

Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015

Mathias W. Pletz, Christian Eckmann, Stefan Hagel, Hans Jürgen Heppner, Kora Huber, Wolfgang Kämmerer, Franz-Josef Schmitz, Michael Wilke, Béatrice Grabein

Die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen ist mittlerweile eine gesamtgesellschaftliche Bedrohung. Der folgende Artikel gibt einen Überblick über die Klassifikation und klinische Bedeutung der wichtigsten multiresistenten Erreger (MRE) sowie die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Es werden Maßnahmen des „Antibiotic Stewardship“ vorgestellt, darunter die Therapie-Deeskalation und die Wahl der Initialtherapie.

Einleitung | Die Ausbreitung multiresistenter Erreger (MRE) schreitet rasant voran und erschwert eine erfolgreiche Antibiotikatherapie. Das European Center for Disease Control gibt an, dass MRE in Europa

- ▶ ca. 25 000 zusätzliche Todesfälle pro Jahr verursachen
- ▶ jährliche Zusatzkosten von über 1,5 Milliarden Euro (www.ecdc.europa.eu) verursachen.
- ▶ Außerdem verlängern sie die Hospitalisierungsdauer um 2,5 Millionen Tage.

Nur wenige neue Antibiotika befinden sich zurzeit in der klinischen Prüfungsphase. Daher ist mittelfristig keine Lösung des Problems zu erwarten. Die inadäquate Anwendung vorhandener Antibiotika beschleunigt die Resistenzausbreitung zusätzlich [1–4].

Multiresistente Erreger werden ein immer größeres Problem im Gesundheitswesen.

Klassifikation und Charakteristika | Die Infectious Diseases Society of America hat das Akronym ESKAPE für MRE geprägt, die eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit sind [5]:

- ▶ **Enterobacteriaceae:** multiresistent durch Bildung von Extended-Spectrum β -Lactamasen (ESBL) oder Carbapenemasen
- ▶ **Staphylococcus aureus,** Methicillin-resistent (MRSA)

- ▶ **Klebsiella pneumoniae** mit Bildung von Carbapenemasen
- ▶ **Acinetobacter spp.,** multiresistent
- ▶ **Pseudomonas aeruginosa,** multiresistent
- ▶ **Enterokokken,** insbesondere *E. faecium* mit und ohne Vancomycin-Resistenz (VRE)

Gegenüber diesen Erregern sind nur wenige Antibiotika wirksam. Häufig wird eine Infektion mit ESKAPE-Erregern initial inadäquat behandelt, was zu einem gehäuften Auftreten von Therapieversagen führt (▶ **Abb. 1**) [6].

Clostridium difficile | Eine neuere Publikation plädiert dafür, das Akronym in „ESCAPE“ umzuwandeln: Klebsiellen sollen unter „E“ mit anderen Enterobakterien zusammengefasst werden. Stattdessen sollte *Clostridium difficile* („C“) aufgrund

- ▶ seiner Virulenz,
 - ▶ der raschen Ausbreitung und
 - ▶ der hohen Rückfallraten nach erfolgter Therapie
- in die Definition aufgenommen werden [7].

MRGN-Definition | Das Robert Koch-Institut hat 2012 für multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) die Klassifikationen 3MRGN und 4MRGN eingeführt (s. Info-Kasten auf Seite 976). Hier ist die Resistenzsituation kritischer denn je. Laut neuen Richtlinien müssen Patienten mit 4MRGN-Infektionen immer isoliert werden. Bei Patienten mit 3MRGN ist dies nur noch in Risikobereichen

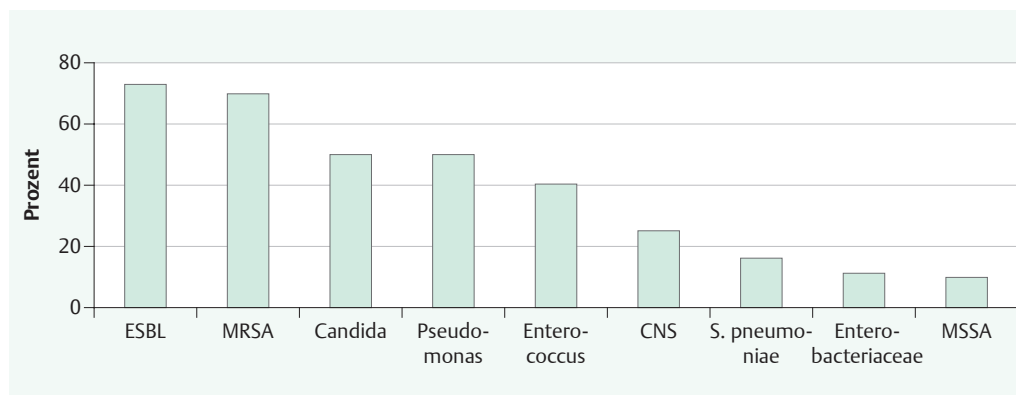


Abb. 1 Prozentualer Anteil der inadäquaten Erstlinientherapie in Abhängigkeit vom Erreger [8].

ESBL: Bakterien, die Extended-Spectrum β -Lactamasen bilden
 MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
 CNS: Koagulase-negative Staphylokokken
 MSSA: Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*

der Fall, wie auf der Intensivstation, bei Dialysepflichtigen und bei immunsupprimierten Patienten.

Cave Aufgrund dieser reduzierten Isolationsanforderungen ist eine weitere nosokomiale Ausbreitung nicht ausgeschlossen.

Multiresistente gramnegative Erreger

3MRGN | Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 in der Klinik wichtigen Antibiotika-Gruppen

4MRGN | Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen alle 4 Antibiotika-Gruppen

2MRGN neopäd | Da in der Neonatologie / Pädiatrie Fluorchinolone nicht eingesetzt werden sollten, wurde 2013 die Klassifikation um „2MRGN neopäd“ erweitert [9].

Vier klinisch relevante Antibiotika-Gruppen:

- ▶ Cephalosporine der 3./4. Gen. (Cefotaxim bzw. Ceftazidim)
- ▶ Acylureidopenicilline (Piperacillin / Tazobactam)
- ▶ Fluorchinolone (Ciprofloxacin)
- ▶ Carbapeneme (Imipenem bzw. Meropenem)

Multiresistente gramnegative Erreger

Enterobacteriaceae mit Extended-Spectrum β -Lactamasen | Bakterien, die Extended-Spectrum β -Lactamasen (ESBL) bilden, können Penicilline und Cephalosporine inaktivieren. Nur ein Teil der ESBL wird durch β -Laktamase-Inhibitoren gehemmt. Häufig sind diese Enterobacteriaceae auch gegen andere Antibiotika-Klassen wie Fluorchinolone resistent (3MRGN und 4MRGN). Mittlerweile gibt es weltweit ein nicht mehr kontrollierbares und stetig wachsendes Reservoir an Personen, die mit ESBL-bildenden Erregern enteral kolonisiert sind [10, 11]. Nach Angaben des EU-Resistenz-Surveillance-Programms (EARS.net) lag 2012 die durchschnittliche ESBL-Rate für *E. coli* bei 20%, für *Klebsiella* spp. bei 46%.

Bei ESBL-Infektionen sind

- ▶ Carbapenem-Antibiotika,
 - ▶ Tigecyclin und
 - ▶ Fosfomycin
- die Mittel der Wahl.

Da Fosfomycin zu einer schnellen Resistenzentwicklung führt, sollte es nicht als Monotherapie eingesetzt werden. Ausnahme ist hier die

umstrittene Einmalgabe bei Harnwegsinfektionen.

Resistenzen durch Carbapenemasen | Enterobacteriaceae können auch Carbapenemasen bilden. Carbapenemasen sind derzeit am häufigsten bei *Klebsiella pneumoniae* anzutreffen (*K. pneumoniae*-Carbapenemasen: KPC), können aber auch bei anderen gramnegativen Erregern wie *E. coli* und *Acinetobacter* spp. vorkommen [18].

Therapie bei Carbapenem-Resistenzen | Für eine gezielte Therapie stehen nur noch wenige Optionen zur Verfügung. Empfohlen werden Antibiotika-Kombinationen, die Colistin bzw. Tigecyclin beinhalten. Eine multivariate Analyse zeigte, dass bei Patienten mit KPC-*Klebsiella pneumoniae*-Infektionen die gezielte Kombinationstherapie mit einem verbesserten Überleben assoziiert war. In dieser Studie hatten Patienten, die mit einer dreifachen Kombination von Colistin, Tigecyclin und Carbapenem behandelt wurden, die höchste Überlebensrate [37]. Von entscheidender Bedeutung ist die hohe Dosierung von Colistin. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird:

- ▶ eine Ladungsdosis von bis zu 10 Millionen IU (gewichtsadaptiert) und
- ▶ eine Tageserhaltungsdosis von bis zu 20 Millionen IU (adaptiert an die Kreatininclearance) empfohlen. Die Gabe sollte auf 2–3 Einzeldosen verteilt werden. Diese Werte liegen deutlich über den 3×1 Million IU, die in älteren Fachinformationen genannt werden [12].

Carbapenemresistenz durch Porinverlust | Eine Carbapenemresistenz entsteht nicht nur durch Expression von Carbapenemasen, sondern auch durch Verlust bestimmter Kanalproteine (Porine). Das ist vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa* der Fall. Bei 4MRGN *Acinetobacter*-Stämmen sind Colistin oder Tigecyclin *in vitro* wirksam. Jedoch wurden bereits erste *Acinetobacter*-Stämme mit Resistenzen gegen Tigecyclin beschrieben [13].

Bei 4MRGN-*Pseudomonas-aeruginosa*-Stämmen bleibt mitunter nur noch die Empfindlichkeit gegenüber Colistin.

Multiresistente Grampositive Erreger

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* | Die Methicillin-resistente-*Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA) sind inzwischen weit verbreitet. Neben den klassischen nosokomialen MRSA-Stämmen wurde v.a. in den USA die Ausbreitung sogenannter „Community-acquired“ MRSA (CA-

MRSA) bei Personen ohne besondere Risikofaktoren beobachtet. CA-MRSA sind in Deutschland weiterhin selten. CA-MRSA können durch den besonderen Pathogenitätsfaktor Panton-Valentine Leukozidin eine höhere Virulenz als die klassischen nosokomialen Stämme aufweisen. Tierexperimentelle Studien und klinische Beobachtungen zeigten, dass diese MRSA-Stämme zu einem schwereren Verlauf und häufigeren Abszessen führen [14, 15].

„Livestock-associated“ MRSA | Die Livestock-associated-MRSA-Stämme (LA-MRSA) besiedeln Nutztiere, vor allem Schweine. Daher sind Menschen, die Kontakt zur kommerziellen Tiermast haben, besonders durch LA-MRSA-Infektionen gefährdet [16].

Im Krankenhaus erworbene MRSA | Im Krankenhaus erworbene MRSA („hospital-associated“ MRSA: HA-MRSA) ist weiterhin am häufigsten

Tab. 1 Aktuell verfügbare und zukünftige MRSA-wirksame Antibiotika (AB)

MRSA: Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*,
VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken,
cSSTI: komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen,
cIAI: komplizierte intraabdominale Infektionen,
CAP: ambulant erworbene Pneumonie

	AB-Klasse	Indikationen	Erregerspektrum
Vancomycin	Glykopeptid	schwere Infektionen mit resistenten grampositiven Erregern oder bei β -Lactam Allergie	Gram + inkl. MRSA
Linezolid	Oxazolidinon	nosokomiale Pneumonie, cSSTI	Gram + inkl. MRSA, VRE
Daptomycin	Lipopeptid	cSSTI, Bakteriämie, rechtsseitige infektiöse <i>S. aureus</i> -Endokarditis Cave Keine Wirksamkeit bei Pneumonie	Gram + inkl. MRSA, VRE (bei VRE höhere Dosierung erforderlich)
Teicoplanin	Glykopeptid	schwerwiegende Infektionen mit grampositiven Erregern; nicht in USA zugelassen	Gram + inkl. MRSA,
Quinupristin / Dalfopristin	beides Streptogramine	cSSTI, nosokomiale Pneumonie und VRE-Infektionen, falls kein anderes Antibiotikum geeignet / verfügbar ist; in Deutschland nicht verfügbar	Gram + inkl. MRSA, VRE
Telavancin	Lipoglykopeptid	in Europa für nosokomiale Pneumonie zugelassen; In USA und Kanada für cSSTI zugelassen	Gram + inkl. MRSA,
Tigecyclin	Glycylcyclin	cSSTI und cIAI; Breitspektrumantibiotikum zur Initialtherapie bei Verdacht auf MDR Erreger; In USA auch für CAP zugelassen	Gram + inkl. MRSA, VRE und Enterobacteriaceae inklusive (ESBL- und Carbapenemase-Bildner); Acinetobacter,
Ceftarolin	Cephalosporin	cSSTI und CAP Breitspektrumantibiotikum zur Initialtherapie	Gram + inkl. MRSA und Enterobacteriaceae (nicht ESBL und Carbapenemase-Bildner)
Ceftobiprol	Cephalosporin	CAP und nosokomiale Pneumonie Breitspektrumantibiotikum zur Initialtherapie	Gram + inkl. MRSA sowie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und Enterobacteriaceae (nicht ESBL und Carbapenemase-Bildner)
Dalbavancin	Lipoglykopeptid	im Zulassungsverfahren; cSSTI-Phase-3-Studie erfolgreich abgeschlossen; FDA-Zulassung für akute SSTI	Gram + inkl. MRSA,
Oritavancin	Lipoglykopeptid	im Zulassungsverfahren; cSSTI-Phase-3-Studie erfolgreich abgeschlossen; FDA-Zulassung für akute SSTI	Gram + inkl. MRSA,
Tedizolid	Oxazolidinon	cSSTI-Phase-3-Studie abgeschlossen; FDA-Zulassung für cSSTI	Gram + inkl. MRSA, VRE

[16], jedoch gibt es Hinweise auf einen leichten Rückgang von HA-MRSA-Infektionen. Dafür sprechen die Ergebnisse verschiedener nationaler und internationaler Antibiotikaresistenz-Surveillance-Systeme:

- ▶ ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland),
- ▶ KISS (Krankenhaus-Infektion-Surveillance-System),
- ▶ Resistenzstudie der PEG (Paul-Ehrlich-Gesellschaft),
- ▶ EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network).

Die EARS-Net-Daten aus Deutschland zeigen, dass in Blutkulturisolaten die Methicillin-Resistenzrate bei *S. aureus* von 21 % in 2010 auf 16 % in 2011 zurückgegangen ist [35].

Eine Standardtherapie, die für alle Patienten mit MRSA-Infektionen gilt, gibt es nicht. Die Behandlung sollte in Abhängigkeit von Fokus, Schweregrad der Infektion und Begleiterkrankungen gewählt werden [17] (▶ **Tab. 1**).

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) | *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*

ESBL- Enterobacteriaceae sind häufig gegen viele Antibiotika-Klassen resistent. Mittlerweile wächst weltweit das Reservoir an Personen, die mit ESBL-Erregern kolonisiert sind, unkontrollierbar weiter.



Bildnachweis: CDC – Medical Illustrator/James Archer

sind häufige Erreger nosokomialer Infektionen (außer Pneumonie) [18]. *E. faecium* verfügt über ein breiteres Spektrum an intrinsischen und erworbenen Antibiotikaresistenzen und ist daher eine zunehmende Bedrohung für immunsupprimierte und intensivmedizinisch versorgte Patienten.

Zunahme der VRE-Infektionen | Im europäischen Vergleich hat Deutschland einen der höchsten Anteile an Vancomycin-resistenten Enterokokken [18]. Die Anzahl der Enterokokken-Infektionen nimmt zu, u.a. weil häufig Antibiotika mit einer sogenannten „Enterokokkenlücke“ eingesetzt werden. Fluorchinolone und Cephalosporine sind unwirksam gegen Enterokokken und führen somit zu einer selektiven intestinalen Anreicherung.

Enterokokken-wirksame Antibiotika | Insbesondere bei Patienten mit

- ▶ postoperativer Peritonitis,
- ▶ tertiärer Peritonitis,
- ▶ schwerer abdomineller Sepsis,
- ▶ Antibiotika-Vorbehandlung oder
- ▶ Gefahr einer Endokarditis (Peritonitis bei künstlichen Herzklappen)

sollten kalkuliert Enterokokken-wirksame Antibiotika eingesetzt werden [19, 20]. Bei pulmonalen Infektionen hingegen spielen Enterokokken keine Rolle, ihr Nachweis aus respiratorischen Sekreten wird in der Regel als Kolonisation – und somit als nicht behandlungspflichtig bewertet [21].

Bei VRE sind Linezolid und Tigecyclin oftmals die einzigen Therapieoptionen. Wird Daptomycin gegen VRE eingesetzt, muss aufgrund der im Vergleich zu Staphylokokken höheren minimalen Hemmkonzentration auch eine höhere Dosierung (z. B. 8–10 mg/kg) gewählt werden [22–24].

Clostridium difficile | Clostridium-difficile-assoziierte Infektionen (CDI) sind ein zunehmendes Problem, insbesondere bei älteren Patienten mit Komorbiditäten. Eine schwer verlaufende CDI ist meldungspflichtig (gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 5 a Infektionsschutzgesetz). Dies gilt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- ▶ erneute Hospitalisierung aufgrund einer rekurrenten CDI
- ▶ Verlegung auf eine Intensivstation
- ▶ chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis
- ▶ Tod < 30 Tage nach Diagnosestellung und CDI als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung
- ▶ Nachweis des virulenteren Ribotyps 027

CDI-Behandlung | Bei leichten bis mittelschweren Verläufen sollte laut Leitlinien mit Metronidazol behandelt werden. Bei schwerer CDI wird Vancomycin per os empfohlen. Trotz leitliniengerechter Behandlung kommt es zu häufig zu Rückfällen [25, 26]. Daher wird auch der Einsatz von Fidaxomicin empfohlen. Klinische Studien haben gezeigt, dass dieses Antibiotikum die CDI-Rückfallraten senken kann [27, 28]. Tigecyclin und Rifaximin sind in vitro ebenfalls wirksam, die klinische Erfahrung beschränkt sich bisher aber auf publizierte Fallberichte [29, 30].

Maßnahmen gegen MRE

Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART)

Den Kampf gegen die multi-resistenten Erreger führen nicht nur Ärzte und Patienten.

- In Deutschland werden sie von
- ▶ politischen Programmen,
 - ▶ verschärften behördlichen Maßnahmen,
 - ▶ dem Antibiotic-Stewardship-Programm (ABS) und
 - ▶ neuen Leitlinien infektiologischer Fachgesellschaften unterstützt.

Die Bundesregierung hat 2008 die „Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie“ (DART) ins Leben gerufen. Das DART-Programm umfasst gesamtgesellschaftliche Maßnahmen, die der Resistenzentwicklung entgegenwirken sollen: Hierzu gehören

- ▶ die Aktualisierung und Anpassung des Infektionsschutzgesetzes sowie
- ▶ die Einführung von Meldepflichten für resistente Erreger.

Antiinfektiva, Resistenz und Therapie Kommission (ART)

| 2011 ist das „Gesetz zur Änderung des Infektionsschutzgesetzes und weiterer Gesetze“ in Kraft getreten. Mit der Änderung des § 23 Absatz 2 wurde die Kommission „Antiinfektiva, Resistenz und Therapie“ (ART) eingerichtet. ART ist ein unabhängiges Expertengremium. Seine Arbeit wird vom Fachgebiet „Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch“ (FG37) des Robert Koch-Institutes koordiniert. ART steht in enger Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und den Fachgesellschaften. Die Aufgabe ist es, Empfehlungen für Standards zu Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten nach aktuellem Stand der medizinischen Wissenschaft zu erarbeiten [36].

Antibiotic Stewardship | Antibiotic Stewardship (ASB) ist das Bemühen, den rationellen Einsatz

von Antibiotika nachhaltig zu sichern. Das 2011 geänderte Infektionsschutzgesetz fordert ein Qualitätsmanagement mit regelmäßiger Messung von

- ▶ Infektionsinzidenzen,
- ▶ Erregerepidemiologie,
- ▶ Erregerresistenz,
- ▶ Antibiotikaverbrauch.

Eine regelmäßige Datenanalyse soll helfen, spezifische Maßnahmen zu entwickeln.

Für erfolgreiches Antibiotic Stewardship sind entsprechend ausgebildete Experten notwendig [31]. Um ihren Einsatz zu ermöglichen, wurde 2013 vom Gesetzgeber eine finanzielle Förderung für Krankenhäuser beschlossen.

Kürzlich ist eine interdisziplinäre S3-Leitlinie zu Antibiotic Stewardship erschienen [31]. Der Infokasten fasst die wichtigsten ABS-Maßnahmen für die Klinik zusammen:

Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus

- ▶ Etablierung eines interdisziplinären ABS-Teams (Mikrobiologe, Apotheker, Infektiologe)
- ▶ Anpassung der hauseigenen Therapierichtlinien an Empfehlungen / Leitlinien von Fachgesellschaften unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation
- ▶ Beachtung von Interaktionen und Verträglichkeit / Nebenwirkungen
- ▶ rasche Diagnostik zur Resistenzerkennung
- ▶ Therapiedauer: so lange wie nötig, so kurz wie möglich
- ▶ keine perioperative Antibiotikaphylaxe über 24 Stunden
- ▶ umfassende Schulungen für den Umgang mit und den Einsatz von Antibiotika sowie im Bereich Krankenhaushygiene
- ▶ Deeskalationstherapie, wenn möglich
- ▶ Umstellung auf orale Antibiotika sobald wie möglich
- ▶ Kombinationstherapie nur dann, wenn erforderlich
- ▶ kein einseitiger Antibiotikaeinsatz
- ▶ Nutzung unterschiedlicher Substanzen, indikations- und patientenspezifisch, um weitere Resistenzselektion zu vermeiden

Initial- und Deeskalationstherapie

Kalkulierte Initialtherapie | Infektionen durch multiresistente Erreger verursachen eine höhere Letalität und Morbidität sowie höhere Kosten. Der Grund: Die adäquate Therapie wird zu spät



**Prof. Dr. med.
Mathias W. Pletz**

ist Internist, Pneumologe und Infektiologe und leitet das Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Jena. Mathias.Pletz@med.uni-jena.de



**Prof. Dr. med.
Christian Eckmann**

ist Chefarzt an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Peine



Dr. med. Stefan Hagel, MSc.

ist Oberarzt im Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Jena.



**Prof. Dr. med.
Hans Jürgen Heppner**

ist Chefarzt an der Geriatrischen Klinik & Tagesklinik, Lehrstuhl für Geriatrie Universität Witten/Herdecke



Dr. Kora Huber

ist Consultant für Infektiologie, Ober-Ramstadt

eingeleitet [6, 32]. Es gibt Risikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit für eine Beteiligung multiresistenter Erreger bei Infektionen erhöhen. Diese müssen – unter Anwendung aktueller Leitlinien – bei der Auswahl der Therapie berücksichtigt werden. Vor allem bei kritisch Kranken ist ggf. eine breitere empirische/kalkulierte Initialtherapie nötig [21].

Risikofaktoren für multiresistente Erreger

- ▶ langer Aufenthalt im Krankenhaus oder auf der Intensivstation
- ▶ Antibiotika-Vortherapie innerhalb der letzten 3 Monate
- ▶ Katheter, Sonden
- ▶ lange Antibiotika-Therapie
- ▶ Unterbringung in einem Pflegeheim
- ▶ Krankenhausaufenthalt in den letzten 3 Monaten
- ▶ Immundefizienz
- ▶ Mangelernährung
- ▶ Dialyse, chronische Wunden, Diabetes, Multimorbidität

Deeskalation | Nach 2-3 Tagen unter der kalkulierten initialen Breitband-Antibiotikatherapie sollte geprüft werden, ob eine Deeskalation der Therapie infrage kommt. Sofern der Patient gut auf die Behandlung angesprochen hat und keine multiresistenten Erreger nachgewiesen wurden, sollte die Therapie auf eine gezielte Monotherapie bzw. auf ein Antibiotikum mit schmalereem Wirkspektrum umgestellt werden. Diese Form der Deeskalation hilft, den Verbrauch wirksamer Antibiotika zu reduzieren ohne den Patienten zu gefährden [21, 31]. Der fehlende Erregernachweis erschwert häufig die Deeskalation. Hierzu hat die aktuelle S3-Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie aber konkret Stellung bezogen. Sie empfiehlt, wann und wie eine Therapie auch bei fehlendem Erregernachweis deeskaliert werden soll [21].

Antibiotika-Vielfalt

Vielfalt der Substanzen nutzen | Um die Resistenzentwicklung zu minimieren, ist der ausgewogene Einsatz unterschiedlicher Antibiotika-Klassen notwendig [31].

Cave Manche Antibiotika, z. B.

- ▶ Cephalosporine der 3. Generation,
 - ▶ Cephalosporine der 4. Generation und
 - ▶ Fluorchinolone
- fördern insbesondere eine MRE-Selektion.

Diese Substanzen sollten zurückhaltend eingesetzt werden. Laut der S3-Leitlinie ist der Einsatz von vielfältigen Antibiotika ein evidenzbasierter Bestandteil von Antibiotic Steward-

ship. Daher wird ausdrücklich empfohlen, die Therapie mit unterschiedlichen Antibiotika indikations- und patientenspezifisch zu führen, um den Selektionsdruck zu senken [31].

Richtige Substanz wählen | Bei manchen MRE-Infektionen stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Hier sollten die Stärken und Schwächen der unterschiedlichen Substanzen berücksichtigt werden. Kleine Moleküle, wie Linezolid oder Tigecyclin, penetrieren schnell und tief ins Gewebe und erreichen so rasch hohe Konzentrationen am Zielort der Infektion – bei vergleichsweise niedrigen Serumspiegeln. Demgegenüber erzielen große Moleküle, z. B. Daptomycin und Vancomycin, hohe Serumspiegel und eignen sich daher besonders für die Therapie von Blutstrominfektionen. Bakteriämien sollten bevorzugt mit bakteriziden Antibiotika behandelt werden.

Interaktionen von Antibiotika | Wenn mehrere Arzneimittel gleichzeitig eingenommen werden, kann es zu klinisch relevanten Wechselwirkungen kommen, darunter auch zu Toxizität oder Wirkungsverlust [33]. Aus diesem Grund sind Antibiotika mit geringem Interaktionspotenzial zu bevorzugen. Datenbanken und Fachinformationen geben Auskunft über mögliche Interaktionen (<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>).

Pharmakoökonomie | Antibiotika verursachen nur einen kleinen Anteil der Kosten für die Krankenhausbehandlung (3–5%). Daher betrachten die Kosten-Nutzen-Analysen von ABS-Programmen nicht nur die Ersparnis von Medikamentenkosten.

Sie zeigen auch, dass eine adäquate Antibiotikatherapie

- ▶ Sterblichkeit
 - ▶ Liegedauer
 - ▶ Behandlungsdauer und
 - ▶ Gesamtbehandlungskosten
- senken und die Patientensicherheit verbessern kann [31].

Gerade in Gesundheitssystemen, in denen die Therapie pauschal für diagnosebezogene Fallgruppen (DRG) vergütet wird, ist die Verweildauer des Patienten wichtig. Liegt er länger im Krankenhaus als im DRG-Durchschnitt vorgesehen, verursacht seine Behandlung Verluste.

Adäquate Therapie senkt Kosten | Eine inadäquate Initialtherapie geht signifikant häufiger mit einem langen Krankenhausaufenthalt einher [34]. Darüber hinaus kann die frühe Umstellung auf orale Antibiotika eine frühzeitigere Entlassung des Patienten ermöglichen [30].

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Die Ausbreitung von MRE wird durch den zunehmenden Einsatz von Antibiotika beschleunigt.
- ▶ Bei kritisch Kranken sind MRE-Infektionen mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert.
- ▶ Stringente Hygienemaßnahmen und ein rationaler Einsatz von Antibiotika (Antibiotic Stewardship) wirken der Ausbreitung von MRE entgegen.
- ▶ ABS-Strategien sind u. a.:
 - ▶ Therapie-Deeskalation bei klinischer Besserung,
 - ▶ kürzere Therapie und perioperative Prophylaxe nicht über 24 Stunden,
 - ▶ reduzierter Einsatz von Antibiotika, die besonders starke MRE-Selektoren sind (Cephalosporine und Fluorochinolone).

Interessenkonflikt

MP hat an internationalen und nationalen scientific advisory boards von Astra Zeneca, Basilea, GSK, MSD, Novartis und Pfizer teilgenommen sowie Vortragshonorare dieser Firmen erhalten.

CE hat Vortragshonorare von folgenden Firmen erhalten: AstraZeneca, Bayer, Cubist, Merk Sharp & Dohme Novartis und Pfizer.

SH hat Vortragshonorare von Pfizer, MSD und AstraZeneca erhalten.

HJH hat Vortragshonorare von Pfizer Oharma, Bayer HealthCare, Astellas, Dr. Plegier Pharma und Publikationsunterstützung von Fa. Pfizer GmbH erhalten.

KH hat im Rahmen der Tätigkeit als Consultant für Infektiologie mit verschiedenen pharmazeutischen Firmen zusammen gearbeitet (u. a. Medical Writing).

WK erklärt, dass im Zusammenhang mit dem vorliegenden Text keine Interessenkonflikte bestehen; er hat Vortragshonorare und Honorare für Moderationen von Novartis, Pfizer und Sanofi erhalten. WK hat Honorare für die Teilnahme an Advisory Boards von Boehringer Ingelheim, Fresenius-Kabi, LeoPharma und Pfizer erhalten.

FJS hat Vorträge für Astellas, Bayer, Infectopharm, MSD, Novartis und Pfizer gehalten und war in Advisory Boards von Astellas, MSD und Pfizer tätig. FJS besitzt keine Aktien der Firmen, ist nicht an Patenten beteiligt und hat keine sonstigen wirtschaftlichen Verflechtungen mit diesen oder anderen Pharmafirmen.

MW hat Honorare und Forschungsgelder von: Pfizer, Astellas, Thermofisher Scientific, Ophardt Hygiene und Cepheid erhalten und ist Mitglied in der Paul-Ehrlich Gesellschaft und in der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene.

BG hat Vortragshonorare von Astellas, AstraZeneca, Basilea, Bayer, Infectopharm, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, SAGE, Schüle & Mayr, Reiseunterstützung von Astellas, MSD, Novartis und Pfizer erhalten und ist Mitglied in Beratungsgremien von AstraZeneca, Basilea, Bayer und MSD

Literatur

- 1 Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589–1596
- 2 Lodise Jr TP, McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on

- outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3731–3733
- 3 Owens RC Jr. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61: 110–128
 - 4 Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl 4.): S341–S345
 - 5 Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1–12
 - 6 Cardoso T, Ribeiro O, Aragao IC et al. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 375
 - 7 Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 992–993
 - 8 Fernandez-Cruz A, Eworo A, Alcalá L et al. Delay in Administration of Adequate Antimicrobial Therapy Correlates with a Worse Prognosis in an Unselected Population with Bloodstream Infection (BSI). 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco: American Society for Microbiology; 2009: K-257
 - 9 Von Baum H, Kaase M, Meyer E et al. Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiologisches Bulletin* 2011, 337–339
 - 10 Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andreumont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 744–758
 - 11 Lubbert C, Straube L, Stein C et al. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol* 2015; 305: 148–156
 - 12 Stocker H, Kern WV. Colistin. *Internist (Berl)* 2013; 54: 936–944
 - 13 Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR et al. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 567–570
 - 14 Becker K, Kriegeskorte A, Sunderkotter C et al. Chronisch rezidivierende Infektionen der Haut und Weichgewebe durch *Staphylococcus aureus*. *Der Hautarzt* 2014; 65: 15–25
 - 15 Löffler B, Niemann S, Ehrhardt C et al. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 1041–1051
 - 16 Layer F, Werner G. Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland – Update 2011/2012. *Epidemiologisches Bulletin* 2013; 187–192
 - 17 Welte T, Pletz MW. Antimicrobial treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: current and future options. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 391–400
 - 18 Gastmeier P, Schroder C, Behnke M et al. Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1660–1664

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-102452>



Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer
ist Chefarmpharmazeutiker an der Klinikapotheke, Klinikum Augsburg



Prof. Dr. med. Franz-Josef Schmitz
ist Chefarzt am Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Hygiene, Umweltmedizin und Transfusionsmedizin Mühlenkreiskliniken, Johannes Wesling Klinikum Minden



Dr. Michael Wilke
ist Geschäftsführer der Dr. Wilke GmbH – Inspiring Health, München



Dr. med. Béatrice Grabein
ist leitende Ärztin der Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene am Klinikum der Universität München

DOI 10.1055/s-0041-102452
Dtsch Med Wochenschr
2015; 140: 975–981
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

- 19 Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133–164
- 20 Bodmann KF, Grabein B und die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., Hrsg. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. Rheinbach; 2010
- 21 Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. *Pneumologie* 2012; 66: 707–765
- 22 Eckmann C, Dryden M, Montravers P et al. Antimicrobial treatment of “complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines ? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res* 2011; 16: 115–126
- 23 Eckmann C, Montravers P, Bassetti M et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (Suppl. 2): ii25–ii35
- 24 Balli EP, Venetis CA, Miyakis S. Systematic Review and Meta-Analysis of Linezolid versus Daptomycin for Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 734–739
- 25 Kuijper EJ, Wilcox MH. Decreased effectiveness of metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis* 2008; 47: 63–65
- 26 Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 2): 1–26
- 27 Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422–431
- 28 Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C et al. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2892–2900
- 29 Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1732–1735
- 30 El-Herte RI, Baban TA, Kanj SS. Recurrent refractory *Clostridium difficile* colitis treated successfully with rifaximin and tigecycline: a case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 228–230
- 31 de With K, Allerberger F, Armann S et al. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2013 (AWMF-Registriernummer 092/001)
- 32 Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 913–920
- 33 Kämmerer W. Klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2011; 48: 480–492
- 34 Schindler A, Wilke M. Finanzierung und Entgeltsystem 2013. Erreger im Keim ersticken. Führen und Wirtschaften im Krankenhaus 2013; 3: 288–292
- 35 European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance interactive database http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx Letzter Zugriff am 18.05.2015
- 36 Robert Koch-Institut. Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie 2013. http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/ART_node.htm Letzter Zugriff am 19.05.2015
- 37 Tumbarello, M, Viale P, Viscoli C et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 943–950