

# CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2013 - 34. Jahrg.

## Übersicht

### Antibiotikaresistenz von Enterobakterien in Deutschland

Die Zunahme der Resistenz von Bakterien gegenüber antimikrobiell wirksamen Arzneistoffen stellt ein weltweites Problem dar, das die Wirksamkeit der verfügbaren Behandlungsoptionen z. T. massiv einschränkt und bereits zu einem Anstieg von Morbidität und Mortalität sowie der Kosten im Gesundheitswesen geführt hat.<sup>1</sup> Die regionalen Unterschiede sind dabei erheblich und reflektieren den durch den Gebrauch der antimikrobiell wirksamen Substanzen ausgelösten Selektionsdruck.<sup>2</sup> Die Verbreitung der Antibiotikaresistenzen ist auch deshalb alarmierend, weil gleichzeitig die Zulassung neuer Antibiotika in den letzten Jahren stark zurückgegangen ist.<sup>1,3</sup>

Die Angehörigen der Familie Enterobacteriaceae (Enterobakterien) gehören zu den wichtigsten Infektionserregern. Es handelt sich um sporenlose, gramnegative stäbchenförmige Bakterien, die sich sowohl unter aeroben als auch anaeroben Bedingungen vermehren können. Unterschieden werden fakultativ und obligat pathogene Enterobakterien. Zu den obligat pathogenen Erregern gehören die Gattungen Salmonella, Shigella und Yersinia sowie diverse enteropathogene E. coli (EPEC)-Varietäten, die entweder zyklische Allgemeininfektionen oder Enteritiden verursachen. Die fakultativ pathogenen E. coli sowie einige andere Gattungen, die zur physiologischen Darmflora des Menschen gehören, können unter bestimmten wirtsspezifischen Voraussetzungen (z.B. bei Abwehrschwäche) extraintestinale Infektionen verursachen. E. coli spielt hier vor allem als Verursacher von Harnwegsinfektionen eine wichtige Rolle, sowohl im Krankenhaus als auch in der ambulanten Patientenversorgung. Zudem ist er für über 20% aller septischen Episoden verantwortlich. Andere häufig isolierte Erreger aus der Familie der Enterobacteriaceae sind Klebsiella (vor allem K. pneumoniae), Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis und Serratia marcescens.

Eine bedeutende Eigenschaft der Enterobacteriaceae ist ihre Fähigkeit, sich rasch an

## Inhalt

# 2/2013

### Übersicht

– Antibiotikaresistenz von Enterobakterien in Deutschland Seite 11-15

### Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (56)

– Streptococcus pneumoniae Seite 13

### Intensivmedizin

- Kontinuierliche Betalaktam-Infusionen sinnvoll? Seite 15-16
- Dosierung von Meropenem Seite 16
- Vancomycin bei Hämodialyse Seite 16
- Candida-Sepsis: Optimierte Therapie Seite 17
- Ertapenem in der Intensivmedizin Seite 17

### Harnwegsinfektionen

– Fosfomycin bei multiresistenten Erregern Seite 17-18

### Atemwegsinfektionen

– Amoxicillin bei unkomplizierten Infektionen sinnvoll? Seite 18

### Antibiotika und Adipositas

- Tendopathie durch Chinolone seltener? Seite 18
- Voriconazol am idealen Gewicht orientieren Seite 18-19

### Gastroenterologische Infektionen

- Drittlinien-Therapie bei H.pylori Infektionen Seite 19
- Hepatitis C: Risikofaktoren für Karzinomentwicklung Seite 19

### Spondylogene Infektionen

– Therapie der frühen Infektion nach Implantationen Seite 19-20

veränderte Umweltbedingungen anzupassen. So können je nach Stoffklasse und Erreger-Spezies unter dem Selektionsdruck von Antibiotika unterschiedlich schnell resistente Varianten isoliert werden. Ein Großteil dieser Anpassungsfähigkeit basiert auf der Tatsache, dass die meisten Resistenzmerkmale auf mobilen genetischen Elementen (Plasmiden, Transposons, Integrons) lokalisiert sind. Die Kombination aus Plasmidvermittelten und chromosomal kodierten Resistenzmechanismen hat bei vielen Stämmen nicht selten eine Resistenz gegen mehrere Antibiotikaklassen hervorgebracht. Folglich setzt eine erfolgreiche Therapie die Kenntnis der Empfindlichkeit des Erregers voraus.

Im Folgenden werden zunächst der Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin kurz skizziert und anschließend die Verbreitung von E. coli als Verursacher von extraintestinalen Infektionen sowie fünf resistenten weiteren Enterobacteriaceae-Spezies aufgezeigt.

### Antibiotikaverbrauch

Das Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Freiburg hat den Antibiotikaverbrauch im Jahr 2008 auf 816 Tonnen geschätzt.<sup>4</sup> Davon entfallen ca. 85% auf den ambulanten Versorgungsbereich.<sup>5</sup> Nach den Angaben des Zentralinstituts für die kassenärzt-

**Tabelle 1:** Resistenzraten bei sechs häufig isolierten Enterobacteriaceae-Spezies gegenüber Antibiotika aus dem stationären Versorgungsbereich (% resistenter Stämme)

Antibiotikum	Enterobacter cloacae n = 208	Escherichia coli n = 627	Escherichia coli (ESBL-Phänotyp) n = 109	Klebsiella oxytoca n = 140	Klebsiella pneumoniae n = 320	Klebsiella pneumoniae (ESBL-Phänotyp) n = 47	Proteus mirabilis n = 171	Serratia marcescens n = 155
Ampicillin (Generika)	91,8	58,4	100,0	95,7	97,5	100,0	29,2	92,9
Amoxicillin / Clavulansäure (Generika)	93,3	46,7	83,5	19,3	24,1	95,7	10,5	92,3
Piperacillin (Generika)	26,9	56,3	100,0	27,1	27,2	100,0	24,6	9,7
Piperacillin / Tazobactam (Tazobac u.a.)	17,3	7,5	17,4	15,0	12,2	42,6	2,3	3,9
Cefuroxim* (Generika)	-	22,5	100,0	20,0	24,4	93,6	4,1	-
Cefotaxim (Claforan u.a.)	28,4	17,4	98,2	7,9	16,9	93,6	2,9	9,0
Ceftriaxon (Rocephin u.a.)	27,4	17,4	98,2	17,1	16,6	93,6	3,5	8,4
Ceftazidim (Fortum u.a.)	23,1	11,3	62,4	0,0	15,6	85,1	2,9	1,9
Cefepim (Maxipime)	9,1	14,8	85,3	4,3	14,1	80,9	2,3	1,3
Ertapenem (Invanz)	5,3	0,2	0,0	0,0	3,8	10,6	0,0	0,6
Imipenem (Zienam u.a.)	0,5	0,0	0,0	0,0	1,9	2,1	5,3	0,6
Meropenem (Meronem u.a.)	0,5	0,0	0,0	0,0	1,9	2,1	0,0	0,6
Ciprofloxacin (Ciprobay u.a.)	7,7	32,1	74,3	7,9	19,1	72,3	14,6	7,1
Levofloxacin (Tavanic u.a.)	6,3	31,7	74,3	3,6	15,9	55,3	7,6	5,2
Moxifloxacin (Avalox)	9,6	32,5	75,2	10,7	21,6	72,3	20,5	10,3
Amikacin (Amikacin Fresenius)	0,0	0,6	1,8	0,0	0,3	0,0	1,2	0,0
Gentamicin (Refobacin u.a.)	1,4	11,2	32,1	2,1	9,1	40,4	10,5	1,9
Tobramycin (Gernebcin u.a.)	1,9	11,8	45,9	0,7	11,9	48,9	3,5	2,6
Cotrimoxazol (Generika)	12,5	33,0	67,0	9,3	21,3	61,7	26,9	1,9
Colistin (Colistimethat)	7,2	0,0	0,0	0,0	1,3	6,4	100,0	99,4
Fosfomycin (Infectofos)	36,5	1,1	4,6	16,4	22,5	27,7	18,7	8,4
Tigecyclin (Tygacil)	n.g.	n.g.	0,0	n.g.	n.g.	0,0	n.g.	n.g.

\*Das EUCAST hat für E. cloacae und S. marcescens keinen Grenzwert festgelegt.  
n.g., nicht getestet

liche Versorgung, dessen Daten auf Rezeptrechnungen der Kassenärztlichen Vereinigungen beruhen, haben 31,5% von 62,2 Mio. Patienten der GKV im Jahr 2010 mindestens eine Verordnung eines antibiotischen Wirkstoffs erhalten.<sup>6</sup> Dabei fand sich die höchste Verordnungsprävalenz in der Altersgruppe der über 90-Jährigen, gefolgt von der Gruppe der bis 15-Jährigen. Das Verordnungsvolumen ist in den letzten Jahren etwas gesunken und betrug im Jahr 2011 laut Arzneiverordnungsreport 353 Mio. definierte Tagesdosen (DDD).<sup>7</sup> Hier nehmen die Penicilline mit 99 Mio. DDD den ersten Rang ein, gefolgt von den Cephalosporinen (69 Mio. DDD), Makroliden/Lincosamiden (58 Mio. DDD), Tetracyklinen (60 Mio. DDD) und Fluorchinolonen (37 Mio. DDD). Das Alter der Patienten spielt auch bei der Auswahl des Antibiotikums eine wichtige Rolle. So dominieren Penicilline und Cephalosporine in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen, während der Einsatz der Fluorchinolone mit steigendem Alter zunimmt.<sup>5</sup>

Die Verordnungsdichte lag in den letzten Jahren bei 14 bis 15 definierten Tagesdosen (DDD) pro 1.000 Versicherte und Tag. Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland damit eine Position im unteren Drittel ein.<sup>8</sup> Allerdings sind regionale Unterschiede mit einem vergleichsweise hohen Verbrauch im Westen und niedrigen Verbrauch im

Nord-Osten Deutschlands auffällig.<sup>5</sup> Diese Beobachtung gilt allerdings nicht für den Verbrauch in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen, wo auch ostdeutsche Bundesländer zur Spitzengruppe gehören.<sup>9</sup> Bemerkenswert ist zudem, dass der Anteil der Antibiotika mit einem breiten Wirkungsspektrum (Breitspektrum-Penicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone) am Gesamtverbrauch während der zurückliegenden zehn Jahre stark zugenommen hat.<sup>10</sup>

Die verfügbaren Daten über den Antibiotikaverbrauch im Krankenhaussektor sind vergleichsweise (noch) spärlich. Erste veröffentlichte Daten einer vom European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) organisierten europäischen Prävalenzstudie lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Prävalenz der Antibiotikaawendung in den letzten 15 bis 20 Jahren deutlich zugenommen hat.<sup>11</sup> Dabei gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass die durchschnittliche stationäre Verweildauer im selben Zeitraum stark zurückgegangen ist. Die mittlere Verbrauchsdichte (Median) von Antibiotika in deutschen Krankenhäusern der Akutversorgung hat in den letzten Jahren vermutlich zugenommen und war auf Intensivstationen mit ca. 113 bis 151 DDD/100 Pflage tage deutlich höher als auf Allgemeinstationen mit ca. 55 bis 56 DDD/100 Pflage tage.<sup>12</sup> Das Verbrauchsniveau auf Intensivstationen scheint sich in

dem Zeitraum zwischen 2001 und 2008 aber nicht wesentlich verändert zu haben. Jedoch wurde für die Breitspektrum-Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone ein z.T. deutlicher Verbrauchsanstieg ermittelt.<sup>13</sup> Die beiden häufigsten im Jahr 2009 eingesetzten Antibiotika waren Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) und Cefuroxim (diverse Handelsnamen) unter den parenteralen Substanzen und Cefuroximaxetil (ELO-BACT u.a.) und Levofloxacin (TAVANIC u.a.) unter den oralen Wirkstoffen.<sup>5</sup>

## Resistenzsituation

Die vorgestellten Daten stammen aus zwei multizentrischen Studien, die im Jahr 2010 von der Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz* in der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) im stationären und ambulanten Versorgungsbereich durchgeführt wurden. Zur Bewertung der Erregerempfindlichkeit wurden die aktuell gültigen Grenzwerte des EUCAST (Version 3.1 vom 11. Februar 2013) herangezogen.<sup>14</sup>

### Stationärer Versorgungsbereich

In der **Tabelle 1** sind die Resistenzraten von exemplarisch ausgewählten Antibiotika für die Isolate von sechs häufig isolierten Enterobacteriaceae-Spezies (E. cloacae, E. coli, K. oxytoca, K. pneumoniae, P. mirabilis, S.

## Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (56)

### *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken), *Streptococcus pseudopneumoniae*

#### Taxonomie, Morphologie und Kultur

*S.pneumoniae* bzw. *S.pseudopneumoniae*<sup>1</sup> sind grampositive Bakterien in Kokkenform, meist in Paaren gelagert (Diplokokken), die Zellen sind z.T. lanzettförmig. Sie sind Mitglieder der Gattung *Streptococcus* und werden zur *Streptococcus mitis-Streptococcus oralis*-Gruppe gezählt. Das Wachstum auf bluthaltigen Medien erfolgt mit einer Vergrünung ( $\alpha$ -Hämolyse). Durch Autolysine können die Erreger z.B. bei zu langer Transportzeit absterben oder Blutkulturen, die in den heute üblichen Bebrütungssystemen zu lange gelagert werden (z.B. über Nacht), zeigen kein Wachstum bei Aussaat.

#### Pathogenese, Epidemiologie und ausgewählte Krankheitsbilder

*S.pneumoniae* besitzt eine Reihe von Virulenzfaktoren wie Polysaccharidkapsel, Pneumolysin, Pneumokokkenoberflächenproteine (PspA und PspC) sowie Adhäsine (PsaA), wobei der Polysaccharidkapsel die größte Bedeutung zukommt. Gegenwärtig sind 94 Kapselserotypen bekannt, wobei jeder Serotyp eine spezifische Immunantwort hervorrufen kann. Der Mensch ist das einzige Reservoir von *S.pneumoniae*, Kinder sind in den ersten Lebensjahren zwischen 30 und 60% besiedelt, diese Rate sinkt im Erwachsenenalter auf 1 bis 10% ab, wobei sich die Serotypen in Abhängigkeit vom Alter oder der geographischen Region unterscheiden<sup>2</sup>.

Die Dauer der Kolonisierung bzw. der Invasivität scheint ebenfalls vom Serotyp abhängig zu sein<sup>3</sup>, gleiches gilt für die wichtigsten Krankheitsbilder, so werden bestimmte Serotypen beispielsweise bei der akuten Otitis media im Kindesalter gehäuft nachgewiesen. Eine Infektion mit *S.pneumoniae* ist auch in Deutschland mit die wichtigste Ursache einer ambulant erworbenen Pneumonie<sup>4</sup>. Die Mehrzahl der Pneumokokken-Pneumonien verläuft ohne Bakteriämie (ca. 60-80%), ein schwerer klinischer Verlauf wird jedoch bei Bakteriämie beobachtet. Die unterschiedliche Klinik scheint ebenfalls vom Serotyp abhängig zu sein<sup>5</sup>. Interessanterweise gibt es Zusammenhänge zwischen Temperatur mit Minusgraden und einem Anstieg der Inzidenz invasiver Infektionen sowie mit dem Auftreten viraler respiratorischer Infektionen<sup>6</sup>. Pneumokokken sind auch die wichtigste Ursache für rekurrende Pneumonien besonders bei Patienten mit COPD und Steroidtherapie<sup>7</sup>. Komplikationen einer Pneumokokken-Pneumonie können eine nekrotisierende Pneumonie oder die Entwicklung eines Pleuraempyems sein. Ein weiteres wichtiges Krankheitsbild ist das Auftreten einer Meningitis mit hoher Letalität - z.B. 11% bei Kindern unter fünf Jahre<sup>8</sup> oder bis 37% in Brasilien<sup>9</sup> - bzw. bei ca. 30% der Patienten mit schweren Spätfolgen<sup>10</sup> wie Taubheit, Krampfanfällen bzw. neuropsychologischen Veränderungen<sup>11</sup>. Die Epidemiologie der Erkrankung zeigt einen bimodalen Verlauf mit hoher Inzidenz bei Kindern unter einem bzw. zwei Jahren<sup>12</sup> und bei Erwachsenen älter als 65 Jahre<sup>13</sup>. Pneumokokken können bei Kindern (häufig mit nephrotischem Syndrom) oder bei Erwachsenen mit Leberzirrhose Ursache einer primären bakteriellen Peritonitis sein. Nach einer invasiven Infektion bei Kindern kann auch ein hämolytisch-urämisches Syndrom auftreten<sup>14</sup>.

*S.pseudopneumoniae* ist ein enger Verwandter von *S.pneumoniae*, der Erreger unterscheidet sich jedoch in genetischer Hinsicht. Möglicherweise Ursache einer Exazerbation bei Patienten mit COPD<sup>15</sup>, eine ätiologische Bedeutung bei Infektionen der unteren Atemwege scheint ebenfalls möglich<sup>16</sup>. Häufig besteht Resistenz gegen Makrolide, Tetracycline und Penicilline.

#### Diagnostik

Anzucht der Erreger auf bluthaltigen Medien oder in Blutkultur-

medien. Geeignete Untersuchungsmaterialien sind Sputum, Trachealsekret, Material aus BAL, Blutkulturen, Abstriche z.B. bei Otitis, andere Materialien aus sterilen Körperhöhlen, z.B. Liquor, Pleurapunktat oder Peritonealpunktat bei spontaner Peritonitis. Im Liquor kann auch ein Antigennachweis mittels Latextest durchgeführt werden. Während in den deutschen Leitlinien<sup>17</sup> ein Antigennachweis im Urin nicht empfohlen wird, hat sich dieser Test auf europäischer Ebene etabliert<sup>18</sup> die Sensitivität beträgt bis zu 88%, die Spezifität bis 96%.<sup>19</sup> Wie immer muss diese Methode in Zusammenhang mit der Klinik des Patienten gesehen werden; zu beachten ist auch, dass die Antigenausscheidung im Urin über Wochen hinweg positiv bleibt<sup>20</sup> und bei Kleinkindern ein positiver Testausfall bei Besiedlung des oberen Respirationstraktes vorliegen kann.<sup>21</sup>

#### Prävention, Therapie, Meldepflicht

Vor ca. 30 Jahren wurde ein 23-valenter Polysaccharidimpfstoff für Erwachsene eingeführt, der bei Kindern nur eine geringe Immunogenität entwickelte. Daher wurden drei 7-, 10- bzw. 13-valente konjugierte Impfstoffe (nicht-toxische Variante des Diphtherie-Toxins = CRM197; PCV) für Kinder entwickelt. Die Einführung des Impfstoffs führt zu einer Reduktion der Inzidenz invasiver Erkrankungen über alle Altersklassen hinweg.<sup>22</sup>

Da die geographische Verteilung der Serotypen unterschiedlich ist und Stämme den Kapseltyp wechseln können („capsular switching“),<sup>23</sup> scheint es notwendig, die Epidemiologie zu beobachten, um den Impferfolg dauerhaft sicherzustellen. Die Einführung des 7-valenten konjugierten Impfstoffs in England und Wales führte dazu, dass vermehrt Serotypen bei Meningitiden isoliert wurden, die selbst nicht im 13-valenten Impfstoff enthalten waren.<sup>24</sup> Wie komplex der Zusammenhang zwischen Pneumokokkenimpfung und Veränderung der Erreger bei akuter Otitis media ist, ergab eine Untersuchung, in der gezeigt wurde, dass anstelle von Pneumokokken bei Kindern mit PCV-Impfung *Haemophilus influenzae* vermehrt als Ursache gefunden wurde.<sup>25</sup>

Besondere Aufmerksamkeit wird der Resistenz gegen Penicillin - in Deutschland sind 0,2% der Stämme intermediär empfindlich und 1,2% resistent, hier besonders der Serotyp 19A<sup>26</sup> - sowie gegen Makrolide - in Deutschland sind ca. 21% der Isolate resistent<sup>27</sup> - geschenkt. Obwohl die Penicillin-Resistenz gegenwärtig gering ist, wird bei schwer verlaufenden Infektionen wie Pneumonie, Bakteriämie oder Meningitis primär eine Therapie mit einem Cephalosporin empfohlen.<sup>28</sup> Eine Alternative bei Pneumonien können u.a. Fluorchinolone darstellen, hier insbesondere Moxifloxacin (AVALOX u.a.) in einer Dosierung von 400mg/d. Levofloxacin (TAVANIC u.a.), das in seiner Wirksamkeit gegen Pneumokokken oft als gleichwertig eingestuft wird, sollte in einer Dosis von 2x500mg/d bzw. 750mg/d verabreicht werden, wobei unter einer solchen Therapie möglicherweise Chinolon-resistente Subpopulationen selektioniert werden können<sup>29</sup>. Bei leicht verlaufenden Infektionen stellt die Gabe eines Tetracyklins (Resistenzrate in Deutschland ca. 5%)<sup>30</sup> eine Alternative dar.

Meldepflicht besteht in einzelnen Bundesländern bei Isolation bzw. Antigennachweis von *S.pneumoniae* aus Blut und Liquor.

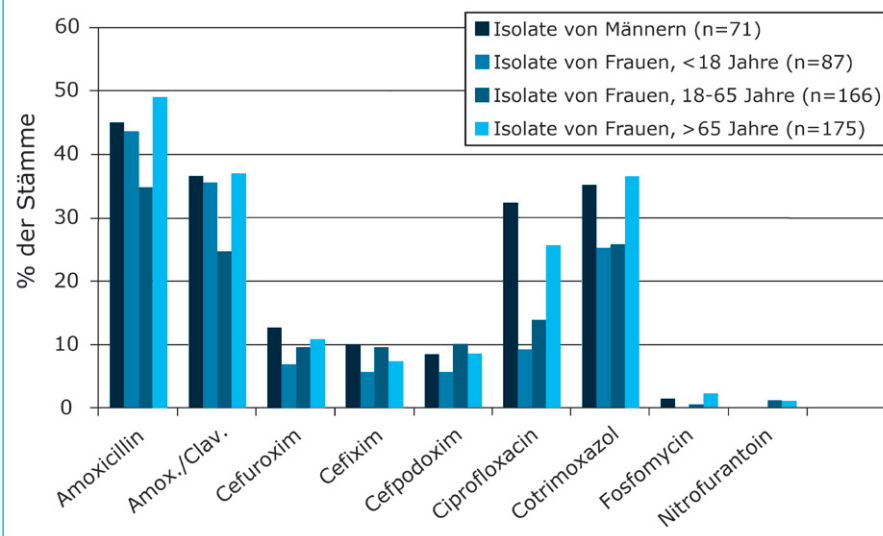
Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de); Rubrik: „Wichtige Erreger in Klinik und Praxis“).

marcescens) zusammengestellt: Dabei richtet sich das Interesse vor allem auf die Resistenzsituation bei den häufig verwendeten Antibiotikagruppen. Das sind die Betalaktam-Antibiotika und Fluorchinolone.

Eine Resistenz gegen Aminopenicilline (Testsubstanz Ampicillin) zeigten nahezu 60% der *E. coli*- und ca. 30% der *P. mirabilis*-Isolate, während die Isolate der übrigen Spezies (*E. cloacae*, *K. oxytoca*,

*K. pneumoniae*, *S. marcescens*) jeweils zu mehr als 90% Ampicillin-resistent waren. Das Wirkungsspektrum von Piperacillin (diverse Handelsnamen) erfasst auch die übrigen vier Spezies, wobei das Ausmaß

**Abbildung 1:** Antibiotika-Resistenzen bei *E. coli*-Urinisolaten (n=499) aus dem ambulanten Versorgungsbereich (% resistenter Stämme)



der Resistenz bei *E. coli* und *P. mirabilis* mit dem von Ampicillin vergleichbar war. Amoxicillin in fixer Kombination mit 2 mg/l Clavulansäure reduzierte das Resistenzniveau bei den beiden Klebsiella-Spezies um mehr als 70% und bei *P. mirabilis* um ca. 20%, aber bei *E. coli* lediglich um ca. 10%. Die Ursache der Amoxicillin-Resistenz bei *E. cloacae* und *S. marcescens* beruht auf der Bildung von AmpC-Betalaktamasen, die durch Clavulansäure nicht gehemmt werden. Die Resistenzhäufigkeit bei den analysierten Spezies gegenüber Piperacillin in fixer Kombination mit 4 mg/l Tazobactam variierte zwischen 2,3% (*P. mirabilis*) und 17,5% (*E. cloacae*).

AmpC-Betalaktamasen sind häufig auch die Ursache für das Vorliegen einer Resistenz gegen Cephalosporine. Die Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim) wird aber nur dann ausgeprägt, wenn die Betalaktamase-Produktion konstitutiv erfolgt. Bei *E. cloacae* und *S. marcescens* sind die Gene für die Bildung der AmpC-Betalaktamasen auf dem Chromosom lokalisiert. Darüber hinaus sind bei vielen Enterobacteriaceae-Spezies in den letzten Jahren auch Plasmid-kodierte AmpC-Betalaktamasen gefunden worden (z.B. CMY-2). Der Anteil der Stämme mit Resistenz gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 variierte bei *E. cloacae* zwischen 20% und 30% und bei *S. marcescens* zwischen 2% und 9%. Die Monotherapie mit Cephalosporinen der Gruppe 3 wird aber auch bei Infektionen durch sensible Erreger beider Spezies nicht empfohlen, da unter der Therapie rasch resistente Mutanten selektiert werden können.

Die Cephalosporine der Gruppe 4 (einziger Vertreter in Deutschland ist Cefepim) zeigen in der Regel auch eine Aktivität gegen chromosomal-kodierte AmpC-überexpre-

mierende Stämme. Daher kann bei Stämmen von *E. cloacae* und *S. marcescens* mit zusätzlicher Resistenz gegen Cefepim eine Betalaktamase mit erweitertem Spektrum (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) als Ursache der Cephalosporin-Resistenz vermutet werden. ESBL vermögen nicht nur Cephalosporine der Gruppe 3, sondern auch solche der Gruppe 4 zu hydrolysieren. Bei *E. coli* und *K. pneumoniae* sind ESBL besonders weit verbreitet (vorwiegend der Typ CTX-M). Im Jahr 2010 betrug der Anteil von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp bei *E. coli* 17,4%, bei *K. pneumoniae* 14,7% und bei *Proteus mirabilis* 1,8%. Bei *Klebsiella oxytoca* zeigten 11,4% der Stämme den ESBL-Phänotyp. Hier ist meist aber die Überproduktion der chromosomal-kodierten K1 Beta-Laktamase (KOXY) und seltener eine ESBL für die verminderte Empfindlichkeit gegen Cephalosporine der Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) verantwortlich.<sup>15</sup>

Eine Resistenz gegen Carbapeneme der Gruppe 2 (Ertapenem) wurde bei 5,3% der *E. cloacae*- und 3,8% der *K. pneumoniae*-Stämme, jedoch nur bei einem *E. coli*-Stamm (0,2%) beobachtet. Von den *K. pneumoniae*-Stämmen zeigten sechs Stämme (1,9%) zudem eine Resistenz gegen Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem). Bei diesen Stämmen sowie einem *E. cloacae*-Stamm konnte eine Carbapenemase als Ursache der Resistenz nachgewiesen werden.

Zur Evaluierung der Resistenzsituation bei den Fluorchinolonen wurde die Empfindlichkeit der Isolate gegen Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin geprüft. Auffällig war, dass das Resistenzniveau bei *E. coli* mit >30% deutlich über dem der anderen Enterobacteriaceae-Spezies lag. ESBL-bildende Isolate von *E. coli* und *K. pneumo-*

niae waren sogar zu jeweils mehr als 70% gegen Fluorchinolone resistent und zeigten zudem häufiger eine Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam, Gentamicin, Tobramycin und Cotrimoxazol (**Tabelle 1**).

Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin sind mögliche Alternativen zur Behandlung von Infektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae. Die Isolate von *P. mirabilis* und *S. marcescens* sind von Natur aus Colistin-resistent. Von den *E. cloacae*-Isolaten zeigten 7,2% eine Resistenz gegen Colistin, während der Anteil der Colistin-resistenten Stämme bei den übrigen Enterobacteriaceae-Spezies maximal 1,3% betrug. Der Anteil von Stämmen mit Fosfomycin-Resistenz variierte von Spezies zu Spezies beträchtlich und betrug bei *E. coli* 1,1%, bei *K. pneumoniae* 22,5% und bei *E. cloacae* 36,5%. Die Untersuchung der Empfindlichkeit von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp gegenüber Tigecyclin ergab, dass keines der untersuchten *E. coli*- und *K. pneumoniae*-Isolate Tigecyclin-resistent war.

#### Ambulanter Versorgungsbereich

Das Resistenzniveau im ambulanten Versorgungsbereich kann nur sehr grob geschätzt werden, da ein Großteil der aus diesem Bereich an das mikrobiologische Labor versendeten Proben von Patienten mit Risikofaktoren für resistente Erreger stammt, zum Beispiel nach vorangegangenem Krankenhausaufenthalt oder Antibiotika-Vorbehandlung. Hieraus resultiert eher eine Überschätzung des Resistenzniveaus.<sup>16</sup> Gleichwohl scheint eine Zunahme der Infektionen durch multiresistente Stämme von *E. coli* in den zurückliegenden Jahren bei Patienten im ambulanten Versorgungsbereich wahrscheinlich.<sup>17</sup>

Die PEG hat im Jahr 2010 erstmalig auch die Resistenzsituation bei *E. coli*-Isolaten aus dem ambulanten Versorgungsbereich untersucht. Hierzu wurde die Empfindlichkeit von 499 Urin-Isolaten gegenüber verschiedenen oral applizierbaren Antibiotika geprüft. Die höchsten Resistenzraten wurden für Amoxicillin (42,9%), Amoxicillin/Clavulansäure (32,7%), Cotrimoxazol (30,9%) und Fluorchinolone (Testsubstanz Ciprofloxacin: 19,8%) ermittelt, die niedrigsten für Fosfomycin (1,2%) und Nitrofurantoin (0,8%). Der ESBL-Phänotyp wurde bei 8% der Isolate nachgewiesen.

Dabei wurden für die Isolate von Männern und Frauen in der Altersgruppe der über 65-Jährigen fast durchweg höhere Resistenzraten ermittelt als für die Isolate von Frauen in den Altersgruppen der unter 18-Jährigen und den 18 bis 65-Jährigen (**Abbildung 1**). Die Unterschiede in den Resistenzraten für die geprüften Oral-Cephalosporine (Cefuroxim, Cefixim, Cefpodoxim) sowie für Fosfomycin und Nitrofurantoin zwischen den vier Gruppen waren jedoch statistisch nicht signifikant.

## Diskussion und Ausblick

In der Humanmedizin werden zunehmend Antibiotika mit einem breiten Wirkungsspektrum, wie zum Beispiel Cephalosporine und Fluorchinolone, verwendet. In den Krankenhäusern, und dort vor allem auf den Intensivstationen mit einem hohen Anteil an abwehrgeschwächten und multimorbiden Patienten, werden beide Antibiotikagruppen zum Teil massiv eingesetzt. Hier kommt es somit zu einem sehr hohen Selektionsdruck, unter dem sich multiresistente Erreger wie ESBL-bildende *E. coli* und *K. pneumoniae* besonders gut ausbreiten und Infektionen verursachen können. ESBL-bildende *E. coli* finden sich aber auch im ambulanten Versorgungsbereich. Der Gesamtpool multiresistenter Bakterien wird zudem durch den Einsatz von Antibiotika bei Lebensmittel-liefernden Tieren gespeist. Die Ergebnisse von Untersuchungen in den Niederlanden deuten darauf hin, dass multiresistente *E. coli* über Geflügelfleisch auf den Menschen übertragen werden können. Dort können sie im Sinne einer Zoonose entweder selbst eine Infektionskrankheit auslösen oder ihre Resistenzmerkmale auf humane *E. coli*-Stämme übertragen.<sup>18</sup>

Die Daten der PEG-Resistenzstudie für den stationären Bereich weisen eine starke Zunahme von multiresistenten Enterobacteriaceae in den zurückliegenden 15 bis 20 Jahren aus. Besonders der Anstieg der Resistenzhäufigkeit bei *E. coli* und *K. pneumoniae* gegen die breit wirksamen Cephalosporine und Fluorchinolone muss als sehr problematisch angesehen werden. So stieg der Anteil der Ciprofloxacin-resistenten Stämme an allen *E. coli*-Isolaten kontinuierlich von ca. 5% im Jahr 1995 auf über 30% im Jahr 2010. Zeitgleich nahm der Anteil ESBL-bildender Stämme von 1% auf 17,4% zu. Eine vergleichbare Entwicklung zeigte sich auch bei *K. pneumoniae* mit einem Anstieg der ESBL-Rate von <5% auf ca. 15% und einer Zunahme der Ciprofloxacin-Resistenz von <5% auf nahezu 20%. Aufgrund von Ko-Selektion erhöhte sich aber auch die Resistenzhäufigkeit gegen Antibiotika (z.B. Cotrimoxazol, Gentamicin), deren Verbrauch in den letzten Jahren rückläufig war.

Die Fluorchinolone kommen aufgrund des erreichten Resistenzniveaus nur noch bedingt zur kalkulierten Therapie von Infektionen bei Verdacht einer Beteiligung von *E. coli* in Betracht. Dem gegenüber besitzen die Carbapeneme aufgrund der vergleichsweise günstigen Resistenzsituation weiterhin einen hohen Stellenwert in der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Bei *Klebsiella* ist hier aber bereits eine Zunahme des Anteils Carbapenemase-bildender Stämme erkennbar. Zudem lässt der deutliche Anstieg des Verbrauchs von Carbapenemen<sup>13</sup> in den letzten Jahren vermuten, dass die

Rate Carbapenemase-bildender Enterobacteriaceae in der nahen Zukunft weiter zunehmen wird. Damit rücken die Antibiotika Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin stärker in den Focus.

Die Daten der PEG-Resistenzstudie für den stationären Bereich wurden überwiegend an Krankenhäusern der Maximalversorgung mit einem hohen Anteil an nosokomialen Infektionserregern erhoben. Sie dürfen somit nicht dahingehend interpretiert werden, dass sie auch für die Situation an Krankenhäusern der Regelversorgung repräsentativ sind. In großen Krankenhäusern mit einer hohen Versorgungsstufe finden sich durchweg höhere Resistenzraten als in kleineren Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe.<sup>19</sup> Allerdings wurden im Projekt ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland) des Robert Koch-Instituts z.T. hohe Resistenzraten auch für die Isolate von Patienten in Krankenhäusern der Grundversorgung ermittelt.<sup>20,21</sup> Zudem kann die Resistenzsituation von Krankenhaus zu Krankenhaus bzw. von Region zu Region sehr unterschiedlich sein.<sup>22,23</sup> Dabei hängen die Resistenzraten zum einen mit dem Patientengut und zum anderen mit der Versorgungspolitik der betreffenden Klinik für bestimmte Krankheiten zusammen. Vor diesem Hintergrund dürfte der Anteil der ESBL-bildenden Stämme an den *E. coli*-Isolaten aus dem stationären Bereich im bundesweiten Durchschnitt bereits deutlich über 10% liegen. Im ambulanten Versorgungsbereich finden sich ESBL-bildende *E. coli* vorrangig bei Risikopatienten, z.B. Patienten mit rekurrenden Infektionen, antibiotisch vorbehandelten Patienten oder Patienten mit einer Reiseanamnese in ein endemisches Gebiet. Der Nachweis von mehrfachresistenten Klonen mit epidemischer Ausbreitungsdynamik - wie dem ESBL-bildenden (CTX-M-15) *E. coli*-Stamm O25:H4-ST131 - bei Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis<sup>24</sup> gibt aber Anlass zur Sorge, dass sich die Resistenzsituation auch in dieser Patientengruppe in naher Zukunft erheblich verschlechtern kann.

Neuartige Antibiotika mit guter antibakterieller Wirksamkeit gegen gramnegative Infektionserreger sind in den nächsten Jahren nicht zu erwarten. Aus diesem Grund stellt die Eindämmung von Antibiotikaresistenzen eine Angelegenheit mit hoher Priorität und Aktivitäten in vielen Bereichen dar.

**ZUSAMMENFASSUNG: Enterobakterien können sich flexibel an veränderte Umweltbedingungen anpassen. Durch den Selektionsdruck der Antibiotika breiten sich resistente Varianten rasch aus. Beim Verbrauch der Antibiotika in der Humanmedizin sind in den vergangenen Jahren zunehmend Stoffe mit breitem antibakteriellem Wirkspektrum verwendet**

**worden. Im stationären und ambulanten Versorgungsbereich bestehen hohe Resistenzraten zum Beispiel bei *E. coli*. Mehr als die Hälfte der Stämme sind resistent gegen Ampicillin und Amoxicillin, auch in Kombination mit Clavulansäure sind die Erreger häufig nicht mehr empfindlich. Bei den Fluorchinolonen konnte im Rahmen der PEG-Resistenzstudie ebenfalls eine deutliche Zunahme der Resistenzhäufigkeit festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund rücken Antibiotika, wie Fosfomycin, Colistin oder Tigecyclin stärker in den Focus. Maßnahmen zur Eindämmung der Antibiotikaresistenzen kommen angesichts des Mangels an neuen Antibiotika eine wesentliche Bedeutung zu.**

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).

## Intensivmedizin

### Betalaktam-Therapie bei kritisch kranken Patienten: kontinuierliche Infusion sinnvoll?

Tierexperimentelle Studien deuten schon seit mehreren Jahren auf die Überlegenheit einer kontinuierlichen Infusionstherapie mit Betalaktamantibiotika im Vergleich zu der üblichen Bolusapplikation hin. Überzeugende klinische Studien zu dieser Fragestellung lagen bisher allerdings nicht vor. In einer prospektiven Doppelblindstudie in Australien und Hongkong wurde untersucht, ob eine kontinuierliche ganztägige Infusion von Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC u.a.), Meropenem (MERONEM u.a.) sowie Ticarcillin-Clavulansäure (in Deutschland nicht im Handel) zu unterschiedlichen Ergebnissen führt im Vergleich zur Bolusgabe<sup>1</sup>. Jeweils 30 Patienten mit schwerer Sepsis, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten, erhielten die Antibiotika in gleicher Tagesdosis entweder als kontinuierliche Infusion oder als Bolusgabe. Die primären pharmakokinetischen Endpunkte waren Talspiegel am Tag drei und vier der Therapie; klinische Endpunkte waren ein Therapieerfolg sieben bis 14 Tage nach Abschluss der Behandlung, die Anzahl der Intensivstations-freien Tage nach vier Wochen und die Überlebensrate im Krankenhaus. Insgesamt 44 Patienten mit einer mindestens viertägigen Behandlungsdauer konnten am Ende der Studie ausgewertet werden. Die tägliche Gesamtdosis war für Piperacillin-Tazobactam 13,5g, 3g für Meropenem sowie 12,4g für Ticarcillin-Clavulansäure. Jeweils 14 Patienten in beiden Gruppen hatten Betalaktam-sensib-

le Erreger, wobei Methicillin-sensible Staphylokokken, Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa* sowie *E. coli* führend waren. Die Plasmakonzentrationen (Talspiegel) waren mit Meropenem-Konzentrationen von 9,2 versus 3,3 µg/ml deutlich höher in der Interventionsgruppe, was bei den beiden Penicillinpräparaten jedoch nicht der Fall war. Für Meropenem lagen alle Serumkonzentrationen oberhalb der jeweiligen MHK-Werte in der Interventionsgruppe, hingegen nur bei zwei von neun (22%) der Patienten in der Kontrollgruppe. Die entsprechenden Zahlen für Piperacillin-Tazobactam betragen neun von 12 in der Interventionsgruppe versus vier von 11 in der Vergleichsgruppe. Auch das Verhältnis der Protein-freien Plasmakonzentrationen zu den jeweiligen MHK-Werten lag für alle Messwerte mindestens doppelt so hoch in der Infusionsgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe. Hinsichtlich der klinischen Erfolgsrate ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede mit 70% positivem Ergebnis in der Interventionsgruppe versus 43% in der Vergleichsgruppe. Die weiteren Endpunkte wie Intensivstations-freie Tage ergaben mit 19,5 versus 17 Tage keinen signifikanten Unterschied, was ebenfalls auch für die Entlassungsrate von 90% in der Interventionsgruppe versus 80% in der Vergleichsgruppe galt.

In einem ausführlichen Kommentar zu dieser Studie werden die bisherigen Publikationen zu diesem Thema ausführlich gewürdigt. Die Autoren weisen darauf hin, dass nach der klinischen Studienlage offensichtlich besonders kritisch kranke Patienten von einer pharmakokinetisch/pharmakodynamisch optimierten Antibiotikatherapie mit Betalaktamen profitieren, weshalb diese aufwendigere Therapie vorwiegend bei diesen Patienten eingesetzt werden sollte.<sup>2</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Erstmals konnte in einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie bei 60 kritisch kranken Intensivpatienten gezeigt werden, dass mittels einer Infusionstherapie von Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC u.a.), Meropenem (MERONEM u.a.) sowie Ticarcillin/Clavulansäure (in Deutschland nicht im Handel) günstige Resultate erzielt werden können. Die kontinuierliche Infusion trug offensichtlich zu den signifikant verbesserten klinischen Erfolgsraten bei, jedoch konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Überlebensraten im Krankenhaus erreicht werden.**

1. DULHUNTY, J.M. et al.  
Clin Infect Dis 2013; 56: 236-244
2. DRUSANO, G.L., LODISE, T.P.  
Clin Infect Dis 2013; 56: 245-247

## Nomogramm zur Dosierung von Meropenem als Dauerinfusion in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Bei  $\beta$ -Laktamantibiotika ist nicht die Höhe der Spitzenkonzentration im Blut mit dem Therapieerfolg korreliert, sondern die Zeitdauer von antimikrobiell wirksamen Spiegeln oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers. Konsequenterweise nimmt die Bedeutung der kontinuierlichen Infusion als Alternative zur üblichen mehrmals täglichen Kurzinfusion bei diesen Antibiotika zu. In einem Universitätskrankenhaus in Italien wird Meropenem (MERONEM u.a.) bereits seit einigen Jahren als Dauerinfusion appliziert. Initial wird eine Standarddosis von 1,0 bis 2,0 g über 30 Minuten infundiert. Durch ein begleitendes *drug monitoring* wird sichergestellt, dass die Konzentrationen im optimalen Bereich liegen. Dieser Bereich wurde mit 8 bis 12 mg/l festgesetzt.

Eine retrospektive Auswertung vorhandener Daten von 67 Patienten mit nosokomialer Pneumonie, Sepsis oder anderen Infektionen wurde in der Klinik durchgeführt, um Dosierungsempfehlungen für die Dauerinfusion unter Berücksichtigung der Nierenfunktion der Patienten abzuleiten. Anhand der ermittelten Formel wurde ein Nomogramm erstellt, aus dem sich die notwendige Tagesdosis von Meropenem für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ( $CL_{CR}$ ) zwischen 20 und 200 ml/min ablesen lässt, um eine *steady state* Plasmakonzentration ( $C_{SS}$ ) von 8, 12 oder 16 mg/l zu erreichen. Die erforderliche Tagesdosis in Gramm lässt sich nach der folgenden Formel berechnen:  $[0,078 \times CL_{CR} \text{ (ml/min)} + 2,85] \times C_{SS} \times 0,024$ . Konzentrationen von 8, 12 oder 16 mg/l lassen sich unter Anwendung der Formel bei einem Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 120 ml/min durch Tagesdosen von etwa 2,3 g, 3,5 g oder 4,7 g erzielen. Selbst bei einer hohen Clearance von 200 ml/min sind nur etwa 5,3 g pro Tag notwendig, um eine Konzentration von 12 mg/l zu erreichen. Bei einer zweiten Gruppe mit 56 Patienten wurde die Gültigkeit der abgeleiteten Formel überprüft. Dabei zeigte sich eine sehr gute Korrelation zwischen den vorhergesagten und den gemessenen Meropenem-Konzentrationen ( $r = 0,92$ ).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Das ermittelte Nomogramm könnte die Meropenem (MERONEM)-Behandlung von schwerkranken Patienten mit Infektionen durch gramnegative Erreger verbessern und auch zu einer Verzögerung der Resistenzentwicklung beitragen. Einschränkung wird jedoch darauf hingewiesen, dass die der Berechnung zugrunde liegende Cockcroft-Gault-Formel zum**

**Beispiel nicht optimal bei bettlägerigen Patienten oder bei hohen Kreatinin-Clearance Werten ist.**

PEA, F. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 6343-6348

## Vancomycin-Dosierung bei kontinuierlicher Hämofiltration

Bei der Behandlung von Patienten mit Sepsis ist nicht nur die Wahl des richtigen Antibiotikums von Bedeutung, sondern auch eine adäquate Dosierung und Einhaltung der optimalen pharmakokinetischen Parameter. Vancomycin (diverse Handelsnamen) wird renal eliminiert. Die Dosierung muss der Nierenfunktion angepasst werden. Über die geeignete Dosierung bei Patienten mit kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration ist bisher nur wenig bekannt. In einer Klinik in Rochester, Minnesota, wurden daher die Akten von mehr als 400 Patienten mit Hämofiltration ausgewertet, die mit dem Glykopeptid-Antibiotikum behandelt worden waren. Bei 87 Patienten, die Vancomycin in einer Dosierung von 15 bis 20 mg/kg Körpergewicht erhalten hatten, lagen Informationen über die Vancomycin-Spiegel im *steady state* vor. Die Hämofiltration war bei den meisten mit einer Rate von  $> 30$  ml/kg pro Stunde erfolgt, bei zehn Patienten war sie niedriger. Talkonzentrationen im Bereich von 10 bis 15 bzw. 15 bis 20 mg/l wurden – je nach Art der Infektion – als optimaler Bereich angestrebt. Bei 14 Patienten (16%) war eine Infektion durch MRSA nachweisbar, die bei jedem zweiten mit einer Bakteriämie verbunden war. Mit steigender Hämofiltrationsrate nahmen die Plasmakonzentrationen ab. Nur bei 30% der Patienten mit hoher Filtrationsrate wurden die angestrebten Talspiegel erreicht, in der Vergleichsgruppe war dies bei 90% der Fall. Patienten mit subtherapeutischen Talspiegeln hatten im Mittel Hämofiltrationsraten von 40 ml/kg pro Stunde (Bereich: 37 bis 47). Damit bestand ein signifikanter Unterschied zu jenen Patienten, bei denen die angestrebten Konzentrationen erreicht wurden (Filtrationsraten von 30 bis 39, im Mittel 36 ml/kg/h).

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei schwerkranken Patienten mit kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration muss mit zu niedrigen Talspiegeln bei einer Therapie mit Vancomycin (diverse Handelsnamen) gerechnet werden. Prospektive Studien sind dringend erforderlich, um eine optimale Dosierungsstrategie für diese Patienten zu definieren.**

FRAZEE, E. N. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 6181-6185

## Candida-Sepsis: Wirksame antimykotische Therapie und Katheterentfernung notwendig

Septische Candida-Infektionen stellen eine bedrohliche Komplikation bei hospitalisierten Patienten dar und sind mit einer hohen Letalität verbunden. Umstritten ist in der optimalen Behandlung dieser Patienten, ob und zu welchem Zeitpunkt der ursächliche intravasale Katheter entfernt werden soll und welche Bedeutung eine wirksame antimykotische Therapie einnimmt. Diesen Fragen wurde in einer prospektiven Studie vom Januar 2004 bis Juni 2009 in einem Universitätskrankenhaus in Sevilla (Spanien) erneut nachgegangen. Bei den insgesamt 188 Patienten betrug die mediane Zeit von der Krankenhausaufnahme bis zur Diagnose der Candida-Sepsis 23,5 Tage. *Candida albicans* war der dominierende Keim bei 87 Patienten (46,3%) gefolgt von *C. parapsilosis* (19,7%) und *C. tropicalis* (16,0%). Nicht-*albicans*-Candida Spezies wurden bei 101 Patienten (53,7%) nachgewiesen und in 31 (16,5%) der Fälle lagen potenziell Flucanazol (DIFLUCAN u.a.)-resistente Erreger vor. Die Mehrzahl der Patienten (51,6%) befand sich in operativen Abteilungen und die führenden Grunderkrankungen waren Tumore (36,2%), Nierenversagen (25%) sowie Diabetes mellitus (23,4%). Jeder vierte Patient erhielt Glukokortikoide und 44,1% wurden parenteral ernährt. 148 Patienten (78,7%) wiesen eine primäre Candidämie auf, 40 Patienten eine sekundäre, nicht Katheter-bedingte Infektion. Die Gesamtletalität der 188 auswertbaren Patienten betrug 36,7%. Die Letalität war mit 34,9% niedriger bei den Patienten mit einer frühen und wirksamen antimykotischen Behandlung und sie konnte auf 18,9% bei den Patienten gesenkt werden, bei denen neben einer frühen adäquaten antimykotischen Therapie auch eine Katheterentfernung innerhalb der ersten 48 Stunden erfolgt war. Ein höherer APACHE II-Score zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war signifikant assoziiert mit einer höheren Letalität, während eine frühe wirksame Therapie und die Katheterentfernung als signifikante protektive Faktoren gesichert werden konnten. Bei den Patienten mit einer sekundären, nicht Katheter-assoziierten Candida-Infektion war nur die frühe adäquate Therapie innerhalb von 48 Stunden mit einer signifikant niedrigeren Letalität verbunden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Daten dieser Studie zeigen, dass eine Katheterentfernung und die antimykotische Therapie innerhalb von 48 Stunden nach der ersten positiven Blutkultur lebensrettende Maßnahmen darstellen bei Patienten mit primärer Katheter-assoziiertes Candida-Sepsis. Auch bei Katheter-unabhängig entstandenen septischen**

## Candida-Infektionen sollte möglichst innerhalb von 48 Stunden eine wirksame antimykotische Behandlung eingesetzt werden.

GARNACHO-MONTERO, J. et al.  
J Antimicrob Chemother 2013; 68: 206-213

## Widersprüchliche Daten zu Ertapenem bei der Therapie von Infektionen durch ESBL-bildende Bakterien

In einer retrospektiven Analyse von Blutstrominfektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae wird die Gleichwertigkeit einer Therapie von Ertapenem (INVANZ) und Carbapenemen der Gruppe 2 postuliert und als Option zur Gabe von Carbapenemen mit breiterem Wirkungsspektrum empfohlen.<sup>1</sup> Ob diese Aussage tatsächlich belastbar ist, sollte allerdings aus folgenden Gründen kritisch hinterfragt werden.

1. In der Ertapenemgruppe waren signifikant häufiger Patienten mit Harnwegsinfektionen, die Patienten hatten seltener einen gestörten Immunstatus und immerhin hatten zwei Patienten Erreger, die gegen Ertapenem, nicht aber gegen andere Carbapeneme resistent waren.

2. Die Betrachtung von Daten aus vorangegangenen Publikationen lässt weitere Zweifel aufkommen, ob diese Empfehlung uneingeschränkt bestehen bleiben kann. Wenigstens die Hälfte der Infektionen durch ESBL-bildende Erreger sind Harnwegsinfektionen.<sup>2</sup> Damit stehen zumindest bei Harnwegsinfektionen alternative Therapieoptionen zur Verfügung, sofern sie als wirksam getestet wurden. Dazu zählt beispielsweise die Kombination Piperacillin-Tazobactam mit äquivalenten Therapieergebnissen.<sup>2,3</sup> Auch bei anderen als Harnwegsinfektionen unterscheidet sich die Letalität bei einer Piperacillin-Tazobactam-Therapie nicht von Infektionen durch gramnegative Stäbchenbakterien ohne ESBL-Bildung<sup>4</sup> oder in Kombination mit Amikacin im Vergleich zu Carbapenemen bei Patienten mit febriler Neutropenie.<sup>5</sup>

3. Die Plasmaproteinbindung der Substanz beträgt >90%, im Urin werden nur ca. 38% der Substanz in wirksamer Form ausgeschieden.<sup>6</sup> Zusammen mit einer Dosierung von 1,0 g/d resultieren hieraus pharmakokinetische Daten, die darauf hinweisen, dass selbst bei einem Normalgewicht bei einer MHK >0,25 mg/l die für einen klinischen Erfolg erforderliche Zeitdauer der Konzentration über der MHK (T >MHK) von 40% nicht erreicht wird.<sup>7</sup> Die Aktivität von Ertapenem gegen ESBL-bildende Bakterien ist im Vergleich zu Meropenem (MERONEM u.a.) deutlich geringer,<sup>8</sup> die Ertapenem MHK kann bis zu 1mg/l betra-

gen. Diese ungünstige Konstellation kann sehr wohl zu einem Therapieversagen führen.<sup>9,10</sup> Darüber hinaus sinkt am Ende des Dosierungsintervalls die Konzentration der freien (d.h. wirksamen) Substanz schon bei gesunden Personen ohne Vergrößerung des Verteilungsvolumens, wie es typischerweise bei septischen Patienten vorzufinden ist, nach 18 Stunden auf 0,1 mg/l, d.h. unter die MHK von ESBL-bildenden Bakterien.<sup>11</sup> Dies sind typische Voraussetzungen für die Selektion Carbapenem-resistenter Enterobacteriaceae.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Empfehlung einer Ertapenem (INVANZ)-Therapie bei Infektionen mit ESBL-Bildnern sollte mit Zurückhaltung gegeben werden, da die Datenlage widersprüchlich ist.**

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt ([www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de)).

## Harnwegsinfektionen

### Fosfomycin bei Harnwegsinfektionen mit multiresistenten Erregern?

Fosfomycin-Trometamol (MONURIL) ist für die Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen bei Frauen zugelassen. Studien zur Wirksamkeit bei Infektionen der Harnwege mit multiresistenten Erregern liegen nicht vor. In Cleveland, Ohio, wurden daher die Daten von 41 stationär behandelten Patienten retrospektiv ausgewertet, die wegen einer Harnwegsinfektion mit Carbapenem-resistenten Klebsiellen oder *Pseudomonas aeruginosa*, Vancomycin-resistenten Enterokokken oder ESBL-bildenden Enterobakterien behandelt wurden. Fast 90% der Erreger waren Fosfomycin-empfindlich. Dabei wurde ein Grenzwert von 64 mg/l zugrunde gelegt, der sich an den im Urin erreichbaren Konzentrationen orientiert. Die Patienten waren im Durchschnitt 62 Jahre alt, es wurden 19 Männer und 22 Frauen behandelt, meist wurden drei Dosen von jeweils 3,0 g Fosfomycin-Trometamol verabreicht. Nach mikrobiologischen Kriterien war die Behandlung nur bei 59% der Patienten erfolgreich, obwohl 86% der isolierten Erreger als „empfindlich“ eingestuft wurden. Bei einer differenzierten Betrachtung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der verursachenden Erreger, war diese Diskrepanz am größten bei Infektionen durch Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae*: die Erreger waren zu 92% in vitro empfindlich, die Therapie war bei diesen Patienten aber nur zu 46% erfolgreich.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Studie hat erhebliche Schwächen aufgrund der geringen Patientenzahl, der fehlenden Kontrolle und des retrospektiven Designs. Ob Fosfomycin-Trometamol (MONURIL) sinnvoll bei Harnwegsinfektionen mit multiresistenten Erregern angewandt werden kann, müssen weitere Studien zeigen.**

NEUNER, E. A. et al.  
Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:5744-5748

## Atemwegsinfektionen

**Amoxicillin sinnvoll bei akuten unkomplizierten Infektionen der tiefen Atemwege?**

Akute unkomplizierte Infektionen der tiefen Atemwege sind die häufigsten Indikationen für eine Antibiotikaverordnung in der Praxis. Zahlreiche nationale und internationale Leitlinien halten eine antibiotische Therapie bei unkomplizierten Infektionen nicht für gerechtfertigt und weisen auf die zunehmende Resistenzentwicklung auch im ambulanten Bereich bei führenden respiratorischen Infektionserregern hin. Eine umfangreiche Placebo-kontrollierte Studie versuchte erneut eine Klärung dieser umstrittenen Antibiotika-Indikation. Vom November 2007 bis zum April 2010 wurden in 16 Ambulanzen in 12 unterschiedlichen europäischen Ländern insgesamt 2.061 Patienten randomisiert, von denen 1.038 Patienten mit dreimal täglich 1 g Amoxicillin über sieben Tage behandelt wurden versus 1.023 Patienten, die Placebotabletten erhielten. Knapp 60% der Patienten waren Frauen, das mittlere Lebensalter betrug 49 Jahre, 47% waren Nichtraucher und die mittlere Dauer der Symptome (Husten, Sputumproduktion und andere) betrug über neun Tage vor der Konsultation und dem Einschluss in die Studie. 28,9% der Patienten waren 60 Jahre und älter, 15% wiesen eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung auf. Der primäre Endpunkt der Studie war die Dauer der Symptome, die beim Einschluss in die Studie als mittelschwer bezeichnet wurden. Sekundäre Endpunkte waren die Messung des Schweregrades der Symptome während der siebentägigen Behandlung und/oder das Auftreten einer Symptomverschlechterung. Hinsichtlich des primären Endpunktes gab es keine signifikanten Unterschiede; in der Amoxicillingruppe betrug die Symptombdauer im Median sechs Tage versus sieben Tage in der Placebogruppe. Allerdings berichteten signifikant weniger Patienten über neue oder verstärkte Symptome in der Amoxicillingruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Eine Subgruppenanalyse bei den äl-

teren Patienten über 60 oder 70 Jahren ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schwere der Symptome und auch der Dauer der Infekt-bezogenen Symptomatik. Führende Unverträglichkeitsreaktionen, wie Übelkeit, Hautexanthem oder Diarrhöen, wurden bei 28,7% der Patienten in der Amoxicillingruppe und in 24,0% in der Placebogruppe beobachtet. Ein Patient in der Amoxicillingruppe entwickelte eine anaphylaktische Reaktion. Zwei Patienten in der Placebogruppe und einer in der Amoxicillingruppe mussten wegen respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Probleme stationär eingewiesen werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei erwachsenen Patienten erwies sich in einer großen umfangreichen randomisierten Placebo-kontrollierten Studie in europäischen ambulanten Praxen eine Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.)-Therapie nicht als wirksamer bei akuten Infektionen der tiefen Atemwege mit Ausschluss von Pneumonien im Vergleich zu Placebo. Allerdings wiesen signifikant weniger Patienten in der Amoxicillingruppe neue oder sich verschlechternde Symptome unter der Therapie auf im Vergleich zur nicht-antibiotischen Behandlung.**

LITTLE, P. et al.  
Lancet Infect Dis 2013; 13: 123-129

## Antibiotika und Adipositas

**Tendopathie durch Chinolone: geringeres Risiko bei Übergewichtigen**

Chinolone gehören bei erwachsenen Patienten zu den am häufigsten verordneten Antinfektiva. Zu den seltenen, aber schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen dieser Arzneimittel zählen Tendopathien. In den USA wird seit Jahren mit einem speziellen Warnhinweis („black boxed warning“) auf dieses Risiko hingewiesen. Eine Immobilisierung insbesondere bei älteren Patienten kann gravierende Folgen haben. Daher wäre es wünschenswert, die Risikofaktoren genau zu kennen, die einen Patienten empfindlich für einen derartigen Schaden werden lassen. In einer aktuellen Studie wurden die Daten von mehr als sechs Millionen Patienten aus Großbritannien dementsprechend ausgewertet. Grundlage der Studie ist die Datenbank THIN (*the health improvement network*), in welche Daten von Allgemeinmedizinern eingegeben werden. Eine aktuelle Auswertung gab Hinweise auf die Diagnose Entzündung der Achillessehne bei etwa 28.000 der 6,4 Millionen

Patienten; eine Ruptur der Achillessehne war bei 7.685 Personen aufgetreten. Die Autoren überprüften, ob bei diesen Personen innerhalb von 30 Tagen vor der Diagnose „Sehnenschaden“ ein Chinolon verordnet worden war. Als Kontrolle wurden Patienten ermittelt, die während eines gleichen Zeitraums ein Jahr zuvor einen Sehnenschaden erlitten hatten. Erwartungsgemäß war die Verordnung eines Chinolons mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Achilles-Tendinitis oder -Ruptur assoziiert (odds ratio 4,3 bzw. 2,0). Die Assoziation mit einer Tendinitis war bei Personen mit einem Lebensalter von über 60 Jahren deutlicher als bei jüngeren (OR 8,3 vs. 1,6), und auch bei jenen, die gleichzeitig mit Glukokortikoiden behandelt wurden (OR 9,1 vs. 3,2).

Soweit entsprechen diese Befunde den bisher bekannten Zusammenhängen. Unerwartet war jedoch der Hinweis auf ein erhöhtes Risiko bei nicht-übergewichtigen Personen mit einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu Übergewichtigen mit einem BMI oberhalb dieses Wertes (OR 7,7 vs. 2,4). Dies ist überraschend, weil bei übergewichtigen Personen ohne Chinolontherapie ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Normalgewichtigen besteht. Die Autoren erklären dieses Ergebnis durch die geringeren Konzentrationen der Arzneistoffe im Körper der übergewichtigen Patienten, da die Dosierung der Chinolone in der Regel nicht an das Körpergewicht angepasst wird. Ein erhöhtes Risiko konnte auch für Patienten mit Diabetes oder mit einer Niereninsuffizienz bzw. Dialyse-Behandlung berechnet werden. Diese Zusammenhänge beruhten allerdings nur auf der Auswertung relativ kleiner Gruppen und waren nicht statistisch signifikant.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine neue Studie bestätigt die erhöhten Risiken einer Tendopathie bei Patienten mit Chinolonbehandlung. Das Risiko ist besonders erhöht bei Patienten über 60 Jahren und bei Patienten mit gleichzeitiger Glukokortikoid-Behandlung. Unerwartet ist der Befund, dass bei Übergewichtigen das Risiko im Vergleich zu Normalgewichtigen reduziert ist.**

WISE, B.L. et al.  
Am J Med 2012; 125:1228.e23-1228.e28

## Voriconazol bei übergewichtigen Patienten

Die Pharmakokinetik von Voriconazol (VFEND) bei übergewichtigen Probanden ist bereits früher untersucht worden. Die Studie zeigte, dass die Dosierung nicht an das Körpergewicht angepasst werden sollte, um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden (vgl. ZCT 2011;32:37-38). Angesichts der geringen therapeutischen Breite des Anti-



mykotikums sollten die Plasmakonzentrationen in einem Bereich gehalten werden, der sowohl eine gute Wirksamkeit, als auch eine gute Verträglichkeit wahrscheinlich macht. Mit Therapieversagen ist bei Konzentrationen unter 1 mg/l zu rechnen, während das Risiko für neurotoxische Wirkungen ab 5,5 mg/l deutlich zunimmt.

In einer aktuellen retrospektiven Analyse wurden die Daten von 66 normalgewichtigen und 21 übergewichtigen Patienten mit einem BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> miteinander verglichen. Bei allen war die Dosis des Arzneimittels nach dem tatsächlichen Körpergewicht berechnet worden. Bei zwei weiteren Gruppen von Patienten war das Azol nach dem Idealgewicht oder nach dem adjustierten Körpergewicht dosiert worden. Die mittleren Talspiegel lagen bei den Normalgewichtigen bei  $3,5 \pm 2,86$  mg/l. Bei den Übergewichtigen wurden folgende Werte gemessen:  $6,2 \pm 2,09$  mg/l (Dosierung nach tatsächlichem Körpergewicht),  $3,95 \pm 2,81$  mg/l (Idealgewicht) und  $3,3 \pm 1,32$  mg/l (adjusted body weight). Bedenklich ist, dass bei zwei Drittel der übergewichtigen Patienten aus der ersten Gruppe die Spiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs von  $> 5,5$  mg/l lagen. Allerdings waren neuro- oder hepatoxische Reaktionen bei diesen Patienten nicht häufiger als in den anderen Gruppen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei stark übergewichtigen Patienten wird initial eine Voriconazol (VFEND)-Dosierung nach dem idealen Körpergewicht empfohlen. Die weitere Therapie sollte unter Spiegelkontrolle erfolgen.

KOSELKE, E. et al.  
J Antimicrob Chemother 2012; 67:2957-2962

## Gastroenterologische Infektionen

**Helicobacter pylori Infektion: Drittlinien-Therapie erfolgreich mittels genotypischer Resistenzbestimmung**

Weltweit ist eine zunehmende Resistenz von *Helicobacter pylori* zu beobachten und in 5 bis 10% der Patienten werden Misserfolge selbst nach zwei Eradikationsbehandlungen beobachtet. Internationale Leitlinien empfehlen, zumindest nach zwei nicht erfolgreichen Behandlungen einen mikrobiologischen Sensibilitätstest des individuellen *H. pylori* durchzuführen. Diese Empfehlungen sind nicht leicht zu befolgen, da die Kulturen von *H. pylori* nur in 75 bis 90% positiv sind und die Bestimmung der MHK-Werte zeitaufwändig, teuer und nicht überall verfügbar ist. In einer prospektiven

multizentrischen Studie in Taiwan vom April 2009 bis April 2012 wurde geprüft, wie weit eine genotypische Resistenzbestimmung von *H. pylori* bei zweimal nicht erfolgreich vorbehandelten Patienten zu besseren Ergebnissen beitragen könnte. 135 Patienten wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen, von denen 131 Clarithromycin (KLACID u.a.) und 102 Levofloxacin (TAVANIC u.a.) in früheren Behandlungen erhalten hatten. Die Resistenzraten vor der aktuellen Behandlung betragen 86,5% gegenüber Clarithromycin, 46,9% gegenüber Levofloxacin, 9,4% gegenüber Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.), 58,3% gegenüber Metronidazol (CLONT u.a.) sowie 3,2% gegenüber Tetrazyklinen (diverse Handelsnamen). Sämtliche Patienten wurden mittels einer Sequenzialtherapie versorgt; in der ersten Woche erhielten sie täglich zweimal 40 mg Esomeprazol (NEXIUM u.a.) und zweimal 1 g Amoxicillin, gefolgt in der zweiten Woche mit der gleichen Dosis Esomeprazol und zweimal 500 mg Metronidazol (diverse Handelsnamen) plus zweimal 500 mg Clarithromycin, zweimal 250 mg Levofloxacin oder zweimal 500 mg Tetrazyklin (TETRACYCLIN WOLFF u.a.) täglich entsprechend der genotypischen Resistenzbestimmungen. Die Compliance der Patienten wurde kontrolliert und diejenigen mit einer geringeren als 80%igen Einnahme der verordneten Medikamente wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Eradikationsrate betrug 80,7% (109/135 Patienten) in der intention-to-treat-Analyse und 82,6% (109/132 Patienten) in der per Protokoll-Analyse. Die Eradikationsrate war bei den Patienten höher, bei denen die Behandlung mit Levofloxacin erfolgte im Vergleich zur Therapie mit Tetrazyklinen. Eine Amoxicillin-Resistenz und eine anamnestisch bekannte vorangegangene Sequenzialtherapie waren die dominierenden Risikofaktoren für eine nicht erfolgreiche Behandlung.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser prospektiven offenen Therapiestudie in Taiwan erwies sich eine einfache genotypische molekulare Screeningmethode als Basis für eine Drittlinientherapie der *Helicobacter pylori*-Infektion als sehr erfolgreich. Kontrollierte Vergleichsstudien sollten diesen therapeutischen Ansatz überprüfen.

LIYOU, J.-M. et al.  
J Antimicrob Chemother 2013; 68: 450-456

**Hepatitis C: Risikofaktoren für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms**

Patienten mit einer Hepatitis C haben ein Risiko für einen chronischen Verlauf der

Erkrankung mit der Entwicklung einer Zirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms. Durch eine Behandlung mit pegyliertem Interferon- $\alpha$  (PEGINTRON, PEGASYS) und Ribavirin (COPEGUS, REBETOL) kann bei etwa 50% der Patienten eine anhaltende antivirale Wirkung (*sustained virological response, SVR*) erreicht werden. Allerdings besteht weiterhin ein Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom. In Taiwan wurde bei insgesamt 871 Patienten mit einem SVR nach Risikofaktoren gesucht, die eine Vorhersage über die Entwicklung eines Karzinoms ermöglichen könnten. Innerhalb eines Zeitraumes von einem, drei und fünf Jahren entwickelten 0,8%, 1,2% und 3,0% der Patienten ein Leberkarzinom. Insgesamt waren es 37 der 841 Patienten. Es wurden die folgenden Faktoren für ein erhöhtes Risiko identifiziert: höheres Lebensalter (66,0 vs. 56,7 Jahre), niedrige Thrombozytenzahlen ( $17,5$  vs.  $13,1 \times 10^9/l$ ), Konzentrationen von  $\alpha$ -Fetoprotein von  $\geq 20$  ng/ml (12,6% vs. 45,9% der Patienten) und eine fortgeschrittene Fibrose mit einem Stadium F3-4 (36,8% vs. 86,5% der Patienten). Die Autoren schlagen aufgrund ihrer Ergebnisse ein neues Punktesystem vor, nach dem sich die Patienten in drei Risikogruppen einteilen lassen: niedriges Risiko (bis 10), mittleres Risiko (11 bis 15) und hohes Risiko (16 und höher). Das neue System erlaubt eine bessere Prognose und damit gezieltere Untersuchungen der besonders gefährdeten Patienten mit chronischer Hepatitis C hinsichtlich der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Ärzte aus Taiwan konnten zeigen, dass ein höheres Lebensalter, niedrige Thrombozytenwerte, hohe  $\alpha$ -Fetoprotein-Werte und eine fortgeschrittene Fibrose die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit chronischer Hepatitis C sind. Ein daraus abgeleitetes Punktesystem erlaubt eine optimierte Voraussage des Risikos.

CHANG, K.C. et al.  
J Antimicrob Chemother 2012; 67:2766-2772

## Spondylogene Infektionen

**Optimale Therapie der frühen Infektion nach Wirbelsäulen-Implantationschirurgie**

Die Indikationen für chirurgische Wirbelsäuleneingriffe mit Einlage von Implantaten haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Insbesondere die spinale Fusionschirurgie ist zu einem häufigen Ein-

griff geworden bei Spinalkanalstenosen, degenerativen Veränderungen und/oder Diskusprolaps. Die Häufigkeit von Infektionen nach derartigen Eingriffen wird in der internationalen Literatur mit immerhin 3 % angegeben. Nur wenige kontrollierte Studien haben sich mit einer optimalen Therapie derartiger Infektionen beschäftigt; insbesondere sind die Auswahl der Antibiotika und die Dauer der Therapie Gegenstand kontroverser Diskussionen. In einer prospektiven monozentrischen Studie wurde in Paris zwischen November 2004 und November 2007 analysiert, ob eine dreimonatige intensive antibiotische Therapie für die Behandlung von bakteriellen Infektionen nach derartigen Eingriffen ausreichend ist.

In einer auf Wirbelsäuleneingriffe spezialisierten orthopädischen Klinik wurden in dem genannten Zeitraum 1492 Patienten an der Wirbelsäule operiert, von denen 113 Patienten eine Infektion im Operationsgebiet entwickelten, von diesen Patienten erfüllten 50 die Einschlusskriterien der Studie. Das mediane Alter betrug 68 Jahre, 54% waren Männer, 42 (84%) erhielten einen Fusionseingriff und die Mehrzahl der Patienten wurde im lumbosakralen Bereich operiert. Eine frühe Infektion war definiert mit einem Zeitraum innerhalb der ersten 30 Tage nach dem operativen Eingriff und mindestens zwei Gewebeentnahmen mussten den gleichen Erreger aufweisen. Das implantierte Material bestand aus Titanium-Platten, Stäbchen oder Schrauben. Als Erreger wurden am häufigsten *S. aureus* bei 54% der Patienten nachgewiesen, zumeist (81%) als monomikrobielle Infektion. Sechs Prozent dieser Stämme waren MRSA-Isolate und 10% waren resistent gegenüber Fluorchinolonen. Enterobacteriaceae wurden bei 44% der Patienten nachgewiesen - zumeist (68%) in Mischkulturen. In 12% ließen sich Koagulase-negative Staphylokokken und in 10% *Enterococcus faecalis* sowie auch in 10% *Pseudomonas aeruginosa* anzüchten. Alle Patienten erhielten ein operatives Debridement, drei Patienten wurden innerhalb von zwei Wochen nach dem ersten Eingriff erneut einem weiteren Debridement unterzogen. Der mediane Zeitraum von den ersten Symptomen einer Infektion bis zum Debridement betrug drei Tage.

Sämtliche Patienten erhielten eine antibiotische Kombinationstherapie, die in den ersten zwei Wochen intravenös verabreicht wurde. Die häufigste Kombinationstherapie bestand in der Anfangsphase aus Cloxacillin (in Deutschland nicht im Handel) plus einem Fluorchinolon gefolgt von Cloxacillin plus Rifampicin (EREMFAT u.a.). Nach Abschluss der intravenösen Therapie wurden alle Patienten oral behandelt, wobei die Mehrzahl der Patienten (37) ebenfalls eine Kombinationstherapie erhielt. Die häufigsten oralen Kombinationen waren Fluorchinolon plus Rifampicin (16 Patienten), Fluor-

chinolon plus Betalaktam (7 Patienten) und Rifampicin plus Betalaktam (6 Patienten). Die mediane Nachbeobachtungsphase betrug 43 Monate; alle Patienten wurden für mindestens zwei Jahre nachverfolgt. Drei Patienten verstarben während dieser Phase an nicht Infektions-bedingten Erkrankungen. Bei drei Patienten war die Behandlung nicht erfolgreich, in einem Fall handelte es sich um ein Rezidiv mit einem MRSA und zwei Patienten erlitten eine Reinfektion mit einem neuen Erreger.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Im Gegensatz zu der Mehrzahl der bishe-**

**rigen Empfehlungen konnte diese Studie zeigen, dass eine gezielte dreimonatige antibiotische Therapie zusammen mit einem sorgfältigen chirurgischen Debridement bei Infektionen nach Wirbelsäulenimplantationschirurgie ausreichend gute Ergebnisse erzielen kann. Einschränkung muss auf die monozentrische und nicht vergleichende Studienanlage sowie die begrenzte Zahl von Patienten hingewiesen werden.**

DUBÉE, V. et al.  
Clin Infect Dis 2012; 55: 1481-1487

## Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie  
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode  
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann

Redaktion: Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Prof. Dr. med. W. R. Heizmann, München, Prof. Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugpreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 36,- Euro, für Studenten und Pensionäre 27,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 66,- Euro.

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, dass die Information ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.

## Abonnement-Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 36,- Euro
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 48,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

Datum und Unterschrift \_\_\_\_\_

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per E-Mail an [redaktion@zct-berlin.de](mailto:redaktion@zct-berlin.de) oder per Fax an 030-312 47 42

(schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!