

Antimikrobielle Therapie der Sepsis

Empfehlungen einer Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Klaus-Friedrich Bodmann und Friedrich Vogel unter Mitarbeit von Wolfgang Graninger, Michael Kresken, W. Dieter Paar, Georg Peters, Ernst Rietschel, Harald Seifert, Pramod Shah, Fritz Sörgel, Wolfgang Stille, Christian Tauchnitz, Matthias Trautmann, Uwe Ullmann, Hannes Wacha, Bernd Wiedemann

Die Therapie der Sepsis stellt für den klinisch tätigen Arzt eine der größten Herausforderungen dar. Insbesondere im Bereich der Intensivmedizin kommt der Sepsis und dem septischen Schock aufgrund der unverändert hohen Letalität von 40 bis 60 % eine besondere Bedeutung zu. Die Inzidenz der Sepsis beträgt etwa 5 bis 15 Erkrankungen auf 1000 Krankenhauspatienten. Die Inzidenz der Sepsis-Fälle im Bereich der Intensivpatienten wird in der Literatur mit 3 bis 5 % angegeben. Es werden jedoch auch höhere Inzidenzzahlen genannt. Hierfür sind die unterschiedlichen Kriterien der Sepsis-Diagnose und -Definition sowie die Zusammensetzung des Krankengutes hinsichtlich der Grundleiden verantwortlich zu machen. Zu den prädisponierenden Erkrankungen gehören alle Formen der Abwehrschwäche, zum Beispiel Tumorleiden, Diabetes mellitus, Nieren-, Lebererkrankungen und Hämoblastosen, im Bereich der operativen Intensivmedizin zum Beispiel Polytraumen, Verbrennungen und große risikoreiche Eingriffe. Die wirksame antimikrobielle Therapie stellt die wichtigste Behandlungsoption dar. Sie wird ergänzt durch die allgemeine Intensivtherapie und gegebenenfalls durch eine Sanierung der Infektionsquelle.

Die Erarbeitung eines antimikrobiellen Therapiekonzeptes der Sepsis war bereits das Ziel der Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) in ihrer Publikation zur parenteralen Antibiotika-Therapie aus dem Jahre 1999. In der vorliegenden Empfehlung sind die Ergebnisse einer Expertenkommission der PEG komplettiert und aktualisiert zusammengefasst. Es wurden die aktuelle Resistenzsituation sowie neue Antiinfektiva und Studienergebnisse berücksichtigt.

Schlüsselwörter: Sepsis, Antiinfektiva, Therapie

Einleitung

Die klassische Definition der Sepsis geht auf Schottmüller aus dem Jahre 1914 zurück: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ Spätere Sepsisdefinitionen haben die Erstdefinition Schottmüllers zwar variiert, aber nicht wesentlich verändert.

Nach dem heutigen Kenntnisstand erscheint die mikrobielle Sepsis am besten in der Formulierung von Schuster beschrieben: „Sepsis ist die Gesamtheit der

lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Erreger und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen.“

Diese Definition stützt sich auf die fünf Grundpfeiler des schweren septischen Krankheitsprozesses: Die septische Infektionsquelle als Ausgangspunkt, die Invasion von Mikroorganismen, die Freisetzung ihrer Bestandteile oder Toxine, die Ausschüttung von Mediatoren, Zellfunktionsstörungen und morphologische Destruktion von Zellmembranen und

Konsensus-Konferenz Sepsis der PEG

Die Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie der Sepsis wurden in mehreren Schritten erarbeitet. Organisation und Koordination lagen in den Händen von Klaus-Friedrich Bodmann und Friedrich Vogel.

Am 8./9. September 2000 traf sich die Arbeitsgruppe bestehend aus Dr. Klaus-Friedrich Bodmann, Prof. Dr. Friedrich Vogel, Priv.-Doz. Dr. Dieter Paar und Prof. Dr. Matthias Trautmann zur Erarbeitung eines ersten Entwurfs, der Grundlage der großen Konsensuskonferenz am 20./21. Oktober 2000 in Bensberg war. Teilnehmer: Dr. med. Klaus-Friedrich Bodmann, Hildesheim, Dr. med. Josef Focht, Moers, Dr. med. Andreas Göpfert, Lahr, Dr. med. Beatrice Grabein, Eurasburg, Dr. Norbert Gustke, Hamburg, Dr. med. Matthias Heimesaat, Berlin, Dr. Kora Huber, Hamburg, Prof. Dr. med. Fritz H. Kayser, Zürich, Dr. Michael Kresken, Bonn, Dr. rer. nat. Cordula Lebert, Nürnberg, Dr. Matthias Lieb-scher, Dresden, Dipl.-Biol. Konstanze Machka, München, Priv.-Doz. Dr. med. Dieter Paar, Bonn, Priv.-Doz. Dr. med. Harald Seifert, Köln, Prof. Dr. med. Wolfgang Stille, Frankfurt, Hans-Joachim Stodt, Münster, Dr. rer. nat. Egid Strehl, Freiburg, Dr. med. Helmut Tassler, Dortmund, Prof. Dr. med. Christian Tauchnitz, Leipzig, Prof. Dr. med. Matthias Trautmann, Ulm, Prof. Dr. med. Uwe Ullmann, Kiel, Prof. Dr. med. Friedrich Vogel, Hofheim, Prof. Dr. med. Hannes Wacha, Frankfurt, Dr. med. Rudolf Weiss, Offenbach, Dr. med. Lutz Zabel, Tübingen

Die bei der großen Konsensuskonferenz erarbeitete Fassung wurde nochmals allen Teilnehmern und Vorstandsmitgliedern der PEG zugesandt. Nach Einarbeitung weiterer Anregungen wurden zwei Gutachter hinzugezogen, deren Anregungen in der Endfassung ebenfalls berücksichtigt sind.

Für die Verfasser:

Dr. med. Klaus-Friedrich Bodmann, Medizinische Klinik I, Städtisches Krankenhaus, Weinberg 1, 31134 Hildesheim

Zellstrukturen als Grundlage der Organschädigung und die Multiorganinsuffizienz, als deren klinischer Ausdruck das Multiorganversagen.

Die allgemein anerkannten Kriterien zur Diagnose der Sepsis bestehen aus dem Nachweis einer Infektion und den vier nachfolgenden Kriterien:

1. Fieber über 38 °C oder in seltenen Fällen Hypothermie unter 36 °C
2. Tachypnoe über 20/min oder Hypokapnie mit einem PaCO₂ < 32 mm Hg
3. Tachykardie über 90/min
4. Leukozytose über 12 000 oder Leukopenie unter 4 000/mm³

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

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

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

3. Schwere Sepsis: Hier liegen zusätzlich zur Sepsis Symptome eines Organversagens der Lunge (Hypoxie, respiratorische Azidose), Niere (Oligurie/Anurie, metabolische Azidose), Leber (z. B. Ikterus) und/oder des Herzens (Herzinsuffizienz) vor. Aber auch ZNS, Gastrointestinaltrakt, Knochenmark, Gerinnungs- und Immunsystem können betroffen sein. Aus intensivmedizinischer Sicht wird von einer Sepsis im Gegensatz zur internationalen Konsensempfehlung erst dann gesprochen, wenn Symptome eines zusätzlichen Organversagens bestehen. Auch die vorliegenden Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie beziehen sich auf schwer kranke Patienten mit Organdysfunktion.

4. Septischer Schock: Der septische Schock geht mit anhaltendem Blutdruckabfall trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr einher. Ein therapierefraktärer septischer Schock liegt vor, wenn der Blutdruckabfall länger als eine Stunde dauert und sich durch Flüssigkeitszufuhr

und Einsatz von Vasopressoren nicht beheben lässt.

Die pathophysiologischen Erkenntnisse der vergangenen Jahre zeigen, dass septische Zustandsbilder durch ein kompliziertes Netzwerk pro- und antiinflammatorischer Zytokine bedingt sind. Im Anschluss an die proinflammatorische Phase des SIRS werden vermehrt Zytokine mit antiinflammatorischer Wirkung gebildet. Diese Phase wird als CARS (*compensatory anti-inflammatory response syndrome*) bezeichnet. Oftmals überlappen sich beim Patienten SIRS- und CARS-Phasen, dann wird von einem *mixed antagonistic response syndrome* gesprochen (MARS).

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

Aufgrund der neuen Erkenntnisse zur Zytokin-Pathogenese septischer Zustandsbilder wurden umfangreiche Untersuchungen mit Anti-Zytokin-Behandlungsstrategien der Sepsis durchgeführt. Bisher konnte allerdings in keiner der zahlreichen großen kontrollierten Studien mit Mediatorblockade eine Reduktion der Letalität gezeigt werden. Auch Therapieansätze mit Endotoxin-bindenden Proteinen oder Endotoxin-Antikörpern waren trotz vielversprechender Ansätze bisher nicht in weitem Umfang klinisch erfolgreich. Auch die Gabe von Immunglobulinen kann trotz Hinweisen auf Effektivität in einer Metaanalyse derzeit nicht als gesichert angesehen werden.

Große Hoffnungen wurden ebenfalls in die Gabe von Antithrombin-III als potentem Inhibitor der Fibrinogenierung gesetzt. Aber auch erste Ergebnisse größerer kontrollierter Studien zeigen keinen eindeutigen Vorteil.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die rasche Diagnose der Sepsis (Blutkultur) und eine unverzüglich eingeleitete, effektive antimikrobielle Therapie die entscheidende Bedeutung für das Überleben der Patienten haben.

Standard-Verlaufparameter ist das C-reaktive Protein (CRP). Neue diagnostische Marker septischer Zustandsbilder sind Procalcitonin und Komplementspaltprodukt C3a. Erste Befunde zur Differenzierung der Sepsis-Schweregrade und als Verlaufparameter sind vielversprechend. Bis zur Vorlage großer kon-

trollierter Studien scheint die im Vergleich zur Bestimmung von CRP deutlich teurere routinemäßige Bestimmung von Procalcitonin allerdings noch nicht gerechtfertigt.

Damit eine effektive kalkulierte Therapie im Sinne der Interventionstherapie eingeleitet werden kann, sind Kenntnisse über das Erregerspektrum, die Erregerhäufigkeit je nach Infektionslokalisation und die Resistenzsituation erforderlich.

Mikrobiologie und aktuelle Resistenzsituation

Die aktuellen Empfehlungen zur Blutkulturdiagnostik wurden kürzlich im Rahmen der „MiQ-Richtlinien“ (Qualitätsstandard in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, DGHM) publiziert. Dort finden sich genaue Angaben zum optimalen Zeitpunkt der Entnahme von Blutkulturen, zum Entnahmeort, zur Vorgehensweise bei der Venenpunktion sowie zum Probentransport und zur Verarbeitung mit und ohne automatisches Detektionssystem. Bei der Abnahme von Blutkulturen möglichst vor Beginn der Antibiotikatherapie sind vor allem folgende Punkte zu beachten:

- Auswahl der Punktionsstelle
- Hygienische Händedesinfektion
- Wisch- oder Sprühdesinfektion der Haut auf einem mindestens 5 x 5 cm großen Areal mit alkoholischen Desinfektionsmittel, Einwirkzeit 1 min.
- Zweite Hautdesinfektion von innen nach außen mit sterilem Tupfer
- Anlegen von Einmalhandschuhen
- Keine erneute Palpation der Punktionsstelle
- Venenpunktion und Entnahme von 5 bis 10 ml Blut pro Blutkulturflasche
- Alkoholische Wischdesinfektion des Durchstichstopfens der Blutkulturflaschen
- Trocknung des Desinfektionsmittels abwarten
- Blutkulturflaschen mit jeweils frischer Kanüle beimpfen
- Keine Belüftung der aeroben Flasche vornehmen
- Blutkulturflaschen bis zum Transport ins Labor bei 37 °C lagern

Das aktuelle Spektrum der Sepsis-Erreger und Angaben zum Wandel des Erregerspektrums ergeben sich sowohl aus der MiQ-Richtlinie als auch aus aktuel-

Tab. 1. Erregerspektrum der Sepsis: prozentualer Anteil einzelner Erregerspezies

Spezies	Rosenthal et al., 1993 ¹	Geerdes et al., 1992 ²	Trautmann et al., 1997 ²	Moser et al., 1998 ²
Staphylococcus aureus	20,4	17,4	18,8	15,1
Koagulase-negative Staphylokokken	9,3	9,5	23,9	14,1
Enterokokken	5,5	7,1	7,5	6,1
Streptococcus spp.	12,4	14,1	3,4	13,2
Escherichia coli	23,9	24,2	10,9	13,6
Enterobacter spp.	3,6	3,8	4,8	4,8
Klebsiella spp.	5,4	5,1	4,4	5,8
Pseudomonas aeruginosa	4,2	3,8	4,4	5,0
Stenotrophomonas maltophilia	n.a.	0,3	2,0	1,7
Candida spp.	1,3	3,3	3,8	3,7

¹Blutkulturdaten, ²Klinisch validierte Sepsis

len Übersichten. Bei der Analyse der Daten ist jeweils zu berücksichtigen, dass in einigen Studien lediglich Blutkulturdaten ausgewertet wurden, während in anderen Studien nur Patienten eingeschlossen wurden, bei denen das Vorliegen einer klinischen Sepsis durch Anwendung der CDC-Kriterien oder anderer Sepsis-Kriterien definitiv bestätigt wurde. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über das aktuelle Erregerspektrum der Sepsis aus verschiedenen Studien der 90er Jahre.

Aus diesen Daten ergibt sich, dass grampositive und gramnegative Erreger derzeit etwa gleich häufig vorkommen. Die in einigen Institutionen und Studien festgestellte Zunahme der grampositiven Sepsis-Erreger hängt stark von der Bewertung des Nachweises Koagulase-negativer Staphylokokken in Blutkulturen ab. In der Studie von Trautmann et al. wurde bereits der Nachweis von KNS in einer einzigen Blutkultur im Zusammenhang mit entsprechender klinischer Symptomatik im Sinne einer Sepsis bewertet. Dies entspricht den CDC-Kriterien, die keine differenzierte Bewertung zwischen ein- und mehrmaligem Nachweis bei Koagulase-negativen Staphylokokken vornehmen, wenn intravasale Fremdkörper vorliegen.

Andere Autoren bewerten den Nachweis von KNS nur dann als signifikant, wenn Blutkulturisolat aus zu verschiedenen Zeitpunkten entnommenen Kulturproben vorliegen, die dann jeweils auch noch ein identisches Antibiotogramm aufweisen müssen. Alternativ können die Isolate auch molekularbiologisch typisiert werden.

Die MiQ-Richtlinie stellt fest, dass beim Nachweis von Bakterien der nor-

malen Hautflora, wie Staphylococcus epidermidis oder anderen Koagulase-negativen Staphylokokken, Corynebacterium spp. oder Propionibakterien, die klinische Bedeutung des Befundes fraglich ist, insbesondere wenn diese Erreger in nur einer von mehreren Blutkulturen isoliert werden. Andererseits wird anerkannt, dass die genannten Erreger insbesondere bei immunsupprimierten und hämatologisch-onkologischen Patienten schwere Infektionen hervorrufen können.

Zur aktuellen Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber antimikrobiellen Substanzen in Mitteleuropa liegen die von Kresken et al. zusammengestellten Daten der PEG-Studie vor (Details siehe Anhang Tab. 7 und 8). In dieser Untersuchung wurden die Erreger nicht nach Untersuchungsmaterialien aufgeschlüsselt. Es sind also keine gesonderten Daten von Blutkulturisolaten verfügbar. Dennoch gibt die Studie wertvolle Hinweise zur Entwicklung der Resistenzlage zwischen 1995 und 1998 sowie zum Vergleich der Resistenzsituation auf Allgemein- und Intensivstationen.

Der Vergleich der Resistenzsituation bei Stämmen von Patienten auf Allgemein- und Intensivstationen erbrachte im Großen und Ganzen den Trend zu höheren Resistenzraten auf den Intensivstationen. Beispielsweise lag die MRSA-Rate auf Allgemeinstationen bei 15 % im Vergleich zu 20 % auf Intensivstationen.

Nachdem die Resistenz im Zeitraum zwischen 1990 und 1995 bei vielen Bakterienspezies zum Teil erheblich angestiegen war, kam es zwischen 1995 und 1998 zu keinen wesentlichen Änderungen der Resistenzsituation (siehe Anhang Tab. 8).

Zur Pharmakokinetik und -dynamik

Wie weiter unten beschrieben, sollen Antibiotika bei Sepsis und vor allem bei septischem Schock hoch dosiert werden. Kliniker gehen im Einzelfall weit über die empfohlene Höchstdosis hinaus. Der konkrete Beitrag der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zur richtigen Auswahl und Dosierung eines Antibiotikums bei Vorliegen einer Sepsis und insbesondere bei einem septischen Schock ist gering. Zu wenig verwertbares Material und dann leider oft Widersprüchliches liegt vor.

Das oben beschriebene pathophysiologische Geschehen bei einer Sepsis ist komplex. Es liegen praktisch keine Untersuchungen vor, die sich mit der Anpassung der Dosierung eines Antibiotikums an diese Veränderungen beschäftigen, die ein Patient beim Durchlaufen vom SIRS bis zum septischen Schock erfährt. Der Patient mit Sepsis ist deshalb aus pharmakokinetischer Sicht zunächst so zu behandeln wie andere schwer kranke Patienten. Bei Letzteren hat sich die Dosierung eines Antibiotikums in erster Linie an der *Organfunktion* und am *Körpergewicht* zu orientieren. Die zugelassene Höchstdosis kann aus der Fachinformation entnommen werden, aber gerade bei der Sepsis spielt die Erfahrung des Kliniklers eine wesentliche Rolle.

Ausführlichere Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik findet man lediglich für Gentamicin, und tendenziell scheint man von einem höheren Verteilungsvolumen von Gentamicin bei einer Sepsis ausgehen zu können. Eine solche Veränderung führt zu einer niedri-

Tab. 2. Pharmakodynamik von Antibiotika

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

– = Kein Zusammenhang

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

geren Spitzenkonzentration, was natürlich gerade für Aminoglykoside wegen der Abhängigkeit ihres Effekts vom Peak-zu-MHK-Verhältnis (Tab. 2) zumindest theoretisch von Bedeutung sein könnte. Eine Absicherung der Gentamicin-Dosis durch Drug-Monitoring wurde vorgeschlagen. Niemiec et al. berichteten 1987, dass bis zu 15 mg/kg Gentamicin pro Tag gegeben werden mussten, um Spitzenkonzentrationen von mehr als 5 µg/ml zu erhalten. Damals wurden die

Aminoglykoside natürlich noch mehrmals täglich dosiert.

Inwiefern ein höheres Verteilungsvolumen mit Empfehlungen zu höherer Dosis auch für andere Substanzgruppen abgeleitet werden kann, muss diskutiert werden. Für Substanzgruppen, wie die Beta-Lactame, die aus toxikologischer Sicht zumindest weniger problematisch zu sein scheinen als Aminoglykoside, könnte dies gelten. Ihre Wirkung hängt jedoch nach heutigem Kennt-

nisstand nicht von der Spitzenkonzentration ab.

Ohne weitere Toleranzuntersuchungen wäre beispielsweise eine Erhöhung der derzeit zugelassenen Höchstdosis eines Chinolons, z. B. auf 2,5 g/Tag – was mit der vorher beschriebenen Situation bei Aminoglykosiden vergleichbar wäre – nicht vertretbar.

Nach den Prinzipien der Pharmakodynamik sollte auch die Wirkung eines Chinolons von der Spitzenkonzentration abhängig sein. Aus pharmakokinetischer Sicht könnte die Vorsicht durchaus damit begründet werden, dass der Anteil des Extrazellulärvolumens am Gesamtverteilungsvolumen einzelner Chinolone geringer ist (< 20 %) als bei Aminoglykosiden (~ 100 %) oder Beta-Lactamen (~ 100 %). Bei einer Dosiserhöhung würde man den größten Teil (> 80 %) der Dosis im Intrazellulärraum wiederfinden, was unter Toleranzgesichtspunkten problematisch sein könnte.

So interessant die hier angestellten Überlegungen aus pharmakokinetischer und pathophysiologischer Sicht auch sein

Tab. 3. Pharmakokinetische Charakteristika der parenteralen Antibiotika

	Plasma-spiegel (C _{max} , AUC)*	t _{1/2}	Clearance	Verteilungsvolumen	Fu	Metabolisierungsquote/extrarenale Ausscheidung	C _i /C _E	TS/TR/GFR
Beta-Lactame	Mittel–hoch	Niedrig–mittel	Niedrig–hoch	Niedrig	Mittel–hoch	Niedrig	CI << CE	TS >>> TR
Fluorchinolone	Niedrig	Mittel–lang	Mittel–hoch	Mittel–hoch	Niedrig–hoch	Niedrig–mittel	CI >> CE	TS + TR
Aminoglykoside	Niedrig	Niedrig	Mittel	Niedrig	Hoch	Niedrig	CI << CE	GFR
Tetracycline	Niedrig	Mittel	Mittel	Mittel–hoch	Mittel	Niedrig–mittel	CI > CE	TR > TS
Glykopeptide	Mittel	Mittel–hoch	Niedrig–mittel	Mittel	Hoch	Niedrig	CI + CE	GFR
Parenterale Makrolide	Niedrig	Niedrig–hoch	Mittel–hoch	Mittel–hoch	Niedrig–mittel	Mittel–hoch	CI >> CE	TR
Verschiedene (Clindamycin, Metronidazol)	Niedrig–mittel	Niedrig–mittel	Mittel–hoch	Mittel	Niedrig	Hoch	CI + CE	TR > TS
Einteilung:								
Niedrig	< 10 FE	< 3 h	< 50 ml/min	< 0,3 l/kg	< 10 % der Dosis	< 10 % der Dosis		
Mittel	10–100 FE	3–10 h	50–150 ml/min	0,3–1,5 l/kg	10–50 % der Dosis	10–50 % der Dosis		
Hoch	> 100 FE	> 10 h	> 150 ml/min	> 1,5 l/kg	> 50 % der Dosis	> 50 % der Dosis		

*: Bei therapeutischer Dosis

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

FE: Flächeneinheiten

C_i/C_E: Verteilung einer Substanz zwischen Intrazellulärraum (C_i) und Extrazellulärraum (C_E)

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

Tab. 4. Bei Sepsis eingesetzte parenterale Antiinfektiva (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor)

Gruppe	INN	Handelsnamen® (Beispiele)	Gruppe	INN	Handelsnamen® (Beispiele)
Penicilline			Carbapeneme		
Penicilline	Benzylpenicillin	Penicillin G	Carbapeneme	Imipenem Meropenem	Zienam Meronem
Aminopenicilline/BLI	Amoxicillin/ Clavulansäure Ampicillin/ Sulbactam	Augmentan Unacid	Fluorchinolone		
Acylaminopenicilline	Mezlocillin Piperacillin	Baypen Pipril	Gruppe 2	Ofloxacin Ciprofloxacin	Tarivid Ciprobay
Acylaminopenicillin/ BLI	Piperacillin/ Tazobactam	Tazobac	Gruppe 3	Levofloxacin	Tavanic
Isoxazolylpenicilline (Staphylokokken- Penicilline)	Flucloxacillin Oxacillin	Staphylex Stapenor	Aminoglykoside		
Cephalosporine			Aminoglykoside	Amikacin Gentamicin Netilmicin Tobramycin	Biklin Refobacin Certomycin Gernebcin
Gruppe 1	Cefazolin Cefamandol	Elzogram Mandokef	Weitere		
Gruppe 2	Cefuroxim Cefotiam	Zinacef Spizef	Makrolide	Erythromycin- Lactobionat	Erythromycin
Gruppe 3a	Cefotaxim Ceftriaxon Cefodizim	Claforan Rocephin Opticef	Gykopeptide	Vancomycin Teicoplanin	Vancomycin Targocid
Gruppe 3b	Ceftazidim Cefepim Cefpirom	Fortum Maxipime Cefrom (Österreich)	Clindamycin	Clindamycin	Sobelin
			Streptogramine	Quinupristin/ Dalfopristin Rifampicin Fosfomycin	Synercid Eremfat Fosfocin

mögen, die *Organfunktion* bleibt der entscheidende Parameter für die Dosisierungsanpassung. Da viele Antiinfektiva überwiegend renal ausgeschieden werden, kann eine Anpassung der Dosis über die *Creatinin-Clearance* erfolgen. Für eine reduzierte Leberfunktion gibt es nach wie vor keinen Parameter, mit dem eine Dosisanpassung zuverlässig durchgeführt werden kann. Die Ausscheidungscharakteristika der wichtigsten Substanzgruppen können aus Tabelle 3 entnommen werden.

Für jede Substanzgruppe müssen diese Veränderungen individuell betrachtet werden. Dabei muss jedoch darauf geachtet werden, dass es in jeder Gruppe Substanzen gibt, die nicht den typischen Charakteristika ihrer Substanzgruppe folgen.

Charakterisierung der Antiinfektiva-Gruppen im Rahmen der Sepsis-Therapie

Die Therapie hat aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes prinzipiell parenteral zu erfolgen. Aufgrund der derzeitigen Studienlage kann keine Empfehlung für die orale antibiotische Therapie im Rahmen einer Sequenztherapie gegeben werden. Parenterale Antiinfektiva, die für die Therapie der Sepsis eingesetzt werden, sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Penicilline

Benzylpenicillin (Penicillin G) gilt bei Monoinfektion durch empfindliche Streptokokken und Pneumokokken wegen seiner hohen intrinsischen Aktivität als Mittel der Wahl. Die Resistenzrate der Pneumokokken liegt in Deutschland unter 2 %, die Häufigkeit interme-

diärer Stämme liegt im Mittel bei etwa 5 %. Meningokokken sind gegenüber Benzylpenicillin zu 96 % empfindlich.

Aminopenicilline: Ampicillin und Amoxicillin haben eine relevante hohe Wirksamkeit bei Enterokokken und Listerien. Dabei ist die unterschiedliche Häufigkeit der Ampicillin-Resistenz bei *Enterococcus faecalis* (< 1 %) und *Enterococcus faecium* (> 50 %) zu beachten.

Die Wirksamkeit der Aminopenicilline gegen Beta-Lactamase-bildende Erreger wie *Staphylococcus* spp., *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* ist durch ihre Empfindlichkeit gegen Beta-Lactamasen eingeschränkt. In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (Clavulansäure, Sulbactam) sind sie dagegen auch gegen die Mehrzahl der Beta-Lactamase-produzierenden Stämme sehr gut wirksam.

Acylaminopenicilline: Mezlocillin und Piperacillin zeichnen sich durch eine gute Wirkung gegen Enterokokken, Enterobacteriaceae und *Pseudomonas aeruginosa* (nur Piperacillin) aus. Acylaminopenicilline sind nicht säurestabil und können daher nur parenteral appliziert werden. In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor sind sie auch gegen die Mehrzahl der Beta-Lactamase-produzierenden Stämme wirksam.

Zur Verfügung stehen freie Kombinationen mit Sulbactam oder die fixe Kombination von Tazobactam mit Piperacillin. Aufgrund der aktuellen Literaturdaten (mikrobiologische und pharmakokinetische Daten sowie klinisch dokumentierte Studien) und unter dem Aspekt der Therapiesicherheit ist die Kombination von Tazobactam mit Piperacillin bei septischen Patienten von großem Vorteil.

Isoxazolylpenicilline: Isoxazolylpenicilline besitzen ein schmales Wirkungsspektrum, ihr Einsatzgebiet beschränkt sich auf Infektionen, die durch empfindliche *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken verursacht werden. Oxacillin und Flucloxacillin sind parenteral verfügbar.

Cephalosporine

Die Cephalosporine zeichnen sich im Allgemeinen durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Allergische Reaktionen kommen seltener vor als bei den Penicillinen, eine Kreuzallergie ist jedoch möglich.

Parenterale Cephalosporine werden nach der Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft entsprechend ihrem Wirkungsspektrum in Gruppen eingeteilt.

Cephalosporine Gruppe 1: Das parenterale Cephalosporin der Gruppe 1 (Cefazolin) besitzt eine gute Wirksamkeit gegenüber Streptokokken und Staphylokokken einschließlich Penicillin-resistenter Stämme, aber nur eine schwache gegenüber den meisten gramnegativen Mikroorganismen. Wie alle Cephalosporine ist Cefazolin nicht wirksam gegen Enterokokken.

Cephalosporine Gruppe 2: Parenterale Cephalosporine der Gruppe 2 (Cefuroxim und Cefotiam) zeigen eine deutlich bessere Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Erregern als Cephalosporine der Gruppe 1 bei guter Wirksamkeit gegen

über grampositiven Erregern. Das Spektrum umfasst Streptokokken, einschließlich Pneumokokken, Staphylokokken, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* sowie Klebsiellen, *Proteus mirabilis* und *Escherichia coli*.

Cephalosporine Gruppe 3: Cephalosporine der Gruppe 3 haben eine verbesserte Aktivität im gramnegativen Bereich. Die Aktivität gegen Staphylokokken ist schwächer, gegen Pneumokokken und Streptokokken jedoch gut.

Je nach ihrer Wirksamkeit gegenüber Pseudomonaden können parenterale Cephalosporine der Gruppe 3 in zwei Untergruppen eingeteilt werden. Gruppe 3a zeigt keine, Gruppe 3b eine gute zusätzliche *Pseudomonas*-Wirksamkeit.

Parenteral stehen aus der Gruppe 3a Cefotaxim, Ceftriaxon und Cefodizim zur Verfügung. Cephalosporine der Gruppe 3b sind Ceftazidim, Cefepim und Cefpirom (nur in Österreich). Sie besitzen ein breites Wirkungsspektrum mit zusätzlich guter *Pseudomonas*-Aktivität.

Carbapeneme

Carbapeneme sind Breitspektrum-Antibiotika mit einer guten Wirksamkeit gegenüber grampositiven und gramnegativen Bakterien einschließlich Anaerobiern. Im Handel sind Imipenem und Meropenem.

Fluorchinolone

Die Einteilung der Fluorchinolone erfolgt nach Gruppen auf der Grundlage des Wirkungsspektrums, der Pharmakokinetik und der Indikationen.

Fluorchinolone Gruppe 1: Substanzen der Gruppe 1 sind ausschließlich in oraler Darreichungsform verfügbar und kommen für die Sepsis-Therapie nicht in Betracht.

Fluorchinolone Gruppe 2: Fluorchinolone der Gruppe 2 haben eine gute Wirksamkeit gegen Enterobacteriaceae und *Haemophilus influenzae*, eine schwächere Wirkung gegen Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken sowie Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist unterschiedlich, wobei Ciprofloxacin in vitro am aktivsten ist. Neben Ciprofloxacin sind aus dieser Gruppe Fleroxacin und Ofloxacin parenteral einsetzbar.

Fluorchinolone Gruppe 3: Das Wirkungsspektrum dieser Fluorchinolone unterscheidet sich von dem der Gruppe 2 im Wesentlichen dadurch, dass die Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken einschließlich Pneumokokken höher ist bei vergleichbarer Aktivität gegen gramnegative Erreger. Hinzu kommt die verbesserte Wirksamkeit gegen Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen. Zum klinischen Einsatz kommt aus der Gruppe 3 nur Levofloxacin.

Makrolide

Makrolide besitzen eine gute Wirksamkeit gegenüber Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen. Die Resistenzrate von Pneumokokken gegenüber Makrolid-Antibiotika liegt bei Blutkultur-Isolaten bei bis zu 20%. Erythromycin ist in Deutschland als einziger Vertreter dieser Substanzgruppe parenteral verfügbar; in Österreich und in der Schweiz ist auch Clarithromycin zur intravenösen Applikation zugelassen.

Glykopeptide

Vancomycin und Teicoplanin sind wirksam gegen Staphylokokken (einschließlich Oxacillin-resistenter Stämme), Streptokokken, Enterokokken, Corynebakterien, *Clostridium difficile* und andere grampositive Anaerobier. Bei etwa 10% der KNS ist Teicoplanin nicht wirksam, bei Enterokokken wirkt es bakterizid.

Ihre Verwendung ist indiziert bei Infektionen durch die oben genannten Erreger bei einer Allergie gegen andere mögliche Antiinfektiva, beim Vorliegen Ampicillin-resistenter Enterokokken oder Oxacillin-resistenter Staphylokokken sowie bei mehrfach resistenten Corynebakterien.

Wegen der Gefahr der Selektion Glykopeptid-resistenter Enterokokken und Staphylokokken sollten Glykopeptide restriktiv verwendet werden. Insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten sollte die Therapie durch Drug-Monitoring überwacht werden.

Clindamycin

Clindamycin zeigt eine gute Wirksamkeit gegen Staphylokokken (*Staphylococcus aureus* zu 10%, Koagulase-negative Staphylokokken zu 30% resistent) und Streptokokken, Anaerobier (*Bacteroides fragilis* zu 10 bis 20% resistent), Cory-

Tab. 5. Therapieempfehlungen zur Behandlung der Sepsis bei unbekanntem Erreger (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor, MRSA = Methicillin-resistente Staphylococcus aureus)

Infektionsherd Häufigste Erreger	Nosokomial (+ = schwere Sepsis und/oder Spektrumserweiterung)	Ambulant erworben (+ = schwere Sepsis und/oder Spektrumserweiterung)
Infektionsherd unbekannt		
Staphylococcus aureus	Acylaminopenicillin/BLI ± Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Aminoglykosid	Cephalosporin Gruppe 2/3a ± Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Aminoglykosid
Streptococcus spp. E. coli	Cephalosporin Gruppe 3b ± Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Aminoglykosid	Aminopenicillin/BLI + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Aminoglykosid
Koagulase-negative Staphylokokken	Fluorchinolon Gruppe 2/3 ±	Acylaminopenicillin/BLI ±
Enterokokken	Cephalosporin Gruppe 3b	Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Aminoglykosid
Klebsiellen	Carbapenem ±	
Pseudomonaden	Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Aminoglykosid	
Bei Risikopatienten (Beatmung, vorhergehende Antibiotika-Therapie, großer chirurgischer Eingriff, langer Aufenthalt auf Intensivstation) jeweils in Kombination mit einem Glykopeptid bei hoher Rate an MRSA		
Atemwege		
Streptococcus pneumoniae	Cephalosporin Gruppe 3b + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Aminoglykosid	Cephalosporin Gruppe 2/3 in Kombination mit Makrolid
Haemophilus influenzae		
Staphylococcus aureus	Acylaminopenicillin/BLI + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Aminoglykosid	Acylaminopenicillin/BLI in Kombination mit Makrolid
Enterobacteriaceae		
Anaerobier	Fluorchinolon Gruppe 2/3 +	Fluorchinolon Gruppe 3a/b
Pseudomonaden	Cephalosporin Gruppe 3b Carbapenem ± Aminoglykosid	 Carbapenem in Kombination mit Makrolid (in besonders schweren Fällen)
Harntrakt		
Escherichia coli	Fluorchinolon Gruppe 2/3	Fluorchinolon Gruppe 2/3
Proteus mirabilis	Cephalosporin Gruppe 3a/b	Cephalosporin Gruppe 3a
Pseudomonaden	Acylaminopenicillin/BLI	
Enterobacteriaceae	Carbapenem	
Darm, gynäkol. Organe		
Enterobacteriaceae	Acylaminopenicillin/BLI	Acylaminopenicillin/BLI
Anaerobier	Cephalosporin Gruppe 3a/b + Metronidazol	Cephalosporin Gruppe 3a + Metronidazol
Enterokokken	Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Metronidazol	Carbapenem
Pseudomonaden	Carbapenem	
Gallenwege		
Enterobacteriaceae	Acylaminopenicillin/BLI	Acylaminopenicillin/BLI
Enterokokken	Fluorchinolon Gruppe 2/3 in Kombination mit Aminopenicillin	Fluorchinolon Gruppe 2/3 eventuell in Kombination mit Aminopenicillin
Anaerobier		
Pseudomonaden	Cephalosporin Gruppe 3a in Kombination mit Aminopenicillin	Cephalosporin Gruppe 3a eventuell in Kombination mit Aminopenicillin
Haut/Weichteile		
Streptococcus pyogenes	Cephalosporin Gruppe 3b in Kombination mit Clindamycin	Cephalosporin Gruppe 1/2 in Kombination mit Clindamycin
Staphylococcus aureus		
Anaerobier	Acylaminopenicillin/BLI ± Clindamycin	
Enterobacteriaceae	Fluorchinolon Gruppe 2/3 in Kombination mit Cephalosporin Gruppe 2 oder Clindamycin	
Pseudomonaden	Carbapenem	
Katheter-assoziiert		
Koagulase-negative Staphylokokken	Glykopeptid ± Acylaminopenicillin/BLI oder Cephalosporin Gruppe 3a/b oder Carbapenem	
Staphylococcus aureus		
Gramnegative Stäbchenbakterien		

Tab. 6. Empfehlungen zur gezielten Antibiotika-Therapie der Sepsis bei bekanntem Erreger (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor)

Erreger	Monotherapie	Kombinationstherapie
Staphylococcus aureus	Nach Antibiogramm in Einzelfällen Quinupristin/Dalfopristin	Cephalosporin Gruppe 1/2 + Rifampicin oder Clindamycin oder/und Aminoglykosid (5 Tage) Isoxazolylicillin + Rifampicin oder Clindamycin oder/und Aminoglykosid (5 Tage) Bei MRSA Vancomycin oder Teicoplanin in Kombination mit Rifampicin, Fosfomycin, Fusidinsäure oder Co-trimoxazol (nach Antibiogramm)
Koagulase-negative Staphylokokken	Cephalosporin Gruppe 1/2 Isoxazolylicillin (Nach Antibiogramm Glykopeptid bei MRSE)	Cephalosporin Gruppe 1/2 oder Isoxazolylicillin + Aminoglykosid und/oder Rifampicin (nach Antibiogramm) Glykopeptid ± Rifampicin bei MRSE (Teicoplanin nur nach Antibiogramm) Aminoglykosid oder Rifampicin nach Antibiogramm (Kombinationstherapie bei Endokarditis, infizierten Gefäß- prothesen etc.)
A-Streptokokken	Benzylpenicillin Cephalosporin Gruppe 1/2 (bei Penicillin-Allergie)	Benzylpenicillin + Clindamycin
Pneumokokken	Benzylpenicillin Cephalosporin Gruppe 3a (bei Penicillin-Allergie oder -Resistenz)	Vancomycin + Rifampicin (bei Beta-Lactam-Allergie oder Resistenz gegen Penicilline und Cephalosporine)
Enterococcus faecalis		Aminopenicillin + Aminoglykosid Acylaminopenicillin + Aminoglykosid Bei Penicillin-Allergie Teicoplanin + Aminoglykosid
Enterococcus faecium	Quinupristin/Dalfopristin (nach Antibiogramm)	Aminopenicillin + Aminoglykosid Acylaminopenicillin + Aminoglykosid Teicoplanin + Aminoglykosid
Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis	Cephalosporin Gruppe 3 Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2/3 Carbapenem	
Citrobacter freundii Enterobacter spp. Serratia marcescens	Carbapenem Cephalosporin Gruppe 3b Fluorchinolon Gruppe 2/3 Acylaminopenicillin/BLI	
Pseudomonas aeruginosa		Cephalosporin Gruppe 3b + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Aminoglykosid Acylaminopenicillin/BLI + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Aminoglykosid Carbapenem + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Aminoglykosid Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Pseudomonas-wirksames Beta-Lactam-Antibiotikum
Acinetobacter spp.	Carbapenem Fluorchinolon Gruppe 2/3	
Stenotrophomonas maltophilia Nach Antibiogramm!	Trimethoprim/Sulfonamid Cephalosporin Gruppe 3b Fluorchinolon Gruppe 2/3	

Tab. 6. Empfehlungen zur gezielten Antibiotika-Therapie der Sepsis bei bekanntem Erreger (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor) (Fortsetzung)

Erreger	Monotherapie	Kombinationstherapie
Haemophilus influenzae	Cephalosporin Gruppe 3 Fluorchinolon Gruppe 2/3 (bei Beta-Lactam-Allergie)	
Bacteroides fragilis	Carbapenem Acylaminopenicillin/BLI	Metronidazol + Acylaminopenicillin/BLI oder Cephalosporin Gruppe 3
Clostridium perfringens	Benzylpenicillin Metronidazol (bei Penicillin-Allergie)	

nebakterien und Mycoplasma pneumoniae. Gegen Methicillin-resistente Staphylokokken ist Clindamycin meist nicht wirksam, doch werden sehr große regionale Unterschiede beschrieben. Eine Resistenzentwicklung unter der Therapie ist möglich.

Rifampicin

Rifampicin ist gut wirksam gegen grampositive Bakterien, hier insbesondere Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken. Es ist daher geeignet zur Therapie der Sepsis durch Staphylococcus aureus und Koagulase-negative Staphylokokken in Kombination mit Cephalosporinen der Gruppe 1/2, Isoxazolylpenicillinen und Glykopeptiden.

Aminoglykoside

Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Netilmicin) haben eine geringe therapeutische Breite. Ihr Einsatz erfordert deshalb eine strenge Indikationsstellung und darf nur in Kombination mit einem anderen Antibiotikum (vorzugsweise mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum zur Erzielung synergistischer Effekte) erfolgen. Sie sind unter anderem gut wirksam gegen Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa, hier besonders Tobramycin und Amikacin. Während der Therapie, bei der das Aminoglykosid möglichst nur einmal täglich appliziert wird, sollten regelmäßige Tal Spiegel-Bestimmungen erfolgen. Bei septischen Patienten ist aufgrund des veränderten Verteilungsvolumens initial eine höhere Dosierung erforderlich.

Metronidazol

Metronidazol ist ausschließlich gegen anaerobe Bakterien wirksam, es darf bei septischen Patienten nur im Rahmen

einer Kombinationstherapie eingesetzt werden.

Streptogramine

Die Streptogramin-Kombination Quinupristin/Dalfopristin stellt bei Infektionen durch multiresistente Staphylokokken oder Enterococcus faecium nach vorheriger Austestung eine wichtige Therapieoption dar.

Ausblick

Fluorchinolone der Gruppe 4 besitzen ein ebenso breites Wirkungsspektrum wie die Fluorchinolone der Gruppe 3 und zusätzlich eine verbesserte Aktivität gegen Anaerobier. Derzeit ist in Deutschland kein parenterales Fluorchinolon der Gruppe 4 im Handel. Im Zulassungsverfahren befinden sich Gemifloxacin und Gatifloxacin sowie die parenterale Darreichungsform von Moxifloxacin.

Eine neue Option ist das Antibiotikum Linezolid, ein Oxazolidinon, zur Behandlung von Infektionen durch grampositive Erreger einschließlich solcher mit Multiresistenz.

Therapie-Empfehlungen

Bei fast allen Patienten erfolgt die initiale antimikrobielle Therapie kalkuliert im Sinne der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft 1996 empfohlenen Interventionstherapie. Bei einem Teil der Patienten besteht durch einen Erregernachweis mit Antibiogramm die Möglichkeit, die initial begonnene Interventionstherapie zu modifizieren.

Die initiale Antiinfektiva-Auswahl wird durch eine vermutete Infektionsquelle, die Tatsache, ob eine Infektion ambulant oder nosokomial erworben wurde, die Grunderkrankung und eine

vorbestehende antimikrobielle Therapie beeinflusst.

Tabelle 5 zeigt Therapie-Empfehlungen bei unbekanntem Erreger bezogen auf die Art und Lokalisation der Infektion, Tabelle 6 Therapie-Empfehlungen bei nachgewiesenem Erreger.

Die Vielfalt der in den Tabellen 5 und 6 aufgeführten Therapieoptionen ist erstens durch unterschiedliche Schweregrade des Krankheitsbildes und zweitens durch die Therapiefreiheit des behandelnden Arztes bei nahezu äquipotent wirksamen Antiinfektiva begründet.

Wenn in der Tabelle 6 in der Indikation Sepsis von mikrobiologischer Seite beim Nachweis von Staphylococcus aureus die Möglichkeit einer Monotherapie erwogen wird bzw. beim Nachweis von E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Citrobacter freundii, Enterobacter spp., Serratia marcescens, Acinetobacter spp., Stenotrophomonas maltophilia und Haemophilus influenzae grundsätzlich eine antimikrobielle Monotherapie empfohlen wird, muss aus klinisch-infektologischer Sicht darauf hingewiesen werden, dass bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten initial immer eine Kombinationstherapie durchgeführt werden muss. Dieses entspricht den Therapieempfehlungen der Tabelle 5 für eine schwere Sepsis.

Traditionell sind Aminoglykoside die bevorzugten Kombinationspartner für Beta-Lactam-Antibiotika. Die neue Option, Fluorchinolone als Kombinationspartner für Beta-Lactam-Antibiotika einzusetzen, ist durch pharmakokinetische Vorteile, eine geringere Toxizität und die fehlende Notwendigkeit von regelmäßigen Spiegelbestimmungen trotz höherer direkter Therapiekosten begründet.

In der Indikation Sepsis müssen alle Antiinfektiva parenteral und in hoher Do-

sierung appliziert werden, da weder eine Sequenzialtherapie noch eine Dosisreduktion in dieser Indikation durch Studien belegt sind.

Bei der Sepsis, die von den Atemwegen ausgeht, muss vor allem mit *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, und verschiedenen *Enterobacteriaceae* sowie bei Aspirationspneumonie zusätzlich mit Anaerobiern gerechnet werden. Bei schwer wiegenden Risikosituationen oder bei einer Verweildauer im Krankenhaus von mehr als fünf Tagen ist ferner mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. und *Stenotrophomonas maltophilia* zu rechnen.

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

Ist die Quelle der Darm oder ein gynäkologisches Organ, muss mit folgenden Erregern gerechnet werden: *Enterobacteriaceae*, Anaerobiern, Enterokokken, *Pseudomonaden*, *Staphylococcus aureus*.

Bei einer cholegenen Sepsis nimmt die Erregerbesiedlung in den Gallenwegen und damit die Bakteriämie mit dem Grad der Abflussbehinderung zu. Beim Verschlussikterus werden bei mehr als 75 % der Patienten Erreger im Blut nachgewiesen. Das Spektrum umfasst *Enterobacteriaceae*, Enterokokken und Anaerobier. Bei postoperativen Bakteriämien, cholangitischer Sepsis und subhepatischen Abszessen sowie bei interventio-nellen Eingriffen (ERCP oder endoskopischer Papillotomie) lassen sich weitere gramnegative Problemerreger einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* nachweisen.

Ist die Quelle im Bereich der Haut oder der Weichteile, sind Infektionen durch *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* sowie Mischinfektionen unter zusätzlicher Beteiligung von Non-A-Streptokokken, Anaerobiern, *Enterobacteriaceae* sowie *Pseudomonas aeruginosa* möglich.

Das Erregerspektrum der Katheter-assoziierten Sepsis umfasst Koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, gramnegative Stäbchenbakterien, *Candida* spp., *Corynebacterium jeikeium* sowie Propionibakterien.

Literatur

- Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001090.
- Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet* 1998;351:1501-5.
- Baden LR, Eisenstein BI. Impact of antibiotic resistance on the treatment of gramnegative Sepsis. *Curr Inf Dis Rep* 2000;2:409-16.
- Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Critical Care Clinics* 2000;16:179-92.
- Baxter F. Septic shock. *Can J Anaesth* 1997; 44:59-72.
- Bodmann KF. Antimikrobielle Therapie. In: Schuster HP. Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag, 1996.
- Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARs. *Crit Care Med* 1996;24:1125-8.
- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
- Brunkhorst R, Brunkhorst F. Procalcitonin und C3a: Nützlich zur Prognose und Verlaufsbeurteilung der Sepsis? *Intensivmed* 2000;37:449-51.
- Dellinger RP. Current therapy for sepsis. *Infect Dis Clin North America* 1999;13:495-509.
- Ehrhard I, Sonntag HG. Epidemiologie der Meningokokken-Infektionen. *Mikrobiologie* 1998;8:162-7.
- Fourrier F, Jourdain M, Tournays A. Clinical trial results with antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med* 2000;(S9):S38-43.
- Geerdes HF, et al.: Septicemia in 980 patients at an university hospital in Berlin: prospective studies during four selected years between 1979 and 1989. *Clin Inf Dis* 1992;15:991-1002.
- Horn KD. Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Qjm* 1998;91:265-77.
- Jacobs MR. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: rational antibiotic choices. *Amer J Med* 1999;106:19S-25S; discussion 48S-52S.
- Kresken M, Hafner D, und die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. *Chemotherapie Journal* 2000; 9:51-86.
- Kresken M, Hafner D. Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa. Wichtig über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft „Resistenz“ in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1995. *Chemotherapie J* 1996;5:225-30.
- Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, et al. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med* 2000;28:2209-16.
- MiQ-Richtlinie „Sepsis-Blutkulturdiagnostik“ 1997; 3:1-44. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart-Jena 1997.
- Moser S, Fätkenheuer G, Salzberger B, Seifert H. Die klinische Signifikanz positiver Blutkulturen an einem Universitätsklinikum: eine prospektive Untersuchung zur Mikrobiologie, Epidemiologie und Prognose. 50. Kongress der DGHM, Berlin, 4. bis 9. Oktober 1998.
- Naber K, Adam D, und die Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemotherapie J* 1998;7:66-8.
- Nathwani D, Davey P. Strategies to rationalize sepsis management – a review of 4 years' experience in Dundee. *J Inf* 1998;37 Suppl 1:10-7.
- Niemiec PW, Allo MD, Miller CF. Effect of altered volume of distribution on aminoglycoside levels in patients in surgical intensive care. *Arch Surg* 1987;122:207-11.
- Reed RL. Contemporary issues with bacterial infection in the intensive care unit. *Surgical Clinics of North America* 2000;80:895-909, ix-x.
- Rosenthal EJK: Epidemiologie von Septikämie-Erregern. *Dtsch Med Wochenschr* 1993;118:1269-75.
- Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1914;31:257.
- Scholz H, Naber KG, und die Expertengruppe der PEG. Einteilung der Cephalosporine. *Chemotherapie J* 1999;6:227-30.
- Schuster HP, Werdan K. Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2000.
- Simon D, Trenholme G. Antibiotic selection for patients with septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16:215-31.
- Smith AL. Treatment of septic shock with immunotherapy. *Pharmacotherapy* 1998;18:565-80.
- Steinbrecher E, Sohr D, Nassauer A, Daschner F, et al. Die häufigsten Erreger bei Intensivpatienten mit nosokomialen Infektionen. Ergebnisse des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS). *Chemotherapie J* 2000;9:179-83.
- Trautmann M, et al.: Computergestützte prospektive Erfassung nosokomialer Septikämien in einem Universitätsklinikum. *Hygiene und Medizin* 1997;22:467-73.
- Unertl K. Antimicrobial chemoprophylaxis of pneumonia in intensive care patients. *Chemotherapie J* 1996;5:89-93.
- Vincent JL, Preiser JC. Management of the critically ill patient with severe sepsis. *J Chemother* 1999;11:524-9.
- Vogel F, Stille W, Tauchnitz C, Stolpmann R, et al. Positionspapier zur Antibiotikatherapie in der Klinik. *Chemotherapie J* 1996;5:23-7.
- Vogel F, Naber K, Wacha H, Shah P. Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemotherapie J* 1999;1:3-49.
- Werdan K, Pilz G. Supplemental immune globulins in sepsis: a critical appraisal. *Clin Exp Immunol* 1996;104(SI): 83-90.
- Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-14.
- Wittmann DH, Wittmann-Taylor A. Scope and limitations of antimicrobial therapy of sepsis in surgery. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383(1): 15-25.
- Woltmann A, Hamann L, Ulmer AJ, Gerdes J, Bruch HP, Rietschel ET. Molecular mechanisms of sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 2-10.
- Wood MJ. Chemotherapy for gram-positive nosocomial sepsis. *J Chemother* 1999;11:446-52.
- Zanetti G, Baumgartner JD, Glauser MP. Sepsis and septic shock. *Schweizerische Med Wochenschr* 1997;127:489-99.

Anhang: Tab. 7. Prozentualer Anteil empfindlicher Stämme von *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) und *E. faecalis* auf Allgemein (A)- und Intensivstationen (I) im Untersuchungsjahr 1998 [mod. nach Kresken et al.]

n	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>S. aureus</i>		KNS		<i>E. faecalis</i>	
	A	I	A	I	A	I	A	I	A	I	A	I
	511	113	171	76	500	205	565	145	506	259	469	174
Penicilline												
Penicillin G ^o	–	–	–	–	–	–	23	16	24	10	–	–
Ampicillin	44	32	5	4	–	–	–	–	–	–	97	93
Amoxicillin/ Clavulansäure ^{a)}	54	42	79	79	–	–	–	–	–	–	99	99
Piperacillin	62	50	72	67	80	75	–	–	–	–	–	–
Piperacillin/ Tazobactam ^{a)}	96	89	90	88	81	78	–	–	–	–	–	–
Oxacillin ^{b)}	–	–	–	–	–	–	85	80	49	32	–	–
Cephalosporine												
Cefazolin	91	89	90	84	–	–	–	–	–	–	–	–
Cefuroxim	88	86	87	79	–	–	–	–	–	–	–	–
Cefotaxim	99	98	98	92	–	–	–	–	–	–	–	–
Ceftriaxon	> 99	99	98	92	–	–	–	–	–	–	–	–
Ceftazidim	99	98	98	92	96	94	–	–	–	–	–	–
Cefepim	100	100	99	96	87	89	–	–	–	–	–	–
Carbapeneme												
Imipenem ^{e)}	100	100	99	100	94	93	–	–	–	–	98	98
Meropenem	100	100	100	100	92	90	–	–	–	–	–	–
Aminoglykoside												
Amikacin	96	97	98	92	86	93	62	64	71	55	–	–
Gentamicin	86	87	94	92	52	55	80	68	55	37	81 ^{d)}	75 ^{d)}
Tobramycin	78	79	91	88	82	86	72	63	48	32	–	–
Fluorchinolone												
Ciprofloxacin	93	94	97	96	84	84	83	75	56	46	58	49
Levofloxacin	93	94	99	99	82	82	88	81	61	49	–	–
MLS-Gruppe												
Erythromycin	–	–	–	–	–	–	80	75	48	29	18	21
Clindamycin	–	–	–	–	–	–	89	83	72	52	–	–
Quinupristin/ Dalfopristin	–	–	–	–	–	–	> 99	99	99	99	–	–
Glykopeptide												
Teicoplanin	–	–	–	–	–	–	100	100	94	91	> 99	100
Vancomycin	–	–	–	–	–	–	100	100	100	100	> 99	100
Weitere												
Fusidinsäure	–	–	–	–	–	–	95	94	74	74	–	–
Rifampicin	–	–	–	–	–	–	99	95	94	92	–	–

^{a)} Die Endkonzentration der Beta-Lactamase-Inhibitoren im Testansatz betrug für Clavulansäure konstant 2 mg/l und für Tazobactam konstant 4 mg/l

^{b)} Oxacillin-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis gegenüber allen Beta-Lactam-Antibiotika als resistent gewertet

^{c)} Penicillin-G-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis gegenüber allen Aminopenicillinen, Carboxypenicillinen und Acylaminopenicillinen als resistent gewertet

^{d)} Anteil der Stämme ohne Hochresistenz (MHK ≤ 500 mg/l)

^{e)} Zwischenzeitlich Grenzwert-Änderung bei Imipenem sensibel ≤ 1 mg/l, resistent ≥ 4 mg/l

Anhang:Tab. 8. Prozentualer Anteil empfindlicher Stämme von 5 Enterobacteriaceae-Spezies, *P. aeruginosa*, Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS), *S. aureus* und *E. faecalis* in den Untersuchungsjahren 1995 und 1998 [mod. nach Kresken et al.]

Stämme	Jahr	<i>E. coli</i> 783/783	<i>P. mirabilis</i> 272/262	<i>E. cloacae</i> 270/239	<i>K. pneumoniae</i> 389/275	<i>K. oxytoca</i> 140/144	<i>P. aeruginosa</i> 926/859	KNS 885/843	<i>S. aureus</i> 962/873	<i>E. faecalis</i> 760/757
Penicilline										
Penicillin G ^d	95	–	–	–	–	–	–	16	21	–
	98	–	–	–	–	–	–	20	22	–
Ampicillin	95	46	70	4	1	4	–	–	–	97
	98	43	75	5	4	2	–	–	–	96
Amoxicillin/ Clavulansäure ^{a)}	95	56	86	6	78	83	–	–	–	99
	98	54	91	3	79	77	–	–	–	99
Piperacillin	95	67	87	67	70	81	79	–	–	–
	98	61	93	69	71	67	81	–	–	–
Piperacillin/ Tazobactam ^{a)}	95	97	96	73	92	94	81	–	–	–
	98	95	100	78	90	85	82	–	–	–
Oxacillin ^{b)}	95	–	–	–	–	–	–	44	87	–
	98	–	–	–	–	–	–	46	85	–
Cephalosporine										
Cefazolin	95	91	85	13	89	81	–	–	–	–
	98	91	89	11	89	72	–	–	–	–
Cefuroxim	95	85	93	23	88	86	–	–	–	–
	98	86	97	27	85	80	–	–	–	–
Cefotaxim	95	99	96	69	98	98	–	–	–	–
	98	99	100	71	96	94	–	–	–	–
Ceftriaxon	95	100	97	72	97	96	–	–	–	–
	98	100	100	75	96	91	–	–	–	–
Ceftazidim	95	99	96	74	97	99	93	–	–	–
	98	99	100	76	96	99	96	–	–	–
Cefepim	95	100	97	99	99	99	86	–	–	–
	98	100	100	100	98	97	89	–	–	–
Carbapeneme										
Imipenem ^{f)}	95	99	94	99	98	99	87	–	–	95
	98	100	99	100	100	100	94	–	–	98
Meropenem	95	100	97	100	100	99	95	–	–	–
	98	100	100	99	100	100	93	–	–	–
Aminoglykoside										
Amikacin	95	94	93	99	96	99	84	61	51	–
	98	96	94	97	96	98	89	68	62	–
Gentamicin	95	85	83	94	92	97	48	45	68	83 ^{e)}
	98	85	85	94	94	91	54	52	77	81 ^{e)}
Tobramycin	95	84	83	94	92	97	84	39	71	–
	98	76	80	92	91	90	89	45	71	–
Fluorchinolone										
Ciprofloxacin	95	95	95	98	96	98	83	54	84	32
	98	92	95	96	97	94	86	54	83	56

Anhang: Tab. 8. Prozentualer Anteil empfindlicher Stämme von 5 Enterobacteriaceae-Spezies, *P. aeruginosa*, Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS), *S. aureus* und *E. faecalis* in den Untersuchungsjahren 1995 und 1998 (Fortsetzung)

Stämme	Jahr	<i>E. coli</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>P. aeruginosa</i>	KNS	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>
n (95/98)		783/783	272/262	270/239	389/275	140/144	926/859	885/843	962/873	760/757
MLS-Gruppe										
Erythromycin	95	–	–	–	–	–	–	44	81	18
	98	–	–	–	–	–	–	43	79	17
Clindamycin	95	–	–	–	–	–	–	67	91	–
	98	–	–	–	–	–	–	67	89	–
Quinupristin/ Dalfopristin	95	–	–	–	–	–	–	97	97	–
	98	–	–	–	–	–	–	99	>99	–
Glykopeptide										
Teicoplanin	95	–	–	–	–	–	–	92	100	100
	98	–	–	–	–	–	–	93	100	100
Vancomycin	95	–	–	–	–	–	–	99	99 ^{d)}	100
	98	–	–	–	–	–	–	100	100	100
Weitere										
Fusidinsäure	95	–	–	–	–	–	–	76	94	–
	98	–	–	–	–	–	–	74	95	–
Rifampicin	95	–	–	–	–	–	–	92	96	–
	98	–	–	–	–	–	–	94	98	–

^{a)}Die Endkonzentration der Beta-Lactamase-Inhibitoren im Testansatz betrug für Clavulansäure konstant 2 mg/l und für Tazobactam konstant 4 mg/l

^{b)}Oxacillin-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis gegenüber allen Beta-Lactam-Antibiotika als resistent gewertet

^{c)}Penicillin-G-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis gegenüber allen Aminopenicillinen, Carboxypenicillinen und Acylaminopenicillinen als resistent gewertet

^{d)}Weil eine Nachtestung der „Vancomycin-resistenten“ *S. aureus*-Stämme nicht möglich war, ist nicht auszuschließen, dass es sich bei den Isolaten um Stämme einer anderen Staphylokokken-Spezies handelt

^{e)}Anteil der Stämme ohne Hochresistenz (MHK ≤ 500 mg/l)

^{f)}Zwischenzeitlich Grenzwert-Änderung bei Imipenem sensibel ≤ 1 mg/l, resistent ≥ 4 mg/l

