterokokken, Enterobakterien und Pseudomonaden (weniger gut bei Mezlocillin) auszeichnen. Da Acylaminopenicilline durch Beta-Lactamasen hydrolysiert werden, können sie nur in Kombination mit einem BLI gegen Beta-Lactamase-produzierende Stämme wie beispielsweise Staphylokokken, Bacteroides fragilis und einen Teil der Enterobakterien eingesetzt werden. In dieser Kombination besitzen sie ein breites Wirkungsspektrum und werden bei einer Vielzahl von Indikationen eingesetzt. Zur Wahl stehen freie Kombinationen mit Sulbactam (Combactam®) oder die fixe Kombination von Tazobactam mit Piperacillin (Tazobac®), für die praktische Vorteile sprechen und gut dokumentierte klinische Studien vorliegen.

Ein schmales Wirkungsspektrum besitzen *Isoxazolylpenicilline*, von denen in der parenteralen Form Oxacillin (Stapenor®) und Flucloxacillin (Staphylex®) zur Verfügung stehen. Ihr Einsatzgebiet beschränkt sich auf Infektionen, die durch Staphylococcus aureus verursacht werden. Wegen ihrer suboptimalen pharmakokinetischen Parameter werden sie vorzugsweise bei leichteren Erkrankungen der Haut- und Weichteile und im HNO-Bereich eingesetzt.

Tab. 1. Aminopenicilline ± Beta-Lactamase-Inhibitoren

INN	Handelsname®
Ampicillin	Binotal
Amoxicillin/ Clavulansäure	Augmentan
Ampicillin/Sulbactam	Unacid

Tab. 2. Acylaminopenicilline und Acylaminopenicillin/Beta-Lactamase-Hemmer

INN	Handelsname®
Azlocillin	Securopen
Mezlocillin	Baypen
Piperacillin	Pipril
Piperacillin/ Tazobactam	Tazobac

Cephalosporine

Die parenteralen Cephalosporine werden nach der Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. entsprechend ihrem Wirkungsspektrum in fünf Gruppen eingeteilt (Tab. 3).

Cephalosporine der Gruppe 1 besitzen eine gute Wirksamkeit gegenüber Streptokokken und Staphylokokken einschließlich Penicillin-resistenter Stämme, aber nur eine schwache gegenüber gramnegativen Mikroorganismen. Wie alle Cephalosporine ist Cefazolin nicht wirksam gegen Enterokokken und Methicillin-resistente Staphylokokken.

Cephalosporine der Gruppe 2 zeigen eine deutlich bessere Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Erregern als Cephalosporine der Gruppe 1. Vertreter dieser Gruppe sind Cefuroxim, Cefotiam und Cefamandol.

Die *Gruppe 3a* der Cephalosporine wird durch eine gute Aktivität im gramnegativen Bereich und eine schwächere Wirkung gegen Staphylokokken charakterisiert. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen durch pharmakokinetische Eigenschaften (Elimination, Proteinbindung). Daraus resultieren Eliminationshalbwertszeiten von etwa 1 Stunde (Cefotaxim) bis zu etwa 8 Stunden (z. B. Ceftriaxon). Dementsprechend werden die Substanzen zwei- bis dreimal täglich oder einmal täglich verabreicht.

Zusätzliche gute Pseudomonas-Aktivität besitzen Vertreter der *Gruppe 3b.* Es sind dies Ceftazidim, Cefepim, Cefpirom und Cefoperazon, wobei allerdings die Wirksamkeit von Cefoperazon gegen Pseudomonas aeruginosa deutlich schwächer ist.

Eine Sonderstellung nimmt Cefsulodin aus der *Gruppe 4* ein, dessen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 3. Gruppeneinteilung der parenteralen Cephalosporine [nach PEG-Empfehlung, 1994]

INN	Handelsname®	Gruppenmerkmal
Gruppe 1		
Cefazolin	Elzogram Gramaxin	● Wirksam gegen grampositive und teilweise gramnegative Bakterien ● Stabil gegenüber Penicillinasen aus Staphylokokken ● Instabil gegenüber Beta-Lactamasen gramnegativer Bakterien
Gruppe 2		
Cefuroxim Cefotiam Cefamandol	Zinacef Spizef Mandokef	● Gut, aber schwächer wirksam als Gruppe 1 gegen grampositive Bakterien ● Besser wirksam gegen gramnegative Bakterien als Gruppe 1 ● Stabil gegenüber Penicillinasen aus Staphylokokken ● Begrenzt stabil gegenüber Beta-Lactamasen gramnegativer Bakterien
Gruppe 3a		
Cefotaxim Ceftriaxon Ceftizoxim Cefmenoxim Cefodizim*	Claforan Rocephin Ceftix Tacef Opticef	● Deutlich besser wirksam als Gruppe 1 und 2 gegen gramnegative Bakterien ● Stabil gegenüber zahlreichen Beta-Lactamasen gramnegativer Bakterien ● Mikrobiologisch schwächere Aktivität gegen Staphylokokken
Gruppe 3b		
Ceftazidim Cefepim Cefpirom** Cefoperazon	Fortum Maxipime Cefrom Cefobis	● Ähnliches antibakterielles Wirkungsspektrum wie Gruppe 3a ● Zusätzlich wirksam gegen Pseudomonas aeruginosa
Gruppe 4		
Cefsulodin	Pseudocef	● Schmales antibakterielles Spektrum ● Therapeutisch relevant ist nur die Aktivität gegen Pseudomonas aeruginosa
Gruppe 5		
Cefoxitin	Mefoxitin	● Wirksam gegen anaerobe Bakterien ● Stärker wirksam gegen gramnegative Bakterien als Gruppe 2, schwächer als Gruppe 3a/b ● Unzureichende Aktivität gegen Staphylokokken

* Geprüft im Wesentlichen bei unteren Atemweginfektionen, Harnwegsinfektionen sowie Gonorrhö

** In Deutschland nicht im Handel

Aktivität nur gegen Pseudomonas aeruginosa von therapeutischer Relevanz ist.

Das gemeinsame Merkmal der *Cephalosporine der Gruppe 5* ist ihre Anaerobier-Wirksamkeit. Gegen gramnegative Bakterien sind diese Cephalosporine besser wirksam als die Cephalosporine der Gruppe 1 und 2, aber meist schwächer wirksam als Vertreter der Gruppe 3. In Deutschland ist derzeit nur Cefoxitin im Handel.

Carbapeneme

Carbapeneme zählen zu den Breitspektrum-Antibiotika mit einer guten Wirksamkeit gegen grampositive und gramnegative Bakterien einschließlich Anaerobiern. Sie finden ihren Einsatz insbesondere bei der Therapie von Mischinfektionen und der initialen Behandlung lebensbedrohlicher Krankheitsverläufe. Im Handel sind Imipenem/Cilastatin (Zienam®) und Meropenem (Meronem®).

Fluorchinolone

Nichtfluorierte Chinolone werden heute wegen ihrer geringen antibakteriellen Aktivität nicht mehr empfohlen. Die Einteilung der Fluorchinolone erfolgt nach Gruppen auf der Grundlage des Wirkungsspektrums, der Pharmakokinetik und der Indikationen (Tab. 4).

Fluorchinolone der *Gruppe 1* besitzen eine auf Harnwegsinfektionen eingeschränkte Indikation. Sie stehen als parenterale Antibiotika nicht zur Verfügung.

Die *Gruppe 2* beinhaltet Fluorchinolone zur systemischen Anwendung mit breiter Indikation. Diese umfassen Harn- und Atemwegsinfektionen, Haut-, Weichteil-, Knochen - und Gelenkinfektionen sowie systemische Infektionen bis hin zur Sepsis. Fluorchinolone der Gruppe 2 weisen eine gute Wirksamkeit gegen Enterobakterien und Haemophilus influenzae und eine schwächere Wirkung auf Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken sowie die „atypischen" Erreger Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen auf. Die Aktivität gegen Pseudomonas aeruginosa ist unterschiedlich, wobei Ciprofloxacin in vitro am aktivsten ist. Neben Ciprofloxacin sind aus dieser Gruppe Ofloxacin und Fleroxacin parenteral einsetzbar.

Das Wirkungsspektrum der Fluorchinolone der *Gruppe 3* (Levofloxacin, Sparfloxacin, Grepafloxacin) und der *Gruppe 4* unterscheidet sich von dem der Gruppe 2 im Wesentlichen dadurch, dass die intrinsische Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Enterokokken höher ist – bei vergleichbarer Aktivität gegen gramnegative Erreger. Hinzu kommt die verbesserte Aktivität gegen so genannte „atypische" Erreger und in Gruppe 4 auch eine verbesserte Aktivität gegen Anaerobier.

Einziges parenterales Fluorchinolon der Gruppe 3 ist Levofloxacin, das linksdrehende Enantiomer des Razemats Ofloxacin. Die Gruppenzuweisung von Levofloxacin ist umstritten, da Levofloxacin der antibakteriell wirksame Anteil des Ofloxacins der Gruppe 2 ist. Haupteinsatzgebiete für Levofloxacin sind Atemwegsinfektionen, wegen der hohen renalen Eliminationsrate Harnwegsinfektionen sowie Haut- und Weichteilinfektionen.

Aus der *Gruppe 4* der Fluorchinolone ist derzeit nur Trovafloxacin im Handel, weitere Substanzen sind im Zulassungsverfahren oder in der klinischen Prüfung

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

der Phase III. Neben Atemwegsinfektionen ist dieses Breitspektrum-Fluorchinolon auch zur Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen, intraabdominellen Infektionen sowie oral bei gynäkologischen Infektionen zugelassen, doch kann sein Stellenwert bei der Behandlung dieser Erkrankungen noch nicht abschließend beurteilt werden.

Makrolide

Das einzige parenteral verfügbare Makrolid ist derzeit Erythromycin (z. B. Erythrocin®). Es zeigt eine gute Wirksamkeit gegen Streptokokken, Pneumokokken, Bordetella pertussis, Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen. Seine Aktivität gegenüber Haemophilus influenzae ist nicht ausreichend.

Tetracycline

Die Resistenzsituation von Doxycyclin (Vibravenös®) und Tetracyclin (Supramycin®) gegenüber Pneumokokken, Streptokokken, Haemophilus influenzae und Escherichia coli ist regional sehr unterschiedlich. Daher eignen sich die Tetracycline nur dann zur empirischen Initialtherapie, wenn die lokale Resistenzlage hinreichend bekannt ist und den Einsatz rechtfertigt. Wegen ihrer guten Wirksamkeit gegen die so genannten „atypischen" Erreger (Legionellen, Chlamydien, Mykoplasmen) sind sie als Alternativ-Antibiotika bei Infektionen, die durch diese Mikroorganismen verursacht wurden, geeignet.

Aminoglykoside

Aminoglykoside (Tab. 5) zählen zu den Arzneimitteln mit einer engen therapeutischen Breite, bei denen effektive Wirkspiegel und toxische Grenzkonzentrationen nahe beieinander liegen und deren Einsatz daher eine strenge Indikationsstellung erfordert. Aminoglykoside sollten bis auf wenige Ausnahmen (Therapie von Harnwegsinfektionen) nur *in Kombination* mit einem geeigneten anderen Antibiotikum verabreicht werden. Hierzu eignen sich wegen des ausgeprägten synergistischen Effektes bei einigen Bakterienarten in idealer Weise die Beta-Lactam-Antibiotika. Zu den älteren Vertretern der Aminoglykoside zählt das Streptomycin, das nur noch zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzt wird und eine Therapieoption bei Infektionen durch Gentamicin-resistente Enterokokken darstellt. Neuere Aminoglykoside sind Netilmicin, Gentamicin, Tobramycin und Amikacin. Sie sind gut wirksam gegen Enterobakterien und Pseudomonaden (hier insbesondere Tobramycin). Ihre Wirkung auf Streptokokken, Anaerobier und Haemophilus influenzae ist nicht ausreichend. Während Resistenzdaten für Tobramycin, Gentamicin und Netilmicin annähernd gleich sind, ist die Resistenzsituation für Amikacin bei vielen Enterobakterien günstiger. Zusätzlich werden einige Mykobakterien und Nocardien von Amikacin erfasst. Aminoglykoside werden vornehmlich zur Kombinationsbehandlung schwerer Infektionen durch gramnegative Erreger oder bei Vorliegen einer „Low-level"-Resistenz auch zur Therapie der Streptokokken-Endokarditis (einschließlich Enterokokken) eingesetzt.

Tab. 4. Parenterale Fluorchinolone (Einteilung der Fluorchinolone nach PEG 1998; Auflistung innerhalb einer Gruppe nach steigender In-vitro-Aktivität [MHK]).

INN	Handelsname®	Gruppenmerkmal
Gruppe 1		
Parenteral nicht verfügbar		● Im Wesentlichen auf Harnwegsinfektionen beschränkte Indikation
Gruppe 2		
Fleroxacin*	Quinodis	● Systemisch anwendbar, breite Indikation
Ofloxacin	Tarivid	
Ciprofloxacin	Ciprobay	
Gruppe 3		
Levofloxacin	Tavanic	● Verbesserte Aktivität gegen grampositive und „atypische" Erreger
Gruppe 4		
Trovafloxacin	Trovan	● Verbesserte Aktivität gegen grampositive und „atypische" Erreger sowie gegen Anaerobier

* Geprüft bei akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis, Harnwegsinfektionen, Gonorrhö und gastrointestinalen Infektionen

Glykopeptide

Die Glykopeptide Vancomycin (z. B. Vancomycin CP Lilly®) und Teicoplanin (Targocid®) sind wirksam im grampositiven Bereich gegen Staphylokokken (einschließlich Oxacillin-resistenter Stämme), Streptokokken, Enterokokken, Clostridium difficile, Diphtheriebakterien und grampositive Aerobier. Gegen gramnegative Erreger sind sie unwirksam. Ihre Verwendung ist indiziert bei Infektionen durch die oben genannten Erreger bei einer Allergie gegen andere mögliche Antibiotika, beim Vorliegen Ampicillin-resistenter Enterokokken bzw. Oxacillin-resistenter Staphylokokken, mehrfachresistenter Corynebakterien sowie in der oralen Form als Alternative zu Metronidazol bei der Behandlung der pseudomembranösen Kolitis. Wegen der Gefahr der Selektion Glykopeptid-resistenter Enterokokken und Staphylokokken sollten Glykopeptide nur sehr restriktiv verwendet werden. Ebenso wie die Aminoglykoside besitzen die Glykopeptide eine enge therapeutische Breite.

Sulfonamide/Co-trimoxazol

Sulfonamide werden eingeteilt nach ihrer Wirkungsdauer in Kurz-, Mittel-, Langzeit- und Ultralangzeit-Sulfonamide. Zur parenteralen Anwendung steht in Deutschland lediglich Sulfamethoxazol mit einer mittleren Wirkungsdauer in Kombination mit Trimethoprim zur Verfügung (Bactrim®, Eusaprim®). Diese Kombination besitzt ein sehr breites Wirkungsspektrum. Allerdings ist ein zunehmender Anteil der Erreger gegenüber Co-trimoxazol resistent, so dass der Therapie eine Resistenztestung vorangestellt wer-

Tab. 5. Aminoglykoside

INN	Handelsname®
Streptomycin	Streptomycin
Gentamicin	Refobacin
Tobramycin	Gernebcin
Netilmicin	Certomycin
Amikacin	Biklin

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

den sollte und eine initiale empirische Therapie auch aufgrund der potentiellen schweren Nebenwirkungen nur bei ausgesuchten Infektionen der Atemwege und der Harnwege möglich ist.

Mikrobiologie

Heinz Grimm, Elke Halle, Fritz H. Kayser, Uwe Ullmann, Bernd Wiedemann

Eine hohe Qualität der medizinischen Versorgung von Patienten, die an Infektionen erkrankt sind, sowie der wirtschaftliche Einsatz von Antibiotika setzt einen mikrobiologischen Befund voraus.

Eine effiziente Diagnostik erfordert zwingend die Zusammenarbeit des behandelnden Arztes mit dem Mikrobiologen. Diese beginnt mit Informationen zur korrekten Entnahme und dem richtigen Transport des Untersuchungsmaterials, da hier auftretende Fehler auch durch sorgfältigstes Arbeiten im Labor nicht mehr korrigiert werden können. Die Kooperation betrifft weiterhin die gemeinsame Wertung der Laborergebnisse für die klinische Diagnose sowie die Festlegung der günstigsten Antibiotika-Therapie aufgrund der Daten der Resistenzprüfung.

Resistenzprüfung

Voraussetzung für den Erfolg einer Antibiotika-Therapie ist die In-vitro-Wirksamkeit des Antibiotikums gegen den Erreger, die durch die Resistenzprüfung sichergestellt werden kann. Als Referenzmethode zur Ermittlung von Resistenz gilt die Bestimmung der *minimalen Hemmkonzentration* (MHK in mg/l) mit verschiedenen Dilutionstesten oder dem E-Test. In vielen diagnostischen Labors wird der Agardiffusionstest (Hemmhoftest; Blättchentest; Disktest) eingesetzt, der auf der umgekehrten Proportionalität von Hemmhofdurchmesser (HHD in mm) und der MHK beruht. Deshalb ist der Diffusionstest als Sekundärmethode mit größeren Fehlern behaftet als die Bestimmung der MHK. Die methodischen Details zur Bestimmung der MHK sowie des HHD sind in verschiedenen Normen genau festgelegt. Weltweit am häufigsten angewandt wird die Norm des *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) der USA. In Deutschland wird die *DIN*, in verschiedenen europäischen Ländern werden eigene Prüfverfahren empfohlen.

Bestandteil der Normen sind Anweisungen zur Auswahl der zu testenden Antibiotika bei verschiedenen Infektionen sowie zur so genannten Gruppentestung, bei der eine Substanz stellvertretend für eine Antibiotika-Gruppe geprüft wird. Die standardisierte Durchführung der Resistenzprüfung aufgrund dieser Vorgaben mit einer täglichen Qualitätskontrolle der Methodik ist unerlässliche Voraussetzung für ein richtiges Ergebnis. Sie sollte nur von Fachpersonal mit einer entsprechenden Ausbildung durchgeführt werden.

Der numerische Wert der MHK und des HHD gibt Auskunft über die antibakterielle Aktivität einer Substanz in vitro. Die klinische Interpretation der Daten erfolgt im Rahmen eines Drei-Kategorien-Systems, mit dem der Erreger als „empfindlich“, „intermediär“ oder „resistent“ charakterisiert wird. Die drei Kategorien werden durch je zwei MHK- bzw. HHD-Grenzwerte getrennt. Die Modalitäten der Grenzwertfestlegung sind in den einzelnen Normen unterschiedlich. Daraus resultieren zum Teil differierende Grenzwerte, so dass mit verschiedenen Standards erhobene Resistenzdaten nicht direkt verglichen werden können.

Trotz optimaler Labortechnik kann es zu Diskrepanzen zwischen Antibiogramm und klinischem Ergebnis der Therapie kommen. Die häufigste Ursache hierfür sind Fehler in der präanalytischen Phase, die dazu führen, dass nicht der eigentliche Erreger, sondern eine Kontaminante untersucht wurde. Tabelle 6 zeigt Gründe für klinischen Misserfolg bei Empfindlichkeit des Erregers.

Klinischer Erfolg bei Vorliegen von Resistenz kann auf einer Kumulation des Antibiotikums am Ort der Infektion oder einer Spontanheilung beruhen.

Resistenzhäufigkeit

Resistenzprobleme haben in den letzten Jahren signifikant zugenommen. Vor allem in den Krankenhäusern haben sich mehrfachresistente Bakterien etabliert, die häufig abwehrgeschwächte Patienten infizieren. Die Antibiotika-Therapie kann dann erhebliche Schwierigkeiten aufwerfen. Die Häufigkeit der Resistenz und das Resistenzmuster von Erregern nosokomialer Erreger korreliert im Allgemeinen mit der Verwendung der Antibiotika im betreffenden Krankenhaus.

Tab. 6. Gründe für klinischen Misserfolg bei Empfindlichkeit des Erregers

- Zu geringe Konzentrationen des Antibiotikums am Infektionsort durch Unterdosierung
- Mangelnde Compliance
- Erschwerte Diffusion
- Immundefekte
- Schwere Grunderkrankungen
- Resistenzentwicklung unter Therapie
- Möglicher Antagonismus von Antibiotika-Kombinationen
- Erregerwechsel
- Interaktionen mit anderen Arzneimittel
- Fehlende bakterizide Aktivität des Antibiotikums, die im Einzelfall notwendig sein kann

Eine *kalkulierte* Antibiotika-Therapie muss daher die Erreger-Epidemiologie sowie die klinik- bzw. stationsinterne Resistenzsituation berücksichtigen. Insbesondere auf Intensivstationen ist eine regelmäßige Erhebung von Daten zur Epidemiologie und zur Antibiotika-Resistenz notwendig.

Resistenzentwicklung

Die zahlreichen Resistenzmechanismen bei Bakterien lassen sich in drei Gruppen einteilen:

- Produktion von Antibiotika-inaktivierenden Enzymen
- Vorkommen von resistenten Zielmolekülen
- Gestörte Permeabilität durch gesteigerten Efflux oder reduzierten Influx

Die für Resistenz kodierenden genetischen Determinanten können Teil des *Bakterienchromosoms* sein, sind aber sehr häufig auf *Resistenzplasmiden* lokalisiert. Letzteres ist für eine wirksame laterale Ausbreitung von Resistenzen unter den Bakterien verantwortlich. Die Tatsache, dass viele Resistenzgene Bestandteil von mobilen DNS-Sequenzen sind (R-Transposon, R-Integron), hat wesentlich zur Evolution von mehrfachresistenen Bakterien beigetragen. Klinisch wichtige Details zu den speziellen Problemen der Resistenz bei den häufigsten bakteriellen Erregern sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 7. Spezielle Resistenzprobleme bei einzelnen Erregern

Bakterien	Kommentar
Acinetobacter spp.	● Zunehmende Bedeutung als Erreger nosokomialer Infektionen. Mehrfachresistenz häufig ● *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Carbapenem (bei ~5 % Resistenz). Kombinationstherapie mit Fluorchinolon + Aminoglykosid, Fluorchinolon + Cephalosporin Gruppe 3b, Ampicillin/ Sulbactam oder Trimethoprim/Sulfonamid
Burkholderia cepacia	● Seltener Erreger, klassischer Opportunist ● Verursacher von Infektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose; dann meist Mehrfachresistenz ● *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Cephalosporin Gruppe 3b, Fluorchinolon, Carbapenem, Trimethoprim/Sulfamethoxazol
Citrobacter spp. Enterobacter spp. Proteus vulgaris Povidentia spp. Serratia spp	● Häufige Erreger nosokomialer Infektionen ● Keine Monotherapie mit Cephalosporinen Gruppe 2 oder 3a, Ceftazidim oder Acylaminopenicillinen bei Enterobacter cloacae. Auftreten von dereprimierten Mutanten unter Therapie, die die chromosomale Beta-Lactamase AmpC produzieren. Diese inaktiviert die genannten Beta-Lactam-Antibiotika. Cefpirom und Cefepim aus der Gruppe 3b der Cephalosporine sind gegen dereprimierte Mutanten wirksam, außer gegen seltene Hyperproduzenten. Achtung: Keine Blockierung von AmpC durch BLI ● Cephamycine (z. B. Cefoxitin) unwirksam, da gute Induktoren der Beta-Lactamase AmpC ● Vorkommen von Beta-Lactamasen mit erweitertem Spektum (ESBL) beobachtet. Details siehe bei Klebsiella spp. ● *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Carbapenem, Cephalosporin Gruppe 3b, Fluorchinolon, gelegentlich auch Acylaminopenicillin/BLI. Alle Substanzen zur Vermeidung von Resistenzen, vor allem bei Enterobacter cloacae, am besten kombinieren mit einem Fluorchinolon oder Aminoglykosid
Corynebacterium jeikeium (und andere Corynebakterien)	● Bei nosokomialen Stämmen sehr häufig Mehrfachresistenz ● Cephalosporine immer unwirksam ● *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Glykopeptid oder Penicillin G + Aminoglykosid
Enterococcus faecalis Enterococcus faecium	● Häufigste Species Enterococcus faecalis, mit wenig Resistenzproblemen. Mittel der Wahl: Aminopenicillin ● Enterococcus faecium weitaus seltener, aber Vorkommen von Resistenzen häufig ● Bei Endokarditis oder lebensbedrohlichen Infektionen Kombination eines Aminopenicillins mit Gentamicin, obwohl Niedrigresistenz gegen Gentamicin im Resistenztest. Hochresistenz gegen Gentamicin prüfen. Alternativen bei Vorliegen einer Gentamicin-Hochresistenz: Aminopenicillin + Glykopeptid oder Aminopenicillin + Streptomycin (bei Fehlen von Streptomycin-Hochresistenz) erwägen ● Resistenz gegen Vancomycin (VanA, VanB) und Teicoplanin (VanA) in den USA in bestimmten Kliniken häufig, in Österreich, der Schweiz und Deutschland bisher noch selten beobachtet. Sicherster Nachweis der Vancomycin-Resistenz mit Screening-Test (NCCLS) bzw. MHK-Bestimmung nach DIN 58940 ● Penicillinasebildung ist bei Enterokokken selten. Ein sicherer Nachweis gelingt mit dem Beta-Lactamase-Test ● Inhärente Resistenz gegen (Amino)-Penicilline (Penicillin-Bindeproteine mit geringer Affinität) vor allem bei Enterococcus faecium. Alternativen: Glykopeptide ● Im Resistenz-Test gelegentlich Empfindlichkeit gegen Cephalosporine, Aminoglykoside, Clindamycin und Trimethoprim/ Sulfonamid-Kombinationen. Diese Antibiotika sind aber klinisch unwirksam
Escherichia coli	● Häufiger bakterieller Erreger. Resistenzen möglich, aber nicht zahlreich; eine Mehrfachresistenz ist sehr selten ● Gelegentlich Vorkommen von ESBL; Details siehe bei Klebsiella spp. ● *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Aminopenicillin/BLI, Acylaminopenicillin/BLI, Cephalosporin Gruppe 2, 3a, 3b, Fluorchinolon, Carbapenem
Klebsiella spp.	● Zunehmendes Vorkommen von ESBL. Hospital-Epidemien mit ESBL-Stämmen ● BLI wirksam, mit Ausnahme gegen die seltenen Inhibitor-resistenten Enzyme der Gruppe 2br nach Bush. Screening auf ESBL mit Cefpodoxim oder Ceftazidim (s. NCCLS). Bei Verdacht Bestätigung durch Synergietest ● Klinisch schlechte Wirkung von Cephalosporinen Gruppe 2, 3a und möglicherweise auch 3b bei Infektionen durch ESBL-Produzenten, auch wenn der Resistenztest Empfindlichkeit anzeigt ● Selten Vorkommen von Carbapenem-hydrolysierenden Metallo-Beta-Lactamasen. Bei diesen Resistenz gegen BLI ● *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Cephalosporin Gruppe 3a, 3b. Beta-Lactam-Antibiotikum + BLI, Fluorchinolon, Carbapenem
Listeria monocytogenes	● Selten Resistenzprobleme. Cephalosporine klinisch unwirksam ● *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Aminopenicilline (hohe Dosis) ± Gentamicin; Trimethoprim/Sulfonamid
Neisseria meningitidis	● Bisher keine Resistenz gegen Penicillin G oder Cephalosporine Gruppe 3a ● *Sanierung von Keimträgern* mit Rifampicin, Ceftriaxon oder Ciprofloxacin (nicht bei Kindern)

Tab. 7. Spezielle Resistenzprobleme bei einzelnen Erregern (Fortsetzung)

Bakterien	Kommentar
Proteus mirabilis	• Gegen viele Antibiotika meist empfindlich. Vorkommen von ESBL sehr selten, aber möglich. Details siehe bei Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa	• Häufiger Erreger nosokomialer Infektionen (Intensivstationen) • Am besten keine Monotherapie mit Beta-Lactam-Antibiotika, da das Auftreten von dereprimierten Mutanten unter Therapie, die die chromosomale Beta-Lactamase AmpC produzieren, beschrieben ist. Diese inaktiviert Beta-Lactam-Antibiotika. Achtung: Keine Blockierung von AmpC durch BLI • Auftreten von Carbapenem-resistenten Permeabilitäts-Mutanten und Chinolon-resistenten Mutanten unter Therapie beschrieben, deshalb Kombinationstherapie sinnvoll • *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Pseudomonas-wirksames Penicillin, Cephalosporin Gruppe 3b, Carbapenem, Fluorchinolon. Aus oben genannten Gründen ist eine Kombination von Beta-Lactam-Antibiotika mit Aminoglykosiden (vor allem Tobramycin) oder Fluorchinolonen sinnvoll
Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich Synonym: MSSA)	• Ungefähr 80 % der Stämme bilden Penicillinase. Penicillinasebildner müssen als resistent gegen alle Penicillinase-labilen Penicilline angesehen werden, auch wenn der Resistenz-Test Empfindlichkeit anzeigt • Antibiotika der Wahl: Penicillinasefestes Penicillin (Flucloxacillin), Cephalosporin Gruppe 1 oder 2 oder Aminopenicillin/BLI
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent Synonym: MRSA)	• MRSA-Häufigkeit von Klinik zu Klinik sehr unterschiedlich. Auftreten von MRSA meist als Hospital-Epidemie • Nachweis von MRSA am besten mit Oxacillin-Screening-Test (NCCLS) bzw. MHK-Bestimmung nach DIN 58940 • MRSA müssen als resistent gegen alle Beta-Lactam-Antibiotika angesehen werden, auch wenn einige im Resistenz-Test wirksam sind • Vancomycin-resistente (VRSA) oder Vancomycin-intermediäre (VISA) MRSA in Europa äußerst selten. Sehr sporadisches Vorkommen in Japan und den USA. Empfohlener Nachweis derzeit mit Screening-Test (NCCLS). bzw. MHK-Bestimmung nach DIN 58940. Ergebnis gilt auch für Teicoplanin • *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Vancomycin oder Teicoplanin. Alternativen: Fusidinsäure, Fosfomycin, Rifampicin. Alternativen wegen Gefahr der Resistenz-Entwicklung kombiniert einsetzen
Staphylococcus epidermidis und weitere Koagulase-negative Staphylokokken	• Vorkommen der Methicillin-Resistenz bei nosokomialen Staphylococcus epidermidis in etwa 50 %, bei Staphylococcus haemolyticus bis zu 80 % • Nachweis der Methicillin-Resistenz und neue Grenzwerte siehe NCCLS • Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin gelegentlich möglich. Empfohlener Nachweis derzeit mit Screening-Test und Vancomycin (NCCLS) bzw. MHK-Bestimmung nach DIN 58940
Stenotrophomonas maltophilia	• Meist Resistenz gegen viele Beta-Lactam-Antibiotika und Aminoglykoside • Mehrfachresistenz bei Isolaten von Patienten mit zystischer Fibrose die Regel • *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Trimethoprim/Sulfonamid, Fluorchinolon, Doxycyclin, Cephalosporin Gruppe 3b
Streptococcus pneumoniae	• Penicillin-Resistenz: MHK von Penicillin G $\geq$ 2 mg/l Penicillin-Empfindlichkeit: MHK von Penicillin G $\leq$ 0,06 mg/l Häufigkeit der Penicillin-Resistenz in Österreich, der Schweiz und Deutschland < 1 % Häufigkeit „intermediärer" Stämme ungefähr 5–10 % • *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Bei Infektionen durch intermediäre Stämme höhere Dosen von Penicillin oder Aminopenicillinen oder Antibiotika als gegen resistente Stämme. Bei Infektionen durch resistente Stämme: Cephalosporine Gruppe 3a, Fluorchinolone Gruppe 3 oder 4
Streptokokken der Gruppen A, B, C, G	• Meist gegen Penicillin G und weitere Beta-Lactam-Antibiotika gut empfindlich
Streptococcus milleri Orale (Viridans) Streptokokken	• Vorkommen der Penicillin-Resistenz bei 5–10 % oraler Streptokokken, die als Sepsiserreger bei neutropenischen Patienten isoliert werden • Penicillin-Toleranz (= keine gute Abtötung) bei Streptococcus sanguis, Streptococcus gordonii, evtl. Streptococcus mitis (Endokarditis) beachten. Bakterizidietestung notwendig • Immer synergistische und bakterizide Wirkung der Kombination von Penicillin G mit Gentamicin, trotz Niedrigresistenz gegen Gentamicin oder Vorliegen von Penicillin-Toleranz
Typhöse Salmonellen (Salmonella enterica, Serovare Typhi, Paratyphi A, B, C)	• Endemisches Vorkommen in bestimmten Ländern, vor allem in Entwicklungsländern. Stämme mit Mehrfachresistenz dort nicht selten. Reiseanamnese wichtig • Cephalosporine Gruppe 1 oder 2 und Aminoglykoside im Resistenztest oft aktiv, aber klinisch unwirksam • *Mögliche Antibiotika-Therapie*: Fluorchinolon, Aminopenicillin, Trimethoprim/Sulfonamid

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Maßnahmen gegen zunehmende Resistenz

Resistenzentwicklung bei Bakterien beruht auf genetischer Variabilität und Selektion der selten auftretenden resistenten Varianten durch Antibiotika. Mit folgenden Maßnahmen können Resistenzentwicklung und Ausbreitung resistenter Bakterien beeinflusst werden:

1. Begründeter, auf den einzelnen Patienten bezogener Einsatz von Antibiotika
2. Ausreichende Dosierung und Therapiedauer
3. Sicherstellen der Compliance durch entsprechende Kontrollen
4. Kombinationstherapie bei hoher Wahrscheinlichkeit des Auftretens resistenter Varianten bei Monotherapie
5. Strenge Indikationsstellung für den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika
6. Ersatz einer Breitspektrumtherapie durch gezielte Therapie nach Erhalt des mikrobiologischen Befunds
7. Kontinuierliches Erstellen von Erreger- und Resistenzstatistiken in den Krankenhäusern als Grundlage für krankenhaushygienische Maßnahmen und für das Erarbeiten von Richtlinien für die Antibiotika-Therapie
8. Vermehrte Integration des Lehrfachs Infektiologie in die Ausbildung von Medizinstudenten und ständige Fortbildung der Ärzteschaft auf dem Gebiet der Antibiotika-Therapie

Pharmakologie

Bernd Drewelow, Roland Nau, Fritz Sörgel, Egid Strehl

Neben den antimikrobiellen Eigenschaften einer Substanz spielt die Frage nach den physikochemischen Charakteristika die entscheidende Rolle, weil sie die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz, also das Verhalten im Organismus, bestimmen. Letztlich geht es immer um die Frage, ob die *Konzentrationen am Wirkort* ausreichend sind, um die aufgrund von In-vitro-Ergebnissen mögliche Wirksamkeit auch in vivo erzielen zu können. Dabei sollte die Verträglichkeit gegeben sein, schwerwiegende Interaktionen und Nebenwirkungen sollten vermieden 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 *Pharmakodynamik* (Tab. 8).

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik der Antibiotika wird im Folgenden für die Substanzgruppen beschrieben (Tab. 9). Es wird bewusst auf die Beschreibung einzelner Substanzen verzichtet, weil dies den Rahmen der Arbeit sprengen würde und außerdem die pharmakokinetischen Ergebnisse für ein und dieselbe Substanz oft zwischen verschiedenen Autoren genau so stark abweichen wie mögliche pharmakokinetische Unterschiede zwischen unterschiedlichen Substanzen selbst.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneistoffen werden von ihren *physikochemischen Charakteristika* bestimmt. Die Säure- oder Basenstärke einer Substanz und ihre Lipophilie bestimmen, wie sich die Substanz im Milieu, also den physikochemischen Bedingungen des Organismus, verhält. Beta-Lactame und Aminoglykoside zum Beispiel liegen bei physiologischem pH-Wert des Bluts *immer ionisiert,* also in ihrer *wasserlöslichen* Form vor. Beta-Lactame und Aminoglykoside befinden sich deshalb hauptsächlich im *Extrazellulärraum.*

Der pharmakokinetische Parameter, der die Verteilung des Arzneistoffes im Körper beschreibt, ist das *Verteilungsvolumen. Lipophile* Substanzen, welche gut Membranen penetrieren 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 Intrazellulärkonzentrationen. Wasserlösliche Substanzen hingegen penetrieren schwer durch Zellmembranen und halten sich deshalb vornehmlich in Plasma und Interstitium auf. Die meisten *Keime* befinden sich im *Interstitium,* so dass die Konzentrationen dort entscheidend sind.

Das noch zu besprechende Konzept der Pharmakodynamik setzt hier an: Das Gleichgewicht zwischen Plasma- und Interstitialkonzentrationen stellt sich – je nach Substanz – unterschiedlich schnell ein. Wie für einige Antibiotika gezeigt, muss eine *hohe Proteinbindung* die Wirksamkeit einer Substanz nicht negativ beeinflussen. Klinische Studien, die einen negativen Einfluss der Proteinbindung zu belegen scheinen, wurden meist auch mit zu geringen Gesamtdosen durchgeführt, weshalb die Substanz versagen musste. Mit dem heutigen Wissensstand kann der Proteinbindung jedenfalls keine eindeutige klinische Bedeutung beigemessen werden.

Ähnlich umstritten ist die Bedeutung der *Gewebskonzentrationen* für die Vorhersage der Wirksamkeit. Gewebskonzentrationen, wie sie mit den heutigen technischen Möglichkeiten bestimmt werden können, stellen in Wirklichkeit die Konzentrationen im *Gewebehomogenat* dar. Sie werden also weder den komplexen Vorgängen noch der Heterogenität im Gewebe gerecht. Bedeutung hat die Messung der Gewebskonzentrationen aber zum Beispiel bei der klinischen Entwicklung einer Substanz oder beim Vergleich zweier Substanzen oder Substanzgruppen.

Einen großen Fortschritt würde die Messung der Gewebskonzentrationen beim einzelnen Patienten bedeuten, vor allem dann, wenn die Therapie versagt. Es wäre von Interesse, ob dafür die zu geringe Penetration an den Wirkort oder andere Faktoren verantwortlich sind. Zukünftige Arbeiten auf diesem Gebiet

Tab. 8. Pharmakodynamik von Antibiotika

Substanzklasse	C_{max}/MHK	AUC	AUC/MHK	t > MHK
Beta-Lactame	–	–	–	x
Fluorchinolone	x	–	x	–
Makrolide	–	x	–	x

– = Kein Zusammenhang
x = Deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den Parametern und der klinischen Wirkung des Antibiotikums

Tab. 9. Pharmakokinetische Charakteristika der parenteralen Antibiotika

	Plasma-spiegel (C_{max}, AUC)*	$t_{1/2}$	Clearance	Verteilungs-volumen	Fu	Metaboli-sierungs-quote	C_I/C_E	TS/TR/GFR
Beta-Lactame	Mittel–hoch	Niedrig–mittel	Niedrig–hoch	Niedrig	Mittel–hoch	Niedrig	CI << CE	TS >>> TR
Fluorchinolone	Niedrig	Mittel–lang	Mittel–hoch	Mittel–hoch	Niedrig–hoch	Niedrig–mittel	CI >> CE	TS + TR
Aminoglykoside	Niedrig	Niedrig	Mittel	Niedrig	Hoch	Niedrig	CI << CE	GFR
Tetracycline	Niedrig	Mittel	Mittel	Mittel–hoch	Mittel	Niedrig–mittel	CI > CE	TR > TS
Glykopeptide	Mittel	Mittel–hoch	Niedrig–mittel	Mittel	Hoch	Niedrig	CI + CE	GFR
Makrolide	Niedrig	Niedrig–hoch	Mittel–hoch	Niedrig–hoch	Niedrig–mittel	Niedrig–hoch	CI >> CE	TR
Einteilung:								
Niedrig	< 10 FE	< 3 h	< 50 ml/min	< 0,3 l/kg	< 10 % der Dosis	< 10 % der Dosis		
Mittel	10–100 FE	3–10 h	50–150 ml/min	0,3–1,5 l/kg	10–50 % der Dosis	10–50 % der Dosis		
Hoch	> 100 FE	> 10 h	> 150 ml/min	> 1,5 l/kg	> 50 % der Dosis	> 50 % der Dosis		

*: Bei therapeutischer Dosis
Fu: % der Dosis, die im Urin unverändert ausgeschieden wird
FE: Flächeneinheiten
C_I/C_E: Verteilung einer Substanz zwischen Intrazellulärraum (C_I) und Extrazellulärraum (C_E)
TS/TR/GFR: Anteil an tubulärer Sekretion, tubulärer Rückresorption oder glomerulärer Filtration

sollten die wahre Bedeutung der einzelnen Einflussfaktoren separat betrachten.

Von Bedeutung ist auch die Messung von Antibiotika in *Kompartimenten* wie Zerebrospinalflüssigkeit, Alveolarfilm, Pleuraflüssigkeit, Peritonealflüssigkeit und Prostatasekret. Die Wirksamkeit von Antibiotika in diesem Bereich kann mit Plasmaspiegeln allein schwer bis gar nicht vorhergesagt werden. Für das Erreichen von wirksamen Konzentrationen in diesen Flüssigkeiten müssen die Lipidmembranen durchdrungen werden. Andererseits ermöglichen das Fehlen einer guten Plazentagängigkeit und die geringe Penetration in die Muttermilch bei Beta-Lactamen deren Einsatz während der Schwangerschaft und Stillzeit.

Das Konzept, die *Plasmakonzentration* als einzigen Einflussfaktor auf die Pharmakodynamik zu betrachten, ist keinesfalls den Gewebskonzentrationsmodellen überlegen. Nach den Plasmakonzentrationsmodellen lässt sich bei Fluorchinolonen die Wirkung durch die maximal erreichbare Plasmakonzentration relativ zur MHK vorhersagen. Auch dem Quotienten aus AUC und MHK wird bei Fluorchinolonen Bedeutung zugemessen. Bei Beta-Lactamen und Makroliden hingegen soll der Zeitraum für die Wirkung verantwortlich sein, in dem die minimale Hemmkonzentration von der Plasmakonzentration nicht unterschritten wird. Durch eine Dauerinfusion kann das Ziel, die minimale Hemmkonzentration möglichst lange aufrecht zu halten, ebenfalls erreicht werden. Dies wird bei Beta-Lactamen derzeit ebenfalls intensiv untersucht.

Die Unterschiede im pharmakodynamischen Profil der Antibiotika-Gruppen erklären sich auch aufgrund ihres unterschiedlichen Abtötungsverhaltens – *konzentrationsabhängige* Abtötung bei Fluorchinolonen und Aminoglykosiden und die *zeitabhängige* Abtötung bei Beta-Lactamen und Makroliden. Die Validierung dieser Modelle für den Menschen steht noch aus. Selbst wenn neuere Arbeiten eine Korrelation zwischen Plasmakonzentrationen, MHK und klinischer Wirkung gezeigt haben, können die gezogenen Schlussfolgerungen keinesfalls als gesichert angesehen werden.

Die *Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve* (AUC) wird durch die Eliminationsfähigkeit des Körpers, also durch die *Gesamtclearance* einer Substanz, bestimmt. Die in ihrem Eliminationsmechanismus homogenste Substanzgruppe sind die Aminoglykoside, die praktisch nicht metabolisiert und nur durch glomeruläre Filtration eliminiert werden. Bei den Makroliden steht die hepatische Elimination im Vordergrund, während bei Fluorchinolonen renale und hepatische Elimination vorkommen, je nach Substanz überwiegt einer der beiden Ausscheidungswege. Bei den Beta-Lactamen überwiegt bei der Mehrzahl der Substanzen die renale Ausscheidung.

Auch die *renalen Ausscheidungsmechanismen* sind für die Charakterisierung einer Substanzgruppe von Interesse: Glykopeptide und Aminoglykoside werden vor allem durch glomeruläre Filtration eliminiert, die Substanzen der anderen Gruppen unterliegen sowohl der tubulären Sekretion (vorwiegend) als auch der tubulären Rückresorption. Einen weiteren wichtigen Eliminationsweg verkörpert die gastrointestinale Sekretion. Die Gesamtleistung der hepatischen, gastrointestinalen und renalen Ausscheidungsmechanismen spiegelt sich in der *totalen Clearance* wider.

Clearance und *Verteilungsvolumen* bestimmen die *Halbwertszeit* einer Substanz. Diese ist mitbestimmend für die Zeit, in der sich die Plasmakonzentration *oberhalb der MHK* befindet, außerdem spielt die Halbwertszeit für die Berechnung des *Dosierungsintervalls* eine wichtige Rolle.

Aus dem *Ausscheidungsverhalten* einer Substanz kann auf die Konsequenzen für die *Dosierung bei eingeschränkter Funktion* der Eliminationsorgane geschlossen werden. Substanzen mit hoher renaler Elimination müssen in ihrer Dosis bei verringerter Nierenfunktion nach

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Creatininclearance verabreicht werden. Wesentlich schwieriger gestaltet sich die Situation bei Substanzen mit überwiegend nicht-renaler, zum Beispiel hepatischer Elimination, da dort kein in der klinischen Routine leicht erhältlicher Marker für die Berechnung der Dosisanpassung zur Verfügung steht. Es ist auch keineswegs so, dass bei Substanzen mit gleichberechtigtem renalen und hepatischen Ausscheidungsmechanismus beim Versagen des einen der andere „kompensatorisch" die Funktion übernimmt und sich deshalb die Pharmakokinetik der Substanz nicht entscheidend ändert.

Bei schwierig zu behandelnden Patienten kann ein *Drug Monitoring* sinnvoll sein, jedoch stehen nur für wenige Antibiotika schnelle Tests zur Verfügung. Bei Aminoglykosiden, Glykopeptiden und Chloramphenicol wird Drug Monitoring schon lange erfolgreich eingesetzt.

Besondere Dosierungsrichtlinien sind bei pädiatrischen Patienten, solchen mit Mukoviszidose, Verbrennungen oder hohem Körpergewicht zu beachten. Es gibt neuere Hinweise dafür, dass die bei pädiatrischen Patienten gern verwendete Dosierung pro kg Körpergewicht oder pro m^2 Körperoberfläche nicht als alleinige Grundlage verwendet werden sollte. Bei Mukoviszidosepatienten ist inzwischen die über Jahrzehnte praktizierte Hochdosistherapie durch moderne pharmakokinetische Untersuchungen widerlegt worden.

Die *Interaktionsmöglichkeiten* von Antibiotika mit vielen Substanzen des restlichen Arzneischatzes und mit Antibiotika selbst sind zahlreich (Tab. 10). Auf renaler Ebene können Substanzen interagieren, die tubulär sezerniert werden. So hemmt beispielsweise auch ein Penicillin, das in Dosen von mehreren Gramm verabreicht wird, die Sekretion eines Fluorchinolons kompetitiv, wenn dieses zum Beispiel nur zu einem Fünftel der Penicillin-Menge dosiert wird. Therapeutisch relevant sind allerdings nur Interaktionen auf hepatischer Ebene. Hier sind insbesondere die Interaktionen von Fluorchinolonen und Makroliden mit Theophyllin sowie der Makrolide mit Substanzen, die einen engen therapeutischen Index besitzen, wie Ciclosporin, Terfenadin und Astemizol von Bedeutung. In den Substanzgruppen der Fluorchinolone und Makrolide sind diese Interaktionsmöglichkeiten bei einigen, jedoch nicht allen Substanzen zu beachten.

Tab. 10. Gruppenspezifische Interaktionen mit parenteralen Antibiotika

Aminoglykoside

- Begünstigung/Auslösung einer neuromuskulären Blockade
  Prädisponiert hierfür sind Patienten mit Myasthenia gravis; die neuromuskuläre Blockade durch nicht depolarisierende (=curareartige) Muskelrelaxanzien und einige Inhalationsnarkotika wird durch Aminoglykoside potenziert. Ähnliche Effekte sind auch möglich mit Magnesiumsalzen, Procainamid und Chinidin.
- Verstärkung der Nephrotoxizität von Zweitpharmaka
  beispielweise von Amphotericin B, Cisplatin, Colistin (=Polymyxin E), Methotrexat und eventuell von Vancomycin und Schleifendiuretika.
- Verstärkung der Ototoxizität von Zweitpharmaka
  beispielsweise von Vancomycin.

Cephalosporine

- Erhöhte Blutgerinnungsstörungen durch thiotetrazolhaltige Cephalosporine wie Cefamandol, Cefmenoxin, Cefoperazon
  Diese Präparate verstärken den antikoagulatorischen Effekt von Cumarin-artigen Antikoagulanzien, Heparinen und Thrombozytenfunktionshemmern.
- Alkoholintoleranz durch thiotetrazolhaltige Cephalosporine (s.o.)
  Auftreten eines "Antabus-Syndroms" durch diese Derivate sowie durch Metronidazol, Nitrofurantoin und eventuell Chloramphenicol bei gleichzeitiger Alkoholzufuhr.
- Verstärkung der Nephrotoxizität von Zweitpharmaka
  zum Beispiel von Aminoglykosiden: mit modernen Cephalosporinen bei nicht exzessiver Dosierung nicht zu erwarten.
- Veränderte Wirkungsstärke von Zweitpharmaka infolge Cephalosporin-geschädigter Darmflora: davon sind unter anderem hormonelle Kontrazeptiva und Digitalisglykoside (nicht Digoxin!) betroffen.
- Erhöhte Krampfbereitschaft in Kombination mit Ganciclovir.

Fluorchinolone

- Verstärkte Nebenwirkungen von Theophyllin und Coffein durch Fluorchinolone:
  Diese Wechselwirkung ist substanzabhängig unterschiedlich stark ausgeprägt, Ursache ist eine Hemmung der Metabolisierung der Purine über Cytochrom P 450.
- Verstärkung der Warfarin-Wirkung durch Fluorchinolone: Manche Fluorchinolone hemmen die hepatische Elimination der R-Form des Warfarins.
- Erhöhte Krampfneigung bei gleichzeitiger Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika, zum Beispiel Phenazon, infolge GABA-Antagonismus.

Penicilline

- Verminderung der renalen Penicillin-Sekretion durch saure Pharmaka: Die tubuläre Penicillinsekretion wird durch saure Pharmaka wie Probenecid, Salicylate, Indometacin, Sulfinpyrazon und Phenylbutazon vermindert, Penicillin-abhängige ZNS-Reaktionen können bei hoher Dosierung zunehmen.
- Reduktion der renalen Methotrexat-Elimination durch Penicilline: Folge ist eine erhöhte Methotrexat-Toxizität; zu vermeiden durch eine Dosisreduktion.
- Verminderte thrombozytäre Koagluation unter hochdosierter Penicillintherapie: Die Wirkung von Antikoagulanzien vom Cumarintyp, von Heparin- und Thrombozytenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure wird verstärkt, häufigere Kontrollen der Gerinnungsparameter werden notwendig.
- Steigerung der Digoxin-Toxizität durch Penicilline: Erhöhte Digoxin-Bioverfügbarkeit infolge geschädigter Darmflora, durch welche im Normalzustand die Digoxin-Elimination gefördert wird.

Fortsetzung Seite 14

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 10. Gruppenspezifische Interaktionen mit parenteralen Antibiotika (Fortsetzung)

- Reduzierte Penicillin-Aktivität durch gleichzeitige Diuretika-Medikation:
  Diuretika erhöhen die renale Elimination von Penicillinen.
- Beschleunigte Elimination von Estrogenen und Digitalisglykosiden (außer Digoxin!) durch Breitspektrumpenicilline:
  Ursache ist eine geschädigte physiologische Darmflora, die normalerweise den enterohepatischen Kreislauf derartiger Präparate unterhält; deshalb ist eine höhere Dosierung dieser Präparate erforderlich.
- Erhöhte Krampfneigung bei gleichzeitiger Verabreichung von Penicillinen und Ganciclovir:
  Nur nach strengster Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gleichzeitig verabreichen.

Tetracycline

- Beschleunigter Tetracyclin-Abbau durch Enzyminduktoren:
  Antikonvulsiva wie Barbiturate, Phenytoin und Carbamazepin verkürzen die Plasmahalbwertszeit von Tetracyclinen auf etwa die Hälfte.
- Gerinnungsstörungen infolge Tetracyclin-geschädigter Darmflora:
  Die Wirkung von Antikoagulanzien vom Cumarintyp, von Heparin und Streptokinase wird infolge ungenügender Vitamin-K-Produktion durch die geschädigte Darmflora deutlich verstärkt.
- Wirkungseinbuße bei Digitalisglykosiden (außer Digoxin!) und hormonellen Kontrazeptiva durch Tetracyclin-verursachte Schädigung der Darmflora: Entsprechende Präparate sind deshalb höher zu dosieren.
- Gefahr einer Digoxin-Intoxikation infolge Tetracyclin-verursachter Schädigung der Darmflora: Drug Monitoring von Digoxin erforderlich.
- Wirkungseinbuße bei Sulfasalazin infolge Tetracyclin-verursachter Schädigung der Darmflora: Geschädigte Darmbakterien bilden ungenügend 5-Aminosalicylsäure aus Sulfasalazin.
- Wirkungsverstärkung von stark proteingebundenen Zweitpharmaka durch Doxycyclin:
  Etwa 95 % an Plasmaprotein gebundenes Doxycyclin verdrängt zum Beispiel Sulfonylharnstoffe, Methotrexat und Cumarinanaloga aus ihrer Eiweißbindung und verursacht so Überdosierungserscheinungen durch diese Pharmaka.
- Steigerung der Nephrotoxizität anderer nierenschädigender Pharmaka durch glomerulär filtrierte Tetracycline.
- Erhöhter intrakranieller Druck durch hirndrucksteigende Pharmaka wie Isotretinoin bei gleichzeitiger Antibiotika-Therapie mit Tetracyclinen.
- Verstärkte neuromuskuläre Blockade durch Calciumionen-komplexierende Tetracycline.
- Hypoglykämiegefahr bei insulinpflichtigen Diabetikern durch Tetracycline:
  Möglicherweise bedingt durch die Komplexierung des retardierenden Zinks aus Insulinpräparaten durch die Tetracyclin-Moleküle.
- Erhöhte Vasospasmusgefahr durch Secale-Alkaloide während einer Tetracyclin-Therapie:
  bedingt wahrscheinlich durch eine kompetitive Hemmung des hepatischen Abbaus der Mutterkornalkaloide durch Tetracycline. Gegebenenfalls sollen unter einer Tetracyclin-Therapie andere gefäßtonisierende Pharmaka ausgewählt werden.

Fortsetzung Seite 15

Pharmakodynamik

Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung bakterieller Infektionen ist:

- Bei Beta-Lactam-Antibiotika, Glykopeptiden (und Makroliden): Die nicht an Proteine gebundene (freie) Konzentration des Antibiotikums muss am Ort der Infektion im Dosierungsintervall ausreichend lange über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegen
- Bei Fluorchinolonen und Aminoglykosiden: Das Maximum der freien Konzentration am Infektionsort soll um mindestens den Faktor 5 über der MHK des jeweiligen Erregers liegen

Im infizierten Gebiet, insbesondere in Eiteransammlungen, besteht meist eine *Azidose*. Diese beeinträchtigt die Wirkung von Aminoglykosiden, Makroliden und in geringem Ausmaß von Fluorchinolonen.

Toxikologie

Ralf Stahlmann

Bei etwa 10 % der behandelten Patienten muss mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden. Dies gilt für die meisten parenteral gegebenen Antibiotika, in einigen Fällen liegt die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch höher. Von besonderer Bedeutung ist die Frage nach Unterschieden in der Verträglichkeit der verfügbaren Präparate. Es ist jedoch nicht gerechtfertigt, die Ergebnisse der klinischen Prüfung von neuen Arzneimitteln direkt miteinander zu vergleichen, um Unterschiede in der Verträglichkeit von verwandten Substanzen zu bewerten. Die einzige zuverlässige Quelle für direkte Vergleiche zwischen verwandten Arzneimitteln sind Doppelblindstudien. Dies gilt für die unerwünschten Wirkungen ebenso wie für die erwünschten Wirkungen. Generell gilt, dass sich die unerwünschten Wirkungen der meisten zur parenteralen Therapie verordneten Antiinfektiva überwiegend an drei Organsystemen manifestieren:

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

Wesentliche Unterschiede bestehen natürlich 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 aber nicht eindeutig festgestellt werden, ob zum Beispiel 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 Bakterienflora beeinflusst. Art und Ausmaß der

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Veränderungen werden wesentlich durch die antibakterielle Wirkung und durch die pharmakokinetischen Eigenschaften des Antibiotikums geprägt. Bei jeder antibakteriellen Therapie müssen daher die biologischen Nebenwirkungen der Substanzen in der Nutzen/Risiko-Abwägung mit berücksichtigt werden.

Beta-Lactam-Antibiotika

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

Gastrointestinale Unverträglichkeitserscheinungen in Form von Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Meteorismus oder weichen Stühlen werden bei der Therapie mit Beta-Lactam-Antibiotika nicht selten beobachtet. Diarrhöen (mehr als 3 Entleerungen eines ungeformten Stuhls pro Tag) kommen bei 2 bis 10 % der Patienten vor. Tendenziell muss mit einer höheren Inzidenz gastrointestinaler Reaktionen gerechnet werden, wenn die Substanz überwiegend *extrarenal* (biliär, intestinal) eliminiert wird.

Auswirkungen auf das Blutbild sind allergischer oder toxischer Art; sie manifestieren sich gelegentlich in Form einer Thrombozytopenie und/oder Eosinophilie, selten (< 2 %) in Form von Leukopenie. Die Erscheinungen sind im allgemeinen innerhalb einiger Tage nach Absetzen des Antibiotikums reversibel.

Reversible, mäßig ausgeprägte Veränderungen von Leberfunktionsparametern (z. B. Transaminasen, alkalische Phosphatase) kommen bei bis zu 10 % der Patienten vor. In Einzelfällen wurde eine leichte, vorübergehende Hepatitis und cholestatische Gelbsucht beobachtet.

Bei Behandlung mit Cefamandol, Cefoperazon, Cefmenoxim und Cefotetan können in Einzelfällen plasmatische Blutgerinnungsstörungen (Hypothrombinämie mit Verlängerung der Prothrombinzeit) und in deren Folge Blutungen auftreten. Die Hypothrombinämie beruht auf einem Vitamin-K-Antagonismus (Cumarin-ähnliche Unterbrechung des Vitamin-K-Stoffwechsels) und hängt mit der N-Methylthiotetrazol-Seitenkette in den Molekülen dieser Cephalosporine zusammen. Sie läßt sich durch Vitamin-K-Gaben rasch bessern. Bei den Cephalosporinen mit N-Methylthiotetrazol-Seitenkette kann auch eine Alkoholunverträglichkeit auftreten.

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 vorübergehenden Reaktionen des ZNS kommen.

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

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).

Glykopeptide

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Urtikaria und Exanthemen können bei einer Therapie mit Glykopeptiden (Vancomycin, Teicoplanin) auftreten.

Tab. 10. Gruppenspezifische Interaktionen mit parenteralen Antibiotika (Fortsetzung)

Makrolide

- Gefahr einer Theophyllin-Intoxikation infolge eines reduzierten Theophyllin-Metabolismus.
- Gefahr einer Digoxin-Intoxikation infolge eines gehemmten Digoxin-Abbaus durch die geschädigte Darmflora.
- Ergotismusgefahr bei gleichzeitiger Secale-Medikation infolge eines kompetitiv gehemmten hepatischen Abbaus der Mutterkornalkaloide.
- Carbamazepin-Überdosierungserscheinungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen) wegen der herabgesetzten Carbamazepin-Metabolisierung und damit verminderter Clearance des Antiepileptikums.
- Erhöhte Ciclosporin-abhängige Nephro- und Hepatoxizität infolge einer reduzierten Ciclosporin-Metabolisierung in Gegenwart von Erythromycin.
- Bedrohliche kardiale Repolarisationsstörungen bei gleichzeitiger Terfenadin- und Astemizol-Medikation infolge eines veränderten Metabolismus dieser beiden Antihistaminika.
- Verstärkte Blutungsgefahr bei gleichzeitiger Warfarin-Medikation infolge einer Makrolid-bedingten reduzierten Warfarin-Metabolisierung.

Glykopeptide

- Gruppenspezifische Wechselwirkungen.
- Gesteigertes Risiko von Gehör- und/oder Nierenschäden bei simultaner Behandlung mit anderen nephro- oder ototoxischen Pharmaka zum Beispiel Aminoglykosiden, Colistin, Amphotericin B, Ciclosporin, Cisplatin, Schleifendiuretika.

Lincosamide

- Gruppenspezifische Wechselwirkungen.
- Verstärkte neuromuskuläre Blockade mit Atemdepression, Apnoe bei gleichzeitiger Anwendung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien.

Auch schwerwiegende Reaktionen – bis zum Schock – sind möglich.

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

Gelegentlich können während der Therapie mit Glykopeptiden gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen) auftreten. Nach Gabe von Vancomycin in hohen Dosen wurde in einigen Fällen Nierenversagen beobachtet. Selten wurde eine vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens berichtet.

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

Aminoglykoside

Die therapeutische Breite der Aminoglykoside ist gering: alle Substanzen dieser Gruppe sind potentiell nephrotoxisch und ototoxisch. Außerdem können sie die neuromuskuläre Übertragung stören und sind deshalb bei Myasthenia gravis kontraindiziert.

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

Netilmicin war in Tierexperimenten etwas weniger nephrotoxisch als andere Aminoglykoside, doch zeigt die klinische Erfahrung, dass andere Faktoren als die Wahl eines spezifischen Aminoglykosids die Inzidenz von toxischen Reaktionen stärker beeinflussen (Dosierung, Behandlungsdauer, vorangegangene Therapie mit Aminoglykosiden etc.).

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

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

Allergische Reaktionen auf Aminoglykoside sind selten.

Fluorchinolone

Während der Behandlung mit den bereits länger bekannten Fluorchinolonen (z. B. Ciprofloxacin, Ofloxacin) treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4 bis 10 % (bis 20 %) der behandelten Patienten auf. Am häufigsten manifestieren sich die unerwünschten Wirkungen am Magen-Darm-Trakt oder als ZNS-Reaktion (z. B. Schlaflosigkeit, Benommenheit). Diese unerwünschten Wirkungen werden auch nach Gabe der neueren Substanzen (Levofloxacin, Trovafloxacin) beobachtet. Leichte ZNS-Störungen (Benommenheit, Schwindel; engl.: light headedness, dizziness) wurden vor allem bei der Therapie mit Trovafloxacin beobachtet. Die Effekte scheinen alters- und geschlechtsabhängig aufzutreten: sie wurden gehäuft bei jungen Frauen beobachtet. Diese Wirkungen sind zu Beginn der Behandlung stärker ausgeprägt, sie lassen bei mehrfacher Gabe nach.

Unter den Hautreaktionen hat besonders das phototoxische Potential der Fluorchinolone Beachtung gefunden. Grundsätzlich sollte bei jeder Fluorchinolon-Therapie eine direkte Exposition mit Sonnenlicht (oder UV-Licht aus anderen Quellen) vermieden werden. Ein relativ hohes phototoxisches Potential besitzen die in Position 8 der Grundstruktur fluorierten Derivate. Unter den derzeit zur parenteralen Therapie verfügbaren Fluorchinolonen weist nur Fleroxacin dieses Strukturmerkmal auf.

Kardiotoxische Effekte wurden zunächst im Tierversuch nach parenteraler Fluorchinolongabe beobachtet; geringfügige Veränderungen der QT_c-Zeit können auch beim Menschen in therapeutischer Dosierung nach bestimmten Fluorchinolonen auftreten und haben zu der Empfehlung geführt, zum Beispiel Grepafloxacin oder Sparfloxacin nicht mit anderen arrhythmogenen Arzneimitteln zu kombinieren (beide sind nicht zur parenteralen Therapie verfügbar).

Fluorchinolone gelten als kontraindiziert bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren – die klinische Relevanz der Fluorchinolon-typischen toxischen Wirkungen auf den unreifen Gelenkknorpel ist allerdings umstritten. In zunehmendem Maße wird Ciprofloxacin zum Beispiel bei jugendlichen Mukoviszidose-Patienten angewandt, wobei keine Häufung von klinisch erkennbaren Gelenkbeschwerden aufgefallen ist. Diese günstigen Erfahrungen mit Ciprofloxacin dürfen nicht als allgemein gültig für die gesamte Gruppe der Fluorchinolone angesehen werden. Es liegen zum Beispiel zahlreiche Fallberichte vor, in denen Gelenkbeschwerden unter der Therapie mit Pefloxacin beschrieben wurden. Auch Entzündungen bzw. Rupturen der Achilles-Sehne sind offenbar nach Pefloxacin häufiger als nach anderen Fluorchinolonen, sie können aber nach jedem Fluorchinolon auftreten.

Unter den derzeit zur parenteralen Therapie verfügbaren Fluorchinolonen hemmt vor allem Ciprofloxacin das Cytochrom P450 1A2 (Theophyllin- und Coffein-Metabolismus!).

Respiratorische Infektionen

Wolfgang Elies, Gerd Höffken, Hartmut Lode, Klaus Unertl, Friedrich Vogel

Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (AECB)

Ätiologisch finden sich bei akuten Exazerbationen verschiedene bakterielle Erreger oder auch Viren. Zu den häufigsten zählen Haemophilus influenzae und parainfluenzae, Pneumokokken, Moraxella catarrhalis, seltener Staphylokokken, Klebsiellen, Pseudomonas aeruginosa und Proteus spp. Es gelten zur kalkulierten Initialtherapie die Empfehlungen zum rationalen Einsatz oraler Antibiotika der Expertenkommission der PEG.

Die *Einteilung* der akuten exazerbierten chronischen Bronchitis erfolgt modifiziert nach Lode et al. aufgrund der Schwere der Erkrankung, die durch die Dauer der Anamnese, die Anzahl der Exazerbationen, der Lungenfunktionsparameter sowie mögliche Begleiterkrankungen charakterisiert wird (Tab. 11). Mit fortschreitender Erkrankung vom Schweregrad I bis Schweregrad IV

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

wird ein zunehmend gramnegatives Erregerspektrum nachgewiesen, aus dem sich unterschiedliche Therapieregime ableiten lassen.

Pneumonien

Die Pneumonie ist eine entzündliche Erkrankung, die durch nahezu alle Erreger hervorgerufen werden kann. Virale Infektionen dominieren im frühen Kindesalter, während bei Erwachsenen bakterielle Erreger im Vordergrund stehen. Pneumonien zählen trotz erweiterter therapeutischer und diagnostischer Maßnahmen zu den Erkrankungen, die mit einer erhöhten Letalität einhergehen. Die Letalität der *ambulant erworbenen Pneumonie* ist abhängig vom Alter und der Grunderkrankung des Patienten und beträgt etwa 2 bis 30 %. Die *nosokomiale Pneumonie* ist mit einer durchschnittlichen Letalität zwischen 20 und 50 % die häufigste tödlich verlaufende Krankenhausinfektion. Es wird geschätzt, dass etwa ein Drittel der Pneumonie-assoziierten Todesfälle direkte Folge der Pneumonie sind. Unklar ist bislang, in welchem Umfang bei bereits kritisch kranken Patienten die Pneumonie zusätzlich zur Erhöhung des Letalitätsrisikos beiträgt.

Durch die Behandlung von Pneumonien entstehen über die Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und die Kosten für Diagnostik und Therapie Mehrkosten von durchschnittlich mehreren tausend DM pro Patient. Eine frühzeitige und effektive Therapie der nosokomialen Pneumonie kann entscheidend zur Senkung der Morbidität und Letalität beitragen.

Die *Einteilung* der Pneumonien erfolgt in Anlehnung an die Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA). Sie berücksichtigt Alter, Risikofaktoren und Begleiterkrankung des Patienten, die ambulante oder nosokomiale Ätiologie, die Schwere der Erkrankung, den Zeitfaktor sowie den klinischen Verlauf. Die Einteilung in „typische" und „atypische" Pneumonien wurde weitestgehend verlassen, da ihre Unterscheidung nach klinischen und radiologischen Befunden häufig schwierig ist.

Ambulant erworbene Pneumonien: Außerhalb des Krankenhauses im natürlichen Lebensraum des Patienten, also ambulant erworbene Pneumonien weisen eine hohe Dunkelziffer auf. Bei etwa 75 % der Patienten mit gesicherter Diagnose ist eine Krankenhauseinweisung nicht notwendig und eine orale Therapie nach den Richtlinien der PEG möglich. Bei den klinisch behandelten Patienten ist zumindest initial eine parenterale Antibiotika-Gabe vorzuziehen, die nach positivem Ansprechen auf eine orale Sequenztherapie umgestellt werden kann (Tab. 12).

Die häufigsten Erreger der ambulant erworbenen Pneumonien sind Streptococcus pneumoniae, gefolgt von Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis, Klebsiella pneumoniae und andere gramnegative Stämme, Legionellen und Viren. Infektionen durch Mykoplasmen finden sich bevorzugt bei jungen Erwachsenen; die Breite des Erregerspektrums korreliert bei älteren Patienten mit deren Begleiterkrankungen und der Schwere der Verlaufsform.

Tab. 11. Einteilung der akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis [mod. nach Lode]

Schweregrad	Charakterisierung
Schweregrad I	● Kurze Anamnese < 1 Jahr ● < 3 Exazerbationen/Jahr ● Ohne oder leichte Obstruktion ● Ansonsten normale Lungenfunktionsparameter ● Keine Komorbidität ● Ambulante Behandlung
Schweregrad II	● Längere Anamnese > 1 Jahr ● < 3 Exazerbationen/Jahr ● Leichte bis mittelschwere Obstruktion ● Emphysem ● Komorbidität ● Ambulante Behandlung möglich
Schweregrad III Chronisch deformierende Bronchitis	● Lange Anamnese > 3 Jahre ● Häufige Krankenhausaufenthalte ● > 3 Exazerbationen/Jahr ● Schwere Obstruktion ● Mittleres bis schweres Emphysem ● Komorbidität ● Stationäre Behandlung erforderlich
Schweregrad IV Bronchiektasen	● Lange Anamnese ● Häufige Krankenhausaufenthalte ● > 3 Exazerbationen pro Jahr ● Obstruktion unterschiedlichen Ausmaßes ● Restriktion möglich ● Emphysem möglich ● Komorbidität ● Stationäre Behandlung erforderlich

Nosokomiale Pneumonien: Nosokomiale Pneumonien sind Hospitalinfektionen, die sich nach mehr als 48 Stunden Krankenhausaufenthalt oder innerhalb von 7 Tagen nach der Entlassung manifestieren. Abhängig vom Schweregrad der Pneumonie, von begleitenden Risikofaktoren und der Aufenthaltsdauer sind Aussagen zum vermutlichen Erregerspektrum und damit Empfehlungen für eine kalkulierte Therapie anhand einfach erfassbarer Anhaltspunkte möglich. Es können so fünf Patientenkollektive definiert werden. Da bei jeweils zwei Kollektiven ein ähnliches Erregerspektrum erwartet wird, reduziert sich die Anzahl der erforderlichen Therapieregime auf drei Empfehlungen (Abb. 2).

Es werden Pneumonien mit leichter bis mittelschwerer Symptomatik von schweren Verlaufsformen mit respiratorischem Versagen (Beatmung, > 0,35 FIO_2 zur Gewährleistung von SaO_2 > 90 %) oder einer rapiden radiologischen Verschlechterung unter Beteiligung mehre-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

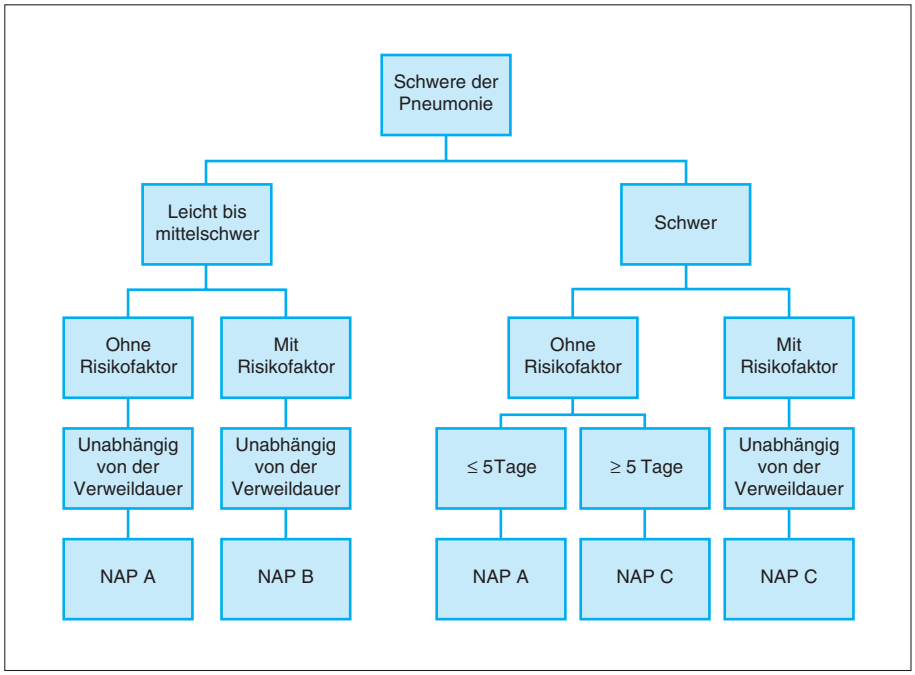

Abb.2. Klassifizierung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie (NAP)

rer Lungenlappen bzw. dem Vorliegen einer schweren Sepsis oder MODS unterschieden.

Häufige Erreger sind bei Infektionen mit leichter bis mittelschwerer Symptomatik ohne zusätzliche Risikofaktoren unabhängig von der Dauer des Krankenhausaufenthalts neben Streptococcus pneumoniae und Staphylococcus aureus gramnegative Keime wie Haemophilus influenzae, Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli und Proteus spp. Dies gilt gleichermaßen für schwer verlaufende Pneumonien, sofern der stationäre Aufenthalt vor der Manifestation der Erkrankung weniger als 5 Tage beträgt und keine weiteren besonderen Risikofaktoren vorliegen.

Zur kalkulierten Therapie stehen mehrere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Mittel der Wahl sind Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3a, Acylaminopenicilline/BLI, Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 in Kombination mit Clindamycin oder Fluorchinolone der Gruppe 4. Die für diese Kategorien typischen Erreger sind grundsätzlich auch in allen weiteren anzutreffen.

Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren können zusätzliche Hospitalerreger als Verursacher einer Pneumomie mit leichter bis mittelschwerer Symptomatik in Frage kommen (Tab. 13).

Unter Beachtung der genannten Risikosituationen wird bei Verdacht auf Staphylokokken nach neurochirurgischen Eingriffen, Kopftraumen, Diabetes mellitus, Koma und bei niereninsuffizienten Patienten in Abhängigkeit von der Prävalenz Methicillin-resistenter Stämme die empirische Initialtherapie durch ein Glykopeptid erweitert.

Das potentielle Vorkommen von anaeroben Keimen nach chirurgischen Eingriffen im Oropharynx und im Abdomen, bei Bewusstseinsstörungen oder einem Koma sowie gestörtem Schluckakt bzw. Regurgitationen (Aspirationspneumonie) wird bereits in der empirischen Therapie durch den vorzugsweisen Einsatz von Substanzgruppen mit Anaerobier-Wirksamkeit berücksichtigt. Dies sind BLI-geschützte Acylaminopenicilline, Fluorchinolone der Gruppe 4, Carbapeneme oder Kombinationen von Cephalosporinen der Gruppe 3a bzw. von Fluorchinolonen der Gruppe 2 mit Clindamycin. Werden Legionellen, beispielsweise bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen oder mit einer hohen Langzeit-Dosis an Cortisonen, vermutet, muss die Initialtherapie durch Makrolide (± Rifampicin) ergänzt werden.

Patienten mit bereits bestehenden strukturellen Lungenerkrankungen (z. B. COLD), antibiotischer Vorbehandlung oder längerer Verweildauer auf einer Intensivstation besitzen eine hohe Prädisposition zu einer durch Pseudomonaden verursachten Pneumonie. Diese Patienten benötigen eine antimikrobielle Therapie, wie sie bei nosokomial erworbenen Pneumonien mit schwerwiegenden Risikosituationen angegeben ist.

Manifestiert sich eine schwer verlaufende Pneumonie nach einer Krankenhausdauer von mehr als 5 Tagen, müssen vor allem auf Intensivstationen, bei beatmeten Patienten und nach antibiotischer Vorbehandlung neben den bereits genannten Erregern Pseudomonaden, Acinetobacter spp. und Stenotrophomonas in die Behandlungsstrategie mit einbezogen werden. Das Risiko, eine nosokomiale Pneumonie zu erwerben, ist bei beatmeten Patienten durchschnittlich um den Faktor 2 bis 4 erhöht und kann in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer und weiteren Risikofaktoren 50 % übersteigen. Neben der Schwere der akuten Erkrankung sind hierfür eine Reihe spezifischer Beatmungs-assoziierter Faktoren verantwortlich. Endotracheale Tuben beeinträchtigen wichtige Abwehrfunktionen der Lunge, insbesondere Hustenstoß und mukoziliäre Clearance, und begünstigen die lokale Kolonisation der Atemwege mit potentiellen Erregern. Weitere disponierende Faktoren sind eine alkalisierende Stressblutungs-Prophylaxe, eine liegende Magensonde, Oberkörper-Flachlagerung, zu häufiger Wechsel des Beatmungssystems (< 48 Stunden) sowie das Pooling von Kondensat in Beatmungsschläuchen mit nachfolgender Aspiration. Das Erregerreservoir stammt vorwiegend aus der patienteneigenen Flora des Oropharynx und Gastrointestinaltrakts, es verändert sich im Laufe des stationären Aufenthalts. Als exogene Quelle kommt in erster Linie das betreuende medizinische Personal in Betracht.

Die sichere Diagnose der Beatmungs-assoziierten Pneumonie ist insbesondere bei Patienten mit bereits vorliegenden Lungenveränderungen schwierig. Klinische Kriterien und der kulturelle Nachweis potentieller Erreger im Trachealsekret besitzen nur sehr niedrige Spezifität. Quantitative bakteriologische Untersuchungen mittels eines Katheters mit geschützter Bürste oder der bronchoalveolären Lavage besitzen eine hohe Sensitivität, die allerdings während einer antimikrobiellen Therapie abnimmt.

Die antibiotische Therapie sieht bei diesen schweren Verlaufsformen der nosokomialen Pneumonie den Einsatz von Substanzen mit einem breiten Wirkungsspektrum vor. Empfohlen werden Cephalosporine der Gruppe 3b, Pseudomonaswirksame BLI-geschützte Acylamino-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 12. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie respiratorischer und HNO-Infektionen (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor). Erkrankungen in kursiver Schreibweise werden nur dann mit parenteralen Antibiotika behandelt, wenn eine orale Therapie aufgrund patientengegebener Besonderheiten nicht möglich ist!

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis			
AECB Schweregrad I	*Pneumokokken Haemophilus influenzae*	*Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI Makrolid Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4*	*5 bis 7 Tage*
AECB Schweregrad II	*Pneumokokken Haemophilus influenzae Klebsiella pneumoniae Staphylokokken*	*Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4 Cephalosporin Gruppe 3a (APAT)*	*5 bis 7 (10) Tage*
AECB Schweregrad III	Pneumokokken Haemophilus influenzae Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae Proteus spp.	Cephalosporin Gruppe 3a/b Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2, 3 oder 4 Carbapenem Kombinationstherapie bei Nachweis von Pseudomonaden	10 Tage
Bronchiektasen	Pneumokokken Haemophilus influenzae Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae Proteus spp. Weitere Enterobakterien Staphylococcus aureus	Cephalosporin Gruppe 3b Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2, 3 oder 4 Carbapenem Kombinationstherapie bei Nachweis von Pseudomonaden	10 bis 14 Tage
Ambulant erworbene Pneumonie			
Patienten < 60 Jahre ohne Begleiterkrankungen Leichte bis mittelschwere Pneumonie	*Pneumokokken Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae Haemophilus influenzae Gramnegative Bakterien*	*Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin ± BLI Makrolid Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4 Cephalosporin Gruppe 3a (Doxycyclin)*	*7 bis 10 Tage*
Patienten > 60 Jahre mit Begleiterkrankungen Leichte bis mittelschwere Pneumonie	*Pneumokokken Haemophilus influenzae Gramnegative Bakterien Staphylococcus aureus*	*Cephalosporin Gruppe 2 oder 3a Aminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4*	*7 bis 10 Tage*
Patienten > 60 Jahre mit Begleiterkrankungen Schwere Pneumonie	Pneumokokken Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus Enterobakterien Legionella spp.	Cephalosporin Gruppe 3a + Makrolid Acylaminopenicillin/BLI + Makrolid Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4 Fluorchinolon Gruppe 2 + Clindamycin Carbapenem + Makrolid	7 bis 10 Tage
Unabhängig vom Alter mit dem klinischen Bild einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks, innerhalb 24 Stunden intensivpflichtig	Pneumokokken Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus Enterobakterien Legionella spp. Anaerobier Polymikrobielle Infektionen	Acylaminopenicillin/BLI + Makrolid Carbapenem + Makrolid Cephalosporin Gruppe 3a + Makrolid ± Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 4	7 bis 10 Tage

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 12. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie respiratorischer und HNO-Infektionen (Fortsetzung)

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Nosokomiale Pneumonie (NAP)			
NAP A Ohne Risikosituation Leichte bis mittelschwere Pneumonie Unabhängig von der Verweildauer oder schwere Verlaufsformen bis zum 5. Tag	„Haupterreger" Streptococcus pneumoniae Klebsiella pneumoniae Staphylococcus aureus MSSA Escherichia coli Haemophilus influenzae Proteus spp. Serratia marcescens	Cephalosporin Gruppe 2/3a Acylaminopenicillin ± BLI Fluorchinolon Gruppe 4 Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin	7 bis 10 Tage
NAP B Einzelne Risikosituationen Leichte bis mittelschwere Pneumonie Unabhängig von der Verweildauer	Haupterreger plus		7 bis 10 Tage
● Störung des Schluckakts, Regurgitation, chirurgische Eingriffe im Oropharynx, Bewusstseinsstörung, Koma	Anaerobier	Acylaminopenicillin ± BLI Carbapenem Fluorchinolon Gruppe 4 Cephalosporin Gruppe 3a + Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin	
● Antibiotische Vorbehandlung, strukturelle Lungenerkrankung, langer Aufenthalt auf der Intensivstation	Pseudomonas aeruginosa	Cephalosporin Gruppe 3b oder Acylaminopenicillin/BLI oder Carbapenem plus Fluorchinolon Gruppe 2, 3 oder 4 oder Aminoglykosid	7 bis 10 Tage
● Hohe Cortison-Dosis, hämatologische Systemerkrankung	Legionellen	Empirische Therapie wie A ohne Risikosituation plus Makrolid ± Rifampicin	
● Neurochirurgische Eingriffe, Koma, Kopftrauma, Nierenversagen, Diabetes mellitus	Staphylococcus aureus MRSA endemisch	Empirische Therapie wie A ohne Risikosituation plus Glykopeptid bei MRSA	
NAP C Schwerwiegende Risikosituation Schwere Pneumonie nach einer Verweildauer von mehr als 5 Tagen oder schwere Verlaufsform unabhängig von der Verweildauer und zusätzliche Risikofaktoren (künstliche Beatmung, antibiotische Vorbehandlung, strukturelle Lungenerkrankungen)	Haupterreger + Pseudomonas aeruginosa Acinetobacter spp. Stenotrophomonas maltophilia	Cephalosporin Gruppe 3b oder Acylaminopenicillin/BLI oder Carbapenem plus Fluorchinolon Gruppe 2, 3 oder 4 oder Aminoglykosid	7 bis 10 Tage
Pleurale Infektionen			
Pleuritis sicca	Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae	Makrolid Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4	5 bis 7 Tage
Pleuritis exsudativa	Staphylokokken Pneumokokken Haemophilus influenzae Streptokokken Escherichia coli Anaerobier Mykobakterien	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3a ± Clindamycin Acylaminopenicillin ± BLI Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4	5 bis 10 Tage

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 12. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie respiratorischer und HNO-Infektionen (Fortsetzung)

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Pleuraempyem	Staphylokokken Pneumokokken Aerobe/anaerobe Streptokokken Bacteroides spp. Pseudomonas aeruginosa Klebsiella spp. (Anaerob/aerobe Mischinfektio)	Cephalosporin Gruppe 2/3 + Clindamycin Acylaminopenicillin/BLI ± Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 4 Carbapenem	14 bis 21 Tage
HNO-Infektionen			
Perichondritis	*Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Proteus mirabilis*	*Cephalosporin Gruppe 3b* *Aminopenicillin/BLI* *Fluorchinolon Gruppe 2* *Acylaminopenicillin/BLI*	*Etwa 10 Tage*
Otitis externa diffusa	*Pseudomonas aeruginosa* *Proteus spp.* *Streptokokken* *Staphylokokken*	*Cephalosporin Gruppe 3b* *Fluorchinolon Gruppe 2* *Acylaminopenicillin/BLI*	*Etwa 7 Tage*
Otitis externa maligna	Pseudomonas aeruginosa	Fluorchinolon Gruppe 2 Cephalosporin Gruppe 3b Carbapenem	Bis zu 6 Monate (Sequenz-therapie!)
Otitis media chronica und/oder mastoidale Höhle	*Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus* *Anaerobier*	*Cephalosporin Gruppe 3b ± Clindamycin* *Fluorchinolon Gruppe 2 ± Clindamycin* *Acylaminopenicillin/BLI*	*Etwa 5 Tage*
Mastoiditis	Pneumokokken Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus A-Streptokokken Moraxella catarrhalis	Cephalosporin Gruppe 2/3 Aminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4 Operation!	Etwa 7 Tage
Sinusitis mit orbitalen Komplikationen	Staphylococcus aureus Pneumokokken Haemophilus influenzae Anaerobier (Pseudomonas aeruginosa)	Acylaminopenicillin/BLI Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a ± Metronidazol/Clindamycin Sequenztherapie, z. B. Clindamycin Operation !	Etwa 7 Tage
Stirnbeinosteomyelitis	Staphylococcus aureus Pneumokokken Haemophilus influenzae Anaerobier (Pseudomonas aeruginosa)	Acylaminopenicillin/BLI Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a ± Metronidazol/Clindamycin Sequenztherapie, z. B. Clindamycin Operation !	Etwa 6 Wochen
Epiglottitis	Haemophilus influenzae	Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI	Etwa 10 Tage
Mundbodenphlegmone	Anaerobier Streptokokken Staphylokokken	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 ± Clindamycin Cephalosporin Gruppe 3a ± Clindamycin	Etwa 10 Tage

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 13. Risikofaktoren, die das Auftreten zusätzlicher nosokomialer Keime als Erreger einer Pneumonie begünstigen

Risikofaktor	Erreger-Assoziation
• Störung des Schluckakts • Regurgitation • Chirurgische Eingriffe im Oropharynx und Abdomen • Gesicherte Aspiration • Bewusstseinsstörung • Koma	Anaerobier
• Neurochirurgische Eingriffe • Koma • Kopftrauma • Nierenversagen • Diabetes mellitus	Staphylococcus aureus
• Strukturelle Lungenerkrankungen • Antibiotische Vorbehandlung • Lange Verweildauer auf einer Intensivstation	Pseudomonas aeruginosa
• Hohe Cortison-Dosierungen • Hämatologische Systemerkrankung	Legionellen

penicilline oder Carbapeneme jeweils in Kombination mit Fluorchinolonen der Gruppe 2, 3 bzw. 4 oder einem Aminoglykosid (Tab. 12). Eine antibiotische Therapie erfolgt initial immer parenteral und kann gegebenenfalls, wenn die klinische Situation dies erlaubt, als Sequenztherapie mit einem geeigneten Antibiotikum oral weitergeführt werden. Die Therapiedauer ist abhängig vom Erreger und vom klinischen Verlauf.

Die empfohlenen Therapieregime können allerdings keine regionalen Unterschiede berücksichtigen, die sich aufgrund der Bettenzahl des Krankenhauses, des Versorgungsauftrags, der Spezialabteilungen und variabler Gewohnheiten der Antibiotika-Therapie sowie der lokalen Resistenzsituation ergeben.

Pleurale Infektionen

Die Pleuritis ist eine umschriebene oder diffuse entzündliche Erkrankung der Pleura. Die Pleuritis sicca wird vornehmlich durch Viren, Chlamydien oder Mykoplasmen verursacht; zur empirischen Therapie bietet sich daher ein Makrolid oder ein Fluorchinolon der Gruppe 3 oder 4 an. Die meist mit Ergussbildung einhergehende Pleuritis exsudativa ist durch den Nachweis einer Vielzahl von grampositiven und gramnegativen einschließlich anaerober Erreger charakterisiert. Neben einer Entlastungspunktion oder Pleuradrainage bei größeren Ergussmengen, wird bei dieser Form der Pleuritis eine antibiotische Therapie mit einem Cephalosporin Gruppe 2 oder 3a gegebenenfalls in Kombination mit Clindamycin, Acylaminopenicillin/BLI oder einem Fluorchinolon der Gruppe 3 bzw. 4 empfohlen (Tab. 12).

Eine ähnliches breites Erregerspektrum liegt bei der akuten eitrigen Infektion des Pleuraraumes vor. Auch hier sind wiederum Anaerobier-wirksame Mono- oder Kombinationstherapien Mittel der Wahl. Zur Wahl stehen Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3, die immer mit Clindamycin kombiniert werden sollten, Acylaminopenicilline/BLI ± Clindamycin, Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin, Fluorchinolone der Gruppe 4 oder Carbapeneme (Tab. 12). Neben der antibiotischen Therapie sind Spülungen und Drainage der infizierten Körperhöhle zwingend notwendig.

HNO-Infektionen

Nur in seltenen Fällen ist im Bereich der HNO-Infektionen eine parenterale Antibiotika-Gabe notwendig. Diese Ausnahmen betreffen vor allem die Behandlung der Mastoiditis, Otitis externa maligna, der chronischen eitrigen Sinusitis und der Mundbodenphlegmone. Sie kann außerdem notwendig werden bei Patienten mit Schluckstörungen, eingeschränkter Immunabwehr, Abszessbildungen, schweren Verlaufsformen oder bei drohenden Komplikationen. Aus pharmakoökonomischen Gesichspunkten bietet sich hier eine Sequenztherapie an, die abhängig vom klinischen Zustand durchgeführt werden sollte. Bei den angegebenen Therapiedauern handelt es sich lediglich um Erfahrungswerte mit individueller Anpassung. Für die orale Therapie gelten die Empfehlungen der Expertenkommission der PEG.

Neben Staphylokokken, Streptokokken, Moraxella catarrhalis werden im HNO-Bereich sehr häufig Pseudomonaden nachgewiesen. Als Mittel der Wahl zur Behandlung der Pseudomonas-Infektionen gelten Pseudomonas-wirksame Cephalosporine, wegen ihrer sehr guten Gewebegängigkeit die Fluorchinolone sowie Carbapeneme. Die meisten klinischen Erfahrungen liegen für Ceftazidim und Ciprofloxacin vor. Zu beachten ist allerdings das regional sehr unterschiedliche Resistenzverhalten; eine sekundäre Resistenzentwicklung ist bei einer längeren Therapiedauer möglich. Eine Kontraindikation für alle Fluorchinolone besteht wegen möglicher, meist reversibler Arthralgien für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Beobachtungen von irreversiblen Knorpelschäden im Tierversuch sind beim Menschen bislang ausgeblieben.

Intraabdominelle Infektionen

Günter Görtz, Peter Kujath, Hannes Pichler, Volker Schäfer, Hannes Wacha

Peritonitis

Die spontane *primäre Peritonitis* ist ein seltenes Ereignis, das vornehmlich bei Kindern und immunsupprimierten Patienten meist als Monoinfektion durch Escherichia coli, Enterokokken, Klebsiella pneumoniae, Pneumokokken, A-Streptokokken und seltener durch Gonokokken, Staphylokokken, Anaerobier oder Candida auftritt. Die kalkulierte Therapie der primären Peritonitis sieht ein Acylaminopenicillin/BLI, ein Aminopenicillin/BLI oder ein Cephalosporin der Gruppe 2 (eventuell in Kombination mit Metronidazol) vor, sollte aber nach Identifizierung des Erregers gemäß dem Antibiogramm umgestellt werden.

Bei der diffusen Peritonitis sind die Therapiemöglichkeiten: Acylaminopenicillin/BLI, Cephalosporine Gruppe 3a plus Metronidazol, Fluorchinolone Gruppe 2 (Ciprofloxacin), Fluorchinolone Gruppe 4 und Carbapeneme.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Eine *Peritonitis bei Peritonealdialyse* wird in der Regel durch Kontamination des Schlauch- und Kathetersystems verursacht. Die Infektion erfolgt meist transluminal oder periluminal. Häufigste Erreger sind Staphylococcus epidermidis und Staphylococcus aureus. Seltener werden Escherichia coli, Enterokokken, andere Streptokokken, Pseudomonas aeruginosa, Anaerobier, Enterobacter, Klebsiellen, Acinetobacter, Proteus, Candida nachgewiesen. In etwa 80 bis 95 % der Fälle ist eine rascher und sicherer Keimnachweis möglich. Unkomplizierte Fälle können lokal durch Zugabe des Antibiotikums zur Dialysierflüssigkeit in Abhängigkeit vom Erreger behandelt werden. Nur bei den selteneren schweren Verlaufsformen wird die intraperitoneale Therapie durch eine parenterale Antibiotika-Gabe unterstützt. Dabei müssen die Besonderheiten der Antibiotika-Dosierung bei Niereninsuffizienz berücksichtigt werden. Zur kalkulierten Therapie wird ein Glykopeptid-Antibiotikum, gegebenenfalls in Kombination mit Rifampicin empfohlen und nach einem Keimnachweis entsprechend dem Antibiogramm eine gezielte Therapie eingeleitet. Kann eine Erregersanierung nicht binnen einer Woche erreicht werden, muss der Katheter entfernt werden (Tab. 14).

Eine eitrige oder *sekundäre Peritonitis* ist mit etwa 80 % die häufigste Form der Peritonitiden. Als akute Entzündung ist sie entweder lokal begrenzt in Form eines Abszesses oder sie liegt diffus als Ein- oder Mehrquadrantenperitonitis vor. Die Hauptursache ist die freie oder gedeckte Perforation von Hohlorganen neben der iatrogenen oder traumatisch bedingten Leakage. Zur Beurteilung des Schweregrades einer Peritonitis werden validierte Scores herangezogen. Dies sind beispielsweise der APACHE-Score oder der Mannheimer Peritonitis-Index, der intraoperativ erstellt werden kann und sich in der Praxis bewährt hat. Diese Bewertungssysteme sind wissenschaftlicher Standard zur Vergleichbarkeit von Studien. Sie verbessern die Aussagesicherheit einer Prognose, dienen aber nicht als Entscheidungshilfe zur Auswahl eines geeigneten Antibiotikums für die Therapie.

Die bakterielle Peritonitis ist durch eine endogene Mischinfektion mit durchschnittlich mehr als drei Keimen charakterisiert. Das Erregerspektrum ist abhängig von der Pathogenese und der Lokalisation. Die häufigsten Keime sind Escherichia coli, Anaerobier, Enterokokken und Candida.

Neben den chirurgischen Maßnahmen mit dem Ziel einer vollständigen Sanierung des Infektionsherds wird eine antibiotische Interventionstherapie eingeleitet. Da die postoperative Phase erfahrungsgemäß durch eine hohe Rate an sekundären Infektionsproblemen, wie zum Beispiel Wundinfektionen, belastet wird, ist eine präoperative Gabe des Antibiotikums vorzuziehen; spätestens sollte sie intraoperativ erfolgen. Die Empfehlungen berücksichtigen die Dauer der Erkrankung und das Vorkommen von Anaerobiern in Abhängigkeit von der Krankheitsursache. So liegen bei Peritonitiden, die vom Magen oder Duodenum ausgehen, meist nur geringe Keimzahlen und selten anaerobe Mischinfektionen vor. Mittlere Keimzahlen mit anaeroben Mischinfektionen werden in 50 % der Fälle bei Erkrankungen durch Perforationen an Galle und Ileum verursacht. Ist die Erregerquelle Dickdarm oder Dünndarmileus, sind hohe Keimzahlen und fast immer der Nachweis von Anaerobiern zu erwarten.

Zur antibiotischen Therapie der lokal begrenzten oder frischen Peritonitis, zum Beispiel nach Perforation des Magens oder des Appendix, bei akuter Cholezystitis und klarem bis leicht trübem Exsudat werden Amino- bzw. Acylaminopenicilline/BLI oder Cephalosporine der Gruppe 2 als Kurzzeittherapie über 24 bis 48 Stunden empfohlen. Bei Verdacht auf Anaerobier sollte das Cephalosporin mit Metronidazol kombiniert werden (Tab. 14).

Für Infektionen mit diffuser Peritonitis, charakterisiert durch eine bereits mehr als sechs Stunden bestehende Peritonitisdauer, einer nicht vollständig sanierbaren Ursache und trübem, eitrigem, fäkulentem Exsudat stehen Acylaminopenicilline/BLI, Cephalosporine der Gruppe 3a in Kombination mit Metronidazol, Fluorchinolone Gruppe 2 oder 3 plus Metronidazol, Fluorchinolone Gruppe 4 oder Carbapeneme zur Verfügung. Die Datenlage für den Einsatz der Fluorchinolone der Gruppe 4 in dieser Indikation ist noch nicht ausreichend.

Die Empfehlungen gelten auch für Patienten mit einem drohenden oder manifesten Organversagen oder bei Vorliegen eines Karzinoms. Bei Nachweis von Enterokokken im Exsudat müssen Enterokokken-wirksame Antibiotika primär oder als Kombinationspartner eingesetzt werden. Die Therapiedauer ist abhängig vom klinischen und bakteriologischen Befund und sollte bei erfolgreicher chirurgischer Sanierung möglichst fünf Tage nicht überschreiten.

Langfristige Therapieregime bergen die Gefahr der Keimselektion, die Ursache einer persistierenden oder rezidivierenden nosokomialen Erkrankung sein können; es resultiert das Krankheitsbild der „tertiären Peritonitis“. Die antimikrobielle Behandlung der tertiären Peritonitis orientiert sich in der Regel am Ergebnis der mikrobiologischen Austestung.

Die lokale Gabe von Antibiotika und Antiseptika durch intraperitoneale Instillation ist wegen der sehr kurzen passageren Wirkung der parenteralen Applikation unterlegen.

Sekundär infizierte Pankreasnekrose

Die meisten Pankreatitiden verlaufen abakteriell und bedürfen keiner antibiotischen Behandlung. In 10 bis 20 % aller Fälle kommt es jedoch bereits im frühen Verlauf zur Ausbildung von Nekrosen, die einen idealen Nährboden für Bakterien, vornehmlich Enterobakterien, Enterokokken, Staphylokokken, Anaerobier und Candida spp., bieten. Das Risiko einer bakteriellen Superinfektion steigt mit dem Schweregrad und der Dauer der Erkrankung. Eine antibiotische Therapie sollte dennoch spät und nur bei hinreichendem Verdacht auf eine infizierte Nekrose möglichst auf der Basis des Ergebnisses der mikrobiologischen Untersuchung eines Feinnadelpunktates eingeleitet werden. Bei einer biliären Pankreatitis besteht nur dann eine Indikation zur chemotherapeutischen Behandlung, wenn sie von einer Cholangitis und/oder Sepsis begleitet wird. Generell ist eine prophylaktische Antibiotika-Therapie nicht sinnvoll.

Bei der Auswahl des Antibiotikums ist seine Pankreasgängigkeit zu beachten, die nicht für alle Substanzen in gleicher Weise gegeben ist und deren Angaben in der Literatur erheblich variieren. Messdaten zum peripankreatischen Gewebe, in dem sich eine Infektion häufig manifestiert, existieren meist nicht. Untersuchungen mit günstigen Ergebnissen liegen für Fluorchinolone, Metronidazol, Acylaminopenicilline, Cephalosporine der Gruppe 3a und Carbapeneme, mit ungünstigen Ergebnissen für Aminoglykoside vor. Um eine rezidivierende bakterielle Komplikation durch Keimselek-

Tab. 14. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie intraabdomineller Infektionen (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor)

Diagnose/Kriterium	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Frische oder lokal abgegrenzte (primäre) Peritonitis ● Lokal begrenzt und chirurgisch sanierbar ● Steril oder mit geringer Keimzahl ● Klares bis leicht trübes Exsudat Zum Beispiel ● Frische Magenperforation < 6 h ● Akute Cholezystitis ● Frisch perforierte Appendizitis	Enterobakterien Enterokokken Anaerobier Seltener Staphylokokken	Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 (bei Verdacht auf Anaerobier + Metronidazol) Aminopenicillin/BLI	Kurzzeittherapie (bei Sanierung des Fokus) 24–48 Stunden 1–2 Antibiotika-Gaben oft ausreichend
Diffuse Peritonitis ● Peritonitisdauer > 6 h ● Nicht vollständig chirurgisch sanierbar ● Mittlere Keimzahl 10^3–10^5/ml ● Trübes, fäkulentes Exsudat Risikofaktoren ● Karzinom ● Drohendes/manifestes Organversagen ● Enterokokken im Exsudat	Enterobakterien Anaerobier Enterokokken Seltener Staphylokokken	Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a + Metronidazol Fluorchinolon Gruppe 2 (Ciprofloxacin) ± Metronidazol Fluorchinolon Gruppe 4 Carbapenem (Aminoglykosid + Clindamycin)	3 bis 5 Tage je nach klinisch/bakteriologischem Befund und Organfunktion (Darm)
Tertiäre Peritonitis mit persistierender Infektion oder postoperativ nosokomial ● Chirurgische Herdsanierung nicht möglich ● Versagen der antibiotischen Therapie ● Rezidiv ● Geplante Reoperation ● Fremdkörperimplantation ● Hochrisikopatient	Escherichia coli Klebsiellen Pseudomonaden Enterobacter spp. Proteus spp. Enterokokken Staphylokokken Candida Anaerobier	Antibiotika-Wahl nach Austestung	Nach klinischem Verlauf: oft Therapiedauer > 5 Tage
Sekundär infizierte Pankreasnekrose	Enterobakterien Enterokokken Staphylokokken Anaerobier (Candida)	Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a + Metronidazol Fluorchinolon Gruppe 2 + Metronidazol Fluorchinolon Gruppe 4 Carbapenem	
Obstruktive Cholangitis bei mechanischem Galleabflusshindernis	Enterobakterien Enterokokken (Anaerobier)	Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin ± BLI Cephalosporin Gruppe 3a Carbapenem Fluorchinolon Gruppe 2, 3 oder 4 Ggf. Kombination mit Aminoglykosid	Nach Sanierung < 3 Tage Bei Abflussstörung > 3 Tage

tion und Erregerwechsel im oft langen Verlauf der Erkrankung zu minimieren, ist eine Therapie auf 3 bis 5 Tage zu begrenzen. Eine erneute Therapie mit einem Antibiotikum einer anderen Substanzklasse ist bei einer Verschlechterung des Zustandes indiziert. Eine pathogenetisch relevante peritoneale Pilzbesiedlung erfordert eine therapeutische Konsequenz, zum Beispiel durch die Gabe von Fluconazol.

Akute Cholezystitis

Da eine akute Cholezystitis sich meist als Folge eines mechanischen Verschlusses des Ductus cysticus durch einen Gallenstein darstellt, besteht die Therapie in einer sofortigen Cholezystektomie durch Laparotomie oder einen laparoskopischen Eingriff.

Seltener sind „akute Gallen“ nach einer Salmonelleninfektion oder die so genannte „Stressgalle“. Eine akute Entzündung der Gallenblasenwand bedarf in der Regel keiner antimikrobiellen Therapie.

Obstruktive Cholangitis

Verursacher einer Entzündung der hepatischen Gallenwege ist in der Regel eine Abflussbehinderung durch Steine, einen Tumor oder benigne Strikturen. In etwa10 % der Fälle liegt eine eitrige Cholangitis vor. Mit dem Grad der Abflussbehinderung der Choledochusgalle nimmt die Keimbesiedelung in den Gal-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

lenwegen und die Gefahr einer Bakteriämie zu; der Keimnachweis ist bei Verschluss durch Steine in 75 bis 100 % positiv. Das Spektrum umfasst Enterobakterien, Enterokokken und Anaerobier. Bei postoperativen Bakteriämien, cholangitischer Sepsis und subhepatischen Abszessen sowie nach interventionellen Eingriffen (ERCP oder endoskopischer Papillotomie) werden vermehrt weitere gramnegative Problemkeime einschließlich Pseudomonaden nachgewiesen.

Die primäre Therapie besteht in einer Sanierung der Gallenwege und einer möglichst gleichzeitigen Cholezystektomie. Zur Therapie stehen Acylaminopenicilline gegebenenfalls in Kombination mit einem BLI, gallengängige Cephalosporine der Gruppe 3a (Ceftriaxon), Carbapeneme, Fluorchinolone Gruppe 2, 3 oder 4 zur Auswahl. Eine Kombination mit einem Aminoglykosid ist bei schweren Verlaufsformen indiziert (Tab. 14).

Urogenitale Infektionen

Karl H. Bichler, Peter Brühl, Reinhard Fünfstück, Alfons Hofstetter, Udo Albert Hoyme, Kurt G. Naber

Das ideale Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege wird möglichst unverändert und überwiegend renal ausgeschieden. Die Harnkonzentration der Wirkstoffe, die diesen Anforderungen genügen, übersteigen in der Regel ein Vielfaches der Serumspiegel. Bei ausreichender Bioverfügbarkeit wird für diese Infektionen die orale Gabe eines Antibiotikums vorgezogen, falls es die klinische Situation erlaubt. Es sollten daher solche Substanzen ausgewählt werden, die diesem pharmakokinetischen Profil entsprechen und deren Wirkungsspektrum die Erreger urogenitaler Infektionen umfasst.

Bei Infektionen der Harnwege (HWI) und des Genitale sind dies vor allem Escherichia coli und ander Enterobakterien. Aber auch Non-Fermenter, wie Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokken und Enterokokken, können bei komplizierten oder im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) HWI eine wichtige Rolle spielen. Bei sexuell übertragbaren Infektionen der Harnröhre und des Genitale kommen weitere Erreger in Betracht, zum Beispiel Gonokokken, Chlamydia trachomatis, Mykoplasmen, Ureaplasma uralyticum und Trichomonas vaginalis. Bei gynäkologischen Infektionen sind neben Enterobakterien darüber hinaus Anaerobier und Streptokokken von Bedeutung. Da kein Antibiotikum alle Erreger erfassen kann und die Therapie in den meisten Fällen empirisch begonnen werden muss, soll die Antibiotika-Auswahl in erster Linie nach klinischen Gesichtspunkten erfolgen (Tab. 15).

Akute unkomplizierte Harnwegsinfektion

Die am häufigsten vorkommende akute, unkomplizierte Zystitis tritt besonders bei jüngeren Frauen im geschlechtsaktiven Alter als Folge einer Infektion durch Escherichia coli, seltener durch Klebsiellen, Proteus spp. oder Staphylococcus saprophyticus auf. Eine rasche Beseitigung der Symptome ist Ziel einer kurzfristigen oralen antibiotischen Therapie. Für die Einmalgabe oder Kurzzeittherapie bis zu drei Tagen eignen sich Trimethoprim allein oder in Kombination mit einem Sulfonamid, Fluorchinolone, die über eine hohe Urinausscheidung verfügen, oder Fosfomycin-Trometamol. Aminopenicilline und die älteren oralen Cephalosporine sind dafür weniger gut geeignet. Einige neuere orale Cephalosporine zeigen ebenfalls günstigere Ergebnisse. Alternativ können bei fehlender Compliance Aminoglykoside zur Einmaltherapie eingesetzt werden. Ansonsten werden bei dieser Indikation keine parenteralen Antibiotika verwendet.

Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Prädisponiert sind jüngere Frauen, insbesondere während einer Schwangerschaft. Häufigster Erreger ist Escherichia coli, gefolgt von Proteus mirabilis und Klebsiella pneumoniae. Seltener werden andere Enterobakterien oder Staphylokokken nachgewiesen. Eine rechtzeitig eingeleitete kalkulierte Therapie mit einem Fluorchinolon (nicht in der Gravidität), das über eine hohe Urinausscheidung verfügt, einem Cephalosporin der Gruppe 2 oder alternativ einem Aminopenicillin in Kombination mit einem BLI kann möglicherweise einen Nierenparenchymschaden vermeiden. Auch hier sollte die Initialtherapie, wenn es vertretbar ist, oral erfolgen und nach dem Erregernachweis testgerecht umgestellt werden. Die Dauer einer Therapie orientiert sich am klinischen Verlauf; im Normalfall sind 7 bis 10 Tage ausreichend. Eine initiale parenterale Antibiotika-Gabe ist immer dann indiziert, wenn schwere Allgemeinsymptome mit Übelkeit und Erbrechen vorliegen (Tab. 15).

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Eine komplizierte HWI tritt meist als Folge einer anatomischen oder funktionellen Anomalie mit konsekutiver Störung der Urodynamik auf. Sie beruht ursächlich auf verschiedenen Faktoren, wie Harntransport- oder Blasenentleerungsstörungen instrumentellen Harnableitungen oder einer Erkrankung des Nierenparenchyms. Da nicht selten mit mehrfach resistenten Erregern zu rechnen ist, sollte eine Erregerisolierung und mikrobiologische Charakterisierung erfolgen. Es handelt sich vor allem um Escherichia coli, Enterokokken, Staphylokokken, Klebsiellen, Proteus spp, Enterobacter cloacae, aber auch andere Enterobakterien und Pseudomonas aeruginosa sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus, Immunschwäche etc. in einigen Fällen Candida albicans. Eine besondere Bedeutung haben nosokomiale Harnwegsinfektionen. Katheterassoziierte HWI sind häufig Ursache einer Urosepsis.

Eine Antibiotika-Therapie ist nur dann *kurativ*, wenn die genannten komplizierenden Faktoren beseitigt werden konnten, sonst ist sie palliativ. Die empirische parenterale Behandlung beginnt mit einem Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3a, einem Aminopenicillin plus BLI oder einem Fluorchinolon mit guter renaler Elimination und wird nach 1 bis 2 Tagen auf ein Acylaminopenicillin/BLI, ein Cephalosporin der Gruppe 3b oder ein Carbapenem umgestellt, wenn kein messbarer klinischer Erfolg eintritt. Bei der empirischen Therapie sollte die regionale Erreger- und Resistenzsituation berücksichtigt werden. Der Einsatz parenteraler Antibiotika richtet sich nach dem Allgemeinbefinden des Patienten wie bei der Therapie der akuten unkomplizierten Pyelonephritis (Tab. 15).

Nach der Isolierung des Erreger bestimmt das Antibiogramm die weitere Behandlung, wenn möglich in Form einer Sequenztherapie. Diese wird 3 bis 5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors fortgesetzt. Dies gilt nicht bei einer fokalen

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

oder abszedierenden Pyelonephritis, die im Regelfall über mehrere Wochen antibiotisch behandelt werden sollte.

Urosepsis

Bei der hämatogenen Streuung aus dem infizierten Harntrakt ohne bestehende Vorerkrankungen oder voran gegangene instrumentelle Intervention werden vornehmlich Escherichia coli und andere Enterobakterien nachgewiesen. Nach urologischen Eingriffen müssen multiresistente Pseudomonaden, Proteus spp., Serratia spp., Enterobacter spp., Enterokokken und Staphylokokken einkalkuliert werden. Eine empirische Therapie erfordert hierbei den Einsatz von parenteralen Antibiotika mit einem entsprechen breiten Wirkungsspektrum. Zur Wahl stehen Cephalosporine der Gruppe 3a/b eventuell in Kombination mit einem Aminoglykosid oder alternativ Fluorchinolone mit hoher Urinauscheidung, Carbapeneme oder Acylaminopenicilline mit einem BLI (Tab. 15). Nach dem Eintreffen bakteriologischer Befunde von Urin- und Blutkulturen wird eine entsprechende gezielte Behandlung durchgeführt.

Asymptomatische Bakteriurie

Häufig können im Harn pathogene Mikroorganismen nachgewiesen werden, obwohl komplizierende urologische und internistische (Risiko-)Faktoren sowie klinische Symptome einer HWI fehlen. Dies gilt in besonderem Maß für Patienten mit gestörter Urodynamik und in hohem Lebensalter. Eine Bakteriurie mit einer Keimzahl $\geq 10^5$/ml ohne klinische Infektion stellt hierbei keine generelle Indikation für eine antibiotische Behandlung dar. Die Entscheidung für eine fast immer orale Antibiotika-Gabe erfolgt bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren. Dazu zählen beispielsweise Gravidität, Reflux, eingeschränkte Nierenfunktionsleistung sowie ein Zustand nach Nierentransplantation bzw. Entfernung eines perioperativ gelegten Harnblasenkatheters (Einmaltherapie), Diabetes mellitus und Immunsuppression. Eine asymptomatische Bakteriurie beim Harnblasendauerkatheter sollte ebenfalls nur bei Auftreten klinischer Symptome antibiotisch behandelt werden. Die prophylaktische Antibiotika-haltige Harnblasenspülung kann nicht empfohlen werden. Sie begünstigt lediglich den Selektionsdruck auf multiresistente Keime.

Rezidivierende/rekurrierende Harnwegsinfektionen

Rezidivierende Zystitiden in engen zeitlichen Abständen (> 3/Jahr) erfordern eine niedrig dosierte Rezidivprophylaxe über 6 Monate. Folgende Substanzen kommen zur oralen, niedrig dosierten täglichen Gabe zur Anwendung: Trimethoprim allein, Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Nitrofurantoin. Bei Durchbruchinfektionen können Fluorchinolone in niedriger Dosierung zur Prophylaxe verwendet werden. Treten Zystitiden häufig im Anschluss an den Geschlechtsverkehr auf, empfiehlt sich die postkoitale Blasenentleerung, da sie der Keimbesiedlung entgegenwirkt, und die prophylaktische einmalige Gabe eines der genannten Antibiotika.

Rezidivierende Pyelonephritiden bedürfen einer längeren, möglichst gezielten Therapie bzw. Suppressionsbehandlung mit gewebegängigen Antibiotika. Es handelt sich meist um das Vorliegen superinfizierter, deformierender Veränderungen von Niere und Nierenhohlsystem. Hier empfiehlt sich eine antibakterielle Chemotherapie als Langzeitrezidiv- bzw. Reinfektionsprophylaxe, deren Dauer wiederum vom Allgemeinzustand des Patienten, vom Vorliegen prädisponierender Faktoren und der speziellen Infektsymptomatik abhängig gemacht werden muss.

Prostatitis/Epididymitis

Als Folge einer fortgeleiteten Harnwegsinfektion kann die bakterielle Prostatitis angesehen werden. Sowohl bei der akuten als auch den chronischen Verlaufsformen dominiert Escherichia coli neben anderen Enterobakterien, Enterokokken, Pseudomonaden oder Staphylokokken. Die Rolle der Chlamydien und Mykoplasmen wird unterschiedlich diskutiert. Keine Erreger können bei der chronischen „abakteriellen" Prostatitis nachgewiesen werden. Als Erklärung hierfür werden antibiotische Vorbehandlungen, eine zu geringe Keimzahl, nicht kultivierbare Mikroorganismen oder immunologische Faktoren, durch die die abakterielle Entzündung ausgelöst und unterhalten wird, diskutiert.

Zur empirischen kalkulierten Therapie werden vorzugsweise Fluorchinolone mit guter renaler Elimination empfohlen, da bei dieser Substanzgruppe neben hohen Antibiotika-Konzentrationen im Harn auch ausreichende Konzentrationen im Prostatasekret und Ejakulat bei gleichzeitiger guter Wirksamkeit im alkalischen Milieu der Prostata gewährleistet sind. Alternativ können bei einer akuten bakteriellen Prostatitis Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3 eingesetzt werden. Besteht Verdacht auf eine Chlamydieninfektion, wird eine Therapie mit Makroliden oder Doxycyclin durchgeführt (Tab. 15). Parenterale Antibiotika kommen nur bei der akuten bakteriellen Prostatitis mit schweren Allgemeinsymptomen zum initialen Einsatz.

Die akute Epididymitis ist in der Regel ebenfalls eine fortgeleitete Infektion. Bei sexuell aktiven Männern finden sich häufig Chlamydien. Als mögliche Erreger kommen bei älteren Männern mit Harnblasenentleerungsstörungen oder transurethralem Katheter ursächlich die Keime in Frage, die bei der meist synchronen HWI im Urin nachgewiesen werden. Für die initiale Therapie gelten die Empfehlungen der Behandlung der Prostatitis.

Endometritis/Salpingitis/Tuboovarialabszess

Eine Infektion des Genitale der sexuell aktiven prämenopausalen Frau wird einerseits durch sexuell übertragbare Gonokokken und Chlamydia trachomatis hervorgerufen, andererseits kommt ätiologisch das gesamte Spektrum der vaginalen Flora und damit auch der bakteriellen Vaginose in Betracht. Dies muss bei einer empirischen Therapie vor dem Erhalt des Kulturergebnisses berücksichtigt werden. Hinsichtlich der mikrobiellen Ätiologie aufgestiegener Infektionen sind allerdings nur laparoskopisch gewonnene Proben, von Ausnahmen abgesehen, mikrobiologisch relevant. Im übrigen sollte die klinische Diagnose der Salpingitis nach Möglichkeit mittels Laparoskopie bestätigt sein, da die Treffsicherheit jeder anderen Methodik unzureichend ist.

Nur eine frühzeitig eingeleitete Therapie kann die Morbidität der Salpingitis mit Unterleibsbeschwerden, ektoper Gravidität oder tubarer Sterilität vermeiden.

Da kein Antibiotikum gegen das gesamte Spektrum der in Frage kommenden Erreger wirksam ist, konnte bislang kein Konsens zur Therapie der Wahl gefunden werden, zumal eine Vielzahl von Untersuchungen mit verschiedenen Substanzgruppen positive Resultate gezeigt hat. Eine zweifelsfreie vergleichende Wertung parenteraler und oralen Therapieregime liegt ebenfalls nicht vor. Glei-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 15. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie urogenitaler Infektionen (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor; * = Fluorchinolon mit ausreichender Konzentration im Urin; Kursivschrift = Falls klinisch möglich orale Therapie)

Diagnose	Häufigste Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Zystitis unkompliziert	*Escherichia coli* *Klebsiellen* *Proteus spp.* *Staphylokokken*	*Trimethoprim/Sulfamethoxazol* *Fluorchinolon** *Fosfomycintrometamol* *Alternativ:* *Aminoglykosid*	*1 bis 3 Tage*
Pyelonephritis akut, unkompliziert	*Escherichia coli* *Proteus spp.* *Klebsiellen* *Andere Enterobakterien* *Staphylokokken*	*Fluorchinolon** *Cephalosporin Gruppe 2* *Alternativ:* *Aminopenicillin/BLI* *Aminoglykosid*	*7 bis 10 Tage*
Harnwegsinfektion mit Komplikationen Nosokomiale Harnwegsinfektion Pyelonephritis akut, kompliziert	Escherichia coli Enterokokken Pseudomonaden Staphylokokken Klebsiellen Proteus spp. Enterobacter Andere Enterobakterien (Candida)	Fluorchinolon* Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 Cephalosporin Gruppe 3a Bei Versagen der Initialtherapie innerhalb von 1 bis 2 Tagen: Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3b Carbapenem Bei Candida: Fluconazol Amphotericin B	3 bis 5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors
Prostatitis akut, chronisch *Epididymitis akut*	*Escherichia coli* *Andere Enterobakterien* *Pseudomonaden* *Enterokokken* *Staphylokokken* *Chlamydien* *Ureaplasmen*	*Fluorchinolon** *Alternativ bei akuter Prostatitis:* *Cephalosporin Gruppe 2* *Cephalosporin Gruppe 3a/b* *Bei Nachweis von Chlamydien oder Ureaplasmen:* *Doxycyclin* *Makrolid*	*Akut:* *2 Wochen* *Chronisch:* *4 bis 6 Wochen*
Urosepsis	Escherichia coli Andere Enterobakterien Nach urologischen Eingriffen multiresistente Erreger: Pseudomonaden Proteus spp. Serratia spp. Enterobacter spp.	Cephalosporin Gruppe 3a/b ± Aminoglykosid Fluorchinolon* Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem	3 bis 5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors
Endometritis/Salpingitis/ Tuboovarialabszess	Neisseria gonorrhoeae Chlamydia trachomatis Anaerobier Enterobakterien Streptokokken	Doxycyclin + Cephalosporin Gruppe 5 *Sequenztherapie: Doxycyclin* Doxycyclin + Acylaminopenicillin/BLI *Sequenztherapie: Doxycyclin* Clindamycin + Aminoglykosid *Sequenztherapie: Clindamycin* Fluorchinolon Gruppe 2 + Metronidazol *Sequenztherapie: dito* Alternativ im ambulanten Bereich: Cephalosporin Gruppe 5 *Sequenztherapie Doxycyclin*	7 bis 10 Tage

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

ches gilt für Gegenüberstellungen der ambulanten und stationären Behandlung. Letztendlich wird die Entscheidung für ein Therapieregime durch den Schweregrad der Erkrankung, die Patientenakzeptanz und die regionale Erreger- und Resistenzsituation bestimmt.

Eine stationäre Behandlung wird empfohlen bei ungesicherter Diagnose, mangelnder Compliance, schweren Verlaufsformen bzw. Verdacht auf Abszess, Schwangerschaft oder Kinderwunsch sowie bei mangelndem Ansprechen auf orale ambulante Therapie oder Immunsuppression. Ein IUD in situ als bedingt zur Salpingitis prädisponierender Faktor sollte vor der Therapie nach überwiegender Auffassung entfernt werden.

Nach einer mindestens 96 Stunden dauernden parenteralen antibiotischen Therapie unter Klinikbedingungen kann die Behandlung nach klinischer Besserung als Sequenztherapie ambulant fortgeführt werden. Kombinationen von Doxycyclin mit einem Cephalosporin der Gruppe 5 oder Aminopenicilline plus BLI stehen für die stationäre Initialtherapie zur Verfügung. Sie kann als Sequenztherapie mit Doxycyclin allein fortgeführt werden. In der Schwangerschaft sollte Doxycyclin durch Erythromycin ersetzt werden. Alternativ bieten sich die Kombinationen von Clindamycin mit einem Aminoglykosid (CDC-Empfehlung) oder einem Beta-Lactam-Antibiotikum bzw. einem Fluorchinolon (nicht in der Schwangerschaft) plus Metronidazol an, die bis auf die Aminoglykoside in der oralen Form als Folgetherapie ebenso einsetzbar sind. Im ambulanten Bereich empfiehlt sich die einmalige intravenöse Applikation eines Cephalosporins der Gruppe 5 und eine orale Anschlusstherapie mit Doxycyclin (Tab. 15).

Die Endometritis stellt eine der Salpingitis häufig vorangehende und hinsichtlich der Therapie vergleichbare Infektion dar. Die Diagnosestellung basiert sowohl außerhalb der Schwangerschaft als auch im Wochenbett auf der Anamnese, Klinik und gegebenenfalls der Histologie des Abradats. Die zweifelsfreie mikrobiologische Bewertung von Untersuchungsproben ist aufgrund vaginaler Kontamination in der Praxis unsicher bzw. nur mit erheblichem technischen Aufwand möglich. Die Therapie besteht einerseits in der bereits angesprochenen Abrasio, andererseits finden die oben genannten Therapieregime Anwendung.

Salpingitis und Endometritis führen in bis zu 20 % der Fälle zur begrenzten Pelveoperitonitis mit nachfolgender Pyosalpinx, Tuboovarialabszess und Douglasabszess, die auch zur diffusen Peritonitis und lebensbedrohenden Sepsis exazerbieren können. Dies bedeutet, dass auch bei der primär unkompliziert erscheinenden Erkrankung die Verlaufskontrolle binnen 72 Stunden sicher gestellt sein und erfolgen muss. Bei Therapieversagern sollte rechtzeitig die antimikrobielle Behandlung entsprechend den zwischenzeitlich eventuell zur Verfügung stehenden mikrobiologischen Befunden umgestellt und gegebenenfalls eine chirurgische Intervention eingeleitet werden. Diese ist unumgänglich bei Nichtansprechen auf die Antibiose, bei Zeichen einer progredienten Abszedierung sowie bei Beschwerdepersistenz nach der akuten Entzündungsphase. Sie sollte dann möglichst frühzeitig erfolgen, gegebenenfalls unter Einsatz der Laparoskopie, und zur transvaginalen oder transabdominellen Drainage führen. Das Operationsziel muss in der Erhaltung des Uterus und wenigstens eines Ovars bestehen, um die Möglichkeit der In-vitro-Fertilisation und der ausreichenden körpereigenen Produktion von Sexualhormonen zu erhalten.

Haut- und Weichteilinfektionen

Günter Görtz, Wolfgang Graninger, Peter Kujath, Volker Schäfer, Helmut W. Tassler, Hannes Wacha

Haut- und Weichteilinfektionen zeigen klinisch ein breites Spektrum von harmlosen oberflächlichen Pyodermien bis zur lebensbedrohlichen Myonekrose mit hoher Letalität. Sie entstehen durch virale, bakterielle, parasitäre Erreger oder durch differente Pilzformen und zählen zu den häufigsten Erkrankungen. Je nach Schweregrad der Erkrankung sind differenzierte chirurgische und antibiotische Maßnahmen erforderlich.

Während bei leichten Infektionen, wie beispielsweise Impetigo oder Furunkulose in der Regel eine konservative Therapie ausreicht, ist eine dringliche chirurgische Intervention gegebenenfalls mit einer begleitenden Antibiotika-Gabe bei Abszessen, Panaritium und der eitrigen Bursitis notwendig.

Unter den nekrotisierenden Weichteilinfektionen wird eine Gruppe selten auftretender, rasch progredienter und vital gefährdender Infektionen, die mit einer hohen Letalitätsrate verbunden sind, zusammengefasst. Nur ein sofortiges radikales chirurgisches Debridement, häufig unter dem Verlust von Extremitäten, kann die Prognose verbessern.

Leichte Infektionen

Die Erreger der leichten und oberflächlichen Hautinfektionen sind vornehmlich Staphylokokken oder Streptokokken der Gruppen A, B, C, F oder G. Bei räumlich begrenzter Ausbreitung sind häufig lokale Antiseptika zur Therapie ausreichend, in therapieresistenten Fällen, bei flächiger Ausbreitung und dem Auftreten von Allgemeinsymptomen wird eine antibiotische Therapie empfohlen. Zur Verfügung stehen Aminopenicilline/BLI, Cephalosporine der Gruppe 1 oder 2 und Clindamycin, die meist oral verabreicht werden.

Mittelschwere Infektionen

Abszess, Panaritium und eitrige Bursitis zählen zu den mittelschweren Infektionen mit diffuser, jedoch nicht nekrotischer Ausbreitung, deren grundlegende Behandlung durch chirurgische Maßnahmen in Form einer Abszessspaltung und einem ausreichenden Debridement gegeben ist und die je nach Allgemeinzustand und Schwere der Symptome durch eine antibakterielle Therapie in oraler oder parenteraler Form ergänzt werden können. Eine Indikation zur antibiotischen Behandlung besteht bei Fieber, Leukozytose oder Lymphangitis. Eine lokale Antibiotikabehandlung ist abzulehnen.

Bei der Pathogenese dieser entzündlichen Veränderungen stehen wiederum die grampositiven Erreger mit den Staphylokokken und Streptokokken im Vordergrund; die Therapie orientiert sich daher an den Empfehlungen der leichten Infektionen

Die Behandlung des *Erysipels* erfolgt durch eine meist initial parenterale Antibiotika-Gabe ohne weitere chirurgische Maßnahmen. Die Wundrose ist eine akute Entzündung des Koriums, die in selteneren Fällen über Jahrzehnte rezidivieren kann. Erreger sind A-Streptokokken; als Mittel der Wahl gelten daher Penicillin G, Cephalosporine der Gruppe 1 bzw. 2 oder Clindamycin. Die antimikrobielle Therapie wird über 2 Wochen gegebenenfalls als Sequenztherapie durchgeführt; Rezidive sollten 6 Wochen be-

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 16. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von Haut- und Weichteil-, Knochen- und Gelenkinfektionen (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor; Kursivschrift = Falls klinisch möglich orale Therapie; * = Datenlage noch nicht ausreichend)

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Haut- und Weichteilinfektionen			
Erysipel	*A-Streptokokken*	*Penicillin G oder V* *Cephalosporin Gruppe 1 oder 2* *Clindamycin* *Sequenztherapie*	*2 Wochen* *6 Wochen beim Rezidiv*
Mittelschwere Infektionen	*Staphylokokken* *Streptokokken* *Gruppe A, B, C, F, G*	*Aminopenicillin/BLI* *Acylaminopenicillin ± BLI* *Cephalosporin Gruppe 1 oder 2* *Isoxazolylpenicillin* *Clindamycin* *Sequenztherapie*	*Nach erfolgreicher chirurgischer Sanierung* *≤ 7 Tage*
Schwere Infektionen Typ I	Mischinfektionen durch Non-A-Streptokokken Staphylokokken Pneumokokken Anaerobier Enterobakterien	Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a + Metronidazol oder Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Metronidazol oder Clindamycin Carbapenem Fluorchinolon Gruppe 4*	
Typ II	A-Streptokokken (STSS)	Penicillin G + Clindamycin	
Diabetischer Fuß (moderate bis) schwere Verlaufsform	Staphylokokken Enterobakterien Pseudomonaden Anaerobier	Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin Cephalosporin Gruppe 3b + Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 4 Carbapenem Sequenztherapie	1 bis 2 Wochen i. v., gefolgt von 2 bis 3 Wochen oral
Knochen- und Gelenkinfektionen			
Arthritis Hämatogene Osteomyelitis	Staphylokokken Streptokokken Gruppe A, B, C, G Pseudomonas aeruginosa Seltener Salmonellen Andere Enterobakterien Gonokokken (Arthritis)	Cephalosporin Gruppe 3a/b + Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 2 + Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 3* oder 4* ggf. ± Rifampicin Carbapenem (Fortführung einer gezielten Langzeit-therapie nach Antibiogramm)	1 bis 4 Wochen i. v., gefolgt von 2 bis 6 Wochen oral. Insgesamt mindestens 8 Wochen
Posttraumatische/postoperative Osteitis	Mischinfektionen durch Staphylokokken Streptokokken Enterobakterien Anaerobier	Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2 + Metronidazol oder Clindamycin Cephalosporin Gruppe 3a/b + Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 3*+ Metronidazol Fluorchinolon Gruppe 4* Carbapenem Clindamycin (Fosfomycin nach Testung) ggf. ± Rifampicin (Fortführung einer gezielten Langzeit-therapie nach Antibiogramm)	1 bis 4 Wochen i. v., gefolgt von 2 bis 6 Wochen oral. Insgesamt mindestens 8 Wochen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

handelt werden (Tab. 16).

Lebensbedrohliche Weichteilinfektionen

Charakteristisch für diese selten auftretenden destruierenden Faszieninfektionen ist der akute Verlauf und ein frühzeitig einsetzendes Organversagen. Die Erkrankungen stellen sich klinisch meist unscharf dar, was eine rechtzeitige und lebensrettende Diagnosestellung häufig erschwert. Als charakteristisch gilt eine früh auftretende, intraoperativ oder durch Biopsien festgestellte Fasziennekrose. Eine Hautgangrän ist bei Diagnosestellung in der Regel noch nicht vorhanden und tritt erst im Spätverlauf der Erkrankung auf. Als Sofortmaßnahme ist das radikale chirurgische Debridement mit einer spätestens intraoperativ eingeleiteten ergänzenden antibiotischen Therapie und einer intensivmedizinischen Betreuung einzuleiten. Krankheitsbilder sind die Myonekrose, die Fournier'sche Gangrän, der sekundär infizierte Spritzenabszess und der Gasbrand.

Eintrittspforten der Erreger sind neben der hämatogenen Streuung meist Bagatelltraumen, infizierte Operationswunden und Injektionsstellen (Spritzenabszess), seltener entzündete periurethrale Drüsen (Fournier'sche Gangrän). Meist werden Mischinfektionen vom Typ I durch grampositive Erreger (Non-A-Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken), Anaerobiern (Bacteroides fragilis, Prevotella melaninogenicus) und Enterobakterien nachgewiesen, mit der Folge einer oft synergistischen Potenzierung ihrer Virulenz (synergistische nekrotisierende Weichteilinfektion). Bei diesen Mischinfektionen wird eine Interventionstherapie mit einem Acylaminopenicillin/BLI, Cephalosporinen der Gruppe 3a oder Fluorchinolonen der Gruppe 2 oder 3 in Kombination mit Metronidazol oder Clindamycin sowie Carbapenemen empfohlen. Fluorchinolone der Gruppe 4 eignen sich aufgrund ihres Spektrums möglicherweise in Zukunft zur Behandlung dieser Erkrankungen (Tab. 16).

Monoinfektionen vom Typ II werden durch A-Streptokokken verursacht, deren toxinbildende Varianten das klinische Bild des Streptococcal toxic Shock Syndrome (STSS) präsentieren und die mit einer Kombination von Clindamycin mit Penicillin G behandelt werden (Tab. 16).

Diabetisches Fußsyndrom

Fußläsionen beim Diabetiker entstehen als Folge komplexer neuropathischer oder angiopathischer Spätschäden. Die verminderte Immunreaktivität führt nach Bagatelltraumen zu häufig schmerzlosen Weichteilinfektionen, die auf angrenzende Sehnen, Gelenkkapseln und Knochen oder den gesamten Fuß übergreifen können. Es können daher nur Therapeutika eingesetzt werden, die ausreichend hohe Wirkspiegel in ischämischen Weichteilgeweben und angrenzenden Knochenregionen sicherstellen.

Meist liegen Mischinfektionen durch Staphylokokken, Streptokokken, Enterobakterien, Pseudomonaden und Anaerobier vor. Bei leichten Infektionen werden oral Aminopenicilline/BLI oder Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 eventuell in Kombination mit Clindamycin eingesetzt. Moderat bis schwer verlaufende Erkrankungen sollten gegebenenfalls chirurgisch saniert und initial parenteral antimikrobiell behandelt werden. Hierzu können ein Acylaminopenicillin/BLI, ein Carbapenem oder eine Kombination von Clindamycin mit einem Cephalosporin der Gruppe 3b bzw. einem Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 empfohlen werden. Sehr häufig ist eine Langzeittherapie über mehrere Wochen nötig.

Knochen- und Gelenkinfektionen

Da eine Frühdiagnose und -therapie entscheidend ist für eine restitutio ad integrum, werden bereits bei einer Verdachtsdiagnose stationäre therapeutische Maßnahmen eingeleitet. Sie bestehen in einer primären chirurgischen Versorgung der Knochen- und Gelenkinfektionen durch ausgedehntes Debridement (Synovektomie bei Gelenken) und anschließender Spülung mit Ringer-Lactat-Lösung. Die Stabilität einer Fraktur ist ebenso wie eine gute Weichteilabdeckung des Knochens Voraussetzung und Ziel einer Ausheilung. Das Erregerspektrum ist vielfältig. Die antimikrobielle Therapie erfolgt hochdosiert intravenös möglichst angepasst an das Ergebnis der mikrobiologischen Testung, das in der Regel spätestens nach einer Woche vorliegt. Eine Sequenztherapie ist indiziert, wenn mit der oralen Gabe adäquate Wirkspiegel durch gute Bioverfügbarkeit sichergestellt werden können. Gegebenenfalls ist auch eine ambulante parenterale Antibiotika-Therapie (APAT) mit Substanzen sinnvoll, die durch lange Halbwertszeiten charakterisiert sind. Die Empfindlichkeit des Erregers vorausgesetzt, kann beispielsweise Teicoplanin bei der chronischen Osteomyelitis und bei Infektionen stabiler Prothesen 3 x wöchentlich ambulant verabreicht werden.

Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Infektionsverlauf. Allgemein wird für 1 bis 4 Wochen eine parenterale Antibiotika-Therapie mit einer anschließenden 2 bis 6-wöchigen Sequenztherapie vorgesehen. Die Gesamttherapiedauer sollte 8 Wochen nicht unterschreiten (Tab. 16).

Posttraumatische/postoperative Osteitis

Eine Infektion aller Knochenbauelemente, die Osteitis, entsteht in der Regel posttraumatisch/postoperativ durch direkten Kontakt des Knochengewebes mit den Erregern oder durch Streuung von einem benachbarten Infektionsherd. Septische Knochenmetastasen sind eher selten. Entzündungszeichen treten meist früh oder auch mit zeitlicher Verzögerung von Monaten und Jahren auf. Eine erfolgreiche chirurgische Sanierung des Infektionsherdes ist im Allgemeinen schon allein durch Entfernung von Implantaten und eine adjuvante antimikrobielle Kurzzeittherapie möglich.

Meist liegen Mischinfektionen mit Staphylokokken, Streptokokken, Enterobakterien und Anaerobiern vor. Prinzipiell kann jeder Erreger in Abhängigkeit vom Ort des Unfallgeschehens in Frage kommen. Zur kalkulierten Therapie werden daher Antibiotika mit einem breiten Spektrum wie Acylaminopenicilline/BLI, Cephalosporine Gruppe 3a/b plus Clindamycin, Carbapeneme, Fluorchinolone der Gruppe 3 plus Metronidazol oder der Gruppe 4 empfohlen, die in schweren Fällen mit dem hochwirksamen Rifampicin kombiniert werden. Als Alternative bieten sich Clindamycin und Fosfomycin an (Tab. 16).

Osteomyelitis

Die Ursache der Osteomyelitis, einer solitären Erkrankung des Markraumes, ist die endogen hämatogene Erregeraussaat mit nachfolgender Infektion. Wie bei der Osteitis ist die Qualität des chirurgischen Debridements, unterstützt durch eine frühzeitige kalkulierte parenterale Antibiotika-Therapie ausschlaggebend für eine Heilung. Das Erregerspektrum ist altersspezifisch. Im Erwachsenenalter dominieren Monoinfektionen durch Staphylokokken, Streptokokken, Pseudomo-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

nas aeruginosa, Serratia marcescens oder Proteus spp. Eine kalkulierte Therapie sieht ein Cephalosporin der Gruppe 3a/b oder ein Fluorchinolon der Gruppe 2 jeweils in Kombination mit Clindamycin vor, in schweren Fällen kann Rifampicin die Therapie ergänzen. Alternativ kommen neuere Fluorchinolone in Frage. Bei Therapieversagern sollte die Möglichkeit des selteneren Vorkommens von Mykobakterien oder Brucellen berücksichtigt werden (Tab. 16).

Bakterielle Arthritis

Eine eitrige Gelenkentzündung entsteht durch Inokulation von Erregern und stellt eine schwere Bedrohung für die Funktion der betroffenen Gelenke dar. Unterschieden werden unmittelbar postoperativ/posttraumatisch auftretende Frühinfektionen, Spätinfektionen, die sich nach der 6. Woche manifestieren, und chronische Verlaufsformen.

Der Infektionsweg ist selten hämatogen, meist exogen durch offene Verletzungen, iatrogen oder fortgeleitet von benachbarten Infektionsherden. Das erwartete Erregerspektrum ist ebenso wie bei der Osteomyelitis altersabhängig. Typisch für Erwachsene ist das Vorkommen von Staphylokokken, Streptokokken der Gruppe A, B, C, und G. Seltener sind Salmonellen, andere Enterobakterien und Gonokokken. Erreger der postoperativen Arthritiden, die in jedem Alter vorkommen können, sind Staphylokokken, Enterobakterien und Streptokokken. Die Empfehlung zur kalkulierten antibiotischen Therapie der Arthritis und der Osteomyelitis sind identisch (Tab. 16).

Protheseninfektionen

Infizierte Prothesen sollten möglichst durch den Ausbau bzw. Wechsel nach großzügigem chirurgischen Debridement und einer Antibiotika-Gabe in einer Maximaldosierung saniert werden. Allerdings ist bei Hochrisikopatienten eine konservative, abwartende Haltung bei einer antimikrobiellen Dauertherapie denkbar, wenn es nicht bereits zu einer Lockerung der Prothese gekommen ist.

Sepsis

Klaus-Friedrich Bodmann, Wolfgang Graninger, Erika Rosenthal, Pramod M. Shah, Christian Tauchnitz

Die älteste Sepsis-Definition geht auf Schottmüller zurück: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb eines Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden."

Nach dem heutigen Kenntnisstand erscheint die mikrobielle Sepsis am ehesten in der Formulierung beschrieben: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb eines Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Mikroben oder ihre Stoffwechselprodukte (Toxine) in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst, die großen biologischen Kaskadensysteme aktiviert und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren ausgelöst werden."

Liegt ein Hinweis auf eine Infektion vor und werden zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt, muss in der Differentialdiagnose von einer Sepsis ausgegangen werden:

- Temperatur: > 38 °C oder < 36°C
- Herzfrequenz: > 90/min
- Atemfrequenz: > 20/min oder $pC0_2$ < 32 mmHg
- Leukozytenzahl: > 12 000/mm^3 oder < 4 000/mm^3 oder > 10 % Stabkernige

Ätiologische Diagnostik

Der Nachweis eines Erregers im Blut lässt sich nur in einem gewissen Prozentsatz führen. Bei Patienten, die die oben genannten klinischen Kriterien erfüllten und Zeichen einer Infektion hatten, wurde bei einem Kollektiv von 315 Patienten in einer prospektiven Untersuchung bei 199 (63 %) der Patienten ein ätiologischer Erreger aus vor Therapiebeginn entnommenen Blutkulturen nachgewiesen.

Neben der Beimpfung von Blutkulturen sind je nach Infektionslokalisation zusätzliche mikrobiologische Untersuchungen durchzuführen: Kulturen vom Sepsisherd, Trachealsekret, Urin, usw.

Einteilung der Sepsis

Die Sepsis wird in verschiedene klinische Schweregrade eingeteilt:

1. Sepsis: Nachweis verminderter Organperfusion mit wenigstens einem Kriterium wie Hypoxämie, Laktatazidose, Oligurie oder Verwirrtheitszustand.

2. Schwere Sepsis: Zusätzlich Symptome eines Organversagens wie der Lunge (Hypoxie, respiratorische Azidose), der Niere (Oligurie/Anurie, metabolische Azidose), der Leber (z. B. Ikterus), des Herzens (Rechtsherzinsuffizienz). Aber auch Hirn, Darmtrakt, Knochenmark und Immunsystem können betroffen sein.

3. Septischer Schock: Anhaltender Blutdruckabfall trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr. Von einem therapierefraktären septischen Schock spricht man, wenn der Blutdruckabfall länger als eine Stunde dauert und sich durch Flüssigkeitszufuhr und Einsatz von Vasopressoren nicht beheben lässt.

Epidemiologie der Sepsis-Erreger

Eine effektive empirische Therapie bei unbekanntem Erreger kann nur dann eingeleitet werden, wenn Kenntnisse über das Erregerspektrum, die Erregerhäufigkeit je nach Infektionslokalisation und Erregerempfindlichkeit vorliegen. Hierzu wurden von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. in den vergangenen Jahren zwei große Studien zur Epidemiologie von Sepsiserregern durchgeführt, die als Grundlage der Empfehlungen dienen. Dies kann jedoch Kenntnisse über die lokale Epidemiologie nicht vollständig ersetzen.

Antimikrobielle Therapie

Für den Behandlungserfolg sind eine rasche Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose und die unverzügliche Einleitung einer effektiven Antibiotika-Therapie entscheidend. Sofern der Sepsisherd einer chirurgischen Therapie zugänglich ist, muss umgehend eine zusätzliche Sanierung des Infektionsherdes erfolgen. Das Sepsisgeschehen muss als ein Kontinuum betrachtet werden. Es besteht immer die Gefahr des Überganges von dem Stadium der „einfachen Sepsis" über „schwere Sepsis" in den „septischen Schock". Bei Verdacht auf Sepsis muss die antibiotische Therapie sofort empirisch eingeleitet werden. Sie richtet sich nach dem zu erwartenden Erreger und seiner Empfindlichkeit.

Die empirische Therapie bei bekanntem Infektionsherd ist unter den jeweiligen Kapiteln beschrieben. Dies sind beispielsweise Patienten mit Grunderkrankungen (z. B. Neutropenie), schweren Lungenerkrankungen, Beatmungspneumonie oder Patienten mit Urosepsis und Risikofaktoren.

Die kalkulierte Initialtherapie einer

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 17. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von Sepsis, Meningitis und Endokarditis (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor; * Fluorchinolon mit ausreichender Konzentration im Urin)

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Sepsis			
Sepsis mit unbekannter Infektionsursache	Breites Erregerspektrum	Cephalosporin Gruppe 3a/b Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem Fluorchinolon Gruppe 2 Ggf. ± Aminoglykosid ± Makrolid	3 bis 5 Tage nach Entfieberung
Sepsis mit vermutetem Organbefund (siehe Differentialtherapie in den einzelnen Kapiteln) – nach klinischem Schweregrad Kombinationstherapie			
● Lunge	Streptococcus penumoniae Staphylococcus aureus	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 Aminopenicillin/BLI Carbapenem Clindamycin Glykopeptid	
● Dickdarm	Aerobe/anaerobe Mischinfektion	Acylaminopenicillin ± BLI Cephalosporin Gruppe 3 + Metronidazol Fluorchinolon Gruppe 2 (Ciprofloxacin) + Metronidazol Carbapenem	
● Gallenwege	Enterobakterien Enterokokken	Acylaminopenicillin ± BLI Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 Fluorchinolon Carbapenem	
● Harnwege	Enterobakterien	Fluorchinolon* Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 Acylaminopenicillin ± BLI	
● Haut- und Weichteile	Staphylococcus aureus Hämolysierende Streptokokken	Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI Isoxazolylpenicillin Clindamycin Carbapenem Glykopeptid	
● Intravenöse Katheter	Staphylococcus aureus Koagulasenegative Staphylokokken	Glykopeptid Clindamycin Carbapenem	
Meningitis			
Erwachsene	Neisseria meningitidis Streptococcus pneumoniae Listerien Haemophilus influenzae Typ b	Cefotaxim oder Ceftriaxon ± Ampicillin	≥ 4 Tage bei N. meningitidis ≥ 7 Tage bei anderen Erregern

Sepsis mit unbekannter Erregerursache muss ein breites gramnegatives und grampositives Spektrum einschließlich der anaeroben Erreger, atypischer und möglicherweise seltener Pathogene berücksichtigen.

Nach den Empfehlungen der PEG vom Januar 1996 kommen Cephalosporine der Gruppe 3, Piperacillin/Tazobactam, Carbapeneme oder ein hochdosiertes Fluorchinolon der Gruppe 2 in Betracht. Bei Nichtansprechen der Therapie muss mit weiteren Substanzen kombiniert werden, zum Beispiel mit Makroliden.

Ob initial eine Kombination mit einem Aminoglykosid indiziert ist oder nicht, wird kontrovers diskutiert. Bei klinisch schwerem Verlauf wird sie in den ersten 3 Tagen bis zum Vorliegen des mikrobiologischen Befundes in Kombination mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum empfohlen. Eine Kombination ist immer indiziert beim Nachweis von Pseudomonaden und Enterobacter.

Meningitis

Die akute Meningitis (Hirnhautentzün-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 17. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von Sepsis, Meningitis und Endokarditis (Fortsetzung)

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Endokarditis			
Nativklappe, akuter Verlauf	Staphylococcus aureus	Cephalosporin Gruppe 2 + Aminoglykosid Isoxazolylpenicillin + Aminoglykosid Alternativ: Glykopeptid Carbapenem	Gesamt 4 bis 6 Wochen, Aminoglykosid 14 Tage
Nativklappe, subakuter Verlauf	Viridans-Streptokokken Enterokokken	Penicillin G + Aminoglykosid Ceftriaxon + Aminoglykosid Ampicillin + Aminoglykosid Alternativ: Glykopeptid Carbapenem	Gesamt 2 bis 4 Wochen Gesamt 3 bis 6 Wochen Aminoglykosid 14 Tage
Kunstklappe, „early onset" Kunstklappe, „late onset"	Staphylococcus epidermidis Staphylococcus aureus Aerobe gramnegative Stäbchen Viridans-Streptokokken Enterokokken Corynebakterien u.a.	Glykopeptid + Cephalosporin Gruppe 3 Alternativ: Glykopeptid + Carbapenem Glykopeptid + Fluorchinolon Gruppe 2	

dung) geht mit einer Erhöhung der Leukozyten im Liquor cerebrospinalis einher. Klinisch stehen Fieber, Kopfschmerzen und meningitische Reizerscheinungen im Vordergrund. Später können auch Verwirrtheitszustände oder ein zerebrales Koma hinzutreten. Die akute bakterielle Meningitis ist von der Virusmeningitis abzugrenzen. Die Inzidenz der akuten eitrigen Meningitis beträgt 5 bis 10 Fälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Das Erregerspektrum ist altersabhängig. Die häufigsten Erreger der bakteriellen Meningitis sind Meningokokken und Pneumokokken. Seit der Einführung der aktiven Impfung gegen Haemophilus influenzae Typ b ist der früher häufige Erreger der bakteriellen Meningitis im Kindesalter rückläufig. Weitere seltene Erreger der akuten bakteriellen Meningitis sind Listeria monocytogenes und als Erreger von postoperativen Infektionen Enterobakterien, Pseudomonaden und Staphylokokken zu nennen. Auch kann es im Rahmen von anderen Allgemein-Infektionen zu einer fakultativen Organmanifestation im ZNS-Bereich kommen. Hier sind vor allem Leptospirose und Borellia-burgdorferi-Infektion zu nennen. Zum subakuten bzw. chronischen meningitischen Syndrom führen zum Beispiel Mykobakterien, Candida-Arten, Cryptococcus neoformans, Coccidioides, weitere Pilzarten und Treponema pallidum.

Diagnostik

Die diagnostische Sicherung der bakteriellen Meningitis gelingt mit Hilfe der Lumbalpunktion und Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Typisch sind ein hoher Druck der Liquorflüssigkeit (> 180 mm H_2O) sowie Leukozytenzahlen von 1 000 bis 5 000 (bis > 10 000)/mm^3, bei > 80 % Granulozyten. Das Liquoreiweiß ist auf 100 bis 500 mg/dl erhöht, der Liquorzucker auf < 40 mg/dl vermindert. Die Gram-Färbung des Liquorsediments kann orientierende Hinweise geben (gramnegative Stäbchen oder Kokken, grampositive Stäbchen oder Kokken).

Zur ergänzenden Diagnostik haben sich Antigennachweisverfahren, Bestimmung der gleichzeitig entnommenen Blut- und Liquorglucose, Liquoreiweißgehalt, quantitative CRP-Bestimmung im Serum sowie Lactatspiegel im Liquor bewährt. Der routinemäßige Einsatz von bildgebenden Verfahren (z. B. MRT, Computertomographie) ist nicht erforderlich. Einen orientierenden Hinweis auf eine granulozytäre Leukozytose liefert die Untersuchung der Liquorprobe mit kommerziell erhältlichen Urinstreifen. Für diesen einfachen Test wird eine Sensitivität von 92,6 % und Spezifität von 100 % angegeben. Vor Therapiebeginn sollten stets Liquor- und Blutkulturen entnommen werden.

Antimikrobielle Therapie

Häufigste Erreger der akuten bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter sind Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis und seltener Haemophilus influenzae Typ b oder Listerien (regional bis 10 %). Eine empirische Therapie sollte mit Cefotaxim oder Ceftriaxon, bei Verdacht auf Listerien in Kombination mit Ampicillin, eingeleitet werden. Kann ein Erreger nachgewiesen werden, wird gezielt nach dem Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung weiterbehandelt.

Die Mindestbehandlungsdauer sollte bei unbekanntem Erreger, Haemophilus influenzae oder Streptococcus pneumoniae nicht weniger als sieben Tage, bei Meningokokken nicht weniger als vier Tage betragen. Fieber oder Pleozytose im keimfreien Liquor sind allein kein Grund für eine Therapieverlängerung. Der bakteriologische Therapieerfolg sollte möglichst, mit Ausnahme der Meningokokken-Meningitis, durch eine Kontrollpunktion nach spätestens 48 Stunden belegt werden. Eine Abschlusspunktion am oder nach Ende der Behandlung ist bei komplikationslosem Verlauf nicht erforderlich (Tab. 17).

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Adjuvante Therapie

Die adjuvante Dexamethasongabe, mindestens 20 bis 30 Minuten vor der ersten Antibiotikaapplikation durchgeführt, wird von verschiedenen Arbeitsgruppen zur Vermeidung von Spätschäden, insbesondere von Hörminderungen, als sinnvoll betrachtet.

Prophylaxe

Häufigste Erreger einer Meningitis nach Splenektomie sind Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae. Empfohlen wird daher möglichst vor einer Milzentfernung (in Notfällen auch nach einer OP) eine aktive Impfung durch eine Pneumokokken- und Hib-Vakzine. Enge Kontaktpersonen (hierzu zählt das medizinische Personal nicht) von Patienten mit Meningokokken-Meningitis erhalten eine antimikrobielle Prophylaxe mit Ciprofloxacin (Fluorchinolone nicht für Kinder) oder Rifampicin. Bei Haemophilus-influenzae-Meningitis wird zur Umgebungsprophylaxe (z. B. Kindergärten) Rifampicin empfohlen.

Infektiöse Endokarditis

Die infektiöse (mikrobielle) Endokarditis bedarf der strikten Trennung von der rheumatischen Endokarditis als immunologischer Folgekrankheit einer A-Streptokokken-Infektion. Exakte Zahlen über die wahre Inzidenz der Endocarditis infectiosa fehlen. Es wird mit einer Häufigkeit von einem Fall auf 1 000 internistische Krankenhausaufnahmen oder 11 bis 15 Fällen auf 1 000 000 Einwohner gerechnet. Das Durchschnittsalter hat während der letzten Jahrzehnte um 10 bis 15 Jahre zugenommen. Trotz des Rückgangs rheumatischer Vitien als wichtigem Dispositionsfaktor ist die Gesamtzahl der infektiösen Endokarditiden nicht geringer geworden. Dafür sind Endokarditiden nach Herzklappenersatz und die nosokomiale bakterielle Endokarditis (zum Beispiel durch kontaminierte Venenkatheter, Herzschrittmacher, Dialyseshunts und andere Fremdkörper) verantwortlich zu machen. Die Letalität der infektiösen Endokarditis ist altersabhängig. Jenseits des 60. Lebensjahres ist von einer Letalität von über 50 % auszugehen. Bei Erkrankten unter 60 Jahren liegt diese deutlich darunter.

Ätiologische Diagnostik

Drei Paar venöse Blutkulturen 3 x 2 (anaerob und aerob) vor Therapiebeginn sind zur Sicherung der ätiologischen Diagnose unbedingt erforderlich. Bei anamnestischen Hinweisen (z. B. Verdacht auf Brucellose) sind serologische Zusatzuntersuchungen durchzuführen.

Als weitere diagnostische Basismaßnahme dient die transösophageale Echokardiographie.

Antimikrobielle Therapie

Ätiologisch können in Abhängigkeit von der Art der Klappe und der Verlaufsform der Endokarditis verschiedene Erregergruppen nachgewiesen werden, die unterschiedliche Therapieregime zur kalkulierten Therapie erfordern.

Nativklappenendokarditis

Bei der Endokarditis der Nativklappe mit unbekanntem Erreger werden die akute und die chronische Verlaufsform voneinander abgegrenzt.

1. Akute Endokarditis

Die akute Form wird vornehmlich durch Staphylococcus aureus verursacht. Zur empirischen Therapie kann daher ein Cephalosporin der Gruppe 2 oder ein Isoxazolylpenicillin in Kombination mit einem Aminoglykosid empfohlen werden, das über 14 Tage dreimal täglich oder in Abhängigkeit patientenindividueller pharmakokinetischer Parameter gegeben werden sollte. Alternativen bestehen bei einer Unverträglichkeit in der Gabe von Glykopeptiden oder Carbapenemen (Tab. 17).

2. Subakute Endokarditis

Streptokokken der Viridansgruppe und Enterokokken dominieren bei der chronischen Endokarditis der Nativklappe. Eine empirische Initialtherapie sieht die Kombination von Penicillin G (Verdacht auf Streptokokken) oder Ampicillin (Verdacht auf Enterokokken) mit einem Aminoglykosid vor, das über 14 Tage 3 x täglich verabfolgt werden sollte (siehe akute Endokarditis). Alternativ stehen Glykopeptide oder Carbapeneme zur Verfügung (Tab. 17).

Ambulante Weiterbehandlung

Durch die Entwicklung neuer Substanzen mit langen Halbwertszeiten kann eine unkomplizierte Endokarditis durch Streptokokken der Viridansgruppe nach einer initialen ein- bis zweiwöchigen stationären Therapie ambulant weiter behandelt werden. Geeignet sind wegen der möglichen 1 x täglichen Dosierung Ceftriaxon oder Teicoplanin, das an den ersten vier Tagen täglich und anschließend an drei Tagen der Woche gegeben wird.

Die Voraussetzungen für eine ambulante Weiterbehandlung sind erfüllt durch folgende Kriterien:

- Infektion durch einen Penicillin-empfindlichen Erreger
- Stabiler Allgemeinzustand (keine peripheren Embolien, stabiler Blutdruck, kein Fieber)
- Rücksprache mit und Einverständnis durch den Hausarzt
- Aufklärung der Angehörigen
- Telefonischer Kontakt möglich

Tab. 18. Häufigkeit der Erreger [%] bei postoperativer Endokarditis („early onset" = innerhalb von 8 Wochen postoperativ, „late onset" = > 8 Wochen postoperativ)

Erreger	Wochen ≤ 8	Wochen ≥ 8
Staphylococcus epidermidis	30	26
Staphylococcus aureus	17	14
Aerobe gramnegative Stäbchen	20	13
Viridans-Streptokokken	4	27
Enterokokken	4	9
Corynebakterien	9	2
Pilze	11	5
Negative Blutkulturen	1	3

Kunstklappenendokarditis

Art und Häufigkeit der Erreger der postoperativen Endokarditis lassen sich einem zeitlichen Abstand des Auftretens der Infektkomplikationen zum operativen Eingriff, dem „early onset" und „late onset", zuweisen. Sie sind Tabelle 18 zu entnehmen.

In der frühen postoperativen Periode findet man demnach als Zeichen einer postoperativen Komplikation häufiger multiresistente koagulasenegative Staphylokokken und andere grampositive Kokken, in der späten postoperativen Periode die Erreger, die in der präoperativen Phase als Endokarditis-Erreger bei

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

dem jeweiligen Patienten nachgewiesen wurden. Die Beimpfung von Blutkulturen (mindestens 3 Paare) vor Einleitung einer kalkulierten Therapie ist zwingend.

Zur kalkulierten Therapie werden Glykopeptide in Kombination mit Cephalosporinen der Gruppe 3 empfohlen. Besteht eine Unverträglichkeit gegenüber dem Cephalosporin, kann es gegen ein Carbapenem oder ein Fluorchinolon der Gruppe 2 ausgetauscht werden.

Nach dem Vorliegen des mikrobiologischen Befundes sollte die Therapie gezielt erfolgen. Hinweise auf eine nicht erfolgreiche Therapie sind erneutes Auftreten von peripheren Embolien (Augenhintergrundsuntersuchung), Fortbestehen des Fiebers, Entstehen von Niereninsuffizienz und/oder Herzinsuffizienz. In solchen Fällen ist eine frühzeitige chirurgische Intervention zu erwägen.

Endokarditisprophylaxe

Zahlreiche diagnostische oder therapeutische Eingriffe führen zu einer vorübergehenden Bakteriämie, die sich insbesondere bei Risikopatienten in einer infektiösen Endokarditis manifestieren kann. Dabei ist der Erreger abhängig von der Art des Eingriffs, so dass unterschiedliche Empfehlungen für eine antimikrobielle Prophylaxe erforderlich sind. In der Regel wird, falls verfügbar, die orale Form des Antibiotikums vorgezogen. Es ist zwischen Patienten mit hohem Risiko (z. B. Kunstklappenträger, Endokarditis in der Anamnese) und Patienten mit mittlerem Risiko zu unterscheiden. Bei Eingriffen am Oropharynx kann Penicillin V oder Amoxicillin, bei Penicillin-Allergie alternativ ein Makrolid oder Clindamycin zur Anwendung kommen. Bei Hochrisikopatienten empfiehlt sich der zusätzliche Einsatz eines Aminoglykosids, zum Beispiel Gentamicin. Bei Eingriffen am Magen-Darm-Trakt oder im Urogenitalbereich (Zielkeim Enterokokken) kommen Aminopenicilline in Kombination mit einem Aminoglykosid in Betracht, bei Penicillin-Allergie alternativ ein Glykopeptid-Antibitoikum. Eine gesicherte Indikation besteht bei

- Status nach Herzklappenersatz
- Vorausgegangener Endokarditis
- Herz- und Herzklappenfehlern
- Mitralklappenprolaps mit Mitralreflux
- Kardiomyopathie

Infektionen bei neutropenischen Patienten

Dieter Adam, Wolfgang Hiddemann, Klaus Höffken, Gudrun Just-Nübling, Hartmut Link, Georg Maschmeyer, Margret Seewald

Vorbemerkungen

Die Beherrschung infektiöser Komplikationen ist essentieller Bestandteil der Behandlung maligner Erkrankungen. Durch optimale, auf gesicherten Qualitätsstandards basierende Prophylaxe, Diagnostik und antimikrobielle Therapie kann heute auch unter Bedingungen hochintensiver antineoplastischer Behandlung die Rate infektionsbedingter Letalität auf unter 10 % gesenkt werden.

Grundlage dieses Konsensuspapiers sind die Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie zur Diagnostik und Therapie infektiöser Komplikationen bei neutropenischen Patienten [Böhme et al. 1999, Link et al. 1999, Maschmeyer et al. 1999a und 1999b, Ostermann et al. 1999].

Die in diesem Papier enthaltenen Empfehlungen zur empirischen antimikrobiellen Therapie sollen das Infektionsmanagement bei hämatologisch-onkologischen Patienten erleichtern. Unabhängig davon ist in jedem entsprechenden Zentrum zu fordern, dass valide Daten über die dort typische Erregerätiologie und die Resistenzlage gegenüber den eingesetzten Antibiotika vorliegen und dass eine stabile Kooperation mit einer kompetenten mikrobiologischen Institution besteht.

Definitionen

Die Definition von Risikogruppen, die Definition febriler Ereignisse und die Kriterien zur Beurteilung des Erfolgs der antimikrobiellen Behandlung basieren auf den Richtlinien der Infectious Disease Society of America und der International Immunocompromised Host Society [Hughes et al. 1992 und 1997] sowie den Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie zur Diagnostik und Therapie infektiöser Komplikationen bei neutropenischen Patienten [Böhme et al. 1999, Link et al. 1999, Maschmeyer et al. 1999a und 1999b, Ostermann et al. 1999].

Für die weiter unten aufgeführten Therapieempfehlungen ist vorauszuschicken, dass das Risiko infektionsbedingter Morbidität und Mortalität prospektiv vorwiegend anhand der zu erwartenden Gesamtdauer der Neutropenie einzuschätzen ist. Dabei wird ein Patient mit einer erwarteten Neutropeniedauer von bis zu 10 Tagen prinzipiell als Niedrigrisikopatient eingestuft, während eine Neutropeniedauer von mehr als 10 Tagen ein Hochrisikokriterium darstellt. Daneben können im Einzelfall jedoch weitere prognostische Faktoren vorliegen, die die Einordnung als Hochrisikopatient rechtfertigen.

Initiale Diagnostik bei Auftreten von Fieber und/oder anderen Infektionszeichen

Klinische Untersuchung

Tabelle 19 zeigt klinische Zeichen, die Rückschlüsse auf die Erregerätiologie erlauben.

Mikrobiologische Akutdiagnostik

Bei Eintreten klinischer Infektionszeichen:

- Blutkulturen (periphere Vene 1 bis 2 Pärchen zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb 30 Minuten, bei liegendem Venenkatheter daraus 1 weiteres Pärchen) vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie (bei BK aus Venenkathetern quantitative Kultur anzustreben!)
- Bei *Lungeninfiltraten* flexible Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL), spätestens bei Versagen der antimikrobiellen Initialtherapie
- Bei Fieber mit *Diarrhöen* kurzfristige mikrobiologische Untersuchung des abgesetzten Materials einschließlich Clostridium difficile (Keimnachweis und Sofortdiagnostik auf Enterotoxine)
- Bei pustulösen bzw. nekrotisierenden *Hautinfiltraten* Sekret- oder Materialgewinnung
- Entferntes *Venenkathetermaterial* grundsätzlich mikrobiologisch aufarbeiten (qualitative und quantitative Kultur anstreben)
- Bei klinischer Symptomatik und auffälligem Urinstatus: *Urinkultur*

Radiologische Diagnostik

- Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane in zwei Ebenen, Vergleich mit Ausgangsaufnahme

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 19. Assoziation klinischer Zeichen mit Erregern bei Infektionen neutropenischer Patienten

Klinische Zeichen	Häufigste Infektionserreger
Gerötete/schmerzhafte Einstichstelle eines Venenverweilkatheters	Koagulasenegative Staphylokokken
Ausgedehnte Schleimhautulzera	Alpha-hämolysierende Streptokokken Candida spp. Herpes simplex
Punktförmige Hautinfiltrate	Grampositive Kokken Candida spp
Zentral nekrotisierende Läsionen	Pseudomonas aeruginosa Aspergillus spp.
Weißliche Retinainfiltrate	Candida spp.
Hämorrhagische Retinitis	Zytomegalievirus
Diarrhö, Meteorismus	Clostridium difficile
Abdominelle Symptome wie neutropenische Enterokolitis (Pseudoappendizitis), perianale Läsionen	Mischinfektionen einschließlich Anaerobiern und Pseudomonaden
Pulmonale Infiltrate unter antibiotischer Therapie	Aspergillus spp. Candida spp. Pneumocystis carinii
Sinusitis bei pulmonalem Befund (v.a. unter antibiotischer Therapie)	Aspergillus spp. evtl. Mucoraceen

- Eventuell CT der Nasennebenhöhlen (wenn verfügbar auch Sonographie)
- Thoraxröntgenaufnahme unauffällig bei anhaltendem Fieber: Computertomographie der Lungen (etwa 50 % pathologische Befunde bei unauffälliger Thoraxröntgenaufnahme)

Abdominelle Sonographie
Bei Verdacht auf eine hepatolienale Candidainfektion oder sonstige Infektion der Leber- und Gallenwege sowie der ableitenden Harnwege sowie bei persistierendem FUO (ggf. mehrfach wiederholen).

Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage (BAL)
Untersuchung auf pathogene Bakterien, Pilze, Pneumocystis carinii, Mykobakterien, Legionellen, zur Differentialdiagnose einer Infiltration durch maligne Grunderkrankung Zytologie. Transbronchiale Biopsie und Materialentnahme mit der geschützten Bürste (PSB) bei Patienten mit Thrombozyten $< 50 \times 10^9$/l kontraindiziert.

Weitere diagnostische Hinweise
Bei entsprechenden Anhaltspunkten wie Auslandsanamnese sollte auch an seltene Erreger gedacht werden.

Bei persistierendem Fieber Augenhintergrund untersuchen und Indikation zur Echokardiographie diskutieren.

Antimikrobielle Therapie

Indikation
- Neutrophile Granulozyten $< 1{,}0 \times 10^9$/l (Absenkung dieses Schwellenwertes auf $< 0{,}5 \times 10^9$/l in der Diskussion) *und*
- orale Temperatur einmalig über 38,3 °C oder mehrfach innerhalb von 12 Stunden über 38,0 °C oder über 38,0 °C über mehr als 1 Stunde anhaltend *und*
- kein Hinweis auf eine nicht-infektiöse Genese des Fiebers (Blutprodukte, Zytokine, andere Medikamente)

Ein Beginn der antimikrobiellen Therapie innerhalb von 2 Stunden nach Fiebereintritt ist zwingend erforderlich!

Therapie bei Fieber unklarer Genese (FUO)

a) Hochrisikopatienten
Initiale Duotherapie:
Ceftazidim (3 × 2 g/Tag) oder Piperacillin/Tazobactam (3 × 4,5 g)
plus
Gentamicin (1 × 3,0–4,0 mg/kg/Tag) oder Netilmicin (1 × 4,0–7,5 mg/kg/Tag) oder Tobramycin (1 × 4,5 mg/kg/Tag) oder Amikacin (1 × 15–20 mg/kg/Tag)

Auswahl des Aminoglykosids abhängig von lokaler Resistenzlage von Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus aureus. Dosisadjustierung durch regelmäßige Bestimmung des Aminoglykosid-Talspiegels.
Alternativen:
- Initiale Monotherapie mit Ceftazidim, Cefepim (3 × 2 g/Tag) oder Imipenem/Cilastatin (4 × 0,5 g bis 3 × 1 g/Tag) oder Meropenem (3 × 1 g/Tag). Voraussetzungen: Epidemiologie bekannt, keine Resistenzen bei gramnegativen Aerobiern, ausgiebige Erfahrung der behandelnden Ärzte, Zusammenarbeit mit kompetenter Mikrobiologie.
- Kombination von Ciprofloxacin oder Ofloxacin (2 × 400 mg/Tag) plus Aminoglykosid oder plus Glykopeptid bei bekannter Allergie gegen Beta-Lactam-Antibiotika, sofern bei betroffenen Patienten nicht zuvor eine orale Prophylaxe mit einem Fluorchinolon durchgeführt wurde.
- Doppel-Beta-Lactam-Therapie mit Cephalosporin der III. Generation + Piperacillin/Tazobactam unter Verzicht auf Aminoglykosid bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz und nach Behandlung mit obligat nephrotoxischen Therapieregimen (z. B. Cisplatin, Hochdosis-Methotrexat).

b) Niedrigrisikopatienten
Außer den unter a) beschriebenen antimikrobiellen Regimen können hier auch andere Cephalosporine der III. Generation (z. B. Ceftriaxon, Cefmenoxim oder Cefotaxim, jeweils in Kombination mit Aminoglykosid), eingesetzt werden [EORTC-IATCG 1993]. In prospektiv randomisierten Studien hat sich auch die orale Gabe von Ciprofloxacin (3 × 500 mg bzw. 2 × 750 mg) in Kombination mit Amoxicillin/Clavulansäure (3 × 625 mg) als ebenso effektiv wie eine intravenöse Standardtherapie mit Ceftriaxon plus Aminoglykosid oder Aztreonam plus

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Clindamycin erwiesen [Rolston et al. 1995, Kern et al. 1998].

Modifikation der antimikrobiellen Therapie nach Ansprechverhalten

Evaluation des Ansprechens auf die Initialtherapie nach 72 bis 96 Stunden, bei ausbleibender Entfieberung Wiederholung der Diagnostik einschließlich Lungen-CT. Bei klinisch stabilen Patienten mit kurzdauernder Neutropenie bzw. kurzfristig zu erwartendem Wiederanstieg der Neutrophilen kann auch trotz fehlender stabiler Entfieberung bzw. dokumentierter Rückbildung klinischer Infektionszeichen die empirische Initialtherapie beibehalten werden.

Bei weiterhin unklarem Fieber (FUO) und Notwendigkeit der Modifikation der antimikrobiellen Therapie Wechsel nach initialer Standard-Duotherapie auf Carbapenem plus Glykopeptid-Antibiotikum (Vancomycin 2 × 1 g/Tag oder Teicoplanin 1 × 400 mg/Tag, innerhalb der ersten 24 Stunden 2 × 400 mg). Nach initialer Nicht-Standardtherapie individuelle Entscheidung über Therapiemodifikation.

Spätestens nach weiteren 72 bis 96 Stunden erneute Diagnostik, bei weiterbestehendem FUO Einleitung einer empirischen antimykotischen Therapie mit Amphotericin B 0,75–1,0 mg/kg i.v. täglich. Es liegen Hinweise darauf vor, dass
a) der Beginn einer antimykotischen Therapie bereits nach 72 bis 96 Stunden erfolgloser Initialtherapie höhere Ansprechraten ergibt [Link et al. 1997],
b) Fluconazol (400–800 mg i.v. täglich) in dieser Indikation äquivalente Effektivität zeigt [Link et al. 1997] und
c) liposomales Amphotericin B (1–3 mg/kg i.v. täglich) gleiche Effektivität wie konventionelles Amphotericin B bei signifikant geringerer Nebenwirkungsrate zeigt [Prentice et al. 1997, Walsh et al. 1997]. Der Einsatz von liposomalem Amphotericin B wird jedoch nur bei gesicherter Unverträglichkeit bzw. Toxizität empfohlen.

Tab. 20. Nach der Antibiotika-Prophylaxe auszuschließende Erreger als Ursache eines Lungeninfiltrats bei neutropenischen Patienten

Vorausgegangene Prophylaxe	Weitgehend auszuschl. Erreger
Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	Pneumocystis carinii
Fluorchinolon	Legionellen
Penicillin V	Streptokokken
Makrolid	Legionellen

Therapie bei Haut- oder Venenkatheterinfektionen

Zusätzlich zur empirischen Initialtherapie Gabe eines Glykopeptid-Antibiotikums (Vancomycin 2 × 1 g/Tag oder Teicoplanin 1 × 400 mg/Tag, innerhalb der ersten 24 Stunden 2 × 400 mg). Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hier Verzicht auf Aminoglykoside. Primäre Entfernung des Venenkatheters bei Nachweis von Pseudomonas spp., MRSA oder Candida spp.

Therapie bei abdominellen und/oder perianalen Infektionszeichen

- Piperacillin/Tazobactam oder Carbapenem: keine zusätzlichen Antibiotika
- Cephalosporin der III. Generation oder Fluorchinolon: Zusatz von Metronidazol 3 × 500 mg/Tag i.v. (jeweils über 1 Stunde)
- Nachweis von Clostridium difficile (Toxinnachweis, Kultur) *und* klinischer Symptomatik im Sinne einer Antibiotika-assoziierten (pseudomembranösen) Kolitis: Metronidazol 3 × 500 mg p.o., in schweren Fällen oder Versagen von Metronidazol: Vancomycin 4 × 125 mg/Tag p.o. (intravenöse Gabe unwirksam).

Therapie bei Lungeninfiltraten

Tabelle 20 zeigt die Erreger, die je nach vorausgegangener Prophylaxe als Erreger von Lungeninfiltraten weitgehend ausgeschlossen werden können.

Zusätzlich empirische antimykotische Therapie: Amphotericin B (0,75-1,0 mg/kg/Tag i.v.)

Indikation:
- Lungeninfiltrate unter laufender antibiotischer Therapie oder
- Nichtansprechen von Lungeninfiltraten auf antibiotische Therapie oder
- Lungeninfiltrate mit vermuteter oder gesicherter Pilzätiologie nach vorausgegangenem Chemotherapiezyklus.

Bei gesicherter Unverträglichkeit bzw. Toxizität von konventionellem Amphotericin B trotz Ausschöpfung der Begleitmaßnahmen zur Verbesserung der Toleranz: Umstellung auf liposomales Amphotericin B (Tagesdosis 1–3 mg/kg, wobei die Überlegenheit der höheren Dosis im randomisierten Vergleich nicht gezeigt werden konnte [Ellis et al. 1998].

Therapie bei mikrobiologisch gesicherten Infektionen

Bei Vorliegen eines Keimnachweises immer kritische Prüfung der Plausibilität und Kausalität. Häufige Fehler bei der Interpretation mikrobiologischer Befunde zeigt Tabelle 21. Kriterien zur Auswahl der geeigneten Antibiotika bei gesichertem Keimnachweis sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Bei Nachweis einer Candidämie oder einer anderen schweren systemischen Candida-Infektion ist die Therapie mit Amphotericin B (Tagesdosis 0,75–1,0

Tab. 21. Häufige Fehler bei der Interpretation mikrobiologischer Befunde

- Bewertung kolonisierender Mikroorganismen wie vergrünender Streptokokken und koagulasenegativer Staphylokokken aus Mundhöhle oder Oropharynx als Erreger pulmonaler Infiltrate
- Bewertung einer unter Antibiotikatherapie selektierten Restflora (z. B. Enterokokken unter Cephalosporin-Therapie) als ätiologisch relevante Infektionserreger
- Bewertung von Verunreinigungen in der Blutkultur als Bakteriämieerreger (einmaliger Nachweis von Corynebakterien/Propionibakterien oder koagulasenegativen Staphylokokken), insbesondere bei Abnahme solcher Blutkulturen aus liegenden Venenkathetern
- Herstellung falscher Kausalzusammenhänge zwischen Keimnachweis und manifester Infektion (z. B. Nachweis koagulasenegativer Staphylokokken in der Blutkultur bei gleichzeitig bestehenden Lungeninfiltraten)
- Interpretation einer typischerweise durch eine Mischflora verursachten Infektion (z. B. abdominelle oder perianale Infektion) als monobakterielle Infektion aufgrund einer unzureichenden Diagnostik

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 22. Kriterien zur Auswahl der geeigneten Antibiotika bei gesichertem Keimnachweis

- Resistenzspektrum der nachgewiesenen Erreger in vitro
- Pharmakokinetische Eigenschaften der Antibiotika (ausreichende Penetration zum Infektionsort)
- Toxizitätsprofil der zur Auswahl stehenden Substanzen
- Individuelle Kontraindikationen
- Interaktionen mit anderen Medikamenten
- Klinikinterne Erfahrungen und Applikationsgewohnheiten
- Pharmakoökonomische Gesichtspunkte

mg/kg) i.v. die Therapie der Wahl. Es liegen Hinweise aus der Literatur vor, dass bei schweren Infektionen mit gesichertem Nachweis von Candida albicans mit gesicherter Sensitivität gegenüber Fluconazol die Gabe von Fluconazol (200–400 mg alle 12 Stunden) eine äquivalente Effektivität zeigt [Anaissie et al. 1996, Rex et al. 1994].

Additive (interventionelle) Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren

Signifikante Überlegenheit gegenüber alleiniger antimikrobieller Therapie nicht gesichert. Gabe bei schweren Infektionen und Neutropeniedauer über 7 Tagen gerechtfertigt [American Society of Clinical Oncology Guidelines 1996].

Dauer der antimikrobiellen Therapie

Nach Erfüllung der Kriterien für ein komplettes Ansprechen der infektiösen Komplikation auf die antimikrobielle Therapie wird diese noch fortgesetzt

- für weitere 2 Tage, wenn die Zahl neutrophiler Granulozyten wieder über $1{,}0 \times 10^9$/l angestiegen ist bzw.
- für weitere 7 Tage, wenn die Zahl der neutrophilen Granulozyten weiter unter $1{,}0 \times 10^9$/l bleibt.

Perioperative Antibiotika-Prophylaxe

Karl H. Bichler, Peter Brühl, Alfons Hofstetter, Udo Albert Hoyme, Peter Kujath, Hartmut Lode, Kurt G. Naber, Wolfgang Stille, Helmut W. Tassler, Hannes Wacha

Ziel dieser Leitlinie ist eine praxisgerechte Empfehlung zur perioperativen Prophylaxe unter spezieller Beachtung patienteneigener und operationsbedingter Besonderheiten. Dabei sollen Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen und die Komplexität der klinischen Realität gleichermaßen Berücksichtigung finden.

Definition

Perioperative Antibiotika-Prophylaxe wird heute definiert als kurzzeitige, meist einmalige Gabe eines Antibiotikums kurz vor, bei Beginn oder spätestens während eines operativen Eingriffes. Ziel dieser Prophylaxe ist die Minderung der Rate postoperativer Wundinfektionen, verursacht durch bakterielle Erreger, die während der Operation in das Operationsgebiet gelangen oder dort schon vorhanden sind. Die Vermeidung anderer postoperativer infektiöser Komplikationen (z. B. Harnwegsinfekt, Sepsis, Pneumonie) wird diskutiert; eine Wirksamkeit wird in plazebokontrollierten Studien beschrieben. Direkte Antibiotikavergleiche fehlen, deshalb lässt sich noch kein besonderer Vorteil eines der geprüften Antibiotika dafür ableiten.

Die Senkung der Wundinfektionsrate ist bei offenen operativen Eingriffen das Maß der Wirksamkeit einer Antibiotika-Prophylaxe. Dies gilt im Zusammenwirken mit der chirurgischen Asepsis. Bei sauberen Eingriffen ohne Antibiotika-Prophylaxe bestimmt der Qualitätsstandard der Asepsis allein die Häufigkeit der Wundkomplikationen.

Die Beachtung der Definition der Antibiotika-Prophylaxe ist deshalb von Bedeutung, da der Begriff in der Literatur häufig auch dann gebraucht wird, wenn eine Antibiotika-Therapie bzw. Frühtherapie gemeint ist, für die naturgemäß andere Indikations- und Durchführungsregeln gelten.

Indikation zur perioperativen Prophylaxe

Die Korrelation intraoperativ nachgewiesener Keimzahlen mit postoperativen Wundinfektionsraten konnte in zahlreichen Studien belegt werden. Die traditionelle Wundklasssifikation nach Cruse berücksichtigt vier verschiedene Grade der Kontamination. Die Kategorien „sauber“, „sauber- kontaminiert“, „kontaminiert“ und „schmutzig“ sind charakterisiert durch eine zunehmendes Erregervorkommen.

Es besteht zweifellos eine Indikation zur perioperativen Antibiotika-Prophylaxe, gegebenenfalls zur Interventionstherapie in den Kategorien „kontaminiert“ und „verschmutzt“. Für die Kategorien „sauber“ und „sauber-kontaminiert“ sollten jeweils besondere Indikationen zur perioperativen Prophylaxe vorliegen. Dies gilt immer dann, wenn ein erhöhtes Infektionsrisiko vorliegt.

In zahlreichen Untersuchungen wurde eine direkte Korrelation zwischen ASA-Score und Wundinfektionsrate nachgewiesen und in der Klassifikation des Infektionsrisikos von verschiedenen Autoren berücksichtigt. Auf diese Weise konnten unter Berücksichtigung des mittleren und hohen Risikos etwa 90 % aller Wundinfektionen, aber nur etwa 50 % der gefährdeten Patienten erfasst werden. Es wird daher vorgeschlagen, alle patienteneigenen und operativen Risikofaktoren unabhängig vom Kontaminationsgrad des Operationsfeldes für eine Indikation zur perioperativen Prophylaxe mit einzubeziehen. Eine Indikation zur Prophylaxe besteht demnach bei Vorliegen von *mehr als 2* der in Tabelle 23 und 24 genannten Risikofaktoren.

Zeitpunkt und Dauer der Antibiotika-Gabe

Die grundlegenden Untersuchungen von Burke und Miles zeigten, dass eine Wundinfektion in deutlich verringertem Maße auftritt, wenn das Antibiotikum vor der Kontamination appliziert wurde. Da zum Operationszeitpunkt ausreichende bakterizide Konzentrationen des Antibiotikums notwendig sind, ist eine perioperative Antibiotika-Gabe das entscheidende Kriterium. Entsprechend dem klinischen Routineablauf bietet sich hier bei intravenöser Verabreichung der Zeitpunkt der Narkoseeinleitung, also etwa 30 bis 60 Minuten vor „Schnitt“ an. Der späteste Zeitpunkt für eine Antibiotika-Prophylaxe ist intraoperativ, beispielsweise

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

beim Auftreten von Komplikationen gegeben. Nach Bates et al. profitieren hiervon akute chirurgische Notfälle.

Die effektive Periode der maximalen körpereigenen Abwehr ist durch einen Zeitraum zwischen Inzision und dem Wundverschluss begrenzt, wenn dieser nicht länger als drei Stunden nach dem Schnitt erfolgt. Hier gilt es, das optimale Zeitfenster für eine supportive Antibiotika-Gabe zu finden. Klinische Studien zeigen einen signifikanten Anstieg der Wundinfektionsrate bei zeitlicher Verzögerung der Antibiotika-Gabe mit jeder Stunde nach dem Hautschnitt und bei Applikationen, die länger als eine Stunde vor Operationsbeginn verabfolgt werden. Jede Antibiotika-Gabe nach Wundverschluss hat keinen Einfluss auf die Wundinfektionsrate und erhöht lediglich die Rate der Nebenwirkungen, nämlich den Selektionsdruck und damit das Ausmaß der Resistenzbildungen. Obwohl auch nach einer Einmalgabe ein Einfluss auf das biologische Gleichgewicht der Patientenflora nachgewiesen werden konnte, ist das individuelle Risiko der Resistenzentwicklung gering. Dies gilt jedoch nicht für das Gesamtkollektiv.

Gesichert ist, dass eine einmalige Gabe in Normdosierung (Maximaldosierung) ausreicht und einer mehrmaligen Gabe nicht unterlegen ist. Lediglich bei längerer Operationsdauer (> 2,5 bis 3 Stunden) sollte gegebenenfalls eine weitere Dosis (Repetitionsdosis) in Abhängigkeit von der Halbwertszeit des Antibiotikums verabreicht werden; Substanzen mit verlängerter Halbwertszeit haben sich hier als günstig erwiesen. Eine Antibiotika-Gabe darüber hinaus ist definitionsgemäß keine Prophylaxe, sondern eine präventive Therapie. Sie kann notwendig werden, wenn Infektionsherde operativ nicht vollständig beseitigt werden konnten, wie bei der septischen Cholangitis während einer Cholezystektomie, der suppurativen Peritonitis nach Appendix- oder Divertikelperforation, der Endokarditis bei alloplastischem Material oder einer begleitenden Infektion. In der Regel wird hier bereits prä- oder intraoperativ eine Interventionstherapie eingeleitet. Die postoperative Gabe von Antibiotika über 24 Stunden hinaus ist demnach eine individuelle Entscheidung, die bei Patienten mit anhaltend hohem Infektionsrisiko (Katheter, Drainagen, u.a.) relevant werden kann.

Auf einige Besonderheiten bei der Durchführung der perioperativen Prophylaxe soll hingewiesen werden. Falls in Blutleere an einer Extremität (z. B. Kniegelenksersatz) operiert wird, muss die Antibiotika-Gabe 10 Minuten vor Anlegen der Blutsperre, gegebenenfalls eine Repetition nach Öffnen der Blutsperre erfolgen. Eine Prophylaxe in der Kolonchirurgie muss auch dann durchgeführt werden, wenn zuvor eine Dickdarmvorbereitung durch lokale Dekontamination (Spülung mit oder ohne Antibiotika-Zusatz) erfolgte.

Tab. 23. Patienteneigene prädisponierende Wundinfektionsrisiken (signifikante Risiken nach der Literatur)

Patienteneigene Risikofaktoren
Alter > 70 Jahre
Dialysepatient
Diabetes mellitus
Immunkompetenz
Reduzierter Allgemeinzustand
Übergewicht
Mangelernährung
ASA > III
MRSA-Träger
Fieber/Schüttelfrost innerhalb einer Woche vor OP
Weibliches Geschlecht z. B. bei Eingriffen am Kolon
Drogenabusus
Gelbsucht
Infektionen anderer Lokalisation
Arterielle Mangeldurchblutung
Periphere Ödeme
Lymphangitis
Neuropathie

Tab. 24. Prä-, intra- und postoperative prädisponierende Wundinfektionsrisiken (signifikante Risiken nach der Literatur)

Präoperative Risikofaktoren
Notfalloperation
> 22 Tage präoperativer Krankenhausaufenthalt
Ungünstige Wahl des Antibiotikums
Zeitpunkt der Antibiotikagabe zu spät/zu früh
Klassische Wundklassifikation kontaminiert-schmutzig
Hochrisiko-OP
Fremdkörperimplantation
Rasur nicht unmittelbar vor OP
OP innerhalb 4 Wochen nach akuter Aufnahme
Wiederholter Eingriff an den Gallenwegen
Steine im Gallengang bei Eingriff an den Gallenwegen
Intraoperative Risikofaktoren
Unerfahrenes OP-Team
OP-Dauer > 2 Stunden
Infizierter OP-Bereich
Kontaminierter OP-Bereich
Ausgedehnte Blutungen
Bluttransfusionen
Unvorhersehbare Komplikationen
Lange Anästhesie-Dauer
Mehr als ein operativer Eingriff
Ausgedehnte Diathermie
Sauerstoffabfall
Unterkühlung
Postoperative Risikofaktoren
Drainagedauer > 3 Tage
Respiratorische Sepsis
Unterkühlung
Urinkatheter
Zentraler Venenkatheter
Nachweis von
– Enterokokken
– Enterobakterien
– Bacteroides fragilis in der Wunde

Antibiotika-Auswahl

Grundlage für die Auswahl eines untoxischen und möglichst kostengünstigen Antibiotikums zur perioperativen Prophylaxe ist das Spektrum der zu erwartenden Erreger. Dies ergibt sich aus der normalen bzw. pathologischen Besiedlung des Operationsgebietes und seiner unmittelbaren Haut- und Schleimhautumgebung. Die meisten Erfahrungen liegen für den Einsatz von Beta-Lactam-Antibiotika vor.

Substanzen mit einem breiten Spektrum, wie beispielsweise die Cephalosporine der Gruppe 3 oder Carbapeneme sollten nur bei speziellen individuellen Risiken, bei Vorliegen resistenter nosokomialer Keime im Operationsgebiet oder seiner unmittelbaren Umgebung zur perioperativen Prophylaxe eingesetzt werden. Ebenso restriktiv ist die Verwendung von Vancomycin zu halten. Der routinemäßige Gebrauch zum Beispiel bei liegendem zentralen Venenkatheter oder bei Dialysepatienten ist nicht angezeigt und führt zur Selektion Vancomycin-resistenter Enterokokken und Staphylokokken.

Darüber hinaus sind pharmakokinetische Parameter bei der Auswahl der Antibiotika zu beachten, die ausreichende

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 25. Empfehlungen zur antibiotischen Prophylaxe in der Chirurgie (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor; STD= sexuell übertragene Erkrankungen, * Fluorchinolon mit ausreichender Konzentration im Urin)

OP-Gebiet	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl
Kolon-Rektum-Chirurgie Appendektomie	Enterobakterien Anaerobier Enterokokken	Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin ± BLI Cephalosporin Gruppe 2 + Metronidazol Cephalosporin Gruppe 5 ● Bei Allergie gegen Beta-Lactame: Clindamycin + Aminoglykoside ● Risikopatienten: Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a + Metronidazol
Gallenwegschirurgie	Enterobakterien Enterokokken (Anaerobier) (Staphylococcus aureus)	Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 ● Bei Allergie gegen Beta-Lactame: Clindamycin + Aminoglykoside ● Risikopatienten: Cephalosporin Gruppe 3a + Metronidazol
Magenchirurgie	Enterobakterien Staphylococcus aureus Orale Streptokokken (Anaerobier)	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 ● Bei Allergie gegen Beta-Lactame: Clindamycin + Aminoglykoside ● Risikopatienten: Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a ± Metronidazol
Leber-, Pankreas-, Ösophagusresektion	Enterobakterien Anaerobier Enterokokken Staphylokokken	Cephalosporin Gruppe 2 ± Metronidazol Acylaminopenicillin ± BLI ● Bei Allergie gegen Beta-Lactame: Clindamycin + Aminoglykoside ● Risikopatienten: Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a ± Metronidazol
Gynäkologie Geburtshilfe	Enterobakterien Staphylococcus aureus Anaerobier STD-Keime	Cephalosporin Gruppe 2 oder 5 Ceftriaxon ● Bei Allergie gegen Beta-Lactame: Clindamycin Metronidazol Doxycyclin
Urologische Eingriffe an den Harnwegen ● Mit Darmsegment	Enterobakterien Enterokokken Anaerobier Staphylokokken	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 + Metronidazol ● Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten oder vorheriger permanenter Harnableitung: Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a oder 3b
● Ohne Darmsegment	Enterobakterien Enterokokken Staphylokokken	Nur bei Risikopatienten: Fluorchinolon* Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI ● Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten oder vorheriger permanenter Harnableitung: Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a oder 3b

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 25. Empfehlungen zur antibiotischen Prophylaxe in der Chirurgie (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor; * Fluorchinolon mit ausreichender Konzentration im Urin) (Fortsetzung)

OP-Gebiet	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl
● Endoskopische Eingriffe einschließlich ESWL	Enterobakterien Enterokokken Staphylokokken	Nur bei Risikopatienten: Fluorchinolon* Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI Sulfamethoxazol/Trimethoprim ● Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten oder vorheriger permanenter Harnableitung: Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a oder 3b
● Verwendung von Implantaten/ Rekonstruktive Genitalchirurgie	Staphylokokken	Bei Sekundärversorgung oder erhöhtem Infektionsrisiko: Cephalosporin Gruppe 1 oder 2
● Andere Eingriffe außerhalb der Harnwege	Staphylokokken	Nur bei erhöhtem Infektionsrisiko: Cephalosporin Gruppe 1 oder 2
● Transrektale Prostatabiopsie	Enterobakterien	Fluorchinolon* Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 Aminoglykosid
Herz-, Gefäß-, Implantationschirurgie	Staphylococcus epidermidis Staphylococcus aureus (Corynebacterium spp.) (Propionibacterium spp.)	Cephalosporin Gruppe 1 oder 2 ● Bei Allergie gegen Beta-Lactame: Glykopeptid
Unfallchirurgie Orthopädie	Staphylokokken Breites Keimspektrum abhängig von der Exposition nach Trauma	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 1 oder 2 ± Metronidazol ● Bei Allergie gegen Beta-Lactame: Clindamycin ± Aminoglykoside
Bissverletzungen Mensch	Anaerobier Streptokokken Staphylokoken	Aminopenicillin/BLI
Bissverletzungen Tier	Wie oben und zusätzlich: Pasteurella multocida Neisseria weaveri Capnozytophaga canimorsus Prevotella	Aminopenicillin/BLI
Plastische Chirurgie Handchirurgie	Staphylokokken	Cephalosporin Gruppe 1 oder 2 Aminopenicillin/BLI ● Bei Allergie gegen Beta-Lactame: Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4 Doxycyclin
Oropharynx-Larynx-Chirurgie	Staphylococcus aureus Enterobacteriaceae Orale Streptokokken Orale Anaerobier	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 1 oder 2 + Metronidazol ● Bei Allergie gegen Beta-Lactame: Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Metronidazol Fluorchinolon Gruppe 4 Clindamycin

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Wirkspiegel im Operationsgebiet sicherstellen und durch die Länge der Halbwertszeit die Notwendigkeit einer Repetitionsdosis bei langer Operationsdauer vorgeben. Die Wirksamkeit muss durch Studien belegt sein.

Der Wechsel von Antibiotikaregimen in gewissen Zeiträumen erscheint sinnvoll, um einer Resistenzbildung oder Selektion entgegenzuwirken, doch gibt es dafür bisher keine Beweise.

Art der Applikation

Applikation der Wahl ist die parenterale intravenöse Verabfolgung des Antibiotikums, da hohe Gewebsspiegel auf diese Weise am sichersten erreicht werden. Der schnelle Wirkungseintritt ermöglicht die Applikation in Notfällen. Bei speziellen Indikationen ist auch eine orale Applikation möglich.

Spezielle Operationsgebiete

Kolonchirurgie: Aufgrund der Pathogenese der Wundinfektionen sind in der Kolonchirurgie fakultative Darmbakterien, vornehmlich Bacteroides fragilis, signifikant verantwortlich für die Entwicklung postoperativer Wundkomplikationen. Die Anzahl der durch Enterokokken verursachten Infektionen nimmt stetig zu; Infektionen durch Staphylokokken sind von geringer Bedeutung.

Da mit einer Prophylaxe die Wundinfektionsrate von 25 % auf 5 % gesenkt werden kann, ist sie bei resezierenden Eingriffen indiziert. Wie bei allen operativen Eingriffen ist die antibiotische Prophylaxe als Teil eines Gesamtkonzeptes der Infektionsprävention anzusehen. Neben den allgemein gültigen Regeln der Asepsis besteht die Prophylaxe in der Dickdarmchirurgie auch in einer adäquaten Vorbereitung, wie der Darmreinigung, beispielsweise mit einer orthograden Darmlavage.

Ein allgemeiner Konsens besteht darin, dass die parenterale Gabe eines Antibiotikums, insbesondere der Einsatz bzw. die Kombination mit einem anaerobierwirksamen Mittel (Metronidazol), die effektivste Form der Infektionsprophylaxe bei kolonchirurgischen Eingriffen darstellt. Häufig angewendete Antibiotika-Gruppen sind Aminopenicilline/BLI, Acylaminopenicilline/BLI, Cephalosporine der Gruppe 2 plus Metronidazol oder Cephalosporine der Gruppe 5. Bei Allergie gegen Beta-Lactam-Antibiotika wird eine Kombination von Clindamycin mit einem Aminoglykosid, im Hochrisikobereich die Gabe eines Acylaminopenicillins/BLI oder Cephalosporins der Gruppe 3a plus Metronidazol empfohlen (Tab. 25). In der Vielzahl vergleichender Studien mit großen Patientenzahlen konnte kein Vorteil für eine der genannten Gruppen nachgewiesen werden.

Chirurgie der Gallenwege : Eine sichere Indikation zur antibiotischen Wundinfektionsprophylaxe besteht bei akuter Cholezystitis, Eingriffen am Choledochus, Notfalloperationen sowie bei Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko. Stellen sich intraoperativ Komplikationen ein, sollte eine sofortige Interventionstherapie über mindestens drei Tage eingeleitet werden. Das Erregerspektrum umfasst Escherichia coli und andere Enterobakterien, Enterokokken, Anaerobier und seltener Staphylokokken. Nach vorausgegangenen interventionellen Eingriffen (PIC, ERCP) besteht die Gefahr einer Infektion durch Pseudomonaden oder andere nosokomiale Erreger.

Empfohlen werden Aminopenicilline/BLI, Acylaminopenicilline/BLI oder Cephalosporine der Gruppe 2. Bei Allergie gegen Beta-Lactam-Antibiotika und im Hochrisikobereich gelten gleiche Empfehlungen wie bei der Kolon-Rektumchirurgie. Offene Laparoskopiewunden haben meist eine höhere postoperative Infektionsrate als laparoskopische Eingriffe, da das Peritoneum gegenüber Infektionen widerstandsfähiger ist. Teilweise werden diese laparoskopischen Interventionen ambulant vorgenommen oder der Patient wird am zweiten oder dritten postoperativen Tag entlassen, so dass in diesem Bereich der Sicherheitsstandard sehr hoch angesetzt werden sollte. Eine Indikation zur Antibiotika-Prophylaxe ist daher unabhängig von der Operationsmethode (Tab. 25).

Magenchirurgie: Operationen am Magen ohne Eröffnung zählen zur Kategorie der sauberen Eingriffe, Operationen mit Eröffnung zur Kategorie sauber-kontaminiert. Sie bedürfen bei Patienten ohne Risikofaktoren keiner perioperativen Prophylaxe. Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko zeigen dagegen eine deutlich erhöhte Rate an Wundkomplikationen (>7 %) in Abhängigkeit von ihrer Grunderkrankung (Ulkus, Karzinom u. Ä.), wenn kein Antibiotikum gegeben wird.

Eingriffe am Magen werden meist nur noch im Rahmen der Karzinomchirurgie vorgenommen; hier sollte in jedem Fall eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe durchgeführt werden.

Resezierende Verfahren wegen eines Ulkusgeschehens am Magen oder Duodenum sind durch die kausale Behandlung, der Eradikationstherapie von Helicobacter pylori, seltener geworden. Operationen bei Ulkuskomplikationen (Stenosen, Perforation, Blutungen) sind charakterisiert durch ein hohes Infektionsrisiko. Sie bedürfen ebenfalls immer einer Prophylaxe und gegebenenfalls, beim Nachweis von Helicobacter pylori, einer spätestens intraoperativ beginnenden Eradikationstherapie.

Weitere mögliche Infektionserreger sind neben den Enterobakterien grampositive Anaerobier, gehäuft auch Staphylokokken. Zur perioperativen Prophylaxe werden Aminopenicilline/BLI und Cephalosporine der Gruppe 2 eingesetzt. Alternativen sind bei der Kolon-und Rektumchirurgie genannt (Tab. 25).

Appendektomie: Die einfache Appendektomie gehört zu den aseptischen bis bedingt kontaminierten Eingriffen und bedarf keiner prinzipiellen Antibiotika-Prophylaxe. Bei akutem Befund und dem Vorliegen von zwei oder mehr Risikofaktoren sollte sie jedoch durchgeführt werden, da sich die postoperative Infektionsrate durch diese Maßnahme signifikant senken lässt. Dies gilt gleichermaßen für laparoskopische Eingriffe. Als Verursacher postoperativer Wundinfektion kommen darmrelevante Keime in Betracht. Es gelten daher gleiche Empfehlungen wie in der Kolonchirurgie. Favorisiert werden hier jedoch Aminopenicilline/BLI oder Cephalosporine der Gruppe 2 in Kombination mit Metronidazol. Eine Interventionstherapie wird nach der Appendektomie notwendig, wenn als Komplikation eine lokale oder diffuse Peritonitis auftritt (Tab. 25).

Ösophagus-, Pankreas-, Leberresektion: Bei Operationen mit einer Dauer von mehr als vier Stunden, wie der Ösophagus-, Leber- oder Pankrearesektion, sollte grundsätzlich eine perioperative Prophylaxe mit einem Cephalosporin der Gruppe 2 (bei Hochrisikopatienten Gruppe 3) gegebenenfalls plus Metronidazol oder einem Acylaminopenicillin/BLI vorgenommen werden. Patienten mit bekannter Allergie gegen Beta-Lactam-Antibiotika erhalten eine Kombination von Clindamycin mit Aminoglykosiden. Das

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

erwartete Keimspektrum umfasst Enterobakterien, Anaerobier, Enterokokken und Staphylokokken.

Für Eingriffe am Pankreas gelten besondere Überlegungen, da effektive Wirkspiegel nicht mit allen genannten Antibiotika zu erreichen sind. Die Literaturangaben zur Pankreasgängigkeit von Antibiotika variieren aber erheblich. Gesicherte Daten liegen für Cephalosporine der Gruppe 3a, Acylaminopenicilline und Metronidazol vor; diese Substanzen sollten deshalb bevorzugt werden.

Gynäkologische Eingriffe: Die Indikation zur perioperativen Prohylaxe besteht generell bei gynäkologischen Karzinomoperationen und bei vaginaler Hysterektomie, bedingt bei abdominaler Hysterektomie insbesondere nach vorausgegangenen Eingriffen (Kürettage, Konisation etc.). Der Nutzen einer Prophylaxe bei Sterilitätsoperationen und Schwangerschaftsabbrüchen ist nicht eindeutig geklärt. In Anbetracht der fatalen Auswirkung einer Infektion mit möglicher späterer tubarer Sterilität, wird auch beim Schwangerschaftsabbruch eine Prophylaxe weitgehend empfohlen.

Uneingeschränkt, allerdings ebenfalls ohne wissenschaftlichen Beleg durch entsprechende klinische Studien, gilt die Empfehlung der Prophylaxe bei der Hysterosalpingographie oder IUD-Einlage mit Doxycyclin, da Infektionskomplikationen im Einzelfall schwerwiegende Folgen haben könnten.

Das Erregerspektrum umfasst bei gynäkologischen Infektionen Enterobakterien, Staphylococcus aureus und Anaerobier sowie STD-Keime. Zur Prophylaxe werden Cephalosporine der Gruppe 2 bzw. 5 oder Ceftriaxon empfohlen. Alternativ können bei Penicillinallergie Doxycyclin, Clindamycin oder Metronidazol eingesetzt werden (Tab. 25).

Als akzeptierte Indikation gilt in der Geburtshilfe die Sectio caesarea. Zur Prophylaxe wird ein Cephalosporin der Gruppe 2 oder 5 vorgeschlagen. Das Antibiotikum sollte erst nach dem Abklemmen der Nabelschnur appliziert werden.

Bei Schwangeren mit Nachweis von Streptokokken der Gruppe B und Gefährdung des Neugeborenen erfolgt eine Therapie mit Ampicillin, Clindamycin oder Erythromycin bei Risikokonstellation, ansonsten fakultativ bei vorzeitigem Blasensprung oder mit Einsetzen der Wehen. Diese Empfehlung konnte bislang nicht zweifelsfrei durch Studien belegt werden, wird aber auch von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe vertreten.

Bei diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen an der Brust profitieren Patientinnen mit Adipositas, Diabetes mellitus, Manipulationen im bestrahlten Areal, Hauterkrankung und weniger als sechs Wochen zurückliegenden Voroperationen von einer antibiotischen Prophylaxe. Eingriffe zur kosmetischen Rekonstruktion oder unter Nutzung von Implantaten sollten grundsätzlich von einer perioperativen Prophylaxe begleitet werden. Als mögliche Erreger kommen Staphylokokken in Frage. Antibiotika der Wahl sind daher Cephalosporine der Gruppe 2, alternativ kann Clindamycin eingesetzt werden (Tab. 25).

Eine breite antibiotische Prophylaxe nach Vergewaltigung erhalten Patientinnen mit Cephalosporinen der Gruppe 2 oder 3 in Kombination mit Metronidazol und Doxycyclin (7 Tage), alternativ Azithromycin. In Betracht zu ziehende Erreger sind Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis und Treponema pallidum.

Urologische Eingriffe: Primäre Intention der Prophylaxe bei Eingriffen in der Urologie ist die Vermeidung einer fieberhaften Harnwegsinfektion, der akuten Pyelonephritis, Prostatitis, Epididymitis oder Urosepsis und bei Schnittoperationen die Senkung der Wundinfektionsrate. Damit gehen die Anforderungen an die perioperative Prophylaxe in der Urologie über das Ziel der meisten chirurgischen Eingriffe hinaus, nämlich durch die kurzzeitige Gabe eines Antibiotikums die Wundkomplikationsrate herabzusetzen. Über die in Tabelle 23 und 24 aufgelisteten Risikofaktoren hinaus, ist bei urologischen Eingriffen mit speziellen Risiken zu rechnen. Unabhängig vom Alter besteht bei allen operativen und diagnostischen Eingriffen an den Harnwegen in Kombination mit schweren Harntransportstörungen, Dysplasien und Niereninsuffizienz ein erhöhtes postoperatives Infektionsrisiko, das eine perioperative Prophylaxe erforderlich macht. Darüber hinaus ist mit einer erhöhten lokalen Keimexposition nicht nur bei nachgewiesener präoperativer Bakteriurie, sondern ebenso bei Operationen mit Eröffnung von Darmsegmenten oder der transrektalen Prostatabiopsie zu rechnen. Eine Keimbesiedelung/Keimkontamination der ableitenden Harnwege sollte auch bei Patienten mit zuvor langfristig harnableitenden Drainagen (Katheter, Schienen, Nephrostoma), bei Harnobstruktion durch Urolithiasis, Tumoren etc., bei Ausgusssteinen oder Steinen, die infiziert waren, angenommen werden.

Das Erregerspektrum bei Eingriffen mit Eröffnung von Darmsegmenten umfasst Enterobakterien, Enterokokken, Anaerobier und Staphylokokken (Wundinfektionen). Eine Indikation zur Prophylaxe mit anaerobierwirksamen Antibiotika ist bei Eröffnung von Dickdarmsegmenten obligat. Neben den Cephalosporinen der Gruppe 2 in Kombination mit Metronidazol kann ein Aminopenicillin/BLI gegeben werden, das gleichzeitig die Enterokokken-Lücke schließen kann (Tab. 25).

Bei kontinentem Pouch bzw. Darmersatzblasen steht zur Diskussion, ob die perioperative Prophylaxe über 24 Stunden hinaus als präventive Therapie fortgeführt werden sollte. Dieses Verfahren geschieht unter der Vorstellung, dass bei Katheterableitung und der Notwendigkeit der regelmäßigen Spülung der Neoblase mit manueller Druckerhöhung aus dem kolonisierten Darmsegment eine Keimeinschwemmung resultieren kann. Eine lokale Therapie mit antibiotikahaltigen Spüllösungen ist nicht zu empfehlen.

Offene Operationen an den Harnwegen ohne Eröffnung von Darmsegmenten erfordern keine generelle perioperative Prophylaxe. Sie wird notwendig, wenn ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht. Häufigster Erreger urologischer Komplikationen ist Escherichia coli, gefolgt von Enterokokken, Proteus spp., Klebsiellen und Staphylokokken. Unter Berücksichtigung des zu erwartenden Erregerspektrums können orale/parenterale Fluorchinolone mit ausreichenden Urinkonzentrationen, Aminopenicilline/BLI oder Cephalosporine der Gruppe 2 eingesetzt werden. Für antibiotisch vorbehandelte Patienten oder bei vorheriger permanenter Harnableitung stehen Cephalosporine der Gruppe 3a oder 3b oder Acylaminopenicilline/BLI zur Verfügung.

Die offenen Operationen außerhalb der Harnwege zählen zu der Kategorie „sauber“. Eine Prophylaxe wird nur bei solchen Eingriffen empfohlen, bei denen Implantate vornehmlich in der Sekundärversorgung verwendet werden, oder bei Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko. Zur Diskussion steht die perioperative Prophylaxe bei langandauernden, großen rekonstruktiven Operationen im Genitalbereich. Da Infektionen mit Staphylo-

kokken im Vordergrund stehen, können in der Prophylaxe Cephalosporine der Gruppen 1 und 2 eingesetzt werden.

Bei den endoskopisch instrumentellen Eingriffen an den Harnwegen einschließlich der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) ist eine perioperative Prophylaxe ebenfalls nur notwendig, wenn Risikofaktoren vorliegen. Empfohlen wird die präoperative orale/parenterale Gabe eines Fluorchinolons, Aminopenicillins/BLI, Cephalosporins der Gruppe 2 sowie Sulfamethoxazol/Trimethoprim. Ohne erhöhtes Infektionsrisiko ist eine Indikation zur Prophylaxe fraglich (Tab. 25).

Postoperativ liegende Harndrainagen stellen primär keine Indikation zur Verlängerung der Kurzzeitprophylaxe. Eine asymptomatische Bakteriurie sollte nur bei erneuter Intervention oder bei Entfernung der Harndrainagen gemäß dem Antibiogramm behandelt werden.

Bei endoskopischen oder instrumentell diagnostischen Interventionen wird nur bei der transrektalen Prostatabiopsie eine generelle Prophylaxe zum Beispiel mit einem Fluorchinolon, Aminopenicillin/BLI, Cephalosporin Gruppe 2 oder einem Aminoglykosid empfohlen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren kann auch bei anderen diagnostischen Eingriffen die Prophylaxe mit einem oralen/parenteralen Fluorchinolon oder Co-trimoxazol sinnvoll sein.

Bislang ist die perioperative Prophylaxe zur Vermeidung urologischer Komplikationen nur wenig untersucht. Erste positive Daten liegen für die transurethralen Eingriffe vor. Weitere müssen folgen, um die Frage nach Einsparmöglichkeiten durch den Einsatz von Antibiotika beantworten zu können.

Plastische und Handchirurgie: Die überwiegende Anzahl der Eingriffe ist der Kategorie „sauber“ zuzuordnen, bei der keine perioperative Prophylaxe notwendig ist. Bei Patienten mit Risikofaktoren ist der Einsatz eines Cephalosporins der Gruppe 1 oder 2 gerechtfertigt, da im Wesentlichen Staphylokokken als Verursacher einer Wundinfektion erwartet werden. Nach schweren Handverletzungen mit Gewebszerreißungen und -quetschungen sowie bei Gliedmaßenreplantationen muss ein breites Erregerspektrum berücksichtigt werden. Hier gelten die Empfehlungen für die unfallchirurgische Versorgung offener Frakturen (Tab. 25).

Herz- und Gefäßchirurgie: Eine Indikation zur perioperativen Prophylaxe besteht für Implantationen von alloplastischem Material, bei gefäßchirurgischen Eingriffen im Abdomen oder an den Extremitäten, posttraumatischen Rekonstruktionen und bei erhöhtem Infektionsrisiko. Bei Eingriffen am offenen Herzen ist sie eine akzeptierte und allgemein praktizierte Maßnahme. Metaanalysen konnten bei routinemäßiger Schrittmacherimplantation den Nutzen einer Prophylaxe zur Verringerung der Wundtaschen- und Hautinfektionsrate sowie von Septikämien belegen. 80 % der Komplikationen werden durch Staphylokokken verursacht, seltener sind Infektionen durch Corynebacterium spp. oder Propionibacterium spp. Empfohlen wird der Einsatz der Cephalosporine der Gruppe 1 oder 2. Bei Allergien gegen Beta-Lactam-Antibiotika können Glykopeptide verwendet werden (Tab. 25).

Unfallchirurgie und Orthopädie: Gelenkersatzoperationen, Revisionseingriffe mit Implantationen von Fremdmaterial, Osteosynthesen mit einer Infektionsvorgeschichte oder das Vorliegen weiterer Risikofaktoren erfordern den Einsatz prophylaktisch gegebener Antibiotika. Zumeist werden Wundinfektionen durch Staphylokokken verursacht; bei Risikopatienten (hohes Alter, Stuhlinkontinenz, Langzeitharnableitung) müssen auch gramnegative Keime in die Überlegungen mit einbezogen werden. Zur kalkulierten antibiotischen Prophylaxe sind Cephalosporine der Gruppe 1 oder 2, Aminopenicilline/BLI und alternativ Clindamycin gegebenenfalls in Kombination mit einem Aminoglykosid ausreichend.

Bei der chirurgischen Versorgung offener Frakturen muss grundsätzlich mit einer Vielzahl von Keimen in Abhängigkeit von der Exposition während des Traumas gerechnet werden. Die empfohlene Prophylaxe wird mit einem Aminopenicillin/BLI oder Cephalosporin der Gruppe 1 oder 2 durchgeführt, das entsprechend dem Verschmutzungsgrad mit einem anaerobierwirksamen Antibiotikum kombiniert werden muss. Da in der Regel nur eine Kontamination ohne Kolonisation von Erregern in der Wunde vorliegt, sollte eine Prophylaxe nach Wundverschluss nicht als Therapie fortgesetzt werden (Tab. 25).

Bissverletzungen durch Hunde oder Menschen gehen einher mit einer Infektionsrate von 3-17 %. Die Effektivität einer Antibiotika-Prophylaxe ist allerdings begrenzt und nur belegt bei Handverletzungen, tiefen punktförmigen Bissen oder bei Patienten mit reduzierter Immunabwehr (Tab. 25). Der Sinn einer antibiotischen Prophylaxe bei Bagatellverletzungen ist fraglich.

Oropharynx-Larynx-Chirurgie: Eine generelle Indikation besteht nur für die Karzinomchirurgie im oro-pharyngolaryngealen Bereich sowie bei Patienten mit einem erheblich erhöhten Infektionsrisiko. Neben den Staphylokokken sind Enterobakterien, orale Streptokokken und orale Anaerobier als Erreger zu erwarten, die durch die Gabe eines Aminopenicillin/BLI, Cephalosporins der Gruppe 1 bzw. 2 oder eines Fluorchinolons der Gruppe 2 oder 3 jeweils in Kombination mit Metronidazol, eines Fluorchinolons 4 oder durch Clindamycin erfasst werden können (Tab. 25).

Karzinomchirurgie: Alle Patienten mit einer karzinombedingten chirurgischen Intervention besitzen ein signifikant erhöhtes Risiko postoperativer Komplikationen und sollten daher grundsätzlich eine Antibiotika-Prophylaxe erhalten. Die Auswahl des Antibiotikums muss die Lokalisation des Tumors berücksichtigen; allgemein gültige Empfehlungen sind daher nicht sinnvoll.

Ökonomie

Nach den Ergebnissen des weltweit größten Untersuchungsprogramms zur Kontrolle nosokomialer Infektionen (SENIC) sind chirurgische postoperative Wundinfektionen mit 24 % nach den Harnwegsinfektionen die zweithäufigste Infektionsursache. Im Vergleich zu anderen Infektionen sind sie der größte Kostenfaktor, da sie durchschnittlich den Krankenhausaufenthalt in gleicher Weise verlängern wie Bakteriämien.

Eine suffizient durchgeführte Antibiotika-Prophylaxe besitzt somit ein bedeutendes Potential zur Kostensenkung in der Chirurgie. Bereits eine Senkung des Infektionsrisikos um 25 % führt zu einer Kostendeckung, jede weitere Minderung der Wundkomplikationsrate wirkt folglich Kosten sparend.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Ungeklärte Fragen

Richtlinien müssen wachsen und kontinuierlich neuen Erkenntnissen angepasst werden. So werden die Empfehlungen der PEG zur perioperativen Prophylaxe sicherlich in naher Zukunft auf ihre Richtigkeit hin unter folgenden Aspekten geprüft und erweitert werden müssen:

1. Müssen hohe Wirkspiegel erreicht werden, um eine Nidation von Erregern zu vermeiden?
2. Können die der perioperativen Prophylaxe zugrunde gelegten Arbeiten mit älteren Antibiotika uneingeschränkt auch auf neue Substanzen übertragen werden?
3. Wie effektiv ist eine intraoperative Antibiotika-Gabe?
4. Welcher Score beschreibt hilfreich das individuelle Infektionsrisiko?

Fazit

- Die Antibiotika-Prophylaxe und ihre Indikationen sind eine wichtige Maßnahme zur Sicherung des Qualitätsstandards bei operativen Eingriffen
- Primäres Ziel der perioperativen Prophylaxe ist die Senkung der Wundinfektionsrate; sekundäres Ziel ist die Vermeidung lokaler und systemischer postoperativer Infektkomplikationen
- Eine Prophylaxe sollte risikoadaptiert und individualisiert erfolgen
- Das Risiko beginnt mit dem Eingriff. Ein wirksamer Antibiotika-Spiegel ist für die Dauer der Risikoperiode sicherzustellen. Das bedeutet, dass bei anhaltendem Risiko der Antibiotika-Spiegel in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik aufrechterhalten werden muss
- Eine zu frühe Gabe des Antibiotikums ist nicht indiziert und möglicherweise schädlich
- Die Fortführung der perioperativen Prophylaxe über die Operation hinaus als präventive Therapie bedarf besonderer Indikationen
- Bei der Auswahl des Antibiotikums ist das Risikoprofil und die regionale Epidemiologie zu berücksichtigen. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei den möglichen sekundären Infektionen, die vor allem durch gramnegative Erreger verursacht werden
- Es sollten nur Substanzen eingesetzt werden, bei denen entsprechende Indikationen nachgewiesen sind. Die meisten Erfahrungen liegen für den Einsatz der Beta-Lactam-Antibiotika vor
- Die Auswahl der Substanzen hat sich in erster Linie am Erregerspektrum und an der Pharmakokinetik zu orientieren
- Für den individuellen Patienten ist das Risiko der Resistenzentwicklung gering. Dies gilt jedoch nicht für das Gesamtkollektiv einer Klinik
- Ökonomische Gesichtspunkte sind zu berücksichtigen

Literatur

Einführung

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Konsensuskonferenz : Cephalosporine zur parenteralen Applikation. Chemother J 1994;3: 101-15.

Naber K, Vogel F, Scholz H, und eine Expertenkommission der PEG. Empfehlungen der Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V: Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. Chemother J 1998;1:16-26.

Pharmakoökonomie

Groth J, Oberender P. Modern antibiotic therapy of respiratory tract infections: Cost reduction by optimized disease management and patient compliance. Antiinfect Drugs Chemother 1997; 15: 35-40.

Gilbert DN, Dworkin RJ, Raber SR, Leggett JE. Outpatient parenteral antimicrobial-drug therapy. N Engl J Med 1997;337:829-38.

Karthaus M, Egerer G, Kullmann KH, Ritter J, et al. Ceftriaxone in the outpatient treatment of cancer patients with fever and neutropenia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:501-4.

Milkovich G. Antibiotic usage: Pharmacoeconomic impact in a changing healthcare system. Drugs 1996;2, Suppl 2:80-2.

Tice A. Outpatient parenteral antimicrobial therapy as an alternative to hospitalization. Int J Clin Pract 1998;(Suppl):4-8.

Vogel F. Strategien der Antibiotikatherapie unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten. Chemother J 1996;5(Suppl):45-8).

Vogel F. Stille W, Tauchnitz C, Stolpmann R. Positionspapier zur Antibiotikatherapie in der Klinik. Consensus-Konferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Chemother J 1996;5:23-7.

Mikrobiologie

Deutsches Institut für Normung e.V. Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika. DIN 58940, Teil 8-1 (1999 im Druck), DIN 58940, Teil 4, Beiblatt 1 (1998). Berlin: Beuth Verlag.

National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testings; ninth informational supplement. NCCLS Document M100-S9. NCCLS. Pennsylvania, 1999.

Kresken M, Hafner D. Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft „Resistenz“ in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahr 1995. Chemother J 1996;5:225-8.

Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.

Unerwünschte Wirkungen

Chambers HF, Neu HC. Penicillins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Hrsg. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:233-46.

Karchmer AW. Cephalosporins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Hrsg. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:247-64.

Kucers A. Vancomycin. In: Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J, editors. The Use of Antibiotics. 5th ed. Oxford: Butterworth Heinemann, 1997.

Nord CE, Heimdahl A, Kager L. Ecological impact of different antimicrobial agents on the human normal microflora. Current experience and results 1980–1988. Z Antimikrob Antineopl Chemother 1989;7:11-8.

Stahlmann R, Lode H. Safety overview. Toxicity, adverse effects, and interactions. In: Andriole V, editors. The Quinolones. 2nd edition. London: Academic Press, 1998:369-415.

Stahlmann R, Schulz-Schalge T, Lode H. Die Verträglichkeit der verschiedenen Aminoglykoside. Chemother J 1996;5:71-8.

Stahlmann R, Schwabe R. Safety profile of grepafloxacin as compared with other fluoroquinolones. J Antimicrob Chemother 1997;40(Suppl A):83-92.

Thompson JW, Jacobs RF. Adverse effects of newer cephalosporins. Drug Saf 1993;9:132-42.

Weiss ME, Adkinson NF. ß-Lactam Allergy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Hrsg. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:272-8.

Respiratorische und HNO-Infektionen

Adam D. Therapeutische Grundsätze für die Behandlung von Atemwegsinfektionen. FAC 1996;14:1-9.

Adam D, Görtz G, Helwig H, Knothe H, et al. Empfehlungen der Expertenkommission Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.: Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. Chemother J 1993;4:184-92.

American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir 1993;148:1418-26.

American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1711-25.

Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987;106:196-204.

Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis: An international comparison. Chest 1998;113(Suppl 3):199-204.

Bartlett JG. Lower respiratory tract infections. Infect Dis Clin Pract 1996;5:147-67.

Bartlett JG. Management of upper respiratory tract infections. Infect Dis Clin Pract 1997;6/4:212-20.

Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Community-acquired pneumonia in

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

adults: Guidelines for management. Clin Infect Dis 1998;26:811-38.
Bartlett JG, et al. Consensus on early intervention in community-acquired pneumonia: Panel Discussion. Infect Dis Clin Pract 1996;5(Suppl 4):174-8.
Bailey R, Weingarten S, Lewis M, Mohsenifar Z. Impact of clinical pathways and practice guidelines on the management of acute exacerbations of bronchial asthma. Chest 1998;113/1:28-33.
Balter M, Grossman RF. Management of chronic bronchitis and acute exacerbations of chronic bronchitis. Int J Antimicrob Agents 1997;9: 83-93.
British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. Br J Hosp Med 1993;49:346-50.
Celli BR. ATS standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Rev 1996;6:276-81.
Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, Clancy L, et al. Oral versus intravenous antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. Br Med J 1995;310:1360-2.
Davies RJO, Gleeson FV. The diagnosis and management of pleural empyema. Curr Opin Infect Dis 1998;11:163-8.
Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest 1998;113:1542-8.
Finch RG, Woodhead MA. Practical considerations and guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Drugs 1998;55:31-45.
Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997;336:243-50.
Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. JAMA 1996;275: 134-41.
Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA, Lave JR, et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. JAMA 1997;278:32-9.
Grossman RF. Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 1997; 112/6(Suppl):310-3.
Kauppinen MT, Saikku P, Kujala P, Herva E, et al. Clinical picture of community-acquired Chlamydia pneumoniae requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. Thorax 1996; 51:185-9.
Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Lieberman D, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. Thorax 1996;51:179-84.
Lode H. Infektionen der Atemwege – wann besteht eine Indikation zur Antibiotikatherapie? Pneumologie 1990;44:763-6.
Lode H, Schaberg T, Raffenberg M. Therapie der nosokomialen Pneumonie. Dtsch Med Wochenschr 1997;122:93-6.
Lode H, Schaberg T, Mauch H. Management of community-acquired pneumonia. Curr Opin Infect Dis 1996;9:367-71.
Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. Am J Med 1996;101: 508-15.
Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Hackman BA, et al., for the Community-based Pneumonia Incidence Study Group. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. Arch Intern Med 1997;157: 1709-18.
Mayer J, Campbell GD Jr. ATS recommendations for treatment of adults with hospital-acquired pneumonia. Infect Med 1996;13:1027-9, 1033-6, 1044.
Naber K, Vogel F, Scholz H, und eine Expertenkommission der PEG. Empfehlungen der Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V: Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. Chemother J 1998;1:16-26.
Niedermann MS. Hospitalized patients with community-acquired pneumonia: Overview of ATS guidelines and initial managements. Infect Dis Clin Pract 1996;5(Suppl 4):142-7.
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Konsensuskonferenz : Cephalosporine zur parenteralen Applikation. Chemother J 1994;3: 101-15.
Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995; 333:474-80.
Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR for the Franklin County Pneumonia Study Group. Bacteremia with Streptococcus pneumonia. JAMA 1996;275:194-8.
Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 1995;274:1852-7.
Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, et al. A prospective randomized study of inpatient iv antibiotics for community-acquired pneumonia. Chest 1996;110:965-71.
Vogel F, Stille W, Tauchnitz C, Stolpmann R. Positionspapier zur Antibiotikatherapie in der Klinik. Chemother J 1996;5:23-7.
Vogel F, Charpentier C. Therapieempfehlungen bei Atemwegsinfektionen. Chemother J 1998; 3:102-6.
Worth H, Adam D, Handrick W, Leupold W, et al. Prophylaxis and therapy of bronchial infections: Recommendations by the German Airways League in the German Pneumological Society. Med Klin 1997;92:699-704.

Intraabdominelle Infektionen

Arbeitsgemeinschaft Peritonitis (PEG). Bakterielle Befunde bei verschiedenen Peritonitisformen. FAC 1983;2-3:423-9.
Barrell DT, Kenney PR, Slotman GJ, Burchard KW. Enterococcal bacteremia in surgical patients. Arch Surg 1985;120:57-63.
Barie PS, Vogel SB, Dellinger EP, Rotstein OD, et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefipime plus metronidazol with imipenem in the treatment of complicated intraabdominal infections. Cefepime Intraabdominal Infection Group. Arch Surg 1997;132:1294-302.
Bohnen JMA. Antibiotic therapy for abdominal infection. World J Surg 1998;22:152-7.
Bone RC, Balk AR, Cerra FB, Dellinger RP, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101:1644-55.
Bossa K, Reijnders K, Hulstaert F, Algra A, et al. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intraabdominal sepsis. Br J Surg 1997;84:1532.
Burger JA, Schoeffel U, Jacobs E, Kownatzky E, et al. Eur J Surg 1995;161:647-3.
Chang DC, Wilson SE. Meta-analysis of the clinical outcome of carbapenem monotherapy in the adjunctive treatment of intraabdominal infections. Am J Surg 1997;173:284-90.
Christou NV, Barie PS, Dellinger EP, Waymack JP, et al. Prospective evaluation of management techniques and outcome. Surgical Infection Society Intraabdominal Infection Study. Arch Surg 1993;128:193-6.
Dollinger P, Harnoss BM, Berger G, Häring R. Die postoperative Peritonitis. In: Häring R, Hrsg. Peritonitis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1993:91-6.
Edminston CE, Goheen MP, Kornhall S, Jones FE, et al. Fecal peritonitis: microbial adherence to sevosal mesothelium and resistance to peritoneal lavage. World J Surg 1990;14:176-83.
Farthmannn EH, Schoeffel U. Principles and limitations of perioperative management of intraabdominal infections. World J Surg 1990;14: 210-7.
Halls GA. Antimicrobial practise. The management of infections and antibiotic therapy: a European survey. J Antimicrob Chemother 1993;31: 985-1000.
Hau T, Ohmann C, Wolmershauser A, Wacha H, et al., Group of the Surgical Infection Society of Europe. Planned relaparotomy versus relaparotomy on demand in the treatment of intraabdominal infections. Arch Surg 1995;130:1193-7.
Hord CE. Treatment of intraabdominal infections: worldwide clinical trials. Infect Dis Clin Pract 1995;4:17-25.
Kuo CH, Changchien CS, Chen JJ, Tai DI, et al. Septic acute cholecystitis. Scand J Gastroenterol 1995;30:272-5.
Liss RH, Batchelor FR. Economic evaluation of antibiotic use and resistance - a perspective: report of task force 6. Rev Infect Dis 1987;8 (Suppl 3):297-312.
Nagy E, Foldes J. Inactivation of metronidazole by Enterococcus faecalis. J Antimicrob Chemother 1991;27:63-70.
Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. World J Surg 1998;22:158-63.
Nystroem PO, Bax R, Dellinger EP, Dominioni L, et al. Proposed definitions for diagnosis, severity scoring, stratification, and outcome for trials on intraabdominal infection. World J Surg 1990; 14:148-58.
Offenbartl K, Bengmark S. Intraabdominal infections and gut origin sepsis. World J Surg 1990; 14:191-5.
Pallares R, Pujol M, Pena C, Ariza J, et al. Cephalosporins as risk factor for nosocomial Enterococcus faecalis bacteremia. Arch Intern Med 1993;153:1581-6.
Polk HC Jr, Fink MP, Lavediere M, et al. Prospective randomized study of Piperacillin/Tazobactam therapy of surgically treated intraabdominal infection. Piperacillin/Tazobactam study group. Am Surg 1993;59:598-605.
Rau B, Uhl W, Büchler MW, Beger HJ. Surgical treatment infected necrosis? World J Surg 1997;21:155-61.
Schein M, Assalia A. The role of planned reoperation and laparostomy in severe intraabdominal infection: is a prospective randomized trial possible? Theor Surg 1994;8:38-42.
Schein M, Assalia A, Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery – a prospective study. Br J Surg 1994;81:989.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Schoeffel U, Schweiger A, Jacobs E, Ruf G, et al. The role of endotoxin in the intraperitoneal and the systemic inflammatory response in peritonitis. Circ Shock 1991;34:84.
Schoeffel U, Haering R, Farthmann EH. Diagnose und Behandlungsstrategie intraabdominaler Abszesse. Zentralbl Chir 1993;118:303-8.
Schoeffel U, Jacobs E, Ruf G, Specht BU v, Farthmann EH. Intraperitoneal microorganisms and the severity of peritonitis. Eur J Surg 1995;161: 501-8
Solomkin JS, Dellinger EP, Christou NV. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intraabdominal infections. Ann Surg 1990;212:581-91.
Solomkin JS, Reinhardt HH, Dellinger EP, Bohnen JM, et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazol to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. Ann Surg 1996;223:303-15.
Wacha H. When antibiotics are indicated in pancreatitis. Surg Infect Forum 1997;II:NMIN LRHC.
Wittmann D. Duration of antibiotic treatment in surgical infection of the abdomen. Eur J Surg 1996(Suppl):19-23.
Wittmann DH, Wittmann-Tylor A. Scope and limitations of antimicrobial therapy of sepsis in surgery. Langenbecks Arch Surg 1998;383:15-25.

Urogenitale Infektionen

Bergan T. Urinary tract infections. Infectiology Vol.1. Basel: Verlag Karger, 1997.
Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47:49-70,79-88.
Hofstetter A. Urogenitale Infektionen. Heidelberg: Springer, 1999.
Hoyme UB. Aktuelles Konzept der Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Adnexitis. Gynäkologe 1996;2:88-95.
Hoyme UB. Harnwegsinfektionen aus der Sicht des Frauenarztes. Frauenarzt 1996;4:613-7.
Kunin CM. Urinary tract infections. Detection, prevention, and management. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. Curr Opinion Urol 1999;9:57-64.
Naber KG, Niemetz A. Häufigkeit und Antibiotikaempfindlichkeit von Harnwegsinfektionen bei urologisch-stationären Patienten. Urologe 1993; B33:294-8.
Naber KG. Aminoglykoside bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen. Chemotherapie J 1996;5:79-83
Naber KG. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. Med Microbiol Lett 1996;5:372-80
Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. Rev Infect Dis 1990;12:458-67.

Haut- und Weichteilinfektionen

Axmann HD, Brenner P, Berger A. Chirurgie der Handinfektionen. Deutsches Ärzteblatt 1993; 90:B1026-8.
Graninger W, Wenisch C, Hasenhündl M. Treatment of staphylococcal infections. Curr Opin Infect Dis 1995;8(Suppl 1):20-8.
Hanisi M, Arens S, (1996). Pathophysiologie der postoperativen Infektentstehung an Knochen und Weichteilen. Akt Traumatol 26:183- 91.
Lewis RT. Soft tissue infections. World J Surg 1998;22:146-51.
Rode H, Brown ERA, Millar AJW. Surgical skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 1993;6:683-90.
Thirlby RC, Blair III J, Thal ER. Value of prophylactic antibiotics for simple lacerations. SGO 1983;156:212-6.

Sepsis/Endokarditis/Meningitis

Rosenthal EJK. Septikämie-Erreger 1983-1985. Dtsch Med Wochenschr 1986;111:1474-80.
Rosenthal EJK. Epidemiologie von Septikämie-Erregern, Blutkulturstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V. Dtsch Med Wochenschr 1993; 118:1269-75.
Rosenthal EJK. Antibiotikaempfindlichkeit von Septikämieerregern 1991-1992, Blutkulturstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V. Chemother J 1995;4:67-71.
Shah PM, Schaumann RF. Positivitätsrate von Blutkulturen bei Sepsis. J Lab Med 1997;21:120-1.

Infektionen bei Neutropenie

American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1996;14: 1957-60.
Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. Clin Infect Dis 1996;23:964-72.
Böhme A, Karthaus M, Einsele H, Ruhnke M, et al. Diagnostik systemischer Pilzinfektionen in der Hämatologie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Dtsch Med Wochenschr 1999. Im Druck.
Cometta A, Zinner S, De Bock R, Calandra T, et al., and the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother 1995;39: 445-52.
Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, et al., and the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne Dell'Adulto Infection Program. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1108-15.
De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, et al., for the Intercontinental Antimicrobial Study Group. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. Ann Intern Med 1994;120:834-44.
Ellis M, Spence D, De Pauw B, Meunier F, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998;27:1406-12.
Hughes WT, Pizzo PA, Wade JC, Armstrong D, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. Clin Infect Dis 1992;15(Suppl 1): S206-15.
Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997;25:551-73.
Kern WV, for the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the EORTC. Oral versus intravenous empirical therapy for fever in cancer patients with an expected short duration of granulocytopenia. Proc Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 1998;38: MN-18.
Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, et al., for the Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Ann Hematol 1994;69:231-43.
Link H, Hiddemann W, Maschmeyer G, Buchheidt D, et al., and the PEG Study Group. Antimicrobial therapy in neutropenic patients with unexplained fever, PEG Study II. Proc Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 1997;37:372.
Link H, Blumenstengel K, Böhme A, Cornely O, et al. Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber bei Neutropenie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Dtsch Med Wochenschr 1999. Im Druck.
Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, et al. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. Cancer 1994;73: 2296-304.
Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, et al. Diagnostik und Therapie von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Dtsch Med Wochenschr 1999. Im Druck.
Maschmeyer G, Hertenstein B, Glass B, Schiel X. Interventionelle antimikrobielle Therapie febriler Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Dtsch Med Wochenschr 1999. Im Druck.
Ostermann H, Derigs HG, Heussel G, Kern WV, et al. Sepsis in Neutropenie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Dtsch Med Wochenschr 1999. Im Druck.
Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993;328:1323-32.
Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. Br J Haematol 1997;98:711-8.
Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, et al., for the Candidemia Study Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. N Engl J Med 1994;331:1325-30.
Rolston K, Rubenstein E, Elting L, Escalante C, et al. Ambulatory management of febrile episodes in low-risk neutropenic patients. Proc Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 1995;35: LM-38.
The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single doses of amikacin and ceftri-

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

axone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. Ann Intern Med 1993;119:584-93.
Walsh T, Bodensteiner D, Hiemenz J, Thaler S, et al., and the Mycoses Study Group (MSG), and Empirical Antifungal Study Group. A randomized, double-blind trial of AmBisome (liposomal amphotericin B) versus amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. Proc Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 1997;37:381 (LM-90).

Perioperative Antibiotika-Prophylaxe
Allgemein

A metanalysis of randomised studies. Am J Emerg Med 1995;13:396-400.
Adam D, Daschner F. Infektionsverhütung bei operativen Eingriffen: Hygienemaßnahmen und Antibiotika-Prophylaxe. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993.
ASHP Commission on therapeutics. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. Clin Pharm 1992;11:483-513.
Bates T, Siller G, Crathern BC, Bradley SP, et al. Timing of prophylactic antibiotics in abdominal surgery: trial of a pre-operative versus an intraoperative first dose. Br J Surg 1989;76:52-6.
Bergamini TM, Polk HC jr. The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection. J Antimicrob Chemother 1989;23:301-13.
Bieser U, Dietrich ES, Frank U, Schwarzer G, et al. Meta-analysis of the perioperative prophylaxis of ceftriaxone versus other cephalosporins. 5th Annual Cochrane Colloquium; 1997 Oct 8-12; Amsterdam.
Birkigt HG, Beyer H. Generelle oder individuell kalkulierte Antibiotikaprophylaxe. Zentralbl Chir 1991;116:795-800.
Boxma H, Broekhuizen T, Patka P, Oosting H. Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the dutch trauma trial. Lancet 1996; 347:1133-7.
Burke JF. The effective period of prevention antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery 1961;50:161-8.
Classen DC, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. N Engl J Med 1992;326: 281-6.
Cruse PJE, Foord R. The epidemiology of wound infection : A 10-year old prospective study of 62,939 wounds. Surg Clin North Am 1980;60: 27-40.
Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Marone WJ, et al. Surgical wound infection rates produced by wound class, operative procedures and patients risk index. Am J Med 1991;91(Suppl 3B): 152-7.
DÄB 95,27, 1998, B 13 73/74: Leitartikel Leitliniendiskussion.
Dellinger EP, Gross PA, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15: 182-8.
Dellinger PE, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical produres. Clin Infect Dis 1994; 18:422-7.
DGKH. Empfehlungen der DGKH zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe. Hyg Med 1994;19: 213-22.
Fernandez-Arjona M, Herruzo-Cabrera R, Gomez-Sancha F. Four year study of the risk factors of surgical wound infection in 5260 traumatological patients. Minerva Med 1996;87:189-94.
Isenmann R, Büchler M. Perioperative Prophylaxe in der Chirurgie. Krankenhauspharmazie 1992; 6:287-90.
Kaiser AB. Antimicrobial prophylaxis in surgery. N Engl J Med 1986;315:1129-38.
Konsensuskonferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Cephalosporine zur parenteralen Applikation. Chemother J 1994;3: 101-15.
Medina-Cuadros M, Sillero-Arenas M, Martinez-Gallego G. Surgical wound infections diagnosed after discharge from hospital: epidemiologic differences with in-hospital infections. Am J Infect Control (St.Louis) 1996;24:421-8.
Mertens R. Methologies and results of national surveillance. Baillieres Clin Infect Dis 1996;3:159-78.
Miles AA, Miles EM, Burke J. The value and duration of defense reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. Br J Exp Pathol 1957;38:79-96.
Morris PJ, Barnes BA, Burke JF. The nature of the „Irreducible Minimum“ rate of the incisional sepsis. Arch Surg 1966;92:367-70.
NNIS National Infections Surveillance Report. NNIS-report, data summary from October 1986 – April 1996, issued May 1996. Am J Infect Control (St.Louis)1996;24:380-8.
Ollenschläger G, Oesingmann U, Thomeczek C, Kolkmann FW. Ärztliche Leitlinien in Deutschland – aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen. Z Ärztl Fortbild Qual Sich 1998;92: 273-80.
Peters G, Fischer R, Herrmann M. Perioperative Prophylaxe bei operativen Eingriffen. Mitteilungen Dtsch Chir 1995;Heft 5:9.
Polk HC, Simpson CJ, Simmons BP, Alexander JW. Guidelines for prevention of surgical wound infection. Arch Surg 1983;118:1213-7.
Ronveaux O, Mertens R, Dupon Y. Surgical wound infections surveillance: a result from the Belgian hospital network. Acta Chir Belg 1996: 96:3-10.
Raahave D, Friis-Moller A, Bjerre-Jepsen K. The infective dose of aerobic and anaerobic bacteria on postoperative wound sepsis. Arch Surg 1986;121:924-9.
Rüden H, Gastmeier P, Daschner FD, Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP). Infections 1997;25:199-202.
Shapiro M. Perioperative prophylactic use of antibiotics in surgery: principles and practice. Infect Control 1982;3:38.
Wacha H. Standortbestimmung zur Antibiotikaprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen. Zentralbl Chir 1998;123:1188-90.

Risikofaktoren

Barrasa-Villar JI, Domingo-Cuevas I, Vizmanos-Sevilla F. Ulitizacion del indice NNSI para determinar el riesgo intrinseco de infeccion quirurgica. Med Clin (Barc) 1996;107:767-71.
Dierssen T, Vicenta P, Seco JL, Rodrigo I, et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de infection de herida quirurgica en un servicio de cirurgia general. Entferm Infecc Microbiol Clin 1996;14:240-4.
Garibaldi RD, Cushing D, Lerer T. Risk factors for postoperative infections. Am J Med 1991;91 (Suppl 3B):158-63.
Haley RW, Culver DH, Morgan M, White JW. Identifying patients at high risk surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. Am J Epidemiol 1985;121:206-15.
Hussain M, Oppenheim BA, O'Neill P, Trembath C, et al. Prospective survey of the incidence, risk factors and outcome of hospital-acquired infections in the elderly. J Hosp Infect 1996; 32:117-26.
Kurz A, Sessler DU, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical wound infection and shorten hospitalization. N Engl J Med 1996;334:1209-15.
Medina M, Sillero M, Martinez-Gallego G, Delgado-Rodriguez M. Risk factors of surgical wound infection in patients undergoing herniorrhaphy. Eur J Surg Acta Chir 1997;163: 191-8.
Moro ML, Carrieri MP, Tozzi AE, Lana S, et al. Risk factors for surgical wound infections in clean surgery: a multicenter study. Italian PRINOS Study Group. Ann Ital Chir 1996;67:13-9.
Moulton MJ, Creswell LL, Cox JL, Rosenbloom M. Obesity is not a risk factor for significant adverse outcome after cardiac surgery. Circulation 1996;94:1187-92.
Perl TM, Roy MC. Postoperative wound infections: risk factors and role of Staphylococcus aureus nasal carriage. J Chemother 1995;7(Suppl 3): 29-35.
Poulson KB, Meyer M. Infection registration underestimates the risk of surgical wound infections. J Hosp Infect 1996;33:207-16.
Rebollo MH, Bernal JM, Llorca J, Rabasa JM. Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: a multivariate analysis of risk factors. J Thor Cardiovasc Surg 1996;112: 908-13.
Sanderson PJ. Antimicrobial prophylaxis in surgery: microbiological factors. J Antimicrob Chemother 1993;31(Suppl B):1-9.
Velasco E, Martins CA, Goncalves VM, Dias LM, et al. Factores de risco para o desenvolvimento de infeccao da ferida operatoria em cirurgias oncologicas de cabecca e pescocco. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 1995;50:85.
Weigelt JA, Haley R, Seibert B. Factors which influence the risk of wound infection in trauma patients. J Trauma 1987;27:774-81.
Wacha H, Tau T, Dittmer R, Ohmann C, and the Peritonitis Study Group. Risk factors in intraabdominal infections: a prospective multicenter study. Langenbecks Arch Surg 1999;384:24-32.

Abdominalchirurgie

Adamek L, Mayer F, Wolf R, Raguse T. Nutzen der intraoperativen Antibiotikaprophylaxe bei Appendektomie. Zentralbl Chir 1991;116:801-8.
Büchler MR, Malferteiner P, Frieß H, Bittner R, et al. The penetration of antibiotics into human pancreas. Infection 1989;17:20-5.
Bruch HP, Schimmelpfennig H, Eckmann C. Antibiotikaprophylaxe in der Viszeralchirurgie. Chirurg 1997;68:951-5.
Clarke IS, Condon RE, et al. Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: results of a prospective, double-blind clinical study. Ann Surg 1979;186:251-9.
Elliot DW. Prophylactic use of antibiotics in biliary surgery. Southern Med J 1977;70(Suppl 1):31-5.
Emparan C, Iturburu IM, Ortiz J, Mendez JJ. Infective complication after abdominal surgery in patients infected with human immunodeficiency virus: Role of CD4+ lymphocytes in prognosis. World J Surg 1998;22:778-82.
Friese S, Pricker GJ, Willem FT, Loriaux SM. Single-dose prophylaxis in gynaecological surgery: amoxicillin/clavulanic acid versus the combination of cefuroxim and metronidazole in

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

a randomized prospective comparison. Eur J Obstret Gynaecol Reprod Biol 1988;27:313-7.
Gaffney PR. Wound infections in appendicitis: effective prophylaxis. World J Surg 1984;8: 287-92.
Gatehouse D, Dimock F, Burdon DW, Alexander-Williams J, et al. Bacterial flora of the stomach in patients requiring gastric operations. Gut 1977;18A:955.
Hord CE. Treatment of intraabdominal infections: worldwide clinical trials. Infect Dis Clin Pract 1995;4:17-25.
Kujath P, Eckmann C. Oral prophylaxis with ciprofloxacin in colorectal and bile duct surgery. 37th ICACC; 1997; Toronto. Abstract J 162 (318).
McArdle CS, Morran CG, Pettit L, Gemell CG. Value of oral antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Br J Surg 1995;82:1046-9:
Meijer WS, Schmitz PIM, Jeekel J: Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. Br J Surg 1990;77:283-90.
Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazol to imipenem/cilastatin for intraabdominal infections. The Intraabdominal Infection Study Group. Ann Surg 1996;223:303-15.
Solomkin JS, Dellinger EP, Christou NV. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intraabdominal infections. Ann Surg 1990;212:581-91.
Stone HH, Hooper CA, Kolb LD, Geheber CE, et al. Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. Ann Surg 1986;184:443.
Velasco E, Thuler L, Martins CA, Dias LM, et al. Risk factors for infectious complications after abdominal surgery for malignant disease. Am J Infect Control 1996;24:1-6.
Vestweber KH, Grundel E. Efficacy and safety of Piperacillin/Tazobactam in intraabdominal infections. Eur J Surg 1994;573:57-60.
Wacha H. Differenzierte Antibiotikatherapie bei Peritonitis. Akt Chir 1991;26:320-4.
Willis AT, Ferguson IR, Jones PH, Philips KD, et al. Metronidazol in prevention and treatment of bacteroides infections in elective colonic surgery. Br Med J 1977;1:607-10.

Urologische Eingriffe

Blumenberg EA, Abrutyn E. Methods for reduction of urinary tract infection. Curr Opin Urol 1997;7:47-51.
Brühl P, Plassmann D. Zur Wertbemessung der perioperativen antibiotischen Infektionsprophylaxe bei der transurethralen Prostatachirurgie. In: Häring R, Hrsg. Infektionsverhütung in der Chirurgie. Berlin: Blackwell Wissenschaft, 1991.
Bruns T, Höchel S, Tauber R. Perioperative Antibiotikaprophylaxe in der operativen Urologie. Urologe 1998;38:269-72.
Burke JP, Garibaldi RA, Britt MR, et al. Prevention of catheter-associated urinary tract infections: Efficacy of daily meatal care regimes. Am J Med 1981;70:655-8.
Hofstetter A. Urogenitale Infektionen. Heidelberg: Springer, 1999.
Larsen EH, Gasser TC, Madsen PO. Antibiotikaprophylaxe bei operativen Eingriffen in der Urologie. Extracta urologica 1989;12:Heft 6.
Naber KG. Antibakterielle Chemoprophylaxe bei transurethraler Resektion der Prostata. Akt Urol 1987;18(Sonderheft):34-7.
Pearl EMS, Roehrborn CG. Antimicrobial prophylaxis prior to shock wave lithotrypsy in patients with sterile urine before treatment: Metaanalysis cost effectiveness? Urologie 1997;49:679-86.
Shearman CP, Silverman SH, Johnson M, Young CH, et al. Single dose, oral antibiotic cover for transurethral prostatectomy. Br J Urol 1988;62: 424-38.

Unfallchirurgie/Orthopädie

Hansis M. Antibiotikaprophylaxe in der Unfallchirurgie. Chirurg 1977;68:948-58.
Ruett J, Althoff F. Cefuroximkonzentrationen im Serum, Kniegelenkflüssigkeit und Kapselgewebe bei perioperativer Anwendung vor orthopädischen Eingriffen unter Blutsperre oder Blutleere. Z Orthop 1992;130:104-8.

Gynäkologische Eingriffe

Bohmert H. Technik der Sofortrekonstruktion nach modifizierter radikaler Mastektomie. In: Bohmert H. Brustkrebs. Organerhaltung und Rekonstruktion. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:188-219.
Duff P. Prophylactic antibiotics for hysterectomy. In: Mead PB, Hager WD. Infection Protocols for Obstetrics and Gynecology. Montvale: Medical Economics Publishing, 1992:277-82.
FOMWF. Leitlinie der FOMWF zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe. Frauenarzt 1998;39:680.
Hirsch HA. Antibiotikaprophylaxe bei gynäkologischen Operationen. Gynäkologe 1988;21:39-45.
Hoyme UB, Bühler K, Walz KA, Winkler UH, et al. Perioperative Prophylaxe in der Mammachirurgie: Clindamycin versus Cefuroxim. Zentralbl Gynäkol 1993;115:77-9.
Ledger WJ. Prophylactic antibiotics. In: Mead PB, Hager WD. Infection Protocols for Obstetrics and Gynecology. Montvale: Medical Economics Publishing, 1992:272-6.

Herz-, Gefäß-, Implantationschirurgie

Brunet F, et al. Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:1200-7.
Da Costa A, Kirkorian G, Cuchart M, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker-implantation. Circulation 1998;97:1796-801.
Florek HJ. Prinzipien der Antibiotikaprophylaxe in der Gefäßchirurgie. Chirurg 1994;68:955-7.

Bissverletzungen

De Melker HE, De Melker RA. Dogbites publications on risk factors infections, antibiotics and primary woundclosure. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;22:1320-30.
Gawenda M. Therapeutische Sofortmaßnahmen und Behandlungsstrategien bei Biss-Verletzungen. Dtsch Ärtzebl 1996;93:B2177-81.
Goldstein EJC. Bite wounds and infection. State of the art article. Clin Infect Dis 1992;14:633-44.
Koenig S, Aigner N. Bissverletzungen an der Hand und ihre besondere Stellung in der Unfallchirurgie. Handchir Mikrochir Plast Chir 1994;27: 17-21.
Malinveri R. DF-2, ein neuer gramnegativer Keim. Schweiz Med Wochenschr 1990;120:745-9.
Scheuffle J, Knothe H. Hundebiss-Infektionen. Umweltmedizin 1981;4: 57-8.
Skura J, Willert C, Yogev R. Wound infection following dog bite despite prophylactic penicillin. Infection 1986;14:134-5.
Zumla A. Management and microbiology of bites and burns. Curr Opin Infect Dis 1991;4:639-48

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de